

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik 3 (Kardiologie, Angiologie)  
Direktor: Prof. Dr. David M. Leistner

**Post- zu präprozedurale Aortenregurgitationsindexratio im  
Vergleich zur präprozeduralen Aortenklappenkalzifikation als  
Prädiktoren für eine korrigierende Intervention nach  
Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Roman Norbert Uebelacker

aus Ulm

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referentin:	PD Dr. Silvia Mas-Peiro
Korreferent/in:	Prof. Dr. Thomas Walther
Tag der mündlichen Prüfung:	02.04.2024

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>2</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>3</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>- 9 -</b>
<b>4</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>- 11 -</b>
4.1	DIE AORTENKLAPPE .....	- 11 -
4.2	AORTENKLAPPENSTENOSE .....	- 12 -
4.2.1	<i>Definition, Prävalenz und Ätiologie der Aortenklappenstenose</i> .....	- 12 -
4.2.2	<i>Pathophysiologie und Symptomatik der Aortenklappenstenose</i> .....	- 13 -
4.2.3	<i>Diagnostik der Aortenklappenstenose</i> .....	- 14 -
4.2.4	<i>Natürlicher Verlauf und Therapie der Aortenklappenstenose</i> .....	- 19 -
4.3	THERAPIEVERFAHREN .....	- 21 -
4.3.1	<i>Indikation zum Aortenklappenersatz</i> .....	- 21 -
4.3.2	<i>Risikoscores und separate Risikofaktoren</i> .....	- 22 -
4.3.3	<i>Auswahl des Therapieverfahrens</i> .....	- 23 -
4.3.4	<i>Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz</i> .....	- 25 -
4.4	TRANSKATHETER-AORTENKLAPPENIMPLANTATION.....	- 26 -
4.4.1	<i>Prinzip</i> .....	- 26 -
4.4.2	<i>Geschichte der Transkatheter-Aortenklappenimplantation und wichtige Studien</i> .....	- 27 -
4.4.3	<i>Technische Angaben und Hersteller</i> .....	- 30 -
4.4.4	<i>Prozedur</i> .....	- 31 -
4.4.5	<i>Komplikationen nach VARC-2 Kriterien</i> .....	- 33 -
4.4.6	<i>Paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz als Risikofaktor</i> .....	- 34 -
4.5	FRAGESTELLUNG .....	- 36 -
<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>- 38 -</b>
5.1	ETHIK.....	- 38 -
5.2	PATIENTENKOLLEKTIV .....	- 38 -
5.3	CT-AUSWERTUNG .....	- 38 -
5.3.1	<i>Technische Daten der CT-Untersuchung</i> .....	- 38 -
5.3.2	<i>Erhebung der CT-Basisdaten</i> .....	- 39 -
5.3.3	<i>Erhebung des Kalkscores</i> .....	- 43 -
5.4	AORTENREGURGITATIONSINDEX UND ARI-RATIO .....	- 45 -
5.5	BASISEIGENSCHAFTEN DER STUDIENPOPULATION, PROZEDURALE DATEN UND KOMPLIKATIONEN .....	- 48 -
5.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	- 48 -
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 51 -</b>

6.1	BESCHREIBUNG DER PATIENTENPOPULATION .....	- 51 -
6.2	PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	- 52 -
6.2.1	<i>Präinterventionelle Parameter</i> .....	- 53 -
6.2.2	<i>Intrainerventionelle Parameter und prozedurale Daten</i> .....	- 57 -
6.2.3	<i>Postinterventionelle Parameter und Follow-up</i> .....	- 60 -
6.3	CT-DATEN MIT KALZIFIKATIONSPARAMETERN .....	- 63 -
6.4	HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	- 65 -
6.5	PRÄDIKTOREN FÜR EINE KORRIGIERENDE INTERVENTION .....	- 68 -
6.5.1	<i>Kalklastparameter als Prädiktoren für eine korrigierende Intervention</i> .....	- 68 -
6.5.2	<i>ARI-Ratio als Prädiktor für eine korrigierende Intervention</i> .....	- 71 -
6.5.3	<i>Vergleich von Kalklast und der ARI-Ratio als Prädiktoren für eine korrigierende Intervention</i> .....	- 72 -
6.5.4	<i>Subgruppenanalyse der Klappenprothesentypen</i> .....	- 73 -
<b>7</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>- 76 -</b>
7.1	FAZIT .....	- 76 -
7.2	KALKLAST ALS PRÄINTERVENTIONELLER PARAMETER FÜR EINE KORRIGIERENDE INTERVENTION .....	- 78 -
7.3	ARI-RATIO ALS PERIINTERVENTIONELLER PARAMETER FÜR EINE KORRIGIERENDE INTERVENTION .....	- 83 -
7.4	GRUPPENUNTERSCHIEDE INNERHALB DER BASIS- UND PROZEDURALEN DATEN .....	- 86 -
7.5	KALKLAST UND ARI-RATIO IM VERGLEICH ALS PRÄDIKTOREN FÜR EINE KORRIGIERENDE INTERVENTION .....	- 88 -
7.6	LIMITATIONEN DER STUDIE.....	- 89 -
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>- 91 -</b>
<b>9</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>- 93 -</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>- 95 -</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>- 96 -</b>
<b>12</b>	<b>SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>- 111 -</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>- 112 -</b>

# 1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen Schweregradeinstufung der Aortenklappenstenose .....	- 15 -
Tabelle 2: Größere randomisierte klinische Studien .....	- 29 -
Tabelle 3: Zusammenhang von mehr-als-milder paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz mit erfolgter korrigierender Intervention nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation .....	- 53 -
Tabelle 4: Klinische Parameter .....	- 54 -
Tabelle 5: Präinterventionelle Echokardiografie- und Laborparameter .....	- 56 -
Tabelle 6: Prozedurale Parameter .....	- 58 -
Tabelle 7: Post-hoc-Test der CI-/non-CI-Verteilung über die verschiedenen Klappenprothesentypen mit Bonferroni-Korrektur .....	- 59 -
Tabelle 8: Komplikationen und postinterventionelle Laborparameter .....	- 61 -
Tabelle 9: Echokardiografiedaten vor Entlassung .....	- 62 -
Tabelle 10: Präinterventionelle CT-Daten .....	- 64 -
Tabelle 11: Periinterventionelle hämodynamische Parameter .....	- 66 -
Tabelle 12: Area under the curve (AUC) der Kalklastparameter .....	- 70 -
Tabelle 13: DeLong-Test von ARI-Ratio zu den anderen signifikanten Parametern sowie optimale Cut-off-Werte .....	- 73 -
Tabelle 14: Subgruppenanalyse der einzelnen Klappenprothesentypen für die ARI-Ratio sowie für die signifikanten Kalklastparameter mit Angabe der AUC mit 95%-Konfidenzintervall .....	- 75 -

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Aortenklappe .....	- 12 -
Abbildung 2: Echokardiografischer Algorithmus zur Diagnostik einer Aortenklappenstenose.....	- 17 -
Abbildung 3: Aortenklappenstenose bei erwachsenen Patienten. Durchschnittlicher Krankheitsverlauf nach Ross und Braunwald .....	- 19 -
Abbildung 4: Management von Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose.....	- 24 -
Abbildung 5: Prothesentypen .....	- 31 -
Abbildung 6: Übersichtsansicht in 3mensio Structural Heart .....	- 40 -
Abbildung 7: Verschiedene Arbeitsschritte in 3mensio Structural Heart (eigene Abbildung).....	- 42 -
Abbildung 8: Beispielhafte Datenerhebung in 3mensio Structural Heart .....	- 43 -
Abbildung 9: Bestimmung des Kalkgehalts in 3mensio Structural Heart am Beispiel des SOVs (sinus of valsalva) mit Differenzierung der drei Klappentaschen. Der Pfeil zeigt exemplarisch Koronarkalk, der zuvor manuell mit der „coronar-eraser“-Funktion entfernt wurde (eigene Abbildung).....	- 45 -
Abbildung 10: Kalkulation des Aortenregurgitationsindex nach Sinning .....	- 46 -
Abbildung 11: Ausschlusskriterien der Studie .....	- 52 -
Abbildung 12: ARI-Ratio in CI- vs. non-CI-Gruppe .....	- 66 -
Abbildung 13: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei individuellem Threshold als Prädiktoren für eine CI .....	- 69 -
Abbildung 14: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei 500-HU-Threshold als Prädiktoren für eine CI.....	- 69 -
Abbildung 15: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei 800-HU-Threshold als Prädiktoren für eine CI.....	- 70 -

Abbildung 16: ROC-Kurven für die ARI-Ratio als hämodynamischen Parameter als Prädiktor für eine CI.....- 71 -

Abbildung 17: ROC-Kurven der zuvor signifikant getesteten Aortenklappenkalzifikationsparameter sowie der ARI-Ratio .....- 72 -

### 3 Abkürzungsverzeichnis

	95-%-KI	95-%-Konfidenzintervall
	ACC	<i>American College of Cardiology</i>
	AHA	<i>American Heart Association</i>
	AI	<i>Aortenklappeninsuffizienz</i>
	AKE	<i>Aortenklappenersatz</i>
	ARI	<i>Aortenregurgitationsindex</i>
	ARI <sub>post</sub>	<i>postprozeduraler Aortenregurgitationsindex</i>
	ARI <sub>prä</sub>	<i>präprozeduraler Aortenregurgitationsindex</i>
	AUC	<i>Area under the curve</i>
	BAV	<i>Balloon Aortic Valvuloplasty</i>
	BNP	<i>B-natriuretisches Peptid</i>
	cAVK	<i>cerebrale arterielle Verschlusskrankheit</i>
	CI	<i>corrective intervention</i>
	COPD	<i>chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
	COR	<i>class of recommendation</i>
	DBP	<i>diastolischer Blutdruck</i>
	DLZ	<i>device landing zone</i>
	EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
	eGFR	<i>geschätzte glomeruläre Filtrationsrate</i>
	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
	EuroSCORE	<i>European system for cardiac operative risk evaluation</i>
	HU	<i>Hounsfield-Einheiten</i>
	KÖF	<i>Klappenöffnungsfläche</i>
	LCC	<i>left coronary cusp</i>
	LOE	<i>level of evidence</i>
	LVEDP	<i>linksventrikulärer enddiastolischer Druck</i>
	LVEF	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
	LVOT	<i>linksventrikulärer Ausflusstrakt</i>
	MI	<i>Mitralklappeninsuffizienz</i>
	mRS	<i>modifizierte Rankin-Skala</i>
	MSCT	<i>Mehrschicht-Computertomografie</i>
	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
	PARTNER	<i>Placement of AoRtic TraNscathetER Valves</i>
	pAVK	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
	Pmax	<i>maximaler transvalvulärer Druckgradient</i>
	Pmean	<i>mittlerer transvalvulärer Druckgradient</i>
	PVL	<i>paravalvuläre Leckage</i>
	RCC	<i>right coronary cusp</i>

ROC *receiver operating characteristics*  
SAVR *surgical aortic valve replacement*  
SBP *systolischer Blutdruck*  
SOV *Sinus of valsalva*  
STJ *sinotubulärer Übergang*  
STS *Society of Thoracic Surgeons*  
SURTAVI *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation*  
TAVI *Transkatheter-Aortenklappenimplantation*  
TEE *transösophageale Echokardiografie*  
TF-TAVI *transfemorale Transkatheter-Aortenklappenimplantation*  
THV *Transkatheter-Herzklappen*  
TI *Trikuspidalklappeninsuffizienz*  
TIA *transitorische ischämische Attacke*  
TTE *transthorakale Echokardiografie*  
VARC-2 *Valve Academic Research Consortium II*  
VIV *valve-in-valve*  
Vmax *maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit*  
Z.n *Zustand nach*

## 4 Einleitung

### 4.1 Die Aortenklappe

Die Aortenklappe ist das Ventil zwischen linker Herzkammer und der dazugehörigen Ausflussbahn, der Aorta. Sie ist eine Taschenklappe und besteht physiologisch aus drei halbmondförmigen Taschen, deren konvexe Seite herzwärts gerichtet ist. Man unterscheidet zwischen linker (LCC), rechter (RCC) und noncoronarer bzw. posteriorer Tasche. Bei geschlossener Klappe sind die Taschen ausgebreitet und ihre freien Ränder liegen aneinander. Ist der Druck im linken Ventrikel höher als in der Aorta werden die Taschen Richtung Rand gedrängt, die Klappe ist offen.<sup>1</sup>

Der Ring, an dem die drei Taschen befestigt sind, wird auch Anulus aortae, kurz Annulus, genannt.<sup>2</sup> Anatomisch oberhalb des Annulus‘ befinden sich die – bei trikuspidaler Aortenklappe – drei Sinus aortae, gemeinsam auch Sinus of valsalva (SOV) genannt, die die Räume darstellen, in denen sich die Taschenklappen öffnen und schließen. Zusammen bilden sie den bauchig erweiterten Bulbus aortae, der auch Aortenwurzel heißt. Anders als beim noncoronaren Sinus, gehen aus dem rechten und linken SOV die rechte bzw. linke Koronararterie ab. Der Bulbus verjüngt sich nach distal wieder und geht in die Aorta ascendens über. Als sinotubulärer Übergang, auf Englisch sinotubular Junction (STJ), wird nun die sanduhrförmig engste Stelle im Übergang bezeichnet.<sup>2,3</sup>

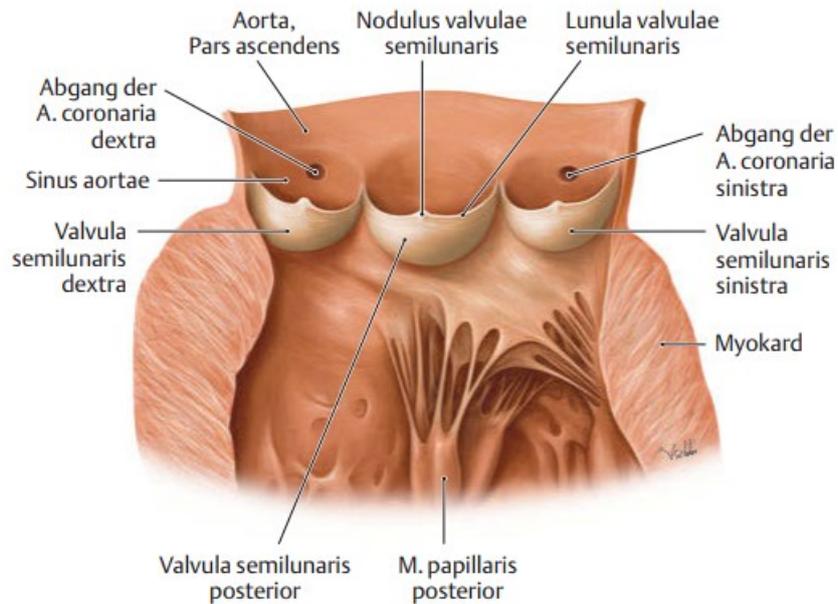


Abbildung 1: Die Aortenklappe (aufgeschnitten) in der Ansicht von ventral entnommen aus Michael Schünke et al.<sup>3</sup>

Physiologisch lässt die Aortenklappe nur die Blutstromrichtung von Ventrikel zu Aorta zu. Im Herzzyklus ist sie während der isovolumetrischen Anspannungsphase des Herzens geschlossen, bis der im linken Ventrikel herrschende Druck den diastolischen Druck (DBP) in der Aorta übersteigt. Hiernach öffnet sich die Aortenklappe. Der Blutdruck aber steigt so lange weiter an, bis der systolische Druck (SBP) erreicht ist. Daraufhin fällt der Druck im Ventrikel ab. Nach Unterschreiten des Aortendrucks schließt sich die Aortenklappe wieder. In der folgenden Diastole verringert sich in der Entspannungsphase der Druck im Ventrikel, wodurch sich die Mitralklappe öffnet und das linksventrikuläre Volumen wieder ansteigt.<sup>4</sup> Der Ventrikeldruck am Ende der Diastole wird linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) genannt.

## 4.2 Aortenklappenstenose

### 4.2.1 Definition, Prävalenz und Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS), häufig auch schlicht Aortenstenose genannt, ist eine Verengung der Aortenklappe unterschiedlicher Genese. Aufgrund immer weiter steigender Lebenserwartung vor allem in den westlichen Industrieländern wurde die

Zunahme von Herzklappenerkrankungen schon als die nächste kardiologische Epidemie beschrieben.<sup>5</sup>

Die AS ist dabei die häufigste dieser Herzklappenerkrankungen in Europa und Nordamerika. Zwischen 2 – 7 % aller Menschen, die älter als 65 Jahre sind, leiden darunter. Überwiegend tritt sie als kalzifizierende AS auf, wobei aber auch kongenitale Formen vorkommen. Die in Entwicklungsländern häufig vorkommende rheumatische AS, die Folge des rheumatischen Fiebers ist, ist in Europa dank breitem Antibiotikagebrauch eher selten geworden.<sup>6</sup>

Erworbene Herzklappenfehler sind meist Resultat chronischer Effekte. Häufig kommen bei diesen eine Kombination aus Stenose und Insuffizienz vor. Bei akuten Klappenentzündungen handelt es sich dagegen meist um Klappeninsuffizienzen, die im Rahmen einer Endokarditis mit Klappenperforation oder eines Herzinfarktes mit Papillarmuskelabriss zu beobachten sind.<sup>7</sup>

Im Folgenden soll vor allem auf die chronisch entstehende, degenerative Stenose der Aortenklappe eingegangen werden.

Die kalzifizierende AS hat ätiologisch viele Gemeinsamkeiten mit der Atherosklerose. Beide sind nicht rein altersabhängig, sondern Resultat dynamischer Prozesse von Entzündung, Fettanreicherung und Kalzifizierung. Risikofaktoren für beide Erkrankungen sind neben höheren Lebensalter Hypertension, Hyperlipidämie, Rauchen und Diabetes.<sup>8</sup>

Zu beachten ist, dass eine AS bei jüngeren Patientengruppen vielfach aus einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe resultiert, die mit 0,5 - 0,8 % den häufigsten angeborenen Herzfehler in der Bevölkerung darstellt.<sup>9</sup>

#### **4.2.2 Pathophysiologie und Symptomatik der Aortenklappenstenose**

Die physiologische Klappenöffnungsfläche (KÖF) der Aortenklappe beträgt zwischen 2,6 und 3,5 cm<sup>2</sup> und muss auf unter 1,5 cm<sup>2</sup> abfallen, um hämodynamisch wirksam zu sein. Von einer hochgradigen AS spricht man ab 1,0 cm<sup>2</sup>.

Pathophysiologisch kommt es durch die Stenose zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, woraus meist eine konzentrische Hypertrophie resultiert. Dadurch kann der linke Ventrikel vorläufig den erhöhten Widerstand überwinden und das Herzzeitvolumen aufrechterhalten. So kann auch eine schwere AS kompensiert werden und sich symptomlos präsentieren. Zu beachten ist hier allerdings die häufig unbewusste Schonung des Patienten, wodurch eine eventuell bestehende Belastungssymptomatik verschleiert sein kann.<sup>10</sup>

Während die systolische Ventrikelfunktion lange Zeit erhalten bleibt, kommt es vor allem zu einer diastolischen Dysfunktion, aus der schließlich eine Lungenstauung mit entsprechender Leistungsminderung und Dyspnoe resultiert, die das erste Kardinalsymptom der AS darstellt. Sie wird eingeteilt gemäß den New York Heart Association (NYHA)-Stadien, wobei sich NYHA I symptomlos präsentiert und NYHA IV mit Beschwerden in Ruhe einhergeht.<sup>11</sup>

Gleichzeitig führt die Linksherzhypertrophie zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens. Diese ist auch ohne relevante Koronarstenosen die Ursache des zweiten wichtigen Symptoms, der Angina Pectoris.<sup>10</sup>

Der Auslöser des dritten Hauptsymptoms – der Synkope – ist eine zerebrale Minderperfusion ausgelöst durch reduziertes HZV oder Fehlantwort von linksventrikulären Barorezeptoren.<sup>10</sup>

### **4.2.3 Diagnostik der Aortenklappenstenose**

In der aktuellen europäischen Leitlinie von 2021, die gemeinsam von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) publiziert wurde sowie in der von der American Heart Association (AHA) und dem American College of Cardiology (ACC) gemeinsam publizierten US-amerikanischen Leitlinie von 2020 werden die aktuell geltenden diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen beschrieben.<sup>12,13</sup>

Auskultation, Röntgenthorax und EKG können nach erfolgter Anamnese den Verdacht auf eine AS lenken. Die endgültige Diagnose wird allerdings meist durch eine transthorakale Echokardiografie (TTE), manchmal ergänzt durch eine transösophageale Echokardiografie (TEE) gestellt.<sup>10</sup>

Hierbei wird die Hämodynamik am besten beschrieben durch den mittleren transvalvulären Druckgradienten (Pmean), der den robustesten Parameter darstellt, die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (Vmax) und die KÖF. Weiterhin kann insbesondere bei unklaren Fällen das Schlagvolumen, der Kalzifikationsgrad, eine vorhandene linksventrikuläre Hypertrophie und der maximale transvalvuläre Druckgradient (Pmax) bestimmt werden. Darüber hinaus werden andere Aspekte wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die Klappenmorphologie, eine mögliche Dilatation von Vorhof oder Kammer sowie ein etwaiger erhöhter pulmonalarterieller Druck bestimmt. Außerdem wird geprüft, ob andere Klappenvitien vorliegen. Die Klassifizierung der AS erfolgt hierbei durch verschiedene Parameter und ist vereinfacht und nur für high-gradient Situation in Tabelle 1 dargestellt. Generell sollte die Untersuchung bei gut kontrolliertem Blutdruck erfolgen, um verfälschende hämodynamische Effekte einer erhöhten Nachlast zu vermeiden.<sup>12</sup>

*Tabelle 1: Empfehlungen Schweregradeinstufung der Aortenklappenstenose (AS) adaptiert nach Baumgartner et al.<sup>14</sup>*

	Aortenklappen- sklerose	Milde AS	Moderate AS	Schwere AS
<b>Vmax (m/s)</b>	≤ 2,5	2,6-2,9	3,0-4,0	≥ 4,0
<b>Pmean (mmHg)</b>	-	< 20	20-40	≥ 40
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	-	< 1,5	1,0-1,5	< 1,0
<b>KÖF/BSA (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	-	> 0,85	0,60-0,85	< 0,6

**AS = Aortenklappenstenose; Vmax = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit; Pmean = mittlerer transvalvulärer Druckgradient; KÖF = Klappenöffnungsfläche; KÖF/BSA = Klappenöffnungsfläche/Körperoberfläche;**

Zusätzlich zu den oben dargestellten echokardiografischen Parametern nehmen die US-amerikanischen Leitlinien von 2020 eine Stadieneinteilung vor unter Miteinbezug bestehender Symptomatik, der Klappenanatomie und der linksventrikulären Funktion. Diese reicht von Stadium A – unter Risiko –, über Stadium B, entsprechend einer progressiven AS, und Stadium C einer asymptomatischen schweren AS bis zum Stadium D einer symptomatischen und schweren AS. Letztes wird hierbei in drei Subtypen unterteilt. D1 gilt als „high-gradient“ AS. D2 entspricht einer low-flow, low-gradient AS mit reduzierter LVEF. Stadium D3 schließlich beschreibt eine low-gradient AS mit normaler LVEF bzw. eine paradoxe low-flow AS.<sup>13</sup> In der europäischen Leitlinie wird weiterhin noch die „normal-flow, low-gradient“ AS mit erhaltener EF unterschieden.

Dieser Typus geht meist mit einer moderaten AS einher.<sup>12</sup> Die genauen Klassifikationen der AS kann den aktuellen Leitlinien entnommen werden.<sup>12,13</sup>

Bei low-flow, low-gradient Konstellation mit reduzierter LVEF zeigt sich bei pathologischer AÖF ein relativ niedriger Pmean. Dieser kann zur Unterschätzung der Stenose führen.<sup>10</sup> Bei diesem Sondertyp der schweren AS, bei dem die Geschwindigkeit und der Druckgradient über der Klappe nicht stark erhöht ist, muss zur Diagnose besonders die KÖF herangezogen werden. Gleichzeitig kann jedoch auch die AÖF bei paradoxer low-flow AS falsch eingeschätzt werden aufgrund nicht vollständiger Öffnung der AÖF durch nicht ausreichende Öffnungskräfte. Eine Unterscheidung kann mittels Dobutamin-Stressechokardiografie getroffen werden. Weiterhin kann hierdurch festgestellt werden, ob eine kontraktile Reserve besteht.<sup>13,15</sup>

Die low-flow, low-gradient AS mit erhaltener LVEF bzw. die paradoxe low-flow AS tritt häufig auf bei hypertrophiertem linkem Ventrikel oder anderen Morbiditäten, die zu einem verringertem Schlagvolumen führen wie beispielsweise einem Mitralklappenvitium, einer TI, einem Septumdefekt oder anderen.<sup>12</sup> Vor diagnostischen Messungen soll eine Optimierung des Blutdrucks stattfinden.<sup>13</sup> Bei low-flow, low-gradient Konstellation mit erhaltener sowie auch mit reduzierter LVEF gibt eine kardiale Mehrschicht-Computertomografie (MSCT) durch Erfassung der Kalklast der Aortenklappe weitere Hinweise über Schweregrad und Prognose.<sup>12,13,16</sup>

Um scheinbar asymptomatische Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod und andere kardiale Ereignisse zu identifizieren, sind Belastungstests empfohlen. Die Belastungsechokardiografie kann neben dem bereits genannten insbesondere bei symptomlosen Patienten mit schwerer AS eingesetzt werden. Hier wird vor allem auf eine Erhöhung des Pmean oder eine Verringerung der LVEF geachtet. Die Untersuchung kann helfen, um Symptome zu demaskieren und, um eine Entscheidung bzgl. der Notwendigkeit und des Zeitpunktes eines Aortenklappenersatz (AKE) für dieses Patientenkollektiv mit schwerer AS zu treffen.<sup>12,13</sup> Ein Belastungstest soll nicht bei Patienten mit schwerer, symptomatischer AS durchgeführt werden, wenn eine high-gradient Situation besteht.<sup>13</sup>

Abbildung 2 zeigt einen echokardiografischen Algorithmus zur Diagnose einer schweren AS nach europäischer Leitlinie. Hauptkriterien sind auch hier Vmax, Pmean und die

AÖF. Darüber hinaus werden Schlagvolumenindex, Dobutamin-Stressechokardiografie und MSCT zur genaueren Klassifikation bei low-gradient Situation verwendet.<sup>12</sup>

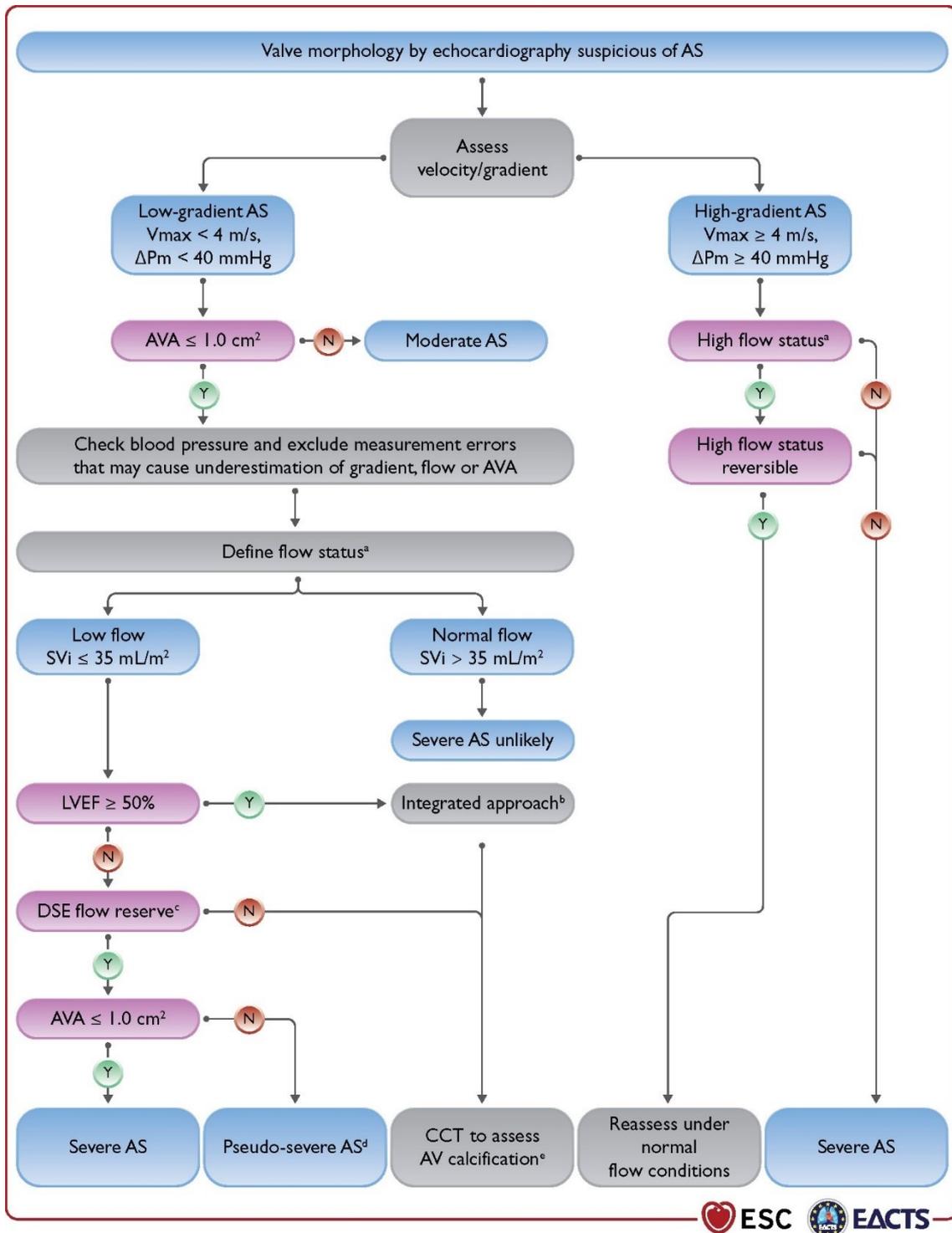


Abbildung 2: Echokardiografischer Algorithmus zur Diagnostik einer Aortenklappenstenose entnommen aus der ESC-Leitlinie.<sup>12</sup>

AS = Aortenklappenstenose; AV = Aortenklappe; AVA = Aortenöffnungsfläche; CT = Computertomografie;  $\Delta P_m$  = mittlerer transvalvulärer Druckgradient; DSE = Dobutamin Stressechokardiografie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SVi = Schlagvolumenindex;  $V_{max}$  = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit.

Darüber hinaus kann ein TEE insbesondere bei schlechter Schallqualität durchgeführt werden. Hierbei kann die AÖF planimetrisch erhoben werden.<sup>17</sup> Zusätzlich kann es weitere Informationen über begleitende Mitralklappenvitien geben.<sup>12,18</sup>

Das MSCT stellt gut die Anatomie von Annulus, Aortenbulbus, Aortenklappe mit Koronarabgängen, der Kalkverteilung und dem möglichen Zugangsweg für eine Intervention dar. Die Quantifizierung der Klappenkalzifikation kann den Krankheitsprogress und die Wahrscheinlichkeit für klinische Ereignisse vorhersagen.<sup>19</sup> Weiterhin kann die Untersuchung bei low-flow, low-gradient Situation mit normaler oder reduzierter LVEF benutzt werden, um den Schweregrad festzustellen.<sup>12,13</sup> Das MSCT ist – im Gegensatz etwa zum TEE – relativ untersucherunabhängig und ist auch dem kardialen MRT aufgrund der besseren Darstellung von Kalzifikationen und der inneren Gefäßräume überlegen.<sup>17</sup> Es ist weiterhin die Methode der Wahl zur definitiven Therapieplanung der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI).<sup>12</sup>

Ein kardiales MRT kann Informationen zu einer myokardialen Fibrose geben. Weiterhin ist in 9 - 15 % der Fälle eine Amyloidose mit einer AS vergesellschaftet.<sup>20</sup> Beides hat eine reduzierte Langzeitprognose zur Folge.<sup>12</sup>

Lediglich bei unklaren bzw. widersprüchlichen Befunden kann auch ein invasiver Linksherzkatheter Aufschluss über Pmax und Pmean sowie über die KÖF geben. Eine Koronarangiografie mit ggf. revaskularisierender Therapie wird jedoch regelhaft vor TAVI oder chirurgischem Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement (SAVR)) durchgeführt.<sup>10,12</sup>

Laborchemisch können die natriuretischen Peptide als Zeichen der kardialen Dekompensation Hinweise geben für den optimalen Zeitpunkt einer Intervention. Bei Patienten für deren Symptome mehrere erklärenden Grunderkrankungen infrage kommen, können ggf. Rückschlüsse auf die maßgebende Ursache gezogen werden.<sup>12</sup>

#### 4.2.4 Natürlicher Verlauf und Therapie der Aortenklappenstenose

Die kalzifizierende AS ist ein chronisch progressiver Prozess. Hierbei gibt es eine lange, jedoch individuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Latenzphase, in der der Patient asymptomatisch verbleibt.<sup>6</sup> Der plötzliche Herztod, der sehr häufig bei symptomatischen Patienten auftritt, kommt bei asymptomatischen Patienten eher selten vor und liegt selbst bei Vorliegen einer hochgradigen AS bei unter einem Prozent pro Jahr.<sup>6</sup> Dennoch treten bei den meisten der asymptomatischen Patienten mit diagnostizierter hämodynamisch relevanter AS innerhalb von fünf Jahren Symptome auf.<sup>6,21</sup> Passiert dies, erhöht sich die Mortalität drastisch. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei weniger als 30 % beim symptomatischen Patienten mit hochgradiger AS.<sup>21</sup> Dieser Verlauf beim unbehandelten, erwachsenen Patienten wurde bereits 1967 von Ross und Braunwald entdeckt. Weiterhin zeigten sich auch unterschiedliche Überlebenskurven je nach gezeigtem Symptom mit besserer Prognose bei Angina pectoris und schlechterer bei Synkope oder sogar kardialer Dekompensation siehe Abbildung 3.<sup>22</sup>

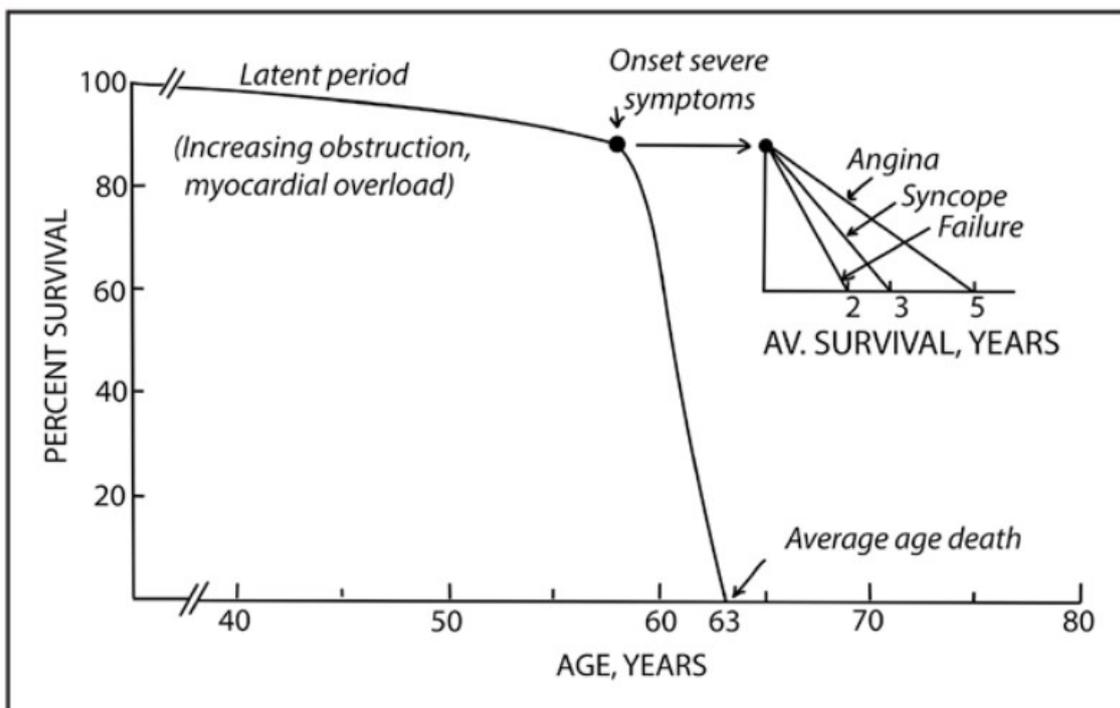


Abbildung 3: Aortenklappenstenose bei erwachsenen Patienten. Durchschnittlicher Krankheitsverlauf nach Ross und Braunwald.<sup>22,23</sup>

Aus den beschriebenen Gründen ist eine auftretende Symptomatik bei schwerer AS prognostisch ungünstig und führt fast immer zur Indikation einer definitiven Therapie der AS.<sup>17,24,25</sup>

Weitere Indikationen werden beschrieben in der aktuellen europäischen und der US-amerikanischen Leitlinie. Beide geben auf Basis von verschiedenen Empfehlungsklassen (class of recommendation (COR)) und Evidenzleveln (level of evidence (LOE)) diagnostische und therapeutische Empfehlungen, die neben dem Grad der AS und dem Vorhandensein von Symptomen noch andere Faktoren wie die LVEF, das Operationsrisiko, die Progression der AS, die Notwendigkeit weiterer herzchirurgischer Eingriffe und andere berücksichtigen.<sup>12,13</sup>

Es ist zu beachten, dass es sich hierbei immer um die Indikation für einen AKE handelt. Eine medikamentöse Therapie kann die Aortenklappenstenose nicht ursächlich beheben und kommt nur supportiv zur Therapie von Begleiterkrankungen wie einer arteriellen Hypertonie zum Einsatz, die eine sehr häufige Komorbidität darstellt.<sup>12</sup> Auch Statine haben keinen Effekt auf die Progression der AS, wobei natürlich eine Indikation für diese bestehen kann, um das atherosklerotische Risiko zu minimieren.<sup>26</sup> Bei Inoperabilität und Zeichen von Herzinsuffizienz sollte diese nach aktuellen Leitlinien therapiert werden.<sup>27</sup>

Ebenso wird die Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe, auch Balloon Aortic Valvuloplasty (BAV) genannt, nicht standardmäßig angewandt. Sie kann erwogen werden in Notfallsituationen als Brücke zum definitiven AKE sowie im palliativen Rahmen. Das Verfahren, in dem interventionell über einen arteriellen Katheter eingeführten Ballon die stenosierte Aortenklappe aufgesprengt wird, hat bei relativ hoher Komplikationsrate meist nur einen temporären Effekt.<sup>28</sup>

Um die AS ursächlich zu behandeln und den Patienten definitiv zu versorgen ist ein AKE erforderlich, der entweder chirurgisch oder interventionell erfolgen kann. Im Folgenden sollen beide Therapieverfahren dargestellt werden.

## 4.3 Therapieverfahren

### 4.3.1 Indikation zum Aortenklappenersatz

Laut europäischen und US-amerikanischen Leitlinien von 2021 bzw. 2020 besteht für symptomatische Patienten mit schwerer AS eine COR I-Indikation zum AKE, wenn eine high-gradient Situation vorliegt ( $P_{\text{mean}} \geq 40$  mmHg oder  $V_{\text{max}} \geq 40$  m/s) sowie für Patienten mit einer schweren low-flow, low-gradient AS bei reduzierter LVEF ( $< 50$  %) mit Flussreserve.<sup>12,13</sup>

Auf COR IIa-Niveau kann ein AKE erwogen werden bei symptomatischen Patienten mit einer schweren low-flow, low-gradient AS mit normaler LVEF sowie bei Patienten mit einer schweren low-flow, low-gradient AS mit reduzierter LVEF ohne Flussreserve.<sup>12</sup> In der US-amerikanischen Leitlinie gibt es eine COR I Empfehlung zum AKE bei symptomatischen low-flow, low-gradient AS bei normaler LVEF.<sup>13</sup>

Nicht therapiert werden sollten Patienten mit schlechter Prognose, deren Überlebenschancen auch nach TAVI kleiner als ein Jahr ist und deren Lebensqualität durch die Therapie vermutlich nicht verbessert wird (COR III).<sup>12</sup>

Für asymptotische Patienten mit schwerer AS besteht eine COR I-Indikation zur Therapie nur dann, wenn – bei Ausschluss anderer Ursachen – die LVEF niedriger als 50 % (bzw. COR IIa bei LVEF  $< 55$  %) ist, bzw. wenn sich in Belastungstests Symptome zeigen, die auf die AS zurückgeführt werden können (COR I<sup>12</sup> bzw. COR IIa<sup>13</sup>).

Zudem kann ein AKE erwogen werden bei asymptotischen Patienten mit schwerer AS, die in Belastungstests einen Blutdruckabfall zeigen von mehr als 20 mmHg<sup>12</sup> bzw. 10 mmHg<sup>13</sup> (COR IIa).

Auch kann ein AKE bei asymptotischen Patienten und einer LVEF von größer als 55 % erwogen werden, wenn eine sehr schwere AS vorliegt ( $P_{\text{mean}} \geq 60$  mmHg oder  $V_{\text{max}} \geq 5$  m/s), wenn eine schwere Verkalkung in Kombination mit einem schnellen Progress von  $V_{\text{max}}$  von  $\geq 0,3$  m/s pro Jahr vorhanden ist, oder, wenn dreifach erhöhte alters- und geschlechtsadaptierte Messungen des B-natriuretischen Peptids (BNP) bestehen ohne andere Erklärung (alle COR IIa).<sup>12,13</sup>

Zuletzt sollte bei Patienten mit schwerer AS ein SAVR erfolgen, wenn diese aus anderen Gründen an der Aorta ascendens oder an einer anderen Herzklappe operiert werden oder eine Koronararterien-Bypass-OP erhalten (COR I). Bei Patienten mit mittelgradiger AS in dieser Konstellation kann ein SAVR erwogen werden (COR IIa).<sup>12,13</sup>

#### **4.3.2 Risikoscores und separate Risikofaktoren**

Wenn ein Klappenersatz in Betracht gezogen wird, soll ein multidisziplinäres Heartteam, bestehend aus Herzchirurgen, interventionellen Kardiologen und Anästhesisten, entscheiden, ob die Indikation besteht und, ob eine Empfehlung für einen offenen chirurgischen oder einen interventionellen AKE ausgesprochen werden soll.<sup>24</sup> Hierbei soll auch das individuelle Risiko des Patienten berücksichtigt werden, ermittelt durch einen spezifischen chirurgischen oder interventionellen Risikoscore (COR I). Auf Basis der Empfehlungen des Heartteams soll in einem shared decision-making Prozess mit dem Patienten unter Anbetracht der Vor- und Nachteile von Prothesentyp und Zugangsweg die patientenspezifischen Bedürfnisse, Präferenzen und Werte einbezogen werden.<sup>13</sup>

Aufschluss über das Operationsrisiko geben neben anderen Scores der European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) II und der Score der surgical thoracic society (STS), die verschiedene nachgewiesene Mortalitätsprädiktoren zusammenfassen, gewichten und so eine Annäherung an die 30-Tagemortalität in Prozent angeben. Beide Tools wurden entwickelt mit und für eine Standardpopulation für chirurgische Patienten. Entsprechend ist ihre Aussagekraft nicht optimiert für TAVIs.<sup>29</sup>

Der EuroSCORE II<sup>30</sup> ist aus dem EuroSCORE hervorgegangen, der 1999 entwickelt und mit dem logistischen EuroSCORE 2003 aktualisiert wurde.<sup>31,32</sup> Der EuroSCORE II wiederum wurde 2010 an 22.381 kardiochirurgischen Patienten in 43 Ländern modelliert.<sup>33</sup>

Der STS-Score ist ein webbasiertes Tool<sup>34</sup>, das in US-amerikanischen Kliniken das Standardtool zur Risikostratifizierung darstellt. Es wird anders als EuroSCORE II regelmäßig geupdated und hat als Grundlage keine Open Source Software.<sup>35,36</sup>

Beide Scores haben eine gute Diskriminierung von niedrig und hohem Risikoprofil und eine gute Kalibrierung für die Vorhersage des postoperativen Outcomes bei kardiochirurgischen Patienten. Letzteres wird gemessen an der Kongruenz von

erwartetem und beobachtetem Outcome.<sup>12,33</sup> Es gibt Hinweise dafür, dass die Mortalität bei TAVI bei beiden Scores für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko überschätzt wird.<sup>33</sup>

Es ist jedoch zu beachten, dass einige anerkannte Risikofaktoren nicht Teil der Scores sind und separat berücksichtigt werden müssen. Hierzu zählen insbesondere eine bestehende Frailty (Gebrechlichkeit), weiterhin das Vorhandensein einer Porzellanaorta, eine vorangegangene Bestrahlung des Mediastinums, gewisse anatomische Gegebenheiten und andere Faktoren.<sup>12,29</sup> Generell unterscheidet man zwischen geringem, mittlerem und hohem Operationsrisiko. Relevant ist hierbei das mit den Scores errechnete vorhergesagte Mortalitätsrisiko. Die Cut-offs in aktuellen Studien für den STS-Score liegen bei 0 – 4 % für geringes, 4 – 10 % für mittleres und > 10 % für hohes Risiko.<sup>29,33</sup>

#### **4.3.3 Auswahl des Therapieverfahrens**

Besteht die Indikation für einen AKE, soll nach aktuellen Leitlinien in einem Herzklappenzentrum ein Heartteam anhand klinischer, anatomischer und prozeduraler Kriterien sowie dem individuellen Patientenrisiko eine Empfehlung zugunsten von TAVI oder SAVR geben. Diese Empfehlung soll mit dem Patienten besprochen werden, sodass es diesem ermöglicht wird, eine informierte Therapieentscheidung zu treffen (COR I).<sup>12</sup>

Generell ist die SAVR empfohlen für jüngere Patienten mit niedrigem Risikoprofil (< 75 Jahre, STS/EuroSCORE II < 4 % nach ESC//EACTS; < 65 Jahre bzw. Lebenserwartung > 20 Jahre nach ACC/AHA) oder Patienten, die operabel sind, für die eine TAVI allerdings nicht möglich ist (COR I).<sup>12,13</sup>

Eine TAVI soll älteren Patienten oder solchen mit einem hohen operativen Risiko angeboten werden ( $\geq$  75 Jahre, STS/EuroSCORE II > 8 % nach ESC/EACTS; > 80 Jahre bzw. Lebenserwartung < 10 Jahre nach ACC/AHA) Weiterhin soll sie Patienten angeboten werden, für die eine Operation nicht geeignet ist (alle COR I).<sup>12,13</sup>

Für Patienten, die hierdurch nicht abgedeckt sind, ist sowohl eine Versorgung mit TAVI als auch mit SAVR möglich. Es soll eine individuelle, an die klinische, anatomische und prozedurale Situation angepasste Empfehlung ausgesprochen werden.<sup>12,13</sup>

Nach US-amerikanischer Leitlinie soll bei asymptomatischen Patienten, deren Indikation zur AKE aus der sehr schweren AS, der schnellen Progression oder dem erhöhten BNP hervorgeht, SAVR gegenüber TAVI vorgezogen werden.<sup>13</sup>

Abbildung 4 zeigt eine Übersicht über die besprochenen Kriterien zur Therapieempfehlung für TAVI bzw. SAVR nach der Leitlinie der ESC/EACTS.<sup>12</sup>

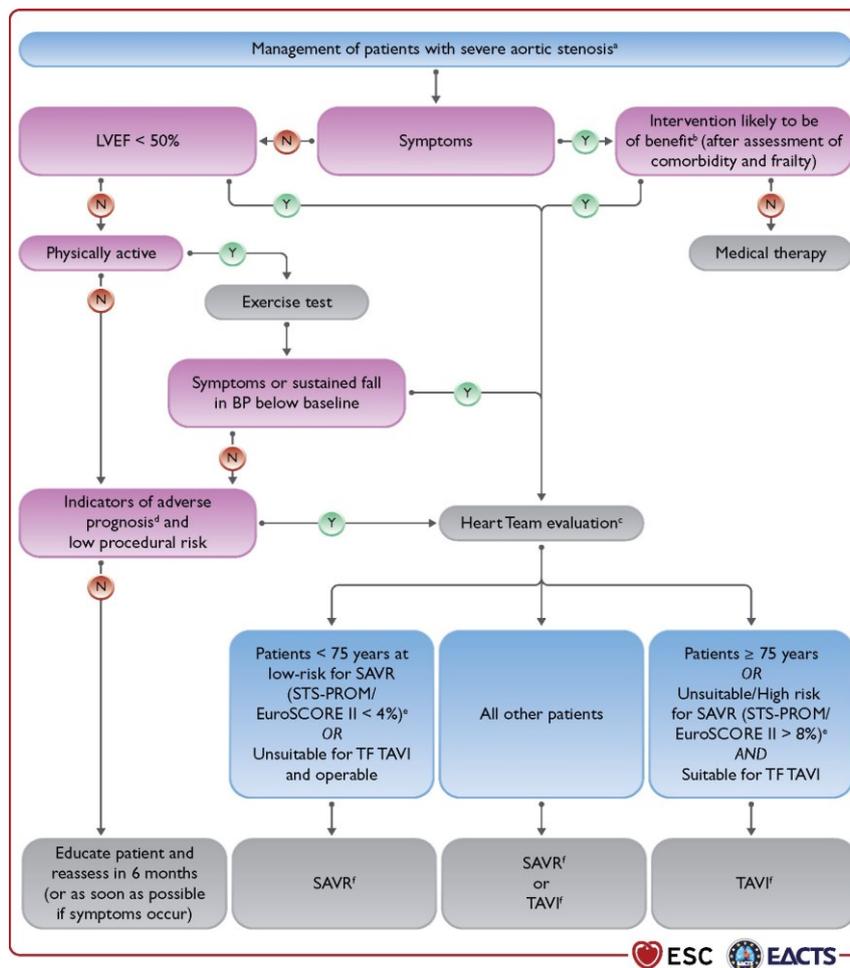


Abbildung 4: Management von Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nach der Leitlinie der ESC/EACTS von 2021.<sup>12</sup>

BP = Blutdruck; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality; TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation; TF = transfemorale.

Falls sowohl TAVI als auch SAVR mögliche Therapieoptionen sind, sprechen ein höheres Risiko, ein höheres Alter, bereits zuvor stattgefundenere kardiologische

Operationen und ein bestehende schwere Frailty für eine TAVI. Eine komorbide Endokarditis legt eine Versorgung mittels SAVR nahe.

An anatomischen Gesichtspunkten spricht für eine TAVI die Möglichkeit eines transfemoralen Zugangs, Zustand nach (Z.n.) Radiatio im Bereich des Thorax, eine Porzellanaorta, eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen schweren Patienten-Prothesen-Mismatch und eine Thoraxdeformation bzw. Skoliose. Für eine SAVR spricht eine Annulusgröße, die nicht durch eine TAVI versorgt werden kann, eine bikuspidale Aortenklappe, eine für TAVI ungünstige Klappenanatomie (etwa bei bestehendem hohem Risiko für eine Obstruktion der Koronarien oder bei einer hochgradigen Taschen- bzw. LVOT-Verkalkung) oder ein Aorten- oder Ventrikelthrombus.<sup>12</sup> Weitere Gesichtspunkte auch in Hinblick auf die Bevorzugung einer palliativen Therapie können den US-amerikanischen Leitlinien entnommen werden.<sup>13</sup>

Die Notwendigkeit zusätzlicher kardiochirurgischer Eingriffe am Herzen oder der Aorta ascendens suggeriert eine SAVR als definitive Therapie.<sup>12,13</sup>

Insbesondere sollte auch Wert auf die Beziehung zwischen Haltbarkeit der Prothese und der erwarteten Lebenserwartung gelegt werden.<sup>12,13</sup> Das Alter ist lediglich ein Surrogatparameter für die Lebenserwartung. Weitere Einflüsse hierauf haben eine bestehende Frailty, das Geschlecht sowie Komorbiditäten des Patienten. Die Haltbarkeit von chirurgischen Prothesen von mehr als zehn Jahren ist gut belegt. Für TAVI-Patienten gibt es Studien, die die Haltbarkeit auf bis zu acht Jahren bei hohem und mittlerem Risikoprofil zeigen. Bei niedrigem Risikoprofil existieren derzeit nur Studien mit einem Follow-up von zwei Jahren (Stand 2021).<sup>12</sup>

#### **4.3.4 Konventioneller chirurgischer Aortenklappenersatz**

Im Rahmen des SAVR wird sich mittels vollständiger oder partieller Sternotomie Zugang zum Herzen verschafft. Mithilfe einer Herz-Lungen-Maschine kann unter kardioplegischem Herzstillstand gearbeitet werden. Die Aorta ascendens wird quer eröffnet und die Taschen der Aortenklappen vom Annulus entfernt. Zumeist sind hier ausgedehnte Kalzifikationen nachweisbar, die vollständig debridiert werden müssen. Im Anschluss kann die Aortenklappenprothese eingesetzt werden.<sup>37</sup> Hierbei unterscheidet man zwischen mechanischen und biologischen Prothesen. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass

die mechanischen Prothesen eine wesentlich höhere Lebensdauer haben, dafür aber nach OP zeitlebens eine Antikoagulation vonnöten ist, weshalb sie vorteilhaft sind für Patienten, die jünger als 50 Jahre sind.<sup>38</sup> Patienten mit biologischen Prothesen bedürfen keiner Antikoagulation. Dafür haben diese Prothesen eine nur beschränkte Lebenszeit und müssen ggf. in einer Zweitoperation erneuert werden. Diese sind für Patienten empfohlen, bei denen eine Antikoagulation kontraindiziert, nicht einstellbar bzw. nicht erwünscht ist sowie sinnvoll für Patienten, die älter als 70 sind. Insbesondere bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahren sollte eine auf die individuellen Lebensumstände angepasste gemeinsame Entscheidung getroffen werden.<sup>24,25,38</sup> Weitere Indikationen und Empfehlungen bzgl. der Entscheidung zwischen mechanischer und biologischer Prothese kann den Leitlinien der ACC/AHA entnommen werden.<sup>13</sup>

Das SAVR behebt also die AS ursächlich. Die gute Studienlage der seit Jahrzehnten erprobten Operation mit nur geringer Mortalität und guten Langzeitresultat ist der Grund, warum es nach wie vor empfohlen ist in der Versorgung der schweren AS bei verhältnismäßig jungen Patienten mit Niedrigrisikokonstellation.<sup>12,13,39</sup>

## **4.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

### **4.4.1 Prinzip**

Das grundlegende Prinzip einer TAVI ist es, die stenosierte und meist verkalkte Aortenklappe minimalinvasiv mittels Katheter zu erreichen und zu ersetzen. Hierzu wird meist die A. femoralis punktiert und der Katheter transarteriell retrograd über das arterielle System bis zur Aortenklappe geführt. Vor der Implantation wird die native und verengte Klappe mittels BAV dilatiert. Die Klappenprothese ist immer biologischer Natur und entweder bovinen oder porzinen Ursprungs. Sie wird in einem stentähnlichen Rahmen komprimiert und über einen Katheter auf die Position der alten Aortenklappe geschoben. Die Prothese ist nun entweder selbstexpandierend oder wird mittels Ballon aktiv expandiert. Die alte Aortenklappe verbleibt also an Ort und Stelle und wird nur an die Aortenwand verdrängt. Eine Annahrt der Prothese wie beim SAVR findet nicht statt.<sup>40</sup>

Für die genaue Prozedur sei auf Kapitel 4.4.4 verwiesen.

#### **4.4.2 Geschichte der Transkatheter-Aortenklappenimplantation und wichtige Studien**

Historisch wurden die ersten interventionellen Herzklappeneingriffe schon in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts durchgeführt. So wurden 1982 bzw. 1984 die ersten BAVs von Pulmonal- bzw. Mitralklappe beschrieben.<sup>41,42</sup> Den beiden mit guten Langzeitergebnissen verbundenen Prozeduren stand die 1986 erstmalig durchgeführte BAV gegenüber, die mit einer hohen Restenosierungsrate einherging.<sup>28,43</sup> Hieraus ergab sich, dass sich die Forschung intensiver der Entwicklung einer perkutan einsetzbaren Herzklappenprothese widmete. Diese wurde zuerst 2000 von Bonhoeffer et al. im Rahmen einer künstlichen Pulmonalklappenprothese realisiert.<sup>44</sup> Im Jahre 2002 gelang es nun Cribier et al. die erste interventionelle Aortenklappenimplantation durchzuführen, zunächst noch mit einem anterograden, transeptalen Zugangsweg.<sup>45</sup>

Hiernach erfolgte viel Forschung auf dem Gebiet und die Entwicklung von kleineren Kathetern, neuen Prothesen und anderen Zugangswegen wurde vorangetrieben.<sup>46</sup> Dabei ist insbesondere der 2005 erstmalig von Webb et al. durchgeführte transfemorale Zugang zu erwähnen.<sup>47</sup>

Es folgten stufenweise Studien, mit denen die Indikation zur TAVI schrittweise erweitert wurde von zu Beginn für lediglich als inoperabel eingeschätzte Patienten zu letztlich auch niedrigeren Risikobereichen. Eine Übersicht über wichtige Studien wird in Tabelle 2 gezeigt.

Den Beginn der Entwicklung legte die Placement of AoRtic TraNscathetER Valves (PARTNER)-Studie, die 2010 (PARTNER 1B), bzw. 2011 (PARTNER 1A) publiziert wurden. Hierbei wurden zwei Kohorten unterteilt. In Kohorte B wurden Patienten, die als nicht operabel eingestuft wurden, randomisiert in zwei Gruppen, die entweder die damalige Standardtherapie bestehend aus medikamentöser Therapie und ggf. BAV erhielten oder eine ballonexpandierbare TAVI vom Typ Sapien. Es zeigte sich, dass trotz des erhöhten Risikos für einen Schlaganfall und vaskuläre Komplikationen die TAVI-Intervention überlegen ist in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Rehospitalisierungsrate und kardiologische Symptome.<sup>48</sup>

In Kohorte A wurden folgend Hochrisikopatienten verglichen, die entweder eine chirurgische AKE erhielten oder aber einer TAVI unterzogen wurden, mit dem Ergebnis

einer Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber einem SAVR in Bezug auf Einjahresmortalität bei jedoch Unterschieden in den jeweiligen periprozeduralen Risiken.<sup>49,50</sup>

Parallel hierzu zeigten sich ähnliche Ergebnisse für selbstexpandierende Prothesen. Hier ist der CoreValve US Pivotal Trial mit Extremrisiko- und Hochrisikokohorte von 2014 zu nennen. In der Extremrisikokohorte zeigte sich, dass das Einsetzen einer selbstexpandierenden CoreValve™-Prothese bei Patienten mit prohibitiven Risiko der medikamentösen Therapie überlegen ist in Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt Mortalität und größerer Schlaganfall nach einem Jahr.<sup>51</sup> In der Hochrisikokohorte zeigte sich sogar eine Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtmortalität nach einem Jahr.<sup>52,53</sup>

Mit dem Ziel der Indikationserweiterung der TAVI für Patienten mit intermediärem Risiko wurde die PARTNER 2a-Studie für ballonexpandierbare und die Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation (SURTAVI)-Studie für selbstexpandierende TAVIs durchgeführt.

In der PARTNER 2a-Studie zeigte sich für die Sapien XT Gleichwertigkeit zwischen TAVI und SAVR in Bezug auf den primären Endpunkt der Gesamtmortalität bzw. eines behindernden Schlaganfalls. Für transfemorale TAVIs (TF-TAVI) zeigte sich sogar eine Überlegenheit diesbezüglich.<sup>54</sup>

In der SURTAVI-Studie zeigte sich für die CoreValve™- und Evolut R™-Prothese eine Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf ein SAVR bei intermediärem Operationsrisiko. Auch hier zeigte sich wie schon zuvor in anderen Studien ein unterschiedliches Muster an Komplikationen mit höherem Risiko für ein akutes Nierenversagen, ein neues Vorhofflimmern und transfusionspflichtige Blutungen bei SAVR und dem gegenüber gestellt, eine höhere Rate an paravalvulären Leckagen (PVL) und Schrittmacherimplantationen nach TAVI.<sup>55</sup>

Studien mit dem Ziel zur Indikationserweiterung der TAVI für Patienten mit niedrigem Risiko waren schließlich die PARTNER 3-Studie und die Low Risk Evolut-Studie.

In der PARTNER 3-Studie konnte für die ballonexpandierbare Sapien 3™ gezeigt werden, dass für Niedrigrisikopatienten nach TAVI signifikant seltener der

zusammengesetzte Endpunkt aus Gesamtmortalität nach einem Jahr, Schlaganfall oder Rehospitalisierung erreicht wird als nach SAVR. Weiterhin zeigte sich eine Überlegenheit in Bezug auf Gesamtmortalität nach einem Jahr, Schlaganfall, neues Vorhofflimmern und Lebensqualität nach 30 Tagen. Es zeigten sich keine Unterschiede für größere Gefäßkomplikationen, Schrittmacherimplantationen oder mehr-als-milde PVL.<sup>56</sup>

Die stufenweise erfolgte Indikationserweiterung in den Studien wurde begleitet und ermöglicht durch die ständige Weiterentwicklung der Prothesen mit zum Beispiel kleineren Kathetern, Verbesserung der Delivery-Systeme, neuen Features wie der Möglichkeit der Reposition der Prothese oder äußeren Umhüllungen zur Reduktion einer PVL.<sup>57</sup>

*Tabelle 2: Größere randomisierte klinische Studien für Transkatheter-Aortenklappenersatz nach Mas-Peiro et al.<sup>57</sup>*

Clinical trial	Publication year	Surgical risk	Type of valve	Number of patients	Main result
PARTNER 1B (23)	2010	Inoperable/extreme risk	Balloon-expandable (SAPIEN)	358	TAVR better than medical therapy
CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial (24)	2014	Extreme risk	Self-expandable (CoreValve)	506	TAVR better than medical therapy
PARTNER 1A (25)	2011	High risk	Balloon-expandable (SAPIEN)	699	TAVR similar to SAVR
U.S. CoreValve High Risk Pivotal Study (26)	2014	High risk	Self-expandable (CoreValve)	795	TAVR better than SAVR
PARTNER 2A (27)	2016	Intermediate risk	Balloon-expandable (Sapien XT)	2,032	TAVR similar to SAVR
SURTAVI (28)	2017	Intermediate risk	Self-expandable (CoreValve and Evolut R)	1,746	TAVR similar to SAVR
NOTION (29)	2015	All comers (81,8% low risk)	Self-expandable (CoreValve)	280	TAVR similar to SAVR
PARTNER 3 (30)	2019	Low risk	Balloon-expandable (Sapien 3)	1,000	TAVR better than SAVR
Low Risk Evolut (31)	2019	Low risk	Self-expandable (CoreValve, Evolut R, or Evolut PRO)	1,468	TAVR similar to SAVR

Die aktuellen von 2021 bzw. 2020 stammenden europäischen und US-amerikanischen Leitlinien haben hier die neuesten Studien aufgegriffen. Im Gegensatz zu den alten Leitlinien von 2017, in denen der uneingeschränkte Einsatz der TAVI nur bei inoperablen oder Hochrisikopatienten (COR I) empfohlen wurde, wird in der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie das SAVR nur noch uneingeschränkt auf COR I-Niveau empfohlen bei Patienten, die jünger als 65 sind bzw. deren Lebenserwartung größer als zwanzig Jahre ist (siehe Kapitel 4.3.1).<sup>13,17,24,25</sup>

#### 4.4.3 Technische Angaben und Hersteller

Es gibt derzeit eine Reihe verschiedener Transkatheter-Herzklappen (THV) von verschiedenen Herstellern. Die ersten Prothesen waren ballonexpandierbare, die sich von zuvor genutzten Stents abgeleitet haben. Die Technologie wurde von Edwards Lifesciences mit ihrer Sapienreihe (Sapien, Sapien XT, Sapien 3, Sapien 3 Ultra) weiterentwickelt. Das Endokard ist bovinen Ursprungs. Der Rahmen besteht aus einer Cobalt-Chrom-Legierung.<sup>58</sup>

In eine andere Richtung ging einige Jahre später die Firma Medtronic. Diese benutzte selbstexpandierende Klappenprothesen, deren Rahmen aus Nitinol gefertigt sind, einer Nickel-Titan-Legierung, die bei niedrigen Temperaturen schrumpft und bei Körpertemperatur expandiert. Das verwendete Perikard ist porzinen Ursprungs. Entsprechende Modelle sind die Core Valve, Evolut R und Evolut Pro.<sup>58</sup>

Für die vorliegende Arbeit sind weiterhin die selbstexpandierende Portico™ der Firma Abbott Vascular und die Symetis Acurate™ der Firma Boston Scientific relevant. Beide sind selbstexpandierend und haben einen Nitinolgerüst. Während die Portico™ vorwiegend bovin ist, ist das biologische Material der Symetis Acurate™ porzin.<sup>58</sup>

Die Auswahl des Prothesentyps richtet sich nach einer Vielzahl an verschiedenen Faktoren wie etwa der Annulusgröße, dem Abstand zu den Koronarostien, der Verkalkung, dem Vorhandensein einer bikuspiden Klappe, der Aorten Anatomie, dem Zugangsweg, nicht zuletzt der Erfahrung des Interventionalisten und anderen.<sup>58</sup>



Abbildung 5: Prothesentypen, die in dieser Arbeit verwendet wurden in Anlehnung an Renker und Kim.<sup>58</sup> Von links nach rechts: Sapien 3™ (Edwards Lifesciences), Evolut R™ (Medtronic), Symetis Acurate™ (Boston Scientific), Portico™ (Abbot Vascular).

#### 4.4.4 Prozedur

Jeder Patient erhält vor der Intervention ein MSCT mit Kontrastmittel. Dieses wird genutzt, um den Annulus auszumessen und so die richtige Prothesengröße festzulegen. Außerdem wird die Gefäßanatomie evaluiert, um den bestmöglichen Zugangsweg zu bestimmen und das Risiko für Gefäßkomplikationen zu verringern. Auch die Lage der Koronarostien ist relevant, um Obstruktionen während der und durch die Intervention zu vermeiden.<sup>40</sup> Der Standardzugang für die TAVI ist transfemoral. Hier wird ein Katheter retrograd durch die A. femoralis, entlang der Aorta mit Aortenbogen geführt, die Aortenklappe überwunden und so der linke Ventrikel erreicht. Zumeist ist dies ohne Intubationsnarkose, nur mit lokaler Anästhesie möglich. Andere heute kaum noch durchgeführte Zugänge sind der transapikale, bei dem mittels Minithorakotomie die Herzspitze punktiert wird und so anterograd die Aortenklappe erreicht wird. Weitere mögliche Zugangswege sind von subclavikulär, von transaortal sowie von transaxillär. Diese können in Erwägung gezogen werden bei schlechtem femoralem Zugangsweg, zum Beispiel aufgrund von schwerwiegenden peripheren Gefäßkalzifikationen oder ausgeprägter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).<sup>59</sup>

Bei der TF-TAVI wird unter sonografischer Kontrolle mit Seldinger Technik die A. femoralis punktiert, dilatiert und eine Schleuse eingeführt.<sup>60</sup> Bei stark verkalkter Aortenklappe ist, bevor man die Prothese einsetzen kann, eine BAV vonnöten. Nun wird

die Prothese unter Durchleuchtung richtig positioniert und danach entfaltet. Sowohl während der Expansion der neuen Herzklappenprothese als auch während der BAV wird die Herzfrequenz durch rapid pacing auf 160-220 Schläge pro Minute erhöht. Hierdurch wird das Schlagvolumen kurzzeitig wesentlich verkleinert, um eine Dislokation von Prothese bzw. Ballon oder eine Ruptur des Annulus zu verhindern. Alternativ kann auch Adenosin gegeben werden, um eine kurzzeitige Asystolie zu erzeugen. Das rapid pacing benötigt einen temporären Schrittmacher, der über die Vena femoralis in den rechten Ventrikel eingeschwenkt wird.<sup>40</sup>

Im Anschluss an die Implantation wird das Ergebnis durch eine Angiografie geprüft. Hier wird vor allem auf die Position der neuen Aortenklappenprothese geachtet und auf ein Vorhandensein und den Grad einer Aortenklappeninsuffizienz (AI). Bei TAVI tritt häufig eine PVL auf, die eine Sonderform der AI darstellt, bei der das Blut nicht zentral durch die Klappe in den Ventrikel zurückströmt, sondern zwischen Prothesenrand und Aorta seitlich vorbeifließt. Dieses kann unter anderem deshalb auftreten, da anders als beim SAVR kein Débridement der kalzifizierten nativen Aortenklappe vorgenommen wird und die Prothese nicht angenäht ist. Die verbliebenen verkalkten Klappenanteile können nun eine vollumfängliche und symmetrische Prothesenexpansion verhindern. Deshalb wird nach Implantation der Klappenprothese sowohl durch Aortografie als auch durch ein hämodynamisches Assessment in Form von Druckmessungen in Aorta und linkem Ventrikel das Vorhandensein einer AI bzw. PVL ermittelt.<sup>61</sup> Die Prothese kann in diesem Fall durch eine „Nachdilatation“ geweitet werden. Dies ist ein effektives Mittel zur Reduzierung der PVL, geht jedoch auch mit Risiken einher wie cerebrovaskulären Embolien, Störungen am Erregungsweiterleitungssystem, Rupturen oder Prothesenmigration.<sup>62</sup> Eine Angiografie kann kaum eine AI von einer PVL unterscheiden.<sup>61</sup>

Falls die PVL aus einer Malposition der Prothese resultiert, kann bei einigen Klappentypen eine Reposition durch „Sheething“ durchgeführt werden. Ansonsten muss eine zweite Prothese implantiert werden.<sup>61-63</sup>

Wird die zweite Prothese in eine schon vorhandene Prothese eingesetzt, nennt man dies valve-in-valve (VIV). Hierbei werden Nachdilatation, Repositionierung und die Implantation einer zweiten Klappe als corrective intervention (CI) bezeichnet.

In Studien wie auch im klinischen Alltag wird intrainerventionell Heparin zur Blutgerinnungshemmung gegeben. Nach TAVI gibt es nach ESC/EACTS eine COR I-Indikation zur lebenslangen singulären Thrombozytenaggregationshemmung.<sup>12</sup> Es wird außerdem empfohlen eine Antibiotikaphylaxe durchzuführen, um Endokarditiden zu vermeiden.<sup>12,64</sup>

Ein kardiopulmonaler Bypass ist bei der TAVI ungeachtet des Zugangswegs nicht vonnöten. Besonders bei dem meist üblichen transfemorale Zugangsweg ist die Operationswunde klein und normalerweise keine Intubationsnarkose nötig. Trotz dieser Minimalinvasivität hat die TAVI einige besondere Komplikationen, die berücksichtigt werden müssen und auf die im Folgenden gesondert eingegangen werden soll.

#### **4.4.5 Komplikationen nach VARC-2 Kriterien**

Typische Komplikationen einer TAVI-Intervention sind in den Kriterien der Valve Academic Research Consortium 2 (VARC-2) benannt, die 2012 eingeführt wurden, um Endpunkte für klinische Studien über TAVIs zu definieren.<sup>29</sup>

Hierzu gehören neben dem Tod des Patienten unter anderen das Auftreten eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), einer Blutungskomplikation, einer akuten Nierenschädigung, einer vaskulären Komplikation, einer neuen Leitungsstörung und anderer Komplikationen.<sup>29</sup> Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden. Die PVL als relevante Komplikation wird im nächsten Kapitel ausgeführt.

Mortalität wird in den VARC-2-Kriterien unterschieden in prozedurale Mortalität (Tod innerhalb von 72 Stunden nach Intervention), 30-Tage-Mortalität, die auch den Tod innerhalb des unmittelbar nach Intervention folgenden Krankenhausaufenthalts einschließt, auch wenn dieser länger als 30 Tage beträgt, sowie die Gesamtmortalität.

Ein möglicher periinterventioneller Myokardinfarkt ist Teil der VARC-Kriterien und wird durch standardmäßig abgenommene kardiale Biomarker sowie beim Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert.

Schlaganfälle werden gemäß den VARC-2-Kriterien in „behindernde“ und „nichtbehindernde“ Schlaganfälle unterteilt, die die zuvor genutzte Unterteilung in

„major“ und „minor“ abgelöst hat. Für die Kategorisierung in die beiden Gruppen wird die modifizierte Rankin Skala (mRS) verwendet. Hierbei wird ein Schlaganfall als behindernd charakterisiert, wenn aus ihm ein mRS von größer gleich zwei resultiert bzw., bei bereits vorbestehendem positivem Score, wenn eine Erhöhung um eins erfolgt. Dementsprechend handelt sich um einen nichtbehindernden Schlaganfall bei einer Erhöhung des Scores von vorbestehend null auf eins.

Um lebensbedrohliche und große (majore) Blutung handelt es sich nach VARC-2 bei offenkundiger Blutung in Kombination mit einem Hämoglobinabfall von mindestens 3 g/dl.

Weiterhin sind Gefäßkomplikationen möglich, die bei schwerwiegenden Verletzungen der Zugangsstelle, der Aorta oder dem Herzen vorliegen und meist starke Beeinträchtigungen bzw. Operationen nach sich ziehen. Die genauen Definitionen sind in den VARC-2-Kriterien zu finden.<sup>29</sup>

Weitere typische Komplikationen sind Leitungsstörungen wie zum Beispiel höhergradige AV-Blocks mit ggf. Notwendigkeit der Neuimplantation eines Schrittmachers, akute Nierenversagen nach der AKIN-Klassifikation, das Auftreten einer Perikardtamponade und andere.<sup>29</sup>

#### **4.4.6 Paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz als Risikofaktor**

Es gibt verschiedene Pathomechanismen, die eine PVL im Rahmen einer TAVI verursachen können. Neben der bereits erwähnten unvollständigen Prothesenexpansion bzw. dem durch Kalzifikation verursachten unvollständigen Anschmiegen der Prothese an den nativen Annulus kann auch eine unzureichende Implantationstiefe oder ein Patient-Prothesen-Mismatch zu einer PVL führen.<sup>65</sup>

Bereits in frühen Studien konnte belegt werden, dass eine mehr-als-milde PVL einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte sowohl kurz- als auch langfristige Mortalität darstellt.<sup>66-69</sup> Die Studienlage zur milden PVL ist uneindeutig.<sup>65,68,69</sup> Um diesem Zusammenhang zu begegnen, wurden mehrere Strategien entwickelt. Zum einen wurden neue Prothesentypen entworfen mit Verbesserung des Designs und der Implantationstechnik beispielsweise durch Abdichtungsmäntel oder der Möglichkeit der Reposition der Prothesen nach deren Freisetzung. Dies war einer der Gründe, der zur

Reduzierung der PVL in den neueren Klappenprothesentypen führte.<sup>70</sup> Andere Gründe lagen in der größeren Erfahrung der Interventionalisten sowie in einer routinemäßigen präinterventionellen MSCT-Bildgebung mit Annulusvermessung und Auswahl einer adäquaten Prothesengröße.<sup>71</sup> Insgesamt konnte so ein besseres Outcome für die Patienten erzielt werden.<sup>70</sup> Hierbei ist festzustellen, dass bei den Prothesen der neueren Generation bei stark gesunkener PVL-Rate die Schrittmacherimplantationsrate nicht gesunken bzw. sogar gestiegen sei. Bedenken eines Tradeoffs bzgl. der Komplikationen PVL und Schrittmachernotwendigkeit könnten hier angebracht sein.<sup>57</sup> Insgesamt zeigen sich bei selbstexpandierenden THV häufiger die Notwendigkeit für eine CI als bei ballonexpandierbaren.<sup>72</sup> Ein theoretisch denkbarer Einfluss auf die Mortalität ist hierdurch allerdings nicht gegeben.<sup>72-74</sup>

Eine PVL ist diagnostizier- und einschätzbar durch mehrere Methoden. Etabliert sind intraprozedural die semiquantitative Angiografie sowie die Echokardiografie. Letztere kann sowohl intra- als auch postinterventionell zum Einsatz kommen und ist der Standard im Follow-up des Patienten. Darüber hinaus kann ein hämodynamisches Assessment durch Druckbestimmung Hinweise auf eine PVL geben.

Angiografisch kann die PVL durch visuelle Einschätzung der Dichte des Kontrastmittels im linken Ventrikel in milde, moderate und schwere PVL eingeordnet werden. Bei der Evaluation sollte insbesondere bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit oder mit Risikofaktoren für eine akute Nierenschädigung die Verwendung von Kontrastmittel niedrig gehalten werden.<sup>75</sup> Darüber hinaus ist die angiografische Beurteilung der PVL abhängig von der Erfahrung des Untersuchers sowie von einer Reihe technischer Faktoren wie dem Volumen des injizierten Kontrastmittels, Typ und Position der Katheterspitze und anderen.<sup>76</sup>

Schließlich kann periinterventionell ein hämodynamisches Assessment erfolgen, in dem zu unterschiedlichen Herzzyklen der Druck bzw. Druckgradient in linker Herzkammer und der Aorta gemessen wird. Diese können zusammengefasst werden zum Aortenregurgitationsindex (ARI). Der Quotient des ARIs von vor und nach der Implantation ergibt wiederum die ARI-Ratio, der eine sehr gute Vorhersagekraft für eine AI bzw. PVL zeigt (Ausführungen hierzu siehe Kapitel 5.4).<sup>77</sup>

Als Therapie steht dem Interventionalisten als prozedurale Option die Nachdilatation zur Verfügung. Hierbei wird eine vollständigere Expansion der Prothese realisiert. Die Nachdilatation ist ein Verfahren, mit dem der Schweregrad einer mehr-als-milden PVL gut reduzierbar ist.<sup>78,79</sup> Die Studienlage zur Komplikationsrate ist gespalten. So deuten einige Studien auf eine signifikante Erhöhung von Schlaganfällen hin bei Patienten, die einer Nachdilatation zugeführt wurden.<sup>78,79</sup> Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Erhöhung der Inzidenz von Annulusrupturen nach Nachdilatation.<sup>80,81</sup> Andere Studien zeigen, dass sich weder die Rate von Schlaganfällen verändere, noch die Einjahresmortalität oder die Hospitalisierungsrate.<sup>62,63,80,82</sup>

#### **4.5 Fragestellung**

In der folgenden Arbeit soll nun bei einem Patientenkollektiv von 199 Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS, die zwischen 2016 und 2018 am Universitätsklinikum Frankfurt eine TAVI erhalten haben, die Aortenklappenkalzifikation als präinterventioneller Parameter und die ARI-Ratio als periinterventioneller Parameter verglichen werden als Prädiktoren für die Notwendigkeit einer CI bei relevanter PVL nach Aortenklappenimplantation.

Zunächst sollen dafür die präinterventionell durchgeführten Herz-CTs analysiert werden mit dem Computerprogramm „3mensio Structural Heart“, das im hiesigen Zentrum routinemäßig benutzt wird, um die verschiedenen Herzebenen für die spätere Prothese auszumessen. Dabei wird neben den Durchmessern von verschiedenen Abschnitten der Aorta und des Annulus‘ vor allem das Kalkvolumen der Herzklappe im Fokus stehen. Hierbei wird geprüft, ob eine Assoziation besteht zwischen dem Grad der Verkalkung der Aortenklappe und den umgebenden Strukturen und der Notwendigkeit, den Patienten nach der Implantation bei einer mehr-als-milden PVL einer CI zuführen zu müssen. Diese würde dem Interventionalisten einen präinterventionellen Prädiktor für möglicherweise erforderliche CIs an die Hand geben.

In einem zweiten Schritt werden die Druckverhältnisse geprüft, die periinterventionell vor und nach der Implantation sowie nach möglichen CIs in Aorta und linkem Ventrikel erhoben wurden. Hier spielen SBP, DBP und LVEDP die wesentliche Rolle. Diese werden im ARI beschrieben nach Sinning et al zusammengefasst.<sup>83</sup> Wenn nun der Quotient des präprozeduralen ARIs ( $ARI_{prä}$ ) und des postprozeduralen ARIs ( $ARI_{post}$ )

gebildet wird, erhält man die ARI-Ratio, die periinterventionell ein Prädiktor für eine mehr-als-milde PVL ist, die wiederum mit einer erhöhten Einjahresmortalität assoziiert ist.<sup>77</sup> Hier soll im Rahmen der Arbeit überprüft werden, ob eine Assoziation vorliegt zwischen der ARI-Ratio und einer PVL, die eine CI benötigt. Dies würde nun einen intraprozeduralen Prädiktor darstellen und helfen bei der Entscheidung, ob ggf. eine Nachdilatation geboten ist, um die PVL zu reduzieren.

Um solche möglichen Assoziationen aufzudecken, sollen Kalkdaten aus den Herz-CTs und die hämodynamischen Parameter bzw. die ARI-Ratio korreliert werden bzgl. der Durchführung einer CI. Darüber hinaus werden die Basiseigenschaften der Studienpopulation beschrieben und mit der Erfordernis für eine CI korreliert.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Durchführung einer CI während der Intervention. Sekundäre Endpunkte sind in den VARC-2-Kriterien zusammengefasst.

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Ethik**

Die vorliegende Arbeit orientierte sich zu jedem Zeitpunkt an den geltenden moralischen und ethischen Prinzipien der medizinischen Forschung. Hierbei wurde sich zu jeder Zeit an die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 2013 gehalten. Des Weiteren wurde die Arbeit von der Ethikkommission der Johann Wolfgang Goethe-Universität genehmigt. Die entsprechende Geschäftsnummer lautet: 296/16.

### **5.2 Patientenkollektiv**

Die Studie berücksichtigt konsekutiv alle Patienten mit hochgradiger AS, die im Zeitraum vom 23.03.2016 bis zum 14.06.2018 im Universitätsklinikum Frankfurt einer transfemorale TAVI zugeführt wurden und zuvor ein Planungs-CT erhalten haben. Mangelnde Bildqualität, fehlende Dokumentation der interventionellen Druckkurven und eine bereits eingesetzte Aortenklappenprothese, die eine exakte Bestimmung der Kalzifikation verhindert, führten zum Ausschluss aus der Studie. Die postinterventionelle Aorteninsuffizienz wurde angiografisch oder echokardiografisch erfasst. Die Entscheidung zur Durchführung einer CI wurde hierbei durch den kardiologischen Interventionalisten getroffen anhand der klinischen Einschätzung des Patienten.

### **5.3 CT-Auswertung**

#### **5.3.1 Technische Daten der CT-Untersuchung**

Jeder der eingeschlossenen Patienten bekam im Rahmen der TAVI-Planung eine MSCT (Somatom Force, Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) zur Auswahl der Prothesengröße als auch zur Quantifizierung und Verteilung der Aortenklappenkalzifikation basierend auf einer Standardvorgehensweise nach den Vorgaben der European Society of Radiology.<sup>84</sup> Dabei wurde ein biphasisches Protokoll für die Kontrastmittelinjektion (Iomeprol 400 mg/ml, Bracco, Milan, Italien) genutzt, das aufgebaut war aus einer, 70 ml unverdünnten Gabe, gefolgt von 40 ml Kochsalzlösung mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4–5 ml/s.

Das MSCT wurde durchgeführt bei einer Röhrenspannung von 70–120 kV unter Verwendung einer automatischen, dosisoptimierten Auswahl der Röntgenröhrenspannung und einer Gantryrotation von 0,25 Sekunden mit einer Detektorkollimation von 2×192×0.6 mm. Es wurde eine automatisierte anatomische Röhrenstrommodulation mit dem Referenzröhrenstrom von 600 mAs benutzt. Eine retrospektiv getriggerte EKG-Steuerung wurde durchgeführt, um enddiastolische Bilder zu erhalten. Es wurde die Testbolustechnik verwendet. Hierbei wurde ein Scan auf Höhe der Aorta ascendens durchgeführt und die Zeit gemessen bis zum peak enhancement. Das MSCT wurde nach der gemessenen Zeit plus vier Sekunden gestartet.

Das Herz wurde alsdann in caudocranialer Richtung mit einem Pitchfaktor von 0,6 untersucht. Unmittelbar im Anschluss wurde das gleiche Kontrastmittelprotokoll erneut durchlaufen, um ein craniocaudale CT mit dem Pitchfaktor von 3,2 zu generieren. Das Untersuchungsfeld erstreckte sich von den Lungenspitzen bis zur Mitte des Femurschaftes und die Aufnahme startete bei 35 % des RR-Intervalls des Herzzyklus.<sup>84</sup>

Die vorliegenden CT-Bilder der betreffenden Studienpatienten wurden nach der Intervention unter gleichbleibenden Standards nochmals ausgewertet, um für alle Patienten vergleichbare Werte zu erheben. Dies wurde realisiert mit dem Bildnachbearbeitungsprogramm 3mensio Structural Heart Version 9.1 (3mensio Medical Imaging BV, Bilthoven, The Netherlands, <http://www.3mensio.com>; im Nachfolgenden „3mensio Structural Heart“ genannt).

Die Auswertung erfolgte durch erfahrenes und für kardiologische Bildgebung trainiertes Personal. Eine Verblindung bzgl. den prozeduralen Daten bestand. Darüber hinaus wurde sich eng an Beschreibungen und Hilfestellung der Herstellerfirma Angiopro GmbH gehalten.<sup>85-89</sup>

### **5.3.2 Erhebung der CT-Basisdaten**

Das Bildbearbeitungsprogramm 3mensio Structural Heart generiert automatisch eine Aortenmittellinie, im Programm schlicht centerline genannt, die anhand von mehreren Segmentpunkten den Verlauf der Aorta vom linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) bis zur Aorta ascendens nachbildet. Die Annulusebene kann nun in einer longitudinalen Ansicht der Aorta manuell bestimmt und die centerline damit gleichzeitig nachjustiert

werden, indem drei Punkte gesetzt werden, die unmittelbar unter den Insertionspunkten der drei Aortenklappentaschen gewählt werden.<sup>88,89</sup>

Es kam bei schlechter Qualität der CT-Bilder mitunter vor, dass eine centerline nicht automatisch generiert werden konnte bzw. diese offensichtlich vom Programm falsch erkannt wurde. Hier wurde durch eine manuelle Festlegung der Segmentpunkte eigenständig eine centerline bestimmt.

Nachdem die centerline mit senkrecht zu ihr stehenden Annulusebene bestätigt wurde, werden von 3mensio Structural Heart mehrere Fenster angezeigt, siehe Abbildung 6.

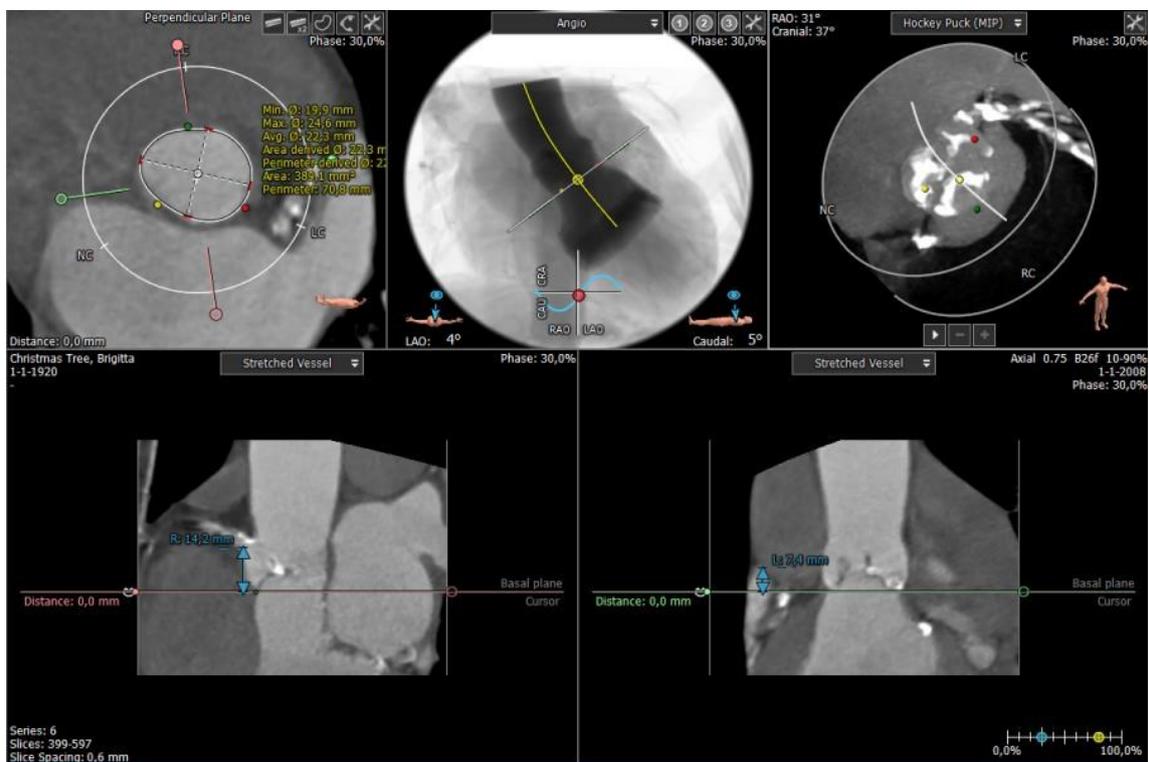


Abbildung 6: Übersichtsansicht in 3mensio Structural Heart.<sup>90</sup>

Das erste Fenster zeigt den Kurzblick auf die Aortenwurzel. Die centerline dient hier als Leitschiene für eine dazu orthogonale Ebene, der sogenannten perpendicular plane. An der centerline kann man nun die perpendicular plane scrollend ventrikelwärts Richtung LVOT bzw. nach distal zur Aorta ascendens bewegen. Die Annulusebene ist hierbei auf 0 mm definiert. Der LVOT wurde in unserer Auswertung standardmäßig auf -5 mm festgesetzt, Aorta ascendens auf 40 mm.<sup>85,91</sup> In diesem Fenster lässt sich in der Annulusebene nun der meist ovale Annulusring umfahren und so dessen Umfang und Fläche bestimmen. Mit diesen beiden Größen werden nun automatisch zwei weitere

Werte berechnet, die jeweils eine Annäherung an den Durchmesser des Annulus darstellen. Für LVOT und Aorta ascendens wird genauso verfahren, wobei allerdings nur der mittlere und nicht die abgeleiteten Durchmesser berücksichtigt wurde siehe *Abbildung 7*. Es gab einige Patienten, in deren CTs LVOT bzw. Aorta ascendens abgeschnitten waren. Für diese wurde kein Durchmesser der beiden Größen bestimmt. *vgl.*<sup>90</sup>

Wie in der Einleitung beschrieben, befindet sich anatomisch oberhalb des Annulus der SOV. Noch weiter distal liegt der sanduhrförmige Übergang von Sinus und Aorta ascendens, der STJ. Die Höhe in Bezug zum Annulus und der mittlere Durchmesser des STJs wurden im Rahmen der CT-Auswertung bestimmt.

Das Surface von 3mensio Structural Heart zeigt im unteren linken Fenster den „stretched vessel view“ an. Die angezeigte Ebene stellt eine gestreckte longitudinale Ansicht der Aorta dar. Diese ist nicht wie zuvor senkrecht zur centerline ausgerichtet, sondern parallel zu dieser. Dabei ist die centerline die Drehachse, um die sich die Ebene bewegen lässt. Hierdurch können die Abgänge der beiden Koronararterien aus dem rechten und linken Sinus gut dargestellt und der Abstand dieser zum Annulus bestimmt werden. *vgl.*<sup>89</sup> Gleichzeitig wird in dieser Ansicht durch die „cursor“-Ebene immer die Höhe der Ebene angezeigt, die im Kurzachsenblick (linkes oberes Bild in *Abbildung 6*) zu sehen ist.

Im nächsten Schritt wurde die optimale Position des C-Arms der Röntgenröhre für die Angiografie im Rahmen TAVI-Prozedur bestimmt. Dabei muss der C-Arm senkrecht zur Annulusebene stehen. Hierfür werden die nötigen latero-lateralen (LAO, RAO) und cranio-caudalen Winkel bestimmt, um den C-Arm intraprozedural optimal zu positionieren.

Dazu wurde im oberen mittleren Fenster ein virtueller C-Bogen so lange um die centerline gedreht, bis sich alle drei Insertionspunkte der drei Taschen in einer Ebene befinden, wobei der grüne Punkt, der der rechten Klappentasche entspricht, zentral in der Mitte liegt. Der dazugehörige Winkel wurde manuell mit der Winkelfunktion von 3mensio Structural Heart erhoben.

Darüber hinaus wurde der Schweregrad der Kalzifikation der Aortenklappe semiquantitativ bestimmt auf einer Skala von Grad 0 bis 3 mit „0“ keine Kalzifikation, „1“ milde Kalzifikation (kleine isolierte Bereiche), „2“ moderate Kalzifikation (viele größere Bereiche), „3“ schwere Kalzifikation (massive Kalzifikation aller drei

Taschen).<sup>92</sup> Die Einschätzung wurde – neben der Gesamtbewertung – insbesondere mithilfe des Fensters der „hockey puck“-Ansicht getroffen. Diese stellt eine frei rotierbare Kurzachsenansicht dar, in der Kalzifikationen verstärkt abgebildet sind und in jeder Perspektive betrachtet werden können.

Im Folgenden soll anhand von Abbildung 7 und Abbildung 8 nochmals die Umsetzung der Erhebung der CT-Basisparameter mit Hilfe der 3mensio Structural Heart Software gezeigt werden.

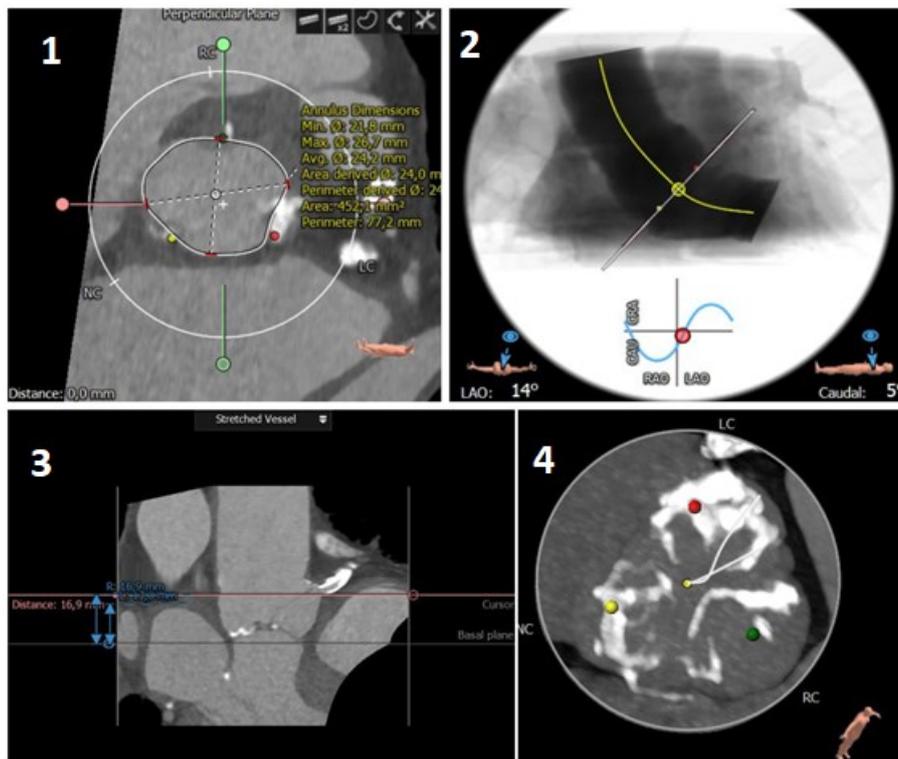


Abbildung 7: Verschiedene Arbeitsschritte in 3mensio Structural Heart (eigene Abbildung).

Oben links wurde die Ausmessung des Annulus vorgenommen (1), danach wurde der optimale Winkel für den C-Arm in der Angiografie bestimmt (2). Unten links erfolgte die Messung der Distanz zwischen Annulus und Abgang der hier rechten Koronararterie (3) und zuletzt ist in der Ansicht des Hockeypucks die Visualisierung des Kalkgehaltes zu sehen, hier in der Ansicht von oben, zur visuellen Bestimmung des Schweregrades der Kalzifikation der Aortenklappe (4).

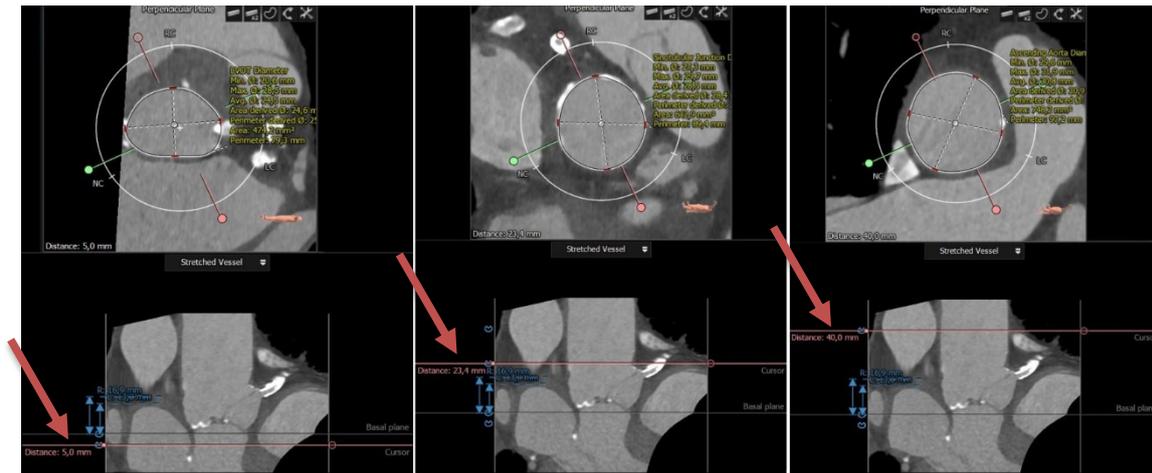


Abbildung 8: Beispielfhafte Datenerhebung in 3mensio Structural Heart. Zu sehen sind von links nach rechts der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT), der sinotubuläre Übergang (STJ) und die Aorta ascendens. Die Pfeile markieren die Höhe in Relation zur Annulusebene (eigene Abbildung).

Die rosafarbene Horizontale in Abb. 4 (siehe Pfeile) in den unteren Bildern bestimmt die Ebene, die im jeweils oberen Bild angezeigt wird. Hier sieht man von links nach rechts zuerst den LVOT – von der Annulusebene aus gesehen – bei -5 mm, danach den STJ, der die schmalste Stelle der Aorta über dem Aortenbulbus darstellt und dessen Höhe für alle Patienten bestimmt werden muss, und schließlich die Aorta ascendens, deren Höhe in der Arbeit auf 40 mm über der Annulusebene definiert wurde.<sup>85,91</sup> Für alle drei Höhen können im jeweils oberen Fenster minimaler, maximaler und durchschnittlicher Durchmesser sowie Umfang und Fläche bestimmt werden.

### 5.3.3 Erhebung des Kalkscores

Als Kernpunkt der CT-Datenerhebung wurde als nächster Schritt die volumetrische Quantifizierung des Kalkwertes mit dem Kalzium-Volumen-Score für Kontrastmittel-MSCTs auf Basis verschiedener Hounsfield-Einheiten- (HU-) Grenzwerte durchgeführt.

In der Literatur besteht eine gewisse Bandbreite der zu betrachtenden Interessensregionen. In der vorliegenden Arbeit wurden als Regionen von Interesse die Verkalkung des LVOTs, des STJs und – gleichbedeutend mit der eigentlichen Verkalkung der Aortenklappe – des SOVs bestimmt. Dabei wurde jeweils der Annulus als Bezugsebene benutzt. Entsprechend wurde das Kalkvolumen im Raum zwischen

Annulus und LVOT bestimmt sowie der Kalk zwischen Annulus und SOV bzw. Annulus und STJ.

Hierzu wurde das Ausmaß der Kalzifikation in Kubikmillimetern an dem Raum bestimmt, der im CT einen bestimmten HU-Schwellenwert überschreitet. In der Literatur wurden in der Vergangenheit diverse solcher empirische Schwellenwerte benutzt, die sich zwischen 350 und 900 HU bewegen.<sup>93-98</sup> Die Abwägung hierbei muss getroffen werden unter Beachtung der falsch-positiven Erfassung von Kontrastmittel als Verkalkung bei zu niedrigem Schwellenwert versus der falsch-negativen Nichterfassung von Kalk bei zu hoch gewähltem Grenzwert.

Bei in der Literatur noch nicht standardisiertem Threshold, wurde in der vorliegenden Arbeit drei verschiedene Schwellenwerte gewählt. Jeder Patient erhielt eine Kalkmessung mit den Cut-off-Werten 500 und 800 HU sowie eine individuelle Messung als häufig in der Literatur verwendete Cut-off-Werte.<sup>99,100</sup> Der individuelle Schwellenwert war von Patient zu Patient unterschiedlich und wurde visuell durch den Untersucher festgelegt.

Für den SOV stellte 3mensio Structural Heart hier die Funktion zur Verfügung anhand einer manuellen Einstellung der drei Klappentaschen den Kalkwert für alle drei separat zu ermitteln (siehe Abb. 5).

Es wurde immer vor Beginn der Kalkmessung mit der Funktion des „Coronar-Erasers“ vom Programm irrtümlich miterfasster Kalk zum Beispiel von den Koronararterien oder anderen benachbarten Strukturen entfernt, sodass nur die relevanten Bereiche erfasst und keine falsch-hohen Kalkwerte erzeugt wurden.

Zur Veranschaulichung sei in Abbildung 9 die Bestimmung des Kalkgehaltes des SOV dargestellt. Entsprechend wurde auch der Kalkgehalt von LVOT und STJ – hier ohne Klappentaschendifferenzierung – bestimmt. Es wurden für jeden der drei Messhöhen jeweils drei verschiedene HU-Kalkschwellenwerte benutzt, 500 HU, 800 HU und ein an den Patienten und CT-Datensatz angepasster individueller Wert.

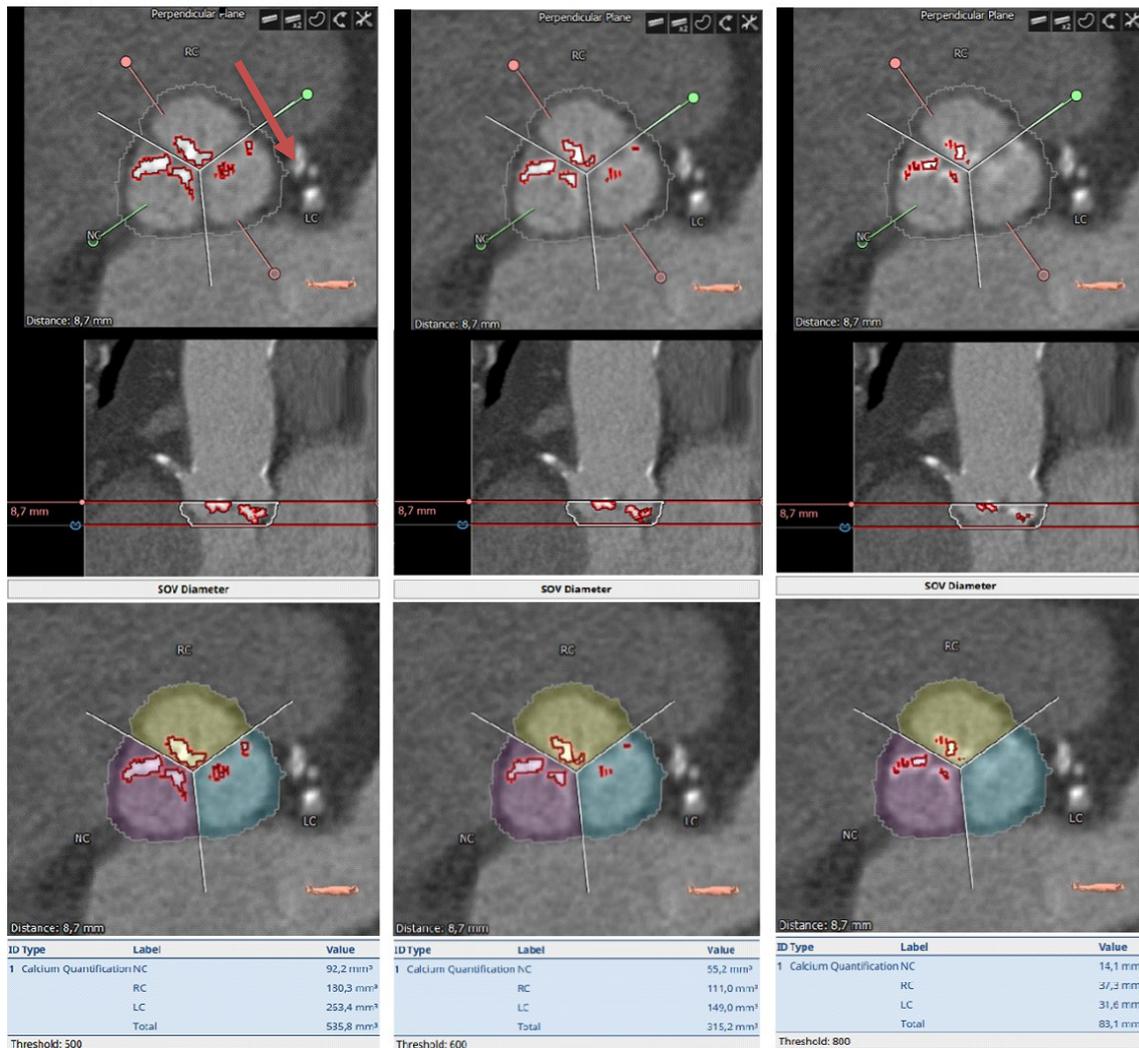


Abbildung 9: Bestimmung des Kalkgehalts in 3mensio Structural Heart am Beispiel des SOVs (sinus of valsalva) mit Differenzierung der drei Klappentaschen. Der Pfeil zeigt exemplarisch Koronarkalk, der zuvor manuell mit der „coronar-eraser“-Funktion entfernt wurde (eigene Abbildung).

In der linken Reihe wurde 500 HU als Kalkschwelle festgelegt. In der Mittlere wurde der Grenzwert für den Patienten individuell bestimmt auf in diesem Fall 600 HU. Rechts lag die Grenze bei 800 HU. Die unterste Bildreihe zeigt die Ausgabe von 3mensio Structural Heart im Report mit den genauen Kalkangaben je Tasche sowie dem Gesamtkalzium an.

#### 5.4 Aortenregurgitationsindex und ARI-Ratio

Der AR-Index, auch ARI genannt, ist neben Echokardiografie und Angiografie ein Tool zur Quantifizierung der periprozedural vorhandenen AI des Patienten nach TAVI. Er

wurde 2012 von Sinning et al. vorgestellt und ist definiert durch den nach der Intervention erhobenen Quotienten der Differenz von DBP und LVEDP mit dem SBP durch die Formel:  $[(DBP - LVEDP) / SBP] \times 100$ .<sup>83</sup> Zur Veranschaulichung soll Abbildung 10 dienen.

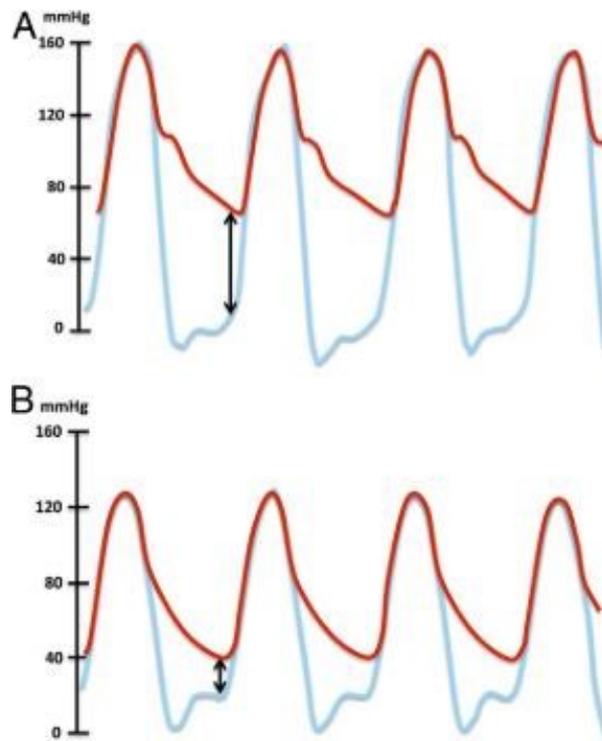


Abbildung 10: Kalkulation des Aortenregurgitationsindex nach Sinning et al.<sup>83</sup>

Dargestellt ist die gleichzeitige Druckmessung in Aorta (**rote Linie**) und linkem Ventrikel (**blaue Linie**) bei einem Patienten ohne paravalvuläre Leckage (**A**) und einem Patienten mit mittelgradiger PVL (**B**). Die Doppelpfeile zeigen die Differenz von diastolischem Blutdruck (DBP) und linksventrikulären enddiastolischen Blutdruck (LVEDP) an. Zusammen mit dem systolischen Blutdruck (SBP) kann der Aortenregurgitationsindex (ARI) mit der Formel  $[(DBP - LVEDP) / SBP] \times 100$  berechnet werden. Patient A:  $ARI = (65 - 10) / 160 \times 100 = 34.4$ . Patient B:  $ARI = (40 - 20) / 130 \times 100 = 15.4$ <sup>83</sup>

Der dimensionslose ARI ist ein während der Intervention leicht zu bestimmendes, reproduzierbares und untersucherunabhängiges Tool. Er sollte 5-10 Minuten nach Implantation bzw. CI bei einer Herzfrequenz von 60-70 bpm bestimmt werden.<sup>77</sup> Der von Sinning vorgeschlagene Grenzwert, an dem Sensitivität und Spezifität ihre maximale

Summe erreichen, beträgt 25. Bei Patienten, deren ARI kleiner als 25 war, war die Einjahresmortalität signifikant erhöht.<sup>83</sup>

Sinning et al. erweiterte 2016 den AR-Index um die ARI-Ratio. Diese stellt den Quotienten dar vom soeben vorgestellten rein postimplantativen ARI mit einem zusätzlichen, vor der Implantation erhobenen ARI. Es gilt also:  $ARI\text{-Ratio} = ARI_{\text{post}} / ARI_{\text{prä}}$ . Damit wird auch der präprozedurale hämodynamische Status des Patienten berücksichtigt. Hierdurch steigerte bei sich Sinning et al. die Spezifität im Gegensatz zur alleinigen Berücksichtigung des  $ARI_{\text{post}}$  für die Vorhersage einer mehr-als-milden AI von 75,1 % auf 93,2 % sowie für die Einjahresmortalität von 75,0 % auf 93,3 %. Insbesondere die Patientengruppe, die sowohl einen  $ARI_{\text{post}}$  von kleiner als 25 als auch eine ARI-Ratio von kleiner 0,6 aufwies, hatte eine schlechte Prognose. Bei Patienten mit einer ARI-Ratio unter 0,6 zeigten diese demnach eine hämodynamische Verschlechterung an. Auch nach Anpassung an den echokardiografischen Grad der ermittelten AI bleibt er ein unabhängiger Risikofaktor für die Einjahresmortalität und hilft die AI präziser zu beurteilen.<sup>77,83</sup> Es zeigt sich innerhalb aller AI-Grade eine erhöhte 1-Jahresmortalität, wenn die ARI-Ratio  $< 0,6$  und der ARI  $< 25$  war.<sup>77</sup> Entsprechend bietet die ARI-Ratio ein hilfreiches Entscheidungskriterium zur Beurteilung, ob Patienten, insbesondere auch diesen mit einer nur milden AI, einer CI zugeführt werden sollten. Überdies ist sie ein Quantifikator der Effektivität der erfolgten CI.<sup>77</sup>

Die LVEDP zeigt sich erhöht bei Patienten im Rahmen einer deutlichen linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung oder einer Aortensteifigkeit, die zu einem niedrigen enddiastolischen transvalvulären Gradienten führen. Das Resultat ist ein falsch positiver  $ARI_{\text{post}}$ . Die Spezifität wird also durch das Inbezugsetzen zum  $ARI_{\text{prä}}$  verbessert.<sup>77</sup>

Die Schlussfolgerung, dass die ARI-Ratio zusätzlich zur Angiografie eine diagnostische Hilfe für das Vorliegen einer AI ist und entsprechend ein Entscheidungskriterium für die Durchführung einer CI, konnte von Mas-Peiro et al. 2019 bestätigt werden.<sup>101</sup>

Die Patienten in der vorliegenden Arbeit erhielten während ihrer Intervention mehrere Druckmessungen, die gleichzeitig in Aorta ascendens und linkem Ventrikel aufgenommen wurden. Entsprechend konnten präinterventioneller und postinterventioneller SBP, DBP und LVEDP ermittelt werden sowie die gleichen Werte

nochmals, falls eine oder zwei CIs stattgefunden haben. Da durch das rapid pacing eine Affektion der hämodynamischen Situation nicht ausgeschlossen werden kann, wurden die postinterventionellen Messungen mehrere Minuten nach der Implantation erhoben. Aus den Drücken nach CIs konnte analog zur obengenannten ARI-Ratio der präprozedurale Status verglichen werden mit dem Resultat nach erster oder zweiter CI.

## **5.5 Basiseigenschaften der Studienpopulation, prozedurale Daten und Komplikationen**

Die Basiseigenschaften wurden aus den digitalen Patientenakten gesammelt und umfassten neben Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen. Auch wichtige Laborparameter vor und nach Intervention wurden dokumentiert. Weiterhin wurden die vor und nach Intervention stattgefundenen TTEs zusammengetragen zur Evaluation der valvulären Dysfunktion.

Ebenso wurden auch der genaue Prothesentyp und die Prothesengröße sowie andere prozedurale Parameter dokumentiert.

Die erhobenen Patientendaten umfassen auch die typischen Komplikationen einer TAVI-Intervention, wobei sich eng an die Definitionen der VARC-2-Kriterien gehalten wurde.<sup>29</sup> Hierzu wurde zunächst die Mortalität erfasst. Zur Diagnose eines Myokardinfarkts wurden nach der Intervention Troponin-T, CK-MB und CK standardmäßig kontrolliert. Neurologische Ereignisse wurden mittels mRS erhoben.

Lebensbedrohliche und große Blutung wurden in der Arbeit zusammengefasst.

Bzgl. neu aufgetretener Leitungsstörungen wurde in der Arbeit nur auf die Neuimplantation eines Schrittmachers geachtet.

Zuletzt wurde erfasst, ob eine Perikardtamponade vorlag.

## **5.6 Statistische Auswertung**

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden normalverteilte metrische Parameter mit ihrem Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, nicht normalverteilte Parameter mit Median und Interquartilbereich. Für ordinale und nominale Daten wurden die

absoluten Häufigkeiten angegeben zusammen mit dem Prozentsatz bezogen auf die Gesamtpopulation. Konnte ein Wert nicht für alle Patienten der Kohorte ermittelt werden, wurde die verfügbare Anzahl hierneben mit angegeben.

Sämtliche Daten wurden sowohl in der Gesamtpopulation betrachtet als auch aufgeteilt in Patienten mit durchgeführter CI und solche ohne.

Um bei den Patientenbasiswerten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit CI und denen ohne nachzuweisen, wurde bei metrisch analysierten Daten zunächst der Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Für normalverteilte Parameter wurde im Anschluss der Levene-Test für Varianzgleichheit durchgeführt und darauf der T-Test für unabhängige Stichproben für entweder gleiche oder für ungleiche Varianzen verwendet. Dabei ist immer der zweiseitige Signifikanzwert angegeben. Für nicht normalverteilte und ordinale Parameter wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde für nominale Daten eingesetzt.

Zur Unterscheidung, welche Klappentypen für die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test verantwortlich sind, wurde weiterhin ein post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur angewandt. Hierfür wurden die standardisierten Residuen in Chi-Quadrat-Werte überführt und auf Signifikanz getestet, wobei der p-Wert mit Bonferroni-Korrektur adaptiert wurde.<sup>102</sup>

Zur Evaluation des Einflusses von Hämodynamik bzw. Kalzifikation auf die Durchführung einer CI erfolgte eine bivariate logistische Regression der ARI-Ratio mit Kalzifikationswerten auf verschiedenen Schwellenwerten anhand der Zielgröße *durchgeführte CI* analysiert mit Modellabbau mit dem Eliminationskriterium  $p = 0,05$ . Hierbei wurden jeweils die ARI-Ratio und die AVC auf den jeweils verschiedenen Threshold-Gruppen getestet. Um die „Rule-of-Ten“ einzuhalten, wegen der lediglich vier Prädiktoren pro Berechnung analysiert werden konnten, wurden nicht signifikante bzw. dort am schlechtesten abgeschnittene Parameter nicht berücksichtigt.

Um den Zusammenhang von den verschiedenen Kalklastparameter sowie der ARI-Ratio mit der intrainerventionell erhobenen angiologischen AI zu prüfen, wurde eine Spearman-Korrelation durchgeführt.

Um zu prüfen, ob die verschiedenen intraprozedural gewonnen Druckwerte, ARI-Indices und -Ratios bzw. die verschiedenen Kalklastparameter Prädiktoren sind für eine mehr-als-milde PVL, die eine CI benötigt, wurden verschiedene Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analysen erstellt.

Mithilfe des Youden-Index konnte zudem der ideale Schwellenwert bzw. Cut-off-Wert bestimmt werden. Hier erreichen Sensitivität und Spezifität im diagnostischen Test ihr Maximum.

Mit einem DeLong-Test wurden im Anschluss die Area under the curves (AUC) der ARI-Ratio paarweise verglichen mit den AUCs der signifikanten Kalklastparameter, um signifikante Unterschiede bei der Vorhersage einer notwendigen CI zu entdecken.<sup>103</sup>

Ob die vier Grade der visuellen Aortenklappenkalzifikation als ordinaler Kalzifikationsparameter einen signifikanten Prädiktor für die Durchführung einer CI darstellt, wurde mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Des Weiteren wurde eine ROC-Subgruppenanalyse mit AUC-Bestimmung für die vier einzelnen Klappentypen und das Kollektiv der selbstexpandierenden Klappen erstellt.

Die statistischen Analysen sind durch SPSS Statistics (IBM SPSS, Version 27, IBM Corporation, Armonk, New York) erfolgt. Korrelation und Regression sowie die Analysen der Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve und DeLong-Tests wurden mit dem Statistikprogramm BiAS. (BIAS. für Windows Programmversion 11.12 ©, Epsilon Verlag, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## **6 Ergebnisse**

### **6.1 Beschreibung der Patientenpopulation**

Es wurden insgesamt 199 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen März 2016 und Juni 2018 im Universitätsklinikum Frankfurt einer TAVI zugeführt wurden und zuvor ein Planungs-CT erhalten haben. Hiervon mussten 22 Patienten wegen einer fehlerhaften Dokumentation der Ventrikel- bzw. Aortendruckkurven, die keine ARI-Bestimmung erlaubte, ausgeschlossen werden. Bei zwei Weiteren wurde keine angiologische Beurteilung der AI beschrieben.

Weiterhin wurden 16 Patienten ausgeschlossen, deren CT-Bilder eine zu schlechte Qualität aufwiesen, sodass weder eine automatische noch eine manuelle Bestimmung der centerline möglich war (n = 12) oder dass eine valide Auswertung der verschiedenen Strukturen mit 3mensio Structural Heart nicht gegeben war (n = 4).

Zuletzt wurden noch 9 Patienten ausgeschlossen, die schon zuvor einer chirurgisch oder interventionell eingesetzten Aortenklappenprothese zugeführt worden sind und deren Eingriff somit eine Valve-in-Valve-Intervention darstellte. Zur besseren Übersicht siehe Abbildung 11.

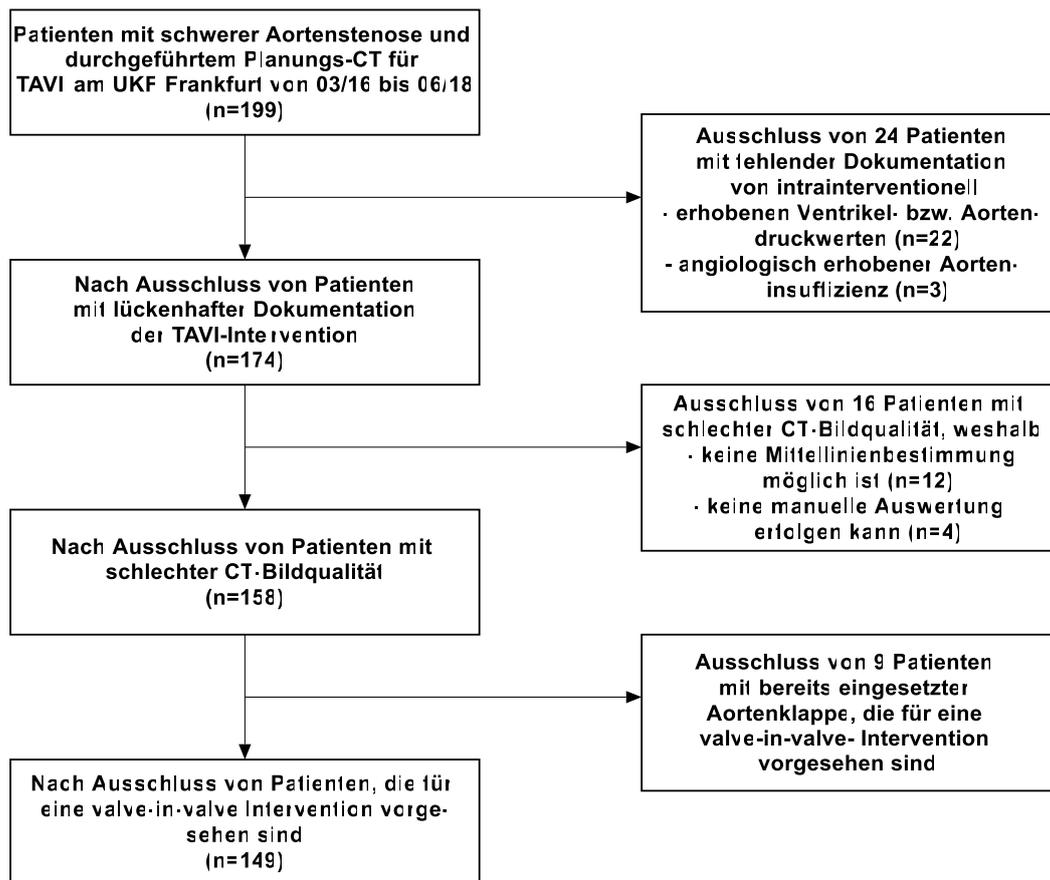


Abbildung 11: Ausschlusskriterien der Studie.

## 6.2 Patientencharakteristika

Im Folgenden werden tabellarisch der Durchschnitt bzw. der Median der verschiedenen Patientenparameter dargestellt, geordnet nach Basiswerten, Vorerkrankungen, prä- und postinterventionelle Echokardiografiedaten, Interventionsdaten und schließlich prä- und postinterventionelle Laborparameter. Danach folgen die CT-Daten, die mit 3mensio Structural Heart gewonnen wurden, und zuletzt die periinterventionell erhobenen Druckwerte und ARI-Ratios.

Weiterhin wurde ein Follow-up durchgeführt. Dieses wurde entweder durch ein telefonisches Interview mit den Patienten bzw. deren Angehörigen oder nach persönlichem Kontakt in unserer kardiologischen Fachambulanz erhoben. Das mediane Follow-up betrug 26 Monate.

Zunächst wurde eine Kreuztabelle (Tabelle 3) erstellt, in der der Anteil der Patienten mit mehr-als-milder AI den Patienten gegenübergestellt wurde, die im Rahmen der TAVI eine CI erhielten.

*Tabelle 3: Zusammenhang von mehr-als-milder paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz mit erfolgter korrigierender Intervention nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation.*

		keine CI stattgefunden	CI stattgefunden	Gesamt
AI p.i. mehr-als-milde	AI p.i. <= mild	100	5	105
	AI p.i. > mild	1	43	44
Gesamt		101	48	149

CI = korrigierende Intervention; AI = Aortenklappeninsuffizienz; p.i. = postinterventionell.

Hierbei lässt sich sehen, dass beide Kategorien zwar nicht deckungsgleich sind, sich aber weitgehend überschneiden. Lediglich in einem Fall wurde ein Patient mit einer AI, die mehr-als-milde war, nicht einer CI zugeführt. Umgekehrt haben 5 Patienten mit „nur“ milder AI eine CI erhalten. Gründe hierfür waren unter anderem, dass selbstexpandierende Prothesen sich nicht selbstständig vollständig entfaltet haben bzw. die CI nicht in einer Nachdilatation, sondern etwa in einer Repositionierung bestand. Selbstverständlich ist auch zu beachten, dass der angiologischen Bewertung einer AI eine gewisse Interobservervariabilität innewohnt.<sup>104</sup>

Wegen der höheren Objektivität wurde sich entschieden, im Folgenden als Zustandsvariable „durchführte CI“ zu wählen und nicht „mehr-als-milde AI“.

Sämtliche Daten wurden dementsprechend sowohl als Gesamtpopulation betrachtet als auch aufgeteilt in Patienten mit CI und solche ohne. Des Weiteren wurde untersucht, ob es eine statistisch signifikante Abweichung zwischen beiden Gruppen gibt.

### **6.2.1 Präinterventionelle Parameter**

In Tabelle 4 sind die klinischen Parameter der Patienten vor TAVI gezeigt. Der Altersmedian lag bei 82 Jahren. Mit 57,7 % war mehr als die Hälfte der Patienten männlich. Viele Patienten litten an kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie (87,9 %), Diabetes mellitus (27,5 %), KHK (61,1 %), chronischer Niereninsuffizienz (57,1 % mit mindestens drittgradiger Niereninsuffizienz) bzw. an

kardiovaskulären Erkrankungen wie Vorhofflimmern (44,3 %), Z.n. Myokardinfarkt (13,4 %) oder Z.n. Schlaganfall (10,7 %). 13,4 % der Patienten litten an einer pAVK, 18,1 % an einer cerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK). Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war bei 14,8 % der Patienten diagnostiziert.

Auch eine kardiologisch-interventionelle bzw. kardiochirurgische Therapie haben im Vorfeld bereits viele Patienten erhalten, wie Z.n. perkutaner Koronarintervention (40,3 %), Z.n. Schrittmacherimplantation (14,1 %) und Z.n. Herzoperation (10,1 %).

Ein signifikanter Unterschied lag dabei zwischen den Patienten mit bzw. ohne korrigierende Maßnahme jedoch in keinem Fall vor.

*Tabelle 4: Klinische Parameter.*

	<b>Alle Patienten (n = 149)</b>	<b>Ohne CI (n = 101)</b>	<b>Mit CI (n = 48)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	82 (78-82)	81 (77-85)	82 (79-85)	0,243
<b>Geschlecht</b>				0,917
<b>Männlich</b>	86 (57,7 %)	58 (57,4 %)	28 (58,3 %)	
<b>Weiblich</b>	63 (42,3 %)	43 (42,6 %)	20 (41,7 %)	
<b>Größe (in m)</b>	1,68 (1,60-1,76)	1,69 (1,60-1,76)	1,68 (1,60-1,72)	0,253
<b>Gewicht (in kg)</b>	77,1 ± 13,38	78,06 ± 13,39	75,08 ± 13,29	0,206
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,77 (24,5-30,08)	26,73 (24,62-29,41)	26,78 (23,51-30,46)	0,602
<b>NYHA-Klasse</b>				0,302
<b>I</b>	1 (0,7 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	
<b>II</b>	33 (22,1 %)	21 (20,8 %)	12 (25 %)	
<b>III</b>	101 (67,8 %)	67 (66,3 %)	34 (70,8 %)	
<b>IV</b>	14 (9,4 %)	12 (11,9 %)	2 (4,2 %)	
<b>EuroSCORE II</b>	2,87 (2,01-5,75)	3,04 (2,04-6,05)	2,67 (1,98-5,00)	0,287
<b>STS-Score</b>	2,92 (2,18-4,24)	2,92 (2,05-4,75)	2,93 (2,34-3,82)	0,892
<b>Frailty</b>	85 (57 %)	53 (52,5 %)	32 (66,7 %)	0,102
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>				0,510
<b>°3</b>	77 (51,7 %)	54 (53,5 %)	23 (47,9 %)	
<b>°4</b>	5 (3,4 %)	4 (4 %)	1 (2,1 %)	
<b>°5</b>	3 (2 %)	1 (1 %)	2 (4,2 %)	
<b>cAVK</b>	27 (18,1 %)	20 (19,8 %)	7 (14,6 %)	0,440
<b>pAVK</b>	20 (13,4 %)	12 (11,9 %)	8 (16,7 %)	0,641
<b>Z.n. Herzoperation</b>	15 (10,1 %)	11 (10,9 %)	4 (8,3 %)	0,628
<b>COPD</b>	22 (14,8 %)	16 (15,8 %)	6 (12,5 %)	0,591
<b>Diabetes</b>	41 (27,5 %)	29 (28,7 %)	12 (25 %)	0,635
<b>-insulinpflichtig</b>	12 (8,1 %)	8 (7,9 %)	4 (8,3 %)	0,931
<b>Arterielle Hypertension</b>	131 (87,9 %)	88 (87,1 %)	43 (89,6 %)	0,667

<b>Z.n. Myokardinfarkt</b>	20 (13,4 %)	12 (11,9 %)	8 (16,7 %)	0,423
<b>Z.n. Apoplex</b>	16 (10,7 %)	10 (9,9 %)	6 (12,5 %)	0,632
<b>Z.n. TIA</b>	3 (2,0 %)	2 (2,0 %)	1 (2,1 %)	0,967
<b>Z.n. Perkutaner Koronarintervention</b>	60 (40,3 %)	39 (38,6 %)	21 (43,8 %)	0,550
<b>KHK</b>				0,915
<b>keine</b>	58 (38,9 %)	39 (38,6 %)	19 (39,6 %)	
<b>1-Gefäß-KHK</b>	39 (26,2 %)	27 (26,7 %)	12 (25,0 %)	
<b>2-Gefäß-KHK</b>	22 (14,8 %)	14 (13,9 %)	8 (16,7 %)	
<b>3-Gefäß-KHK</b>	30 (20,1 %)	21 (20,8 %)	9 (18,8 %)	
<b>Z.n. Schrittmacher-implantation</b>	21 (14,1 %)	16 (15,8 %)	5 (10,4 %)	0,374
<b>Vorhofflimmern</b>	66 (44,3 %)	49 (48,5 %)	17 (35,4 %)	0,133

CI = korrigierende Intervention; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

Jeder Patient erhielt vor TAVI standardmäßig ein TTE. Vereinzelt wurde dieses schon in der verlegenden Klinik durchgeführt, weswegen der Datensatz bei einigen Parametern unvollständig ist. Die Echodaten sowie wichtige Laborparameter werden in Tabelle 5 dargestellt.

Die LVEF als wichtiges Maß für die Herzfunktion war im Median 60 % und unterschied sich auch nicht über die Gruppenvariable hinweg. Anders lag die Situation für den Mittelwert von Pmax und Pmean (71 bzw. 45 mmHg). Hier bestand bei der CI-Gruppe gegenüber der non-CI-Gruppe für beide Parameter ein signifikant erhöhter Druck (Pmax: 78 vs. 67 mmHg,  $p = 0,003$ ; Pmean: 47 vs. 41 mmHg,  $p = 0,029$ ).

Die AÖF als wichtiges Diagnosekriterium für sowohl high- als auch low-flow AS war weder bei Berechnung durch die Kontinuitätsgleichung noch bei planimetrischer Bestimmung innerhalb beider Gruppen signifikant verschieden.

Hierüber hinaus wurde deutlich, dass mit 23 % nur ein Viertel aller Patienten präinterventionell keine AI hatten. An weiteren Herzklappenvitien lagen bei 91,4 % der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) vor sowie bei 83,2 % eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). An pulmonaler Hypertonie litten 61,8 % der Patienten. Nennenswerte, jedoch nicht signifikante Unterschiede zwischen CI und non-CI-Gruppe lagen nur bei der echokardiografischen bestimmten Fläche des linken Vorhofs ( $p = 0,069$ ) und bei der Schweregradverteilung der TI ( $p = 0,071$ ) vor.

Laborchemisch auffallend war die durch die Belastung des linken Ventrikels hervorgerufene Erhöhung des NTproBNP (1576,5 pg/ml im Median) und des Troponin Ts (24 pg/ml im Median) in der Gesamtpopulation. Ansonsten war entsprechend der hohen Prävalenz an chronischem Nierenversagen die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) gruppenübergreifend erniedrigt mit durchschnittlich 58,55 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Mit einem durchschnittlichen HB von 12,05 g/dl und einem Hämatokrit von 35,97 % bestand im Mittel eine Tendenz zur Anämie.

Bei Vergleich der beiden Subgruppen zeigt sich lediglich im CK-MB ein signifikanter Unterschied. Hierbei lag der Median in der CI-Gruppe mit 20 U/l leicht oberhalb des der non-CI-Gruppe mit 16 U/l ( $p = 0,013$ ). Beide Werte bewegten sich indes noch im Referenzrahmen.

*Tabelle 5: Präinterventionelle Echokardiografie- und Laborparameter.*

	Alle Patienten (n = 149)	Ohne CI (n = 101)	Mit CI (n = 48)	p-Wert
<b>Echokardiografiedaten präinterventionell</b>				
<b>LVEF (%)</b>	60 (53,75-65) (n = 146)	60 (55-65) (n = 99)	60 (50-65) (n = 47)	0,756
<b>Pmax (mmHg)</b>	71 (55,5-81,5) (n = 125)	67 (49,5-76) (n = 82)	78 (64-89) (n = 43)	<b>0,003</b>
<b>Pmean (mmHg)</b>	45 (32,5-51) (n = 129)	41 (31,5-49,5) (n = 85)	47 (40-54,5) (n = 44)	<b>0,029</b>
<b>Aortenöffnungsfläche/ planimetrisch (cm<sup>2</sup>)</b>	0,8 (0,7-0,9) (n = 63)	0,8 (0,65-0,9) (n = 37)	0,8 (0,675-0,9) (n = 26)	0,799
<b>Aortenöffnungsfläche/ Kontinuitätsgleichung (cm<sup>2</sup>)</b>	0,7 (0,6-0,8) (n = 101)	0,7 (0,6-0,8) (n = 67)	0,7 (0,575-0,8) (n = 34)	0,287
<b>Pulmonaler Hypertonus</b>	81 (61,8 %) (n = 131)	55 (64,7 %) (n = 85)	26 (56,5 %) (n = 46)	0,357
<b>Pulmonalarterieller Druck (mmHg)</b>	41 (34-50) (n = 91)	41 (33-50) (n = 65)	40,5 (36,75-50) (n = 26)	0,969
<b>Präinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz (AI) (nach TTE)</b>	107 (77,0 %) (n = 139)	70 (74,5 %) (n = 94)	37 (82,2 %) (n = 45)	0,311
<b>Grad AI</b>	(n = 139)	(n = 94)	(n = 45)	0,438
<b>0</b>	32 (23,0 %)	24 (25,5 %)	8 (16,7 %)	
<b>I (und I-II)</b>	84 (60,4 %)	55 (58,5 %)	29 (60,4 %)	
<b>II (und II-III)</b>	19 (13,7 %)	11 (11,7 %)	8 (17,8 %)	
<b>III</b>	4 (2,9 %)	4 (4,3 %)	0 (0 %)	
<b>Mitralklappeninsuffizienz (MI)</b>	128 (91,4 %) (n = 140)	87 (92,6 %) (n = 94)	41 (89,1 %) (n = 46)	0,497
<b>Grad MI</b>	(n = 140)	(n = 94)	(n = 46)	0,535
<b>0</b>	12 (8,6 %)	7 (7,4 %)	5 (10,9 %)	
<b>I (und I-II)</b>	76 (54,3 %)	51 (54,3 %)	25 (54,3 %)	

<b>II (und II-III)</b>	41 (29,3 %)	28 (29,8 %)	13 (28,3 %)	
<b>III</b>	11 (7,9 %)	8 (8,5 %)	3 (6,5 %)	
<b>Dilatation linker Vorhof</b>	97 (72,4 %) (n = 134)	63 (70,8 %) (n = 89)	34 (75,6 %)	0,560
<b>Volumen linker Vorhof (cm<sup>3</sup>)</b>	43,33 ± 7,32 (n = 60)	43,81 ± 7,38 (n = 43)	42,12 ± 7,25 (n = 17)	0,432
<b>Fläche linker Vorhof (cm<sup>2</sup>)</b>	27,63 ± 6,57 (n = 64)	28,82 ± 7,03 (n = 39)	25,76 ± 5,4 (n = 25)	0,069
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)</b>	114 (83,2 %) (n = 137)	77 (84,6 %) (n = 91)	37 (80,4 %) (n = 46)	0,536
<b>Grad TI</b>	(n = 137)	(n = 91)	(n = 46)	0,071
<b>0</b>	23 (16,8 %)	14 (15,4 %)	9 (19,6 %)	
<b>I (und I-II)</b>	77 (56,2 %)	47 (51,6 %)	30 (65,2 %)	
<b>II (und II-III)</b>	26 (19,0 %)	22 (24,2 %)	4 (8,7 %)	
<b>III</b>	11 (8,0 %)	8 (8,8 %)	3 (6,5 %)	
<b>Laborparameter präinterventionell</b>				
<b>eGFR (nach MDRD) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	58,55 ± 19,76 (n = 148)	58,03 ± 20,37 (n = 100)	59,62 ± 18,6	0,650
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	44 (33-55) (n = 144)	46 (33-59) (n = 97)	39 (32-50) (n = 47)	0,141
<b>NTproBNP (pg/ml)</b>	1576,5 (777,3-3306,3) (n = 134)	1613 (775,75-3783,5) (n = 88)	1394,5 (767-2770) (n = 46)	0,873
<b>Troponin T (pg/ml)</b>	24 (13-36) (n = 131)	24 (13-36,75) (n = 84)	22 (14-30) (n = 47)	0,671
<b>Kreatinkinase (U/l)</b>	75 (49,8-103) (n = 146)	74 (48,75-115,25) (n = 98)	77,5 (55,25-101,75)	0,631
<b>CK-MB ((U/l)</b>	17,5 (14-24,5) (n = 140)	16 (13-21) (n = 95)	20 (15,5-29,5) (n = 45)	<b>0,013</b>
<b>CRP (mg/dl)</b>	0,31 (0,13-0,85) (n = 141)	0,31 (0,11-0,91) (n = 94)	0,34 (0,18-0,76) (n = 47)	0,574
<b>Hb (g/dl)</b>	12,05 ± 2,00	11,91 ± 2,07	12,34 ± 1,83	0,214
<b>Hämatokrit (%)</b>	35,97 ± 5,36	35,7 ± 5,49	36,53 ± 5,08	0,378
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	213 (178-256)	220 (176-256)	212 (180,5-259,25)	0,982
<b>Leukozyten (/nl)</b>	7,01 (5,74-8,05)	6,78 (5,62-8,06)	7,31 (6,01-8,07)	0,125

CI = korrigierende Intervention; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Pmax = maximaler Druckgradient; Pmean = mittlerer Druckgradient; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

## 6.2.2 Intrainterventionelle Parameter und prozedurale Daten

In Tabelle 6 sind die prozeduralen Eckdaten der Patienten dargestellt. Bei sämtlichen Patienten wurde ein transfemorale Zugangsweg gewählt. Alle Interventionen fanden in Lokalanästhesie statt. Darüber hinaus wurden vier verschiedene Klappenprothesentypen verwendet. Am häufigsten wurde die selbstexpandierende Portico™ der Firma Abbott Vascular bei 38,9 % der Patienten eingesetzt. Bei 29,5 % der Patienten kam eine

selbstexpandierende Symetis Acurate™ der Firma Boston Scientific zum Einsatz. 21,5 % der Patienten wurden mit einer ballonexpandierbaren Sapien 3™ von Edwards versorgt. Die wenigsten Patienten mit 10,1 % erhielten eine selbstexpandierende CoreValve™ Evolut R™ von Medtronic.

Während für die Portico™, Sapien 3™ und Evolut R™ die Prothesengröße direkt in Millimetern angegeben ist, liegt sie für die Symetis Acurate™ nur in den relativen Größen S, M und L vor. Für die statistische Analyse wurde S hierbei auf 22 mm umgerechnet, M auf 24 und L auf 26 mm.<sup>105</sup> Es zeigte sich, dass bei Patienten ohne CI eine im Median größere Prothese (29 mm) implantiert wurde, als bei Patienten mit CI (26 mm).

Eine Vordilatation fand bei der Mehrheit der Patienten vor der Implantation der Prothese statt.

Zwischen CI-Gruppe und non-CI-Gruppe bestanden teils deutliche Unterschiede. Während es bei der Interventionsdauer tatsächlich keine signifikanten Abweichungen gab, wurde in der CI-Gruppe im Median 35 ml mehr Kontrastmittel verbraucht als in der Vergleichsgruppe (p = 0,001). Entsprechend war auch die Durchleuchtungszeit signifikant höher (17,61 min vs. 14,54 min, p = 0,001).

Tabelle 6: Prozedurale Parameter.

	Alle Patienten (n = 149)	Ohne CI (n = 101)	Mit CI (n = 48)	p-Wert
<b>Prozedurale Parameter</b>				
<b>Prothesentyp</b>				<b>&lt; 0,001</b>
Portico™	58 (38,9 %)	41 (40,6 %)	17 (35,4 %)	
Symetis Acurate™	44 (29,5 %)	21 (20,8 %)	23 (47,9 %)	
Sapien 3™	32 (21,5 %)	31 (30,7 %)	1 (2,1 %)	
Evolut R™	15 (10,1 %)	8 (7,9 %)	7 (14,6 %)	
<b>Prothesengröße (mm)</b>	27 (25-29)	29 (26-29)	26 (24-29)	<b>0,039</b>
<b>Vordilatation</b>	126 (84,6 %)	83 (82,2 %)	43 (89,6 %)	0,242
<b>Kontrastmittelverbrauch (ml)</b>	110 (80-160)	100 (80-150)	135 (110-180)	<b>0,001</b>
<b>Interventionsdauer (min)</b>	60 (45-60) (n = 148)	60 (45-60) (n = 100)	60 (52,5-60)	0,831
<b>Durchleuchtungszeit (min)</b>	16,11 (11,84-20,30) (n = 148)	14,54 (10,94-19,69) (n = 100)	17,61 (15,43-22,9)	<b>0,001</b>
<b>Zeitgleiche Koronarintervention</b>	4 (2,7 %)	4 (4,0 %)	0 (0 %)	0,162
<b>Resheating stattgefunden</b>	38 (25,5 %)	23 (22,8 %)	15 (31,3 %)	0,267
<b>Nachdilatation</b>				
1x	46 (30,9 %)	-	46 (95,8 %)	-

<b>2x</b>	1 (0,7 %)		1 (2,1 %)	
<b>Repositionierung</b>	1 (0,7 %)	-	1 (2,1 %)	-
<b>Valve-in-Valve</b>	0 (0 %)	-	0 (0 %)	-

CI = korrigierende Intervention; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

Interessant ist die signifikant ungleiche Verteilung von stattgefundenen CIs innerhalb der verschiedenen Klappenprothesentypen. In Tabelle 7 werden unter anderem die statistisch erwarteten Anzahlen angezeigt, die teils deutlich mit der tatsächlichen Anzahl divergieren. Im post-hoc-Test ließ sich signifikant zeigen, dass in der Gruppe der Patienten mit der selbstexpandierenden Symetis Acurate™-Klappe signifikant häufiger CIs durchgeführt wurden. In der Gruppe der Patienten mit ballonexpandierbarer Sapien 3™ wurden signifikant weniger CIs durchgeführt als statistisch erwartet. Für die anderen Prothesentypen gab es keine signifikanten Abweichungen.

*Tabelle 7: Post-hoc-Test der CI-/non-CI-Verteilung über die verschiedenen Klappenprothesentypen mit Bonferroni-Korrektur.*

<b>Klappenprothesentyp</b>		<b>Ohne CI</b>	<b>CI stattgefunden</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Portico™</b>	Anzahl	41	17	58
	Erwartete Anzahl	39,3	18,7	58
	% vom Prothesentyp	70,70 %	29,30 %	100,00 %
	Korrigierte Residuen	0,6	-0,6	-
	p-Wert	0,548	0,548	-
<b>Symetis Acurate™</b>	Anzahl	21	23	44
	Erwartete Anzahl	29,8	14,2	44
	% vom Prothesentyp	47,70 %	52,30 %	100,00 %
	Korrigierte Residuen	-3,4	3,4	-
	p-Wert	<b>0,00067</b>	<b>0,00067</b>	-
<b>Sapien 3™</b>	Anzahl	31	1	32
	Erwartete Anzahl	21,7	10,3	32
	% vom Prothesentyp	96,90 %	3,10 %	100,00 %
	Korrigierte Residuen	4	-4	-
	p-Wert	<b>0,00006</b>	<b>0,00006</b>	-
<b>Evolut R™</b>	Anzahl	8	7	15
	Erwartete Anzahl	10,2	4,8	15
	% vom Prothesentyp	53,30 %	46,70 %	100,00 %
	Korrigierte Residuen	-1,3	1,3	-
	p-Wert	0,193	0,193	-
<b>p-Wert korrigiert nach Bonferoni (Signifikanzniveau)</b>		<b>0,00625</b>		

CI = korrigierende Intervention

### 6.2.3 Postinterventionelle Parameter und Follow-up

Tabelle 8 zeigt die erfassten Komplikationen, die sich an den VARC-2 Kriterien orientieren.

Drei Patienten verstarben innerhalb von 72 Stunden nach der Intervention. Nach 30 Tagen sind insgesamt 5 Patienten verstorben. Die Einjahresmortalität betrug 14,8 %. Zwischen CI und non-CI-Kohorte bestanden für alle drei Zeiträume keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität.

Als häufigste Komplikation ergab sich bei 16,1 % aller Patienten die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation. Weitere häufige Komplikationen waren größere vaskuläre Ereignisse mit 7,4 % sowie größere bzw. lebensbedrohliche Blutungen mit 6 %. Behindernde Schlaganfälle traten bei 3,4 % aller Patienten auf, eine Herzbeutelamponade trat bei einem Patienten auf (0,7 %). Einen Myokardinfarkt als Komplikation der Intervention erlitt keiner der Patienten.

In den klassischen Komplikationen nach VARC-2 unterschieden sich die CI- und non-CI-Gruppe in keinem Fall signifikant. Eine nicht signifikante Häufung von größeren Schlaganfällen ( $p = 0,146$ ) und größeren bzw. lebensbedrohlichen Blutungen ( $p = 0,162$ ) trat in der Patientengruppe ohne CI auf.

Laborchemisch fällt gruppenübergreifend eine Verbesserung der Nierenfunktion auf. Die eGFR liegt nach Intervention im Durchschnitt bei 66,29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, der Harnstoff sinkt im Vergleich zu präprozedural auf 47 mg/dl im Median. Auch das NTproBNP fällt im Vergleich zu zuvor auf 1412 pg/dl im Median und deutet damit eine Verbesserung der Herzinsuffizienz an. Die Herzenzyme zeigten sich im Vergleich zum präinterventionellen Labor gestiegen. Insbesondere Troponin war nun mit 147 pg/ml deutlich erhöht. Die Kreatinkinase war mit im Median 94 U/l erhöht, jedoch noch innerhalb des Referenzbereichs. Die CK-MB lag nun mit 25,5 U/l nach der Intervention außerhalb des Referenzrahmens.

Der HB-Wert sank durchschnittlich von präinterventionell 12,05 g/dl auf 10,84 g/dl. Der Hämatokrit von 35,97 % auf 32,19 %.

Zwischen non-CI- und CI-Gruppe zeigte sich nur im Troponinwert ein statistisch signifikanter Unterschied. Troponin lag in der CI-Gruppe mit 209 pg/ml signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit 125 pg/ml ( $p = 0,002$ ).

*Tabelle 8: Komplikationen und postinterventionelle Laborparameter.*

Komplikationen	Alle Patienten (n = 149)	Ohne CI (n = 101)	Mit CI (n = 48)	p-Wert
Tod innerhalb 72h	3 (2 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	0,146
30-Tages-Mortalität	5 (3,4 %)	4 (4,0 %)	1 (2,1 %)	0,552
Einjahresmortalität	22 (14,8 %)	16 (15,8 %)	6 (12,5 %)	0,591
Myokardinfarkt	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-
Schlaganfall				
-minor	1 (0,7 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	0,552
-major	5 (3,4 %)	4 (4,0 %)	1 (2,1 %)	0,146
Blutung (major oder lebensbedrohlich)	9 (6 %)	8 (7,9 %)	1 (2,1 %)	0,162
Schrittmacherimplantation	24 (16,1 %)	18 (17,8 %)	6 (12,5 %)	0,409
Vaskuläre Komplikation (major)	11 (7,4 %)	8 (7,9 %)	3 (6,3 %)	0,716
Herzbeutelamponade	1 (0,7 %)	1 (1,0 %)	0 (0 %)	0,486
Laborparameter postinterventionell				
eGFR (nach MDRD) (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	63,7 (48,05-80,65)	62,5 (47,2-81,55)	67,25 (51,78-80,28)	0,747
Harnstoff (mg/dl)	37 (29-50)	40 (28,5-51,5)	34 (29,25-44)	0,230
NTproBNP (pg/ml)	1412 (753-3221) (n = 123)	1357 (676-3221) (n = 83)	1852 (933-3380,75) (n = 40)	0,229
Troponin T (pg/ml)	147 (92-222,5) (n = 126)	125 (86,5-194,5) (n = 85)	209 (125,5-317,5)	<b>0,002</b>
Kreatinkinase (U/l)	94 (67-137)	90 (64-134,5)	100 (70,25-151,5)	0,241
CK-MB (U/l)	25,5 (18,3-33,0) (n = 148)	25 (18-32)	26 (19-34) (n = 47)	0,431
CRP (mg/dl)	0,35 (0,15-1,21) (n = 147)	0,32 (0,14-1,14) (n = 100)	0,46 (0,21-1,47) (n = 47)	0,117
Hb (g/dl)	10,84 ± 1,85	10,83 ± 1,9	10,86 ± 1,8	0,926
Hämatokrit (%)	32,19 ± 5,13	32,3 ± 5,2	32,07 ± 5,05	0,837
Thrombozyten (/nl)	172 (145,5-218)	173 (147,5-220,5)	165,5 (141-216)	0,392
Leukozyten (/nl)	7,56 (6,1-10,2)	7,22 (5,85-9,83)	8,13 (6,47-11,24)	0,112

CI = korrigierende Intervention; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

Die Echokardiografiedaten vor Entlassung werden in Tabelle 9 gezeigt. 72 % der Patienten zeigten nach der Intervention und vor Entlassung noch eine AI, diese war in

den meisten Fällen jedoch leichtgradig. Eine mehr-als-milde AI wiesen nur noch 7,0 % aller Patienten auf. Pmean und Pmax waren nach TAVI deutlich reduziert auf jetzt 16 bzw. 8 mmHg im Median. Eine mehr-als-milde MI wiesen 25,9 % der Patienten auf, eine mehr-als-milde TI 27,3 %.

Zwischen CI- und non-CI-Gruppe bestanden signifikante Unterschiede in dem Anteil der Patienten mit AI ( $p = 0,015$ ) sowie in der Verteilung der Schweregrade derselben ( $p = 0,011$ ), nicht jedoch im Vorhandensein einer mehr-als-milden AI ( $p = 0,232$ ).

Patienten mit CI hatten im Median einen signifikant niedrigeren Pmax ( $p = 0,031$ ) und Pmean ( $p = 0,010$ ). Darüber hinaus fanden sich statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenvariablen.

*Tabelle 9: Echokardiografiedaten vor Entlassung.*

	<b>Alle Patienten (n = 149)</b>	<b>Ohne CI (n = 101)</b>	<b>Mit CI (n = 48)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Aortenklappeninsuffizienz (AI)</b>	103 (72,0 %) (n = 143)	63 (65,6 %) (n = 96)	40 (85,1 %) (n = 47)	<b>0,015</b>
<b>Grad AI</b>	(n = 143)	(n = 96)	(n = 47)	<b>0,011</b>
<b>0</b>	40 (28,0 %)	33 (34,4 %)	7 (14,9 %)	
<b>I (und I-II)</b>	93 (65,0 %)	58 (60,4 %)	35 (74,5 %)	
<b>II (und II-III)</b>	10 (7,0 %)	5 (5,2 %)	5 (10,6 %)	
<b>III</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
<b>AI mehr-als-milde</b>	10 (7,0 %) (n = 143)	5 (5,2 %) (n = 96)	5 (10,6 %) (n = 47)	0,232
<b>Pmax (mmHg)</b>	16 (11-21,75) (n = 136)	17 (11-23) (n = 91)	13 (10-18) (n = 45)	<b>0,031</b>
<b>Pmean (mmHg)</b>	8 (5-12) (n = 134)	9 (6-12) (n = 89)	7 (5-10) (n = 45)	<b>0,010</b>
<b>LVEF (%)</b>	60 (55-60) (n = 142)	60 (55-60) (n = 96)	60 (50-60) (n = 46)	0,543
<b>Mitralklappeninsuffizienz (MI)</b>	116 (83,5 %) (n = 139)	81 (87,1 %) (n = 93)	35 (76,1 %) (n = 46)	0,100
<b>Grad MI</b>	(n = 139)	(n = 93)	(n = 46)	0,412
<b>0</b>	23 (16,5 %)	12 (12,9 %)	11 (22,9 %)	
<b>I (und I-II)</b>	80 (57,6 %)	57 (61,3 %)	23 (50 %)	
<b>II (und II-III)</b>	28 (20,1 %)	19 (20,4 %)	9 (18,8 %)	
<b>III</b>	8 (5,8 %)	5 (5,4 %)	3 (6,3 %)	
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)</b>	109 (79,6 %) (n = 137)	74 (82,2 %) (n = 90)	35 (74,5 %) (n = 47)	0,285
<b>Grad TI</b>	(n = 136)	(n = 90)	(n = 46)	0,169
<b>0</b>	27 (19,8 %)	16 (17,8 %)	11 (23,9 %)	
<b>I (und I-II)</b>	72 (52,9 %)	46 (51,1 %)	26 (56,5 %)	
<b>II (und II-III)</b>	27 (19,9 %)	21 (23,3 %)	6 (13,0 %)	
<b>III</b>	10 (7,4 %)	7 (7,8 %)	3 (6,5 %)	

<b>Dilatation linker Vorhof</b>	100 (72,5 %) (n = 138)	66 (71,7 %) (n = 92)	34 (73,9 %) (n = 46)	0,788
<b>Volumen linker Vorhof (cm<sup>3</sup>)</b>	43 (40-47) (n = 79)	43 (39-47,5) (n = 53)	43 (40,5-47) (n = 26)	0,782
<b>Fläche linker Vorhof (cm)</b>	26,1 (22-30) (n = 62)	26,1 (22,25-30) (n = 44)	26,5 (21,75-29,5) (n = 18)	0,913

CI = korrigierende Intervention; Pmax = maximaler Druckgradient; Pmean = mittlerer Druckgradient; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

### 6.3 CT-Daten mit Kalzifikationsparametern

Tabelle 10 zeigt die mithilfe von 3mensio Structural Heart ermittelten CT-Daten. Neben den anatomischen Basiswerten sind vor allem die verschiedenen Kalzifikationsparameter relevant. Der Vergleich zwischen CI und non-CI-Gruppe ist besonders interessant. Zunächst ist zu sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied im visuellen Kalzifikationsgrad zwischen den beiden Gruppen gibt ( $p = 0,122$ ). Darüber hinaus lassen sich jedoch in der Tat einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den quantitativen Kalzifizierungsparametern nachweisen.

Bei der Aortenklappenkalzifizierung lassen sich innerhalb der drei verschiedenen HU-Grenzwerte verschiedene Beobachtungen machen. Von den vier Aortenklappenkalzifikationsparametern der individuellen Threshold-Gruppe ist nur der Kalkwert des NCC signifikant ( $p = 0,042$ ).

Für die 500-HU-Threshold-Gruppe und die 800-HU-Gruppe sind jeweils drei Werte signifikant. Die Gesamtkalzifikation ( $p = 0,040$  bzw.  $0,017$ ) sowie die Kalklast der LCC ( $p = 0,048$  bzw.  $0,022$ ) und der NCC ( $p = 0,033$  bzw.  $0,005$ ).

Bei allen berichteten signifikanten Unterschieden ist die Kalklast in der CI-Gruppe höher als in der non-CI-Gruppe. Es ist also zu sehen, dass die 500- und 800-HU-Gruppe jeweils drei signifikante Parameter zeigen, die Gruppe mit individuellem Threshold dagegen nur einen.

Darüber hinaus zeigt sich, dass der Unterschied der Kalklast der NCC in allen drei Threshold-Gruppen signifikant ist, der Unterschied in der Verkalkung der RCC dagegen in keiner einzigen Gruppe.

Für die Verkalkung des LVOTs und des STJs zeigt sich ein ähnliches Muster innerhalb der drei Threshold-Gruppierungen. In beiden ist nur die Verkalkung der 500- und der 800-HU-Gruppe signifikant größer in der CI-Gruppe als in der non-CI-Gruppe (p-Werte siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Präinterventionelle CT-Daten.

	Alle Patienten (n = 149)	Ohne CI (n = 101)	Mit CI (n = 48)	p-Wert
<b>CT-Basisparameter</b>				
<b>Annulus Perimeter (mm)</b>	78,8 (72,45-85,7)	79,2 (73,45-85)	78,25 (70,53-87,35)	0,960
<b>Annulus Perimeter derived (mm)</b>	25,1 (23,05-27,25)	25,2 (23,4-27,05)	24,95 (22,43-27,8)	0,959
<b>Annulus Fläche (mm<sup>2</sup>)</b>	461,4 (383,45-526,75)	468,7 (404,25-521,6)	455,65 (374,5-546,23)	0,914
<b>Annulus Fläche derived (mm)</b>	24,18 ± 2,79	24,2 ± 2,74	24,13 ± 2,92	0,882
<b>Angulation (°)</b>	48,93 ± 10,03	49,79 ± 9,72	47,1 ± 10,54	0,127
<b>STJ Höhe (mm)</b>	23,12 ± 3,36 (n = 145)	23,29 ± 3,43 (n = 98)	22,76 ± 3,22 (n = 47)	0,384
<b>STJ Perimeter (mm)</b>	90,02 ± 9,80 (n = 145)	90,67 ± 9,64 (n = 98)	88,65 ± 10,07 (n = 47)	0,246
<b>LVOT Perimeter (mm)</b>	76,2 (72-83,3) (n = 143)	76,4 (71,75-82,8) (n = 97)	75,95 (72,55-84,) (n = 47)	0,642
<b>RCA Höhe (mm)</b>	17,60 ± 3,32 (n = 148)	17,52 ± 3,52	17,79 ± 2,86 (n = 47)	0,643
<b>LCA Höhe (mm)</b>	13,21 ± 3,14 (n = 148)	13,16 ± 3,03	13,33 ± 3,4 (n = 47)	0,770
<b>Aorta ascendens Perimeter (mm)</b>	103,72 ± 9,71 (n = 134)	104,11 ± 9,81 (n = 92)	102,88 ± 9,53 (n = 42)	0,499
<b>SOV Höhe (mm)</b>	9,06 ± 1,84	9,07 ± 1,84	9,02 ± 1,87	0,874
<b>Kalzifikationsparameter</b>				
<b>Visueller Kalzifikationsgrad</b>				0,122
<b>Keine</b>	3 (3,0 %)	3 (3,0 %)	1 (2,1 %)	
<b>Mild</b>	27 (26,7 %)	27 (26,7 %)	9 (18,8 %)	
<b>Moderat</b>	43 (42,6 %)	43 (42,6 %)	19 (39,6 %)	
<b>Schwer</b>	28 (27,7 %)	28 (27,7 %)	19 (39,6 %)	
<b>Individ. AVC Total (mm<sup>3</sup>)</b>	357,2 (164,9-665,7)	357,2 (164,9-665,7)	498,5 (244,45-763,43)	0,076
<b>Individ. AVC LCC (mm<sup>3</sup>)</b>	82,4 (35,85-180,75)	82,4 (35,85-180,75)	135,65 (60,7-258,08)	0,065
<b>Individ. AVC RCC (mm<sup>3</sup>)</b>	82,4 (38,35-181,05)	82,4 (38,35-181,05)	116,7 (43,2-206,7)	0,342
<b>Individ. AVC NCC (mm<sup>3</sup>)</b>	143 (54,55-282,95)	143 (54,55-282,95)	197,65 (118,43-390,45)	<b>0,042</b>

<b>500-HU-AVC Total (mm<sup>3</sup>)</b>	733,9 (351,4-1471,9)	733,9 (351,4-1471,9)	983,7 (624,73-1537,6)	<b>0,040</b>
<b>500-HU-AVC LCC (mm<sup>3</sup>)</b>	212,3 (79,15-453,5)	212,3 (79,15-453,5)	300,9 (164,7-539,25)	<b>0,048</b>
<b>500-HU-AVC RCC (mm<sup>3</sup>)</b>	183,9 (77,25-481,7)	183,9 (77,25-481,7)	258,15 (171,38-496,93)	0,093
<b>500-HU-AVC NCC (mm<sup>3</sup>)</b>	301,2 (149,95-577,45)	301,2 (149,95-577,45)	389,6 (251,1-707,15)	<b>0,033</b>
<b>800-HU-AVC Total (mm<sup>3</sup>)</b>	178,5 (73,45-453,7)	178,5 (73,45-453,7)	309,1 (141,18-627,6)	<b>0,017</b>
<b>800-HU-AVC LCC (mm<sup>3</sup>)</b>	48,1 (10,1-116)	48,1 (10,1-116)	87,85 (29,7-160,23)	<b>0,022</b>
<b>800-HU-AVC RCC (mm<sup>3</sup>)</b>	45,1 (15,9-110,35)	45,1 (15,9-110,35)	78,2 (22,92-150,7)	0,102
<b>800-HU-AVC NCC (mm<sup>3</sup>)</b>	77,9 (20,55-182,3)	77,9 (20,55-182,3)	141,15 (63,1-270,85)	<b>0,005</b>
<b>Individ. LVOT calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	6,4 (0,2-40,3) (n = 97)	6,4 (0,2-40,3) (n = 97)	13,65 (1,03-63,85) (n = 46)	0,222
<b>500-HU-LVOT calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	41 (4,25-349,9) (n = 97)	41 (4,25-349,9) (n = 97)	127,2 (22,15-402,28) (n = 46)	<b>0,046</b>
<b>800-HU-LVOT calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	1 (0-26,5) (n = 97)	1 (0-26,5) (n = 97)	10,5 (0-56,15) (n = 46)	<b>0,031</b>
<b>Individ. STJ calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	493,5 (250,4-846,93) (n = 98)	493,5 (250,4-846,93) (n = 98)	625,7 (386,5-990,3) (n = 47)	0,087
<b>500-HU-STJ calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	1081,3 (520,95-2669,83) (n = 98)	1081,3 (520,95-2669,83) (n = 98)	1567,2 (828,5-3229,4) (n = 47)	<b>0,044</b>
<b>800-HU-STJ calc. (mm<sup>3</sup>)</b>	270,95 (113,5-521,4) (n = 98)	270,95 (113,5-521,4) (n = 98)	449,4 (168,2-749,8) (n = 47)	<b>0,021</b>
<b>Individueller Threshold (HU)</b>	600 (550-700)	600 (550-700)	650 (550-737,5)	0,106

CI = korrigierende Intervention; STJ = Sinotubulärer Übergang; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; RCA = rechte Koronararterie; LCA = linke Koronararterie; SOV = Sinus of valsalva; individ. = individueller Threshold; AVC = Aortenklappenkalzifikation; LCC = linkskoronare Tasche; RCC = rechtskoronare Tasche; NCC = noncoronare Tasche; HU = Hounsfield-Einheit; calc. = Verkalkung; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

## 6.4 Hämodynamische Parameter

Die intrainerventionellen hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 11 gezeigt. Für weitere Informationen zum ARI und zur ARI-Ratio sei hier auf das Kapitel 5.4 verwiesen.

Interessant für die Gesamtpopulation ist der ARI<sub>prä</sub> mit im Durchschnitt 30,58. Er weist allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenvariablen auf.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede im DBP postinterventionell, im ARI<sub>post</sub>, in der ARI-Ratio sowie in der angiologischen AI nach Implantation zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ).

Die Werte für den  $ARI_{post}$  zeigen sich in der non-CI-Gruppe mit durchschnittlich 26,23 in Übereinstimmung mit dem von Sinning vorgeschlagenen Grenzwert oberhalb von 25, in der non-CI entsprechend mit 18,89 unter 25.

Nach der Klappenimplantation zeigt sich für die ARI-Ratio post- zu präinterventionell in der non-CI-Gruppe auch übereinstimmend mit Sinning et al. mit 0,83 ein Wert über 0,6. In der CI-Gruppe liegt sie bei 0,61. Die niedrigere ARI-Ratio in der CI-Gruppe wird in Abbildung 12 visualisiert.

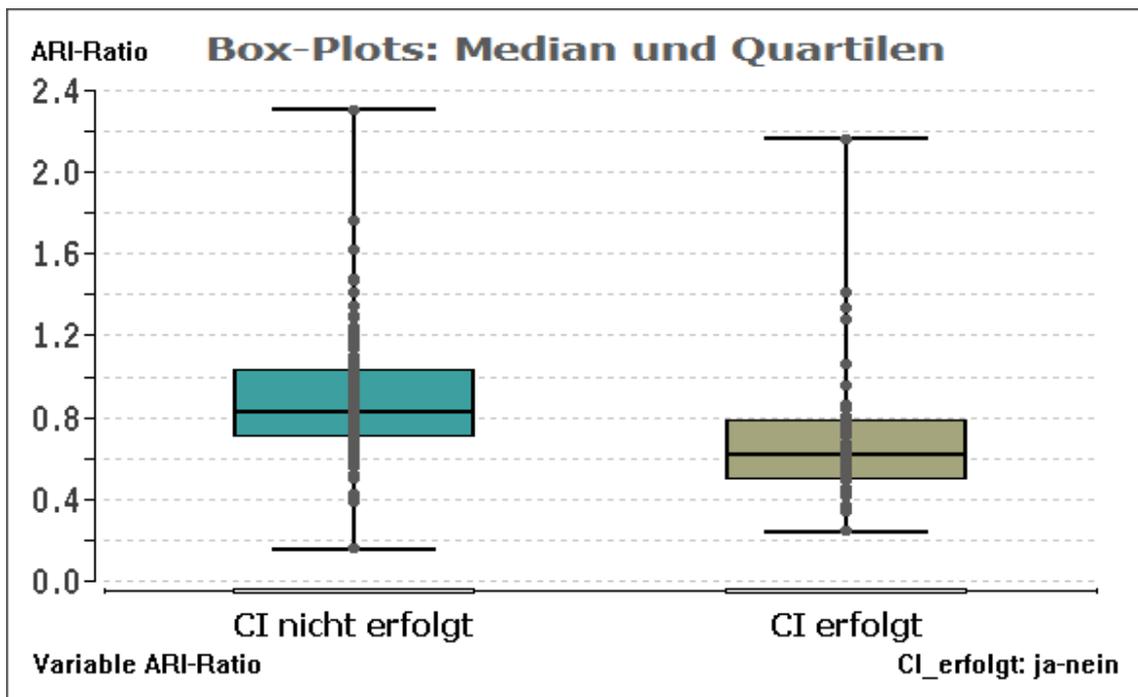


Abbildung 12: ARI-Ratio in CI- vs. non-CI-Gruppe.

Der ARI post CI zeigt in der CI-Gruppe mit 21,79 eine Verbesserung verglichen mit dem  $ARI_{post}$ , jedoch liegt er immer noch deutlich unter dem Grenzwert von 25.

Die ARI-Ratio post CI zu präinterventionell liegt mit 0,75 nun deutlich über der 0,6 Schwelle.

Tabelle 11: Periinterventionelle hämodynamische Parameter mit abgeleiteten ARI und ARI-Ratio.

	Alle Patienten (n = 149)	Ohne CI (n = 101)	Mit CI (n = 48)	p-Wert
SBP prä (mmHg)	141,36 ± 24,26	142,17 ± 24,	139,65 ± 24,09	0,555
DBP prä (mmHg)	62 (56-72)	63 (56-73,5)	60 (56-68)	0,226

<b>LVEDP prä (mmHg)</b>	20 (16-27)	20 (15-27)	22 ± 8,16	0,408
<b>ARI<sub>prä</sub></b>	30,58 ± 9,69	31,18 ± 10,08	29,31 ± 8,8	0,271
<b>SBP post (mmHg)</b>	159,89 ± 24,1	160,58 ± 24,64	158,42 ± 23,12	0,610
<b>DBP post (mmHg)</b>	60 (54,5-69,5)	65 (57,5-73)	54 (50-59)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>LVEDP post (mmHg)</b>	24,6 ± 7,78	23,96 ± 7,76	25,94 ± 7,73	0,148
<b>ARI<sub>post</sub></b>	23,87 ± 8,39	26,23 ± 8,07	18,89 ± 6,76	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ARI-Ratio post/prä</b>	0,78 (0,61-0,96)	0,83 (0,71-1,04)	0,61 (0,50-0,79)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ARI-Ratio ≤ 0,6</b>	32 (21,5 %)	10 (9,9 %)	22 (45,8 %)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Angiologische AI nach Implantation</b>				<b>&lt; 0,001</b>
<b>Keine AI</b>	57 (38,3 %)	57 (56,4 %)	0 (0,0 %)	
<b>Minimale AI</b>	32 (21,5 %)	31 (30,7 %)	1 (2,1 %)	
<b>Leichtgradige AI</b>	16 (10,7 %)	12 (11,9 %)	4 (8,3 %)	
<b>Mittelgradige AI</b>	33 (22,1 %)	1 (1,0 %)	32 (66,7 %)	
<b>Hochgradige AI</b>	11 (7,4 %)	0 (0,0 %)	11 (22,9 %)	
<b>AI post mehr-als-mild</b>	44 (29,5 %)	1 (1,0 %)	43 (89,6 %)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>SBP post CI (mmHg)</b>	161,5 ± 24,61 (n = 48)	-	161,5 ± 24,61	-
<b>DBP post CI (mmHg)</b>	60,94 ± 9,44 (n = 48)	-	60,94 ± 9,436	-
<b>LVEDP post CI (mmHg)</b>	24,63 ± 7,16 (n = 48)	-	24,63 ± 7,16	-
<b>ARI post CI</b>	21,79 (17,76-26,74) (n = 48)	-	21,79 (17,76-26,74)	-
<b>ARI-Ratio post CI/prä</b>	0,75 (0,63-0,96) (n = 48)	-	0,75 (0,63-0,96)	-
<b>Angiologische AI nach CI</b>	(n = 48)	-		-
<b>Keine AI</b>	14 (29,2 %)		14 (29,2 %)	
<b>Minimale AI</b>	9 (18,8 %)		9 (18,8 %)	
<b>Leichtgradige AI</b>	20 (41,7 %)		20 (41,7 %)	
<b>Mittelgradige AI</b>	5 (10,4 %)		5 (10,4 %)	
<b>Hochgradige AI</b>	0 (0 %)		0 (0 %)	
<b>AI mehr-als-milde nach CI</b>	5 (3,4 %) (n = 48)	-	5 (3,4 %)	-
<b>AI vorhanden (nach abschließender Angiografie)</b>	76 (51 %)	42 (41,6 %)	34 (70,8 %)	<b>0,001</b>
<b>AI mehr-als-milde (nach abschließender Angiografie)</b>	5 (3,4 %)	1 (1,0 %)	4 (8,3 %)	<b>0,020</b>

CI = korrigierende Intervention; SBP = systolischer Blutdruck; prä = vor Implantation; DBP = diastolischer Blutdruck; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; post = nach Implantation; ARI = Aortenregurgitationsindex; AI = Aortenklappeninsuffizienz; die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung bei normalverteilten bzw. als Median (Interquartilsabstand) für nicht normalverteilte Parameter angegeben.

## 6.5 Prädiktoren für eine korrigierende Intervention

Zur Evaluation des Einflusses von Hämodynamik bzw. Kalzifikation auf die Durchführung einer CI erfolgte eine bivariate logistische Regression. Bei jeweils verschiedenen zusammengesetzten Modellen (jeweils ARI-Ratio kombiniert mit entweder Aortenklappenverkalkung auf 500-HU-, 800-HU- oder individuellem Threshold) zeigte sich lediglich die ARI-Ratio signifikant für die Vorhersage einer CI. Wald's p lag hierbei jeweils bei 0,006. Die Odds Ratio betrug hierfür 0,066 bei einem 95-%-Konfidenzintervall (95-%-KI) von 0,01-0,46.

### 6.5.1 Kalklastparameter als Prädiktoren für eine korrigierende Intervention

Um den besten Diskriminator für die Durchführung einer CI festzustellen wurde im Folgenden der periinterventionelle hämodynamische Parameter ARI-Ratio den verschiedenen präinterventionellen Kalklastparametern als Prädiktoren für eine notwendige CI gegenübergestellt. Dies geschah mithilfe verschiedener ROC-Kurven.

In *Abbildung 13* bis *Abbildung 15* sind die ROC-Kurven für die verschiedenen Thresholds – individuell, 500-HU und 800-HU – gezeigt. Die dazugehörigen AUCs und Signifikanzwerte sind in *Tabelle 12* dargestellt.

Wie sowohl in den Abbildungen als auch in der Tabelle zu erkennen ist, sind die meisten der Kalklastparameter keine zufriedenstellenden Prädiktoren für eine notwendige CI.

Die verschiedenen AUCs zeigen, dass das 800-HU-Niveau die beste prädiktive Kraft hat, gefolgt von 500 HU und zuletzt dem individuell generiertem Threshold, der in allen Fällen die kleinste AUC aufweist. Außer für den AVC RCC Wert (hier hat das 500-HU-Niveau eine leicht höhere AUC als das 800-HU-Niveau) ist der 800-HU-Threshold in allen Fällen der Threshold mit den besten AUCs. Der 800-HU-Threshold scheint also zumindest tendenziell die beste prognostische Aussagekraft für eine notwendige CI unter den Kalklastwerten zu haben.

Für die AVC zeigte die NCC-Kalklast in allen Threshold-Gruppen die größten AUCs und damit den besten prognostischen Wert, die RCC-Werte zeigten die niedrigsten. Insbesondere der NCC-Wert auf 800-HU-Threshold-Niveau mit einer AUC von 0,643 als

bestem der getesteten Kalklastmarker stellt einen moderaten prognostischen Wert dar. Die Sensitivität beträgt bei hier 68,8 %, die Spezifität 60,4 %.

Auch die AUCs der LVOT- und der STJ-Verkalkung stellten sich für den 500- und 800-HU-Threshold als signifikant dar.

Auf die grafische Darstellung der ROC-Kurven von STJ- und LVOT-Kalklast wurde aus Übersichtsgründen verzichtet. AUCs und Signifikanzwerte finden sich in *Tabelle 12*.

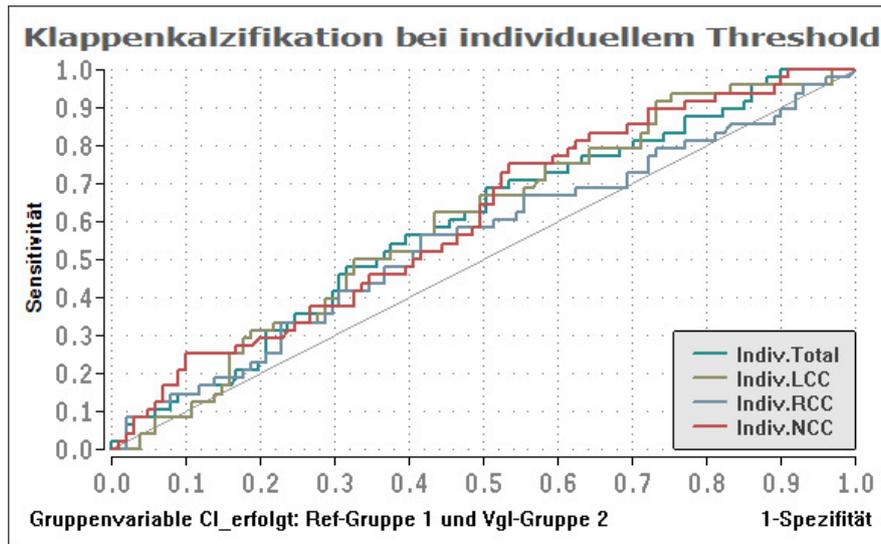


Abbildung 13: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei individuellem Threshold als Prädiktoren für eine CI.

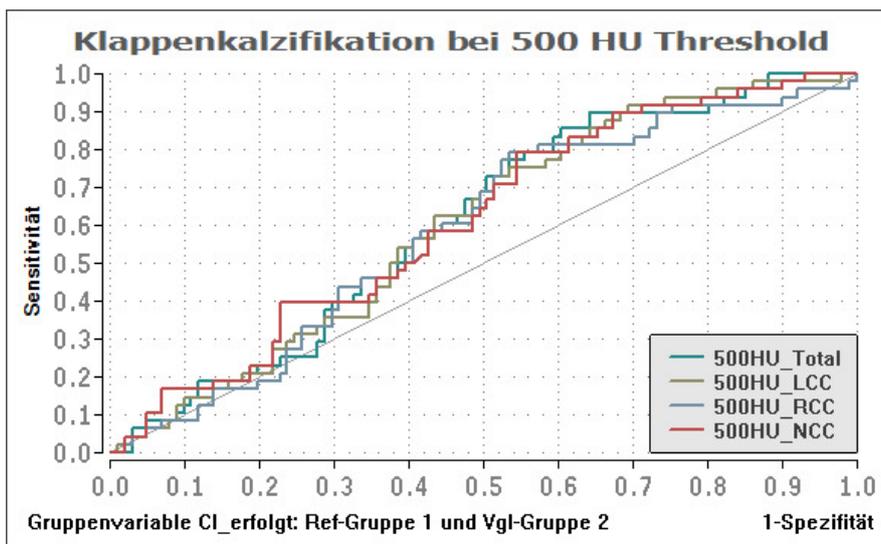


Abbildung 14: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei 500-HU-Threshold als Prädiktoren für eine CI.

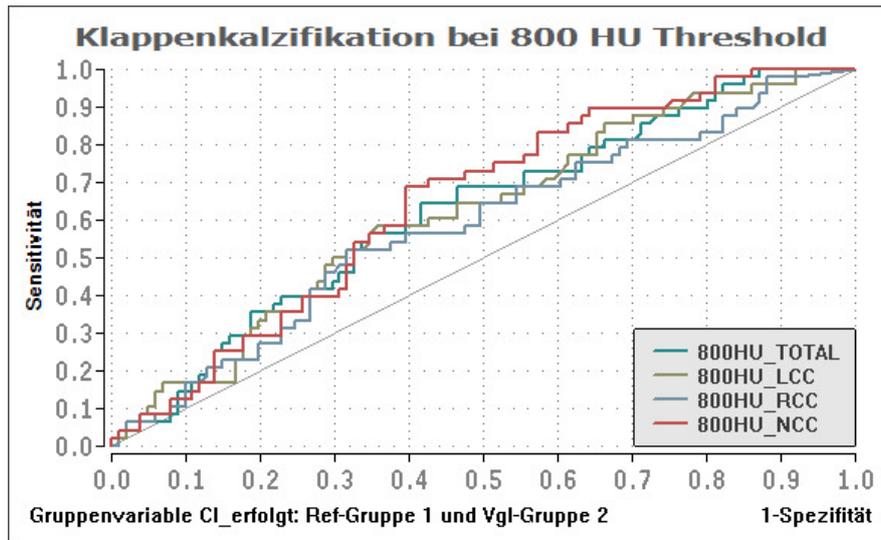


Abbildung 15: ROC-Kurven für die Aortenklappenkalzifikationsparameter bei 800-HU-Threshold als Prädiktoren für eine CI.

Tabelle 12: Area under the curve (AUC) der Kalklastparameter und Signifikanzwerte als Prädiktoren für eine CI.

Kalzifikationsparameter	AUC	Asymptotische Signifikanz <sup>a</sup>	Asymptotisches 95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Individ. AVC Total	0,590	0,076	0,494	0,686
Individ. AVC LCC	0,594	0,065	0,499	0,688
Individ. AVC RCC	0,548	0,342	0,447	0,649
Individ. AVC NCC	0,603	<b>0,042</b>	0,509	0,698
500-HU-AVC Total	0,604	<b>0,040</b>	0,512	0,696
500-HU-AVC LCC	0,600	<b>0,048</b>	0,508	0,692
500-HU-AVC RCC	0,585	0,093	0,490	0,680
500-HU-AVC NCC	0,608	<b>0,033</b>	0,515	0,701
800-HU-AVC Total	0,621	<b>0,017</b>	0,527	0,715
800-HU-AVC LCC	0,617	<b>0,022</b>	0,522	0,711
800-HU-AVC RCC	0,583	0,102	0,485	0,681
800-HU-AVC NCC	0,643	<b>0,005</b>	0,553	0,733
Individ. LVOT calc.	0,563	0,225	0,461	0,665
500-HU-LVOT calc.	0,603	<b>0,046</b>	0,508	0,699
800-HU-LVOT calc.	0,609	<b>0,035</b>	0,508	0,710
Individ. STJ calc.	0,588	0,087	0,490	0,686
500-HU-STJ calc.	0,603	<b>0,044</b>	0,509	0,698
800-HU-STJ calc	0,619	<b>0,021</b>	0,522	0,715

a: Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

AUC = Area under the curve; Individ. = individueller Threshold; AVC = Aortenklappenkalzifikation; LCC = linkskoronare Tasche; RCC = rechtskoronare Tasche; NCC = noncoronare Tasche; HU = Hounsfield Einheiten; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; STJ = Sinotubulärer Übergang; calc = Verkalkung

Einen Unterschied zwischen den verschiedenen visuellen Kalzifikationsgraden in Bezug auf die Notwendigkeit einer CI konnte nicht identifiziert werden. Hierzu ergab sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test im Gruppenvergleich der visuellen Kalzifikationsgrade eine asymptotische Signifikanz von 0,122. Entsprechend war eine post-hoc Analyse zwischen den einzelnen Kalzifikationsgraden nicht notwendig.

### 6.5.2 ARI-Ratio als Prädiktor für eine korrigierende Intervention

Für die ARI-Ratio zeigt Abbildung 16 die ROC-Kurve für die diagnostische Aussagekraft in Hinblick auf die Notwendigkeit einer CI. Bei einer Signifikanz von  $< 0,001$  stellt sich der AUC-Wert mit 0,747 bei einem 95%-KI von 0,658-0,836 höher dar als der sämtlicher Kalkwerte.

Als optimaler Studie Cut-off Punkt wurde 0,682 bestimmt. Hier liegt die Sensitivität für den diagnostischen Test bei 62,5 %, die Spezifität bei 79,2 %.

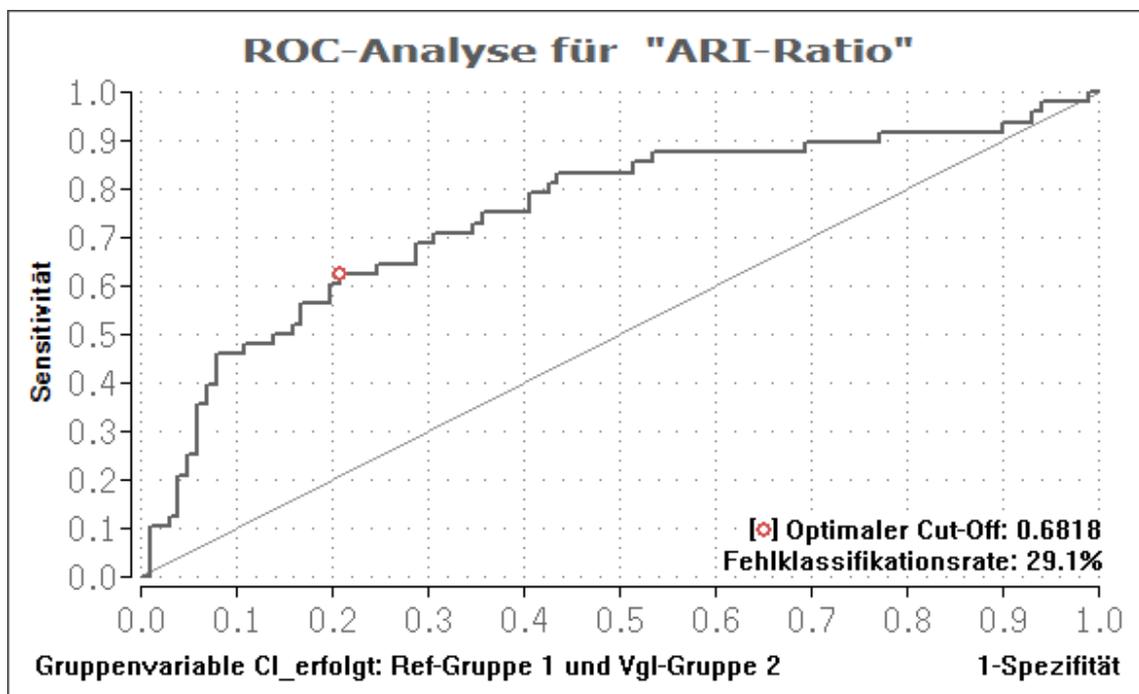


Abbildung 16: ROC-Kurven für die ARI-Ratio als hämodynamischen Parameter als Prädiktor für eine CI.

### 6.5.3 Vergleich von Kalklast und der ARI-Ratio als Prädiktoren für eine korrigierende Intervention

Im Sinne des Hauptziels der Arbeit wurde im Folgenden die präinterventionellen Kalkparameter mit der ARI-Ratio als periinterventionellem Parameter Hinblick auf die Notwendigkeit einer CI verglichen.

In Abbildung 17 sind die ROC-Kurven von ARI-Ratio und den zuvor signifikant gemessenen AVC-Werten in einem Diagramm dargestellt. Rein optisch zeigt sich, dass der prädiktive Wert der ARI-Ratio gegenüber den Kalzifikationsparametern überlegen zu sein scheint.

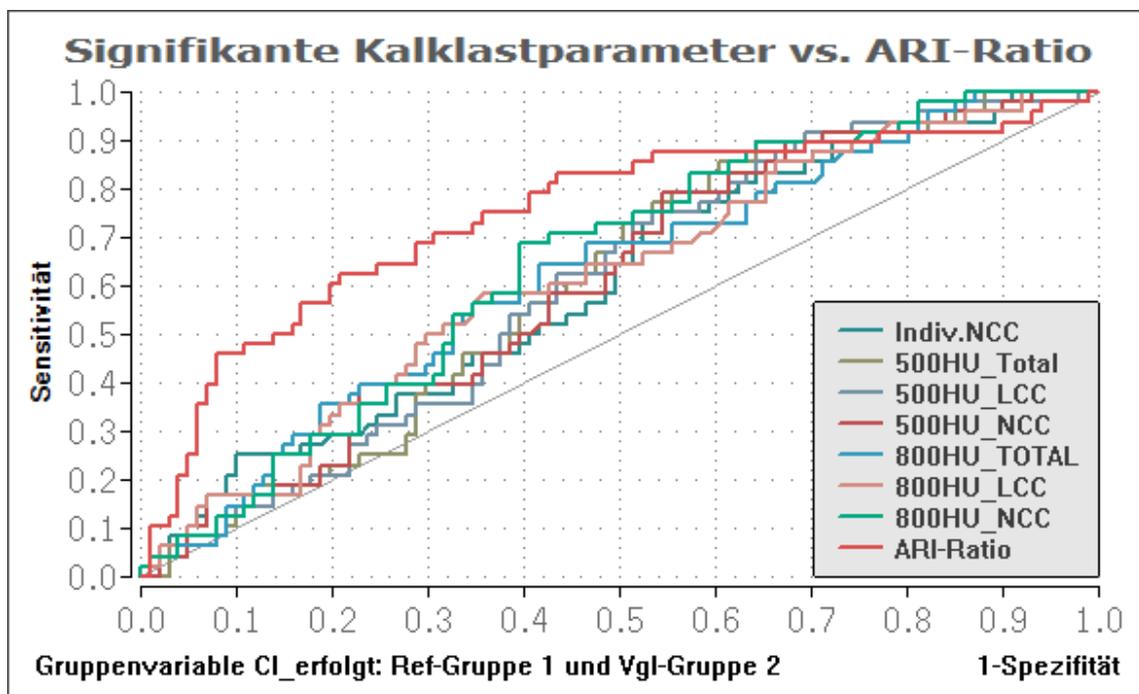


Abbildung 17: ROC-Kurven der zuvor signifikant getesteten Aortenklappenkalzifikationsparameter sowie der ARI-Ratio.

Tabelle 13 zeigt die Vergleichswerte von ARI-Ratio mit allen zuvor signifikant getesteten Parametern, ermittelt durch den DeLong-Test. Zusätzlich sind die optimalen Cut-off-Werte angegeben.

Viele der Kalklastparameter unterschreiten die Fünf-Prozent-Schwelle und sind damit signifikant schlechtere Prädiktoren als die ARI-Ratio. Lediglich fünf Kalzifikationsparameter, wiesen ein  $p > 0,05$  auf. Obwohl die AUC der ARI-Ratio größer ist als die aller Kalkwerte, kann für diese Parameter formal nicht gesagt werden, dass deren

diagnostische Wertigkeit signifikant verschieden ist zur ARI-Ratio. Tatsächlich aber liegen die meisten der p-Werte sehr knapp an der Fünf-Prozent-Schwelle. Sehr knapp fiel es für 500-HU-AVC NCC mit 5,1 % aus. Die 500-HU-LVOT-Verkalkung als einziger Parameter, der nicht die Aortenklappenverkalkung, sondern die Verkalkung von Annulus bis LVOT darstellt, zeigt sich mit 5,2 % auch nur leicht überschwellig. Die 800-HU-AVC LCC bzw. Total zeigen mit 5,5 % bzw. 6,4 % ein etwas schlechteres Ergebnis. Nur die 800-HU-NCC überschreitet die Irrtumswahrscheinlichkeit mit 13,1 % deutlich.

*Tabelle 13: DeLong-Test von ARI-Ratio zu den anderen signifikanten Parametern sowie optimale Cut-off-Werte.*

	<b>p-Wert des DeLong-Tests im Vergleich zur ARI-Ratio</b>	<b>Optimaler Cut-off-Wert</b>
<b>ARI-Ratio</b>	-	0,68
<b>Individ. AVC NCC</b>	<b>0,043</b>	126,15 cm <sup>3</sup>
<b>500-HU-AVC Total</b>	<b>0,041</b>	490,5 cm <sup>3</sup>
<b>500-HU-AVC LCC</b>	<b>0,035</b>	101,25 cm <sup>3</sup>
<b>500-HU-AVC NCC</b>	0,0506	246,85 cm <sup>3</sup>
<b>800-HU-AVC Total</b>	0,064	247,25 cm <sup>3</sup>
<b>800-HU-AVC LCC</b>	0,055	72,15 cm <sup>3</sup>
<b>800-HU-AVC NCC</b>	0,131	103,1 cm <sup>3</sup>
<b>500-HU-LVOT calc.</b>	0,052	13,95 cm <sup>3</sup>
<b>800-HU-LVOT calc.</b>	<b>0,048</b>	9,7 cm <sup>3</sup>
<b>500-HU-STJ calc.</b>	<b>0,029</b>	1354,6 cm <sup>3</sup>
<b>800-HU-STJ calc.</b>	<b>0,039</b>	508,25 cm <sup>3</sup>

**ARI-Ratio = Aortenregurgitationsindex-Ratio; Individ. = Individueller Threshold; AVC = Aortenklappenkalzifikation; NCC = noncoronare Tasche; HU = Hounsfield Einheiten; LCC = linkskoronare Tasche; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; STJ = Sinotubulärer Übergang; calc = Verkalkung.**

Ein Zusammenhang zwischen den visuellen Kalzifikationsgraden und der ARI-Ratio konnte bei einem Signifikanzniveau von 0,185 nicht festgestellt werden. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der ARI-Ratio über den unterschiedlichen visuellen Kalzifikationsgraden verschieden ist.

#### **6.5.4 Subgruppenanalyse der Klappenprothesentypen**

Wie in Kapitel 6.2.2 beschrieben, hat der verwendete Klappenprothesentyp signifikante Auswirkungen auf die Notwendigkeit einer CI. So zeigte sich, dass bei Patienten, die eine selbstexpandierende Symetis Acurate™ erhielten, signifikant häufiger eine CI

durchgeführt werden musste und bei Patienten mit Sapien 3™ signifikant seltener. Für Evolut R™ und Portico™ konnten keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden.

Es erfolgte eine Subgruppenanalyse der einzelnen Prothesentypen sowie für das Kollektiv der selbstexpandierenden Prothesentypen. Als Parameter wurden die zuvor für das Gesamtkollektiv der Patienten signifikanten Kalklastparameter sowie die ARI-Ratio verwendet. Die AUCs der ROC-Kurven für die Vorhersage einer CI der einzelnen Parameter finden sich in Tabelle 14.

Zu beachten innerhalb der Subgruppenauswertung ist die teils kleine Fallzahl pro Prothesentyp, weswegen die in Tabelle 14 in Klammern angegebene 95%-KI einen besonderen Stellenwert einnimmt. Dies gilt insbesondere für die einzelnen Prothesentypen. In der Subanalyse der Gesamtheit der selbstexpandierenden Klappen existiert eine hinreichend große Fallzahl. Weiterhin ist bei der ballonexpandierbaren Sapien die niedrige Zahl der CIs zu erwähnen, die hier zusätzlich einen negativen Einfluss auf die Beurteilung der Vorhersagekraft der einzelnen Parameter zur Folge hat.

Hier ist die Interpretation der einzelnen Werte komplexer als zuvor. Für die Gesamtheit der selbstexpandierenden Klappen zeigt sich eine minimal niedrigere AUC der ARI-Ratio als für die Gesamtpopulation. Für die Verkalkung der Aortenklappe zeigen die selbstexpandierenden Klappen durchweg eine – wenn auch nur teils geringfügig – höhere AUC als die der Gesamtpopulation.

Bei der Betrachtung der einzelnen Prothesentypen sieht man für die ARI-Ratio, dass Portico™ und Symetis Acurate™ mit 0,792 bzw. 0,745 eine relativ vergleichbare AUC wie das Gesamtkollektiv zeigt (0,747). Für die Evolut R™ dagegen stellt die ARI-Ratio mit 0,518 einen ungenügenden Prädiktor dar, für die ballonexpandierbare Sapien 3™ mit 0,935 einen exzellenten.

Für die Evolut R™ sind die Kalkwerte hervorragende Prädiktoren. Insbesondere auf 800-HU-Niveau zeigt sich die Gesamtverkalkung als auch die Verkalkung des NCC und des STJs mit Werten über 0,90 sehr verlässlich die Notwendigkeit einer CI an.

Für die Portico™ sind die AUCs der Kalklastparameter im Vergleich zur Gesamtpopulation im Durchschnitt eher niedriger.

Die Sapien 3™ als einzige ballonexpandierbare Prothese zeigt sehr heterogene Ergebnisse. Während die bisher so gut abschneidenden 800-HU-Parameter hier teils Werte von kleiner 0,5 annehmen, stellen sich alle Parameter auf 500-HU-Niveau inklusive STJ und LVOT mit Werten größer 0,9 dar.

Für die Symetis Acurate™ befinden sich die AUCs aller Kalklastwerte homogen zwischen 0,6 und 0,7.

Insgesamt bestätigte sich, dass für die meisten THV-Typen die ARI-Ratio ein besserer Prädiktor für die Durchführung einer CI ist als die präinterventionellen Kalkparameter.

*Tabelle 14: Subgruppenanalyse der einzelnen Klappenprothesentypen für die ARI-Ratio sowie für die signifikanten Kalklastparameter mit Angabe der AUC mit 95%-Konfidenzintervall.*

AUCs	Selbstexpandierende Prothesen				Ballonexpandierbare Prothesen
	Gesamt (SE) (n = 117)	Portico™ (n = 58)	Symetis Acurate™ (n = 44)	Evolut R™ (n = 15)	Sapien 3™ (n = 32)
<b>ARI-Ratio</b>	0,737 (0,641-0,834)	0,792 (0,657-0,927)	0,745 (0,598-0,892)	0,518 (0,207-0,829)	0,935 (0,849-1,000)
<b>Individ. AVC NCC</b>	0,627 (0,525-0,729)	0,622 (0,466-0,778)	0,629 (0,461-0,797)	0,893 (0,732-1,000)	0,419 (0,246-0,593)
<b>500-HU-AVC Total</b>	0,608 (0,506-0,710)	0,535 (0,379-0,692)	0,658 (0,488-0,829)	0,911 (0,763-1,000)	0,968 (0,906-1,000)
<b>500-HU-AVC LCC</b>	0,603 (0,500-0,705)	0,524 (0,368-0,680)	0,650 (0,478-0,822)	0,839 (0,621-1,000)	0,968 (0,906-1,000)
<b>500-HU-AVC NCC</b>	0,609 (0,507-0,711)	0,558 (0,398-0,718)	0,663 (0,491-0,834)	0,857 (0,665-1,000)	0,935 (0,849-1,000)
<b>800-HU-AVC Total</b>	0,655 (0,556-0,755)	0,585 (0,421-0,749)	0,683 (0,522-0,844)	0,929 (0,798-1,000)	0,387 (0,216-0,559)
<b>800-HU-AVC LCC</b>	0,654 (0,553-0,754)	0,586 (0,420-0,752)	0,665 (0,501-0,828)	0,964 (0,877-1,000)	0,387 (0,216-0,559)
<b>800-HU-AVC NCC</b>	0,663 (0,565-0,761)	0,626 (0,467-0,784)	0,687 (0,523-0,851)	0,911 (0,763-1,000)	0,613 (0,441-0,784)
<b>500-HU-LVOT calc.</b>	0,586 (0,479-0,693)	0,586 (0,436-0,736)	0,616 (0,438-0,794)	0,646 (0,338-0,954)	0,968 (0,906-1,000)
<b>800-HU-LVOT calc.</b>	0,619 (0,511-0,726)	0,686 (0,539-0,833)	0,650 (0,482-0,817)	0,625 (0,306-0,944)	0,645 (0,477-0,814)
<b>500-HU-STJ calc.</b>	0,589 (0,484-0,694)	0,537 (0,378-0,695)	0,604 (0,428-0,780)	0,833 (0,593-1,000)	0,966 (0,899-1,000)
<b>800-HU-STJ calc.</b>	0,643 (0,540-0,745)	0,603 (0,435-0,770)	0,663 (0,497-0,829)	0,938 (0,814-1,000)	0,448 (0,267-0,629)

SE = selbstexpandierende Prothesen; AUC = Area under the curve; ARI-Ratio = Aortenregurgitationsindex-Ratio; Individ. = individueller Threshold; AVC = Aortenklappenkalzifikation; NCC = noncoronare Tasche; HU = Hounsfield Einheiten; LCC = linkskoronare Tasche; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; STJ = Sinotubulärer Übergang; calc = Verkalkung. In Klammern ist das 95-%-Konfidenzintervall angegeben.

## 7 Diskussion

### 7.1 Fazit

Hauptziel der Arbeit war es, die präinterventionellen computertomografischen Kalkwerte der Aortenklappenregion und die rein interventionellen hämodynamischen Parameter, insbesondere die ARI-Ratio, als Prädiktoren für eine korrigierende Maßnahme bei hochgradiger PVL nach TAVI zu evaluieren und miteinander zu vergleichen.

Sowohl Kalzifikationsparameter als auch ARI-Ratio zeigten sich als prädiktiv bzgl. der Vorhersage einer CI bei relevanter PVL.

Die ARI-Ratio erwies sich als besserer Prädiktor für die Vorhersage einer CI bei mehr- als-milder PVL als alle gemessenen Verkalkungsparameter.

Auch 11 der 19 Kalkmessungen der Aortenklappe hatten eine prädiktive Wertigkeit in Hinblick auf die Durchführung einer CI. In der Untergruppe der 500-HU- und 800-HU-Thresholdvariablen zeigten sich sogar 10 von 12 Parameter signifikant hierfür.

Die AUC der ARI-Ratio war höher als die sämtlicher Kalkparameter. Obwohl die AUC der ARI-Ratio höher war als die aller Kalzifikationsparameter, konnte gegenüber fünf dieser Parameter keine signifikant bessere Prädiktion nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass eine generelle signifikante Überlegenheit der ARI-Ratio bzgl. der Prädiktion einer CI bei bestehender PVL gegenüber einzelnen Kalzifikationsparametern nicht gezeigt werden konnte.

Kalzifikationsmessungen und ARI-Ratio haben eine unterschiedliche Bedeutung in Bezug auf die Prädiktion einer PVL nach TAVI, die eine CI erfordert. So ist die Messung der Kalklast ein rein präinterventioneller Parameter, während die ARI-Ratio lediglich periinterventionell bestimmt werden kann, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Entscheidung für die Implantation einer TAVI bereits längst getroffen ist.

Präinterventionelle Prädiktoren für die Nachdilatation erfahren immer größere Bedeutung in dem Sinne, dass sich die Indikation zur TAVI in den letzten Jahren schrittweise ausgeweitet hat und perspektivisch auch weiterhin vermutlich breiter wird im Sinne einer Indikationserweiterung auf Niedrigrisikopatienten und auf ein jüngeres Patientenkollektiv.<sup>106</sup> Nach erfolgter Ausweitung der Indikation zur TAVI auf Niedrigrisikopatienten in den neuen Leitlinien<sup>12,13</sup> ergibt sich präinterventionell die Frage, inwieweit die Implantation einer TAVI bei einem relativ gesunden Patienten einen komplikationsträchtigen Verlauf nehmen könnte. Eine Nachdilatation, mit der eine mehr-als-milde PVL oft behandelt wird, stellt noch keinen solchen komplikationsträchtigen Verlauf dar.<sup>107</sup> Jedoch gibt es bei kontroverser Studienlage Hinweise darauf, dass insbesondere die Rate an Schlaganfällen und Annulusrupturen in dieser Patientengruppe steigt.<sup>78,79,81</sup> Darüber hinaus ist die Nachdilatation assoziiert mit einem erhöhten Risiko für einen persistierenden AV-Block dritten Grades, der eine Schrittmacherpflichtigkeit nach sich zieht.<sup>108</sup> Weiterhin ist die Durchführung einer CI, wie in dieser Arbeit gezeigt, assoziiert mit einem höheren Kontrastmittelverbrauch sowie einer höheren Bestrahlungszeit. Diese Risiken sollten – auch in Hinblick auf Patienten mit niedrigem Operationsrisiko – definitiv auf ein Minimum reduziert werden.

Für periinterventionelle Prädiktoren einer PVL, wie die ARI-Ratio einer ist, gelten andere Maßstäbe. Da eine AI ein bedeutender Prädiktor für eine erhöhte kurz- und langfristige Mortalität darstellt<sup>66-69</sup>, sollte deren Auftreten sicher diagnostiziert und behandelt werden. Eine hohe Sensitivität des diagnostischen Tests ist also geboten. Da eine Nachdilatation prinzipiell jedoch mit den oben beschriebenen Komplikationen einhergehen kann, sollte ein diagnostischer Test idealerweise auch eine hohe Spezifität haben, um keine unnötigen korrigierenden Interventionen durchzuführen.

Momentan besteht kein Konsens, nach welchen Maßstäben eine Nachdilatation durchgeführt werden soll.<sup>78,79</sup> Entsprechend indiziert der Interventionalist insbesondere anhand von Angiografie, Hämodynamik und ggf. Echokardiografie die Notwendigkeit einer Nachdilatation. Diese stellen allerdings nur semiquantitative Methoden dar, die zudem abhängig vom Untersuchenden sowie mehrerer technischer Faktoren sind wie dem Volumen des injizierten Kontrastmittels, Typ und Position der Katheterspitze und anderen.<sup>76</sup>

Die Kalklast, erhoben durch ein MSCT, gibt additiv qualitative und quantitative Kriterien zur Entscheidung bzgl. der Durchführung einer CI. Hierzu gehören neben der quantifizierbaren Kalklast auch die anatomische Verteilung der Verkalkung, die dem Interventionalisten präinterventionell Hinweise für auftretende Komplikationen geben kann.<sup>73,109,110</sup>

Die ARI-Ratio stellt ein weiteres quantitatives und untersucherunabhängiges Tool dar, das neben dem präinterventionellen Kalkstatus und den bereits vorhandenen periinterventionellen Möglichkeiten eine objektive Abschätzung über die Notwendigkeit einer CI ermöglicht.

Wir sehen also, dass dem Interventionalisten eine Bandbreite an verschiedenen Diagnostika zur Verfügung steht zur individuellen Entscheidung über die Durchführung einer CI. Bei unterschiedlichen Wertigkeiten in Hinblick auf prä- und periinterventionellen Methoden sollte auf einen kombinierten Ansatz zurückgegriffen werden. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die Kalklast als auch – mit höherer Vorhersagekraft – die ARI-Ratio prädiktiv sind für das Vorhandensein einer relevanten PVL, die eine CI benötigt. Empfehlenswert ist es neben der Angiografie sowohl die präinterventionell eruierte Verkalkung als auch die periinterventionelle hämodynamische Situation, die durch die ARI-Ratio abgebildet ist, zur Entscheidung über die Durchführung einer CI wie einer Nachdilatation heranzuziehen.

## **7.2 Kalklast als präinterventioneller Parameter für eine korrigierende Intervention**

Um eine Annäherung an die tatsächliche Kalklast des Patienten zu erhalten, stehen zwei verschiedene Kalk-Score-Systeme zur Verfügung.

Der in vielen Studien und auch in der europäischen Leitlinie genutzte Agatston-Score, der ursprünglich Ende des letzten Jahrhunderts als Koronar-Kalzium-Score entwickelt wurde, ist ein Kalkdichte-gewichtender Score für native CTs.<sup>111</sup> Er weist jeder Kalkläsion gemessen an der Dichte einen Score zu, der multipliziert wird mit der Größe des jeweiligen Kalkareals. Die Summe der Produkte aller Läsionen ergibt den Agatston-Score. Dieser wurde im Verlauf adaptiert und auch für die Beurteilung der Kalzifikation der Aortenklappe verwendet.<sup>111</sup>

Der in dieser Arbeit verwendete Kalzium-Volumen-Score für Kontrastmittel-MSCTs berechnet hingegen das Kalkvolumen der Aortenklappe, das einen bestimmten vorher festgelegten HU-Threshold überschreitet. Der Score wird häufig in der klinischen Praxis der interventionellen Kardiologie verwendet und im Rahmen der TAVI-Planung mittels 3mensio Structural Heart erhoben. Die volumetrische Quantifizierung hat hierbei den Vorteil, dass bei niedrigerer mittlerer Variabilität eine höhere Reproduzierbarkeit besteht.<sup>112</sup> Die Densität des Kontrastmittels hängt von verschiedenen patienten-, CT- und kontrastmittelspezifischen Variablen ab. Der zu verwendende Threshold ist derzeit noch nicht standardisiert.<sup>111</sup>

Es existieren eine Bandbreite an verschiedenen Vorschlägen über zu verwendende Thresholds, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen. Generell kann unterschieden werden zwischen starren und dynamischen, also patienten- bzw. untersuchungsspezifischen Thresholds. Starre Thresholds sind durchaus gängig für die volumetrische Quantifizierung der Kalklast. So nutzen Seiffert et al. und Mauri et al. 2016 und 2018 einen 500-HU-Threshold.<sup>97,113</sup> Bei Jilaihawi et al. zeigte sich ein Threshold von 850 HU als überlegen im Vergleich zu anderen starren Grenzwerten.<sup>94</sup> Entsprechend wurden höhere starre Thresholds von Ewe et al. (800 HU)<sup>95</sup>, Leber et al. (750 HU)<sup>96</sup> und Ciobotaru et al. (900 HU)<sup>98</sup> genutzt.

Bettinger et al. zeigte 2017, dass Grenzwerte, die relativ zur Luminalattenuation sind, einen höheren prädiktiven Wert in Bezug auf die Voraussage einer PVL haben, als sowohl starre als auch visuell bestimmte individuelle bzw. dynamische Thresholds.<sup>114</sup> Dabei wird für jeden Patienten ein Referenzpunkt im Aortenannulus ausgewählt, an dem die Röntgendichte des Kontrastmittels bestimmt wird. In seiner Arbeit zeigte das beste Ergebnis der Threshold, zu dessen Luminalattenuation 100 HU hinzuaddiert wurden. Kim et al. sahen den besten Threshold ein Jahr später beim Vergleich von nativen MSCTs und solchen mit Kontrastmittel in Letzteren, wenn der Threshold auf vier Standardabweichungen zuzüglich zur Luminalattenuation festgesetzt werde bei gleichzeitiger Anwendung eines Volumenfilters von 5cm<sup>3</sup>.<sup>115</sup>

In der Studie von Bettinger et al. wie auch in anderen Arbeiten wird neben der Kalklast von LVOT, SOV und STJ auch die Verkalkung der sogenannten device landing zone (DLZ) bestimmt.<sup>99,115,116</sup> Diese setzt sich meist zusammen aus der Zusammenführung der

Aortenklappe und des LVOT, wobei Letzterer in manchen Arbeiten definiert ist als Raum fünf Millimeter unterhalb der Annulusebene, in anderen bis zehn Millimeter darunter.

Bei der Erfassung der Kalklast durch das MSCT mit Kontrastmittel ist also in der Literatur unterschiedlich verfahren worden. Eine vollständige Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ist entsprechend nicht gegeben. Um möglichst viele der in der Literatur verwendeten Thresholds abzubilden, wurden in der Arbeit die zwei in der Literatur am häufigsten benutzten starren Thresholds 500 und 800 HU verwendet sowie ein dynamischer, der visuell bestimmt wurde.

Bereits früh beschrieben einige Autoren den Zusammenhang zwischen einer Aortenklappenkalzifikation und der Komplikation einer PVL, die eine CI benötigt.<sup>95,116-118</sup> So zeigte Schultz et al. 2011 in einer Studie, in der 110 Patienten einer selbstexpandierenden Medtronic Core Valve zugeführt wurden, dass insbesondere die Kalziumlast, gemessen im MSCT mit Kontrastmittel, ein guter Prädiktor für eine PVL ist, die eine Nachdilatation benötigt.<sup>117</sup> Zu ähnlichen Schlüssen kamen Ewe et al. 2011 für die ballonexpandierbare Sapien von Edwards<sup>95</sup> sowie andere Autoren.<sup>95,116,118</sup>

In einer aktuelleren Studie zeigten Kim et al. 2017 in einer Single Center Studie mit 1232 Patienten, dass bei Patienten mit hoher und intermediärer Kalklast ballonexpandierbare Prothesen bessere Ergebnisse erzielten als selbstexpandierende Prothesen in Bezug auf das Auftreten einer mehr-als-milden PVL, die eine Nachdilatation erfordert, sowie dem Erfolg des Eingriffs gemäß den Definitionen der VARC-2-Kriterien.<sup>73</sup> Bei niedriger Kalklast wiederum wiesen die selbstexpandierenden Prothesen bessere Ergebnisse diesbezüglich auf. Die Studie zeigte also auch, dass das häufigere Auftreten einer PVL bei höheren Kalklasten abhängig vom Klappenprothesentyp ist.<sup>73</sup> Dies wird auch in der vorliegenden Arbeit deutlich, in der wesentlich weniger Nachdilatationen bei der ballonexpandierbaren Sapien 3™ als bei den selbstexpandierenden Prothesen notwendig sind.

2018 konnten Kim et al. nachweisen, dass im Kontrast-CT die Kalklast der DLZ, erhoben mit einem individuellen Threshold basierend auf der Luminalattenuation mit Volumenfilter, einen Prädiktor für eine mehr-als-milde PVL darstellt.<sup>115</sup> Dies zeigte sich im Patientenkollektiv für die selbstexpandierende Symetis Acurate Neo, nicht aber für die ballonexpandierbare Sapien 3™. Die AUC bei der ROC-Analyse für die

selbstexpandierende Symetis Acurate Neo betrug hierbei 0,66 (95%-KI: 0,53-0,79,  $p = 0,02$ ) bei einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 63 %.<sup>115</sup> Am besten vergleichbar mit der Verwendung des auf Luminalattenuation beruhenden Thresholds bei Kim et al. ist in der vorliegenden Arbeit der individuelle Threshold. Bei Nichtdifferenzierung der Prothesenart zwischen selbstexpandierend und ballonexpandierbar lag die AUC der ROC-Kurve in der vorliegenden Arbeit für den individuellen Threshold für die Gesamtverkalkung bei 0,59 und erwies sich mit einem p-Wert von 0,076 als nichtsignifikant. Ein besseres Ergebnis zeigte sich in der Arbeit bei Betrachtung des Gesamtkalks die starren Threshold, wobei sich 800 HU (AUC 0,621; p-Wert 0,017) als prädiktiver zeigte als 500 HU (AUC 0,604; p-Wert 0,04). Diese zeigen sich zwar niedriger als bei Kim et al., jedoch nivelliert sich der Unterschied bei Betrachtung der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit primär keine Differenzierung von selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Prothesen getroffen wurde, während Kim et al. in der Berechnung der AUCs differenzierte zwischen den verschiedenen Prothesentypen.

Mauri et al. führte 2018 eine retrospektive Studie an 212 Patienten durch, die einer Symetis Acurate Neo Klappe zugeführt worden sind.<sup>113</sup> Auch hier zeigte sich, dass die quantitative Kalklast sowohl der Aortenklappen als auch des LVOT eine residuelle PVL vorhersagt.<sup>113</sup> Mauri benutzte ebenso wie in der hier vorliegenden Arbeit einen starren Threshold von 500 HU. Die Definition des LVOTs, bei Mauri der Raum vom Annulus bis 10 mm unterhalb dessen, ist allerdings doppelt so groß angesetzt wie in dieser Arbeit. In der ROC-Analyse von Mauri ergab sich für die Prädiktion einer mehr-als-milden PVL für die AVC eine AUC von 0,742 bei einem idealen Cut-off-Wert von 410,6 mm<sup>3</sup>. Für die LVOT-Kalklast ergab sich eine AUC von 0,658 bei einem Cut-off von 8,1 mm<sup>3</sup>. Der AUC der DLZ zeigte mit 0,753 den besten AUC. Eine Analyse von anderen Thresholds erfolgte ebenso wenig wie die Betrachtung der einzelnen Aortenklappentaschen oder des STJs.<sup>113</sup> Die Tendenz bei Mauri ist ähnlich wie in dieser Arbeit, fällt jedoch etwas besser aus bei alleiniger Nutzung von selbstexpandierenden Prothesen. So liegt die AUC für den AVC bei 500-HU-Threshold in dieser Arbeit bei 0,604 (Cut-off: 490,5mm<sup>3</sup>), für den LVOT bei 0,603 (Cut-off: 13,95mm<sup>3</sup>). Beide Werte sind auch hier signifikant für die Vorhersage einer mehr-als-milden PVL. Bei Betrachtung der Subpopulation der selbstexpandierenden Prothesen zeigen sich leicht bessere Ergebnisse.

2020 zeigte Mauri et al. an einem größeren Patientenkollektiv mit denselben Methoden wie 2018 an diesmal vier verschiedenen Klappenprothesentypen den Zusammenhang zwischen der Verkalkung der DLZ und dem Grad der PVL.<sup>99</sup> Dieser zeigte sich signifikant für die Sapien 3™, die Symetis Acurate Neo, der Evolut R™, nicht jedoch für die mechanisch expandierbare Lotusklappe von Boston Scientific. Die Benutzung einer selbstexpandierenden Prothese und die Kalklast von Aortenklappe und LVOT erwiesen sich als Prädiktoren für eine PVL. Bei der Evolut R™ und die Symetis Acurate Neo trat diese Beobachtung besonders ausgeprägt auf. Bei einer kombinierten ROC-Kurve für die Verkalkung der DLZ bei Symetis Acurate Neo und Evolut R™ für die Vorhersage einer mehr-als-milden PVL lag der AUC bei 0,70.<sup>99</sup> Dieser Wert ist nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da hier zunächst nur der AUC-Wert der ROC-Kurve für alle Klappenprothesentypen bestimmt wurde. Weiterhin wurde LVOT und AVC getrennt analysiert. Hierbei ergaben sich wie schon oben berichtet für die besten Verkalkungsparameter auf 500-HU-Threshold AUC Werte im Bereich von 0,6. In der Subpopulation der selbstexpandierenden Prothesen zeigen sich die Werte leicht erhöht. Zu beachten ist, dass die in Mauris et al. nicht verwendete selbstexpandierende Portico™ in unserer Arbeit sogar die am häufigsten verwendete Klappe darstellt.

Die Literatur bietet also viele Studien, die sich eingehend mit dem Zusammenhang von Kalklast und PVL beschäftigt haben. Meistens wurden hierbei nur der LVOT, die AVC und die sogenannte DLZ berücksichtigt. Weiterhin fanden sowohl der Agatston-Score als auch der Kalzium-Volumen-Score mit unterschiedlichen Thresholds Gebrauch. In dieser Arbeit zeigte sich bei Betrachtung der Aortenklappenregion, dass noch vor der Gesamtaortenklappenverkalkung insbesondere die Kalzifizierung der NCC thresholdübergreifend die höchste prädiktive Wertigkeit aufzeigt.

In unserer Studie hat für die Gesamtpopulation der 800-HU-Score die besten AUCs generiert. Der individuell-visuell generierte Threshold zeigte überraschend schlechte AUCs. Generell bietet dieser auch den Nachteil einer sicherlich ungünstigen Intra- und Interobservervariabilität. Hier bieten die Studien von Bettinger et al.<sup>114</sup> und Kim et al.<sup>115</sup> einen interessanten Ansatz mit Erfassung der Luminalattenuation an einem bestimmten Punkt und nachfolgender Addition eines bestimmten HU-Wertes bzw. eines Vielfachen der Standardabweichung. Weitere größere Studien, auch zur Beurteilung des Nutzens eines zusätzlichen Volumenfilters sind wünschenswert.

Zum anderen besteht noch Unklarheit über die am sinnvollsten zu beobachtende anatomische Region. Auch hier gibt es in der Literatur keine einheitliche favorisierte Region, was in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen wurde, indem eine Vielzahl an verschiedenen Regionen untersucht wurden. Die NCC zeigte für alle Thresholds die beste prognostische Vorhersagekraft. Die Gesamtverkalkung, die in der Literatur zumeist bestimmt wurde, zeigte sich in Bezug auf die Vorhersagen einer PVL, die eine CI benötigt, auf 500- und 800-HU-Threshold als signifikanter Parameter. Die DLZ als weitere mögliche und in Literatur verwendete Region wurde als weiterer möglicher Kalklastsurrogatparameter nicht bestimmt. Diese könnte in weiteren Studien bzgl. der Standardisierung der Kalklastregion eine Ergänzung darstellen.

Die zitierten Studien zeigten tendenziell ähnliche bis bessere Ergebnisse, schließen jedoch mehrheitlich von Beginn an nur einen Klappenprothesentypen ein bzw. fassen im Verlauf wenige Klappenprothesentypen zusammen, die ähnliche Ergebnisse zeigen. In diesem Sinne lässt sich unsere Studie, die primär keine weitere Subanalyse zwischen den vier verwendeten Prothesentypen vornimmt, insgesamt gut in die derzeitige Studienlage einordnen. Die sekundäre Betrachtung der einzelnen Prothesentypen ist bei niedrigen Fallzahlen mit Vorsicht zu betrachten. Lediglich die Zusammenfassung der selbstexpandierenden Prothesen kommt mit 117 Patienten auf eine hinreichende Fallzahl. Hier zeigen sich in Hinblick auf die Aortenklappenkalzifikation durchweg bessere Ergebnisse als in der Gesamtpopulation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die individuelle Entscheidung, welcher Prothesentyp für einen Patienten geeignet ist, auch von der präinterventionellen Kalklast abhängen sollte.

Weiterhin lässt sich konstatieren, dass weitere Studien insbesondere in Hinblick auf eine Standardisierung des Thresholds und der zu betrachtenden anatomischen Region wünschenswert sind.

### **7.3 ARI-Ratio als periinterventioneller Parameter für eine korrigierende Intervention**

Für die ARI-Ratio ist die methodische Bandbreite in den wichtigen, in der Literatur zu findenden Studien wesentlich geringer als bei der Erfassung der Kalklast. Das liegt daran,

dass sich bei der Kalklast bisher kein Parameter gänzlich durchgesetzt hat, während die ARI-Ratio bereits einen etablierten Parameter darstellt für das Assessment der hämodynamischen Situation des Patienten nach der Implantation der THV bzw. vor Durchführung einer CI. So zeigte van Wely et al. 2020 in einer prospektiven Studie bei einer Kohorte von 651 Patienten, die unterschiedlichen selbstexpandierenden THVs zugeführt wurden, dass die ARI-Ratio der beste unabhängige Prädiktor für die Einjahresmortalität darstellte im Vergleich zu anderen hämodynamischen Parametern wie dem diastolischen Delta oder der herzfrequenzadaptierten ARI-Ratio.<sup>119</sup> Alternativ zeigte Kumar et al. für den zeitintegrierten ARI als hämodynamischen Parameter eine prognostische und – bzgl. CI – prädiktive Wertigkeit.<sup>120</sup> Ein Vergleich mit der ARI-Ratio wurde in der Studie nicht vorgenommen.

Einen weiteren hämodynamischen Parameter stellt der 2012 von Sinning publizierte AR-Index dar.<sup>83</sup> Hierfür konnte bei Unterschreiten eines bestimmten Grenzwertes eine signifikant erhöhte 1-Jahresmortalität nachgewiesen werden. In Sinnings Publikation zur ARI-Ratio von 2016 konnte gezeigt werden, dass die ARI-Ratio unter Berücksichtigung des  $ARI_{post}$ , die Spezifität für die Vorhersage einer mehr-als-milden AI bzw. der Einjahresmortalität deutlich auf 93,2 % bzw. 93,3 % erhöhte.<sup>77</sup> Das Besondere beim neuen ARI-Ratio war hierbei der Miteinbezug des hämodynamischen Status vor stattgehabter Implantation. Eine Ratio  $< 0,6$  zeigt also dann eine akute Verschlechterung der hämodynamischen Situation nach Implantation an. In dieser Situation wäre eine korrigierende Maßnahme auch dann notwendig, wenn die PVL nur mittelgradig wäre. Insbesondere die Patienten mit einem  $ARI_{post} < 25$  und einer ARI-Ratio  $< 0,6$  hatten dementsprechend eine vierfach höhere Einjahresmortalität (Hazard Ratio: 4,4; 95%-KI: 2,9-6,8). Der Cut-off für die ARI-Ratio wurde definiert anhand der Gruppe der Patienten mit einem  $ARI_{post} < 25$  in Bezug auf die beste Vorhersage für die Einjahresmortalität. Die Studie schloss 600 Patienten ein, die acht verschiedenen Aortenklappenprothesentypen zugeführt worden sind.<sup>77</sup>

Mas-Peiro et al. konnten später die Relevanz der ARI-Ratio neben der Angiografie für die klinische Entscheidungsfindung einer möglichen korrigierenden Maßnahme bestätigen.<sup>101</sup> Hierfür wurde die ARI-Ratio betrachtet bei 70 Patienten, die einer Portico™ zugeführt wurden. Bei den 22 Patienten, bei denen eine CI durchgeführt wurde lag die ARI-Ratio nach Implantation bei  $0,55 (\pm 0,25)$  und erhöhte sich nach CI auf  $0,85$

( $\pm 0,16$ ), wobei nun alle Patienten die Schwelle von 0,6 überschritten. Bei Patienten ohne CI lag sie bei 0,93 ( $\pm 0,34$ ). Die Erhöhung der ARI-Ratio in der CI-Gruppe über 0,6 zeigt also den Erfolg der korrigierenden Maßnahme an. Es wurde eine ROC-Analyse der ARI-Ratio für die Prädiktion einer CI durchgeführt, die alle Patienten einschloss. Der ermittelte ideale Cut-off lag mit 0,59 sehr nahe am zuvor von Sinning vorgeschlagenen. Die AUC lag bei 0,87 (95-%-KI: 0,76-0,97).<sup>101</sup> Die Methodik der Arbeit ist sehr gut vergleichbar mit der hier vorliegenden. Bedeutendster Unterschied ist die alleinige Betrachtung des Klappenprothesentyps Portico™. Diese war zwar auch in unserer Arbeit der am häufigsten verwendete Prothesentyp, wurde aber dennoch nur bei rund 40 % des Patientenkollektivs eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit lag die ARI-Ratio nach Implantation bei den Patienten mit CI bei 0,61 (0,5-0,79) und erhöhte sich nach CI auf 0,75 (0,63-0,96). Die ARI-Ratio bei Patienten ohne durchgeführte CI war im Median 0,83 (0,71-1,04). Beim Vergleich der Daten mit der vorliegenden Arbeit zeigen sich also sehr ähnliche Ergebnisse in Bezug auf ARI-Ratio bei Patienten mit und ohne CI sowie die deutliche Verbesserung der ARI-Ratio als Marker für die hämodynamische Verbesserung nach Nachdilatation. Die vordergründig bessere Prädiktion einer CI bei Mas-Peiro, die durch den AUC ausgedrückt wird, relativiert sich, wenn in der vorliegenden Arbeit lediglich die Subgruppe der Portico™ betrachtet wird (hier: 0,79; 95-%-KI: 0,66-0,93; n = 58). Die ARI-Ratio zeigt sich also in beiden Arbeiten als guter Prädiktor für eine CI und empfiehlt die ARI-Ratio für den klinischen Alltag als additives Diagnostikum zur Beurteilung des Implantationserfolg und für die Entscheidung bzgl. der Durchführung einer CI bei relevanter PVL.

Weiterhin lässt sich sagen, dass bereits durch die ARI-Ratio als Parameter für die hämodynamische Situation ersichtlich sein kann, dass eine CI notwendig ist. Hierdurch ist ggf. während der Intervention eine geringere Zahl an Angiografien notwendig.

Entsprechend ist insbesondere in Hinblick auf Patienten mit erhöhtem Risiko für eine akute Nierenschädigung neben dem prädiktiven Wert der ARI-Ratio auch vorteilhaft, dass anders als bei Angiografie und auch bei MSCT kein Kontrastmittel verwendet werden muss. Insbesondere nach erfolgter CI könnte zur Therapiekontrolle lediglich die ARI-Ratio ohne weitere Angiographie genügen. Entsprechend ist anzunehmen, dass der Kontrastmittelverbrauch sinken würde bei konsequentem Miteinbezug der ARI-Ratio in

die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer CI im Vergleich zu Prozeduren, die sich nur auf eine Angiografie zur Therapiekontrolle stützen.

Die ARI-Ratio ist darüber hinaus eine quantitative und untersucherunabhängige Methode, die Informationen in Echtzeit liefert und damit auch ein Monitoring des Patienten ermöglicht.

Negativ anzumerken sind die Abhängigkeit und entsprechend ggf. Fehleranfälligkeit der ARI-Ratio von der Herzfrequenz sowie bei gleichzeitig bestehender diastolischer Dysfunktion oder erhöhter Aortensteifigkeit.<sup>77</sup> Begegnet werden kann dies durch eine Aufzeichnung der ARI-Ratio 5-10 Minuten nach der Implantation bzw. der CI. Hierdurch werden mögliche Verzerrungen, ausgelöst durch eine vorübergehende Ischämie nach rapid pacing bzw. nach Intervention, vermieden. Generell sollte – insbesondere bei Vorhofflimmern – eine Ermittlung des ARIs über drei Zyklenlängen und bei einer Herzfrequenz von 60 – 80 bpm erfolgen, um etwa eine Erhöhung des LVEDP bei verkürzter Diastole zu vermeiden. Darüber hinaus sollten bei der Erfassung des ARI auch keine Extrasystole einbezogen werden.<sup>77</sup>

#### **7.4 Gruppenunterschiede innerhalb der Basis- und prozeduralen Daten**

In den präinterventionellen Echokardiografiedaten zeigt sich, dass Patienten, die im Verlauf einer CI zugeführt worden sind, einen signifikant höheren Pmean (47 vs. 41 mmHg) und Pmax (78 vs. 67 mmHg) vor TAVI-Implantation aufweisen. Kein Unterschied dagegen besteht zwischen der AÖF unabhängig davon, ob planimetrisch oder mittels Kontinuitätsgleichung gemessen wurde. Unabhängig von der AÖF zeigt sich also, dass Patienten, die im Folgenden eine CI erhalten, einen höheren transvalvulären Druck aufweisen. Da nicht zwischen low-gradient und high-gradient AS unterschieden wurde, kann hieraus jedoch nur bedingt Schlüsse gezogen werden. In einer high-gradient Situation würde der höhere Pmean für eine prinzipiell schwerere AS sprechen. Im Falle einer low-flow, low-gradient AS spräche der höhere Pmean für einen prognostischen Vorteil der Patienten.<sup>24</sup>

Innerhalb der prozeduralen Parameter zeigen sich mehrere signifikante Unterschiede. Obwohl sich die AÖF zwischen den Gruppen nicht unterscheidet, werden in der CI-Gruppe im Median signifikant kleinere Prothesen verwendet als in der Vergleichsgruppe

(26 vs. 29 mm). Als Erklärungsansatz könnte sich heranziehen lassen, dass die Prothesen womöglich „undersized“ sind und deswegen eine CI notwendig ist.

In der echokardiografischen Kontrolle vor Entlassung zeigten sich in der CI-Gruppe trotz durchgeführter Nachdilatation immer noch signifikant häufiger eine AI. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die CI nicht in allen Fällen die Ursache der PVL behoben hat. Es ist zu vermuten, dass diese nicht immer lediglich auf einer unvollständigen Klappenexpansion beruhte, sondern in manchen Fällen auch aus einem Patient-Prothesen-Mismatch oder aus einer unzureichenden Implantationstiefe resultierte.

Darüber hinaus ließ sich zeigen, dass insbesondere bei Verwendung von selbstexpandierenden Klappen eine CI durchgeführt wurde, während bei der ballonexpandierbaren Sapien 3™ kaum Nachdilatationen durchgeführt wurden. Dieser Zusammenhang zeigte sich bereits in mehreren Studien. So zeigte etwa von Athappan et al. in einer Metaanalyse mit einem Patientenkollektiv von mehr als 20.000 Patienten beim Vergleich von CoreValve™-Klappen mit Edward-Klappen eine signifikant höhere Rate an PVL bei den selbstexpandierenden CoreValve™-Klappen.<sup>65</sup> Als möglicher Grund kommt hier die eventuell unzureichende Radialkraft des Nitinolrahmens insbesondere bei höhergradiger Kalzifikation der Aortenklappe infrage. Eine in die gleiche Richtung weisende Studie wurde von Kim et al. durchgeführt. Hier zeigte sich, dass insbesondere bei schwerer, jedoch auch bei moderater Kalklast eine niedrigere Rate an PVL bei ballonexpandierbaren Prothesentypen zu verzeichnen ist und entsprechend die Rate an Nachdilatationen niedriger ist.<sup>73</sup>

Als weiterer Gruppenunterschied zeigte sich, dass – wenig überraschend – in der CI-Gruppe signifikant mehr Kontrastmittel verbraucht wird (135 vs. 100 ml) und eine längere Durchleuchtungszeit vorliegt (17,6 vs. 14,5 min). Eine signifikante Auswirkung auf die postinterventionelle eGFR ergab sich hierdurch jedoch nicht. Dennoch deutet dies ebenso wie das signifikant erhöhte postinterventionelle Troponin in der CI-Gruppe (209 vs. 125 pg/ml), das einer Schädigung des Myokards entspricht, auf die Invasivität der CI hin.

## **7.5 Kalklast und ARI-Ratio im Vergleich als Prädiktoren für eine korrigierende Intervention**

Obwohl es wie dargestellt viele Studien gibt über die Relevanz und Wertigkeit von hämodynamischen Werten bzw. Kalklastwerten als Prädiktoren für eine PVL, die eine CI, insbesondere eine Nachdilatation, benötigt, ist dem Autor zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Abhandlung keine Studie bekannt, in der am selben Patientenkollektiv beide Parameter hinsichtlich der Prädiktion der Durchführung einer korrigierenden Intervention miteinander verglichen wurden.

Als Parameter für die hämodynamische Situation des Patienten standen in der Studie der LVEDP, der systolische und der diastolische Blutdruck zur Verfügung, jeweils vor und nach der Intervention und ggf. nach möglicher CI. Aus diesen konnte der ARI und die ARI-Ratio abgeleitet werden. In der aktuellen Studienlage zeigt sich die gute Vorhersagekraft der ARI-Ratio in Hinblick auf eine PVL, die eine CI benötigt.<sup>77,101</sup> Weiterhin zeigen mehrere Studien, dass die ARI-Ratio auch im Vergleich mit anderen hämodynamischen Parametern ein unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahresmortalität ist.<sup>70,77,119</sup> Aufgrund der bereits dargestellten Studienlage sowie einer erwünschten Simplizität für den klinischen Alltag wurde sich entschieden, in der vorliegenden Arbeit lediglich die ARI-Ratio hinsichtlich der Prädiktion einer notwendigen CI zu untersuchen.

Ein Parameter für die Kalklast ist derzeit noch nicht etabliert, weswegen sich in der Auswahl der Surrogatparameter breiter aufgestellt wurde. Es wurden der Kalzium-Volumen-Score für drei verschiedene Thresholds von LVOT, den drei einzelnen Klappentaschen und für den STJ bestimmt, ebenso wie eine visuelle ordinale Kalkstratifizierung. Entsprechend wurden insgesamt 19 verschiedene Kalklastsurrogatparameter erhoben. Hiervon wiesen elf Parameter einen statistisch signifikanten Vorhersagewert auf. Da in bisherigen Studien zumeist die gesamte Aortenklappenverkalkung bzw. die DVZ betrachtet wurde, sind insbesondere die Gesamtverkalkung der Aortenklappe sowie die LVOT-Verkalkung wichtige Kalzifikationsparameter.

Durch die ermittelten ROC-Kurven ließ sich zeigen, dass die ARI-Ratio mit einer AUC von 0,747 einen besseren prädiktiven Wert darstellt als sämtliche in der Studie benutzten Kalzifikationsparameter.

Dennoch konnte auch für 11 der 19 Kalklastsurrogatparameter ein prädiktiver Wert in Hinblick auf die Vorhersage einer CI gezeigt werden. Insbesondere für die Gesamtverkalkung der Aortenklappe konnte auf 500- und 800-HU-Threshold eine signifikante Vorhersagekraft für die Prädiktion einer PVL, die eine CI benötigt, gezeigt werden. Dasselbe gilt für die Verkalkung des LVOTs. Insgesamt zeigte sich, dass starre Thresholds eine bessere Aussagekraft diesbezüglich haben als der individuell erhobene (Signifikanz bei 10 von 12 Parametern). Der 800-HU-Threshold zeigte die besten Vorhersagewerte. Weitere Studien zur Standardisierung eines Threshold sind wünschenswert. Bei weiterhin guter Vorhersagekraft des NCC sind weitere Studien, die eine Differenzierung der drei Aortenklappentaschen in Bezug auf die Kalkmessung vornehmen, sinnvoll.

Es zeigt sich also ein prädiktiver Nutzen von ARI-Ratio und Kalklastparametern in Hinblick auf eine CI. Da der Miteinbezug hämodynamischer Parameter zur Indikationsstellung einer CI derzeit im klinischen Alltag noch keinen üblichen Standard darstellt, wäre eine kombinierte Nutzung der ARI-Ratio vorteilhaft als Ergänzung und Hilfe für den Interventionalisten zu den bereits etablierten prä- und periinterventionellen Methoden bestehend aus MSCT, Angio- und Echokardiografie. Hierdurch könnte eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob die Vorteile der Durchführung einer Nachdilatation die potenziell damit einhergehenden Risiken überwiegen. Dabei kann die präinterventionelle Kalklast, erhoben mit einem MSCT, Hinweise geben, ob die Notwendigkeit für eine CI bzw. eine Nachdilatation wahrscheinlich sein wird. Die periinterventionelle ARI-Ratio wiederum kann dem Interventionalisten während der Untersuchung direkte und zusätzliche Informationen geben, inwiefern eine mehr-als-milde PVL besteht, die auch unter Einbezug der präinterventionellen hämodynamischen Situation die Notwendigkeit einer CI, insbesondere einer Nachdilatation, anzeigt. Sie stellt damit eine direkte periinterventionelle Hilfe für den Interventionalisten zur Entscheidungsfindung möglicher weiterer therapeutischer Schritte nach TAVI dar.

## **7.6 Limitationen der Studie**

Unsere Studie betrachtete retrospektiv und monozentrisch mit einer limitierten Anzahl an Patienten die Fragestellung der Arbeit. Zweifellos sind prospektive Studien hier aussagekräftiger und können ein genaueres Bild über die prognostische Wertigkeit

verschiedener Parameter zeichnen. Eine Extrapolation auf die Gesamtpopulation kann ggf. nicht ohne Weiteres angenommen werden. Vorteile an der monozentrischen Studie ist die bessere Möglichkeit, einheitliche Bedingungen zu etablieren und konsequent durchzuführen, wobei jedoch Multi-Center-Studien zu einem für die Gesamtbevölkerung repräsentativerem Ergebnis führen, das unabhängiger ist vom Standard lediglich eines Krankenhauses.

Weiterhin besteht derzeit noch kein Konsens bzgl. dem einzusetzenden HU-Threshold im Rahmen des Kalzium-Volumen-Scores für die Aortenklappe. Weitere Studien sind hier zur Standardisierung des Thresholds und auch der zu betrachtenden anatomischen Region notwendig.

Zusätzlich wäre es möglich, dass in Bezug auf die Erhebung der ARI-Ratio eine Verzerrung vorliegt zugunsten hämodynamisch stabilerer Patienten, da ggf. in der klinischen Routine bei instabilen Patienten auf eine hämodynamische Messung verzichtet worden sein kann.

In unserer Studie wurden mehrheitlich selbstexpandierende Klappen verwendet. Entsprechend zeigten sich teils erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Klappensubtypen. Zwar ist eine Studienpopulation von 149 eingeschlossenen Patienten an sich eine suffizient große Kohorte, in der Subanalyse für die verschiedenen Klappenprothesentypen war die Patientenzahl jedoch kritisch klein. Hier könnte es für zukünftige Studien mit ähnlichem Design sinnvoll sein, zum Beispiel im Rahmen einer multizentrischen Studie eine größere Patientenzahl einzuschließen mit einer genügenden Anzahl von Patienten, die einer ballonexpandierbaren bzw. einer selbstexpandierenden Klappe zugeführt werden.

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund der besseren Objektivierbarkeit eine durchgeführte CI als Zustandsvariable gewählt. Alternativ hierzu hätte auch die angiografisch oder echokardiografisch gemessene PVL gewählt werden können, der jedoch eine gewisse Intra- und Interobservervariabilität inne liegt.

## 8 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei steigender Lebenserwartung ergibt sich in Zukunft eine steigende Prävalenz der degenerativen Aortenklappenstenose (AS). Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) erfährt immer größere Bedeutung in der Behandlung der symptomatischen, hochgradigen AS. Eine paravalvuläre Leckage (PVL) ist ein anerkannter Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und sollte periinterventionell adäquat erkannt und behandelt werden. Eine Postdilatation als typische korrigierende Intervention (CI) kann allerdings zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Weitere Instrumente zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer CI sind erstrebenswert. Für die Aortenregurgitationsindex-Ratio (ARI-Ratio) und für die präprozedurale Kalklast, gemessen mit der Mehrschicht-Computertomografie (MSCT), wurde gezeigt, dass beide prädiktiv sind für die Notwendigkeit einer periinterventionellen CI.

**Ziele:** Die ARI-Ratio und der Kalkstatus wurde in Hinblick auf ihren prädiktiven Wert für die Notwendigkeit einer CI miteinander verglichen.

**Methoden:** Von 199 Patienten nach TAVI erhielten 38,9 % eine Portico™, 29,5 % eine Symetis Acurate™, 21,5 % eine Sapien 3™ und 10,1 % eine Evolut™. Es wurde retrospektiv der postinterventionell erhobene systolische (SB), diastolische (DB) und linksventrikuläre enddiastolische Blutdruck (LVEDP) im ARI zusammengefasst:  $[(DBP - LVEDP) / SBP] \times 100$ . Die ARI-Ratio wurde berechnet als Quotient zwischen ARI nach und vor dem Eingriff. Des Weiteren wurden die MSCTs mittels „3mensio Structural Heart“ analysiert insbesondere in Hinblick auf die Verkalkung des linksventrikulären Ausflusstrakts, der Aortenklappe (gesamt sowie der einzelnen Taschen) und des sinotubulären Übergang. Dabei wurde der Kalzium-Volumen-Score auf Basis drei verschiedener Thresholds benutzt (500 Hounsfield Einheiten (HU), 800 HU und visuell-individuell). Im Folgenden wurden ROC-Kurven für den ARI-Ratio und für die verschiedenen Kalklastparameter erstellt um die Notwendigkeit einer CI zu beurteilen. Schließlich wurde die Area under the curve (AUC) der ARI-Ratio mit denen der Kalklastsurrogatparameter verglichen.

**Ergebnisse:** Die ARI-Ratio zeigte mit einer AUC von 0,747 das beste Ergebnis. Bei den Verkalkungsparametern zeigte die Verkalkung der noncoronaren Aortenklappentasche die beste AUC, nachfolgend die der gesamten Aortenklappe. Der 800-HU-Threshold

zeigte bessere AUCs als 500 HU. Von 19 Verkalkungssurrogatparametern zeigten elf einen statistisch signifikanten Vorhersagewert auf. Die ARI-Ratio zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber sechs dieser Parameter. Für die fünf Verbliebenen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerung:** Die ARI-Ratio ist ein besserer Prädiktor für die Notwendigkeit einer CI als die Kalzifikationsparameter. Auch diverse Kalzifikationsparameter haben diesbezüglich eine Aussagekraft. Die Kalzifikationsparameter können bereits präinterventionell beurteilt werden können, die ARI-Ratio nur periinterventionell. Es sollte neben der Anschauung von bereits etablierten Methoden ein integrativer Ansatz gewählt werden, der Kalklast und ARI-Ratio für die Entscheidung zur Notwendigkeit einer CI miteinschließt. Weitere Studien zur Standardisierung der Verkalkungsparameter sind notwendig für eine weitere Einordnung deren Vorhersagekraft. Es bestanden teils erhebliche Unterschiede zwischen den verwendeten Klappenprothesentypen. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an verschiedenen Prothesentypen könnten richtungsweisende Subgruppenanalysen möglich machen.

## 9 Abstract

**Background:** With increasing life expectancy, an increasing prevalence of degenerative aortic valve stenosis (AS) is to be expected in the future. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for the treatment of severe and symptomatic AS is becoming increasingly important. Paravalvular leakage (PVL) is a recognized risk factor for increased mortality after TAVI and should be appropriately diagnosed and treated periinterventionally. However, postdilation as a typical corrective intervention (CI) can lead to serious complications. The aortic regurgitation index ratio (ARI ratio) and preprocedural calcium load measured by multislice computed tomography (MSCT) have been shown to be predictors of the need for periinterventional CI.

**Objectives:** ARI ratio and calcium status were compared with respect to their predictive value regarding the need for CI.

**Methods:** Out of 199 patients after TAVI, 38.9 % received a Portico™, 29.5 % a Symetis Acurate™, 21.5 % a Sapien 3™, and 10.1 % an Evolut™. Postinterventional systolic (SB), diastolic (DB), and left ventricular end-diastolic blood pressure (LVEDP) were retrospectively collected in the ARI:  $[(DBP - LVEDP) / SBP] \times 100$ . The ARI ratio was calculated as post- over pre-procedural ARI. Furthermore, MSCTs were analysed by "3mensio Structural Heart" with regard to the calcification of the left ventricular outflow tract, the aortic valve (overall as well as of each individual cusp), and of the sinotubular junction. Calcium volume score was used based on three different thresholds (500 Hounsfield units (HU), 800 HU, and visual-individual). ROC curves were generated for the ARI ratio and for the different calcium load parameters in order to assess the need for a CI. The area under the curve (AUC) of the ARI ratio was compared with those of the calcium load surrogate parameters.

**Results:** The ARI ratio showed the best result with an AUC of 0.747. Among the calcification parameters, calcification of the non-coronary aortic cusp showed the best AUC, followed by that of the overall aortic valve calcification. The 800 HU threshold showed better AUCs than 500 HU. Out of 19 calcification surrogate parameters, eleven showed a statistically significant predictive value. ARI ratio showed significant superiority over six of these parameters. For the remaining five, no significant difference could be shown.

**Conclusions:** ARI ratio seems to be a better predictor of CI. Various calcification parameters also have predictive value in this regard. Since calcification parameters can be assessed preinterventionally, whereas the ARI ratio can only be assessed periinterventionally, an integrative approach including calcification parameters and ARI ratio for the decision on the need of CI could be used besides looking at already established methods. Further studies on the standardization of the calcification parameters are necessary for a further assessment of their predictive power. There were some considerable differences between the types of valves used. Further studies with a larger number of different valves could allow conclusive subgroup analyses.

## 10 Lebenslauf

**Roman Uebelacker**

[REDACTED]

## 11 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Engele J, et al. *Anatomie*. 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York, Delhi: Georg Thieme Verlag; 2017. Thieme Electronic Book Library.
2. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(6):W581-92. doi:10.2214/AJR.12.9531.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Innere Organe*. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. Prometheus; LernAtlas der Anatomie.
4. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
5. d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91-93. doi:10.1136/hrt.2010.205096.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-2496. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
7. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al. *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. Duale Reihe.
8. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565-571. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006.
9. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102(1):75-85. doi:10.1136/heartjnl-2014-307020.
10. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2021 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2021.

11. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol.* 2005;94(8):488-509. doi:10.1007/s00392-005-0268-4.
12. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
13. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143(5):e72-e227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923.
14. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335.
15. Annabi M-S, Touboul E, Dahou A, et al. Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):475-485. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.052.
16. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(24):2329-2338. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1621.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
18. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2011;24(9):937-965. doi:10.1016/j.echo.2011.07.003.

19. Pawade T, Clavel M-A, Tribouilloy C, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2018;11(3):e007146. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007146.
20. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):128-139. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.006.
21. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circ J*. 2011;75(1):11-19. doi:10.1253/circj.cj-10-1105.
22. Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation*. 2018;137(20):2099-2100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033408.
23. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-67. doi:10.1161/01.cir.38.1s5.v-61.
24. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2438-2488. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.537.
25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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*. 2017;135(25):e1159-e1195. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
26. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
28. Ben-Dor I, Maluenda G, Dvir D, et al. Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to transcatheter/surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):632-637. doi:10.1002/ccd.24682.
29. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):S45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533.
30. New EuroSCORE II (2011). <http://euroscore.org/calc.html>. Updated January 27, 2012. Accessed April 18, 2020.
31. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7.
32. Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):882. doi:10.1016/S0195-668X(02)00799-6.
33. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(3):400-8; discussion 408. doi:10.1093/ejcts/ezu033.
34. Online STS Risk Calculator. <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>. Updated March 12, 2018. Accessed April 18, 2020.
35. Arsalan M, Weferling M, Hecker F, et al. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2018;13(13):1520-1526. doi:10.4244/EIJ-D-17-00421.

36. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lühns C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27(7):867-874. doi:10.1093/eurheartj/ehi720.
37. Lange R. Herzchirurgie. In: Siewert JR, Stein HJ, eds. *Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:397-478. *Springer-Lehrbuch*.
38. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2658-2667. doi:10.1093/eurheartj/ehv580.
39. Walther T, Arsalan M, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Aortic stenosis in high-risk patients. Surgical therapy. *Herz*. 2013;38(2):112-117. doi:10.1007/s00059-012-3746-2.
40. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *Br J Radiol*. 2014;87(1033):280-288. doi:10.1259/bjr.20130595.
41. Buchanan JW, Anderson JH, White RI. The 1st Balloon Valvuloplasty: An Historical Note. *J Vet Int Med*. 2002;16(1):114-117. doi:10.1892/0891-6640(2002)016<0116:TBVAHN>2.3.CO;2.
42. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87(3):394-402.
43. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet*. 1986;327(8472):63-67. doi:10.1016/S0140-6736(86)90716-6.
44. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet*. 2000;356(9239):1403-1405. doi:10.1016/S0140-6736(00)02844-0.

45. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
46. Figulla HR, Franz M, Lauten A. The history of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)-A personal view over 25 years of development. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019. doi:10.1016/j.carrev.2019.05.024.
47. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842-850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882.
48. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
49. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
50. Svensson LG, Tuzcu M, Kapadia S, et al. A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3 Suppl):S11-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.051.
51. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-1981. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.556.
52. Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26(3):179-186. doi:10.1053/j.semtcvs.2014.10.001.
53. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590.

54. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
55. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456.
56. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
57. Mas-Peiro S, Fichtlscherer S, Walther C, Vasa-Nicotera M. Current issues in transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis*. 2020;12(4):1665-1680. doi:10.21037/jtd.2020.01.10.
58. Renker M, Kim W-K. Choice of transcatheter heart valve: should we select the device according to each patient's characteristics or should it be "one valve fits all"? *Ann Transl Med*. 2020;8(15):961. doi:10.21037/atm.2020.04.13.
59. Metaxa S, Ioannou A, Missouris CG. Transcatheter aortic valve implantation: new hope in the management of valvular heart disease. *Postgrad Med J*. 2017;93(1099):280-288. doi:10.1136/postgradmedj-2016-134554.
60. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953;39(5):368-376. doi:10.3109/00016925309136722.
61. Dvir D, Barbash IM, Ben-Dor I, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: diagnosis, clinical outcome, preventive and therapeutic strategies. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013;14(3):174-181. doi:10.1016/j.carrev.2013.02.003.
62. Hahn RT, Pibarot P, Leipsic J, et al. The Effect of Post-Dilatation on Outcomes in the PARTNER 2 SAPIEN 3 Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(17):1710-1718. doi:10.1016/j.jcin.2018.05.035.

63. Daneault B, Koss E, Hahn RT, et al. Efficacy and safety of postdilatation to reduce paravalvular regurgitation during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):85-91.  
doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971614.
64. Conen A, Stortecky S, Moreillon P, et al. A review of recommendations for infective endocarditis prevention in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2020. doi:10.4244/EIJ-D-19-00993.
65. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1585-1595.  
doi:10.1016/j.jacc.2013.01.047.
66. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011;123(3):299-308.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946533.
67. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart.* 2011;97(11):899-906.  
doi:10.1136/hrt.2010.217158.
68. van Belle E, Juthier F, Susen S, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry. *Circulation.* 2014;129(13):1415-1427.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002677.
69. Kodali Susheel K., Williams Mathew R., Smith Craig R., et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-1695. doi:10.1056/NEJMoa1200384.
70. Stundl A, Lucht H, Shamekhi J, et al. Early versus newer generation transcatheter heart valves for transcatheter aortic valve implantation: Echocardiographic and hemodynamic evaluation of an all-comers study cohort using the dimensionless

aortic regurgitation index (AR-index). *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0217544.  
doi:10.1371/journal.pone.0217544.

71. Husser O, Holzamer A, Resch M, et al. Prosthesis sizing for transcatheter aortic valve implantation--comparison of three dimensional transesophageal echocardiography with multislice computed tomography. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3431-3438. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.182.
72. Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Mehilli J, et al. 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):791-800. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.026.
73. Kim W-K, Blumenstein J, Liebetau C, et al. Comparison of outcomes using balloon-expandable versus self-expanding transcatheter prostheses according to the extent of aortic valve calcification. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(12):995-1004. doi:10.1007/s00392-017-1149-3.
74. van Nieuwkerk AC, Santos RB, Andraka L, et al. Balloon-Expandable versus Self-Expandable Valves in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Complications and Outcomes from a Large International Patient Cohort. *J Clin Med*. 2021;10(17). doi:10.3390/jcm10174005.
75. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):11-20. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.088.
76. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):340-360. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.008.
77. Sinning J-M, Stundl A, Pingel S, et al. Pre-Procedural Hemodynamic Status Improves the Discriminatory Value of the Aortic Regurgitation Index in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(7):700-711. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.271.

78. Wang N, Lal S. Post-dilation in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2017;30(3):204-211. doi:10.1111/joic.12378.
79. Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J, DeLarochelière R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):499-512. doi:10.1016/j.jcin.2012.02.010.
80. Hahn RT, Pibarot P, Webb J, et al. Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(7):781-789. doi:10.1016/j.jcin.2014.02.013.
81. Schymik G, Heimeshoff M, Bramlage P, et al. Ruptures of the device landing zone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: an analysis of TAVI Karlsruhe (TAVIK) patients. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(11):912-920. doi:10.1007/s00392-014-0729-8.
82. Kleczyński P, Dziewierz A, Daniec M, et al. Impact of post-dilatation on the reduction of paravalvular leak and mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiol Pol.* 2017;75(8):742-748. doi:10.5603/KP.2017.0152.
83. Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1134-1141. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.048.
84. Felmly LM, Cecco CN de, Schoepf UJ, et al. Low contrast medium-volume third-generation dual-source computed tomography angiography for transcatheter aortic valve replacement planning. *Eur Radiol.* 2017;27(5):1944-1953. doi:10.1007/s00330-016-4537-6.
85. Delgado V, Ng ACT, Schuijf JD, et al. Automated assessment of the aortic root dimensions with multidetector row computed tomography. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):716-723. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.09.060.

86. Samim M, Stella PR, Agostoni P, et al. Automated 3D analysis of pre-procedural MDCT to predict annulus plane angulation and C-arm positioning: benefit on procedural outcome in patients referred for TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):238-248. doi:10.1016/j.jcmg.2012.12.004.
87. Stortecky S, Heg D, Gloekler S, Wenaweser P, Windecker S, Buellesfeld L. Accuracy and reproducibility of aortic annulus sizing using a dedicated three-dimensional computed tomography reconstruction tool in patients evaluated for transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2014;10(3):339-346. doi:10.4244/EIJV10I3A59.
88. Vaan J de, Verstraeten L, Jaegere P de, Schultz C. The 3mensio Valves™ multimodality workstation. *EuroIntervention*. 2012;7(12):1464-1469. doi:10.4244/EIJV7I12A228.
89. Watanabe Y, Morice M-C, Bouvier E, et al. Automated 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(9):955-964. doi:10.1016/j.jcin.2013.05.008.
90. Aortic Valve: Pie medical imaging.  
<https://www.piemedicalimaging.com/product/3mensio-structural-heart/aortic-valve>.  
Updated November 24, 2020. Accessed November 24, 2020.
91. Francone M, Budde RPJ, Bremerich J, et al. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: standardisation of scanning protocols, measurements and reporting-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur Radiol*. 2020;30(5):2627-2650. doi:10.1007/s00330-019-06357-8.
92. Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):321-330. doi:10.1016/j.jcmg.2007.12.006.
93. Khaliq OK, Hahn RT, Gada H, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation

- and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):885-894.  
doi:10.1016/j.jcin.2014.03.007.
94. Jilaihawi H, Makkar RR, Kashif M, et al. A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1324-1332. doi:10.1093/ehjci/jeu162.
95. Ewe SH, Ng ACT, Schuijf JD, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011;108(10):1470-1477. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.007.
96. Leber AW, Kasel M, Ischinger T, et al. Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):652-657. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.091.
97. Seiffert M, Fujita B, Avanesov M, et al. Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(5):576-584.  
doi:10.1093/ehjci/jev174.
98. Ciobotaru V, Maupas E, Dürrleman N, et al. Predictive value for paravalvular regurgitation of 3-dimensional anatomic aortic annulus shape assessed by multidetector computed tomography post-transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(1):85-95. doi:10.1093/ehjci/jev128.
99. Mauri V, Frohn T, Deuschl F, et al. Impact of device landing zone calcification patterns on paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with different next-generation devices. *Open Heart.* 2020;7(1). doi:10.1136/openhrt-2019-001164.
100. Pollari F, Großmann I, Vogt F, et al. Risk factors for atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation: a single-centre analysis including assessment of aortic calcifications and follow-up. *Europace.* 2019;21(5):787-795.  
doi:10.1093/europace/euy316.

101. Mas-Peiro S, Weiler H, Papadopoulos N, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Vasa-Nicotera M. Post/preprocedural ratio of hemodynamically assessed aortic regurgitation index as a marker for the need for corrective measures during transcatheter valve replacement: A first confirmatory study in patients receiving a new generation transcatheter self-expandable prosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93(3):532-537. doi:10.1002/ccd.27847.
102. MacDonald PL, Gardner RC. Type I Error Rate Comparisons of Post Hoc Procedures for I j Chi-Square Tables. *Educational and Psychological Measurement.* 2000;60(5):735-754. doi:10.1177/00131640021970871.
103. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845.
104. Di Martino LFM, Vletter WB, Ren B, et al. Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(7):1461-1468. doi:10.1007/s10554-015-0703-1.
105. Möllmann H, Diemert P, Grube E, Baldus S, Kempfert J, Abizaid A. Symetis ACURATE TF™ aortic bioprosthesis. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2013;9 Suppl(S):S107-10. doi:10.4244/EIJV9SSA22.
106. Rahhab Z, El Faquir N, Tchetché D, et al. Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation. *Nature reviews. Cardiology.* 2020;17(2):75-84. doi:10.1038/s41569-019-0254-6.
107. Barbanti M, Petronio AS, Capodanno D, et al. Impact of balloon post-dilation on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(9):1014-1021. doi:10.1016/j.jcin.2014.03.009.
108. Gaede L, Kim W-K, Liebetrau C, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):60-69. doi:10.1007/s00392-017-1158-2.

109. Kim W-K, Bhumimuang K, Renker M, et al. Determinants of paravalvular leakage following transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid and tricuspid aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021. doi:10.1093/ehjci/jeab011.
110. Mahon C, Davies A, Gambaro A, et al. Association of individual aortic leaflet calcification on paravalvular regurgitation and conduction abnormalities with self-expanding trans-catheter aortic valve insertion. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(5):1970-1982. doi:10.21037/qims-20-1122.
111. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel M-A. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1835-1848. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.045.
112. Ohnesorge B, Flohr T, Fischbach R, et al. Reproducibility of coronary calcium quantification in repeat examinations with retrospectively ECG-gated multisection spiral CT. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1532-1540. doi:10.1007/s00330-002-1394-2.
113. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(8):688-697. doi:10.1007/s00392-018-1235-1.
114. Bettinger N, Khalique OK, Krepp JM, et al. Practical determination of aortic valve calcium volume score on contrast-enhanced computed tomography prior to transcatheter aortic valve replacement and impact on paravalvular regurgitation: Elucidating optimal threshold cutoffs. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):302-308. doi:10.1016/j.jcct.2017.04.009.
115. Kim W-K, Renker M, Rolf A, et al. Accuracy of device landing zone calcium volume measurement with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Int J Cardiol*. 2018;263:171-176. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.042.
116. John D, Buellesfeld L, Yucel S, et al. 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*. 2010;3(2):233-243. doi:10.1016/j.jcin.2009.11.015.

117. Schultz C, Rossi A, van Mieghem N, et al. Aortic annulus dimensions and leaflet calcification from contrast MSCT predict the need for balloon post-dilatation after TAVI with the Medtronic CoreValve prosthesis. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;7(5):564-572. doi:10.4244/EIJV7I5A92.
118. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, et al. Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2011;150(2):142-145. doi:10.1016/j.ijcard.2010.03.004.
119. van Wely M, van der Wulp K, Rooijackers M, et al. Aortic Regurgitation Index Ratio Is a Strong Predictor of 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation Using Self-Expanding Devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.11.025.
120. Kumar A, Sato K, Jobanputra Y, et al. Time-Integrated Aortic Regurgitation Index Helps Guide Balloon Postdilatation During Transcatheter Aortic Valve Replacement and Predicts Survival. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e012430. doi:10.1161/JAHA.119.012430.

## 12 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Post- zu präprozedurale Aortenregurgitationsindexratio im Vergleich zur  
präprozeduralen Aortenklappenkalzifikation als Prädiktoren für eine korrigierende  
Intervention nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation

im Zentrum der Inneren Medizin Medizinische Klinik 3 (Kardiologie, Angiologie) unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Silvia Mas-Peiro ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Silvia Mas-Peiro, die mich von Anfang an exzellent betreut hat und mir in allen Arbeitsschritten der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützend und motivierend mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin danke ich auch PD Dr. Vasa-Nicotera, mit der ich zusammen das Thema meiner Dissertation erarbeiten konnte.

Des Weiteren will ich zudem Frau Prof. Dr. Herrmann vom Institut für Biostatistik meinen Dank äußern, die mir wertvolle Hilfestellung für den statistischen Teil meiner Doktorarbeit mit auf den Weg gegeben hat.

Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenfalls meinen Freunden für die moralische, verständnisvolle und auch anderweitig währende Unterstützung. Damit haben sie sicherlich zum Gelingen dieser Arbeit viel beigetragen.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und meiner Partnerin Diana möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.