

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Andreas Liebold

**Einfluss der Aortenwurzelgeometrie und des
Kalzifizierungsgrades auf das Auftreten und die Schwere von
paravalvulären Leckagen nach kathetergestütztem
perkutanem Aortenklappenersatz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Marie Luisa Kreft
(geb. in Wolfenbüttel)

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Liebold

2. Berichterstatter: PD Dr. W. Öchsner

Tag der Promotion: 25.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Übersicht.....	1
1.2 Aortenklappenstenose	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Definition.....	3
1.2.3 Anatomie und Physiologie	3
1.2.4 Ätiologie und Pathogenese	4
1.2.5 Schweregradeinteilung und Pathophysiologie	5
1.2.6 Klinik und Prognose.....	8
1.2.7 Diagnostik.....	8
1.2.8 Therapie.....	10
1.3 Kathetergestützte perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI).....	14
1.3.1 TAVI Klappen.....	16
1.3.2 Indikation.....	17
1.3.3 Komplikationen	18
1.4 Ziel der Arbeit.....	19
1.4.1 Fragestellungen.....	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	21
2.1.1 Vorgehen und Datenanalyse.....	21
2.2 Indikationsstellung zur Durchführung einer TAVI	22
2.2.1 Beurteilung des Schweregrades der AS	22
2.2.2 NYHA-Klassifikation.....	22
2.2.3 Risikostratifizierung	23
2.3 Präoperative Datenerhebung.....	25
2.3.1 Anamnese	25
2.3.2 Körperliche Untersuchung.....	25
2.3.3 Laboruntersuchung.....	25
2.3.4 Elektrokardiographie (EKG)	25
2.3.5 Echokardiographie.....	26
2.3.6 Computertomographie (CT)	26
2.3.7 Calcium Scoring	35
2.4 Implantationsverfahren.....	38
2.4.1 Klappen.....	38
2.4.2 OP-Verfahren	41
2.4.3 Intraoperative Datenerhebung	41
2.5 Nachsorge	42
2.5.1 Postoperative Datenerhebung.....	42
2.6 Intra- und postoperative Komplikationen:	43
2.6.1 MACCE.....	43
2.6.2 Paravalvuläre Leckagen (PVL)	43

2.7	Datenanalyse und Statistik	45
3	Ergebnisse	46
3.1	Auswertung präoperativ erhobener Daten	46
3.2	Intraoperative Daten	52
3.3	Postoperative Daten	54
3.4	Komplikationen	56
3.4.1	MACCE.....	56
3.4.2	Paravalvuläre Leckagen.....	63
4	Diskussion	76
4.1	Relevanz des Forschungsthemas	76
4.2	Vergleichbarkeit des untersuchten Patientkollektivs	77
4.2.1	Basisdaten.....	77
4.2.2	Risikoprofil.....	78
4.2.3	Vergleich intraoperativer Daten	78
4.3	Präoperative Diagnostik	79
4.3.1	Messungen der nativen Aortenwurzelgeometrie	80
4.4	Calcium Scoring	80
4.4.1	Kontrast-CT vs. Non-Kontrast-CT	81
4.4.2	Calcium Scoring im Kontrast-CT.....	82
4.5	PVL-Graduierung und Messung	84
4.6	Outcome	85
4.6.1	Komplikationen.....	85
4.6.2	Prädiktoren für die Entstehung einer PVL	86
4.7	Limitationen	89
4.8	Schlussfolgerung	90
5	Zusammenfassung	92
6	Literaturverzeichnis	94
7	Anhang	118
	Abbildungsverzeichnis	118
	Tabellenverzeichnis	120

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
ACB	engl.: aorto coronary bypass
ACE	engl.: angiotensin converting enzyme
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
aHT	arterielle Hypertonie
AKE	Aortenklappenersatz
AOA	engl.: alpha-amino oleic acid
AR	Aortenregurgitation
AS	Aortenklappenstenose
avg.	engl.: average
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAV	Ballonaortoavuloplastie
BMI	Body-Mass-Index
BNP	engl.: brain natriuretic peptide
CA	engl.: contrast aortography
CABG	engl.: coronary artery bypass grafting
CI	engl.: confidence interval
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
COPD	engl.: chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CV	Core Valve Evolut R®
CW	engl.: continuous wave
DF	Direct Flow Medical®
DLZ	engl.: device landing zone
DM	Diabetes mellitus

EAE	European Association of Echocardiography
EKG	Elektrokardiographie
ES	Edwards Sapien®
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardio Thoracic Surgery
EUROScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
Fr	French
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hk	Hämatokrit
HLP	Hyperlipoproteinämie
HU	engl.: Hounsfield units
ICU	engl. intensive care unit
Inc.	engl.: incorporated
IQR	engl.: interquartile range
ITN	Intubationsnarkose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KÖFi	Klappenöffnungsflächenindex
LC	links coronar
LCA	engl.: left coronary artery
LDL	engl.: low density lipoprotein
li	links
log EUROScore	engl.: logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
Lp(a)	Lipoprotein a
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LVEF	engl.: left ventricular ejection fraction
LVOT	engl.: left ventricular outflow tract
MACCE	engl.: major adverse cardiac and cerebrovascular events

Abkürzungsverzeichnis

mean ΔP	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
MPR	multiplanare Reformatierung
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NC	engl.: non coronar
NtANP	engl.: N-terminal atrial natriuretic peptide
NtBNP	engl.: N-terminal brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	engl.: odds ratio
p	Signifikanzwert
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Polyethylenterephthalat
PM	engl.: pacemaker
PVL	Paravalvuläre Leckage
PW	engl.: pulsed wave
Q	Quantil
RC	rechts coronar
RCA	engl.: right coronary artery
re	rechts
RP	engl.: rapid pacing
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechtsventrikulär
SAVR	engl.: surgical aortic valve replacement
SD	engl.: standard deviation
SR	Sinusrhythmus
STS	Society of Thoracic Surgeons
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons - Predicted risk of mortality
Tap	transapical
TAVI	engl.: transcatheter aortic valve implantation
Tax	transaxillär
TEE	engl.: transesophageal echocardiography

Abkürzungsverzeichnis

TF	transfemoral
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	engl.: transthoracic echocardiogram
VARC	Valve Academic Research Consortium
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	maximale aortale Flussgeschwindigkeit
VOI	engl.: volume of interest
ΔP	Druckgradient

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Trotz abnehmender Prävalenz sind kardiovaskuläre Erkrankungen noch immer die Haupttodesursache in Deutschland [107]. Für die Entwicklung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung gibt es multifaktorielle Gründe, häufig lässt sich eine Herzerkrankung jedoch auf einen ungesunden Lebensstil, sowie dem Vorherrschen von bestimmten Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Rauchen, erhöhten Lipidwerten, Diabetes mellitus (DM) und mangelnder körperlicher Bewegung zurückführen [29, 75]. Die Aortenklappenstenose (AS) stellt die häufigste Form der Herzklappenerkrankungen in den industrialisierten Ländern dar, was früher überwiegend rheumatische Ursachen hatte. Heute sind es, nach erfolgreicher Bekämpfung des rheumatischen Fiebers und der wachsenden Lebenserwartung der Bevölkerung, vorwiegend degenerative Prozesse [17], sodass die AS im Allgemeinen bei älteren, multimorbiden Patienten auftritt [20, 46, 85, 108]. Trotz stetiger Verbesserungen der medikamentösen Therapieansätze, bleibt die Prognose von Patienten mit schwerer symptomatischer AS ohne eine kausale Therapie schlecht [17, 124]. Studien zufolge liegt das mittlere Überleben bei konservativer Therapie der symptomatisch schweren AS bei 23 Monaten, aufgrund dieses dramatischen Krankheitsverlaufs bleibt die einzig sinnvolle Therapie einer schweren AS nach dem ersten Auftreten von Symptomen der Aortenklappenersatz (AKE) [124]. Der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) war früher das Standardverfahren, welches, aufgrund seiner Invasivität und Operationsdauer, insbesondere für ältere Patienten mit vorhandenen Komorbiditäten ein erhöhtes perioperatives Risiko darstellt. Die Etablierung der minimalinvasiven Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI), als alternatives Vorgehen zum AKE, war ein großer Fortschritt in der Behandlung einer schweren symptomatischen AS [89, 134]. Wie jeder chirurgische Eingriff, ist auch das TAVI-Verfahren mit perioperativen Risiken verbunden. Durch ständige Verbesserungen und Weiterentwicklungen der Operationstechnik, der Klappensysteme und durch die wachsende Erfahrung der Operateure, konnten diese in den vergangenen Jahren jedoch stark gesenkt werden. Die Mortalitätsrate einer transfemorale TAVI ist nach neuesten Entwicklungen niedriger als die bei chirurgischem Vorgehen (SAVR) [89]. Trotzdem kommt es noch immer zu charakteristischen Komplikationen, wie Aortenklappenregurgitationen [68, 89, 105]; vaskulären Komplikationen [3, 60,

68, 105]; Herzrhythmusstörungen mit postinterventioneller, permanenter Schrittmacherpflichtigkeit [3, 60] und einer erhöhten Schlaganfallsinzidenz [62, 105]. Die vorliegende Studie hat zum Ziel mögliche Zusammenhänge und Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen nach TAVI, insbesondere den Paravalvulären Leckagen (PVL), zu identifizieren, um so die Komplikationsrate noch weiter verringern zu können. Dies ist insbesondere in Anbetracht der, durch die erweiterte Indikationsstellung und der steigenden Lebenserwartung unserer Bevölkerung, prognostisch wachsenden Zahlen an TAVI-Prozeduren von Wichtigkeit [76].

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie

Nach der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Aortenklappenstenose (AS) in Europa und USA die vierthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung unserer Zeit [30]. Sie steht unter allen Herzklappenerkrankungen an erster Stelle [46]. Die Prävalenz von Aortenklappenerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter, von 0,7 % vom 18. - 44. Lebensjahr, bis zu 13,3 % ab dem 75. Lebensjahr [85].

1.2.2 Definition

Die AS ist definiert als eine hämodynamisch signifikante Verengung des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT) [27], man unterscheidet erworbene von angeborenen Formen [127]. Zudem lässt sich eine Einteilung nach der Lokalisation der Stenose vornehmen, diese kann valvulär, subvalvulär oder supravalvulär sein [27].

1.2.3 Anatomie und Physiologie

Die Aortenklappe ist eingebettet zwischen aortalen und kardialen Strukturen und sollte zum besseren Verständnis der diversen Komplikationen nach Herzklappenersatz genauer betrachtet werden. Die Aortenklappe befindet sich am Ende des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT) und bildet den Übergang zum Sinus Valsalva und zur Aorta ascendens. Der LVOT ist definiert als ein, ca. 25 mm langer, muskulomembranöser Tunnel in der linken Herzkammer, der anterior des vorderen Segels der Mitralklappe beginnt und sich bis zur Aortenklappe erstreckt [126]. Die native Aortenklappe besteht physiologisch aus 3 halbmondförmigen, idealerweise symmetrischen Taschen: Valvula semilunaris dextra oder rechtskoronare Tasche (RC), Valvula semilunaris sinistra oder linkskoronare Tasche (LC) und Valvula semilunaris posterior oder nonkoronare Tasche (NC). Die Klappentaschen wölben sich fallschirmartig aus und bilden so aortenseitige Ausbuchtungen, die Sinus Valsalvae [128]. Die obere Grenze der Sinus Valsalvae bildet die sinotubuläre Grenzlinie am Übergang

zur Aorta ascendens [42, 128]. Im Zentrum der Sinus, unterhalb der sinutubulären Grenzlinie, befinden sich die Koronarostien, die den Ursprung für die rechte (RCA) und linke (LCA) Koronararterie bilden. Die Aortenklappe, mit allen drei Klappentaschen, ist eingebettet in das fibröse Herzskelett und umgeben von einem kollagenhaltigen Faserring, dem „Aortenannulus“ (dt. Aortenring) [128]. Der lateinische Ausdruck Anulus impliziert eine Ringform, die Morphologie der Aortenklappe gleicht hingegen häufiger einer Ellipse als eines Rings [42]. Das bindegewebige Herzskelett hat, neben der Anheftung des Myokards und der Verankerung der vier Herzklappen, zudem die Funktion der elektrischen Isolation von Atrium- und Ventrikelmyokard im Rahmen der elektrischen Herzaktivität [128]. Wenn der Ventrikeldruck den aortalen Druck übersteigt, öffnet die Aortenklappe passiv, die Taschensegelklappen in ihre Sinus ohne dabei die Koronarostien zu verlegen [42]. Dieser Aspekt ist entscheidend bei der Auswahl einer prothetischen Aortenklappe.

1.2.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Aortenklappenstenose lässt sich hinsichtlich ihrer Ätiologie in 4 Gruppen einteilen:

1. Degenerativ

2. Rheumatisch

3. Kongenital

4. Sonstige Ursachen [46]

Früher war das rheumatische Fieber die häufigste Ursache für eine AS, heutzutage lassen sich die meisten Fälle in den Industrienationen auf degenerative Prozesse zurückführen [46, 90]. Bei den kongenitalen Formen stellt die bikuspidale Aortenklappenerkrankung die häufigste Form dar. Als sonstige Ursachen für die Entstehung einer AS sind in der Literatur unter anderem akute und subakute Endokarditiden, sowie Infektionen aufgeführt [46].

Pathogenese:

Erste makroskopisch sichtbare Veränderungen der Klappentaschen im Sinne von Kalzifikationen oder fokalen Verdickungen, bei jedoch erhaltener Klappenfunktion und ohne signifikante Verengung des LVOT, definiert eine Aortenklappensklerose [27]. Die Progression dieses Krankheitsbildes äußert sich durch weitere Verdickung der Klappentaschen, sowie durch die Ausbildung von kalkhaltigen Knoten und Einwachsungen von Blutgefäßen bis hin

zu beträchtlichen Kalkmassen, die in die Sinus Valsalvae ragen und dadurch die Öffnung der Aortenklappe behindern [98]. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Taschendicke und dem Schweregrad einer AS festgestellt werden [87]. Zu ihrer Entstehung gibt es verschiedene Theorien, es wird davon ausgegangen, dass mechanischer Stress auf die Klappentaschen dabei eine Rolle spielt. Diese Theorie wird untermauert durch die Lokalisation der Kalkmuster, die besonders an Stellen hohen mechanischen Stresses zu finden sind [115]. Die 3 Klappentaschen sind bei den meisten Menschen heterogen in Größe und Form [37, 125], was dazu führt, dass die Taschen unterschiedlichem hämodynamischen Stress ausgesetzt sind, welcher zu einem Entzündungsprozess und dieser wiederum zu Lipidablagerungen und Klappenkalzifizierungen führt [20]. Die Arbeitsgruppe um Otto et al. ist zu dem Schluss gekommen, dass frühe Läsionen bei degenerativer AS nicht einfach das Resultat von Abnutzungprozessen im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses sind, sondern einen chronischen Entzündungsprozess darstellen, der einige Parallelen zur Artherosklerose aufweist [87, 108, 122]. Risikofaktoren für die Entstehung einer degenerativen AS sind: fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, erhöhte Lipoprotein A-Werte (Lp(a)), arterielle Hypertonie, erhöhte LDL-Werte [108].

1.2.5 Schweregradeinteilung und Pathophysiologie

Zur Bestimmung des Schweregrades dient in erster Linie die Aortenklappenöffnungsfläche, weitere Einflussfaktoren sind die maximale Flussrate, der Druckgradient über der Aortenklappe, die ventrikuläre Funktion, deren Größe und Wanddicke, das Ausmaß der Kalzifizierung, sowie der Blutdruck und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten [11]. Das Fortschreiten der Stenose kann nach den Richtlinien der AHA/ACC von 2020 in 4 Stadien A-D eingeteilt werden [89].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose – asymptotische Formen

Abkürzungen: AS: Aortenklappenstenose, KÖF: Klappenöffnungsfläche, KÖFi: Klappenöffnungsflächenindex, LV: linksventrikulär, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mean ΔP : mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, V_{max} : maximale aortale Flussgeschwindigkeit (Quelle: [89])

Stadium	Definition	Klappenanatomie	Klappendynamik	Hämodynamische Konsequenzen	Symptome
A	Gefährdet für die Entstehung einer AS	bikuspidale Aortenklappe (oder andere kongenitale Klappenanomalien), Aortenklappensklerose	$V_{max} < 2 \text{ m/s}$	keine	keine
B	Progressive AS	leichte bis moderate Klappenkalzifizierung mit leichter Reduktion der systolischen Bewegung oder rheumatische Klappenveränderungen mit kommissuraler Fusion	Leichte AS: $V_{max} 2\text{--}2,9 \text{ m/s}$ oder mean $\Delta P < 20 \text{ mm Hg}$ Moderate AS: $V_{max} 3\text{--}3,9 \text{ m/s}$ oder mean $\Delta P 20\text{--}39 \text{ mm Hg}$	frühe Formen von LV-diastolischer Dysfunktion möglich, normale LVEF	keine
C	Asymptomatisch schwere AS				
C1	Asymptomatisch schwere AS	schwere Klappenkalzifikationen oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnungsfläche	$V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ oder mean $\Delta P \geq 40 \text{ mmHg}$, $KÖF \leq 1,0 \text{ cm}^2$ (oder $KÖFi \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (KÖF wird nicht benötigt, um eine schwere AS zu diagnostizieren)	LVEF erhalten, LV diastolische Dysfunktion, leichte LV-Hypertrophie	keine, Belastungstest zur Feststellung von verdeckten Symptomen ist sinnvoll
C2	mit LV systolischer Dysfunktion			LVEF $< 50\%$	keine

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose – symptomatische Formen

Abkürzungen: AS: Aortenklappenstenose, KÖF: Klappenöffnungsfläche, KÖFi: Klappenöffnungsflächenindex, LV: linksventrikulär, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mean ΔP : mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, V_{max} : maximale aortale Flussgeschwindigkeit (Quelle: [89])

Stadium	Definition	Klappenanatomie	Klappendynamik	Hämodynamische Konsequenzen	Symptome
D	Symptomatisch schwere AS				
D1	"high gradient" AS	schwere Klappenkalzifikationen oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnungsfläche	$V_{max} \geq 4$ m/s oder mean $\Delta P \geq 40$ mmHg, KÖF $\leq 1,0$ cm ² (oder KÖFi $\leq 0,6$ cm ² /m ²)	LV diastolische Dysfunktion, LV-Hypertrophie, ggf. pulmonale Hypertension	Belastungsdyspnoe oder reduzierte Belastungsgrenze, Belastungs-Angina, belastungsbedingte Synkope oder Präsynkope
D2	"low flow/low gradient" AS mit reduzierter LVEF	schwere Klappenkalzifikationen/ Fibrose mit stark eingeschränkter Klappenfunktion	KÖF $\leq 1,0$ cm ² mit V_{max} in Ruhe < 4 m/s oder mean $\Delta P < 40$ mmHg, bei Dobutamin-Stressechokardiographie zeigt sich $V_{max} \geq 4$ m/s und KÖF $< 1,0$ cm ²	LV diastolische Dysfunktion, LV-Hypertrophie, LVEF $< 50\%$	Herzversagen, Angina, Synkope oder Präsynkope
D3	"low gradient" AS mit normaler LVEF (auch "paradoxical low flow" AS)		KÖF $\leq 1,0$ cm ² , KÖFi $\leq 0,6$ cm ² /m ² mit $V_{max} < 4$ m/s oder mean $\Delta P < 40$ mmHg und gleichzeitigem Schlagvolumen-Index < 35 ml/m ² gemessen bei eingestelltem Blutdruck (systolisch < 140 mmHg)	Vergößerte LV-Wanddicke, verkleinerter LV mit reduziertem Schlagvolumen, restriktives diastolisches Füllungsvolumen, LVEF $\geq 50\%$	

1 Einleitung

1.2.6 Klinik und Prognose

Erste Anzeichen einer AS sind reduzierte körperliche Belastungsfähigkeit, sowie das Auftreten von Dyspnoe bei Belastung. Im fortgeschrittenen Stadium kommen Symptome wie Herzversagen, Angina und Synkopen hinzu [121]. Bis zum Alter von 60 Jahren ist das Überleben trotz bestehender schwerer AS gut, weswegen Ross und Braunwald diese Zeit als „latente Phase“ bezeichnen. Nach dem Eintreten von Symptomen wie Angina, Synkope und/oder Herzversagen sinken die Überlebensraten rapide ab. Ohne therapeutische Intervention beträgt die Überlebenszeit nach Auftreten von Angina noch durchschnittlich 5 Jahre, bei Synkopen noch 3 Jahre und bei Herzversagen nur noch 2 Jahre [101].

1.2.7 Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung

Beginnen sollte die Diagnostik zunächst immer mit einer ausführlichen Anamnese. Im Falle bereits auftretender Symptome, eine genaue Schilderung dieser, sowie einer klinischen körperlichen Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Auskultation des Herzens. Dabei lässt sich meist ein charakteristisches Herzgeräusch auskultieren, welches sich als spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts, parasternal manifestiert. Dieses strahlt als schwirrendes Geräusch beidseits in die Carotis-Region aus und kann, je nach Schweregrad, über dem punctum maximum als Schwirren palpirt werden [10, 122].

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Bei Verdacht auf eine bestehende AS stellt die TTE die Schlüsselmethode zur Diagnose dar. Sie kann zur Bewertung der Stenoseschwere, der linksventrikulären Funktion und Wanddicke, sowie zur Bestimmung von Klappenkalzifikationen herangezogen werden [45, 96, 111]. Die Messungen sollten unter reguliertem Blutdruck vorgenommen werden, um störende Flusseffekte einer erhöhten Nachlast zu vermeiden [123].

Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die TEE ist nur bedingt als präoperative Diagnostik vor AKE geeignet, im Vergleich zur TTE fallen die Dimensionen bei Messungen der nativen Aortenklappe durch die TEE oft

1 Einleitung

vergrößert aus. Sie ist dennoch indiziert bei suboptimalen TTE-Messungen, sowie zur Kontrolle während einer perkutanen Aortenklappenintervention [78] und bei Verdacht auf Klappenthrombosen, Endokarditis oder Malfunktionen einer prothetischen Klappe [123].

Stress-/Belastungstest

Ein körperlicher Belastungstest dient dazu, verdeckte Symptome bei Patienten mit asymptomatisch schwerer AS aufzudecken. Zudem ist er zur Risikobewertung und zur Bestimmung des Interventionszeitpunktes hilfreich [41, 123].

Herzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie

Wenn eine aussagekräftige Diagnostik über nicht invasive Bildgebungen nicht möglich ist oder es Diskrepanzen zwischen klinischen und echokardiographischen Untersuchungen gibt, kann die Herzkatheteruntersuchung zur Bestimmung der AS-Schwere hilfreich sein [89]. Die Koronarangiographie wird heutzutage nur noch zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit vor einem geplanten chirurgischen Eingriff oder einer Intervention angewandt, um zu bestimmen, ob eine simultane koronare Revaskularisation erforderlich ist [53, 123, 133].

Computertomographie (CT)

Die 3-dimensionale Computertomographie eignet sich optimal zur Planung vor interventionellem Aortenklappenersatz. Sie ermöglicht die Beurteilung der Anatomie der nativen Aortenwurzel, der Größe und Form des Aortenannulus, sowie des Abstandes zu den Koronarostien. Zusätzlich lassen sich durch die Bestimmung von Gefäßdurchmessern, Detektion von atherosklerotischen Plaques, Thromben oder Gefäßverwindungen, sowie durch die Beurteilung der Thorax- und LV-Anatomie mit der CT potenzielle Zugangswege für eine TAVI evaluieren [92]. Die 3-dimensionale Bildgebung ermöglicht eine genauere Bestimmung der Anulusanatomie als 2-dimensionale Diagnostiken wie die Echokardiographie. Zudem ist sie hilfreich, um Ausmaß und Verteilung von Klappenkalzifikationen zu befunden [32, 123].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT kann eine mögliche Alternative bei der präinterventionellen Diagnostik sein, ihr sollte bei niereninsuffizienten Patienten, bei denen ein kontrastmittellosoziiertes CT nicht möglich ist, der Vorzug gegeben werden. Zur Beurteilung von Gefäßdurchmessern, sowie

1 Einleitung

zur Feststellung von Kalzifikationen ist sie der CT deutlich unterlegen und nicht validiert [10, 120].

Biomarker

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen natriuretischen Peptiden, wie dem BNP (B-Typ natriuretisches Peptid), NtBNP (N-terminales BNP) und NtANP (N-terminales atriales Natriuretisches Peptid) und einer erhöhten NYHA-Klasse, sowie einer reduzierten Ejektionsfraktion nachgewiesen werden, sodass die Bestimmung dieser Biomarker wichtige prognostische Informationen liefert. Einen Zusammenhang zwischen NtBNP und dem symptomfreien Überleben bei asymptomatischen Patienten konnten Bergler-Klein et al. nachweisen [12], daher kann die Bestimmung von natriuretischen Peptiden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS zur Festlegung des optimalen Interventionszeitpunktes dienen [12, 23, 123].

1.2.8 Therapie

Nach den aktuellen Empfehlungen der ESC/EACTS von 2021 ist die Intervention bei bestehender AS in folgenden Fällen indiziert:

Den Empfehlungen liegt dabei immer eine Empfehlungsklasse und ein Evidenzlevel zugrunde. Empfehlungen der Klasse I weisen eine gesicherte Evidenz auf, der Nutzen und die Effektivität der Behandlung ist gesichert. Empfehlungen der Klasse II basieren auf widersprüchlicher Evidenz, es existieren abweichende Meinungen über den Nutzen der Behandlung, sie lassen sich in zwei Untergruppen gliedern: Bei IIa-Empfehlungen liegen Evidenz und Meinung zugunsten der Nützlichkeit der Behandlung, sie **sollte** in Betracht gezogen werden. Bei IIb-Empfehlungen ist die Effizienz der Behandlung weniger gesichert, sie **kann** in Betracht gezogen werden. Bei Empfehlungen der Klasse III liegt ein generelles Einverständnis entgegen der Nützlichkeit und Effizienz der entsprechenden Behandlung vor, sie wird **nicht empfohlen** und ist möglicherweise sogar schädlich. Die Evidenzlevel A-C geben dabei an, von welcher Art von Daten diese Empfehlungen abgeleitet wurden. Level A-Evidenzen stützen sich auf Daten von Meta-Analysen oder mehreren randomisierten klinischen Studien. Level B-Evidenzen stammen von einer einzelnen randomisierten klinischen Studie oder von einer großen nicht randomisierten Studie. Level C-Evidenzen

1 Einleitung

basieren auf dem Konsens von Expertenmeinungen und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern [123].

Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen der ECS/EACTS zur Interventionsindikation im Falle einer Aortenklappenstenose – symptomatische AS

Abkürzungen: AKE: Aortenklappenersatz, AS: Aortenklappenstenose, BNP: B-Typ natriuretisches Peptid, CT: Computertomographie, KÖF: Klappenöffnungsfläche, KÖFi: Klappenöffnungsflächenindex, LV: linksventrikulär, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SVi: Schlagvolumenindex, Vmax: maximale aortale Flussgeschwindigkeit (Quelle: [123])

Empfehlungen	Empfehlungs- klasse	Evidenzlevel
Symptomatische AS		
Eine Intervention ist indiziert bei symptomatisch schwerer „high-gradient AS“ (mittlerer Gradient ≥ 40 mmHg, maximale Flussgeschwindigkeit ≥ 4 m/s oder KÖF $\leq 1\text{cm}^2$ (oder KÖFi $\leq 0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$). [44, 67]	I	B
Eine Intervention ist indiziert bei symptomatisch schwerer „low-flow (SVi $\leq 35\text{ ml}/\text{m}^2$), low-gradient AS“ (< 40 mmHg) mit reduzierter Ejektionsfraktion ($< 50\%$) und Nachweis einer kontraktiven Flussreserve. [73, 77]	I	B
Eine Intervention sollte erwogen werden bei symptomatisch schwerer „low-flow, low-gradient AS“ (< 40 mmHg) und erhaltener Ejektionsfraktion nach sorgfältiger Evaluation einer schweren AS. [123]	IIa	C
Eine Intervention sollte erwogen werden bei symptomatisch schwerer „low-flow, low-gradient AS“ (< 40 mmHg) und reduzierter Ejektionsfraktion ohne Nachweis einer kontraktiven Reserve, wenn der Kalzifizierungsgrad im CT auf eine schwere Form der AS schließen lässt. [123]	IIa	C
Eine Intervention ist kontraindiziert für Patienten mit schweren Komorbiditäten, bei denen keine Besserung der Lebensqualität oder eine Lebensverlängerung > 1 Jahr durch die Intervention zu erwarten ist. [123]	III	C

Tabelle 4: Aktuelle Empfehlungen der ECS/EACTS zur Interventionsindikation im Falle einer Aortenklappenstenose – asymptotische AS

Abkürzungen: AKE: Aortenklappenersatz, AS: Aortenklappenstenose, BNP: B-Typ natriuretisches Peptid, CT: Computertomographie, KÖF: Klappenöffnungsfläche, KÖFi: Klappenöffnungsflächenindex, LV: linksventrikulär, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SVi: Schlagvolumenindex, Vmax: maximale aortale Flussgeschwindigkeit (Quelle: [123])

Empfehlungen	Empfehlungs- klasse	Evidenzlevel
Asymptomatische AS		
Eine Intervention ist indiziert bei asymptotisch schwerer AS und systolischer LV Dysfunktion (LVEF < 50%) ohne andere erkennbare Ursachen. [28, 59, 110]	I	B
Eine Intervention ist indiziert in asymptotischen Patienten mit schwerer AS und auftretenden Symptomen während eines Belastungstests. [123]	I	C
Eine Intervention sollte erwogen werden im Falle einer asymptotisch schweren AS und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF < 55%) ohne andere erkennbare Ursachen. [16, 19, 59]	IIa	B
Eine Intervention sollte erwogen werden im Falle einer asymptotisch schweren AS und einem anhaltenden Blutdruckabfall (> 20 mmHg) während eines Belastungstests. [123]	IIa	C
<p>Eine Intervention sollte erwogen werden bei asymptotischen Patienten mit einer LVEF > 55% und einem normalen Belastungstest, wenn das prozedurale Risiko gering ist und einer der folgenden Parameter zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sehr schwere AS (mittlerer Druckgradient ≥ 60 mmHg oder Vmax > 5 m/s) [15, 59] • schwere Klappenkalzifikation (idealerweise mittels CT Diagnostik evaluiert) und Vmax-Progression $\geq 0,3$ m/s pro Jahr [88, 91, 100] • stark erhöhte BNP-Level mit wiederholten Messungen evaluiert und ohne eine andere Erklärung [21, 22] 	IIa	B

1.2.8.1 *Medikamentöse Therapie*

Es hat sich gezeigt, dass eine alleinige medikamentöse Therapie mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Statinen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate bei Patienten mit symptomatisch schwerer AS hat [102, 123, 124].

1.2.8.2 *Ballonaortovalvuloplastie (BAV)*

Die BAV ist eine wichtige Maßnahme bei kongenitalen Formen von AS. Als isolierte Therapie bei degenerativer Form spielt sie hingegen wegen der geringen Effektivität, einer hohen Komplikationsrate [6] und der nur kurzen Dauer bis zur erneuten Restenose eine untergeordnete Rolle. Im Hinblick auf das mittlere und Langzeitüberleben bietet die BAV keinen Vorteil gegenüber dem natürlichen Verlauf einer AS [118]. Sie ist trotzdem indiziert bei Patienten mit momentanen Kontraindikationen für einen AKE zur Überbrückung bis zum definitiven chirurgischen oder interventionellen Eingriff, die Entscheidung sollte jedoch zuvor im Herzteam diskutiert werden [86, 118, 123].

1.2.8.3 *Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)*

Bei schweren Formen der AS stellt der Aortenklappenersatz (AKE) als kausale Behandlungsmethode die definitive Therapie dar. Bei dem konventionellen, chirurgischen AKE muss sich der Patient unter Intubationsnarkose (ITN) einem technisch anspruchsvollen und hoch standardisiertem Eingriff unterziehen. Nach erfolgter Thorakotomie, im Sinne einer Sternotomie, einer anterolateralen Minithorakotomie oder mittels parasternalem Zugang, wird die Blutzirkulation über eine Herz-Lungen-Maschine umgeleitet, um so ungestört am stillstehenden Herzen operieren zu können. Folgende Faktoren erhöhen das Risiko an einer solchen Herzoperation zu versterben: Fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, vorhandene Komorbiditäten, Notfalleingriffe, linksventrikuläre Dysfunktion, pulmonale Hypertension, KHK und bereits vorausgegangene Bypass- oder Herzklappenoperationen [122].

1.3 Kathetergestützte perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI)

Beim minimal invasiven interventionellen Aortenklappenersatz wird die, auf einem Stentgerüst montierte prothetische Aortenklappe, im zusammengefalteten Zustand über einen Katheter perkutan bis zur nativen Aortenklappe vorgeschoben und in korrekter Position geöffnet und verankert. Eine Sedierung bzw. Analgosedierung für eine TAVI mit transfemoralem Zugangsweg ist ausreichend, trotzdem wird der Eingriff häufig auch in ITN durchgeführt [120]. Im Unterschied zum konventionellen, chirurgischen Vorgehen wird beim TAVI-Verfahren die native Aortenklappe und mit ihr vorhandene Kalkablagerungen in der Region des Aortenannulus nicht entfernt, sondern durch die neue prothetische Klappe verdrängt. Die erste kathetergeführte Aortenklappenimplantation wurde im Jahre 2002 mit einer ballonexpandierenden Klappe von der Arbeitsgruppe um Alan Cribier bei einem 57-jährigen Hochrisikopatienten über einen antegraden, transseptalen Zugang durchgeführt [25].

Heute haben sich 3 verschiedene Zugangswege etabliert:

- Der retrograde transfemorale Zugangsweg (TF-TAVI)
- Der transaxilläre retrograde Zugangsweg (Tax-TAVI) und
- Der antegrade transapikale Zugangsweg (Tap-TAVI)

In seltenen Fällen kann auch auf einen direkt transaortalen, transcavalen oder transcarotidalen Zugang zurückgegriffen werden. Bei Abwesenheit von anatomischen Einschränkungen sollte dem transfemoralem Zugangsweg der Vorzug gegeben werden [122]. Die Erfolgsraten nach TAVI konnten in den vergangenen Jahren durch Einführung schmalerer Kathetersysteme, sowie durch Verbesserungen des Klappendesigns, der intraprozeduralen Technik, optimierter Patientenselektion und bildgebenden Technologien drastisch verbessert werden [26]. Im Rahmen der PARTNER-Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves) zeigte TAVI sich bei inoperablen Patienten, im Vergleich zur konventionellen Therapie (bestehend aus BAV und medikamentöser Behandlung), deutlich überlegen. Durch TAVI kam es zu einer signifikanten Reduktion der Symptome und einer Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 20% gegenüber der Standardtherapie [62]. 2011 wurde von der Arbeitsgruppe um Smith et al. eine Nicht-Unterlegenheit von TAVI im Vergleich zu SAVR bezüglich der

Gesamtmortalität nach 1 Jahr bei Patienten mit hohem OP-Risiko (STS Score durchschnittlich 11,8%) festgestellt [105]. Zunächst war die Indikation zur Durchführung einer TAVI auf inoperable und Hochrisikopatienten beschränkt. In der folgenden PARTNER II-Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit von TAVI gegenüber SAVR (bezüglich des primären Endpunktes bestehend aus Tod oder Apoplex) auch bei Patienten mit nur intermediärem OP-Risiko nachgewiesen werden [64], sodass die Indikation zur Durchführung einer TAVI 2017 um Patienten mit intermediärem OP-Risiko erweitert wurde (Klasse II/B Empfehlung) [84]. In Untersuchungen der PARTNER III Studie haben Mack et al. das peri- und postprozedurale Outcome von transfemorale TAVI (ballonexpandierende Prothese, Edwards Sapien 3) im Vergleich zu SAVR bei Patienten mit nur niedrigem OP-Risiko (durchschnittlicher STS-Score von 1,9 %) untersucht. Dabei ergab sich für das TAVI-Prozedere eine signifikant niedrigere Ereignisrate bezüglich des zusammengesetzten Endpunktes bestehend aus Tod, Apoplex und Rehospitalisation nach 1 Jahr in der selektierten Untersuchungsgruppe [69]. Die Ereignisrate bezüglich des zusammengesetzten Endpunktes war auch noch nach 2 Jahren signifikant niedriger in der TAVI Gruppe, jedoch kam es häufiger zu Thrombosen der prothetischen Klappe als nach SAVR, sowohl nach 1 Jahr (1,0 % gg. 0,2 %, $p=0,13$), als auch nach 2 Jahren (2,6 % gg. 0,7 %, $p=0,02$). Es gab keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von PVL in der Ausprägung moderat oder schwer, jedoch ließen sich milde und mild-moderate PVL nach TAVI häufiger nachweisen [65]. Eine Nichtunterlegenheit von TAVI (mit selbstexpandierender, supraannulärer Klappe) im Vergleich zu SAVR bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko nach 24 Monaten bezüglich des zusammengesetzten Endpunktes aus Tod oder schwerem Schlaganfall konnten auch Popma et al. feststellen. Die Inzidenz von postoperativer moderater bis schwererer PVL und Schrittmacherpflichtigkeit war jedoch in der TAVI Gruppe weiterhin signifikant erhöht [89, 95].

1.3.1 TAVI Klappen

Die für eine TAVI geeigneten Prothesenklappen unterscheiden sich in ihrer Geometrie, den Materialeigenschaften, bezüglich des Zugangsweges, sowie in der Methodik der Klappenentfaltung. Die gängigsten Öffnungsweisen sind die Selbst- und die Ballonexpansion. Zusätzlich unterscheiden sich die Klappen durch ihre Zielposition im Bezug zum nativen Aortenannulus, somit gibt es intra- oder supraannuläre Klappen. Die ersten zugelassenen, sogenannten „first-generation TAVI-Klappen“ mit CE-Kennzeichnung waren die ballonexpandierende Edwards SAPIEN™/SAPIEN XT™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) und die selbstexpandierende Medtronic CoreValve® (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Heute gibt es eine Vielzahl an Klappen auf dem Markt. Diese sogenannten „second- oder next-generation TAVI-Klappen“ sind optimierte Prothesen, welche typische Probleme, wie vaskuläre Komplikationen durch schmalere Einführungskatheter oder paravalvuläre Leckagen durch bessere Passgenauigkeit und speziell abdichtende Auskleidungen reduzieren sollen: SAPIEN 3 (S3)/ Sapien 3 Ultra (S3 Ultra) (Edwards Lifesciences), Evolut R™/Pro™/Pro+™ (Medtronic), Medtronic Engager™ (Medtronic), Lotus™ (Boston Scientific, Natick, MA, USA), Edwards Centera™ (Edwards Lifesciences), Direct Flow Medical® (DFM) (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, CA, USA), St. Jude Portico™ (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA), ACURATE TA™ und ACURATE neo™ (Symetis SA, Ecublens, Switzerland), JenaValve (JenaValve Technology GmbH, Munich, Germany) [112]. Einige Prothesen befinden sich mittlerweile in der vierten Entwicklungsgeneration, wie die Sapien 3 Ultra (Edwards Lifesciences) oder die CoreVale Evolute Pro +™ (Medtronic).

1 Einleitung

1.3.2 Indikation

Tabelle 5: Aktuelle Empfehlungen der ESC/EACTS zur Art der Intervention

Abkürzungen: ACB: Aortokoronarer Bypass, AS: Aortenklappenstenose, BAV: Ballonaortovalvuloplastie, BNP: B-Typ natriuretisches Peptid, CABG: coronary artery bypass grafting, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score II, logEuroSCORE I: logistischer European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score I, LVEF: left ventricular ejection fraction, SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement, STS: Society of Thoracic Surgeons, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (Quelle: [123])

Empfehlungen	Empfehlungsklasse	Evidenzlevel
TAVI wird für ältere Patienten (≥ 75 Jahre) oder im Falle eines erhöhten OP-Risikos (STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) oder bei Kontraindikationen für SAVR empfohlen. [3, 31, 36, 62, 64, 68, 72, 99, 105, 114, 116]	I	A
SAVR oder TAVI empfehlen sich für verbleibende Patienten in Bezug zu individuellen klinischen, anatomischen und prozeduralen Charakteristiken. [64, 65, 69, 95, 99, 114, 116, 117]	I	B
SAVR wird für jüngere Patienten empfohlen, die ein niedriges chirurgisches Risiko aufweisen (< 75 Jahre und STS-PROM/EuroSCORE II $< 4\%$), sowie für Patienten, die operabel sind, aber bei denen TAVI über einen transfemorale Zugangsweg nicht möglich ist. [113]	I	B
SAVR ist empfehlenswert für Patienten mit schwerer AS, welche sich einer CABG-OP oder einer chirurgischen Intervention an der aufsteigenden Aorta oder an einer anderen Herzklappe unterziehen. [123]	I	C
SAVR sollte erwogen werden bei Patienten mit moderater AS, welche sich einer CABG-OP oder einer chirurgischen Intervention an der aufsteigenden Aorta oder an einer anderen Herzklappe unterziehen nach Evaluation im Herzteam. [123]	IIa	C
BAV kann in Erwägung gezogen werden als Überbrückung zu SAVR oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patienten und bei Patienten mit schwerer AS, bei welchen ein dringender, nicht kardiologischer, chirurgischer Eingriff vorgenommen werden muss. [123]	IIb	C
Nicht transfemorale TAVI kann in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die inoperabel sind und bei denen TAVI über einen transfemorale Zugangsweg nicht möglich ist. [123]	IIb	C

1.3.3 Komplikationen

Typische Komplikationen nach TAVI sind, allen voran die Aortenklappenregurgitationen (PVL) [68, 105], aber auch vaskuläre Komplikationen [3, 60, 68, 105], Herzrhythmusstörungen mit postinterventioneller, permanenter Schrittmacherpflichtigkeit [3, 60] und eine erhöhte Schlaganfallsinzidenz [62, 105].

1.3.3.1 Paravalvuläre Leckagen (PVL)

Aortenklappenregurgitationen sind noch immer eine häufige Komplikation nach perkutanem Aortenklappenersatz. Man unterscheidet paravalvuläre und transvalvuläre Regurgitationsjets, wobei die paravalvulären nach TAVI deutlich häufiger auftreten [62, 134]. Die Ursachen für die Entstehung einer PVL wurden bereits vielfach untersucht. Insgesamt muss eingeschätzt werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine der am Markt befindlichen TAVI-Klappenprothesen einen vollständigen Schutz vor einer PVL bietet.

Mögliche Prädiktoren sind:

Eine **falsche Größenauswahl** der Klappenprothese. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine, in Relation zum Aortenannulus, zu klein gewählte Klappe die Entstehung von PVL fördert [38, 48]. In mehreren Studien wurden insbesondere größere und exzentrische Anuli als Prädiktoren für PVL identifiziert, diese Tatsache spiegelt wahrscheinlich eine unzureichende Größe der prothetischen Klappe wider [1, 119]. Zudem hat die **Implantationstiefe** der prothetischen Klappe einen Einfluss auf das Outcome nach TAVI: Wird die Klappe zu hoch oder zu tief implantiert, resultiert dies in einer insuffizienten Abdichtung des Aortenannulus [7]. Die Gefahr ist vor allem bei der asymmetrisch geformten, supraannulär zu positionierenden Medtronic Core Valve gegeben, was sie besonders sensibel für das Auftreten einer PVL bei Fehlpositionierung macht [7]. Durch degenerative Prozesse kann es zu **Verkalkungen der Aortenwurzel** kommen. Es wird davon ausgegangen, dass Kalkablagerungen eine vollständige Klappenexpansion und dadurch eine suffiziente Abdichtung des Aortenannulus verhindern und so die Entstehung von paravalvulären Leckagen begünstigen [7, 32]. In einer großen Meta-Analyse wurde bestätigt, dass nach Implantation der Medtronic Core Valve ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von moderater bis schwerer Aortenklappenregurgitation nach TAVI im Vergleich zur ballonexpandierenden Edwards Sapien Prothese besteht (16 % vs. 9,1 %). Die Ursache dafür vermuten die Autoren in einer **mangelhaften Expansion** der

selbstexpandierenden Core Valve Klappe beim Vorliegen besonders starker Kalzifikationen. Auch eine extreme **Angulation zwischen dem LVOT und der Aorta ascendens** erschwert die Abdichtung der selbstexpandierenden Klappe [7].

PVL haben einen großen Einfluss auf das kurz- und langfristige Outcome nach TAVI, in der PARTNER-Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI proportional zur Schwere der paravalvulären Leckage verhält [7,54]. Selbst milde Aortenregurgitationen haben einen negativen Einfluss auf die Mortalitätsrate [7,36,54]. Aus diesem Grund ist eine präzise präoperative Analyse der nativen Aortenwurzel-Geometrie und die Auswahl der richtigen Prothese essenziell für den Erfolg nach TAVI [14, 32].

1.4 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel mögliche Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen post TAVI, insbesondere den paravalvulären Leckagen zu identifizieren, um so die Komplikationsrate zukünftiger TAVI-Verfahren zu verringern. Der Zusammenhang von Kalzifikationen der nativen Aortenklappe mit der Entstehung von paravalvulären Leckagen wurde bereits vielfach untersucht [32, 49, 57]. Zur Erhebung der Kalzifikation gibt es jedoch bis heute keine einheitliche Vorgehensweise, es sind verschiedene Verfahren beschrieben. Insbesondere die Quantifizierung der Kalklast mittels Kontrast-CT stellt eine Herausforderung dar, wobei die Wahl der richtigen Kalkschwelle von entscheidender Bedeutung ist, um verfälschte Werte durch Kontrastmittel zu vermeiden [48]. Am Universitätsklinikum Ulm wurde eine neue Methodik zur Messung der Klappenkalzifizierung im Kontrast-CT angewandt, welche kritisch evaluiert werden soll.

1.4.1 Fragestellungen

Die zu beantwortenden Fragestellungen der zugrunde liegenden Studie lauten:

- Lassen sich Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen nach TAVI im Sinne von MACCE (Major adverse cardiovascular events) und für die Entstehung von PVL (Paravalvulären Leckagen) identifizieren?
- Hat die Aortenwurzelgeometrie und der Kalzifizierungsgrad einen Einfluss auf das Auftreten und die Schwere von PVL (Paravalvulären Leckagen) nach TAVI?
- Liefert die in dieser Studie beschriebene Methodik zur quantitativen Bestimmung der Klappenkalzifizierung im Kontrast-CT Vorteile gegenüber den Vorgehensweisen in vergleichbaren Studien?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit dem Umfang eines Patientenkollektivs von insgesamt n=150 Patienten, die in dem Zeitraum vom 03.02.2014 bis 24.02.2017 am Universitätsklinikum Ulm mit einem perkutanen Aortenklappenersatz versorgt worden sind. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen im angegebenen Zeitraum eine transfemorale TAVI mit den Klappentypen: Edwards SAPIEN 3[®] (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA), Medtronic Core Valve[®] (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) und Direct Flow Medical[®] (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa CA, USA) durchgeführt wurde und dessen prä-, peri- und postoperative Daten vollständig und auswertbar vorlagen.

2.1.1 Vorgehen und Datenanalyse

Es erfolgte eine retrospektive Analyse verschiedenster, patientenspezifischer Parameter vor, während und nach TAVI. Die Erhebung bezog sich ausschließlich auf Sekundärdaten aus OP-Berichten, Entlassungsbriefen, prä-, peri- und postoperativen Bildgebungen, Laborberichten und sonstigen Protokollen, die vom klinischen Personal des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 03.02.14 bis 24.02.2017 für den jeweiligen Patienten erhoben und in elektronischer Form in einer digitalen Patientenakte der Software SAP[®] (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) gespeichert wurden. Die Verarbeitung und Dokumentation der Patientendaten erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft[®] Excel 2016 (Version 16.0) in anonymisierter Form. Für diese Untersuchung lag ein positives Ethikvotum (393/20) vor.

2.2 Indikationsstellung zur Durchführung einer TAVI

Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften erfolgte die Indikationsstellung zur Durchführung einer TAVI am Universitätsklinikum Ulm für alle Patienten aus einer gemeinsamen Beurteilung durch ein interdisziplinäres Herzteam bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen [58]. Die Indikation wurde für jeden Patienten individuell gestellt, dabei wurden folgende Aspekte berücksichtigt: Der Schweregrad der AS, die Schwere der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium), das individuelle Operationsrisiko (STS-Score, EuroSCORE II), eine verbleibende Lebenserwartung ≥ 1 Jahr, Prüfung der Durchführbarkeit einer TAVI und Ausschluss von Kontraindikationen, das Ausmaß der Klappenkalzifizierung und Aufklärung bzw. Einverständnis durch den Patienten und ggf. seinen Angehörigen.

2.2.1 Beurteilung des Schweregrades der AS

Zur Beurteilung der AS-Schwere wurde zunächst die echokardiographisch bestimmte Klappenöffnungsfläche (KÖF) herangezogen. Theoretisch gesehen ist die KÖF der ideale Parameter zur Beurteilung des Schweregrades [122]. Zur Festigung der Diagnose und da die Bestimmung der KÖF stark behandlerabhängig ist, wurden weitere Parameter zur Entscheidungsfindung herangezogen, wie der maximale Druckgradient (ΔP_{\max}) über der Aortenklappe; die Größe, Funktion und Wanddicke des linken Ventrikels; das Ausmaß der vorhandenen Klappenkalzifizierung, sowie die NYHA-Klasse [122].

2.2.2 NYHA-Klassifikation

Das Ausmaß der Herzinsuffizienz wurde mit dem NYHA-Klassifikationssystem bewertet (Tab. 6). Die NYHA-Klassifikation wurde von der New York Heart Association entwickelt und orientiert sich an der momentanen Symptomatik eines herzinsuffizienten Patienten, gemessen an seiner Leistungsfähigkeit [18].

Tabelle 6: „NYHA-Klassifikationen bei Herzinsuffizienz (nach Leistungsfähigkeit)“

Abkürzungen: NYHA: New York Heart Association, (Quelle:[18])

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitationen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
NYHA III (mittel)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Gehen in einer Ebene.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

2.2.3 Risikostratifizierung

Zur Einschätzung des peri- und postoperativen Risikos wurde für alle Patienten der STS-Score und der EuroSCORE II ermittelt, diese sind die am häufigsten verwendeten Risikoscores zur Einschätzung des perioperativen Mortalitätsrisikos bei herzchirurgischen Eingriffen [51]. Dabei sollten möglichst beide Scores in die Risikoeinschätzung mit einfließen [10], die stärkste Gewichtung bei der Entscheidung zur Intervention hat jedoch die klinische Beurteilung im interdisziplinären Herzteam unter Berücksichtigung der verfügbaren Parameter [93].

EuroSCORE II

Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde zuerst von Nashef et al. im Jahre 1999 ermittelt und sollte das Risiko eines Patienten einschätzen bei einem chirurgischen Eingriff zu versterben. Er beinhaltet ursprünglich 17 Risikofaktoren, die mit einer unterschiedlichen Gewichtung bewertet worden sind, wie zum Beispiel: Alter, Geschlecht, vorausgegangene kardiovaskuläre Erkrankungen und Operationen, kardialer Funktionsstatus (LVEF), neurologische Dysfunktionen, COPD, Nierenfunktion und Dringlichkeit des Eingriffs [81]. In den vergangenen Jahren hat es bedeutsame Weiterentwicklungen in den chirurgischen Techniken gegeben, wodurch sich die Mortalitätsraten nach herzchirurgischen Eingriffen deutlich reduziert haben. Dies hat dazu geführt, dass die Vorhersagekraft des EUROScores stark abgenommen hat [9, 61], sodass der ursprüngliche EUROScore zu einer signifikanten Überschätzung des Mortalitätsrisikos geführt hat [129]. Aus diesem Grund sollte der EUROScore heute nicht mehr verwendet werden [10, 33]. Nashef und Roques et al. sahen das Problem darin, dass das alte Modell nicht den Standard der heutigen Herzchirurgie abbildet und führten 2012 einen neuen, angepassten EURO-Score II ein, bei welchem Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit der Mortalität gebracht werden können, klarer definiert und kategorisiert wurden. Ein Beispiel ist die „Dringlichkeit des Eingriffs“, welche in der alten Fassung des EURO Scores nicht näher als mit „Notfall“ definiert wurde. Heute werden auch elektive herzchirurgische Eingriffe durchgeführt, welche im neuen Modell durch die Einführung weiterer Subklassen wie z.B. „elektiv“, „dringend“ oder „Notfall“, berücksichtigt werden, um so das operative Risiko für den jeweiligen Patienten präziser einschätzen zu können [82]. Ein EuroScore II von $\leq 4\%$ sagt mit einer 30-Tages-Mortalitätsrate von 1,2 % ein niedriges Operationsrisiko voraus, ab einem Wert von $\geq 4\%$ (30-Tages-Mortalitätsrate von 8,6 %) besteht ein mittleres Risiko und ab $> 9\%$ (30-Tages-Mortalitätsrate von 17,1%) ein hohes Risiko bei der Operation zu versterben [106].

STS-PROM

Der STS-PROM Score („Society Thoracic Surgeons Predicted Risk Of Mortality-Score“) sagt das Risiko voraus innerhalb von 30 Tagen nach einer herzchirurgischen Operation zu versterben [3]. Die Dateneingabe zur Berechnung des STS-Scores ist im Vergleich zum EuroSCORE deutlich detaillierter [75]. Ein STS-Wert von 0-4 entspricht einem niedrigen Risiko, 4-8% sagt ein mittleres Risiko vorher und ab einem Wert von 8% besteht ein hohes

operatives Risiko [8, 33, 83]. Der STS-Score ist im Vergleich zu anderen gängigen Risikoscores die genaueste Methode zur Vorhersage des perioperativen Risikos bei chirurgischem Aortenklappenersatz [33].

2.3 Präoperative Datenerhebung

2.3.1 Anamnese

Im Rahmen einer allgemeinen Anamnese wurden folgende Basisdaten erfasst: Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (in Jahren), Risikofaktoren: Nikotinabusus, Vorhandensein von nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten: Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes Mellitus (DM), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Nierenfunktionsstörung, Vorhandensein von kardiovaskulären Komorbiditäten: arterielle Hypertonie (aHT), pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Koronare Herzkrankheit (KHK), Mitralklappeninsuffizienz.

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Erhebung des körperlichen Allgemeinzustandes durch Bestimmung von: Körpergröße (in cm), Körpergewicht (in kg) und dadurch Berechnung des BMI (in kg/m²).
Formel zur BMI Berechnung: **Körpergewicht (kg) / (Körpergröße (m))²**

2.3.3 Laboruntersuchung

Kreatininwert präoperativ (in µmol/l), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (in ml/min) errechnet mit der CKD-EPI- Formel [66], Hämoglobinkonzentration (Hb) (in mg/dl), Hämatokrit (Hk) (in %).

2.3.4 Elektrokardiographie (EKG)

Es wurde ein 12-Kanal-EKG mit Ableitungen nach Wilson, Goldberger und Einthoven gemacht und folgende Parameter aufgezeichnet:

Herzfrequenz (HF) (Schläge/min.), EKG-Intervalle: PQ-Intervall, QRS-Komplex (in s),

Lagetyp (in Grad), EKG-Besonderheiten: Sinusrhythmus (SR), Vorhofflimmern (VHF), Schrittmacher (PM), Linksschenkelblock (LSB), Rechtsschenkelblock (RSB).

2.3.5 Echokardiographie

Mittels Dopplerechokardiographie wurden folgende Werte ermittelt:

Klappenöffnungsfläche (KÖF) (in cm^2), noninvasive Bestimmung der KÖF mittels CW-Dopplerechokardiographie errechnet mithilfe der Kontinuitätsgleichung [130, 137], max. Druckgradient über der Aortenklappe (ΔP_{max}) (in mmHg), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (in %) berechnet nach der Simpson-Formel.

2.3.6 Computertomographie (CT)

Präoperativ wurde bei jedem Patienten ein EKG-getriggertes Angio-CT mit Kontrastmittel angefertigt, welches dem Behandler diverse Informationen liefert und zur genaueren Planung des Eingriffs diente. Die Auswertung der CT-Aufnahmen erfolgte retrospektiv mit der Software 3mensio Structural Heart 7.2™ (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande). Mithilfe eines zusätzlichen softwareinternen Tools, dem „Aortenwurzel Workflow-Assistenten“, gelang die Analyse der Aortenklappen-geometrie und des Kalzifizierungsgrades.

2.3.6.1 Präoperative Übersichtsaufnahme

Zu Beginn wurde eine präoperative Übersichtsaufnahme erstellt, sie diente zur orientierenden Darstellung des linken Ventrikels am Übergang zur Aorta ascendens. Mit dieser Aufnahme konnten erste Messungen gemacht werden, wie die Berechnung des Durchmessers von Aortenannulus und Aortenbulbus, sowie die Höhe des linken Ventrikel-Innenraums vom Apex bis zur Aortenklappe (Abb. 1)

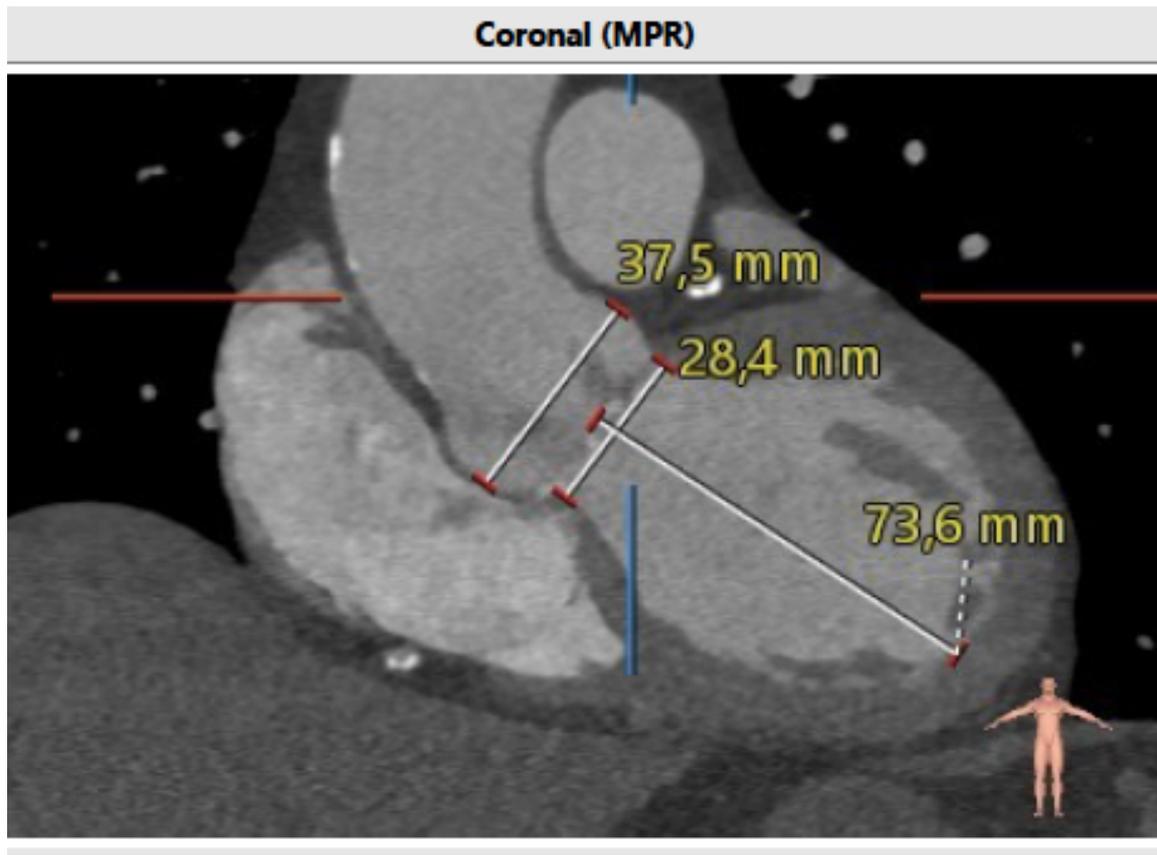


Abbildung 1: Präoperative Übersichtsaufnahme

Die Abbildung zeigt eine zweidimensionale Bildrekonstruktion in koronaler Ebene („coronal MPR“) aus einer dreidimensionalen CT-Aufnahme eines Patienten des Studienkollektivs. Zu sehen ist der linke Ventrikel am Übergang zur Aorta ascendens, 73,6 mm kennzeichnet die Maßangabe für die Längenmessung des Ventrikels ausgehend von der inneren Begrenzung des apikalen Myokards bis zum Beginn der Aortenklappe; 28,4 mm kennzeichnet den Durchmesser des Aortenannulus in dieser Ebene; 37,5 mm beschreibt hier den maximalen Durchmesser des Aortenbulbus. Abk.: MPR: Multiplanar Reconstruction (dt.: Multiplanare Reformatierung), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

2.3.6.2 Kompatibilitätsprüfung des transfemorale Zugangsweges

Empfehlungen zufolge sollte der transfemorale Zugangsweg zur Durchführung einer TAVI bevorzugt werden [122]. Der Einheitlichkeit halber wurden in dieser Studie nur Patienten mit transfemorale Zugangsweg bei der Datenauswertung berücksichtigt, für diesen bedarf es eines ausreichend großen Gefäßkalibers der Arteria femoralis und der folgenden Gefäßabschnitte, um den Katheter ungehindert bis zum Herzen vorzuschieben zu können. Um dies zu prüfen, wurde anhand der CT-Aufnahmen der minimale Diameter der Gefäßlumina der jeweils linken und rechten A. femoralis, A. iliaca externa, sowie der A. iliaca communis mit Mündung in die A. abdominalis berechnet (Abb. 2). Zudem wurden die Gefäße bezüglich ihrer Eignung für eine TAVI auf Verkalkungen untersucht, um etwaige vaskuläre Komplikationen während der Implantation zu vermeiden. Dazu wurde mithilfe von 3mensio der Durchmesser des geplanten Kathetersystems auf den Durchmesser des zu passierenden Gefäßabschnitts aus der CT-Aufnahme projiziert, um so Diskrepanzen zu detektieren (Abb. 3). Anhand dieser Aufnahme konnte entschieden werden, ob für den jeweiligen Patienten eine transfemorale Aortenklappenimplantation möglich ist und welche Arterie sich als Zugangsgefäß für eine TAVI besser eignet.

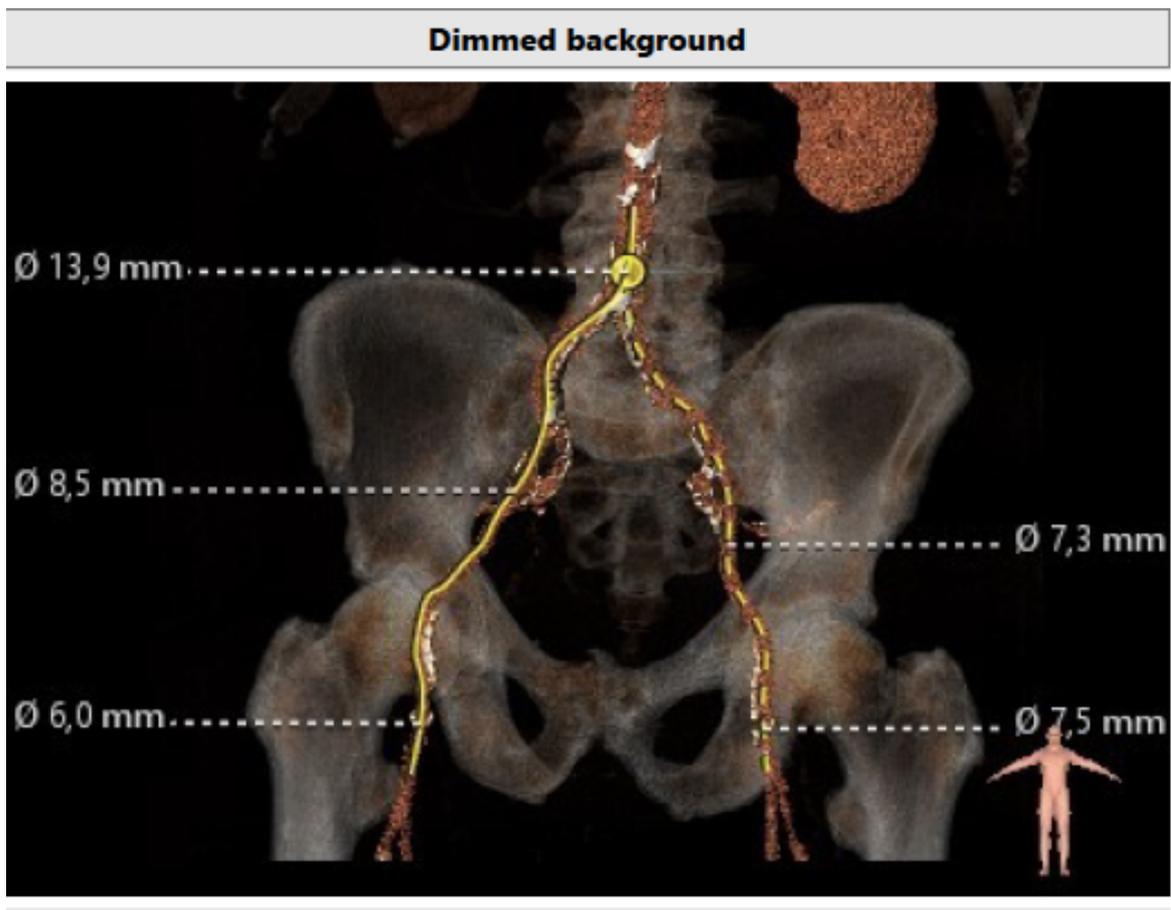


Abbildung 2: Kompatibilitätsprüfung des transfemorale Zugangswegs

Abgebildet ist eine zweidimensionale CT-Rekonstruktion des Beckenbereichs eines Patienten aus dem gegenwärtigen Studienkollektiv mit den entsprechenden Gefäßabschnitten, jeweils rechts- und linksseitige A. femoralis (berechnete Durchmesser hier 6,0 mm bzw. 7,5 mm), A. iliaca externa (berechnete Durchmesser hier 8,5 mm bzw. 7,3 mm), sowie der berechnete Gefäßdurchmesser der A. iliaca communis (13,9 mm) mit Mündung in die Aorta abdominalis (Dimmed background: gedimmter Hintergrund), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

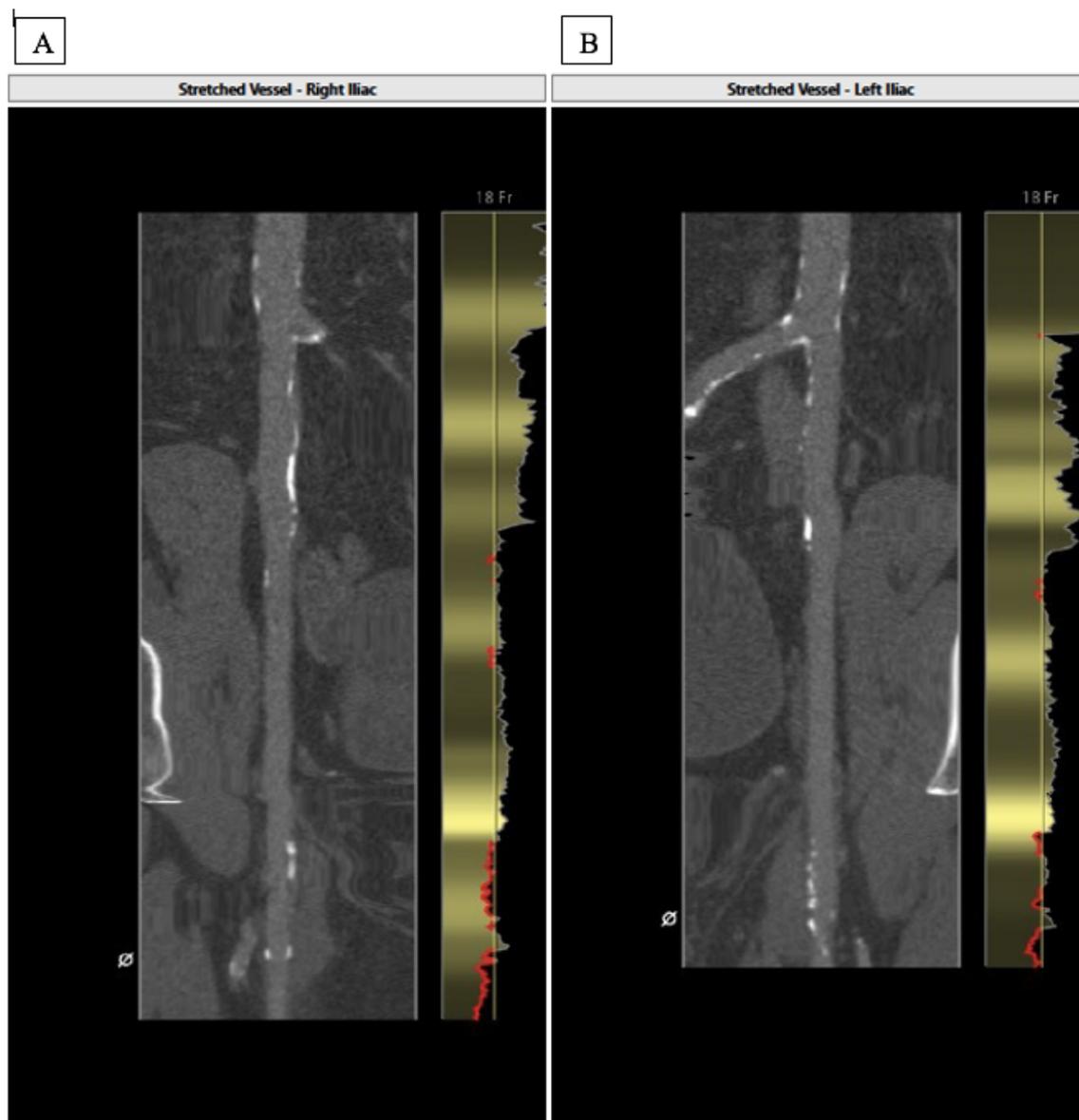


Abbildung 3: Kompatibilitätsprüfung des Kathetersystems und Einschätzung des Verkalkungsgrades der zuführenden Gefäße

Prüfung der rechten (Abb. 3A „Stretched Vessel – Right Iliac“) und der linken A. iliaca (Abb. 3B „Stretched Vessel – Left Iliac“) auf Kompatibilität mit dem geplanten Kathetersystem (in diesem Fall ein 18 Fr-Katheter). In Abb. 3A ist die zweidimensionale CT-Rekonstruktion der rechten iliakalen Arterie zu sehen, man erkennt deutlich die Kalkablagerung entlang der Arterienwände, im rechten Bildabschnitt sieht man eine Projektion der Morphologie des 18 Fr-Katheters (gelbe Linie) auf den Arteriendurchmesser, die roten Markierungen kennzeichnen Stellen, wo eine Diskrepanz zwischen Arterien- und Katheterdurchmesser vorzufinden ist. Abk.: A.: Arteria, Fr.: French (Maßeinheit). (Stretched vessel: gestrecktes Gefäß), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

2.3.6.3 Berechnung der Aortenklappengeometrie

Die Grundlage zur Berechnung der Aortenklappen-Geometrie ist die Bestimmung der Anulusfläche. Dazu bedarf es zunächst einer Mittellinie, die durch den linken Ventrikel, die Aortenklappe und durch die Aorta ascendens verläuft. Diese Mittellinie konstruiert 3mensio mithilfe des „Aortenwurzel-Workflow-Assistenten“ automatisch, sollte diese unzufriedenstellend gewählt worden sein, gibt es die Möglichkeit, durch manuelles Setzen von Kontrollpunkten eine neue Mittellinie zu erstellen oder die Existierende zu verändern. Im nächsten Schritt musste man die tiefsten Punkte der jeweiligen Klappentaschen Linkscoronar (LC), Rechtscoronar (RC), Noncoronar (NC) während der Diastole markieren, in dieser Phase ist die Aortenklappe geschlossen (Abb. 4 A-C). Ausgehend von diesen Punkten konstruiert die Software die Anulusebene (Basal plane) (Abb. 5), welche definiert ist als eine senkrechte Fläche zur Mittellinie, die drei tiefsten Taschenpunkte tangierend [48]. Exemplarisch zeigt Abbildung 4 die tiefsten Punkte der LC, RC und NC Tasche.

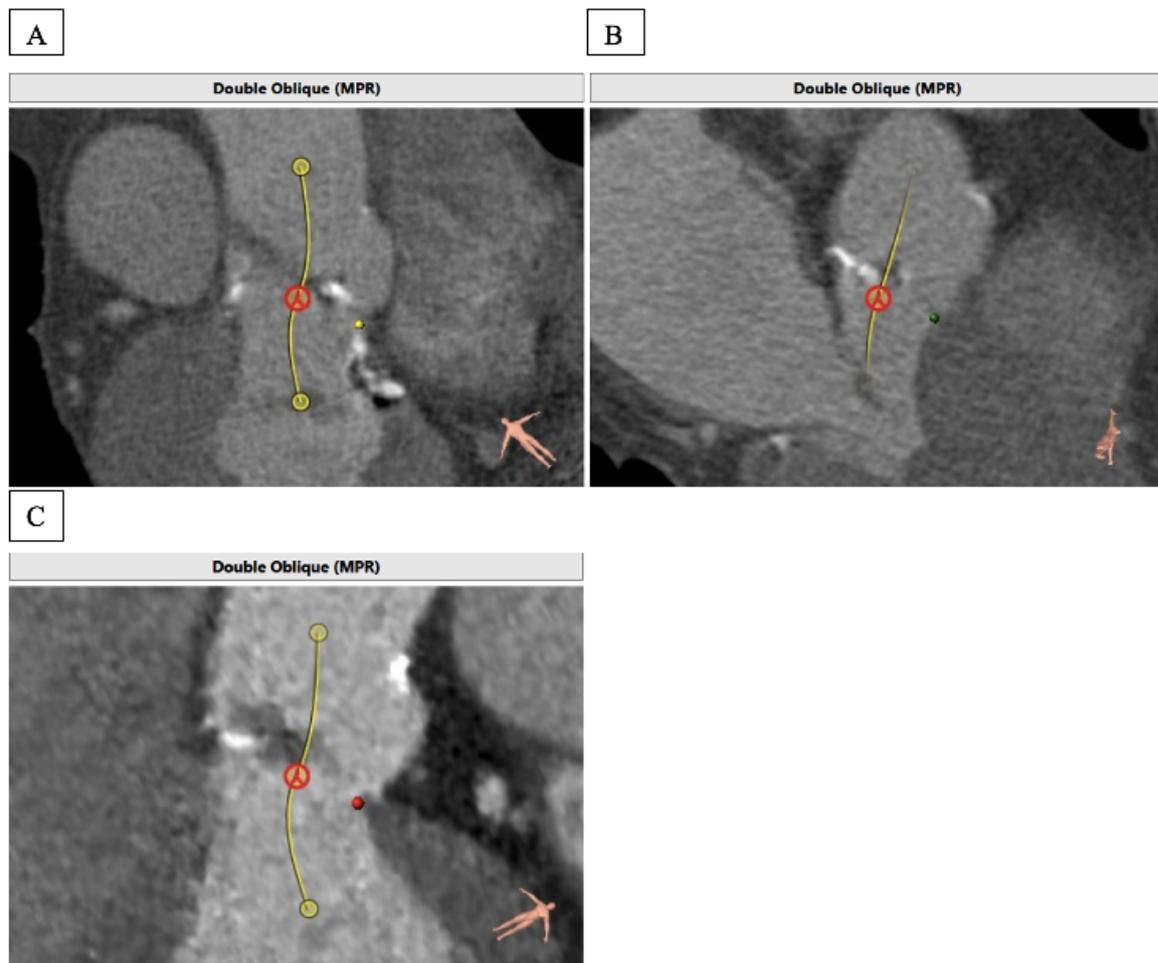


Abbildung 4: Festlegung der Aortenklappenebene

Setzen der Markierungen zur Definition der Aortenklappenebene, in Abb. 4A wurde die tiefste Stelle der non-coronaren Tasche markiert (gelber Punkt), in Abb. 4B die tiefste Stelle der rechtscoronaren Tasche (grüner Punkt) und Abb. 4C zeigt die Markierung der tiefsten Stelle der linkscoronaren Klappentasche (roter Punkt). Jeweils mittig ist die gelb gekennzeichnete Mittellinie durch den linken Ventrikel, die Aortenklappe und die Aorta ascendens zu sehen. Das kreisrunde rote Symbol befindet sich auf Höhe der Aortenklappe. Abk.: MPR: Multiplanar reconstruction dt. multiplanare Reformatierung (double oblique: doppelt schräg), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

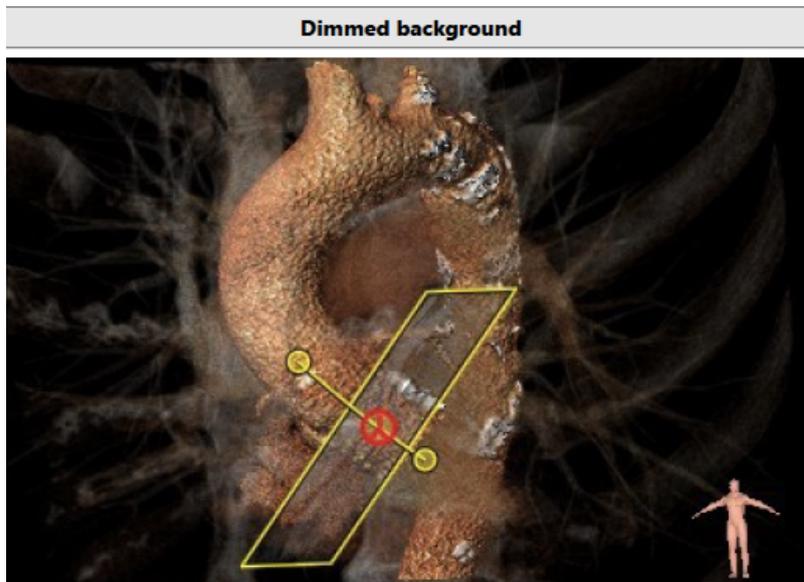


Abbildung 5: Konstruktion der Anulusebene

Dargestellt ist der Übergang vom linken Ventrikel über die Aortenklappe zur Aorta ascendens, den Arcus aortae mit Abgängen von Truncus brachiocephalicus, A. carotis communis sinistra und A. subclavia sinistra, anhand der Mittellinie (gelbe Linie) durch den linken Ventrikel (untere gelbe kreisförmige Markierung), die Aortenklappe (rotes Symbol) und die Aorta ascendens (obere gelbe kreisförmige Markierung) und der 3 Markierungen für die jeweils tiefsten Punkte der Klappentaschen konstruiert die Software die Anulusebene (gelb umrandete Fläche), (dimmed background: Gedimmter Hintergrund), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Nach Festlegung der Anulusebene folgte die Analyse der Aortenklappen-Geometrie (Abb. 6). Es wurden folgende Werte bestimmt:

Der Durchmesser des Aortenanus (\emptyset): Da der Aortenanus selten kreisrund ist, sondern eine meist ovale Form hat, wurde der Durchmesser als Mittelwert aus dem minimalen und maximalen Durchmesser berechnet: ($\text{Avg. } \emptyset = \frac{(\text{Min.}\emptyset + \text{Max.}\emptyset)}{2}$ (in mm)). Zusätzlich wurde ein, von der Fläche abgeleiteter Durchmesser (Area derived $\emptyset = 2 * \sqrt{\frac{\text{Fläche}}{\pi}}$ (in mm)) und ein vom Umfang abgeleiteter Durchmesser (Perimeter derived $\emptyset = \frac{\text{Umfang}}{\pi}$ (in mm)) bestimmt. Die Fläche des Aortenanus (engl. Area, in mm^2), der Umfang des Aortenanus (engl. Perimeter, in mm), sowie der Exzentrizitätswert (engl. eccentricity, dimensionslos),

welcher das Ausmaß der Abweichung von einer Kreisform über folgende Formel beschreibt: $1 - \left(\frac{\text{Min.}\varnothing}{\text{Max.}\varnothing}\right)$.

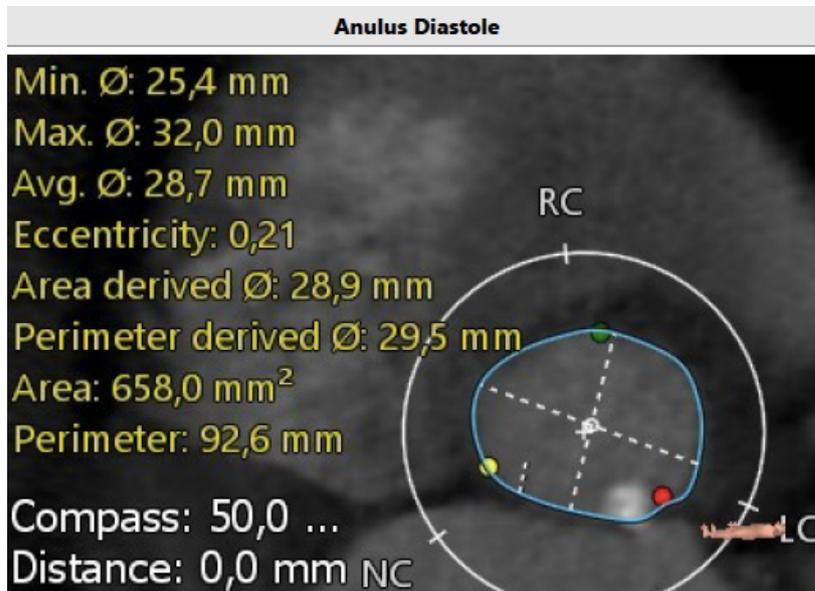


Abbildung 6: Analyse der Aortenklappengeometrie

Die Abbildung 6 zeigt die Abmessung der nativen Aortenklappe eines Patienten aus dem Studienkollektiv mithilfe von 3mensio in der Phase der Diastole, Min. Ø: Kleinster Durchmesser (in mm), Max. Ø: Größter Durchmesser (in mm), Avg. Ø: Gemittelter Durchmesser (in mm) berechnet aus: $\frac{(\text{Min.}\varnothing + \text{Max.}\varnothing)}{2}$ (in mm), Eccentricity: Exzentrizitätswert (dimensionslos) berechnet aus: $1 - \left(\frac{\text{Min.}\varnothing}{\text{Max.}\varnothing}\right)$, Area derived Ø: von der Fläche abgeleiteter Durchmesser (in mm) berechnet aus: $(2 * \sqrt{\frac{\text{Fläche}}{\pi}})$ (in mm), Perimeter derived Ø: vom Umfang abgeleiteter Durchmesser (in mm) berechnet aus: $\left(\frac{\text{Umfang}}{\pi}\right)$, Area: Fläche (in mm²), Perimeter: Umfang (in mm, blaue Umrandung), der rote Punkt kennzeichnet den tiefsten Punkt der LC-Tasche, der grüne den tiefsten Punkt der RC-Tasche und der gelbe den tiefsten Punkt der NC-Tasche, Distance: 0,0 mm=Anulusebene, die hier dargestellte 2-dimensionale Bildrekonstruktion befindet sich exakt auf Höhe der von der Software ermittelten Anulusebene. Abk.: Avg. Ø: average, RC: Rechtcoronar, LC: Linkscoronar, NC: Noncoronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

2.3.7 Calcium Scoring

Zur Bestimmung der Kalklast der nativen Aortenklappe hält 3mensio ein spezielles „Calcium Scoring Tool“ bereit. Das Programm misst die CT-Werte (in HU = Hounsfield Units) in einem zuvor definierten Volumen (VOI = Volume of interest, Abb. 7) und erkennt auf Basis einer bestimmten Kalkschwelle (auch „cut off -Wert“) alle Strukturen mit größeren HU-Werten als Kalkablagerungen an, welche rot umrandet dargestellt werden. Standardmäßig hat 3mensio eine Kalkschwelle von 450 HU voreingestellt, diese kann jedoch auch manuell eingegeben werden. Am Universitätsklinikum Ulm kommen bei computertomographischen Aufnahmen Kontrastmittellösungen mit unterschiedlichem Jodgehalt zum Einsatz (Imeron®, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz). Um dies bei der Quantifizierung der Kalklast zu berücksichtigen haben wir für jeden Patienten eine individuelle Kalkschwelle bestimmt. Dazu wurde zunächst ein Referenzwert für nicht kalkhaltige Strukturen mittels drei Voxel-Proben errechnet: Es wurden drei Punkte im VOI (erstreckt sich von der Anulusebene +10 mm Richtung Aorta ascendens) in Bereiche mit der geringsten Opazität (außerhalb von kalkhaltigen Strukturen) gesetzt und die entsprechenden CT-Werte (in HU) bestimmt. Der Mittelwert dieser drei Proben repräsentiert den Referenzwert des Patienten für nicht-kalkhaltiges Gewebe. Die „Kalkschwelle“ wurde mit 50 HU über diesem Mittelwert liegend festgelegt, d.h. alle Voxel mit CT-Werten oberhalb der Kalkschwelle konnten suffizient als Kalk identifiziert werden. Der Wert von 50 HU wurde in einer Testreihe ermittelt, bei welcher verschiedene Abstände (20 HU, 50 HU, 100 HU, 200 HU) zum jeweils gemessenen Referenzwert (Voxel-Probe) angewandt wurden. Im Anschluss erfolgte eine visuelle Beurteilung der so bestimmten Kalkmessung: Ziel war es, denjenigen Abstand zur Referenzmessung zu wählen, der groß genug war, um das Hintergrundrauschen (bedingt durch die Einbeziehung von Kontrastmittel-Opazitäten) auszuschalten und so niedrig, dass offensichtlich identifizierbare Kalkareale in die Messung durch 3mensio (rote Bereiche) miteingeschlossen wurden (s. Abb. 8). Unabhängig davon, war der Abstand von 50 HU kongruent mit empirischen Werten, die in einer, vor Studienbeginn erfolgten, konsiliarischen Beratung mit Fachärzten der Radiologie ermittelt wurden. Nach Festlegung der Kalkschwelle quantifiziert die Software die Kalklast separat für jede Klappentasche und ermittelt daraus die Summe für das definierte Volumen. Diese spezielle Vorgehensweise ermöglichte eine maximale Sensitivität gegenüber Kalkablagerungen und die Vermeidung fälschlicher Identifizierung von Kontrastmittel als Kalk.

2 Material und Methoden

Ermittelte Parameter: Calcium NC (in mm³): Kalkablagerung der non-coronaren Klappentasche, Calcium RC (in mm³): Kalklast der rechts-coronaren Klappentasche, Calcium LC (in mm³): Kalklast der links-coronaren Klappentasche, Calcium Total (in mm³): Gesamte Kalklast der Aortenklappe.

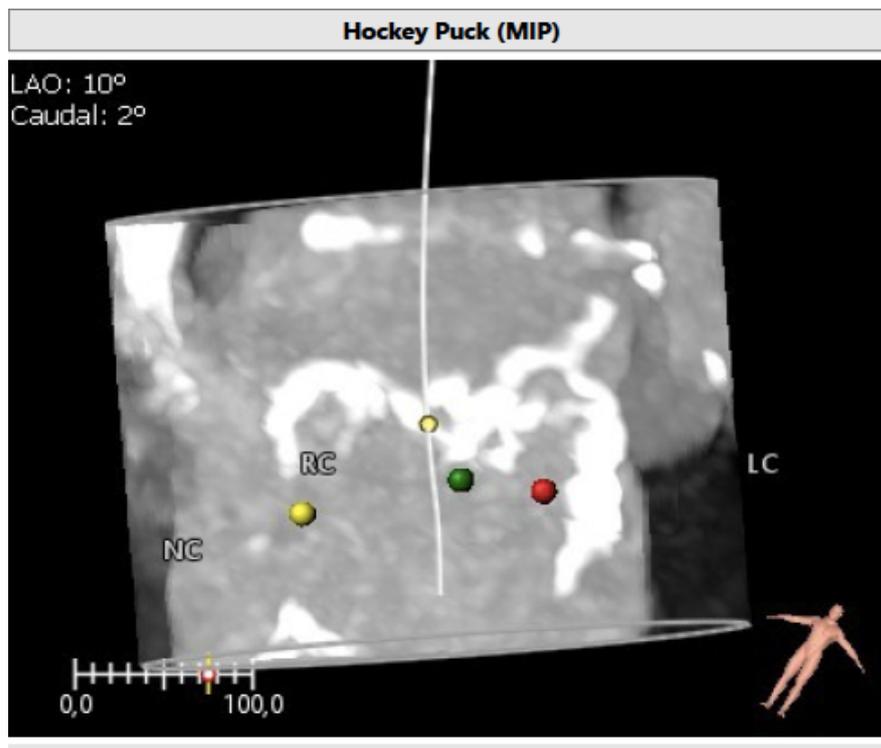


Abbildung 7: Darstellung der Klappenkalzifizierung in der Seitansicht

Die „Hockey Puck“-Ansicht ermöglicht eine erste blickdiagnostische Graduierung der Klappenkalzifizierung. Das dargestellte Volumen (VOI=volume of interest) kann vom Anwender bestimmt werden, Abk.: LC: links-coronar Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

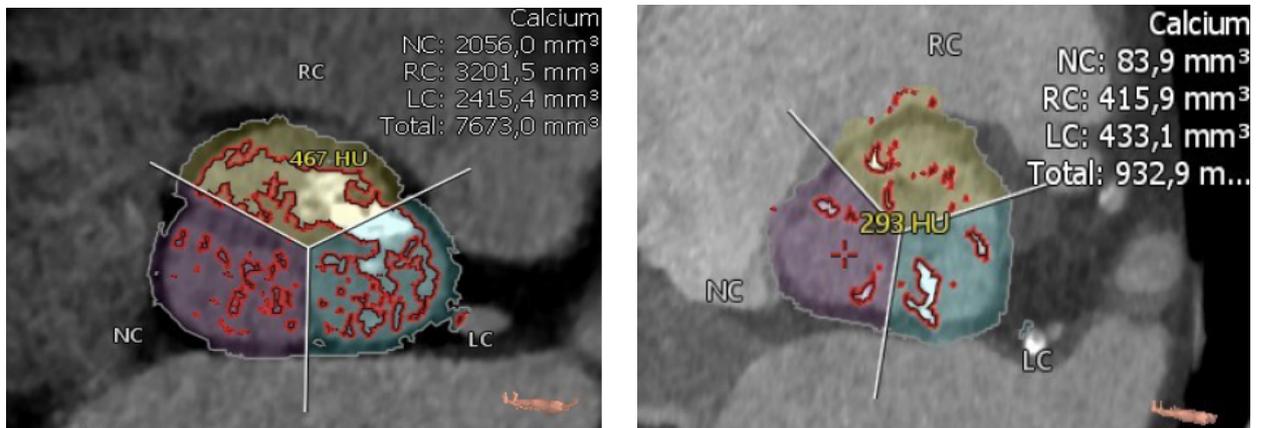


Abbildung 8: Ermittlung der optimalen Kalkschwelle und Quantifizierung der Kalklast

Mit der Auswahl „score leaflets separately“ erfolgte eine separate Berechnung des Kalkvolumens jeder Klappentasche im definierten Volumen (VOI): Die linke Abbildung zeigt eine Testmessung bei einer Kalkschwelle von 20 HU über der Referenzmessung von 467 HU (in Gelb): Die als Kalk identifizierten Areale sind rot umrandet dargestellt, deutlich wird hier das vorhandene „Hintergrundrauschen“, was durch die fälschliche Einbeziehung von Kontrastmittel zustande kommt und durch den zu niedrig gewählten Abstand zur Referenzmessung von 20 HU erklärt werden kann. Die rechte Abbildung hingegen zeigt eine Testmessung, bei welcher sich eine Referenzwert von 293 HU messen ließ, die Kalkschwelle wurde mit 100 HU darüber liegend angesetzt, dieser Abstand ist eindeutig zu hoch: Die Kalkmessung (rot umrandete Strukturen) ist mangelhaft. Die ermittelten Kalkwerte der einzelnen Klappentaschen (NC, RC, LC) und Total finden sich jeweils im Bildbereich oben rechts, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

2.4 Implantationsverfahren

2.4.1 Klappen

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurden 3 verschiedene TAVI-Klappen über einen transfemorale Zugang implantiert:

Edwards SAPIEN 3[®] (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA), Medtronic Core Valve Evolut R[®] (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) und Direct Flow Medical[®] (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa CA, USA).

2.4.1.1 Edwards SAPIEN 3[®] (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA)

Die Edwards SAPIEN 3[®] ist die 4. Generation der Edwards TAVI-Klappen. Es handelt sich um eine ballonexpandierende Klappe mit Klappentaschen aus Rinderperikard. Das Gerüst besteht aus einer Kobalt-Chrom Legierung, welches im unteren Bereich des Bluteinstroms mit einer umfassenden Auskleidung aus PET (Polyethylen Terephthalat) versehen ist, wodurch paravalvuläre Leckagen reduziert werden sollen. Zur Implantation wird sie auf einen Ballonkatheter aufgebracht, der nach Einführung in terminaler Position aufgeblasen wird, wodurch sich die Klappe öffnet. Mögliche Zugangswege sind transfemorale, transaortal oder transapikal. Die Edwards SAPIEN 3[®] gibt es in 3 verschiedenen Klappengrößen (23mm, 26mm, 29mm) und das passende Commander Einführungssystem (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA) ist im 14-Fr oder 16-Fr Durchmesser erhältlich [13, 55, 112].

2.4.1.2 Core Valve Evolut R[®] (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA)

Die Medtronic CoreValve Klappe ist eine selbstexpandierende Herzklappe, die sowohl über einen transfemorale, axilläre/subclaviculäre oder direkt aortale (über die Aorta ascendens) Zugangsweg implantiert werden kann. Sie besteht aus 3 Klappentaschen aus Schweineperikard und einem Gerüst aus einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol). Bezüglich ihrer Architektur lässt sie sich in drei verschiedene Funktionsbereiche gliedern: Der untere Teil, in dem es zum Bluteinstrom kommt, wird innerhalb des Aortenannulus positioniert, hier liegt die Klappe eng an für eine möglichst feste Verankerung. Der mittlere Bereich kommt in der

Region der Koronarostien zuliegen, die Gerüststruktur ist so konzipiert, dass eine freie Perfusion der Ostien gewährleistet wird. Der obere Ausflusstrakt befindet sich im Bereich der Aortenwurzel und wurde im Vergleich zum Vorgängermodell um 10 mm gekürzt, was eine bessere Passung bei v.a. stärker angulierter Aortengeometrie zum Ziel hat. Im Einstrombereich befindet sich zudem eine Auskleidung um das Metall-Gerüst, was für eine bessere Abdichtung sorgt. Eine weitere Neuerung ist die Oberflächenbehandlung mit einer speziellen Säure (alpha-amino oleic acid (AOA)), wodurch Klappenkalzifikationen verhindert werden sollen. Vor der Implantation wird sie in 0-8 C° kaltes, steriles Wasser gelegt, um dann im zusammengefalteten Zustand über einen Führungskatheter positioniert zu werden. Bei Körpertemperatur entfaltet sich die Prothese nach Freigabe selbstständig. Die CoreValve Evolut R® gibt es in den Größen 23mm, 26mm, 29mm, 32mm und eignet sich für Aortenannuli von 18-30 mm Durchmesser. Der Einführungskatheter hat eine Größe von 14-Fr und lässt sich transfemorale oder via A. subclavia einführen [104, 112].

2.4.1.3 *Direct Flow Medical® (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa CA, USA)*

Die Klappentaschen der Direct Flow Medical Klappe (DFM) bestehen aus Rinderperikard, welche in einem nichtmetallischen Gerüst aus einem doppelten Polyester-Ring befestigt sind. Das Gerüst besteht aus zwei zirkulären Ringen, welche über Querstreben miteinander verbunden sind. Der obere (aortale) Ring soll oberhalb der nativen Aortenklappe und unterhalb der Koronarostien, der untere (ventrikuläre) Ring soll unterhalb des Aortenannulus zu liegen kommen. Nach vorausgegangener Ballonvalvuloplastie und Positionierung der DFM-Prothese erfolgt die Injektion einer Lösung aus Kochsalz und Kontrastmittel, wodurch die beiden Ringe aufgeblasen werden, zuerst der ventrikuläre und nach optimaler Positionierung der aortale Ring. Die Klappe funktioniert sofort ohne Notwendigkeit eines Rapid Pacements. Für etwaige Lagekorrekturen kann die Lösung wieder abgelassen und die DFM-Prothese repositioniert werden. Bei richtiger Position wird die Kochsalzlösung durch Injektion eines Polymers ersetzt. Ist dieses ausgehärtet und die Verankerung gelöst, kann die Prothese nicht mehr verschoben werden. Die DFM-Prothese ist erhältlich in den Größen 23mm, 25mm, 27mm und 29mm. Alle Klappengrößen sind über ein 18-Fr Kathetersystem einführbar [80,

2 Material und Methoden

112]. Aufgrund einer finanziellen Schieflage des Herstellers ist das Unternehmen in Insolvenz gegangen und die Prothese nicht mehr verfügbar. Bei diesem Klappentyp wird ähnlich wie bei der Edwards Sapien Prothese der Begriff druckexpandierend verwendet.

2.4.1.4 Gegenüberstellung der verwendeten TAVI-Klappen

Im Folgenden sollen noch einmal die grundlegenden Charakteristiken der verwendeten Klappentypen tabellarisch gegenübergestellt werden, um so Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu identifizieren (Tab. 7).

Tabelle 7: Gegenüberstellung der verwendeten TAVI-Klappen

Abk.: A.: Arteria, Fr: French, Quelle: [13, 55, 80, 104, 112] Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Edwards Sapien 3 [®]	Core Valve Evolut R [®]	Direct Flow Medical [®]
Entfaltungsmechanismus	ballonexpandierend	selbstexpandierend	druckexpandierend, aufblasbares Doppelringsystem
Position der Klappen-taschen	intraannulär	supraannulär	intraannulär
Material			
Gerüst:	Kobald-Chrom	Nitinol	Polyester
Klappentaschen:	Rinderperikard	Schweineperikard	Rinderperikard
Gerüsteigenschaft	starr	flexibel	starr
Zugangsweg	transfemoral transaortal transapikal	transfemoral via A. subclavia	transfemoral
Größen	23 mm, 26 mm, 29 mm	23 mm, 26 mm, 29 mm, 31 mm	23 mm, 25 mm, 27 mm 29 mm
Geeignet für Anulusdurch-messer	18-28 mm	18-29 mm	19-29 mm
Rapid Pacing	ja	nein	nein
Einführungskatheter	14-Fr, 16-Fr	14-Fr	18-Fr

2.4.2 OP-Verfahren

Die Durchführung der perkutanen Aortenklappenimplantation erfolgte nach aktuellem Standardverfahren. Die Patienten wurden prä- und perioperativ heparinisiert, beim gesamten Patientenkollektiv wurde der Eingriff in ITN durchgeführt. Es wurde bei allen untersuchten Patienten ein transfemoraler Zugangsweg gewählt. Nach vorausgegangener Ballonaortoavalvuloplastie (BAV) und/oder Durchführung eines Rapid Pacings, einer Herzfrequenzerhöhung, welche dazu dient, die Auswurfleistung während des Implantationsvorgangs zu reduzieren, um so eine störungsfreie Platzierung und Entfaltung der prothetischen Klappe zu ermöglichen [34, 120], wurde die prothetische Klappe unter röntgenologischer Kontrolle platziert. Nach Implantation erfolgte eine intraoperative Aortographie zur Überprüfung der prothetischen Klappenfunktion, sowie zur Detektion von paravalvulären Leckagen. Am Ende des Verfahrens wurde die Punktionsstelle des Zugangsgefäßes durch ein zuvor eingebrachtes perkutanes Verschlusssystem wieder verschlossen.

2.4.3 Intraoperative Datenerhebung

Folgende Daten des operativen Vorgehens wurden erfasst:

OP-Datum, OP-Dauer (in min), Durchführung von Rapid Pacing, Durchführung von Ballonaortoavalvuloplastie (BAV), implantierter TAVI-Klappentyp (CV, ES, DFM), verwendete Klappengröße, gewähltes Zugangsgefäß (TF li, TF re), Auftreten von intraoperativen Komplikationen: Herzrhythmusstörungen, starke Blutungen, Leistenrevisionen, intraoperativer Wechsel zum offen-herzchirurgischen Verfahren (SAVR), Tod, Vorhandensein von paravalvulären Leckagen (PVL).

2.5 Nachsorge

Postoperativ wurden die Patienten zunächst zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes erfolgten weitere Datenerhebungen in Form von Monitoring, regelmäßige Laborkontrollen, sowie TTE- und EKG-Diagnostiken. Alle Patienten bekamen eine standardmäßig antithrombotische Therapie im Sinne einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung unter ASS und Clopidogrel für 6 Monate post TAVI. Patienten mit der Indikation zur oralen Antikoagulation erhielten Phenprocoumon und ein Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel).

2.5.1 Postoperative Datenerhebung

Folgende Daten wurden während des weiteren Krankenhausaufenthaltes der Patienten erhoben: Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes, davon Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Durchführung von weiteren Operationen während des Aufenthaltes. Postoperative Labordiagnostik zur Ermittlung von Kreatininwert (in $\mu\text{mol/l}$), Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) (in ml/min) errechnet mit der CKD-EPI Formel, Hämoglobinkonzentration (Hb) (in mg/dl), Hämatokrit (Hk) (in %).

Sowie postoperative EKG-Diagnostik und Echokardiographie zur Ermittlung von postoperativer Herzfrequenz (HF), PQ-Intervall, QRS-Komplex, QT-Intervall (in s)

Lagetyp (in Grad), EKG-Besonderheiten: Vorhofflimmern (VHF), Schrittmacher (PM), Linksschenkelblock (LSB), Rechtsschenkelblock (RSB), max. Druckgradient über der Aortenklappe (ΔP_{max}) (in mmHg), Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion und zur Feststellung von valvulären bzw. paravalvulären Undichtigkeiten der prothetischen Klappe.

2.6 Intra- und postoperative Komplikationen:

Die Erfassung von intra- und postoperativen Komplikationen erfolgte angelehnt an die Kriterien des Valve Academic Research Consortiums (VARC). Das VARC definiert standardisierte Endpunkte nach TAVI, um so die Ergebnisse verschiedener Studien besser vergleichbar zu machen. Für diese Untersuchung wurde die initiale Definition zugrunde gelegt [63].

2.6.1 MACCE

Komplikationen post TAVI wurden in einem zusammengesetzten Endpunkt, den MACCE zusammengefasst. MACCE = „Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“ bezeichnen das Auftreten eines/mehrerer signifikanter Komplikationen nach kardiovaskulären Operationen [52]. Als signifikante Komplikationen in Zusammenhang mit dem Eingriff wurden definiert: Schlaganfall, massive Gefäßverletzungen, postoperative Schrittmacherpflichtigkeit, akutes Nierenversagen und Tod. Wobei bezüglich eines Schlaganfalls zwischen einem minor und major stroke (engl. Stroke = Schlaganfall, minor = klein, major = groß) unterschieden wurde. Unter minor stroke versteht sich eine Transitorische Ischämische Attacke (TIA), also eine vorübergehende Minderdurchblutung des Gehirns, welche die gleichen Symptome wie ein Schlaganfall auslöst. Die Symptome halten typischerweise für ca. eine Stunde an und bilden sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, ohne bleibende Schäden zu hinterlassen. Patienten, die eine TIA erlitten haben, haben studienzufolge ein erhöhtes Risiko einen major oder massive stroke zu erleiden, bei welchem es zu irreversiblen Schädigungen infolge der Ischämie bestimmter Hirnareale kommt [5, 50].

2.6.2 Paravalvuläre Leckagen (PVL)

TEE und Aortographie sind die Standardmethoden zur periprozeduralen Bewertung von Aortenklappenregurgitationen nach TAVI [2]. Zur quantitativen Bestimmung einer PVL gibt es jedoch keine einheitliche Vorgehensweise. Die Diagnostik von Klappeninsuffizienzen der implantierten Herzklappe erfolgten am Universitätsklinikum Ulm sowohl mithilfe einer intraoperativen transösophagealen PW-Farbdoppler-Echokardiographie, als auch durch Anfertigung einer Kontrast-Aortographie (CA) direkt nach der Klappenimplantation.

Echokardiographische Verfahren weisen eine nur mäßige Reproduzierbarkeit bei der quantitativen Bestimmung von Aortenklappenregurgitationen (AR) auf [39, 76]. Ursächlich dafür ist möglicherweise, dass AR nach TAVI meistens paravalvulärer Natur sind und aus multiplen Regurgitationsjets mit irregulären Formen bestehen, welche schwieriger zu erfassen sind und teilweise exzentrisch verlaufen, wodurch sie nicht orthogonal angelotet werden können. Auch das Auftreten von akustischen Schatten durch Kalzifikationen, sowie Schallreflektionen und -abschwächungen durch die prothetische Klappe können Regurgitationsjets verdecken bzw. ihre Auswertung negativ beeinflussen [97, 135]. Daher diente die intraoperative Doppler-Echokardiographie zur rein qualitativen Bewertung von paravalvulären Leckagen und als Verlaufsparemeter. Zur quantitativen Bestimmung und Schwere-einteilung der PVL wurde im Anschluss an die Implantation eine kontrastmittelgeführte Aortographie durchgeführt. Eine klassische semiquantitative Graduierung der AR ist die Methode nach Sellers [35, 103].

Da sich diese Einteilung aber von den VARC Kriterien unterscheidet, wurde von uns eine leicht abgeänderte Einteilung angewandt. Diese lautet wie folgt:

- Grad 0: Keine PVL nachweisbar.
- Grad 1: Trace PVL, definiert als ein geringfügiges Regurgitationsvolumen, welches sich während der Diastole im LVOT in der Aortographie darstellt, aber nicht weiter in den linken Ventrikel vordringt, und welches mit dem folgenden Herzzyklus wieder ausgeschwemmt wird.
- Grad 2: Mild PVL, definiert als ein geringfügiges Regurgitationsvolumen, welches sich während der Diastole über den LVOT bis zur Mitte des linken Ventrikels darstellt, ohne diesen vollständig auszufüllen und welches mit dem folgenden Herzzyklus wieder ausgeschwemmt wird.
- Grad 3: Moderate PVL, definiert als ein Regurgitationsvolumen, welches sich während der Diastole bis zur Spitze des LV darstellt und welches mit den folgenden 2 Herzzyklen wieder ausgeschwemmt wird.
- Grad 4: Severe PVL, definiert als ein ausgeprägtes Regurgitationsvolumen, welches sich während der Diastole im LV ansammelt und diesen vollständig ausfüllt und welches erst nach 3-5 folgenden Herzzyklen wieder ausgeschwemmt wird.

2.7 Datenanalyse und Statistik

Die Daten des Patientenkollektivs wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft® Excel 2016 (Version 16.0) in anonymisierter Form tabellarisch erfasst und mit der Software SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet.

Es erfolgte zunächst eine deskriptive Auswertung der vorhandenen Patientendaten mit der Erstellung von Häufigkeitsverteilungen. Für nominale und ordinale Daten wurden die absoluten, sowie die relativen Häufigkeiten (in %) bestimmt. Zur Prüfung auf Normalverteilung dienten Q-Q-Diagramme (Quantil-Quantil-Diagramme), sowie trendbereinigte Q-Q-Diagramme. Als Lagemaß normalverteilter metrischer Variablen wurde das arithmetische Mittel bestimmt, als Streumaß die Standardabweichung (\pm SD). Nicht normalverteilte metrische Variablen wurden als Median (Interquartilsabstand: Differenz aus oberem (Q1) und unteren Quartil (Q3)) ausgedrückt. Die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen nominalen oder ordinalen Variablen erfolgte mithilfe von Kreuztabellen. Als Signifikanztest wurde der Chi-Quadrat Unabhängigkeits-Test (X^2) verwendet, mit welchem der Kontingenzkoeffizient nach Pearson bestimmt wurde. Das Signifikanzniveau für die Annahme der Alternativhypothese lag bei 5 % ($\alpha=0,05$). Waren die Voraussetzungen für einen asymptotischen Chi-Quadrat Test (zweiseitig) nicht erfüllt, wurde die Signifikanz mit dem exakten Test nach Fisher (zweiseitig) geprüft. Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Entstehung einer paravalvulären Leckage (PVL) dienten ein univariates und multivariates logistisches Regressionsmodell.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung präoperativ erhobener Daten

Es konnten insgesamt 150 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um Patienten, die im Zeitraum vom 03.02.2014 bis 24.02.2017 am Universitätsklinikum Ulm mit einem transfemoralem, perkutanen Aortenklappenersatz versorgt worden sind und dessen prä-, peri- und postoperative Daten vollständig auswertbar vorlagen. Nachfolgend die Auswertung aller präoperativ erhobenen Daten dieser Patientenpopulation.

Risikoprofil des Patientenkollektivs

Insgesamt 135 Patienten und damit 90 % der Gesamtpopulation konnten anhand ihrer klinischen Symptomatik präinterventionell den NYHA-Klassen III und IV zugeordnet werden (Abb. 9).

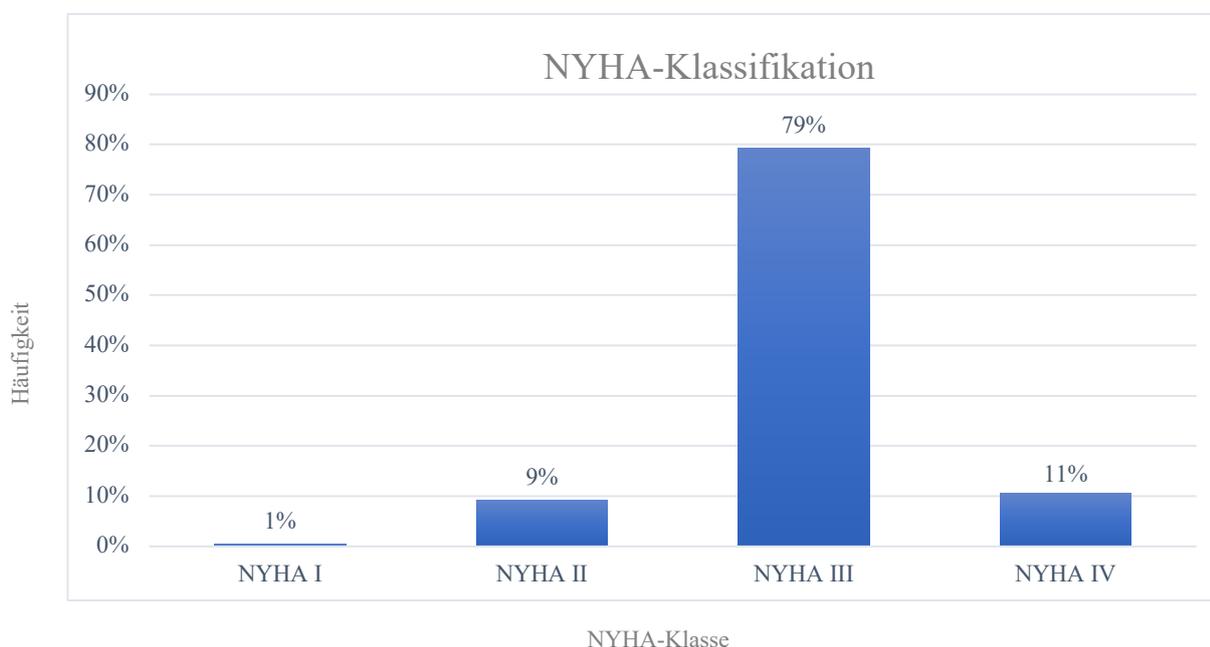


Abbildung 9: NYHA-Klassifikation

Balkendiagramm zur Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz des Patientenkollektivs mithilfe des NYHA-Klassifikationssystems, Abk.: NYHA: New York Heart Association, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3 Ergebnisse

Der Median des EuroSCORE II betrug 5,1 und der Median des STS-Score lag bei 5,3. Somit handelte es sich um ein überwiegend mittel- bis hochsymptomatisches Patientenkollektiv mit einem mittleren Operationsrisiko (Tab. 8).

Table 8: Risikostratifizierung des untersuchten Patientenkollektivs

Patientenkollektiv (n=150), Angaben von EUROScore und STS-Score als Median (Q1;Q3), Abk.: EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score, Q1: Unteres Quartil, Q3: Oberes Quartil, n=Anzahl, NYHA-Klasse: New York Heart Association, SD: standard deviation (dt. Standardabweichung), STS-Score: Society of Thoracic Surgeons Score, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Median (Q1;Q3) (n=150)
EuroSCORE II (%)	5,1 (3,0; 9,7)
STS-Score (%)	5,3 (3,6; 7,5)

Auswertung von Anamnese und körperlicher Untersuchung

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 80 (\pm 5,7) Jahren, darunter waren mit 57,3 % etwas mehr Männer als Frauen. Mit einem mittleren BMI von 27,2 (\pm 4,4) wiesen die Patienten einen präadipösen Ernährungszustand auf. Bei insgesamt 42 Patienten (28 %) konnte anamnestisch ein Nikotinabusus erhoben werden, davon waren 33 (22 %) ehemalige Raucher. Die häufigste nicht-kardiovaskuläre Komorbidität war mit 76,7 % die Hyperlipoproteinämie (HLP), gefolgt von Nierenfunktionsstörungen bei 69,3 %, Diabetes Mellitus (DM) bei 33,3 % und Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei 22,7 % der Patienten. Mit 96,7 % litten nahezu alle Patienten an arterieller Hypertonie (aHT). Weitere häufige kardiovaskuläre Komorbiditäten innerhalb des Patientenkollektivs waren mit 62,7 % die Koronare Herzkrankheit (KHK) und mit 62 % die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Bei annähernd der Hälfte (45,3 %) fand sich zudem eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz (Tab. 9).

3 Ergebnisse

Tabelle 9: Auswertung von Anamnese und körperlicher Untersuchung

Patientenkollektiv (n=150), Angaben aller metrischen Daten als Mittelwert, gerundet auf eine Nachkommastelle (\pm SD), Angaben aller nominalen und ordinalen Daten als absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten in %), Abk.: aHT: arterielle Hypertonie, BMI: Body Mass Index, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, DM: Diabetes Mellitus, HLP: Hyperlipoproteinämie, KHK: Koronare Herzkrankheit, n=Anzahl, PAH: pulmonale arterielle Hypertonie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, SD: standard deviation (dt. Standardabweichung), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit), Mittelwert (\pm SD) (n=150)
Männlich	86 (57,3 %)
Weiblich	64 (42,7 %)
Alter (Jahre)	80,0 (\pm 5,7)
Körpergewicht (kg)	76,3 (\pm 14,2)
Körpergröße (cm)	167,1 (\pm 7,7)
BMI (kg/cm ²)	27,2 (\pm 4,4)
Nikotinabusus	42 (28 %)
davon ehemalige Raucher	33 (22 %)
Nichtkardiovaskuläre Komorbiditäten:	
HLP	115 (76,7 %)
DM	50 (33,3 %)
COPD	34 (22,7 %)
Nierenfunktionsstörung	104 (69,3 %)
davon dialysepflichtig	1 (0,6 %)
Kardiovaskuläre Komorbiditäten:	
aHT	145 (96,7 %)
PAH	43 (28,7 %)
pAVK	93 (62 %)
KHK	94 (62,7 %)
Mitralklappeninsuffizienz	68 (45,3 %)

Auswertung präoperativ durchgeführter Diagnostiken

Laboruntersuchung:

Für jeden Patienten fand präoperativ eine Laboruntersuchung zur Beurteilung der Nierenfunktion und der Blutzusammensetzung mit Erhebung von Serumkreatinin, Glomerulärer Filtrationsrate, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit statt. Die mittlere Serumkreatininkonzentration lag bei $107,9 (\pm 51,2)$ $\mu\text{mol/l}$ und war damit insgesamt erhöht. Es wurde eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von durchschnittlich $53,6 (\pm 17,8)$ ml/min gemessen, welche für den Altersdurchschnitt der vorliegenden Patientenpopulation von $80 (\pm 5,7)$ Jahren erniedrigt war. Es konnte ein mittlerer Hämoglobinwert (Hb) von $12,7 (\pm 1,6)$ g/dl und ein Hämatokrit (Hk) von $38,2 (\pm 4,6)$ % festgestellt werden.

EKG-Diagnostik:

Die durchschnittliche Ruheherzfrequenz lag bei $71 (\pm 13,6)$ Schlägen pro Minute. Es wurde eine PQ-Zeit von $118 (\pm 81,4)$ ms gemessen. Die Dauer des QRS-Komplexes betrug im Mittel $105,1 (\pm 27,3)$ ms. 10 Patienten (6,7%) wiesen bereits präoperativ einen implantierten Herzschrittmacher auf.

Echokardiographie:

Echokardiographisch konnte eine gravierende Einschränkung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) auf durchschnittlich $0,7 (\pm 0,2)$ cm^2 festgestellt werden. Definitionsgemäß lag damit nach den AHA/ACC Richtlinien ($\text{KÖF} \leq 1,0 \text{ cm}^2$) eine hochgradige Aortenklappenstenose vor [89]. Auch der maximale Druckgradient über der Aortenklappe (ΔP_{max}) war mit $66,2 (\pm 22,7)$ mmHg erhöht. Zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) gemessen. Sie war mit $59,9 (\pm 14,3)$ % überwiegend im Normbereich. Zusammenfassend ließ sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv bedingt durch die massive Einschränkung der Klappenöffnungsfläche, durch den erhöhten Druckgradienten und unter Berücksichtigung der zuvor bestimmten Symptomatik anhand des NYHA-Klassifikationssystems eine symptomatisch schwere Aortenklappenstenose diagnostizieren.

Computertomographie:

Computertomographische Untersuchungen ergaben einen von der Fläche abgeleiteten mittleren Durchmesser des Aortenannulus von $24,8 (\pm 2,2)$ mm. Der native Aortenannulus des

3 Ergebnisse

Patientenkollektivs wies eine mittlere Fläche von 484,7 (\pm 86,0) mm² und einen Umfang von 79,9 (\pm 7,0) mm auf. Der Exzentrizitätswert betrug im Mittel 0,2 (\pm 0,07). Die Klappentasche mit der größten Kalklast war die noncoronare mit 628,6 (356,1; 1246,6) mm³ Calcium, die zweitgrößte Kalkbesiedelung wies die rechtscoronare Tasche mit 573,8 (274,6; 1222,1) mm³ und zuletzt die linkscoronare Tasche mit 532,8 (260,0; 1014,5) mm³ auf. Insgesamt lag die totale Kalklast bei 1681,0 (998,8; 3287,7) mm³ (Tab. 11).

Tabelle 10: Daten aus präoperativ durchgeführten Diagnostiken

Patientenkollektiv (n=150), Angaben aller metrischen Daten als Mittelwert, gerundet auf eine Nachkommastelle (\pm SD), Angaben aller nominalen und ordinalen Daten als absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten), Abk.: EKG: Elektrokardiogramm, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit, IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand), KÖF: Klappenöffnungsfläche, LC: left coronar, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, NC: non coronar, PM: pace maker, RC: right coronar, SD: standard deviation (dt. Standardabweichung), Δ Pmax: maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit), Mittelwert (\pm SD) (n=150)
Präoperative Labordiagnostik:	
Serumkreatinin präoperativ (in μ mol/l)	107,9 (\pm 51,2)
GFR präoperativ (in ml/min)	53,6 (\pm 17,8)
Hb präoperativ (in g/dl)	12,7 (\pm 1,6)
Hk präoperativ (in %)	38,2 (\pm 4,6)
Präoperative EKG-Diagnostik:	
Herzfrequenz (Schläge/min)	71 (\pm 13,6)
EKG-Intervalle	
PQ-Intervall (in ms)	118 (\pm 81,4)
QRS-Komplex (in ms)	105,1 (\pm 27,3)
Lagetyp (in Grad)	10,2 (\pm 44,6)
PM präoperativ	10 (6,7 %)
Präoperative Echokardiographie:	
KÖF (in cm ²)	0,7 (\pm 0,2)
Δ Pmax (in mmHg)	66,2 (\pm 22,7)
LVEF (in %)	59,9 (\pm 14,3)

Tabelle 11: Daten aus präoperativ durchgeführter Computertomographie

Patientenkollektiv (n=150), Angaben aller metrischen Daten als Mittelwert, gerundet auf eine Nachkommastelle (\pm SD), Angaben aller nominalen und ordinalen Daten als absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten) oder als Median (Q1;Q3), Abk.: EKG: Elektrokardiogramm, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit, KÖF: Klappenöffnungsfläche, LC: left coronar, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, NC: non coronar, PM: pace maker, Q1: Unteres Quartil, Q3: Oberes Quartil, RC: right coronar, SD: standard deviation (dt. Standardabweichung), Δ Pmax: maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit), bzw. Mittelwert (\pm SD) oder Median (Q1;Q3) (n=150)
Präoperative Computertomographie:	
Minimaler Durchmesser des Aortenanus (in mm)	21,8 (\pm 2,4)
Maximaler Durchmesser des Aortenanus (in mm)	27,8 (\pm 2,5)
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser (in mm)	24,8 (\pm 2,2)
Vom Umfang abgeleiteter Durchmesser (in mm)	25,4 (\pm 2,3)
Fläche des Aortenanus (in mm ²)	484,7 (\pm 86,0)
Umfang des Aortenanus (in mm)	79,9 (\pm 7,0)
Exzentrizitätswert	0,2 (\pm 0,07)
Calcium NC (in mm ³)	628,6 (356,1; 1246,6)
Calcium RC (in mm ³)	573,8 (274,6; 1222,1)
Calcium LC (in mm ³)	532,8 (260,0; 1014,5)
Calcium Total (in mm ³)	1681,0 (998,8; 3287,7)

3.2 Intraoperative Daten

Die Operation dauerte mit anästhesiologischer Ein- und Ausleitung durchschnittlich 75,8 ($\pm 32,6$) Minuten. Beim Großteil der Patienten wurde vor Implantation der prothetischen Klappe ein Rapid Pacing (RP) (89,3 %) und eine Ballonaortoavuloplastie (BAV) (76 %) durchgeführt. Insgesamt 118 Patienten (78,7 %) wurde eine ballonexpandierende bzw. druckexpandierende Klappe implantiert, darunter 37 Mal die Edwards SAPIEN 3[®] (ES) und 81 Mal die Direct Flow Medical[®] (DF), nur 32 Patienten (21,3 %) erhielten mit der Core Valve Evolut R[®] (CV) eine selbstexpandierende Klappe (Abb. 10).

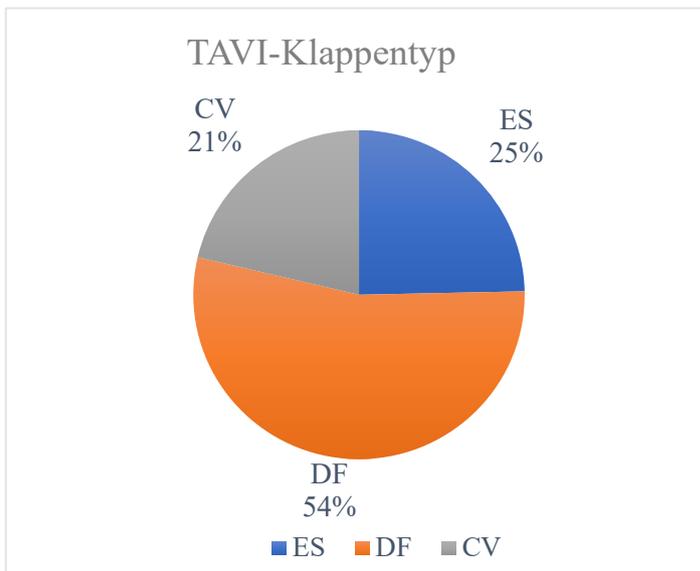


Abbildung 10: Verteilung nach Klappentyp

Prozentualer Anteil der implantierten TAVI-Klappen im Kreisdiagramm (gerundet), Abk.: CV: Core Valve Evolut R[®], DF: Direct Flow Medical[®], ES: Edwards SAPIEN 3[®], Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3 Ergebnisse

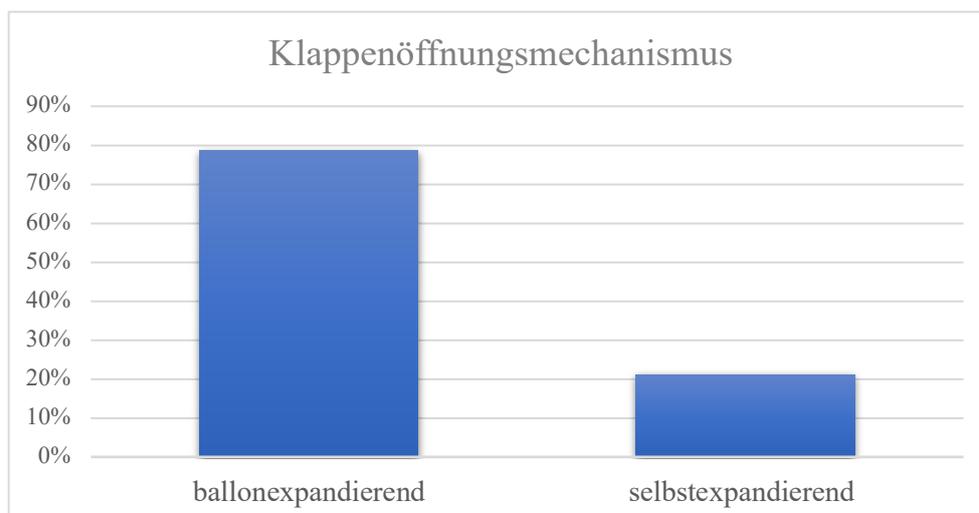


Abbildung 11: Verteilung nach Öffnungsmechanismus

Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Bei dem berücksichtigten Patientenkollektiv wurde ausschließlich der transfemorale Zugangsweg zur Klappenimplantation gewählt, dabei in 91,3 % der Fälle über die rechte Femoralarterie. Die Größe der implantierten prothetischen Klappe betrug mittelwertig 26,6 ($\pm 1,9$) mm (Tab. 12).

Tabelle 12: Intraoperative Daten

Patientenkollektiv ($n=150$), Angaben aller metrischen Daten als Mittelwert, gerundet auf eine Nachkommastelle ($\pm SD$), Angaben aller nominalen und ordinalen Daten als absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten), Abk.: BAV: Ballonaortoavuloplastie, CV: Core Valve Evolut R[®], DF: Direct Flow Medical[®], ES: Edwards SAPIEN 3[®], li: links, PVL: Paravalvuläre Leckage, n =Anzahl, RP: Rapid Pacing, re: rechts, TAVI: Transcatheter aortic valve implantation, TF: transfemoral, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit), Mittelwert ($\pm SD$) ($n=150$)
OP-Dauer (in min.)	75,8 ($\pm 32,6$)
Durchführung von Rapid Pacing (RP)	134 (89,3 %)
Durchführung von BAV	114 (76 %)
TAVI Zugangsweg	
TF re	137 (91,3 %)
TF li	13 (8,7 %)
TAVI Klappengröße (in mm)	26,6 ($\pm 1,9$)

3.3 Postoperative Daten

Durchschnittlich verbrachten die Patienten 54,2 (\pm 73,5) Stunden auf der Intensivstation, bei einem mittleren Krankenhausaufenthalt von 11,3 (\pm 4,1) Tagen. Der postoperativ gemessene mittlere Druckgradient über der prothetischen Aortenklappe lag bei 6,7 (\pm 3,6) mmHg.

Labordiagnostik:

Die mittlere Serumkreatininkonzentration lag postoperativ bei 109,4 (\pm 56,3) μ mol/l. Die GFR hat sich auf 54,5 (\pm 19,0) ml/min erhöht. Der mittlere Hämoglobinwert (Hb) betrug postoperativ 10,7 (\pm 1,5) g/dl und der Hämatokrit (Hk) lag bei 31,8 (\pm 5,6) %.

EKG-Diagnostik:

Insgesamt 28 von 150 Patienten (18,7 %) wiesen postoperativ einen implantierten Herzschrittmacher auf, davon hatten 10 (6,7 %) bereits vor TAVI einen Schrittmacher.

Die EKG-Intervalle haben sich im Vergleich zu den präoperativ gemessenen Zeiten insgesamt etwas verlängert. Die Dauer des postoperativ gemessenen PQ-Intervalls betrug 131,1 (\pm 93,5) ms. Der QRS-Komplex dauerte im Mittel 124,8 (\pm 34,5) ms an. Die durchschnittliche Ruheherzfrequenz betrug postoperativ 72,5 (\pm 12,5) Schläge pro Minute (Tab. 13).

Tabelle 13: Postoperative Daten

Patientenkollektiv ($n=150$), Angaben aller metrischen Daten als Mittelwert, Angabe ICU als Median (IQR), gerundet auf eine Nachkommastelle (\pm SD), Angaben aller nominalen und ordinalen Daten als absolute Häufigkeiten (relative Häufigkeiten), Abk.: EKG: Elektrokardiogramm, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, Hk: Hämatokrit, ICU: Intensive Care Unit, IQR: Interquartile Range (Interquartilsabstand), n =Anzahl, PM: Pace Maker, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Charakteristik	Absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit), Mittelwert (\pm SD), Median (IQR) ($n=150$)
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ICU) (in h)	24,0 (\pm 40,5)
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in d)	11,3 (\pm 4,1)
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (in mmHg)	6,7 (\pm 3,6)
Postoperative Labordiagnostik	
Kreatininwert postoperativ (in $\mu\text{mol/l}$)	109,4 (\pm 56,3)
GFR postoperativ (in ml/min)	54,5 (\pm 19,0)
Hb postoperativ (in g/dl)	10,7 (\pm 1,5)
Hk postoperativ (in %)	31,8 (\pm 5,6)
Postoperative EKG Diagnostik	
Herzfrequenz (Schläge/min)	72,5 (\pm 12,5)
EKG-Intervalle	
PQ-Intervall (in ms)	131,1 (\pm 93,5)
QRS-Komplex (in ms)	124,8 (\pm 34,5)
Lagetyp (in Grad)	12,1 (\pm 62,9)
PM postoperativ	28 (18,7 %)

3.4 Komplikationen

3.4.1 MACCE

Bei insgesamt 41 (27,4 %) Probanden des untersuchten Patientenkollektivs traten peri- und/oder postoperative Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades auf. In dieser Arbeit wurden Komplikationen im Zusammenhang mit TAVI in Form eines zusammengesetzten Endpunktes, den MACCE („Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“) erfasst. Die am häufigsten vorgekommene Komplikation war das neue Auftreten von Herzrhythmusstörungen mit der Notwendigkeit einer postoperativen Schrittmacherimplantation bei insgesamt 18 Patienten (12 % der Gesamtpopulation). Bei 8 Patienten (5,3 %) kam es zu akutem Nierenversagen. Insgesamt 7 Patienten (4,7 %) erlitten einen Schlaganfall, darunter 2 (1,3 %) schwerwiegend mit nachfolgend neurologischen Ausfällen (major stroke). In 7 Fällen (4,7 %) kam es zu interventionell bedingten Gefäßverletzungen.

Insgesamt 7 Patienten der Studienpopulation (4,7 %) sind verstorben (Abb. 12). Ein Patient verstarb 7 Tage post TAVI nach dem Auftreten eines Perikardergusses und nachfolgender inferiorer Perikardiotomie, eines major Schlaganfalls und Nierenversagens, 3 Patienten starben infolge eines Multiorganversagens (jeweils nach 1 Tag, 8 Tagen und 22 Tagen), 1 Patient starb 17 Tage post OP an unklarer Ursache. 1 Patient starb ca. 5 Monate post OP aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz bei hochgradigem Lungenleiden und diagnostiziertem CUP-Syndrom. 1 Patientin verstarb ca. 1,5 Jahre post TAVI an einem Synkopebedingten häuslichen Sturz mit nachfolgender Hirnblutung. Demnach ergab sich eine 30-Tages-Mortalitätsrate von 3,3 %.

Zusätzliche Komplikationen waren eine intraoperative Notfallthorakotomie mit Konversion zum chirurgischen AKE und Versorgung mit einem Koronararterienbypass bei einem Patienten, das Auftreten eines interventionell bedingten Perikardergusses in insgesamt 5 Fällen, sowie intraoperative Probleme mit der Klappenprothese, einmal bedingt durch Malposition, einmal durch Dislokation, sodass in zwei Fällen nach Entfernung der ersten eine zweite TAVI-Klappe implantiert werden musste.

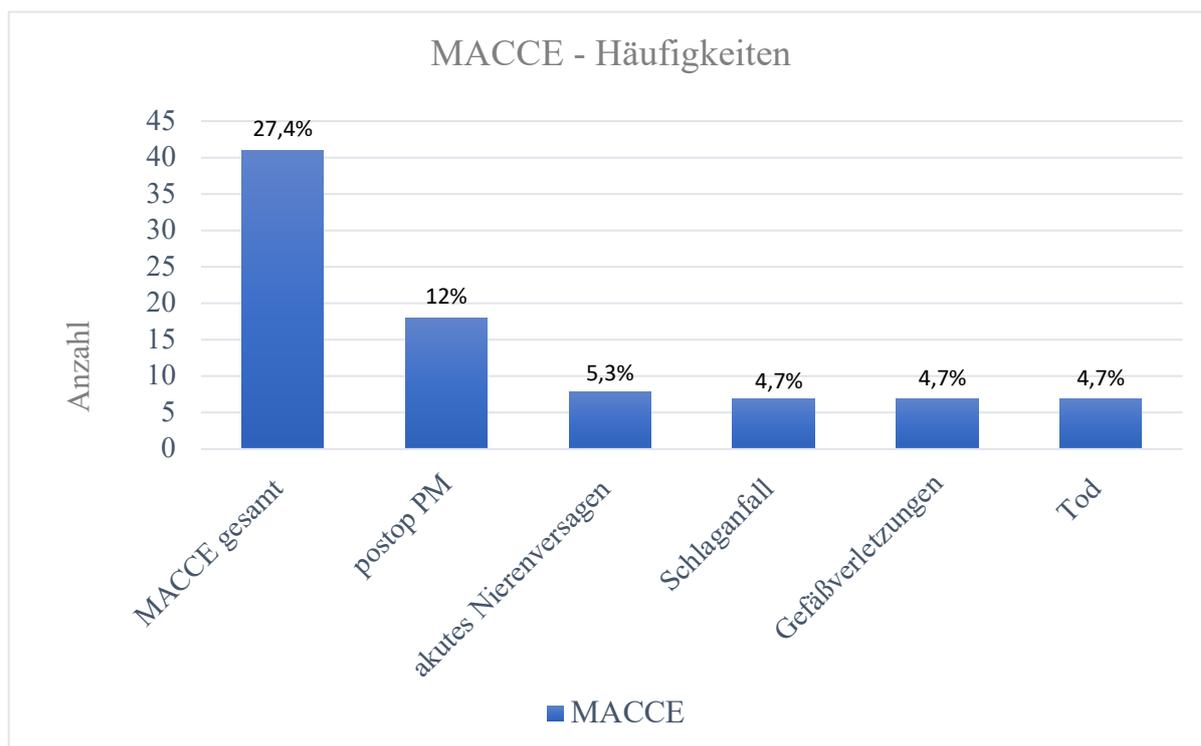


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung aufgetretener kardiovaskulärer Events in Zusammenhang mit TAVI

Angegeben als absolute Häufigkeiten (y-Achse, $n=150$), sowie als relative Häufigkeiten (in % der Gesamtpopulation), Abk.: MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, PM: pace maker (Schrittmacher), Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Im Folgenden wurden mögliche Prädiktoren für das Auftreten von MACCE post TAVI mithilfe von Kreuztabellen untersucht. Als Signifikanztest wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (zweiseitig), bzw. der exakte Test nach Fisher (zweiseitig) verwendet. Alle auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von MACCE untersuchten Variablen und ihre entsprechenden p-Werte finden sich in untenstehender Tabelle (Tab. 14).

3.4.1.1 Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten von MACCE

Bei den 64 weiblichen Probanden kam es bei 21 (32,8 %) und damit relativ gesehen häufiger zum Auftreten von Komplikationen im Sinne von MACCE, als bei den Männern (20 von 86, 23,3 %) (Abb. 13). Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergab jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,201$), somit ließ sich keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von MACCE post TAVI feststellen.

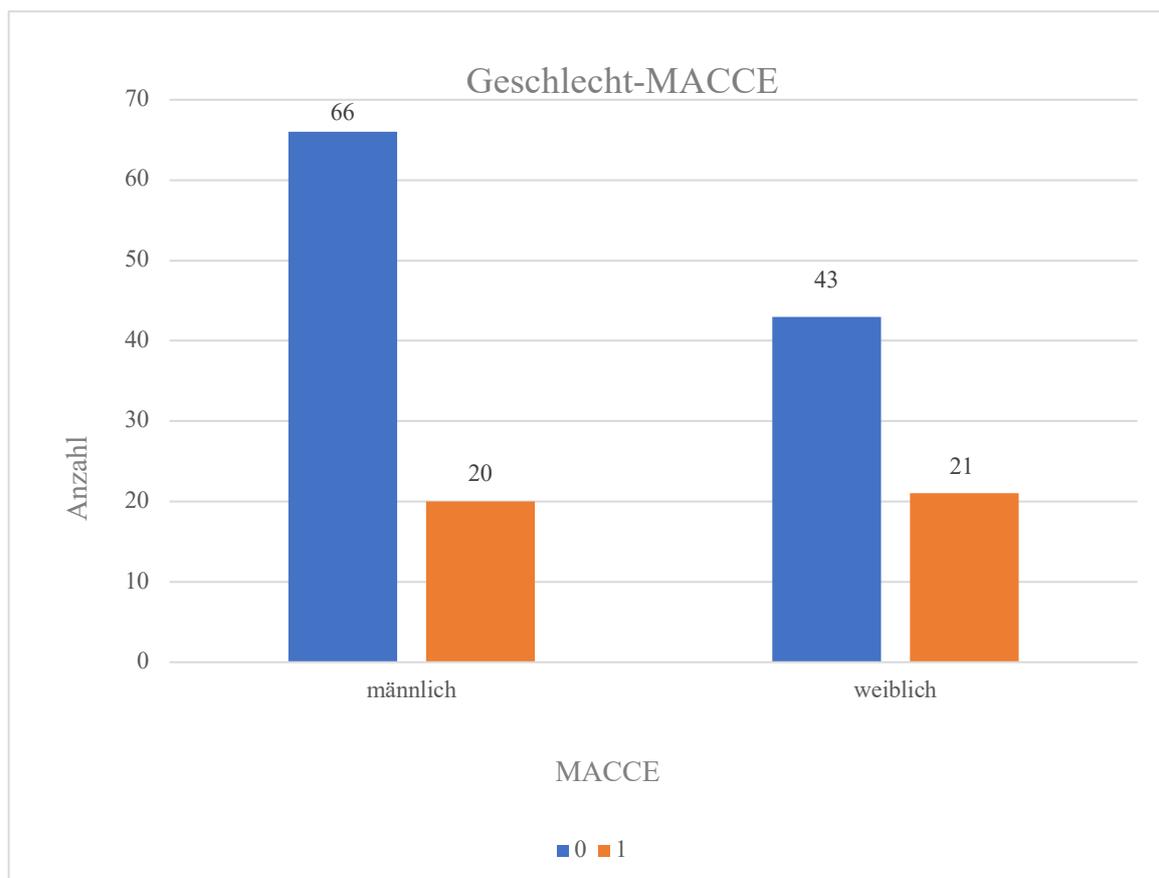


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von MACCE

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von MACCE (blau = kein MACCE, orange = MACCE) in Abhängigkeit vom Geschlecht, Abk.: MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3.4.1.2 Einfluss der verwendeten TAVI-Klappe auf das Auftreten von MACCE

Bei nahezu einem Drittel der Patienten (31,3 %), die die selbstexpandierende TAVI-Klappe Core Valve Evolut R[®] implantiert bekommen haben, ereigneten sich Komplikationen im Sinne von MACCE (10 von 32). Wohingegen bei Patienten mit ballonexpandierenden TAVI-Klappe (Direct Flow Medical[®] oder Edwards SAPIEN 3[®]) mit 26,3 % (31 von 118) seltener Komplikationen aufgetreten sind (Abb. 14). Mit einem p-Wert von 0,717 war der Zusammenhang zwischen der implantierten TAVI-Klappe und dem Auftreten von MACCE jedoch statistisch nicht signifikant.

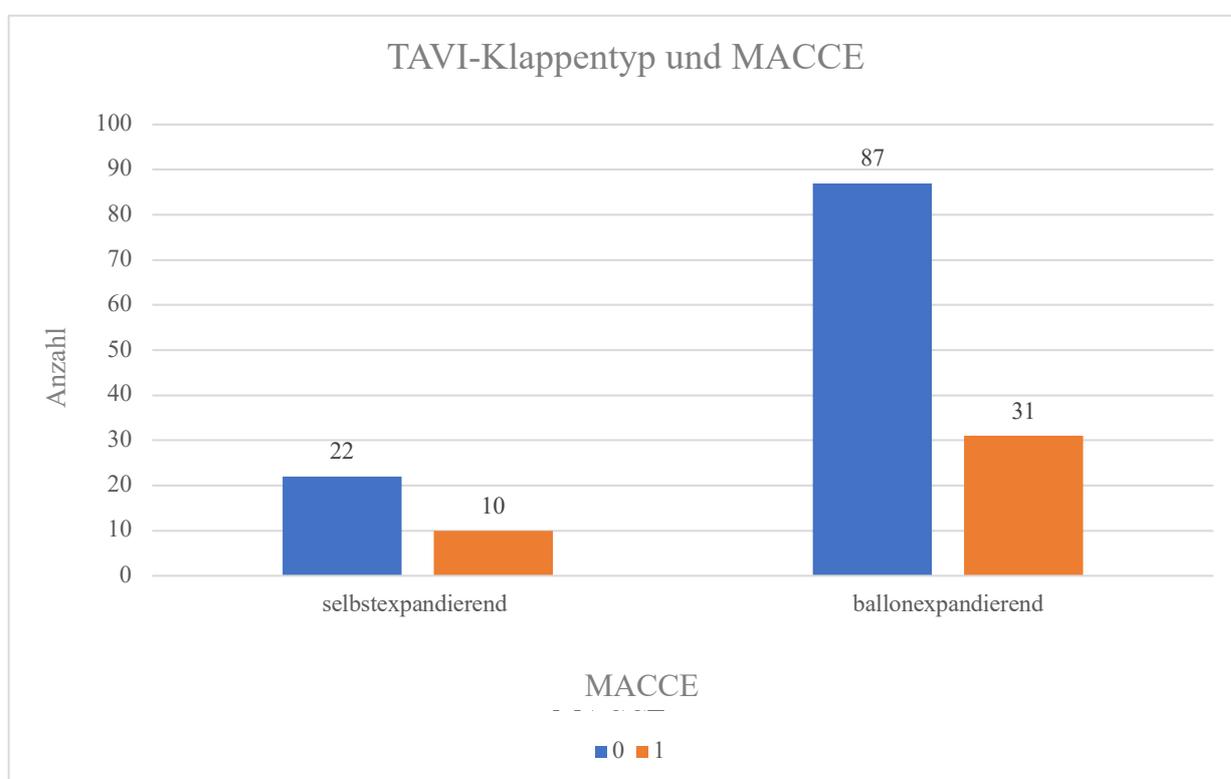


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem TAVI-Klappentyp (nach Öffnungsmechanismus) und dem Auftreten von MACCE

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von MACCE (blau = kein MACCE, orange = MACCE) in Abhängigkeit vom Klappentyp nach Öffnungsmechanismus (selbstexpandierende Klappe = Core Valve Evolut R[®], ballonexpandierende Klappe = Direct Flow Medical[®] + Edwards SAPIEN 3[®]), Abk.: MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3.4.1.3 Einfluss prävalenter Komorbiditäten auf das Auftreten von MACCE

Es wurde ein möglicher Einfluss von existenten kardiovaskulären Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, pulmonale arterielle Hypertonie, Mitralklappeninsuffizienz) und nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten (Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus, Niereninsuffizienz, Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung) auf die Komplikationsrate in Zusammenhang mit TAVI untersucht. Dabei ließ sich ausschließlich bei einer prävalenten Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,022$) feststellen. Bei 17,6 % (6 von 34) der Patienten mit COPD (leichte und schwere Formen) kam es zu MACCE post TAVI. Unter denen mit schwerer Form und medikamentöser Therapie mittels Inhalationsspray ereigneten sich sogar bei der Hälfte (4 von 8) Komplikationen im Sinne von MACCE (Abb. 15).

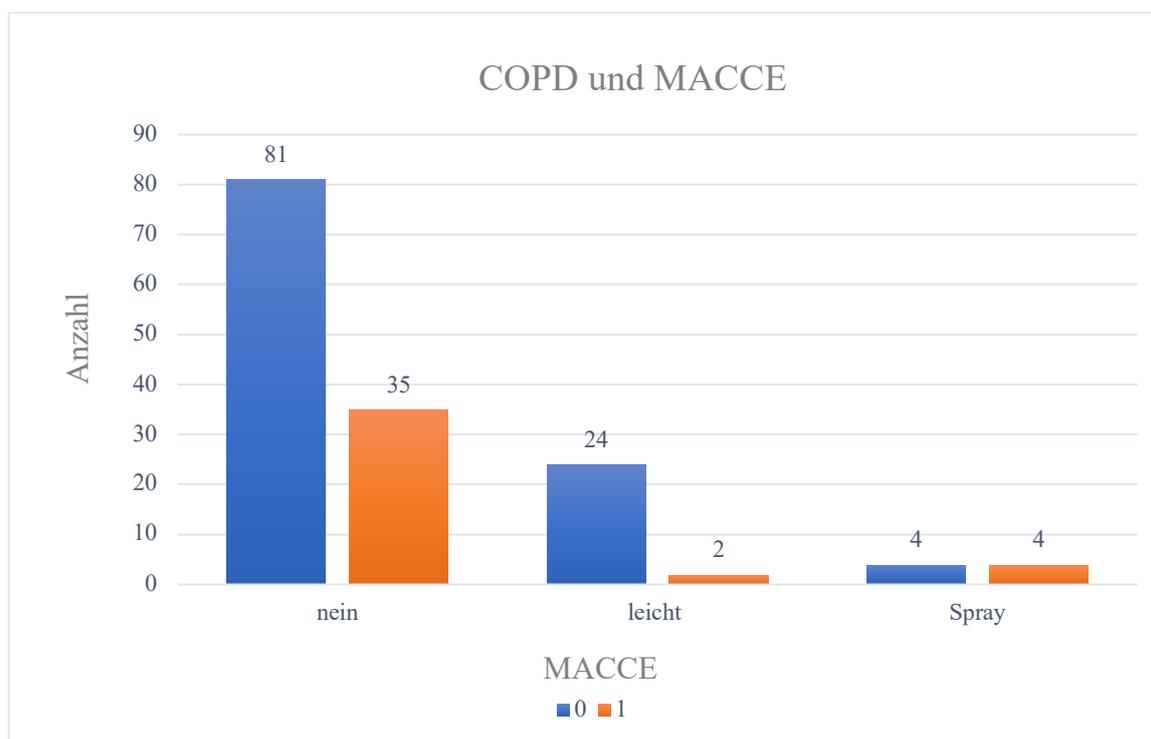


Abbildung 15: Zusammenhang von prävalenter COPD und dem Auftreten von MACCE

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von MACCE (blau = kein MACCE, orange = MACCE) in Abhängigkeit von prävalenter COPD, hier wurde unterschieden zwischen keiner COPD (nein), leichter Form (leicht) und schwerer Form bei Medikation mit Bronchodilatoren mittels Inhalationsspray (Spray), Abk.: COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3.4.1.4 Einfluss von PVL auf das Auftreten von MACCE

Die Häufigkeitsverteilung von PVL post TAVI wird im nächsten Unterkapitel besprochen. Bei 31,4 % (16 von 51) der Probanden mit nachgewiesener PVL Grad 1, sowie bei 40 % (2 von 5) der Probanden mit PVL Grad 2 kam es zusätzlich zu einer kardialen und/oder zerebrovaskulären Komplikation im Sinne eines MACCE. Bei 24,5 % (23 von 94) kam es zu MACCE aber nicht zu PVL und 47,3 % (71 von 150) erlitten weder MACCE noch PVL (Abb. 16). Die Korrelation zwischen einer prävalenten PVL und dem Auftreten von MACCE war mit $p = 0,546$ statistisch nicht signifikant.

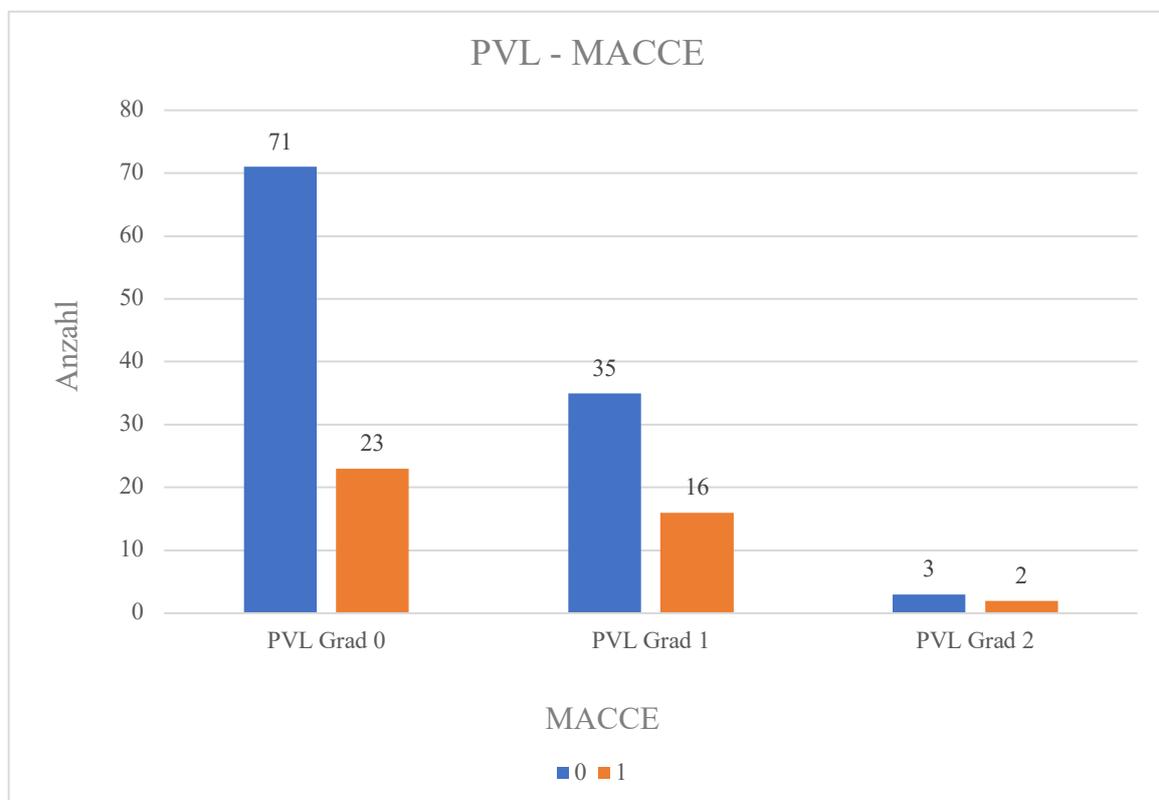


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen prävalenter PVL und dem Auftreten von MACCE

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von MACCE (blau = kein MACCE, orange = MACCE) in Abhängigkeit von prävalenter PVL (Grad 0,1,2) post TAVI, Abk.: MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, PVL: Paravalvuläre Leckage, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3 Ergebnisse

Tabelle 14: Prädiktoren für das Auftreten von MACCE

Abk.: aHT: arterielle Hypertonie, COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, DM: Diabetes Mellitus, HLP: Hyperlipoproteinämie, KHK: Koronare Herzkrankheit, PAH: pulmonale arterielle Hypertonie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PVL: Paravalvuläre Leckage, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Prädiktoren für das Auftreten von MACCE	p-Wert
Geschlecht	0,201
Klappentyp (selbstexpandierend oder ballonexpandierend)	0,717
aHT	0,323
HLP	0,665
DM	0,307
Nikotinabusus	0,172
KHK	1,000
Niereninsuffizienz	0,150
COPD	0,022
pAVK	0,353
PAH	0,256
Mitralklappeninsuffizienz	0,179
PVL	0,546

3.4.2 Paravalvuläre Leckagen

Beim Großteil der Patienten 62,7 % (94 von 150) ließ sich keine paravalvuläre Leckage nachweisen. In 51 Fällen (34 %) lag eine PVL Grad 1 (Trace), in 5 Fällen (3,3 %) fand sich eine PVL Grad 2 (Mild). Ausgeprägtere Leckagen (Grad 3 (Moderat) und Grad 4 (Severe)) kamen im untersuchten Patientenkollektiv nicht vor (Abb. 17).

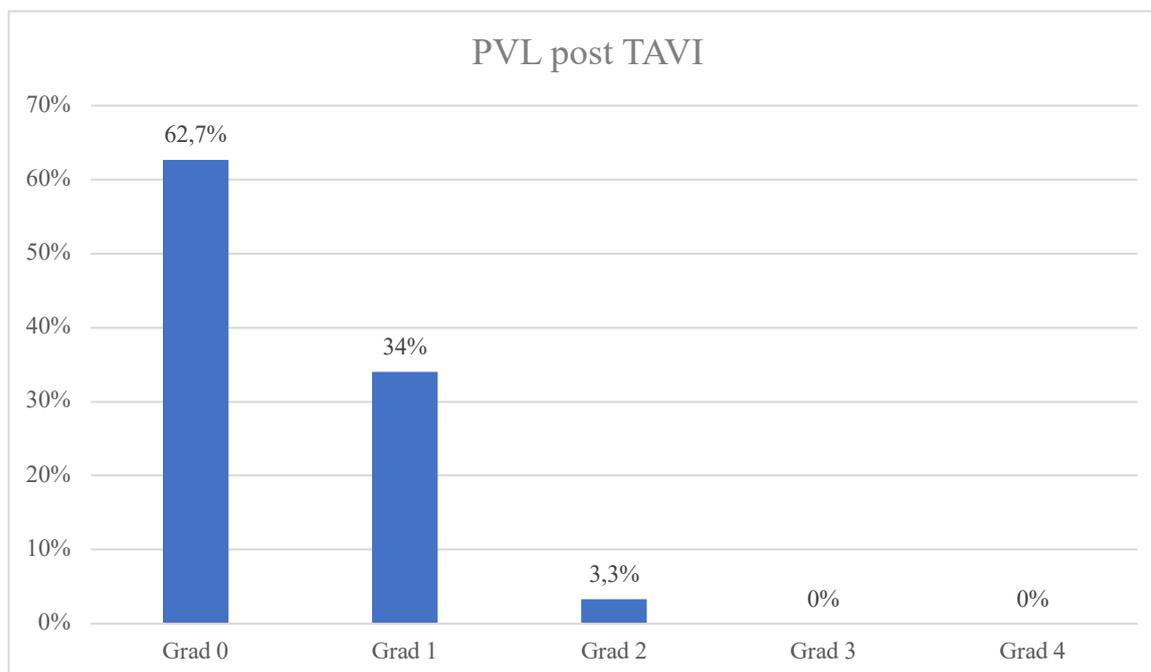


Abbildung 17: PVL post TAVI

Häufigkeiten von PVL post TAVI nach PVL-Grad (0-4) in %, Abk.: PVL: Paravalvuläre Leckage, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Im Folgenden wurden mögliche Prädiktoren für das Auftreten von PVL mithilfe von Kreuztabellen untersucht. Als Signifikanztest wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (zweiseitig), bzw. der exakte Test nach Fisher (zweiseitig) verwendet.

Alle auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von PVL untersuchten Variablen und ihre entsprechenden p-Werte finden sich in untenstehender Tabelle (Tab. 15).

3.4.2.1 Einfluss der implantierten TAVI-Klappe auf das Auftreten von PVL

Insgesamt 37 Patienten wurde die ballonexpandierende Edwards SAPIEN 3[®] (ES) implantiert, bei 29,7 % davon (11 von 37) kam es zu einer PVL Grad 1 (Trace) und bei 5,4 % (2 von 37) zu einer PVL Grad 2 (Mild). Insgesamt 81 Patienten erhielten die druckexpandierende Direct Flow Medical[®]-Klappe (DF), mit 29,6 % PVL Grad 1 (Trace) (24 von 81) und 2,5 % PVL Grad 2 (Mild) (2 von 81) fielen die Ergebnisse hier ähnlich aus wie bei der ES. Wohingegen bei Patienten, die die selbstexpandierende Klappe Core Valve Evolut R[®] (CV) erhielten, in 50 % der Fälle (16 von 32 Patienten) deutlich häufiger eine PVL Grad 1 (Trace) und in 3,1 % (2 von 32) eine PVL Grad 2 (Mild) diagnostiziert wurde (Abb. 18). Mit einem p-Wert von 0,250 wies das Vorkommen einer paravalvulären Leckage in Abhängigkeit der implantierten TAVI-Klappe jedoch keine statistische Signifikanz auf.

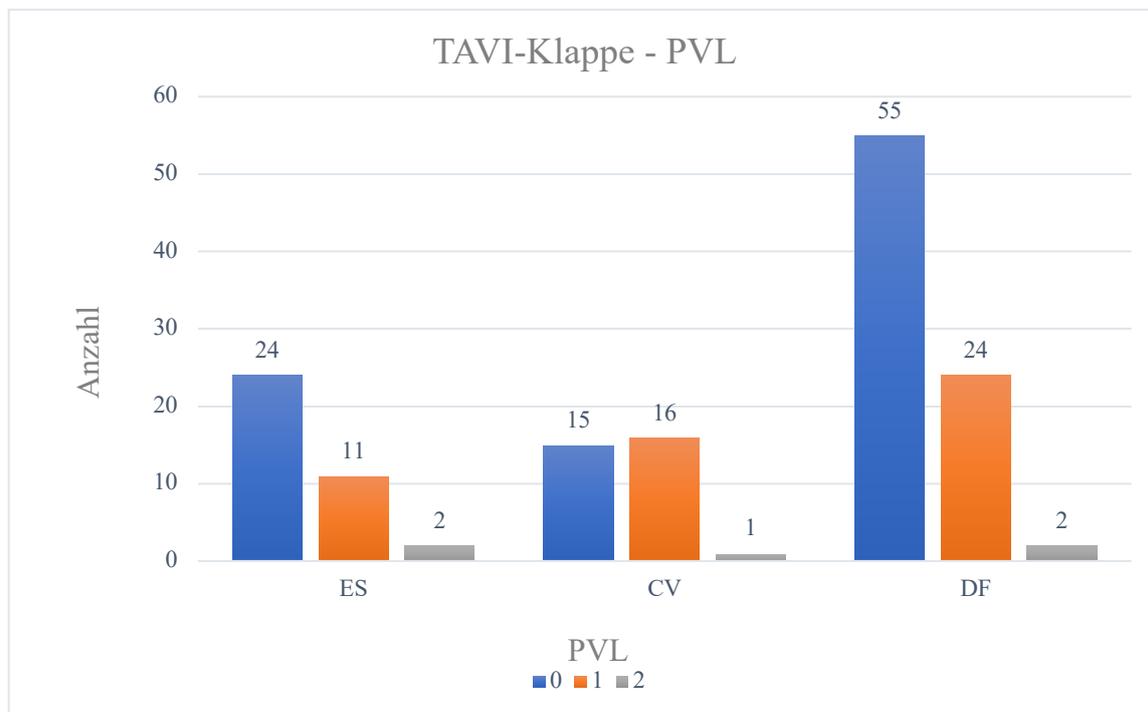


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der TAVI-Klappe und dem Auftreten von PVL

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von PVL (blau = 0: keine PVL, orange = 1: trace PVL, grau = 2: mild PVL) in Abhängigkeit von der implantierten TAVI-Klappe, Abk.: CV = Core Valve Evolut R[®], DF = Direct Flow Medical[®], ES = Edwards SAPIEN 3[®], PVL: Paravalvuläre Leckage, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3 Ergebnisse

Wie die soeben betrachtete Differenzierung jedoch schon vermuten ließ, konnte ein Trend im Auftreten von PVL im Zusammenhang mit der implantierten TAVI-Klappe kategorisiert nach ihrem Öffnungsmechanismus identifiziert werden. Von den insgesamt 118 Patienten mit ballonexpandierender TAVI-Klappe (ES oder DF) kam es in 33,1 % der Fälle (39 von 118) zum Auftreten einer PVL \geq Grad 1. Unter den 32 Implantationen des selbstexpandierenden CV-Klappentyps hingegen entwickelten mit 53,1 % (17 von 32) deutlich mehr Patienten eine PVL \geq Grad 1 (Abb. 19). Mit einem p-Wert von 0,096 lag dieses Ergebnis knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von $p=0,05$ und lässt sich als Tendenz einer erhöhten Prävalenz von PVL post TAVI bei selbstexpandierendem Klappentyp interpretieren.

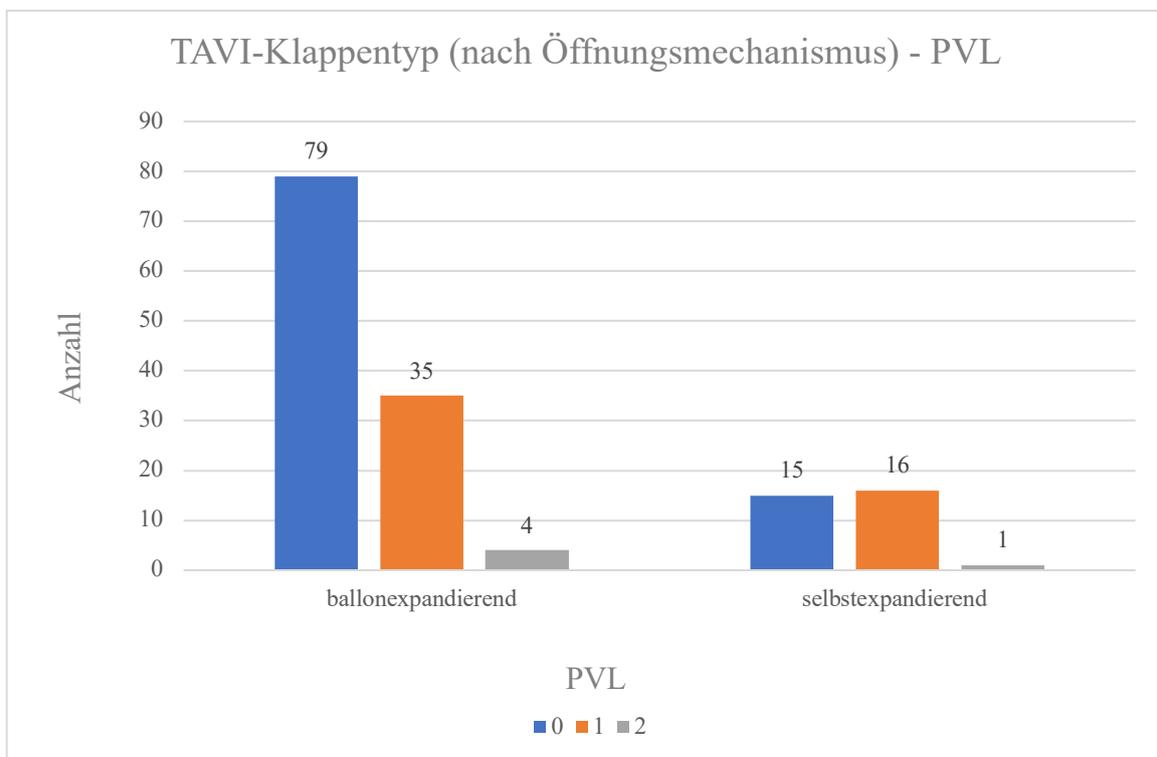


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem TAVI-Klappentyp (nach Öffnungsmechanismus) und dem Auftreten von PVL

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von PVL (blau = 0: keine PVL, orange = 1: trace PVL, grau = 2: mild PVL) in Abhängigkeit vom Klappen-Öffnungsmechanismus: ballon- bzw druckexpandierend (ES = Edwards SAPIEN 3[®] + DF = Direct Flow Medical[®]) oder selbstexpandierend (CV = Core Valve Evolut R[®]), Abk.: PVL: Paravalvuläre Leckage, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3.4.2.2 Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten einer PVL

Bei 26,7 % (26 von 86) der männlichen Probanden kam es zum Auftreten einer PVL \geq Grad 1 post TAVI. Von den 64 weiblichen Probanden entwickelten nahezu die Hälfte (46,9 %, 30 von 64) eine PVL \geq Grad 1 (Abb. 20). Der Signifikanztest ergab einen p-Wert von 0,093, womit die Abhängigkeit einer paravalvulären Leckage vom Geschlecht nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte, jedoch als Trend einer erhöhten Prävalenz von PVL bei weiblichen Patienten post TAVI interpretiert werden kann.

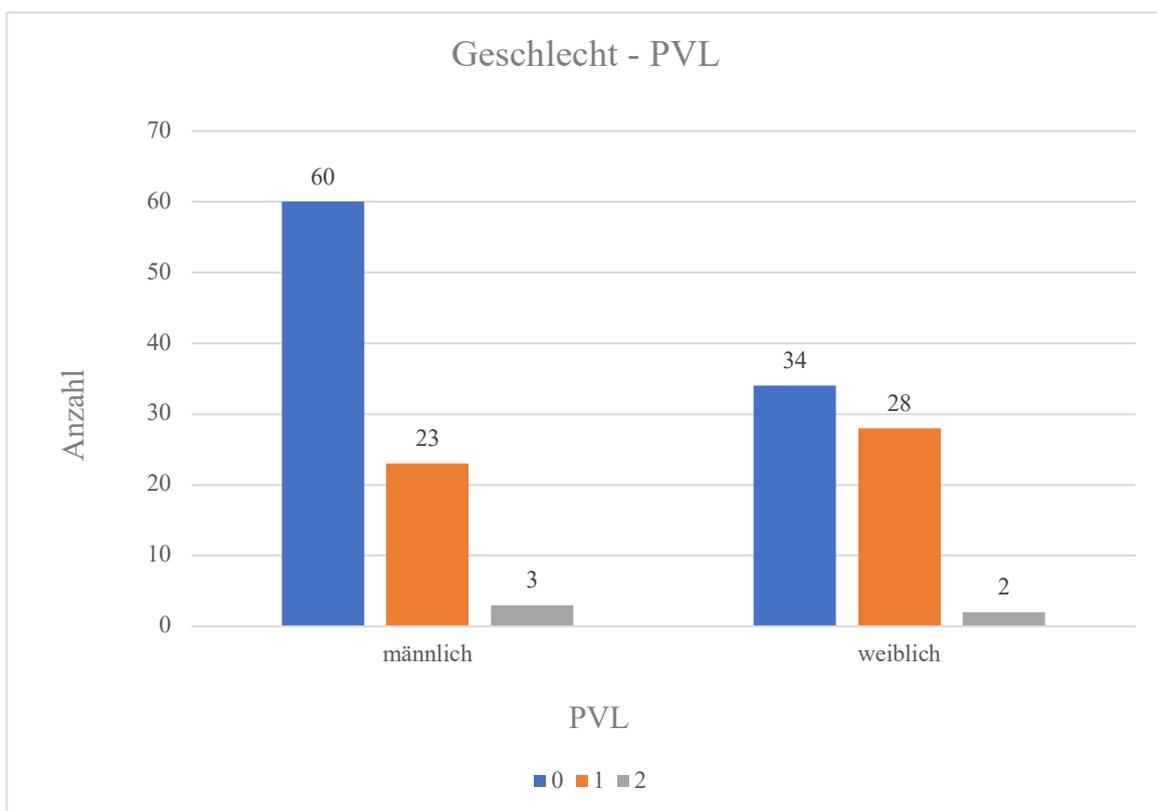


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von PVL

Dargestellt ist die Häufigkeit des Auftretens von PVL (blau = 0: keine PVL, orange = 1: trace PVL, grau = 2: mild PVL) in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht, Abk.: PVL: Paravalvuläre Leckage, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017

3 Ergebnisse

Tabelle 15: Prädiktoren für das Auftreten von PVL post TAVI

Abk.: aHT: arterielle Hypertonie, COPD: Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, CV: Core Valve Evolut R®, DF: Direct Flow Medical®, DM: Diabetes Mellitus, ES: Edwards SAPIEN 3®, HLP: Hyperlipoproteinämie, KHK: Koronare Herzkrankheit, li: links, NYHA: New York Heart Association, PAH: pulmonale arterielle Hypertonie, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, RP: Rapid Pacing, re: rechts, TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation, TF: transfemoral, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Prädiktoren für das Auftreten von PVL	p-Wert
TAVI-Klappenmodell (ES, DF, CV)	0,250
TAVI-Klappentyp (selbstexpandierend, ballonexpandierend)	0,096
TAVI-Zugangsweg (TF re, TF li)	0,488
Geschlecht	0,093
NYHA-Stadium	0,281
aHT	0,444
HLP	0,984
DM	0,638
Nikotinabusus	0,703
KHK	0,712
Niereninsuffizienz	0,568
COPD	0,529
pAVK	0,552
PAH	0,671
Mitralklappeninsuffizienz	0,547
Durchführung von RP	0,718

3.4.2.3 *Univariate Ordinale Logistische Regressionsanalyse zum Einfluss der Aortenwurzelgeometrie und des Kalzifizierungsgrades auf das Auftreten einer PVL*

Zunächst wurden mithilfe einer Univariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse mögliche Zusammenhänge zwischen den im CT ermittelten individuellen Werte der Aortenklappen­geometrie und des Kalzifizierungsgrades, als unabhängige Variablen, auf die Entstehung einer paravalvulären Leckage (PVL), als abhängige Variable, untersucht. Die Ergebnisse mit den entsprechenden p-Werten finden sich in untenstehender Tabelle (Tab. 16).

Kalzifizierungsgrad:

Im univariaten Regressionsmodell konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Klappenkalzifizierung und dem Auftreten von paravalvulären Leckagen post TAVI festgestellt werden. Mit $p = 0,032$ ergab sich sowohl für die totale Kalklast im untersuchten Volumen, als auch für die Kalzifizierung der einzelnen Klappentaschen eine statistische Signifikanz (NC-Tasche: $p = 0,001$; RC-Tasche: $p = <0,001$; LC-Tasche: $p = 0,001$). Es konnte zudem eine positive Korrelation zwischen der Kalklast und der Schwere der PVL beobachtet werden: je größer die Kalklast, umso schwerer die PVL. Die nachfolgende Boxplot-Darstellung zeigt deutlich die erhöhte Prävalenz von $PVL \geq 1$ mit steigendem Kalzifizierungsgrad (Total und separat nach NC, LC, RC-Tasche) (Abb. 21).

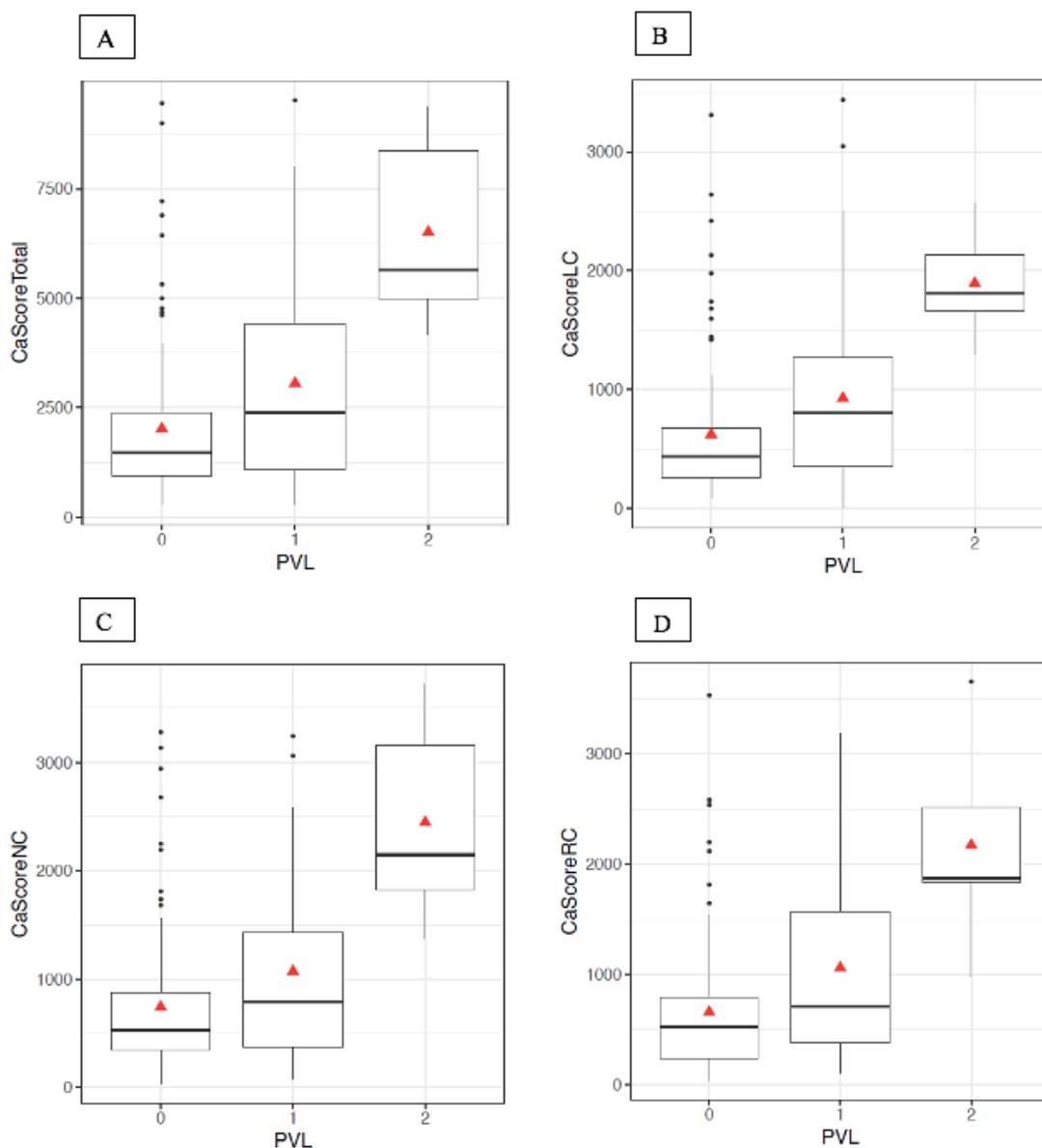


Abbildung 21: Boxplotmodell CaScore-PVL

PVL Graduierung 0= keine PVL, 1= trace PVL, 2= mild PVL (Abszisse) in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrades (Ca Score) im gesamten Volumen (Total) in mm^3 (Abszisse in Abb. 21A) und der einzelnen Klappentaschen (LC (Abb. 21B), NC (Abb. 21C), RC (Abb. 21D)); Boxplots: Darstellung der mittleren 50% der Daten in der Box, begrenzt durch oberes und unteres Quartil, Höhe der Box = Interquartilsabstand (IQR), horizontaler Strich in der Box = Median, rotes Dreieck = arithmetisches Mittel, Whisker/Antennen = kennzeichnen die außerhalb der Box liegenden Werte (max. 1,5 x IQR), Punkte = Ausreißer; Abk.: Ca: Calcium, LC: left coronar, NC: non coronar, PVL: paravalvuläre Leckage, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Aortenklappen­geometrie:

In der univariaten Regressionsanalyse konnte zudem ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen der Fläche des nativen Aortenannulus und der Inzidenz von PVL identifiziert werden. Mit einem p-Wert von 0,046 war dieser Zusammenhang statistisch signifikant: Je kleiner die Fläche des nativen Aortenannulus, umso häufiger das Auftreten einer PVL. Auch für den minimalen Durchmesser des nativen Aortenannulus ($p = 0,046$), sowie für den jeweils vom Umfang abgeleiteten Durchmesser ($p = 0,038$) und von der Fläche abgeleiteten Durchmesser ($p = 0,022$) ergab sich ein statistisch signifikanter antiproportionaler Zusammenhang mit dem Auftreten von Paravalvulären Leckagen post TAVI. Die Größe der Annulus-Fläche und der Durchmesser hatten auch einen Einfluss auf die PVL-Schwere, bei Patienten mit kleinerem Aortenannulus, bzw. Durchmesser kam es vermehrt zu einer PVL \geq Grad 1 als bei Patienten mit größerer Geometrie (Abb. 22).

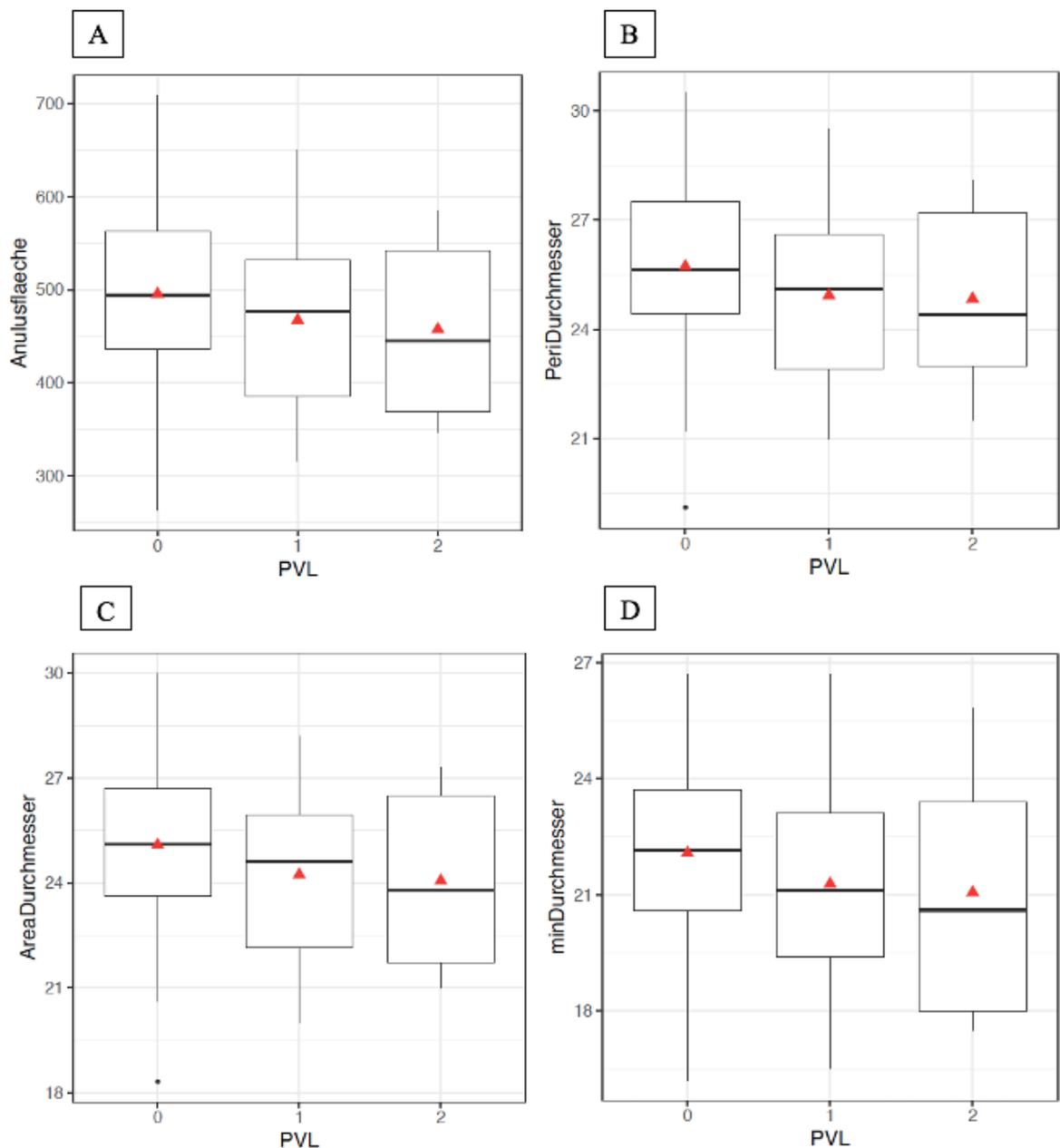


Abbildung 22: Boxplotmodell Aortenklappengeometrie – PVL

PVL Graduierung 0= keine PVL, 1= trace PVL, 2= mild PVL (Abszisse) in Abhängigkeit der nativen Aortenklappengeometrie (Anulusfläche in mm² (Ordinate in Abb. 22A), Durchmesser abgeleitet vom Umfang in mm (Ordinate in Abb. 22B), Durchmesser abgeleitet von der Fläche in mm (Ordinate in Abb. 22C), minimaler Durchmesser im mm (Ordinate in Abb. 22D)), Boxplots: Darstellung der mittleren 50% der Daten in der Box, begrenzt durch oberes und unteres Quartil, Höhe der Box = Interquartilsabstand (IQR), horizontaler Strich in der Box = Median, rotes Dreieck = arithmetisches Mittel, Whisker/Antennen = kennzeichnen die außerhalb der Box liegende Werte (max. 1,5 x IQR), Punkte = Ausreißer, Abk.: LC: left coronar, NC: non coronar, peri: Perimeter, PVL: paravalvuläre Leckage, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

3 Ergebnisse

Der Umfang des Aortenannulus, als Prädiktor für paravalvuläre Leckagen, hat mit einem p-Wert von 0,051 in der univariaten Regressionsanalyse das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt. Bei Betrachtung der reinen Aortenklappenfläche (\neq Aortenannulus), sowohl der Gesamtfläche als auch der einzelnen Taschenflächen, ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit PVL feststellen. Auch die Exzentrizität des Aortenannulus war mit einem p-Wert von 0,414 kein Prädiktor für PVL post TAVI.

Tabelle 16: Univariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL

Ergebnisse der univariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse, abhängige Variable = PVL, Abk.: CI: Konfidenzintervall, LC: left coronar, NC: non coronar, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Unabhängige Variable	p-Wert
Calcium NC	0,001
Calcium RC	<0,001
Calcium LC	0,001
Calcium Total	0,032
Fläche NC Klappentasche	0,214
Fläche RC Klappentasche	0,071
Fläche LC Klappentasche	0,501
Fläche Klappentaschen Total	0,126
Fläche des Aortenannulus	0,046
Umfang des Aortenannulus	0,051
Min. Durchmesser des Aortenannulus	0,046
Max. Durchmesser des Aortenannulus	0,076
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser	0,022
Vom Umfang abgeleiteter Durchmesser	0,038
Exzentrizitätswert	0,414

3.4.2.4 Multivariate Regressionsanalyse

In einer zusätzlichen multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen unabhängigen Variablen und der Prävalenz einer Paravalvulären Leckage (PVL), als abhängige Variable, untersucht.

Berücksichtigte unabhängige Variablen waren dabei: die Kalklast bezogen auf die einzelnen Klappentaschen (NC, LC, RC, sowie der gesamten Klappe (Total)), die Fläche der einzelnen Klappentaschen (NC, LC, RC, sowie der gesamten Klappe (Total)), die jeweilig verwendete prothetische Klappe (Core Valve Evolut R oder Direct Flow Medical, jeweils in Relation zur Edwards Sapien als Referenzklappe) und der Durchmesser des nativen Aortenannulus (von der Fläche abgeleitet).

Der Calcium-Gehalt der noncoronaren Klappentasche hatte mit einem p-Wert von $< 0,001$ einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer PVL post TAVI. Die Fläche der Klappentasche hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz von PVL, genauso wenig der verwendete Klappentyp, wohl aber der Durchmesser des Aortenannulus ($p = 0,020$) (Tab. 17).

Tabelle 17: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: NC-Klappentasche

Ergebnisse der multivariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse, abhängige Variable = PVL, Abk.: CI: Konfidenzintervall, CV: Core Valve Evolut R, DF: Direct Flow Medical, LC: left coronar, NC: non coronar, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017.

Unabhängige Variable	p-Wert
Calcium NC	<0,001
Fläche Klappentasche NC	0,821
Klappentyp CV	0,123
Klappentyp DF	0,821
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser	0,020

3 Ergebnisse

Bei Betrachtung der links coronaren (LC) und rechts coronaren (RC) Klappentasche finden sich ähnliche Werte. Ein erhöhter Calciumgehalt der jeweiligen Klappentasche zeigte eine deutliche Korrelation mit dem Auftreten einer PVL (LC: $p = < 0,001$, RC: $p = < 0,001$). Ein kleinerer Durchmesser (von der Fläche abgeleitet) war auch hier mit einer vergrößerten Prävalenz paravalvulärer Leckagen assoziiert (LC: $p = 0,012$; RC: $p = 0,020$).

Tabelle 18: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: LC-Klappentasche

Ergebnisse der multivariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse, abhängige Variable = PVL, Abk.: CI: Konfidenzintervall, CV: Core Valve Evolut R, DF: Direct Flow Medical, LC: left coronar, NC: non coronar, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017

Unabhängige Variable	p-Wert
Calcium LC	<0,001
Fläche Klappentasche LC	0,458
Klappentyp CV	0,100
Klappentyp DF	0,911
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser	0,012

Tabelle 19: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: RC-Klappentasche

Ergebnisse der multivariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse, abhängige Variable = PVL, Abk.: CI: Konfidenzintervall, CV: Core Valve Evolut R, DF: Direct Flow Medical, LC: left coronar, NC: non coronar, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017

Unabhängige Variable	p-Wert
Calcium RC	<0,001
Fläche Klappentasche RC	0,707
Klappentyp CV	0,064
Klappentyp DF	0,643
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser	0,020

3 Ergebnisse

Bei Betrachtung der gesamten Klappe (Total) war der Effekt der Kalklast auf die Entstehung einer paravalvulären Leckage ebenfalls hoch signifikant ($p = 0,021$). Auch für den Durchmesser des nativen Anulus ergab sich ein signifikanter, jedoch antiproportionaler, Zusammenhang ($p = 0,033$). Anders als bei Betrachtung der isolierten Klappentaschen war die Verwendung der selbstexpandierenden Klappe Core Valve Evolut R, im Vergleich zur Verwendung der ballonexpandierenden Edwards Sapien Klappe als Referenz-Klappe, hier ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von paravalvulären Leckagen ($p < 0,001$; Tab. 20).

Tabelle 20: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: Total

Ergebnisse der multivariaten Ordinalen Logistischen Regressionsanalyse, abhängige Variable = PVL, Abk.: CI: Konfidenzintervall, CV: Core Valve Evolut R, DF: Direct Flow Medical, LC: left coronar, NC: non coronar, RC: right coronar, Universitätsklinikum Ulm 03.02.2014-24.02.2017

Unabhängige Variable	p-Wert
Calcium Total	0,021
Fläche Klappentaschen Total	0,793
Klappentyp CV	<0,001
Klappentyp DF	0,540
Von der Fläche abgeleiteter Durchmesser	0,033

4 Diskussion

4.1 Relevanz des Forschungsthemas

Trotz ständiger Weiterentwicklung der TAVI-Technik sind paravalvuläre Leckagen immer noch eine häufige und ernstzunehmende Komplikation nach perkutanem Aortenklappenersatz. Dass moderate und ausgeprägte Insuffizienzen das Mortalitätsrisiko nach dem Eingriff negativ beeinflussen, konnte mehrfach nachgewiesen werden [1, 64, 109]. Zu dem Einfluss milder PVL auf das Outcome nach TAVI gibt es noch keine eindeutige Studienlage. Nur moderate und schwere PVL, nicht aber milde Formen wirkten sich auf die Mortalität post TAVI in der PARTNER 2 Untersuchung von Leon et al. aus [64]. In der Metaanalyse von Athappan et al. konnte hingegen das Vorherrschen auch milder PVL mit einer erhöhten Mortalität 1 Jahr nach TAVI assoziiert werden [7], genauso bei Kodali et al. [54]. In der Untersuchung von Gleason et al. war eine leichte Insuffizienz, 1 Monat nach dem Eingriff, ebenfalls ein Prädiktor für die 5-Jahres-Sterblichkeit in der TAVI-Gruppe [36]. Es scheint eindeutig, dass sich die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI proportional zum Schweregrad der paravalvulären Leckage verhält [7, 54]. Auch die Identifizierung und Quantifizierung von Kalkablagerungen der nativen Aortenklappe spielen eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik und Therapie einer degenerativen Aortenklappenstenose. Nachweislich gibt es einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Stenoseschwere und dem Grad der Klappenkalzifizierung [24, 56]. Ausgeprägte Kalkmassen führen dabei möglicherweise zu einer Behinderung der Klappenöffnung bei prothetischem Aortenklappenersatz [136]. Es konnte schon mehrfach eine Prävalenz von PVL nach TAVI bei Patienten mit einer erhöhten Klappenkalzifizierung festgestellt werden [32, 49, 57]. Zur Evaluierung und Quantifizierung der Kalklast gibt es bis heute jedoch keine einheitliche Vorgehensweise, in der aktuellen Literatur sind verschiedene Verfahren beschrieben [48, 74, 119]. Um jedem Patienten die erfolgversprechendste Therapie zu ermöglichen und die Komplikationsrate nach TAVI noch weiter zu verringern, ist eine einheitliche, reproduzierbare Methodik zum Calcium Scoring von außerordentlicher Wichtigkeit. Am Universitätsklinikum Ulm wurde zur präoperativen Calcium-Quantifizierung eine optimierte Vorgehensweise verwendet, welche hier kritisch evaluiert werden soll. Zudem widmete sich unsere

Untersuchung der Analyse von Risikofaktoren für Komplikationen wie der Entstehung einer PVL nach TAVI, wobei dem Kalzifizierungsgrad besonderes Augenmerk geschenkt wurde. Einer ähnlichen Thematik sind bereits andere Autoren nachgegangen: Haensig et al. untersuchten Prädiktoren für PVL post transapikaler TAVI mit der Edwards Sapien Prothese [38]. In der Studie von Maeno et al. wurde der Einfluss von Calcium im LVOT auf das mittlere Überleben (2-Jahres Outcome) nach TAVI analysiert [71]. Auch Pollari et al. evaluierten den Einfluss der Kalklast auf die Prävalenz von PVL post TAVI, bedienten sich jedoch empirisch festgelegter Cutoff-Werte zur Kalkmessung [94]. Jilaihawi et al. stellten im Jahre 2014 eine optimierte Methodik zur Kalziumquantifizierung vor, wobei sie die Messungen im Kontrast und Non-Kontrast-CT miteinander verglichen, so auch Mühlbruch et al. [48, 79].

4.2 Vergleichbarkeit des untersuchten Patientkollektivs

4.2.1 Basisdaten

Mit insgesamt 150 untersuchten Patientenfällen war die Größe unserer Studienpopulation verhältnismäßig klein: Maeno et al. erfassten 537 und Pollari et al. 539 Patientenfälle [71, 94]. In den PARTNER-Studien wurde ein großes Patientenkollektiv aus verschiedenen Zentren in den USA und Canada erfasst. So analysierten Thourani et al. die Daten von insgesamt 1077 TAVI-Patienten [114]. Mit unserer Studie vergleichbare Größen (105 bis 198 Probanden) wiesen die Untersuchungen von Marwan et al., Jilaihawi et al. und Haensig et al. auf [38, 48, 74]. Mit gerade einmal 15 Patienten war das Patientenkollektiv von Mühlbruch et al. deutlich kleiner [79]. Das Geschlechterverhältnis der untersuchten Patienten war mit 57,3 % Männern annähernd gleichmäßig, in den meisten anderen Studien lagen ähnliche Verhältnisse vor (54 % Frauen [74], 50 % Männer und Frauen [48, 94]. Bei Haensig et al. waren es mit 75 % hingegen deutlich mehr Frauen als Männer [38], bei Maeno et al. mit 60,3 % Männer [71] und bei Thourani et al. mit 62 % mehr Männer als Frauen [114]. 80,0 (\pm 5,7) Jahre betrug das mittlere Alter unserer Probanden, dieses war mit dem in anderen Studien vergleichbar (81,7 (\pm 6,0) [94], 81 (\pm 6,0) [74], 82,6 (\pm 6,2) Jahre [38], 81,9 (\pm 6,6) [114]). Mit durchschnittlich 86 Jahren wiesen die Patienten in der Studie von Jilaihawi et al. ein höheres Alter auf [48].

4.2.2 Risikoprofil

90% des Studienkollektivs gehörten präoperativ der NYHA-Klasse III oder IV an, somit wiesen die Patienten eine schwere Herzinsuffizienz auf, so auch in den anderen Untersuchungen (mittlere NYHA Klasse 3,02 [94], NYHA Klasse 3,0 (3,0 - 3,0) [38], 73 % NYHA Klasse III oder IV [114]). Mit einer mittleren Klappenöffnungsfläche von 0,7 (\pm 0,2) cm², einer grenzwertig normalen LVEF von 59,9 (\pm 14,3) % und einem erhöhten maximalen Druckgradient von 66,2 (\pm 22,7) mmHg lag insgesamt eine schwere symptomatische Aortenklappenstenose vor. Die AS-Schwere der untersuchten Patienten entsprach in etwa der in den Vergleichsstudien (LVEF 52,6 (\pm 13,0) % [94]; LVEF 63,5 % (IQR 54–70), mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe: 45 (41–55) mmHg [48]; KÖF 0,68 (\pm 0,19) mm², LVEF 52 (\pm 13,5) %, max. Druckgradient über der Aortenklappe: 72 (\pm 25) mmHg [74]; LVEF 57,1 (\pm 14,1) %, max. Druckgradient über der Aortenklappe: 71,2 (\pm 24,6) mmHg), KÖF: 0,5 (0,4-0,7) cm² [38], KÖF 0,7 (0,17) mm², LVEF: 58,5 (13,4) % [114]). Das Operationsrisiko in unserer Studie konnte mit einem EUROScore II von 5,1 (3,0; 9,7) % und einem STS-Score von 5,3 (3,6; 7,5) % als intermediär eingeschätzt werden. Das Operationsrisiko der Patienten anderer Studien war im Vergleich höher. Der mittlere EUROScoreII bei Pollari et al. lag bei 9,0 (\pm 0,1) [94], mit einem STS-Score von 10,2 (IQR: 8,3–12,1) % und einem log EUROScore von 25,6 (17,3–35,9) % lag auch bei Jilaihawi et al. ein hohes Operationsrisiko vor [48]. Bei Haensig et al. wiesen die Patienten mit einem STS Score von 12,8 (\pm 7,9) und einem log EuroSCORE von 30,1 (\pm 15,5) sogar ein noch höheres Risiko auf [38]. Eine dem Operationsrisiko entsprechend vergleichbare Studie war die PARTNER-Studie von Thourani et al. (STS-Score 5,2 (4,3-6,3)) [114].

4.2.3 Vergleich intraoperativer Daten

Es wurden insgesamt 3 verschiedene Klappentypen ausschließlich über einen transfemorale Zugangsweg implantiert, die druckexpandierende Direct Flow Medical Prothese, die ballonexpandierende Edwards Sapien 3 Prothese (78,7 %) und die selbstexpandierende Klappe Medtronic Core Valve Evolut R (21,3 %). Die durchschnittlich verwendete Klappengröße lag bei 26,6 (\pm 1,9) mm. In der Studie von Pollari et al. wurden 4 verschiedene

Klappen verwendet: Edwards SAPIEN 3 (38,2 %), Edwards SAPIEN XT (35,6 %), Accurate TA/Neo TF (Symetis) (18 %), Core Valve Evolut R (8,2 %), am häufigsten wurde auch hier eine 26 mm große Klappe verwendet (35,6 %), für den Zugang wurde neben dem transfemorale (67 %), zusätzlich der transapikale Weg (33 %) benutzt [94]. Bei Jilaihawi et al. wurden ausschließlich ballonexpandierende Klappen implantiert: Edwards Sapien (82,8 %) und Sapien XT-Prothese (17,2 %) in nur zwei verschiedenen Größen 23 mm (59,1 %) und 26 mm (40,9 %), sowohl transfemoral (87,4 %) als auch transapikal (12,6 %) [48]. Dieselben Klappentypen benutzten auch Haensig et al. (Edwards Sapien (94,2 %) und Edwards Sapien XT-Prothesen (5,8 %) in den Größen 23 und 26mm) hier jedoch ausschließlich transapikal implantiert [38]. Marwan et al. untersuchten Patienten mit implantierter Edwards Sapien Prothese, davon 79 % transapikal und 21 % transfemoral [74]. Bei Thourani et al. wurde nur die neuere Edwards Sapien 3 Prothese implantiert (88 % transfemoral) und die Ergebnisse in Gegenüberstellung zum klassischen chirurgischen Aortenklappenersatz gestellt [114].

4.3 Präoperative Diagnostik

Für die Planung der TAVI-Prozedur ist die Analyse der nativen Aortenwurzelgeometrie von großer Bedeutung. Die Abmessungen dienen zur Auswahl einer passenden prothetischen Aortenklappe und der richtigen Prothesengröße. Es konnte nachgewiesen werden, dass 3-dimensionale Aufnahmen bei der präoperativen Evaluierung der nativen Aortenklappenmorphologie genauer sind als 2-dimensionale Bildgebungen, wie die Echokardiographie [10, 32]. Im Vergleich zur präoperativen CT scheint es bei Anulusmessungen mittels TEE zur Unterschätzung der realen Dimensionen zu kommen, was zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung postoperativer PVL führt [38]. Zudem wurde bestätigt, dass sich computertomographische Aufnahmen mit Kontrastmittel zur präoperativen Planung am besten eignen [47, 132] und denen ohne Kontrastmittel überlegen sind [131], weshalb die Computertomographie heute die Routinebildgebung zur präoperativen Diagnostik ist [10]. Neben der Aortenklappengeometrie spielt auch die Bestimmung der Klappenkalzifizierung eine wichtige Rolle zur Planung des Vorgehens. Zur Quantifizierung der Kalklast gibt es jedoch bis heute kein Standardverfahren [74, 119].

4.3.1 Messungen der nativen Aortenwurzelgeometrie

Am Universitätsklinikum Ulm wurde bei allen Patienten präoperativ ein Kontrast-CT angefertigt und anschließend mit der Software 3mensio ausgewertet. In der Studie von Pollari et al. wurde die Aortenklappen­geometrie ebenfalls auf diese Art und Weise ermittelt und ergab ähnliche Messwerte: Anulus-Fläche: 460 (IQR 390 - 528) mm², Anulus-Umfang: 77,5 (IQR 71,8 – 83,5) mm [94]. Die präoperativen Anulusmessungen im Kollektiv von Thourani et al. wurden mittels 3D Echokardiographie oder ebenfalls Computertomographie vorgenommen [114].

Der Exzentrizitätsindex in unserer Studie lag bei 0,2 (\pm 0,07) und wurde mit folgender Formel ermittelt: $1 - (\text{min. Durchmesser}/\text{max. Durchmesser})$, genauso auch bei Pollari et al., mit einem vergleichbaren Ergebnis (0,19 (IQR 0,14-0,23)) [40, 94]. Marwan et al. benutzten eine abgewandelte Messformel zur Bestimmung des Exzentrizitätsindex: $1 - (\text{sagittaler Durchmesser}/\text{coronaler Durchmesser})$, wonach sich ein geringerer Wert von 0,12 (\pm 0,07) ergab [74].

4.4 Calcium Scoring

Die erste Methodik zur Bestimmung des Kalzifizierungsgrades mittels Computertomographie beschrieben Agatston et al. im Jahre 1990, dieses bezog sich jedoch auf Kalkablagerungen der Koronararterien. 20 kontinuierliche Schichten à 3mm Schichtdicke wurden einzeln auf Kalk untersucht, dabei wurden nur Kalk-Läsionen ab einem Kalkwert von 130 HU (= Kalkschwelle) und mit einer Fläche von $\geq 1\text{mm}^2$ berücksichtigt. Die Fläche jeder Kalkläsion wurde bestimmt und die maximal gemessene CT-Zahl (in HU) für jede Läsion ermittelt. Entsprechend der maximalen CT-Zahl wurde so jeder Kalkläsion einer der folgenden 4 Dichte-Scores zugeteilt (1 = 130-199 HU, 2 = 200-299 HU, 3 = 300-399 HU und 4 = ≥ 400 HU). Das Produkt von Dichte-Score und Fläche jeweiliger Läsion wurde ermittelt und für die 20 Schichten aufsummiert, was den Agatston Score ergab [4]. Das Calcium Scoring bei Haensig et al. erfolgte im Non-Kontrast-CT und lehnte sich ebenfalls an die Methodik von Agatston et al. bei einer festgelegten Kalkschwelle von 130 HU [4, 38].

4.4.1 Kontrast-CT vs. Non-Kontrast-CT

Mühlenbruch et al. verglichen Kalkmessungen im CT, einmal mit und einmal ohne Kontrastmittel. Ermittelt wurde der Agatston Score, die Kalziummasse (in mg) und die Anzahl der Kalk-Läsionen. Zur Bestimmung der Kalkschwelle wurde eine Referenzmessung in der Aorta ascendens vorgenommen, welche im Kontrast-CT im Durchschnitt 271,1 (\pm 20,5) HU betrug, sodass eine Kalkschwelle von 350 HU (nach Hong et al.) gewählt wurde [43]. Die Referenzmessung im Non-Kontrast-CT betrug 45,6 (\pm 22 HU) und die Kalkschwelle wurde auf 130 HU nach Agatston et al. [4] festgelegt. Zusätzlich wurde im Non-Kontrast-CT dieselbe Kalkschwelle wie im Kontrast-CT von 350 HU zur besseren Vergleichbarkeit angewandt. Dabei stellte sich heraus, dass die Wahl der Kalkschwelle (130 HU oder 350 HU) und die Anwendung von Kontrastmittel einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse von gemessenem Agatston-Score und der Kalziummenge hatten. Bei derselben Kalkschwelle von 350 HU ließ sich im Kontrast-CT eine um 56,2 % höhere Kalklast feststellen und die Anzahl der Kalkläsionen stieg von 3,9 (\pm 2,5) im Non-Kontrast-, auf 8,6 (\pm 12,9) im Kontrast-CT. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Injektion von Kontrastmittel möglicherweise zur Simulation von Kalk führt oder aber, dass durch die zu hoch gewählte Kalkschwelle im Non-Kontrast-CT kleinere Kalkläsionen nicht identifiziert werden konnten, was die Wichtigkeit der gewählten Kalkschwelle unterstreicht. Abschließend sind Mühlenbruch et al. zu dem Schluss gekommen, dass das Calcium Scoring mittels Kontrast-CT nicht zuverlässig ist, da das Kontrastmittel zu fälschlich hohen Kalkwerten führt [79].

Auch Jilaihawi et al. verglichen die Quantifizierung der Klappenkalzifizierung im CT sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel. Die Kalklast der Aortenklappe und die des LVOT wurden separat voneinander ermittelt. Kalk der Aortenklappe wurde einmal mithilfe des Agatston-Scores im Non-Kontrast-CT (Kalkschwelle 130 HU nach Agatston et al.) und einmal mit der Software 3mensio im Non-Kontrast- und zusätzlich im Kontrast-CT gemessen. Beim Verfahren mit 3mensio wurden unterschiedliche Kalkschwellen angewandt (450, 650, 850, 1050 und 1250 HU im Kontrast-CT und 50, 130, 300 und 450 HU im Non-Kontrast-CT). Es wurden Korrelationskoeffizienten für die gemessenen Kalkwerte bei der jeweiligen Kalkschwelle und der Entstehung von PVL ermittelt, dabei ergab sich: Im Non-Kontrast-CT konnte die größte Vorhersagekraft für die Entstehung einer PVL bei Messungen mit einer Kalkschwelle von 450 HU gemacht werden. Eine positive Korrelation mit PVL konnte ab Kalkwerten von $\geq 626 \text{ mm}^3$ festgestellt werden. Im Kontrast-CT lag die

Kalkschwelle für die beste Vorhersage bei 850 HU und ab Kalkwerten von $\geq 235 \text{ mm}^3$ konnte hier eine erhöhte Prävalenz von PVL diagnostiziert werden. Abschließend wurde ein direkter Vergleich der Messungen mit Agatston-Score (Kalkschwelle 130 HU) und 3mensio (Kalkschwelle 450 HU) im Non-Kontrast-CT und 3mensio (Kalkschwelle 850 HU) im Kontrast-CT vorgenommen, wonach sich kein signifikanter Unterschied der verschiedenen Verfahren in der Vorhersagekraft für PVL post TAVI ergab. Jilaihawi et al. kamen anders als Mühlenbruch et al. zu dem Fazit, dass das Calcium Scoring sowohl mit Non-Kontrast- als auch mit Kontrast-CT erfolgen kann, solange die richtige Kalkschwelle gewählt wird [48].

4.4.2 Calcium Scoring im Kontrast-CT

Um möglichst alle Kalkläsionen zu erfassen, aber die fälschliche Einberechnung von Kontrastmittel zu vermeiden, ist wie bereits oben erläutert die Wahl der richtigen Kalkschwelle im Kontrast-CT von Wichtigkeit [48, 79, 94]. Bei den Patienten unserer Untersuchung erfolgte ein präoperatives Calcium Scoring der nativen Aortenklappe mithilfe der Software 3mensio im Kontrast-CT, wobei Kontrastmittellösungen mit unterschiedlichem Jodgehalt zum Einsatz kamen (Imeron®, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz). Ausgehend von einer Referenzmessung aus drei Voxel-Proben nicht-kalkhaltigen Gewebes geringster Opazität im definierten Volumen (Anulusebene + 10mm) wurde für jeden Patienten eine individuellen Kalkschwelle bestimmt, um so die unterschiedlichen Kontrastmittellösungen zu berücksichtigen. Die Kalkschwelle wurde mit 50 HU über der Referenzmessung liegend festgelegt, dieser Wert ergab sich aus einer zuvor durchgeführten Testreihe (s. Kapitel 2.3.7). Mit dieser Methodik konnte für unser Patientenkollektiv ein Medianwert für die totale Kalklast im definierten Volumen von $1681,0$ ($998,8$; $3287,7$) mm^3 ermittelt werden. Pollari et al. bedienten sich einer ähnlichen Vorgehensweise mithilfe von der Software 3mensio: die Kalkmessung erfolgte allerdings für zwei separate Volumina: zum einen für die Aortenklappe (von der Anulusebene bis zum Ursprung der Koronarostien), zum anderen für den Linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT, von der Anulusebene bis -10 mm in den LVOT). Die Summe aus dem Volumen der Aortenklappe und des LVOT ergab die Device Landing Zone (= DLZ). Es wurde zwischen zwei verschiedenen Kalkschwellen differenziert, eine niedrigere von 500 HU und eine höhere von 800 HU. Die Entscheidung

zwischen einer der beiden Kalkschwellen wurde auf Basis einer Referenzmessung im Bereich der aufsteigenden Aorta getroffen. Lag der mittlere CT-Wert des Blutes in diesem Bereich zwischen 130-300 HU, wurde für den Patienten die niedrige Kalkschwelle (500 HU) gewählt, bei einer Referenzmessung von 300-600 HU wurde die höhere Kalkschwelle (800 HU) verwendet. Auf diese Art und Weise ergab sich für das Volumen der Aortenklappe bei Pollari et al. eine totale Kalklast von 683mm^3 (IQR: $412\text{-}1082\text{ mm}^3$), welche im Vergleich zu unseren Messungen um ein Vielfaches geringer war ($1681,0\text{ mm}^3$). Auch bezogen auf die Kalkmassen der einzelnen Klappentaschen gab es große Abweichungen der Ergebnisse von Pollari et al. im Vergleich zu unseren (NC-Tasche $289,6\text{ mm}^3$ gg. $628,6\text{ mm}^3$ in unserer Untersuchung, sowie LC-Tasche: $188,80\text{ mm}^3$ gg. $532,8\text{ mm}^3$, RC-Tasche $178,7\text{ mm}^3$ gg. $573,8\text{ mm}^3$). Die Ursachen für diese großen Differenzen liegen möglicherweise in der Wahl der Kalkschwelle: Wir bestimmten für jeden Patienten eine individuelle Kalkschwelle, wohingegen es bei Pollari et al. lediglich zwei verschiedene zur Auswahl gab. Die meisten Autoren definierten sogar nur eine arbiträre Kalkschwelle für das gesamte Studienkollektiv (350 HU [79]; 500 HU bei CT-Scans mit 120 kV (Pat.gewicht > 90 kg), 550 HU bei CT-Scans mit 100 kV (Patientengewicht < 90 kg) [74]. Um Fehler bei der Bestimmung des Referenzwertes für nicht-kalkhaltiges Gewebe zu vermeiden, haben wir für diesen den Mittelwert aus 3 verschiedenen Referenzmessungen (Voxelproben) ermittelt. In anderen Studien wurde nur eine Probemessung zur Bestimmung des Referenzwertes durchgeführt. Die Differenz zwischen der Referenzmessung und der Kalkschwelle bei Pollari et al. lag bei mindestens 200 HU, wodurch Kalkläsionen mit CT-Werten zwischen Referenzwert und Kalkschwelle möglicherweise nicht erfasst wurden. Bei Mühlenbruch et al. wurde die Kalkschwelle basierend auf einer Referenzmessung von 271,1 HU auf 350 HU festgelegt, womit die Differenz hier ca. 80 HU betrug [79, 94]. Die von uns bestimmten Kalkschwellen lagen jeweils nur 50 HU über dem Referenzwert, was wiederum zu niedrig gewählt worden sein könnte, sodass es zur fälschlichen Miteinbeziehung von Kontrastmittel-Opazitäten als Kalk gekommen ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Jilaihawi et al. mit dem oben beschriebenen Vorgehen zur Kalzium-Quantifizierung. Die Kalkschwelle mit der größten Vorhersagekraft im Kontrast-CT lag bei 850 HU, womit diese noch höher war als bei Pollari et al. Für die Kalklast der Aortenklappe wurde bei Jilaihawi et al. somit ein Wert von gerade einmal 146 mm^3 (IQR: $58\text{-}268\text{ mm}^3$) gemessen [48]. Maeno et al. verwendeten ebenfalls eine Kalkschwelle von 850 HU und ermittelten mithilfe von 3mensio bei der Gruppe mit keiner/milder Kalzifizierung im LVOT (80 %) ein Kalkvolumen der

Aortenklappe von 128,4 (IQR: 60,2-245,5) mm³ und in der Gruppe mit \geq moderater Kalzifizierung im LVOT (20%) ein Kalkvolumen der Aortenklappe von 283,7 (IQR: 159,7-556,8) mm³ [71].

4.5 PVL-Graduierung und Messung

Zur Untersuchung auf paravalvuläre Leckagen erfolgten beim Patientenkollektiv unserer Studie direkt postimplantologische Messungen mittels TEE und Aortographie, welche heutzutage die Standardmethoden zur periprozeduralen Bewertung von Aortenklappenregurgitationen nach TAVI darstellen [2]. Zur Bewertung postoperativer paravalvulärer Leckagen haben wir eine abgewandelte Version der Klassifizierung nach Sellers angewandt. Mit dieser Vorgehensweise konnte bei insgesamt 37,3 % der Patienten eine paravalvuläre Leckage diagnostiziert werden. Mit 34 % lag beim Großteil eine PVL-Grad 1 (Trace) vor und bei nur 3,3 % fand sich eine PVL-Grad 2 (Mild). Ausgeprägtere Leckagen (Grad 3 (Moderat) und Grad 4 (Severe)) kamen im untersuchten Patientenkollektiv nicht vor. Marwan et al. wandten ebenfalls direkt nach Implantation eine Aortographie an und beurteilten vorhandene Leckagen mit der visuellen Graduierung nach Sellers (Grad 1: minimaler Regurgitationsjet, welcher schnell aus dem linken Ventrikel ausgewaschen wird, Grad 2: moderate Opazität im linken Ventrikel, welche sich mit den folgenden Herzzyklen auswäscht, Grad 3: intensive Opazität im linken Ventrikel, vergleichbare Dichte mit der in der Aorta, Grad 4: intensive Opazität im linken Ventrikel mit höherer Dichte als in der Aorta [103]). Mit 23,8 % PVL Grad 2 und sogar 9,5 % Grad 3 fielen paravalvulären Leckagen bei Marwan et al. deutlich ausgeprägter aus als bei uns, was höchstwahrscheinlich auf die Verwendung der ballonexpandierenden Edwards Sapien-Klappe der älteren Generation zurückzuführen ist, wohingegen in unserer Untersuchung die neuere Generation, die Edwards Sapien 3 implantiert wurde. Auch Haensig et al. evaluierten PVL per Angiographie nach der Sellers-Methodik und zusätzlich mittels TEE durch Messung der Vena contracta-Weite (mild: < 0,3 cm, moderat: 0,3-0,6 cm, severe: > 0,6 cm) und des Regurgitationsjets im LVOT (< 30 %; 30-50 %; > 50 %) [63]. Mehr als 29 % der Patienten zeigten demnach PVL, die meisten jedoch milde Formen [38]. Pollari et al. erfassten paravalvuläre Leckagen mit intraoperativem TEE und benutzten eine eigene PVL-Graduierung (Grad 0 = keine PVL, Grad 0.5 = trace PVL, Grad 1 = mild PVL, Grad 1.5 = mild bis moderate PVL, Grad 2 = moderate

PVL, Grad 2.5 = moderate bis schwere PVL, Grad 3 = schwere PVL). Bei insgesamt 36,9 % Patienten wurde intraoperativ eine PVL in den Ausprägungen trace bis moderat festgestellt. Eine mild-moderate PVL bei 15,8 %, eine moderate PVL bei 1,4 %, keiner hatte eine moderate bis schwere oder schwere PVL [94]. Damit entsprach die Inzidenz von PVL bei Pollari et al. der unseren (37,3 %), die PVL-Schwere fiel hingegen etwas stärker aus. Auch in den anderen Studien ergab sich eine erhöhte PVL-Schwere im Vergleich zu unseren Ergebnissen: Bei Jilaihawi et al. wurden PVL mittels intraoperativem TEE gemessen und nach VARC 2-Kriterien graduiert, wonach sich in 15,7 % der Fälle signifikante Aortenregurgitationen (\geq moderat) ergaben [48], Maeno et al. orientierten sich zur PVL-Graduierung ebenfalls an den VARC 2-Kriterien, als Bildgebung wurde hier hingegen eine TTE benutzt und zwar bei Entlassung und nicht unmittelbar post-implantologisch. Die Ergebnisse lagen mit 29,1 % milder PVL und 8 % moderater-schwerer PVL ebenfalls über unseren Messwerten [71].

4.6 Outcome

4.6.1 Komplikationen

Bei insgesamt 27,4 % aus unserem Patientenkollektiv traten peri- und/oder postoperative Komplikationen im Sinne von MACCE auf. 4,7 % der Studienpopulation sind im untersuchten Zeitraum verstorben, davon 3,3 % innerhalb von 30 Tagen. Die 30-Tages-Mortalitätsraten in anderen Studien waren insgesamt höher (5,4 % bei Pollari et al. [94], 5,1 % bei Jilaihawi et al. [48], 14,2 % bei Haensig et al. [38]) was daran liegen könnte, dass die Patienten der anderen Studien im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv präoperativ ein deutlich höheres Operationsrisiko aufwiesen. Andererseits wäre denkbar, dass durch das inkonsistente Follow-up unserer Studie möglicherweise nicht alle Todesfälle erfasst worden sind. Bei den 537 Patienten in der Studie von Maeno et al. zeigte sich jedoch eine geringere 30-Tages Mortalitätsrate von 2,6 %, trotz eines hohen Operationsrisikos [71]. Bezüglich des präoperativen Risikoprofils, waren die Patienten in der Studie von Thourani et al. mit einem mittleren OP-Risiko (gemessen am STS-Score) besser mit denen unserer Studie vergleichbar, hier betrug die 30-Tages-Mortalitätsrate in der TAVI-Gruppe sogar nur 1,1 % [114].

Mit 12 % war die am Häufigsten vorgekommene Komplikation post TAVI in unserer Studie das neue Auftreten von Herzrhythmusstörungen, mit der Notwendigkeit einer postoperativen Schrittmacherimplantation, ähnliche Inzidenz zeigten Maeno et al. und Thourani et al. (11 % [71]; 10,2 % [114]). In 5,3 % der Fälle kam es zu akutem Nierenversagen. In anderen Studien trat dies seltener auf (3,2 % [71], 0,5 % [114]). 4,7 % unserer untersuchten Patienten erlitten einen Schlaganfall (major und minor stroke), was ebenfalls häufiger als in den Vergleichsstudien vorkam (2 % [71], 2,7 % Schlaganfall und 0,4 % TIA [114]). Interventionell bedingte Gefäßverletzungen ereigneten sich in 4,7 % der Fälle (2,8 % bei [71], 6,1 % bei Thourani et al. [114]). Die Ursachen für diese Diskrepanzen sind möglicherweise in der kleinen Studiengröße unserer Untersuchung zu finden. Des Weiteren könnte es diesbezüglich einen Zusammenhang mit der Verwendung von cerebralen Embolieprotektionssystemen in anderen Studien geben, welche in unserem Studienkollektiv keine Anwendung fanden. In 0,7 % gab es intraoperative Komplikationen mit folgender Notfallthorakotomie und Konversion zum chirurgischen AKE (ähnliche Inzidenz bei Pollari et al: 0,6 %). Probleme mit der Klappenprothese gab es einmal bedingt durch Malposition, sowie einmal durch Dislokation, sodass in zwei Fällen (1,3 %), nach Entfernung der ersten, eine zweite TAVI-Klappe implantiert werden musste. Dies war vergleichbar mit anderen Studien (1,7 % Verwendung einer zweiten Klappe [71] und bei Pollari et al. (in 1,1 % Probleme mit der Klappe durch Malpositionierung und Dislokation), hier musste in 3 Fällen eine Valve-in-Valve-Implantation (0,6 %) vorgenommen werden [94]). Bei Thourani et al. gab es nur in einem einzigen Fall (0,1 %) eine Reintervention bei der implantierten Klappe [114].

4.6.2 Prädiktoren für die Entstehung einer PVL

Je stärker das Ausmaß der Klappenkalzifizierung, sowohl für die gesamte Fläche der Aortenklappe, als auch bei Betrachtung der separaten Klappentaschen, umso wahrscheinlicher war das Auftreten von PVL post TAVI in unserer Untersuchung ($p = 0,021$ für die totale Kalklast der Aortenklappe in der multivariaten Regressionsanalyse). Eine signifikante Korrelation zwischen der Aortenklappen-Kalklast und der Inzidenz von PVL konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden ($p = 0,001$) bei Haensig et al. [38]; $p = < 0,00001$ bei Pollari et al. [94]. Bei Marwan et al. gab es eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen Aortenklappenkalzifikation und dem Schweregrad postprozeduraler PVL nach

Implantation der ballonexpandierenden Edwards Sapien Prothese, sowohl für die per visuellem Assessment erhobene Kalklast ($p = 0,001$), als auch für den mittels Agatston Score gemessenen Kalkwert ($p = 0,013$) [74]. Auch bei Jilaihawi et al. stellte sich eine Klappenkalzifikation im Kontrast-CT (bei einer Kalkschwelle von 850-HU) $\geq 235 \text{ mm}^3$ als Prädiktor für PVL \geq moderat heraus ($p = 0,023$) [48].

Für den Durchmesser des nativen Anulus ergab sich ein signifikanter jedoch antiproportionaler Zusammenhang mit PVL in unserer Studie ($p = 0,033$). Daraus kann man schließen, dass ein kleinerer Anulusdurchmesser die Entstehung einer PVL begünstigen und im Umkehrschluss ein großer Durchmesser weniger häufiger mit PVL assoziiert ist. Die logische Konsequenz daraus wäre, dass die Beurteilung der Kalklast der nativen Aortenklappe vor TAVI immer in Relation zum Anulusdurchmesser sinnvoll ist, wonach eine hohe Kalkbesiedelung durch eine große native Aortenklappe ausgeglichen werden kann. Interessanterweise gab es zwar einen signifikanten Zusammenhang mit dem Durchmesser des Aortenanus und dem Auftreten von PVL post TAVI in der multivariaten Regressionsanalyse unserer Untersuchung, nicht aber mit der Fläche der einzelnen Klappentaschen oder der gesamten Klappenfläche, was darauf hinweisen könnte, dass sich beträchtliche Kalkablagerungen nicht nur im Bereich der Klappentaschen finden, sondern auch in der Region des Aortenanus, dem kollagenhaltigen Faserring, welcher die drei Klappentaschen umgibt [128]. Pollari et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Aortenklappendimensionen auf die Entstehung einer PVL post TAVI, jedoch ausschließlich mithilfe eines univariaten Regressionsmodells. Hier ergab sich sowohl für die Anulus-Fläche, den Umfang, den minimalen und maximalen Durchmesser ein statistisch signifikanter Zusammenhang [94]. Auch in der Studie von Jilaihawi et al. fokussierte man sich auf das Ausmaß der Kalzifizierung als Einflussgröße für paravalvuläre Leckagen, ohne dabei die Fläche/das Volumen in Relation zu setzen auf welches sich die Kalklast verteilt [48]. Marwan et al. hingegen konnten eine Korrelation von PVL mit den gemessenen Aortenklappendimensionen nicht bestätigen [74].

Die Exzentrizität des Aortenanus war mit einem p-Wert von 0,414 kein Prädiktor für PVL, auch in anderen Studien hatte die Anulus-Exzentrizität keinen Einfluss auf paravalvuläre Leckagen [48, 74].

Bei Betrachtung der PVL-Inzidenz in Abhängigkeit vom implantierten Klappentyp ließ sich bei uns kein signifikanter Zusammenhang, jedoch eine Tendenz der erhöhten Prävalenz von PVL post TAVI beim selbstexpandierendem Klappentyp mit der Medtronic Core Valve Evolut R (50 % PVL Grad 1; 3,1 % PVL Grad 2, $p = 0,096$) feststellen. Auch Pollari et al. fanden eine erhöhte Prävalenz von \geq mild PVL bei Verwendung der selbstexpandierenden Core Valve Evolut R und im Gegenzug ergab sich bei der ballonexpandierenden Edwards Sapien 3 sowohl ein geringeres Ausmaß als auch eine verminderte Inzidenz von PVL ($p = 0,003$) [94].

Bei Maeno et al. fanden sich in der Core-Valve-Gruppe mit 19,4 % ebenfalls ausgeprägtere Leckagen (\geq moderat PVL) im Vergleich zu den anderen Klappentypen (ES 3: 1,8 %, ES XT: 9,2 %), zudem fanden sie heraus, dass ausgeprägte Kalkablagerungen im LVOT (\geq moderat LVOT) die Implantation von Klappentypen der älteren Generation häufiger zu ausgeprägter PVL (\geq moderat PVL (23,9 %)) geführt haben, als bei Patienten mit nur geringen Kalkablagerungen im LVOT (\leq mild LVOT (8 %)). Bei Implantation der neueren Edwards Sapien 3-Klappe gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von PVL, in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrades im LVOT, sodass sie zu dem Schluss gekommen sind, dass die Edwards Sapien 3 bei Patienten mit hohem Kalzifizierungsgrad der nativen Aortenklappe gegenüber anderen Klappen bevorzugt werden sollte [71].

Weitere Einflüsse auf PVL hatten das Sizing, sowie die Lokalisation der Kalkmassen. Bei Overzising kam es weniger häufig zu PVL \geq mild ($p = 0,002$) [94], Undersizing (Anulusfläche \geq Prothesenfläche) wiederum führte zu einer erhöhten Häufigkeit von PVL \geq moderat ($p = 0,005$) [48]. Zudem fand sich bei Jilaihawi häufiger eine PVL \geq moderat bei Anwesenheit von Calcium im LVOT ($p = 0,022$) [48].

4.7 Limitationen

Die vorliegende Studie weist durch das retrospektive Studiendesign bedingte typische Limitationen auf. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Diagnostiken, Bildgebungen und erhobenen Parametern, welche vom Klinikpersonal des Universitätsklinikums Ulm erfasst wurden, wodurch auf Richtig- und Vollständigkeit rückwirkend keinen Einfluss mehr genommen werden kann. Eine weitere entscheidende Limitation ist die mit nur 150 Patienten kleine Studiengröße, wodurch die Effektstärke, der von uns untersuchten Zusammenhänge, nur gering ausfiel und der Ausdruck in Form von odds ratios (OR) im Rahmen der logistischen Regressionanalyse nicht möglich war.

Beim untersuchten Kollektiv wurden drei verschiedene TAVI-Klappentypen ausschließlich über einen transfemorale Zugang implantiert, die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf andere als die hier verwendeten TAVI-Prothesen und Zugangswege ist beschränkt. Zudem fehlte ein konsistentes Follow-up, weshalb keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden konnte. Alle Patientendaten wurden in der Zeit des Krankenhausaufenthaltes der jeweiligen Patienten erhoben. Kam es zu erneuter Rehospitalisierung am Universitätsklinikum Ulm erfolgte eine detaillierte Dokumentation, welche bei der retrospektiven Analyse berücksichtigt wurde, nicht erfasste postoperative Komplikationen nach Entlassung durch Umzug oder Einlieferung der Patienten in eine andere Einrichtung können jedoch nicht ausgeschlossen werden, sodass nur Aussagen über intra- und perioperative, sowieso unmittelbar postoperative Ergebnisse post TAVI gemacht werden konnten.

Desweiteren wurde dem „Sizing“ und der Erfassung genauer Lokalisationen der Kalkablagerungen in dieser Studie keine Aufmerksamkeit gewidmet, was in anderen Studien einen nachgewiesenen Einfluss auf die Entstehung von PVL post TAVI hatte [48, 70].

4.8 Schlussfolgerung

Die Verwendung von diversen Kontrastmitteln beeinflusst nachweislich die Messungen der Aortenklappenkalzifikation in computertomographischen Aufnahmen [79]. Die hier vorgestellte Methodik zum Calcium Scoring soll eine präzise Bestimmung der Kalklast unter Berücksichtigung verschiedener Kontrastmittel mit unterschiedlichem Jodgehalt berücksichtigen, um die fälschliche Identifizierung von Kontrastmittel als Kalk zu vermeiden. Die in unserer Studie gemessenen Kalkwerte waren jedoch deutlich höher als die Messwerte in anderen Untersuchungen. Für diese Diskrepanz gibt es zwei mögliche Erklärungen: Zum einen könnte die Kalkschwelle in den Vergleichsstudien zu hoch gewählt worden sein, was dazu geführt hat, dass nicht alle Kalkläsionen erfasst wurden. Zum anderen wäre es denkbar, dass die von uns individuell bestimmten Kalkschwellen, bzw. der gewählte Abstand zur Referenzmessung von 50 HU zu niedrig gewählt worden ist. Der Wert von 50 HU ergab sich aus einer zuvor durchgeführten Testreihe, bei welcher Kalkmessungen mit verschiedenen „Cut Off Werten“ (jeweils 20 HU, 50 HU, 100 HU, 200 HU über der Referenzmessung liegend) durchgeführt wurden. Die Wahl des passenden Abstandes basierte auf einer anschließenden visuellen Beurteilung der Kalkmessung: Er sollte so groß sein, dass das Hintergrundrauschen (bedingt durch die Einbeziehung von Kontrastmittel-Opazitäten) ausgeschaltet wird und so niedrig, dass offensichtlich erkenntliche Kalkareale in die Kalkmessung durch das Programm (rote Bereiche) mit eingeschlossen wurden (s. Kap. 2.3.7). Die gewählte Schwelle durch „visuelle Beurteilung“ unterliegt somit, in gewisser Weise, dem subjektiven Ermessen durch den jeweiligen Behandler. Die Kongruenz des Wertes von 50 HU mit dem empirisch bestimmten Wert aus dem radiologischen Konsil, spricht hingegen für eine gute Annäherung der richtigen Kalkschwelle durch diese Vorgehensweise. Als Fazit lässt sich sagen, dass die hier vorgestellte Methodik zur Calcium-Quantifizierung im Kontrast-CT, mit Bestimmung einer individuellen Kalkschwelle, ein vielversprechender Ansatz ist und genauere Messwerte liefert, als bei Verwendung einer arbiträren Kalkschwelle für jeden Patienten, insbesondere beim Einsatz von unterschiedlichen Kontrastmitteln. Trotzdem sollte das Verfahren zur Kalkmessung vor TAVI noch weiter standardisiert werden, um Messungenauigkeiten zu vermeiden.

Eine weitere wichtige Erkenntnis, die aus dieser Studie hervorgeht, ist die antagonistische Beziehung der Kalklast zu dem Durchmesser des nativen Aortenannulus als Einflussfaktor

4 Diskussion

für die Entstehung von paravalvuläre Leckagen. In der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich eine erhöhte Prävalenz von PVL bei kleinerem Anulusdurchmesser und größerer Kalklast. Daraus lässt sich schließen, dass die präoperative Beurteilung des Kalzifikationsgrades immer in Relation zu der Größe der nativen Aortenklappe erfolgen sollte, da eine große Kalklast durch einen großen Anulusdurchmesser ausgeglichen werden kann. Dieser Aspekt wurde in vergleichbaren Studien bisher nicht berücksichtigt und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Die hier vorgestellte Studie aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Ulm widmete sich der Untersuchung möglicher Einflüsse auf den prozeduralen Erfolg von Transkatheter Aortenklappenimplantationen (TAVI). Dabei galt den paravalvulären Leckagen (PVL) als häufige Komplikation in Zusammenhang mit TAVI besonderes Augenmerk. Anhand einer retrospektiven Datenanalyse von 150 Patienten sollten Prädiktoren für das Auftreten von PVL identifiziert werden. Von besonderer Wichtigkeit dabei war die native Aortenklappenmorphologie und ihr Kalzifizierungsgrad, welche im Kontrast-CT mithilfe der Software 3mensio untersucht wurden. Dabei kam eine neue Methodik zur Quantifizierung der Kalklast zur Anwendung, welche eine für jeden Patienten individuell bestimmte Kalkschwelle berücksichtigte. Mit diesem Vorgehen sollten alle Kalkläsionen erfasst, eine fälschliche Identifizierung von Kontrastmittel als Kalk vermieden und die Verwendung von Kontrastmittellösungen unterschiedlichen Jodgehalts berücksichtigt werden. Beim untersuchten Kollektiv handelte es sich um Patienten mit symptomatisch schwerer Aortenklappenstenose und intermediärem Operationsrisiko. Es wurden insgesamt drei verschiedene Klappentypen über einen transfemorale Zugangsweg implantiert: die ballonexpandierenden Edwards Sapien 3 Prothese, die druckexpandierende Direct Flow Medical Prothese, sowie die selbstexpandierende Medtronic Core Valve Prothese. Komplikationen in Zusammenhang mit TAVI wurden im Sinne eines zusammengesetzten Endpunktes den MACCE („Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“) erfasst. Die PVL-Erhebung erfolgte unmittelbar postimplantologisch mittels Aortographie und Transösophagealer Echographie (TEE), zur Graduierung wurde eine abgewandelte Klassifikation nach Sellers verwendet. Bei insgesamt 27,4 % der Patienten kam es zum Auftreten von MACCE. Signifikanter Prädiktor für das Auftreten von MACCE nach TAVI war die Prävalenz von Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung ($p = 0,022$). Bei insgesamt 37,3 % der Patienten konnte eine paravalvuläre Leckage diagnostiziert werden. Mit 34 % lag beim Großteil eine PVL-Grad 1 (Trace) vor und bei nur 3,3 % fand sich eine PVL-Grad 2 (Mild). Ausgeprägtere Leckagen (Grad 3 (Moderat) und Grad 4 (Severe)) kamen im untersuchten Patientenkollektiv nicht vor. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Klappenkalzifizierung und paravalvulären Leckagen festgestellt werden. Je größer die Kalklast umso häufiger und ausgeprägter die PVL in unserer Untersuchung, jedoch in Relation zur Größe der nativen Aortenklappe. Anhand einer multivariaten Regressionsanalyse konnte

eine antagonistische Beziehung vom Anulus-Durchmesser und der Klappenkalzifizierung identifiziert werden, wonach eine große Kalklast durch einen großen Anulusdurchmesser ausgeglichen werden kann. Dieser Aspekt wurde in vergleichbaren Studien oftmals nicht berücksichtigt und sollte bei der präoperativen Planung vor TAVI bedacht werden. Zudem schien es bei Verwendung der selbstexpandierenden Prothese Medtronic Core Valve häufiger zu PVL gekommen zu sein, was in der Vergleichsliteratur bestätigt wird (in unserer Studie jedoch statistisch nicht signifikant). Es wäre denkbar, dass die vollständige Öffnung selbstexpandierender TAVI-Klappen durch die Anwesenheit von Kalk behindert wird. Dies unterstreicht die Wichtigkeit präoperativer Identifizierung von Kalkablagerungen der nativen Aortenklappe, um dem Patienten so durch die Auswahl der richtigen Prothesengröße und Klappe die erfolgversprechendste Therapie zu ermöglichen. Bislang gibt es dafür jedoch keine einheitliche Vorgehensweise. Die mit unserer Methodik erhobene Kalklast war deutlich größer als die Messwerte in vergleichbaren Studien, wofür sehr wahrscheinlich die Wahl der Kalkschwelle verantwortlich ist. Wir ermittelten für jeden Patienten aus dem Mittelwert dreier Voxel-Proben einen Referenzwert für nicht kalkhaltige-Strukturen, von welchem ausgehend die individuelle Kalkschwelle bestimmt wurde. Diese wurde mit 50 HU über dem Referenzwert liegend gewählt, dieser Wert stammte aus einer zuvor durchgeführten Testreihe, in der verschiedene Abstände evaluiert wurden. In anderen Studien wurde in den meisten Fällen eine arbiträre Kalkschwelle für alle Patienten festgelegt oder in Abhängigkeit einer Referenzmessung zwischen, zuvor festgelegten, Kalkschwellen ausgewählt. Für die erhöhten Kalkwerte in unserer Untersuchung gibt es zwei mögliche Erklärungen: Zum einen könnte die Kalkschwelle in den Vergleichsstudien zu hoch gewählt worden sein, wodurch nicht alle Kalkläsionen erfasst wurden. Zum anderen wäre es denkbar, dass die von uns individuell bestimmten Kalkschwellen zu niedrig gewählt worden sind, sodass Kontrastmittel-Opazitäten zu fälschlich hohen Messwerten geführt haben. Um zukünftig reproduzierbare und behandlerunabhängige Messungen für die präoperative Kalzium-Quantifizierung im Kontrast CT durchführen zu können, wäre die Einführung einer einheitlichen und standardisierten Methodik sinnvoll. Die hier vorgestellte Vorgehensweise der individuellen Kalkschwellen-Berechnung ist nach aktuellem Wissensstand ein neuer vielversprechender Ansatz, welcher jedoch nochmals, insbesondere bezüglich des gewählten Abstandes zwischen Referenzmessung und Kalkschwelle, in weiteren groß angelegten Untersuchungen evaluiert und eventuell optimiert werden sollte. Auch der Relation von Kalklast zu nativer Klappengröße sollte in zukünftigen Studien weitere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, M., Zahn, R., Horack, M., Gerckens, U., Schuler, G., Sievert, H., Eggebrecht, H., Senges, J., Richardt, G; German transcatheter aortic valve interventions registry investigators: **Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry.** *Heart* 97: 899-906 (2011)
2. Abdelghani, M., Miyazaki, Y., de Boer, E.S., Aben, J.P., van Sloun, M., Suchecki, T., van 't Veer, M., Soliman, O., Onuma, Y., de Winter, R., Tonino, P.A.L., van de Vosse, F.N., Rutten, M.C.M., Serruys, P.W: **Videodensitometric quantification of paravalvular regurgitation of a transcatheter aortic valve: in vitro validation.** *EuroIntervention* 13: 1527-1535 (2018)
3. Adams, D.H., Popma, J.J., Reardon, M.J., Yakubov, S.J., Coselli, J.S., Deeb, G.M., Gleason, T.G., Buchbinder, M., Hermiller, J., Kleiman, N.S., Chetcuti, S., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G.C., Harrison, J.K., Conte, J., Maini, B., Mumtaz, M., Chenoweth, S., Oh, J.K, U.S. CoreValve Clinical Investigators: **Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis.** *N Engl J Med* 370: 1790-8 (2014)
4. Agatston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J., Zusmer, N.R., Viamonte, M., Detrano, R.: **Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.** *J Am Coll Cardiol* 4: 827-832 (1990)
5. Albers, G.W., Caplan, L.R., Easton, J.D., Fayad, P.B., Mohr, J.P., Saver, J.L., Sherman, D.G.: **Transient ischemic attack: proposal for a new definition.** *N Engl J Med* 347: 1713-1716 (2002)
6. Alkhouli, M., Zack, C.J., Sarraf, M., Bashir, R., Nishimura, R.A., Eleid, M.F., Nkomo, V.T., Sandhu, G.S., Gulati, R., Greason, K.L., Holmes, D.R., Rihal, C.S.:

- Morbidity and mortality associated with balloon aortic valvuloplasty: a national perspective.** *Circ Cardiovasc Interv* 10: e004481 (2017)
7. Athappan, G., Patvardhan, E., Tuzcu, E.M., Svensson, L.G., Lemos, P.A., Fraccaro, C., Tarantini, G., Sinning, J.M., Nickenig, G., Capodanno, D., Tamburino, C., Latib, A., Colombo, A., Kapadia, S.R.: **Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement, Meta-Analysis and Systematic Review of Literature.** *J Am Coll Cardiol* 61: 1585-95 (2013)
 8. Balan, P., Zhao, Y., Johnson, S., Arain, S., Dhoble, A., Estrera, A., Smalling, R., Nguyen, T.C.: **The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model.** *J Invasive Cardiol* 29: 109-114 (2017)
 9. Basraon, J., Chandrashekhar, Y.S., John, J., Agnihotri, A., Kelly, R., Ward, H., Adabag, S.: **Comparison of Risk Scores to Estimate Perioperative Mortality in Aortic Valve Replacement Surgery.** *Ann Thorac Surg* 92: 535-40 (2011)
 10. Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P.J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Munoz, D.R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J.L., ESC Scientific Document Group: **2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.** *Eur Heart J* 38: 2739-2791 (2017)
 11. Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J.B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., LeFevre, M., Miller, F., Otto, C.M.: **Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography.** *J Am Soc Echocardiogr* 30: 372-392 (2017)

12. Bergler-Klein, J., Klar, U., Heger, M., Rosenhek, R., Mundigler, G., Gabriel, H., Binder, T., Pacher, R., Maurer, G., Baumgartner, H.: **Natriuretic peptides predict symptomfree survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis.** *Circulation* 109: 2302-2308 (2004)
13. Binder, R.K., Rodes-Cabau, J., Wood, D.A., Webb, J.G.: **Edwards SAPIEN 3 valve.** *EuroIntervention* 8: Q83-7 (2012)
14. Bloomfield, G.S., Gillam, L.D., Hahn, R.T., Kapadia, S., Leipsic, J., Lerakis, S., Tuzcu, M., Douglas, P.: **A practical guide to multimodality imaging of transcatheter aortic valve replacement.** *J Am Coll Cardiol Img* 5: 441-55 (2012)
15. Bohbot, Y., Kowalski, C., Rusinaru, D., Ringle, A., Marechaux, S., Tribouilloy, C.: **Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction.** *J Am Heart Assoc* 6: e005850 (2017)
16. Bohbot, Y., de Meester de Ravenstein, C., Chadha, G., Rusinaru, D., Belkhir, K., Trouillet, C., Pasquet, A., Marechaux, S., Vanoverschelde, J.L., Tribouilloy, C.: **Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in asymptomatic and minimally symptomatic patients with severe aortic stenosis.** *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 38-48 (2019)
17. Braunwald, E.: **Aortic Stenosis Then and Now.** *Circulation* 137: 2099-2100 (2018)
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): **Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung.** 2. Auflage, 3. Version (2017)
19. Capoulade, R., Le Ven, F., Clavel, M.A., Dumesnil, J.G., Dahou, A., Thebault, C., Arsenault, M., O'Connor, K., Bedard, E., Beaudoin, J., Senechal, M., Bernier, M.,

- Pibarot, P.: **Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis.** *Heart* 102: 934-942 (2016)
20. Carabello, B.A.: **Introduction to Aortic Stenosis.** *Circ Res* 113: 179-185 (2013)
21. Clavel, M.A., Malouf, J., Michelena, H.I., Suri, R.M., Jaffe, A.S., Mahoney, D.W., Enriquez-Sarano, M.: **B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival.** *J Am Coll Cardiol* 63: 2016-2025 (2014)
22. Clavel, M.A., Pibarot, P., Messika-Zeitoun, D., Capoulade, R., Malouf, J., Aggarwal, S., Araoz, P.A., Michelena, H.I., Cueff, C., Larose, E., Miller, J.D., Vahanian, A., Enriquez-Sarano, M.: **Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study.** *J Am Coll Cardiol* 64: 1202-1213 (2014)
23. Clavel, M.A., Tribouilloy, C., Vanoverschelde, J.L., Pizarro, R., Suri, R.M., Szymanski, C., Lazam, S., Oberti, P., Michelena, H.I., Jaffe, A., Enriquez-Sarano, M.: **Association of Btype natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation.** *J Am Coll Cardiol* 68: 1297-1307 (2016)
24. Cowell, S.J., Newby, D.E., Burton, J., White, A., Northridge, D.B., Boon, N. A., Reid, J.: **Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis.** *Clin Radiol* 58: 712-16 (2003)
25. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., Leon, M.B.: **Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description.** *Circulation* 106: 3006-3008 (2002)
26. Cribier, A.: **Commemorating the 15-year anniversary of TAVI: insights into the early stages of development, from concept to human application, and perspectives.** *EuroIntervention* 13: 29-37 (2017)

27. Czarny, M.J., Resar, J.R.: **Diagnosis and Management of Valvular Aortic Stenosis.** *Clin Med Insights Cardiol* 8: 15-24 (2014)
28. Dahl, J.S., Eleid, M.F., Michelena, H.I., Scott, C.G., Suri, R.M., Schaff, H.V., Pellikka, P.A.: **Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement.** *Circ Cardiovasc Imaging* 8: e002917 (2015)
29. Dahlöf, B.: **Cardiovascular disease risk factors: Epidemiology and Risk Assessment.** *Am J Cardiol* 105 (Suppl): 3A-9A (2010)
30. Daniel, W.G., Baumgartner, H., Gohlke-Bärwolf, C., Hanrath, P., Horstkotte, D., Koch, K.C., Mügge, A., Schäfers, H.J., Flachskampf, F.A.: **Klappenvitien im Erwachsenenalter.** *Clin Res Cardiol* 95: 620-641 (2006)
31. Deeb, G.M., Reardon, M.J., Chetcuti, S., Patel, H.J., Grossman, P.M., Yakubov, S.J., Kleiman, N.S., Coselli, J.S., Gleason, T.G., Lee, J.S., Hermiller, J.B., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G.L., Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G.C., Harrison, J.K., Maini, B., Mumtaz, M., Conte, J., Resar, J., Aharonian, V., Pfeffer, T., Oh, J.K., Qiao, H., Adams, D.H., Popma, J.J.: **3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement.** *J Am Coll Cardiol* 67: 2565-2574 (2016)
32. Delgado, V., Ng, A.C.T, van de Veire, N.R., van der Kley, F., Schuijff, J.D., Tops, L.F., de Weger, A., Tavilla, G., de Roos, A., Kroft, L.J., Schalij, M.J., Bax, J.J.: **Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function.** *Eur Heart J* 31: 1114-23 (2010)
33. Dewey, T., Brown, D., Ryan, W., Herbert., M.A., Prince, S.L., Mack, M.J.: **Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 180-7 (2008)

34. Fefer, P., Bogdan, A., Grossman, Y., Berkovitch, A., Brodov, Y., Kuperstein, R., Segev, A., Guetta, V., Barbash, I.M.: **Impact of Rapid Ventricular Pacing on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement.** *J Am Heart Assoc* 7: e009038 (2018)
35. Généreux, P., Head, S.J., Hahn, R., Daneault, B., Kodali, S., Williams, M.R., van Mieghem, N.M., Alu, M.C., Serruys, P.W., Kappetein, P., Leon, M.B.: **Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The New Achilles' Heel? A Comprehensive Review of the Literature.** *J Am Coll Cardiol* 61: 1125-1136 (2013)
36. Gleason, T.G., Reardon, M.J., Popma, J.J., Deeb, G.M., Yakubov, S.J., Lee, J.S., Kleiman, N.S., Chetcuti, S., Hermiller, J.B., Jr., Heiser, J., Merhi, W., Zorn, G.L., 3rd, Tadros, P., Robinson, N., Petrossian, G., Hughes, G.C., Harrison, J.K., Conte, J.V., Mumtaz, M., Oh, J.K., Huang, J., Adams, D.H., CoreValve US Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators: **5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients.** *J Am Coll Cardiol* 72: 2687-2696 (2018)
37. Grande, K.J., Cochran, R.P., Reinhall, P.G., Kunzelman, K.S.: **Stress variations in the human aortic root and valve: the role of anatomic asymmetry.** *Ann Biomed Eng* 26: 534-545 (1998)
38. Haensig, M., Lehmkuhl, L., Rastan, A.J., Kempfert, J., Mukherjee, C., Gutberlet, M., Holzhey, D.M., Mohr, F.W.: **Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation.** *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 1234-1241 (2012)
39. Hahn, R.T., Pibarot, P., Weissman, N.J., Rodriguez, L., Jaber, W.A.: **Assessment of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: intra-core laboratory variability.** *J Am Soc Echocardiogr* 28: 415-22 (2015)

40. Hansson, N.C., Nørgaard, B.L., Barbanti, M., Nielsen, N.E., Yang, T.H., Tamburino, C., Dvir, D., Jilaihawi, H., Blanke, P., Makkar, R.R., Latib, A., Colombo, A., Tarantini, G., Raju, R., Wood, D., Andersen, H.R., Ribeiro, H.B., Kapadia, S., Min, J., Feuchtner, G., Gurvitch, R., Alqoofi, F., Pelletier, M., Ussia, G.P., Napodano, M., Sandoli de Brito, F., Kodali, S., Pache, G., Canovas, S.J., Berger, A., Murphy, D., Svensson, L.G., Rodés-Cabau, J., Leon, M.B., Webb, J.G., Leipsic, J.: **The impact of calcium volume and distribution in aortic root injury related to balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement.** *J Cardiovasc Comput Tomogr* 9: 382-92 (2015)
41. Henri, C., Pierard, L.A., Lancellotti, P., Mongeon, F.P., Pibarot, P., Basmadjian A.J.: **Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease.** *Can J Cardiol* 30: 1012-1026 (2014)
42. Ho, S. Y.: **Structure and anatomy of the aortic root.** *Eur J Echocardiogr* 10: i3-i10 (2009)
43. Hong, C. Becker, C.R., Schoepf, U.J., Ohnesorge, B., Bruening, R., Reiser, M.F.: **Coronary artery calcium: absolute quantification in non-enhanced and contrastenhanced multi-detector row CT studies.** *Radiology* 223: 474-80 (2002)
44. Horstkotte D., Loogen F. **The natural history of aortic valve stenosis.** *Eur Heart J* 9 Suppl E: 57-64 (1988)
45. Ilardi, F., Marchetta, S., Martinez, C., Sprynger, M., Ancion, A., Manganaro, R., Sugimoto, T., Tsugu, T., Postolache, A., Piette, C., Cicienia, M., Esposito, G., Galderisi, M., Oury, C., Dulgheru, R., Lancellotti, P.: **Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21: 408-416 (2020)
46. Iung, B., Baron, G., Butchart, E.G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O.W., Tornos, P., Vanoverschelde, J.-L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaud, P.,

- Vahanian, A.: **A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.** *Eur Heart J* 24: 1231-1243 (2003)
47. Jilaihawi, H., Kashif, M., Fontana, G., Furugen, A., Shiota, T., Friede, G., Makhija, R., Doctor, N., Leon, M.B., Makkar, R.R.: **Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation.** *J Am Coll Cardiol* 59: 1275-86 (2012)
48. Jilaihawi, H., Makkar, R.R., Kashif, M., Okuyama, K., Chakravarty, T., Shiota, T., Friede, G., Nakamura, M., Doctor, N., Rafique, A., Shibayama, K., Mihara, H., Trento, A., Cheng, W., Friedman, J., Berman, D., Fontana, G.P.: **A revised methodology for aortic valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15: 1324-1332 (2014)
49. John, D., Buellesfeld, L., Yuecel, S., Mueller, R., Latsios, G., Beucher, H., Gerckens, U., Grube, E.: **Correlation of device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis.** *JACC Cardiovasc Interv* 3: 233-243 (2010)
50. Johnston, S.C., Gress, D.R., Browner, W.S., Sidney, S.: **Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA.** *JAMA* 284: 2901-2906 (2000)
51. Kappetein, A.P., Head, S.J., Généreux, P., Piazza, N., van Mieghem, N.M., Blackstone, E.H., Brott, T.G., Cohen, D.J., Cutlip, D.E., van Es, G.A., Hahn, R.T., Kirtane, A.J., Krucoff, M.W., Kodali, S., Mack, M.J., Mehran, R., Rodés-Cabau, J., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W., Leon, M.B.: **Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.** *Eur Heart J* 33: 2403-18 (2012)

52. Kip, K.E., Hollabaugh, K., Marroquin, O.C., Williams, D.O.: **The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies.** *J Am Coll Cardiol* 51: 701-707 (2008)
53. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B.J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J.J., ESC Scientific Document Group: **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.** *Eur Heart J* 41: 407-477 (2020)
54. Kodali, S., Pibarot, P., Douglas, P.S., Williams, M., Xu, K., Thourani, V., Rihal, C.S., Zajarias, A., Doshi, D., Davidson, M., Tuzcu, E.M., Stewart, W., Weissman, N.J., Svensson, L., Greason, K., Maniar, H., Mack, M., Anwaruddin, S., Leon, M.B., Hahn, R. **Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes.** *Eur Heart J* 36: 449-456 (2015)
55. Kodali, S., Thourani, V.H., White, J., Malaisrie, C., Lim, S., Greason, K.L., Williams, M., Guerrero, M., Eisenhauer, A.C., Kapadia, S., Kereiakes, D.J., Herrmann, H.C., Babaliaros, V., Szeto, W.Y., Hahn, R.T., Pibarot, P., Weissman, N.J., Leipsic, J., Blanke, P., Whisenant, B.K., Suri, R.M., Makkar, R.R., Ayele, G.M., Svensson, L.G., Webb, J.G., Mack, M.J., Smith, C.R., Leon, M.B.: **Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis.** *Eur Heart J* 37: 2252-2262 (2016)
56. Koos, R., Mahnken, A.H., Sinha, A.M., Wildberger, J.E., Hoffman, R., Kuhl, H.P.: **Aortic Valve Calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT.** *AJR Am J Roentgenol* 183: 1813-1818 (2004)

57. Koos, R., Mahnken, A.H., Dohmen, G., Brehmer, K., Gunther, R.W., Autschbach, R., Marx, N., Hoffmann, R.: **Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation.** *Int J Cardiol* 150: 142-5 (2010)
58. Kuck, K.H., Eggebrecht, H, Elsässer, A., Hamm, C., Haude, M., Ince, H., Katus, H., Möllmann, H., Naber, C.K., Schunkert, H., Thiele, H., Werner, N.: **Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI), Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.** *Der Kardiologe* 10: 282-300 (2016)
59. Lancellotti, P., Magne, J., Dulgheru, R., Clavel, M.A., Donal, E., Vannan, M.A., Chambers, J., Rosenhek, R., Habib, G., Lloyd, G., Nistri, S., Garbi, M., Marchetta, S., Fattouch, K., Coisne, A., Montaigne, D., Modine, T., Davin, L., Gach, O., Radermecker, M., Liu, S., Gillam, L., Rossi, A., Galli, E., Iardi, F., Tastet, L., Capoulade, R., Zilberszac, R., Vollema, E.M., Delgado, V., Cosyns, B., Lafitte, S., Bernard, A., Pierard, L.A., Bax, J.J., Pibarot, P., Oury, C.: **Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics.** *JAMA Cardiol* 3: 1060-1068 (2018)
60. Latib, A., Maisano, F., Bertoldi, L., Giacomini, A., Shannon, J., Cioni, M., Ielasi, A., Figini, F., Tagaki, K., Franco, A., Covelto, R.D., Grimaldi, A., Spagnolo, P., Buchanan, G.L., Carlino, M., Chieffo, A., Montorfano, M., Alfieri, O., Colombo, A.: **Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: A propensity score–matched case-control study.** *Am Heart J* 164: 910-7 (2012)
61. Lebreton, G., Merle, S., Inamo, J., Hennequin, J.-L., Sanchez, B., Rilos, Z., Roques, F.: **Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II?** *European J Cardiothorac Surg* 40: 1304-1308 (2011)

62. Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Brown, D.L., Block, P.C., Guyton, R.A., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Douglas, P.S., Petersen, J.L., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S., PARTNER Trial Investigators: **Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery.** *N Engl J Med* 363: 1597-1607 (2010)
63. Leon, M.B., Piazza, N., Nikolsky, E., Blackstone, E.H., Cutlip, D.E., Kappetein, A.P., Krucoff, M.W., Mack, M., Mehran, R., Miller, C., Morel, M.-A., Petersen, J., Popma, J.J., Takkenberg, J.J.M., Vahanian, A., van Es, G.-A., Vranckx, P., Webb, J.G., Windecker, S., Serruys, P.W.: **Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials, A Consensus Report From the Valve Academic Research Consortium.** *J Am Coll Cardiol* 57: 253-69 (2011)
64. Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M.J., Makkar, R.R., Svensson, L.G., Kodali, S.K., Thourani, V.H., Tuzcu, E.M., Miller, D.C., Herrmann, H.C., Doshi, D., Cohen, D.J., Pichard, A.D., Kapadia, S., Dewey, T., Babaliaros, V., Szeto, W.Y., Williams, M.R., Kereiakes, D., Zajarias, A., Greason, K.L., Whisenant, B.K., Hodson, R.W., Moses, J.W., Trento, A., Brown, D.L., Fearon, W.F., Pibarot, P., Hahn, R.T., Jaber, W.A., Anderson, W.N., Alu, M.C., Webb, J.G.; PARTNER 2 Investigators: **Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients.** *N Engl J Med* 374: 1609-1620 (2016)
65. Leon, M.B., Mack, M.J., Hahn, R.T., Thourani, V.H., Makkar, R., Kodali, S.K., Alu, M.C., Madhavan, M.V., Chau, K.H., Russo, M., Kapadia, S.R., Malaisrie, S.C., Cohen, D.J., Blanke, P., Leipsic, J.A., Williams, M.R., McCabe, J.M., Brown, D.L., Babaliaros, V., Goldman, S., Herrmann, H.C., Szeto, W.Y., Genereux, P., Pershad, A., Lu, M., Webb, J.G., Smith, C.R., Pibarot, P., PARTNER 3 Investigators: **Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk.** *J Am Coll Cardiol* 77: 1149-1161 (2021)

66. Levey, A.S., Lesley, A.S., Schmid, C.H., Zhang, Y. (L.), Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J. for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI): **A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate.** *Ann Intern Med* 150: 604-612 (2009)
67. Lund, O: **Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention.** *Circulation* 82: 124-139 (1990)
68. Mack, M.J., Leon, M.B., Smith, C.R., Miller, D.C., Moses, J.W., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Douglas, P.S., Anderson, W.N., Blackstone, E.H., Kodali, S.K., Makkar, R.R., Fontana, G.P., Kapadia, S., Bavaria, J., Hahn, R.T., Thourani, V.H., Babaliaros, V. Pichard, A., Herrmann, H.C., Brown, D.L., Williams, M., Akin, J., Davidson, M.J., Svensson, L.G.; PARTNER 1 trial investigators: **5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial.** *Lancet* 385: 2477-84 (2015)
69. Mack, M.J., Leon, M.B., Thourani, V.H., Makkar, R., Kodali, S.K., Russo, M., Kapadia, S.R., Malaisrie, S.C., Cohen, D.J., Pibarot, P., Leipsic, J., Hahn, R.T., Blanke, P., Williams, M.R., McCabe, J.M., Brown, D.L., Babaliaros, V., Goldman, S., Szeto, W.Y., Genereux, P., Pershad, A., Pocock, S.J., Alu, M.C., Webb, J.G., Smith, C.R.; PARTNER 3 Investigators: **Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients.** *N Engl J Med* 380: 1695-705 (2019)
70. Maeno, Y., Abramowitz, Y., Jilaihawi, H., Israr, S., Yoon, S., Sharma, R.P., Kazuno, Y., Kawamori, H., Miyasaka, M., Rami, T., Mangat, G., Takahashi, N., Okuyama, K., Kashif, M., Chakravarty, T., Nakamura, M., Cheng, W., Makkar, R.R.: **Optimal sizing for SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in patients with or without left ventricular outflow tract calcification.** *EuroIntervention* 12: e2177-e2185 (2017 a)

71. Maeno, Y., Abramowitz, Y., Yoon, S.-H., Israr, S., Jilaihawi, H., Watanabe, Y., Sharma, R., Kawamori, H., Miyasaka, M., Kazuno, Y., Takahashi, N., Hariri, B., Mangat, G., Kashif, M., Chakravarty, T., Nakamura, M., Cheng, W., Makkar, R.R.: **Relation Between Left Ventricular Outflow Tract Calcium and Mortality Following Transcatheter Aortic Valve Implantation.** *Am J Cardiol* 120: 2017-2024 (2017 b)
72. Makkar, R.R., Thourani, V.H., Mack, M.J., Kodali, S.K., Kapadia, S., Webb, J.G., Yoon, S.H., Trento, A., Svensson, L.G., Herrmann, H.C., Szeto, W.Y., Miller, D.C., Satler, L., Cohen, D.J., Dewey, T.M., Babaliaros, V., Williams, M.R., Kereiakes, D.J., Zajarias, A., Greason, K.L., Whisenant, B.K., Hodson, R.W., Brown, D.L., Fearon, W.F., Russo, M.J., Pibarot, P., Hahn, R.T., Jaber, W.A., Rogers, E., Xu, K., Wheeler, J., Alu, M.C., Smith, C.R., Leon, M.B, PARTNER 2 Investigators: **Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement.** *N Engl J Med* 382: 799-809 (2020)
73. Mangner, N., Stachel, G., Woitek, F., Haussig, S., Schlotter, F., Holtriegel, R., Adam, J., Lindner, A., Mohr, F.W., Schuler, G., Kiefer, P., Leontyev, S., Borger, M.A., Thiele, H., Holzhey, D., Linke, A.: **Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement.** *J Am Heart Assoc* 7: e007977 (2018)
74. Marwan, M., Achenbach, S., Ensminger, S.M., Pfleiderer, T., Ropers, D., Ludwig, J., Weyand, M., Daniel, W.G., Arnold, M.: **CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients.** *Int J Cardiovasc Imaging* 5: 1191-1198 (2013)
75. Metzler, B.: **SYNTAX-, STS- und EuroScore- Wie genau sind sie in der Bewertung bei Herzerkrankungen?** *Journal für Kardiologie* 18: 355-361 (2011)
76. Modolo, R., Chang, C.C., Tateishi, H., Miyazaki, Y., Pighi, M., Abdelghani, M., Roos, M.A., Wolff, Q., Wykrzykowska, J.J., de Winter, R., Nicolo Piazza, N., Gert

- Richardt, Abdel-Wahab, M., Soliman, O., Onuma, Y., Van Mieghem, N.M., Serruys, P.W.: **Quantitative aortography for assessing aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: results of the multicentre ASSESS-REGURGE Registry.** *EuroIntervention* 15: 420 - 426 (2019)
77. Monin, J.L., Quere, J.P., Monchi, M., Petit, H., Baleynaud, S., Chauvel, C., Pop, C., Ohlmann, P., Lelguen, C., Dehant, P., Tribouilloy, C., Gueret, P.: **Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics.** *Circulation* 108: 319-324 (2003)
78. Moss, R.R., Ivens, E., Pasupati, S., Humphries, K., Thompson, C.R., Munt, B., Sinhal, A., Webb, J.G.: **Role of echocardiography in percutaneous aortic valve implantation.** *J Am Coll Cardiol Imaging* 1: 15-24 (2008)
79. Mühlenbruch, G., Wildberger, J.E., Koos, R., Das, M., Thomas, C., Ruhl, K., Niethammer, M., Floh, T.G., Stanzel, S., Günther, R.W., Mahnken, A.H.: **Calcium Scoring of Aortic Valve Calcification in Aortic Valve Stenosis with a Multislice Computed Tomography Scanner: Non-enhanced versus Contrast-enhanced Studies.** *Acta Radiol.* 46: 561-566 (2005)
80. Naber, C.K., Pyxaras, S.A., Ince, H., Frambach, P., Colombo, A., Butter, C., Gatto, F., Hink, U., Nickenig, G., Bruschi, G., Brueren, G., Tchétché, D., Den Heijer, P., Schillinger, W., Scholtz, S., Van der Heyden, J., Lefèvre, T., Gilard, M., Kuck, K.-H., Schofer, J., Divchev, D., Baumgartner, H., Asch, F., Wagner, D., Latib, A., De Marco, F., Kische, S.: **A multicentre European registry to evaluate the Direct Flow Medical transcatheter aortic valve system for the treatment of patients with severe aortic stenosis.** *EuroIntervention* 12: e1413-e1419 (2016)
81. Nashef, S.A.M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R.: **European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).** *Eur J Cardiothorac Surg* 16: 9-13 (1999)

82. Nashef, S.A.M., Roques, F., Sharples, L.D., Johan Nilsson, Smith, C., Goldstone, A.R., Lockowandt, U.: **EuroSCORE II**. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 734-745 (2012)
83. Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Guyton, R.A., O’Gara, P.T., Ruiz, C.E., Skubas, N.J., Sorajja, P., Sundt, T.M., Thomas, J.D.: **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**, *Circulation* 129: 2440-2492 (2014)
84. Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Fleisher, L.A., Jneid, H., Mack, M.J., McLeod, C.J., O’Gara, P.T., Rigolin, V.H., Sundt, T.M., Thompson, A.: **2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines**. *Circulation* 135: e1159-e1195 (2017)
85. Nkomo, V.T., Gardin, J.M., Skelton, T.N., Gottdiener, J.S., Scott, C.G., Enriquez-Sarano, M.: **Burden of valvular heart diseases: a population-based study**. *Lancet* 368: 1005-11 (2006)
86. Nwaejike, N., Mills, K., Stables, R., Field, M.: **Balloon aortic valvuloplasty as a bridge to aortic valve surgery for severe aortic stenosis**. *Int Cardiovasc Thor Surg* 20: 429-435 (2015)
87. Otto, C.M., Kuusisto, J., Reichenbach, D.D., Gown, A.M., O’Brien, K.D.: **Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies**, *Circulation* 90: 844-853 (1994)

88. Otto, C.M., Burwash, I.G., Legget, M.E., Munt, B.I., Fujioka, M., Healy, N.L., Kraft, C.D., Miyake-Hull, C.Y., Schwaegler, R.G.: **Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome.** *Circulation* 95: 2262-2270 (1997)
89. Otto, C.M, Nishimura, R.A., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E.V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P.T., Rigolin, V.H., Sundt, T.M., Thompson, A., Toly, C.: **2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.** *Circulation* 143: e35-e71 (2021)
90. Passik, C.S., Ackermann, D.M., Pluth, J.R., Edwards, W.D, **Temporal Changes in the Causes of Aortic Stenosis: A Surgical Pathologic Study of 646 Cases,** *Mayo Clin Proc* 62: 119-123 (1987)
91. Pawade, T., Clavel, M.A., Tribouilloy, C., Dreyfus, J., Mathieu, T., Tastet, L., Renard, C., Gun, M., Jenkins, W.S.A., Macron, L., Sechrist, J.W., Lacomis, J.M., Nguyen, V., Galian Gay, L., Cuellar Calabria, H., Ntalas, I., Cartlidge, T.R.G., Prendergast, B., Rajani, R., Evangelista, A., Cavalcante, J.L., Newby, D.E., Pibarot, P., Messika Zeitoun, D., Dweck, M.R. **Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis.** *Circ Cardiovasc Imaging* 11: e007146 (2018)
92. Pawade, T., Sheth, T., Guzzetti, E., Dweck, M.R., Clavel, M.A. **Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis.** *JACC Cardiovasc Imaging* 12: 1835-1848 (2019)
93. Piazza, N., Wenaweser, P., van Gameren, M., Pilgrim, T., Tsikas, A., Otten, A., Nuis, R., Onuma, Y., Cheng, J.M., Kappetein, P., Boersma, E., Juni, P., Jaeger, P., Windecker, S., Serruys, P.W.: **Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in**

- patients implanted with the CoreValve ReValving system—a Bern-Rotterdam Study.** *Am Heart J* 159: 323-9 (2010)
94. Pollari, F., Dell’Aquila, A.M., Söhn, C., Marianowicz, J., Wiehofskey, P., Schwab, J., Pauschinger, M., Hitzl, W., Fischlein, T., Pfeiffer, S.: **Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 157: 1406-1415.e3 (2019)
95. Popma, J.J., Michael Deeb, G., Yakubov, S.J., Mumtaz, M., Gada, H., O’Hair, D., Bajwa, T., Heiser, J.C., Merhi, W., Kleiman, N.S., Askew, J., Sorajja, P., Rovin, J., Chetcuti, S.J., Adams, D.H., Teirstein, P.S., Zorn, G.L., Forrest, J.K., Tchétché, D., Resar, J., Walton, A., Piazza, N., Ramlawi, B., Robinson, N., Petrossian, G., Gleason, T.G., Oh, J.K., Boulware, M.J., Qiao, H., Mugglin, A.S., Reardon, M.J.: **Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients.** *N Engl J Med* 380: 1706-15 (2019)
96. Prihadi, E.A., Vollema, E.M., Ng, A.C.T., Ajmone Marsan, N., Bax, J.J., Delgado, V.: **Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis.** *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20: 740-748 (2019)
97. Raffa, G.M., Malvindi, P.G., Settepani, F., Ornaghi, D., Basciu, A., Cappai, A., Tarelli, G.: **Aortic valve replacement for paraprosthetic leak after transcatheter implantation.** *J Card Surg* 27: 47-51 (2012)
98. Rajamannan, N.M., Evans, F.J., Aikawa, E., Grande-Allen, K.J., Demer, L.L., Heistad, D.D., Simmons, A.C., Masters, K.S., Mathieu, P., O’Brien, K.D., Schoen, F.J., Towler, D.A., Yoganathan, A.P., Otto, C.M.: **Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group.** *Circulation* 124: 1783-1791 (2011)
99. Reardon, M.J., Van Mieghem, N.M., Popma, J.J., Kleiman, N.S., Sondergaard, L., Mumtaz, M., Adams, D.H., Deeb, G.M., Maini, B., Gada, H., Chetcuti, S., Gleason,

- T., Heiser, J., Lange, R., Merhi, W., Oh, J.K., Olsen, P.S., Piazza, N., Williams, M., Windecker, S., Yakubov, S.J., E., Grube, E., Makkar, R., Lee, J.S., Conte, J., Vang, E., Nguyen, H., Chang, Y., Mugglin, A.S., Serruys, P.W.J.C., Kappetein, A.P., for the SURTAVI Investigators: **Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients.** *N Engl J Med* 376: 1321-1331 (2017)
100. Rosenhek, R., Binder, T., Porenta, G., Lang, I., Christ, G., Schemper, M., Maurer, G., Baumgartner, H.: **Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.** *N Engl J Med* 343: 611-617 (2000)
101. Ross, J., Braunwald, E.: **Aortic stenosis.** *Circulation* 38 (1 Suppl): 61-67 (1968)
102. Rossebø, A.B., Pedersen, T.R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J.B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Barwolf, C., Holme, I., Kesaniemi, Y.A., Malbecq, W., Nienaber, C.A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., Willenheimer, R., SEAS Investigators. **Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis.** *N Engl J Med* 359: 1343-1356 (2008)
103. Sellers, R.D., Levy, M.J., Amplatz, K., Lillehei, C.W.: **Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases.** *Am J Cardiol* 14: 437-447 (1964)
104. Sinning, J.M., Werner, N., Nickenig, G., Grube, E.: **Medtronic CoreValve Evolut valve.** *EuroIntervention* 8: Q94-Q96 (2012)
105. Smith, C.R., Leon, M.B., Mack, M.J., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., Williams, M., Dewey, T., Kapadia, S., Babaliaros, V., Thourani, V.H., Corso, P., Pichard, A.D., Bavaria, J.E., Herrmann, H.C., Akin, J.J., Anderson, W.N., Wang, D., Pocock, S.J.; PARTNER Trial Investigators: **Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients.** *N Engl J Med* 364: 2187-2198 (2011)

106. Stähli, B.E., Tasnady, H., Lüscher, T.F., Gebhard, C, Mikulicic, F., Erhart, L., Bühler, I., Landmesser, U., Altwegg, L., Wischnewsky, M.B., Grünenfelder, J., Falk, V., Corti, R., Maier, W.: **Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores.** *Cardiology* 126: 15-23 (2013)
107. Statistisches Bundesamt (Destatis): **Gesundheit - Todesursachen in Deutschland.** *Fachserie 12 Reihe 4* (Artikelnummer: 2120400157004) (2015)
108. Stewart, B.F., Siscovick, D., Lind, B.K., Gardin, J.M., Gottdiener, J.S., Smith, V.E., Kitzman, D.W., Otto, M.C., for the Cardiovascular Health Study: **Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease.** *J Am Coll Cardiol* 29: 630-634 (1997)
109. Tamburino, C., Capodanno, D., Ramondo, A., Petronio, A.S., Etori, F., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., Poli, A., Antoniucci, D., Napodano, M., De Carlo, M., Fiorina, C., Ussia, G.P.: **Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis.** *Circulation* 123: 299-308 (2011)
110. Taniguchi, T., Morimoto, T., Shiomi, H., Ando, K., Kanamori, N., Murata, K., Kitai, T., Kadota, K., Izumi, C., Nakatsuma, K., Sasa, T., Watanabe, H., Kuwabara, Y., Makiyama, T., Ono, K., Shizuta, S., Kato, T., Saito, N., Minatoya, K., Kimura, T., CURRENT AS Registry Investigators: **Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis.** *JACC Cardiovasc Interv* 11: 145-157 (2018)
111. Tastet, L., Tribouilloy, C., Marechaux, S., Vollema, E.M., Delgado, V., Salaun, E., Shen, M., Capoulade, R., Clavel, M.A., Arsenault, M., Bedard, E., Bernier, M., Beaudoin, J., Narula, J., Lancellotti, P., Bax, J.J., Genereux, P., Pibarot, P.: **Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis.** *J Am Coll Cardiol* 74: 550-563 (2019)

112. Tchetché, D., Van Mieghem, N.M.: **New-generation TAVI devices: description and Specifications.** *EuroIntervention* 10: U90-U100 (2014)
113. Thourani, V.H., Suri, R.M., Gunter, R.L., Sheng, S., O'Brien, S.M., Ailawadi, G., Szeto, W.Y., Dewey, T.M., Guyton, R.A., Bavaria, J.E., Babaliaros, V., Gammie, J.S., Svensson, L., Williams, M., Badhwar, V., Mack, M.J.: **Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients.** *Ann Thorac Surg* 99: 55-61 (2015)
114. Thourani, V.H., Kodali, S., Makkar, R.R., Herrmann, H.C., Williams, M., Babaliaros, V., Smalling, R., Lim, S., Malaisrie, S.C., Kapadia, S., Szeto, W.Y., Greason, K.L., Kereiakes, D., Ailawadi, G., Whisenant, B.K., Devireddy, C., Leipsic, J., Hahn, R.T.: **Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis.** *Lancet* 387: 2218-2225 (2016)
115. Thubrikar, M.J., Aouad, J., Nolan, S.P.: **Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress.** *Am J Cardiol* 58: 304-308 (1986)
116. Thyregod, H.G., Steinbruchel, D.A., Ihlemann, N., Nissen, H., Kjeldsen, B.J., Petursson, P., Chang, Y., Franzen, O.W., Engstrom, T., Clemmensen, P., Hansen, P.B., Andersen, L.W., Olsen, P.S., Sondergaard, L.: **Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial.** *J Am Coll Cardiol* 65: 2184-2194 (2015)
117. Thyregod, H.G.H., Ihlemann, N., Jorgensen, T.H., Nissen, H., Kjeldsen, B.J., Petursson, P., Chang, Y., Franzen, O.W., Engstrom, T., Clemmensen, P., Hansen, P.B., Andersen, L.W., Steinbruchel, D.A., Olsen, P.S., Sondergaard, L.: **Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve**

- Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients.** *Circulation* 139: 2714-2723 (2019)
118. Tissot, C.M., Attias, D., Himbert, D., Ducrocq, G., Iung, B., Dilly, M.P., Juliard, J.M., Lepage, L., Détaint, D., Messika-Zeitoun, D., Nataf, P., Vahanian, A.: **Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era.** *EuroIntervention* 7: 49-56 (2011)
119. Unbehaun, A., Pasic, M., Dreysse, S., Drews, T., Kukucka, M., Mladenow, A., Ivanitskaja-Kühn, E., Hetzer, R., Buz, S.: **Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients.** *J Am Coll Cardiol* 59: 211-21 (2012)
120. Vahanian, A., Alfieri, O.R., Al-Attar, N., Antunes, M.J., Bax, J., Cormier, B., Cribier, A., De Jaegere, P., Fournial, G., Kappetein, A.P., Kovac, J., Ludgate, S., Maisano, F., Moat, N., Mohr, F.-W., Nataf, P., Pierard, L., Pomar, J.L., Schofer, J., Tornos, P., Tuzcu, M., van Hout, B., Von Segesser, L.K., Walther, T.; European Association of Cardio-Thoracic Surgery; European Society of Cardiology; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: **Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC).** *Eur Heart J* 29: 1463-70 (2008)
121. Vahanian, A., Otto, C.M.: **Risk stratification of patients with aortic stenosis,** *Eur Heart J* 31: 416-423 (2010)
122. Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Iung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H.-J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S.,

- Zamorano, J.L., Zembala, M.; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): **Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)**. *Eur Heart J* 33: 2451-2496 (2012)
123. Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., Capodanno, D., Conradi, L., De Bonis, M., De Paulis, R., Delgado, V., Freemantle, N., Gilard, M., Haugaa, K. H., Jeppsson, A., Jüni, P., Pierard, L., Prendergast, B. D., Sadaba, J.R., Tribouilloy, C., Wojakowski, W., ESC/EACTS Scientific Document Group: **2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease**. *Eur Heart J*: ehab 395 (2021)
124. Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R.C., Pai, R.G.: **Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis**. *Ann Thorac Surg* 82: 2111-2115 (2006)
125. Vollebergh, F.E.M.G., Becker, A.E.: **Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves, Possible link with isolated aortic stenosis**. *Br Heart J* 39: 1006-1011 (1977)
126. Walmsley, R.: **Anatomy of left ventricular outflow tract**. *Br Heart J* 41: 263-267 (1979)
127. Weidemann, F., Ertl, G.: **Aortenklappenstenose**. In: Lehnert H. et al. (eds) DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_483-2 (2015)
128. Weinhaus, A.J., Roberts, K.P. über "Anatomy of the Human Heart", In: Iazzo, P.A. (Hrsg): **Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices**, Humana Press Inc. Totowa NY, S. 51-79 (2005)

129. Wendt, D., Osswald, B.R., Kayser, K., Thielmann, M., Tossios, P., Massoudy, P., Kamler, M., Jakob, H.: **Society of Thoracic Surgeons Score is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement.** *Ann Thorac Surg* (88): 468–75 (2009)
130. Wilkeshoff, U., Kruck, I.: **Handbuch der Echokardiografie.** Thieme, Stuttgart New York Delhi, S: 73-82 (2011)
131. Willmann, J.K., Weishaupt, D., Lachat, M., Kobza, R., Roos, J.E., Seifert, B., Lüscher, T.F., Marincek, B., Hilfiker, P.: **Electrocardiographically gated multi-detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis.** *Radiology* 225: 120-128 (2002)
132. Willson, A.B, Webb, J.G., Labounty, T.M., Achenbach, S., Moss, R., Wheeler, M., Thompson, C., Min, J.K., Gurvitch, R., Norgaard, B.L., Hague, C.J., Toggweiler, S., Binder, R., Freeman, M., Poulter, R., Poulsen, S., Wood, D.A., Leipsic, J.: **3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis.** *J Am Coll Cardiol* 59: 1287-94 (2012)
133. Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S.J., Juni, P., Kappetein, A.P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.J., Richter, D.J., Schauerte, P., Sousa, Uva, M., Stefanini, G.G., Taggart, D.P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. **2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).** *Eur Heart J* 35: 2541-2619 (2014)

134. Zahn, R., Gerckens, U., Grube, E., Linke, A., Sievert, H., Eggebrecht, H., Hambrecht, R., Sack, S., Hauptmann, K.E., Richardt, G., Figulla, H.R., Senges, J., German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators: **The German transcatheter aortic valve interventions: registry investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry.** *Eur Heart J* 32: 198-204 (2011)
135. Zamorano, J.L., Badano, L.P., Bruce, C., Chan, K.-L., Gonçalves, A., Hahn, R.T., Keane, M.G., La Canna, G., Monaghan, M.J., Nihoyannopoulos, P., Silvestry, F.E., Vanoverschelde, J.-L., Gillam, L. D.: **EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease.** *Eur Heart J* 32: 2189-2214 (2011)
136. Zegdi, R., Ciobotaru, V., Noghin, M., Sleilaty, G., Lafont, A., Latrémouille, C., Deloche, A., Fabiani, J.N.: **Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults.** *J Am Coll Cardiol* 51: 579-584 (2008)
137. Zoghbi, W.A., Farmer, K.L., Soto, J.G., Nelson, J.G., Quinones, M.A.: **Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Dopplerechocardiography.** *Circulation* 73: 452-459 (1986)

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präoperative Übersichtsaufnahme	27
Abbildung 2: Kompatibilitätsprüfung des transfemorale Zugangswegs	29
Abbildung 3: Kompatibilitätsprüfung des Kathetersystems und Einschätzung des Verkalkungsgrades der zuführenden Gefäße	30
Abbildung 4: Festlegung der Aortenklappenebene	32
Abbildung 5: Konstruktion der Anulusebene	33
Abbildung 6: Analyse der Aortenklappengeometrie	34
Abbildung 7: Darstellung der Klappenkalzifizierung in der Seitansicht	36
Abbildung 8: Ermittlung der optimalen Kalkschwelle und Quantifizierung der Kalklast	37
Abbildung 9: NYHA-Klassifikation	46
Abbildung 10: Verteilung nach Klappentyp	52
Abbildung 11: Verteilung nach Öffnungsmechanismus	53
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung aufgetretener kardiovaskulärer Events in Zusammenhang mit TAVI	57
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von MACCE	58
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem TAVI-Klappentyp (nach Öffnungsmechanismus) und dem Auftreten von MACCE	59
Abbildung 15: Zusammenhang von prävalenter COPD und dem Auftreten von MACCE	60
Abbildung 16: Zusammenhang zwischen prävalenter PVL und dem Auftreten von MACCE	61
Abbildung 17: PVL post TAVI	63
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der TAVI-Klappe und dem Auftreten von PVL	64
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen dem TAVI-Klappentyp (nach Öffnungsmechanismus) und dem Auftreten von PVL	65

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von PVL	66
Abbildung 21: Boxplotmodell CaScore-PVL	69
Abbildung 22: Boxplotmodell Aortenklappen­geometrie – PVL	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose – asymptotische Formen..	6
Tabelle 2: Stadieneinteilung der Aortenklappenstenose – symptomatische Formen....	7
Tabelle 3: Aktuelle Empfehlungen der ECS/EACTS zur Interventionsindikation im Falle einer Aortenklappenstenose – symptomatische AS	11
Tabelle 4: Aktuelle Empfehlungen der ECS/EACTS zur Interventionsindikation im Falle einer Aortenklappenstenose – asymptotische AS	12
Tabelle 5: Aktuelle Empfehlungen der ESC/EACTS zur Art der Intervention.....	17
Tabelle 6: „NYHA-Klassifikationen bei Herzinsuffizienz (nach Leistungsfähigkeit)“	23
Tabelle 7: Gegenüberstellung der verwendeten TAVI-Klappen	40
Tabelle 8: Risikostratifizierung des untersuchten Patientenkollektivs	47
Tabelle 9: Auswertung von Anamnese und körperlicher Untersuchung.....	48
Tabelle 10: Daten aus präoperativ durchgeführten Diagnostiken.....	50
Tabelle 11: Daten aus präoperativ durchgeführter Computertomographie	51
Tabelle 12: Intraoperative Daten	53
Tabelle 13: Postoperative Daten.....	55
Tabelle 14: Prädiktoren für das Auftreten von MACCE	62
Tabelle 15: Prädiktoren für das Auftreten von PVL post TAVI	67
Tabelle 16: Univariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL	72
Tabelle 17: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: NC-Klappentasche.....	73
Tabelle 18: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: LC-Klappentasche	74
Tabelle 19: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: RC-Klappentasche.....	74
Tabelle 20: Multivariate Regressionsanalyse zum Einfluss von CT-Parametern auf das Auftreten von PVL: Total	75

Danksagung

Ganz besonderen Dank gilt Dr. Ramiz Emini für die Ausdauer und geduldige Betreuung dieser Arbeit. Trotz vielfältiger eigener Herausforderungen hat er stets die Zeit und Mühe gefunden dieses Projekt voranzutreiben und mich kompetent und freundlich zu unterstützen, das weiß ich sehr zu schätzen. Vielen lieben Dank dafür und alles Gute für die Zukunft!

Sehr herzlich möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Andreas Liebold für die Bereitstellung bzw. freundliche Übernahme dieses Themas, sowie für die zügige und höchst professionelle Betreuung bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken. Ich habe mich immer sehr gut aufgehoben gefühlt.

Danken möchte ich außerdem Prof. Dr. Benjamin Mayer, der mich in allen statistischen Fragestellungen sehr freundlich unterstützte und zu jeder Zeit erreichbar war.

Ein großes Dankeschön natürlich auch an meine liebe Familie und Freunde, die mir in manchen schwierigen Zeiten die nötige Motivation und Kraft gegeben haben, meine Ziele zu verfolgen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.