

Aus der
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der Aortenklappe in der CT
und Korrelation mit paravalvulären Insuffizienzen
in Patienten nach Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Hartmann
aus Zweibrücken

Datum der Promotion: 4. September 2015

Für meinen Papa

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract	7
1. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Einleitung	9
2.1. Die Aortenstenose	9
2.1.1. Definition.....	9
2.1.2. Epidemiologie	9
2.1.3. Ursachen.....	9
2.1.4. Pathophysiologie	10
2.1.5. Symptome	10
2.1.6. Einteilung nach Schweregraden.....	11
2.1.7. Diagnostik	11
2.1.8. Therapiemöglichkeiten	12
2.2. Therapieverfahren	13
2.2.1. Konventioneller Aortenklappenersatz – Der Goldstandard	13
2.2.2. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI).....	13
2.2.2.1. Geschichte	14
2.2.2.2. Prothesen	14
2.2.2.3. Durchführung	16
2.2.2.4. Komplikationen	16
2.2.2.5. Outcome	17
2.2.2.6. Paravalvuläre Insuffizienzen	17
2.2.2.7. Die Rolle der Computertomographie	19
3. Ziel der Untersuchung	20
4. Patienten und Methodik	21
4.1. Patienten	21
4.2. CT des Herzens	21
4.2.1. Patientenvorbereitung	21
4.2.2. Geräte.....	21
4.2.3. Durchführung der CT des Herzens und Bildaquirierung	21
4.2.4. Rekonstruktion des Datensatzes	22
4.3. TAVI	23
4.4. Auswertung der CT-Datensätze an der Vitrea fX.....	23
4.4.1. Annulusmorphologie	23
4.4.1.1. Messung der Annulusweite	23
4.4.1.2. Bestimmung des Exzentrizitätsindex.....	26
4.4.2. Bestimmung der Kalklast.....	28
4.4.2.1. Visueller Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe	28
4.4.2.2. Agatston-Score	29
4.4.2.2.1. Ermittlung des Agatston-Scores der Taschen und des Annulus.....	29
4.5. Evaluation der PVL.....	30
4.6. Statistik	30
5. Ergebnisse	31
5.1. Patientencharakteristika	31
5.2. Gerätecharakteristika	31
5.3. Paravalvuläre Insuffizienzen	31
5.3.1. Statistische Auswertung.....	32
5.4. Kalklast.....	32

5.4.1. Visueller Kalzifizierungsgrad	32
5.4.1.1. Statistische Auswertung	33
5.4.2. Agatston-Score.....	34
5.4.2.1. Statistische Auswertung	35
5.5. Annulurmorphologie	37
5.5.1. Annulusweite.....	37
5.5.2. Exzentrizitätsindex	39
5.5.2.1. Statistische Auswertung	39
6. Diskussion.....	41
6.1. Klappenprothesentyp	41
6.2. Visueller Kalzifizierungsgrad	42
6.3. Agatston-Score.....	44
6.4. Exzentrizität und Exzentrizitätsindex.....	46
6.5. Limitationen.....	48
6.6. Ausblick.....	49
Literaturverzeichnis.....	50
Lebenslauf.....	56
Danksagung.....	57
Eidesstattliche Versicherung.....	58

Zusammenfassung

Die Aortenstenose ist mit einer Prävalenz von 2% bei über 65jährigen Patienten das häufigste Klappenvitium. Sobald sich die typischen Symptome wie Dyspnoe, Angina Pectoris oder Synkopen zeigen, steigt das Risiko des plötzlichen Herztodes dramatisch und eine umgehende Therapie sollte angestrebt werden. Der aktuelle Goldstandard ist der konventionelle AKE. Diese Therapiemöglichkeit schließt jedoch Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten zur Hochrisikogruppe gehören aus. Die TAVI bietet für diese Patienten eine gute Alternative.

Zu den häufigsten Komplikationen der TAVI zählen die PVL, die aufgrund ihrer eventuell schwerwiegenden klinischen Folgen die „Achillesferse“ der TAVI darstellen. Durch die präinterventionell durchgeführte CT ergibt sich die Möglichkeit die Morphologie der Aortenklappe darzustellen. Insbesondere Kalklast und Veränderungen der Annuluskonfiguration geben Hinweise auf mögliche PVL nach TAVI.

Wir untersuchten die präinterventionellen kontrastmittelverstärkten CT-Datensätze von 120 Patienten (52,5% männlich, 47,5% weiblich). Aquiriert wurden die Datensätze am „Aquilion ONE“ von Toshiba (69,2%) und dem „SOMATOM Definition Flash“ von Siemens (30,8%). Bestimmt wurden der Visuelle Kalzifizierungsgrad von Taschen und Annulus sowie der Agatston-Score von Taschen und Annulus. In 50 dieser Datensätze wurde in jeweils 20 Phasen zudem der Annulus vermessen und daraus der mittlere Exzentrizitätsindex (AASR), der maximale AASR (AASRmax), der minimale AASR (AASRmin) sowie die Differenz aus maximalem und minimalem AASR (Diff AASRmax/AASRmin) bestimmt. Diese Parameter wurden mit postinterventionellen PVL (PVL \geq Grad 1) korreliert. Als Klappenprothesen wurden CoreValve® (63,3%) und Edwards SAPIEN XT (36,7%) verwendet.

Es zeigte sich eine schwache, jedoch signifikante Korrelation von Visuellem Kalzifizierungsgrad des Annulus mit den Graden der PVL ($r= 0,199$ und $p= 0,029$). In Bezug auf den Visuellen Kalzifizierungsgrad der Taschen und den Agatston-Score von Taschen und Annulus konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen AASR, maximaler AASR sowie der Differenz aus maximaler AASR und minimaler AASR und dem Auftreten von PVL (PVL \geq Grad 1) gezeigt werden.

Der Visuelle Kalzifizierungsgrad des Annulus zeigt sich somit als leicht zu erhebender Parameter und guter Indikator für signifikante PVL nach TAVI.

Abstract

Aortic stenosis is the most prevalent of all valvular heart diseases with a prevalence of 2% in patients above 65 years. As soon as there are typical symptoms like dyspnea, angina pectoris or syncope, the risk of sudden heart failure raises dramatically. A subsequent therapy should be considered. Open aortic valve surgery is considered the gold standard. For patients with comorbidities and high perioperative risks TAVI is an acceptable alternative.

The more frequent post-intervention complications are paravalvular leakages which are considered the „achilles heel“ of TAVI. By using pre-intervention cardiac CT the morphology of the aortic valve can be visualized. Especially the degree of valve calcification and the annular configuration are predictors for post-intervention paravalvular leakage.

120 pre-intervention contrast-enhanced CT data sets were analysed (52,5% male, 47,5% female). Data sets were acquired by „Aquilion ONE“, Toshiba (69,2%) and „SOMATOM Definition Flash“, Siemens (30,8%) computed tomographic scanners. We assessed the visual degree of calcification and the agatston score of aortic leaflets and annulus. Additionally, we analysed the aortic annulus by evaluating the average AASR, maximum AASR (AASRmax), minimum AASR (AASRmin) and the difference between maximum AASR and minimum AASR (DiffAASRmax/AASRmin) in 50 patients. These parameters were correlated to post-intervention PVL (PVL \geq degree 1). We used CoreValve® (63,3%) and Edwards SAPIEN XT (36,7%) as aortic valve prostheses.

The visual degree of calcification of the aortic annulus correlated weakly, yet significantly with post-intervention PVL ($r= 0,199$, $p= 0,029$). Concerning the visual degree of calcification of aortic leaflets and the agatston score of aortic leaflets and annulus there was no significant correlation. In addition there was no significant correlation in AASR, maximum AASR and difference between maximum AASR and minimum AASRR and post-intervention PVL (PVL \geq degree 1).

The visual degree of calcification of the aortic annulus is easy to evaluate and a reliable parameter for significant post-intervention PVL.

1. Abkürzungsverzeichnis

AASR	„Aortic Annulus Sphericity Ratio“- Exzentrizitätsindex
AIDR	Adaptive-Iterative-Dosisreduktion
AKE	Aortenklappenersatz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
BMI	Body Mass Index
CABG	„Coronary Artery Bypass Graft“
CT	Computertomographie
Diff	Differenz
D_L	Längster Diameter
DLZ	„Device Landing Zone“
D_S	Kürzester Diameter
EF	Ejektionsfraktion
FBP	„Filtered Back-Projection“
HU	„Hounsfield Unit“
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCC	„Left-Coronary Cusp“
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
NCC	„Non-Coronary Cusp“
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PVL	„Paravalvular leakage“- Paravalvuläre Insuffizienzen
RCC	„Right-Coronary Cusp“
ROI	„Region Of Interest“
TAVI	„Transcatheter Aortic Valve Implantation“- Kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie

2. Einleitung

2.1. Die Aortenstenose

2.1.1. Definition

Die Aortenstenose beschreibt eine Verengung des linken Ausflusstraktes und kann je nach Lokalisation der Pathologie eingeteilt werden in subvalvulär, valvulär und supra-valvulär.

2.1.2. Epidemiologie

Im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“, einer großen prospektiven populationsbasierten Studie aus den USA, wurde eine Prävalenz der Aortenstenose von 2% bei Patienten über 65 Jahren festgestellt. Die Prävalenz der Aortenklappensklerose ohne Stenose, welche einer Stenosierung voraus geht, liegt sogar bei 26%. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Aortenstenose sowie der Aortenklappensklerose mit steigendem Alter zunimmt (Stewart et al., 1997).

2.1.3. Ursachen

Die folgenden drei Ursachen sind die häufigsten Verursacher der Aortenstenose im Alter.

Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt, ist die zunehmende Verkalkung der Aortenklappentaschen der häufigste Grund einer Stenosierung der Aortenklappe. Als Entstehungsursache dieser Aortenklappensklerosierung kann das Modell der Entstehung der Atherosklerose von Arterien herangezogen werden. Dabei geht man von einem aktiven Prozess mit Lipidakkumulation, Entzündung und daraus resultierender Kalzifizierung des Gewebes aus (Otto et al., 1994). Risikofaktoren, welche eine Kalzifizierung begünstigen sind Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie und Diabetes Mellitus (Stewart et al., 1997).

Bikuspidale Aortenklappen stellen die zweithäufigste Ursache der Aortenstenose im Alter dar (Dare et al., 1993).

Eine weitere Ursache der Aortenstenose ist die Folge einer rheumatischen Erkrankung, wie zum Beispiel nach Rheumatischem Fieber. Diese ist in der heutigen Zeit jedoch zunehmend seltener geworden.

2.1.4. Pathophysiologie

Bei zunehmender Sklerosierung der Taschen kommt es zu einer progredienten Verringerung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) durch den Verlust der Beweglichkeit des ursprünglich zarten Taschengewebes. Durch die verminderte AÖF kann weniger Blut aus dem linken Ventrikel (LV) ausgeworfen werden. Als Kompensationsmechanismus kommt es zur konzentrischen Hypertrophie des LV. Diese führt nicht nur zu einem aufrechterhalten der Ejektionsfraktion (EF) sondern auch zu einer negativen Beeinflussung der Durchblutung des Myokards durch den koronaren Blutfluss sowie zur diastolischen Relaxationsstörung und ist dadurch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Carabello and Paulus, 2009) (Abbildung 1).

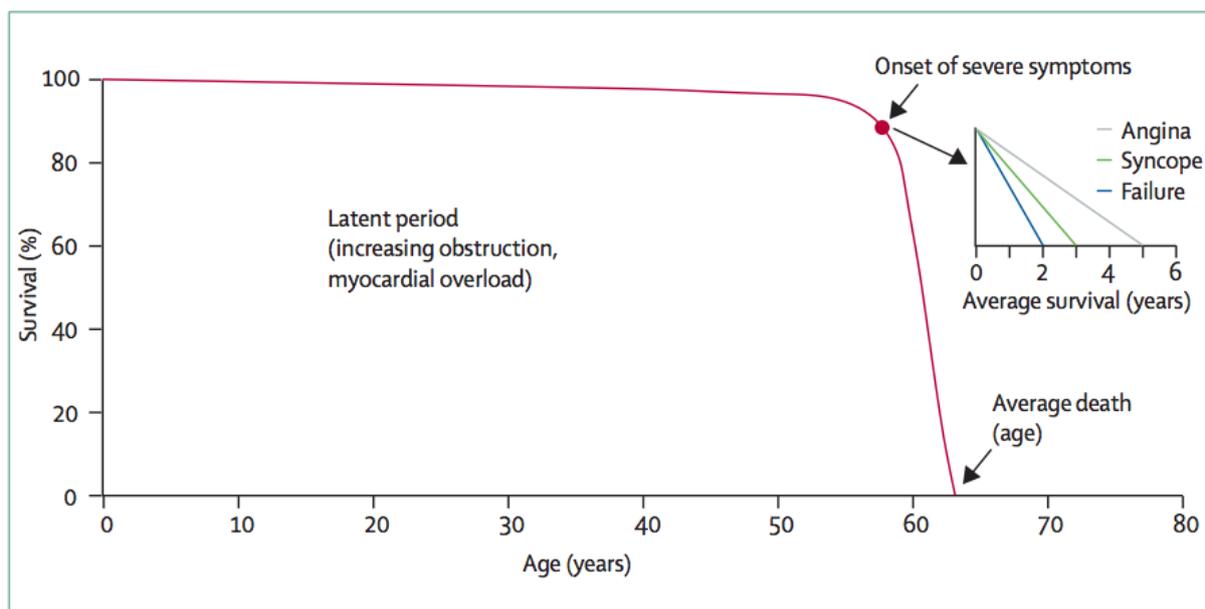


Abbildung 1: Überlebenszeit von Patienten mit Aortenstenose

Nach einer längeren asymptomatischen Phase sinkt die Überlebenszeit mit dem Auftreten von Symptomen drastisch. Mit freundlicher Genehmigung von Carabello und Paulus, 2009 übernommen.

2.1.5. Symptome

Zu den typischen Symptomen, welche Patienten mit Aortenstenose zeigen können, gehören Dyspnoe, Angina Pectoris sowie Synkopen. Diese entwickeln sich oft erst nach langer Latenzzeit und verändern die Mortalität drastisch, so dass bei Symptombeginn eine mittlere Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren besteht und das Risiko des plötzlichen Herztodes dramatisch steigt (Carabello and Paulus, 2009). Asymptomatische Verläufe sind ebenfalls vorhanden. So können Patienten mit hochgradiger Aortenstenose sich asymptomatisch zeigen, wohingegen Patienten mit geringgradiger Aortenstenose schon über Dyspnoe klagen.

2.1.6. Einteilung nach Schweregraden

Die Aortenstenose wird anhand von AÖF, dem mittleren Druckgradienten sowie des Jet (der Flussgeschwindigkeit) wie folgt in drei Schweregrade unterteilt.

Leichtgradig: AÖF $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ bis 2 cm^2 , $< 25 \text{ mmHg}$, $< 3 \text{ m/s}$

Mittelgradig: AÖF $\geq 1,0 \text{ cm}^2$ bis $1,5 \text{ cm}^2$, $25\text{-}40 \text{ mmHg}$, $3\text{-}4 \text{ m/s}$

Hochgradig: AÖF $< 1,0 \text{ cm}^2$, $> 40 \text{ mmHg}$, $> 4 \text{ m/s}$

2.1.7. Diagnostik

Bei Verdacht auf Aortenstenose wird in der Regel eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt. Diese beinhaltet neben der ausführlichen Anamnese mit Schwerpunkt auf kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten eine körperliche Untersuchung sowie apparative Diagnostik mit Echokardiographie und eventuell eines Herzkatheters.

Bei der körperlichen Untersuchung gehört zu den typischen Auskultationsbefunden des Herzens ein crescendo-decrescendo Systolikum mit Punctum Maximum im zweiten Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden. Die Lautstärke des Herzgeräusches korreliert nicht mit dem Schweregrad der Stenose. Die Pulsqualität der Karotiden beschreibt sich als „parvus et tardus“ und es lässt sich eventuell ein kräftiger Herzspitzenstoß palpieren.

Die Echokardiographie als transösophageale (TEE) oder die weniger invasive transthorakale Echokardiographie (TTE) gilt als Goldstandard zur Evaluation der Aortenklappe (Klasse I, Evidenzlevel B). In der Untersuchung können neben LV-Funktion mit Berechnung der EF auch das Hypertrophie-Ausmaß durch die Bestimmung der Wanddicke des linken Ventrikels, die Sklerosierung der Aortenklappe sowie der transvalvuläre Druckgradient und die AÖF erhoben werden (Klasse I, Evidenzlevel B). Sie eignet sich ebenfalls als Verlaufskontrolle in Patienten mit bereits diagnostizierter Aortenstenose (Klasse I, Evidenzlevel B) (Bonow et al., 2008).

Der Herzkatheter stellt eine weitere mögliche Untersuchung im Rahmen der Evaluation der Aortenstenose dar. Die Indikation zur Durchführung der invasiven Koronarangiographie mittels Herzkatheter sollte jedoch aufgrund ihrer Invasivität und dem damit verbundenen Komplikationsrisiko streng gestellt werden. Indikationen der Klasse I sind ein erhöhtes KHK-Risiko (Evidenzlevel B) zur Darstellung und eventuellen Sanierung von Koronarstenosen sowie eine Diskrepanz der klinischen Symptomatik und der echokardiographisch erhobenen Befunde (Evidenzlevel C) zur invasiven

hämodynamischen Messung durch retrograde Katheterisierung der Aortenklappe (Bonow et al., 2008).

2.1.8. Therapiemöglichkeiten

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der Aortenstenose sind deutlich begrenzt.

Die Wirkung von Statinen wurde in drei großen randomisierten Studien (ASTRONOMER, SEAS, SALTIRE) in Bezug auf eine mögliche Verzögerung der Progression der Sklerosierung der Aortenklappentaschen und einer damit verbundenen fortschreitenden Stenosierung der Aortenklappe untersucht. Diese Theorie wurde jedoch in allen drei Studien widerlegt (Chan et al., 2010; Cowell et al., 2005; Rossebo et al., 2008). Eine Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-I-Inhibitoren wird diskutiert (Ngo et al., 2012).

Somit bleibt als einzige Therapiemöglichkeit eine Sanierung durch Ersatz der stenosierten Aortenklappe.

Indikationen zum Klappenersatz sind laut aktuellen Leitlinien (Bonow et al., 2008):

- Symptomatische, hochgradige Aortenstenose (Klasse I, Evidenzlevel B)
- Hochgradige Aortenstenose und geplante „Coronary Artery Bypass Graft“ Operation (CABG) oder Eingriff an Aorta oder anderen Herzklappen (Klasse I, Evidenzlevel C)
- Hochgradige Aortenstenose und reduzierte EF unter 50% (Klasse I, Evidenzlevel C)
- Mittelgradige Aortenstenose und geplanter CABG, Eingriff an Aorta oder anderen Herzklappen (Klasse IIa, Evidenzlevel B)
- Asymptomatische, hochgradige Aortenstenose und belastungsinduzierte Symptome (z.B. Hypotonie) (Klasse IIb, Evidenzlevel C)
- Asymptomatische, schnell progrediente hochgradige Aortenstenose (Klasse IIb, Evidenzlevel C)
- Schnell-progrediente leichte Aortenstenose und geplanter CABG, Eingriff an Aorta oder anderen Herzklappen (Klasse IIb, Evidenzlevel C)
- Asymptomatische, extrem hochgradige Aortenstenose mit AÖF $<0,6 \text{ cm}^2$, $>60 \text{ mmHg}$, $>5 \text{ m/s}$ (Klasse IIb, Evidenzlevel C)

Heutzutage gibt es zwei etablierte Verfahren zur Therapie der Aortenstenose:

Zum einen den konventionellen Aortenklappenersatz, zum anderen die Implantation einer Aortenklappenprothese mittels Katheter („Transcatheter Aortic Valve Implantation“ (TAVI)). Beide Verfahren werden im Folgenden ausführlicher beschrieben.

2.2. Therapieverfahren

2.2.1. Konventioneller Aortenklappenersatz – Der Goldstandard

Zwei wichtige Ereignisse leiteten die rasante Entwicklung der Kardiochirurgie ein: Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine durch John Gibbon im Jahre 1953 sowie die Entdeckung des Heparins durch Jay McLean 1916. Somit war die Möglichkeit der Operation am offenen Herzen gegeben.

Den ersten Schritt wagte Charles Hufnagel (1917-1989), der 1952 an der Georgetown University die erste künstliche Herzklappe in die Aorta descendens bei Aorteninsuffizienz implantierte. 1960 folgte Dwight E. Harken (1910-1993) und führte die erste orthotope Implantation einer künstlichen Aortenklappe durch. Seitdem wurden über 70 verschiedene Aortenklappenprothesen entwickelt (Gott et al., 2003).

Bei dem heutigen konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) wird nach medianer Sternotomie oder Mini-Sternotomie sowie Anschluss eines Kardiopulmonalen Bypasses mittels Herz-Lungen-Maschine die verkalkte, stenosierte Aortenklappe exzidiert und orthotop eine biologische oder eine mechanische Prothese eingenäht (Walther et al., 2013). Zu den häufigsten Komplikationen dieses Verfahrens gehören Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) und Blutungen.

Dieser aktuelle Goldstandard ist eine etablierte, sichere und effektive Prozedur mit einer Mortalitätsrate von 3% (Gummert et al., 2011). Der Nutzen in Bezug auf Symptomverbesserung und des Überlebens ist gut belegt (Bonow et al., 2008). Es gibt jedoch eine Gruppe von Patienten mit aufgrund von Komorbiditäten deutlich erhöhtem Operationsrisiko. Bei diesen Hochrisikopatienten wird aufgrund dessen in 30-50% der Fälle auf eine chirurgische Therapie verzichtet (Iung et al., 2005; Pellikka et al., 2005).

2.2.2. Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Sie ist ein Verfahren, in dem eine in ein Stentgerüst eingebrachte Klappe mittels Katheter orthotop eingesetzt wird. Es handelt sich dabei um eine Implantation mit in situ Belassen der ursprünglichen Klappe, wohin gegen beim konventionellen

chirurgischen AKE die ursprüngliche Klappe reseziert wird und, wie im Kapitel zuvor beschrieben, durch eine Klappenprothese ersetzt wird.

2.2.2.1. Geschichte

Die TAVI erfuhr in den letzten beiden Jahrzehnten eine rasante Entwicklung. Nach der Entwicklung der ersten Prothese im Jahre 1989 und tierexperimentellen Versuchen in den darauffolgenden Jahren (Andersen et al., 1992), kam 2002 ihr großer Durchbruch. Hier wurde durch den Franzosen Dr. Alain Cribier (geb. 1945) die erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation an einem Menschen erfolgreich durchgeführt. Bei dem Patienten handelte es sich um einen 57-jährigen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und hämodynamischer Instabilität, der aufgrund von Komorbiditäten und dem nicht-vertretbaren hohen Operationsrisiko von mehreren chirurgischen Teams zum konventionellen AKE abgelehnt worden war. Aufgrund der Gefäßsituation des Patienten, verursacht durch eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK), war nur ein Zugang über die Femoralvene mit anschließender transseptaler Punktion möglich. Die auf ein Stentgerüst montierte Klappe auf einem Katheter wurde im Anschluss antegrad in orthotoper Position durch Ballondilatation entfaltet. Ein viermonatiges Follow-Up zeigte eine hervorragend funktionierende Aortenklappenprothese. 17 Wochen nach TAVI verstarb der Patient an den Komplikationen einer durch die pAVK bedingten Beinamputation (Cribier et al., 2002). Seitdem wurden bis heute weltweit über 60.000 Patienten mittels TAVI behandelt (Stand Oktober 2013).

2.2.2.2. Prothesen

Seit 2007 sind drei Klappenprothesen mit CE-Kennzeichnung auf dem Markt.

Die CoreValve® von Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA) besteht aus einem kelchförmigen Nitinol-Stent mit eingenähten Taschen aus Schweineperikard (Abbildung 2). Diese Prothese entfaltet sich nach Freigabe selbst. Sie ist in den Größen 23 mm, 26 mm, 29 mm, 31 mm erhältlich und passend für Annulusweiten von 18-29 mm. (<http://www.corevalve.com>, Abrufdatum: 1. August, 2014)

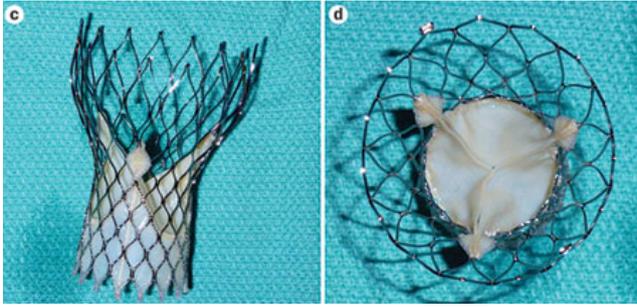


Abbildung 2: CoreValve®

Mit freundlicher Genehmigung von Rodes-Cabau übernommen.

Die „Edwards SAPIEN XT“ der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA) ist eine ballonexpandierbare Aortenklappenprothese bestehend aus einem Kobalt-Chrom-Stent mit eingenähten Taschen aus Rinderperikard (Abbildung 3). Sie ist in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm erhältlich und somit passend für Annulusweiten von 18-27 mm (<http://www.edwards.com>, Abrufdatum: 1. August 2014).

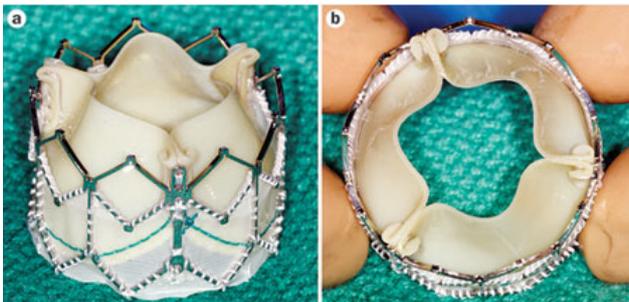


Abbildung 3: Edwards SAPIEN XT

Mit freundlicher Genehmigung von Rodes-Cabau übernommen.

Die jüngste Entwicklung der auf dem Markt erhältlichen Klappenprothesen ist die „Edwards SAPIEN 3“ der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien, USA). Sie ist eine Weiterentwicklung der „Edwards SAPIEN XT“ und besteht ebenfalls aus einem Kobalt-Chrom-Stent sowie Taschen aus Rinderperikard (Abbildung 4). Durch eine zusätzliche „äußere Einfassung“ sowie einer verbesserten Geometrie des Stentgerüsts, sollen laut Hersteller paravalvuläre Insuffizienzen minimiert werden und eine einfachere Positionierung ermöglicht werden. Wie ihr Vorgänger, ist sie in den Klappengrößen 23 mm, 26 mm und 29 mm erhältlich (<http://www.edwards.com>, Abrufdatum: 20. September 2014).



Abbildung 4: Edwards SAPIEN 3

Mit freundlicher Genehmigung von Binder et al. übernommen.

2.2.2.3. Durchführung

Die TAVI wird in Vollnarkose am beatmeten Patienten durchgeführt.

Als Zugangswege kommen die Femoralarterien und die Aa. subclaviae in Frage. Zudem besteht die Möglichkeit über eine Mini-Thorakotomie die Apex darzustellen und transapikal vorzugehen. Alternativ dazu kann ebenfalls über eine Mini-Thorakotomie die Aorta ascendens freigelegt werden und als Zugangsweg benutzt werden. Den häufigsten Zugang stellen aufgrund ihrer guten Erreichbarkeit und der somit am wenigsten invasiven Möglichkeit die Aa. femorales dar (Bauernschmitt et al., 2009).

Nach Punktion des entsprechenden Gefäßes wird eine ausreichend große Schleuse eingebracht. Über diesen Zugang kann nun ein Katheter retrograd bis zum linken Ventrikel vorgeschoben werden. Unter ventrikulärer Hochfrequenzstimulation über eine zuvor eingebrachte passagere Schrittmacherelektrode wird im Anschluss eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Eine Implantation der auf einen Katheter montierten Prothese ist nun möglich. Dabei wird mittels Kontrastmittelapplikation unter röntgenologischer Durchleuchtung die richtige Positionierung gefunden. Je nach Prothesentyp entfaltet sie sich nach Freigabe selbst (CoreValve®) oder muss mittels Ballondilatation entfaltet werden (Edwards SAPIEN) (Bauernschmitt et al, 2009). Durch anschließende Kontrollangiographie der Aortenwurzel kann der Sitz und die Funktion der Prothese direkt überprüft werden.

2.2.2.4. Komplikationen

Zu den häufigen Komplikationen der TAVI gehören periphere Gefäßkomplikationen wie Aneurysma spurium oder Dissektion, Erregungsleitungsstörungen, neurologische Komplikationen (TIA, Apoplex) und Koronarischämie durch intraprozedurale Verlegung der Koronarostien durch die Prothese (Bauernschmitt et al., 2009). Eine der häufigsten

Komplikationen sind jedoch paravalvuläre Insuffizienzen, auf welche in späteren Kapiteln ausführlich eingegangen wird.

2.2.2.5. Outcome

Die Überlegenheit der TAVI gegenüber einer konservativen Therapie bei inoperablen Patienten konnte in der PARTNER-Studie (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) belegt werden. In dieser von Edwards Lifesciences geförderten Studie und somit ausschließlich unter Verwendung der Edwards SAPIEN XT Klappenprothese handelte es sich um die erste randomisierte kontrollierte Studie zur TAVI. Die zwei Kohorten konnten nicht nur eine Überlegenheit der TAVI zur konservativen Therapie bei inoperablen Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenstenose zeigen (Kohorte B), sondern auch eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI zum konventionellen AKE bei Patienten mit ebenfalls symptomatischer hochgradiger Aortenstenose und einem hohen Operationsrisiko (Kohorte A) (Leon et al., 2010). Zum aktuellen Zeitpunkt (September 2014) befinden sich zwei große randomisierte kontrollierte Studien in der Rekrutierungsphase: Die Nachfolgestudie von Edwards Lifesciences, PARTNER-II, sowie SURTAVI (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation), gefördert durch Medtronic Cardiovascular unter ausschließlicher Verwendung der CoreValve® Klappenprothese. Beide Studien vergleichen die TAVI mit dem konventionellen AKE bei Patienten mit symptomatischen hochgradigen Aortenstenosen und mittlerem Operationsrisiko (<http://www.clinicaltrials.gov>, Abrufdatum: 9. September 2014).

2.2.2.6. Paravalvuläre Insuffizienzen

Als paravalvuläre Insuffizienzen (engl. paravalvular leakage, PVL) bezeichnet man Undichtigkeiten zwischen der implantierten Aortenklappenprothese und dem nativen Aortenannulus. Diese sind mit einer Häufigkeit von bis zu 70% postprozedural (Detaint et al., 2009; Grube et al., 2008; Sherif et al., 2010; Webb et al., 2009) eine ernstzunehmende Herausforderung. Etwas mehr als die Hälfte der PVL sind jedoch als geringgradig einzustufen (Detaint et al., 2009; Sherif et al., 2010) und klinisch akzeptabel, da sie keinen Einfluss auf das Kurz- oder Langzeit-Outcome des Patienten haben (Rallidis et al., 1999). Bezüglich höhergradiger PVL (Grad ≥ 2) konnte eine große

Studie mit 663 Patienten zeigen, dass das 30 Tages- bis 1-Jahres-Outcome maßgeblich beeinflusst wird (Tamburino et al., 2011).

Festgestellt werden PVL entweder bereits intraprozedural durch Angiographie der Aortenwurzel oder postprozedural mittels TTE oder auch TEE. Zur Einteilung der Schweregrade gibt es zwar seit 2009 eine Leitlinie der „American Society of Echocardiography“ (ASE), diese gilt jedoch nur für die Echokardiographie. Aufgrund einer noch fehlenden Standardisierung der Erhebung von PVL nach TAVI finden sich somit in der aktuellen Literatur verschiedene Methoden und damit verknüpft verschiedene Einteilungsgrade der PVL, was einen Vergleich der Studien erschwert (siehe DISKUSSION).

Ursachen der PVL können zum einen eine zu klein gewählte Klappenprothesengröße (Buzzatti et al., 2013; Detaint et al., 2009; Schultz et al., 2011) oder auch eine falsche Positionierung der Klappenprothese (Block, 2010) sein. Welchen Einfluss das Maß der Kalzifizierung von Taschen und Annulus sowie eine auffällige Annulurmorphologie auf die Entstehung der PVL haben ist die Fragestellung der vorliegenden Arbeit und wird in den entsprechenden Kapiteln ausführlich beschrieben und diskutiert.

Pathophysiologisch führen PVL zu einer chronischen Volumenbelastung und einer exzentrischen Hypertrophie des LV. Die daraus resultierende Dilatation führt zur Herzinsuffizienz.

Für höhergradige, klinisch relevante PVL bestehen folgende Therapiemöglichkeiten: Zum einen kann noch intraprozedural durch eine nachträgliche Ballondilatation der bereits implantierten Klappenprothese die maximale Entfaltung unterstützt und somit PVL reduziert oder sogar verhindert werden (Holmes et al., 2012). Dies birgt jedoch das Risiko von cerebrovaskulären Ereignissen, da sich durch das Manöver Kalkplaques lösen können (Nombela-Franco et al., 2012).

Zum anderen kann es gerade bei den selbst-expandierenden CoreValve® Klappenprothesen zu Fehlplatzierungen kommen, welche PVL begünstigen. Bei einer zu niedrig implantierten Klappenprothese besteht die Möglichkeit diese mittels „Snare-Manöver“ an die optimale Position zu ziehen und somit den PVL entgegenzuwirken (Majunke et al., 2010; Ussia et al., 2012; Vavuranakis et al., 2010). Als Komplikationen sind hier ebenfalls cerebrovaskuläre Ereignisse und Dissektionen der Aorta ascendens beschrieben (Genereux et al., 2013).

Falls sich keine der vorigen genannten Therapieoptionen als erfolgreich zeigt, bleibt als Ultima Ratio eine „Valve-in-Valve“ Implantation durch eine erneute TAVI (Gerckens et al., 2010) oder der Umstieg zum konventionellen AKE (Raffa et al., 2012).

2.2.2.7. Die Rolle der Computertomographie

Eine der Herausforderungen der TAVI ist die fehlende Sicht auf Aortenklappe und im speziellen auf den Aortenannulus intraprozedural. Somit ist eine präprozedurale Bildgebung mit genauer Darstellung der Morphologie der Aortenklappe unumgänglich. Durch ihre rasante Entwicklung in der kardialen Bildgebung, spielt die CT mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung mittlerweile eine zentrale Rolle in der präinterventionellen Planung und hat die zweidimensionale TEE weitestgehend abgelöst (Lehmkuhl et al., 2013a). Sie stellt durch dreidimensionale Rekonstruktionsmöglichkeiten eine hervorragende Untersuchungsmodalität dar, mit der die Komplexität der Aortenklappe optimal erfasst werden kann. Somit lassen sich die exakte Weite des in seiner Geometrie komplexen Annulus und der Abstand der Koronarostien zu diesem ausmessen. Des Weiteren kann die Kalklast der gesamten Aortenklappe erhoben werden. Sie unterstützt den Kardiologen in der Wahl der richtigen Klappenprothesengröße sowie des Prothesentyps und reduziert die Häufigkeit einiger periinterventionellen Komplikationen wie Klappenprothesendislokation aufgrund einer falsch gewählten Prothesengröße sowie Verlegung der Koronarostien (Van Mieghem et al., 2012).

Des Weiteren kann mittels CT-Angiographie der komplette arterielle Gefäßstatus beurteilt werden und somit der optimale Zugangsweg für die TAVI ausgewählt werden.

3. Ziel der Untersuchung

PVL sind aufgrund ihrer Häufigkeit und der eventuell schwerwiegenden klinischen Folgen die „Achillesferse“ der TAVI (Genereux et al., 2013). Durch die präinterventionell durchgeführte CT ergibt sich die Möglichkeit die Morphologie der Aortenklappe mit eventuellen Veränderungen darzustellen. Insbesondere Kalklast und Veränderungen der Annuluskonfiguration geben Hinweise auf mögliche PVL nach TAVI (Marwan et al., 2013).

In dieser Arbeit wird der Einfluss der Kalklast der Aortenklappe, durch Bestimmung des Visuellen Kalzifizierungsgrades und des Agatston-Scores von Taschen und Annulus sowie der Annulusexzentrität und ihre Dynamik im kompletten Herzzyklus auf PVL nach TAVI untersucht.

4. Patienten und Methodik

4.1. Patienten

Seit Einführung des Verfahrens der TAVI an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte im Jahre 2009 wurden 784 Klappen mittels TAVI implantiert (Stand 1. April 2014).

Alle TAVI-Patienten zeigten präinterventionell hochgradige Aortenstenosen und wurden vom Herz-Team aufgrund eines erhöhten EuroSCORES als Hochrisikopatient eingestuft. 211 dieser Patienten erhielten präinterventionell eine CT des Herzens, durchgeführt durch das Institut für Radiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Aus diesen 211 Datensätzen wurden 120 Datensätze zur retrospektiven Auswertung verwendet. Ausschlusskriterien zur Durchführung der CT-Untersuchung waren eine Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin über 2 mg/dl, eine Hyperthyreose, sowie logistische Probleme, die eine präinterventionelle CT-Untersuchung unmöglich machten. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden CT-Datensätze, die unvollständig waren, zu schlechte Bildqualität (visuell beurteilt anhand der Kontrastierung des LVOT) zeigten oder bereits vorhandene Klappenprothesen in Position der Aortenklappe aufwiesen.

4.2. CT des Herzens

4.2.1. Patientenvorbereitung

Nach ausführlicher Aufklärung und Einholen des Einverständnisses zur CT-Untersuchung wurde dem Patienten ein großlumiger Zugang in eine Kubitalvene gelegt. Bei Hinweisen auf eine Nierenfunktionsstörung erfolgte gegebenenfalls eine Vorwässerung mit 500 ml physiologischer NaCl-Lösung. Eine Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente (wie Beta-Blocker, Nitrate) erfolgte nicht.

4.2.2. Geräte

Die Untersuchungen wurden an einem von zwei Computertomographen durchgeführt: Dem „Aquilion ONE“ von Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan und dem „SOMATOM Definition Flash“ von Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland.

4.2.3. Durchführung der CT des Herzens und Bildaquirierung

Die Akquisition der CT-Datensätze erfolgte jeweils nach bolusförmiger intravenöser, körperrgewichtsadaptierter Kontrastmittelapplikation (Ultravist® 370, Bayer AG,

Leverkusen, Deutschland). Die Datenakquisition erfolgte in inspiratorischer Atemanhaltetechnik jeweils EKG-synchronisiert über einen oder mehrere konsekutive Herzzyklen ohne Röhrenstrommodulation.

Die Untersuchungen mit dem 320-Zeilen-Computertomographen („Aquilion ONE“) erfolgten in dynamischer Volumentechnik ohne Tischbewegung mit einer Kollimation von 320 x 0,5 mm (z-Achsenabdeckung 16 cm), einer Rotationszeit von 350 ms, einer Röhrenspannung von 80, 100 oder 120 kV und einem mittels spezieller Software (SureExposure, Toshiba) an die Körperstatur des Patienten automatisch angepassten Röhrenstrom.

Demgegenüber erfolgte die Datenakquisition mit dem Dual-Source-Computertomographen („SOMATOM Definition Flash“) in herkömmlicher Spiraltechnik mit retrospektivem EKG-Gating unter kontinuierlichem Tischvorschub mit einer Kollimation von 2 x 64 x 0,6 mm. Die Rotationszeit betrug 280 ms. Auch hier betrug die Röhrenspannung 80, 100, 120 oder 140 kV mit einer mittels spezieller Software (CareDose4D) an die Patientenanatomie automatisch angepassten Stromstärke.

4.2.4. Rekonstruktion des Datensatzes

Die Bildrekonstruktion erfolgte aus den Rohdaten der CT-Untersuchung. Da die Daten der kontinuierlichen Belichtung des gesamten R-R-Intervalls vorlagen, wurden 20 Phasen von 0% bis 95% des gesamten Herzzyklus in 5%-Schritten mit 1 mm Schichtdicke ohne Überlappung und einem Field-of-View von 220x220 mm rekonstruiert. Die Rekonstruktionen mittels iterativer Rekonstruktion (AIDR, Toshiba bzw. SAFIRE, Siemens) erfolgten in einem Standardweichteilkernel (FC12 bzw. B35f).

Die rekonstruierten Datensätze wurden in das zentrale digitale Bildarchiv der Charité-Universitätsmedizin Berlin, sowie an eine spezielle 3D-Workstation Vitrea fX (Version 6.3, Vital Images, Minnesota, USA) zur weiteren Nachbearbeitung und Auswertung gesendet.

4.3. TAVI

Die TAVI wurde an allen 120 Patienten mittels transfemoralem (n= 116) oder transapikalem (n= 4) Zugangsweg, wie in Kapitel 2.2.2.3. beschrieben, 32 ± 64 Tage nach der CT des Herzens durchgeführt. Als Klappenprothesen kamen Edwards SAPIEN und CoreValve® zur Verwendung.

4.4. Auswertung der CT-Datensätze an der Vitrea fx

4.4.1. Annulismorphologie

4.4.1.1. Messung der Annulusweite

Zur Messung der Annulusweite wurden insgesamt 20 Phasen von 0% bis 95% des Herzzyklus aufgeladen. Zur Auswertung wurde das Protokoll „Generic-CT, 3-D-Analysis“ verwendet.

Die Methodik zur Messung der Annulusweite wurde nach Lehmkuhl et al. (Lehmkuhl et al., 2013b) durchgeführt.

Begonnen wurde mit der 0% Phase. Nach Optimierung der Fensterung wurde die Aortenklappe durch doppelte Angulierung so eingestellt, dass man eine Sicht auf die Aortenklappe, einen Zwei-Kammer sowie einen Drei-Kammer-Blick erhielt (Abbildung 5). Die Auswertungen fanden an der Ansicht auf die Aortenklappe statt.

Der Annulus stellte sich wie folgt ein: Durch einen Klick mittels Cursor in die Mitte der Aortenklappentaschen wurde das Zentrum gesetzt (Abbildung 6, A). Nach Justierung des Fadenkreuzes im Zwei-Kammer- und Drei-Kammer-Blick (Abbildung 6, B und C) wechselte man in der doppelt-angulierten Einstellung auf die Schicht, in der sich der Annulus befand (Abbildung 6, D).

Hier wurde auf Höhe der Ansatzstellen der Taschen (NCC, LCC, RCC) die Weite des Annulus gemessen (Abbildung 7). Somit entstanden drei Messungen pro Phase. Diese Messungen wurden in jeder der 20 Phasen durchgeführt.

Aufgrund der Bewegung des Herzens während des gesamten Herzzyklus, wurde in jeder Phase der Annulus durch Feinjustierung der Angulierung neu eingestellt. Kalkplaques oder andere Strukturen dienten an dieser Stelle als Orientierungspunkte, sodass die Messungen in allen Phasen auf der gleichen Höhe des Annulus stattfanden.



Abbildung 5: Arbeitsoberfläche der Vitrea fx im Protokoll „Generic-CT, 3D-Analysis“

Im Uhrzeigersinn, links oben beginnend: Drei-Kammer-Blick, Zwei-Kammer-Blick, doppelt-angulierte Sicht auf die Aortenklappe, 3D-Darstellung des Datensatzes.

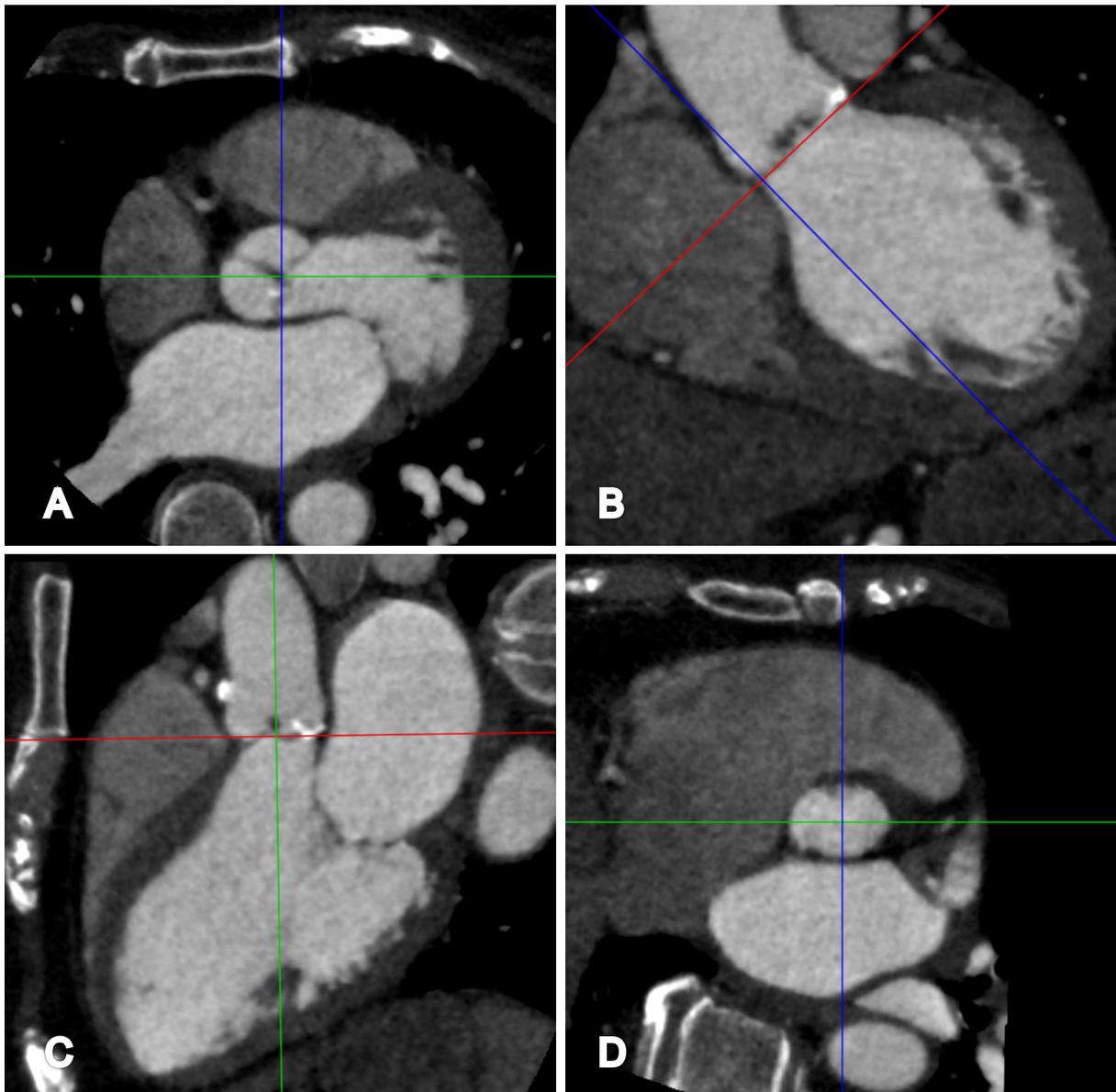


Abbildung 6: Einstellung des Annulus

In der axialen Ansicht wird die Höhe der Aortenklappe durch Klicken auf die Taschen markiert (A). Im Zwei-Kammer-Blick (B) sowie im Drei-Kammer-Blick (C) wird das Fadenkreuz auf Höhe der Ansatzstellen der Taschen so eingestellt, dass die beiden sich gegenüberliegenden Ansatzstellen auf der roten Linie liegen. Aus diesen Einstellungen ergibt sich eine doppelt-angulierte Ansicht auf der Höhe des Annulus (D).

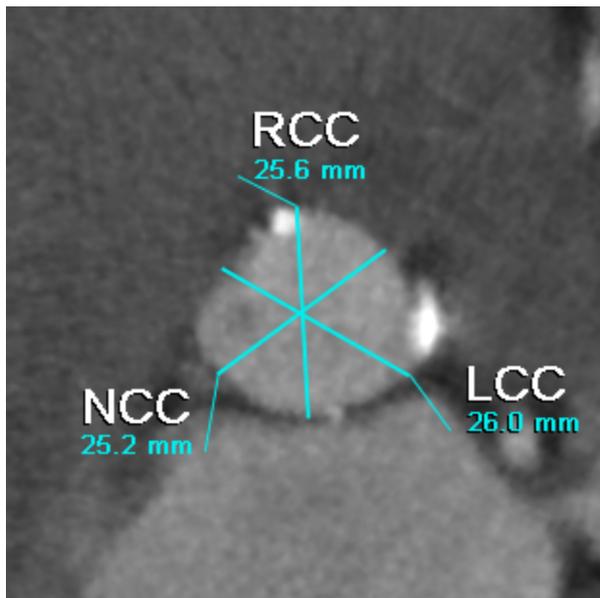


Abbildung 7: Messung der Annulusweite

Zur Messung der Annulusweite werden drei Messungen (blaue Linien) an den jeweiligen Ansatzstellen der Taschen durchgeführt (NCC, LCC, RCC). **NCC**= Non-Coronary Cusp, **LCC**= Left-Coronary Cusp, **RCC**= Right-Coronary Cusp.

4.4.1.2. Bestimmung des Exzentrizitätsindex

Der Exzentrizitätsindex („Aortic annulus sphericity ratio“, AASR) wurde ebenfalls nach Lehmkuhl et al. bestimmt und berechnete sich wie folgt:

$$\text{AASR} = D_L / D_S$$

Aus den drei gemessenen Diametern pro Phase wurden der längste (D_L) und der kürzeste Diameter (D_S) ausgewählt. Ein Quotient über 1, beschrieb dabei eine exzentrische Form des Annulus, je höher der Quotient, desto höher war die Abweichung von der Kreisform (Abbildung 8).

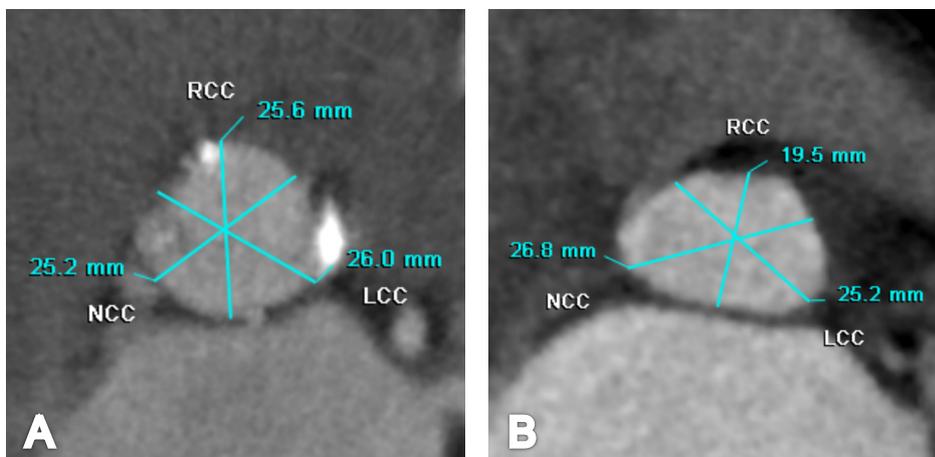


Abbildung 8: Beispiele für verschiedene Exzentrizitätsindizes

Dargestellt sind Annuli mit einer AASR von **1,03** (A) sowie einer AASR von **1,37** (B). Zur Berechnung wurden jeweils D_L und D_S bestimmt und aus ihnen der Quotient gebildet.

Diese Formel wurde auf alle Annulusweiten in allen Phasen angewendet, sodass sich 20 Exzentrizitätsindizes für die jeweiligen Annulus ergaben (Abbildung 9).

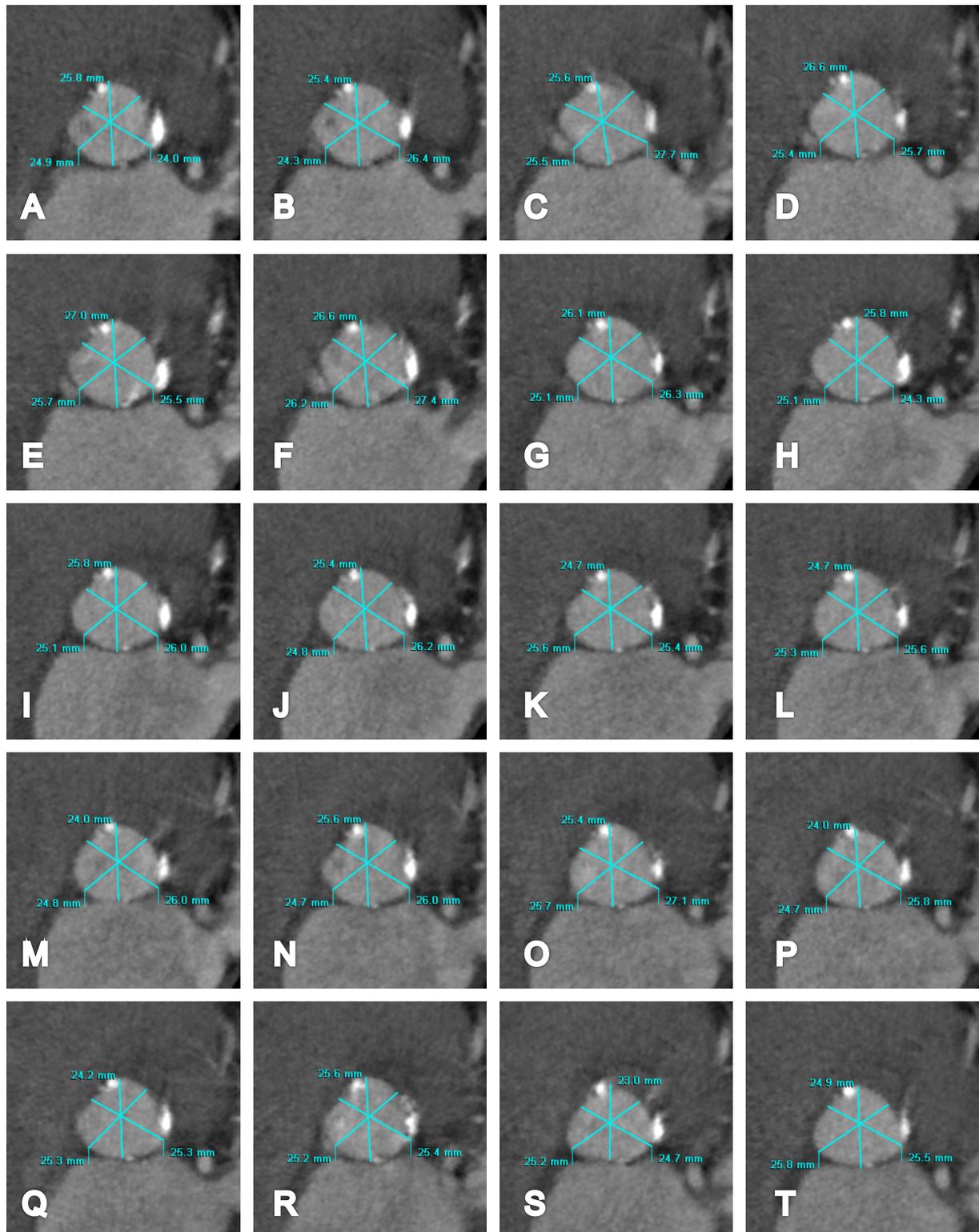


Abbildung 9: Messung der Annulusweiten über den gesamten Herzzyklus

Dargestellt sind alle 20 Phasen des Herzzyklus beginnend bei 0% bis 95% (A-T) mit den jeweils durchgeführten Messungen, orientiert an NCC, LCC und RCC. In jeder Phase wurde der Annulus neu anguliert, da sich seine Lage und Konfiguration während des Herzzyklus verändern. Bei der Orientierung helfen zum Beispiel Kalkplaques, wie in dieser Abbildung sehr schön zu erkennen ist.

4.4.2. Bestimmung der Kalklast

4.4.2.1. Visueller Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe

Die visuelle Bestimmung des Kalzifizierungsgrades wurde nach Marwan et al. (Marwan et al., 2013) in der doppelt-angulierten Aufsicht auf die Aortenklappe durchgeführt. Zur Auswertung wurde die 80% Phase verwendet. Die Einteilung erstreckte sich von Grad 0 bis Grad 3: Grad 0= keine sichtbaren Kalkplaques, Grad 1= einzelne Kalkplaques kleiner als 5 mm, Grad 2= Kalkplaques größer als 5 mm oder Kalkplaques an mindestens zwei Taschen, Grad 3= große Kalkplaques an allen drei Taschen (Abbildung 10).

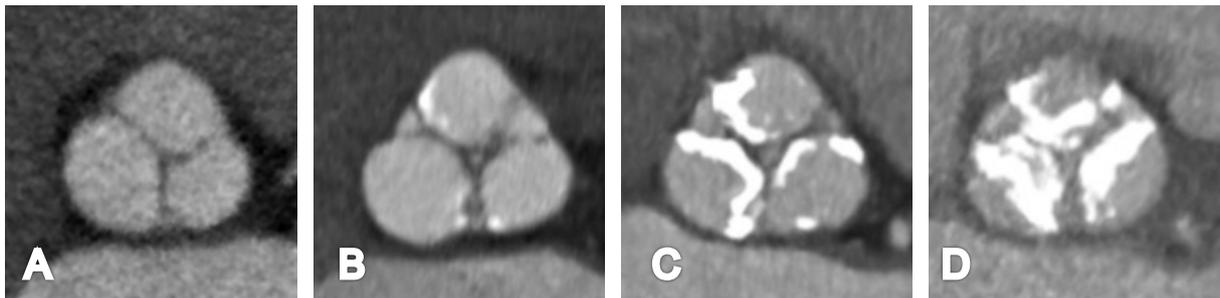


Abbildung 10: Visueller Kalzifizierungsgrad der Taschen

Grad 0: ohne sichtbare Kalkplaques (A), Grad 1: einzelne Kalkplaques kleiner als 5 mm (B), Grad 2: Kalkplaques größer als 5mm oder Kalkplaques an mindestens zwei Taschen (C), Grad 3: große Kalkplaques an allen drei Taschen (D).

Durch Wechseln der Schichten auf die Höhe des Annulus konnte im Anschluss analog der visuelle Kalzifizierungsgrad des Annulus ermittelt werden:

Grad 0= keine Kalkplaques, Grad 1= Kalkplaques kleiner als 5 mm oder eine Kalkplaque größer als 5 mm, Grad 2= zwei bis drei Kalkplaques über 5 mm, Grad 3= mehr als drei Kalkplaques über 5 mm (Abbildung 11).

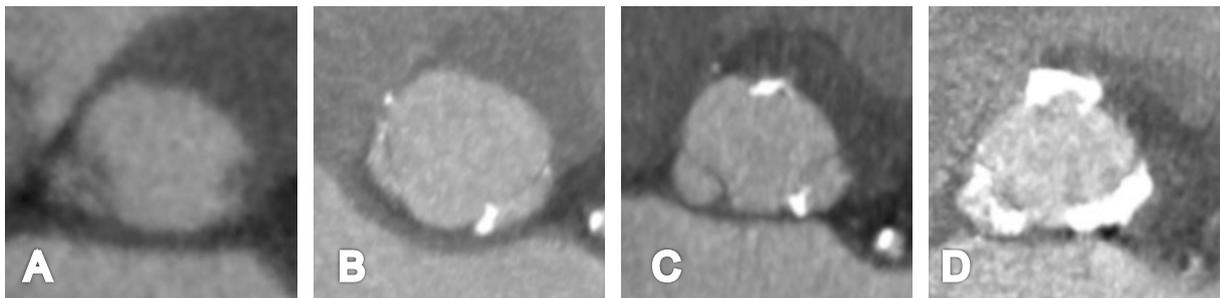


Abbildung 11: Visueller Kalzifizierungsgrad des Annulus

Grad 0: ohne sichtbare Kalkplaques (A), Grad 1: Kalkplaques < 5 mm oder eine Kalkplaque größer als 5 mm (B), Grad 2: zwei bis drei Kalkplaques > 5mm (C), Grad 3: mehr als drei Kalkplaques > 5 mm (D).

4.4.2.2. Agatston-Score

Der Agatston-Score ist ein einheitsloses Maß zur Quantifizierung von Kalzifizierungen in der Computertomographie. Agatston et al. veröffentlichten diesen Score 1990 zur Quantifizierung von Kalzifizierungen der Koronararterien und zur Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse (Agatston et al., 1990). Dieser Score kann ebenso auch auf die Aortenklappe mit Taschen und Annulus übertragen werden (Budoff et al., 2002). Der Agatston-Score berechnet sich aus der durch ROI markierten Fläche und der in ihr gemessenen HU. Diese werden je nach Wert einer der nachfolgenden HU-Score Kategorien zugeordnet.

1 = 130 – 199 HU

2 = 200 – 299 HU

3 = 300 – 399 HU

4 \geq 400 HU

Zur Ermittlung des Agatston-Scores wurde schichtweise das Produkt aus der Fläche der ROI in mm² und des HU-Scores Datensatzes gebildet.

Der Agatston-Score bezieht sich laut Definition auf native CT-Datensätze, die bei 100 kV Röhrenspannung aquiriert wurden.

4.4.2.2.1. Ermittlung des Agatston-Scores der Taschen und des Annulus

Die Erhebung des Agatston-Scores wurde in der 80% Phase durchgeführt. Diese musste zunächst im Protokoll zum „Cardiac: Ca Scoring CT – 2D VScore“ hochgeladen werden. Nach Optimierung der Fensterung wurden manuell im Bereich der Aortenklappe die hyperdensen hochkalzifizierten Plaques Schicht für Schicht mittels ROI eingegrenzt (Abbildung 12). Eine möglichst dunkle Fensterung unterstützte dabei die Abgrenzung der Kontrastmittel enthaltenden Umgebung von den hochkalzifizierten Plaques. Die Bestimmung des Agatston-Scores wurde sowohl an den Aortenklappen-Taschen als auch am Aortenklappen-Annulus getrennt voneinander durchgeführt.

Nachdem alle Schichten bearbeitet wurden, wurde automatisch der Agatston-Score ermittelt.

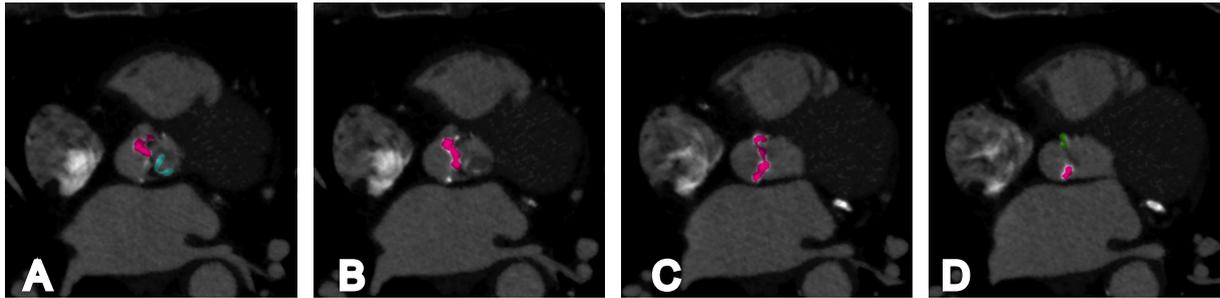


Abbildung 12: Bestimmung des Agatston-Scores an der Aortenklappe

Durch eine dunkle Fensterung werden die hochkalzifizierten Anteile der Taschen und des Annulus gut sichtbar. Diese werden zur Ermittlung des Agatston-Scores Schicht für Schicht manuell markiert (farbige Areale in A, B, C und D).

4.5. Evaluation der PVL

Kurz vor Entlassung des Patienten wurde mittels TTE die Klappenprothesenfunktion überprüft. Die Untersuchung erfolgte im Echo-Labor unserer Klinik und wurde durch verschiedene, erfahrene Untersucher durchgeführt. Die Evaluation der PVL orientierte sich an der Leitlinie der „American Society of Echocardiography“ (Zoghbi et al., 2009) zur Beurteilung von Klappenprothesen. Ausschlaggebend waren dabei die Form, die Lokalisation, die Breite sowie der zirkumferentielle Umfang des Regurgitationsjets. Eingeteilt wurde die PVL in vier Grade, Grad 0= keine PVL, Grad 1= leicht, Grad 2= mittel, Grad 3= schwer.

4.6. Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels kommerziell erhältlicher Statistiksoftware (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 22.0, Armonk, NY, USA, IBM Corp.). Patienten- und Gerätecharakteristika, sowie Agatston-Scores, Diameter von RCC, LCC und NCC und Exzentrizitätsindices wurden in Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Zur Berechnung der Korrelation der visuellen Kalzifizierungsgrade mit den Graden der PVL wurde ein Spearman-Test verwendet. Ein Chi-Quadrat-Test wurde verwendet um den Zusammenhang von Klappenprothesentyp und dem Grad der PVL zu untersuchen. Der Einfluss von AASR, maximalem AASR, Differenz maximaler AASR und minimaler AASR, sowie der Agatston-Score von Taschen und Annulus auf PVL (PVL-Grad ≥ 1) wurden mittels binomial logistischer Regressionsanalyse geprüft. Bei allen verwendeten Tests wurde ein P-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

5.1. Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der CT betrug $78,5 \pm 6,5$ Jahre. 52,5% der Patienten waren männlichen und 47,5% weiblichen Geschlechts. Alle Patienten zeigten hochgradige Aortenstenosen mit hohem Operationsrisiko.

5.2. Gerätecharakteristika

69,2% (n= 83) der CT-Untersuchungen wurden am „Aqilion ONE“, 30,8% (n= 37) am „Definition Flash“ durchgeführt.

Die jeweiligen Untersuchungen wurden körpergewichtsadaptiert mit unterschiedlicher Röhrenspannung durchgeführt, sodass vier Gruppen entstanden sind: 80 kV, 100 kV, 120 kV und 140 kV mit jeweils 35% (n= 42), 48,3% (n= 58), 14,2% (n= 17) und 2,5% (n= 3) der ausgewerteten Untersuchungen. Die applizierte Stromstärke war ebenfalls vom Körpergewicht abhängig. Am „Aqilion ONE“ lag der Mittelwert bei $473,4 \pm 202$ mA und am „Definition Flash“ bei $1072,9 \pm 253,4$ mA.

5.3. Paravalvuläre Insuffizienzen

Unter den 120 Patienten nach TAVI gab es in 36,7% (n= 44) der implantierten Klappen keine nachweisbaren PVL. Grad 1 zeigten 53,3% (n= 64), Grad 2 zeigten 7,5% (n= 9) und Grad 3 zeigten 2,5% (n= 3) der Patienten nach TAVI (Abbildung 13).

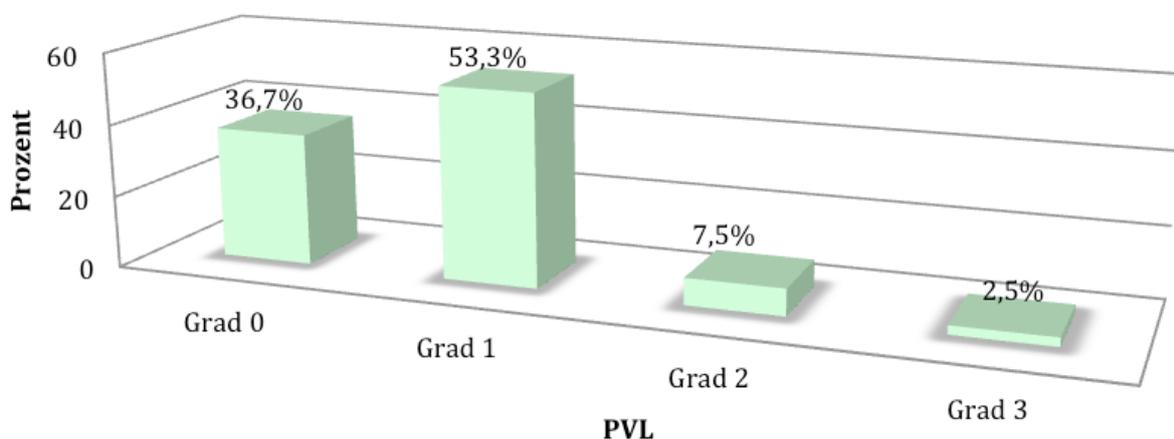


Abbildung 13: Häufigkeit der PVL-Grade in der Studienpopulation

Im Rahmen der TAVI wurden 63,3% (n= 76) CoreValve® sowie 36,7% (n=44) Edwards SAPIEN Klappenprothesen implantiert. Die Häufigkeit der PVL in Bezug auf den jeweiligen Klappenprothesentyp ist in der folgenden Abbildung (Abbildung 14) veranschaulicht.

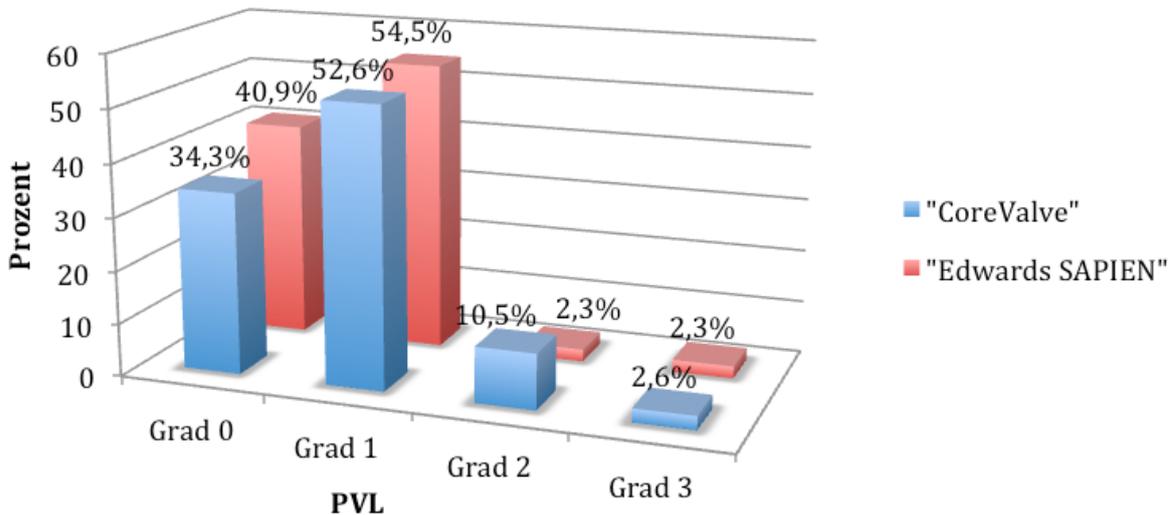


Abbildung 14: Häufigkeit der PVL-Grade in den Klappenprothesengruppen

5.3.1. Statistische Auswertung

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Klappenprothesentypen in Bezug auf den Grad der PVL nachgewiesen werden (p= 0,406).

5.4. Kalklast

5.4.1. Visueller Kalzifizierungsgrad

In der untersuchten Patientenpopulation zeigte sich folgende Verteilung des Visuellen Kalzifizierungsgrades der Taschen: Grad 0 trat nicht auf, Grad 1 zeigte sich bei 1,7% (n= 2), Grad 2 in 45% (n= 54) und Grad 3 in 53,3% (n= 64) der Patienten. Die Verteilung des Visuellen Kalzifizierungsgrades des Annulus sah wie folgt aus: Grad 0 zeigte sich in 46,7% (n= 56), Grad 1 in 32,5% (n= 39), Grad 2 in 17,5% (n= 21) und Grad 3 in 3,3% (n= 4) der Patienten (Abbildung 15).

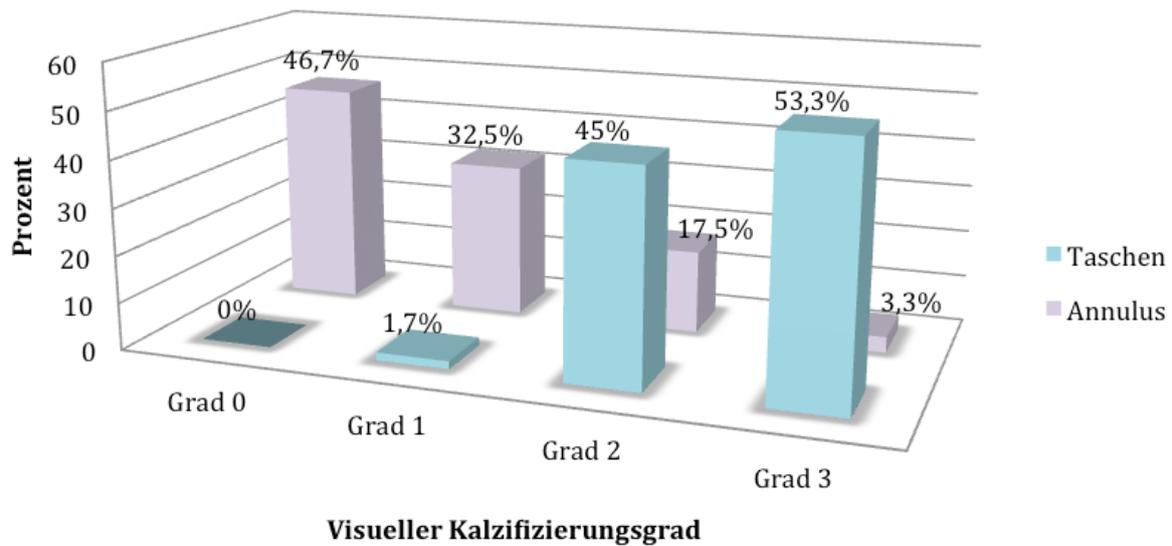


Abbildung 15: Häufigkeit des Visuellen Kalzifizierungsgrades der Taschen und des Annulus in der Studienpopulation

5.4.1.1. Statistische Auswertung

Die Korrelation nach Spearman zeigt keinen signifikanten Zusammenhang des Visuellen Kalzifizierungsgrades der Taschen und des Grades der PVL ($p=0,4$) (Abbildung 16).

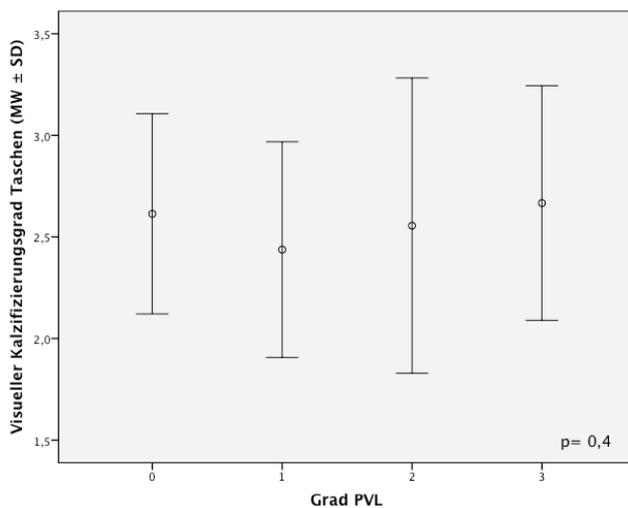


Abbildung 16: Korrelation von Visuellem Kalzifizierungsgrad der Taschen und Grad der PVL

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Es konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p=0,4$).

Im Hinblick auf den Annulus konnte eine schwache Korrelation von Visuellem Kalzifizierungsgrad und dem Grad der PVL nachgewiesen werden, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,199$ ($p=0,029$) (Abbildung 17).

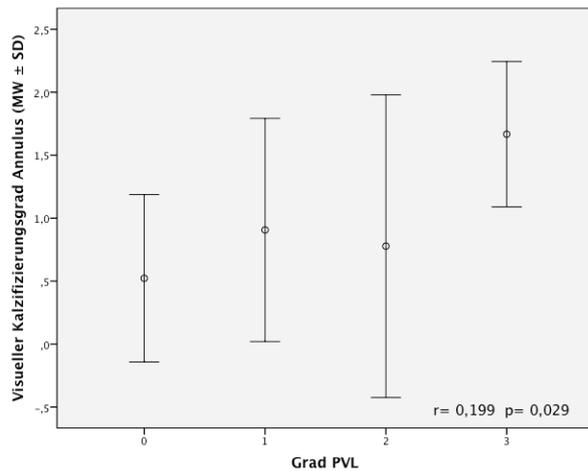


Abbildung 17: Korrelation von Visuellem Kalzifizierungsgrad des Annulus und Grad der PVL

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Es konnte eine schwache Korrelation nachgewiesen werden ($r = 0,199$ und $p = 0,029$).

In Bezug auf die Verteilung der Visuellen Kalzifizierungsgrade von Taschen und Annulus in den beiden Klappenprothesen-Gruppen gibt es laut Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,18$ und $p = 0,63$).

5.4.2. Agatston-Score

Da der Agatston-Score nicht nur von der applizierten Röhrenspannung abhängig ist sondern auch durch den für die Datenaquirierung verwendeten Computertomographen beeinflusst wird, sind die nachfolgenden Ergebnisse in kV-Gruppen und Computertomograph-Untergruppen unterteilt. Die mittleren Agatston-Scores für Taschen und Annulus sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 1).

Tabelle 1: Agatston-Scores der Taschen und des Annulus

kV	Gerät		Agatston Annulus	Agatston Tasche
80	„Aquilion One“	MW ± SD n= 33	172,79 ± 265,48	1517,91 ± 920,74
	„SOMATOM Definition Flash“	MW ± SD n= 9	116,11 ± 121,43	1193,89 ± 865,87
100	„Aquilion One“	MW ± SD n= 38	187,45 ± 416,55	1909,84 ± 1915,52

	„SOMATOM Definition Flash“	MW ± SD n= 20	112,55 ± 177,15	1740,20 ± 1466,77
120	„Aquilion One“	MW ± SD n= 12	52,33 ± 99,02	1892,92 ± 1133,66
	„SOMATOM Definition Flash“	MW ± SD n= 5	59,40 ± 109,89	2477,40 ± 1473,38
140	„SOMATOM Definition Flash“	MW ± SD n= 3	360,67 ± 449,32	3820,33 ± 3527,85

5.4.2.1. Statistische Auswertung

Statistisch ausgewertet wurden aufgrund der größten Patientenzahl (n= 33 und n= 38) die 80 und 100 kV-Gruppe mit den jeweils am „Aquilion One“ aquirierten Datensätzen. Eine binär logistische Regressionsanalyse konnte in keiner der zwei Gruppen (80 und 100 kV) einen signifikanten Einfluss des Agatston-Scores der Taschen und des Annulus auf PVL (PVL-Grad ≥ 1) nachweisen (für 80 kV: p= 0,508 und p= 0,162; für 100 kV: p= 0,274 und p= 0,735) (Abbildungen 18-21).

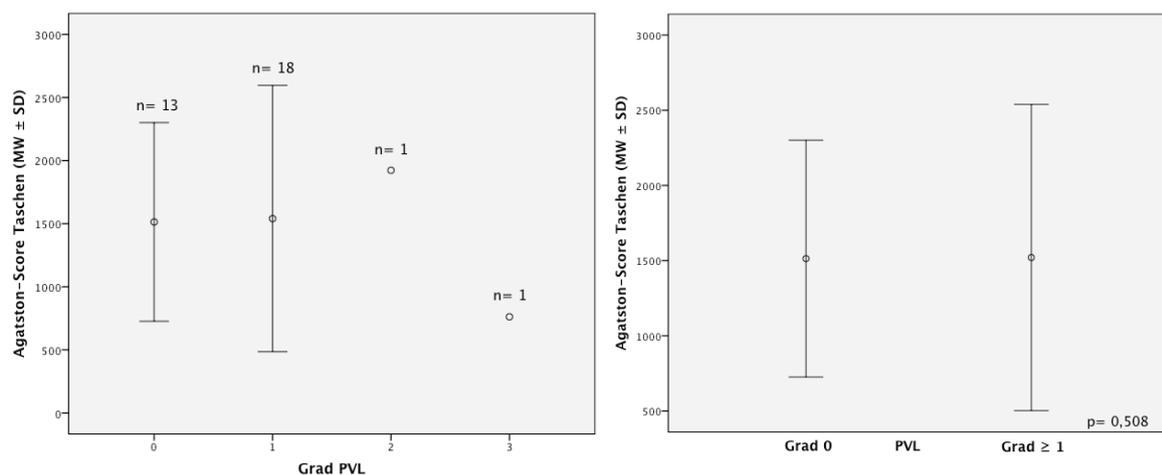


Abbildung 18: Korrelation des Agatston-Scores der Taschen mit den PVL-Graden (80 kV)

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Agatston-Scores der Taschen auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden (p= 0,508).

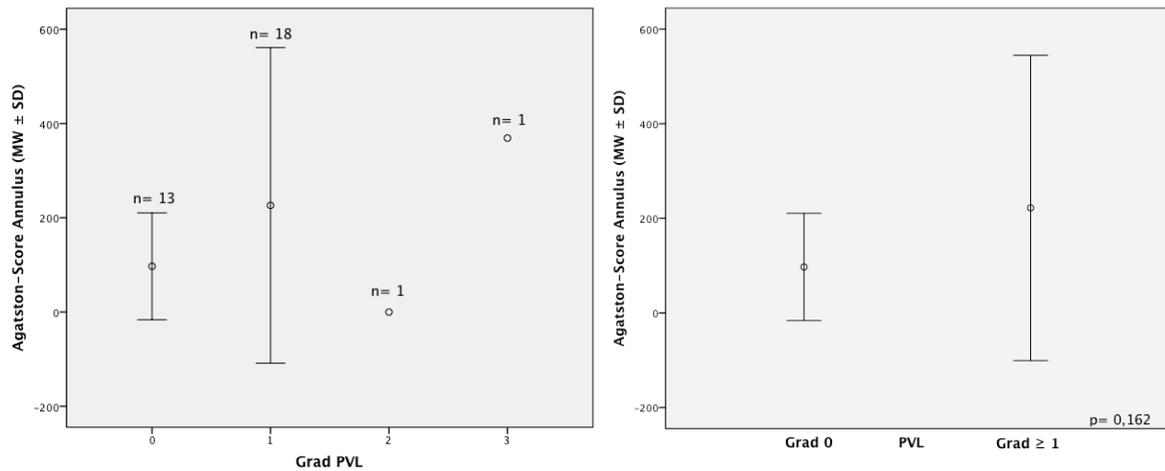


Abbildung 19: Korrelation des Agatston-Scores des Annulus mit den PVL-Graden (80 kV)

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Agatston-Scores des Annulus auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,162$).

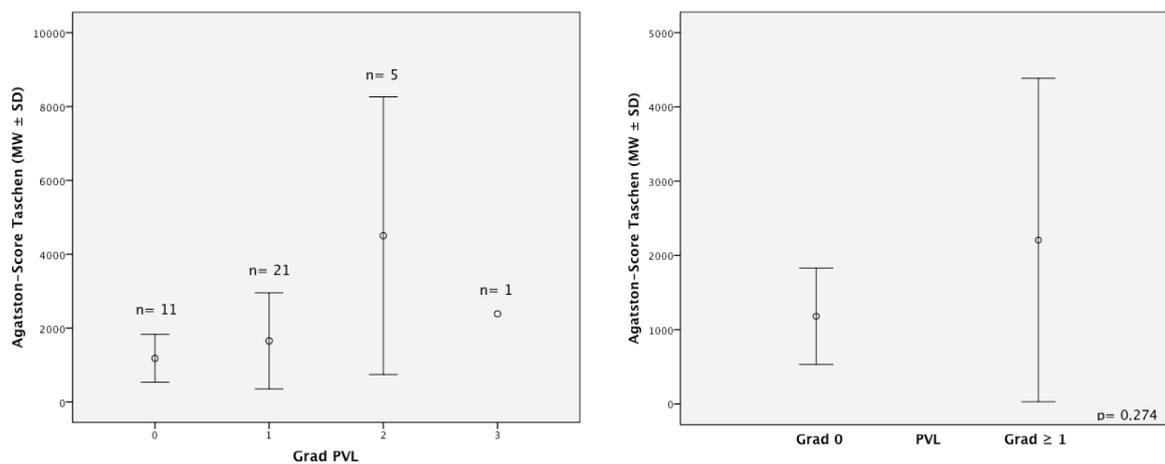


Abbildung 20: Korrelation des Agatston-Scores der Taschen mit den PVL-Graden (100 kV)

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Agatston-Scores der Taschen auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,274$).

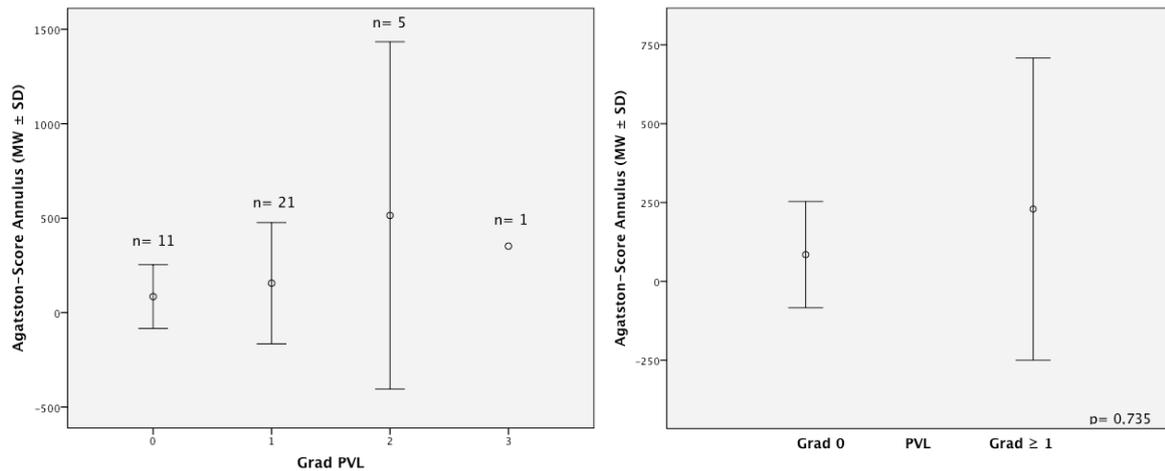


Abbildung 21: Korrelation des Agatston-Scores des Annulus mit den PVL-Graden (100 kV)

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Agatston-Scores des Annulus auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,735$).

5.5. Annulurmorphologie

5.5.1. Annulusweite

Der komplette Herzzyklus mit insgesamt 20 Phasen konnte in 50 Patienten ausgewertet werden. In den restlichen 70 Patienten war eine Auswertung des kompletten Herzzyklus mit allen 20 Phasen wegen unvollständigen Datensatzes oder zu starken Bewegungsartefakten nicht möglich.

Die mittleren Durchmesser von NCC, LCC und RCC jeder Phase sind mit Standardabweichung in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) aufgelistet und anhand der Abbildung 22 veranschaulicht.

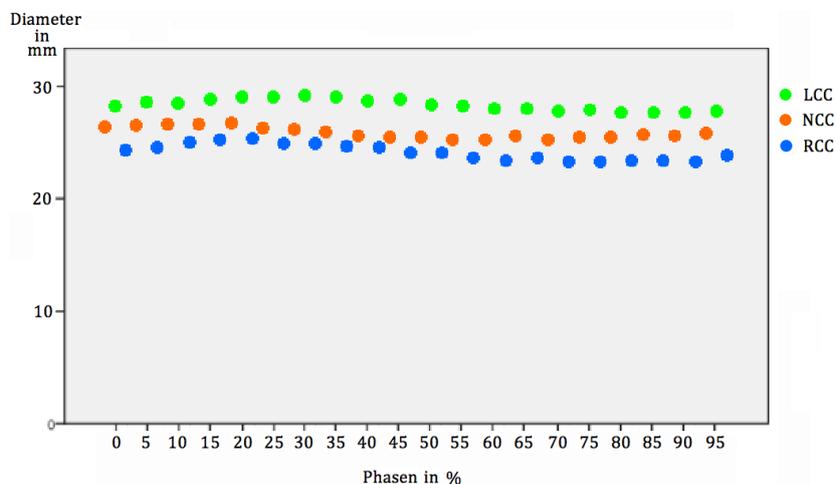


Abbildung 22: Mittlere Durchmesser von LCC, NCC und RCC im gesamten Herzzyklus (0-95%)

Tabelle 2: Diameter von LCC, NCC und RCC im gesamten Herzzyklus (0-95%)

	MW	SD			
NCC 0%	26,36	3,03	NCC 50%	25,46	3,62
LCC 0%	28,22	3,25	LCC 50%	28,28	3,07
RCC 0%	24,32	3,13	RCC 50%	24,04	3,60
NCC 5%	26,46	3,06	NCC 55%	25,20	3,62
LCC 5%	28,54	3,43	LCC 55%	28,20	2,98
RCC 5%	24,43	3,06	RCC 55%	23,59	3,32
NCC 10%	26,46	3,37	NCC 60%	25,16	3,62
LCC 10%	28,41	3,38	LCC 60%	27,93	3,13
RCC 10%	24,92	3,17	RCC 60%	23,32	3,37
NCC 15%	26,57	3,36	NCC 65%	25,49	3,76
LCC 15%	28,78	3,18	LCC 65%	27,95	2,99
RCC 15%	25,16	2,85	RCC 65%	23,55	3,60
NCC 20%	26,63	3,13	NCC 70%	25,12	3,54
LCC 20%	28,98	3,09	LCC 70%	27,73	3,22
RCC 20%	25,25	2,88	RCC 70%	23,26	3,27
NCC 25%	26,29	3,36	NCC 75%	25,42	3,37
LCC 25%	28,96	2,89	LCC 75%	27,79	2,99
RCC 25%	24,88	3,14	RCC 75%	23,28	3,29
NCC 30%	26,07	3,48	NCC 80%	25,39	3,23
LCC 30%	29,06	2,96	LCC 80%	27,58	3,00
RCC 30%	24,85	3,26	RCC 80%	23,28	3,26
NCC 35%	25,82	3,77	NCC 85%	25,58	3,26
LCC 35%	29,02	3,02	LCC 85%	27,60	2,85
RCC 35%	24,65	3,41	RCC 85%	23,28	3,05
NCC 40%	25,57	3,98	NCC 90%	25,52	3,25
LCC 40%	28,65	3,06	LCC 90%	27,62	2,82
RCC 40%	24,47	3,32	RCC 90%	23,22	3,38
NCC 45%	25,41	3,86	NCC 95%	25,75	3,37
LCC 45%	28,71	3,08	LCC 95%	27,68	3,07
RCC 45%	24,06	3,52	RCC 95%	23,81	3,59

5.5.2. Exzentrizitätsindex

Die sich aus den Diametern errechnenden AASR sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 3) mit Mittelwert und Standardabweichung für jede Phase des Herzzyklus angegeben.

Tabelle 3: AASR im gesamten Herzzyklus (0-95%)

	MW	SD			
AASR 0%	1,20	0,09	AASR 50%	1,22	0,11
AASR 5%	1,20	0,10	AASR 55%	1,23	0,13
AASR 10%	1,18	0,11	AASR 60%	1,23	0,12
AASR 15%	1,18	0,10	AASR 65%	1,22	0,11
AASR 20%	1,18	0,09	AASR 70%	1,22	0,12
AASR 25%	1,19	0,09	AASR 75%	1,23	0,11
AASR 30%	1,21	0,12	AASR 80%	1,22	0,10
AASR 35%	1,22	0,10	AASR 85%	1,22	0,09
AASR 40%	1,19	0,10	AASR 90%	1,22	0,10
AASR 45%	1,23	0,12	AASR 95%	1,20	0,10

Zudem wurden pro Patient die mittlere AASR (AASR), die minimale AASR (AASR min), die maximale AASR (AASR max), sowie die Differenz aus maximaler und minimaler AASR (Diff AASR max/AASRmin) bestimmt. Mittelwert und Standardabweichung hiervon sind ebenfalls tabellarisch aufgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: AASR, minimale AASR, maximale AASR und Differenz aus AASRmax/AASRmin im gesamten Herzzyklus (0-95%)

	MW	SD
AASR	1,21	0,09
AASR min	1,10	0,07
AASR max	1,33	0,12
Diff AASR max/AASR min	0,23	0,08

5.5.2.1. Statistische Auswertung

Eine binomial logistische Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der AASR und dem Auftreten von PVL (PVL-Grad ≥ 1) feststellen ($p=0,754$) (Abbildung 23). Ebenso bestand keine signifikante Korrelation von AASR max und Diff AASR max/AASR min und dem Auftreten von PVL (PVL-Grad ≥ 1) ($p=0,438$ und $p=0,472$) (Abbildungen 24 und 25).

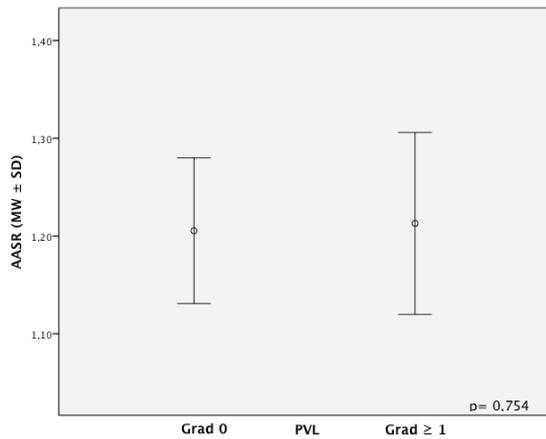


Abbildung 23: Korrelation von AASR und PVL

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der AASR auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,754$).

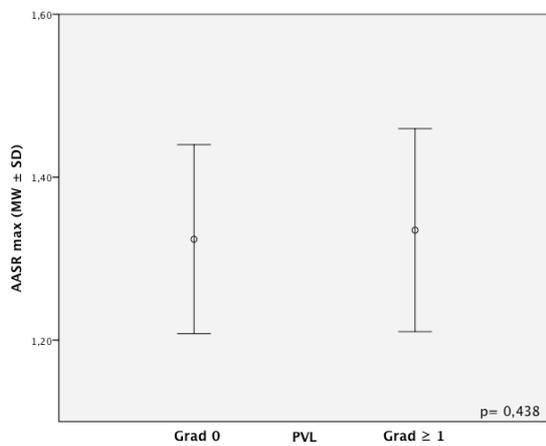


Abbildung 24: Korrelation von maximaler AASR und PVL

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der maximalen AASR auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,438$).

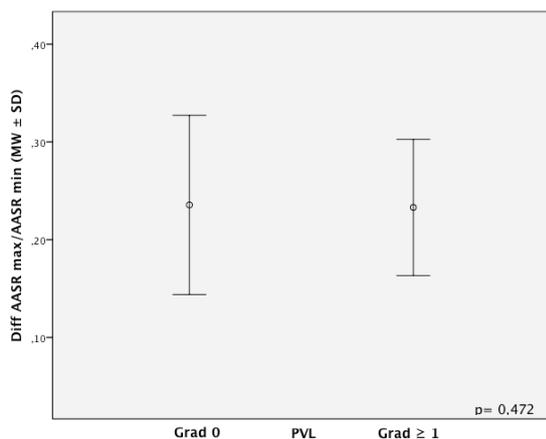


Abbildung 25: Korrelation der Differenz aus AASRmax/AASRmin und PVL

Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardabweichung. Mittels binär-logistischer Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Differenz aus AASRmax/AASRmin auf die Entstehung von PVL \geq Grad 1 nachgewiesen werden ($p=0,472$).

6. Diskussion

Die TAVI wird immer häufiger als Therapieverfahren bei Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortenstenose angewendet. Die PVL gehören mit einer Häufigkeit von bis zu 70% zu den häufigsten Komplikationen, wovon in etwa die Hälfte mittel- bis hochgradige PVL darstellen (Detaint et al., 2009; Sherif et al., 2010). Eine große Studie konnte zeigen, dass das 30 Tages- bis 1-Jahres-Outcome maßgeblich durch das Vorhandensein von mittel- und hochgradigen PVL beeinflusst wird (Tamburino et al., 2011). Somit besteht die klinische Relevanz, präprozedural Faktoren zu erkennen, die die Entstehung von PVL begünstigen.

6.1. Klappenprothesentyp

Zwei Veröffentlichungen basierend auf Datenerhebungen innerhalb großer TAVI Registraturen (U.K. TAVI Registry (Moat et al., 2011) und FRANCE 2 (Gilard et al., 2012)) äußerten Hinweise auf einen Unterschied in der Häufigkeit von PVL in Bezug auf den Klappenprothesentyp. Hierbei konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von PVL bei CoreValve® Klappenprothesen im Gegensatz zur Edwards SAPIEN gezeigt werden.

Die bislang einzige Studie, welche Edwards SAPIEN mit CoreValve® Klappenprothesen unter anderem auf das Auftreten von PVL verglich, wurde 2013 von Nombela-Franco et al. veröffentlicht (Nombela-Franco et al., 2013). Das Studiendesign bestand aus einer Gruppe von 82 Patienten mit einer 1:1 Verteilung von Edwards SAPIEN und Core Valve Prothesen der Größe 26 mm. Beide Gruppen wurden in Bezug auf BMI, Annulusweite und EF „gematched“ und postprozedural vor der Entlassung mittels TTE untersucht. Die Daten der TTE wurden zentral (core laboratory) ausgewertet. Die Erhebung der PVL erfolgte nach Leitlinien zur Untersuchung von Klappenprothesen (Zoghbi et al., 2009) und wurde in 5 Grade unterteilt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von PVL in Bezug auf den Klappenprothesentyp. Dabei trat Grad ≥ 1 in 85% der Core Valve und in 58,5% der Edwards SAPIEN Klappenprothesen auf ($p < 0,007$). Grad ≥ 2 zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im Auftreten der PVL ($p = 0,093$).

Diese Ergebnisse konnten in unserer Auswertung nicht bestätigt werden. Es zeigte sich in unserer Studienpopulation von $n = 120$ kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der PVL in den beiden Klappenprothesen-Gruppen ($p = 0,406$). Zwar wurden

hier im Gegensatz zu Nombela-Franco et al. eine größere Anzahl an Patienten untersucht (n= 120 versus n= 82), jedoch liegen in unserem Studiendesign deutliche Limitationen vor.

Zum einen sind die Gruppen der beiden Klappenprothesentypen nicht gleich groß (63,3% CoreValve® versus 36,7% Edwards SAPIEN), zum anderen erfolgte die Einteilung der PVL in 4 Grade. Ebenso wurden die Auswertungen nicht zentral, sondern von unterschiedlichen, jedoch erfahrenen, Untersuchern durchgeführt. Im Gegensatz zu Nombela-Franco et al. erfassten wir jedoch die Verteilung des Visuellen Kalzifizierungsgrades der Taschen und vor allem des Annulus in den jeweiligen Prothesengruppen. In unserer Studienpopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Häufigkeit des Visuellen Kalzifizierungsgrades in beiden Klappenprothesen-Gruppen (p= 0,43 und p= 0,108).

Da kein signifikanter Unterschied in unserer Studienpopulation im Hinblick auf PVL in den Klappenprothesen-Gruppen besteht, führten wir alle anderen statistischen Auswertungen in Bezug auf PVL unabhängig vom Klappenprothesentyp durch.

6.2. Visueller Kalzifizierungsgrad

Die von uns verwendete Methodik zur Bestimmung des Visuellen Kalzifizierungsgrades der Taschen und des Annulus entstammt Marwan et al. (Marwan et al., 2013). Wir konnten anhand einer größeren Studienpopulation (n=120) deren Ergebnisse bestätigen.

Dort wurden 105 Patienten präprozedural mittels CT untersucht und erhielten anschließend mittels TAVI eine Edwards SAPIEN oder SAPIEN XT Klappenprothese. Die PVL wurde noch intraprozedural visuell mittels Aortographie bestimmt und in 5 Grade eingeteilt (Grad 0-4). Es zeigte sich dabei eine schwache, signifikante Korrelation des Visuellen Kalzifizierungsgrades des Annulus mit dem Grad der PVL (r= 0,31 und p= 0,001). Keine signifikante Korrelation zeigte sich hingegen beim Visuellen Kalzifizierungsgrad der Taschen mit dem Grad der PVL. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren überein. Wir konnten ebenfalls eine schwache Korrelation des Visuellen Kalzifizierungsgrades des Annulus auf den Grad der PVL nachweisen (r= 0,2 und p= 0,029), wohingegen der Visuelle Kalzifizierungsgrad der Taschen keinen Einfluss auf den Grad der PVL zu haben scheint. Unterschiede in der Erhebung der PVL erschweren jedoch den Vergleich, da in unserer Studienpopulation die PVL mittels TTE vor

Entlassung evaluiert und in 4 Grade eingeteilt wurde (Grad 0-3), anstatt einer intraprozeduralen Aortographie und fünfstufiger Graduierung (Grad 0-4).

Andere Veröffentlichungen wie Staubach et al. und John et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der visuell bestimmten Verkalkung der Aortenklappe auf PVL.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten Staubach et al. (Staubach et al., 2013). Diese untersuchten den Einfluss des Verkalkungsgrades der Taschen auf das Outcome nach TAVI. Die Datengrundlage bildet die TAVI Registratur Deutschland mit einer ausgewerteten Studienpopulation von 1365 Patienten. Dabei wurden ebenfalls Edwards SAPIEN und CoreValve® Klappenprothesen mittels Katheter implantiert. In der Veröffentlichung wurden die Patienten anhand von CT oder Echokardiographie visuell anhand der Ausprägung der Taschenkalzifizierung in drei Gruppen eingeteilt („mild“, „moderate“ und „severe“). Die PVL wurden intraprozedural mittels Aortographie bestimmt und in 5 Grade eingeteilt (Grad 0-4). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten der PVL in den drei Kalzifizierungsgruppen.

Diese Ergebnisse decken sich mit unseren, aber auch hier bestehen einige Limitationen, welche einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschweren. Zum einen wurde bei Staubach et al. nicht zwischen paravalvulären und valvulären Insuffizienzen unterschieden, zum anderen erfolgte die Bestimmung der PVL intraprozedural mittels Aortographie in 27 Studienzentren. Auch die Graduierung der PVL weicht von unserer Graduierung ab. Hinzu kommt, dass die visuelle Einteilung anhand der Taschenkalzifizierung nicht homogen an CT-Datensätzen sondern auch an Echokardiographie-Datensätzen durchgeführt wurde. Ein Einfluss der Annuluskalzifizierung wurde nicht untersucht.

John et al. hingegen (John et al., 2010) untersuchten die Auswirkung der Kalzifizierung der Aortenklappe mit Taschen und Annulus sowie des LVOT („DLZ“, „Device Landing Zone“) auf die Entstehung von PVL nach TAVI. In der prospektiven Studie wurden 100 Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und geplanter TAVI mittels CT untersucht. Alle Patienten erhielten die CoreValve® Prothese. Anhand der CT-Datensätze wurden die Patienten in fünf Kalzifizierungsgrade („DLZ-CS“) eingeteilt (Grad 0-4). Die Einteilung erfolgte visuell anhand der Kalzifizierung der Taschen (Grad 1-3, „mild“, „moderate“ und „severe“) sowie bei eventuellem Auftreten von großen Kalkplaques, die bis in den LVOT reinragten (Grad 4, „massive“). Die PVL wurden zu mehreren Zeitpunkten durch unterschiedliche Verfahren evaluiert. Für uns interessant, da er einen zu unserer Methodik vergleichbaren Zeitpunkt darstellt, war „PAR 2“ und beschreibt

eine TTE zwei Wochen postprozedural. Die Einteilung der PVL erfolgte in 5 Grade (Grad 0-4). John et al. konnten eine schwache Korrelation der Kalzifizierungsgrade mit den PVL Graden feststellen ($r= 0,3$ und $p= 0,002$). Die Ergebnisse dieser Studie sind wegweisend für einen Einfluss der Annulusverkalkung, da hier große Kalkplaques, die den Annulus überragen und bis in den LVOT reinreichen, hier entsprechend dem höchsten Grad der Kalzifizierung zugeordnet werden. Dennoch wirkt die fehlende Trennung von Taschen und Annulus an dieser Stelle limitierend, da, wie wir zeigen konnten, der Grad der Annulusverkalkung nicht mit dem Grad der Taschenverkalkung korreliert (Abbildung 15). Ein Einfluss der Annuluskalzifizierung wurde somit nicht ausreichend untersucht und erklärt möglicherweise die schwache Korrelation der visuellen Graduierung der Kalzifizierung der „Device Landing Zone“ mit den PVL Graden. Für die Qualität der Daten spricht jedoch die große Patientenzahl, die standardisierte Auswertung der Echokardiographie in einem zentralen Labor sowie die Verwendung eines einzelnen Klappenprothesentyps.

Die oben genannten Studien zeigen eine Diskrepanz bezüglich des Einflusses der Kalzifizierung der Aortenklappe auf die Entstehung von PVL. Erklären lässt sie sich jedoch durch die unterschiedliche Methodik der Evaluation der Kalzifizierung der jeweiligen Strukturen der Aortenklappe. Marwan et al. sowie unsere Ergebnisse zeigen die dringende Notwendigkeit die Taschen und den Annulus der Aortenklappe getrennt zu betrachten.

6.3. Agatston-Score

Dass der Agatston-Score der gesamten Aortenklappe einen Einfluss auf die Entstehung von PVL zu haben scheint, wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen (Delgado et al., 2010; Haensig et al., 2012; John et al., 2010; Koos et al., 2011). In all diesen Studien erfolgte jedoch, im Gegensatz zu unserer Studie, keine getrennte Auswertung von Taschen und Annulus.

Die bisher einzigen, die den Agatston-Score des Annulus getrennt von den Taschen evaluierten, waren Marwan et al.. Die bereits in Kapitel 6.2. beschriebene Studie zeigte eine schwache jedoch signifikante Korrelation des Agatston-Score des Annulus mit den PVL-Graden ($r= 0,24$ und $p= 0,013$). Eine Korrelation des Agatston-Scores der Taschen mit den PVL-Graden konnte in der Patientenpopulation ($n= 105$) nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse konnten wir nur teilweise bestätigen. In unserer Studie

konnte zwar ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen Agatston-Score der Taschen und den PVL-Graden gezeigt werden, jedoch zeigte sich im Gegensatz zu Marwan et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Agatston-Scores des Annulus und den PVL-Graden. Dieser Widerspruch der Ergebnisse könnte durch folgende Gründe erklärt werden. Zum einen folgte die Graduierung der PVL wie bereits erwähnt im Gegensatz zu unserer Studie einer anderen Methodik mit fünfstufiger Graduierung. Zum anderen wurden bei Marwan et al. die Datensätze bei 100 und 120 kV akquiriert und zusammen statistisch ausgewertet. Im Gegensatz dazu erfolgte unsere statistische Auswertung kV-abhängig. Hinzu kommt die unterschiedliche Methodik in der Ermittlung des Agatston-Scores. Wir nutzten die Methodik durch Agatston et al. beschrieben, führten diese jedoch an Kontrastmittel verstärkten Datensätzen durch. Dennoch gewährleistete die manuelle Bearbeitung der einzelnen Schichten mit exaktem Markieren durch den Reader, dass nur die kalzifizierten Anteile der evaluierten Strukturen in den Agatston-Score miteinfließen und nicht hingegen die kontrastmittelreiche Umgebung ohne Kalzifizierungen. Marwan et al. führten die Erhebung ihres Agatston-Scores ebenfalls an Kontrastmittel verstärkten Datensätzen durch. Die Auswertung erfolgte jedoch automatisch durch Veränderung des Schwellwertes von 130 HU (laut Agatston et al.) auf 500 und 550 HU für 120 und 100 kV und einer Mindestfläche von 3 Pixeln.

Die größte Limitation unserer Studie in Bezug auf die Auswertung des Agatston-Scores war jedoch die kleine Anzahl an Patienten. Es wurden zwar in allen 120 Datensätzen der Agatston-Score erhoben, jedoch gab es, aufgrund des retrospektiven Designs unserer Studie, vier verschiedene kV- und zwei verschiedene CT-Gerät-Gruppen. Somit entstanden sieben Agatston-Score-Gruppen (Tabelle 1), wovon, hinsichtlich der Gruppengröße, nur zwei ($n= 33$ und $n= 38$) zur statistischen Auswertung verwendet werden konnten. Betrachtet man die Häufigkeiten der PVL-Grade in diesen zwei Gruppen genauer (PVL-Grad ≥ 2 : $n= 2$ und $n= 6$) zeigt sich, dass eine statistische Auswertung zwar möglich, jedoch zweifelhaft ist.

Unser Ergebnis bezüglich des Agatston-Scores des Annulus steht ebenfalls in Widerspruch zu der durch uns und Marwan et al. gezeigten signifikanten Korrelation des Visuellen Kalzifizierungsgrades des Annulus mit den PVL-Graden. Eine Erklärung hierfür könnte die fast dreifache Anzahl an Datensätzen ($n= 120$) sein, welche eine solide Grundlage für die statistische Auswertung bildeten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass, wie bereits erwähnt, eine getrennte Evaluation von Annulus und Taschen notwendig ist. Zudem wird deutlich, dass die Erhebung des Agatston-Scores im Gegensatz zur Bestimmung des Visuellen Kalzifizierungsgrades (quantitativ vs. semi-quantitativ) von zu vielen Faktoren beeinflusst wird (CT-Gerät, Kontrastmittelgebrauch und -menge, sowie Röhrenspannung (kV)) und somit ein Vergleich mit anderen Studien erschwert wird.

6.4. Exzentrizität und Exzentrizitätsindex

Unsere Methodik zur Messung der Annulusweite und der Erhebung der AASR wurde nach Lehmkuhl et al. durchgeführt. Diese entschieden sich in ihrer Veröffentlichung gegen die bisher geläufige Methode zur Bestimmung der Annulusweite (Doddamani et al., 2009), bei der visuell der kürzeste und längste Durchmesser des Annulus gemessen wird. Stattdessen führten Lehmkuhl et al. eine neue Methodik ein, mit Messung von drei Durchmessern des Annulus, an den drei Taschen (LCC, RCC und NCC) orientierend, um die „dreiteilige anatomische Form der Aortenklappe“ (Lehmkuhl et al., 2013b) adäquat zu repräsentieren.

In deren Veröffentlichung konnte anhand von 47 Patienten keine signifikante Korrelation der AASR mit der Entstehung von PVL nachgewiesen werden ($p= 0,15$). Diese Ergebnisse konnten durch unsere Studie bestätigt werden. Wir fanden ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der AASR und den $PVL \geq \text{Grad } 1$ ($p= 0,754$). Aufgrund von Patientenzahl, gleicher Methodik in AASR-Bestimmung und Evaluierung der PVL (Grad 0-3) sind die Ergebnisse gut miteinander vergleichbar. Die einzige Limitation im direkten Vergleich könnten die unterschiedlich verwendeten Klappenprothesentypen darstellen. Im Patientenkollektiv von Lehmkuhl et al. wurden neben den ebenfalls in unserem Patientenkollektiv verwendeten Edwards SAPIEN und CoreValve® in zwei Patienten eine „Ventr-Embracer“ (Ventr Technologies, Netanya, Israel) Klappenprothese verwendet.

Korreliert wurden bei Lehmkuhl et al. jedoch lediglich die Mittelwerte der AASR über den gesamten Herzzyklus. Wir erweiterten die statistische Auswertung und prüften ob die maximale AASR oder die Differenz aus maximaler und minimaler AASR mit der Entstehung von PVL ($PVL\text{-Grad} \geq 1$) korreliert. Die Vermutung war, dass die maximale Abweichung der Form des Annulus vom perfekten Kreis (AASR max) oder eine starke

Veränderung der Annulusform über den gesamten Herzzyklus (Diff AASR max/AASR min) die Entstehung von PVL begünstigen.

Hier konnte jedoch weder für AASR max noch für Diff AASR max/AASR min ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p= 0,438$ und $p= 0,472$). Diese Ergebnisse sind bisher aufgrund fehlender Publikationen nicht zu vergleichen.

Vergleicht man andere Publikationen zu diesem Thema zeigen sich Unstimmigkeiten.

So konnten Wong et al. (Wong et al., 2013) in einer Studie mit 84 Patienten eine signifikante Korrelation der Exzentrizität auf die Entstehung von PVL (PVL-Grad ≥ 2) nachweisen ($p < 0,001$). Die Annulusweite wurde in einer Phase (70 oder 80%) des Herzzyklus visuell mittels längstem (Dmax) und kürzestem Durchmesser (Dmin) bestimmt. Aus diesen Werten berechneten sie den Exzentrizitätsindex ($EI= 1 - (Dmin/Dmax)$), nur $EI > 0,25$ wurden in die statistische Auswertung eingeschlossen. Als Klappenprothesentyp wurde ausschließlich die CoreValve® Prothese verwendet und PVL mittels Aortographie evaluiert und in fünf Grade eingeteilt (Grad 0-4).

Im Gegensatz dazu konnten Buzzatti et al. (Buzzatti et al., 2013) in einer deutlich größeren Patientenpopulation ($n= 115$) keine signifikante Korrelation von Annulus-Exzentrizität und der Entstehung von PVL (PVL-Grad ≥ 2) nachweisen ($p= 0,91$). Die Methodik zur Erhebung der Annulusweite ist identisch zu Wong et al.. Die Autoren dieser Studie bestimmten die „Annulus Asymmetrie“ aus dem Quotienten $Dmax/Dmin$, statistisch ausgewertet wurden „Annulus Asymmetrie“ Quotienten $> 1,2$. Buzzatti et al. verwendeten jedoch im Gegensatz zu Wong et al. Edwards SAPIEN und CoreValve® Klappenprothesen. Die PVL wurden mittels TTE vor Entlassung der Patienten erhoben, die Einteilung der Graduierung ist aus der Veröffentlichung nicht ersichtlich, es ist lediglich beschrieben, dass PVL-Grad ≥ 2 als relevante PVL definiert wurden.

Trotz vergleichbarer Methodik in der Bestimmung der Exzentrizität des Annulus und vergleichbar großer Studienpopulation sind die Ergebnisse widersprüchlich. Eine Ursache dafür könnte in der Inhomogenität des verwendeten Klappenprothesentyps der Studie von Buzzatti et al. liegen.

Die größte Limitation unserer Studie ist die relativ kleine Studienpopulation. Ursache hierfür ist das retrospektive Studiendesign. Da die CT-Untersuchungen teilweise bis zu vier Jahre zurückliegen, sind die Rohdaten der Untersuchungen nicht mehr vorhanden, sodass mit den vorliegenden Rekonstruktionen gearbeitet werden muss. Lediglich in 50 der 120 ausgewerteten Patienten waren die Rekonstruktionen des kompletten Herzzyklus vollständig (20 Phasen in jeweils 5%-Schritten rekonstruiert). Hinzu kommt,

dass unter den 50 ausgewerteten Datensätzen lediglich vier Patienten mit einer PVL \geq Grad 2 auftraten, was eine statistische Auswertung erschwert. Eine weitere wichtige Limitation liegt in der Methodik der Bestimmung der Annulusweite. Es wird zwar durch die drei Messungen der Diameter die Anatomie der Aortenklappe adäquat repräsentiert, jedoch besteht die Gefahr, dass durch die exakt vorgegebenen Messpunkte (LCC, RCC und NCC) der tatsächlich kürzeste und tatsächlich längste Diameter des Annulus und somit eine eventuell stärkere Annulus-Exzentrizität nicht erfasst werden (Abbildung 26).

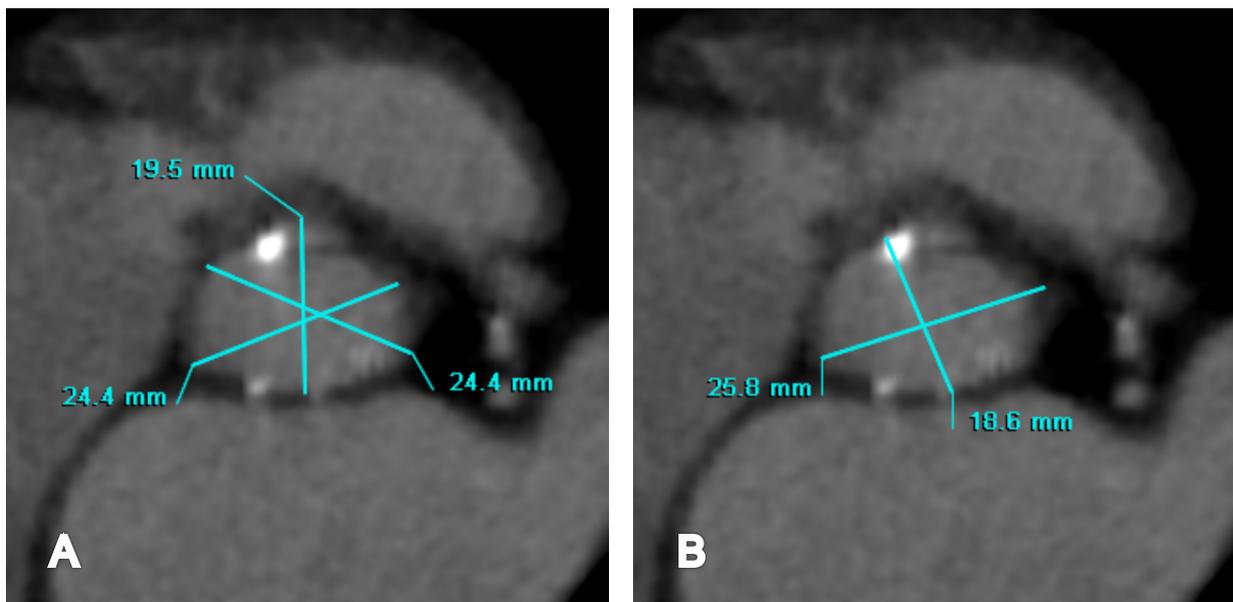


Abbildung 26: Vergleich der Methodik zur Bestimmung der Annulusweite

Die in A nach Lehmkuhl et al. durchgeführten Messungen orientieren sich an den Ansätzen der Taschen (RCC, LCC und NCC). Im Gegensatz dazu zeigt B die in den meisten anderen Publikationen verwendete Methodik. Hier wurde visuell der kürzeste und längste Diameter gemessen. Es ergibt sich folgende Diskrepanz in den gemessenen Durchmessern: Längster Diameter: 24,4 mm (A) vs. 25,8 mm (B), Kürzester Durchmesser: 19,5 mm (A) vs. 18,6 mm (B).

In Anbetracht dieser drei Studien und unserer Ergebnisse kann die Frage bezüglich des Einflusses der Annulus-Exzentrizität auf die Entstehung von PVL nicht abschließend geklärt werden.

6.5. Limitationen

Die größten Limitationen unserer Studie sind die geringe Patientenzahl in den Subgruppen zum Agatston-Score (n= 33 und n= 38) sowie zur Annulus-Exzentrizität (n= 50). Da in der gesamten Studienpopulation (n= 120) nur zwölf Patienten mit PVL mit

Grad ≥ 2 vorhanden sind, wird deutlich, dass eine statistische Auswertung in den oben genannten Subgruppen erschwert ist.

Eine weitere Limitation ist die Inhomogenität der verwendeten Klappenprothesentypen. Es wurden die Edwards SAPIEN XT sowie die CoreValve® Klappenprothese verwendet.

6.6. Ausblick

Aufgrund des nicht abschließend geklärten Einflusses der Annulus-Exzentrizität auf die Begünstigung von PVL ist eine weitere Untersuchung mit ausreichend großer Patientenzahl, einem einheitlich verwendeten Klappenprothesentyp sowie einer standardisierten Evaluierung der PVL notwendig. Interessant ist an dieser Stelle ebenfalls, ob der Einfluss der Annulus-Exzentrizität auf die PVL vom Klappenprothesentyp abhängig ist.

Die durch uns anhand einer größeren Studienpopulation bestätigten Ergebnisse von Marwan et al. bezüglich der signifikanten Korrelation von Kalklast des Annulus mit dem Auftreten von klinisch relevanten PVL machen den Nutzen der präprozeduralen CT des Herzens deutlich. In Zukunft könnte durch die Einführung einer standardisierten Erhebung des visuellen Kalzifizierungsgrades des Annulus das Risiko der Entstehung einer klinisch relevanten PVL bereits präprozedural eingeschätzt werden. Dies könnte in der Wahl des Klappenprothesentyps eine große Rolle spielen und die Hersteller in Bezug auf die Weiterentwicklung des Klappenprothesendesigns unterstützen.

Literaturverzeichnis

Agatston, A.S., Janowitz, W.R., Hildner, F.J., Zusmer, N.R., Viamonte, M., Jr., and Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 15, 827-832.

Andersen, H.R., Knudsen, L.L., and Hasenkam, J.M. (1992). Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal* 13, 704-708.

Bauernschmitt, R., Bleiziffer S., Ruge, H., Mazzitelli, D., Schreiber, C., Tassani-Prell, P., Hutter, A., Opitz, A., Libera, P., Lange, R. (2009). Kathetergestützter Aortenklappenersatz: Alternative zur offenen Chirurgie bei Hochrisikopatienten. *Zeitschrift für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie* 23, 2-8.

Binder, R.K., Rodes-Cabau, J., Wood, D.A., Mok, M., Leipsic, J., De Laroche, R., Toggweiler, S., Dumont, E., Freeman, M., Willson, A.B., *et al.* (2013). Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovascular interventions* 6, 293-300.

Block, P.C. (2010). Leaks and the "great ship" TAVI. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 75, 873-874.

Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., de Leon, A.C., Jr., Faxon, D.P., Freed, M.D., Gaasch, W.H., Lytle, B.W., Nishimura, R.A., O'Gara, P.T., *et al.* (2008). 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118, e523-661.

Budoff, M.J., Mao, S., Takasu, J., Shavelle, D.M., Zhao, X.Q., and O'Brien, K.D. (2002). Reproducibility of electron-beam CT measures of aortic valve calcification. *Acad Radiol* 9, 1122-1127.

Buzzatti, N., Maisano, F., Latib, A., Cioni, M., Taramasso, M., Mussardo, M., Colombo, A., and Alfieri, O. (2013). Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43, 43-50; discussion 50-41.

Carabello, B.A., and Paulus, W.J. (2009). Aortic stenosis. *Lancet* 373, 956-966.

Chan, K.L., Teo, K., Dumesnil, J.G., Ni, A., and Tam, J. (2010). Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 121, 306-314.

Cowell, S.J., Newby, D.E., Prescott, R.J., Bloomfield, P., Reid, J., Northridge, D.B., and Boon, N.A. (2005). A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 352, 2389-2397.

Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Derumeaux, G., Anselme, F., Laborde, F., and Leon, M.B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006-3008.

Dare, A.J., Veinot, J.P., Edwards, W.D., Tazelaar, H.D., and Schaff, H.V. (1993). New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human pathology* 24, 1330-1338.

Delgado, V., Ng, A.C., van de Veire, N.R., van der Kley, F., Schuijf, J.D., Tops, L.F., de Weger, A., Tavilla, G., de Roos, A., Kroft, L.J., *et al.* (2010). Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *European heart journal* 31, 1114-1123.

Detaint, D., Lepage, L., Himbert, D., Brochet, E., Messika-Zeitoun, D., Iung, B., and Vahanian, A. (2009). Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus incongruence. *JACC Cardiovascular interventions* 2, 821-827.

Doddamani, S., Grushko, M.J., Makaryus, A.N., Jain, V.R., Bello, R., Friedman, M.A., Ostfeld, R.J., Malhotra, D., Boxt, L.M., Haramati, L., *et al.* (2009). Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *The international journal of cardiovascular imaging* 25, 175-181.

Genereux, P., Head, S.J., Hahn, R., Daneault, B., Kodali, S., Williams, M.R., van Mieghem, N.M., Alu, M.C., Serruys, P.W., Kappetein, A.P., *et al.* (2013). Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *Journal of the American College of Cardiology* 61, 1125-1136.

Gerckens, U., Latsios, G., Mueller, R., Buellesfeld, L., John, D., Yucel, S., Sauren, B., Felderhof, T., Iversen, S., and Grube, E. (2010). Procedural and mid-term results in patients with aortic stenosis treated with implantation of 2 (in-series) CoreValve prostheses in 1 procedure. *JACC Cardiovascular interventions* 3, 244-250.

Gilard, M., Eltchaninoff, H., Iung, B., Donzeau-Gouge, P., Chevreul, K., Fajadet, J., Leprince, P., Leguerrier, A., Lievre, M., Prat, A., *et al.* (2012). Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 366, 1705-1715.

Gott, V.L., Alejo, D.E., and Cameron, D.E. (2003). Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *The Annals of thoracic surgery* 76, S2230-2239.

Grube, E., Buellesfeld, L., Mueller, R., Sauren, B., Zickmann, B., Nair, D., Beucher, H., Felderhoff, T., Iversen, S., and Gerckens, U. (2008). Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circulation Cardiovascular interventions* 1, 167-175.

Gummert, J.F., Funkat, A.K., Beckmann, A., Ernst, M., Hekmat, K., Beyersdorf, F., and Schiller, W. (2011). Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 59, 259-267.

Haensig, M., Lehmkuhl, L., Rastan, A.J., Kempfert, J., Mukherjee, C., Gutberlet, M., Holzhey, D.M., and Mohr, F.W. (2012). Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41, 1234-1240; discussion 1240-1231.

Holmes, D.R., Jr., Mack, M.J., Kaul, S., Agnihotri, A., Alexander, K.P., Bailey, S.R., Calhoun, J.H., Carabello, B.A., Desai, M.Y., Edwards, F.H., *et al.* (2012). 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 59, 1200-1254.

Iung, B., Cachier, A., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Delahaye, F., Tornos, P., Gohlke-Barwolf, C., Boersma, E., Ravaud, P., and Vahanian, A. (2005). Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal* 26, 2714-2720.

John, D., Buellesfeld, L., Yuecel, S., Mueller, R., Latsios, G., Beucher, H., Gerckens, U., and Grube, E. (2010). 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* 3, 233-243.

Koos, R., Mahnken, A.H., Dohmen, G., Brehmer, K., Gunther, R.W., Autschbach, R., Marx, N., and Hoffmann, R. (2011). Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology* 150, 142-145.

Lehmkuhl, L., Foldyna, B., Haensig, M., von Aspern, K., Lucke, C., Andres, C., Grothoff, M., Riese, F., Nitzsche, S., Holzhey, D., *et al.* (2013a). Role of preprocedural computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 185, 941-949.

Lehmkuhl, L., Foldyna, B., Von Aspern, K., Lucke, C., Grothoff, M., Nitzsche, S., Kempfert, J., Haensig, M., Rastan, A., Walther, T., *et al.* (2013b). Inter-individual variance and cardiac cycle dependency of aortic root dimensions and shape as assessed by ECG-gated multi-slice computed tomography in patients with severe aortic stenosis prior to transcatheter aortic valve implantation: is it crucial for correct sizing? *The international journal of cardiovascular imaging* 29, 693-703.

Leon, M.B., Smith, C.R., Mack, M., Miller, D.C., Moses, J.W., Svensson, L.G., Tuzcu, E.M., Webb, J.G., Fontana, G.P., Makkar, R.R., *et al.* (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 363, 1597-1607.

Majunke, N., Doss, M., Steinberg, D.H., Bargenda, S., Plachky, J., Rieck, B., Wunderlich, N., and Sievert, H. (2010). How should I treat a misplaced self-expanding aortic bioprosthetic valve? *EuroIntervention* 6, 537-542.

Marwan, M., Achenbach, S., Ensminger, S.M., Pflederer, T., Ropers, D., Ludwig, J., Weyand, M., Daniel, W.G., and Arnold, M. (2013). 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* 29, 1191-1198.

Moat, N.E., Ludman, P., de Belder, M.A., Bridgewater, B., Cunningham, A.D., Young, C.P., Thomas, M., Kovac, J., Spyt, T., MacCarthy, P.A., *et al.* (2011). Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 2130-2138.

Ngo, D.T., Sverdlov, A.L., and Horowitz, J.D. (2012). Prevention of aortic valve stenosis: a realistic therapeutic target? *Pharmacology & therapeutics* 135, 78-93.

Nombela-Franco, L., Rodes-Cabau, J., DeLarochelliere, R., Larose, E., Doyle, D., Villeneuve, J., Bergeron, S., Bernier, M., Amat-Santos, I.J., Mok, M., *et al.* (2012). Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovascular interventions* 5, 499-512.

Nombela-Franco, L., Ruel, M., Radhakrishnan, S., Webb, J.G., Hansen, M., Labinaz, M., Thompson, C., Fremes, S., Dumont, E., DeLarochelliere, R., *et al.* (2013). Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 111, 1026-1033.

Otto, C.M., Kuusisto, J., Reichenbach, D.D., Gown, A.M., and O'Brien, K.D. (1994). Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90, 844-853.

Pellikka, P.A., Sarano, M.E., Nishimura, R.A., Malouf, J.F., Bailey, K.R., Scott, C.G., Barnes, M.E., and Tajik, A.J. (2005). Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111, 3290-3295.

Raffa, G.M., Malvindi, P.G., Settepani, F., Ornaghi, D., Basciu, A., Cappai, A., and Tarelli, G. (2012). Aortic valve replacement for paraprosthetic leak after transcatheter implantation. *J Card Surg* 27, 47-51.

Rallidis, L.S., Moysakis, I.E., Ikonomidis, I., and Nihoyannopoulos, P. (1999). Natural history of early aortic paraprothetic regurgitation: a five-year follow-up. *American heart journal* 138, 351-357.

Rodes-Cabau, J. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 9, 15-29.

Rossebo, A.B., Pedersen, T.R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J.B., Egstrup, K., Gerdt, E., Gohlke-Barwolf, C., Holme, I., Kesaniemi, Y.A., *et al.* (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 359, 1343-1356.

Schultz, C.J., Tzikas, A., Moelker, A., Rossi, A., Nuis, R.J., Geleijnse, M.M., van Mieghem, N., Krestin, G.P., de Feyter, P., Serruys, P.W., *et al.* (2011). Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the Medtronic CoreValve prosthesis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 78, 446-455.

Sherif, M.A., Abdel-Wahab, M., Stocker, B., Geist, V., Richardt, D., Tolg, R., and Richardt, G. (2010). Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *Journal of the American College of Cardiology* 56, 1623-1629.

Staubach, S., Franke, J., Gerckens, U., Schuler, G., Zahn, R., Eggebrecht, H., Hambrecht, R., Sack, S., Richardt, G., Horack, M., *et al.* (2013). Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: results from the prospective multicenter German TAVI registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 81, 348-355.

Stewart, B.F., Siscovick, D., Lind, B.K., Gardin, J.M., Gottdiener, J.S., Smith, V.E., Kitzman, D.W., and Otto, C.M. (1997). Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 29, 630-634.

Tamburino, C., Capodanno, D., Ramondo, A., Petronio, A.S., Ettori, F., Santoro, G., Klugmann, S., Bedogni, F., Maisano, F., Marzocchi, A., *et al.* (2011). Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 123, 299-308.

Ussia, G.P., Barbanti, M., Sarkar, K., Aruta, P., Scarabelli, M., Cammalleri, V., Imme, S., Pistritto, A.M., Gulino, S., Mule, M., *et al.* (2012). Transcatheter aortic bioprosthesis dislocation: technical aspects and midterm follow-up. *EuroIntervention* 7, 1285-1292.

Van Mieghem, N.M., Schultz, C.J., van der Boon, R.M., Nuis, R.J., Tzikas, A., Geleijnse, M.L., van Domburg, R.T., Serruys, P.W., and de Jaegere, P.P. (2012). Incidence, timing, and predictors of valve dislodgment during TAVI with the Medtronic Corevalve System. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 79, 726-732.

Vavuranakis, M., Vrachatis, D., and Stefanadis, C. (2010). CoreValve aortic bioprosthesis: repositioning techniques. *JACC Cardiovascular interventions* 3, 565; author reply 565-566.

Walther, T., Arsalan, M., Blumenstein, J., van Linden, A., and Kempfert, J. (2013). Aortic stenosis in high-risk patients. Surgical therapy. *Herz* 38, 112-117.

Webb, J.G., Altwegg, L., Boone, R.H., Cheung, A., Ye, J., Lichtenstein, S., Lee, M., Masson, J.B., Thompson, C., Moss, R., *et al.* (2009). Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 119, 3009-3016.

Wong, D.T., Bertaso, A.G., Liew, G.Y., Thomson, V.S., Cunnington, M.S., Richardson, J.D., Gooley, R., Lockwood, S., Meredith, I.T., Worthley, M.I., *et al.* (2013). Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve. *J Invasive Cardiol* 25, 190-195.

Zoghbi, W.A., Chambers, J.B., Dumesnil, J.G., Foster, E., Gottdiener, J.S., Grayburn, P.A., Khandheria, B.K., Levine, R.A., Marx, G.R., Miller, F.A., Jr., *et al.* (2009). Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22, 975-1014; quiz 1082-1014.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke hiermit herzlichst meinem Doktorvater PD Dr. med. M. Laule für die Ermöglichung meiner Dissertation, seine exzellente und unkomplizierte Betreuung sowie die zügige Korrektur meiner Arbeit.

Prof. Dr. med. V. Stangl und Prof. Dr. med. K. Stangl möchte ich für ihren motivierenden und beratenden Beistand danken.

PD Dr. med. A. Lembcke für die exzellente Unterstützung und wertvollen fachlichen Beratungen bezüglich der CT-Auswertungen sowie die zur Verfügung gestellten CT-Datensätze und die zügige Korrektur des Methodik-Teils meiner Dissertation.

Vielen lieben Dank auch an Felicitas Richter für die Unterstützung und Anleitung zu den statistischen Auswertungen.

Meiner Familie gebührt mein innigster Dank für die jahrelange mentale Unterstützung während des Studiums. Ebenso möchte ich mich bei ihr für die finanzielle Unterstützung nach Abschluss des Studiums bedanken. Nur so hatte ich die Möglichkeit mich vollkommen auf die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation zu konzentrieren.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Hartmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Aortenklappe in der CT und Korrelation mit paravalvulären Insuffizienzen in Patienten nach Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Ergebnisse entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156 und §161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift