

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Deutschen
Herzzentrums Berlin (DHZB)

DISSERTATION

Die Entwicklung eines neuen Kalzium-Scores zur Vorhersage
der paravalvulären Leckage bei der Transkatheter-
Aortenklappenimplantation

The development of a new calcium score to predict
paravalvular leakage in transcatheter aortic valve implantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julian Schwartz

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. November 2022

Vorwort

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

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 59, Issue 4, April 2021, Pages 894–900

“A new calcium-score to predict paravalvular leak in transcatheter aortic valve implantation”

Markus Kofler, MD; Alexander Meyer, MD; **Julian Schwartz**; Simon Sündermann, MD; Adam Penkalla, MD; Natalia Solowjowa, MD; Christoph Klein, MD; Axel Unbehaun, MD; Volkmar Falk, MD; Jörg Kempfert, MD

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa424>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Kurzzusammenfassung	8
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1 Die Aortenklappenstenose	10
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.1.2 Pathophysiologie	11
1.1.3 Klinik	12
1.1.4 Therapieoptionen.....	15
1.1.4.1 Medikamentöse Therapie	15
1.1.4.2 Konventioneller Aortenklappenersatz	15
1.1.4.3 TAVI	16
1.2 Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)	16
1.2.1 Entwicklungsgeschichte der TAVI	16
1.2.2 Indikationen, Risikostratifizierung und Ergebnisse der TAVI	17
1.2.3 Patientenselektion für die TAVI	22
1.2.4 Zugangswege der TAVI	23
1.2.4.1 Transfemoraler Zugang	24
1.2.4.2 Transapikaler Zugang	24
1.2.4.3 Alternative Zugangswege	25
1.2.5 TAVI Systeme.....	25
1.3 Periprozedurale Komplikationen	26
1.3.1 Paravalvuläre Leckage	26
1.3.2 Reizleitungsstörungen und Schrittmacherimplantation	27
1.3.3 Vaskuläre Komplikationen	27
1.3.4 Apoplexia cerebri.....	28
1.3.5 Weitere Komplikationen.....	28
1.4 Rolle der Computertomographie für die TAVI	29
1.5 Ziel der Dissertation	30
2. Methoden	32

2.1	Studienprofil	32
2.2	Studienpopulation	33
2.3	Datenbankdesign.....	34
2.4	Computertomographie.....	34
2.4.1	Auswertung der Planungs-CT	35
2.4.1.1	Anulusmorphologie	36
2.4.1.2	Aortenklappenwinkel.....	38
2.4.1.3	Kalziumquantifizierung.....	39
2.5	Statistische Analyse.....	44
2.6	Ethik.....	45
3.	Ergebnisse.....	46
3.1	Baseline Charakteristika.....	46
3.2	Score-Variablen und PVL.....	51
3.3	Kalzium-Score und seine Fähigkeit PVL vorherzusagen	54
3.4	Observer-Variabilität der Aortenkomplex-Kalzifizierung.....	56
4.	Diskussion.....	59
4.1	Klinische Bedeutung.....	62
4.2	Ausblick.....	64
4.3	Limitationen	65
4.4	Fazit	65
	Literaturverzeichnis	67
	Eidesstattliche Versicherung.....	78
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	79
	Lebenslauf	80
	Danksagung	82
	Bescheinigung Statistik	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
Abbildung 1	Die Progression des linksventrikulären Herzversagens bei einer Aortenklappenstenose über längere Zeit	12
Abbildung 2	Durchschnittliche Überlebenszeitkurve bei Patienten mit unbehandelter Aortenklappenstenose nach dem Erstbeschreiber	13
Abbildung 3	Management der schweren AS nach den aktuellen Leitlinien	18
Abbildung 4	Selektionsprozess zur Beurteilung und Behandlung eines Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose	23
Abbildung 5	TAVI mit einer durch einen Ballon expandierbaren Klappe über den transfemorale (A), transapikale (B) und transaortale (C) Zugangsweg	24
Abbildung 6	Schematische Darstellung des Aortenkomplexes, der Aorta ascendens und des LVOTs mit Übertragung auf eine dreidimensionale Rotationsangiographie	36
Abbildung 7	Einstellung der Anulusebene auf Höhe des basalen Ansatzes der LCC (A), NCC (B) und RCC (C)	37
Abbildung 8	Vermessung der Anulusebene mittels „Polygon“ mithilfe der 3mensio-Software	38
Abbildung 9	Messung des Aortenklappenwinkels in koronarer Projektion	39
Abbildung 10	Ermittlung der mittleren individuellen HU-Dämpfungsrate in der ascendierenden Aorta	40
Abbildung 11	Messung des Kalziumvolumens innerhalb des Aortenkomplexes	41
Abbildung 12	Messung des Kalziumvolumens innerhalb des oberen LVOT	41
Abbildung 13	Messung des Kalziumvolumens innerhalb des unteren LVOT	42
Abbildung 14	Separierung der drei Taschen der Aortenklappe zur detaillierteren Analyse des Kalziumverteilungsmusters	42
Abbildung 15	Kalziumquantifizierung im Aortenkomplex (1), oberen LVOT (2) und unteren LVOT (3)	43
Abbildung 16	Geigen-Diagramme zum Vergleich der Verteilung des Kalziumvolumens der Aortenklappentaschen (NCC, RCC, LCC) in Bezug auf das Vorhandensein eines \geq leichten paravalvulären Lecks innerhalb des Patientenkollektivs	50
Abbildung 17	ROC-Kurven zur visuellen Darstellung der „richtig positiven Rate“ und „falsch positiven Rate“ des jeweiligen Kalziumvolumen-Schwellenwertes	51
Abbildung 18	ROC-Kurve zur Identifizierung des Kalzium-Scores mit der größten prädiktiven Fähigkeit für PVL \geq leicht	54
Abbildung 19	Streudiagramme zur Visualisierung der Interobserver- und Intraobserver Variabilität	57
Abbildung 20	Bland-Altman-Diagramme zur Visualisierung der Interobserver und Intraobserver Variabilität	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
Tabelle 1	Empfehlung zur Einstufung des Aortenklappenstenose-Schweregrads	14
Tabelle 2	Vom Herz-Team zu berücksichtigende Aspekte für die Entscheidung zwischen AKE und TAVI	20
Tabelle 3	Implantierte Aortenklappenprothesen (n = 965)	46
Tabelle 4	Baseline Charakteristika entsprechend PVL \geq leicht	47
Tabelle 5	CT-Variablen entsprechend PVL \geq leicht	49
Tabelle 6	Kalzium-Score-Variablen gemäß PVL \geq leicht	52
Tabelle 7	Score Entwicklung basierend auf der Assoziation mit PVL \geq leicht (n = 965)	53
Tabelle 8	Assoziation von Verfahrensvariablen und Kalzium-Score mit PVL \geq leicht (n = 965)	55

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA.....	American Heart Association
AIC	Akaike Information Criteria
AKE.....	Aortenklappenersatz
AÖF.....	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CI	Konfidenzintervall
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
ESC.....	European Society of Cardiology
EuroSCORE.....	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GARY	German Aortic Valve Registry
HU	Hounsfield Units
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IQR.....	Interquartilsabstand
KF	Kalibrierungsfaktor
LCC.....	Links-koronare Aortenklappentasche
LV.....	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mmHg	Torr/ Millimeter Quecksilbersäule
NCC	Nicht-koronare Aortenklappentasche
NYHA	New York Heart Association
OR.....	Odds-Ratio
PARTNER.....	Placement of Aortic Transcatheter Valve
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVL	Paravalvuläre Leckage
RCC	Rechts-koronare Aortenklappentasche
ROC	Receiver Operating Characteristic
STS.....	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TVT	Transcatheter Valve Therapy
Z.n.....	Zustand nach

Kurzzusammenfassung

Hintergrund: Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine weitverbreitete Behandlungsoption für Patienten mit einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose. Trotz enormer Forschungserfolge und Verbesserungen des Implantationsverfahrens, gehört die paravalvuläre Leckage (PVL) nach wie vor zu einer der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen validen Kalzium-Score zu entwickeln, der die Möglichkeit einer Vorhersage paravalvulärer Leckagen bei TAVI-Patienten bietet.

Methoden: Insgesamt wurden 965 Patienten in die klinische Studie eingeschlossen. Das gesamte Patientenkollektiv erhielt im Zeitraum zwischen 2012 und 2019 eine Aortenklappenprothese mittels TAVI. Der Schweregrad der Aortenkomplex-Verkalkung und das Vorhandensein einer Verkalkung des oberen und unteren linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) wurde mittels präprozeduraler kontrastmittelverstärkter Computertomographien evaluiert. Anhand des Youden-Index, der aus einer „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Analyse abgeleitet wurde, konnten Kalziumvolumen-Schwellenwerte von jeder Aortenklappentasche (NCC, RCC und LCC) ermittelt werden, die eine optimale PVL-Vorhersage ermöglichen. Jede untersuchte Variable, die eine statistisch signifikante Assoziation mit der Vorhersage einer \geq leichten PVL in der multivariaten Regressionsanalyse zeigte, wurde gemäß ihrer Odds-Ratio gewichtet und in den Score aufgenommen.

Ergebnisse: 734 mm³ (NCC), 296 mm³ (RCC) und 313 mm³ (LCC) stellten die idealen Aortenkomplex-Kalziumvolumenschwellenwerte zur Vorhersage der PVL dar. Eine Verkalkung des oberen LVOTs konnte unterhalb der NCC, RCC bzw. LCC bei 233 (23%), 111 (12%) und 304 (32%) der Patienten festgestellt werden. Verkalkungen des unteren LVOTs unterhalb der NCC, RCC bzw. LCC wiesen 260 (27%), 44 (5%) und 217 (23%) Patienten auf. Ein Gesamt-Kalzium-Score \geq 4 war bei 356 (37%) Patienten vorhanden. Dieser war unabhängig mit einer \geq leichten PVL assoziiert (OR 3,662; 95% CI [2,740 – 4,911]; $p < 0,001$). Der Kalzium-Score ergab eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,713 (95% CI [0,678 – 0,748]; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Es konnte bewiesen werden, dass der Kalzium-Score unabhängig von bekannten Risikofaktoren mit der Entwicklung von PVL nach einer TAVI assoziiert ist. Er ist somit ein hilfreiches Beratungs- und Planungsinstrument, um die PVL-Vorhersage bestmöglich zu optimieren.

Abstract

Background: The transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a widely adopted treatment option for patients with severe symptomatic aortic valve stenosis. Despite tremendous advancements in research and improvements in the implantation process, paravalvular leakage is still one of the most common and feared complications. The aim of the present work was to develop a valid calcium score with the capability of predicting paravalvular leak (PVL) in patients scheduled for TAVI.

Methods: Collectively 965 patients were enrolled in the clinical trial. All patients received an aortic valve prosthesis using TAVI between 2012 and 2019. Preprocedural contrast enhanced Computed Tomography Scans were investigated measuring the extent of the aortic complex calcification and examining the occurrence of calcification in the upper and lower left ventricular outflow tract (LVOT). Using the Youden index, which was derived from a “Receiver Operating Characteristic” (ROC) analysis, calcium volume threshold values were determined for each aortic valve cusp (NCC, RCC and LCC), enabling a flawless PVL prediction. Each examined variable that had a statistically significant association with the prediction of \geq mild PVL in the multivariate regression analysis was weighted according to its odds ratio (OR) and included in the score.

Results: 734 mm³, 296 mm³ and 313 mm³ were the aortic valve calcium volume thresholds with ideal PVL prediction for the NCC, RCC and LCC respectively. The upper LVOT calcification was present in 233 (23%), 111 (12%), 304 (32%) of patients below the NCC, RCC and LCC. Calcification of the lower LVOT was present in 260 (27%), 44 (5%) and 217 (23%) patients under the NCC, RCC and LCC. 356 (37%) patients featured a total calcium score of \geq 4. Moreover, the score was independently associated with \geq mild PVL (OR 3,662; 95% CI [2,740 – 4,911]; $p < 0,001$). 0,713 (95% CI [0,678 – 0,748]; $p < 0,001$) was the area under the curve (AUC) of the calcium score.

Conclusion: It has been shown that the newly developed calcium score is associated with the development of PVL after TAVI regardless of known risk factors. It is therefore a helpful advisory and planning tool to optimize the PVL prediction.

1. Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

In führenden Industrienationen nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen eine bedeutende Stellung ein. Sie gehören zu den häufigsten Todesursachen mit großen Auswirkungen auf das jeweilige Gesundheitssystem. In Deutschland sind aktuell die drei häufigsten Todesursachen Erkrankungen, welche kardiovaskulär bedingt sind. Dabei sind die chronisch ischämischen Herzerkrankungen, noch vor den akuten Myokardinfarkten und den Herzinsuffizienzen, der Haupttodesgrund. (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2015, Brück, 2018). Ursachen für Herzinsuffizienzen können unter anderem Herzklappenvitien sein. Unter ihnen nimmt die Aortenklappenstenose den größten Stellenwert ein (Lindroos et al., 1993, lung et al., 2003).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Innerhalb der westlichen Weltbevölkerung liegt die absolute Häufigkeit der Aortenklappenstenose bei Patienten über 65 Jahren bei 2–5 % (Lindroos et al., 1993, Stewart et al., 1997). Die Prävalenz der Aortenklappensklerose, welche der Aortenklappenstenose häufig vorausgeht, liegt bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren bei etwa 20%. Ferner sind es bereits 48% bei Patienten, die älter als 85 Jahre sind (Stewart et al., 1997). Ätiologisch kann grundsätzlich zwischen einer degenerativen, kongenitalen bikuspiden und einer rheumatischen Aortenklappenstenose unterschieden werden.

Die mit Abstand häufigste Form der erworbenen Aortenklappenstenose ist die degenerative Verkalkung der drei Taschenklappen (NCC, RCC und LCC), die bei mehr als 80% der Fälle für die Stenose verantwortlich ist (lung et al., 2003). Hulin beschrieb, dass sich im Laufe eines durchschnittlichen Tages die Aortenklappen ungefähr 100.000 Mal öffnen und schließen, wodurch ein unidirektionaler Blutfluss vom linken Ventrikel zum systemischen Kreislauf ermöglicht wird (Hulin et al., 2018). Dieser Fakt sorgte dafür, dass man lange Zeit annahm, dass die degenerative Verkalkung der Aortenklappe ein passiver Prozess ist. Nach heutigem Wissensstand gilt diese Theorie

als veraltet. Ferner zeigen Studien, dass der Grund für die langsam fortschreitende Sklerosierung, die im Verlauf durch Degeneration und Kalzifizierung zu einer Stenose führt, ein aktiver, komplexer und stark regulierter Prozess ist (Côté et al., 2008, Mohler et al., 2001, O'Brien et al., 2002, Hulin et al., 2018). Des Weiteren wurde dargelegt, dass ähnliche Risikofaktoren wie Hypertonie, das männliche Geschlecht, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und erhöhte Cholesterinspiegel dafür sprechen, dass der histopathologische Umbauprozess der Aortenklappenstenosierung dem der arteriosklerotischen Prozesse ähnelt (Dweck et al., 2012, Kamath and Pai, 2008, Stewart et al., 1997, Hulin et al., 2018).

Die in Summe zweithäufigste Ursache für die Aortenklappenstenose ist eine kongenital angelegte, bikuspidale Aortenklappe. Diese Form des Aortenklappenvitiums manifestiert sich deutlich früher. So ist sie die häufigste Genese der Aortenklappenstenose bei Patienten, die jünger als 65 Jahre alt sind (Basso et al., 2004, Roberts and Ko, 2005). Durch die angeborene Fehlbildung, bei der die Aortenklappen nur aus zwei und nicht aus drei halbmondförmigen Taschenklappen bestehen, kommt es infolge steigender Scherkräfte und mechanischer Reizung an den Klappen zu einer früheren Sklerosierung. Diese resultiert, wie bei der degenerativen Aortenklappenstenose, im Verlauf in Umbauprozessen, die eine Stenose als Folge haben (Mathieu et al., 2015).

1.1.2 Pathophysiologie

Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die Aortenklappenöffnungsfläche 3 bis 4 cm² (Baumgartner et al., 2017). Sinkt die Klappenöffnungsfläche unter 1,5 cm², entwickelt sich während der Systole ein Druckgradient zwischen der Aorta ascendens und dem linken Ventrikel. Das Resultat dieser Druckbelastung des linken Ventrikels ist die Ausbildung einer konzentrischen, ventrikulären Hypertrophie. Sie ist ein zentraler Anpassungsmechanismus, um der Drucküberlastung entgegenzuwirken, da sie die Wandspannung normalisiert und somit eine ausreichende systolische Pumpfunktion bis zum Endstadium der Erkrankung gewährleistet. Die fortschreitende Hypertrophie führt jedoch im Laufe der Zeit zu einer Erhöhung des Gesamt-Kollagengehalts des Myokards und somit zu einer Verringerung der linksventrikulären Compliance. Das resultiert in einer erniedrigten Vorlast (Strauer, 1979). Zeitgleich führt die Volumenzunahme der Ventrikel zu einer Sauerstoffminderversorgung, die eine

zusätzliche Fibrosierung der drei Wandschichten zur Folge hat (Dweck et al., 2012). Zusammenfassend führt die Aortenklappenstenose über längere Zeit zu einer hypertrophen Kardiomyopathie und somit zu einer linksventrikulären Dysfunktion (Abbildung 1).

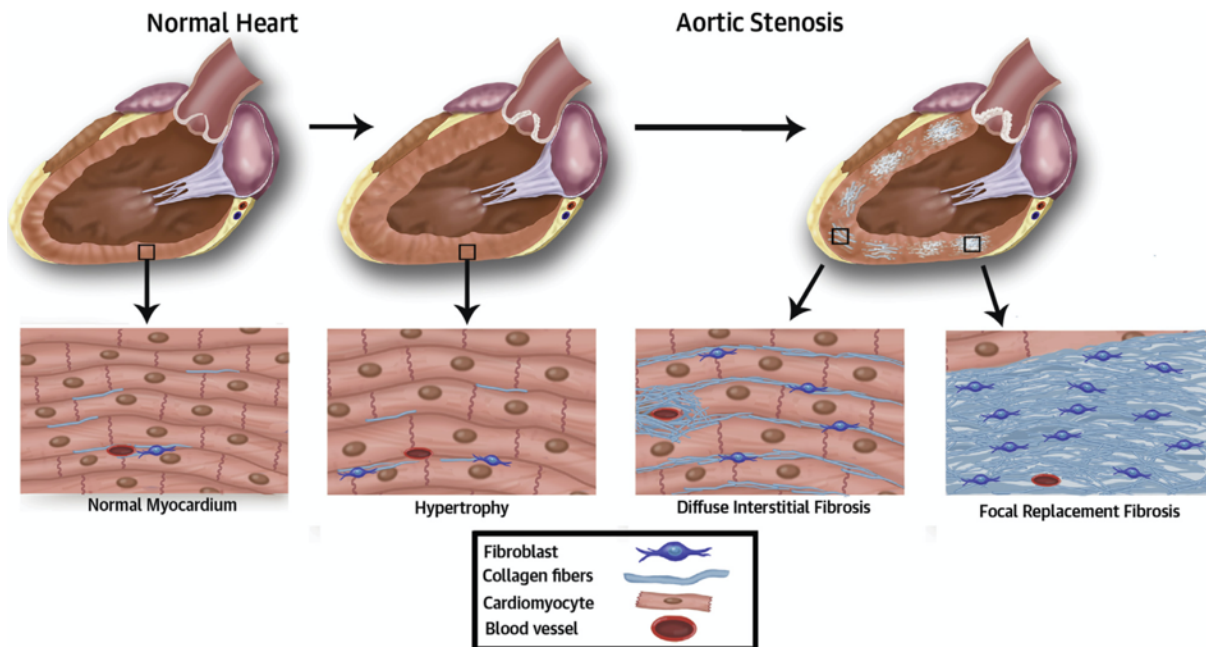


Abb. 1 - Die Progression des linksventrikulären Herzversagens bei einer Aortenklappenstenose über längere Zeit (Barone-Rochette et al., 2014)

1.1.3 Klinik

Das Auftreten typischer Symptome findet in der Regel erst in einem späten Stadium der Erkrankung statt. Dies liegt an den bereits beschriebenen Kompensationsmechanismen. Die Symptome entstehen im Wesentlichen aufgrund eines Vorwärts- und Rückwärtsversagens des linken Ventrikels (Carabello, 2013). Bei den Leitsymptomen handelt es sich um Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen bzw. Präsynkopen.

- Die Belastungsdyspnoe und im späteren Verlauf auch die Ruhedyspnoe entstehen durch die diastolische Dysfunktion und den damit einhergehenden erhöhten Füllungsdrücken im linken Vorhof. Diese erhöhten Drücke setzen sich dann in den Pulmonalvenen fort, welches wiederum die Dyspnoe bedingt (Solomonica et al., 2013).

- Die Angina Pectoris tritt auf, wenn der Sauerstoffbedarf das Sauerstoffangebot des Herzmuskels übersteigt. Dieses lässt sich dadurch erklären, dass es zusätzlich zu einer reduzierten Koronargefäßdurchblutung auch zu einer reduzierten Kapillardichte im hypertrophierten Herzmuskel kommt (Breisch et al., 1980, Dunn and Griggs, 1983).
- Die Synkope kommt vor, wenn der systemische Blutdruck nicht ausreicht, um den zerebralen Blutfluss aufrechtzuerhalten.

Mit dem erstmaligen Auftreten der Symptome sinkt die Lebenserwartung der Patienten drastisch. So liegt die durchschnittliche Überlebenszeit mit Angina Pectoris Symptomen bei 5 Jahren. Treten bereits Synkopen auf, liegt sie bei nur noch 3 Jahren und beim Linksherzversagen sind es lediglich nur noch 2 Jahre (Ross and Braunwald, 1968).

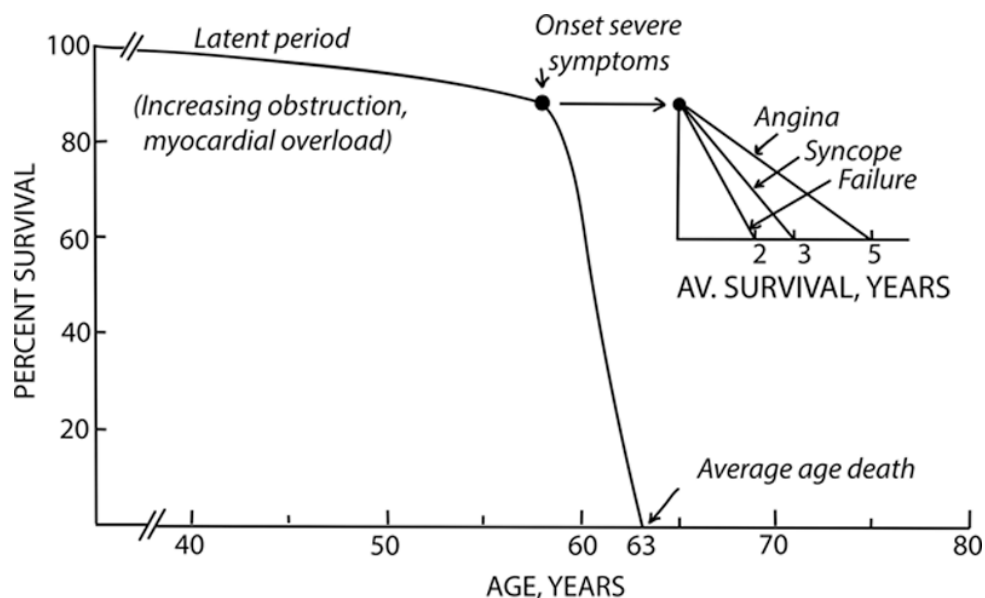


Abb. 2 - Durchschnittliche Überlebenszeitkurve bei Patienten mit unbehandelter Aortenklappenstenose nach dem Erstbeschreiber (Ross and Braunwald, 1968)

Entsprechend der aktuellen Leitlinie wird sowohl bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (ohne andere Ursache) als auch bei Patienten, die bei normalen Aktivitäten asymptomatisch sind, aber während der Belastungstests Symptome entwickeln, eine Intervention empfohlen. Gleichwohl wird darauf verwiesen, dass die Behandlung der asymptomatischen schweren Aortenklappenstenose nach wie vor umstritten ist und Eingriffe eine genaue patientenorientierte Abwägung bedürfen (Vahanian et al., 2021). Wird zunächst keine Intervention durchgeführt, sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren regelmäßig

kontrolliert und eine Neuevaluation alle 6 Monate, bzw. wenn Symptome auftreten, durchgeführt werden. Ist die Aortenklappenstenose bereits schwer und symptomatisch, muss in der Regel eine operative oder vereinzelt auch medikamentöse Therapie eingeleitet werden (Vahanian et al., 2021).

Die Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose erfolgt anhand modifizierter Richtlinien europäischer (ESC) und amerikanischer (AHA) Fachgesellschaften. So wird neben einer Aortenklappensklerose zwischen einer leichten bis zu einer schweren Aortenklappenstenose unterschieden. Die genaue Schweregradeinteilung ist in der folgenden Tabelle beschrieben (Tabelle 1).

	<i>Aortensklerose</i>	<i>Leichte Stenose</i>	<i>Moderate Stenose</i>	<i>Schwere Stenose</i>
<i>Spitzenflussgeschwindigkeit (m/s)</i>	≤ 2.5	2.6-2.9	3.0-4.0	≥ 4
<i>Mittlerer Druckgradient (mmHg)</i>	-	≤ 20	20-40	≥ 40
<i>AÖF (cm²)</i>	-	> 1.5	1.0-1.5	< 1
<i>Indizierte AÖF (cm²/m²)</i>	-	> 0.85	0.6-0.85	< 0.6
<i>Geschwindigkeitsverhältnis</i>	-	> 0.5	0.25-0.5	< 0.25

Tab. 1 - Empfehlung zur Einstufung des Aortenklappenstenose-Schweregrads (Baumgartner et al., 2017);
AÖF = Aortenklappenöffnungsfläche

Neben den bereits genannten Faktoren, die für die Einteilung der Aortenklappenstenose berücksichtigt werden, haben sich in den letzten Jahren weitere Konzepte zur patientenorientierten Stadienzuordnung und Operationsindikation entwickelt. So ist das Konzept der Einteilung basierend auf dem Ausmaß der Herzschädigung sehr vielversprechend. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der echokardiographischen Bildgebung und dem Nachweis von Biomarkern, welche einen ventrikulären Umbauprozess, die Hypertrophie, eine Entzündung oder Fibrose des Herzens nahelegen (Généreux et al., 2017, Lindman et al., 2020). Dieses Konzept wird von den aktuellen Leitlinien aufgegriffen. Es wird darauf hingewiesen, dass eine Intervention bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und

einem oder mehreren der oben genannten Faktoren in Betracht gezogen werden kann (Vahanian et al., 2021).

1.1.4 Therapieoptionen

Grundsätzlich können bei einer schweren Aortenklappenstenose drei Therapiemöglichkeiten verfolgt werden: Infrage kommen die medikamentöse Therapie, der konventionelle Aortenklappenersatz und die Transkatheter-Aortenklappenimplantation.

1.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose sind sehr begrenzt. So gibt es derzeit entsprechend der Leitlinie keine medikamentöse Therapie, die den Outcome gegenüber dem natürlichen Verlauf verbessert (Vahanian et al., 2021). Ferner wird beschrieben, dass große randomisierte Studien durchweg gezeigt haben, dass Statine keinen Einfluss auf die Verzögerung der Progression der Aortenklappenstenose haben (Chan et al., 2010, Cowell et al., 2005, Rossebø et al., 2008, Vahanian et al., 2021). Weiterhin sollen Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Aortenklappenstenose, die jedoch für den offenchirurgischen Aortenklappenersatz oder eine TAVI ungeeignet sind oder bei denen die Intervention noch aussteht, medikamentös entsprechend der Herzinsuffizienz-Leitlinien behandelt werden (Vahanian et al., 2021).

1.1.4.2 Konventioneller Aortenklappenersatz

Der konventionelle, chirurgische Aortenklappenersatz ist ein Therapieverfahren, das eine vollständige Heilung der Aortenklappenstenose als Ziel hat. Erstmals wurde die Therapie 1960 durch Dr. Harken erfolgreich durchgeführt (Harken et al., 1960). Seitdem sind bereits mehr als 70 unterschiedliche Klappentypen entwickelt und weltweit in mehreren hunderttausend Patienten implantiert worden (Gott et al., 2003). Der Standardzugang erfolgt über eine mediane Sternotomie. Alternativ kann jedoch auch ein minimalinvasiver Zugang unter Verwendung einer partiellen Mini-Sternotomie erfolgen. Um die kalzifizierte und degenerierte Aortenklappe während des Eingriffs vollständig zu entfernen und um die Prothese sicher einnähen zu können, muss der

Kreislauf des Patienten über einen kardiopulmonalen Bypass aufrechterhalten werden (Walther et al., 2013). Trotz des relativ hohen operationsassoziierten Risikos wurden im Laufe des letzten halben Jahrhunderts enorme Fortschritte im operativen Management und in den Operationstechniken gemacht. Daher ist die mit der Operation verbundene Sterblichkeit beispielsweise drastisch gesunken (Brown et al., 2009, Lee et al., 2011). Laut dem Deutschen Aortenklappenregister (GARY) liegt die derzeitige 30-Tage-Mortalitätsrate bei lediglich 2,1% (Hamm et al., 2014).

1.1.4.3 TAVI

Aufgrund des demographischen Wandels, der immer älter werdenden Bevölkerung und der damit einhergehenden Nachfrage nach Therapieoptionen für Patienten mit zu hohem operativem Risiko für den konventionellen Aortenklappenersatz wurde durch intensive Forschung eine alternative Therapie entwickelt. Im Jahr 2002 gelang die erste erfolgreiche Transkatheter-Aortenklappenimplantation und setzte somit einen Meilenstein in den Behandlungsoptionen der Aortenklappenstenose (Cribier et al., 2002).

1.2 Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

1.2.1 Entwicklungsgeschichte der TAVI

Die Methode zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation ist kein Konzept des 21. Jahrhunderts. Bereits 1965 war es Hywel Davies, der eine auf einem Katheter befestigte Klappe über die Arteria femoralis in die Aorta descendens eines Hundes implantierte. Es handelte sich um eine Klappe, die einen unidirektionalen Blutfluss für das palliative Management schwerer Aortenklappeninsuffizienzen ermöglichen sollte (Davies, 1965, Fanning et al., 2013). Erst knapp 25 Jahre später, im Jahr 1989, wurden die ersten Klappen im Tiermodell per Katheter in Aortenposition erfolgreich implantiert. Henning Rud Andersen und seine Mitarbeiter konnten die technische Durchführbarkeit dieser Methode an 9 Schweinen beweisen. Die Herzklappen wurden dabei auf einen Ballonkatheter aufgefädelt, durch die Aorta an den Ort des Aortenannulus vorgeschoben und mittels Ballonexpansion implantiert (Andersen et al., 1992). Es vergingen weitere 10 Jahre nach der Veröffentlichung seiner Ergebnisse, bis im Jahr

2002 Alain Cribier die erste erfolgreiche Transkatheter-Aortenklappenimplantation durchführte. Der Versuch gelang ihm bei einem 57-jährigen Patienten, der unter einer hochgradigen Aortenklappenstenose litt und aufgrund schlechter kardialer Voraussetzungen und zahlreicher Begleiterkrankungen für einen konventionellen operativen Aortenklappenersatz abgelehnt worden war (Cribier et al., 2002). Seither hat der Transkatheter-Aortenklappenersatz als bevorzugter Behandlungsansatz für ausgewählte Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose sehr schnell an Akzeptanz gewonnen.

1.2.2 Indikationen, Risikostratifizierung und Ergebnisse der TAVI

Gegenwärtig ist laut den Leitlinien eine Differenzialindikation zwischen dem konventionellen Aortenklappenersatz und der Transkatheter-Aortenklappenimplantation lediglich von der operativen Risikoabschätzung, den klinischen Charakteristiken und den anatomischen sowie technischen Aspekten abhängig. Die Entscheidung der Interventionsmodalität sollte dabei in einem interdisziplinären Herz-Team stattfinden (Vahanian et al., 2021).

Die Indikationsstellung der Leitlinie für den Aortenklappenersatz ist im nachfolgenden Bild veranschaulicht (Abbildung 3).

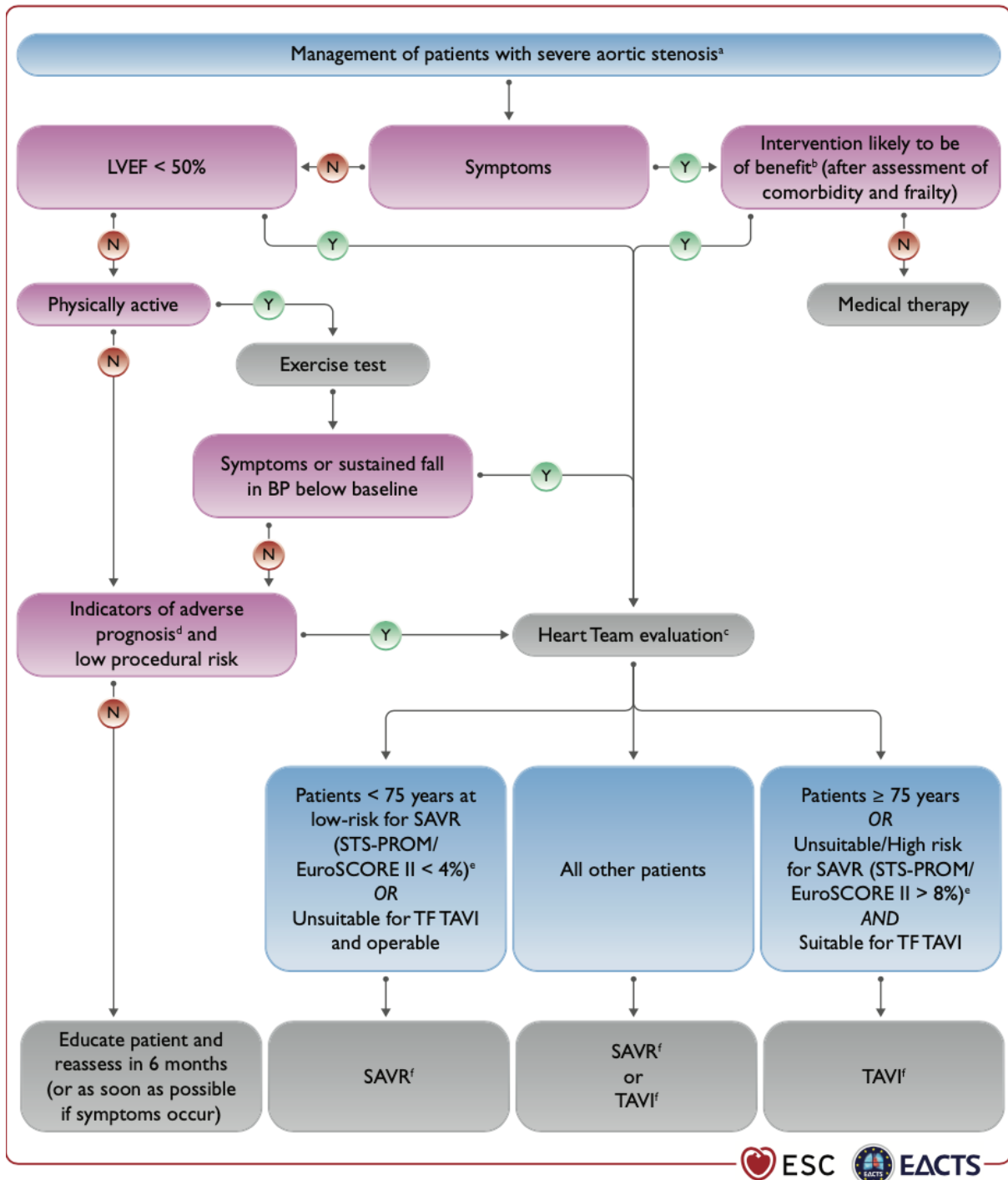


Abb. 3 - Management der schweren AS nach den aktuellen Leitlinien (Vahanian et al., 2021); BP = Blutdruck, EuroSCORE II = europäischer Herzoperationsrisikoscore, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR = chirurgischer Aortenklappenersatz, STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons-Mortalitätsrisikoscore, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation, TF = transfemorale

Zur Risikostratifizierung der Mortalität von Patienten können verschiedene Risikoscores zur Hilfe genommen werden. Beispiele für diese sind u.a. der logistische EuroSCORE I, der EuroSCORE II und der STS-Score.

- Der logistische EuroSCORE I wurde 1999 entwickelt, um das intraoperative Risiko abschätzen zu können, an einer offenen Herzoperation zu versterben (Nashef et al., 1999).
- Der EuroSCORE II wurde 2011 eingeführt. Er ist eine Weiterentwicklung des logistischen EuroSCORE I und wird auf der gleichen Grundlage berechnet. Neue Risikofaktoren und genauere Definitionen bzw. Unterteilungen der vorhandenen Parameter lassen ihn das Mortalitätsrisiko genauer vorhersagen (Nashef et al., 2012).
- Der STS-Score ist ein komplexes Scoring-System, welches 40 klinische Variablen als Grundlage für die Berechnung des intraoperativen Mortalitätsrisikos einfließen lässt. Aufgrund der hohen Anzahl an Einflussfaktoren scheint der STS-Score eine genauere Berechnung der tatsächlichen Mortalitätsraten, im Vergleich zum EuroSCORE, vorzunehmen (Ad et al., 2007).

Auch wenn die Risiko-Scores eine realistische Vorhersage über das intraoperative Mortalitätsrisiko geben, so sind sie im Individualfall dennoch nur eine Hilfestellung und keine definitive Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Interventionsmodalität. Darüber hinaus wurden die Scores nicht spezifisch für den Aortenklappenersatz entwickelt. Verschiedene Risikofaktoren, die einen großen Einfluss auf die Wahl der Interventionsmodalität und den Zugangsweg haben, werden nicht berücksichtigt. Zu diesen Risikofaktoren gehören u.a. die Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung, das Vorhandensein einer Porzellanaorta oder eine schwere Thoraxdeformität (Vahanian et al., 2021).

Um dem Herz-Team dennoch die Entscheidung zwischen einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation oder dem konventionellen Aortenklappenersatz zu erleichtern, empfiehlt die Leitlinie die Berücksichtigung sowohl klinischer Charakteristika als auch anatomischer und technischer Aspekte. Diese sind in der folgenden Tabelle veranschaulicht (Tabelle 2).

	Favorisiert TAVI	Favorisiert AKE
<i>Klinische Charakteristika</i>		
Geringes operatives Risiko		+
Hohes operatives Risiko	+	
Jüngerer Alter		+
Hohes Alter	+	
Früherer herzchirurgischer Eingriff (besonders das Vorhandensein intakter koronarer Bypassgrafts, die durch eine Sternotomie gefährdet sind)	+	
Schwere Gebrechlichkeit	+	
Akute oder vermutete Endokarditis		+
<i>Anatomische und prozedurale Aspekte</i>		
Günstiger Zugang für eine transfemorale TAVI	+	
Transfemorale Zugang schwer oder nicht möglich und chirurgischer Aortenklappenersatz durchführbar		+
Transfemorale Zugang schwer oder nicht möglich und chirurgischer Aortenklappenersatz nicht ratsam	+ (nicht-femorale Zugang)	
Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Patienten-Prothesen mismatch wird erwartet (AVA <0,65 cm ² /m ² BSA)	+	
Schwere Thoraxdeformität oder Skoliose	+	
Aortenklappen-Anulus-Abmessungen für verfügbare TAVI-Prothesen nicht geeignet		+
Bikuspide Aortenklappe		+
Klappenmorphologie ungünstig für eine TAVI (zum Beispiel ein geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappen-Anulus oder LVOT Verkalkung)		+
Thromben in der Aorta oder dem LV vorhanden		+

Tab. 2 - Vom Herz-Team zu berücksichtigende Aspekte für die Entscheidung zwischen AKE und TAVI (Vahanian et al., 2021) Übersetzung des Originaltextes und Modifizierung durch Julian Schwartz; AKE = Aortenklappenersatz, AVA = Aortenklappenöffnungsfläche, BSA = Körperoberfläche, LV = linker Ventrikel, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Sollte zusätzlich zur Aortenklappenstenose eine weitere interventionsbedürftige Herzerkrankung vorliegen, so wird immer der konventionelle Aortenklappenersatz empfohlen (Vahanian et al., 2021).

Es ist beschrieben, dass Ärzte den Eingriff des Transkatheter-Aortenklappenersatzes weltweit bei bereits mehr als 300.000 Patienten durchführten. Dabei belaufe sich die Summe des Weltmarktwertes auf ca. 2 Milliarden US-Dollar pro Jahr (Cahill et al., 2018). Auch in Deutschland gibt es einen Anhaltspunkt für die außerordentliche klinische Bedeutung und die Akzeptanz innerhalb der Kliniken und Fachgesellschaften. So wurden im Jahr 2011 in Deutschland noch 3.876 TAVIs durchgeführt (Hamm et al., 2014). 2018 waren es bereits 19.317 TAVIs (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2019). Trotz des enormen Zuwachses ist davon auszugehen, dass die Tendenz aufgrund der demographischen Entwicklung weiter steigt.

Die ersten Ergebnisse zur TAVI wurden in randomisierten Kontrollversuchen bei inoperablen oder Hochrisikopatienten (STS-Score >10%) durchgeführt. Dabei war eine führende, randomisierte Multicenter-Studie die PARTNER 1B-Studie. In ihr wurde die konservative, medikamentöse Therapie mit der TAVI in Hinsicht auf die Mortalität verglichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Mortalität durch die TAVI statistisch signifikant um 20% gegenüber der medikamentösen Therapie reduziert werden konnte (Leon et al., 2010). Infolgedessen wurden weitere Studien durchgeführt, welche die TAVI mit dem AKE bei Patienten mit hohem operativem Risiko verglichen. Sowohl die PARTNER 1A-Studie als auch die CoreValve US PIVOTAL-Studie waren prospektive, multizentrische, randomisierte Kontrollversuche. Sie bewiesen, dass auch in diesem Vergleich die TAVI dem operativen Aortenklappenersatz in Bezug auf die Mortalität nicht unterlegen war (Barker and Reardon, 2014, Smith et al., 2011). Angesichts des anhaltenden Erfolges der durchgeführten Kontrollversuche für Hochrisikopatienten untersuchten Studien daraufhin, wie der Vergleich der TAVI mit dem AKE bei Patienten mit mittlerem OP-Risiko (STS-Score <8%) ist. Die PARTNER 2-Studie zeigte, dass auch Patienten mit mittlerem operativem Risiko und TAVI eine signifikante Reduktion in der Mortalität gegenüber denen mit AKE hatten. Darüber hinaus waren sowohl die absolute Krankenhausverweildauer als auch die Verweildauer auf der Intensivstation für die TAVI-Kohorte signifikant kürzer als für die AKE-Kohorte (Leon et al., 2016).

Auch die neuesten Multicenter-Studien legen nahe, dass selektiv ausgewählte Patienten mit geringem OP-Risiko von einer TAVI gegenüber dem klassischen AKE profitieren können. So zeigten sowohl die PARTNER 3-Studie als auch die EVOLUT-

Studie, dass bei Patienten mit schwerer Aortenstenose, die ein geringes Operationsrisiko aufwiesen, die Rate der Kombination aus Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung ein Jahr nach der TAVI signifikant niedriger als nach der klassischen Operation war, bzw. die TAVI der Operation nach 24 Monaten nicht unterlegen gewesen ist. Bei diesen Kohorten scheint es wichtig zu sein, ein besonderes Augenmerk auf die anatomischen Merkmale der Landezone der Prothese zu legen (Popma et al., 2019, Mack et al., 2019). Es ist jedoch festzuhalten, dass in den genannten Studien Risikopatienten für die PVL durch ein hohes Kalziumvolumen in der Prothesenlandezone bewusst ausgeschlossen wurden.

1.2.3 Patientenselektion für die TAVI

Eine angemessene Patientenselektion ist der Schlüssel zu guten Ergebnissen der TAVI. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass es keinen validierten und etablierten prädiktiven Risiko-Score für die optimale Patientenauswahl gibt, sollte die Entscheidung der Interventionsmodalität immer im Herz-Team durchgeführt werden. Das Herz-Team muss anhand der zuvor durchgeführten multimodalen Bildgebung, des errechneten Mortalitätsrisikos, der Komorbiditäten und der anatomischen Gegebenheiten den optimalen individuellen Therapieansatz und dessen Zugangsweg bestimmen. Abbildung 4 zeigt diesen Selektionsprozess anschaulich (Abbildung 4).

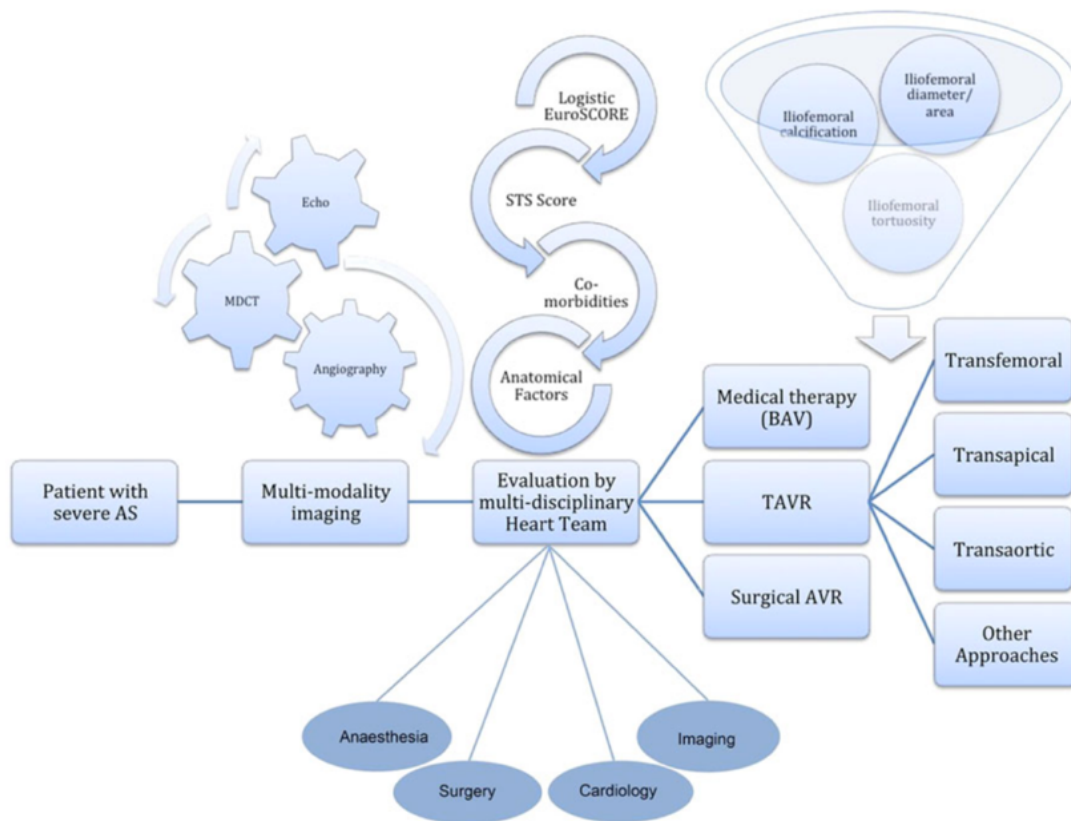


Abb. 4 - Selektionsprozess zur Beurteilung und Behandlung eines Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose (Agarwal et al., 2015); AS = Aortenklappenstenose, BAV = Ballonvalvuloplastie, Echo = Echokardiographie, MDCT = Multislice-Computertomographie, surgical AVR = operativer Aortenklappenersatz TAVR = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.2.4 Zugangswege der TAVI

Seit der ersten erfolgreich durchgeführten TAVI wurden sowohl die Aortenklappenprothesen als auch der Zugangsweg zur Implantation weiterentwickelt. Im Laufe der Jahre sind somit mehrere alternative Zugangsmöglichkeiten entwickelt worden, welche im Folgenden näher beschrieben werden sollen (Abbildung 5).

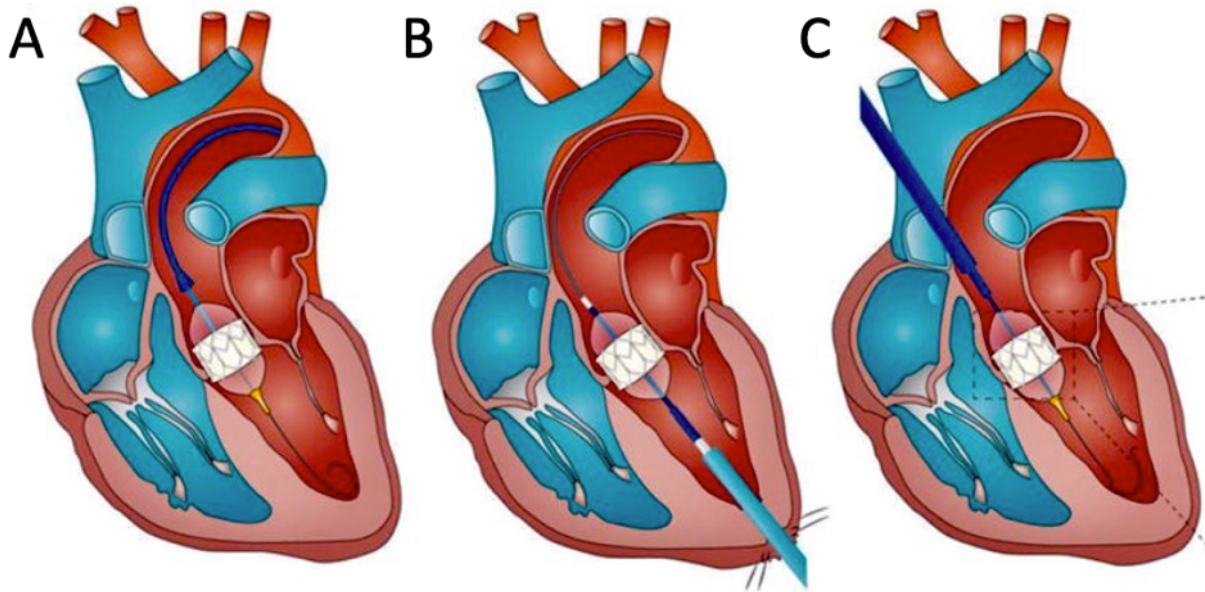


Abb. 5 - TAVI mit einer durch einen Ballon expandierbaren Klappe über den transfemorale (A), transapikale (B) und transaortale (C) Zugangsweg modifiziert nach (Lindman et al., 2016)

1.2.4.1 Transfemorale Zugang

Der transfemorale Zugang ist als der bevorzugte Zugangsweg in der überwiegenden Mehrheit der TAVI-Eingriffe beschrieben (Nishimura et al., 2017). So wurden beispielsweise >70 % der zwischen 2011 bis 2013 durchgeführten TAVIs des GARY-Registers über einen transfemorale Zugang durchgeführt (Walther et al., 2015). Zu einem der größten Vorteile dieses Zugangsweges zählt die Möglichkeit der Durchführung in Analgosedierung. Darüber hinaus ermöglicht die Route aufgrund einer minimalen Inzision den am wenigsten invasiven Zugang. Nachteilig oder gar Kontraindikation können anatomisch sehr enge oder im Rahmen einer PAVK arteriosklerotisch veränderte Gefäße sein. Diese könnten die Passage des Katheters verhindern und schwere Gefäßkomplikationen zur Folge haben.

1.2.4.2 Transapikale Zugang

Historisch gesehen sei der transapikale Zugang die erste Alternativroute zum transfemorale Zugang gewesen. Auf sie werde meist dann zurückgegriffen, wenn der femorale Zugang kontraindiziert ist (Overtchouk and Modine, 2018). Obwohl der transapikale Zugang nur in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden kann und eine Mini-Thorakotomie erfordert, vermeidet man dennoch im Vergleich zum chirurgischen

Aortenklappenersatz den kardiopulmonalen Bypass und die Kardioplegie (Walther et al., 2009). Trotzdem ist der Zugang deutlich invasiver als der transfemorale Zugang. Die Vorteile liegen in der Vermeidung von Komplikationen, bedingt durch geringe Gefäßdurchmesser oder ausgeprägte Verkalkung des Gefäßzugangs. Darüber hinaus sind Schäden an der Aorta, wie beispielsweise die Aortendissektion oder Komplikationen aufgrund einer möglichen Porzellanaorta, unwahrscheinlicher. Ferner berichten Studien über eine bessere Kontrolle des Katheters, wodurch eine günstigere Positionierung der Prothese erreicht werden kann (Nakatsuka and Tabata, 2017).

1.2.4.3 Alternative Zugangswege

Trotz des offensichtlichen Anstiegs des Anteils der Patienten, die für den transfemorale Zugang infrage kommen, sind laut aktuellen Registern bei schätzungsweise 10–20% der Patienten alternative Zugangswege erforderlich (Grover et al., 2017). Neben dem am zweithäufigsten verwendeten bereits vorgestellten transapikalen Zugang sind auch die deutlich seltener verwendeten transaortalen, transcavalen, transaxillären oder transcarotidalen Zugangswege möglich (Biasco et al., 2018).

1.2.5 TAVI Systeme

Übergreifend lassen sich die Prothesen anhand der Art ihrer Implantation in selbstexpandierende und ballonexpandierende Klappen unterteilen.

Vorteil der ballonexpandierenden gegenüber den selbstexpandierenden Klappen ist u.a. eine zirkuläre Prothesengeometrie selbst bei Implantationen in schwer verkalkte Aortenklappen und Prothesenlandezonen. So habe der native Verkalkungsgrad Auswirkungen auf die Zirkularität der Prothese bei selbstexpandierenden Klappen, nicht aber bei ballonexpandierenden Klappen (Bekeredjian et al., 2015, Schuhbaeck et al., 2015). Die ovale Verformung der Prothesen kann dabei Einfluss auf die Adaptation der Taschenklappen haben, was eine Verschlechterung der Prothesenfunktion und eine zentrale Leckage bedingen kann (Kuetting et al., 2014).

Vorteil der selbstexpandierenden Klappen gegenüber den ballonexpandierenden Klappen ist u.a. die deutlich seltenere Komplikation der Anulusruptur. Eine ballonexpandierende Prothese in Kombination mit beispielsweise einem kleinen

Aortenannulus oder einer schmalen Aortenwurzel kann die Komplikationsrate der Annulusruptur erhöhen (Pasic et al., 2015).

Seit den ersten durchgeführten TAVIs haben sich die Prothesentypen eindrucksvoll weiterentwickelt. Dabei führten zahlreiche Innovationen und technische Verbesserungen zu stetig sinkenden Komplikationsraten. Die Miniaturisierung der Implantationskatheter trug zur deutlichen Reduktion vaskulärer Komplikationen bei. Eine Repositionierbarkeit der Prothese erlaubt die Vermeidung der fehlerhaften Lage sowie die Reduktion der Koronarobstruktion aufgrund einer zu hohen Implantation. Eine der gravierendsten Komplikationen, die paravalvuläre Leckage, konnte durch neu designte Skirts und Cuffs der Prothesen reduziert werden. Bei der Sapien 3 Prothese ist beispielsweise beschrieben, dass der äußere PET-Skirt in Taschen unterteilt ist, die sich retrograd mit geronnenem Blut füllen und die Lücken zwischen Klappe und Gewebe abdichten sollen, um einen gewissen Schutz gegen PVL zu bieten (Rotman et al., 2018). Ein weiterer Ansatz zur Minimierung der PVL, der bei selbstexpandierenden Prothesen häufig verwendet wird, besteht darin, die ventrikuläre Seite des Stents zu erweitern (Flared-Annulus-Design), um die Prothese ventrikulär besser an der Aortenwurzel zu befestigen (Evolut Pro, Acurate Engager, Centera, Triskele) (Rotman et al., 2018).

1.3 Periprozedurale Komplikationen

So wie jeglicher Eingriff in der Medizin birgt auch der Transkatheter-Aortenklappenersatz spezifische Risiken. Zu ihnen gehören u.a. paravalvuläre Insuffizienzen, Arrhythmien und einhergehende Herzschrittmacherimplantationen, vaskuläre Komplikationen, der Apoplex cerebri und weitere Komplikationen, auf die im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden soll.

1.3.1 Paravalvuläre Leckage

Paravalvuläre Insuffizienzen sind eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen des Eingriffs der Transkatheter-Aortenklappenimplantation. Im Vergleich zum AKE werden im Laufe des Eingriffs die stark verkalkten Taschenklappen nicht entfernt. Aus diesem Grund kann es während der Implantation

zu einer unvollständigen Abdichtung zwischen der Prothese und dem Aortenkomplex kommen. Das Resultat sind paravalvuläre Leckagen. Neben der stark verkalkten, nativen Aortenklappe können zusätzlich eine zu geringe Prothesengröße und eine suboptimale Implantationshöhe die paravalvulären Insuffizienzen begünstigen (Sinning et al., 2012). Wohingegen geringe paravalvuläre Leckagen nach stattgefundenener TAVI als akzeptabel gelten, ist das Vorhandensein moderater und schwerer paravalvulärer Insuffizienzen mit einem schlechteren hämodynamischen Resultat und einer beeinträchtigten Überlebensrate assoziiert (Abdel-Wahab et al., 2011, Vasa-Nicotera et al., 2012). Trotz einer positiven Entwicklung in Hinsicht auf signifikante Leckagen zwischen den ersten Generationen von Prothesen und den aktuellen Generationen liegt die Häufigkeit paravalvulärer Insuffizienzen \geq leicht in aktuellen Publikationen noch immer bei ungefähr 30% (Mack et al., 2019, Popma et al., 2019).

1.3.2 Reizleitungsstörungen und Schrittmacherimplantation

Das Auftreten einer neuen atrioventrikulären Leitungsstörung und die damit einhergehende Notwendigkeit der Herzschrittmacherimplantation zählt zu einer der häufigeren Komplikationen und tritt regelmäßiger nach der TAVI (7,3%) als nach dem AKE (3,4 %) auf (Bagur et al., 2012). Die Aortenklappe steht in enger anatomischer Beziehung zum atrioventrikulären Erregungszentrum, den Tawara-Schenkeln und dem His-Bündel. Es ist beschrieben, dass ein direktes mechanisches Trauma sowie eine Kompression dieser Strukturen durch die Prothesenimplantation oder durch eine Ballondilatation während oder nach der TAVI einen hochgradigen AV-Block oder Linksschenkelblock verursachen können (van Rosendaal et al., 2018). Reizleitungsstörungen wie diese erfordern anschließend häufig eine Schrittmacherimplantation.

1.3.3 Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen nach einer TAVI umfassen ein breites Spektrum von periprozedural bedingten Gefäßverletzungen wie beispielsweise Dissektionen, Perforationen, Rupturen und den einhergehenden Blutungen, aber auch Stenosen, die durch den vaskulären Zugang entstanden sein können. Dabei hängt das Risiko von

Gefäßkomplikationen maßgeblich von dem Außendurchmesser der Implantationsschleuse, dem Versagen der Verschlussvorrichtung, der Erfahrung des Operateurs und bestehenden Gefäßerkrankungen ab (Scarsini et al., 2019). Trotz des Versuches der Risikominimierung bleiben vaskuläre Komplikationen ein positiver Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität (Uguz et al., 2016). Die Häufigkeit der schweren vaskulären Komplikationen beläuft sich auf rund 5% (Gilard et al., 2016).

1.3.4 Apoplexia cerebri

Der Schlaganfall ist eine schwerwiegende Komplikation des Transkatheter-Aortenklappenersatzes. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, ist innerhalb der ersten 90 Tage nach einer TAVI signifikant höher (2,5%) verglichen mit dem allgemeinen Risiko der Normalbevölkerung (0,5%) (Jakobsen et al., 2018). Ein Großteil der akuten ischämischen Schlaganfälle wird dabei durch arterioembolische oder thromboembolische Ereignisse verursacht. Diese treten besonders häufig während der Implantation der Klappe, jedoch vor allem während der Postdilatation auf (Nombela-Franco et al., 2012).

1.3.5 Weitere Komplikationen

Weitere Komplikationen wie beispielsweise Anulusrupturen, Prothesenmigrationen, Aortendissektionen, Prothesenembolisationen oder eine suboptimale Positionierung der Klappe innerhalb des Aortenannulus werden als selten beschrieben. Das Auftreten der meisten von ihnen konnte aufgrund einer besseren Bildgebung sowie einer adäquateren Planung vor dem Eingriff deutlich reduziert werden. So zeigt das Deutsche Aortenklappenregister GARY, dass die Häufigkeit lebensbedrohlicher und technischer Komplikationen in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat (Walther et al., 2015). Wahrscheinlichkeiten für Anulusrupturen lagen laut dem Register bei 0,4% und für Aortendissektionen bei 0,2%. Auch die Weiterentwicklung neuer Prothesen und die Erfahrungen der Operateure halfen aus Sicht der Studie, dass die Wahrscheinlichkeit der Prothesenembolisation (0,3%), die Notwendigkeit der Neupositionierung (1%) oder der erforderliche Wiederausbau der Prothese (0,9%) deutlich reduziert werden konnten (Walther et al., 2015).

1.4 Rolle der Computertomographie für die TAVI

Die Computertomographie spielt eine entscheidende Rolle für die geeignete Patientenauswahl und Verfahrensplanung der TAVI. So wird in den meisten Fachzentren die Computertomographie des Herzens und der Gefäße bereits als Routineverfahren bei allen Patienten eingesetzt. Zurückzuführen ist das auf die erhebliche Weiterentwicklung dieser Modalität in den letzten Jahren. Standardisierte Erfassungsprotokolle, reduzierte Strahlenexposition und Kontrastmittelvolumina sowie verbesserte räumliche und zeitliche Auflösungen hatten maßgeblich einen bedeutenden Einfluss (Marwan and Achenbach, 2016, Geyer et al., 2015). Im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz, bei dem die Größe der Prothese direkt mit einer Probe gemessen werden kann, stützt sich das Therapieverfahren der TAVI stark auf eine umfassende, dreidimensionale Beurteilung des Aortenklappenannulus, des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aortenwurzel, der Höhe der Koronarostien, der Höhe des sinotubulären Übergangs, der Aorta und des peripheren Zugangsweges in der präprozeduralen Bildgebung (Blanke et al., 2013, Hell et al., 2015, Qian, 2019). So haben beispielsweise der minimale Gefäßdurchmesser und der Kalzifizierungsgrad der Iliakal- und Femoralgefäße Einfluss auf die Entscheidung, ob ein transfemorale Zugang möglich ist oder nicht. Verglichen mit den zweidimensionalen Bildgebungsmodalitäten bietet die dreidimensionale Computertomographie eindeutige Vorteile bei der Untersuchung der genannten Faktoren. Darüber hinaus erlaubt sie dem Untersucher zusätzlich, das Ausmaß der Verkalkung der Aortenklappentaschen und des linksventrikulären Ausflusstraktes zu beurteilen.

Zu Zeiten in der nicht kontrastmittelverstärkte Computertomographien noch als gängiges präprozedurales Untersuchungsmittel der Wahl zählten, stellten erhöhte Strahlenexpositionen und längere Untersuchungszeiten eine gehäufte Problematik dar. Um diese zu umgehen, wurden immer öfter kontrastmittelverstärkte CT-Scans als bevorzugte Untersuchungsmethode der Wahl verwendet. Diese boten die Chance, einer besseren Bewertung der Prothesenlandezone (Agatston et al., 1990, Jilaihawi et al., 2014, Pavicevic et al., 2015, Kim et al., 2018, Jochheim et al., 2020). Noch immer herrscht in der wissenschaftlichen Gemeinschaft Uneinigkeit darüber, wie der optimale Schwellenwert für die Hounsfield Units (HU) bestimmt werden kann. Das ist jedoch von großer Bedeutung, da eine versehentliche Verwechslung von Kontrastmittel mit

Kalzium zu einer unzutreffenden Erhöhung der Gesamtkalziummenge führen kann (Mühlenbruch et al., 2005). Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre legen nahe, dass ein individueller und kein beliebig ausgewählter HU-Schwellenwert verwendet werden sollte (Kim et al., 2018). In einer erfolgsversprechenden Untersuchung von Jochheim und seinem Forschungsteam sind die HU-Schwellenwerte mithilfe eines patientenindividuellen Ansatzes, bei dem die mittlere Dämpfungsrage in der Aorta ascendens als Referenz verwendet wurde, gewählt worden. Die Arbeit bewies, dass es eine signifikante Beziehung zwischen der LVOT-Verkalkung und dem klinischen Endpunkt „Device failure“ gibt. Dieser setzte sich aus den Variablen prozeduraler Tod, Prothesendyslokation, Anulusruptur und signifikante paravalvuläre Leckage zusammen (Jochheim et al., 2020).

1.5 Ziel der Dissertation

Hinsichtlich der steigenden Lebenserwartung und der stetigen Erweiterung der Indikationen für eine TAVI ist davon auszugehen, dass es in Zukunft eine Zunahme der Anzahl durchgeführter TAVIs geben wird. Wohingegen noch vor wenigen Jahren ausschließlich Patienten mittels TAVI behandelt werden durften, die in das Hochrisikoprofil passten, empfiehlt die Leitlinie derzeit: „... eine Berücksichtigung des individuellen Alters und geschätzter Lebenserwartung, Komorbiditäten (einschließlich Gebrechlichkeit und allgemeine Lebensqualität), anatomische und prozedurale Merkmale, die relativen Risiken und Langzeitauswirkungen vom AKE und der TAVI, Prothesenhaltbarkeit, Durchführbarkeit einer transfemorale TAVI und lokale Erfahrungs- und Ereignisdaten [übersetzt von Julian Schwartz]“ (Vahanian et al., 2021). Um in Zukunft die Indikationsstellung und Langzeitergebnisse der kathetergestützten Aortenklappenimplantation weiter verbessern zu können, gilt es, die vorhandenen Risiken für Komplikationen, besonders die der paravalvulären Leckagen, bestmöglich zu minimieren.

Es ist bekannt, dass die LVOT-Verkalkung und das Ausmaß der Aortenkomplex-Verkalkung einen unabhängigen und negativen synergistischen Einfluss auf die Entwicklung von paravalvulären Leckagen nach TAVI haben (Jilaihawi et al., 2014). Dennoch gibt es in der Literatur keinen geeigneten Score, welcher das Kalziumvolumen des LVOTs sowie des Aortenkomplexes berücksichtigt und eine

Vorhersage von paravalvulären Leckagen ermöglicht. Aus diesem Grund war das vorrangige Ziel der Arbeit auf Basis von präoperativ durchgeführten Computertomographien einen Score zu entwickeln, der eine zuverlässige Vorhersage von paravalvulären Leckagen bei TAVI-Patienten bietet. Dieser soll das Kalziumvolumen aller Aortenklappentaschen und das jeweilige Vorhandensein von Kalzium im darunterliegenden oberen und unteren LVOT berücksichtigen.

2. Methoden

Teile des methodischen Vorgehens wurden vorab in der im Vorwort genannten Publikation veröffentlicht (Kofler et al., 2021).

2.1 Studienprofil

Die retrospektive, monozentrische, klinische Studie setzte sich aus 2 Phasen zusammen.

In der ersten Phase wurde zunächst eine Datenbank erstellt. Alle Daten sind retrospektiv mithilfe elektronischer Patientenverwaltungssysteme erhoben und in chronologischer Reihenfolge in die Datenbank eingegeben worden. Die zweite Phase der Studie bestand aus der Auswertung präinterventionell durchgeführter Computertomographien. Sämtliche Patienten, die zwischen den Jahren 2012 und 2019 am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine Aortenklappenprothese mittels TAVI erhielten und die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien:

- Nachgewiesene hochgradige, native, trikuspidale Aortenklappenstenose
- Interdisziplinäre Indikationsprüfung und Risikostratifizierung durch das Herz-Team des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB)
- Vorhandene präinterventionelle, multimodale Bildgebung inklusive hochauflösender Multislice-CTs
- Implantation einer Sapien XT®, Edward Sapien 3®, Sapien 3 Ultra® und Centera® (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA); CoreValve®, CoreValve Evolut R®, CoreValve Evolut Pro® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA); Lotus®, Lotus Edge®, Acurate® and Acurate neo® (Boston Scientific, Boston, MA, USA); Portico® (Abbott, Abbott Park, IL, USA)
- Vorhandene Daten zur postinterventionellen Echokardiographie

Ausschlusskriterien:

- CT-Datensätze, die unvollständig waren, signifikante Artefakte aufwiesen oder aufgrund schlechter Bildqualität nicht messbar waren.
- Computertomographien, die ohne Kontrastmittel durchgeführt wurden.

Primärer klinischer Endpunkt:

Der primäre klinische Endpunkt der Studie wurde als Vorhersage von \geq leichter paravalvulärer Leckage, basierend auf der präinterventionell durchgeführten Computertomographie, festgelegt. Der Schweregrad der Leckage wurde dabei gemäß der Kriterien des „Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)“ in keine (none), minimale (trace), leichte (mild), moderate (moderate) und schwere (severe) Leckage klassifiziert und während der transthorakalen Echokardiographie vor der Entlassung bewertet (Kappetein et al., 2012).

2.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden 965 Patienten in die klinische Studie aufgenommen. Das gesamte Patientenkollektiv erhielt im Zeitraum zwischen 2012 und 2019 nach konsensueller Indikationsstellung des Herz-Teams am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine Aortenklappenprothese mittels TAVI. Sämtliche Patienten litten präinterventionell an einer hochgradigen, nativen und trikuspiden Aortenklappenstenose. Zur Sicherstellung der korrekten Indikation und der Überprüfung der technischen Durchführbarkeit erhielten sie präinterventionell eine routinemäßige transthorakale oder transösophageale Echokardiographie, eine hochauflösende Multislice-Computertomographie und eine Koronarangiographie. Eine umfassende Evaluation der patientenspezifischen Risikofaktoren im interdisziplinären Herz-Team konnte unter anderem gewährleistet werden, indem der STS-Score für das gesamte Patientenkollektiv mithilfe der offiziellen Website und des Risikorechners auf Grundlage zuvor veröffentlichter Daten berechnet wurde (<http://riskcalc.sts.org>) (Anderson, 1994).

2.3 Datenbankdesign

Insgesamt umfasst die Datenbank pro Patient 325 Variablen. Diese wurden in den folgenden 8 Kategorien zusammengefasst: Basisdaten, präoperativer Status, präoperative Echokardiographie, präoperatives Labor, operative Details und prozedurales Ergebnis, Entlassung, VARC-2 Kriterien und Follow-Up. Die Kategorie „VARC-2 Kriterien“ beinhaltet Variablen, die in Anlehnung an die Publikation „Updated Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation“ festgelegt wurden (Kappetein et al., 2012). Die Kategorie „Entlassung“ beinhaltet die postoperativ durchgeführte transthorakale Echokardiographie, anhand welcher der Schweregrad der paravalvulären Leckage festgelegt wurde. Die gesamten Daten wurden direkt in der browserbasierten, metadatengesteuerten EDC-Software „REDCap“ (Research Electronic Data Capture) gespeichert (Harris et al., 2009).

2.4 Computertomographie

Die Datenakquisition der kontrastverstärkten Computertomographie ist unter Verwendung eines Dual-Source (2×128 Schichten) Scanners der zweiten Generation (Somatom Definition Flash, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) und Einhaltung des folgenden CT-Studienprotokolls durchgeführt worden:

- Detektorkollimation: $2 \times 128 \times 0,6$ mm
- Röhreneinstellung: 100-120 kV, 320 mAs/rot
- Schichtdicke: 0,75 mm
- Zeitliche Auflösung: 75 ms
- Rotationsdauer: 280 ms
- Pitchfaktor: 3,2
- Rekonstruktionsinkrement: 0,4 mm
- Rekonstruktionskernel: B30f

Da es sich um kontrastverstärkte Computertomographien handelte, wurden den Patienten insgesamt 80 ml nichtionisches jodiertes Kontrastmittel (Imeron 400, Bracco, Altana Pharma, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussrate von 4 bis 5 ml/s über die

Vena antecubitalis oder Vena jugularis verabreicht. Um die Kreislaufzeit des Kontrastmittels zu detektieren, applizierte man zunächst einen Kontrastmittelbolus. Die Detektion der Dichteerhöhung in der Aorta descendens erfolgte automatisch und führte zu einer Datenerfassung ab einem Schwellenwert von 200 HU. Da die natürliche Herzbewegung erhebliche Artefakte verursacht, ist ein retrospektives EKG-Gating durchgeführt worden. Das gewährleistete eine zuverlässige Darstellung des Herzens in hoher Bildqualität. Darüber hinaus ermöglichte das Gating die Akquisition von Volumendatensätzen, welche eine Rekonstruktion in der optimalen endsystolischen Phase zuließ. Atemabhängige Bewegungen sind durch einen inspiratorischen Atemstillstand von 3 bis 4 Sekunden während der Aufnahmen minimiert worden.

Die Auswertung der CTs erfolgte unter Einsatz der 3mensio-Software (Version 8.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande), mithilfe welcher die CT-Daten dreidimensional dargestellt und anschließend nach einem standardisierten Protokoll ausgewertet wurden.

Alle Messungen sind zu gleichen Anteilen von zwei verblindeten Untersuchern durchgeführt worden. So hatte während der Messungen niemand Kenntnis über Patientencharakteristika, echokardiographische Daten oder klinische Ergebnisse.

2.4.1 Auswertung der Planungs-CT

Die in Abbildung 6 veranschaulichte schematische Darstellung des Aortenkomplexes und des LVOTs dient dem Überblick, welche Bereiche bei der Auswertung der Planungs-CT von Bedeutung waren und wo sie zu finden sind (Abbildung 6).

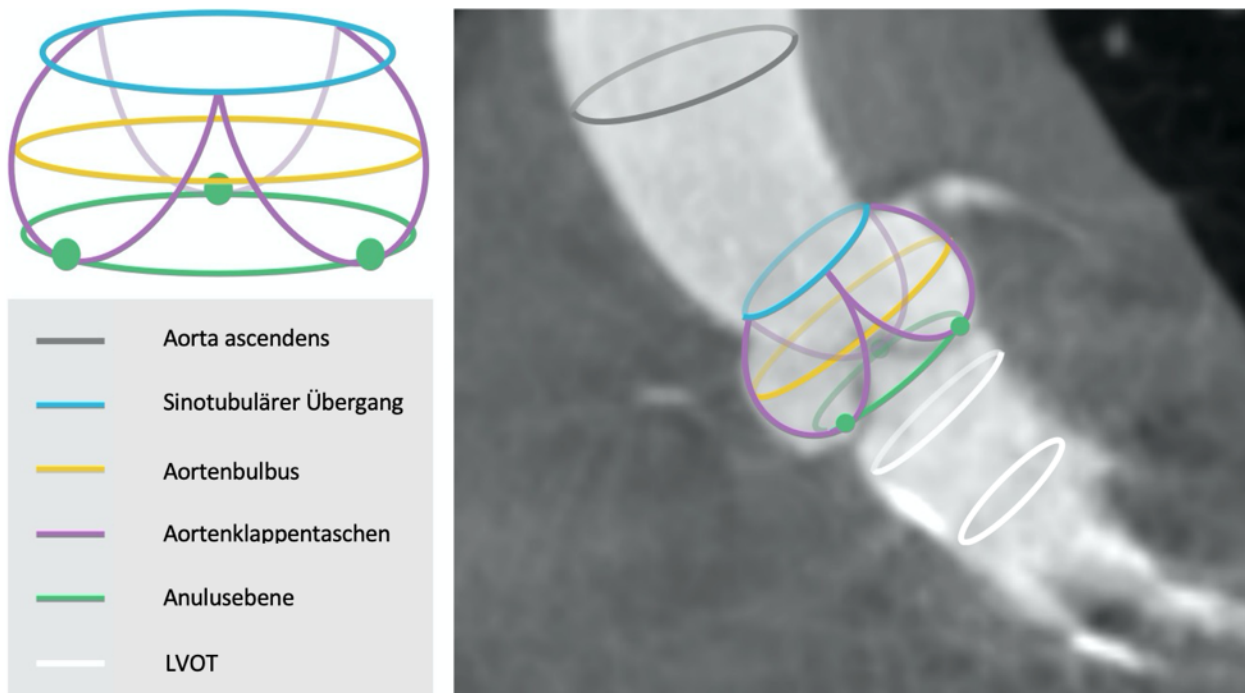


Abb. 6 - Schematische Darstellung des Aortenkomplexes, der Aorta ascendens und des LVOTs mit Übertragung auf eine dreidimensionale Rotationsangiographie; modifiziert durch (Schmidt, 2019) nach (Piazza et al., 2008)

2.4.1.1 Anulusmorphologie

Um die Anulusmorphologie erfassen zu können, wurde zunächst die Anulusebene manuell bestimmt. Bei dem Aortenklappenanulus handelt es sich um eine virtuelle Ebene in Höhe des basalen Ansatzes der Aortenklappentaschen (Lehmkuhl et al., 2013). Um diese Ebene optimal einstellen zu können, wurde zunächst eine transversale Ebene entlang der von 3mensio automatisch berechneten Mittellinie eingestellt, in der die einzelnen Segel der Aortenklappe gut sichtbar waren. Der Mittelpunkt der Klappen wurde markiert. Anschließend sind in sagittaler Ebene diese Punkte auf die Höhe des basalen Ansatzes der Aortenklappentaschen verschoben worden. Abbildung 7 veranschaulicht diesen Prozess (Abbildung 7).

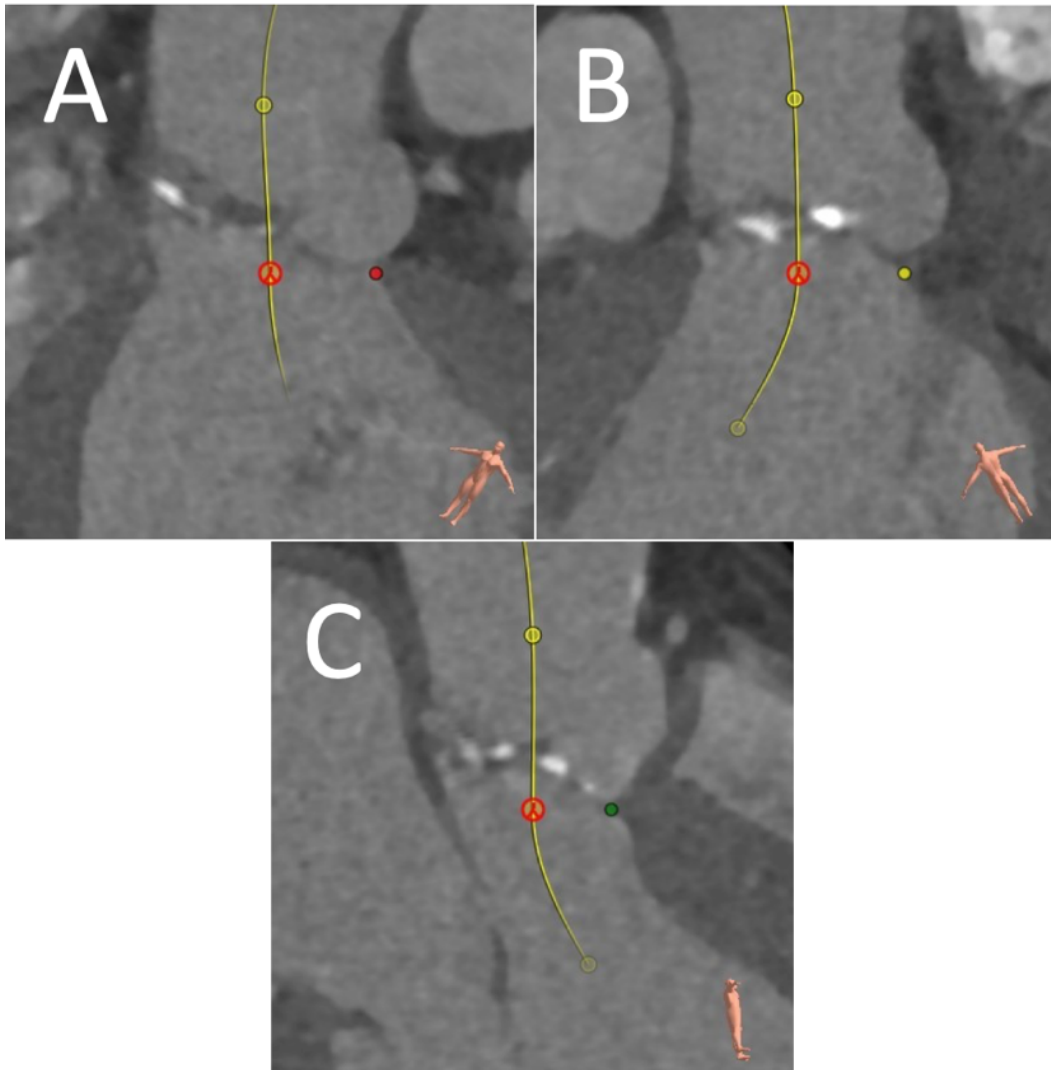


Abb. 7 - Einstellung der Anulusebene auf Höhe des basalen Ansatzes der LCC (A), NCC (B) und RCC (C); die abgebildete gelbe Linie ist eine von 3mensio automatisch berechnete Mittelinie

Die Vermessung dieser Ebene mittels „Polygon“ lieferte Daten zum maximalen, minimalen und durchschnittlichen Durchmesser, zur Fläche, zum Umfang, zum umfangbasierten effektiven Durchmesser, zum flächenbasierten effektiven Durchmesser und zur Exzentrizität (Abbildung 8).

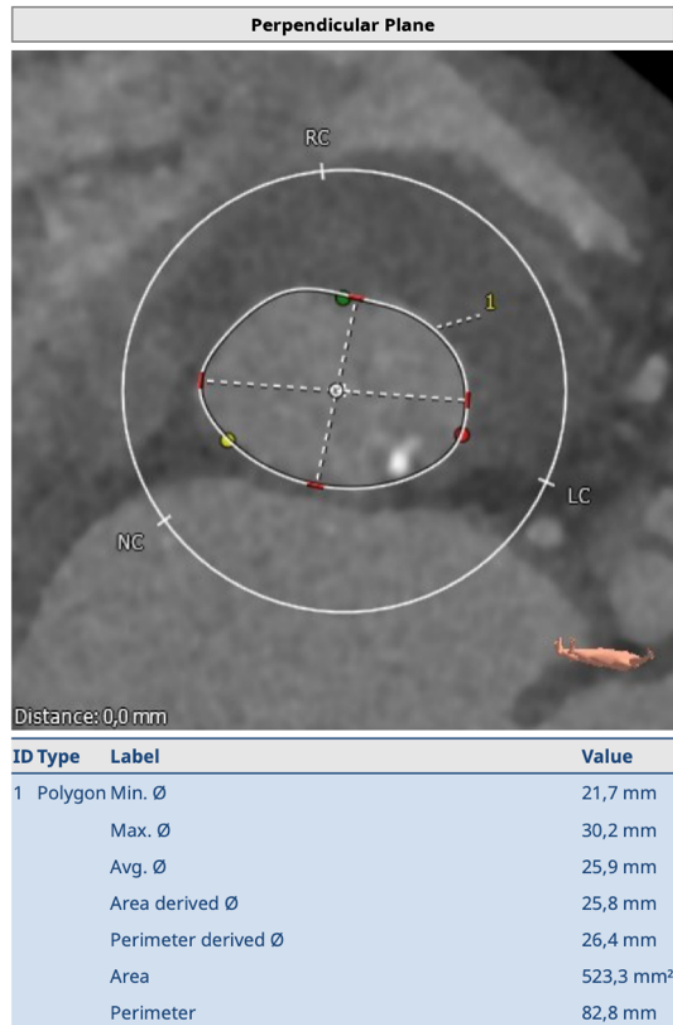


Abb. 8 - Vermessung der Anulusebene mittels „Polygon“ mithilfe der 3mensio-Software; Area = Fläche, Area derived Ø = flächenbasierter effektiver Durchmesser, Avg. Ø = durchschnittlicher Durchmesser, Max. Ø = maximaler Durchmesser, Min. Ø = minimaler Durchmesser, Perimeter = Umfang, Perimeter derived Ø = umfangbasierter effektiver Durchmesser

2.4.1.2 Aortenklappenwinkel

Die Messung des Aortenklappenwinkels wurde in koronarer Projektion durchgeführt und ist als Winkel zwischen einer horizontalen Ebene und der Ebene des Aortenannulus definiert worden. Dargestellt wird dieser Schritt in Abbildung 9 (Abbildung 9).

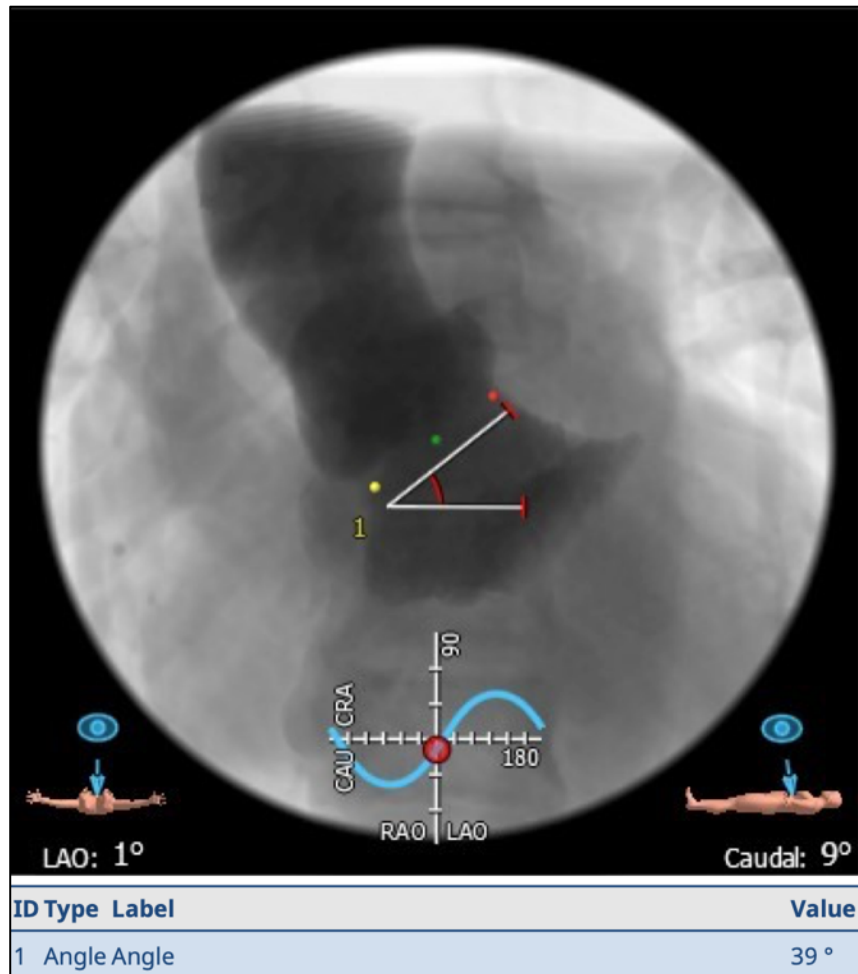


Abb. 9 - Messung des Aortenklappenwinkels in koronarer Projektion; der in diesem Beispiel abgebildete Aortenklappenwinkel beträgt 39°

2.4.1.3 Kalziumquantifizierung

Um die Menge an Kalzium aus den Kontrastmittel-CTs mittels 3mensio-Software zu quantifizieren, wurde eine zuvor veröffentlichte Methode angewendet (Jochheim et al., 2019). Zunächst sind die mittleren HU-Dämpfungswerte der Aorta ascendens gemessen worden, um eine individuelle HU-Dämpfungsrate zu definieren. Dies geschah mithilfe des „Ellipse-Tools“ der 3mensio-Software. Veranschaulicht ist das in Abbildung 10 (Abbildung 10).

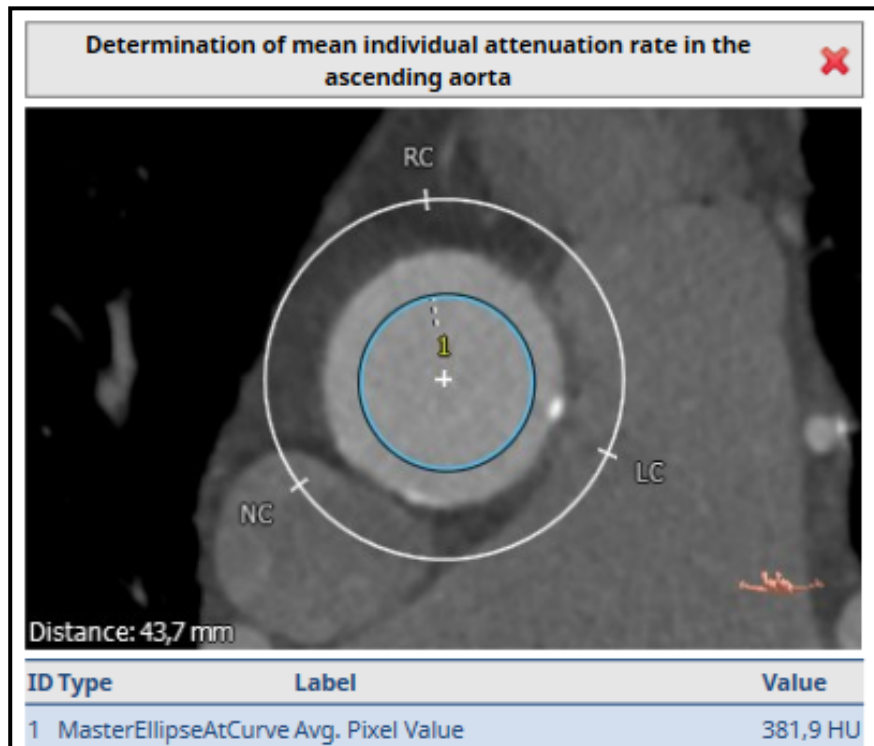


Abb. 10 - Ermittlung der mittleren individuellen HU-Dämpfungswerte in der aufsteigenden Aorta; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); die in diesem Beispiel abgebildete HU-Dämpfungswerte betragen 381,9 Hounsfield Units

Die daraufhin durchgeführten Kalziummessungen wurden unter Verwendung der individuellen HU-Dämpfungswerte + 100% (= individuelle HU-Dämpfungswerte × 2) durchgeführt. Die abgeleiteten Kalzium-Volumina sind mit einem Kalibrierungsfaktor (KF) multipliziert worden, der als

$$KF = \frac{1}{(\text{individueller HU - Dämpfungswert} \times (-0,0003)) + 0,4065}$$

basierend auf einem linearen Regressionsmodell mit entsprechender Steigung und Y-Achsenabschnitt berechnet wird (Jochheim et al., 2019).

Zur Beurteilung des Aortenklappen-Komplexes wurde der Bereich zwischen Anulusebene und 15 mm in Richtung der aufsteigenden Aorta eingestellt. Verkalkungen der Aortenwand oder der Koronarostien sind ausgeschlossen worden. Dies geschah mithilfe des „Edit-Tools“ der 3mensio-Software. Abbildung 11 veranschaulicht diesen Schritt (Abbildung 11).

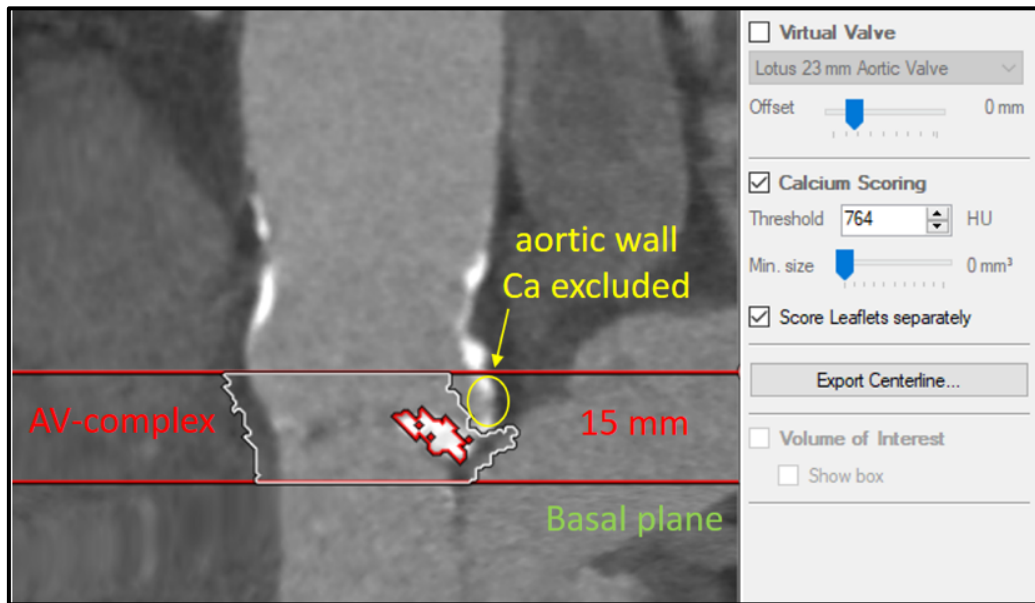


Abb. 11 - Messung des Kalziumvolumens innerhalb des Aortenkomplexes; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); 0 mm bis 15 mm oberhalb der Anulusebene, Verkalkungen der Aortenwand wurden ausgeschlossen

Die LVOT-Verkalkung wurde getrennt in einem oberen Teil (0 bis 5 mm unterhalb der Anulusebene) und einem unteren Teil (5 mm bis 15 mm unterhalb der Anulusebene) bewertet. Die Segel der vorderen Mitralklappe sind von der Verkalkungsanalyse ausgeschlossen worden. Abbildungen 12 und 13 stellen diesen Prozess dar (Abbildung 12 und 13).

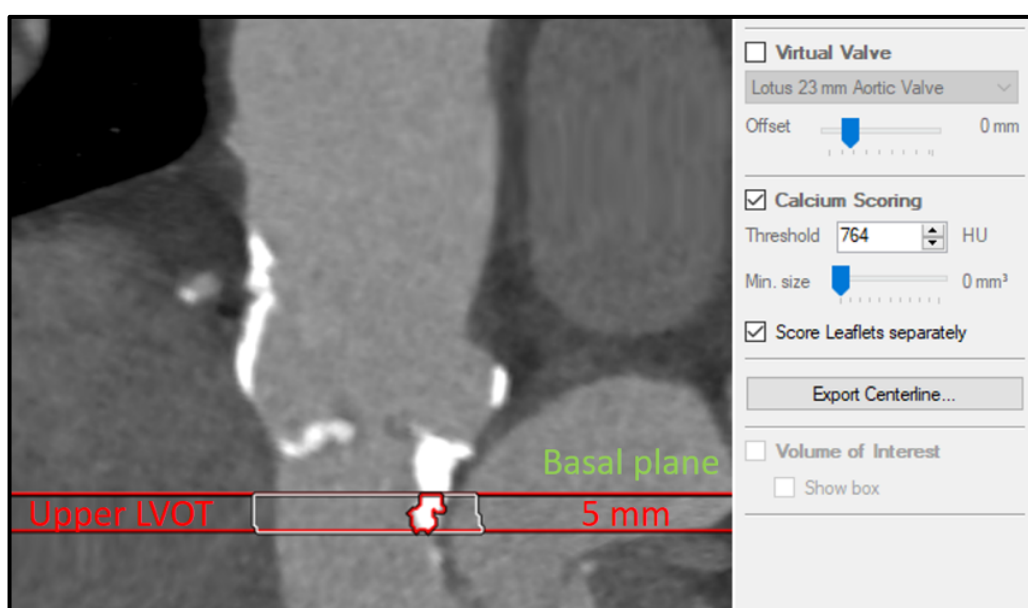


Abb. 12 - Messung des Kalziumvolumens innerhalb des oberen LVOT; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); 0 mm bis 5 mm unterhalb der Anulusebene

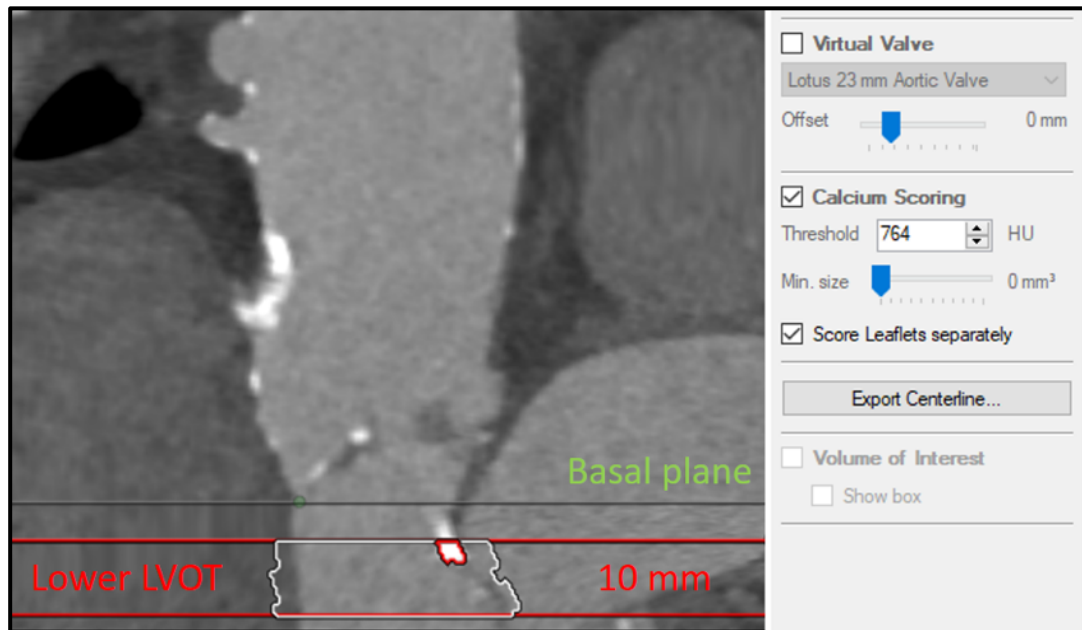


Abb. 13 - Messung des Kalziumvolumens innerhalb des unteren LVOT; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); 5 mm bis 15 mm unterhalb der Anulusebene

Um detaillierte Informationen zum Kalziumverteilungsmustern zu erhalten, wurde die Quantifizierung für jede Tasche der Aortenklappe separat mittels „Score leaflets separately-Tool“ durchgeführt. Diese Einteilung ist anschließend auch für die LVOT-Messungen beibehalten worden. Abbildung 14 veranschaulicht diesen Schritt (Abbildung 14).

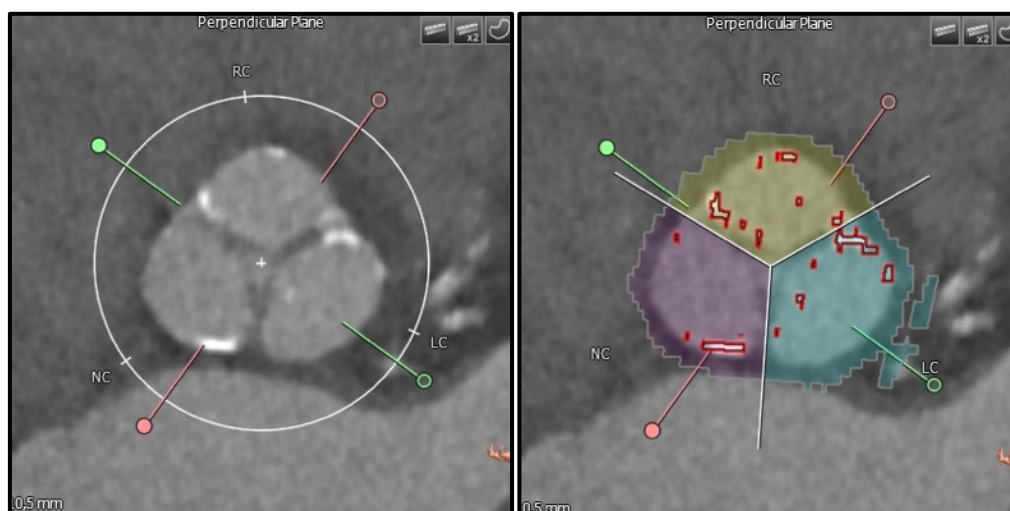


Abb. 14 - Separierung der drei Taschen der Aortenklappe zur detaillierteren Analyse des Kalziumverteilungsmusters; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Die Separierung erfolgte mittels „Score leaflets separately-Tool“ der 3mensio-Software

Es wurden somit insgesamt 9 Variablen als potenzielle Faktoren für die Aufnahme in den Kalzium-Score bestimmt. Abbildung 15 demonstriert das angewendete Verfahren anhand eines Fallbeispiels (Abbildung 15).

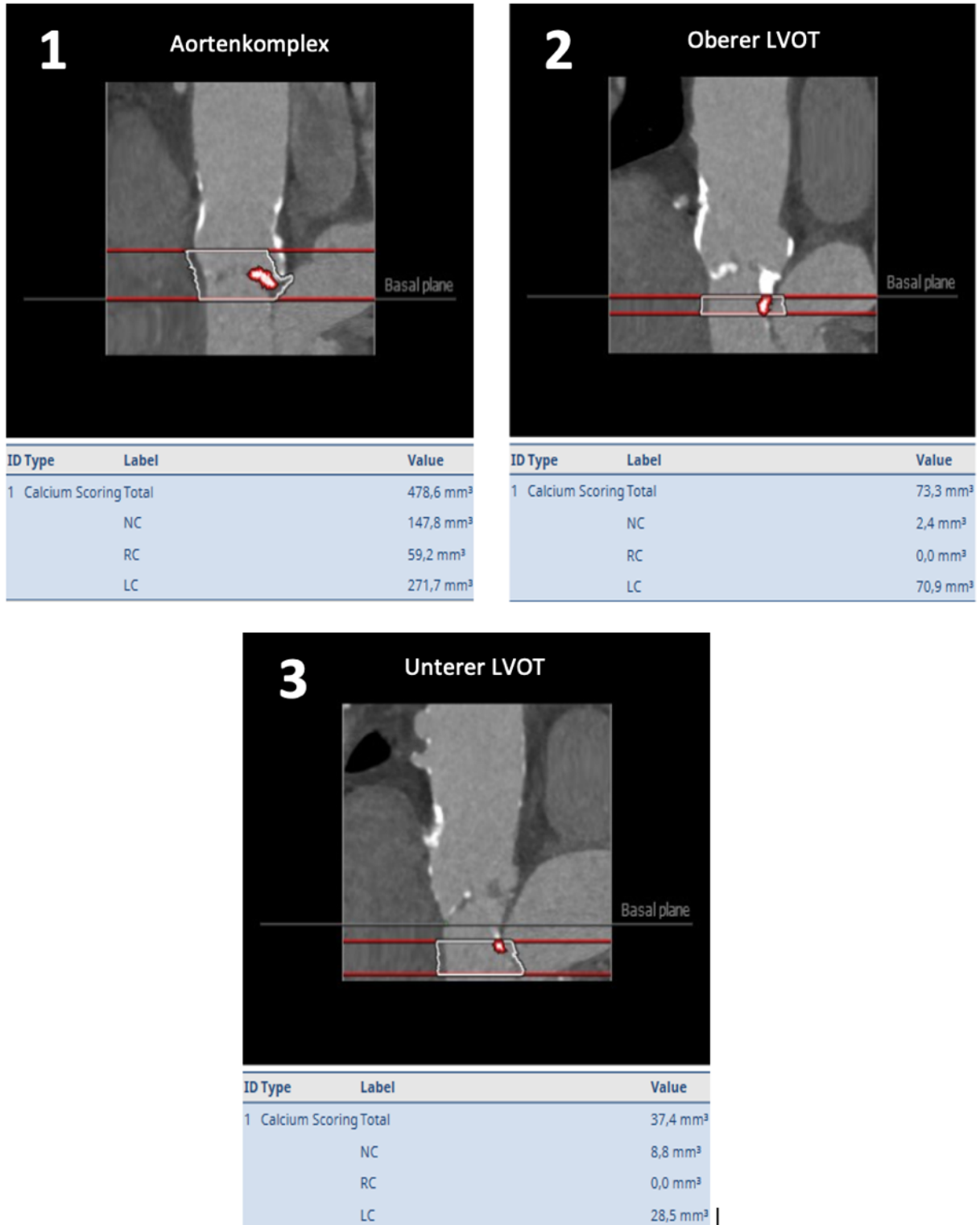


Abb. 15 - Kalziumquantifizierung im Aortenkomplex (1), oberen LVOT (2) und unteren LVOT (3); Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); NC = nicht-koronar, RC = rechts-koronar, LC = links-koronar

2.5 Statistische Analyse

Metrische Variablen werden als Median mit entsprechendem Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten mit Prozentsätzen angegeben. Unterschiede zwischen Gruppen wurden unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests getestet. Verhältnisse sind unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen worden.

ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) mit den entsprechenden Flächen unter der Kurve (AUC) wurden verwendet, um das Aortenkomplex-Kalzifikationsvolumen mit optimaler Vorhersagefähigkeit für PVL \geq leicht, basierend auf dem Youden-Index-Wert, zu identifizieren (Abbildung 17).

Um Score-Variablen zu definieren, die signifikant zum Risiko einer \geq leichten PVL beitragen, ist eine univariate und multivariate Regressionsanalyse unter Berücksichtigung aller Variablen aus Tabelle 6 durchgeführt worden (Tabelle 6). Die Effektstärken der Regressionsanalysen wurden als Odds Ratio (OR) mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben. Jede Variable, die eine statistisch signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt in der multivariaten Regressionsanalyse zeigte, ist gemäß der jeweiligen auf die nächste ganze Zahl gerundeten Odds-Ratio in den Score aufgenommen worden (Tabelle 7). Die Modellauswahl der multivariaten Regressionsanalysen basierte auf den „Akaike Information Criteria“ (AIC).

Der fertige Score wurde dichotomisiert und hinsichtlich seiner Assoziation mit \geq leichter PVL unter Berücksichtigung klinisch relevanter Verfahrensvariablen mittels multivariater logistischer Regression untersucht (Tabelle 8).

Sensitivität, Spezifität und entsprechender positiver und negativer Vorhersagewert sind mit Berücksichtigung der gegebenen Prävalenz von \geq leichter PVL für den fertigen Score berechnet worden.

Interobserver und Intraobserver Variabilitäten der CT-Messungen wurden analysiert, indem der entsprechende Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) mit 95% CI in

einem „Two-Way Random-Effects Model“ (ICC2k) bei 50 zufällig ausgewählten Patienten berechnet wurde, die von zwei verschiedenen Untersuchern analysiert worden sind. Die Ergebnisse sind graphisch mit Streu- und Bland-Altman-Diagrammen dargestellt worden (Koo and Li, 2016) (Abbildung 19 und 20).

Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Für die statistischen Auswertungen sind die Programme „SPSS Statistics“ (Version 25, IBM, Armonk, NY, USA) und „R“ (Version 3.6.0, The R Foundation, Österreich) verwendet worden.

2.6 Ethik

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt und entspricht der Deklaration von Helsinki (Ethik-Zulassungsnummer: EA1/062/19).

3. Ergebnisse

Teilergebnisse der folgenden Abschnitte wurden vorab in der im Vorwort genannten Publikation veröffentlicht (Kofler et al., 2021).

3.1 Baseline Charakteristika

Insgesamt umfasste die Studienpopulation der monozentrischen, retrospektiven Studie 965 Patienten. Allen Patienten wurde im Zeitraum von 2012 bis 2019 eine Aortenklappenprothese mittels TAVI implantiert. Die dabei verwendeten Aortenklappenprothesen waren: Sapien XT ® n=102 (10.6%), Sapien 3 ® n=399 (41.3%), Sapien 3 Ultra ® n=3 (0.3%) und Centera ® n=10 (1.0%) (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA); CoreValve ® n=21 (2.2%), Evolut R ® n=121 (12.5%), Evolut PRO ® n=112 (11.6%) (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA); Lotus ® n=21 (2.1%), Lotus Edge ® n=2 (0.2%), Acurate ® n=34 (3.5%) und Acurate neo ® n=108 (11.2%) (Boston Scientific, Boston, MA, USA); Portico ® n=32 (3.3%) (Abbott, Abbott Park, IL, USA) (Tabelle 3).

Tabelle 3	Implantierte Aortenklappenprothesen (n = 965)
	Anzahl
Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA	514 (53,2)
Sapien XT ®	102 (10,6)
Sapien 3 ®	399 (41,3)
Sapien 3 Ultra ®	3 (0,3)
Centera ®	10 (1)
Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA	254 (26,3)
CoreValve ®	21 (2,2)
Evolut R ®	121 (12,5)
Evolut Pro ®	112 (11,6)
Boston Scientific, Boston, MA, USA	165 (17)
Lotus ®	21 (2,1)
Lotus Edge ®	2 (0,2)
Acurate ®	34 (3,5)
Acurate neo ®	108 (11,2)
Abbott, Abbott Park, IL, USA	32 (3,3)
Portico ®	32 (3,3)
Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Werte sind n (%); CA = Kalifornien; IL = Illinois; MA = Massachusetts; MN = Minnesota; USA = Vereinigte Staaten von Amerika	

Die Baseline Charakteristika der gesamten Studienkohorte, gemäß PVL \geq leicht, sind in Tabelle 4 dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4		Baseline Charakteristika entsprechend PVL \geq leicht		
Gesamt		PVL < leicht	PVL \geq leicht	p-Wert
Variable	n = 965	n = 666	n = 299	
Alter, Jahre	81 [77-85]	81 [77-85]	82 [78-86]	0.009
Geschlecht, weiblich	492 (51)	332 (50)	160 (54)	0.293
BMI, kg/m ²	26 [24-31]	27 [24-31]	26 [23-30]	0.030
KO, m ²	1.9 [1.7-2.0]	1.8 [1.7-2.0]	1.8 [1.6-1.9]	0.013
Kreatinin, mg/dl	1.1 [0.8-1.4]	1.1 [0.9-1.4]	1.0 [0.8-1.3]	0.037
NYHA III-IV	779 (81)	540 (81)	239 (80)	0.676
Dialyse	34 (4)	26 (4)	8 (3)	0.339
Arterielle Hypertonie	886 (92)	618 (93)	268 (90)	0.098
Vorhofflimmern	317 (33)	217 (33)	100 (33)	0.792
Z.n. Herzschrittmacher	121 (13)	85 (13)	36 (12)	0.754
COPD	231 (24)	159 (24)	72 (24)	0.945
Karotisstenose	87 (9)	54 (8)	33 (11)	0.142
Diabetes mellitus	374 (39)	275 (41)	99 (33)	0.016
Z.n. Schlaganfall	91 (9)	65 (10)	26 (9)	0.111
EF < 30%	77 (8)	57 (9)	20 (7)	0.322
PAVK	269 (28)	192 (29)	77 (26)	0.324
Z.n. Myokardinfarkt	158 (16)	108 (16)	50 (17)	0.844
KHK	660 (68)	455 (68)	205 (69)	0.940
Z.n. Herzoperation	149 (15)	107 (16)	42 (14)	0.422
STS Score, %	4.4 [2.8 - 7.3]	4.3 [2.8 - 7.2]	4.7 [2.7 - 7.8]	0.470
Kalzium Score \geq 4	356 (37)	181 (27)	175 (59)	<0.001

Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Werte sind Median [25. bis 75. Perzentile] oder n (%); BMI = Body Mass Index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; EF = Ejektionsfraktion; KHK = koronare Herzkrankheit; KO = Körperoberfläche; PAVK = peripher arterielle Verschlusskrankheit; PVL = paravalvuläre Leckage; STS = Society of Thoracic Surgeons; Z.n. = Zustand nach

Von den 965 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, wurde in 299 Fällen eine postoperative paravalvuläre Leckage \geq leicht festgestellt.

Das mediane Lebensalter der Patienten der jeweiligen Gruppe lag bei 81 Jahren (PVL $<$ leicht) und 82 Jahren (PVL \geq leicht) ($p = 0,009$) mit einem nicht signifikant höheren Anteil weiblicher Patienten in der „PVL \geq leicht“ Gruppe (54% gegenüber 50%; $p = 0,293$). Bezüglich des medianen Body-Mass-Index und der Körperoberfläche unterschieden sich die beiden Kohorten voneinander. So waren sowohl der mediane Body-Mass-Index als auch die mediane Körperoberfläche der „PVL $<$ leicht“ Gruppe signifikant höher als die der „PVL \geq leicht“ Gruppe ($p = 0,03$ und $p = 0,013$).

Insgesamt wiesen die Patienten eine hohe Anzahl typischer Begleiterkrankungen eines kardiovaskulären Risikokollektivs auf. So litten 81% der Gesamtpopulation an einer Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV. Eine arterielle Hypertonie konnte bei 92% der Patienten beobachtet werden, welche somit das häufigste Symptom darstellte. Die koronare Herzkrankheit wurde bei 68% der Patienten festgestellt, wobei 16% bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben.

Darüber hinaus konnten bezüglich der Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Z.n. Herzschrittmacherimplantation, COPD, Karotisstenose, Z.n. Schlaganfall, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 30\%$, PAVK, Z.n. Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit und Z.n. Herzoperation keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden. Lediglich hinsichtlich eines Diabetes mellitus waren Patienten mit PVL $<$ leicht signifikant häufiger betroffen ($p = 0,016$).

Insgesamt lag der mediane STS Score der Gesamtpopulation bei 4,4% und wies keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,47$) zwischen den Kohorten „PVL $<$ leicht“ und „PVL \geq leicht“ auf (Tabelle 4).

Tabelle 5 stellt die CT-Variablen entsprechend PVL \geq leicht dar. Die Kalziumvolumina innerhalb des Aortenkomplexes zeigten einen hochsignifikanten Unterschied im Median sowohl in der NCC, RCC und LCC als auch im Gesamtvolumen im Vergleich zwischen den Gruppen „PVL $<$ leicht“ und „PVL \geq leicht“ (Tabelle 5).

Tabelle 5		CT-Variablen entsprechend PVL \geq leicht		
Gesamt		PVL < leicht	PVL \geq leicht	p-Wert
Variable	n = 965	n = 666	n = 299	
Winkel				
Aortenklappenwinkel, °	49 [43 - 55]	49 [43 - 55]	48 [43 - 55]	0.938
Anulus				
Minimaler Durchmesser, mm	20.4 [18.7 - 22.1]	20.4 [18.8 - 22.0]	20.5 [18.6 - 22.2]	0.641
Maximaler Durchmesser, mm	26.8 [25.0 - 28.8]	26.8 [25.0 - 28.6]	26.9 [25.1 - 28.9]	0.452
Durchschn. Durchmesser, mm	23.6 [22.0 - 25.3]	23.6 [22.0 - 25.2]	23.8 [21.9 - 25.5]	0.524
Exzentrizität	0.24 [0.20 - 0.28]	0.24 [0.20 - 0.28]	0.24 [0.20 - 0.28]	0.854
Fläche, mm ²	428 [369 - 491]	427 [371 - 490]	431 [365 - 500]	0.771
Umfang, mm	75.3 [70.1 - 80.4]	75.3 [70.1 - 80.2]	75.4 [69.9 - 81.2]	0.694
Aortenkomplex				
NCC, mm ³	631 [238 - 1138]	551 [205 - 1021]	839 [351 - 1428]	<0.001
RCC, mm ³	310 [98 - 645]	247 [81 - 559]	428 [169 - 844]	<0.001
LCC, mm ³	305 [101 - 643]	263 [78 - 553]	425 [171 - 846]	<0.001
Gesamt, mm ³	1382 [666 - 2423]	1180 [530 - 2124]	1867 [903 - 3066]	<0.001
Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Werte sind Median [25. bis 75. Perzentile]; CT = Computertomographie; LCC = links-koronare Aortenklappentasche; NCC = nicht-koronare Aortenklappentasche; PVL = paravalvuläre Leckage; RCC = rechts-koronare Aortenklappentasche				

Zur Veranschaulichung der Verteilung des Aortenkomplex-Verkalkungsvolumens der jeweiligen Aortenklappentasche (NCC, RCC und LCC) innerhalb des Patientenkollektives, gemäß PVL \geq leicht, dient Abbildung 16 (Abbildung 16).

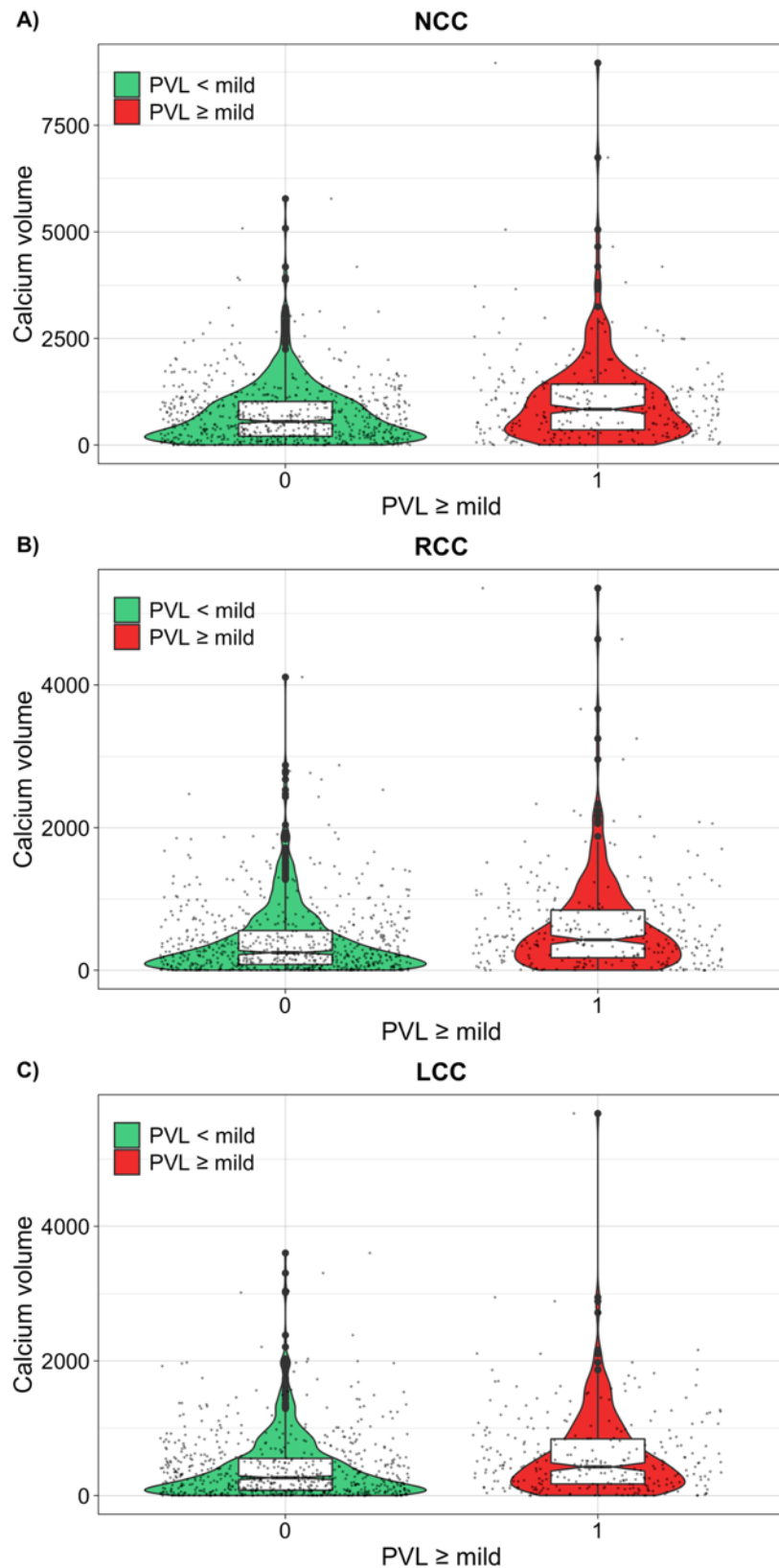


Abb. 16 - Geigen-Diagramme zum Vergleich der Verteilung des Kalziumvolumens der Aortenklappentaschen (NCC, RCC, LCC) in Bezug auf das Vorhandensein eines \geq leichten paravalvulären Lecks innerhalb des Patientenkollektivs; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Punkte = Kalziumvolumina in mm³, LCC = links-koronare Aortentaschenklappe, mild = leicht, NCC = nicht-koronare Aortentaschenklappe, PVL = paravalvuläre Leckage, RCC = rechts-koronare Aortentaschenklappe

3.2 Score-Variablen und PVL

Die Identifizierung des Kalziumvolumen-Schwellenwerts der jeweiligen Aortenklappentasche (NCC, RCC, LCC) mit optimaler prädiktiver Fähigkeit für PVL \geq leicht ist veranschaulicht in Abbildung 17 (Abbildung 17). Dabei hat sich ein Kalziumvolumen von $\geq 734 \text{ mm}^3$ für die NCC, $\geq 296 \text{ mm}^3$ für die RCC und $\geq 313 \text{ mm}^3$ für die LCC als optimaler Schwellenwert ergeben.

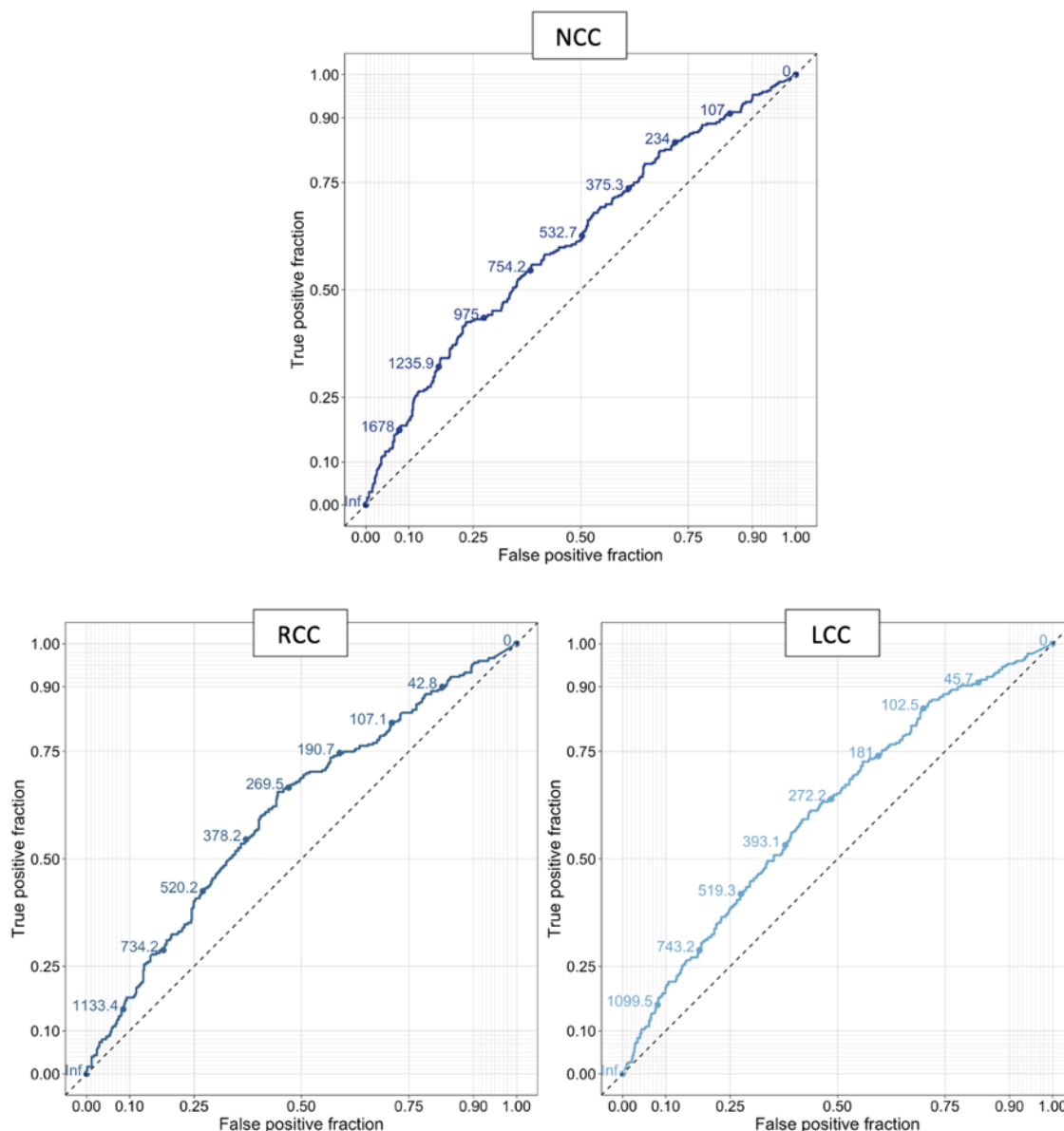


Abb. 17 - ROC-Kurven zur visuellen Darstellung der „richtig positiven Rate“ und „falsch positiven Rate“ des jeweiligen Kalziumvolumen-Schwellenwertes; blaue Punkte = Kalziumvolumina in mm^3 , LCC = links-koronare Aortentaschenklappe, NCC = nicht-koronare Aortentaschenklappe, RCC = rechts-koronare Aortentaschenklappe

Tabelle 6 stellt die 9 potenziellen Kalzium-Score-Variablen gemäß PVL \geq leicht dar. Alle Variablen unterschieden sich signifikant bezüglich ihrer Häufigkeit in den beiden Gruppen „PVL < leicht“ und „PVL \geq leicht“ (Tabelle 6).

Tabelle 6	Kalzium-Score-Variablen gemäß PVL \geq leicht			
	Gesamt	PVL < leicht	PVL \geq leicht	p-Wert
Aortenkomplex				
NCC Ca \geq 734mm ³	424 (44)	257 (39)	167 (56)	<0.001
RCC Ca \geq 296mm ³	492 (51)	296 (44)	196 (66)	<0.001
LCC Ca \geq 313mm ³	474 (49)	291 (44)	183 (61)	<0.001
Oberer LVOT				
NCC Ca vorhanden	233 (23)	112 (17)	111 (37)	<0.001
RCC Ca vorhanden	111 (12)	64 (10)	47 (16)	0.006
LCC Ca vorhanden	304 (32)	161 (24)	143 (48)	<0.001
Unterer LVOT				
NCC Ca vorhanden	260 (27)	126 (19)	134 (45)	<0.001
RCC Ca vorhanden	44 (5)	21 (3)	23 (8)	0.002
LCC Ca vorhanden	217 (23)	112 (17)	105 (35)	<0.001
Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Werte sind n (%); Ca = Kalzium; LCC = links-koronare Aortenklappentasche; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; NCC = nicht-koronare Aortenklappentasche; PVL = paravalvuläre Leckage; RCC = rechts-koronare Aortenklappentasche				

Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass ein Kalziumvolumen \geq 734 mm³ in der NCC (OR: 1,398; 95% CI [1,018 - 1,920]; p=0,038) und \geq 296mm³ in der RCC (OR: 1,704; 95% CI [1,238 - 2,351]; p=0,001), das Vorhandensein von Kalzium im oberen (OR: 1,542; 95% CI [1,074 - 2,206]; p=0,018) sowie unteren (OR: 2,108; 95% CI [1,471 – 3,017]; p<0,001) LVOT unterhalb der NCC und im oberen LVOT unterhalb der LCC (OR: 1,508; 95% CI [1,034 – 2,192]; p=0,032) unabhängige Prädiktoren für PVL \geq leicht waren (Tabelle 7).

Tabelle 7 Score Entwicklung basierend auf der Assoziation mit PVL \geq leicht (n = 965)					
	Univariate		Multivariate		Score-Punkte
	OR [95% CI]	p-Wert	OR [95% CI]	p-Wert	
NCC Ca \geq 734mm ³	2.013 [1.528 – 2.658]	<0.001	1.398 [1.018 – 1.920]	0.038	1
RCC Ca \geq 296mm ³	2.379 [1.795 – 3.165]	<0.001	1.704 [1.238 – 2.351]	0.001	2
LCC Ca \geq 313mm ³	2.033 [1.541 – 2.690]	<0.001	-	-	0
Oberer LVOT NCC Ca vorhanden	2.920 [2.142 – 3.986]	<0.001	1.542 [1.074 – 2.206]	0.018	2
Oberer LVOT RCC Ca vorhanden	1.754 [1.166 – 2.623]	0.006	-	-	0
Oberer LVOT LCC Ca vorhanden	2.875 [2.157 – 3.839]	<0.001	1.508 [1.034 – 2.192]	0.032	2
Unterer LVOT NCC Ca vorhanden	3.480 [2.583 – 4.701]	<0.001	2.108 [1.471 – 3.017]	<0.001	2
Unterer LVOT RCC Ca vorhanden	2.560 [1.391 – 4.733]	0.002	-	-	0
Unterer LVOT LCC Ca vorhanden	2.677 [1.959 – 3.661]	<0.001	1.354 [0.895 – 2.041]	0.149	0

Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); Ca = Kalzium; CI = Konfidenzintervall; LCC = links-koronare Aortenklappentasche; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; NCC = nicht-koronare Aortenklappentasche; OR = Odds Ratio; PVL = paravalvuläre Leckage; RCC = rechts-koronare Aortenklappentasche

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass wenn das NCC Kalzium \geq 734 mm³ ist, 1 Punkt vergeben wird. Liegt das RCC Kalzium \geq 296 mm³, werden 2 Punkte vergeben. Ist im oberen LVOT Kalzium unterhalb der NCC oder LCC vorhanden, werden jeweils 2 Punkte vergeben. Ist im unteren LVOT Kalzium unterhalb der NCC vorhanden, werden ebenfalls 2 Punkte vergeben.

3.3 Kalzium-Score und seine Fähigkeit PVL vorherzusagen

Die maximal erreichbare Punktzahl des Kalzium-Scores betrug 9 Punkte (Tabelle 7). Insgesamt zeigte der Score eine AUC von 0,713 (95% CI [0,678 – 0,748]; $p < 0,001$) hinsichtlich seiner Fähigkeit PVL \geq leicht vorherzusagen (Abbildung 18).

Für einen Kalzium-Score ≥ 4 war die Sensitivität 0,58 (95% CI [0,53 – 0,64]) und Spezifität 0,73 (95% CI [0,69 – 0,76]). Bei der gegebenen Prävalenz von 30,1% \geq leichter PVL in der gegenwärtigen Kohorte erzielte der Score einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von 0,49 (95% CI [0,44 – 0,55]), während der negativ prädiktive Wert (NPV) bei 0,80 (95% CI [0,76 – 0,83]) lag.

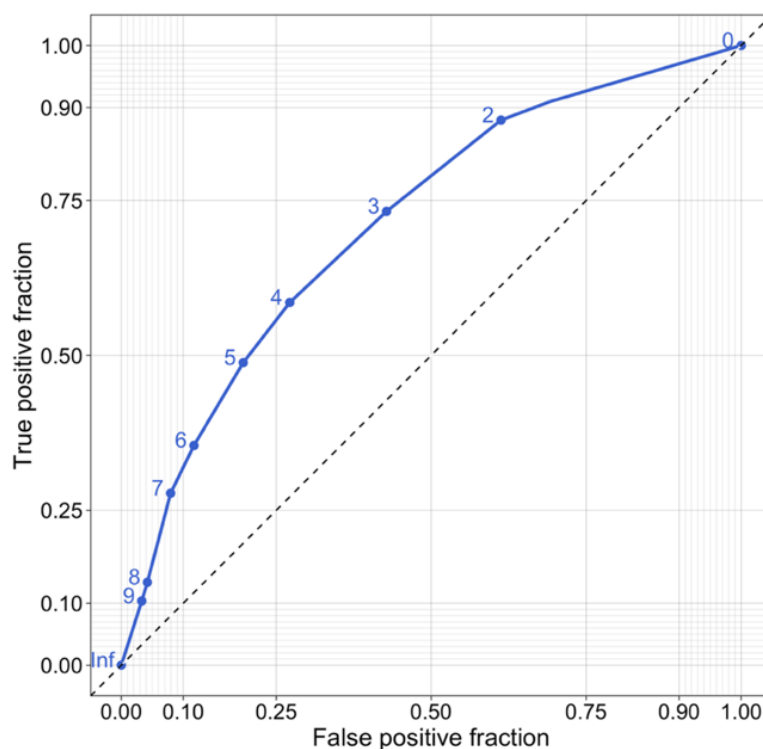


Abb. 18 - ROC-Kurve zur Identifizierung des Kalzium-Scores mit der größten prädiktiven Fähigkeit für PVL \geq leicht; Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); blaue Punkte = Kalzium-Score

Die multivariate logistische Regressionsanalyse, welche die Assoziation von Verfahrensvariablen und dem Kalzium-Score mit PVL \geq leicht überprüfte, ergab, dass ein Kalzium-Score ≥ 4 (OR: 3,662; 95% CI [2,740 – 4,911]; $p < 0,001$) unabhängig mit einer postprozeduralen PVL \geq leicht assoziiert war. Dies konnte sonst lediglich bei der Aortenklappen-Postdilatation (OR: 2,253; 95% CI [1,563 – 3,257]; $p < 0,001$) nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8	Assoziation von Verfahrensvariablen und Kalzium-Score mit PVL \geq leicht (n = 965)			
	Univariate		Multivariate	
	OR [95% CI]	p-Wert	OR [95% CI]	p-Wert
Transfemoraler Zugang	1.009 [0.752 – 1.361]	0.951	-	
Aortenklappen-Prädilatation	1.448 [1.100 – 1.906]	0.008	1.307 [0.964 – 1.772]	0.085
Aortenklappen-Postdilatation	2.061 [1.513 – 2.803]	<0.001	2.253 [1.563 – 3.257]	<0.001
BE-Klappen	1.016 [0.774 – 1.336]	0.907	1.353 [0.969 – 1.900]	0.078
Aortenklappenwinkel > 48°	0.904 [0.688 – 1.188]	0.469	-	
Anulus Exzentrizität > 0.25	1.201 [0.910 – 1.583]	0.194	-	
LVOT Exzentrizität > 0.40	0.942 [0.701 – 1.261]	0.691	-	
Kalzium-Score \geq 4	3.782 [2.844 – 5.046]	<0.001	3.662 [2.740 – 4.911]	<0.001

Die Tabelle basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021); BE = ballonexpandierende; CI = Konfidenzintervall; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; OR = Odds-Ratio; PVL = paravalvuläre Leckage

3.4 Observer-Variabilität der Aortenkomplex-Kalzifizierung

Die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für die Interobserver Variabilität betragen für die NCC = 0,618 (95% CI [0,381 – 0,762]; $p < 0,001$), RCC = 0,553 (95% CI [0,287 – 0,720]; $p < 0,001$) und LCC = 0,641 (95% CI [0,413 – 0,778]; $p < 0,001$). Für die Intraobserver Variabilität betragen sie für die NCC = 0,610 (95% CI [0,294 – 0,774]; $p < 0,001$), RCC = 0,618 (95% CI [0,325 – 0,775]; $p < 0,001$) und LCC = 0,644 (95% CI [0,393 – 0,785]; $p < 0,001$). Entsprechende lineare Regressionen und Bland-Altman-Diagramme sind in den folgenden Abbildungen dargestellt (Abbildung 19 und 20).

In den Streudiagrammen der einfachen linearen Regression zur Interobserver Variabilität ist zu erkennen, dass eine hohe Kalzium-Messung von Untersucher 1 mit einer hohen Kalzium-Messung von Untersucher 2 einhergeht. Es existiert also ein positiver linearer Zusammenhang für die Messungen der NCC, RCC und LCC zwischen den Untersuchern. Die Werte des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) liegen dabei bei NCC = 0,9; RCC = 0,855 und LCC = 0,94. Auch bei der Intraobserver Variabilität erkennt man einen positiven linearen Zusammenhang bei den Messungen desselben Untersuchers. Dabei lagen die Messungen des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) bei NCC = 0,99; RCC = 0,971 und LCC = 0,973 (Abbildung 19).

In den Bland-Altman-Diagrammen ist zu erkennen, dass, bis auf wenige Ausnahmen, die Abweichungen der Messungen sowohl zwischen den Untersuchern als auch desselben Untersuchers innerhalb von 2 Standardabweichungen liegen. Der Mittelwert der Differenz liegt bei der Messung zwischen den Untersuchern bei NCC = 114,3 mm³; RCC = 127,7 mm³ und LCC = -2 mm³. Bei der Messung desselben Untersuchers liegt der Mittelwert der Differenz bei NCC = 59,7 mm³; RCC = 30,5 mm³ und LCC = 0,8 mm³ (Abbildung 20).

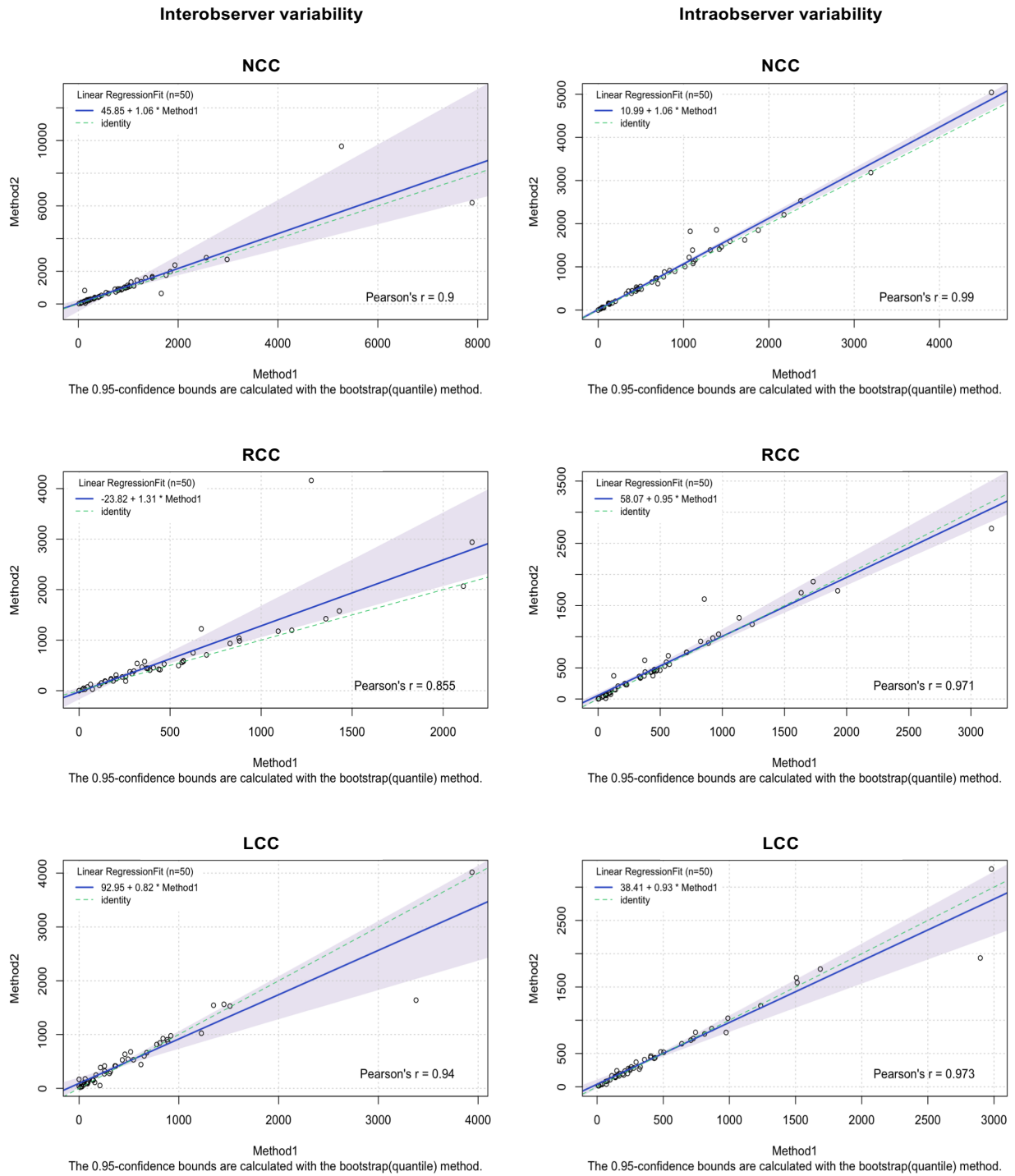


Abb. 19 - Streudiagramme zur Visualisierung der Interobserver und Intraobserver Variabilität;

Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021);

X-Achse = Kalzium-Messung in mm^3 , Y-Achse = Kalzium-Messung in mm^3 , blaue Gerade = lineare Regressionsgerade, blaue Schattierung = Standardabweichung, LCC = links-koronare Aortenklappentasche, NCC = nicht-koronare Aortenklappentasche, RCC = rechts-koronare Aortenklappentasche

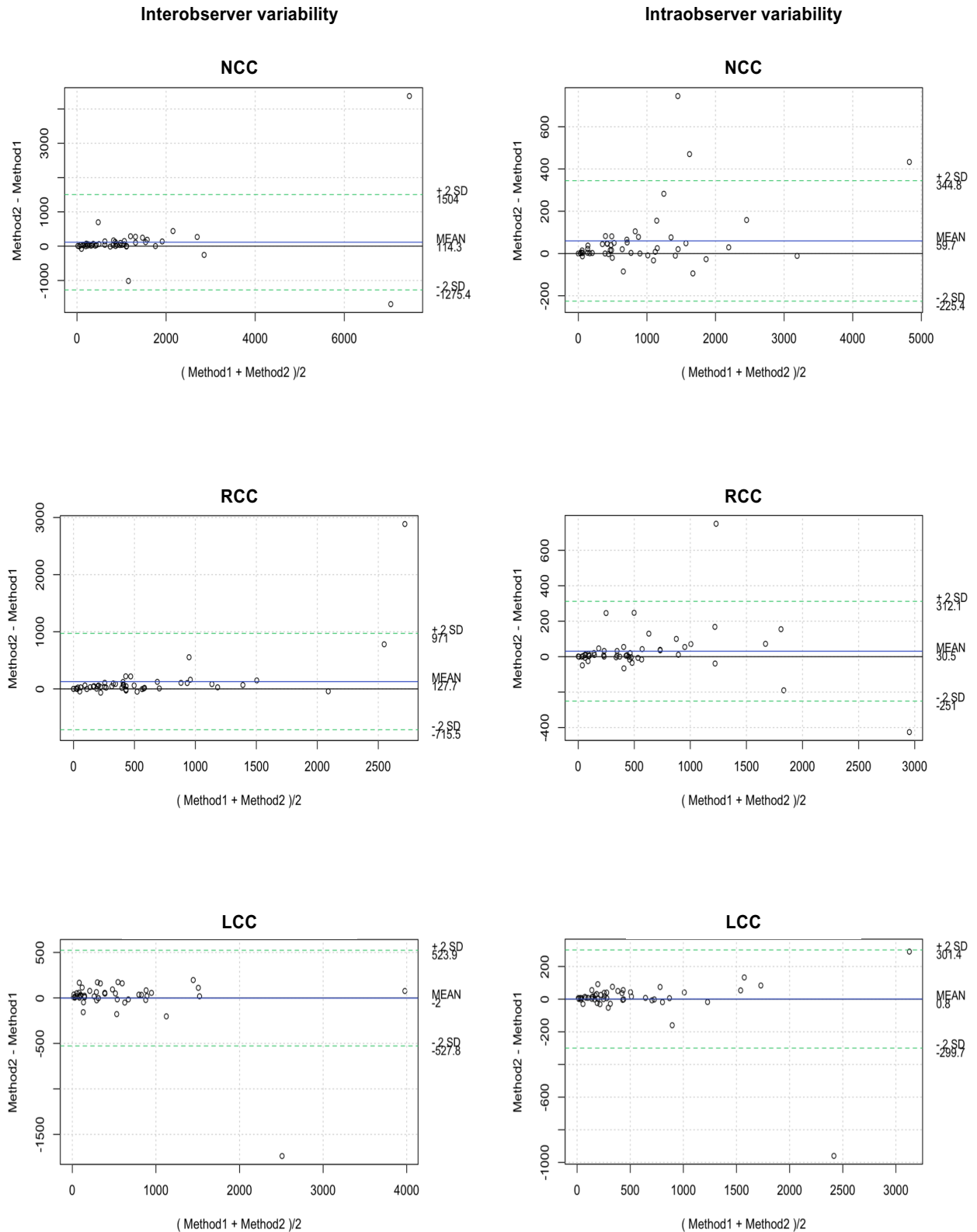


Abb. 20 - Bland-Altman-Diagramme zur Visualisierung der Interobserver- und Intraobserver Variabilität

Die Abbildung basiert auf der im Vorwort genannten Publikation (Kofler et al., 2021);

X-Achse = Differenz der Kalzium-Messung in mm³, Y-Achse = Mittelwert der Kalzium-Messung in mm³, blaue Linie = Mittelwert der Differenz, grün-gepunktete Linie = ± 2 Standardabweichungen, LCC = links-koronare Aortenklappentasche, NCC = nicht-koronare Aortenklappentasche, RCC = rechts-koronare Aortenklappentasche

4. Diskussion

Sinngemäße Teilaspekte der Diskussion sind bereits in der im Vorwort genannten Publikation veröffentlicht (Kofler et al., 2021).

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit war es, anhand präinterventionell durchgeführter CTs, Verkalkungsmuster des Aortenkomplexes und des LVOTs zu identifizieren und darauf basierend einen verlässlichen Score zu entwickeln, um die PVL-Vorhersage bei TAVI-Patienten zu verbessern.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Anhand der präprozeduralen kontrastmittelverstärkten CT-Scans ist die Vorhersage der PVL, auf Grundlage der patientenindividuellen Beurteilung des Aortenkomplex- und des LVOT-Kalziumvolumens, möglich.
2. Ein unabhängiger Prädiktor für eine postprozedurale PVL \geq leicht ist ein Kalzium-Score \geq 4.
3. Bezüglich der detaillierten Analyse der einzelnen Aortenklappentaschen nimmt die Untersuchung der NCC eine besondere Stellung ein. Das liegt darin begründet, dass eine starke Verkalkung der NCC und die des jeweiligen oberen und unteren LVOTs unterhalb der NCC entscheidend die Entstehung der PVL beeinflusst.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der neu implementierte Kalzium-Score ein hilfreiches Risikostratifizierungstool zur Vorhersage der PVL nach einer TAVI ist. Das konnte unabhängig von potenziellen Störfaktoren und etablierten Risikofaktoren bewiesen werden.

Seit der ersten erfolgreich durchgeführten TAVI hat sich der interventionelle Eingriff zu einer weit verbreiteten Behandlungsoption für Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose entwickelt. Durch die bemerkenswerten forschungsbasierten Weiterentwicklungen der Transkatheter-Herzklappentechnologie in den letzten Jahren konnten die Indikationsstellungen und Langzeitergebnisse stetig angepasst und verbessert werden. Das führte fortwährend zu einer konstanten Abnahme der

Häufigkeit paravalvulärer Leckagen. Wohingegen die moderate bis schwere Aortenregurgitation im Jahre 2012 noch bei 10,8% der Patienten auftrat, ging sie bis zum Jahr 2015 bereits auf 6,2% zurück. Das geht aus dem Jahresbericht des STS/ACC TVT Registers hervor (Grover et al., 2017). Zu den notwendigen Voraussetzungen einer erfolgreichen Intervention mittels TAVI zählt zweifellos die individualisierte Risikostratifizierung unter Berücksichtigung der anatomischen Begebenheiten der Prothesenlandezone (Nishimura et al., 2017, Vahanian et al., 2021). Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen einer LVOT-Verkalkung und der Menge des Aortenkomplex-Kalziumvolumens zur Entstehung von PVL nach einer TAVI. Es zeigte sich, dass sowohl die LVOT-Verkalkung als auch das Aortenkomplex-Kalziumvolumen einen gemeinsamen, negativ synergistischen Effekt hatten (Jilaihawi et al., 2014, Pavicevic et al., 2015). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diesen Effekt. Hohe Kalzium-Score-Werte und die damit einhergehenden gesteigerten Wahrscheinlichkeiten eine \geq milde PVL zu entwickeln, waren mit Überschreiten eines bestimmten Verkalkungsvolumens des Aortenkomplexes sowie mit dem Vorhandensein einer LVOT-Verkalkung in mehr als nur einem Bereich wahrscheinlicher.

Die klinische Bedeutung der LVOT-Verkalkung, bezüglich der Überlebensrate und dem generellen Ergebnis nach einer TAVI, scheint in der wissenschaftlichen Gemeinschaft keine umstrittene Thematik zu sein. Es besteht im Allgemeinen Konsens darüber, dass eine höhergradige LVOT-Verkalkung mit einem schlechteren Langzeitergebnis nach einer TAVI einhergeht. So konnten beispielsweise auch Maeno und seine Forschungsgruppe eine signifikant niedrigere mittelfristige Überlebensrate bei Patienten mit einer \geq moderaten LVOT-Verkalkung im Vergleich zu Patienten mit einer $<$ moderaten LVOT-Verkalkung nachweisen (Maeno et al., 2017).

Wenngleich es einen wissenschaftlich unumstrittenen Zusammenhang zwischen einer Verkalkung des Aortenkomplexes bzw. des LVOTs und einem ungenügenden Resultat nach einer TAVI gibt, so wird die Auswahl eines HU-Schwellenwerts für die Kalziumquantifizierung bei kontrastmittelverstärkten CTs nach wie vor kontrovers diskutiert (Kim et al., 2018). Es ist noch immer nicht abschließend geklärt, welcher HU-Schwellenwert als Referenz verwendet werden sollte. Einige Studien untersuchten die Fähigkeit der PVL-Vorhersage mit willkürlich ausgewählten HU-Schwellenwerten. So haben beispielsweise Jilaihawi und seine Forschungsgruppe die HU-Schwellenwerte

während der Kalziumquantifizierung auf 450, 650, 850, 1050 und 1250 HU festgelegt (Jilaihawi et al., 2014). Andere Studien wählten die HU-Schwellenwerte mithilfe eines individuellen Ansatzes, bei dem die mittlere Dämpfungsrate in der Aorta ascendens als Referenz verwendet wurde (Jochheim et al., 2020, Kim et al., 2018). Die unterschiedlichen methodischen Herangehensweisen zeigten trotz ihrer Verschiedenheiten vielversprechende Ergebnisse für die Kalziumquantifizierung und die PVL-Vorhersage. Zu Zeiten, in der nicht kontrastmittelverstärkte Computertomographien noch als gängiges präprozedurales Untersuchungsmittel der Wahl zählten, galt das traditionelle „Agatston-Assessment“ als bewährtestes und bestmögliches Verfahren zur Kalziumquantifizierung. Ein willkürlich gewählter HU-Schwellenwert von 850 HU schien in den Studien diesbezüglich eine ähnlich hohe Vorhersagefähigkeit für die PVL wie das „Agatston-Assessment“ zu haben (Jilaihawi et al., 2014). Auch unter Verwendung eines individuellen HU-Auswahlverfahrens konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Jochheim und sein Forschungsteam zeigten, dass unter Einsatz des individuellen HU-Auswahlverfahrens das Vorhandensein einer schweren LVOT-Verkalkung mit einem größeren Risiko für „Device failure“ und Kurzzeitmortalität einhergeht (Jochheim et al., 2020). Der Endpunkt „Device failure“ wurde in der Studie aus den Variablen prozeduraler Tod, Prothesendyslokation, Anulusruptur und signifikante PVL zusammengesetzt. Diesbezüglich unterscheidet sich die vorliegende Studie von der genannten Arbeit. Die Vorhersage einer signifikanten PVL war in der vorliegenden Untersuchung nicht Teil eines kombinierten klinischen Endpunkts. Stattdessen wurde sie in einer Bestätigungsuntersuchung mit Anpassung an potentielle Störfaktoren isoliert betrachtet. Ferner setzte sich die Studie von Jochheim und seinem Team ausschließlich mit der gesamten LVOT-Verkalkung auseinander. In deren Schlussfolgerungen wurden somit nicht die genauen Lokalisationen der LVOT-Kalzifizierung unterhalb der jeweiligen Aortentaschenklappe miteinbezogen (Jochheim et al., 2020). Da die LVOT-Verkalkung unterhalb der RCC sowohl in der oberen als auch in der unteren LVOT-Region in der multivariaten Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die PVL-Entwicklung hatte, scheint die genauere Betrachtung der Verortung jedoch einen entscheidenden Aspekt darzustellen.

Neben den bereits genannten Unterschieden dieser Arbeit zu früheren vergleichbaren Forschungsprojekten bleibt es wichtig zu betonen, dass sich die erhobenen Studiendaten auch in weiteren ausschlaggebenden Gesichtspunkten unterscheiden. Die Anzahl der Ereignisse war aufgrund der unverkennbar umfangreicheren Stichprobengröße deutlich erhöht. Darüber hinaus führte die aufwendige Methodik zur Vermessung der kontrastmittelverstärkten CTs dazu, dass der neu entwickelte Kalzium-Score nicht nur die LVOT-Verkalkung, sondern auch das Ausmaß der Aortenkomplex-Verkalkung deutlich detaillierter beachtet. Aufgrund dessen konnten statistisch belastbare Daten für die unabhängige Assoziation des neuen Kalzium-Scores für die PVL-Vorhersage nach einer TAVI dargelegt werden.

4.1 Klinische Bedeutung

Gegenwärtig ist die Abwägung zwischen dem konventionellen Aortenklappenersatz und der Transkatheter-Aortenklappenimplantation lediglich von der operativen Risikoabschätzung, den klinischen Charakteristiken und den anatomischen sowie technischen Aspekten abhängig (Vahanian et al., 2021). Bisher gab es keinen geeigneten Kalzium-Score, der eine wichtige klinische Auswirkung auf die Risikostratifizierung, die therapeutische Beratung und die Prognose für Patienten, die für eine TAVI vorgesehen sind, hatte. Wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, bietet der neu implementierte Kalzium-Score durch die Analyse der Aortenkomplex- und der LVOT-Verkalkung eine gute Möglichkeit zur Abschätzung der PVL-Entwicklungswahrscheinlichkeit und hat somit eine große klinische Bedeutung in Bezug auf die oben genannten Punkte.

Eine moderate bis schwere Aortenregurgitation, aufgrund einer PVL, hat entsprechend vorangegangener Forschungsprojekte einen bedeutenden negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben nach einer TAVI. So waren die Wahrscheinlichkeiten für die Gesamtmortalität, die herzspezifische Mortalität und Rehospitalisierungen signifikant erhöht, sobald eine \geq moderate Aortenregurgitation postprozedural diagnostiziert wurde (Athappan et al., 2013, Kodali et al., 2015). Wohingegen dementsprechend Konsens bezüglich der negativen Auswirkungen einer \geq moderate Aortenregurgitation aufgrund einer PVL besteht, sind die klinischen Folgen einer leichten PVL nach wie vor umstritten. Bezüglich des Langzeit-Follow-Ups scheint diese jedoch auch eine

entscheidende Rolle zu spielen. So beweisen einige Studien, dass sich selbst eine leichte Aortenregurgitation aufgrund einer PVL negativ auf das Überleben nach einer TAVI auswirkt (Athappan et al., 2013, Kodali et al., 2015). Die Gesamtmortalitätswahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung ist zugegebenermaßen niedriger als bei Patienten mit einer PVL \geq moderat, jedoch ist sie nach wie vor signifikant höher als bei Patienten mit einer PVL \leq minimal (Kodali et al., 2015). Auch die Partner-2-Studie, welche einen bedeutenden Einfluss auf die Ausweitung der Indikationsstellung für die TAVI hatte, liefert neben den bereits genannten Studien Hinweise darauf, dass mit zunehmender Nachbeobachtungszeit der Einfluss einer leichten PVL auf das Überleben an Bedeutung gewinnt. So liegt die 5-Jahres-Sterberate bei Patienten mit einer leichten PVL bei ca. 49%. Demgegenüber liegt sie bei Patienten mit einer PVL \leq minimal lediglich bei ca. 41% (Makkar et al., 2020).

Der hohe klinische Wert des neu vorgestellten Kalzium-Scores, in Bezug auf eine zukünftige Risikostratifizierung, wird noch eindrucksvoller hervorgehoben, blickt man auf die fortwährenden Tendenzen hinsichtlich der Indikationsstellung der TAVI. Das liegt mitunter darin begründet, dass der klassische TAVI-Patient nun nicht mehr unbedingt ein hohes Alter oder schwere Gebrechen aufweisen muss, sondern auch jüngere Patienten mit einer längeren Lebenserwartung und einem geringeren chirurgischen Risiko mittels TAVI behandelt werden können.

Wenngleich die stetige Weiterentwicklung der Transkatheter-Herzklappenprothesen über die letzten Jahre zu einer Reduktion der PVL geführt hat, weisen die neuesten Generationen von Prothesen nach wie vor eine PVL \geq leicht-Rate von etwa 30% auf (Mack et al., 2019, Popma et al., 2019). Auch das lässt den Stellenwert des neuen Kalzium-Scores erheblich steigen.

Der Kalzium-Score bietet eine Strategie die Aortenkomplex- sowie obere und untere LVOT-Verkalkung in einer ausführlichen Analyse zu evaluieren. Je nach Aortenkomplex-Kalziumvolumen bzw. betroffenem Bereich der LVOT-Verkalkung wird ein unterschiedliches PVL-Risiko festgestellt. Das ist von wegweisender klinischer Bedeutung, da es in Zukunft dazu führen kann, dass Patienten besser therapeutisch beraten und die patientenindividuellen Risiken wirksamer abgeschätzt werden können.

4.2 Ausblick

Der Transkatheter-Aortenklappenersatz ist eine immer bedeutender werdende Behandlungsoption für Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose. Dabei kommt die Verfahrenstechnik, wie noch vor einigen Jahren, nicht mehr nur ausschließlich für Hochrisiko-Patienten zum Einsatz, sondern kann zusätzlich bei einer steigenden Anzahl von Patienten mit einem geringeren chirurgischen Risiko angewendet werden. Das geht aus der stetigen Ausweitung der Indikationen für eine TAVI, entsprechend der aktuellen Leitlinie und der bekräftigenden Forschungsergebnisse gegenwärtiger randomisierter kontrollierter klinischer Studien, hervor (Mack et al., 2019, Popma et al., 2019, Vahanian et al., 2021). Diese Studien verglichen die Ergebnisse nach einer TAVI mit den Ergebnissen nach einem klassischen offenchirurgischen AKE bei Niedrigrisiko-Patienten. Es gilt jedoch zu beachten, dass laut den Ausschlusskriterien der genannten Studien Patienten mit einer relevanten LVOT-Verkalkung nicht mit berücksichtigt wurden (Mack et al., 2019, Popma et al., 2019). Die gezogenen Schlussfolgerungen müssen somit in Relation zu den jeweiligen studienbezogenen Einschlusskriterien betrachtet werden und können nicht einfach auf sämtliche Patientenkollektive übertragen werden. Für die optimale Beratung von Patienten und für die Planung der jeweiligen Interventionsmodalität durch das Herz-Team sollten, wie in den aktuellen Leitlinien beschrieben, nach wie vor anatomische Merkmale der Prothesenlandezone und klinische Komorbiditäten der Patienten miteinbezogen werden (Vahanian et al., 2021). Mit der Summe von Interventionen an klinisch weniger beeinträchtigten Patienten mit einer längeren Lebenserwartung steigt darüber hinaus auch die Anzahl der Notwendigkeit von Explantationen oder Reparaturen der implantierten Herzklappenprothese. Diese können mitunter chirurgisch sehr anspruchsvoll sein (Fukuhara et al., 2021). Auch diese Blickwinkel sollten bei der zukünftigen Patientenberatung und Verfahrensplanung mitberücksichtigt werden. Es bleibt abzuwarten, ob zukünftige Studien, welche möglichst ausnahmslos alle Patienten einschließen, die Ergebnisse der beiden genannten Studien an Niedrigrisiko-Patienten bestätigen. Erst wenn die Grundgesamtheit besser repräsentiert ist, sind eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich des geeigneteren Interventionsmodus für diese Patienten zu ziehen. In diesem Zusammenhang sollten die Ergebnisse der vorliegenden Studie zumindest partiell mitberücksichtigt werden.

4.3 Limitationen

Die folgenden Limitationen der Studie müssen beachtet werden:

A) Die dargelegten Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieses Forschungsprojektes ergeben sich aus einem retrospektiven Studiendesign. Eine mögliche Verzerrung, aufgrund von Störfaktoren, kann trotz großer Bemühungen, die Auswertung für mehrere klinisch wichtige Kovariaten und Risikofaktoren anzupassen, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

B) Die eingeschlossenen Transkatheter-Herzklappenprothesen unterscheiden sich im Typ und in der Generation. Eine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich einzelner Prothesen und Prothesen-Generationen ist somit leider nicht möglich. Dennoch sind in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ballonexpandierende gegenüber selbstexpandierenden Prothesen-Typen mitberücksichtigt worden. Die Gesamtergebnisse sind hinsichtlich der Assoziation des Kalzium-Scores und der PVL diesbezüglich somit angepasst worden.

C) Die Auswahl der implantierten Prothesen durch das Herz-Team berücksichtigte zu einem gewissen Ausmaß bereits den Kalzifizierungsgrad des Aortenkomplexes und des LVOTs. So wurde beispielsweise die Lotus-Prothese vornehmlich bei extremer Verkalkung und die Acurate-Prothese lediglich bei geringer Verkalkung implantiert.

D) Die CT-Messungen wurden von zwei Untersuchern durchgeführt. Diese hatten während der Messungen keine Kenntnis über Patientencharakteristika, echokardiographische Daten oder klinische Ergebnisse und hielten sich strikt an das Protokoll zur Auswertung der Computertomographien. Dennoch zeigten sich gewisse Messabweichungen innerhalb der Intraobserver- und Interobserver Variabilität.

E) Trotz der umfangreichen Stichprobengröße dieser Studie sollten die Ergebnisse dennoch erneut extern validiert werden.

4.4 Fazit

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit hatte als Ziel, einen verlässlichen Kalzium-Score, basierend auf präinterventionell durchgeführter CT-Scans, zu konstruieren. Dieser sollte die Entwicklung paravalvulärer Leckagen nach einer TAVI bestmöglich vorhersagen. Es konnte bewiesen werden, dass der Score unabhängig von bekannten Risikofaktoren mit der Entwicklung von PVL korreliert. Er kann somit zukünftig als ein

neues und hilfreiches Beratungs- und Planungsinstrument verwendet werden, um die PVL-Vorhersage bei Patienten, die eine Aortenklappenprothese mittels TAVI erhalten sollen, bestmöglich zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- ABDEL-WAHAB, M., ZAHN, R., HORACK, M., GERCKENS, U., SCHULER, G., SIEVERT, H., EGGBRECHT, H., SENEGES, J., RICHARDT, G. & GERMAN TRANSCATHETER AORTIC VALVE INTERVENTIONS REGISTRY, I. 2011. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart (British Cardiac Society)*, 97, 899-906.
- AD, N., BARNETT, S. D. & SPEIR, A. M. 2007. The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 6, 192-195.
- AGARWAL, S., TUZCU, E. M., KRISHNASWAMY, A., SCHOENHAGEN, P., STEWART, W. J., SVENSSON, L. G. & KAPADIA, S. R. 2015. Transcatheter aortic valve replacement: current perspectives and future implications. *Heart (British Cardiac Society)*, 101, 169-177.
- AGATSTON, A. S., JANOWITZ, W. R., HILDNER, F. J., ZUSMER, N. R., VIAMONTE, M., JR. & DETRANO, R. 1990. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15, 827-32.
- ANDERSEN, H. R., KNUDSEN, L. L. & 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.
- ANDERSON, R. P. 1994. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*, 57, 6-7.
- ATHAPPAN, G., PATVARDHAN, E., TUZCU, E. M., SVENSSON, L. G., LEMOS, P. A., FRACCARO, C., TARANTINI, G., SINNING, J.-M., NICKENIG, G., CAPODANNO, D., TAMBURINO, C., LATIB, A., COLOMBO, A. & KAPADIA, S. R. 2013. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology*, 61, 1585-1595.
- BAGUR, R., RODÉS-CABAU, J., GURVITCH, R., DUMONT, É., VELIANOU, J. L., MANAZZONI, J., TOGGWEILER, S., CHEUNG, A., YE, J., NATARAJAN, M. K., BAINEY, K. R., DELAROCHELLIÈRE, R., DOYLE, D., PIBAROT, P., VOISINE, P., CÔTÉ, M., PHILIPPON, F. & WEBB, J. G. 2012. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC. Cardiovascular interventions*, 5, 540-551.
- BARKER, C. M. & REARDON, M. J. 2014. The CoreValve US pivotal trial. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 26, 179-186.

- BARONE-ROCHETTE, G., PIÉRARD, S., DE MEESTER DE RAVENSTEIN, C., SELDRUM, S., MELCHIOR, J., MAES, F., POULEUR, A. C., VANCRAEYNEST, D., PASQUET, A., VANOVERSHELDE, J. L. & GERBER, B. L. 2014. Prognostic significance of LGE by CMR in aortic stenosis patients undergoing valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 64, 144-54.
- BASSO, C., BOSCHELLO, M., PERRONE, C., MECENERO, A., CERA, A., BICEGO, D., THIENE, G. & DE DOMINICIS, E. 2004. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*, 93, 661-663.
- BAUMGARTNER, H. C., HUNG, J. C.-C., BERMEJO, J., CHAMBERS, J. B., EDVARDBSEN, T., GOLDSTEIN, S., LANCELLOTTI, P., LEFEVRE, M., MILLER, F., JR. & OTTO, C. M. 2017. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 18, 254-275.
- BEKEREDJIAN, R., BODINGBAUER, D., HOFMANN, N. P., GREINER, S., SCHUETZ, M., GEIS, N. A., KAUCZOR, H. U., BRYANT, M., CHORIANOPOULOS, E., PLEGER, S. T., MERELES, D., KATUS, H. A. & KOROSOGLOU, G. 2015. The extent of aortic annulus calcification is a predictor of postprocedural eccentricity and paravalvular regurgitation: a pre- and postinterventional cardiac computed tomography angiography study. *The Journal of invasive cardiology*, 27, 172-180.
- BIASCO, L., FERRARI, E., PEDRAZZINI, G., FALETRA, F., MOCCHETTI, T., PETRACCA, F. & MOCCHETTI, M. 2018. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 88-88.
- BLANKE, P., SCHOEPPF, U. J. & LEIPSIC, J. A. 2013. CT in transcatheter aortic valve replacement. *Radiology*, 269, 650-669.
- BREISCH, E. A., HOUSER, S. R., CAREY, R. A., SPANN, J. F. & BOVE, A. A. 1980. Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovascular research*, 14, 469-475.
- BROWN, J. M., O'BRIEN, S. M., WU, C., SIKORA, J. A. H., GRIFFITH, B. P. & GAMMIE, J. S. 2009. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137, 82-90.
- BRÜCK, B. 2018. *Prognostische Parameter für den prozeduralen Erfolg und das Ein-Jahres-Überleben nach kathetergestütztem, perkutanem Aortenklappenersatz (TAVI)*. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- CAHILL, T. J., CHEN, M., HAYASHIDA, K., LATIB, A., MODINE, T., PIAZZA, N., REDWOOD, S., SØNDERGAARD, L. & PRENDERGAST, B. D. 2018.

- Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *European heart journal*, 39, 2625-2634.
- CARABELLO, B. A. 2013. The symptoms of aortic stenosis: a step closer to understanding their cause. *JACC. Cardiovascular imaging*, 6, 147-149.
- CHAN, K. L., TEO, K., DUMESNIL, J. G., NI, A., TAM, J. & INVESTIGATORS, A. 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.
- CÔTÉ, C., PIBAROT, P., DESPRÉS, J. P., MOHTY, D., CARTIER, A., ARSENAULT, B. J., COUTURE, C. & MATHIEU, P. 2008. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart (British Cardiac Society)*, 94, 1175-1180.
- COWELL, S. J., NEWBY, D. E., PRESCOTT, R. J., BLOOMFIELD, P., REID, J., NORTHBRIDGE, D. B., BOON, N. A., SCOTTISH AORTIC, S. & LIPID LOWERING TRIAL, I. O. R. I. 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. & LEON, M. B. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-3008.
- DAVIES, H. 1965. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *The Lancet*, 285, 250.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE. 2019. *Aortenklappen-Implantationen: Krankenhaus-Sterblichkeit bei minimalinvasiven Eingriffen geringer als bei chirurgischen Prozeduren* [Online]. Available: <https://dgk.org/daten/pm-moellmann.pdf> [Accessed 13.12.2019].
- DUNN, R. B. & GRIGGS, D. M., JR. 1983. Ventricular filling pressure as a determinant of coronary blood flow during ischemia. *The American journal of physiology*, 244, H429-H436.
- DWECK, M. R., BOON, N. A. & NEWBY, D. E. 2012. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 60, 1854-1863.
- FANNING, J. P., PLATTS, D. G., WALTERS, D. L. & FRASER, J. F. 2013. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): valve design and evolution. *Int J Cardiol*, 168, 1822-31.
- FUKUHARA, S., BRESCIA, A. A., SHIOMI, S., ROSATI, C. M., YANG, B., KIM, K. M. & DEEB, G. M. 2021. Surgical explantation of transcatheter aortic bioprostheses: Results and clinical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 162, 539-547.e1.

- GÉNÉREUX, P., PIBAROT, P., REDFORS, B., MACK, M. J., MAKKAR, R. R., JABER, W. A., SVENSSON, L. G., KAPADIA, S., TUZCU, E. M., THOURANI, V. H., BABALIAROS, V., HERRMANN, H. C., SZETO, W. Y., COHEN, D. J., LINDMAN, B. R., MCANDREW, T., ALU, M. C., DOUGLAS, P. S., HAHN, R. T., KODALI, S. K., SMITH, C. R., MILLER, D. C., WEBB, J. G. & LEON, M. B. 2017. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*, 38, 3351-3358.
- GEYER, L. L., DE CECCO, C. N., SCHOEPF, U. J., SILVERMAN, J. R., KRAZINSKI, A. W., BAMBERG, F. & STEINBERG, D. H. 2015. Low-volume contrast medium protocol for comprehensive cardiac and aortoiliac CT assessment in the context of transcatheter aortic valve replacement. *Academic radiology*, 22, 1138-1146.
- GILARD, M., ELTCHANINOFF, H., DONZEAU-GOUGE, P., CHEVREUL, K., FAJADET, J., LEPRINCE, P., LEGUERRIER, A., LIEVRE, M., PRAT, A., TEIGER, E., LEFEVRE, T., TCHETCHE, D., CARRIÉ, D., HIMBERT, D., ALBAT, B., CRIBIER, A., SUDRE, A., BLANCHARD, D., RIOUFOL, G., COLLET, F., HOUEL, R., DOS SANTOS, P., MENEVEAU, N., GHOSTINE, S., MANIGOLD, T., GUYON, P., GRISOLI, D., LE BRETON, H., DELPINE, S., DIDIER, R., FAVEREAU, X., SOUTEYRAND, G., OHLMANN, P., DOISY, V., GROLLIER, G., GOMMEAUX, A., CLAUDEL, J.-P., BOURLON, F., BERTRAND, B., LASKAR, M., IUNG, B. & INVESTIGATORS, F. 2016. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 1637-1647.
- GOTT, V. L., ALEJO, D. E. & CAMERON, D. E. 2003. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *The Annals of thoracic surgery*, 76, S2230-S2239.
- GROVER, F. L., VEMULAPALLI, S., CARROLL, J. D., EDWARDS, F. H., MACK, M. J., THOURANI, V. H., BRINDIS, R. G., SHAHIAN, D. M., RUIZ, C. E., JACOBS, J. P., HANZEL, G., BAVARIA, J. E., TUZCU, E. M., PETERSON, E. D., FITZGERALD, S., KOURTIS, M., MICHAELS, J., CHRISTENSEN, B., SEWARD, W. F., HEWITT, K., HOLMES, D. R., JR. & REGISTRY, S. A. T. 2017. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 1215-1230.
- HAMM, C. W., MÖLLMANN, H., HOLZHEY, D., BECKMANN, A., VEIT, C., FIGULLA, H.-R., CREMER, J., KUCK, K.-H., LANGE, R., ZAHN, R., SACK, S., SCHULER, G., WALTHER, T., BEYERSDORF, F., BÖHM, M., HEUSCH, G., FUNKAT, A.-K., MEINERTZ, T., NEUMANN, T., PAPOUTSIS, K., SCHNEIDER, S., WELZ, A., MOHR, F. W. & BOARD, G. A.-E. 2014. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European heart journal*, 35, 1588-1598.
- HARKEN, D. E., SOROFF, H. S., TAYLOR, W. J., LEFEMINE, A. A., GUPTA, S. K. & LUNZER, S. 1960. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 40, 744-762.

- HARRIS, P. A., TAYLOR, R., THIELKE, R., PAYNE, J., GONZALEZ, N. & CONDE, J. G. 2009. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*, 42, 377-81.
- HELL, M., ACHENBACH, S. & ARNOLD, M. 2015. Aortic valve stenosis: computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). How can the outcome be improved? *Herz*, 40, 576-582.
- HULIN, A., HEGO, A., LANCELLOTTI, P. & OURY, C. 2018. Advances in Pathophysiology of Calcific Aortic Valve Disease Propose Novel Molecular Therapeutic Targets. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 21-21.
- IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BÄRWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSHELDE, J.-L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*, 24, 1231-1243.
- JAKOBSEN, L., TERKELSEN, C. J., SØNDERGAARD, L., DE BACKER, O., AARØE, J., NISSEN, H., JOHNSEN, S. P. & CHRISTIANSEN, E. H. 2018. Short-and long-term mortality and stroke risk after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*, 121, 78-85.
- JILAIHAWI, H., MAKKAR, R. R., KASHIF, M., OKUYAMA, K., CHAKRAVARTY, T., SHIOTA, T., FRIEDE, G., NAKAMURA, M., DOCTOR, N., RAFIQUE, A., SHIBAYAMA, K., MIHARA, H., TRENTO, A., CHENG, W., FRIEDMAN, J., BERMAN, D. & FONTANA, G. P. 2014. A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15, 1324-32.
- JOCHHEIM, D., DESEIVE, S., BISCHOFF, B., ZADROZNY, M., HAUSLEITER, S., BAQUET, M., TESCHE, C., THEISS, H., HAGL, C., MASSBERG, S., MEHILLI, J. & HAUSLEITER, J. 2019. Severe Left Ventricular Outflow Tract Calcification Is Associated With Poor Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC. Cardiovascular imaging*, 12, 207-208.
- JOCHHEIM, D., DESEIVE, S., GSCHWENDTNER, S., BISCHOFF, B., JOCHHEIM, S., HAUSLEITER, S., ZADROZNY, M., BAQUET, M., TESCHE, C., MASSBERG, S., MEHILLI, J. & HAUSLEITER, J. 2020. Impact of severe left ventricular outflow tract calcification on device failure and short-term mortality in patients undergoing TAVI. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 14, 36-41.
- KAMATH, A. R. & PAI, R. G. 2008. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 17, 63-70.
- KAPPESTEIN, A. P., HEAD, S. J., GÉNÉREUX, P., PIAZZA, N., VAN MIEGHEM, N. M., BLACKSTONE, E. H., BROTT, T. G., COHEN, D. J., CUTLIP, D. E., VAN ES, G.-A., HAHN, R. T., KIRTANE, A. J., KRUCOFF, M. W., KODALI, S.,

- MACK, M. J., MEHRAN, R., RODÉS-CABAU, J., VRANCKX, P., WEBB, J. G., WINDECKER, S., SERRUYS, P. W., LEON, M. B. & VALVE ACADEMIC RESEARCH, C. 2012. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery*, 42, S45-S60.
- KIM, W. K., RENKER, M., ROLF, A., LIEBETRAU, C., VAN LINDEN, A., ARSALAN, M., DOSS, M., RIECK, J., OPOLSKI, M. P., MÖLLMANN, H., WALTHER, T. & HAMM, C. W. 2018. Accuracy of device landing zone calcium volume measurement with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Int J Cardiol*, 263, 171-176.
- KODALI, S., PIBAROT, P., DOUGLAS, P. S., WILLIAMS, M., XU, K., THOURANI, V., RIHAL, C. S., ZAJARIAS, A., DOSHI, D., DAVIDSON, M., TUZCU, E. M., STEWART, W., WEISSMAN, N. J., SVENSSON, L., GREASON, K., MANIAR, H., MACK, M., ANWARUDDIN, S., LEON, M. B. & HAHN, R. T. 2015. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*, 36, 449-56.
- KOFLER, M., MEYER, A., SCHWARTZ, J., SÜNDERMANN, S., PENKALLA, A., SOLOWJOWA, N., KLEIN, C., UNBEHAUN, A., FALK, V. & KEMPFERT, J. 2021. A new calcium score to predict paravalvular leak in transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 59, 894-900.
- KOO, T. K. & LI, M. Y. 2016. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15, 155-63.
- KUETTING, M., SEDAGHAT, A., UTZENRATH, M., SINNING, J.-M., SCHMITZ, C., ROGGENKAMP, J., WERNER, N., SCHMITZ-RODE, T. & STEINSEIFER, U. 2014. In vitro assessment of the influence of aortic annulus ovality on the hydrodynamic performance of self-expanding transcatheter heart valve prostheses. *Journal of biomechanics*, 47, 957-965.
- LEE, R., LI, S., RANKIN, J. S., O'BRIEN, S. M., GAMMIE, J. S., PETERSON, E. D., MCCARTHY, P. M., EDWARDS, F. H. & SOCIETY OF THORACIC SURGEONS ADULT CARDIAC SURGICAL, D. 2011. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *The Annals of thoracic surgery*, 91, 677-684.
- LEHMKUHL, L., FOLDYNA, B., VON ASPERN, K., LÜCKE, C., GROTHOFF, M., NITZSCHE, S., KEMPFERT, J., HAENSIG, M., RASTAN, A., WALTHER, T., MOHR, F.-W. & GUTBERLET, M. 2013. 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.,

- BROWN, D. L., BLOCK, P. C., GUYTON, R. A., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., DOUGLAS, P. S., PETERSEN, J. L., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D., POCOCK, S. & INVESTIGATORS, P. T. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*, 363, 1597-1607.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M. J., MAKKAR, R. R., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., THOURANI, V. H., TUZCU, E. M., MILLER, D. C., HERRMANN, H. C., DOSHI, D., COHEN, D. J., PICHARD, A. D., KAPADIA, S., DEWEY, T., BABALIAROS, V., SZETO, W. Y., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D., ZAJARIAS, A., GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., MOSES, J. W., TRENTO, A., BROWN, D. L., FEARON, W. F., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ANDERSON, W. N., ALU, M. C., WEBB, J. G. & INVESTIGATORS, P. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 374, 1609-1620.
- LINDMAN, B. R., CLAVEL, M.-A., MATHIEU, P., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., OTTO, C. M. & PIBAROT, P. 2016. Calcific aortic stenosis. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16006-16006.
- LINDMAN, B. R., DWECK, M. R., LANCELLOTTI, P., GÉNÉREUX, P., PIÉRARD, L. A., O'GARA, P. T. & BONOW, R. O. 2020. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13, 481-493.
- LINDROOS, M., KUPARI, M., HEIKKILÄ, J. & TILVIS, R. 1993. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*, 21, 1220-1225.
- MACK, M. J., LEON, M. B., THOURANI, V. H., MAKKAR, R., KODALI, S. K., RUSSO, M., KAPADIA, S. R., MALAISRIE, S. C., COHEN, D. J., PIBAROT, P., LEIPSIC, J., HAHN, R. T., BLANKE, P., WILLIAMS, M. R., MCCABE, J. M., BROWN, D. L., BABALIAROS, V., GOLDMAN, S., SZETO, W. Y., GENEUREUX, P., PERSHAD, A., POCOCK, S. J., ALU, M. C., WEBB, J. G., SMITH, C. R. & INVESTIGATORS, P. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 380, 1695-1705.
- MAENO, Y., ABRAMOWITZ, Y., YOON, S. H., ISRAR, S., JILAIHAWI, H., WATANABE, Y., SHARMA, R., KAWAMORI, H., MIYASAKA, M., KAZUNO, Y., TAKAHASHI, N., HARIRI, B., MANGAT, G., KASHIF, M., CHAKRAVARTY, T., NAKAMURA, M., CHENG, W. & MAKKAR, R. R. 2017. Relation Between Left Ventricular Outflow Tract Calcium and Mortality Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*, 120, 2017-2024.
- MAKKAR, R. R., THOURANI, V. H., MACK, M. J., KODALI, S. K., KAPADIA, S., WEBB, J. G., YOON, S. H., TRENTO, A., SVENSSON, L. G., HERRMANN, H. C., SZETO, W. Y., MILLER, D. C., SATLER, L., COHEN, D. J., DEWEY, T. M., BABALIAROS, V., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D. J., ZAJARIAS, A.,

- GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., BROWN, D. L., FEARON, W. F., RUSSO, M. J., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ROGERS, E., XU, K., WHEELER, J., ALU, M. C., SMITH, C. R. & LEON, M. B. 2020. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, 382, 799-809.
- MARWAN, M. & ACHENBACH, S. 2016. Role of Cardiac CT Before Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *Current cardiology reports*, 18, 21-21.
- MATHIEU, P., BOSSÉ, Y., HUGGINS, G. S., DELLA CORTE, A., PIBAROT, P., MICHELENA, H. I., LIMONGELLI, G., BOULANGER, M.-C., EVANGELISTA, A., BÉDARD, E., CITRO, R., BODY, S. C., NEMER, M. & SCHOEN, F. J. 2015. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *The journal of pathology. Clinical research*, 1, 195-206.
- MOHLER, E. R., 3RD, GANNON, F., REYNOLDS, C., ZIMMERMAN, R., KEANE, M. G. & KAPLAN, F. S. 2001. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*, 103, 1522-1528.
- MÜHLENBRUCH, G., WILDBERGER, J. E., KOOS, R., DAS, M., THOMAS, C., RUHL, K., NIETHAMMER, M., FLOH, T. G., STANZEL, S., GÜNTHER, R. W. & MAHNKEN, A. H. 2005. Calcium scoring of aortic valve calcification in aortic valve stenosis with a multislice computed tomography scanner: non-enhanced versus contrast-enhanced studies. *Acta Radiol*, 46, 561-6.
- NAKATSUKA, D. & TABATA, M. 2017. Transapical approach for transcatheter aortic valve implantation. *Annals of cardiothoracic surgery*, 6, 553-554.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 16, 9-13.
- NASHEF, S. A. M., ROQUES, F., SHARPLES, L. D., NILSSON, J., SMITH, C., GOLDSTONE, A. R. & LOCKOWANDT, U. 2012. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 41, 734-745.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, FLEISHER, L. A., JNEID, H., MACK, M. J., MCLEOD, C. J., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., 3RD & THOMPSON, A. 2017. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 252-289.
- NOMBELA-FRANCO, L., RODÉS-CABAU, J., DELAROCHELLIÈRE, R., LAROSE, E., DOYLE, D., VILLENEUVE, J., BERGERON, S., BERNIER, M., AMAT-SANTOS, I. J., MOK, M., URENA, M., RHEAULT, M., DUMESNIL, J., CÔTÉ, M., PIBAROT, P. & DUMONT, E. 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.
- O'BRIEN, K. D., SHAVELLE, D. M., CAULFIELD, M. T., MCDONALD, T. O., OLIN-LEWIS, K., OTTO, C. M. & PROBSTFIELD, J. L. 2002. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*, 106, 2224-2230.
- OVERTCHOUK, P. & MODINE, T. 2018. A comparison of alternative access routes for transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 16, 749-756.
- PASIC, M., UNBEHAUN, A., BUZ, S., DREWS, T. & HETZER, R. 2015. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *JACC. Cardiovascular interventions*, 8, 1-9.
- PAVICEVIC, J., NGUYEN, T. D., CALISKAN, E., RESER, D., FRAUENFELDER, T., PLASS, A., STÄHLI, B. E., MAIER, W., SEIFERT, B., MAISANO, F., FALK, V., CORTI, R., GRÜNENFELDER, J. & EMMERT, M. Y. 2015. Aortic valve calcium score is a significant predictor for the occurrence of post-interventional paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation - Results from a single center analysis of 260 consecutive patients. *Int J Cardiol*, 181, 185-7.
- PIAZZA, N., DE JAEGERE, P., SCHULTZ, C., BECKER, A. E., SERRUYS, P. W. & ANDERSON, R. H. 2008. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*, 1, 74-81.
- POPMA, J. J., DEEB, G. M., YAKUBOV, S. J., MUMTAZ, M., GADA, H., O'HAIR, D., BAJWA, T., HEISER, J. C., MERHI, W., KLEIMAN, N. S., ASKEW, J., SORAJJA, P., ROVIN, J., CHETCUTI, S. J., ADAMS, D. H., TEIRSTEIN, P. S., ZORN, G. L., 3RD, FORREST, J. K., TCHÉTCHÉ, D., RESAR, J., WALTON, A., PIAZZA, N., RAMLAWI, B., ROBINSON, N., PETROSSIAN, G., GLEASON, T. G., OH, J. K., BOULWARE, M. J., QIAO, H., MUGGLIN, A. S. & REARDON, M. J. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380, 1706-1715.
- QIAN, Z. 2019. Role of Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: GIORDANO, A., BIONDI-ZOCCAI, G. & FRATI, G. (eds.) *Transcatheter Aortic Valve Implantation: Clinical, Interventional and Surgical Perspectives*. Cham: Springer International Publishing.
- ROBERTS, W. C. & KO, J. M. 2005. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111, 920-925.
- ROSS, J., JR. & BRAUNWALD, E. 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38, 61-67.
- ROSSEBØ, A. B., PEDERSEN, T. R., BOMAN, K., BRUDI, P., CHAMBERS, J. B., EGSTRUP, K., GERDTS, E., GOHLKE-BÄRWOLF, C., HOLME, I.,

- KESÄNIEMI, Y. A., MALBECQ, W., NIENABER, C. A., RAY, S., SKJAERPE, T., WACHTELL, K., WILLENHEIMER, R. & INVESTIGATORS, S. 2008. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine*, 359, 1343-1356.
- ROTMAN, O. M., BIANCHI, M., GHOSH, R. P., KOVAROVIC, B. & BLUESTEIN, D. 2018. Principles of TAVR valve design, modelling, and testing. *Expert Rev Med Devices*, 15, 771-791.
- SCARSINI, R., DE MARIA, G. L., JOSEPH, J., FAN, L., CAHILL, T. J., KOTRONIAS, R. A., BURZOTTA, F., NEWTON, J. D., KHARBANDA, R., PRENDERGAST, B., RIBICHINI, F. & BANNING, A. P. 2019. Impact of Complications During Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: How Can They Be Avoided and Managed? *Journal of the American Heart Association*, 8, e013801-e013801.
- SCHMIDT, M. 2019. *Multimodale Bildgebung zur Evaluation der Aortenwurzel bei perkutanem Aortenklappenersatz: Vergleich zwischen dreidimensionaler Rotationsangiographie, Computertomographie und Kernspintomographie*, Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- SCHUHBAECK, A., WEINGARTNER, C., ARNOLD, M., SCHMID, J., PFLEDERER, T., MARWAN, M., RIXE, J., NEF, H., SCHNEIDER, C., LELL, M., UDER, M., ENSMINGER, S., FEYRER, R., WEYAND, M. & ACHENBACH, S. 2015. Aortic annulus eccentricity before and after transcatheter aortic valve implantation: Comparison of balloon-expandable and self-expanding prostheses. *European journal of radiology*, 84, 1242-1248.
- SINNING, J.-M., HAMMERSTINGL, C., VASA-NICOTERA, M., ADENAUER, V., LEMA CACHIGUANGO, S. J., SCHEER, A.-C., HAUSEN, S., SEDAGHAT, A., GHANEM, A., MÜLLER, C., GRUBE, E., NICKENIG, G. & WERNER, N. 2012. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 59, 1134-1141.
- SMITH, C. R., LEON, M. B., MACK, M. J., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., WILLIAMS, M., DEWEY, T., KAPADIA, S., BABALIAROS, V., THOURANI, V. H., CORSO, P., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D., POCOCK, S. J. & INVESTIGATORS, P. T. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, 364, 2187-2198.
- SOLOMONICA, A., BURGER, A. J. & ARONSON, D. 2013. Hemodynamic determinants of dyspnea improvement in acute decompensated heart failure. *Circulation. Heart failure*, 6, 53-60.
- STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND 2015. *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland.*, Germany, Statistisches Bundesamt (Destatis), Fachserie 12, Reihe 4.

- STEWART, B. F., SISCOVICK, D., LIND, B. K., GARDIN, J. M., GOTTDIENER, J. S., SMITH, V. E., KITZMAN, D. W. & 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.
- STRAUER, B. E. 1979. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *The American journal of cardiology*, 44, 999-1006.
- UGUZ, E., GOKCIMEN, M., ALI, S., ALSANCAK, Y., BASTUG, S., AHMET KASAPKARA, H., CANYIGIT, M., HIDIROGLU, M. & SENER, E. 2016. Predictability and Outcome of Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The Journal of heart valve disease*, 25, 173-181.
- VAHANIAN, A., BEYERSDORF, F., PRAZ, F., MILOJEVIC, M., BALDUS, S., BAUERSACHS, J., CAPODANNO, D., CONRADI, L., DE BONIS, M., DE PAULIS, R., DELGADO, V., FREEMANTLE, N., GILARD, M., HAUGAA, K. H., JEPSSON, A., JÜNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SÁDABA, J. R., TRIBOUILLOY, C. & WOJAKOWSKI, W. 2021. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*.
- VAN ROSENDAEL, P. J., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2018. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *European heart journal*, 39, 2003-2013.
- VASA-NICOTERA, M., SINNING, J.-M., CHIN, D., LIM, T. K., SPYT, T., JILAIHAWI, H., GRUBE, E., WERNER, N., NICKENIG, G. & KOVAC, J. 2012. Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *JACC. Cardiovascular interventions*, 5, 858-865.
- WALTHER, T., ARSALAN, M., BLUMENSTEIN, J., VAN LINDEN, A. & KEMPFERT, J. 2013. Aortic stenosis in high-risk patients. Surgical therapy. *Herz*, 38, 112-117.
- WALTHER, T., DEWEY, T., BORGER, M. A., KEMPFERT, J., LINKE, A., BECHT, R., FALK, V., SCHULER, G., MOHR, F. W. & MACK, M. 2009. Transapical aortic valve implantation: step by step. *The Annals of thoracic surgery*, 87, 276-283.
- WALTHER, T., HAMM, C. W., SCHULER, G., BERKOWITSCH, A., KÖTTING, J., MANGNER, N., MUDRA, H., BECKMANN, A., CREMER, J., WELZ, A., LANGE, R., KUCK, K.-H., MOHR, F. W., MÖLLMANN, H. & BOARD, G. E. 2015. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 65, 2173-2180.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian Schwartz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Entwicklung eines neuen Kalzium-Scores zur Vorhersage der paravalvulären Leckage bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation / The development of a new calcium score to predict paravalvular leakage in transcatheter aortic valve implantation“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julian Schwartz hat folgenden Anteil an der Publikation:

Publikation 1:

Markus Kofler, MD; Alexander Meyer, MD; **Julian Schwartz**; Simon Sündermann, MD; Adam Penkalla, MD; Natalia Solowjowa, MD; Christoph Klein, MD; Axel Unbehaun, MD; Volkmar Falk, MD; Jörg Kempfert, MD; “*A new calcium-score to predict paravalvular leak in transcatheter aortic valve implantation*”; *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 59, Issue 4, April 2021, Pages 894–900; <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa424>

Beitrag im Einzelnen:

Julian Schwartz hatte einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Fragestellung des Promotionsthemas. Er hat in Abstimmung mit seinen Betreuern sowohl ein fachlich fundiertes Studienkonzept als auch die methodische Durchführung entwickelt. Herr Schwartz war mit einem weiteren Doktoranden hauptverantwortlich für die gesamte Datengewinnung, inklusive der Datenakquisition und Pflege der Datenbank und der Vermessung der präinterventionell erstellten, kontrastmittelverstärkten Computertomographien aller Patienten. Er wirkte an der statistischen Datenanalyse mit und hatte einen maßgeblichen Anteil an der Visualisierung und an der kritischen Interpretation der Ergebnisse. Herr Schwartz hatte einen entscheidenden Anteil an der Erstellung und der Überarbeitung des Primärtextes der Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich herzlichst bei meinen beiden Doktorvätern Prof. Dr. med. Jörg Kempfert und PD Dr. med. Axel Unbehau für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und das Engagement während des gesamten Projekts.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Markus Kofler, der mir stets mit seiner kompetenten und vor allem freundschaftlichen Hilfe zur Seite stand. Ich danke dir für die freundliche Betreuung, die wertvollen fachlichen Beratungen bezüglich der CT-Messungen, die Hilfestellungen während der statistischen Auswertung und die wegweisenden Hinweise während des Schreibprozesses.

Über die Klinik hinaus möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken, die mich während der gesamten Ausbildung bedingungslos unterstützten und mir zu jeder Zeit zur Seite standen. Auch ihr habt einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Schwartz, Julian

Emailadresse: julian.schwartz@charite.de

Matrikelnummer:

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Jörg Kempfert

Promotionsinstitution / Klinik: Charité/DHZB

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Julian Schwartz innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 14.05.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Explorative / Hypothesengenerierende Interpretation aller p-Werte.
- Darstellung der Ergebnisse mittels geeigneter Grafiken.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 14.05.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Kerstin Rubarth



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel