

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Der München Klinik Bogenhausen

Chefärztin: Prof. Dr. Ellen Hoffmann

**Einfluss der Kalzifikation von Aortenklappe und linksventrikulärem Ausflusstrakt auf die Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI)**



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

David Fink

aus Korneuburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatlerin:	Prof. Dr. Ellen Hoffmann
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Sven Peterß Prof. Dr. med. Volker Klauss PD Dr. med. Maximilian Lühr
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Christian Tesche
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	01.12.2022

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>1</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>GENDERHINWEIS</b> .....	<b>6</b>
1. EINLEITUNG.....	7
1.1. <i>Anatomie und Physiologie der Aortenklappe</i> .....	7
1.2. <i>Krankheiten der Aortenklappe</i> .....	9
1.2.1. Aortenklappeninsuffizienz .....	9
1.2.2. Aortenklappenstenose .....	10
1.2.2.1. Epidemiologie und Ätiologie .....	10
1.2.2.2. Pathophysiologie.....	11
1.2.2.3. Klinisches Erscheinungsbild .....	12
1.2.2.4. Diagnostik .....	13
1.3. <i>Therapieoptionen der AS</i> .....	17
1.3.1. Indikationsstellung bei Patienten mit symptomatischer AS .....	17
1.3.2. Indikationsstellung bei Patienten mit asymptomatischer AS .....	17
1.3.3. Medikamentöse Therapie der AS .....	18
1.3.4. Auswahl des Interventionsmodus .....	18
1.3.5. Chirurgische Therapie der AS.....	19
1.3.6. Kathetergestützte Therapie der AS.....	20
1.3.7. Kalkscoremessungen vor TAVI-Implantation.....	23
2. ZIEL DER ARBEIT .....	24
3. MATERIAL UND METHODEN .....	25
3.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	25
3.2. <i>Prozedurales Setting und Datenerfassung</i> .....	25
3.2.1. Präinterventionelle Diagnostik.....	25
3.2.1.1. Basisdiagnostik .....	25
3.2.1.2. Apparative Diagnostik.....	27
3.2.1.2.1. Transthorakale Echokardiografie .....	27
3.2.1.2.2. TAVI-CT.....	27
3.2.1.2.3. Auswertung der TAVI-CT Daten .....	28
3.2.1.3. Labordiagnostik.....	31
3.2.2. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz .....	32
3.2.3. Follow-up.....	34
3.3. <i>Studiendesign und Datenanalyse</i> .....	35
3.3.1. Statistische Auswertung.....	35
4. ERGEBNISSE .....	36
4.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	36
4.1.1. Baseline - Charakteristika .....	36

4.1.2. Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT .....	38
4.1.3. Prozedurale und postprozedurale Charakteristika.....	42
4.1.3.1. Verwendete Aortenklappenprothesen und Zugangswege .....	42
4.1.3.2. Komplikationen und Besonderheiten.....	44
4.2. <i>Follow-up</i> .....	45
4.2.1. Aortenklappeninsuffizienz .....	45
4.2.2. NYHA-Klassifikation .....	46
4.3. <i>Auswirkung der Kalzifikation auf die postprozedurale AI</i> .....	47
4.3.1. Auswirkung der Gesamtverkalkung auf die postprozedurale AI .....	47
4.3.2. Auswirkung der Segmentverkalkung auf die postprozedurale AI .....	49
5. DISKUSSION .....	52
5.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	52
5.1.1. Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT .....	52
5.2. <i>Follow-up</i> .....	53
5.2.1. Aortenklappeninsuffizienz .....	53
5.3. <i>Auswirkung der Kalzifikation auf die postprozedurale AI</i> .....	53
5.4. <i>Schlussfolgerungen</i> .....	56
5.5. <i>Limitationen</i> .....	57
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	58
7. ANHANG.....	60
7.1. <i>Affidavit</i> .....	60
7.2. <i>Danksagung</i> .....	61
7.3. <i>Literaturverzeichnis</i> .....	62

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
BAV	Ballonvalvuloplastie
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCTA	kardiale CT-Angiografie
CT	Computertomographie
DSCT	Dual Source CT
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HU	Hounsfield Einheit
HZV	Herzzeitvolumen
ICU	Intensivstation
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MACCE	Major Adverse Cardiac & Cerebral Events
NYHA	New York Health Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PHT	Pressure Half Time
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
SAVR	chirurgischer Aortenklappenersatz
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	kathetergestützter Aortenklappenersatz
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTE	transthorakale Echokardiografie

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

ABBILDUNG 1: VIERKAMMERSCHNITT DURCH DAS HERZ (1).....	7
ABBILDUNG 2: VENTILEBENE (2) .....	7
ABBILDUNG 3: STUFENWEISER ANSATZ ZUR EVALUIERUNG DES SCHWEREGRADES DER AS. (3) .....	16
ABBILDUNG 4: EVOLUTION VON TAVI-SYSTEMEN, WELCHE EINE CE-KENNZEICHNUNG HABEN. (38).....	22
ABBILDUNG 5: BENUTZEROBERFLÄCHE DER SIEMENS SYNGO.VIA (VA30)-WORKSTATION ZUR PLANUNG VOR TAVI. ....	30
ABBILDUNG 6: GRAD 2-KALZIFIKATION DER AORTENKLAPPE .....	31
ABBILDUNG 7: GRAD 3-KALZIFIKATION DER AORTENKLAPPE .....	31
ABBILDUNG 8: GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENKALZIFIKATION DES PATIENTENKOLLEKTIVS MITTELS AGATSTON CALCIUM SCORE.....	38
ABBILDUNG 9: PRÄVALENZ DER AORTENKLAPPEN- UND LVOT-VERKALKUNGEN NACH LOKALISATION UND SCHWERE IN PROZENT.....	41
ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VERWENDETEN OPERATIVEN ZUGANGSWEGE FÜR DIE SAPIEN® PROTHESE.....	43
ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER VERWENDETEN OPERATIVEN ZUGANGSWEGE FÜR DIE COREVALVE®.....	43
ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEIT UND UNTERTEILUNG DER INTRAOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN. ....	44
ABBILDUNG 13: PRÄVALENZ DER AI PRÄPROZEDURAL, DIREKT POSTPROZEDURAL UND 12 MONATE NACH TAVI. ....	45
ABBILDUNG 14: BEURTEILUNG DER KARDIALEN FUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG MITTELS NYHA-KLASSIFIKATION PRÄ- UND POSTPROZEDURAL. ....	46
ABBILDUNG 15: AUSWIRKUNGEN DER AORTENKLAPPENKALZIFIKATION, GEMESSEN ANHAND DES AGATSTON CALCIUM SCORES, AUF DIE AI DIREKT POSTPROZEDURAL, SOWIE EIN JAHR POSTPROZEDURAL.....	48
ABBILDUNG 16: AUSWIRKUNGEN DER LVOT-GESAMTKALZIFIKATION AUF DIE AI DIREKT POSTPROZEDURAL, SOWIE EIN JAHR POSTPROZEDURAL. ....	49

# TABELLENVERZEICHNIS

---

TABELLE 1: KRITERIEN, DIE DIE WAHRSCHEINLICHKEIT EINER SCHWEREN AS BEI PATIENTEN MIT KÖF <1,0 CM2 UND MITTLEREM GRADIENTEN <40 MMHG BEI ERHALTENER EF ERHÖHEN. (3) .....	15
TABELLE 2: NYHA – KLASSIFIKATION (47) .....	26
TABELLE 3: CCS – KLASSIFIKATION (48) .....	26
TABELLE 4: GRADUIERUNG DER AORTENKLAPPENKALZIFIKATION ANHAND DES AGATSTON CALCIUM SCORES	29
TABELLE 5: SEMIQUANTITATIVE BEURTEILUNG DER KALZIFIKATION DER EINZELNEN LVOT-SEGMENTE .....	29
TABELLE 6: FÜR DIE STUDIE VERWENDETE AORTENKLAPPENPROTHESEN.....	34
TABELLE 7: BASELINE-CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS. ....	37
TABELLE 8: PRÄVALENZ DER LVOT-KALZIFIKATION NACH GESCHLECHT UND IM GESAMTKOLLEKTIV.....	39
TABELLE 9: PRÄVALENZ DER AORTENKLAPPEN-KALZIFIKATION NACH GESCHLECHT UND IM GESAMTKOLLEKTIV. .....	40
TABELLE 10: VERWENDETE AORTENKLAPPENPROTHESEN INKL. GRÖßEN.....	42
TABELLE 11: AI VOR, DIREKT NACH UND 1 JAHR NACH TAVI .....	45
TABELLE 12: BEURTEILUNG DER KARDIALEN FUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG MITTELS NYHA-KLASSIFIKATION VOR BZW. 30-60 TAGE NACH TAVI. ....	47
TABELLE 13: AUSWIRKUNG DER GESAMTVERKALKUNG DER AORTENKLAPPE UND DES LVOT AUF DIE AI DIREKT NACH UND EIN JAHR NACH TAVI. ....	48
TABELLE 14: AUSWIRKUNG DER SEGMENTALEN KALZIFIKATION VON AORTENKLAPPE UND LVOT AUF DIE POSTPROZEDURALE AI. ....	50

## **GENDERHINWEIS**

---

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

# 1. Einleitung

---

## 1.1. Anatomie und Physiologie der Aortenklappe

---

Die Hauptaufgabe des Herz-Kreislauf-Systems, welches sich aus dem Herzen als „zentrales Pumporgan“ und den Blutgefäßen als „Transportsystem“ zusammensetzt, liegt in der Bereitstellung von Sauerstoff und Nährstoffen für den gesamten Körper. Das Herz lässt sich grob in zwei Hälften gliedern: dem rechten und dem linken Herz, welche durch eine Scheidewand (Septum) voneinander getrennt sind. Jede Herzhälfte besteht aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel), zwischen welchen eine Segelklappe aufgespannt ist (4).

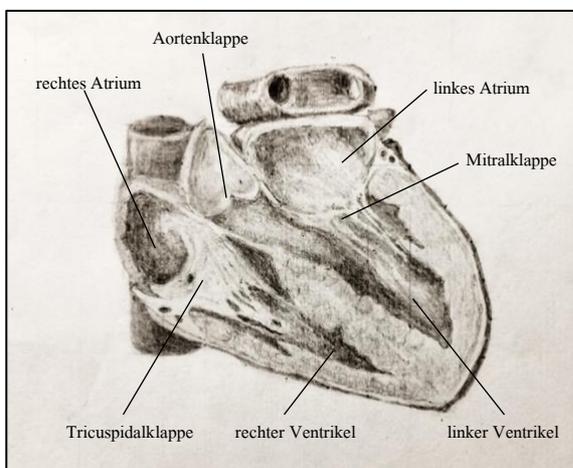


Abbildung 1: Vierkammerschnitt durch das Herz (1)

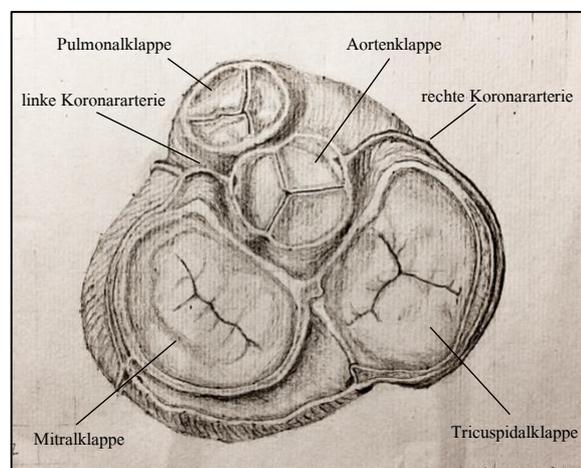


Abbildung 2: Ventilebene (2)

Ausgehend von jedem Ventrikel befindet sich eine Ausstrombahn, die durch Taschenklappen von der Herzkammer abgegrenzt ist. Die Ausstrombahn des rechten Ventrikels pumpt das sauerstoffarme Blut in die Lunge, jene des linken Ventrikels versorgt den gesamten Körper mit sauerstoffreichem Blut.

Die Herzklappen ermöglichen die dynamische Pumpfunktion des Herzens, indem sie die Richtung des Blutflusses während der beiden Herzphasen regulieren.

Die Segelklappen öffnen sich während der Füllungsphase des Herzens (Diastole), um den Blutfluss von Vorhof in die Herzkammer zu gewährleisten und schließen sich während der Auswurfphase (Systole) um einen Rückfluss des, in der Herzkammer befindlichen Blutvolumens, in den Vorhof und dessen vorgeschaltete Gefäße zu verhindern.

Bei den Taschenklappen (Aortenklappe und Pulmonalklappe) handelt es sich um, an der Herzwand festgewachsene Ventilbauten, welche aus jeweils drei halbmondförmigen Taschen (Valvulae) bestehen, die reich an elastischen und kollagenen Fasern sind und von Endokard überzogen werden (5).

Wenn während der Systole der Druck in den Herzkammern jenen der nachgeschalteten Gefäße übersteigt, kommt es zu einer passiven Öffnung der Taschenklappen und das Blutvolumen kann in das Gefäßsystem entweichen. Am Ende der Systole kommt es durch ein Abfallen des Ventrikeldruckes unter den Gefäßdruck zu einer Flussumkehr, welche die Taschen mit Blut füllt und die Klappe somit verschließt. In der Mitte des freien Randes jeder Tasche befinden sich jeweils kleine bindegewebige Knötchen (=Noduli), welche sich beim Klappenschluss nahe aneinanderlegen und somit die Klappe abdichten. Dies verhindert den Blutrückfluss aus dem Gefäßsystem in die Ventrikel.

Eine Besonderheit an der Aortenklappe stellen die Abgänge der beiden Koronararterien dar, welche unmittelbar hinter dem Ansatz der Valvulae abgehen und durch den Rückfluss des Blutes bei Klappenschluss perfundiert werden (6).

Eingebettet im nicht elektrisch leitfähigen, bindegewebigen Herzskelett, welches das Herz in seine vier Binnenräume untergliedert, liegt das Erregungsleitungssystem des Herzens. Dieses wird primär aus dem Sinusknoten (primärer Schrittmacher) gespeist und sekundär durch das vegetative Nervensystem moduliert.

Ausgehend vom Sinusknoten, welcher direkt an der Einmündung der oberen Hohlvene in den rechten Ventrikel liegt, breitet sich die Erregung über den AV-Knoten und das His-Bündel in die Kammerschenkel, welche im interventrikulären Septum liegen, aus. Die Verzögerung der Erregung im AV-Knoten gewährleistet die vorgeschaltete Kontraktion des Atriums und somit die korrekte Füllung der Ventrikel, bevor diese das Blut in die Ausstrombahnen auswerfen (6).

Als Einflussgröße der Herzarbeit wird das Herzzeitvolumen (HZV) gesehen, welches sich aus der Schlagfrequenz multipliziert mit dem Schlagvolumen pro Herzschlag berechnet. Das Schlagvolumen wird maßgeblich von dem Widerstand der nachgeschalteten Gefäße (=Nachlast) sowie der enddiastolischen Vordehnung des Ventrikels (=Vorlast) beeinflusst. Steigt die Vordehnung des Ventrikels an, erhöht sich auch die Kraftentwicklung des Herzmuskels und das Schlagvolumen wird vergrößert

(=Frank-Starling-Mechanismus) (7). Erkrankungen der Aortenklappe können, abhängig von der zugrunde liegenden Pathologie, Einfluss auf diese Mechanismen nehmen und somit das HZV beeinträchtigen.

## **1.2. Krankheiten der Aortenklappe**

---

### **1.2.1. Aortenklappeninsuffizienz**

Bei einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) spricht man von einer Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, welche zu einem Blutrückfluss von der Aorta in den linken Ventrikel führt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer akuten und einer chronischen Form. Die Ätiologie der akuten AI ist meist auf eine bakterielle Endokarditis mit Aortenklappenbefall, seltener auf ein Trauma oder eine Aortendissektion vom Typ A zurückzuführen (8).

Die chronische AI entsteht am häufigsten bei älteren Patienten durch eine degenerative Aortenwurzeldilatation, sowie durch eine Malokkaptation der Valvulae bei einer vorbestehenden Kalzifikation der Klappe (9). Die Prävalenz bei Patienten über 75 Jahren liegt bei etwa 2% (10). Bei jungen Patienten liegt der chronischen AI häufig eine bikuspid angelegte Aortenklappe zu Grunde, welche oft mit einer Aortenwurzeldilatation, sowie einer Bindegeweberkrankung (z.B. Marfansyndrom) assoziiert ist (9).

Pathophysiologisch verursacht der Rückfluss des Blutes in den linken Ventrikel durch die schlussunfähige Aortenklappe primär eine Erhöhung des Schlagvolumens um genau dieses Pendelvolumen. Durch die chronische Mehrbelastung des Ventrikels kommt es zu einer Aufdehnung (Dilatation) der Herzhöhle sowie zu einer kompensatorischen Hypertrophie des Myokards, um der erhöhten Wandspannung standhalten zu können. Im weiteren Verlauf kann sich dies in einer exzentrischen Linksherzhypertrophie manifestieren, welche jahrelang symptomfrei bleiben kann.

Bei der akuten AI kommt es innerhalb von kurzer Zeit zu einer enormen Volumenbelastung des linken Ventrikels. Da zeitlich keine kardiale Anpassung (z.B. Hypertrophie) möglich ist, führt dies rasch zu einer Dekompensation und somit zu einer typischen Symptomatik wie Palpitationen und Lungenödem (8).

## 1.2.2. Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt eine Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) dar. Diese Verengung kann valvulär (häufigste Form), subvalvulär und supra-valvulär (sehr selten) gelegen sein (11). Die physiologische Öffnungsfläche der Aortenklappe (KÖF) beträgt beim Erwachsenen 2,6-3,5 cm<sup>2</sup>. Ab einer KÖF von <2cm<sup>2</sup> spricht man von einer AS (12).

In der folgenden Arbeit wird hauptsächlich das Krankheitsbild der AS behandelt.

### 1.2.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die valvuläre AS stellt mit einem Prozentanteil von 43% den häufigsten Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika dar (12). In einer groß angelegten, populationsbasierten Studie des *National Health, Lung, and Blood Institutes* in den USA zeigte sich eine altersabhängige Prävalenz mittel- bis schwergradiger AS von 0,02% (18-44 Jahre) bis 2,8% (≥75 Jahre). Ein ähnlicher Trend zeigte sich in einer Studie aus Olmsted County, Minnesota, sowie der EuroHeart Survey, welche Patienten aus 25 europäischen Ländern untersuchte. Da die AS bevorzugt im höheren Alter auftritt und degenerativen Prozessen unterliegt, geht man davon aus, dass mit der wachsenden, immer älter werdenden Weltbevölkerung auch die Prävalenz der AS weiter ansteigen wird (13).

Die kalzifizierende AS, deren Pathologie dem Prozess der Atherosklerose ähnelt, stellt mit einem Anteil von 50% die häufigste Ätiologie dar.

Zu einer Fibrosierung und dadurch einer Kalzifizierung der Klappe kann es auch im Rahmen des rheumatischen Fiebers kommen, bei welchem Autoimmunantikörper einen Entzündungsprozess an der Klappe auslösen. Aufgrund der konsequenten Antibiotikatherapie der zugrunde liegenden Streptokokkeninfektion tritt diese Form der AS in Industrieländern aber nur noch sehr selten auf (12).

Bei den unter 70-jährigen liegt der AS am häufigsten eine bikuspid angelegte Aortenklappe zugrunde. Grund dafür ist die erhöhte mechanische Belastung der beiden Taschen, welche schneller zu degenerativen Veränderungen führt. Die Prävalenz der bikuspiden Aortenklappe liegt bei 1,4%.

Selten findet man auch eine unikuspide Aortenklappe, welche bei pädiatrischen Patienten jedoch die häufigste Ursache für eine AS darstellt (13).

Die subvalvuläre Form der AS beschreibt eine Verdickung des LVOT unterhalb der Aortenklappe, wie sie zum Beispiel bei der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie vorkommt. Sie ist die zweithäufigste Form der Aortenstenose und macht 14 % der LVOT-Obstruktionen aus (14).

Die supra-valvuläre Stenose tritt im Rahmen des sog. Williams-Beuren-Syndroms auf, bei welchem die Aorta ascendens wie eine Sanduhr eingengt ist (11).

### **1.2.2.2. Pathophysiologie**

Wie bereits oben erwähnt, besteht die Aortenklappe aus drei voneinander abgegrenzten Taschen, welche äußerst dünn (<1mm) und flexibel sind. Bei der AS verdicken und erstarren diese Taschen zunehmend, was zu einer Obstruktion der Klappe führt (15). Zu Beginn spricht man von einer Aortenklappensklerose, welche man echokardiografisch bei 26% der über 65-Jährigen und bei 48% der über 85-Jährigen feststellen kann (16). Erst wenn die KÖF auf  $\leq 2,0\text{cm}^2$  sinkt handelt es sich um eine AS.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren hierfür gehören: zunehmendes Alter, Rauchen, Diabetes, Hyperlipidämie und Hypertonie (13).

Histologisch zeigt sich ein ähnlicher Prozess wie bei der Atherosklerose, welcher mit einer, durch mechanische Belastung bedingten, Endothelläsion beginnt. Die Einwanderung von Lipiden, die oxidiert und phagozytiert werden, führt zu einer Inflammation, welche die Kalzifikation und später auch die Ossifikation des Klappengewebes stimuliert (13, 15). Durchschnittlich verringert sich dadurch die KÖF um  $0,1\text{cm}^2$  pro Jahr (17).

Durch die Verengung des LVOT kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, der das Schlagvolumen durch eine verkleinerte Öffnung auswerfen muss. Anfänglich gelingt es dem linken Ventrikel mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus noch, den Gradienten an der Klappe zu überwinden und das HZV aufrechtzuerhalten. Durch diesen Mechanismus bleibt die AS lange symptomlos und wird in der Regel erst ab einer KÖF von  $1\text{cm}^2$  hämodynamisch relevant. Aufgrund der hohen Druckbelastung kommt es jedoch zu einer konzentrischen Hypertrophie des Ventrikels, welche sich

primär in einer diastolischen Dysfunktion äußert und zu einer Lungenstauung führen kann. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer weiteren Zunahme der Hypertrophie, die zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf führt. Da durch die erhöhte Wandspannung jedoch der subendokardiale Blutfluss beeinträchtigt wird, entsteht eine Minderperfusion des Herzmuskelgewebes, welche zu pectanginösen Beschwerden führt (12). Zu einem gewissen Zeitpunkt ist das Herz nicht mehr fähig, ein angemessenes HZV zu leisten - es entsteht ein Vorwärts- und Rückwärtsversagen.

### **1.2.2.3. Klinisches Erscheinungsbild**

Das klinische Erscheinungsbild der AS ist variabel und grundsätzlich von der Schwere der AS abhängig. Aufgrund von Gegenregulationsmechanismen bleibt die AS häufig für längere Zeit asymptomatisch und wird oft erst im Stadium der schweren AS detektiert. Außerdem sind Patienten manchmal nur „asymptomatisch“, weil sie sich unbewusst körperlich schonen, um keine Symptomatik zu entwickeln (12). Fortgeschrittene Symptome einer AS werden laut neueren Studien weniger durch die Schwere der AS, sondern eher durch den Grad der Myokarddysfunktion (intrakardiale Hämodynamik, linksventrikuläre Beschädigung) bedingt (18). Anhand der oben angeführten Pathophysiologie lassen sich folgende Symptome der AS herleiten: Zuerst zeigt sich aufgrund der diastolischen Dysfunktion häufig ein Leistungsknick und eine rasche Ermüdbarkeit. Im weiteren Verlauf kann es zu Synkopen und „Kopfleere“ bei Belastung kommen. Grund hierfür ist eine kurzzeitige zerebrale Minderperfusion, deren Ursache jedoch noch nicht ganz geklärt ist. Man geht davon aus, dass eine Fehlantwort linksventrikulärer Barorezeptoren eine periphere Vasodilatation verursacht, welche das Blut „versacken“ lässt.

Häufig weisen Patienten mit einer schweren AS auch eine Belastungsdyspnoe auf, welche durch eine systolische (geringere EF), sowie diastolische (geringeres Füllungsvolumen) Dysfunktion bedingt sein kann. Pectanginöse Beschwerden sind ein Spätsymptom der AS, welches auf eine bestehende linksventrikuläre Hypertrophie hinweist. Der erhöhte Sauerstoffbedarf des Myokards kombiniert mit einer verminderten koronaren Flussreserve und einem beeinträchtigten subendokardialen Blutfluss führen zu einer Minderperfusion des Myokards, die diese Symptomatik auslöst (12, 19).

#### 1.2.2.4. Diagnostik

Da symptomatische Patienten mit AS ohne Therapie eine sehr schlechte Prognose aufweisen (2-Jahresüberlebensrate <50%), ist es sehr wichtig, bei älteren Patienten mit Symptomen, welche auf eine AS hinweisen könnten, eine leitliniengerechte Diagnostik durchzuführen, um diese frühzeitig zu therapieren (12).

Bei der Anamnese geht es vor allem um die Einschätzung, ob eine symptomatische AS vorliegt. Hierfür bedient man sich der sogenannten New York Heart Association-Klassifikation (NYHA-Klassifikation), um klinische Symptome einer bereits vorliegenden Herzinsuffizienz zu detektieren. Sie ermöglicht eine Verlaufskontrolle vor und nach der Therapie, welche es erlaubt die Lebensqualität des Patienten abzuschätzen (20).

Neben der Anamnese gehört auch die körperliche Untersuchung zur Basisdiagnostik. Hierbei zeigt sich palpatorisch eher selten ein Pulsus parvus et tardus, also ein schwacher, verzögerter Puls. Häufiger tastet man einen hebenden, verbreiterten Herzspitzenstoß, welcher auf eine manifeste AS mit Linksherzhypertrophie hinweist. Die Auskultation stellt das wichtigste nicht-apparative Mittel zur Diagnostik einer AS dar. Charakteristisch für eine AS ist hierbei ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im 2. ICR rechts parasternal und einer Fortleitung des Geräusches in die Karotiden. Gelegentlich hört man zusätzlich einen frühsystolischen Ejektions-Klick. Eine Studie aus Italien zeigt die Effizienz dieses Diagnostikums: 89,5% der Patienten mit einem systolischen Herzgeräusch haben auch tatsächlich eine Pathologie an einer Herzklappe. Welche Herzklappe allerdings genau betroffen ist, kann durch die Auskultation nicht akkurat bestimmt werden (21).

Daher bedient man sich in weiterer Folge der Echokardiografie, welche den Goldstandard in der Diagnostik und der Graduierung eines Klappenvitiums darstellt. Hierbei lässt sich nicht nur die KÖF sowie die LV-Wandstärke und -funktion, sondern mit Hilfe des CW Dopplers auch ein Druckgradient über der Klappe messen.

Obwohl theoretisch gesehen die KÖF der ideale Parameter zur Bestimmung der AS zu sein scheint, hat er in der klinischen Praxis keine alleinige Aussagekraft. Um klinische Entscheidungen zu treffen, muss er immer gemeinsam mit der Flussrate, dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe, der Ventrikelfunktion, der

Wanddicke, dem Grad der Aortenklappenkalzifikation, dem Blutdruck und dem funktionellen Status der Aortenklappe betrachtet werden. Daraus ergeben sich nach den aktuellen Leitlinien zur Behandlung valvulärer Herzerkrankungen folgende Einteilungen: Bei einem mittleren Druckgradienten von über 40mmHg und einer KÖF von unter 1cm<sup>2</sup> kann man unabhängig von anderen Parametern auf eine schwere AS schließen. Wenn der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe unter 40mmHg liegt und die KÖF mehr als einen 1cm<sup>2</sup> misst, kann man von einer mittelgradigen AS ausgehen.

Komplizierter wird es, wenn sowohl der mittlere Druckgradient unter 40mmHg liegt als auch die KÖF unter 1cm<sup>2</sup> beträgt. In diesem Fall zieht man die Flussrate hinzu: Ist diese normal (>35mL/m<sup>2</sup>), ist eine schwere AS unwahrscheinlich. Ist die Flussrate allerdings niedrig (<35mL/m<sup>2</sup>) zieht man zusätzlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) hinzu. Liegt diese über 50% muss anhand von weiteren Parametern, sowie des Computertomographie (CT)-basierten Kalziumscores der Aortenklappe entschieden werden, ob es sich um eine schwere AS handelt (siehe Tabelle 1). Falls die LVEF unter 50% liegt, ist eine Dobutamin-Stressechokardiografie empfohlen, um zwischen einer schweren und einer pseudoschweren AS zu differenzieren. Wird durch das Sympathomimetikum eine Flussnormalisierung sowie eine Vergrößerung der KÖF auf über 1cm<sup>2</sup> erreicht, so handelt es sich um eine pseudoschwere AS (3).

<b>klinische Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• typische Symptome ohne anderweitige Erklärung</li> <li>• alter Patient (&gt;70 Jahre)</li> </ul>
<b>qualitative Bildgebungsdaten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LV-Hypertrophie</li> <li>• reduzierte, longitudinale LV-Funktion</li> </ul>
<b>quantitative Bildgebungsdaten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittlerer Gradient 30-40mmHg</li> <li>• KÖF <math>\leq 0,8\text{mm}^2</math></li> <li>• niedrige Flussrate (<math>\leq 35\text{ml/m}^2</math>) durch andere Verfahren außer Doppler Technik bestätigt</li> <li>• MSCT Calcium Score <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere AS sehr wahrscheinlich: Männer <math>\geq 3000</math>, Frauen <math>\geq 1600</math></li> <li>○ Schwere AS wahrscheinlich: Männer <math>\geq 2000</math>, Frauen <math>\geq 1200</math></li> <li>○ Schwere AS unwahrscheinlich: Männer <math>&lt; 1600</math>, Frauen <math>&lt; 800</math></li> </ul> </li> </ul>

*Tabelle 1: Kriterien, die die Wahrscheinlichkeit einer schweren AS bei Patienten mit KÖF  $< 1,0\text{ cm}^2$  und mittlerem Gradienten  $< 40\text{ mmHg}$  bei erhaltener EF erhöhen. (LV = linker Ventrikel; MSCT = mehrschichtige Computertomografie) (3)*

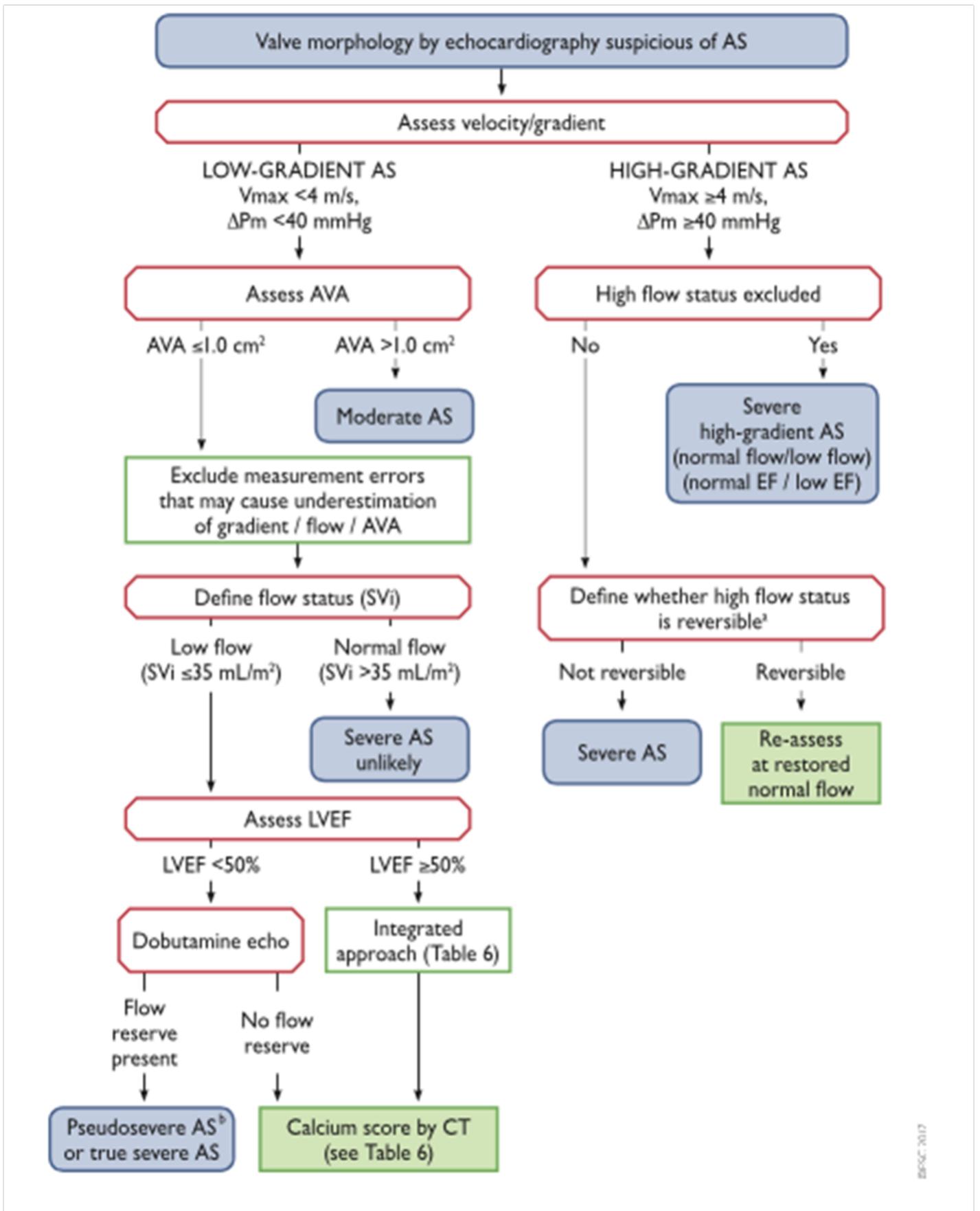


Abbildung 3: Stufenweiser Ansatz zur Evaluierung des Schweregrades der AS. ( $\Delta P_m$  = mittlerer transvalvulärer Druckgradient; AVA = KÖF; CT = Computertomografie; EF = Ejektionsfraktion; SVi = Flussrate; Vmax = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit) (3)

## **1.3. Therapieoptionen der AS**

---

### **1.3.1. Indikationsstellung bei Patienten mit symptomatischer AS**

Aufgrund der schlechten Prognose sollte eine frühe Therapie bei allen symptomatischen Patienten mit schwerer AS dringend empfohlen werden. Die einzigen Ausnahmen sind Patienten mit schweren Komorbiditäten, welche eine Lebensdauer von >1 Jahr unwahrscheinlich machen, sowie Patienten, bei denen schwere Komorbiditäten oder ihr Allgemeinzustand im fortgeschrittenen Alter es unwahrscheinlich machen, dass die Intervention die Lebensqualität oder die Überlebensdauer verbessert.

Solange der mittlere Gradient >40 mmHg bleibt, gibt es praktisch keine untere Grenze der LVEF für die Intervention, egal ob es sich um eine Operation oder einen kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI) handelt. Das Management von Patienten mit AS mit geringerem Gradienten ist schwieriger: Patienten mit einer „low flow - low gradient“ AS, bei welchen die reduzierte LVEF (<50%) durch die AS bedingt ist und eine pseudoschwere AS ausgeschlossen wurde, profitieren von einer raschen Intervention. Patienten mit pseudoschwerer AS sollten hingegen eine konventionelle Herzinsuffizienztherapie erhalten.

Die schwierigste Untergruppe stellen Patienten mit „low flow - low gradient“ AS und erhaltener LVEF (>50%) dar. Hierzu gibt es widersprüchliche Daten hinsichtlich des Ausgangs nach einer Intervention. Es wird daher empfohlen, einen Eingriff nur dann durchzuführen, wenn Symptome vorhanden sind und die zusammenfassende Evaluation (siehe Tab.1) eine signifikante Klappenobstruktion nahelegt.

Patienten mit „normal flow – low gradient“ AS und erhaltener EF sollten reevaluiert werden. In der Regel haben diese Patienten keine schwere AS und profitieren folglich nicht von einer Intervention (3).

### **1.3.2. Indikationsstellung bei Patienten mit asymptomatischer AS**

Bezüglich der Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten mit AS lassen sich in der aktuellen Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) einige Neuerungen finden. So wird bei asymptomatischen Patienten erstmals nicht mehr nur der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) erwähnt, sondern auch die TAVI in Betracht gezogen. Des Weiteren wird bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und

eingeschränkter EF (<50%), welche nicht durch andere Ursachen erklärbar ist, sowie bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS, welche erst unter Belastung symptomatisch werden, eine Intervention ausdrücklich empfohlen.

Da verfügbare Studien keine überzeugenden Daten über den Nutzen eines frühzeitigen Eingriffs bei anderen Patientengruppen liefern, bleibt die Therapie der asymptomatischen AS ein umstrittenes Thema. Die Entscheidungsfindung bei diesen Patientengruppen bedarf einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Bei Patienten mit mehreren Prädiktoren für einen ungünstigen Ausgang, sowie einem niedrigen perioperativen Risiko sollte eine Intervention in Betracht gezogen werden. Gleiches gilt für Patienten mit leichtgradig reduzierter EF (LVEF <55%), sowie für jene mit einem Blutdruckabfall über 20mmHg unter Belastung. Bei allen anderen asymptomatischen Patienten ist laut aktueller ESC-Leitlinie nach wie vor eine „Watchful Waiting“-Strategie über eine frühzeitige Intervention zu stellen (22).

### **1.3.3. Medikamentöse Therapie der AS**

Betrachtet man aktuelle Studien und Leitlinien, so steht eine wirkliche Alternative zu operativen bzw. kathetergestützten Verfahren in Form einer medikamentös-konservativen Therapie derzeit nicht zur Verfügung. Bei milder und mittelgradiger AS gab es lange Zeit die Empfehlung, eine Lipidsenkung durch Statine durchzuführen, da man glaubte, dass dies das Fortschreiten der Klappenstenosierung verzögern könne. Dies konnte jedoch in einer groß angelegten, randomisierten Studie aus dem Jahre 2008 widerlegt werden (23).

Aktuelle Leitlinien empfehlen, eine koexistierende Hypertonie, sowie Arrhythmien zu therapieren. Patienten mit Anzeichen von Herzinsuffizienz, sollten laut der aktuellen Herzinsuffizienzleitlinie behandelt werden (3).

### **1.3.4. Auswahl des Interventionsmodus**

Mit dem SAVR, sowie der TAVI stehen heutzutage zwei annähernd ebenbürtige Verfahren zur Therapie der AS zur Verfügung. Die endgültige Auswahl des Therapieverfahrens orientiert sich an individuellen Kriterien und Risikofaktoren des Patienten und sollte von einem erfahrenen, interdisziplinären Herzteam, welches sich

aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten zusammensetzt, getroffen werden (22).

Die aktuelle Studienlage favorisiert derzeit bei jungen Patienten (<75 Jahre) mit geringem perioperativem Risiko, sowie bei operablen Patienten, welche für eine transfemorale TAVI ungeeignet sind, den SAVR (24). Die TAVI wird hingegen bei älteren Patienten (≥75 Jahre), beziehungsweise jenen mit erhöhtem perioperativem Risiko empfohlen.

Hinsichtlich der perioperativen Komplikationen legen aktuelle Studien dar, dass bei TAVI-Implantationen die Rate der vaskulären Komplikationen, Schrittmacherimplantationen, sowie paravalvulären Insuffizienzen durchwegs höher liegt als beim SAVR. Dieser geht hingegen häufiger mit schweren Blutungen, akutem Nierenversagen und neu aufgetretenem Vorhofflimmern einher (22).

### **1.3.5. Chirurgische Therapie der AS**

Die chirurgische Therapie der AS kennt zwei verschiedene Ansätze: die Aortenklappenrekonstruktion und den SAVR. Beiden Eingriffen ist gemein, dass das Herz des Patienten während des Eingriffs durch eine kardioplege Lösung zum Stillstand gebracht wird und er dadurch auf eine Herz-Lungen-Maschine angewiesen ist (25, 26).

Bei der Aortenklappenrekonstruktion wird durch eine chirurgische Modifikation die native Aortenklappe dahingehend angepasst, dass sie wieder eine ordnungsgemäße Klappenfunktion gewährleistet. Diese Vorgehensweise hat für die degenerative AS jedoch nur eine geringe Bedeutung, da es durch die histologische Umstrukturierung der Aortenklappe zu einem signifikanten Substanzverlust von Klappengewebe kommt, welche nicht ausreichend durch ein biologisches Supplement kompensiert werden kann. Aus diesen Gründen findet die Aortenklappenrekonstruktion fast ausschließlich bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen Klappendeformitäten, bei denen das Klappengewebe noch intakt ist, Anwendung (27).

Für den SAVR stehen mehrere operative Zugangswege, sowie verschiedene Aortenklappenprothesen zur Verfügung. Die komplette Sternotomie als operativer Zugangsweg wird immer mehr in Richtung minimal invasiver Verfahren, wie zum Beispiel der partiellen Hemisternotomie verlassen, da diese in mehreren Studien einen besseren klinischen Outcome gezeigt haben (28, 29). Bei den

Aortenklappenprothesen unterscheidet man zwischen biologischen- und mechanischen Modellen. Die biologischen Aortenklappenprothesen kann man wiederum in Autografts, Homografts und Xenografts unterteilen. Autografts sind Klappenprothesen, welche aus körpereigenen Materialien des Patienten gewonnen werden. So wird zum Beispiel bei der Ross-OP die Pulmonalklappe des Patienten an Stelle der Aortenklappe positioniert. Homografts bezeichnen humane Herzklappen, welche nicht vom Patienten selbst stammen und als Xenografts bezeichnet man Klappenprothesen, welche aus bovinem oder porcinem Perikard gefertigt sind (30). Ein großer Vorteil der biologischen Aortenklappenprothesen ist die gute hämodynamische Performance, sowie das Vermeiden einer Antikoagulation, welche mit einem erhöhten Blutungsrisiko für den Patienten einhergeht. Allerdings ist das biologische Material anfällig für strukturelle Klappendegeneration, weshalb die Lebensdauer der Prothesen auf 5 bis 20 Jahre beschränkt ist (31).

Die mechanischen Aortenklappenprothesen, welche in der Regel aus Kohlenstoff bestehen, sind im Gegensatz zur biologischen Variante weniger anfällig für strukturelle Klappendegeneration und haben dadurch eine längere Lebensdauer, allerdings muss aufgrund der Thrombogenität der verwendeten künstlichen Materialien eine lebenslange Antikoagulation erfolgen. Dies geht mit einem erhöhten Risiko für spontane, sowie Trauma assoziierte Blutungen einher. Aktuell wird an einer 3-D gedruckten Aortenklappenprothese geforscht, welche in Zukunft eventuell ohne begleitende Antikoagulation verwendet werden könnte (32).

### **1.3.6. Kathetergestützte Therapie der AS**

Ähnlich wie beim SAVR gibt es auch zwei verschiedene kathetergestützte Verfahren zur Therapie einer AS: die Ballonvalvuloplastie (BAV) und die TAVI.

Bei der BAV wird ein Ballonkatheter transfemoral eingeführt und auf Höhe der Aortenklappe vorgeschoben. Durch Aufblasen des Ballons wird die stenosierte Aortenklappe aufgedehnt, um die KÖF wieder auf  $\geq 1\text{cm}^2$  zu vergrößern (33). Die BAV wurde im Jahre 1985 als Alternative zum SAVR bei Hochrisikopatienten entwickelt, verlor jedoch aufgrund des hohen Komplikationsrisikos und der schlechten Langzeitergebnisse rasch an Bedeutung. Das periprozedurale Risiko für die BAV konnte jedoch in den vergangenen Jahren signifikant gesenkt werden, weshalb sie als

Überbrückung für eine TAVI oder SAVR bei Hochstrisikopatienten wieder interessant ist (34).

Für die TAVI kommen ausschließlich biologische Aortenklappenprothesen aus bovinem oder porcinem Perikard zum Einsatz. Diese sind in Funktionalität und Morphologie der menschlichen Aortenklappe nachempfunden und an einem Metallstent befestigt, der präinterventionell komprimierbar ist. Dadurch kann die Klappenprothese auch durch geringe Gefäßlumina eingeführt und an richtiger Stelle platziert werden. Es gibt im Wesentlichen zwei Kriterien, nach welchen man die unterschiedlichen Katheterverfahren differenzieren kann: zum einen die Applikationsform und zum anderen den Zugangsweg.

In den allermeisten Fällen erfolgt der Zugangsweg durch Punktion einer Arterie und retrogrades Vorschieben des Katheters über das arterielle System bis zum Herzen. Hier ist besonders der transfemorale Ansatz zu nennen, der am häufigsten angewendet wird. Diese Methoden benötigen jedoch eine günstige Gefäßanatomie, welche bei schwer kalzifizierten Gefäßen mit geringen Gefäßlumina nicht immer gegeben ist. Dadurch wurden auch antegrade Ansätze entwickelt, bei welchen der Katheter direkt durch eine Minithorakotomie in den linken Ventrikel eingeführt wird. Dieses Verfahren funktioniert zwar, wie alle anderen kathetergestützten Aortenklappenprothesen auch ohne Herz-Lungen-Maschine, allerdings muss der Brustkorb des Patienten eröffnet werden, was ein höheres perioperatives Risiko birgt (35). Des Weiteren muss dieser Eingriff unter Allgemeinanästhesie durchgeführt werden (36). Der retrograde Ansatz kann auch unter Lokalanästhesie an der Einstichstelle durchgeführt werden, allerdings wurden auch diese Patienten lange einer Vollnarkose unterzogen. Eine Studie aus dem Jahr 2014 zeigt jedoch, dass bereits über 50% der transfemorale Aortenklappenersätze in Europa unter Lokalanästhesie durchgeführt werden und dass beide Anästhesieverfahren bezüglich Mortalität gleichwertig sind (37).

Die Aortenklappenprothesen kann man anhand ihrer Applikationsformen differenzieren. Zum einen gibt es ballonexpandierende Modelle, welche nach erfolgter Positionierung anhand eines aufblasbaren Ballons entfaltet und verankert werden. Zum anderen gibt es selbstexpandierende Aortenklappenprothesen, welche sich nach Freisetzung aus dem System selbst entfalten. Um die Prothese auf Höhe der stenosierten Klappe positionieren zu können, geht beiden Applikationsformen häufig eine BAV voraus, welche die native Aortenklappe erweitert und die Kalzifikationen

fragmentiert. Danach wird die TAVI auf Höhe des Aortenannulus positioniert und ersetzt direkt nach Implantation die Funktion der nativen Klappe (35).

Folgende Modelle sind zurzeit in Europa zugelassen:

- SAPIEN® Familie (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)
- CoreValve® Familie (Medtronic, Dublin, Irland)
- Trilogy® (JenaValve, München, Deutschland)
- ACURATE® Familie (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA)
- Portico® (St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA)
- Allegra® (New Valve Technology, Muri, Schweiz)

Da alle Modelle in unterschiedlichen Größen erhältlich sind, können sie individuell an den Patienten angepasst werden (38).

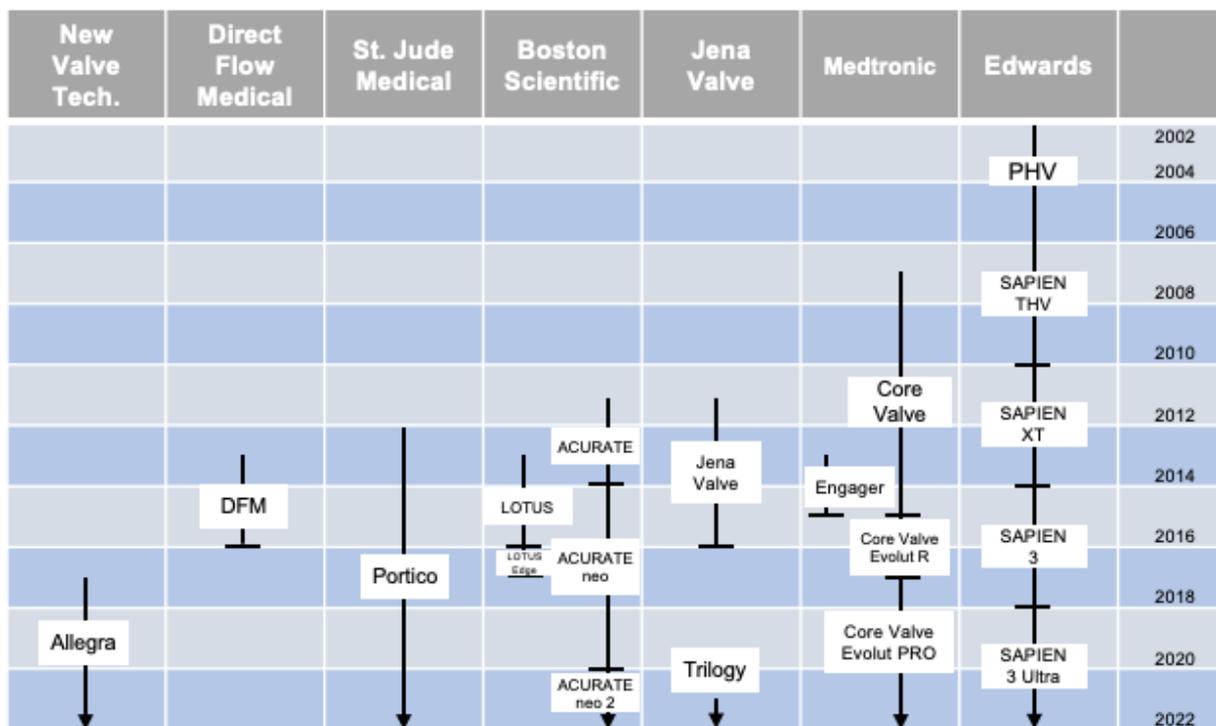


Abbildung 4: Evolution von TAVI-Systemen, welche eine CE-Kennzeichnung haben. (38)

### **1.3.7. Kalkscoremessungen vor TAVI-Implantation**

Ein klinisch relevanter Nebeneffekt der TAVI ist die AI nach Prothesenimplantation. Diese findet sich in ungefähr 50% der Patienten und ist meistens paravalvulär lokalisiert. Es kommt also zu einem diastolischen Rückfluss von Blut zwischen dem Rand der Klappenprothese und des nativen Aortenannulus (39). Aktuelle Studien zeigen, dass der Grad der paravalvulären Insuffizienz vom Grad, sowie der Verteilung der Kalzifikationen der nativen Aortenklappe und des LVOT abhängt (39-41).

Die Graduierung der Aortenwurzelkalzifikation, sowie die Beurteilung der aortoiliakalen Gefäße durch CT-Angiografie gewinnt daher immer mehr an klinischer Bedeutung und wird bereits routinemäßig zur TAVI-Planung eingesetzt (42, 43).

## **2. Ziel der Arbeit**

---

Die TAVI ist seit über 10 Jahren ein etabliertes Verfahren zur Therapie der AS bei Hochrisikopatienten. Die AI stellt eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach TAVI dar und vorangegangene Studien konnten bereits zeigen, dass die Verkalkung der Aortenklappe Einfluss auf die AI nach TAVI hat (39-41). Es liegen jedoch nur wenige Daten über die genaue Lokalisation und den Grad der Verkalkung, sowie über deren Auswirkungen auf die AI innerhalb eines längerfristigen Nachbeobachtungszeitraumes vor.

Im Rahmen dieser Arbeit wird der Grad und die Lokalisation der Kalzifikation von Aortenklappe, sowie des LVOT anhand von CT-Datensätzen quantifiziert und mit der AI nach TAVI-Implantation innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 12 Monaten korreliert und der prädiktive Wert untersucht (44, 45).

## **3. Material und Methoden**

---

### **3.1. Patientenkollektiv**

---

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um Personen mit schwerer, symptomatischer AS, welche sich im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik im Herzzentrum München-Bogenhausen vorgestellt haben und in weiterer Folge mittels TAVI behandelt wurden. In diese Studie eingeschlossen wurden konsekutive Patienten bei welchen zwischen Mai 2012 und Oktober 2014 eine Dual-Source-Computertomographie (DSCT) zur präprozeduralen Beurteilung des Aortenwurzelkomplexes vor TAVI durchgeführt wurde und bei denen Daten für einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten zur Verfügung standen. Die Entscheidung über den Interventionsmodus (TAVI oder SAVR) wurde gemäß der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Leitlinie der ESC getroffen und von einem interdisziplinären Herzteam, bestehend aus Vertretern der Abteilungen für Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie, individuell abgewogen (46). Die Risikostratifizierung erfolgte mittels etablierter Risikoscores (ST-Score EuroSCORE). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Lebenserwartung unter 12 Monaten oder einer floriden Endokarditis. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden Daten von insgesamt 104 Patienten eingeschlossen und ausgewertet.

### **3.2. Prozedurales Setting und Datenerfassung**

---

#### **3.2.1. Präinterventionelle Diagnostik**

##### **3.2.1.1. Basisdiagnostik**

Im Rahmen der Basisdiagnostik wurden die Patienten vor der Intervention einer ausführlichen, symptombezogenen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung nach dem IPPAF-Schema (Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation, Funktion) unterzogen. Hierbei wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (inkl. Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie) sowie das Geschlecht, der Body-Mass-Index (BMI) und das Alter erhoben.

Des Weiteren wurde die kardiale Funktionseinschränkung anhand der NYHA- sowie der Canadian Cardiovascular Society (CCS) -Klassifikation graduiert. Erstere dient

zum Einschätzen der Schwere einer Herzinsuffizienz, zweitens der Graduierung einer Angina pectoris.

NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität: normale körperliche Aktivität verursacht keine Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität: keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
NYHA III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Aktivität: keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
NYHA IV	Hochgradige Einschränkung der körperlichen Aktivität: Beschwerden in Ruhe möglich; jede körperliche Aktivität verursacht Beschwerden

Tabelle 2: NYHA – Klassifikation (47)

Grad I	Keine Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität; Angina pectoris nur bei starken, schnellen oder anhaltenden Bewegungen
Grad II	Leichte Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität; Angina pectoris bei schnellem Gehen oder Treppensteigen, Bergaufgehen, Gehen oder Treppensteigen nach dem Essen, bei Kälte, im Wind oder unter emotionalem Stress oder nur wenige Stunden nach dem Aufwachen.
Grad III	Deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität; Angina pectoris nach 100m Gehen, oder Treppensteigen von einer bis zwei Etagen in normalem Tempo
Grad IV	Starke Einschränkung; Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder auch in Ruhe

Tabelle 3: CCS – Klassifikation (48)

Um das perioperative Risiko abschätzen zu können, wurde für jeden Patienten auch noch der Society of Thoracic Surgeons (STS)-, sowie der EUROScore erhoben. Diese wurde vom interdisziplinären Herzteam mit in die Entscheidungsfindung über den Interventionsmodus einbezogen.

### **3.2.1.2. Apparative Diagnostik**

#### **3.2.1.2.1. Transthorakale Echokardiografie**

Jeder Patient wurde vor dem Eingriff einer transthorakalen Echokardiografie (TTE) unterzogen, um anhand der KÖF, des durchschnittlichen sowie des maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe und der LVEF die Schwere der AS zu bestimmen. Um eine Referenz für die AI nach TAVI zu erhalten, wurde auch die AI graduiert. Die Quantifizierung der AI erfolgte unter Verwendung von Dopplerparametern bestehend aus Strahlverzögerungsrate (Pressure Half Time (PHT)), Strahlbreite oder Strahlfläche im LVOT, sowie diastolischer Strömungsumkehr in der absteigenden Aorta, gemäß den aktuellen Richtlinien der American Society of Echocardiography (49).

Die TTE wurde daraufhin durch eine transösophageale Echokardiografie (TEE) ergänzt, bei welcher die Aortenklappe noch genauer dargestellt und mittels Planimetrie vermessen werden konnte.

#### **3.2.1.2.2. TAVI-CT**

Des Weiteren wurde bei jedem Patienten ein TAVI-CT durchgeführt. Dies diente zum einen der Exploration der anatomischen Grundverhältnisse, so konnte zum Beispiel der arterielle Zugangsweg geplant und der native Aortenannulus vermessen werden. Zum anderen konnte auch eine mögliche periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) detektiert werden.

Alle CT-Untersuchungen wurden mit einem Dual-Source-CT (DSCT) der 1., 2. oder 3. Generation (Somatom Definition, Somatom Definition Flash, Somatom Force, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde bei allen Patienten ein nicht kontrastverstärkter Calcium-Scoring-Scan durchgeführt (Kollimation 32 x 1,2 mm; 120-kV-Röhrenspannung; Röhrenstrom 75 mA;

3 mm Scheibendicke in Schritten von 1,5 mm). Für die nachfolgenden, kontrastverstärkten kardialen CT-Angiografie (CCTA)-Scan-Parameter wurden folgende Verfahren verwendet: ein retrospektiv Elektrokardiogramm (EKG)-gesteuertes Protokoll für den DSCT-Scanner der 1. Generation und ein prospektiv EKG-getriggertes sequentielles Scan-Protokoll für den DSCT-Scanner der 2. Generation. Für jeden Patienten wurde die Aufnahmetechnik individuell ausgewählt, um die Strahlendosis zu minimieren. Die Bolusverfolgung wurde so eingestellt, dass der Fokus auf der aufsteigenden Aortenwurzel lag. 6 Sekunden nachdem die Signaldämpfung einen vordefinierten Schwellenwert von 100 Hounsfield-Einheiten (HU) erreicht hatte, wurde automatisch eine Bildaufnahme durchgeführt. Unter Verwendung eines Doppelkopf-Injektors (Stellant D, Medrad, Indianola, PA) mit einer Flussrate von 4 bis 6 ml pro Sekunde, wurde das Kontrastmittel über eine cubitale Vene mit 18 bis 20 Gauge injiziert. Eine an das Körpergewicht des Patienten angepasste Gesamtmenge von 50-100 ml Kontrastmittel (Omnipaque 350 mg/ml Iohexol, GE Healthcare, Milwaukee, WI) wurde injiziert, gefolgt von einer Spülung mit 30 ml Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid). Die Bildrekonstruktion mit gewichteter gefilterter Rückprojektion (WFBP) wurde in der Herzphase mit der geringsten Bewegung durchgeführt: zeitliche Auflösung von 83 oder 75 ms, Schnittdicke von 0,75 mm, Rekonstruktionsinkrement von 0,5 mm und glatter Faltungskern (B26f).

### **3.2.1.2.3. Auswertung der TAVI-CT Daten**

Die akquirierten CT-Daten wurden zur weiteren Analyse auf eine Nachbearbeitungs-Workstation (syngo.via VA30, Siemens) übertragen. Die Auswertung erfolgte durch Level-III zertifizierte kardiovaskuläre Radiologen und Kardiologen bei verblindeten Patienteneigenschaften. Die quantitative Bewertung der Aortenklappenverkalkung wurde bei nicht-kontrastverstärkten Scans durchgeführt, indem der valvuläre Agatston Calcium Score mit einer Nachweisschwelle von 130 HU und einer Plaquerfläche von mindestens 1,03 mm<sup>2</sup> bestimmt wurde. Die erhaltenen Agatston-Calcium-Score-Werte wurden folgendermaßen eingestuft: 1. Grad: 1-1000, 2. Grad: 1001-3000, 3. Grad: 3001-5000, 4. Grad: >5000.

<b>Grad der AK-Kalzifikation</b>	<b>Agatston Calcium Score</b>
1. Grad	1-1000
2. Grad	1001-3000
3. Grad	3001-5000
4. Grad	>5000

*Tabelle 4: Graduierung der Aortenklappenkalzifikation anhand des Agatston Calcium Scores*

Kontrastverstärkte DSCT-Bilder wurden verwendet, um das Ausmaß und die Verteilung der Kalzifikation jeder einzelnen Aortenklappentasche sowie des LVOT visuell zu beurteilen. Dazu konnte der Untersucher die Aufnahmen so angulieren, dass er die Klappenebene, sowie den LVOT genau darstellen konnte. Die Aortenklappentaschen wurden jeweils nach der abgehenden Koronararterie benannt (akoronar, rechts koronar, links koronar). Analog dazu wurde auch der LVOT in ein akoronares, ein rechts koronares und ein links koronares Segment untergliedert. Der Verkalkungsgrad wurde semiquantitativ für jede Klappentasche wie folgt eingestuft: 0 = keine; 1 = mild; 2 = moderat; 3 = schwer. Dementsprechend wurde auch die Verkalkung der einzelnen LVOT-Segmente in nachfolgende Stufen eingeteilt: 0 = keine; 1 = gering, nicht hervorstehend; 2 = mäßig, hervorstehend (> 1 mm) oder ausgedehnt (> 50% des Segments); 3 = schwer, hervorstehend (> 1 mm) und ausgedehnt (> 50% des Segments).

Grad 0	Keine Kalzifikation
Grad 1	Geringe, nicht hervorstehende Kalzifikation
Grad 2	Mäßige, hervorstehende (>1 mm) oder ausgedehnte (>50% des Segments) Kalzifikation
Grad 3	Schwere, hervorstehende (>1mm) und ausgedehnte (>50% des Segments) Kalzifikation

*Tabelle 5: Semiquantitative Beurteilung der Kalzifikation der einzelnen LVOT-Segmente*

Neben den oben genannten, nicht invasiven Untersuchungsverfahren wurde vor TAVI-Implantation noch eine weitere Untersuchung durchgeführt: die invasive

Koronarangiografie. Diese diene vor allem dazu, genaue Informationen über den Zustand der Koronararterien zu gewinnen. Eine interventionsbedürftige Koronararterienstenose, falls keine Indikation für einen Bypass mit SAVR gegeben war, wurde vor TAVI-Implantation mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) versorgt.

Weiterhin wurden im Rahmen der Koronarangiografie die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf sowie der Druckgradient über der Aortenklappe bestimmt. Da es sich um eine kontrastmittelgestützte Untersuchung handelt, wurde sie bei niereninsuffizienten Patienten sehr zurückhaltend angewandt.



Abbildung 5: Benutzeroberfläche der Siemens syngo.via (VA30)-Workstation zur Planung vor TAVI.

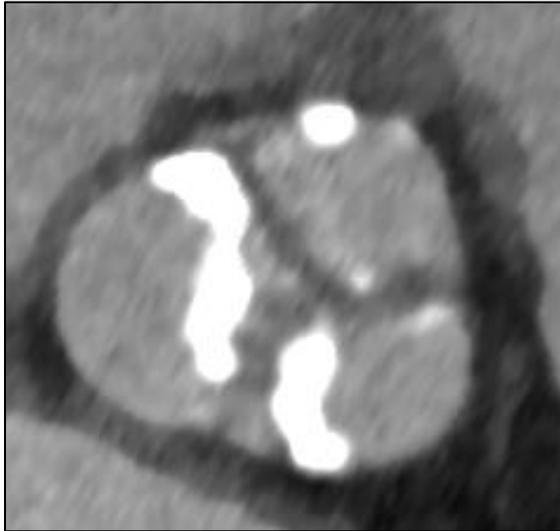


Abbildung 6: Grad 2-Kalzifikation der Aortenklappe



Abbildung 7: Grad 3-Kalzifikation der Aortenklappe

### 3.2.1.3 Labordiagnostik

Zusätzlich zur Basisdiagnostik und der apparativen Diagnostik, wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Labordiagnostik durchgeführt. Diese bestand aus einem kleinen Blutbild (inkl. Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Leukozytenzahl und Thrombozytenzahl), der Serumelektrolyte (inkl. Natrium, Kalium, Magnesium, Kalzium), sowie folgenden Parametern: Kreatinin, Harnsäure, Troponin, HDL, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Laktatdehydrogenase, ALAT (GPT), Glucose, C reaktives Protein (CRP), Kreatinkinase, Schilddrüsenhormone (inkl. T3, T4, TSH). Zur Gerinnungsdiagnostik wurde der Quick bzw. der INR sowie die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erhoben. Abschließend erfolgte eine ausführliche Urinuntersuchung auf Leukozyten, Erythrozyten, Protein, Glucose, Nitrit und Ketonkörper.

### **3.2.2. Der kathetergestützte Aortenklappenersatz**

Die TAVI wird in unserem Haus in einem Hybrid-Operationsaal durchgeführt, welcher aus einer Angiografie-Einheit und einer Herzkathetereinheit besteht. Für den Notfall steht jederzeit eine Herz-Lungen-Maschine sowie chirurgisches Material für eine herzchirurgische Intervention bereit. Der Eingriff wird von zwei Fachärzten für Kardiologie durchgeführt, welche während des gesamten Procederes ständig anwesend sind. Ein Facharzt für Herzchirurgie sowie ein Facharzt für Anästhesie, welcher die Narkose des Patienten betreut, sind ebenfalls anwesend. Außerdem befindet sich mindestens jeweils ein Pflegepersonal aus den Abteilungen für Kardiologie, Anästhesie, Chirurgie sowie ein Echokardiografieur und ein Kardiotechniker im OP-Saal.

Die Überwachung der Vitalparameter des Patienten erfolgt anhand eines 3-Kanal-EKGs, einer invasiven intraarteriellen Blutdruckmessung, einer Pulsoxymetrie sowie einer TEE, um die korrekte Prothesenlage während des Eingriffs zu überprüfen. Im Rahmen einer endotrachealen Intubation kann auch eine Kapnometrie angebracht werden, welche zur Überprüfung der korrekten Tubuslage dient.

Da peri- und postinterventionell AV-Blockierungen auftreten können, wird während des Eingriffs eine passagere Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel gelegt, welche bis mindestens 72 Stunden postinterventionell belassen wird.

Der operative Zugangsweg erfolgt bevorzugt retrograd über die Arteria femoris communis, alternativ können jedoch auch die Arteria axillaris sowie die Aorta ascendens punktiert werden. Diese Alternativen kommen zum Einsatz, falls ein ausgeprägtes Kinking (Knick- oder Schleifenbildung), oder eine pAVK den transfemorale Zugangsweg unmöglich machen. Der anterograde Zugangsweg über die Herzspitze wird gewählt, falls eine ausgeprägte Kalzifikation der Aorta („Porzellanaorta“) das Risiko einer Perforation des Gefäßes beim retrograden Vorschieben des Katheters drastisch erhöht. Wie bereits in 1.3.6. erwähnt, muss hierbei der Thorax des Patienten mittels einer Mini-Thorakotomie geöffnet und der Patient in eine Allgemeinanästhesie versetzt werden. Bei den retrograden Zugangswegen entscheidet das interdisziplinäre Herzteam über das Narkoseverfahren, wobei die Tendenz klar in Richtung des sogenannten „Minimalist Approach“, also einer Lokalanästhesie an der Einstichstelle geht. Der postprozedurale Erfolg hängt wesentlich von der präinterventionellen Planung ab. So wird die Device-Landing-Zone, also der Ort der Prothesenimplantation, bereits im Vorhinein durch die

CTA bestimmt. Da der transfemorale Weg in unserer Abteilung mit Abstand am häufigsten angewandt wird, beschreibt der nachfolgende Absatz die Prothesenimplantation über die Arteria femoris communis.

Zu Beginn des Eingriffs wird die Arterie punktiert und ein Nahtverschlussystem, welches nach der Intervention geschlossen werden kann, eingeführt. Die Arterie auf der Gegenseite wird ebenso punktiert und transarteriell ein Pigtail-Katheter für die supra-avalvuläre Aortografie eingeführt. Diese wird durchgeführt, damit sich der Operateur anhand des Aortenverlaufs orientieren kann und die genaue Position der Aortenklappe besser lokalisieren kann. Daraufhin wird über die liegende Schleuse ein Ballonkatheter eingeführt und der Aortenannulus durch die BAV vorgedehnt. Die native Aortenklappe wird hiermit regelrecht in die Aortenwand „gepresst“ und ermöglicht somit ein Vorschieben der zusammengefalteten Prothese bis zum Aortenannulus. Auf die BAV kann bei günstiger Anatomie und wenig Kalk verzichtet werden. Danach wird die zusammengefaltete Prothese eingeführt und bis zur Device-Landing-Zone vorgeschoben und je nach System entfaltet. Die selbst-expandierenden Klappen werden aus dem System freigesetzt und passen sich schließlich selbstständig der Aortenwand an, wohingegen die ballonexpandierenden Klappen mittels Ballondilatation an die Aortenwand angedrückt werden. Beiden Verfahren ist gemein, dass die Prothesenplatzierung sowie die BAV während einer kurzen Phase des Herzstillstands, dem sogenannten „Rapid Pacing“, stattfinden. Hierbei wird der Ventrikel über die Schrittmachersonde mit einer Frequenz von 160-180 Schlägen pro Minute überstimuliert, was zu einem kurzzeitigen Herzstillstand führt. Durch die fehlende kardiale Bewegung kann die Klappenprothese somit präzise platziert werden. Die korrekte Prothesenlage wird daraufhin durch die TEE sowie die supra-avalvuläre Aortografie überprüft. Bei letzterer wird auch insbesondere auf eine eventuelle Verlegung der Koronararterienabgänge geachtet. Falls die Prothesenlage noch nicht optimal passt, kann nochmals mittels Ballonkatheter nachdilatiert werden.

Folgende Aortenklappenprothesen wurden für das Patientenkollektiv dieser Arbeit verwendet:

Hersteller	Modell	Größe	Zugangsweg	Mechanismus
Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA	Sapien® 3	20mm	transfemoral	ballonexpandierend
	Sapien® XT	23mm	transaortal	
		26mm	transapikal	
		29mm		
Medtronic, Dublin, Irland	CoreValve®	23mm	transfemoral	selbstexpandierend
		26mm	transaxillär	
		29mm		
		31mm		

*Tabelle 6: Für die Studie verwendete Aortenklappenprothesen.*

Postinterventionell werden die Patienten für 72 Stunden auf der Intensive Care Unit (ICU) behalten. Dort werden die Patienten, falls sie eine Intubationsnarkose erhalten haben, extubiert und ein neurologischer Status wird erhoben. Des Weiteren wird nochmals die korrekte Prothesenlage mittels TTE überprüft und eine abschließende Röntgenkontrolle des Thorax durchgeführt. Wenn innerhalb der 72 Stunden keine therapiebedürftige Rhythmusstörung auftritt, wird die passagere Schrittmachersonde entfernt und der Patient auf Normalstation verlegt. Direkt nach dem Eingriff erfolgt die Einleitung einer dualen Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel für 3-6 Monate. Falls keine Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation besteht, wird danach eine lebenslange einfache Plättchenaggregationshemmung mit ASS empfohlen.

### **3.2.3. Follow-up**

Im Rahmen des Follow-ups wurde direkt post-interventionell festgehalten, ob es zu Komplikationen während des Eingriffs gekommen ist und wenn ja, welche Komplikationen aufgetreten sind. Weiterhin wurde untersucht, ob innerhalb von 48 Stunden nach Prothesenimplantation Komplikationen im Sinne eines „Major Adverse Cardiac & Cerebral Events (MACCE)“, zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall, aufgetreten sind. Außerdem wurde die 30-Tages-Mortalität dokumentiert und im Falle

eines Ablebens die Todesursache in eine kardiale und eine nicht-kardiale Ursache untergliedert. Auch die kardiale Funktionseinschränkung wurde innerhalb von 30-60 Tagen nach Intervention anhand der NYHA-Klassifikation quantifiziert und mit den präinterventionellen Werten verglichen.

Des Weiteren wurden direkt postprozedural sowie ein Jahr nach TAVI-Implantation TTE-Kontrollen durchgeführt, in welchen die gleichen Parameter wie vor dem Eingriff (siehe 3.2.1.2.1.) gemessen wurden. Die AI wurde auch hier anhand der PHT, der Strahlbreite und Strahlfläche des Insuffizienzjets sowie der diastolischen Strömungsumkehr in der Aorta descendens gemessen und in folgende Grade eingeteilt: „keine oder mild“ und „moderat oder schwer“.

### **3.3. Studiendesign und Datenanalyse**

---

#### **3.3.1. Statistische Auswertung**

Für die statistischen Analysen wurden die Software-Produkte „MedCalc“ der Firma MedCalc Software (Ostend, Belgien, Version 13) und „SPSS“ der Firma IBM (SPSS Version 21, Chicago, IL, USA) verwendet. Die graphische Darstellung von Diagrammen erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, wobei die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt wurde. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten und/oder Prozentsätze dargestellt und die statistische Signifikanz mit einem Chi-Quadrat-Test untersucht. Der Vergleich von 2 unabhängigen, metrischen Variablen erfolgte mittels t-Test bei Normalverteilung bzw. mittels Mann-Whitney-U Test bei nicht normal verteilten Daten. Der Vergleich von mehr als 2 unabhängigen Variablen erfolgte mittels univariater und multivariater Kovarianzanalyse (ANOVA/MANOVA). Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 4. Ergebnisse

---

### 4.1. Patientenkollektiv

---

#### 4.1.1. Baseline - Charakteristika

Das Patientenkollektiv für diese Studie setzte sich aus 104 Patienten zusammen, welche im Schnitt 81 Jahre alt und mit einem durchschnittlichen BMI von 30 adipös waren. Die Geschlechtsverteilung stellte sich mit einem Frauenanteil von 51% als einigermaßen ausgewogen dar. Die meisten Patienten zeigten ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, so litten 89,4% an einer arteriellen Hypertonie, 83,6% an einer Hyperlipidämie und 42,3% an Diabetes mellitus. 70,2% litten an einer koronaren Herzerkrankung, 28,8% an einer peripheren Gefäßerkrankung. Aufgrund dieser Daten ist es auch wenig verwunderlich, dass sich vor Beginn dieser Studie bereits 36,5% einer koronaren Bypass-Operation und 22,1% einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) unterziehen mussten. Nachdem sich vor dem Eingriff die allermeisten Patienten im NYHA-Stadium III (58,5%), beziehungsweise im NYHA-Stadium II (40,2%) befanden, kann man von einem Patientenkollektiv mit bereits ausgeprägten Herzinsuffizienzsymptomen sprechen.

Die Tabelle 7 zeigt einen Überblick über die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs.

<b>Patientencharakteristika</b>	
Alter (Jahre)	81 ( $\pm$ 8.76)
Männliches Geschlecht (%)	51 (49%)
Größe (cm)	170.1 ( $\pm$ 11.5)
Gewicht (kg)	83.2 ( $\pm$ 21.2)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	30.1 ( $\pm$ 6.4)
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Arterielle Hypertonie (%)	93 (89.4%)
Diabetes mellitus (%)	44 (42.3%)
Hyperlipidämie (%)	87 (83.6%)
Ex-Raucher (%)	61 (58.6%)
Raucher (%)	4 (3.8%)
Adipositas (%)	44 (42.3%)
<b>Vorerkrankungen</b>	
Koronare Herzerkrankung (%)	73 (70.2%)
Perkutane koronare Intervention (%)	23 (22.1%)
Aortokoronare Bypass-Operation (%)	38 (36.5%)
Periphere Gefäßerkrankung (%)	30 (28.8%)
Aortenklappenrekonstruktion (%)	9 (8.6%)
Aortenklappenersatz (%)	3 (2.8%)
Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz (%)	2 (1.9%)
<b>Risikoabschätzung</b>	
STS-Score (%)	7.8 $\pm$ 2.7
<b>NYHA-Klassifikation vor TAVI</b>	
NYHA I (%)	0 (0%)
NYHA II (%)	42 (40.4%)
NYHA III (%)	61 (58.5%)
NYHA IV (%)	1 (0.9%)

*Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs.*

#### 4.1.2. Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT

Wie man anhand von Tabelle 9 erkennen kann, lag bei 97% der Patienten eine Kalzifikation der Aortenklappe vor. Dies ist, wenn man bedenkt, dass das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs bei 81 Jahren lag und die degenerative, kalzifizierte AS eine Krankheit des Alters ist, wenig überraschend. Der durchschnittliche Agatston Calcium Score der Aortenklappe lag bei diesem Patientenkollektiv bei  $2955,48 \pm 1372,78$ . Das Ausmaß der Kalzifikation wurde anhand des Agatston Calcium Scores in 4 Grade unterteilt, wobei diesem Patientenkollektiv größtenteils Grad 2 und 3, also ein Agatston Score zwischen 1001 und 5000 zugeordnet werden konnte. Diese Tendenz war sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht klar erkennbar.

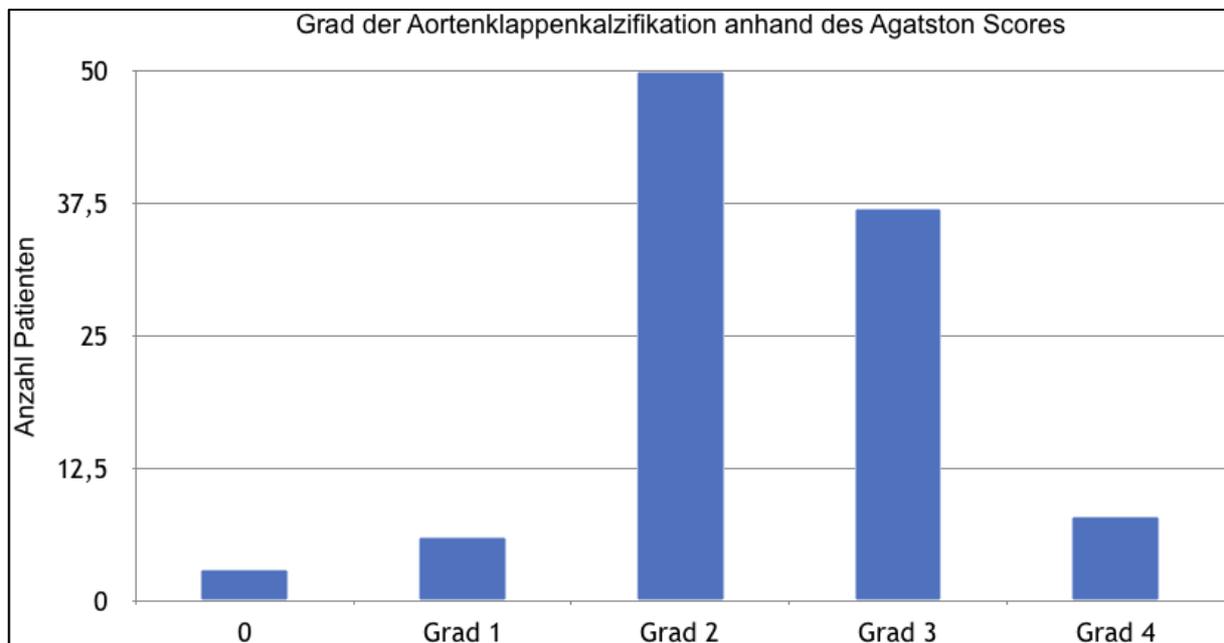


Abbildung 8: Graduierung der Aortenklappenkalzifikation des Patientenkollektivs mittels Agatston Calcium Score.

Die visuelle Betrachtung der einzelnen Aortenklappensegmente zeigte, dass das akoronare Segel bei 39,40% der Patienten schwer und bei 31,70% mäßig verkalkt war. Das links-koronare Segment war bei 14,40% der Patienten schwer und bei 33,70% mäßig verkalkt. Das rechts-koronare Aortenklappensegment war wiederum nur bei 12,50% der Patienten schwer, dafür aber bei 36,50% mäßig verkalkt. Zusammenfassend kann man sagen, dass unabhängig vom Geschlecht das akoronare Aortenklappensegment bei diesem Patientenkollektiv mit Abstand am schwersten verkalkt war.

Baseline Parameter	Kalzifikation des LVOT					
	Frauen (n=53)		Männer (n=51)		Gesamt (n=104)	
	abs. Freq.	rel. Freq.	abs. Freq.	rel. Freq.	abs. Freq.	rel. Freq.
<b>Visuelle Kalzifikation akoronares Segment (NCC)</b>						
0: keine	29	54,70%	25	49,00%	54	51,90%
1: gering	14	26,40%	17	33,30%	31	29,80%
2: mäßig	5	9,40%	7	13,70%	12	11,50%
3: schwer	5	9,40%	2	3,90%	7	6,70%
<b>Visuelle Kalzifikation rechts-koronares Segment</b>						
0: keine	47	88,70%	43	84,30%	90	86,50%
1: gering	4	7,50%	8	15,70%	12	11,50%
2: mäßig	1	1,90%	0	0,00%	1	1,00%
3: schwer	1	1,90%	0	0,00%	1	1,00%
<b>Visuelle Kalzifikation links-koronares Segment (LCC)</b>						
0: keine	28	52,80%	25	49,00%	53	51,00%
1: gering	14	26,40%	15	29,40%	29	27,90%
2: mäßig	8	15,10%	8	15,70%	16	15,40%
3: schwer	3	5,70%	3	5,90%	6	5,80%
<b>Visuelle Kalzifikation Gesamtkalzifikation</b>						
0: keine => Summenscore 0	14	26,40%	12	23,50%	26	25,00%
1: gering => Summenscore 1-3	33	62,30%	35	68,60%	68	65,40%
2: mäßig => Summenscore 4-6	6	11,30%	4	7,80%	10	9,60%
3: schwer => Summenscore 7-9	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Tabelle 8: Prävalenz der LVOT-Kalzifikation nach Geschlecht und im Gesamtkollektiv.

In der visuellen Gesamtbetrachtung des LVOT konnte man feststellen, dass dieser bei den meisten Patienten, im Gegensatz zur Aortenklappe, nur kaum bis gering verkalkt war. Das akoronare LVOT-Segment war bei 6,70% der Patienten schwer und bei 11,50% der Patienten mäßig verkalkt und somit bei den meisten Patienten von einer Kalzifikation betroffen. Gefolgt vom links-koronaren Segment, welches bei 5,80% schwer und bei 15,40% mäßig verkalkt war. Das rechts-koronare LVOT-Segment war dabei bei 86,50% der Patienten nicht und bei 11,50% nur gering verkalkt. Auch hier konnte man keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen.

Baseline Parameter	Kalzifikation der Aortenklappe					
	Frauen (n=53)		Männer (n=51)		Gesamt (n=104)	
	abs. Freq.	rel. Freq.	abs. Freq.	rel. Freq.	abs. Freq.	rel. Freq.
<b>Agatston Calcium Score</b>						
<b>0</b>	1	1,90%	2	3,90%	3	2,90%
Grad 1 (1-1000)	6	11,30%	0	0,00%	6	5,80%
Grad 2 (1001-3000)	28	52,80%	22	43,10%	50	48,10%
Grad 3 (3001-5000)	15	28,30%	22	43,10%	37	35,60%
Grad 4 (>5000)	3	5,70%	5	9,80%	8	7,70%
<b>Visuelle Kalzifikation akoronares Segment (NCC)</b>						
<b>0: keine</b>	2	3,80%	2	3,90%	4	3,80%
<b>1: gering</b>	16	30,20%	10	19,60%	26	25,00%
<b>2: mäßig</b>	17	32,10%	16	31,40%	33	31,70%
<b>3: schwer</b>	18	34,00%	23	45,10%	41	39,40%
<b>Visuelle Kalzifikation rechts-koronares Segment</b>						
<b>0: keine</b>	2	3,80%	4	7,80%	6	5,80%
<b>1: gering</b>	30	56,60%	17	33,30%	47	45,20%
<b>2: mäßig</b>	15	28,30%	23	45,10%	38	36,50%
<b>3: schwer</b>	6	11,30%	7	13,70%	13	12,50%
<b>Visuelle Kalzifikation links-koronares Segment (LCC)</b>						
<b>0: keine</b>	4	7,50%	4	7,80%	8	7,70%
<b>1: gering</b>	29	54,70%	17	33,30%	46	44,20%
<b>2: mäßig</b>	16	30,20%	19	37,30%	35	33,70%
<b>3: schwer</b>	4	7,50%	11	21,60%	15	14,40%
<b>Visuelle Kalzifikation Gesamtkalzifikation</b>						
<b>0: keine =&gt; Summenscore 0</b>	2	3,80%	2	3,90%	4	3,80%
<b>1: gering =&gt; Summenscore 1-3</b>	6	11,30%	4	7,80%	10	9,60%
<b>2: mäßig =&gt; Summenscore 4-6</b>	40	75,50%	29	56,90%	69	66,30%
<b>3: schwer =&gt; Summenscore 7-9</b>	5	9,40%	16	31,40%	21	20,20%

Tabelle 9: Prävalenz der Aortenklappen-Kalzifikation nach Geschlecht und im Gesamtkollektiv.

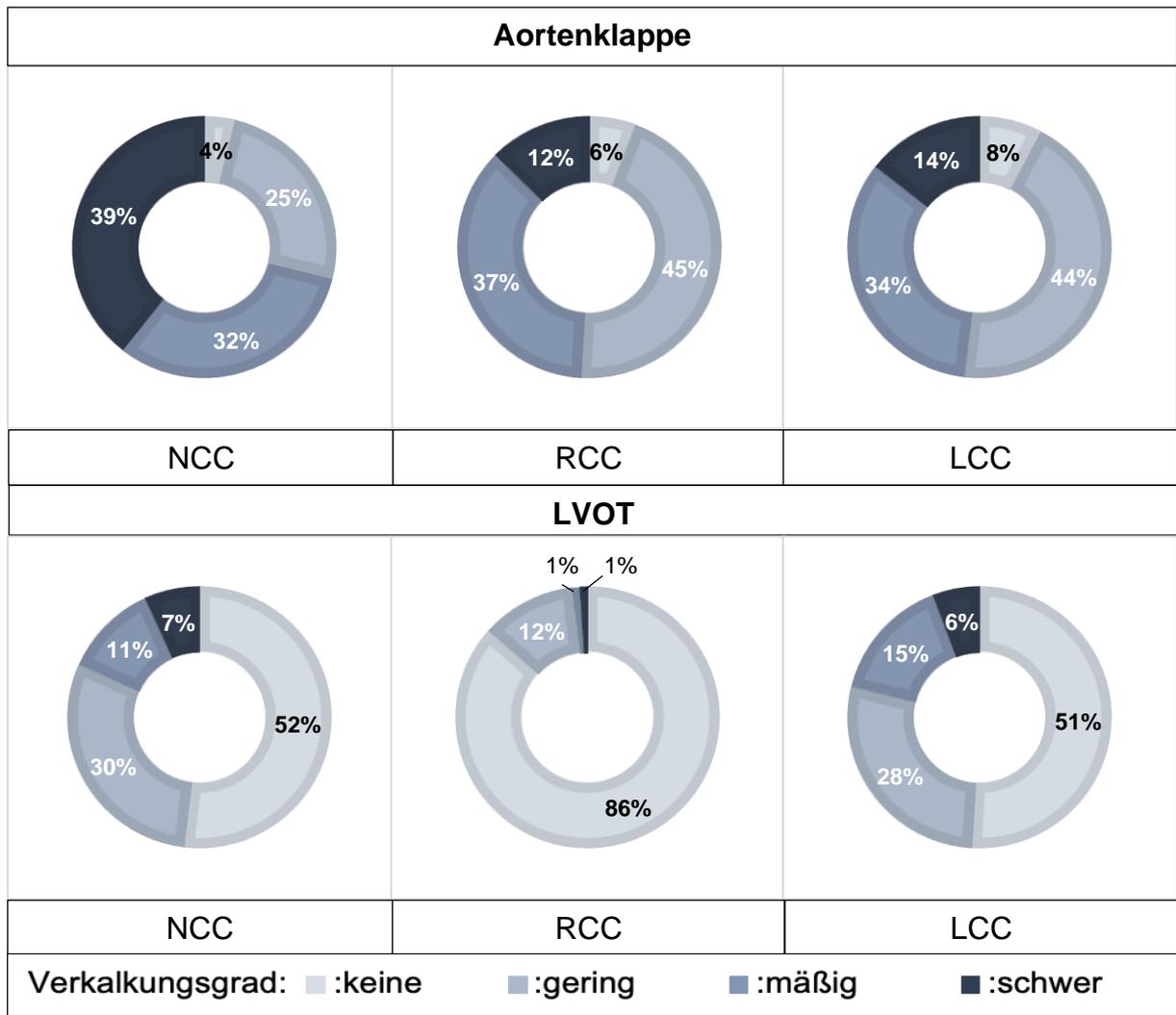


Abbildung 9: Prävalenz der Aortenklappen- und LVOT-Verkalkungen nach Lokalisation und Schwere in Prozent. (NCC: akoronares Segment, RCC: rechts-koronares Segment, LCC: links-koronares Segment)

### 4.1.3. Prozedurale und postprozedurale Charakteristika

#### 4.1.3.1. Verwendete Aortenklappenprothesen und Zugangswege

Die Auswahl des Aortenklappenprothesentyps sowie des operativen Zugangswegs oblag dem interdisziplinären Herzteam und wurde für jeden Patienten individuell getroffen. Das Patientenkollektiv dieser Studie erhielt zwei verschiedene Aortenklappenprothesen: zum einen die selbstexpandierende CoreValve® und zum anderen die ballonexpandierende Sapien® Prothese. Die CoreValve® wurde bei 28 Patienten implantiert. Der operative Zugangsweg erfolgte in 14 Prozeduren über die rechte Femoralarterie, bei 8 Prozeduren über die linke Femoralarterie und in 6 Fällen über die Achselarterie. Bei den restlichen 76 Patienten wurde die Sapien® Prothese verwendet, welche wiederum bei 40 Prozeduren transapikal, in 28 Fällen über die rechte Femoralarterie, bei 2 Prozeduren über die linke Femoralarterie und zweimal transaortal implantiert wurde.

<b>Sapien® (n=76)</b>		<b>CoreValve® (n=28)</b>	
20mm	1	23mm	1
23mm	20	26mm	8
26mm	45	29mm	16
29mm	10	31mm	3

Tabelle 10: Verwendete Aortenklappenprothesen inkl. Größen.

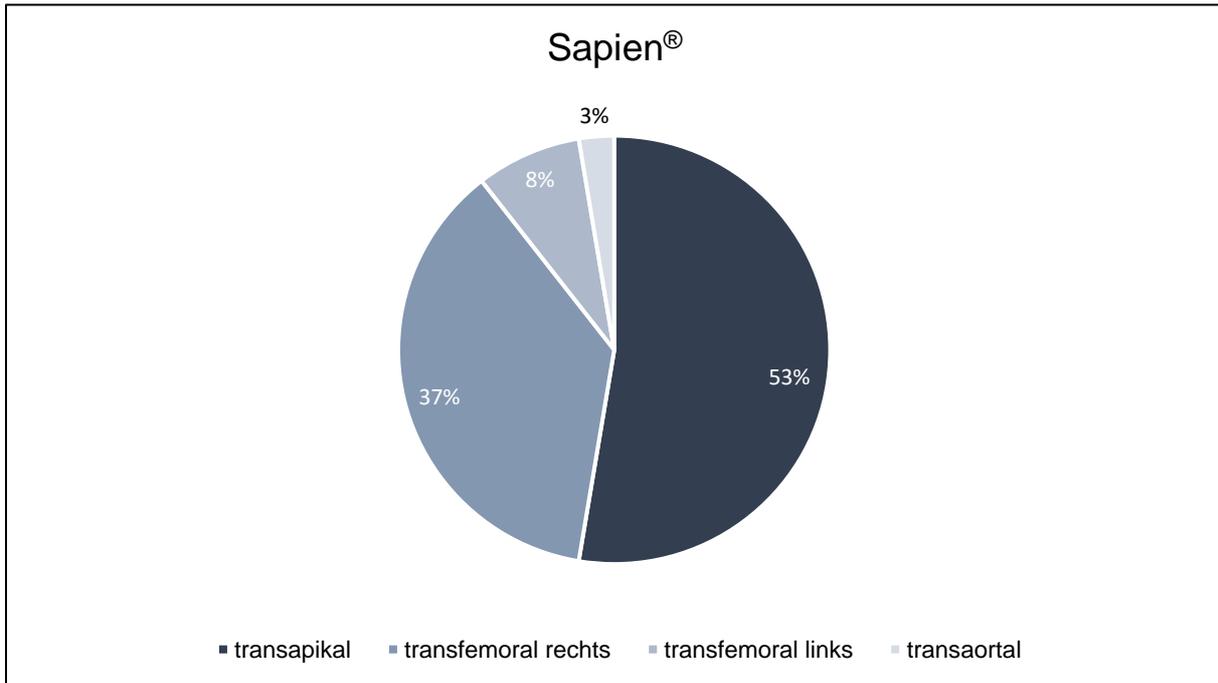


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der verwendeten operativen Zugangswege für die Sapien® Prothese.

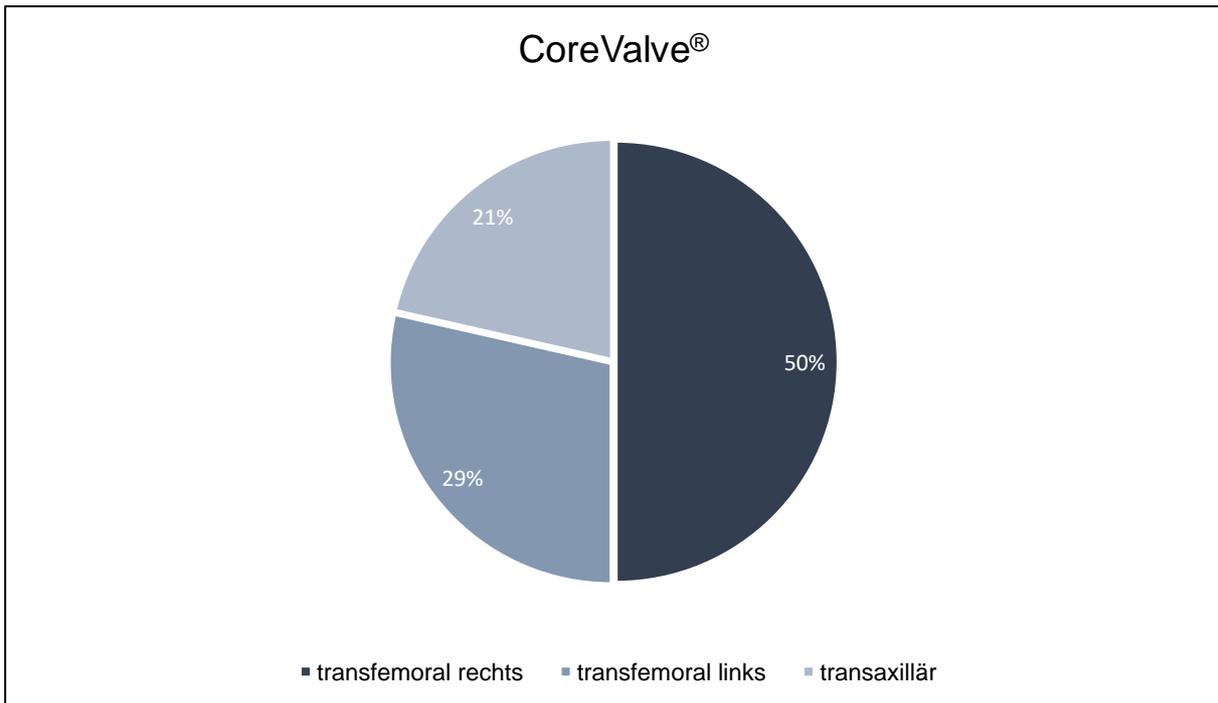


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der verwendeten operativen Zugangswege für die CoreValve®.

#### 4.1.3.2. Komplikationen und Besonderheiten

Da die TAVI hauptsächlich bei älteren, multimorbiden Patienten durchgeführt wird, handelt es sich um einen Eingriff, der trotz des minimal invasiven Zugangsweges ein gesteigertes perioperatives Risiko birgt, welches zu intraoperativen Komplikationen führen kann. Beim Patientenkollektiv dieser Studie kam es insgesamt zu 6 intraoperativen Zwischenfällen: zweimal wurden aufgrund einer unzureichenden Aufdehnung der selbstexpandierenden CoreValve® jeweils 2 Klappen benötigt, einmal kam es zu einer Ruptur des linken Ventrikels und drei Patienten mussten aufgrund einer pulslosen elektrischen Aktivität (PEA) kardiopulmonal reanimiert werden. Die intraoperative Mortalität lag bei 1,92% (2 Patienten).

Innerhalb von 48 Stunden nach TAVI kam es bei insgesamt 5 Patienten zu einem MACCE, wobei 4 einen Schlaganfall erlitten und einer aufgrund einer PEA reanimiert werden musste.

Die 30-Tages-Mortalität lag bei diesem Patientenkollektiv bei 5,77% (6 Patienten), wobei alle Todesfälle kardiovaskulärer Ursache waren.

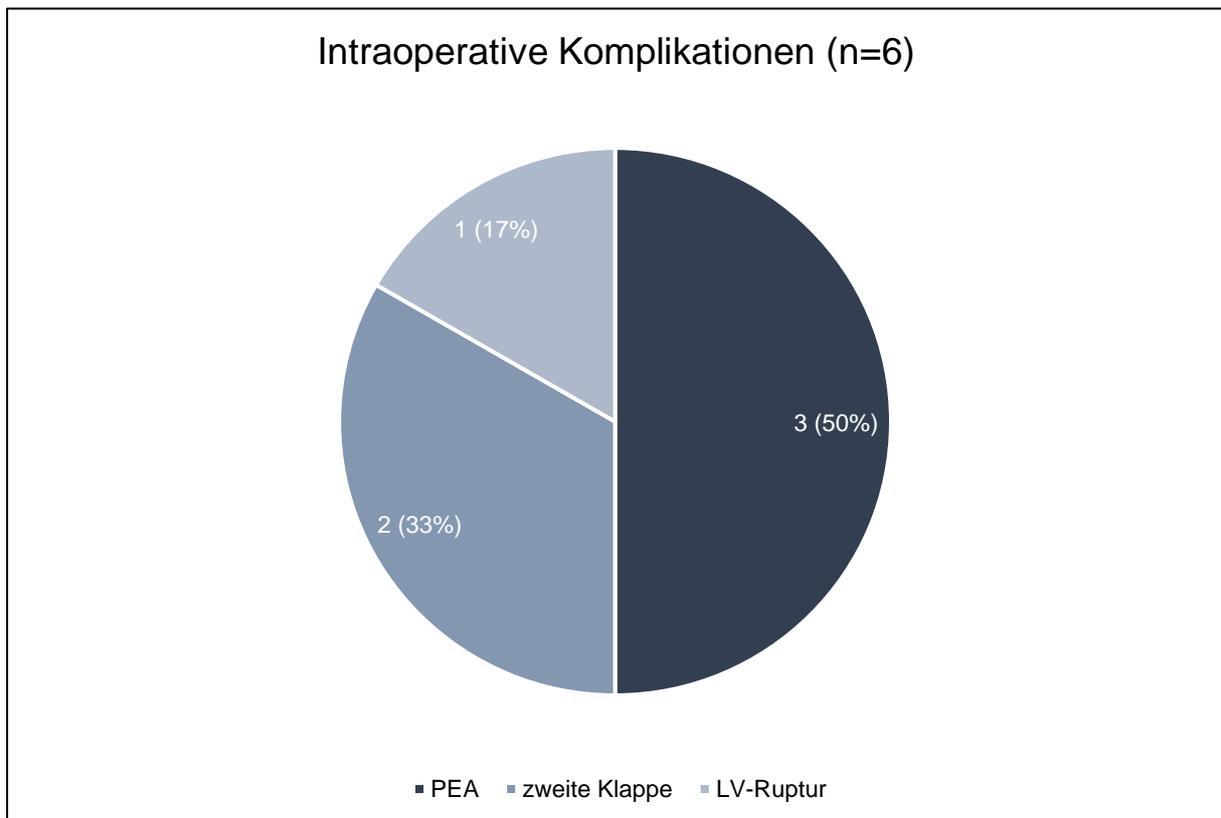


Abbildung 12: Häufigkeit und Unterteilung der intraoperativen Komplikationen.

Die drei Patienten, welche bereits einen biologischen Aortenklappenersatz implantiert hatten (siehe 4.1.1.), erhielten eine sogenannte Valve-in-Valve, also eine TAVI, welche in die bereits bestehende Prothese eingeführt und verankert wurde.

## 4.2. Follow-up

### 4.2.1. Aortenklappeninsuffizienz

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Prävalenz der AI in diesem Patientenkollektiv vor, direkt nach und 12 Monate nach TAVI. Man sieht, dass die Prävalenz der moderaten bis schweren AI konstant über die Follow-up Untersuchungen anstieg. Präprozedural lag sie bei 8%, direkt postprozedural lag sie bei 10% und ein Jahr nach Prothesenimplantation stieg die Prävalenz der moderaten bis schweren AI auf 22 Patienten an.

Grad der AI	keine oder mild	moderat oder schwer
präprozedural (n=104)	96 (92%)	8 (8%)
direkt postprozedural (n=102)	92 (90%)	10 (10%)
1 Jahr postprozedural (n=98)	76 (78%)	22 (22%)

Tabelle 11: AI vor, direkt nach und 1 Jahr nach TAVI

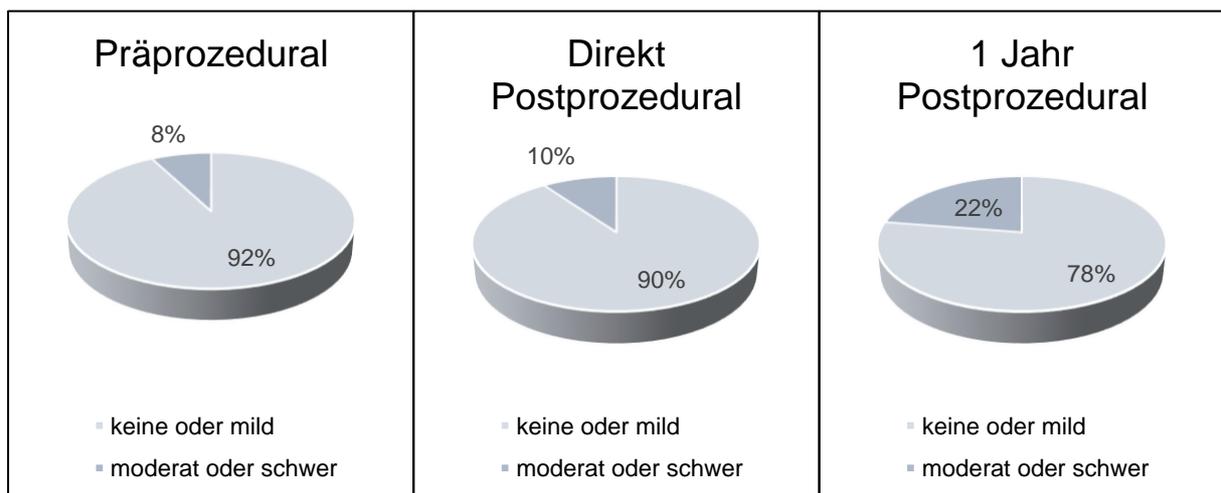


Abbildung 13: Prävalenz der AI präprozedural, direkt postprozedural und 12 Monate nach TAVI.

#### 4.2.2. NYHA-Klassifikation

Um die Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit nach TAVI zu überprüfen, wurde innerhalb von 30 bis 60 Tagen postprozedural nochmals die NYHA-Klassifikation erhoben und mit den Baseline-Parametern verglichen. Wie man anhand von Tabelle 12 erkennen kann, hatten nach dem Eingriff die meisten Patienten keine, beziehungsweise nur eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Im Gegensatz dazu war vor TAVI kein Patient beschwerdefrei, die meisten hatten sogar eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Aktivität. Man kann also sagen, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit dieses Patientenkollektives durch die TAVI deutlich verbessert hat.

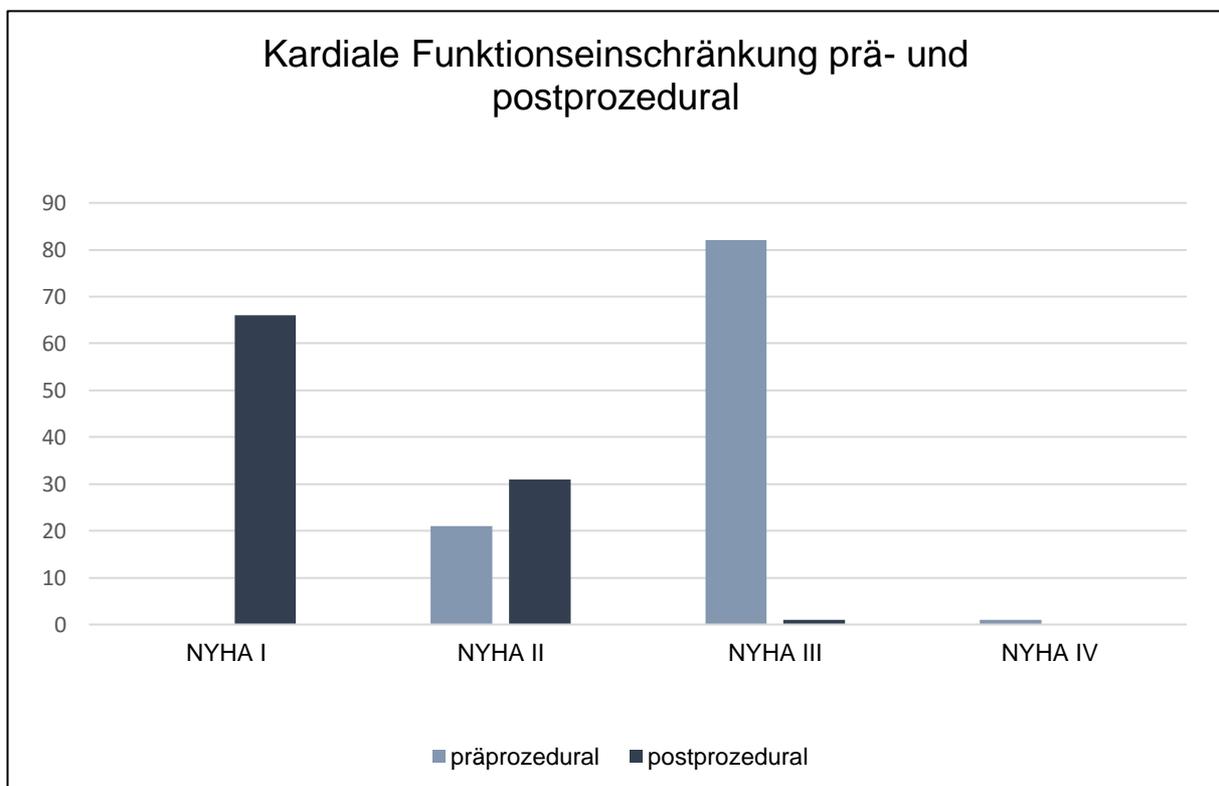


Abbildung 14: Beurteilung der kardialen Funktionseinschränkung mittels NYHA-Klassifikation prä- und postprozedural.

<b>Follow-up</b>	<b>präprozedural (n=104)</b>	<b>postprozedural (n=98)</b>
NYHA I	0 (0,00%)	66 (67,35%)
NYHA II	21 (20,20%)	31 (31,63%)
NYHA III	82 (78,85%)	1 (1,02%)
NYHA IV	1 (0,96%)	0 (0,00%)

Tabelle 12: Beurteilung der kardialen Funktionseinschränkung mittels NYHA-Klassifikation vor bzw. 30-60 Tage nach TAVI.

### **4.3. Auswirkung der Kalzifikation auf die postprozedurale AI**

---

#### **4.3.1. Auswirkung der Gesamtverkalkung auf die postprozedurale AI**

Mittels multivariaten Kovarianzanalysen wurde überprüft, ob und wie stark die Aortenklappenverkalkung, gemessen anhand des Agatston Calcium Scores, sowie der visuell beurteilte Summenscore der LVOT-Verkalkung mit der AI direkt nach und 1 Jahr nach TAVI korreliert.

Es zeigte sich, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der AI direkt nach Prothesenimplantation und den Verkalkungsvariablen gibt. Allerdings machte sich dieser Zusammenhang ausschließlich für den visuell beurteilten Summenscore des LVOT bemerkbar.

Ein Jahr nach TAVI konnte man ebenso einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen der AI und den Verkalkungsvariablen feststellen. Dieser Zusammenhang bezog sich wie direkt nach Prothesenimplantation auf den Summenscore des LVOT sowie auch auf die Aortenklappenverkalkung, gemessen anhand des Agatston Calcium Scores.

Die Kovariaten Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, sowie Adipositas und BMI wiesen in beiden Phasen keine signifikante Assoziation zu den unabhängigen Variablen (AK Agatston, LVOT ges.) auf.

	AI direkt postprozedural	AI 1 Jahr postprozedural	Signifikanz
	p-Wert	p-Wert	p < $\alpha$
AK Agatston	0.321	0,045*	CI: 95%, $\alpha=0,05$
LVOT ges.	<0,0001*	<0,0001*	

Tabelle 13: Auswirkung der Gesamtverkalkung der Aortenklappe und des LVOT auf die AI direkt nach und ein Jahr nach TAVI. (CI= Konfidenzintervall;  $\alpha$ =Fehler 1. Art; AK=Aortenklappe; \*=Signifikanzniveau erreicht)

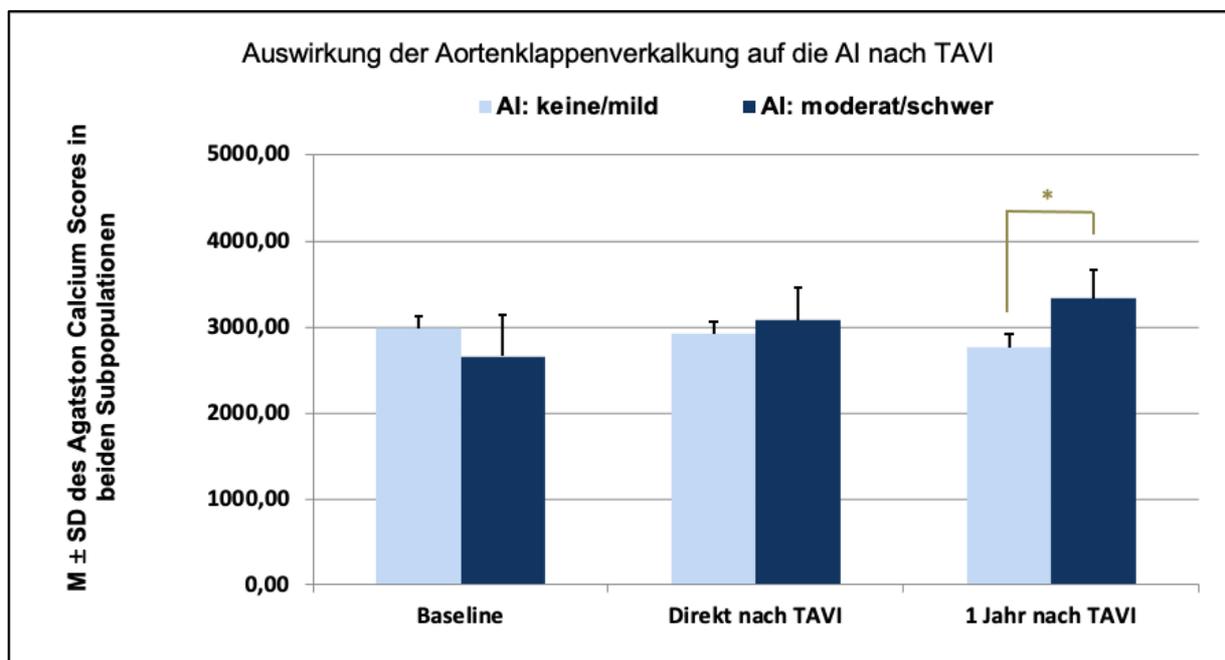


Abbildung 15: Auswirkungen der Aortenklappenkalzifikation, gemessen anhand des Agatston Calcium Scores, auf die AI direkt postprozedural, sowie ein Jahr postprozedural. (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; \*=statistisch signifikant)

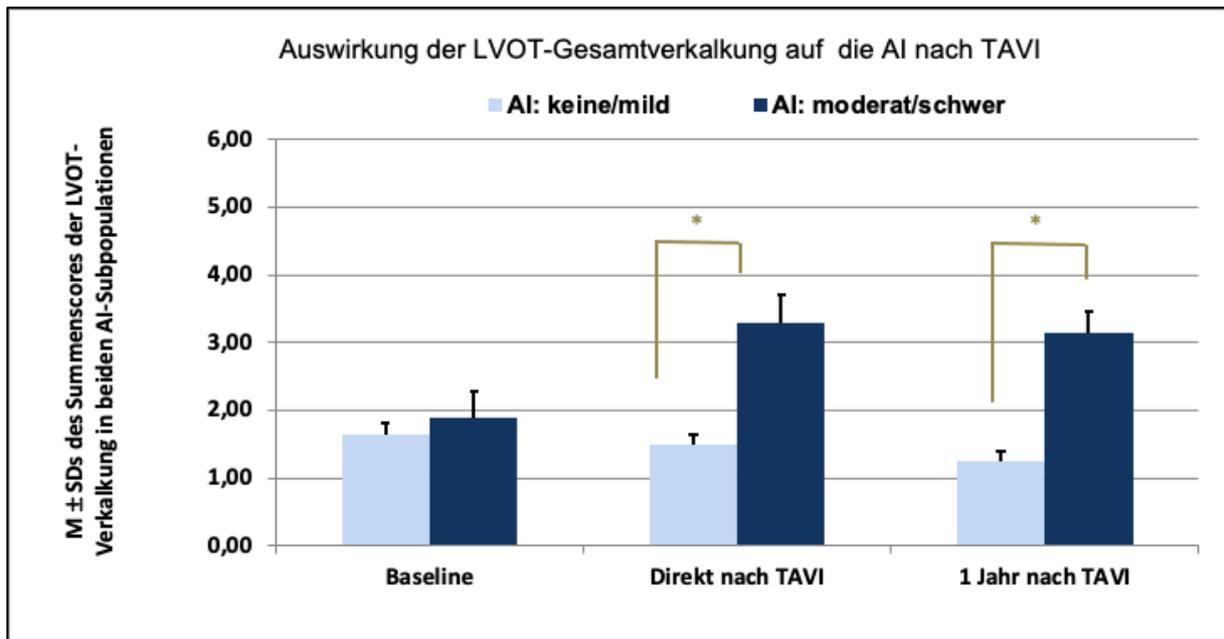


Abbildung 16: Auswirkungen der LVOT-Gesamtkalzifikation auf die AI direkt postprozedural, sowie ein Jahr postprozedural. (M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; \*=statistisch signifikant)

#### 4.3.2. Auswirkung der Segmentverkalkung auf die postprozedurale AI

In der nächsten Phase der Studie wurde ebenso mittels multivariater Kovarianzanalysen überprüft, ob und wie stark die Verkalkung einzelner Aortenklappen- und LVOT-Segmente mit der AI direkt nach und ein Jahr nach TAVI korreliert.

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Aortenklappen- und LVOT-Verkalkung bei Patienten mit keiner oder milder bzw. moderater bis schwerer AI nach TAVI. Bei Patienten mit moderater bis schwerer AI war die Gesamtverkalkung sowohl der Aortenklappe als auch des LVOT in beiden Phasen höher als bei Patienten mit keiner bzw. geringer AI.

	Aortenklappeninsuffizienz			Aortenklappeninsuffizienz		
	direkt nach TAVI			1 Jahr nach nach TAVI		
	keine od. mild (n=92)	moderat od. schwer (n=10)	p-Wert	keine od. mild (n=76)	moderat od. schwer (n=22)	p-Wert
<b>Aortenklappe</b>						
<b>Nicht-koronares Segment</b>			0,666			0,077
keine	4 (4%)	0 (0%)		3 (4%)	1 (5%)	
gering	22 (24%)	4 (40%)		22 (29%)	4 (18%)	
mäßig	30 (33%)	1 (10%)		23 (30%)	7 (32%)	
schwer	36 (39%)	5 (50%)		28 (37%)	10 (45%)	
<b>Rechts-koronares Segment</b>			0,88			0,488
keine	6 (7%)	0 (0%)		5 (7%)	1 (5%)	
gering	40 (43%)	5 (50%)		35 (46%)	9 (41%)	
mäßig	34 (37%)	4 (40%)		27 (35%)	8 (36%)	
schwer	12 (13%)	1 (10%)		9 (12%)	4 (18%)	
<b>Links-koronares Segment</b>			0,982			0,719
keine	8 (9%)	0 (0%)		7 (9%)	1 (5%)	
gering	42 (46%)	3 (30%)		34 (45%)	10 (45%)	
mäßig	28 (30%)	6 (60%)		22 (29%)	9 (41%)	
schwer	14 (15%)	1 (10%)		13 (17%)	2 (9%)	
<b>LVOT</b>						
<b>Nicht-koronares Segment</b>			0,001*			<0,0001*
keine	47 (51%)	6 (60%)		38 (50%)	13 (59%)	
gering	28 (31%)	2 (20%)		22 (29%)	7 (32%)	
mäßig	10 (11%)	2 (20%)		9 (12%)	2 (9%)	
schwer	7 (7%)	0 (0%)		7 (9%)	0 (0%)	
<b>Rechts-koronares Segment</b>			0,048*			0,001*
keine	78 (85%)	10 (100%)		65 (86%)	19 (86%)	
gering	12 (13%)	0 (0%)		10 (13%)	2 (9%)	
mäßig	1 (1%)	0 (0%)		1 (1%)	0 (0%)	
schwer	1 (1%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (5%)	
<b>Links-koronares Segment</b>			0,136			0,083
keine	48 (52%)	4 (40%)		38 (50%)	11 (50%)	
gering	24 (26%)	5 (50%)		22 (29%)	6 (27%)	
mäßig	14 (15%)	1 (10%)		10 (13%)	5 (23%)	
schwer	6 (7%)	0 (0%)		6 (8%)	0 (0%)	

Tabella 14: Auswirkung der segmentalen Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT auf die postprozedurale AI. (CI= Konfidenzintervall;  $\alpha$ =Fehler 1. Art; AK=Aortenklappe; \*=Signifikanzniveau erreicht)

Direkt nach Prothesenimplantation konnten zwei Segmente des LVOT eine statistisch signifikante Assoziation zur AI aufweisen, nämlich das akoronare und das rechts-koronare Segment, wobei das akoronare Segment mit einem p-Wert von 0,001 die stärkste Korrelation aufwies und das rechts-koronare Segment mit einem p-Wert von 0,048 nur als marginal-signifikant zu bewerten war.

Die Verkalkung der einzelnen Aortenklappensegmente hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die AI direkt nach TAVI. Jedoch konnte man auch hier eine Tendenz in Richtung des akoronaren Segments beobachten.

Ein Jahr nach Prothesenimplantation, konnte man einen noch stärkeren Zusammenhang zwischen der AI und der Verkalkung des akoronaren Segments ( $p < 0,0001$ ) sowie des rechts-koronaren Segments ( $p = 0,001$ ) des LVOT feststellen. Das links-koronare Segment des LVOT und alle Aortenklappensegmente hatten wie bereits in Phase 1 direkt nach TAVI keinen signifikanten Einfluss auf die postprozedurale AI. Jedoch konnte man auch in dieser Phase eine klare Tendenz in Richtung des akoronaren Segments der Aortenklappe erkennen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die Gesamtkalzifikation des LVOT als auch die asymmetrische Verkalkung des LVOT unabhängige Prädiktoren für die AI direkt nach, sowie ein Jahr nach TAVI sind.

## 5. Diskussion

---

### 5.1. Patientenkollektiv

---

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich aus 104 Patienten zusammen. Die kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie Vorerkrankungen entsprachen jenen eines kardiovaskulär schwer vorerkrankten Patientenkollektivs, welches sich auch in vergleichbaren Studien wiederfindet (40, 41, 50). Da die TAVI bei Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko empfohlen wird, ist diese Zusammensetzung wenig verwunderlich.

#### 5.1.1. Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT

Der durchschnittliche Agatston Calcium Score der Aortenklappe, welcher bei  $2955,48 \pm 1372,78$  lag, weist auf eine höhergradige Kalzifikation der Aortenklappe hin und findet sich ebenso in vergleichbaren TAVI-Patientenkollektiven wieder (51-54).

Bezüglich der segmentalen Kalzifikationsmuster der Aortenklappe zeigte sich das akoronare Segment mit einer Prävalenz von 96,2% vor dem rechts-koronaren mit 94,2% und dem links-koronaren mit 92,3% am häufigsten verkalkt. Dies gestaltet sich interessanterweise nicht analog zum LVOT, bei welchem das links-koronare Segment mit 49% vor dem akoronaren mit 48,1% und dem rechts-koronaren mit 13,5% am häufigsten verkalkt war. Am schwersten verkalkt zeigte sich, sowohl bei der Aortenklappe als auch beim LVOT, das akoronare Segment. Dies konnte man in mehreren Studien beobachten und ist womöglich durch hämodynamische Prozesse zu erklären, bei welchen das akoronare, sowie das links-koronare Segment einer höheren mechanischen Beanspruchung durch die retrograden Turbulenzen des Aortenklappenjets ausgesetzt sind als das rechts-koronare Segment (55-59).

## **5.2. Follow-up**

---

### **5.2.1. Aortenklappeninsuffizienz**

Diverse Studien und Metaanalysen belegten bereits den Zusammenhang zwischen signifikanter postprozeduraler AI und erhöhter Morbidität und Mortalität nach TAVI (60-63). Dies unterstreicht die Relevanz, die Ursachen, welche einer postprozeduralen AI zu Grunde liegen zu verstehen, um in weiterer Folge deren Auftreten zu minimieren.

In der vorliegenden Studie lag die Rate an moderater bis schwerer AI nach TAVI etwas höher als bei vergleichbaren Studien (59, 64, 65).

## **5.3. Auswirkung der Kalzifikation auf die postprozedurale AI**

---

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Kalzifikation von Aortenklappe und LVOT auf die AI direkt nach TAVI, sowie ein Jahr nach TAVI untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Verkalkungen der Aortenklappe und des LVOT bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, sehr häufig sind und sowohl die Verteilung als auch der Schweregrad der Kalzifikationen unabhängige Prädiktoren für eine postprozedurale AI zu sein scheinen. Insbesondere die Gesamtverkalkung des LVOT, sowie die Kalzifikation des rechts- bzw. des akoronaren LVOT-Segments scheinen Einfluss auf die AI direkt nach, sowie ein Jahr nach TAVI zu haben. Die Gesamtverkalkung der Aortenklappe, gemessen anhand des Agatston Calcium Scores, erwies sich direkt nach TAVI nicht als unabhängiger Prädiktor einer AI, zeigte jedoch im 1-Jahres-Follow-up einen signifikanten Zusammenhang zu selbiger. Die segmentale Kalzifikation der einzelnen Aortenklappentaschen stellte keinen unabhängigen Prädiktor einer AI direkt, sowie 1 Jahr nach TAVI, dar.

Eine Assoziation zwischen der Aortenklappen- sowie der Aortenanuluskalzifikation und der AI direkt nach TAVI konnte bereits in mehreren Publikationen hergestellt werden (40, 50, 57, 59, 66, 67). Seiffert et al. legten in einer Studie mit einem Patientenkollektiv von 537 jedoch nahe, dass die Kalzifikation der Aortenklappe eine eher untergeordnete Rolle hinsichtlich der paravalvulären AI spiele und nur in Kombination mit einer vorhandenen LVOT-Kalzifikation das Auftreten einer paravalvulären AI beeinflusse (68).

Warum die Aortenklappenverkalkung bei vorliegendem Patientenkollektiv eine eher untergeordnete Rolle spielte ist unklar. Buellesfeld et. al. erklärten eine möglicherweise geringere Rolle der Kalzifikation der einzelnen Aortenklappentaschen durch die BAV, bei welcher die kalzifizierten Klappentaschen üblicherweise in die Koronarsinus gepresst würden, was bei ausreichend großem Sinus in der Regel kein Problem darstelle. Dadurch interferierten die Kalzifikationen nicht mit der Verankerung der Klappenprothese an der Aortenwand (41).

Der Zusammenhang zwischen LVOT-Kalzifikation und der direkt postprozeduralen AI konnte ebenfalls bereits durch mehrere Studien gezeigt werden (57, 58, 68, 69). So konnten Khalique et al. 2014 bei einem Patientenkollektiv von 150 Patienten eine Korrelation zwischen der Gesamtkalzifikation des Anulus und LVOT mit der paravalvulären Insuffizienz direkt nach TAVI zeigen (58). Hansson et. al. untersuchten ebenso die Auswirkung der LVOT Verkalkung auf die paravalvuläre AI und kamen zum Ergebnis, dass die Kalzifikation des oberen LVOT eine größere Auswirkung auf die paravalvuläre AI direkt nach TAVI hatte als die Gesamtverkalkung des LVOT (70).

Der Zusammenhang zwischen der paravalvulären AI und der LVOT Verkalkung könnte dadurch bedingt sein, dass die Verankerungen der heutzutage verwendeten Klappenprothesen bis in den LVOT reichen und deshalb die Kalzifikationen des LVOT mit dem Anpassen der Prothese interferieren und eine vollständige paravalvuläre Abdichtung verhindern (41).

Mauri et al. konnten weiters in einer groß angelegten Studie aus dem Jahre 2020 zeigen, dass die Verwendung von selbst-expandierenden Klappen zu einer höheren Rate an paravalvulärer AI führt als die Verwendung von ballonexpandierenden Klappen. Außerdem hatten die Kalzifikationsmuster von LVOT und Aortenklappe unterschiedlichen Einfluss auf die verschiedenen Prothesentypen, welche in der Studie verwendet wurden. So hatte bei den selbstexpandierenden Klappenprothesen sowohl die Kalzifikation von LVOT als auch der Aortenklappe Einfluss auf die paravalvuläre AI, wohingegen bei den ballonexpandierenden Klappenprothesen nur die Kalzifikation der Aortenklappe signifikante Auswirkung auf die paravalvuläre AI hatte (69). Seiffert et. al. konnten 2015 ebenso zeigen, dass der Einfluss der LVOT-Verkalkung auf die paravalvuläre AI direkt nach TAVI je nach Prothesentyp variiert. Die Gesamtkalzifikation des LVOT erwies sich jedoch für alle untersuchten

Prothesentypen, sowohl für die Selbstexpandierenden, als auch die Ballonexpandierenden, als unabhängiger Prädiktor einer paravalvulären AI (68).

Es gibt jedoch auch Studien, die keinen Einfluss der Kalzifikation des Aortenannulus und des LVOT auf die paravalvuläre Insuffizienz direkt nach Prothesenimplantation nachweisen konnten. Sakrana et. al. unterstrichen hingegen die Relevanz der Größenauswahl der Prothese (71).

Die Auswirkung der segmentalen Anuluskalzifikation auf die direkt postprozedurale AI konnte in zwei Studien mit Patientenkollektiven von 94 und 177 Patienten festgestellt werden (41, 57). Sie zeigten beide, dass die asymmetrische Verkalkung des Aortenannulus einen signifikanten Einfluss auf die AI direkt nach TAVI hat. Feuchtner et. al. zeigten weiters, dass protrahierende Kalzifikationen des Aortenannulus unabhängige Prädiktoren für eine mehr als moderate paravalvuläre AI darstellen (57). Die Kalzifikation des Aortenannulus wurde in vorliegender Studie nicht quantifiziert, weshalb keine Aussage über dessen Auswirkung auf die postprozedurale AI getroffen werden kann.

Buellesfeld et. al zeigten in einer 2014 durchgeführten Studie, dass die segmentale LVOT-Kalzifikation einen noch größeren Einfluss auf die direkt postprozedurale AI hat als die LVOT-Gesamtverkalkung. Das akoronare LVOT-Segment zeigte in dieser Publikation als einziges LVOT-Segment einen signifikanten Zusammenhang zur postprozeduralen AI, obwohl das links-koronare Segment deutlich häufiger kalzifiziert war (41). Bisher fehlten weitere Daten über die Auswirkungen der Aortenklappen- und LVOT-Verkalkungen auf die AI über ein längeres Follow-up. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Die Kalzifikation des akoronaren LVOT-Segments stellt sich in vorliegender Arbeit ebenso als unabhängiger Prädiktor für die AI nach Prothesenimplantation dar. Dies ist womöglich eine direkte oder indirekte Konsequenz davon, dass das akoronare Segment mit dem links-koronaren Segment am häufigsten kalzifiziert war. In diesem Kontext ist jedoch interessant, dass das rechts-koronare Segment, welches am seltensten verkalkt war, im Gegensatz zum links-koronaren Segment (vor allem ein Jahr nach Prothesenimplantation) ebenso einen unabhängigen Prädiktor für die postprozedurale AI darstellt.

Das Ein-Jahres-Follow-Up zeigt einen noch deutlicheren Zusammenhang zwischen der Kalzifikation des akoronaren LVOT-Segments und der AI ( $p < 0,0001$ ). Ebenso verdeutlicht sich die Bedeutung der Kalzifikation des rechts-koronaren LVOT-Segments, welches nun eindeutig als unabhängiger Prädiktor einer AI auszumachen ist ( $p = 0,001$ ). Das links-koronare LVOT-Segment ( $p = 0,083$ ), sowie die segmentale Aortenklappenverkalkung weisen nach wie vor keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zur AI auf.

#### **5.4. Schlussfolgerungen**

---

Vor allem die Schwere sowie die Verteilung der LVOT-Kalzifikationen scheinen Einfluss auf die AI direkt nach TAVI, sowie 1 Jahr nach TAVI zu haben. Hierbei scheint insbesondere das akoronare LVOT-Segment von größter Relevanz zu sein.

Aufgrund dieser Beobachtungen erscheint es hinsichtlich der erhöhten Morbidität und Mortalität sinnvoll, eine direkt postprozedural diagnostizierte AI möglichst frühzeitig zu therapieren. Des Weiteren empfiehlt es sich, für die TAVI-Planung nicht ausschließlich die Gesamtkalzifikation der Aortenklappe, sondern auch die Gesamtverkalkung, sowie die räumliche Verteilung der LVOT-Verkalkung herbeizuziehen. Das Verständnis dieser Kalzifikationsmuster könnte einen Einfluss auf die Wahl des Prothesentyps sowie der Prothesengröße und einen positiven Effekt auf den kurz- und langfristigen Outcome nach TAVI haben (41).

Weiters könnte, über die visuelle Beurteilung hinaus, eine quantifizierbare und reproduzierbare Methode zur Bestimmung des individuellen Verkalkungsgrades der einzelnen Aortenklappen- und LVOT-Segmente als Gradmesser für die AI nach TAVI dienen.

## 5.5. Limitationen

---

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit besteht aus Patienten, welche selektiv nach den Kriterien für eine TAVI ausgesucht wurden. Es kann daher sein, dass die Ergebnisse in Bezug auf das Ausmaß, sowie die Verteilungsmuster der Verkalkungen nicht auf die Gesamtpopulation übertragen werden können. Des Weiteren wurde im Rahmen der TTE-Kontrollen direkt nach und 1 Jahr nach Prothesenimplantation die AI nach den Richtlinien der American Society of Cardiology graduiert und in „keine oder mild“ und „moderat oder schwer“ untergliedert. Die genaue Lage des Insuffizienzjets wurde nicht dokumentiert, weshalb man keine Aussage über die Lokalisation der AI treffen kann. Die geringe Anzahl der Patienten mit moderater bis schwerer AI könnte außerdem die Interpretation der Daten beeinflussen.

## 6. Zusammenfassung

---

Die AS stellt mit einer Prävalenz von 2-7% unter den über 65-jährigen das häufigste, behandlungsbedürftige Klappenvitium der westlichen Welt dar (46). Da die symptomatische AS mit einer starken körperlichen Beeinträchtigung sowie einer drastischen Lebensverkürzung einhergeht, ist es von außerordentlicher Wichtigkeit diese rasch zu diagnostizieren und zu therapieren.

Zur Therapie dieses Krankheitsbildes stand lange Zeit nur der invasive SVAR, bei welchem das Herz des Patienten mittels kardiopleger Lösung zum Stillstand gebracht wird, zur Verfügung. Bei diesem Eingriff wird das Brustbein des Patienten mittels Sternotomie geöffnet und der Patient ist während der Operation auf eine Herz-Lungen-Maschine angewiesen. Dies geht vor allem für vorerkrankte Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko einher.

Um dieses Risiko bei schwer vorerkrankten Patienten zu reduzieren, wurde im Jahre 2002 von Cribier et. al. erstmals der kathetergestützte Aortenklappenersatz beschrieben (72). Bei diesem minimalinvasiven Verfahren wird die Aortenklappenprothese entweder durch eine Arterie oder durch einen kleinen Einschnitt an der Herzspitze mittels Katheter eingeführt. Durch diese Technik konnte das perioperative Risiko für vorerkrankte Patienten deutlich reduziert und die Lebensqualität dieses Patientenkollektivs deutlich verbessert werden. Seitdem hat sich die TAVI als nahezu ebenbürtige Alternative zum SVAR etabliert und sollte laut aktueller ESC-Leitlinie bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko eingesetzt werden (22).

Die hämodynamische Performance, sowie die Stabilität der TAVI ist laut aktuellen Studien vergleichbar mit jener des SVAR (73).

Man kennt bereits mehrere Parameter, die den Outcome nach TAVI beeinflussen, wobei die AI nach TAVI einen der Wichtigsten darstellt. In mehreren Studien zeigte sich, dass eine postprozedurale AI mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht (60-63). Risikofaktoren für diese postprozedurale AI zu identifizieren ist aktuell das Ziel vieler Studien.

Mehrere Publikationen zeigten bereits einen Zusammenhang zwischen der Gesamtverkalkung von Aortenklappe und LVOT und der AI direkt nach TAVI. Es liegen

jedoch nur wenige Daten über die genaue Lokalisation und den Grad der Verkalkung, sowie über deren Auswirkungen auf die AI innerhalb eines längerfristigen Nachbeobachtungszeitraumes vor. Dies wurde in vorliegender Studie untersucht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Verkalkungen der Aortenklappe und des LVOT bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen, sehr häufig sind und sowohl die Verteilung als auch der Schweregrad der Kalzifikationen unabhängige Prädiktoren für eine postprozedurale AI zu sein scheinen. Insbesondere die Gesamtverkalkung des LVOT, sowie die Kalzifikation des rechts- bzw. des akoronaren LVOT-Segments scheinen Einfluss auf die AI direkt nach, sowie ein Jahr nach TAVI zu haben. Die Gesamtverkalkung der Aortenklappe, gemessen anhand des Agatston Calcium Scores, erwies sich direkt nach TAVI nicht als unabhängiger Prädiktor einer AI, zeigte jedoch im 1-Jahres-Follow-up einen signifikanten Zusammenhang zu selbiger. Die segmentale Kalzifikation der einzelnen Aortenklappentaschen stellte keinen unabhängigen Prädiktor einer AI direkt, sowie 1 Jahr nach TAVI, dar.

Diese Erkenntnisse könnten einen Einfluss auf die Wahl des Prothesentyps sowie der Prothesengröße und einen positiven Effekt auf den kurz- und langfristigen Outcome nach TAVI haben.

## 7. Anhang

---

### 7.1. Affidavit

---

Ich, David Fink, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*Einfluss der Kalzifikation von Aortenklappe und linksventrikulärem Ausflusstrakt auf die Aortenklappeninsuffizienz nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI)*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.12.2022

David Fink

## 7.2. Danksagung

---

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Hoffmann für die Möglichkeit, diese Dissertation an ihrer Klinik durchführen zu können, bedanken.

Besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Christian Tesche, welcher mich auf großartige Weise beim Verfassen dieser Arbeit unterstützte und mir auch abseits dieser Dissertation mit Rat und Tat zur Seite stand. Wenn immer ich Fragen oder Zweifel bezüglich dieser Arbeit hatte, half er mir durch seine kompetente und kollegiale Art und führte mich stets in die richtige Richtung.

Weiters möchte ich meiner Partnerin und meinen Freunden, welche mich in jeder Lebenslage während des Studiums unterstützten, danken.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Familie, welche mir stets zur Seite stand und mir Kraft gab. Ohne sie wären diese Zeilen wohl nie geschrieben worden.

### 7.3. Literaturverzeichnis

---

1. Fink J. „Heart“ - Pencil Drawing. 2021. *Diese Zeichnung wurde für diese Arbeit erstellt und mit Zustimmung der Künstlerin verwendet.*
2. Fink J. „Heart Valves“ - Pencil Drawing. 2021. *Diese Zeichnung wurde für diese Arbeit erstellt und mit Zustimmung der Künstlerin verwendet.*
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91. *Diese Originalabbildung wurde mit Zustimmung der Oxford University Press verwendet.*
4. J. E. Herz-Kreislauf-System - Grundlagen. In: Aumüller G AG, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editor. *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 145.
5. Welsch U, Kummer W. Organe des Kreislaufs und Lymphgefäße. In: Welsch U, Kummer W, Deller T, editors. *Welsch Lehrbuch Histologie*. 4. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH; 2014. p. 255.
6. Schmitz F. Herz und Herzbeutel. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 581, 91-92, 96-97.
7. *Endspurt Vorklinik Physiologie 1*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015. p. 49.
8. Herold G, Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2017. p. 177-9.
9. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular Heart Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(18):2058-72.
10. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
11. Sattler AM, Tatò F. *Innere und Chirurgie, Skript 1*. *Endspurt Klinik*. 2: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 63-4.
12. Herold G, Mitarbeiter. *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2017. p. 174-7.
13. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(6):565-71.
14. Barekatin A, Fanari Z, Qureshi W. Subvalvular Aortic Stenosis. *Delaware Medical Journal*. 2015;87(11):346.

15. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):561-77.
16. Gohlke-Bärwolf C, Minners J, Jander N, Gerds E, Wachtell K, Ray S, et al. Natural History of Mild and of Moderate Aortic Stenosis—New Insights From a Large Prospective European Study. *Current Problems in Cardiology*. 2013;38(9):365-409.
17. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(8):744-56.
18. Spampinato RA, Tasca M, Borger MA, Schloma V, Dmitrieva Y, Mende M, et al. Advanced symptoms are associated with myocardial damage in patients with severe aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2017;70(1):41-7.
19. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2013;113(2):179.
20. Finn M, Green P. Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Elderly: Who to Refer? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;57(2):215-25.
21. Gaibazzi N, Reverberi C, Ghillani M, Brunazzi B, Faggiano P. Prevalence of undiagnosed asymptomatic aortic valve stenosis in the general population older than 65years. A screening strategy using cardiac auscultation followed by Doppler-echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):4905-6.
22. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021:ehab395.
23. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1343-56.
24. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55-61.
25. Walther T, Kempfert J, Mohr FW. Transcatheter aortic valve implantation: Surgical perspectives. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012;105(3):174-80.
26. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147(1):301-6.

27. Yacoub Magdi H, Cohn Lawrence H. Novel Approaches to Cardiac Valve Repair. *Circulation*. 2004;109(9):1064-72.
28. Paparella D, Santarpino G, Malvindi PG, Moscarelli M, Marchese A, Guida P, et al. Minimally invasive surgical versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter study. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;23:100362.
29. Bakir I, Casselman FP, Wellens F, Jeanmart H, De Geest R, Degrieck I, et al. Minimally Invasive Versus Standard Approach Aortic Valve Replacement: A Study in 506 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(5):1599-604.
30. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(8):143-8.
31. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(8):1013-28.
32. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2017;38(28):2183-91.
33. Eltchaninoff H, Durand E, Borz B, Furuta A, Bejar K, Canville A, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve replacement: Acute and long-term outcomes. *American Heart Journal*. 2014;167(2):235-40.
34. Jones DR, Chew DP, Horsfall MJ, Chuang AM, Sinhal AR, Joseph MX, et al. Effect of Balloon Aortic Valvuloplasty on Mortality in Patients With Severe Aortic Stenosis Prior to Conservative Treatment and Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart, Lung and Circulation*. 2019.
35. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *The British Journal of Radiology*. 2013;87(1033):20130595.
36. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:88.
37. Dall'Ara G, Eltchaninoff H, Moat N, Laroche C, Goicolea J, Ussia GP, et al. Local and general anaesthesia do not influence outcome of transfemoral aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2):448-54.
38. Bourantas CV, Modolo R, Baumbach A, Sondergaard L, Prendergast BD, Ozkor M, et al. The evolution of device technology in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2019;14(18):e1826-e33. Diese modifizierte Abbildung wurde mit Zustimmung der EuroIntervention Europa Group verwendet.
39. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, 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 Cardiovascular interventions*. 2010;3(2):233-43.
40. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmen M, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2011;108(10):1470-7.
  41. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Gloekler S, Meier B, Wenaweser P, et al. Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2014;10(6):732-8.
  42. Wichmann JL, Varga-Szemes A, Suranyi P, Bayer RR, 2nd, Litwin SE, De Cecco CN, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Imaging Techniques for Aortic Root Sizing. *Journal of thoracic imaging*. 2015;30(6):349-58.
  43. Blanke P, Spira EM, Ionasec R, Meinel FG, Ebersberger U, Scheuering M, et al. Semiautomated quantification of aortic annulus dimensions on cardiac CT for TAVR. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7(3):320-2.
  44. Jochheim D, Abdel-Wahab M, Mehilli J, Ellert J, Wubken-Kleinfeld N, El-Mawardy M, et al. Significant aortic regurgitation after transfemoral aortic valve implantation: patients' gender as independent risk factor. *Minerva cardioangiologica*. 2015;63(5):371-9.
  45. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(7):449-56.
  46. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
  47. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
  48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
  49. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
  50. Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Gunther RW, Autschbach R, 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):142-5.
51. Ali Z, Sharma P, Mengesha T, Dalmar A, Ammar KA, Allaqaband SQ, et al. Early clinical and procedural outcomes in large series of 34-mm self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2020;96(4):940-6.
  52. Akodad M, Lattuca B, Agullo A, Macia JC, Gandet T, Marin G, et al. Prognostic Impact of Calcium Score after Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed With New Generation Prosthesis. *The American journal of cardiology.* 2018;121(10):1225-30.
  53. Aggarwal SK, Delahunty Rn N, Menezes LJ, Perry R, Wong B, Reinthaler M, et al. Patterns of solid particle embolization during transcatheter aortic valve implantation and correlation with aortic valve calcification. *Journal of interventional cardiology.* 2018;31(5):648-54.
  54. Al-Azzam F, Greason KL, Krittawong C, Williamson EE, McLeod CJ, King KS, et al. The influence of native aortic valve calcium and transcatheter valve oversize on the need for pacemaker implantation after transcatheter aortic valve insertion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(5):1056-62.e1.
  55. Viscardi F, Vergara C, Antiga L, Merelli S, Veneziani A, Puppini G, et al. Comparative finite element model analysis of ascending aortic flow in bicuspid and tricuspid aortic valve. *Artificial organs.* 2010;34(12):1114-20.
  56. Flemister DC, Hatoum H, Guhan V, Zebhi B, Lincoln J, Crestanello J, et al. Effect of Left and Right Coronary Flow Waveforms on Aortic Sinus Hemodynamics and Leaflet Shear Stress: Correlation with Calcification Locations. *Annals of biomedical engineering.* 2020;48(12):2796-808.
  57. Feuchtner G, Plank F, Bartel T, Mueller S, Leipsic J, Schachner T, et al. Prediction of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation by Computed Tomography: Value of Aortic Valve and Annular Calcification. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2013;96(5):1574-80.
  58. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, 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: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(8):885-94.
  59. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, Schofer N, Linder M, Kuhn E, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2018;107(8):688-97.
  60. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, 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.

61. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1686-95.
62. Gotzmann M, Korten M, Bojara W, Lindstaedt M, Rahlmann P, Mügge A, et al. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2012;110(10):1500-6.
63. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, et al. Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(12):1247-56.
64. Noble S, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Jeger R, Toggweiler S, et al. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention*. 2017;12(18):e2170-e6.
65. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, et al. Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA cardiology*. 2017;2(11):1208-16.
66. Marwan M, Achenbach S, Ensminger SM, Pflederer T, Ropers D, Ludwig J, et al. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29(5):1191-8.
67. Fonseca P, Figueiredo B, Almeida C, Almeida J, Bettencourt N, Sampaio F, et al. Aortic Valve Calcium Volume Predicts Paravalvular Regurgitation and the Need for Balloon Post-Dilatation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of interventional cardiology*. 2016;29(1):117-23.
68. Seiffert M, Fujita B, Avanesov M, Lunau C, Schön G, Conradi L, et al. Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2016;17(5):576-84.
69. Mauri V, Frohn T, Deuschl F, Mohamed K, Kuhr K, Reimann A, 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).
70. Hansson NC, Leipsic J, Pugliese F, Andersen HR, Rossi A, Simonato M, et al. Aortic valve and left ventricular outflow tract calcium volume and distribution in transcatheter aortic valve replacement: Influence on the risk of significant paravalvular regurgitation. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2018;12(4):290-7.
71. Sakrana AA, Nasr MM, Ashamallah GA, Abuelatta RA, Naeim HA, Tahlawi ME. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation: is it

anatomically predictable or procedurally determined? MDCT study. *Clinical radiology*. 2016;71(11):1095-103.

72. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
73. Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ, et al. Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR: A Report From the PARTNER I Trial. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016.