

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Gegenüberstellung der Erfolgsraten  
zwischen Aortenklappenstenosesubtypen  
nach Aortenklappenvalvuloplastie  
als mögliches Überbrückungsverfahren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Anna Christina Wimmer  
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Albert

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Piayda K, Wimmer AC, Veulemans V, Afzal S, Sievert H, Gafoor S, et al. Balloon Valvuloplasty Followed by Transcatheter Aortic Valve Implantation as a Staged Procedure in Patients With Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2018;30(12):437-42.

Piayda K, Wimmer AC, Sievert H, Hellhammer K, Afzal S, Veulemans V, et al. Contemporary use of balloon aortic valvuloplasty and evaluation of its success in different hemodynamic entities of severe aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(1):E121-E9.

Piayda K, Wimmer A, Sievert H, Hellhammer K, Afzal S, Veulemans V, et al. Use and success evaluation of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in different hemodynamic entities of severe aortic stenosis in the TAVR era. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement\_2):ehaa946.1934.

# Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist das am häufigsten auftretende Herzklappenvitium in der westlichen Welt. Als therapeutische Option stehen der chirurgische Aortenklappenersatz, die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und die Aortenklappensprengung (BAV) zur Verfügung. Die BAV ist hierbei aufgrund rascher Restenosierung nicht als kuratives Verfahren anzusehen. Durch die BAV können jedoch auch Hochrisikopatienten und Patienten mit für eine TAVI temporären Kontraindikationen behandelt und somit einer definitiven Therapie zugeführt werden.

Seit 2017 wird nach den Leitlinien der European Society of Cardiology die schwere Aortenklappenstenose in verschiedene Flussprofile eingeteilt. Hierbei erfolgt in Abhängigkeit von den Flussgradienten über der Aortenklappe eine Unterteilung in Low-Gradient- (LG-AS) und High-Gradient-Aortenklappenstenose (HG-AS). Bei Vorliegen einer LG-AS kann in der Regel eine weitere Subtypisierung mittels Ejektionsfraktion in classical-Low-Flow-Low-Gradient- (cLFLG-AS) und paradoxical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenklappenstenose (pLFLG-AS) stattfinden.

In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob die Flussprofile in unterschiedlichem Maß von den erwähnten Interventionen profitieren. Hieraus geht hervor, dass der chirurgische Klappenersatz höhere Erfolgsraten bei HG-AS Patienten zeigt als bei Patienten mit cLFLG-AS und pLFLG-AS. Die TAVI ergab vergleichbare Erfolgs- und Komplikationsraten in allen Flussprofilen. Ob die Langzeitmortalität der Flussprofile sich nach TAVI unterscheidet, ist nach aktueller Studienlage nicht klar zu beantworten. Studien zur BAV mit Differenzierung in die beschriebenen Flussprofile liegen bislang nicht vor.

Ziel der Arbeit ist es zu ermitteln, ob die Erfolgsraten durch BAV bzw. BAV + TAVI sich in den verschiedenen Flussprofilen voneinander unterscheiden. Als Hypothese wurde angenommen, dass die HG-AS stärker von den Interventionen profitiert als die anderen Flussprofile. In dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden Daten von 174 Patienten analysiert, die zwischen 2008 und 2018 eine BAV bzw. BAV + TAVI in der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Die prä-, inter- und postprozeduralen Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten gewonnen und durch Daten von externen Krankenhäusern, Praxen und Standesämtern erweitert.

In der Auswertung ergab sich, dass die Studienpopulation insgesamt mehr Risikofaktoren und Vorerkrankungen aufwies als in vergleichbarer Literatur. Die cLFLG-AS zeigte, auch im Vergleich zu den anderen Flussprofilen, eine höhere Rate an Vorerkrankungen. Dennoch konnte die Hämodynamik sowohl durch die BAV als auch durch die TAVI in allen Gruppen signifikant verbessert werden. Es ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede bei den Komplikationsraten. Der Vergleich zwischen den Flussprofilen ergab nach BAV bzw. BAV + TAVI keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit nach einem Jahr.

Unsere Studienpopulation war im Gegensatz zu Vergleichsstudien nicht für eine primäre TAVI geeignet, was den vom Flussprofil unabhängigen schlechteren Gesundheitszustand erklärt. Die BAV zeigte sich in dieser Population als ein geeignetes Verfahren, um Patienten aller Flussprofile hämodynamisch zu stabilisieren. Nichtsdestotrotz ist eine Folgeintervention mit TAVI anzustreben, um eine geringere Ein-Jahresmortalität im Vergleich zur alleinigen BAV zu erreichen.

## Summary

Aortic valve stenosis is the most common heart valve condition in the Western world. Therapeutic options include surgical aortic valve replacement, transcatheter aortic valve implantation (TAVI), and balloon aortic valvuloplasty (BAV). BAV is not considered a curative procedure due to rapid restenosis. However, BAV can treat high-risk patients and patients with temporary contraindications to TAVI and thus provide definitive therapy.

Since 2017, severe aortic valve stenosis is classified into different flow profiles according to the guidelines of the European Society of Cardiology. Depending on the flow gradients across the aortic valve, it is divided into low-gradient (LG-AS) and high-gradient aortic valve stenosis (HG-AS). In the case of LG-AS, further subtyping by ejection fraction into classical-low-flow-low-gradient (cLFLG-AS) and paradoxical-low-flow-low-gradient aortic valve stenosis (pLFLG-AS) can be applied.

Numerous studies have investigated whether the different flow profiles benefit from the aforementioned interventions to different degrees. They indicate that surgical valve replacement shows higher success rates in HG-AS patients than in patients with cLFLG-AS and pLFLG-AS. TAVI showed comparable success and complication rates in all flow profiles. Whether long-term mortality differs between flow profiles after TAVI cannot be clearly answered based on current studies. Studies on BAV with differentiation into the described flow profiles are not yet available.

The aim of this work is to determine whether the success rates by BAV or BAV + TAVI differ in different flow profiles. It was hypothesized that HG-AS would benefit more from the interventions than other flow profiles. In this clinical retrospective study, data from 174 patients who received BAV or BAV + TAVI in the Department of Cardiology at the University Hospital Düsseldorf between 2008 and 2018 were analyzed. Pre-, inter-, and postprocedural data were obtained from electronic patient records and augmented with data from external hospitals, outpatient visits and registries.

The analysis revealed that the study population had more risk factors and pre-existing comorbidities overall than in comparable literature. The cLFLG-AS also showed a higher rate of pre-existing disease compared with the other flow profiles. Nevertheless, hemodynamics were significantly improved by both BAV and TAVI in all groups. There were no significant differences in complication rates. A comparison between flow profiles after BAV or BAV + TAVI showed no significant difference in survival at one year.

In contrast to comparative studies, our study population was not suitable for primary TAVI, which explains the poorer health status independent of flow profile. In this population, BAV was shown to be an appropriate procedure to hemodynamically stabilize patients of all flow profiles. Nonetheless, follow-up intervention with TAVI should be sought to achieve lower one-year mortality in comparison to a single BAV intervention.

# Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass	HZV	Herzzeitvolumen
aHT	arterielle Hypertonie	ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
AI	Aortenklappeninsuffizienz	KHK	koronare Herzkrankheit
AK	Aortenklappe	KÖF	Klappenöffnungsfläche in cm <sup>2</sup>
ANS	akute Nierenschädigung	LG-AS	Low-Gradient-Aortenstenose
AS	Aortenklappenstenose	LV	linker Ventrikel
BAV	Ballonaortoavuloplastie	LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
BMI	Body-Mass-Index in kg/m <sup>2</sup>	MI	Mitralklappeninsuffizienz
BSA	Body-Surface-Area in m <sup>2</sup>	MSCT	Mehrschicht-Computertomografie
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
CCS	Canadian Cardiovascular Society	NYHA	New York Heart Association
CI	Cardiac-Index in l/min/m <sup>2</sup>	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
cLFLG-AS	classical-Low-Flow-Low- Gradient-Aortenstenose	PCI	perkutane koronare Intervention
CO	Cardiac Output in l/min	pLFLG-AS	paradoxical-Low-Flow-Low-Gradient- Aortenstenose
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	Pmax	maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe in mmHg
CWD	Continuous-Wave-Doppler	Pmean	mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe in mmHg
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie	proBNP	Pro-Brain-Natriuretic-Peptide in pg/ml
DM	Diabetes Mellitus	PVL	paravalvuläres Leck

EF	Ejektionsfraktion	SAVR	chirurgischer Aortenklappenersatz
ES I	EuroSCORE I	SM	Schrittmacher
ESII	EuroSCORE II	SV	Schlagvolumen in ml
ESC	European Society of Cardiology	SVI	Schlagvolumenindex in ml/m <sup>2</sup>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min	TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
Hb	Hämoglobin in g/dl	VARC2-Kriterien	Valve-Academic-Research-Consortium-2-Kriterien
HG-AS	High-Gradient-Aortenstenose	VHF	Vorhofflimmern
HLP	Hyperlipoproteinämie	Vmax	maximale maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit in m/s

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Aortenklappenstenose	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Pathophysiologie	2
1.1.3 Allgemeine Diagnostik	3
1.1.4 Subtypisierung der Aortenstenose in verschiedene Flussprofile	5
1.2 Therapeutische Optionen	7
1.2.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz	7
1.2.2 Ballonaortoavulvoplastie	8
1.2.3 Transkatheter-Aortenklappenimplantation	9
1.2.4 Bedeutung der BAV im TAVI-Zeitalter	10
1.2.5 Therapiewahl	11
1.2.6 Therapiewahl unter Berücksichtigung der Flussprofile	12
1.3 Ziele der Arbeit	13
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 Studienaufbau	15
2.2 Patientenkollektiv	17
2.3 Datenerhebung	18
2.3.1 Echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe und Ermittlung hämodynamischer Parameter	22
2.3.2 Bestimmung des Flussprofiles der AS im Patientenkollektiv	23
2.4 Statistische Auswertung	24
2.5 Ethikvotum	25
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1 <i>Baseline</i> -Parameter	26
3.1.1 Demographische Daten und Versorgungsart	26
3.1.2 Patientencharakteristika	27
3.1.3 Klassifikationen und Risikoscores	30
3.1.4 Präinterventionelle Laborparameter	32
3.2 BAV-Intervention: Indikationen, Ergebnisse und Komplikationen	32
3.2.1 Zugrunde liegende Indikationen für die BAV	32

3.2.2	Hämodynamische Parameter vor der BAV-Intervention	33
3.2.3	Hämodynamische Parameter nach der BAV-Intervention	36
3.2.4	Prozedurale Daten	40
3.2.5	Komplikationen bei den BAV-Interventionen	40
3.3	TAVI: Ergebnisse und Komplikationen	41
3.3.1	Hämodynamische Parameter nach der TAVI-Intervention	41
3.3.2	Prozedurale Daten	44
3.3.3	Komplikationen bei der TAVI-Intervention	45
3.4	SAVR: Ergebnisse und Komplikationen	46
3.5	Überlebenszeitanalyse	47
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1	Patientenkollektiv und <i>Baseline</i> -Parameter	53
4.2	Ergebnisse der BAV- und TAVI-Intervention	54
4.2.1	Hämodynamik vor der BAV	54
4.2.2	Veränderungen der Hämodynamik durch die BAV	55
4.2.3	Veränderungen der Hämodynamik durch die TAVI	56
4.3	Komplikationen bei der BAV und TAVI	57
4.3.1	Komplikationen im Rahmen der BAV	58
4.3.2	Komplikationen im Rahmen der TAVI	58
4.4	Überlebensdaten nach einem Jahr	59
4.5	Prädiktoren für den Tod nach einem Jahr	61
4.6	Limitationen	62
4.7	Schlussfolgerung	64
<b>5</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>65</b>

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Schweregrade bei AS	4
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht über die sekundären Endpunkte, modifiziert nach den VARC2-Kriterien	15
<b>Tabelle 3:</b> Alter, Geschlecht und Versorgungsart der Patienten	27
<b>Tabelle 4:</b> Patientencharakteristika mit Risikofaktoren	28
<b>Tabelle 5:</b> Vorerkrankungen	29
<b>Tabelle 6:</b> Medikamente vor Intervention	30
<b>Tabelle 7:</b> NYHA-Stadien nach Flussprofilen	30
<b>Tabelle 8:</b> CCS-Stadien nach Flussprofilen	31
<b>Tabelle 9:</b> EuroScore I und EuroScore II nach Flussprofilen	31
<b>Tabelle 10:</b> Präinterventionelle Laborparameter nach Flussprofilen	32
<b>Tabelle 11:</b> Interventionsgründe für die BAV	33
<b>Tabelle 12:</b> Hämodynamische Parameter vor der BAV	34
<b>Tabelle 13:</b> Ejektionsfraktion vor der BAV	35
<b>Tabelle 14:</b> Vitien vor der BAV	35
<b>Tabelle 15:</b> Echokardiographische Parameter nach der BAV	36
<b>Tabelle 16:</b> Ejektionsfraktion nach der BAV	36
<b>Tabelle 17:</b> Interventionserfolg, prozedurale Daten und Liegedauer bei der BAV	40
<b>Tabelle 18:</b> Komplikationen nach BAV	41
<b>Tabelle 19:</b> Echokardiographische Parameter nach der TAVI	42
<b>Tabelle 20:</b> Ejektionsfraktion nach der TAVI	42
<b>Tabelle 21:</b> Interventionserfolg, prozedurale Daten und Liegedauer bei der TAVI	45
<b>Tabelle 22:</b> Komplikationen nach der TAVI	46
<b>Tabelle 23:</b> Operationserfolg und Liegedauer des SAVR	46
<b>Tabelle 24:</b> Echokardiographische Parameter nach dem SAVR	47
<b>Tabelle 25:</b> Komplikationen nach dem SAVR	47

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ätiologie der Aortenklappenstenose	1
<b>Abbildung 2:</b> Bestimmung des mittleren Gradienten und des <i>Peak-to-peak</i> -Gradienten mittels Linksherzkatheter	5
<b>Abbildung 3:</b> Subtypisierung der hochgradigen Aortenklappenstenose	6
<b>Abbildung 4:</b> Fluoroskopische Darstellung der Aortenklappen-Erweiterung mittels BAV	9
<b>Abbildung 5:</b> Flussdiagramm des Patientenkollektives	17
<b>Abbildung 6:</b> Einteilung der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose in verschiedene Flussprofile	24
<b>Abbildung 7:</b> Echokardiographische Messwerte der Patienten vor und nach der BAV	37
<b>Abbildung 8:</b> Echokardiographische Messwerte der Patienten vor und nach der TAVI	43
<b>Abbildung 9:</b> Ein-Jahres-Überleben der Flussprofile im Vergleich zwischen alleiniger BAV und BAV + TAVI	48
<b>Abbildung 10:</b> Ein-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine alleinige BAV durchgeführt wurde	50
<b>Abbildung 11:</b> Ein-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine BAV + TAVI durchgeführt wurde	51

# 1 Einleitung

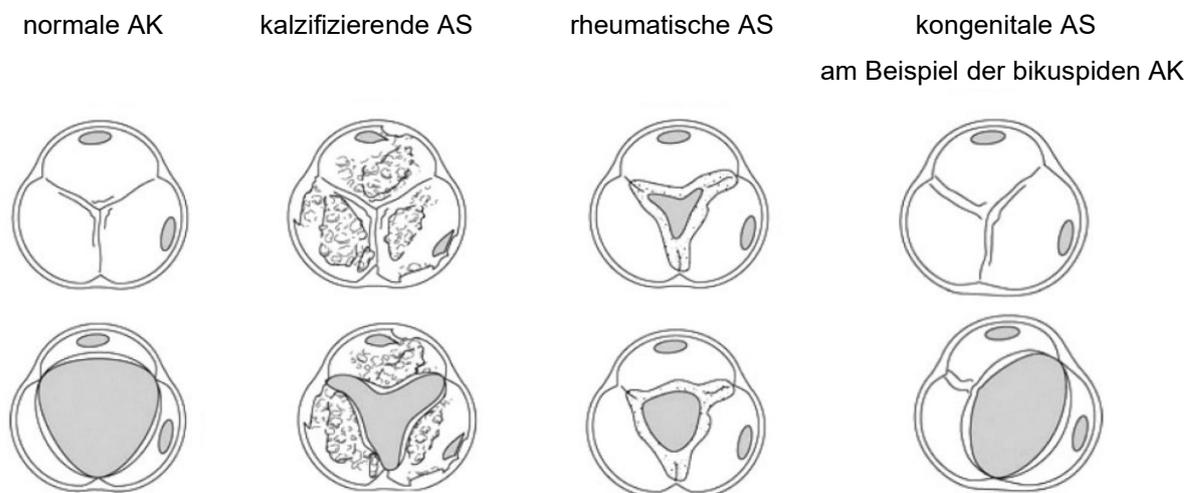
## 1.1 Aortenklappenstenose

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In der westlichen Welt ist die Aortenklappenstenose (AS) mit einem Anteil von 43% das am häufigsten auftretende Klappenvitium. Die Prävalenz liegt bei  $\geq 3\%$  und nimmt mit dem Alter zu. Aufgrund einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft ist mit einem weiteren Anstieg der Fallzahlen zu rechnen (1, 2).

Die wichtigste Ursache ist die Kalzifizierung der Aortenklappe (AK), die mit einer Inflammation, Verdickung und Dysfunktion der Segel einhergeht (3).

Weitere mögliche Ursachen sind die rheumatische und kongenitale AS, denen im Vergleich zur kalzifizierenden Form aber nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt (1, 4). Die unterschiedlichen Ätiologien der AS sind in Abb. 1 dargestellt.



**Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose** (modifiziert nach Baumgartner et al. 2017 (4))

Die häufigste Ursache in Industrieländern ist eine Kalzifizierung der AK, die eine Verdickung und Versteifung der Segel bedingt. Aufgrund einer ungünstigeren Hämodynamik kommt es bei der bikuspiden Klappe oft zu einem früheren Einsetzen kalzifizierender Prozesse. Ebenfalls kann das rheumatische Fieber über Verklebungen der Kommissuren eine Stenosierung der AK hervorrufen.

AK = Aortenklappe; AS = Aortenklappenstenose

## 1.1.2 Pathophysiologie

Unter nicht obstruktiven Bedingungen liegt die Klappenöffnungsfläche (KÖF) der AK bei  $2,6 - 3,5 \text{ cm}^2$  und der mittlere systolische Druckgradient ( $P_{\text{mean}}$ ) über der Klappe, also zwischen dem linken Ventrikel (LV) und der Aorta, bei 2 mmHg. Hämodynamische Auswirkungen der AS sind erst bei einer KÖF von  $<1,5 \text{ cm}^2$  zu erwarten, eine entsprechende Symptomatik sogar erst ab  $<1 \text{ cm}^2$  (1). Durch die Obstruktion der AK kommt es zu einem Anstieg der Druckgradienten über der Klappe und zur Druckbelastung des LV. Bei länger bestehender Obstruktion entwickelt sich eine konzentrische Hypertrophie des LV, um die Wandspannung (=Nachlast) kompensatorisch zu senken. Kontraktilität und Herzzeitvolumen (HZV) können so über Jahre aufrechterhalten werden (1, 3). Allerdings beeinflusst die Hypertrophie sowohl den koronaren Fluss als auch die diastolische Funktionalität und geht mit einer erhöhten Mortalität einher (5).

Durch die LV-Hypertrophie steigt der O<sub>2</sub>-Bedarf bei gleichzeitig herabgesetzter koronarer Reserve, verringerter Kapillarisation des hypertrophen Myokards und, bedingt durch die erhöhten Füllungsdrücke, reduziertem endokardialen Blutfluss. Folge davon können pektanginöse Beschwerden sein. Der beschriebene Mechanismus ist jedoch nicht vollständig geklärt. Zwar korrelieren die pektanginösen Beschwerden mit dem Grad der Obstruktion, jedoch nicht mit dem Ausmaß der Hypertrophie bzw. der Einschränkung der koronaren Flussreserve (5, 6).

Bei Vorliegen einer erhöhten Wanddicke ist die Phase der aktiven Relaxation in der Diastole verlängert und geht mit einer Verkürzung der Phase der passiven Füllung, also des Übertritts des Blutes vom Atrium in den Ventrikel, einher. Ein Zusammenspiel von verzögerter Calciumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum und intermittierender Ischämie infolge der eingeschränkten Flussreserve dient hierbei als Erklärungsansatz. Zudem sind höhere Drücke notwendig, um bei verringerter *Compliance* des LV ein gleichbleibendes enddiastolisches Volumen zu erzielen. Insgesamt kommt es zu einer diastolischen Dysfunktion und erhöhten pulmonalkapillären Drücken, welche die Symptomatik von Dyspnoe erklären (3, 5, 7, 8).

Zum Auftreten von Synkopen bei Patienten mit AS gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Eine Theorie ist, dass es unter Belastung zu einem

Blutdruckabfall kommt, hervorgerufen durch einen physiologischen Abfall des peripheren Widerstandes in Kombination mit einem nicht adäquat steigerungsfähigen HZV bei AS. Auch eine reflektorische Vasodilatation, ausgelöst durch Aktivierung von Barorezeptoren im LV bei erhöhten Drücken unter Belastung, wird diskutiert. Weiterhin können Rhythmusstörungen zu Synkopen führen (1, 5). Im Verlauf der AS ist eine Dekompensation möglich mit einem Abfall des HZV und der Ejektionsfraktion (EF), sowie Linksherzversagen (3, 5). Im Gegensatz zu asymptomatischen Patienten, die eine günstige Prognose aufweisen, liegt die Mortalitätsrate bei Patienten mit Symptomen ohne Behandlung bei 25% pro Jahr (5).

### 1.1.3 Allgemeine Diagnostik

Anamnestisch sollte bei Verdacht auf AS nach Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und Schwindel sowie Zeichen einer Linksherzinsuffizienz gefragt werden. Bei der Auskultation ist ein spindelförmiges Systolikum mit *Punctum Maximum* im 2. Inter-costalraum rechts parasternal mit Weiterleitung in die Karotiden typisch (3).

Im Elektrokardiogramm können Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie sowie unspezifische ST-Senkungen und T-Negativierungen hinweisend auf eine AS sein. Durch die Befunde im Elektrokardiogramm kann nicht auf den Grad der Obstruktion rückgeschlossen werden und auch der Ausschluss einer Obstruktion ist bei fehlenden Linksherzhypertrophiezeichen nicht möglich (3, 5).

Im Röntgen-Thorax kann evtl. eine Verkalkung der Klappe dargestellt werden. Linksherzverbreiterung und Zeichen einer Lungenstauung treten erst bei Dekompensation der AS auf (1, 5).

Die Echokardiographie stellt die nicht-invasive Diagnostik der Wahl dar, um die Morphologie der Klappe, den Grad der Stenose und der Kalzifizierung, die LV-Größe und -Funktionalität wie auch die Hämodynamik und die Begleitvitien beurteilen zu können. Daneben sind aber noch andere Faktoren, besonders die Klinik des Patienten, für eine vollständige Einschätzung der Schwere der Erkrankung und für das weitere therapeutische Vorgehen notwendig (4, 9).

Bei allen Patienten mit AS sollten die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), die Druckgradienten und die KÖF bestimmt werden (4, 10). Einen Überblick zu dieser Einteilung liefert Tabelle 1.

V<sub>max</sub> ist die höchste direkt mittels *continuous-wave-Doppler* (CWD) gemessene Flussgeschwindigkeit über der AK und stellt einen wichtigen Prädiktor für das klinische Ergebnis des Patienten dar. Bei zunehmender Stenose nimmt die V<sub>max</sub> zu. Aus demselben Signal wird mit vereinfachter Bernoulli-Gleichung der maximale Druckgradient (P<sub>max</sub>) errechnet und der P<sub>mean</sub> durch Mittelwertbildung der Gradienten während der Austreibungsphase.

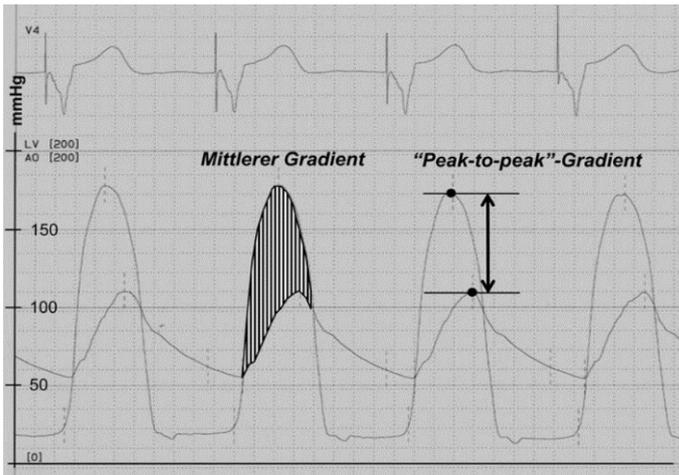
Die KÖF kann mittels Kontinuitätsgleichung berechnet werden. Dazu muss die Flussgeschwindigkeit über der AK mittels CWD ermittelt werden, der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und die Flussgeschwindigkeit im LVOT mittels *Pulsed-Wave-Doppler*. Im Gegensatz zu den Druckgradienten ist die Bestimmung der KÖF relativ unabhängig vom Fluss (4, 9).

**Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade bei AS** (modifiziert nach Baumgartner et al. 2017 (4))

	Leichtgradig	Mittelgradig	Schwer
<b>V<sub>max</sub> (m/s)</b>	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	≥ 4,0
<b>P<sub>mean</sub> (mmHg)</b>	<20	20 - 40	≥ 40
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	>1,5	1,0 -1,5	<1,0

V<sub>max</sub> = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit, P<sub>mean</sub> = mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, KÖF = Klappenöffnungsfläche

Weiterhin kann ein Linksherzkatheter als invasives Verfahren zur Beurteilung der AS hilfreich sein, gehört aber nicht zur Routinediagnostik. Anwendung findet es bei unzureichender Qualität der nicht-invasiven Diagnostik oder bei Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und Befunden der nichtinvasiven Diagnostik (1, 2, 10). Gemessen werden kann so die KÖF, der *Peak-to-peak-Gradient* und der mittlere Gradient. Der *Peak-to-peak-Gradient* zeigt die Druckdifferenz zwischen den systolischen Maximaldrücken im LV und der Aorta auf. Der mittlere Gradient gibt das Integral zwischen den Druckkurven von der Aorta und dem LV an und entspricht P<sub>mean</sub> in der Echokardiographie. Eine Veranschaulichung der Messungen ist Abb. 2 zu entnehmen. Wie in der Echokardiographie sind auch im Herzkatheter die Druckgradienten von der Hämodynamik abhängig. So kann eine verminderte LV-Funktion mit geringem Schlagvolumen (SV) trotz hochgradiger Stenose zu niedrigen Gradienten führen (1). Das HZV kann über Thermodilution oder Sauerstoffsättigung bestimmt werden (9).



**Abb. 2: Bestimmung des mittleren Gradienten und des *Peak-to-peak*-Gradienten mittels Linksherzkatheter (9).**

Dargestellt sind die invasiv gemessenen Druckkurven in der Aorta und im LV. Über Subtraktion der maximalen Drücke lässt sich der *Peak-to-peak*-Gradient bestimmen. Der mittlere Gradient kann über die Bildung des Integrals zwischen den Druckkurven berechnet werden.

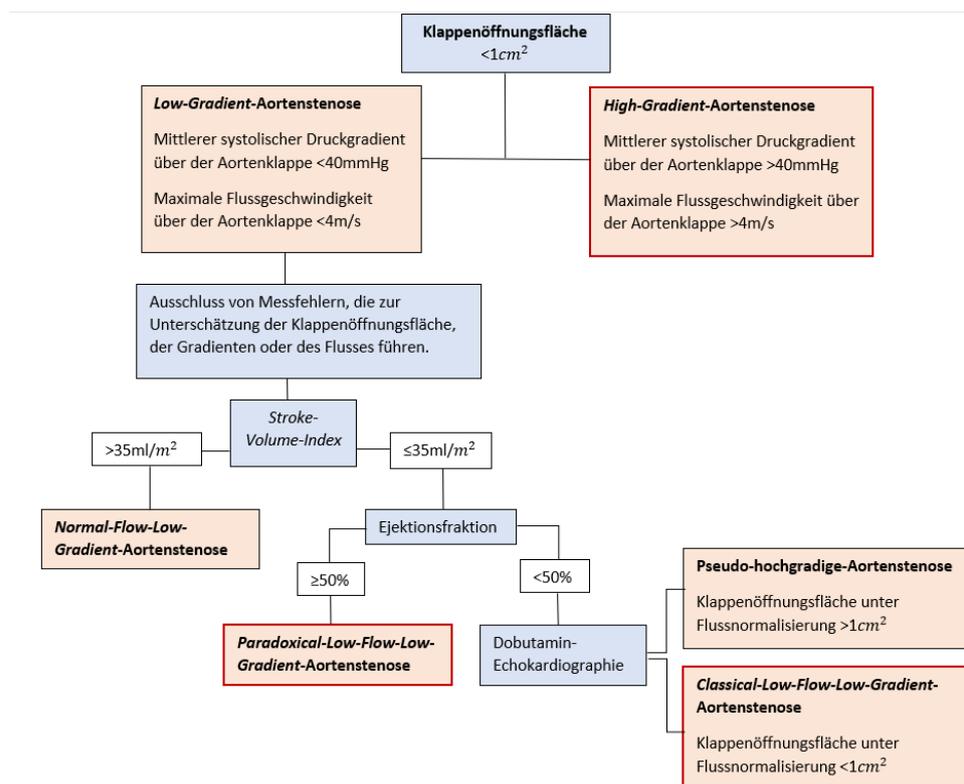
Die Mehrschicht-Computertomografie (MSCT) erlaubt nicht nur eine Beurteilung der AS, sondern auch des Kalzifizierungsgrades der Klappe und weiterer anatomischer Merkmale (2).

### 1.1.4 Subtypisierung der Aortenstenose in verschiedene Flussprofile

2017 wurde mit dem *Update* der Leitlinien der *European-Society-of-Cardiology* (ESC) zum Management von Herzklappenerkrankungen (2) eine Unterteilung der schweren AS in verschiedene Flussprofile eingeführt.

Wenn in der Echokardiographie eine KÖF von  $<1\text{cm}^2$  festgestellt wird, spricht man von einer hochgradigen AS, die man anhand von  $P_{\text{mean}}$  und  $V_{\text{max}}$  in *Low-Gradient-AS* (LG-AS) und *High-Gradient-AS* (HG-AS) unterteilen kann. Bei Vorliegen einer HG-AS ist keine nähere Betrachtung der EF und des Flusses notwendig, da eine hochgradige Stenose wahrscheinlich ist. Bei Patienten mit einer LG-AS sollten Messfehler ausgeschlossen werden und im nächsten Schritt der Fluss mittels Schlagvolumen-Index (SVI) bestimmt werden. Bei normalem Fluss ( $>35\text{ ml/m}^2$ ) liegt eine *Normal-Flow-Low-Gradient-AS* vor, die mit einer moderaten

AS einhergeht (2, 11, 12). Bei niedrigem Fluss ( $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) sollte die EF ermittelt werden. Liegt eine EF  $\geq 50\%$  vor, spricht man von einer *paradoxical-Low-Flow-Low-Gradient-AS* (pLFLG-AS). Für die Diagnose einer pLFLG-AS sprechen zudem u.a. ein hoher Calcium-Score im MSCT, die Bestätigung des niedrigen Flusses mit 3D-transösophagealer-Echokardiografie oder mit MSCT, ein Patientenalter  $>70$  Jahre und eine LV-Hypertrophie. Wenn die EF  $<50\%$  ist, wird die Durchführung einer *Low-dose-Dobutamin-Echokardiographie* empfohlen, um die Flussreserve und den Grad der Stenose besser beurteilen zu können. Falls unter Flussnormalisierung die KÖF  $<1 \text{ cm}^2$  ist, liegt eine *classic-Low-Flow-Low-Gradient-AS* (cLFLG-AS) vor, bei einer KÖF  $>1 \text{ cm}^2$  eine Pseudo-hochgradige-AS (2, 4, 12-14). Da somit letztendlich bei der Pseudo-hochgradigen-AS und der *Normal-Flow-Low-Gradient-AS* keine hochgradige AS vorliegt, werden diese im Weiteren nicht näher betrachtet. Abb. 3 veranschaulicht die Subtypisierung der AS mittels eines Flussdiagramms.



**Abb. 3: Subtypisierung der hochgradigen Aortenklappenstenose** (modifiziert nach Baumgartner et al. 2017 (4))

Die Aortenklappenstenose kann mithilfe der Klappenöffnungsfläche, des mittleren systolischen Druckgradienten, der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, des *Schlagvolumen-Index*, der Ejektionsfraktion und der Dobutamin-Echokardiographie in verschiedene Flussprofile unterteilt werden. In roter Umrandung sind die Flussprofile dargestellt, die im Verlauf der Arbeit genauer betrachtet werden.

Die pLFLG-AS liegt bei bis zu 35% aller hochgradigen AS vor. Es wird angenommen, dass es sich um ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung handelt (15). Typisch bei diesem Subtyp ist eine ausgeprägte konzentrische Hypertrophie und eine damit einhergehende verringerte LV-Größe, welche eine geringere diastolische ventrikuläre Füllung bedingt und somit zu einem Abfall des SV führt (13, 16, 17). Die cLFLG-AS liegt bei etwa 5-10% der Patienten vor und geht häufig mit einer systolischen Dysfunktion und ischämisch bedingten Kardiomyopathien einher. Die cLFLG-AS Patienten weisen die schlechteste, die HG-AS Patienten die beste Prognose auf. Die pLFLG-AS zeigte eine bessere Prognose als die cLFLG-AS und eine schlechtere Prognose als die HG-AS (13, 15, 16, 18, 19).

## 1.2 Therapeutische Optionen

Bei der Therapie der AS stehen der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR), die Aortenklappensprengung mittels *Ballon aortic valvuloplastie* (BAV) und die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) zur Verfügung. Als definitive Therapien sind der SAVR und die TAVI anzusehen, die BAV dagegen stellt keine kurative Behandlung dar. Eine effektive medikamentöse Therapie gibt es nicht (2, 10).

### 1.2.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz

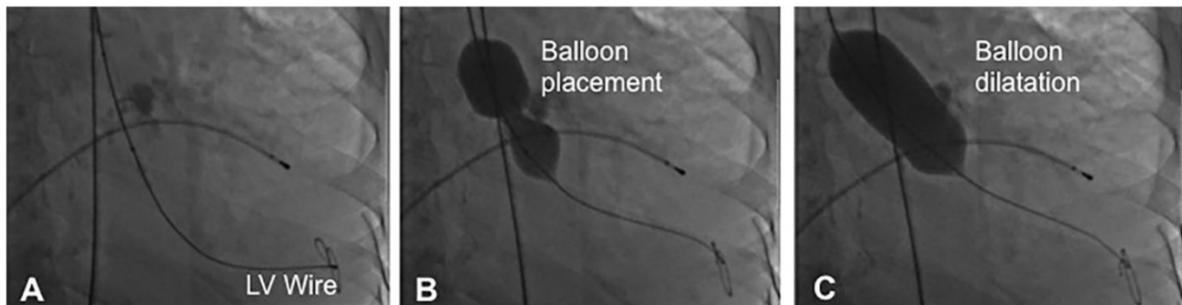
Unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird meist eine mediane Sternotomie durchgeführt. Nach Spaltung des Perikards wird die AK durch Querinzision apikal des sinotubulären Überganges dargestellt. Die native Klappe und Verkalkungen werden entfernt und die Klappe wird durch eine mechanische oder biologische Prothese ersetzt. Die mechanische Klappe setzt eine dauerhafte Antikoagulation voraus, bietet aber den Vorteil einer guten Haltbarkeit und wird daher bei jüngeren Patienten verwendet. Biologische Klappen weisen eine beschränkte Haltbarkeit auf, die Antikoagulation ist dafür zeitlich limitiert (20).

Blutungen, eine akute Nierenschädigung (ANS) und Vorhofflimmern (VHF) sind bekannte Komplikationen (21).

## 1.2.2 Ballonaortoavuloplastie

Die BAV ist ein kathetergestütztes Verfahren, welches zur Dilatation einer hochgradigen AS eingesetzt werden kann (22). Meist erfolgt der Zugang zur Klappenstenose retrograd mit einem 8 – 12-French-Schleusensystem über die Arteria femoralis communis. Mit einem *Amplatz-left-1*-Katheter und einem geraden 0.035-inch-Führungsdraht wird die AK überquert. Zur invasiven Evaluation der Druckgradienten wird der *Amplatz*-Katheter gegen einen *Pigtail*-Katheter getauscht, in den LV vorgeschoben und ermöglicht so eine hämodynamische Beurteilung der Stenose. Periprozedural können hämodynamische Parameter wie der transvalvuläre Gradient, der *Peak-to-peak*-Gradient und die KÖF mittels Katheter und Berechnungsformel erfasst werden. Im Weiteren wird durch den *Pigtail*-Katheter ein steifer 0,035-inch-Draht mit weicher Spitze (z.B. der *Amplatz-Extra-Stiff-J-Guidwire* ® (COOK)) vorgeschoben, dessen distaler Teil von Hand vorgeformt ist, um eine Verletzung des LV zu vermeiden. Alternativ können seit einigen Jahren auch spezielle TAVI-Drähte mit vorgeformter atraumatischer Spitze und stabilem Drahtschaft eingesetzt werden. Mit dem Ballon-Katheter (z.B. der *RetroFlex-Valvotomy-Catheter* ® (Edwards Lifesciences)) wird der entlüftete Ballon eingeführt, dessen Durchmesser i.d.R. 15 – 25 mm beträgt. Durch eine vorausgehende Echokardiographie oder MSCT kann der Diameter des Anulus bestimmt und so eine adäquate Ballongröße gewählt werden. Um die Positionierung und Entfaltung des Ballons optimal kontrollieren zu können, erfolgt ein *Rapid-pacing*. Dies ist eine Erhöhung der Herzfrequenz auf 180 - 200 Schläge/Minute und wird durch einen passageren Schrittmacher (SM) erreicht, der über die Vena femoralis in den rechten Ventrikel eingeführt wird. Der Ballon sollte dann zügig für einige Sekunden vollständig aufgeblasen werden und nach Beendigung der Dilatation in die Aorta zurückgezogen werden, um eine Erholung des Blutdruckes sicherzustellen. Abb. 4 zeigt flouroskopische Aufnahmen einer AK-Erweiterung. Ob die Intervention erfolgreich war, kann anhand der KÖF und der Gradientenreduktion mittels Echokardiographie oder Katheter-Messung, die am Ende der Prozedur erneut durchgeführt wird, festgestellt werden. Eine Reduktion des mittleren Gradienten um 40 – 50% wird angestrebt. Falls kein signifikantes Resultat vorliegt, sollte die BAV wiederholt werden, ggf. mit einem größeren Ballon-Diameter. Das Vorliegen einer möglichen postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz wird mittels

der Aortographie, Hämodynamik und der transthorakalen Echokardiographie beurteilt. Die Punktionsseite wird nach Abschluss der Intervention mit einem Verschlusssystem wie *Prostar*®, *Proglide*® (Abbott) oder *Angio-Seal*® (St. Jude Medical) verschlossen (23-26). Durch diese minimal-invasive Prozedur soll eine Zunahme der KÖF, eine Steigerung des kardialen Auswurfvolumens, eine Abnahme des transvalvulären Gradienten und letztendlich eine Symptombesserung beim Patienten erreicht werden (22, 27).



**Abb. 4: Fluoroskopische Darstellung der Aortenklappen-Erweiterung mittels BAV**

(A) retrograde Einführung und Vorschub des Katheterdrahts in den LV

(B) Nach Positionierung des Ballons in der AK beginnt die Dilatation

(C) Dilatation der AK bei vollständig aufgeblasenem Ballon (26)

Die erwünschten Ergebnisse sind zeitlich limitiert. Eine Restenose der Klappe und ein Anstieg der Gradienten ist innerhalb von sechs Monaten zu erwarten (27). Die Ein-Jahres-Mortalität liegt bei 45% und das Langzeitüberleben bleibt unverändert, daher sollte eine endgültige Versorgung mittels TAVI oder SAVR erfolgen, da diese bessere Erfolge aufweisen als eine alleinige BAV (23).

### 1.2.3 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Die TAVI ist ebenfalls ein kathetergestütztes Verfahren und dient der Implantation einer neuen künstlichen Herzklappe bei Hochrisikopatienten (28). Ein MSCT sollte durchgeführt werden, um mögliche Zugangswege beurteilen zu können und den Klappenannulus sowie den Abstand zu den Koronarostien bestimmen zu können (2). Zu Beginn der Intervention wird die Klappe meist durch eine BAV gesprengt. Anschließend wird die Klappe über den Katheter in die ascendierende Aorta vorgeführt. Der *Pigtail*-Katheter wird über der AK positioniert, um die Prothese unter Adjustierung der Position expandieren zu können. Nach Implantation wird mittels

Angiographie die Implantationshöhe, der koronare Fluss und die Entfaltung der Klappe kontrolliert. Falls die Klappe sich nicht vollständig entfaltet haben sollte, kann durch einen Ballon eine Nachdilatation vorgenommen werden (29). Es wird zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierenden Systemen unterschieden. Ballonexpandierende Klappen können mit einer größeren Genauigkeit implantiert werden und weisen weniger paravalvuläre Lecks (PVL) auf, da die radiale Kraft bei ihrer Einbringung größer ist. Diese radiale Kraft ist bei selbstexpandierenden Klappen geringer, was bei stark verkalkten Klappen von Vorteil sein kann, da die Möglichkeit einer Verletzung der umliegenden Strukturen durch den Kalk verringert wird. Zudem ist diese Klappenart rückholbar, d.h. bei unbefriedigender Positionierung der Klappe ist eine Einholung und nach Korrektur der Lage eine erneute Expansion möglich (3).

Zu den häufigsten Komplikationen gehören paravalvuläre Insuffizienzen, die Notwendigkeit einer SM-Implantation und vaskuläre Komplikationen (21).

#### 1.2.4 Bedeutung der BAV im TAVI-Zeitalter

Die BAV wurde erstmalig in den 80er-Jahren eingeführt und galt zuerst als vielversprechende kurative Option zur Behandlung von Patienten mit AS. Der SAVR, welcher vorher die einzige Therapieoption war, ist mit recht hohen operativen Risiken verbunden und daher nicht für multimorbide Patienten zugänglich. Innerhalb weniger Jahre wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, deren Ergebnisse der BAV eine hohe Komplikationsrate und keine bzw. eine nicht bedeutsame Verlängerung der Lebenszeit nachwiesen. Die BAV wurde daher nur noch in palliativen Situationen zur Symptomverbesserung empfohlen und selten angewendet (23, 30-33).

Die Einführung der TAVI Anfang der 2000er Jahre ermöglicht es, ein größeres und auch morbideres Patientenkollektiv zu versorgen im Vergleich zum SAVR. Im Zuge dessen wurde auch der BAV wieder mehr Interesse entgegengebracht. So berichtet Badheka et al., dass es von 1999 bis 2010 zu einer Steigerung der Anzahl von BAV-Interventionen von über 150% kam (23, 31, 33). Grund hierfür ist, dass durch eine vorhergehende BAV-Intervention nochmals 37% der Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden, einer definitiven Therapie (TAVI oder auch SAVR) zugeführt werden können. Die BAV kann nämlich auch bei Patienten mit

temporären Kontraindikationen gegen eine TAVI / SAVR und bei Hochrisikopatienten, die nicht für eine sofortige definitive Therapie geeignet sind, angewendet werden (31, 34, 35). Die Kombination zweier Interventionen ist in Anbetracht eines immer älter und morbider werdenden Patientenkollektivs ein interessanter Ansatz. Zudem kann durch eine BAV beurteilt werden, wie gut der individuelle Patient in Bezug auf seine Hämodynamik auf eine Klappenerweiterung reagiert, bevor man eine definitive Therapie durchführt, die bei diesen Patienten risikobehafteter ist. Dies wird als *Bridge-to-decision* bezeichnet (36).

Heutzutage wird bei den BAV-Interventionen über eine, im Vergleich zu früher, verringerte Komplikations- und Mortalitätsrate berichtet. So nahm die Komplikationsrate von 30% auf 6,8% und die Mortalitätsrate von 14% auf 2,5% ab. Erklärt werden kann dies zum einen durch die Verwendung neuer Techniken, zum andern dadurch, dass bei der Durchführung ein im Vergleich zu früher schonenderes Vorgehen angewendet wird. Denn im Gegensatz zu damals wird kein kuratives Ziel mehr verfolgt, sondern die BAV wird als palliatives oder überbrückendes Verfahren genutzt (23, 33, 37).

### 1.2.5 Therapiewahl

Die Wahl einer geeigneten Therapie ist stets individuell vom Herzteam abzuwägen (2). Chirurgische *Risikoscores* wie der *EuroSCORE I* und *II* werden dabei zur Hilfe genommen (38, 39). Nach Leitlinien wird bei jüngeren Patienten mit einem geringen chirurgischen Risiko (*EuroSCORE I* <10% / *EuroSCORE II* <4%) ein SAVR empfohlen, bei älteren Patienten oder Hochrisikopatienten sollte eine TAVI bevorzugt werden (2). Zahlreiche Studien zeigen allerdings, dass die Ergebnisse bei der TAVI sowohl bei Hochrisikopatienten als auch bei Patienten mit mittlerem und geringem Risiko vergleichbar oder besser sind als bei einem SAVR (12, 40-44).

Nach aktuellen Leitlinien empfiehlt sich die primäre Durchführung einer BAV (2, 23, 26, 29):

- bei hämodynamisch instabilen Patienten als Überbrückungsverfahren  
Hier entscheidet sich im weiteren Verlauf, ob sich für diese eine TAVI oder ein SAVR empfiehlt.
- bei Patienten, die eine dringende nicht kardiochirurgische Operation benötigen  
Eine definitive Versorgung der AS erfolgt dann im Verlauf.
- bei hochsymptomatischen Patienten als palliative, symptomlindernde Maßnahme, bei denen im Verlauf keine weiterführende Intervention sinnvoll erscheint.

### 1.2.6 Therapiewahl unter Berücksichtigung der Flussprofile

Seit 2017 finden die Flussprofile auch hinsichtlich der Therapiewahl in den Leitlinien Berücksichtigung. Diese Differenzierung soll eine bessere individuelle Versorgung der Patienten ermöglichen (2). Bisher geben die Leitlinien Empfehlungen, ob und wann bei den jeweiligen Flussprofilen eine Intervention sinnvoll ist. So wird nach den aktuellen ESC-Leitlinien (12) bei symptomatischen Patienten mit HG-AS und cLFLG-AS eine Intervention unabhängig von der LV-Funktion empfohlen, bei pLFLG-AS Patienten sollte vorher mit weiteren Untersuchungen überprüft werden, ob die Stenose tatsächlich hochgradig ist.

Noch gibt es allerdings keine Empfehlungen, welche Art von Intervention bei welchem Flussprofil geeignet ist. Hierzu finden sich jedoch zahlreiche Studien, die im Folgenden zusammengefasst werden.

Die Durchführung eines SAVR ist bei Patienten mit cLFLG-AS mit einem hohen Operationsrisiko (6-33%) und mit einer schlechteren Prognose verbunden als bei Patienten mit einer HG-AS (17, 45). In der cLFLG-AS-Gruppe zeigte die TAVI bessere Ergebnisse im Vergleich zum SAVR und zur konservativen Therapie (23, 46). Auch die Mortalität war nach TAVI geringer als nach SAVR (17). Die Durchführung einer TAVI war dabei mit einer vergleichbaren Komplikations- und Erfolgsrate verbunden wie in der HG-AS-Gruppe. Ob die Mortalität nach TAVI vergleichbar oder höher ist als in der HG-AS-Gruppe, konnte bisher nicht eindeutig beantwortet werden (47, 48).

Der SAVR und die TAVI sind bei pLFLG-Patienten mit einem Überlebensvorteil im Vergleich zur konservativen Therapie assoziiert, allerdings profitieren pLFLG-AS Patienten weniger von einem SAVR als Patienten mit HG-AS (19, 49, 50). Bei Hochrisikopatienten mit pLFLG-AS stellt die TAVI eine gleichwertige Alternative zum SAVR dar (49). Auch hier gibt es unterschiedlichen Ergebnisse zur Mortalität nach TAVI und so ist bislang unklar, ob diese vergleichbar oder höher ist als in der HG-AS-Gruppe (48, 50, 51).

Studien zur BAV unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Flussprofile gibt es bisher nicht, außer den von uns veröffentlichten Publikationen, die Subgruppen des hier eingeschlossenen Patientenkollektives betrachten (52-54).

### 1.3 Ziele der Arbeit

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit den *Outcome*-Daten für die cLFLG-AS und die pLFLG-AS nach alleiniger TAVI oder SAVR, jedoch gibt es kaum Daten zur Behandlung mittels BAV bzw. BAV und nachfolgender TAVI oder SAVR in diesem Patientenkollektiv.

In dieser Arbeit soll daher unter Berücksichtigung der Flussprofile der AS untersucht werden, ob eine BAV mit eventuell anschließender definitiver Therapie ein erfolgversprechendes Verfahren ist.

Dazu sollen die interventions-assoziierten Komplikations- und Erfolgsraten sowie die Überlebenszeitdaten von Patienten mit hochgradiger AS, die eine BAV (+ eventuell eine definitive Therapie) erhalten haben, betrachtet werden. Dabei soll die Krankheitsidentität der AS in verschiedene Flussprofile (HG-AS, cLFLG-AS, pLFLG-AS) unterteilt werden, um eine Betrachtung der Gruppen gegeneinander zu ermöglichen.

Hierbei soll insbesondere untersucht werden,

- ob die einzelnen Flussprofile von einer BAV bzw. einer anschließenden TAVI profitieren,
- ob sich die peri- und postinterventionellen Komplikationsraten der durchgeführten Eingriffe bei den unterschiedlichen Flussprofilen voneinander unterscheiden,

- ob sich die Überlebensdaten nach einem Jahr bei den unterschiedlichen Flussprofilen voneinander unterscheiden,
- ob sich Prädiktoren finden lassen, die den Tod nach einem Jahr wahrscheinlicher machen.

Die aufgestellte Hypothese dieser Arbeit ist, dass die HFHG-AS-Gruppe stärker von einer BAV bzw. anschließenden TAVI profitiert als die cLFLG-AS- und pLFLG-AS-Gruppe.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrische, klinisch retrospektive Studie. Primärer Endpunkt ist die Ein-Jahres Mortalität nach einer BAV-Intervention. Als sekundäre Endpunkte wurden peri- und postinterventionelle Komplikationen nach *Valve-Academic-Research-Consortium-2*-Kriterien (VARC2-Kriterien) (55) (s. Tabelle 2) und Änderungen hämodynamischer Befunde (Pmean, Pmax, Vmax, KÖF) vor und nach einer Intervention definiert.

**Tabelle 2: Übersicht über die sekundären Endpunkte, modifiziert nach den VARC2-Kriterien**

<b>Mortalität</b>	Gesamtmortalität jeglicher Ursache periprozedural und bis 30 Tage nach Intervention
<b>Myokardinfarkt</b>	Unterteilung in periprozeduralen ( $\leq 72$ h nach Intervention) und spontanen ( $\geq 72$ h nach Intervention) Myokardinfarkt Klinische und laborchemische Marker sollten für die Diagnosestellung berücksichtigt werden.
<b>Schlaganfall</b>	Darunter werden hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle sowie transitorische ischämische Attacken berücksichtigt. Das globale oder fokale neurologische Defizit liegt dabei länger als 24h vor und wird über eine Bildgebung und / oder ein typisches klinisches Erscheinungsbild gesichert oder liegt kürzer als 24h vor, muss dann aber über eine Bildgebung gesichert werden.
<b>Blutungskomplikationen</b>	Diese werden in lebensbedrohliche, <i>major</i> - und <i>minor</i> - Komplikationen unterteilt. Lebensbedrohliche Blutung: <ul style="list-style-type: none"><li>• fatale Blutung</li><li>• Blutung in einem kritischen Organ oder intermuskulär mit Kompartment-Syndrom</li><li>• Blutung, die eine Hypovolämie oder eine schwere Hypotension verursacht, welche den Einsatz von Vasopressoren oder Durchführung einer Operation notwendig macht</li><li>• Hb-Abfall von <math>\geq 5</math>g/dl oder Transfusion von <math>\geq 4</math> Erythrozytenkonzentraten</li></ul>

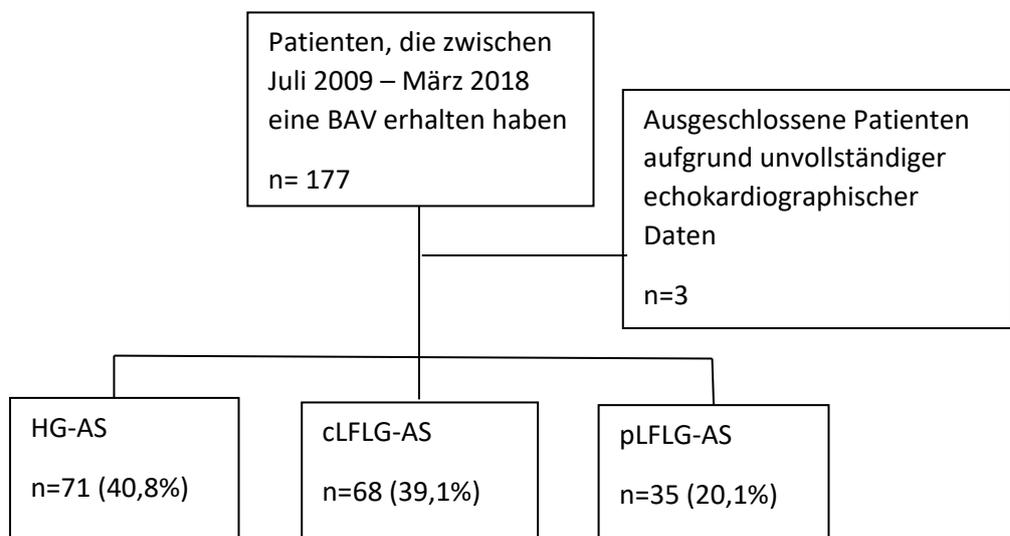
	<p><i>Major:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb-Abfall von <math>\geq 3\text{g/dl}</math> oder Transfusion von zwei oder drei Erythrozytenkonzentraten</li> <li>• Notwendigkeit einer Operation</li> </ul> <p><i>Minor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche klinisch relevante Blutung, die nicht die Kriterien einer lebensbedrohlichen oder <i>major</i>-Blutung erfüllt</li> </ul>
<b>akute Nierenschädigung</b>	Beurteilung nach den <i>Acute-Kidney-Injury-Network</i> -Kriterien bis sieben Tage nach der Intervention
<b>vaskuläre Komplikationen</b>	<p>Diese werden in <i>major</i>-, <i>minor</i>- und Verschlussystem-Komplikationen unterteilt.</p> <p><i>Major:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortendissektion, Anulusruptur, Perforation des linken Ventrikels, apikales Aneurysma</li> <li>• Zugangsseitenassoziierte Komplikation, die zum Tod führt, zu einer lebensbedrohlichen oder <i>major</i>-Blutung oder zu neurologischen Beeinträchtigungen</li> <li>• distale Embolisation, die eine Operation oder Amputation notwendig macht oder einen irreversiblen Endorganschaden bedingt</li> <li>• Notwendigkeit eines ungeplanten operativen oder endovaskulären Eingriffes, der mit Blutungen oder neurologischen Beeinträchtigungen einhergeht</li> </ul> <p><i>Minor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugangsseitenassoziierte Komplikationen, die nicht zum Tod, lebensbedrohlicher oder <i>major</i>-Blutung oder neurologischer Beeinträchtigung führt</li> <li>• distale Embolisation, die mit Thrombektomie behandelt werden kann und nicht zur Amputation oder einem irreversiblen Endorganschaden führt</li> <li>• jedes ungeplante endovaskuläre <i>Stenting</i> oder jeder chirurgische Eingriff, der nicht die <i>major</i>-Kriterien erfüllt</li> </ul> <p>Versagen des perkutanen Verschlussystems auf der arteriellen Zugangsseite</p>
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	neu aufgetretene oder verschlechterte Störung der Erregungsleitung; Dokumentation der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation
<b>weitere Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konversion zu einer offenen Operation</li> <li>• Vorliegen eines paravalvulären Lecks</li> </ul>

## 2.2 Patientenkollektiv

Grundlage der Analysen war ein Patientenkollektiv von 174 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2018 eine alleinige BAV oder eine BAV gefolgt von einer TAVI oder SAVR in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Drei weitere Patienten wurden wegen unvollständiger echokardiographischer Daten ausgeschlossen.

99 Patienten (56,9%) wurden dabei ausschließlich mit einer BAV behandelt, 70 (40,2%) mit einer BAV gefolgt von einer TAVI und 5 Patienten (2,9%) mit einer BAV gefolgt von einem SAVR.

Dabei wurden 71 Patienten (40,8%) der HG-AS-Gruppe zugeordnet, 68 (39,1%) der cLFLG-AS-Gruppe und 35 (20,1%) der pLFLG-AS-Gruppe. Abb. 5 zeigt die Einteilung des Patientenkollektives mittels eines Flussdiagramms.



**Abb. 5: Flussdiagramm des Patientenkollektives**

Von den 177 betrachteten Patienten mussten drei aufgrund von unvollständigen echokardiographischen Daten ausgeschlossen werden. 40,8% der Patienten zeigten ein HG-AS, 39,1% ein cLFLG-AS und 20,1% ein pLFLG-AS-Flussprofil.

Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte über ein Jahr hinweg. Bei neun Patienten war kein *Follow-Up* bis zu einem Jahr möglich. Damit beläuft sich die *lost-to-follow-up*-Rate auf 5,2%.

## 2.3 Datenerhebung

Die folgenden Daten zu Patientencharakteristika, Erkrankungen, Risikofaktoren und vorangegangenen Eingriffen, Medikamenten und Laborparametern wurden der elektronischen Patientenakten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie entnommen.

- Patientencharakteristika
  - Geschlecht
  - *Body-Mass-Index* (BMI) in  $\text{kg}/\text{m}^2$
  - *Body-Surface-Area* (BSA) in  $\text{m}^2$
  - Erfolgte Versorgungsart (BAV / BAV gefolgt von TAVI / BAV gefolgt von SAVR)
  - Indikation für eine primäre BAV
    - kritischer präoperativer Status
    - kardiopulmonale Komorbiditäten
    - non-kardiopulmonale Komorbiditäten
    - Krebserkrankung
    - chronische Infektion
  - Datum der BAV
  - Alter des Patienten zum Zeitpunkt der BAV
  - Alter des Patienten zum Zeitpunkt der TAVI bzw. SAVR
  - Stadium nach *New York Heart Association* (NYHA)
  - Stadium nach *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)
  - Auftreten von Synkopen
  - ermittelter *EuroSCORE I* (ES I)
  - ermittelter *EuroSCORE II* (ES II)
  - kritischer Patientenzustand zum Zeitpunkt der BAV
  - Notwendigkeit einer Notfall-BAV
  - Krankenhausaufenthalt bei Intervention in Tagen
- Erkrankungen, Risikofaktoren und vorangegangene Eingriffe
  - Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (aHT)
  - Vorliegen einer *Chronic obstructive pulmonary disease* (COPD)

- Vorliegen eines Nikotinabusus
  - Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II (DM)
  - Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie (HLP)
  - Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK)
  - erfolgte perkutane koronare Intervention (PCI)
  - erfolgter Aorto-Koronarer-Venen-Bypass (ACVB)
  - vorhandener SM / Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)
  - Voroperationen der Aorta
  - erfolgter chirurgischer Klappenersatz
  - Vorliegen einer cerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK)
  - Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)
  - Vorliegen eines Vorhofflimmerns (VHF)
  - Zustand nach Schlaganfall
  - Zustand nach Endokarditis
  - Vorliegen eines Malignoms
  - Dialysebehandlung in der Vergangenheit
- verordnete Medikamente zum Zeitpunkt der BAV
    - ASS
    - duale antithrombozytäre Therapie (DAPT)
    - ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten
    - Statin
    - Betablocker
    - Diuretikum
    - Phenprocoumon
    - neue orale Antikoagulanzen (NOAK)
- Laborparameter
    - Kreatininwert in mg/dl
    - glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min
    - *pro-brain natriuretic peptide* (proBNP) in pg/ml
    - Hämoglobin (Hb) in g/dl

Für die Erhebung der hämodynamischen Parameter vor und nach den Interventionen und die Erhebung der interprozeduralen Daten wurden die elektronischen Patientenakten, Herzkatheterlaborberichte, Intensivstation-Dokumentation, sowie Angiographie- und Computertomographieberichte verwendet. Falls benötigte Daten in den Befunden fehlten, wurden die echokardiographischen Bilder erneut angesehen und einzelne Parameter aus diesen nachdokumentiert.

Vor und nach jeder Intervention erhielten die Patienten eine echokardiographische Untersuchung, die z.T. durch eine Kardio-CT ergänzt wurde. Bei Verlegung von Patienten aus externen Krankenhäusern oder echokardiographischen Nachkontrollen in diesen oder bei niedergelassenen Ärzten, wurden diese Befunde verwendet.

Zur Ermittlung und Einteilung interprozeduraler Komplikationen wurden die VARC2-Kriterien verwendet.

- hämodynamische Parameter vor BAV
  - KÖF in  $\text{cm}^2$
  - Index KÖF (KÖF / BSA)
  - Pmean in mmHg
  - Pmax in mmHg
  - Vmax in m/s
  - Aortenklappeninsuffizienz (AI) mit Einteilung in leicht, moderat, schwer
  - Mitralklappeninsuffizienz (MI) mit Einteilung in leicht, moderat, schwer
  - EF in vier Kategorien
    - normal und leichtgradig eingeschränkt (>50%)
    - mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)
    - hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)
    - höchstgradig eingeschränkt ( $\leq 20\%$ )
  - SV in ml
  - *Cardiac-Index* (CI) in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$
  - *Cardiac-Output* (CO) in  $\text{l}/\text{min}$
  - Messung des LVOT mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE)
  - Messung des LVOT mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE)
  - Verhältnis von Ballon zum LVOT
  - Anulus Größe in mm

- Verhältnis von Ballon zum Anulus
- hämodynamische Parameter nach BAV bzw. TAVI oder SAVI
  - KÖF in cm<sup>2</sup>
  - Pmean in mmHg
  - Pmax in mmHg
  - Vmax in m/s
  - EF in vier Kategorien
    - normal und leichtgradig eingeschränkt (>50%)
    - mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)
    - hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)
    - höchstgradig eingeschränkt (≤20%)
  - Aortenklappeninsuffizienz (AI) bzw. PVL nach TAVI
- interprozedurale Daten
  - Erfolg der Prozedur
  - Ballontyp bzw. Hersteller
  - Größe des verwendeten Ballons in mm
  - Durchleuchtungszeit während der BAV in min
  - Menge des eingesetzten Kontrastmittels in ml
  - Dauer der Intervention in min
  - Transvalvulärer *Peak-to-peak*-Gradient
  - Auftreten einer Blutung
  - Transfusion von Erythrozytenkonzentraten
  - Konversion zu herzchirurgischen Verfahren
  - Vaskuläre Komplikationen
  - Tod während der Intervention
  - Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation
  - Schlaganfall
  - Myokardinfarkt (< 72 Stunden / > 72 Stunden nach Intervention)
  - akute Nierenschädigung innerhalb von sieben Tagen nach Intervention
  - neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit
  - neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen
  - Notwendigkeit einer SM-Implantation

Angaben zur letzten *Follow-Up*-Untersuchung, Todesdatum und Todesursache wurden neben der elektronischen Patientenakten und den Angaben auswärtiger Krankenhäuser und niedergelassener Haus- und Fachärzte mit Daten der Standesämter vervollständigt. Dabei wurde im Falle des Versterbens jede zugrunde liegende Todesursache eingeschlossen.

- *Follow-Up*-Daten
  - Datum der letzten *Follow-Up*-Untersuchung
  - Echokardiographische Daten
  - Todesdatum
  - Todesursache

### 2.3.1 Echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe und Ermittlung hämodynamischer Parameter

Bei allen Patienten wurde eine echokardiographische Untersuchung vor der Intervention zur Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse und nach der Intervention zur Beurteilung des Therapieerfolges durchgeführt. Dabei sind besonders die KÖF,  $V_{max}$ ,  $P_{mean}$  und  $P_{max}$  von Bedeutung. Die Untersuchungen erfolgten dabei unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Durchführung der Echokardiographie von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (56).

Die KÖF der Aortenklappe wurde planimetrisch in parasternaler oder subcostaler Ebene bestimmt oder mittels Kontinuitätsgleichung berechnet. Für die Anwendung der Kontinuitätsgleichung ist eine Bestimmung des LVOT-Durchmessers und eine Messung der Flussgeschwindigkeit im LVOT sowie über der AK notwendig. Mit diesen Parametern lässt sich mithilfe der folgenden Gleichung die KÖF bestimmen.

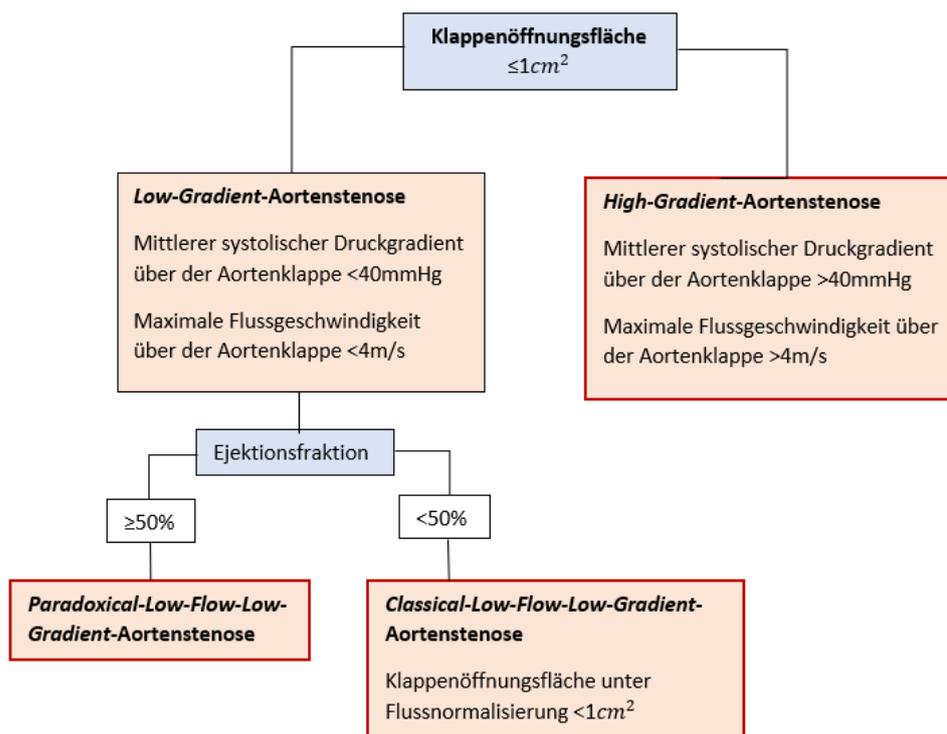
$$\text{KÖF (AK)} = \frac{\text{Durchmesser LVOT} \times \text{Flussgeschwindigkeit im LVOT}}{\text{Flussgeschwindigkeit über AK}}$$

Bei schwierigen Ausgangsbedingungen für eine transthorakale Beurteilung erfolgte i.d.R. eine zusätzliche transösophageale Bildgebung.

Mittels kontinuierlichem (CW) Doppler kann das Flussprofil über der AK abgeleitet werden. Aus diesem Profil lässt sich sowohl an der Kurvenspitze  $V_{max}$  ablesen als auch mittels Integralberechnung und Verwendung der Bernoulli-Gleichung  $P_{mean}$  und  $P_{max}$  bestimmen. Die Bestimmung von  $P_{mean}$  und  $P_{max}$  erfolgt meist automatisiert durch das Echokardiographiegerät.

### 2.3.2 Bestimmung des Flussprofils der AS im Patientenkollektiv

Bei der Einteilung der Patienten in die verschiedenen Flussprofile wurde versucht, sich möglichst an den Empfehlungen der ESC-Leitlinien zu orientieren (12). Da jedoch nicht bei allen Patienten der SVI oder ein Dobutamin-Stressecho durchgeführt wurde, wurde bei der Einteilung vor allem die KÖF, Pmean, Vmax und EF betrachtet. Dies ist unter anderem darin begründet, dass größtenteils Patienten eingeschlossen wurden (Einschlusszeitraum: 2009-2018), die vor den entsprechenden Änderungen der Leitlinien in 2017 untersucht und behandelt wurden. Weiterhin wurden einige Patienten aufgrund eines kardiogenen Schocks behandelt, sodass keine ausführliche Diagnostik vor der BAV möglich war. Die für diese Arbeit verwendete Einteilung der Patienten in die verschiedenen Flussprofile ist in Abb. 6 veranschaulicht.



**Abb. 6: Einteilung der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose in verschiedene Flussprofile**

Die Patienten wurden mittels mittleren Flussgradienten und maximaler Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe in die High-Gradient- oder in die Low-Gradient-Gruppe unterteilt. Bei der letztgenannten wurde dann unter Beachtung der Ejektionsfraktion die paradoxical- von der classical-Low-Flow-Low-Gradient-Gruppe abgegrenzt.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden pseudoanonymisiert mittels *Microsoft Excel* dokumentiert. Nach Zuordnung der *Follow-Up* Daten wurden die Gesamtdaten anonymisiert und statistisch mit *IBM® SPSS® Version 25* ausgewertet. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov–Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Die nominalen Parameter wurden mit dem Chi-Quadrat- und dem Fischers-Test und anschließendem Paarvergleich analysiert. Zur Vermeidung einer Alpha-Fehler-Kumulierung wurde an geforderten Stellen eine Benferroni-Korrektur durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben oder als Median mit Quartalen [Q1-Q3] und mittels Students-t-Test, Kruskal-Wallis-Test, einfaktorielles ANOVA und Welch-ANOVA verglichen, abhängig von der Variablenverteilung, Gruppengröße und Normalverteilung. Eine einfaktorielles ANOVA wurde berechnet, wenn die Voraussetzungen auf Normalverteilung und Varianzhomogenität nach Levene erfüllt waren. Eine Welch-ANOVA wurde durchgeführt, wenn keine Varianzhomogenität vorlag und ein Kruskal-Wallis-Test, wenn eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte. Wenn der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant war, aber die Gruppengröße über  $n=30$  lag, wurde auch eine ANOVA durchgeführt, da diese robuster gegenüber Verletzungen der Normalverteilung ist. Als Post-hoc-Tests wurden Dunnett-T3- oder Scheffe-Tests durchgeführt. Für longitudinal gemessene Parameter wurde der gepaarte-t-Test für abhängige Stichproben oder der Wilcoxon-Test angewendet. Für die Überlebenszeitanalyse wurden Kaplan-Meier-Tests angewendet und die Gruppen mit dem Log-Rank-Test verglichen. Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde zur Identifizierung von Risikofaktoren angewendet. Korrelationen wurden mittels Cramers-V-Test und Eta-Koeffizient bestimmt. Bei allen Tests wurde  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

Für die Darstellung der Grafiken wurde *GraphPad Prism*© verwendet.

## 2.5 Ethikvotum

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum vor (Studennummer 4080), welches durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vergeben wurde. Die Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki und der europäischen Datenschutzverordnung.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 *Baseline-Parameter*

#### 3.1.1 Demographische Daten und Versorgungsart

Bei den 174 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich zwischen den Gruppen hinsichtlich des mittleren Alters zum Zeitpunkt der BAV kein signifikanter Unterschied ( $p=0,474$ ). Dieses betrug bei den Patienten mit HG-AS  $81,0 \pm 8,4$  Jahre, bei den Patienten mit cLFLG-AS  $80,9 \pm 7,1$  Jahre und  $79,3 \pm 5,4$  bei den Patienten mit pLFLG-AS.

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,029$ ). Beim Paarvergleich war ein signifikanter Unterschied zwischen der HG-AS- und der cLFLG-AS-Gruppe ( $p=0,008$ ) zu erkennen. So lag der Anteil weiblicher Patienten in der HG-AS-Gruppe bei 59,2% und 36,8% in der cLFLG-AS-Gruppe. In der pLFLG-AS-Gruppe zeigte sich ein Frauenanteil von 51,4%.

Innerhalb der HG-AS-Gruppe wurden 47,9% der Patienten mit einer alleinigen BAV, 47,9% mit einer BAV und anschließender TAVI und 4,2% mit einer BAV und anschließendem SAVR behandelt. Bei der cLFLG-AS-Gruppe wurden 58,8% der Patienten mit einer alleinigen BAV, 38,2% mit einer BAV und anschließender TAVI und 2,9% mit BAV und anschließendem SAVR versorgt. 71,4% der Patienten in der pLFLG-AS-Gruppe wurden mit einer alleinigen BAV und 28,6% mit einer BAV und anschließender TAVI versorgt. In dieser Gruppe erhielt kein Patient eine BAV und einen anschließenden SAVR. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Versorgungsart zwischen den Gruppen ( $p=0,189$ ). Die Daten sind zur Übersicht in Tabelle 3 dargestellt.

Bei den Patienten, die eine zweite Intervention erhielten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den zeitlichen Abständen zwischen der BAV und der Folgeintervention ( $p=0,991$ ) sowie beim Alter zum Zeitpunkt der zweiten Intervention ( $p=0,813$ ) zwischen den drei Gruppen.

**Tabelle 3: Alter, Geschlecht und Versorgungsart der Patienten**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
<b>Alter zum Zeitpunkt der BAV (Jahre)</b>	81,0 ± 8,4	80,9 ± 7,1	79,3 ± 5,4	0,474
<b>Weiblich (n / %)</b>	42 (59,2)	25 (36,8)	18 (51,4)	0,029
<b>Versorgungsart (n / %)</b>				0,189
<b>BAV</b>	34 (47,9)	40 (58,8)	25 (71,4)	
<b>BAV + TAVI</b>	34 (47,9)	26 (38,2)	10 (28,6)	
<b>BAV + SAVR</b>	3 (4,2)	2 (2,9)	0 (0)	
<b>Abstand zwischen BAV und TAVI bzw. SAVR (Tage)</b>	70 [36 – 127,5]	62 [31 - 130]	65 [10,5 – 307,5]	0,991
<b>Alter zum Zeitpunkt der TAVI bzw. SAVR (Jahre)</b>	82,2 ± 8,3	81,0 ± 7,5	81,8 ± 4,8	0,813

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = *Ballonaortenvalvuloplastie*, TAVI = *Transkatheter-Aortenklappenimplantation*, SAVR = *chirurgischer Aortenklappenersatz*

### 3.1.2 Patientencharakteristika

Die Patienten der drei Flussprofile unterschieden sich nicht signifikant in ihrem BMI ( $p=0,893$ ). In der HG-AS-Gruppe lag der BMI bei  $25,7 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ , in der cLFLG-AS-Gruppe bei  $25,8 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$  und in der pLFLG-AS-Gruppe bei  $26,2 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ .

Es zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit KHK in der cLFLG-AS-Gruppe mit 61 (89,7%) Patienten gegenüber der pLFLG-AS-Gruppe mit 23 (65,7%) Patienten und der HG-AS-Gruppe mit 53 Patienten (74,6%) ( $p=0,010$  / im Paarvergleich cLFLG-AS – pLFLG-AS  $p=.003$  und cLFLG-AS – HG-AS  $p=0,021$ ).

Ebenfalls konnten signifikante Unterschiede bei den vorangegangenen ACVB-Prozeduren nachgewiesen werden ( $p<0,001$ ). So zeigte die cLFLG-AS-Gruppe einen signifikant höheren Anteil (32,4%;  $n=22$ ) an ACVB-Prozeduren als die HG-AS- (5,6%) und pLFLG-AS-Gruppe (8,6%) (im Paarvergleich: cLFLG-AS – HG-AS  $p<0,001$  / cLFLG-AS – pLFLG-AS  $p=0,008$ ).

7 Patienten (9,9%) aus der HG-AS-Gruppe, 19 Patienten (27,9%) aus der cLFLG-AS-Gruppe und 3 Patienten (8,6%) aus der pLFLG-AS-Gruppe hatten einen implantierten SM / ICD ( $p=0,007$ ). Damit zeigten sich in der cLFLG-AS-Gruppe

signifikant höhere Werte zu den anderen beiden Gruppen (im Paarvergleich: HG-AS – cLFLG-AS  $p=0,006$  und cLFLG-AS -pLFLG-AS  $p=0,024$ ).

Bei den vorbekannten Malignomerkrankungen konnte bei den pLFLG-AS Patienten mit 16 Personen (45,7%) ein signifikant höherer Wert als bei den cLFLG-AS Patienten mit 11 betroffenen Personen (16,2%) nachgewiesen werden ( $p=0,005$  bzw. im Paarvergleich cLFLG-AS – pLFLG-AS  $p=0,001$ ).

Hinsichtlich der verordneten Medikamente wurde eine höhere Rate an Beta-Blockern bei der cLFLG-AS-Gruppe mit 59 Patienten (86,8%) dokumentiert, in Gegenüberstellung zu der HG-AS-Gruppe mit 44 Patienten (62,0%) und der pLFLG-AS-Gruppe mit 21 Patienten (60,0%) ( $p=0,001$  bzw. im Paarvergleich HG-AS – cLFLG-AS  $p<0,001$  und cLFLG-AS – pLFLG-AS  $p=0,002$ ). Weiterhin konnte auch eine signifikant höhere Verordnungsrate an Statinen (53,5% der HG-AS Patienten / 76,5% der cLFLG-AS Patienten) und Diuretika (77,5% der HG-AS Patienten / 92,6% der cLFLG-AS Patienten) bei den cLFLG-AS Patienten im Vergleich zu den HG-AS Patienten nachgewiesen werden (Statine:  $p=0,018$  bzw. HG-AS – cLFLG-AS  $p=0,005$  / Diuretika:  $p=0,043$  bzw. im Paarvergleich HG-AS – cLFLG-AS  $p=0,0125$ ).

Andere Risikofaktoren, Vorerkrankungen oder verordnete Medikamente zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und sind in Tabelle 4, 5 und 6 beschrieben.

**Tabelle 4: Patientencharakteristika mit Risikofaktoren**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 5,2	25,8 ± 5,4	26,2 ± 6,0	0,893
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,81 ± 0,24	1,85 ± 0,24	1,85 ± 0,25	0,518
<b>aHT (n / %)</b>	68 (95,8)	65 (95,6)	30 (85,7)	0,122
<b>Nikotinabusus (n / %)</b>	17 (23,9)	17 (25,0)	12 (34,3)	0,495
<b>DM (n / %)</b>	16 (22,5)	27 (39,7)	9 (25,7)	0,072
<b>HLP (n / %)</b>	41 (57,7)	51 (75,0)	21 (60,0)	0,082

HG-AS = High-Gradient-Aortenstenose, cLFLG-AS = classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, pLFLG = paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, BMI = Body-Mass-Index, BSA = Body-Surface-Area, aHT = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes mellitus Typ II, HLP = Hyperlipoproteinämie

**Tabelle 5: Vorerkrankungen**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
COPD (n / %)	20 (28,2)	20 (29,4)	10 (28,6)	0,987
KHK (n / %)	53 (74,6)	61 (89,7)	23 (65,7)	0,010
PCI (n / %)	26 (36,6)	34 (50)	10 (28,6)	0,08
ACVB (n / %)	4 (5,6)	22 (32,4)	3 (8,6)	<0,001
Voroperationen der Aorta (n / %)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0,592
Erfolgter chirurgischer Klappenersatz (n / %)	0 (0)	1 (1,5)	2 (5,7)	0,054
pAVK (n / %)	22 (31,0)	26 (38,2)	17 (48,6)	0,209
cAVK (n / %)	11 (15,5)	9 (13,2)	10 (28,6)	0,131
VHF (n / %)	34 (47,9)	35 (51,5)	17 (48,6)	0,909
Zustand nach Schlaganfall (n / %)	9 (12,7)	9 (13,2)	7 (20,0)	0,566
Zustand nach Endokarditis (n / %)	2 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0,679
Vorliegen eines Malignoms (n / %)	23 (32,4)	11 (16,2)	16 (45,7)	0,005
SM /ICD (n / %)	7 (9,9)	19 (27,9)	3 (8,6)	0,007
Dialysebehandlung in Vergangenheit (n / %)	9 (12,7)	9 (13,2)	3 (8,6)	0,869
Stattgefundene Synkope (n / %)	12 (16,9)	10 (14,7)	4 (11,4)	0,757

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, COPD = *chronic obstructive pulmonary disease*, KHK = koronare Herzkrankheit, PCI = perkutane koronare Intervention, ACVB = Aorto-Koronarer-Venen-Bypass, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, cAVK = zentrale arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern, SM/ICD = vorhandener Schrittmacher oder implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

**Tabelle 6: Medikamente vor Intervention**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
ASS (n / %)	49 (69,0)	42 (61,8)	21 (60,0)	0,560
DAPT (n / %)	19 (26,8)	17 (25,0)	10 (28,6)	0,924
ACE-Hemmer (n / %)	46 (64,8)	42 (61,8)	25 (71,4)	0,622
Statin (n / %)	38 (53,5)	52 (76,5)	22 (62,9)	0,018
Beta-Blocker (n / %)	44 (62,0)	59 (86,8)	21 (60,0)	0,001
Diuretikum (n / %)	55 (77,5)	63 (92,6)	30 (85,7)	0,043
Phenprocoumon (n / %)	12 (16,9)	22 (32,4)	9 (25,7)	0,106
NOAK (n / %)	6 (8,5)	3 (4,4)	2 (5,7)	0,723

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, DAPT = *duale antithrombozytäre Therapie*, NOAK = *Neue orale Antikoagulanzen*

### 3.1.3 Klassifikationen und Risikoscores

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der NYHA-Stadien ( $p=0,514$ ). Bei den CCS-Stadien zeigte sich jedoch eine Signifikanz ( $p=0,035$ ). Diese konnte bei genauerer Betrachtung im Paarvergleich auf eine Differenz zwischen der HG-AS- und der cLFLG-AS-Gruppe zurückgeführt werden ( $p=0,038$ ). Genauere Angaben zu den NYHA- und CCS-Stadien sind aus Tabelle 7 und 8 ersichtlich.

**Tabelle 7: NYHA-Stadien nach Flussprofil**

NYHA-Stadium (n / %)	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	Gesamt
I	2 (2,9)	0 (0)	1 (1,8)	3 (1,8)
II	10 (14,7)	4 (6,0)	2 (5,9)	16 (9,5)
III	32 (47,1)	38 (56,7)	21 (61,8)	91 (53,8)
IV	24 (35,3)	25 (37,3)	10 (29,4)	59 (34,9)

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, NYHA = *Stadium nach New York Heart Association*

**Tabelle 8: CCS-Stadien nach Flussprofil**

CCS-Stadium (n /%)	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	Gesamt
<b>0</b>	47 (68,1)	33 (50,0)	17 (50,0)	97 (57,4)
<b>I</b>	4 (5,8)	4 (6,1)	6 (17,6)	14 (8,3)
<b>II</b>	9 (13,0)	9 (13,6)	3 (8,8)	21 (12,4)
<b>III</b>	6 (8,7)	10 (15,2)	5 (14,7)	21 (12,4)
<b>IV</b>	3 (4,3)	10 (15,2)	3 (8,8)	16 (9,5)

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, CCS = Stadium nach Canadian Cardiovascular Society

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, waren sowohl beim ES I als auch beim ES II signifikant höhere Werte bei der cLFLG-AS-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen erkennbar.

**Tabelle 9: EuroScore I und EuroScore II nach Flussprofil**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>ES I (%)</b>	34,0 ± 21,6	51,5 ± 24,3	29,2 ± 19,9	<0,001	HG – cLFLG <0,001 cLFLG – pLFLG <0,001
<b>ES II (%)</b>	8,0 [3,8 – 16,0]	16,6 [10,2 – 32,9]	7,7 [3,1 – 11,0]	<0,001	HG – cLFLG <0,001 cLFLG – pLFLG <0,001

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, ES I = *EuroScore I*, ES II = *EuroScore II*

### 3.1.4 Präinterventionelle Laborparameter

Bei den präinterventionell bestimmten Laborparametern zeigte die cLFLG-AS-Gruppe mit  $44,4 \pm 22,2$  ml/min die geringste GFR im Vergleich zu den anderen Gruppen ( $p=0,001$ ). Weiterhin wiesen die cLFLG-AS-Patienten den höchsten proBNP-Wert im Gruppenvergleich auf. Genauere Angaben hierzu wie auch zu den anderen Laborparametern befinden sich in Tabelle 10.

**Tabelle 10: Präinterventionelle Laborparameter nach Flussprofil**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,1 [0,8 – 1,5]	1,4 [1,1 – 2,1]	1,0 [0,8 – 1,3]	0,053	
<b>GFR (ml/min)</b>	$57,9 \pm 29,8$	$44,4 \pm 22,2$	$59,6 \pm 23,1$	0,001	HG – cLFLG 0,009 cLFLG – pLFLG 0,006
<b>Hb (g/dl)</b>	$11,2 \pm 2,0$	$11,6 \pm 2,1$	$11,8 \pm 2,4$	0,338	
<b>Anämie (n /%)</b>	51 (71,8)	47 (69,1)	24 (68,6)	0,918	
<b>proBNP (pg/ml)</b>	3743 [806 - 11012]	9368 [3878,5 – 24655,5]	3154 [703 - 5117]	<0,001	HG – cLFLG 0,043 HG – pLFLG 0,022 cLFLG – pLFLG <0,001

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, Hb = Hämoglobin, proBNP = *pro-brain natriuretic peptide*

## 3.2 BAV-Intervention: Indikationen, Ergebnisse und Komplikationen

### 3.2.1 Zugrunde liegende Indikationen für die BAV

Häufigste Indikation für eine durchgeführte BAV war im erfassten Gesamtkollektiv der kritische präoperative Status mit 85 Patienten (49,1%), gefolgt von einer therapierelevanten Krebserkrankung mit 27 Patienten (15,6%) und kardiopulmonalen Komorbiditäten mit 29 Patienten (16,8%). Eine genauere Aufschlüsselung der Therapiegründe nach Flussprofil findet sich in Tabelle 11.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen erwarteten und beschriebenen Häufigkeiten ( $p=0,002$ ). Im dazu durchgeführten Post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur ließen sich die signifikanten Differenzen bei der cLFLG-AS-Gruppe mit

kritischem präoperativem Status ( $p=0,002$ ) und in der pLFLG-AS-Gruppe mit zugrundeliegender Krebserkrankung ( $p<0,001$ ) nachweisen.

**Tabelle 11: Interventionsgründe für die BAV**

Grund BAV (n / %)	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS
kritischer präoperativer Status / kardiogener Schock	28 (39,4)	43 (64,2)	14 (40,0)
Therapie beeinflussende Krebserkrankung	11 (15,5)	4 (6,0)	12 (34,3)
nicht-kardiale Komorbiditäten	15 (21,1)	6 (9,0)	3 (8,6)
kardiopulmonale Komorbiditäten	12 (16,9)	13 (19,4)	4 (11,4)
chronische Infektion	5 (7,0)	1 (1,5)	2 (5,7)

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = Ballonaortenvalvuloplastie

### 3.2.2 Hämodynamische Parameter vor der BAV-Intervention

In den echokardiographischen Untersuchungen vor den BAVs zeigte sich mit  $0,57 \pm 0,18 \text{ cm}^2$  eine signifikant geringere KÖF ( $p < 0,001$ ) in der HG-AS-Gruppe zu den anderen beiden Gruppen, und zwar mit  $0,69 \pm 0,19 \text{ cm}^2$  in der cLFLG-AS-Gruppe und  $0,70 \pm 0,13 \text{ cm}^2$  in der pLFLG-Gruppe.

Da die Gruppen anhand von Pmean, Vmax und EF klassifiziert wurden, waren auch bei diesen Parametern signifikante Unterschiede erkennbar. Entsprechend der Einteilung waren bei Pmean und Vmax diese Unterschiede zwischen HG-AS und cLFLG-AS bzw. pLFLG-AS zu finden. So war Pmean in der HG-AS-Gruppe mit  $57,2 \pm 14,2 \text{ mmHg}$  am höchsten, die Werte in der cLFLG-AS-Gruppe ( $26,3 \pm 8,4 \text{ mmHg}$ ) und der pLFLG-AS-Gruppe ( $29,7 \pm 6,7 \text{ mmHg}$ ) waren annähernd gleich. Gleiches zeigte sich auch bei Vmax, die einzelnen Werte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Zwar zeigte sich beim LVOT ein signifikanter Unterschied zwischen cLFLG-AS- und pLFLG-AS-Gruppe, jedoch zeigten die Gruppen nur eine geringe Differenz bei Betrachtung der absoluten Zahlen (cLFLG-AS:  $20,9 \pm 3,6 \text{ mmHg}$  / pLFLG-AS:  $19,9 \pm 2,1 \text{ mmHg}$ ). Das Verhältnis „Ballon zu LVOT“ zeigte keine Signifikanz zwischen den Gruppen.

Der Herzindex war bei allen Gruppen niedrig, wobei die cLFLG-AS-Gruppe mit  $2,0 \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$  den geringsten Wert aufwies. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

**Tabelle 12: Hämodynamische Parameter vor der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
KÖF (cm <sup>2</sup> )	0,57 ± 0,18	0,69 ± 0,19	0,70 ± 0,13	<0,001	HG – cLFLG 0,002 HG – pLFLG <0,001
KÖF-Index (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,33 ± 0,10	0,37 ± 0,12	0,38 ± 0,07	0,004	HG – cLFLG 0,020 HG – pLFLG 0,009
Pmean (mmHG)	57,2 ± 14,2	26,3 ± 8,4	29,7 ± 6,7	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
Pmax (mmHG)	91,0 ± 21,9	45,6 ± 14,9	52,4 ± 12,8	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
Vmax (m/s)	4,5 ± 0,7	3,3 ± 0,7	3,6 ± 0,5	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
LVOT (mm)	20,2 ± 1,7	20,9 ± 3,6	19,9 ± 2,1	0,020	cLFLG – pLFLG: 0,028
Verhältnis Ballon zu LVOT	1,08 ± 0,12	1,04 ± 0,20	1,13 ± 0,17	0,057	
Anulus Größe (mm)	24,6 ± 2,9	26,0 ± 3,6	24,3 ± 2,6	0,034	Keine Signifikanz
Verhältnis Ballon zu Anulusgröße	0,90 ± 0,12	0,83 ± 0,21	0,94 ± 0,13	0,009	cLFLG – pLFLG 0,019
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3 ± 0,7	2,0 ± 0,5	2,4 ± 0,8	0,069	
CO (l/min)	4,2 ± 1,4	3,7 ± 1,0	4,5 ± 1,8	0,028	Keine Signifikanz

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, Pmean = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Pmax = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, EF = Ejektionsfraktion, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, CI = *cardiac index*, CO = *cardiac output*

Die Patienten mit pLFLG-AS sind durch eine EF >50% gekennzeichnet, daher waren alle Patienten dieser Gruppe in EF-Kategorie „normal und leichtgradig eingeschränkt“ zu finden. Die Patienten mit cLFLG-AS wiesen eine EF <50% auf und waren somit auf die Kategorien „mittelgradig eingeschränkt“ bis „höchstgradig eingeschränkt“ verteilt, wobei über 50% der Patienten in dieser Gruppe eine EF von 21 – 30% aufzeigten. Bei der HG-AS-Gruppe waren 76,1% der Patienten in der Kategorie „normal und leichtgradig eingeschränkt“, 14,1 % in der Kategorie „mittelgradig eingeschränkt“ und 9,9% in der Kategorie „hochgradig eingeschränkt“ und „höchstgradig eingeschränkt“. Dies bedingt, dass sich die cLFLG-AS-Gruppe in Bezug auf die EF signifikant von den anderen beiden Gruppen unterschied (p<0,001). Eine tabellarische Übersicht liefert Tabelle 13.

**Tabelle 13: Ejektionsfraktion vor der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>EF (n / %)</b>				<0,001	HG – cLFLG <0,001 cLFLG – pLFLG <0,001
normal und leichtgradig	54 (76,1)	0 (0)	35 (100)		
eingeschränkt (>50%)					
mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)	10 (14,1)	26 (38,2)	0 (0)		
hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)	6 (8,5)	35 (51,5)	0 (0)		
höchstgradig eingeschränkt (≤20%)	1 (1,4)	7 (10,3)	0 (0)		

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, EF = Ejektionsfraktion

Während sich die Gruppen nicht hinsichtlich des Vorliegens bzw. des Schweregrades einer Aortenklappeninsuffizienz unterschieden ( $p=0,693$ ), konnten bei der Mitralklappeninsuffizienz signifikante Unterschiede zwischen der cLFLG-AS- zur HG-AS- und zur pLFLG-AS-Gruppe nachgewiesen werden ( $p<0,001$ ). Eine moderate oder hochgradige Mitralklappeninsuffizienz konnte bei 61,2% der cLFLG-AS Patienten und bei 40,5% der HG-AS bzw. 20,5% der pLFLG-AS Patienten festgestellt werden (vgl. Tabelle 14).

**Tabelle 14: Vitien vor der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>Aortenklappeninsuffizienz (n / %)</b>				0,693	
0	19 (27,5)	23 (34,3)	11 (32,4)		
1	38 (55,1)	33 (49,3)	19 (55,9)		
2	12 (17,4)	11 (16,4)	4 (11,8)		
<b>Mitralklappeninsuffizienz (n / %)</b>				<0,001	HG – cLFLG 0,041 cLFLG – pLFLG <0,001
0	15 (21,7)	4 (6,0)	10 (29,4)		
1	26 (37,7)	22 (32,8)	17 (50,0)		
2	21 (30,4)	36 (53,7)	6 (17,6)		
3	7 (10,1)	5 (7,5)	1 (2,9)		

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*

### 3.2.3 Hämodynamische Parameter nach der BAV-Intervention

Nach durchgeführter BAV ergaben sich signifikante Unterschiede bei der KÖF ( $p=0,007$ ), Pmean, Pmax und der EF ( $p<0,001$ ). Hier zeigte sich das gleiche Muster wie bereits vor der BAV, d.h. bei der KÖF zeigte die HG-AS-Gruppe mit  $0,88 \pm 0,25\text{cm}^2$  signifikant geringere Werte als die anderen Gruppen. Bei Pmean, Pmax und Vmax waren die Werte der HG-AS-Gruppe am höchsten gegenüber der cLFLG-AS- und pLFLG-AS-Gruppe (jeweils  $p<0,001$ ). In Tabelle 15 und 16 sind die nach BAV gemessenen Werte erfasst.

**Tabelle 15: Echokardiographische Parameter nach der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	0,88 ± 0,25	1,05 ± 0,30	0,99 ± 0,19	0,007	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
<b>Pmean (mmHg)</b>	39,0 ± 14,5	20,9 ± 9,2	24,2 ± 9,2	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
<b>Pmax (mmHg)</b>	62,4 ± 23,0	34,8 ± 14,6	41,8 ± 13,7	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001
<b>Vmax (m/s)</b>	3,8 ± 0,7	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,6	<0,001	HG – cLFLG <0,001 HG – pLFLG <0,001

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, Pmean = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Pmax = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

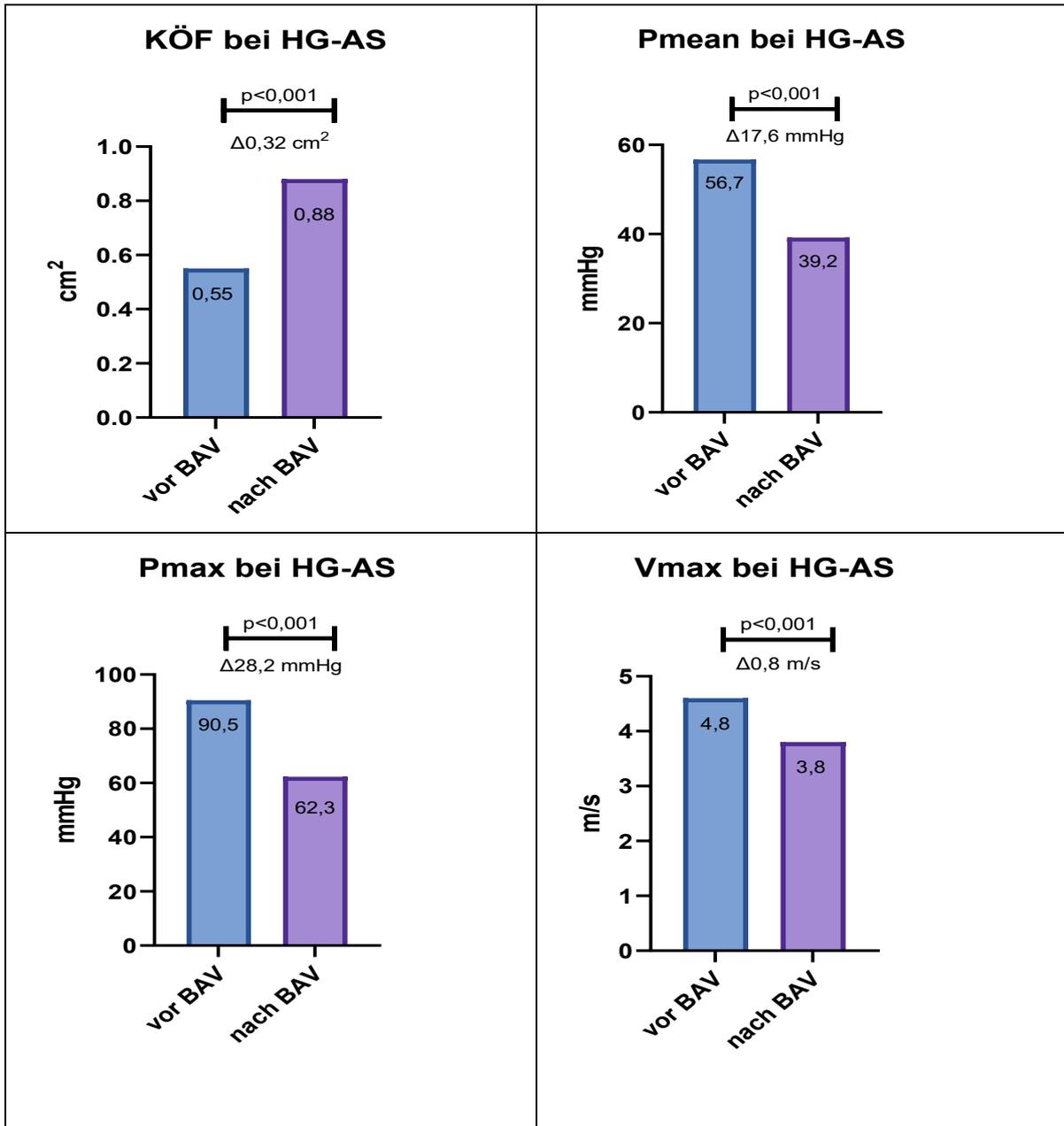
**Tabelle 16: Ejektionsfraktion nach der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>EF (n / %)</b>				<0,001	HG – cLFLG <0,001
normal und leichtgradig eingeschränkt (>50%)	48 (76,2)	11 (20,4)	27 (93,1)		cLFLG – pLFLG <0,001
mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)	9 (14,3)	19 (35,2)	2 (6,9)		
hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)	6 (9,5)	20 (37,0)	0 (0)		
höchstgradig eingeschränkt (≤20%)	0 (0)	4 (7,4)	0 (0)		

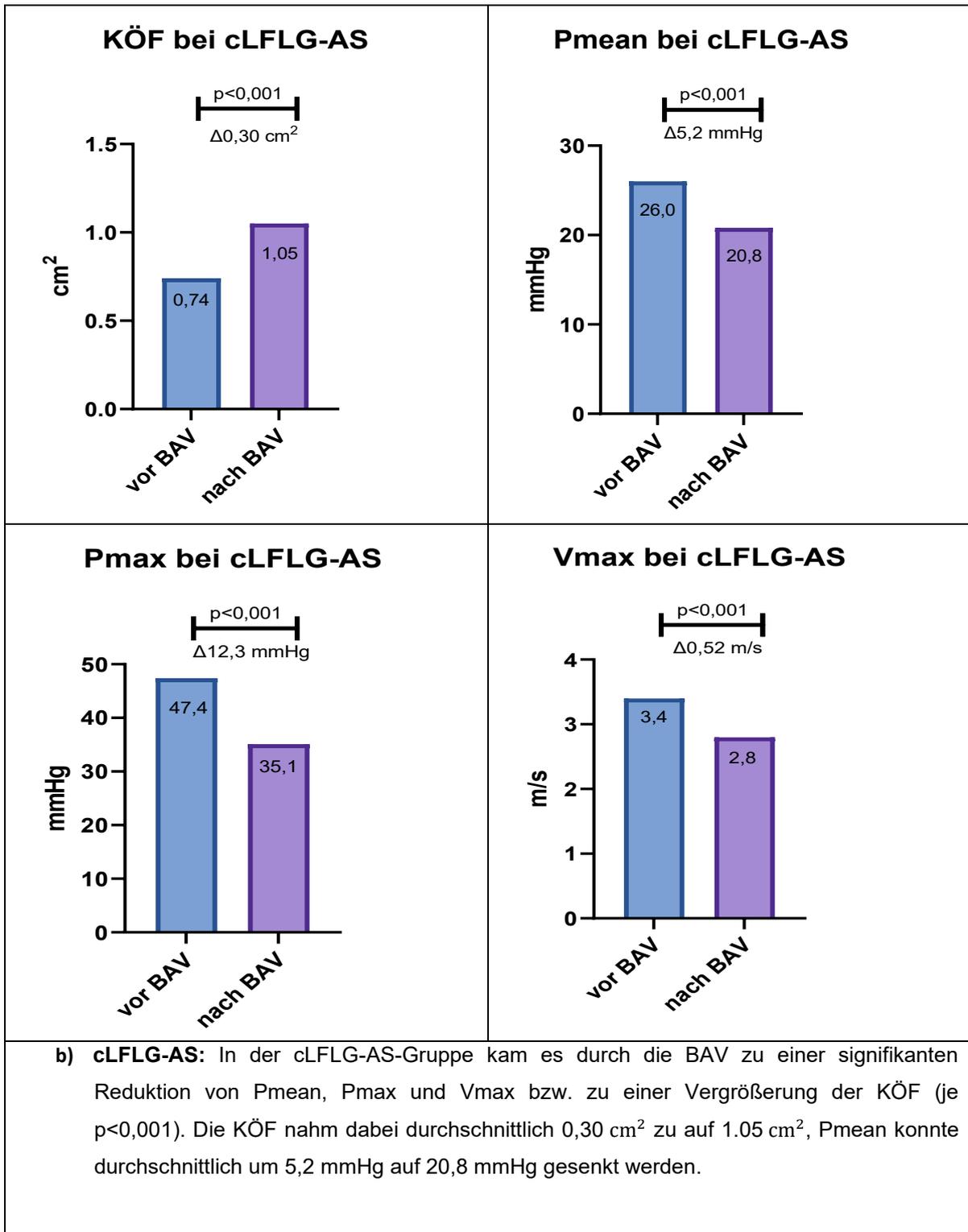
HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, EF = Ejektionsfraktion

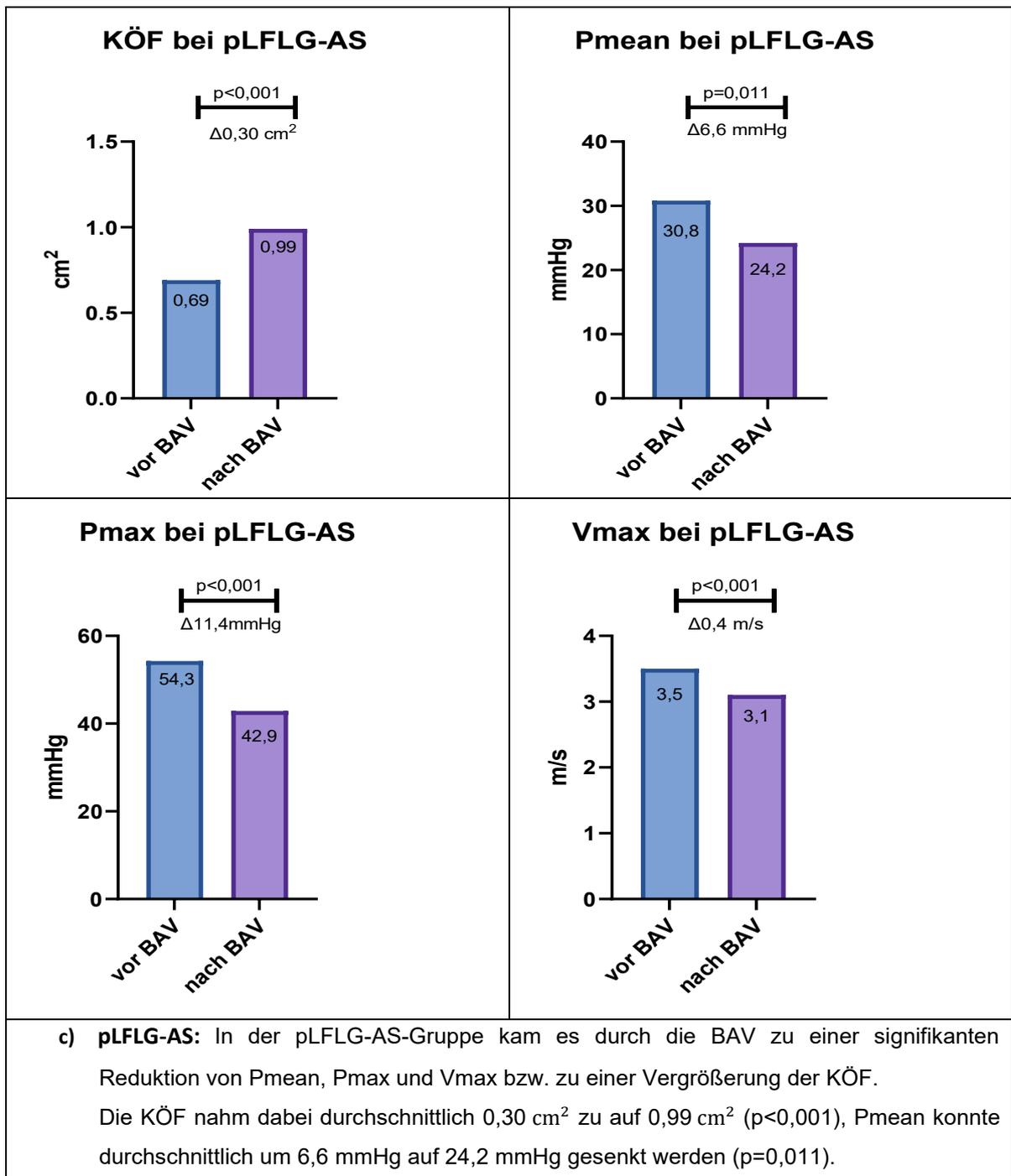
Weiterhin wurde betrachtet, ob es innerhalb der einzelnen Flussgruppen zu einer Verbesserung der echokardiographisch vor und nach der BAV bestimmten

Parameter kam. Hierbei zeigte sich in allen Gruppen eine maßgebliche Vergrößerung der KÖF sowie eine Verringerung der Druckgradienten und Flussgeschwindigkeit. In Abb. 7 sind die Messergebnisse der Gruppen vor und nach BAV dargestellt. Die HG-AS-Gruppe zeigt definitionsgemäß höhere Ausgangswerte bei Pmean, Pmax und Vmax als die cLFLG-AS- und pLFLG-AS-Gruppe. Durch die BAV konnte in dieser Gruppe auch die stärkste Reduzierung dieser Parameter erreicht werden.



a) **HG-AS:** In der HG-AS-Gruppe kam es durch die BAV zu einer signifikanten Reduktion von Pmean, Pmax und Vmax bzw. zu einer Vergrößerung der KÖF (je p < 0,001). Die KÖF nahm dabei durchschnittlich 0,32 cm<sup>2</sup> zu auf 0,88 cm<sup>2</sup>, Pmean konnte durchschnittlich um 17,6 mmHg auf 39,2 mmHg gesenkt werden.





**Abb. 7: Echokardiographische Messwerte der Patienten vor und nach der BAV**

unterteilt in a) HG-AS b) cLFLG-AS und c) pLFLG-AS. Bei allen Gruppen kam es nach der BAV zu einer signifikanten Erhöhung der KÖF und signifikanten Reduzierung von P<sub>mean</sub>, P<sub>max</sub> und V<sub>max</sub>.

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, P<sub>mean</sub> = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, P<sub>max</sub> = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, V<sub>max</sub> = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

### 3.2.4 Prozedurale Daten

Die BAV konnte bei 98,9% der Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Interventionserfolg und -dauer, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelverbrauch und Liegedauer nachweisen.

Bei zwei Patienten war eine periinterventionelle Reanimation notwendig, sodass die BAV nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Beide Patienten erhielten eine BAV aufgrund einer zugrunde liegenden Sepsis und kardialer Dekompensation. Es kam in beiden Fällen zum Tod während bzw. am Folgetag der Intervention.

**Tabelle 17: Interventionserfolg, prozedurale Daten und Liegedauer bei der BAV**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
Interventionserfolg (n / %)	71 (100)	67 (98,5)	34 (97,1)	0,349
Interventionsdauer (min)	85,3 ± 42,5	81,5 ± 35,8	90,1 ± 63,9	0,686
Durchleuchtungszeit (min)	15,5 [9,8 – 21,0]	13,3 [9,1 – 18,8]	15,8 [10,2 – 22,3]	0,929
Kontrastmittel (ml)	98,4 ± 66,8	101,6 ± 85,1	114,3 ± 109,3	0,698
Liegedauer (d)	22,6 ± 15,9	20,5 ± 13,0	25,1 ± 27,0	0,532

HG-AS = High-Gradient-Aortenstenose, cLFLG-AS = classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, pLFLG = paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, BAV = Ballonaortenvalvuloplastie

### 3.2.5 Komplikationen bei den BAV-Interventionen

Die mittels VARCII-Kriterien erfassten Komplikationen der BAV-Interventionen wiesen lediglich einen signifikanten Unterschied bei der neu aufgetretenen akuten Nierenschädigung ( $p=0,024$ ) auf. Hierbei lag die pLFLG-AS-Gruppe mit einem betroffenen Patientenanteil von 22,9% signifikant über dem der HG-AS-Gruppe mit 5,6% der Patienten ( $p=0,008$ ). Wie aus Tabelle 18 ersichtlich, war eine Dialysebehandlung bei insgesamt 14 Patienten erforderlich.

Vaskuläre Komplikationen traten mit insgesamt 34 Patienten am häufigsten auf. Auch wurden Herzrhythmusstörungen bei 29 Patienten und Blutungskomplikationen bei 14 Patienten beobachtet.

Die Konversion zu einer offenen Operation war bei einem Patienten aus der pLFLG-AS-Gruppe notwendig. Schlaganfall ( $n=1$ ), Myokardinfarkt ( $n=2$ ), kardiopulmonale

Reanimation (n=8) und interprozeduraler Tod (n=1) wurden ebenfalls, wenn auch seltener, beobachtet. Eine Reanimation war bei vier Patienten aufgrund von Herzrhythmusstörungen notwendig. Bei einem dieser Patienten kam es bereits vor der Intervention zu mehrfachen Asystolien, sodass bei kritischer Aortenklappenstenose eine Ultima ratio Notfall-BAV durchgeführt wurde. Bei den verbleibenden vier Patienten mit periinterventioneller Reanimation erfolgte die BAV bei bestehenden kardiogenen oder septischen Schock bzw. Multiorganversagen. Ein Patient verstarb bei frustraner Reanimation im Katheterlabor. Die anderen Interventionen konnten erfolgreich beendet werden.

**Tabelle 18: Komplikationen nach BAV**

Komplikationen BAV (n / %)	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
<b>Konversion</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0,201
<b>Blutungskomplikationen</b>	9 (12,7)	4 (5,9)	1 (2,9)	0,189
<b>Transfusion von Erythrozytenkonzentraten</b>	13 (18,3)	5 (7,4)	2 (5,7)	0,078
<b>vaskuläre Komplikationen</b>	15 (21,1)	9 (13,2)	10 (28,6)	0,170
<b>Tod</b>	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0,201
<b>Schlaganfall</b>	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1,0
<b>Kardiopulmonale Reanimation</b>	2 (2,8)	4 (5,9)	2 (5,7)	0,641
<b>Myokardinfarkt</b>	1 (1,4)	1 (1,5)	0 (0)	0,835
<b>akute Nierenschädigung</b>	4 (5,6)	11 (16,2)	8 (22,9)	0,024
<b>Dialyse</b>	3 (4,2)	6 (8,8)	5 (14,3)	0,175
<b>Herzrhythmusstörung</b>	13 (18,3)	11 (16,2)	5 (14,3)	0,864
<b>Schrittmacherimplantation</b>	3 (4,2)	2 (2,9)	4 (11,4)	0,214

HG-AS = High-Gradient-Aortenstenose, cLFLG-AS = classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, pLFLG = paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose, BAV = Ballonaortenvalvuloplastie

### 3.3 TAVI: Ergebnisse und Komplikationen

#### 3.3.1 Hämodynamische Parameter nach der TAVI-Intervention

Nach der TAVI waren in der Echokardiographie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr erkennbar. So lag Pmean bei 8,4mmHg in der HG-AS-Gruppe, bei 7,4mmHg in der cLFLG-AS-Gruppe und bei 6,7mmHg in der pLFLG-AS-Gruppe (p=0,723). Bei Vmax ergab sich eine Signifikanz (p=0,021), die auf eine Differenz der Flussgeschwindigkeiten zwischen der HG-AS-Gruppe (2,0m/s) und

der cLFLG-AS-Gruppe (1,7m/s) zurückzuführen war. Bei der EF zeigte sich wie auch schon vor der TAVI eine Differenz zwischen der cLFLG-AS zu der HG-AS-Gruppe und der pLFLG-AS-Gruppe. Die Verteilung auf die EF-Grade kann aus Tabelle 19 und 20 entnommen werden.

**Tabelle 19: Echokardiographische Parameter nach der TAVI**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>Pmean (mmHg)</b>	8,4 ± 5,7	7,4 ± 4,2	6,7 ± 2,6	0,723	
<b>Pmax (mmHg)</b>	15,9 ± 8,8	13,9 ± 7,3	11,6 ± 3,0	0,288	
<b>Vmax (m/s)</b>	2,0 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,3	0,021	HG – cLFLG 0,018

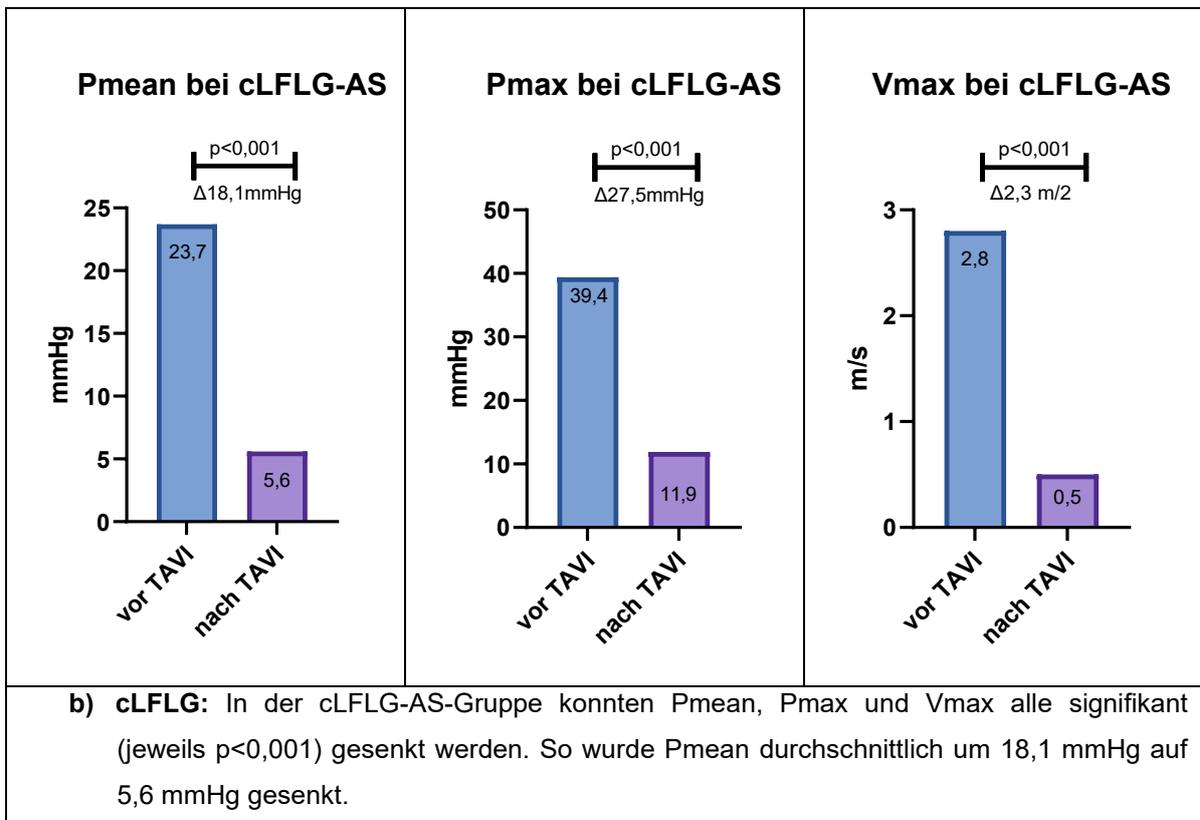
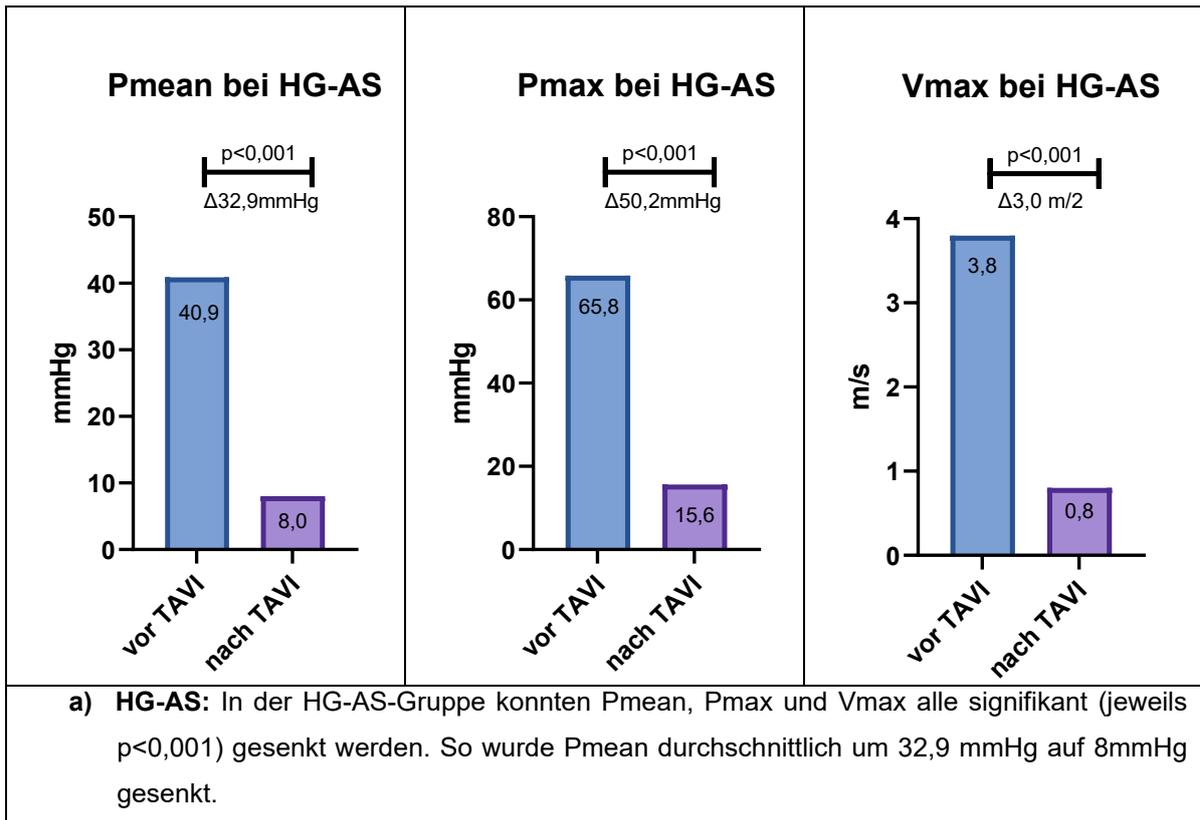
HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, Pmean = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Pmax = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, EF = Ejektionsfraktion

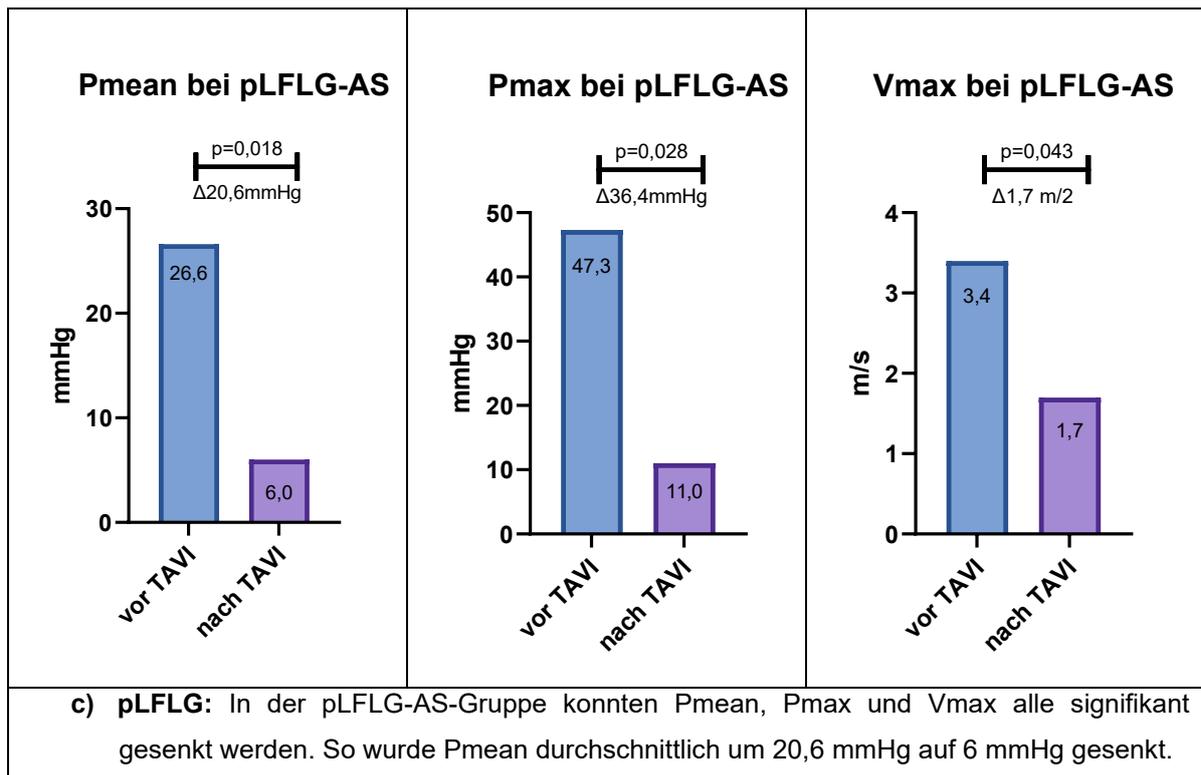
**Tabelle 20: Ejektionsfraktion nach der TAVI**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert	Post-hoc-Test
<b>EF (n / %)</b>				<0,001	HG – cLFLG <0,001 cLFLG - pLFLG 0,002
normal und leichtgradig	29 (87,9)	7 (26,9)	8 (88,9)		
eingeschränkt (>50%)					
mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)	3 (9,1)	10 (38,5)	1 (11,1)		
hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)	1 (3,0)	6 (23,1)	0 (0)		
höchstgradig eingeschränkt (≤20%)	0 (0)	3 (11,5)	0 (0)		

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, EF = Ejektionsfraktion

Wie bei der BAV konnten auch durch die TAVI Pmean, Pmax und Vmax in allen Gruppen statistisch signifikant gesenkt werden. Abb. 8 beinhaltet die graphischen Darstellungen hierzu und verdeutlicht, wie die Patienten der einzelnen Gruppen, die vor und nach der TAVI echokardiographisch beurteilt wurden, von der Intervention in Bezug auf die hämodynamischen Parameter profitierten.





**Abb. 8: Echokardiographische Messwerte der Patienten vor und nach der TAVI**

unterteilt in a) HG-AS b) cLFLG-AS und c) pLFLG-AS. Bei allen Gruppen kam es nach der TAVI zu einer signifikanten Reduzierung von Pmean, Pmax und Vmax.

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, Pmean = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Pmax = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

### 3.3.2 Prozedurale Daten

Die TAVI konnte bei allen 70 Patienten erfolgreich durchgeführt werden (s. Tabelle 21). Die pLFLG-AS-Gruppe wies mit im Median 111,5 Minuten die längste Interventionsdauer auf und zeigte auch den höchsten Kontrastmittelbedarf (116,7 ml). Einen signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen gab es jedoch nicht. Die Liegedauer lag mit im Median 15 Tagen am niedrigsten in der HG-AS-Gruppe und mit 18,5 Tagen in der pLFLG-AS-Gruppe am höchsten, wobei die Gruppen nur geringe Differenzen zeigten ( $p=0,939$ ).

**Tabelle 21: Interventionserfolg, prozedurale Daten und Liegedauer bei der TAVI**

	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
<b>Interventionserfolg (n / %)</b>	34 (100%)	26 (100%)	10 (100%)	>0,99
<b>Interventionsdauer (min)</b>	84,5 [60,8 – 96,3]	79,0 [55,0 – 110,0]	111,5 [73,6 – 145,8]	0,071
<b>Durchleuchtungszeit (min)</b>	16,9 [13,0 – 24,4]	14,3 [7,6 – 19,9]	15,4 [9,6 – 24,3]	0,448
<b>Kontrastmittel (ml)</b>	116,0 ± 45,9	94,4 ± 33,6	116,7 ± 38,3	0,357
<b>Liegedauer (d)</b>	15,0 [9,0 – 23,5]	18,0 [11,0 – 24,5]	18,5 [11,5 – 22,0]	0,939

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = *Ballonaortenvalvuloplastie*

### 3.3.3 Komplikationen bei der TAVI-Intervention

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Komplikationen nach der TAVI. Insgesamt wurde am häufigsten das PVL nach der TAVI beobachtet. Dies war bei 35 Patienten zu finden, das entspricht 50% der gesamten BAV + TAVI Kohorte. Bei 21 Patienten wurden Herzrhythmusstörungen dokumentiert. Diese traten in der pLFLG-AS-Gruppe prozentual am häufigsten auf. Bei 15 Patienten war die Implantation eines SM erforderlich. Auch hier lag die pLFLG-AS-Gruppe mit 40% der Patienten vor den anderen beiden Gruppen.

neun Patienten erlitten im Verlauf eine akute Nierenschädigung, bei vier Patienten war eine Dialyse notwendig.

Weiterhin erlitten vier Patienten einen Schlaganfall, zwei einen Myokardinfarkt und ein Patient starb nach TAVI. Bei diesem Patienten kam es zu einem periinterventionellen Herz- und Myokardinfarkt bei zugrunde liegendem metastasiertem Kolonkarzinom. Alle Komplikationen sind in Tabelle 22 aufgeführt.

**Tabelle 22: Komplikationen nach der TAVI**

Komplikationen TAVI (n / %)	HG-AS	cLFLG-AS	pLFLG-AS	p-Wert
Konversion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,99
Blutungskomplikationen	2 (5,9)	4 (15,4)	2 (20,0)	0,339
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	1 (2,9)	3 (12,0)	0 (0)	0,236
vaskuläre Komplikationen	12 (35,3)	4 (15,4)	1 (10,0)	0,107
Tod	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0,584
Schlaganfall	2 (5,9)	0 (0)	2 (20,0)	0,068
Myokardinfarkt	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0,336
akutes Nierenschädigung	3 (8,8)	6 (23,1)	0 (0)	0,111
Dialyse	2 (5,9)	2 (7,7)	0 (0)	0,671
Herzrhythmusstörungen	12 (35,3)	4 (15,4)	5 (50,0)	0,082
Schrittmacherimplantation	7 (20,6)	4 (15,4)	4 (40,0)	0,269
paravalvuläres Leck	19 (61,3)	10 (40,6)	6 (60,0)	0,253

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*

### 3.4 SAVR: Ergebnisse und Komplikationen

Ein SAVR nach der BAV erfolgte bei nur 5 Patienten, weshalb hierzu lediglich eine deskriptive Statistik erfolgte. Drei der Patienten waren dem HG-AS Flussprofil zuzuordnen, die anderen beiden dem cLFLG-AS Profil. Die Operation konnte bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden (s. Tabelle 23).

**Tabelle 23: Operationserfolg und Liegedauer der SAVR**

Operationserfolg (n / %)	5 (100%)
Liegedauer (d)	34,4 ± 23,3

SAVR = chirurgischer Aortenklappenersatz

Pmean lag nach dem SAVR bei durchschnittlich 4,3mmHg. 60% (n=3) der Patienten zeigten eine normale bis leichtgradig eingeschränkte EF, 20% (n=1) eine mittelgradig eingeschränkte EF. Weitere Parameter sind in Tabelle 24 aufgeführt.

**Tabelle 24: Echokardiographische Parameter nach dem SAVR**

<b>Pmean (mmHg)</b>	4,3 ± 1,2
<b>Pmax (mmHg)</b>	8,0
<b>Vmax (m/s)</b>	1,9 ± 0,2
<b>EF (n / %)</b>	
• normal und leichtgradig eingeschränkt (>50%)	3 (60%)
• mittelgradig eingeschränkt (31 – 50%)	1 (20%)
• hochgradig eingeschränkt (21 – 30%)	0
• höchstgradig eingeschränkt (≤20%)	0

SAVR = chirurgischer Aortenklappenersatz, Pmean = mittlerer systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Pmax = maximaler systolischer Druckgradient über der Aortenklappe, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, EF = Ejektionsfraktion

Wie aus Tabelle 25 ersichtlich wurden bei den 5 Patienten keine Komplikationen bei dem SAVR berichtet. Lediglich bei einem Patienten erfolgte eine intraoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentrat.

**Tabelle 25: Komplikationen nach dem SAVR**

<b>Komplikationen BAV (n / %)</b>	
<b>Blutungskomplikationen</b>	0 (0%)
<b>Transfusion von Erythrozytenkonzentraten</b>	1 (20%)
<b>vaskuläre Komplikationen</b>	0 (0%)
<b>Tod</b>	0 (0%)
<b>Schlaganfall</b>	0 (0%)
<b>Myokardinfarkt</b>	0 (0%)
<b>akute Nierenschädigung</b>	0 (0%)
<b>Dialyse</b>	0 (0%)
<b>Herzrhythmusstörung</b>	0 (0%)
<b>Schrittmacherimplantation</b>	0 (0%)

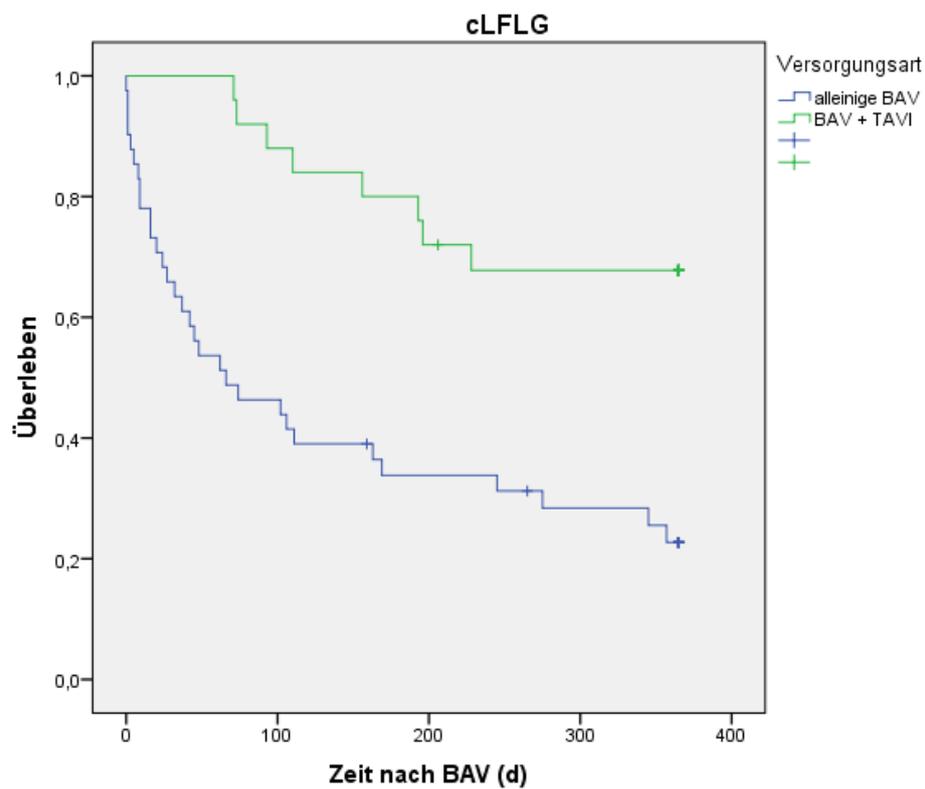
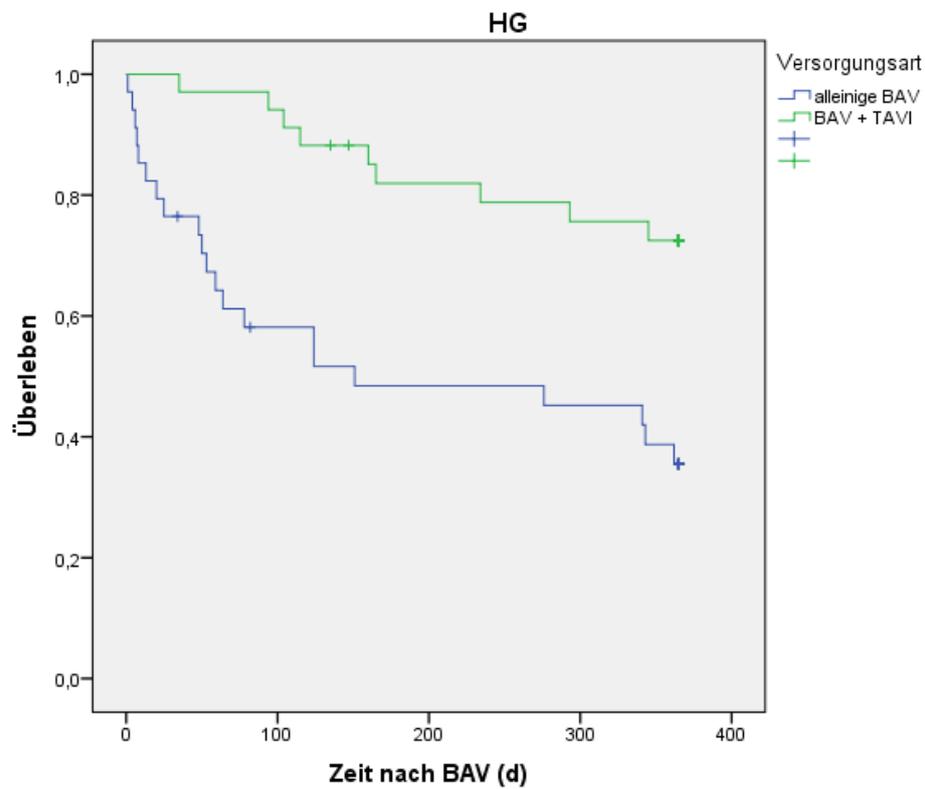
BAV = Ballonaortenvalvuloplastie, SAVR = chirurgischer Aortenklappenersatz

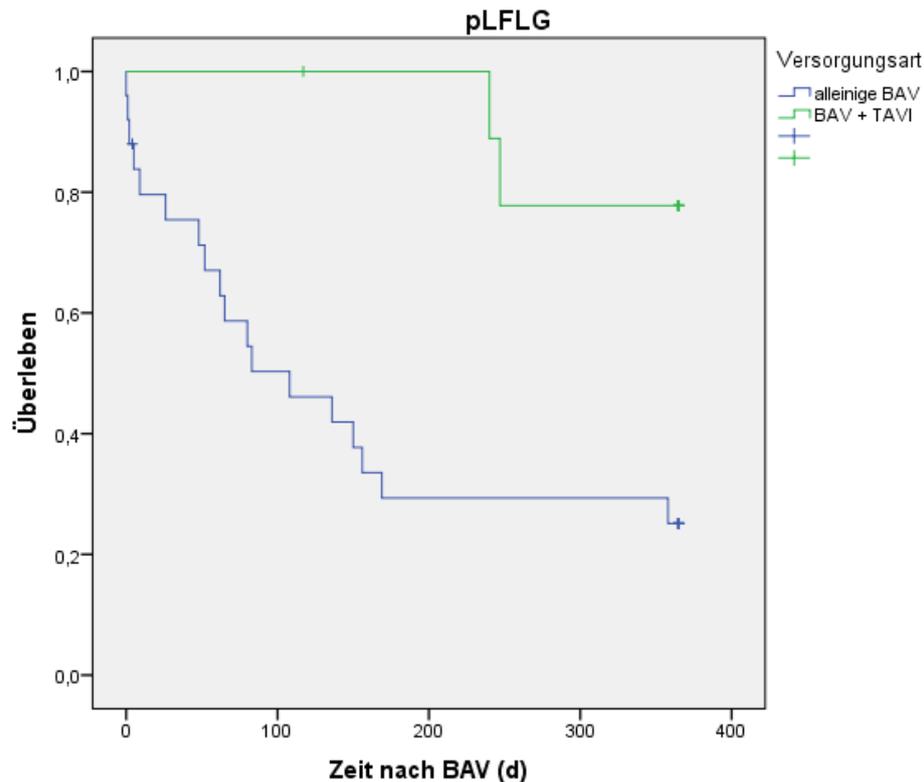
### 3. 5 Überlebenszeitanalyse

Bei 94,7% der Patienten, die mit einer BAV oder BAV mit anschließender TAVI behandelt wurden, konnte ein *Follow-Up* über ein Jahr erreicht werden.

In allen drei Flussgruppen zeigte sich dabei eine signifikante längere Überlebenszeit, wenn der BAV eine TAVI folgte, im Vergleich zur alleinigen BAV.

In Abb. 9 findet sich eine graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für das Ein-Jahres-Überleben für die verschiedenen Flussprofile.



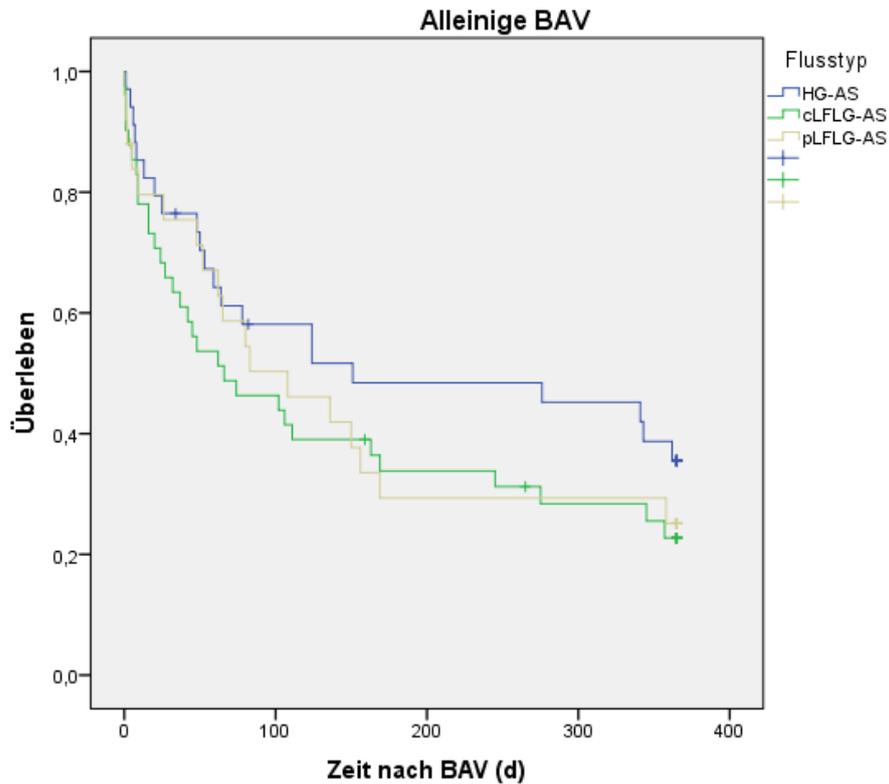


**Abb 9: Ein-Jahres-Überleben der Flussprofile im Vergleich zwischen alleiniger BAV und BAV + TAVI**

Ein signifikant längeres Überleben nach BAV war bei der a) HG-AS ( $p=0,001$ ), b) cLFLG-AS ( $p<0,001$ ) und c) pLFLG-AS ( $p=0,004$ ) nachweisbar.

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = *Ballonaortenvalvuloplastie*, TAVI = *Transkatheter-Aortenklappenimplantation*

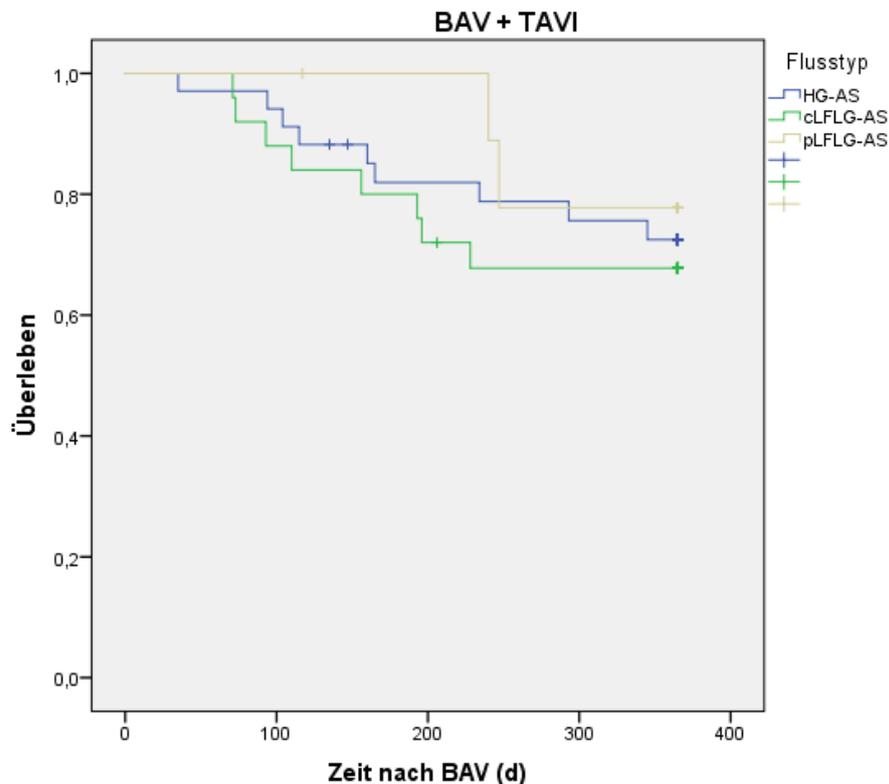
Um zu analysieren, ob die Flussprofile in einem unterschiedlichen Maße von den Prozeduren in Bezug auf das Gesamtüberleben profitierten, wurden die Interventionstypen „alleinige BAV“ und „BAV + TAVI“ getrennt voneinander betrachtet. In Abb. 10 bzw. Abb. 11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Ein-Jahres- Mortalität nach alleiniger BAV bzw. nach BAV + TAVI abgebildet. Sowohl in der Gruppe „alleinige BAV“ als auch in der Gruppe „BAV + TAVI“ zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied im Überleben nach einem Jahr zwischen den Flussprofilen. Das mittlere Überleben betrug 166 Tage bei „alleiniger BAV“ und 309 Tage bei „BAV + TAVI“.



**Abb. 10: Ein-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine alleinige BAV durchgeführt wurde**

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen HG-AS, cLFLG-AS und pLFLG-AS (log-Rang  $p=0,38$ ).

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = Ballonaortenvalvuloplastie



**Abb 11: Ein-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine BAV + TAVI durchgeführt wurde**

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen HG-AS, cLFLG-AS und pLFLG-AS (log-Rang  $p=0,71$ ).

HG-AS = *High-Gradient-Aortenstenose*, cLFLG-AS = *classical-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, pLFLG = *paradox-Low-Flow-Low-Gradient-Aortenstenose*, BAV = *Ballonaortenvalvuloplastie*, TAVI = *Transkatheter-Aortenklappenimplantation*

Um zu überprüfen, ob und welche anfänglich erhobenen Parameter den Tod nach einem Jahr wahrscheinlicher machten, wurde eine binäre logistische Regression mit Vorwärtseinschluss durchgeführt. Dazu wurden die Patientencharakteristika und die Versorgungsart mit einbezogen. Die Analyse zeigte, dass sowohl das Modell als Ganzes ( $\text{Chi-Quadrat (3)} = 41,455$ ,  $p < 0,001$ ) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant sind und eine Varianzaufklärung von 71,7% haben ( $R\text{-Quadrat nach Nagelkern} = 0,306$ ). Bei vorliegender Anämie war die Wahrscheinlichkeit für den Tod nach einem Jahr 2,7-mal höher und bei Dialysebehandlung vor der BAV um 3,7-mal höher. Wie vorher schon gezeigt, hat

auch die Versorgungsart Einfluss. Bei alleiniger BAV lag die Chance auf Tod nach einem Jahr 6,2-mal so hoch wie bei BAV + TAVI.

Neben der Versorgungsart ( $V=0,42$ ;  $p<0,001$ ), vorangehender Dialyse ( $V=0,21$ ;  $p=0,006$ ) und Anämie ( $V=0,21$ ;  $p=0,008$ ) zeigten auch die arterielle Hypertonie ( $V=0,20$ ;  $p=0,04$ ) und die ACE-Einnahme ( $V=0,22$ ;  $p=0,006$ ) eine signifikante Korrelation zum Tod nach einem Jahr. Weitere Parameter zeigten keine Signifikanz bzw. nur eine geringe Varianzaufklärung.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, ob die unterschiedlichen Flussprofile bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose in verschiedenem Maße von einer BAV bzw. einer BAV + TAVI profitieren. Hierzu wurden die Baselinedaten sowie die Interventions- und Überlebensdaten nach Unterteilung in die HG-, pLFLG- und cLFLG-AS-Gruppe analysiert und verglichen. Weiterhin sollte geprüft werden, ob es Prädiktoren für das Überleben nach einem Jahr gibt.

Die wichtigsten Beobachtungen dieser Arbeit sind:

- Alle Flussprofile profitieren gleichermaßen von einer BAV bzw. von einer anschließenden TAVI.
- Die BAV und die TAVI stellen bei allen Flussprofilen sicher durchführbare Interventionen dar.
- Nach einem Jahr gibt es keine Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den Flussprofilen nach einer BAV bzw. nach einer BAV + TAVI.
- Prädiktoren für den Tod nach einem Jahr sind eine vorbestehende Anämie oder Dialyse und eine alleinige BAV ohne Folgeintervention, unabhängig vom Flussprofil.

### 4.1 Patientenkollektiv und *Baseline*-Parameter

Die Betrachtung der *Baseline*-Parameter und deren Vergleich mit ähnlichen Studien ergibt, dass das Alter der Patienten unserer Studie vergleichbar ist. Der Anteil an Frauen war in der cLFLG-AS-Gruppe mit 36,8% deutlich geringer als in den anderen Gruppen, was sich ebenfalls mit der vorhandenen Literatur (25 – 49%) deckt (45, 48, 51, 57).

Während sich die HG-AS- und pLFLG-AS Gruppe bei den *Baseline*-Parametern kaum unterscheiden, zeigt die cLFLG-AS-Gruppe höhere Werte an Risikofaktoren und Vorerkrankungen. So war der Anteil von KHK-Patienten (89,7%), vorangegangenen ACVB-Prozedur (32,4%), SM-Implantationen und angeordneten Betablockern, Statinen und Diuretika in dieser Gruppe signifikant höher als bei den anderen Flussprofilen. Die GFR war in der cLFLG-AS-Gruppe am geringsten und

der proBNP-Wert am höchsten. Der ES I und II war in der cLFLG-AS signifikant höher (ESI: 51,5%; ESII: 16,6%) als in den beiden anderen Gruppen.

Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit denen anderer Studien. In diesen zeigte die cLFLG-AS-Gruppe ebenfalls höhere Werte von KHK-Patienten (58 - 74%), ACVB-Prozeduren (20 – 37%) sowie eine eingeschränkere Nierenfunktion (48, 57). O´Sullivan et al. berichtet, dass der ESI in der cLFLG-AS-Gruppe mit 38,0% signifikant höher war als in den anderen Gruppen (48).

Während die Vergleichsstudien von signifikant höheren Werten der NYHA-Stadien III und IV in der cLFLG-AS-Gruppe berichten (82% bei O´Sullivan et al.), konnte in unserer Studie keine Signifikanz ermittelt werden. Hier ist anzumerken, dass in unserer Studie 94% der cLFLG-AS Patienten ein NYHA-Stadium III oder IV aufwiesen, allerdings waren die Prozentsätze in den anderen Gruppen (HG-AS: 82,4; pLFLG-AS: 91,2%) ebenfalls höher als in vergleichbaren Studien (57).

Im Vergleich unserer Studie zu anderen Studien fällt auf, dass insgesamt Patienten aller Flussgruppen mehr Risikofaktoren und Vorerkrankungen aufweisen (z.B. bei KHK, NYHA-Stadium, ES, aber auch aHT, COPD, VHF) (45, 48). Dies könnte daran liegen, dass die meisten dieser Studien Patienten betrachtet haben, die direkt einer TAVI oder SAVR zugeführt wurden. Im Gegensatz dazu wurden bei uns Patienten analysiert, die nicht direkt mit einer definitiven Therapie versorgt werden konnten, sondern zuerst eine BAV erhielten. Da mittels BAV auch kritisch kranke Patienten behandelt werden können, ist zu vermuten, dass unser Patientenkollektiv unabhängig vom Flussprofil einen schlechteren Gesundheitszustand aufwies.

## 4.2 Ergebnisse der BAV- und TAVI-Intervention

Die Patienten aller drei Flussgruppen profitierten gleichermaßen von einer BAV bzw. von einer anschließenden TAVI. Dabei konnten die Hämodynamik durch beide Interventionen stets signifikant verbessert werden.

### 4.2.1 Hämodynamik vor der BAV

Betrachtet man die Daten vor der BAV, fällt auf, dass die KÖF der HG-AS-Gruppe mit  $0,57\text{cm}^2$  signifikant geringer ist als in den anderen beiden Gruppen mit  $0,69\text{cm}^2$

in der cLFLG-AS-Gruppe und  $0,70 \text{ cm}^2$  in der pLFLG-AS-Gruppe. Dass die Patienten mit einer HG-AS eine geringere KÖF aufweisen, konnte auch in anderen Veröffentlichungen nachgewiesen werden (16, 48, 50, 58, 59). So zeigte beispielsweise die HG-AS-Gruppe bei O'Sullivan et al. eine KÖF von  $0,47 \text{ cm}^2$ , die cLFLG-AS-Gruppe eine KÖF von  $0,58 \text{ cm}^2$  und die pLFLG-AS-Gruppe eine KÖF von  $0,61 \text{ cm}^2$ . In unserer Patientengruppe ergab sich bei der HG-AS-Gruppe ein höherer Anteil an Frauen (59,2%) als in den anderen Gruppen. Da die KÖF bei Frauen im Allgemeinen geringer ist als bei Männern, sollte zur besseren Vergleichbarkeit der KÖF-Index (KÖF / Körperoberfläche) herangezogen werden. Auch hier weist die HG-AS-Gruppe mit  $0,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  den geringsten Wert auf (cLFLG-AS:  $0,37 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  /pLFLG-AS:  $0,38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ). Eine mögliche Erklärung für die beschriebene Beobachtung wäre, dass Patienten mit HG-AS weniger symptomatisch sind als die Vergleichsgruppen und daher erst in einem späteren Erkrankungsstadium mit geringerer KÖF einer Intervention zugeführt werden (58). Eine frühzeitige Behandlung bei einer größeren KÖF ist besonders bei Patienten mit einer EF<50% (daher bei der cLFLG-AS-Gruppe) prognostisch wichtig, da eine größere KÖF vor Intervention bei diesen Patienten ein Prädiktor für eine Erholung der LV-Funktion zu sein scheint (46, 58).

Die Druckgradienten und Vmax der einzelnen Flussprofile vor der BAV sind mit denen aus anderen Studien vergleichbar (16, 59, 60).

#### 4.2.2 Veränderungen der Hämodynamik durch die BAV

Es gibt keine einheitliche Richtlinie, ab wann eine BAV als hämodynamisch erfolgreich gewertet werden kann. In der Literatur ist eine Bewertung anhand der KÖF und von Pmean am verbreitetsten. Einige Studien nehmen eine Senkung des Pmean um 40% als Grundlage. Demgegenüber stehen andere Studien, die erst eine Senkung des Pmean um 50% als erfolgreich werten. In einer Arbeit von Ooms et al. wurde dagegen bereits eine Gradientenreduktion von 20% als Erfolg angesehen. Auch bei der KÖF finden sich unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe wie eine Steigerung der KÖF um 40% oder eine Erweiterung der KÖF auf  $>1 \text{ cm}^2$  (36, 61, 62).

Betrachtet man die Senkung von Pmean bei unserem Patientenkollektiv, erscheint die Gradientenreduktion von 17,6 mmHg in der HG-AS-Gruppe, 5,2 mmHg in der cLFLG-AS-Gruppe und 6,6 mmHg in der pLFLG-AS-Gruppe gering (Reduktion

durchschnittlich um 20 – 31%). In anderen Studien zeigte sich jedoch ebenfalls nur eine Reduktion von 20-30%, wobei in diesen keine Unterteilung in Flussgruppen vorgenommen wurde (23, 30, 33, 63, 64). Alle drei Flussgruppen unserer Studie haben somit mittels BAV eine Reduktion von  $P_{mean}$  erreicht, die dem Durchschnittswert zahlreicher anderen Publikationen entspricht.

Im Weiteren sollen die Auswirkungen der BAV auf die KÖF betrachtet werden. Ben-Dor et al. konnte in seiner Studie eine Erweiterung der KÖF von  $0,68 \text{ cm}^2$  auf  $0,87 \text{ cm}^2$  nachweisen, weitere Publikationen aus den 90er-Jahren nennen Werte von  $0,5 \text{ cm}^2$  auf  $0,7 \text{ cm}^2$  bis  $0,82 \text{ cm}^2$  (23, 27, 65, 66). Neuere Studien ab 2013 berichten von einem durchschnittlichen Anstieg der KÖF um  $0,2 \text{ cm}^2$ , wobei in keiner dieser Studien mittels BAV eine KÖF von  $>1 \text{ cm}^2$  oder ein Anstieg von 40% erreicht werden konnte (30, 63, 64, 67). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Anstieg der KÖF von  $0,3$  bis  $0,32 \text{ cm}^2$ . In allen Flussgruppen konnte die durchschnittliche KÖF um  $>40\%$  erweitert werden und bei der cLFLG-AS-Gruppe ergab sich sogar nach der BAV eine KÖF von  $>1 \text{ cm}^2$ . Somit lässt sich sagen, dass die BAV bei allen Flussprofilen effektiv die KÖF erhöhen konnte.

Einschränkend ist hier jedoch anzumerken, dass ein höherer prozentualer Anstieg der KÖF nicht mit einer Verringerung der Mortalität einherzugehen scheint (23). Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine klinische Besserung bereits nach geringfügigen Änderungen der KÖF von  $0,1 - 0,2 \text{ cm}^2$  zu erwarten ist und durch eine BAV die Hämodynamik effektiv stabilisiert werden kann (67, 68).

Die BAV stellt somit eine Intervention dar, die bei allen Flussprofilen erfolgreich durchgeführt werden konnte. In Folge der hämodynamischen Effekte können Patienten aller Flussprofile stabilisiert werden und somit entweder palliativ versorgt oder einer Folgeintervention überführt werden.

#### 4.2.3 Veränderungen der Hämodynamik durch die TAVI

Da die Effekte der BAV zeitlich begrenzt sind, sollte wenn möglich eine weitere definitive Therapie erfolgen. Eine erneute BAV kann in palliativen Situationen zwar vorgenommen werden, die Veränderungen der Hämodynamik sind jedoch deutlich geringer ausgeprägt als bei der ersten BAV (63). Die TAVI und der SAVR stehen als definitive Therapie zur Verfügung, wobei in unserem Patientenkollektiv 40,2% der

Patienten eine anschließende TAVI und 2,9% einen anschließenden SAVR erhielten. In einer Metaanalyse von Nwaejike et al. zeigte sich, dass in vergleichbaren Studien 26,3 – 74% der Patienten einer definitiven Therapie zugeführt wurden (69). Einzelne Studien nennen höhere Werte (TAVI zugeführt: 30-46% / SAVR zugeführt: 10-28%), es handelt sich aber dabei um kleine Patientenzahlen mit geringeren ES-Werten (63, 70, 71). Auffällig in unserem Patientenkollektiv ist, dass Patienten der pLFLG-AS-Gruppe in Gegenüberstellung zu den anderen Gruppen seltener eine definitive Therapie erhielten (pLFLG-AS: 28,6% / cLFLG-AS: 41,1% / HG-AS: 52,1%). Dies mag darin begründet sein, dass in dieser Gruppe signifikant mehr Therapie beeinflussende Krebserkrankungen vorlagen (34,3%), die ein rein palliatives Vorgehen wahrscheinlicher machen.

Falls nach der BAV eine TAVI oder ein SAVR möglich ist, sollte dies in einem engen zeitlichen Abstand erfolgen. Da die hämodynamischen Effekte der BAV zeitlich limitiert sind und das Patientenkollektiv risikobehaftet ist, geht eine Verzögerung mit einer erhöhten Mortalität einher (69). In den betrachteten Publikationen zeigt sich eine breite Streuung der medianen Zeit bis zur Folgeintervention von zwei bis sieben Monaten (67, 69). In unserer Studie lag der Median bei 62 – 70 Tagen, was eine gute Voraussetzung für eine erfolgreiche Folgeintervention darstellt.

Bei der TAVI konnte der Pmean auf 5,6 – 8 mmHg gesenkt werden, was einer Reduktion von 76 - 80% entspricht. Es gab keine Unterschiede in der Änderung der Hämodynamik zwischen den Gruppen. Diese deckt sich mit vergleichbaren Publikationen (45, 48, 51).

Es lässt sich also sagen, dass alle Flussgruppen gleich stark von einer TAVI nach BAV profitierten.

### 4.3 Komplikationen bei der BAV und TAVI

Die BAV und die TAVI weisen keine bedeutenden Unterschiede in ihren Komplikationsraten zwischen den Flussgruppen auf. Trotz vermeintlich hoher Komplikationsraten der BAV stellte diese, unter Berücksichtigung des Patientenkollektives, eine sichere Prozedur dar. Gleiches gilt für die TAVI.

### 4.3.1 Komplikationen im Rahmen der BAV

Zwischen den Flussgruppen gab es keine Unterschiede bei den Interventionsdaten (Interventionsdauer, KM, Durchleuchtungszeit) und den Komplikationen, mit Ausnahme der akuten Nierenschädigung, die bei den pLFLG-AS-Patienten häufiger auftrat.

Vaskuläre Komplikationen wurden insgesamt am häufigsten beobachtet (13,2 – 28,6%). Auch in der Studie von Ben-Dor et al. sind vaskuläre Komplikationen am stärksten vertreten, allerdings fällt in dieser, aber auch in weiteren Studien auf, dass in diesen die Rate vaskulärer Komplikationen geringer ist (2 - 8%) (23). Dies mag verschiedenen Gründe haben. Zum einen wurden in den Vergleichsstudien meist nur *major*-Komplikationen erfasst, während wir sowohl *major*- als auch *minor*-Komplikationen berücksichtigt haben. Weiterhin zeigte unser Patientenkollektiv eine höhere Rate an Patienten mit vorbeschriebener pAVK (31 - 48,6%) als in ähnlichen Studien (12,7 – 27,1%) (35, 62, 63). In einer kürzlich erschienen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine vorbestehende pAVK mit einem erheblich höheren Risiko für vaskuläre Komplikationen nach TAVI einhergeht (72). Entsprechendes wäre auch für die BAV zu vermuten. Zudem ist der ESI des Patientenkollektives in einigen der betrachteten Studien geringer (28,7 – 30,6%) als in unserem Patientenkollektiv (62, 63).

Neben den vaskulären Komplikationen war auch die ANS eine prominente Komplikation (5,6 - 22,9%). Diese Rate deckt sich mit der aus vergleichbarer Literatur (24,2%) (35). Ein möglicher Einflussfaktor könnte das Vorliegen einer präinterventionellen Anämie sein, die im Patientenkollektiv sehr verbreitet war und die in einem engen Zusammenhang mit einer postinterventionellen ANS steht (73). Andere Komplikationen (u.a. Schlaganfall, Myokardinfarkt, interprozeduraler Tod) waren in unserer wie auch in anderen Studien selten (62, 63).

### 4.3.2 Komplikationen im Rahmen der TAVI

Es fanden sich keine Unterschiede bei den Komplikationsraten der TAVI zwischen den Flussgruppen. Auch bei der TAVI lagen die vaskulären Komplikationen (10 – 35,3%) über denen der Vergleichsliteratur. Die Gründe hierfür sind die gleichen wie bei der BAV. Blutungskomplikationen (5,9 - 20%) und ANS (8,8 - 23,1%) traten ebenfalls frequent auf. Hierzu gibt es unterschiedliche Angaben in vergleichbaren Studien. Lauten et al. berücksichtigt *major*- und *minor*-Blutungskomplikationen

sowie Stadium 1-3 der ANS und kommt zu sehr ähnlichen Komplikationsraten (Blutungskomplikationen: 14,6 - 20,2%; ANS: 19,8 - 23,3%) (59).

Bei den Herzrhythmusstörungen wurden nur das VHF und ein persistierender Linksschenkelblock in einer der Vergleichsstudien erfasst mit insgesamt 25 - 27% (50). In unserer Studie wurden auch AV-Blöcke, Rechtsschenkelblöcke, Tachykardien, Bradykardie-Tachykardie-Syndrome und Bradykardien erfasst, die ebenfalls wichtige Rhythmusstörungen nach einer TAVI darstellen (74, 75). Dies erklärt die höhere Rate an Herzrhythmusstörungen (15,4 - 50%).

Die am häufigsten vertretene Komplikation war das PVL (40,6 - 61,3%). Lerakis et al. berichtet hierzu übereinstimmend von hohen Raten nach einer TAVI (50 - 85%), wobei in über 40% eine milde Ausprägung vorliegt und weniger Fälle auf die moderate (5 - 37,9%) und schwere (0,5 - 13,6%) Form entfallen (76).

#### 4.4 Überlebensdaten nach einem Jahr

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nur ein BAV erhalten, eine deutlich erhöhte Mortalität haben im Vergleich zu Patienten, bei denen zusätzlich eine TAVI durchgeführt wird (36, 62). Auch in unserer Studie war das Überleben aller Flussprofile nach einem Jahr deutlich erhöht, wenn der BAV eine TAVI folgte.

Betrachtet man nur die Patienten, die eine alleinige BAV unterlaufen haben, zeigte die HG-AS-Gruppe mit durchschnittlich 198 Tagen zwar das längste Überleben, einen signifikanten Unterschied zu der anderen Gruppe gab es jedoch nicht.

Bei den Patienten mit einer BAV + TAVI wies die pLFLG-AS-Gruppe mit 338 Tagen das längste durchschnittliche Überleben auf, aber auch hier unterschieden die Gruppen sich nicht signifikant voneinander.

In der Literatur gibt es eine breite Streuung bei den berichteten Überlebensraten nach einem Jahr (Mortalität von 4 bis 36%). Wie bereits im Abschnitt zu den *Baseline*-Parametern erwähnt, zeichnet sich unser Patientenkollektiv durch eine vergleichsweise hohe Rate an Vorerkrankungen und Risikofaktoren auf, weshalb auch von einer höheren Mortalitätsrate auszugehen ist. Studien mit einem

gleichsam risikobehafteten Patientenkollektiv nennen ähnliche Mortalitätsraten nach einem Jahr (17,6 – 36,9%) (16, 48, 51, 59, 61).

Es gibt unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Mortalitätsraten der einzelnen Flussgruppen zwischen den Studien. In einigen Publikationen zeigen Patienten mit einer LG-AS bzw. einer cLFLG-AS eine höhere Mortalität, in anderen ergaben sich keine Unterschiede zwischen HG-, cLFLG- und pLFLG-AS (48, 50, 51, 58). Dabei ist aber zu beachten, dass in allen Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, die eine TAVI ohne vorherige BAV erhalten hatten.

Weiterhin wird berichtet, dass die Mortalitätsraten gleich sind zwischen alleiniger TAVI und BAV + TAVI (36, 62). Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die erst eine BAV erhalten haben, risikobehafteter sind als die Patienten, die direkt einer TAVI zugeführt wurden. Trotzdem ist die Überlebensrate bei den BAV + TAVI-Patienten gleich hoch. Daraus kann man schlussfolgern, dass die BAV eine Intervention ist, welche die Möglichkeit erlaubt, primär ungeeignete Patienten effektiv einer TAVI zugänglich zu machen. In unserer Studie konnte nun zusätzlich gezeigt werden, dass dies nicht nur bei HG-AS-Patienten der Fall ist, sondern gleichermaßen bei cLFLG-AS- und pLFLG-AS-Patienten.

Bongiovanni et al. betrachtete in seiner Studie Patienten im kardiogenen Schock, die entweder eine Notfall-BAV oder -TAVI erhielten. Die Gruppe, bei der direkt eine TAVI erfolgte, zeigte eine geringere, wenn auch nicht signifikant bessere Mortalität nach 30 Tagen. Die TAVI-Intervention unterliegt kontinuierlichen Verbesserungen und somit wäre auch eine sofortige TAVI bei instabilen Patienten prinzipiell möglich. Jedoch gibt es bei der TAVI einige Nachteile zur BAV. Zum einen handelt es sich bei der TAVI um eine längere und auch komplexere Intervention, zum anderen ist bei einer notfallmäßigen Behandlung i.d.R. die Durchführung eines CTs nicht möglich, wodurch das interprozedurale Risiko der TAVI gesteigert werden könnte. Der Autor der Studie merkt zudem an, dass Patienten mit einem höheren Ausgangsrisiko ggf. eher der BAV-Intervention zugeordnet wurden (77). Insofern stellte die Notfall-TAVI eine interessante Behandlungsoption dar, jedoch ersetzt sie nicht die BAV.

## 4.5 Prädiktoren für den Tod nach einem Jahr

Wir haben für die Regressionsanalyse zur Eruiierung möglicher Prädiktoren für den Tod nach einem Jahr die Vorerkrankungen, die Risikofaktoren, die Art der Intervention (BAV alleine oder BAV mit TAVI), die Indikation für die BAV und die Flussprofile berücksichtigt. Andere Studien haben ebenfalls korrelierende Faktoren ermittelt, allerdings wurden hier meist Patienten nachverfolgt, die entweder nur eine BAV oder nur eine TAVI erhalten haben. Zum anderen gibt es Unterschiede, welche Parameter in der Korrelations- oder Regressionsanalyse betrachtet wurden. So berichtet Ben-Dor et al. unter anderem vom pulmonal arteriellen Druck und dem systolischen Aortendruck und Elhamidi et al. von einem geringen Pmean als korrelierenden Faktoren (36, 58). Bei uns wurden hingegen keine invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter eingeschlossen und die echokardiographisch gemessenen Parameter wurden im Sinne der Flussprofile miterfasst.

Besonders interessant ist die Untersuchung von Ben-Dor et al., da hier auch eine Subgruppe von Patienten betrachtet wurde, die eine BAV oder eine BAV mit nachfolgender TAVI erhalten haben. Dabei stellten sich neben weiteren Faktoren die alleinige BAV und eine Niereninsuffizienz als wichtige korrelierende Faktoren dar. Weitere Autoren berichten über selbige Faktoren (23, 68). In unserer Untersuchung wurde die GFR nicht mit ins Regressionsmodell aufgenommen (durch Aufnahme der GFR zeigte sich keine Verbesserung des Regressionsmodelles, jedoch war sie als Einzelfaktor in der Regression signifikant). Bestandteil unseres Modelles ist allerdings die Dialyse vor der Intervention. Eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. eine Dialysebehandlung sind als Risikofaktoren bekannt. Kobrin et al. zeigte, dass eine vorbestehende Dialysebehandlung bei TAVI-Patienten zu einer erhöhten Mortalität führt (78).

Weiterhin war eine vorbestehende Anämie in unserem Patientenkollektiv ein Prädiktor für den Tod nach einem Jahr. Es fanden sich keine Quellen, die ebenfalls von einer Anämie als Risikofaktor bei BAV-Patienten berichteten, jedoch konnte in einer Metaanalyse nachgewiesen werden, dass TAVI-Patienten mit vorbestehender Anämie eine erhöhte Langzeit-Mortalität aufweisen (73).

Andere Faktoren wie eine bekannte KHK, kardiogener Schock oder vorhergehende Schrittmacherimplantation werden ebenfalls in der Literatur erwähnt. Diese Faktoren

zeigten sich bei uns nicht als signifikant. Auch das Flussprofil und der Interventionsgrund zeigten keine Korrelation zum Tod nach einem Jahr und waren auch in der Regression nicht signifikant.

## 4.6 Limitationen

Unsere Studie erfolgte monozentrisch, retrospektiv und die Erhebung der Daten verlief somit ohne ein standardisiertes Protokoll. Die Echokardiographie wurde daher nicht in einem bestimmten zeitlichen Abstand nach der Intervention durchgeführt. Insbesondere nach der BAV kann eine verzögerte Untersuchung zu einer Verschlechterung der Gradienten führen, was eine Unterschätzung der hämodynamischen Effekte der BAV bedingt haben könnte. Trotzdem konnte bei allen Flussprofilen eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik gesichert werden.

Weiterhin wurden die Echokardiographien von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt und ein *Interobserver*-Bias kann daher nicht ausgeschlossen werden. Da jedoch alle Untersucher gründlich hinsichtlich der Durchführung und Bewertung von Echokardiographien geschult werden, sind die Auswirkungen eines *Interobserver*-Bias als geringfügig einzuschätzen.

In unserer Studie wurde nicht betrachtet, wie die klinische Symptomatik sich innerhalb eines Jahres veränderte. Hierfür wäre eine mehrfache Erhebung der NYHA-Stadien geeignet gewesen. Während das NYHA-Stadium bei allen Patienten vor den Interventionen erhoben wurde, gelang dies im Verlauf nur noch bei den Patienten, die für ihre Nachuntersuchungen in der Klinik für Kardiologie des UKD vorstellig wurden. Der Großteil der Patienten wurde von niedergelassenen Ärzten weiterbetreut, die i.d.R. keine Angaben zum NYHA-Stadium machen konnten. Auch wenn eine Betrachtung der Symptomatik im Verlauf unserer Studie wünschenswert gewesen wäre, gibt es hierzu Ergebnisse in zahlreichen Veröffentlichungen (48, 58, 60, 63).

Ein wichtiger Punkt zum Studiendesign ist das Vorgehen bei der Einteilung der Patienten in die Flussgruppen. Nach aktuellen Leitlinien sollte die Bestimmung des SVI und eine Dobutamin-Stessechokardiographie erfolgen, um eine *pseudo-severe-AS* und eine *normal-flow-low-gradient-AS* auszuschließen. Diese Untersuchungen

erfolgen in unserm Patientenkollektiv i.d.R. nicht, da die meisten Patienten vor Änderung der Leitlinien behandelt wurden und in vielen Fällen eine rasche BAV erfolgen musste. Der Entschluss zur Anwendung eines vereinfachten Einteilungssystems ohne sicheren Ausschluss der *pseudo-severe-AS* und der *normal-flow-low-gradient-AS* beruhte auf zwei Aspekten.

Zum einen ist eine sichere Unterteilung der Flussprofile oft komplexer als in den Leitlinien dargestellt. Eine Unterscheidung zwischen *pseudo-severe-AS* und cLFLG-AS mittels Dobutamin-Stressechokardiographie ist bei 30-40% der Patienten nicht möglich. In der Literatur werden alternative Untersuchungen angeboten wie z.B. ein kardiales MRT oder ein PET-Scan (79). Hierzu gibt es aber noch keine einheitlichen Empfehlungen.

Auch herrscht Uneinigkeit bezüglich der Prognose bei der *normal-flow-low-gradient-AS*. Einige Studien legen nahe, dass dieses Flussprofil einer moderaten AS entspricht, zunehmend gibt es aber auch Studien, die annehmen, dass bis zu 50% dieser Patienten tatsächlich eine hochgradige Stenose aufweisen und genauso von einem Klappenersatz profitieren. Auch hier empfehlen einige Autoren weiterführende Untersuchungen (80-82).

Insgesamt würde man also trotz der in den Leitlinien empfohlenen Untersuchungen keinen sicheren Ausschluss gewähren können oder würde im Falle der *normal-flow-low-gradient-AS* Patienten ausschließen, die evtl. doch ein hochgradige AS haben. Da der *pseudo-severe-AS* und der *normal-flow-low-gradient-AS* oft ein geringerer Profit von einer Intervention zugesprochen wird, muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unsere Studie weniger stark ausgeprägt sind als in einer Gruppe, die nur sicher diagnostizierte pLFLG-AS- und cLFLG-AS-Patienten beinhaltet.

Zum anderen gibt es noch keine Studie, die die BAV bzw. die BAV gefolgt von einer TAVI unter Berücksichtigung der Flussprofile betrachtet. Unsere Studie soll daher einen ersten Überblick bieten. In Zukunft sollten Studien erfolgen, die mithilfe weiterer Diagnostik eine genauere Einteilung der Flussprofile ermöglichen.

## 4.7 Schlussfolgerung

In der Literatur wird Patienten, die eine LFLG-AS, insbesondere eine cLFLG-AS aufweisen, oft eine schlechtere Prognose zugesprochen. Auch in unserer Untersuchung wies die cLFLG-AS-Gruppe mehr Vorerkrankungen und Risikofaktoren auf. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass Patienten aller Flussgruppen gleichermaßen von einer BAV bzw. einer BAV + TAVI profitierten und sich die Überlebensraten nach einem Jahr nicht unterschieden. Die BAV scheint demnach eine effektive Intervention zu sein, insbesondere eben auch für Patienten der cLFLG-AS-Gruppe. Für die Klinik bedeutet dies, dass Patienten unabhängig vom Flussprofil einer BAV zugeführt werden sollten, wenn eine primäre TAVI nicht möglich ist. Da eine Folgeintervention mittels einer TAVI in unserer Studie der wichtigste Prädiktor für eine geringere Mortalität nach einem Jahr war, sollte ein *Bridging* zur einer Folgeintervention stets das Ziel einer BAV sein. Die BAV ist aber auch bei palliativen Interventionsgründen unabhängig vom Flussprofil sinnvoll.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2019.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage, deutsche Ausgabe. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
4. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-75.
5. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
6. Gould KL, Carabello BA. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation*. 2003;107(25):3121-3.
7. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387-93.
8. Lorell BH, Grossman W. Cardiac hypertrophy: the consequences for diastole. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(5):1189-93.
9. Jander N. Schweregradbeurteilung der Aortenklappenstenose. *Der Kardiologe*. 2009;3(6):523-34.
10. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017;130(3):253-63.
11. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2013;34(25):1906-14.
12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021:ehab395.
13. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-57.
14. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006;113(5):711-21.
15. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856-64.
16. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1259-67.
17. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1845-53.
18. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation*. 2000;101(16):1940-6.
19. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128(16):1781-9.
20. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Berlin: Springer; 2010.

21. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31.
22. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. Percutaneous Transluminal Valvuloplasty of acquired Aortic Stenosis in Elderly Patients: an Alternative to Valve Replacement? *Lancet.* 1986.
23. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Jr., et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1150-6.
24. Jeffrey. Treatment of Calcific aortic stenosis by balloon Valvuloplasty. *Am J Cardiol.* 1987;59:313-7.
25. Cribier A, Litzler PY, Eltchaninoff H, Godin M, Tron C, Bauer F, et al. Technique of transcatheter aortic valve implantation with the Edwards-Sapien heart valve using the transfemoral approach. *Herz.* 2009;34(5):347-56.
26. Keeble TR, Khokhar A, Akhtar MM, Mathur A, Weerackody R, Kennon S. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve implantation: a narrative review. *Open Heart.* 2016;3(2):e000421.
27. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89(2):642-50.
28. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705-15.
29. Frangieh AH, Ott I, Michel J, Shivaraju A, Joner M, Mayr NP, et al. Standardized Minimalistic Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) Using the SAPIEN 3 Device: Stepwise Description, Feasibility, and Safety from a Large Consecutive Single-Center Single-Operator Cohort. *Structural Heart.* 2017;1(3-4):169-78.
30. Moretti C, Chandran S, Vervueren PL, D'Ascenzo F, Barbanti M, Weerackody R, et al. Outcomes of Patients Undergoing Balloon Aortic Valvuloplasty in the TAVI Era: A Multicenter Registry. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(12):547-53.
31. Badheka AO, Patel NJ, Singh V, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. Percutaneous Aortic Balloon Valvotomy in the United States: A 13-Year Perspective. *The American Journal of Medicine.* 2014;127(8):744-53.e3.
32. Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Michela MA. Follow-up of patients with low output, low gradient hemodynamics after percutaneous balloon aortic valvuloplasty: the Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):828-33.
33. Szerlip M, Arsalan M, Mack MC, Filardo G, Worley C, Kim RJ, et al. Usefulness of Balloon Aortic Valvuloplasty in the Management of Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2017;120(8):1366-72.
34. Singh V, Patel NJ, Badheka AO, Arora S, Patel N, Macon C, et al. Comparison of outcomes of balloon aortic valvuloplasty plus percutaneous coronary intervention versus percutaneous aortic balloon valvuloplasty alone during the same hospitalization in the United States. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):480-6.
35. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, Bashir R, Nishimura RA, Eleid MF, et al. Morbidity and Mortality Associated With Balloon Aortic Valvuloplasty: A National Perspective. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(5).
36. Ben-Dor I, Maluenda G, Dvir D, Barbash IM, Okubagzi P, Torguson R, et al. Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to transcatheter/surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):632-7.
37. Kumar A, Paniagua D, Hira RS, Alam M, Denktas AE, Jneid H. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(8):341-8.
38. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.

39. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
40. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387(10034):2218-25.
41. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
42. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
43. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-8.
44. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
45. Lopez-Marco A, Miller H, Kumar P, Ashraf S, Zaidi A, Bhatti F, et al. Outcome of isolated aortic valve replacement in patients with classic and paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(2):435-42.
46. Clavel MA, Webb JG, Rodes-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochelliere R, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation.* 2010;122(19):1928-36.
47. Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, Ferrari M, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):552-9.
48. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellesfeld L, et al. Clinical outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2013;34(44):3437-50.
49. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation.* 2013;127(23):2316-26.
50. Rodriguez-Gabella T, Nombela-Franco L, Auffret V, Asmarats L, Islas F, Maes F, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology.* 2018;122(4):625-32.
51. Fischer-Rasokat U, Renker M, Liebetau C, Linden Av, Arsalan M, Weferling M, et al. 1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(8):752-63.
52. Piayda K, Wimmer AC, Veulemans V, Afzal S, Sievert H, Gafoor S, et al. Balloon Valvuloplasty Followed by Transcatheter Aortic Valve Implantation as a Staged Procedure in Patients With Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2018;30(12):437-42.
53. Piayda K, Wimmer AC, Sievert H, Hellhammer K, Afzal S, Veulemans V, et al. Contemporary use of balloon aortic valvuloplasty and evaluation of its success in different hemodynamic entities of severe aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(1):E121-E9.
54. Piayda K, Wimmer A, Sievert H, Hellhammer K, Afzal S, Veulemans V, et al. Use and success evaluation of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in different hemodynamic entities of severe aortic stenosis in the TAVR era. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement\_2):ehaa946.1934.
55. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document\*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2013;145(1):6-23.

56. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie –Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2020 · 14:396–431. 2020.
57. Romero J, Chavez P, Goodman-Meza D, Holmes AA, Ostfeld RJ, Manheimer ED, et al. Outcomes in Patients With Various Forms of Aortic Stenosis Including Those With Low-Flow Low-Gradient Normal and Low Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(7):1069-74.
58. Elhmidi Y, Piazza N, Krane M, Deutsch M-A, Mazzitelli D, Lange R, et al. Clinical presentation and outcomes after transcatheter aortic valve implantation in patients with low flow/low gradient severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(2):283-90.
59. Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, Ferrari M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):552-9.
60. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Ewers A, Mügge A. Clinical outcome of transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low gradient aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(5):693-701.
61. Ooms JF, van Wiechen MP, Ziviello F, Kroon H, Ren B, Daemen J, et al. Balloon Aortic Valvuloplasty – Remaining Indications in the Modern TAVR Era. *Structural Heart*. 2020;4(3):206-13.
62. Eltchaninoff H, Durand E, Borz B, Furuta A, Bejar K, Canville A, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve replacement: Acute and long-term outcomes. *Am Heart J*. 2014;167(2):235-40.
63. Kapadia S, Stewart WJ, Anderson WN, Babaliaros V, Feldman T, Cohen DJ, et al. Outcomes of Inoperable Symptomatic Aortic Stenosis Patients Not Undergoing Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):324-33.
64. Khawaja MZ, Sohal M, Valli H, Dworakowski R, Pettit SJ, Roy D, et al. Standalone balloon aortic valvuloplasty: Indications and outcomes from the UK in the transcatheter valve era. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):366-73.
65. McKay RG. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(2):485-91.
66. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1522-8.
67. Sandhu K, Krishnamoorthy S, Afif A, Nolan J, Gunning MG. Balloon aortic valvuloplasty in contemporary practice. *J Interv Cardiol*. 2017;30(3):212-6.
68. Dall'Ara G, Tumscitz C, Grotti S, Santarelli A, Balducelli M, Tarantino F, et al. Contemporary balloon aortic valvuloplasty: Changing indications and refined technique. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(7):E1033-E42.
69. Nwaejike N, Mills K, Stables R, Field M. Balloon aortic valvuloplasty as a bridge to aortic valve surgery for severe aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;20(3):429-35.
70. Francesco S, Cinzia M, Carolina M, Cristina C, Nevio T, Barbara B, et al. The role of percutaneous balloon aortic valvuloplasty as a bridge for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2011;7(6):723-9.
71. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly MP, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention*. 2011;7(1):49-56.
72. Ueshima D, Barioli A, Nai Fovino L, D'Amico G, Fabris T, Brener SJ, et al. The impact of pre-existing peripheral artery disease on transcatheter aortic valve implantation outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(5):993-1000.
73. Lv Z, Zhou B, Yang C, Wang H. Preoperative Anemia and Postoperative Mortality in Patients with Aortic Stenosis Treated with Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:7251-7.

74. Karyofyllis P, Kostopoulou A, Thomopoulou S, Habibi M, Livanis E, Karavolias G, et al. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(1):105-12.
75. Chorianopoulos E, Krumsdorf U, Pleger ST, Katus HA, Bekeredjian R. Incidence of late occurring bradyarrhythmias after TAVI with the self-expanding CoreValve(®) aortic bioprosthesis. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(5):349-55.
76. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular Aortic Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2013;127(3):397-407.
77. Bongiovanni D, Kühl C, Bleiziffer S, Stecher L, Poch F, Greif M, et al. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis. *Heart*. 2018;104(1):23-9.
78. Kobrin DM, McCarthy FH, Herrmann HC, Anwaruddin S, Kobrin S, Szeto WY, et al. Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Dialysis Patients: A Propensity-Matched Comparison. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(4):1230-7.
79. Choudhary KV, Kakouros N, Aurigemma GP, Parker MW, Fitzgibbons T. Differentiating Pseudo Versus True Aortic Stenosis in Patients Without Contractile Reserve: A Diagnostic Dilemma. *Cureus*. 2021;13(3):e14086.
80. Guzzetti E, Pibarot P, Clavel M-A. Normal-flow low-gradient severe aortic stenosis is a frequent and real entity. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(10):1102-4.
81. Clavel M-A, Guzzetti E, Annabi M-S, Salaun E, Ong G, Pibarot P. Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis: Myth or Reality? *Structural Heart*. 2018;2(3):180-7.
82. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Maréchaux S, Tribouilloy C. Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012301.

## 6 Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Zeus für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit und die stets freundliche und konstruktive Unterstützung und Hilfe.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Piayda bedanken, die mich seit Beginn der Arbeit engagiert betreut hat. Vor allem die regelmäßigen Treffen und Gespräche waren hierbei immer motivierend und hilfreich.

Weiterhin möchte ich der Arbeitsgruppe für strukturelle Herzerkrankungen danken für die freundliche Aufnahme und den beständigen Austausch. Die Vorstellung der Projekte und Arbeiten der anderen AG Mitglieder war dabei besonders interessant und inspirierend für meine eigene Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern und meinem Freund für ihre liebevolle Unterstützung.