

**Auswirkung der computertomographisch evaluierten
Geometrie des linksventrikulären Ausflusstraktes auf
das Outcome nach kathetergestütztem
Aortenklappenersatz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Caroline Wenzel

aus Siegburg

2023

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning
2. Gutachter: PD Dr. Claus Christian Pieper

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.08.2023

Medizinische Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und
internistische Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Aortenstenose	9
1.1.1 Ätiologie	9
1.1.2 Pathogenese und Pathomechanismus	10
1.1.3 Klinik	11
1.1.4 Diagnostik	12
1.1.5 Therapie	16
1.2 Fragestellung	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Patientenkollektiv	22
2.2 Präinterventionelle Diagnostik	22
2.2.1 Echokardiographie	22
2.2.2 Computertomographie	24
2.2.3 NT-proBNP	27
2.3 Follow-Up-Untersuchungen und Endpunkte	27
2.4 Die CT-Hybrid-Gleichung	27
2.5 Statistik	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Patientencharakteristika	29
3.2 Gruppeneinteilung	34

3.2.1	Basischarakteristika der Gruppen	35
3.2.2	Gruppenvergleich hinsichtlich des Überlebens	39
3.2.3	Gruppenvergleich hinsichtlich der linksventrikulären Funktion	41
3.2.4	Gruppenvergleich hinsichtlich atrioventrikulärer Reizleitungsstörungen	43
3.3	Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose mittels CT-Hybrid-Gleichung	46
4.	Diskussion	50
4.1	Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die Herzfunktion	50
4.2	Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für das Überleben	51
4.3	Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die Schrittmacherabhängigkeit	53
4.4	Reklassifizierung der Aortenstenose mittels CT-Hybrid-Gleichung	57
4.5	Limitationen	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Abbildungsverzeichnis	64
7.	Tabellenverzeichnis	65
8.	Literaturverzeichnis	66
9.	Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenstenose
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
AVAi	indexierte Aortenklappenöffnungsfläche
AV	atrioventrikular
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BSA	body surface area
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CW	continuous wave
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
NT-proBNP	N terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P_{\max}	maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
P_{mean}	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PW	pulsed wave
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium
V_{eff}	effektiver Blutfluss über der Aortenklappe

V_{LVOT}	Flussgeschwindigkeit im LVOT
V_{max}	Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
VTI	Velocity Time Integral

1. Einleitung

1.1 Aortenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS), oder auch Aortenstenose, ist der häufigste Klappenfehler in der Altersgruppe über 65 Jahre mit einer Prävalenz von 4 - 5 % und führt von allen primären Klappenfehlern in Europa und Nordamerika am häufigsten zu einer Operation oder einem interventionellen Eingriff. Die Prävalenz steigt tendenziell aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung an (Baumgartner et al., 2018; lung et al., 2003). Man unterscheidet die kalzifizierende Aortenstenose, die kongenitale AS und die rheumatische AS. Die AS kann lange asymptomatisch bleiben, da die Klappenöffnungsfläche stark abnehmen muss, um Änderungen in der Hämodynamik hervorzurufen. Im Verlauf kann es zu Angina pectoris, Synkopen und Schwindel, Leistungsminderung und Luftnot, sowie zum plötzlichen Herztod kommen. Beim Auftreten von Symptomen beträgt die 2-Jahresüberlebensrate unter 50 % (Herold et al., 2017).

1.1.1 Ätiologie

Es gibt drei Formen der Aortenstenose: kalzifizierende, kongenitale und rheumatische AS. Die kalzifizierende oder auch degenerative AS macht insgesamt etwa 80 % der Aortenstenosen aus (Baumgartner et al., 2018; Cao et al., 2013; lung et al., 2003). Im mittleren Alter finden sich als Ursache für eine Aortenstenose häufig kongenitale Missbildungen wie eine bikuspidale Aortenklappe. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt ca. 1 %, wobei die Taschenklappen erst mit der Zeit in Folge der erhöhten Belastung verkalken. Eine weitere Form der Klappenmissbildung sind drei verschieden große Taschenklappen, die teilweise mit einer Verwachsung der Kommissuren einher gehen. Liegt hingegen nur eine Taschenklappe vor, kommt es häufig schon im ersten Lebensjahr zu einer ausgeprägten Stenose (Christen et al., 2006). Die dritte Ätiologie, die rheumatische AS, entsteht meist nach einem Streptokokkeninfekt und ist in Europa und Nordamerika durch den konsequenten Einsatz von Antibiotika zurück gegangen (Herold et al., 2017; Liu et al., 2014).

1.1.2 Pathogenese und Pathomechanismus

Die Vorgänge bei der kalzifizierenden Aortenstenose ähneln denen bei der Atherosklerose und es ergeben sich ähnliche Risikofaktoren, wie Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie und Diabetes mellitus (Aronow, 2017; Faggiano et al., 2006; Stewart et al., 1997; Yan et al., 2017). Allerdings manifestiert sich die AS, wenn eine Versteifung der Taschenklappen stattgefunden hat, und nicht, wie bei der Atherosklerose, wenn die Plaques instabil werden und es dadurch beispielsweise zum Herzinfarkt kommt (Baumgartner et al., 2018; Christen et al., 2006; Kamath et al., 2008).

Dem degenerativen Umbau liegt eine chronische Entzündungsreaktion zugrunde, bei der sich Lipoproteine ablagern und eine osteoblastische Transformation der interstitiellen Zellen der Klappen stattfindet, sowie eine aktive Kalzifizierung. Die Kalzifikation der Klappen beginnt an der Basis der Taschen und setzt sich bis an den Rand fort, wobei die Kommissuren frei bleiben. Manchmal kommt es zu einer Ausdehnung der Verkalkung auf den Anulus der Mitralklappe, was zu Reizleitungsstörungen führen kann (Chan et al., 2010; Dutta et al., 2018; Goldberg et al., 2007; Kamath et al., 2008).

Anders ist es bei der rheumatischen AS, bei der die Kommissuren verkleben, die Klappenränder verdicken und zusätzlich häufig auf beiden Seiten der Klappen kalzifizierte Knötchen vorliegen. Meistens findet sich nicht nur eine Stenose, sondern kombiniert auch eine Insuffizienz (Christen et al., 2006).

Die Aortenstenose schreitet langsam über Jahre fort, durchschnittlich sinkt die Klappenöffnungsfläche um $0,1\text{ cm}^2$ pro Jahr. Damit die Ejektionsfraktion (EF) gleichbleibt, muss sich der systolische Druck erhöhen. Aufgrund des langsamen Progresses hat der linke Ventrikel ausreichend Zeit, sich den erhöhten Druckverhältnissen in der Systole anzupassen und es kommt zu einer Linksherzhypertrophie. Solange eine kompensierte AS vorliegt, bleibt die Wandspannung gleich und die Ejektionsfraktion normal. Zunächst steigt nur der Füllungsdruck, da das hypertrophierte Myokard langsamer relaxiert. Sobald die Zunahme der Wanddicke nicht mehr ausreicht, um die benötigte Wandspannung zu

gewährleisten, sinkt die Ejektionsfraktion. Es entwickelt sich eine Herzinsuffizienz (Chin et al., 2017; Christen et al., 2006; Daniel et al., 2006).

1.1.3 Klinik

Die Aortenstenose kann lange asymptomatisch bleiben, da sich die Klappenöffnungsfläche sehr stark verringern muss, damit es Auswirkungen auf die Hämodynamik hat.

Häufig ist das erste Symptom eine zunehmende Ermüdbarkeit und Luftnot bei Belastung durch die diastolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels und den erhöhten diastolischen Füllungsdruck, was zu einem Rückstau in die Lungen führt. Außerdem treten Synkopen und Schwindelanfälle auf, da es durch die verminderte Auswurfleistung des linken Ventrikels zu einer zerebralen Minderperfusion kommt und durch den erhöhten linksventrikulären Druck Barorezeptoren stimuliert werden, wodurch eine arterielle Hypotonie, verminderter venöser Rückfluss bzw. periphere Vasodilatation und eine Bradykardie entstehen. Ebenfalls tritt Angina pectoris auf, da das hypertrophierte Myokard einen erhöhten Sauerstoffbedarf hat, der durch die verminderte Auswurfleistung des linken Ventrikels bei Belastung nicht gedeckt werden kann. Durch die verlängerte Kontraktion und die Relaxationsstörung des Myokards werden die intramyokardialen Arterien länger komprimiert und es kommt zu einer gestörten subendokardialen Perfusion. Häufig liegt zusätzlich eine koronare Herzerkrankung als Komorbidität vor (Baumgartner et al., 2018; Christen et al., 2006; Herold et al., 2017).

Das Auftreten von Symptomen limitiert auch die Prognose der Patienten, wenn die hochgradige Aortenklappenstenose unbehandelt bleibt. Nach Braunwald und Ross (1968) beträgt das mittlere Überleben im Durchschnitt 63 Jahre, bei Auftreten von Angina pectoris etwa 5 Jahre, bei Synkope 3 Jahre und bei Herzinsuffizienz 2 Jahre (Abb. 1). Da heutzutage jedoch die degenerative Aortenklappenstenose mit etwa 80 % vertreten ist, sind die Patienten bei Einsetzen der Symptome älter als sie es 1968 noch waren. Die Überlebenskurve hat sich somit ins höhere Alter verschoben.

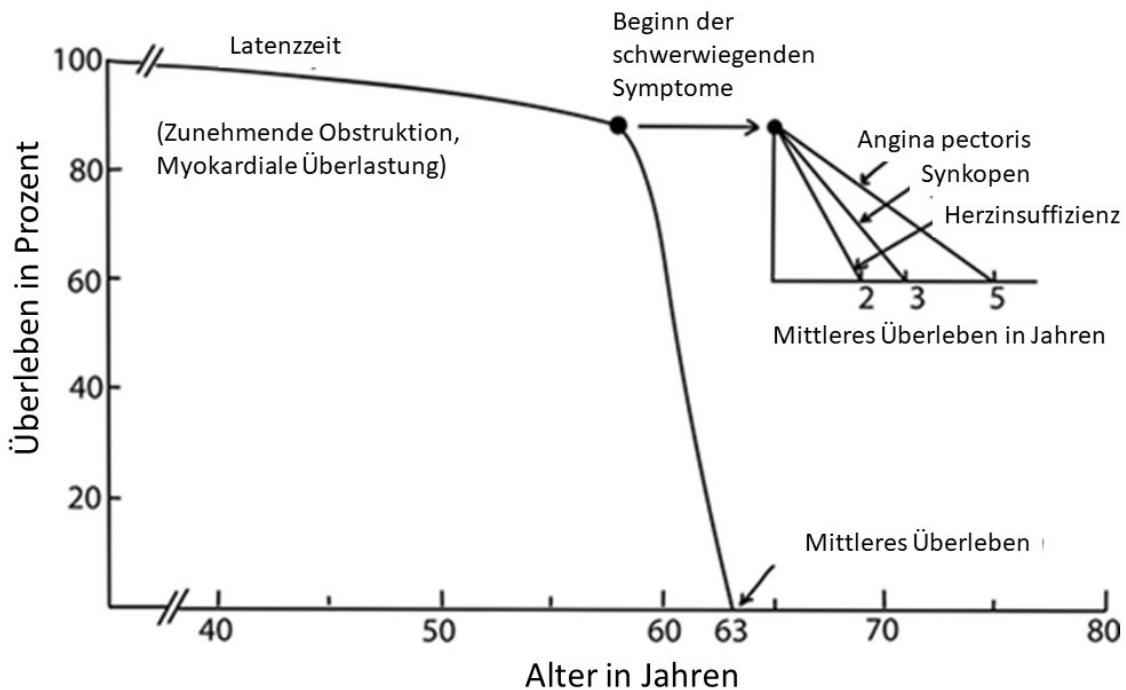


Abb. 1: Überleben bei unbehandelter Aortenklappenstenose nach Braunwald und Ross von 1968 (modifiziert nach Braunwald, 2018).

1.1.4 Diagnostik

Bei der körperlichen Untersuchung eines Patienten mit Aortenstenose kann man einen Pulsus tardus et parvus feststellen, also eine geringe Amplitude mit langsamem Anstieg. Je nach Ausmaß der Linksherzhypertrophie ist der Herzspitzenstoß hebend, verbreitert und nicht verlagert (Christen et al., 2006; Herold et al., 2017).

Der Leitbefund bei der Auskultation ist ein spindelförmiges raues Systolikum mit Punctum maximum im zweiten Interkostalraum rechts parasternal mit Ausstrahlung in die Karotiden. Das Geräusch beginnt nach dem ersten Herzton und endet vor dem zweiten, wobei sich mit zunehmender Stenose das Geräuschmaximum weiter in die Spätsystole verlagert. Bei einer leichten AS hört man einen frühsystolischen Ejektions-Klick, der dann später bei unbeweglicher Klappe fehlt. Die Intensität des Geräusches ist abhängig von der Geschwindigkeit des Blutflusses durch die Klappe und den dadurch entstehenden Turbulenzen, nicht vom Schweregrad der Stenose (Christen et al., 2006; Herold et al., 2017).

Im EKG lassen sich Linksherzhypertrophiezeichen feststellen, also ein Linkstyp, ein positiver Sokolow-Lyon-Index ($S_{V1}+R_{V5/6} >3,5 \text{ mV}$), sowie T-Negativierungen linkspräkordial (V4-6). Seltener liegen Leitungsstörungen wie ein AV-Block oder ein Schenkelblock vor, wenn die Kalzifizierung auch den Anulus der Mitralklappe betrifft. Im späteren Verlauf kann auch ein Vorhofflimmern auftreten, was auf eine Läsion der Mitralklappe hinweisen kann (Christen et al., 2006).

Im Röntgen-Thorax ist das Herz im kompensierten Stadium normal groß, erst bei Dekompensation können sich eine Verbreiterung des linken Ventrikels, sowie eine Lungenstauung zeigen. Die Aorta ascendens kann poststenotisch dilatiert sein. Besonders auf den seitlichen Aufnahmen kann man den Klappenkalk und eine verkalkte Aortenwurzel sehen. Fehlt dieser Kalk, ist eine schwere Aortenstenose unwahrscheinlich, ist er vorhanden kann aber auch lediglich eine Aortensklerose vorliegen (Christen et al., 2006).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist die wichtigste nichtinvasive Untersuchungstechnik zur Diagnostik der Aortenstenose, da Aussagen über die Klappenmorphologie und Funktion, sowie eine Einschätzung von Schweregrad und Behandlungsbedürftigkeit getroffen werden können. Liegen im TTE eingeschränkte Untersuchungsbedingungen vor oder besteht der Verdacht auf einen Thrombus, eine Prothesendysfunktion oder eine Endokarditis, sollte die Diagnostik durch die transösophageale Echokardiographie (TEE) ergänzt werden. Die Nähe des Schallkopfes im Ösophagus zum Herzen erlaubt eine genauere Darstellung der Strukturen (Baumgartner et al., 2017a; Hahn et al., 2013; Onishi et al., 2018).

Morphologisch lässt sich in der Echokardiographie eine fibrotische Verdickung und Verkalkung der Klappentaschen darstellen, sowie eine eingeschränkte Beweglichkeit und Öffnung der Klappe. Dies kann aber auch auf ein geringes Herzzeitvolumen zurückzuführen sein. Eine Beurteilung der Ventrikelfunktion und der Größe der Herzhöhlen, sowie eine Abschätzung der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf ist möglich. Desweiteren kann auch der Nachweis einer kongenitalen Klappenanomalie gelingen (Baumgartner et al., 2018).

Die Parameter zur Quantifizierung der AS sind der maximal instantane und mittlere Druckgradient über der Klappe und die Klappenöffnungsfläche. Die Druckgradienten werden mit Hilfe des CW-Dopplers (Continuous-wave-Doppler) bestimmt. Die kontinuierliche Doppler-Messung ermöglicht die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeiten über der Klappe, wodurch der maximale instantane Druckgradient zwischen dem systolischen linksventrikulären Druck und dem systolischen Aortendruck zu einem bestimmten Zeitpunkt berechnet werden kann. Um den Peak-to-Peak-Gradienten messen zu können, also den Gradienten zwischen dem maximalen systolischen linksventrikulären Druck und dem maximalen systolischen Aortendruck, welche nicht simultan auftreten, bedarf es einer invasiven Manometrie mittels Linksherzkatheter. Der mittlere Druckgradient beschreibt das Mittel der instantanen Druckgradientenmessung über der gesamten Systole und besitzt mehr Aussagekraft über den Schweregrad der Stenose. Der dritte entscheidende Parameter zur Klassifizierung der Aortenstenose ist die Klappenöffnungsfläche (AVA). Diese wird entweder im TEE direkt planimetrisch gemessen oder im TTE mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung (Abb.2), bzw. im Herzkatheter mit Hilfe der Gorlin-Formel (Abb.3) berechnet. Wichtig ist außerdem, sie in Bezug zu Größe und Gewicht, bzw. der Körperoberfläche des Patienten zu setzen, um vergleichbare Werte zu erhalten (Christen et al., 2006).

$$AVA = \pi \left(\frac{d [cm]}{2} \right)^2 \frac{V_{LVOT}}{V_{max}} \times \frac{\left[\frac{m}{s} \right]}{\left[\frac{m}{s} \right]}$$

- AVA: Klappenöffnungsfläche
d: Weite LVOT in der kurzen parasternalen Achse
 V_{LVOT} : Flussgeschwindigkeit mittels PW-Doppler im LVOT gemessen
 V_{max} : Maximale Flussgeschwindigkeit mittels CW-Doppler über der Aortenklappe gemessen

Abb. 2: Kontinuitätsgleichung für TTE (Baumgartner et al., 2009).

$$AVA = \frac{V_{eff}}{44,3 \sqrt{P_{mean}}}$$

AVA: Klappenöffnungsfläche

V_{eff} : effektiver Blutfluss über der Klappe in ml/s

P_{mean} : mittlerer Druckgradient über der Klappe
Hydraulischer Faktor 44,3

Abb. 3: Gorlin-Formel für Herzkatheter (Herold et al., 2017).

Mit Hilfe dieser Parameter lässt sich die Aortenstenose in drei Schweregrade unterteilen (Tab. 1).

Tab. 1: Schweregrade der Aortenstenose (Herold et al., 2017).

	AVA [cm ²]	AVAi [cm ² /m ²]	P_{mean} [mmHg]	V_{max} [m/s]
Leichtgradige AS	>1,5	>0,85	<20	<3,0
Mittelgradige AS	1,0-1,5	0,6-0,85	20-40	3,0-4,0
Hochgradige AS	<1,0	<0,6	>40	>4,0

Eine Sonderform der Aortenstenose stellt die sogenannte "Low-Flow Low-Gradient-Aortenstenose" dar. Diagnostisch stellt sich das Problem, dass sowohl eine geringe AVA (<1,0 cm²), als auch ein niedriger mittlerer Druckgradient (<40 mmHg) vorliegt, oft bei verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (<50 %). Zur Differenzierung zwischen einer manifesten schweren Aortenstenose und einer verminderten Klappenöffnung durch das geringe Herzzeitvolumen wird eine niedrig dosierte Dobutamin-Stress-Echokardiografie empfohlen, um die kontraktile Reserve zu bestimmen und den Fluss über der Klappe zu erhöhen (Christen et al., 2006; Ferreira et al., 2018; Flachskampf et al., 2009; Mathias, 2018; Onishi et al., 2019; Pibarot und Dumesnil, 2012).

Liegt eine "Low-Flow Low-Gradient-Aortenstenose" mit erhaltener Ejektionsfraktion (>50 %) und gleichzeitig vermindertem Schlagvolumen (<35 ml/m²) vor, so liegt das in der Regel an niedrigen Ventrikelvolumina bei Linksherzhypertrophie, beispielsweise in Folge einer langjährigen Hypertonie. Zur Abschätzung des Schweregrades der Aortenstenose kann hier ein CT mit Darstellung des Klappenkalkes beitragen. Sind hingegen sowohl Ejektionsfraktion, als auch Schlagvolumen erhalten, liegt meistens

keine schwere Aortenstenose vor (Baumgartner et al., 2017a; Pibarot und Dumesnil, 2012).

Ebenso eine wichtige Rolle in der präinterventionellen Diagnostik spielt die Computertomografie (CT). Sie liefert Informationen zur Wahl der Klappenprothese und Interventionsplanung, wie die Maße der Aortenwurzel und des Klappenannulus, die Höhe der Koronarostien über der Klappenebene sowie den Grad und die Verteilung der Verkalkung (Baumgartner et al., 2017a; Jayasuriya et al., 2011). Das CT ist ebenso dazu geeignet die Zugangswege und mögliche Hindernisse darzustellen. Das sind im speziellen Durchmesser und Verlauf, Thromben und atherosklerotische Plaques der Gefäße, sowie die anatomischen Verhältnisse der Herzspitze für einen transapikalen Zugang (Baumgartner et al., 2017a; Baumgartner et al., 2018).

1.1.5 Therapie

Aufgrund der schlechten Prognose bei natürlichem Verlauf sollte beim ersten Auftreten von Symptomen eine Behandlung erfolgen. (Baumgartner et al., 2017a; Daniel et al., 2006; Kamath et al., 2008).

Obwohl es Parallelen zur Atherosklerose gibt, haben medikamentöse Therapien, die bei dieser Erkrankung eingesetzt werden, keine Wirksamkeit hinsichtlich Krankheitsprogression und Überleben gezeigt. (Baumgartner et al., 2017a; Baumgartner et al., 2018; Chan et al., 2010) Zur Symptomkontrolle bei inoperablen Patienten und als Überbrückung zum Aortenklappenersatz ist es sinnvoll eine Herzinsuffizienz gemäß der Leitlinie nach NYHA-Stufe zu behandeln. Das umfasst im Wesentlichen ACE-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Diuretika, wobei der Blutdruck nur vorsichtig gesenkt werden sollte, um Synkopen zu vermeiden (Kamath et al., 2008; Schulz et al., 2019). Außerdem ist es sinnvoll, möglichst einen normofrequenten Sinusrhythmus aufrecht zu erhalten (Baumgartner et al., 2017 a).

Goldstandard in der Behandlung der hochgradigen, symptomatischen Aortenstenose ist der chirurgische Aortenklappenersatz. Hierbei wird eine Sternotomie durchgeführt und im Kreislaufstillstand an der Herz-Lungen-Maschine eine meist biologische Klappe unter Resektion der verkalkten Klappe eingesetzt. Viele Patienten mit Aortenstenose kommen für eine Operation dieses Ausmaßes allerdings aufgrund ihres Alters, ihres

Allgemeinzustandes oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht in Frage. Für Patienten mit hohem operativen Risiko steht der interventionelle Aortenklappenersatz mittels TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) zur Verfügung, wobei aktuelle Studien (PARTNER 2 und PARTNER 3) die Gleichwertigkeit der beiden Verfahren für Patienten mit mittlerem bis niedrigem operativen Risiko zeigten (Mack et al., 2019; O'Sullivan und Wenaweser, 2017; Popma et al., 2019; Thourani et al., 2018).

Die Entscheidung über die Art des Eingriffes sollte ein sogenanntes Herzteam treffen (Baumgartner et al., 2017 a). Geführt wird dieses Herzteam durch Kardiologen und Herzchirurgen, zusätzlich können Radiologen, Anästhesisten, Geriater und weitere Fachrichtungen vertreten sein (Kappetein et al., 2012). Dabei wird jeder Patient anhand der Anamnese und Begleiterkrankungen, den apparativen Untersuchungsergebnissen, seinem individuellen Operations- und Mortalitätsrisiko und auch dem Wunsch des Patienten individuell besprochen und evaluiert. Dabei fließen Faktoren wie der Allgemeinzustand, Pumpfunktion, Nierenfunktion, Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, Gefäßerkrankungen, vorangegangene Herzoperationen und weitere Faktoren in die Überlegungen mit ein. Unterstützend zur Entscheidungsfindung dienen Score-Systeme wie der EuroSCORE II (Tab. 2) zur Einschätzung des OP-Risikos. (Hemmann et al., 2013; Kuck et al., 2016). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt für Patienten mit moderatem bis hohem Risiko den Aortenklappenersatz mittels TAVI, für Patienten über 85 Jahre sogar unabhängig vom operativen Risiko. (Kuck et al., 2016) Tatsächlich wurden 2017 95 % der über 80-jährigen Patienten in Deutschland mittels TAVI behandelt (Eggebrecht et al., 2019).

Tab. 2: EuroSCORE II (EuroSCORE Study Group, 2011).

EuroSCORE II	
Alter	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
Geschlecht	NYHA-Klasse
Renale Funktionseinschränkung mäßig (GFR 50 - 85 ml/min), schwer (GFR <50 ml/min), dialysepflichtig	Angina pectoris in Ruhe (CCS Klasse 4)
Extrakardiale Arteriopathie Claudicatio, Karotisstenose, Amputation bei AVK, Intervention an abdomineller Aorta, Karotis oder Extremitätenarterie	Linksventrikuläre Funktion normal (> 50 %), mäßig (31 - 50 %), schwer (21 - 30 %), sehr schwer (<20 %) eingeschränkt
Eingeschränkte Mobilität Aufgrund einer muskuloskeletalen oder neurologischen Dysfunktion	Stattgehabter Myokardinfarkt Innerhalb der letzten 90 Tage
Kardiale Voroperation	Pulmonale Hypertonie Moderat (31 - 55 mmHg), schwer (>55 mmHg)
Chronische Lungenerkrankung Dauerhafter Gebrauch von Bronchodilatoren oder Steroiden	Dringlichkeit des Eingriffs Elektiv, dringlich (Entlassung nicht möglich), Notfall (Intervention vor dem nächsten Tag), "salvage" (Reanimation vor Operationseinleitung)
Aktive Endokarditis Unter antibiotischer Therapie	Gewichtung des Eingriffs Isolierte Bypass-Operation, jeder einzelne Eingriff außer Bypass-Operation, 2 Prozeduren, 3 Prozeduren
Kritischer präoperativer Zustand Ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern oder verhinderter plötzlicher Herztod, präoperative Herzdruckmassage, Beatmung, Inotropika, intraaortale Ballongegenpulsation, akutes Nierenversagen (Anurie oder Oligurie <10 ml/h)	Operation an der thorakalen Aorta

Bei der TAVI gibt es verschiedene Zugangswege. Das sind im Wesentlichen der transapikale Zugang über die Herzspitze mittels Mini-Thorakotomie und der transvaskuläre Zugang über die Femoralarterie, Axillarterie oder den Aortenbogen. Der häufigste Zugang erfolgt mit 90 % retrograd über die Arteria femoralis (Eggebrecht et al., 2019). Ausgeprägte Atherosklerose der Aorta und der iliofemorale Arterien

stellen dabei ein Hindernis dar, ebenso wie vorangegangene Eingriffe an diesen Gefäßen. Die Intervention erfolgt unter milder Sedierung und Lokalanästhesie mit hämodynamischem Monitoring (Eggebrecht et al., 2019). Vor Beginn der Prozedur wird ein transjugulärer passagerer Schrittmacher eingeschwenkt. Vom Zugangsgefäß wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes die Prothese in die richtige Position gebracht. Dabei handelt es sich um eine Bioprothese aus Schweine- oder Rinder-Perikard auf einem ballonexpandierbaren (Abb. 4) oder selbstexpandierenden (Abb. 5) Stent in verschiedenen Größen. Die exakte Positionierung erfolgt bei kurzzeitigem Herzstillstand durch tachykarde Schrittmacherstimulation (180/min) und unter angiographischer Kontrolle in der Durchleuchtung. (Cribier et al., 2002; Eggebrecht et al., 2019; Kammler et al., 2016). Die Prothese wird im Kalk des Anulus verankert und ragt teilweise in den LVOT, wobei die verkalkten Klappensegel zur Seite gedrückt werden. In manchen Fällen ist zunächst eine Ballonvalvuloplastie erforderlich, um die degenerativ veränderte Klappe zu weiten. Die unmittelbare Kontrolle während und nach der Intervention erfolgt mittels Angiografie. Dabei wird die Prothesenfunktion und Lage überprüft und mögliche Komplikationen ausgeschlossen (Grube et al., 2005; Onishi et al., 2018).



Abb. 4: Ballonexpandierbare Prothese
(modifiziert nach Chiarito et al., 2022)



Abb. 5: Selbstexpandierende Prothese
(modifiziert nach Chiarito et al., 2022)

Die häufigsten Komplikationen nach TAVI sind paravalvuläre Insuffizienzen und punktionsbedingte Gefäßkomplikationen, wie Blutungen oder ein Aneurysma spurium. Auch höhergradige AV-Blockierungen mit daraus resultierender permanenter

Schrittmacherpflicht sind aufgrund der engen anatomischen Beziehung zwischen Anulus und His-Bündel, beziehungsweise AV-Knoten relativ häufig (Eggebrecht et al., 2019; Kuck et al., 2015; Walther et al., 2015). Seltener sind Verletzungen oder Verschlüsse der Leistengefäße und der Aorta. Schwerwiegendere Komplikationen sind Schlaganfälle und thrombembolische Ereignisse durch Abspaltung von Klappenkalk während der Intervention, Koronarobstruktion durch Verlegung der Ostien durch die Klappensegel oder die Prothese und Verletzungen der Mitralklappe. Gefürchtet sind vor allem Komplikationen, die eine Konversion zum offen-chirurgischen Verfahren erforderlich machen. Das sind die Anulusruptur, Aortendissektion, Ventrikelperforation mit Perikardtamponade und die Embolisation der Prothese in den Ventrikel oder die Aorta (Kuck et al., 2015). Spät auftretende Komplikationen sind Prothesen-Thrombosen und infektiöse Klappenendokarditiden, sowie Prothesendysfunktionen im Sinne einer Stenose oder Insuffizienz durch degenerative Veränderungen (Onishi et al., 2018). Daher ist eine gründliche kardiologische Nachbeobachtung mit Echokardiographie-Kontrollen nötig. Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt mindestens Follow-Up-Untersuchungen nach 1 und 12 Monaten und dann jährliche Kontrollen, Das Valve Academic Research Consortium (VARC) empfiehlt noch eine zusätzliche Kontrolle nach 6 Monaten (Onishi et al., 2018).

Die häufigsten Komplikationen im Follow-Up stellen Thrombembolien und antikoagulationsbedingte Blutungen dar. Nach TAVI sollte eine drei- bis sechsmonatige duale Plättchenaggregationshemmung erfolgen, gefolgt von einer lebenslangen antithrombozytären Monotherapie (Baumgartner et al., 2017b).

1.2. Fragestellung

Unsere Arbeitsgruppe hat mit der Arbeit von Weber et al. bereits eine Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose durch die Fusion von computertomographischen Daten mit der klassischen Kontinuitätsgleichung vorgenommen und Prädiktoren für diese bestimmt (Weber et al., 2020). Ein Prädiktor für die Reklassifizierung war das Verhältnis der Fläche des Klappenanulus zur Schnittfläche des LVOT (Anulus/LVOT-Ratio), welches wir nun näher beleuchten möchten. Zudem ist unser Ziel eine Reklassifizierung der Aortenstenose mittels CT-Fusions-Gleichung durchzuführen, um die Ergebnisse zu bestätigen. Desweiteren wollen wir den Einfluss der Anulus/LVOT-

Ratio auf klinische Endpunkte, wie die Mortalität und die linksventrikuläre Funktion, sowie auf eine Auswirkung auf das Auftreten von häufigen Komplikationen im Sinne von atrioventrikulären Reizleitungsstörungen untersuchen. Hier besteht vermutlich aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehung zwischen LVOT, Reizleitungssystem und Klappenprothese ein Zusammenhang.

In den heutigen Zeiten der individuellen Medizin wird es immer wichtiger, Behandlungen auf die Patienten und die vorherrschenden Gegebenheiten individuell anzupassen. Aortenwurzel, Anulus und LVOT sind Landungs- und Verankerungszone für die Klappenprothese. Da bei einem interventionellen Aortenklappenersatz das Operationsgebiet nicht direkt begutachtet werden kann, ist eine genaue Bildgebung von großer Wichtigkeit (Buellesfeld et al., 2013). Wir erhoffen uns von der Anulus/LVOT-Ratio ein Mittel zur Beschreibung der Anatomie, das zusätzlich zur Einschätzung des individuellen Risikoprofils für die Intervention dienen kann.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, klinische Arbeit in deren Rahmen prä- und postinterventionell erhobene Daten des Patientenkollektivs ausgewertet wurden.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 835 Patienten zusammen, die im Zeitraum von August 2015 bis September 2018 einen transfemorale, interventionellen Aortenklappenersatz in der Medizinischen Klinik II der Uniklinik Bonn erhalten haben. Die Daten wurden im Rahmen des "Bonner TAVI Registers" nach vorheriger Aufklärung und Zustimmung der Patienten gesammelt.

Ausschlusskriterien waren ein zuvor durchgeführter Aortenklappenersatz (Ausschluss von 17 Patienten), ein anderer Zugangsweg als der transfemorale und ein fehlendes oder aufgrund mangelhafter Qualität nicht auswertbares präinterventionelles Computertomogramm (Ausschluss von 97 Patienten). Desweiteren wurden Patienten ohne Aortenklappenstenose, die aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz eine TAVI erhielten, ausgeschlossen (2 Patienten). Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten 719 Patienten mit in die Auswertung einbezogen werden.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Vorfeld echokardiografisch evaluiert und wiesen nach zumindest einem Kriterium (AVA_i , P_{mean} , V_{max}) eine mittelgradige oder hochgradige Aortenklappenstenose auf.

2.2 Präinterventionelle Diagnostik

2.2.1 Echokardiografie

Zur standardisierten präinterventionellen Diagnostik und Planung der TAVI wird bei allen Patienten eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Ziel ist es dabei, die Herzfunktion bzw. die Klappenfunktion zu evaluieren und die Klappenmorphologie zur Interventionsplanung darzustellen.

Es wurden Ultraschallgeräte der Marke Philips (iE33 und EPIQ CVX, Philips Medical Systems, Best. The Netherlands) und GE (Vivid E9 und E95. GE Healthcare.

Waukesha, WI, U.S.A.) mit 1 - 5 MHz Schallköpfen verwendet, die Bildsequenzen digital gespeichert und offline mit der Phillips Xcelera Software (Phillips Medical Systems, Best, The Netherlands) ausgewertet.

Die Untersuchung erfolgte am Patienten in Linksseitenlage nach einem standardisierten Protokoll. Es wurde der apikale Vier-, Fünf- und Zwei-Kammer-Blick, sowie die parasternale Kurz- und Langachse im B-Mode und mittels Farbdoppler dargestellt. Zusätzlich wurde der CW-Doppler über die Aortenklappe gelegt, um den mittleren und maximalen Druckgradienten (P_{mean} und P_{max}), sowie die maximale Flussgeschwindigkeit (V_{max}) und das Velocity-Time-Integral (CW-VTI) über der Aortenklappe zu bestimmen, und der PW-Doppler in den LVOT, um die maximale Flussgeschwindigkeit (V_{LVOT}) und das Velocity-Time-Integral (PW-VTI) gezielt im LVOT zu messen. Der Durchmesser des LVOT wurde in der parasternalen Langachse 5 mm unterhalb des Klappenannulus gemessen (Abb. 6).

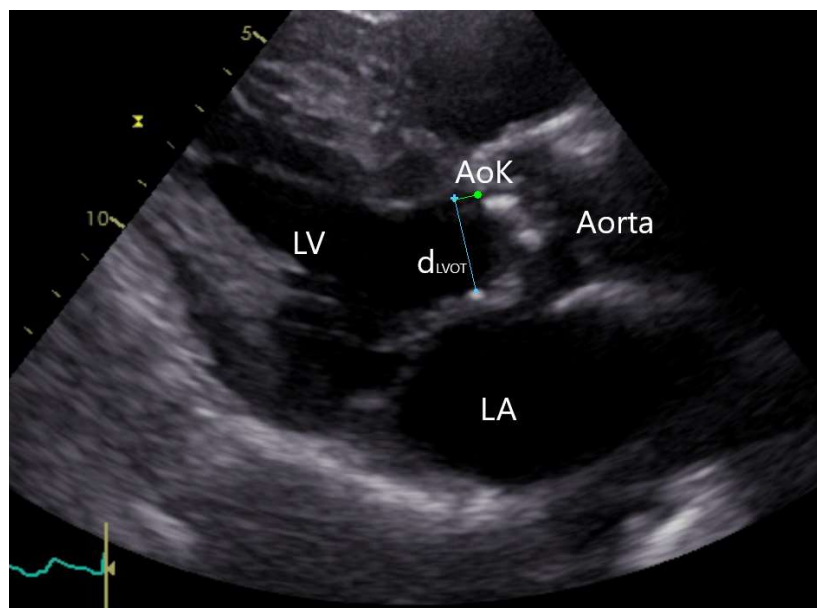


Abb. 6: Durchmesser LVOT in parasternalen Langachse im TTE (Echobild anonymisiert aus dem Patientenkollektiv).

Die Messungen dienten zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche mittels Kontinuitätsgleichung und Einschätzung des Schweregrades der Aortenstenose.

Als Basis-Wert zum Vergleich für die Follow-Up-Untersuchungen wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt. Hierbei erfolgt die Bestimmung der endsystolischen und enddiastolischen Ausdehnung des linken Ventrikels durch manuelles Abfahren der endokardialen Wand im apikalen Vier-Kammer-Blick und Summierung elliptischer Disks in beiden Ansichten unter Verwendung der biplanaren Simpson-Methode durch die Computersoftware.

2.2.2 Computertomographie

Zur Interventionsplanung wurde von allen Patienten eine Computertomographie benötigt. Diese wurde entweder von außerhalb in das System eingelesen oder mit einem von zwei Geräten der Klinik angefertigt. (Philips Brilliance TM CT 64, Philips Medical Systems, Best. The Netherlands).

Nach ausführlicher Aufklärung über die Untersuchungsrisiken, wie die Strahlenbelastung, allergischen Reaktionen auf das Kontrastmittel, sowie Schäden der Nieren und der Schilddrüse, wurde die schriftliche Einwilligung des Patienten eingeholt.

Die Untersuchungen wurden mit dem 64-Zeilen-Computertomographen mit einer Kollimation von 64 x 0,625 mm, durchgeführt. Es wurden 60 - 90 ml eines nicht-ionischen Kontrastmittels (Ultravist 370 mg/ml; Schering AG, Berlin, Deutschland) unter Verwendung eines Zwei-Phasen-Injektionsprotokolls mit einem Flow von 5 ml/s injiziert, gefolgt von 50 ml einer Natriumchlorid-Lösung. Der Rekonstruktionszeitpunkt des Bildmaterials wurde mittels retrospektivem EKG-Gating bei 75 % (Diastole) und 30 - 40 % (Systole) des RR-Intervalls festgelegt.

Die Auswertung erfolgte an einem spezialisierten Arbeitsplatz mit Hilfe der 3D-Visualisierungssoftware 3mensio® Structural Heart 7.1 SP 1 (3mensio Medical Imaging, Bilthoven, Niederlande).

Zu Beginn wurde der Verlauf der Aorta automatisch oder manuell mit Cursorpunkten markiert, welche als Punkte zur Darstellung der Aorta in axialer Sicht dienen. Ein Cursorpunkt wurde in das Zentrum der Aortenklappe gelegt, wodurch eine Darstellung dieses Punktes in 3 Ebenen und als dreidimensionale Rekonstruktion möglich war (Abb. 7). Als nächstes wurde die Ebene des Klappenannulus definiert, indem drei Cursorpunkte

jeweils in die tiefsten Punkte der Klappentaschen gelegt wurden. Im nächsten Schritt wurden Fläche und Umfang des Klappenannulus mittels Zoom-Feld und Cursor in der axialen Schicht vermessen (Abb. 8). Daraufhin wurde die Anulus-Ebene in den LVOT verschoben, welcher sich parallel zum Klappenannulus 5 mm in Richtung Ventrikel befindet. Dann wurden ebenfalls Fläche und Umfang im Zoom-Feld vermessen (Abb. 9). Somit wurden für den Anulus und den LVOT jeweils die Fläche (Anulus-Area und LVOT-Area) und der Umfang (Anulus-Perimeter und LVOT-Perimeter) in Quadratmillimetern bestimmt.

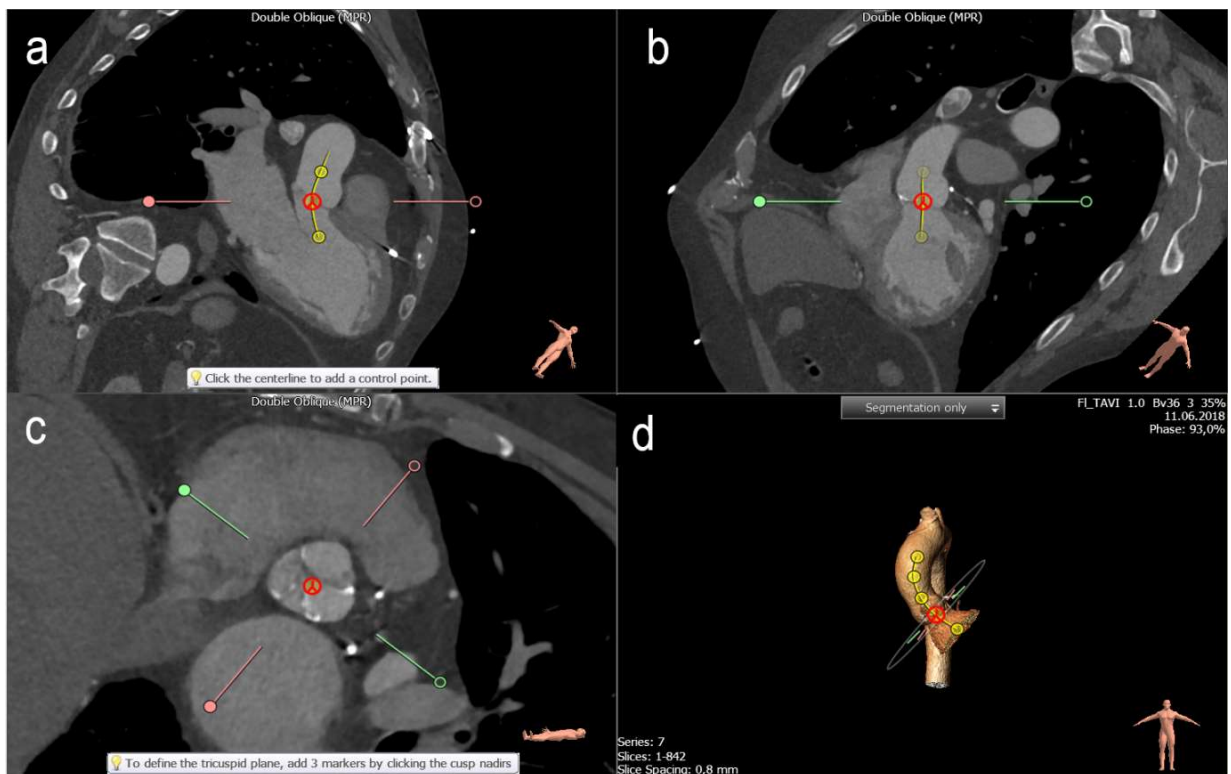


Abb. 7: Erster Schritt der Auswertung mittels 3mensio[®] Structural Heart 7.1 SP 1. Festlegung des Verlaufs der Aorta und Darstellung der Aortenklappe in 3 Ebenen (a, b, c), sowie dreidimensionale Darstellung der Aorta und Aortenklappe (d) (Bild aus dem Patientenkollektiv).

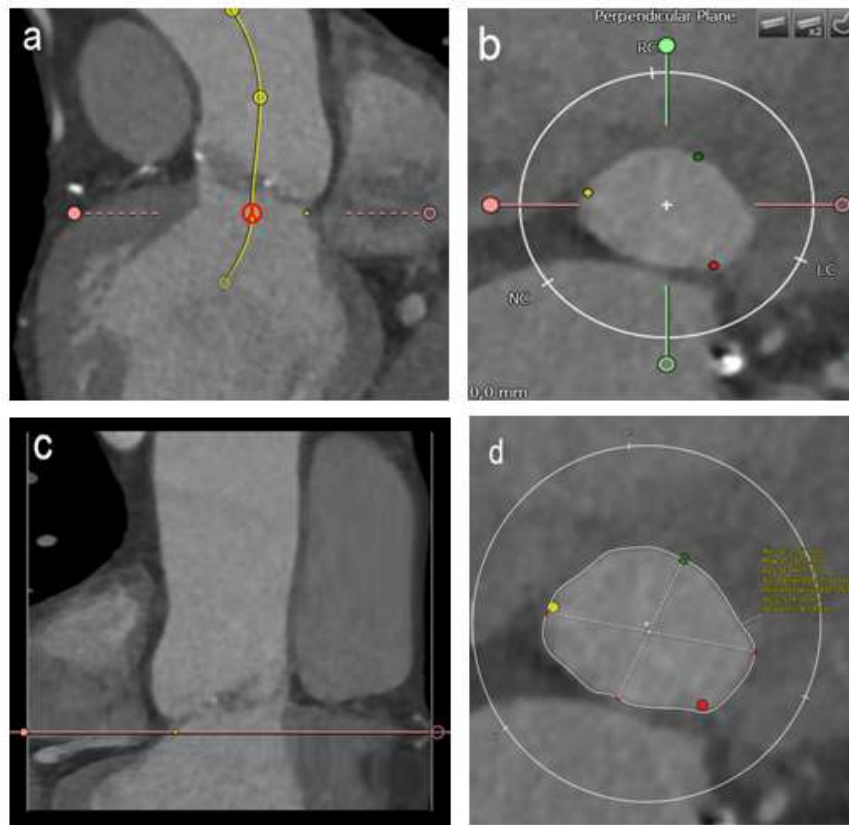


Abb. 8: Zweiter und dritter Schritt der Auswertung mittels 3mensio® Structural Heart 7.1 SP 1. Es wurden 3 Punkte in die tiefsten Punkte der Klappentaschen gelegt (a) und so die Ebene des Klappenanulus definiert (b, c). Dann wurde Fläche und Umfang des Klappenanulus durch Markieren des Umrisses im Zoom-Feld vermessen (d) (Bild aus dem Patientenkollektiv).



Abb. 9: Vierter Schritt der Auswertung mittels 3mensio® Structural Heart 7.1 SP 1. Axiale Darstellung des LVOT (a) und Lage der neuen Ebene nach Verschieben der Anulus-Ebene um 5 mm in Richtung Ventrikel in den LVOT (b) (Bild aus dem Patientenkollektiv).

2.2.3 NT-proBNP

NT-proBNP wurde über ein ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay) (Reagenz Elecsys proBNPII und Gerät cobas e801, Firma Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) bestimmt und hat einen Grenzwert von 125 pg/ml. Es dient als Marker für Herzinsuffizienz.

2.3 Follow-Up-Untersuchungen und Endpunkte

Zur Nachbeobachtung erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten und dann jährlich Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz oder bei einem niedergelassenen Kardiologen. Diese umfassten Anamnese, körperliche Untersuchung, einen 6-Minuten-Gehtest, eine TTE- bzw. TEE-Kontrolle und eine Laboruntersuchung inklusive NT-proBNP. Ziel der Nachbeobachtung ist die frühzeitige Feststellung von Spätkomplikationen und die Überprüfung der Prothesenfunktion.

Für diese Studie wurden nach 6, 12 und 24 Monaten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie das NT-proBNP erhoben. Im Falle des Todes wurde der genaue Zeitpunkt und die Todesursache beim behandelnden Arzt erfragt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Mortalität nach drei Jahren und die postinterventionelle permanente Schrittmacherpflicht. Sekundäre Endpunkte sind zum einen Änderungen der linksventrikulären Funktion und zum anderen Änderungen des NT-proBNP.

2.4 Die CT-Hybrid-Gleichung

Die CT-Hybrid-Gleichung dient der Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose durch Integration der computertomographisch evaluierten LVOT-Fläche in die klassische Kontinuitätsgleichung.

$$AVAi = \frac{LVOT\ Area\ [cm^2] \times V_{LVOT}\ [m/s]}{V_{max}\ [m/s] \times BSA\ [m^2]}$$

Es wird die indexierte Klappenöffnungsfläche (indexed aortic valve area, AVAi) berechnet. Dabei wird die Klappenöffnungsfläche in Bezug zur Körperoberfläche (body

surface area, BSA) gesetzt, um die Werte vergleichbar zu machen. Die Grenzwerte zur Klassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose sind in Tabelle 1 dargestellt.

2.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS Statistics Version 26.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt und ein zweiseitiger Test als statistisch signifikant gewertet, wenn die Nullhypothese mit einem $p < 0,05$ abgelehnt wurde.

Zunächst wurde mit Hilfe der explorativen Datenanalyse und dem Kolmogorov-Smirnov-Test die Normalverteilung der stetigen Variablen überprüft. Die Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Gruppenvergleiche wurden mittels ungepaartem Student's t-Test erstellt, nachdem die Voraussetzungen geprüft wurden. Tests für Gruppenvergleiche hinsichtlich der Verlaufsparemeter zu unterschiedlichen Zeitpunkten wurden mittels gepaartem Student's t-Test erstellt. Als nicht-parametrische Alternative für nicht normalverteilte Daten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

Kategoriale Variablen wurden in Prozent als Anteil von der Stichprobe angegeben und Gruppenvergleiche mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem exakten Fischer-Test durchgeführt. Die Überlebensanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Kurven erstellt und die Gruppen hinsichtlich eines Überlebensvorteils mittels Log-Rank-Test überprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 719 Patienten, welche im Zeitraum von August 2015 bis September 2018 erstmalig einen transfemorale interventionellen Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenstenose im Uniklinikum Bonn erhalten haben, in die Auswertung mit einbezogen. Die Indikation wurde nach aktueller Leitlinie unter Zusammenschau der präinterventionellen Diagnostik im interdisziplinären Herzteam gestellt.

Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen mit 360 (50,1 %) Frauen und 359 (49,9 %) Männern (Abb. 10). Das Durchschnittsalter betrug $81,2 \pm 6,8$ Jahre, wobei 82,9 % der Patienten der Altersgruppe 75 - 89 Jahre und nur 0,6 % der Altersgruppe unter 60 Jahre zuzuordnen waren (Abb. 11).

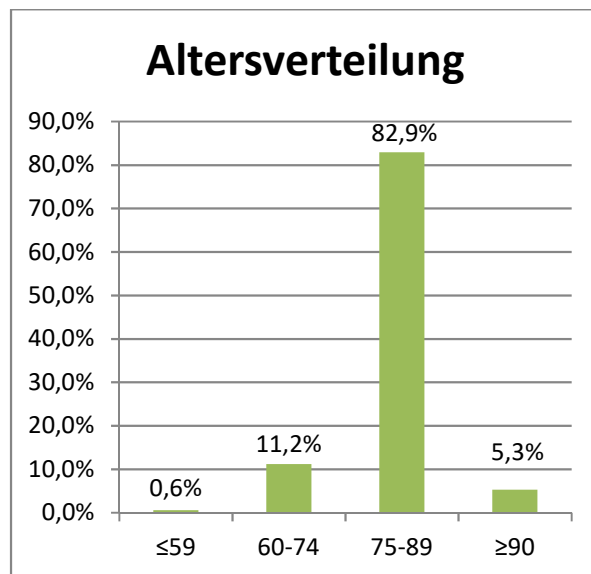
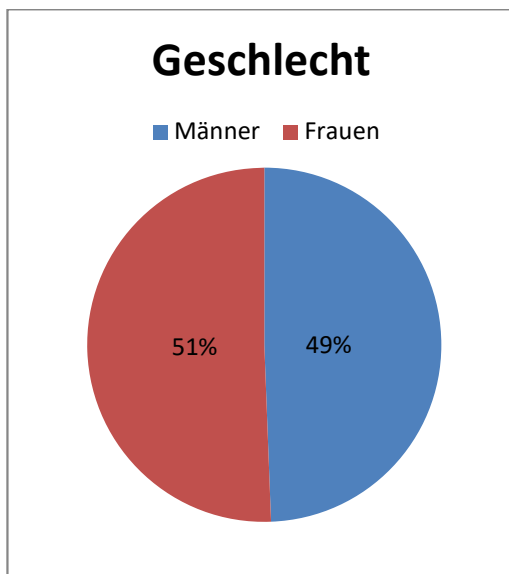


Abb. 10: Geschlechterverteilung.

Abb. 11: Altersverteilung.

Die Klappenöffnungsfläche wurde nach der Kontinuitätsgleichung sowohl im TTE als auch im CT bestimmt und auf die Körperoberfläche indexiert (AVA_i: AVA/BSA in cm^2/m^2). Im Durchschnitt betrug die indexierte Klappenöffnungsfläche im TTE $0,36 \pm 0,15 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, wobei nach diesem Kriterium 0,9 % ($n = 5$) der Patienten eine leichte, 5,1 % ($n = 27$) eine moderate und 94,0 % ($n = 499$) eine hochgradige Aortenstenose aufwiesen. Die im CT bestimmte indexierte Klappenöffnungsfläche betrug im Mittel

$0,57 \pm 0,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, hier waren 9,3 % (n = 51) einer leichtgradigen, 26,3 % (n = 144) einer moderaten und 64,4 % (n = 353) einer hochgradigen Aortenstenose zuzuordnen (Abb. 12). Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe betrug im Schnitt $39,47 \pm 15,05 \text{ mmHg}$, die maximale Flussgeschwindigkeit $412,6 \pm 72,5 \text{ cm/s}$.

Alle Patienten mit leichtgradigen Stenosen, bzw. einer leichtgradigen Verringerung der indexierten Aortenklappenöffnungsfläche im TTE wiesen in der Einteilung nach Gradienten mittelgradige Stenosen auf, was insbesondere im Hinblick auf die Indikationsstellung für die Intervention zu beachten war. Aufgrund der Übersichtlichkeit und der Tatsache, dass hier anatomische, bzw. geometrische Verhältnisse betrachtet werden, wird im Folgenden nur die Einteilung nach AVAi berücksichtigt, tatsächlich handelt es sich bei den leichtgradig eingeteilten Stenosen um mittelgradige.

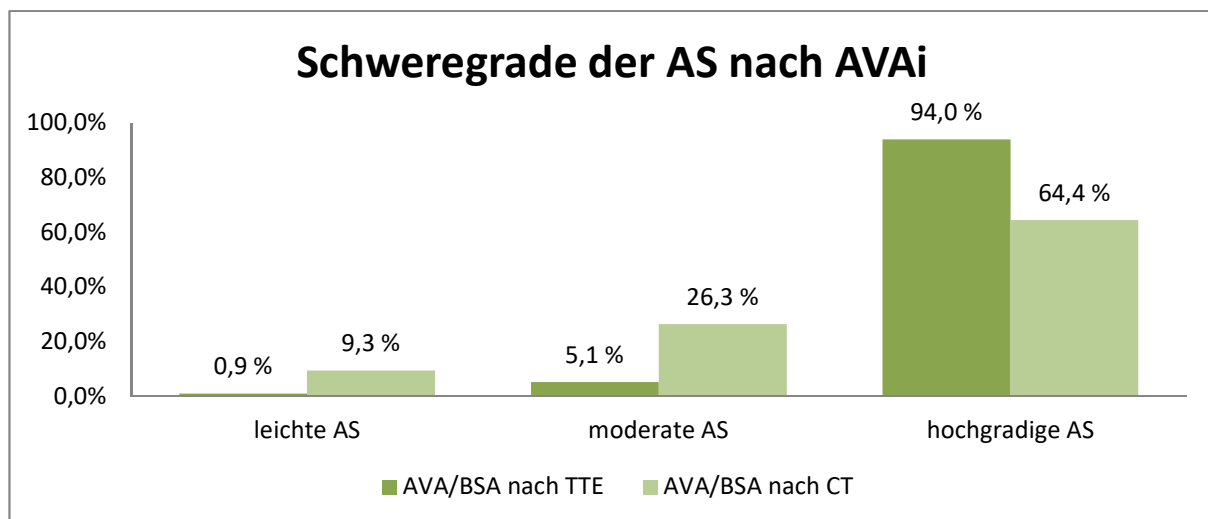


Abb. 12: Schweregrade der Aortenstenose nach AVAi im Patientenkollektiv.

Die in der Computertomografie bestimmte Fläche des Aortenklappenannulus betrug im Durchschnitt $472,31 \pm 96,91 \text{ mm}^2$, der Umfang $79,58 \pm 8,23 \text{ mm}$. Die Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes betrug $465,89 \pm 134,29 \text{ mm}^2$, der Umfang $83,97 \pm 12,45 \text{ mm}$. Damit ergab sich ein Verhältnis der Flächen von Aortenklappenannulus zu LVOT (Anulus/LVOT-Ratio) von $1,05 \pm 0,16$, welches später zur Einteilung der Vergleichsgruppen herangezogen wurde.

Vor dem Eingriff wurde der EuroSCORE II als Tool zur Einschätzung des operativen Risikos berechnet. Im Durchschnitt betrug er $5,6 \pm 4,8$. Werte von 4 bis 8 entsprechen

einem mittleren Risiko. In den Score gehen Alter und Geschlecht mit ein, sowie die Nierenfunktion als glomeruläre Filtrationsrate ($54,09 \pm 15,29$ ml/min) und Dialysepflichtigkeit (2,4 %, $n = 17$), eine extrakardiale Arteriopathie (39,7 %, $n = 285$), eingeschränkte Mobilität, vorangegangene kardiale Chirurgie (12,4 %, $n = 89$), eine chronische Lungenerkrankung (16,3 %, $n = 117$), aktive Endokarditis, ein kritischer präoperativer Status, Diabetes mellitus (27,8 %, $n = 199$), die NYHA-Stufe (I: 1 % ($n = 7$); II: 9,0 % ($n = 64$); III: 85,7 % ($n = 610$); IV: 4,4 % ($n = 31$)), die Einstufung in die CCS-Klasse IV, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein vorangegangener Myokardinfarkt (9,6 %, $n = 69$), eine pulmonale Hypertonie, die Dringlichkeit und Art des Eingriffs sowie ein vorangegangener Eingriff an der Aorta. Eine tabellarische Auflistung findet sich in Tabelle 4.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug vor der Intervention im Mittel $56,4 \pm 11,8$ % ($n = 717$), nach sechs Monaten $56,9 \pm 9,8$ % ($n = 273$), nach einem Jahr $57,4 \pm 9,9$ % ($n = 210$) und nach zwei Jahren $57,8 \pm 10,0$ % ($n = 64$). Zu jedem Zeitpunkt lag die LVEF im Durchschnitt im Normalbereich und es konnte keine signifikante Besserung oder Verschlechterung im Follow-Up festgestellt werden (6 Monate: $p = 0,314$; 1 Jahr: $p = 0,103$; 2 Jahre: $p = 0,211$).

Präinterventionell wurde als weiterer Herzinsuffizienzmarker das NT-proBNP mit $4940,6 \pm 12092,4$ pg/ml ($n = 718$) bestimmt, nach sechs Monaten mit $2691,1 \pm 12239,5$ pg/ml ($n = 137$), nach einem Jahr mit $2058,8 \pm 6957,8$ pg/ml ($n = 110$) und nach zwei Jahren mit $845,9 \pm 594,1$ pg/ml ($n = 15$). Werte unter 125 pg/ml sind normwertig und machen eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich. Im Vergleich zu den Baseline-Werten konnte eine signifikante Besserung der Werte im Follow-Up verzeichnet werden (6 Monate: $p < 0,001$; 1 Jahr: $p < 0,001$; 2 Jahre: $p = 0,008$). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 285 ± 286 Tage.

Die Mortalität 30 Tage nach der Intervention betrug 2,9 %, nach 180 Tagen 6,9 %, nach einem Jahr 8,7 %, nach 2 Jahren 10,7 % und nach 3 Jahren 11,0 % (Abb.13).

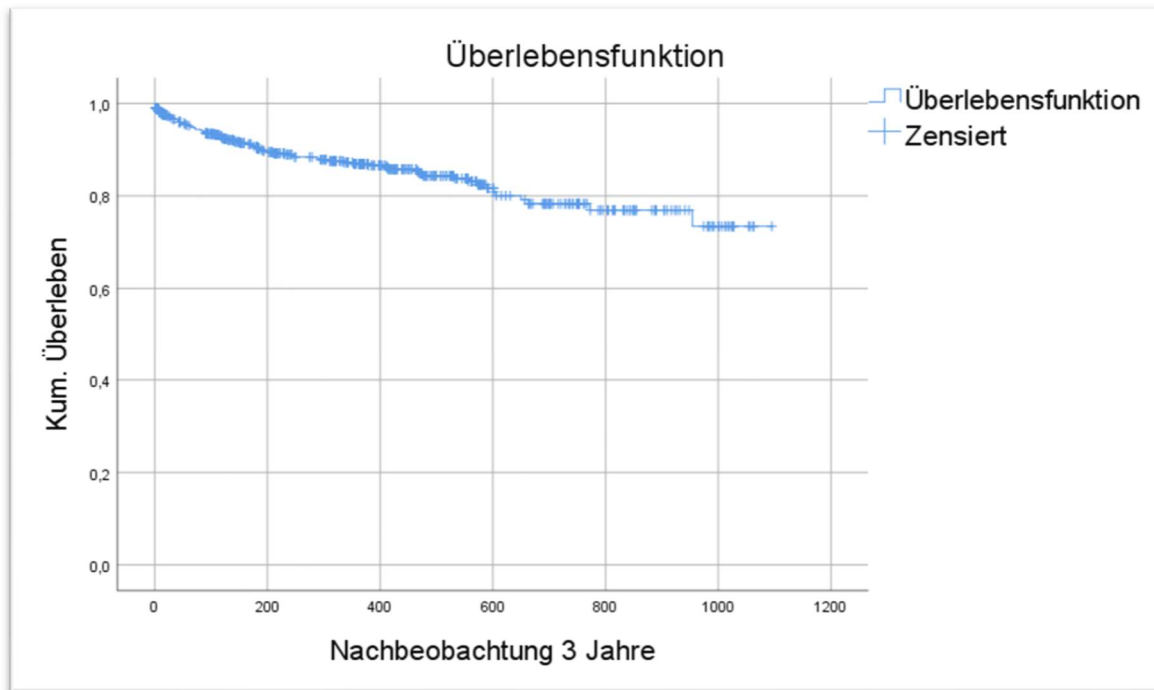


Abb. 13: Gesamtmortalität im Patientenkollektiv nach drei Jahren.

Ein weiterer, zu kontrollierender Aspekt in der Nachbeobachtungszeit war die Schrittmacherabhängigkeit beziehungsweise eine Reizleitungsstörung im Sinne eines höhergradigen AV-Blocks oder eines Linksschenkelblocks. Vor der Intervention hatten 12,6 % (n = 91) der Patienten bereits einen Herzschrittmacher, 7,9 % (n = 57) einen Linksschenkelblock und 3,2 % (n = 23) einen Rechtsschenkelblock.

Nach der Intervention wurden 14,7 % (n = 106) der Patienten schrittmacherabhängig und 15,8 % (n = 113) wiesen einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock auf. In der Nachbeobachtungszeit entwickelten 3,5 % (n = 25) der Patienten einen linksanterioren Hemiblock, während 42,3 % (n = 304) ohne atrioventrikuläre Reizleitungsstörung oder Schrittmacherabhängigkeit verblieben (Abb. 14, Tab. 3).

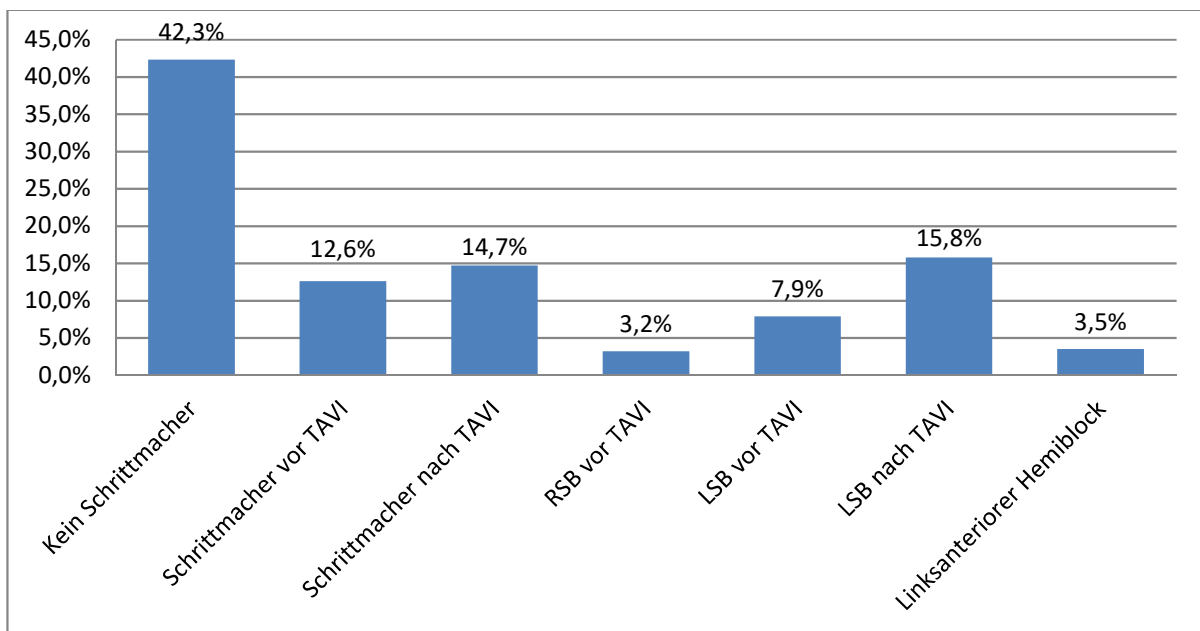


Abb. 14: Schrittmacherabhängigkeit und Reizleitungsstörungen im Patientenkollektiv.

Bei der Intervention wurden unterschiedliche Prothesentypen implantiert. 44,3 % (n = 317) der Patienten erhielten eine ballonexpandierbare Prothese, wie die Edwards Sapien 3-Prothese, während 55,7 % (n = 399) eine selbstexpandierbare Prothese erhielten, wie die Medtronic CoreValve Evolut R. Beim Vergleich der beiden Prothesentypen hinsichtlich der postinterventionellen atrioventrikulären Reizleitungsstörungen wiesen die selbstexpandierbaren Prothesen ein signifikant höheres Risiko auf (p = 0,014). In der Gruppe der ballonexpandierbaren Prothesen wiesen 10,4 % (n = 33) postinterventionell eine dauerhafte Schrittmacherabhängigkeit auf, während in der Gruppe der selbstexpandierbaren Prothesen 18,3 % (n = 73) der Patienten betroffen waren (p = 0,001).

Die am häufigsten implantierte ballonexpandierbare Prothese war die Edwards SAPIEN 3 mit einer postinterventionellen Schrittmacherabhängigkeit von 10,6 % (n = 33), die häufigste selbstexpandierbare Prothese war die Medtronic Evolut R mit 15,5 % (n = 38) Schrittmacherabhängigkeit gefolgt von der Boston Lotus Pro mit 31,1 % (n = 23) und der Medtronic Evolut R Pro mit 14,3 % (n = 8). Weitere Werte sind in Tabelle 3 abgebildet.

Tab. 3: Postinterventionelle Leitungsstörungen nach Prothesentyp (p = 0,004).

Prothesentyp (implantierte Anzahl)	Schrittmacher nach TAVI	Linksschenkelblock nach TAVI
Edwards SAPIEN 3 (312)	10,6 % (n=33)	12,8 % (n=40)
Medtronic Evolut R (245)	15,5 % (n=38)	16,7 % (n=41)
Boston Lotus (74)	31,1 % (n=23)	21,6 % (n=16)
Medtronic Evolut R Pro (56)	14,3 % (n=8)	21,4 % (n=12)
Symetis Acurate (14)	21,4 % (n=3)	21,4 % (n=3)
Boston Lotus Edge (8)	12,5 % (n=1)	0
Direct Flow Medical (4)	0	0
Medtronic CoreValve (1)	0	0

Eine tabellarische Auflistung der Basischarakteristika ist Tabelle 4 zu entnehmen.

3.2 Gruppeneinteilung

Zur weiteren Datenanalyse wurden die Patienten anhand der computertomografisch bestimmten LVOT-Geometrie in zwei Gruppen unterteilt. Dafür wurde das Verhältnis (Ratio) der Fläche des Aortenklappenannulus (Anulus-Area) zur Fläche des LVOT (LVOT-Area) bestimmt und die Grenze bei 1 gesetzt.

$$Ratio = \frac{Anulus\ Area\ [mm^2]}{LVOT\ Area\ [mm^2]}$$

Die erste Gruppe mit einem Anulus/LVOT-Verhältnis von ≤ 1 umfasst insgesamt 288 Patienten (40,1 %) und wird im Hinblick auf die Anatomie als "trichterförmig" beschrieben. Die Patienten weisen dabei einen verhältnismäßig großen und dementsprechend muskelschwachen LVOT auf (Abb. 15).

Die zweite Gruppe mit einem Anulus/LVOT-Verhältnis > 1 mit insgesamt 431 Patienten (59,9 %) wird als "trompetenförmig" bezeichnet. Der LVOT dieser Patienten ist eher schmal und muskelstärker (Abb. 15).

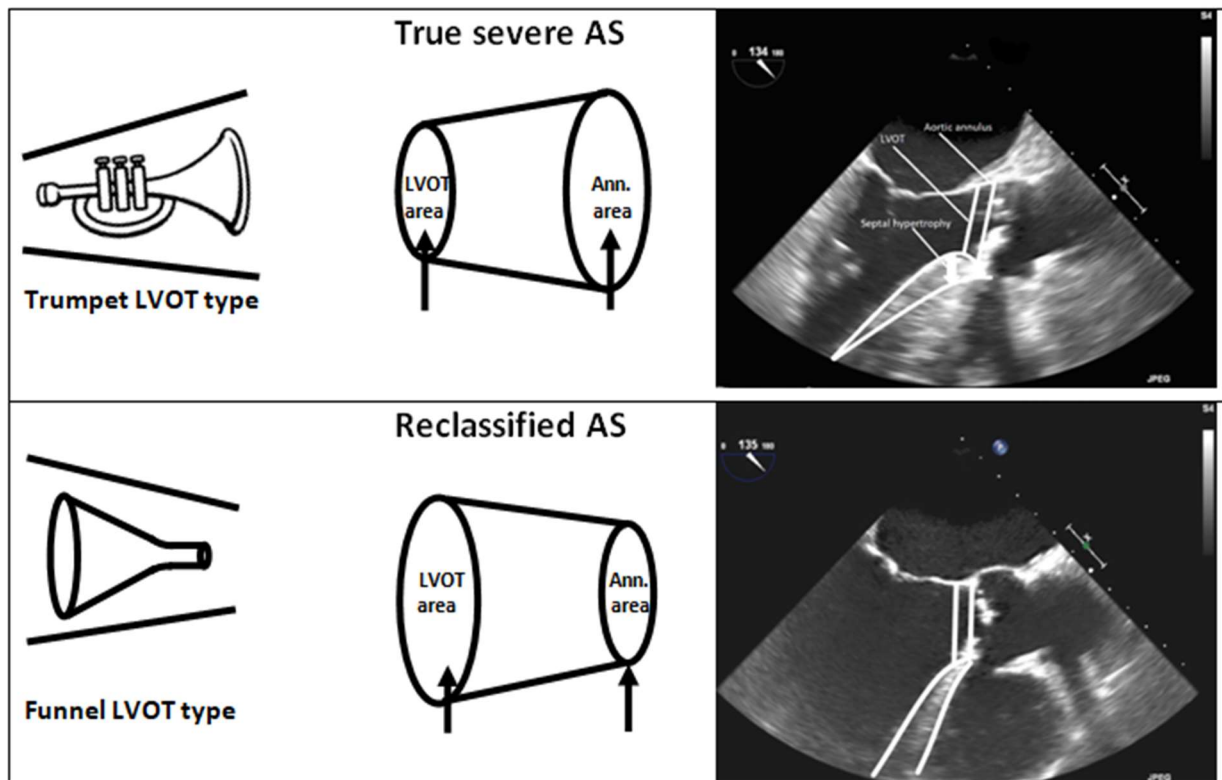


Abb. 15: Illustration der LVOT Anatomie (modifiziert nach Weber et al., 2020).

3.2.1 Basischarakteristika der Gruppen

Die Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen unterschied sich signifikant mit 45,8 % (n = 132) Frauen in der Gruppe "trichterförmig" und 53,1 % (n = 229) Frauen in der Gruppe "trompetenförmig" (p = 0,036) (Abb. 16).

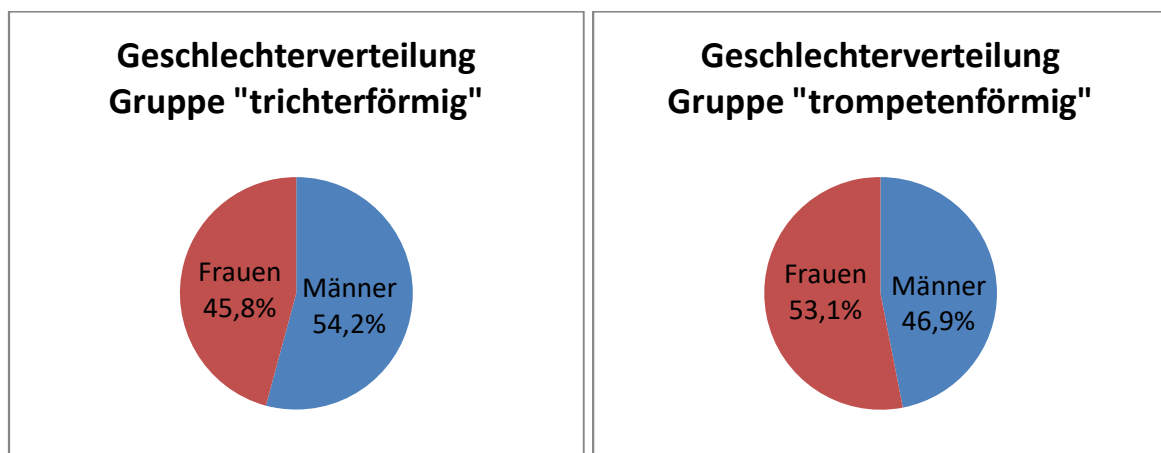


Abb. 16: Geschlechterverteilung der Gruppen "trichterförmig" und "trompetenförmig" (p = 0,036).

Auch das Durchschnittsalter unterschied sich signifikant mit $80,1 \pm 6,4$ Jahren in der Gruppe "trichterförmig", wobei 80 % der Altersgruppe zwischen 75 und 89 Jahre angehörten, und mit $81,9 \pm 6,9$ Jahren in der Gruppe "trompetenförmig" und 84,9 % in der Altersgruppe zwischen 75 und 89 Jahren ($p < 0,001$) (Abb. 17).

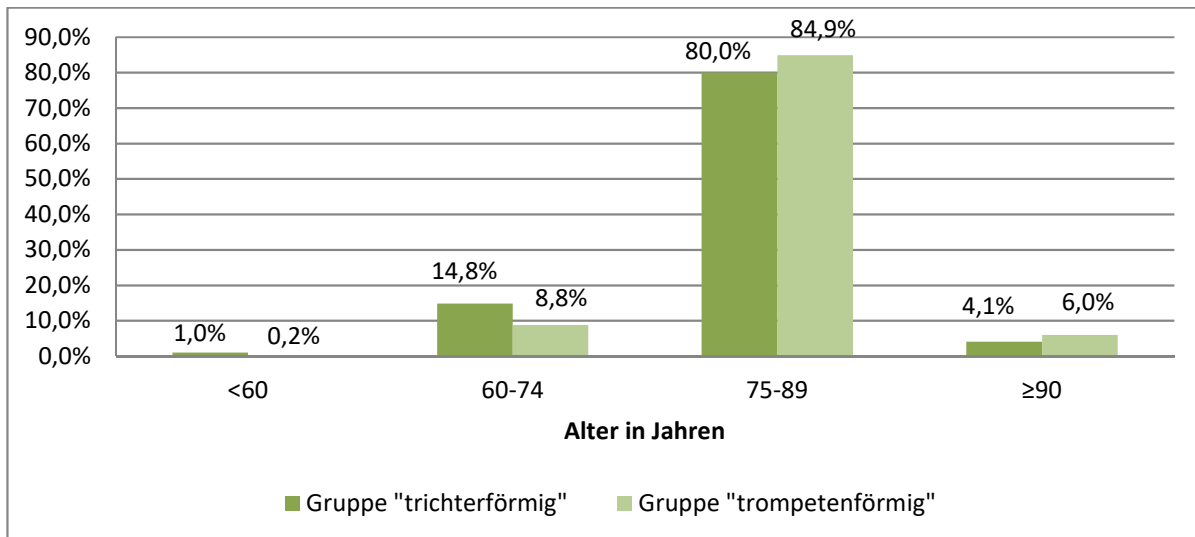


Abb. 17: Altersverteilung der Gruppen "trichterförmig" und "trompetenförmig" im Vergleich ($p < 0,001$).

In Bezug auf den Schweregrad der Aortenstenose wiesen die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Die mittlere indexierte Klappenöffnungsfläche (AVA_i) im TTE betrug in der Gruppe "trichterförmig" $0,36 \pm 0,16 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und in der Gruppe "trompetenförmig" $0,35 \pm 0,15 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($p = 0,557$). Dadurch ergaben sich für die Einteilung in Schweregrade der Gruppe "trichterförmig" 1,1 % ($n = 2$) mit einer leichten, 2,9 % ($n = 5$) mit einer moderaten und 96,0 % ($n = 167$) mit einer schweren Aortenstenose und für die Gruppe "trompetenförmig" 0,8 % ($n = 3$) mit einer leichten, 6,2 % ($n = 22$) mit einer moderaten und 93,0 % ($n = 332$) mit einer schweren Aortenstenose ($p = 0,108$).

Vergleicht man beide Gruppen anhand des operativen Risikos, evaluiert durch den EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), erhält man ein signifikant höheres Risiko in der Gruppe "trichterförmig" mit $6,24 \pm 5,63$ zu $5,10 \pm 3,96$ in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,002$).

Von den Parametern zur Berechnung des EuroSCORE II wiesen die beiden Gruppen lediglich hinsichtlich der GFR signifikante Unterschiede auf ($p = 0,018$). Die Gruppe "trichterförmig" hatte im Schnitt eine GFR von $52,4 \pm 15,5$ ml/min und die Gruppe "trompetenförmig" $55,2 \pm 15,1$ ml/min.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion war vor Intervention und zu allen Zeitpunkten der Nachbeobachtung in der Gruppe "trompetenförmig" signifikant besser. Das NT-proBNP war lediglich vor Intervention signifikant besser in der Gruppe "trompetenförmig", allerdings fehlten viele Daten zu den Folgeuntersuchungen. Weitere Gruppenvergleiche sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4 a: Basischarakteristika im Gruppenvergleich (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

	Patientenkollektiv (n = 721)	Gruppe "trichterförmig" (n = 290)	Gruppe "trompetenförmig" (n = 431)	p-Wert
Alter [Jahre]	81,2 ± 6,8	80,1 ± 6,4	81,9 ± 6,9	<0,001
Weibliches Geschlecht [%]	50,1 (n = 360)	45,8 (n = 132)	53,1 (n = 229)	0,036
LVEF Baseline [%]	56,37 ± 11,84 (n = 717)	51,61 ± 12,73 (n = 286)	59,55 ± 10,03 (n = 431)	<0,001
NT-proBNP Baseline [pg/ml]	4940 ± 12092 (n = 718)	7206 ± 17353 (n = 287)	3421 ± 6086 (n = 431)	<0,001
KÖF TTE [cm ²]	0,66 ± 0,28	0,66 ± 0,29	0,66 ± 0,27	0,879
KÖF CT [cm ²]	1,07 ± 0,41	1,20 ± 0,45	0,98 ± 0,35	<0,001
KÖF/BSA TTE [cm ² /m ²]	0,36 ± 0,15	0,36 ± 0,16	0,35 ± 0,15	0,557
KÖF/BSA CT [cm ² /m ²]	0,57 ± 0,23	0,66 ± 0,27	0,52 ± 0,20	<0,001
Mittlerer Druckgradient [mmHg]	39,47 ± 15,05	39,19 ± 16,15	39,75 ± 14,28	0,645
Maximale Fluss- geschwindigkeit [cm/s]	412,61 ± 72,51	409,84 ± 76,99	414,87 ± 69,29	0,393
Nachbeobachtungszeit [Tage]	284,95 ± 286,01	304,17 ± 294,60	273,08 ± 280,28	0,152
CT Anulus- Area [mm ²]	472,3 ± 96,9	498,3 ± 99,4	454,3 ± 91,0	<0,001
CT Anulus- Perimeter [mm]	79,6 ± 8,2	81,6 ± 8,6	78,2 ± 7,7	<0,001
CT LVOT- Area [mm ²]	465,9 ± 134,3	558,0 ± 130,8	403,9 ± 95,5	<0,001
Indexierte LVOT-Area [mm ² /m ²]	245,22 ± 76,92	300,71 ± 84,40	217,67 ± 55,13	<0,001
CT LVOT- Perimeter [mm]	84,0 ± 12,4	91,8 ± 11,6	78,7 ± 9,7	<0,001
Anulus/LVOT-Ratio	1,05 ± 0,16	0,90 ± 0,08	1,14 ± 0,13	<0,001
Patienten mit SM vor TAVI [%]	12,7 (n = 91)	10,8 (n = 31)	13,9 (n = 60)	0,437
Patienten mit LSB vor TAVI [%]	7,8 (n = 56)	9 (n = 26)	7 (n = 30)	0,437
Patienten mit RSB vor TAVI [%]	3,2 (n = 23)	2,8 (n = 8)	3,5 (n = 15)	0,437
Patienten mit SM nach TAVI [%]	14,7 (n = 106)	12,2 (n = 35)	16,5 (n = 71)	0,437
Patienten mit LSB nach TAVI [%]	15,8 (n = 111)	17 (n = 49)	7 (n = 30)	0,437
Patienten mit LAHB [%]	3,5 (n = 25)	3,5 (n = 10)	3,5 (n = 15)	0,437

Tab. 4 b: Basischarakteristika im Gruppenvergleich (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

	Patientenkollektiv (n = 721)	Gruppe "trichterförmig" (n = 290)	Gruppe "trompetenförmig" (n = 431)	p-Wert
EuroSCORE II	5,60 ± 4,79	6,24 ± 5,63	5,10 ± 3,96	0,002
KHK [%]	61,3 (n = 440)	61,8 (n = 178)	60,9 (n = 262)	0,813
Diabetes mellitus [%]	27,8 (n = 199)	31,7 (n = 91)	25,1 (n = 108)	0,053
Dyslipidämie [%]	76,9 (n = 553)	76,4 (n = 220)	77,3 (n = 333)	0,785
Hypertonie [%]	86,8 (n = 624)	87,2 (n = 251)	86,5 (n = 373)	0,694
COPD [%]	16,3 (n = 117)	17,0 (n = 49)	15,8 (n = 68)	0,67
Z.n. Myokardinfarkt [%]	9,6 (n = 69)	11,8 (n = 34)	8,1 (n = 35)	0,102
Z.n. Schlaganfall [%]	8,6 (n = 62)	7,3 (n = 21)	9,5 (n = 41)	0,294
pAVK [%]	33,1 (n = 238)	33,3 (n = 96)	33,0 (n = 142)	0,931
Extrakardiale Arteriopathie [%]	39,7 (n = 285)	37,8 (n = 109)	40,9 (n = 176)	0,408
Dialyse [%]	2,4 (n = 17)	3,5 (n = 10)	1,6 (n = 7)	0,112
GFR [ml/min]	54,1 ± 15,3	52,4 ± 15,5	55,2 ± 15,1	0,018
Kreatinin [mg/dl]	1,3 ± 0,78	1,41 ± 1,02	1,23 ± 0,55	<0,001
Z.n. kardialer Chirurgie [%]	12,5 (n = 89)	11,1 (n = 32)	13,3 (n = 57)	0,42

3.2.2 Gruppenvergleich hinsichtlich des Überlebens

Ein primärer Endpunkt der Studie war die Mortalität im Beobachtungszeitraum. Im Rahmen des Follow-Up wurde diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch Befragung der Patienten und Angehörigen, bzw. der behandelnden Ärzte erhoben (Tab. 5).

Tab. 5: Überleben im Gruppenvergleich zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

	Patientenkollektiv (n = 719)	Gruppe "trichterförmig" (n = 288)	Gruppe "trompetenförmig" (n = 431)	p-Wert
Mortalität nach 30 Tagen	2,9 %	2,4 %	3,2 %	0,468
Mortalität nach 6 Monaten	6,9 %	5,9 %	7,7 %	0,245
Mortalität nach 1 Jahr	8,7 %	9,3 %	8,4 %	0,890
Mortalität nach 2 Jahren	10,7 %	11,7 %	10,0 %	0,733
Mortalität nach 3 Jahren	10,9 %	12,1 %	10,2 %	0,727

Zu keinem Zeitpunkt der Nachbeobachtung konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Nach 30 Tagen betrug die Mortalität in der Gruppe "trichterförmig" 2,4 % und in der Gruppe "trompetenförmig" 3,2 % ($p = 0,468$). Nach 6 Monaten lag die Mortalität in der Gruppe "trichterförmig" bei 5,9 % und in der Gruppe "trompetenförmig" bei 7,7 % ($p = 0,245$), nach einem Jahr bei 9,3 % in der Gruppe "trichterförmig" und bei 8,4 % in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,890$) und nach zwei Jahren bei 11,7 % in der Gruppe "trichterförmig" und bei 10,0 % in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,733$). Nach drei Jahren betrug die Mortalität 12,1 % in der Gruppe "trichterförmig" und 10,2 % in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,727$) (Abb. 18).

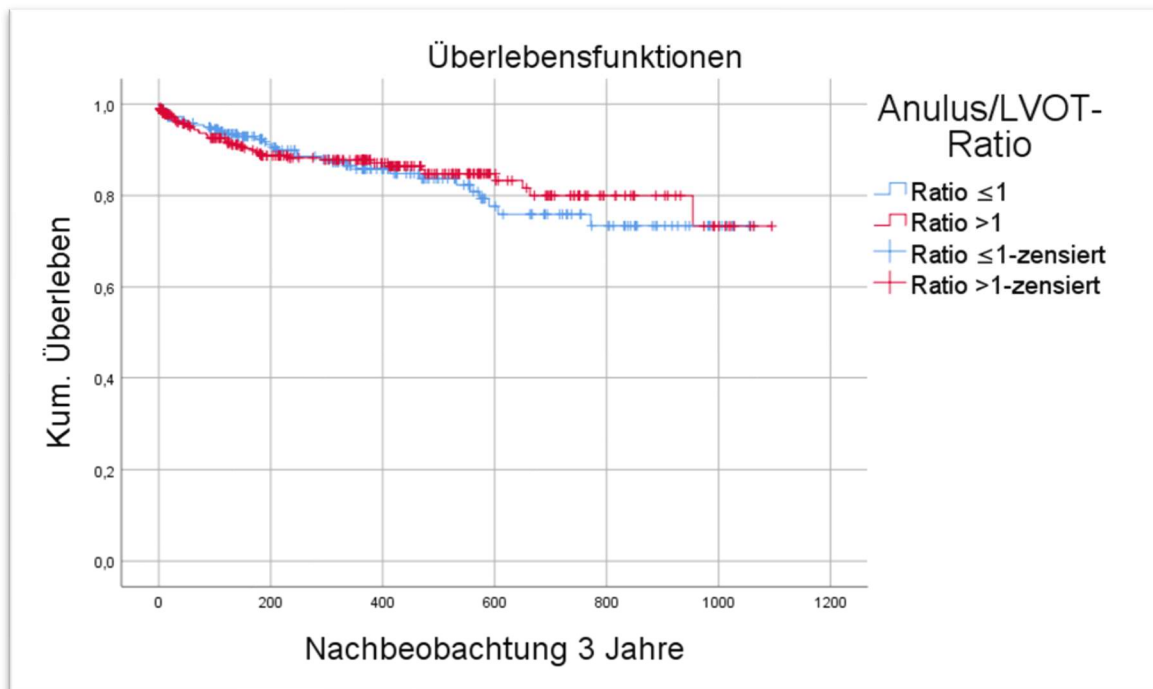


Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach 3 Jahren der Gruppe "trichterförmig" (Ratio ≤ 1) und der Gruppe "trompetenförmig" (Ratio > 1). Kein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von $p = 0,727$ (Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$).

3.2.3 Gruppenvergleich hinsichtlich der linksventrikulären Funktion

Als Maß für die linksventrikuläre Funktion diente die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und das NT-proBNP als Herzinsuffizienzmarker. Die Werte wurden vor Intervention bestimmt, sowie zur Nachbeobachtung nach 6 Monaten, einem Jahr und zwei Jahren.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war vor Intervention und zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung in der Gruppe "trompetenförmig" signifikant besser. Präinterventionell betrug die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der Gruppe "trichterförmig" $51,61 \pm 12,73$ % und in der Gruppe "trompetenförmig" $59,55 \pm 10,03$ % ($p < 0,001$). Nach 6 Monaten betrug die LVEF in der Gruppe "trichterförmig" $53,98 \pm 10,61$ % und in der Gruppe "trompetenförmig" $58,87 \pm 8,77$ % ($p < 0,001$), nach einem Jahr $55,32 \pm 11,06$ % in der Gruppe "trichterförmig" und $58,90 \pm 8,68$ % in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,009$) und nach zwei Jahren $54,11 \pm 13,81$ % in der Gruppe "trichterförmig" und $59,55 \pm 7,05$ % ($p = 0,04$) (Tab 6).

Tab. 6: Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Gruppenvergleich.

	Patientenkollektiv (n = 719)	Gruppe "trichterförmig" (n = 288)	Gruppe "trompetenförmig" (n = 431)	p-Wert
LVEF Baseline [%]	56,37 ± 11,84 (n = 717)	51,61 ± 12,73 (n = 284)	59,55 ± 10,03 (n = 431)	<0,001
LVEF 6 Monate [%]	56,86 ± 9,85 (n = 273)	53,98 ± 10,61 (n = 111)	58,87 ± 8,77 (n = 162)	<0,001
LVEF 12 Monate [%]	57,45 ± 9,85 (n = 210)	55,32 ± 11,06 (n = 84)	58,90 ± 8,68 (n = 126)	0,009
LVEF 24 Monate [%]	57,76 ± 10,02 (n = 64)	54,11 ± 13,81 (n = 21)	59,55 ± 7,05 (n = 43)	0,04

Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der LVEF im Nachbeobachtungszeitraum, so zeigt sich eine signifikante Besserung der linksventrikulären Funktion für die Gruppe "trichterförmig" nach 6 Monaten ($p = 0,004$) und nach einem Jahr ($p = 0,002$), sowie eine Tendenz zur Besserung nach zwei Jahren ($p = 0,05$), wobei nur noch für 21 von 288 Patienten Werte vorlagen. Für die Gruppe "trompetenförmig" lässt sich allerdings keine signifikante Änderung der LVEF im Nachbeobachtungszeitraum feststellen (6 Monate: $p = 0,381$; 1 Jahr: $p = 0,427$; 2 Jahre: $p = 0,795$). Diese war jedoch im Durchschnitt zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich, während die LVEF der Gruppe "trichterförmig" im Durchschnitt vor Intervention und nach 6 Monaten mit unter 55 % eingeschränkt war.

Vergleicht man die Werte des NT-proBNP der beiden Gruppen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur vor der Intervention. Zu den Zeitpunkten der Nachbeobachtung findet sich kein signifikanter Unterschied, allerdings sind die Daten eher lückenhaft. Die Gruppe "trichterförmig" hatte vor Intervention im Durchschnitt ein NT-proBNP von $7206,7 \pm 17353,2$ pg/ml und die Gruppe "trompetenförmig" $3421,1 \pm 6086,5$ pg/ml ($p < 0,001$). Nach sechs Monaten betrug das NT-proBNP in der Gruppe "trichterförmig" $4854,6 \pm 19379,6$ pg/ml und in der Gruppe "trompetenförmig" $1300,3 \pm 1563,7$ pg/ml ($p=0,096$), nach einem Jahr $2058,8 \pm 6957,8$ pg/ml in der Gruppe "trichterförmig" und $1528,8 \pm 3073,4$ pg/ml in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,412$) und nach zwei Jahren $677 \pm 591,9$ pg/ml in der Gruppe "trichterförmig" und $930,4 \pm 607,9$ pg/ml in der Gruppe "trompetenförmig" ($p = 0,46$) (Tab. 7).

Tab. 7: Verlauf NT-proBNP im Gruppenvergleich (Normwert <125 pg/ml)

	Patientenkollektiv (n = 719)	Gruppe "trichterförmig" (n = 288)	Gruppe "trompetenförmig" (n = 431)	p-Wert
NT-proBNP Baseline [pg/ml]	4940,6 ± 12092,4 (n = 718)	7206,7 ± 17353,2 (n = 287)	3421,1 ± 6086,5 (n = 431)	<0,001
NT-proBNP 6 Monate [pg/ml]	2691,1 ± 12239,5 (n = 137)	4854,6 ± 19379,6 (n = 53)	1300,3 ± 1563,7 (n = 84)	0,096
NT-proBNP 12 Monate [pg/ml]	2058,8 ± 6957,8 (n = 110)	2836,1 ± 10297,3 (n = 44)	1528,8 ± 3073,4 (n = 66)	0,412
NT-proBNP 24 Monate [pg/ml]	845,9 ± 594,1 (n = 15)	677 ± 591,9 (n = 5)	930,4 ± 607,9 (n = 10)	0,460

In Bezug auf eine Änderung der Werte im Nachbeobachtungszeitraum im Vergleich zu vor der Intervention zeigt die Gruppe "trichterförmig" eine signifikante Besserung nach 6 Monaten ($p = 0,003$), einem Jahr ($p = 0,005$) und zwei Jahren ($p = 0,043$), die Gruppe "trompetenförmig" hingegen nur nach 6 Monaten ($p < 0,001$) und einem Jahr ($p = 0,003$), nach zwei Jahren jedoch nicht ($p = 0,093$).

3.2.4 Gruppenvergleich hinsichtlich atrioventrikulärer Reizleitungsstörungen

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der postinterventionellen Schrittmacherabhängigkeit und des Auftretens von Blockbildern, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,437$).

Vor der Intervention hatten in der Gruppe "trichterförmig" bereits 10,8 % ($n = 31$) einen Herzschrittmacher und in der Gruppe "trompetenförmig" 13,9 % ($n = 60$). In der Gruppe "trichterförmig" wiesen 2,8 % ($n = 8$) präinterventionell einen Rechtsschenkelblock und 9,0 % ($n = 26$) einen Linksschenkelblock auf, in der Gruppe "trompetenförmig" waren es 3,5 % ($n = 15$) mit Rechtsschenkelblock und 7,0 % ($n = 30$) mit Linksschenkelblock. Nach der Intervention wurden 12,2 % ($n = 35$) der Patienten in der Gruppe "trichterförmig" schrittmacherabhängig und 17,0 % ($n = 49$) wiesen einen neuauftretenden Linksschenkelblock auf, in der Gruppe "trompetenförmig" wurden 16,5 % ($n = 71$) schrittmacherabhängig und 15,1 % ($n = 65$) wiesen einen Linksschenkelblock auf. In beiden Gruppen wiesen 3,5 % ($n = 10$ und $n = 15$) einen linksanterioren Hemiblock auf. In der Gruppe "trichterförmig" blieben 44,8 % ($n = 129$)

ohne Schrittmacher oder Blockbild und in der Gruppe "trompetenförmig" 40,6 % (n = 175) (Abb. 19).

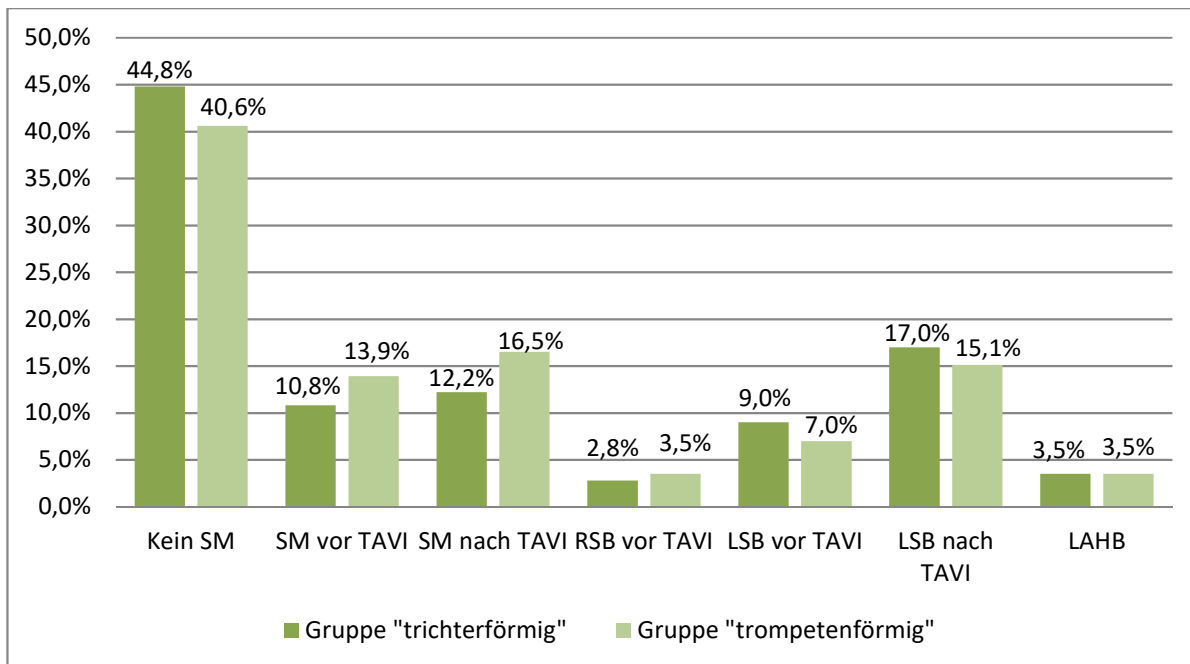


Abb. 19: Schrittmacherabhängigkeit und Reizleitungsstörungen im Gruppenvergleich.

Teilt man das Patientenkollektiv nach Art der Prothese ein, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den ballonexpandierbaren und selbstexpandierbaren Prothesen in Bezug auf die Schrittmacherabhängigkeit ($p = 0,014$). In der Gruppe "trichterförmig" wurden 46,5 % ($n = 132$) mit einer ballonexpandierbaren und 53,5 % ($n = 152$) mit einer selbstexpandierbaren Prothese behandelt, in der Gruppe "trompetenförmig" waren es 43,0 % ($n = 185$) mit einer ballonexpandierbaren und 57,0 % ($n = 245$) mit einer selbstexpandierbaren Klappe, somit war die Verteilung innerhalb der Gruppen ähnlich ($p = 0,490$). In der Gruppe "trompetenförmig" bekamen 10,3 % ($n = 19$) der Patienten mit ballonexpandierbarer Prothese postinterventionell einen Schrittmacher und 11,4 % ($n = 21$) einen Linksschenkelblock, während 21,2 % ($n = 52$) der Patienten mit selbstexpandierbarer Prothese einen Schrittmacher und 18 % ($n = 44$) einen Linksschenkelblock bekamen ($p = 0,007$), was in etwa der Grundgesamtheit entspricht. In der Gruppe "trichterförmig" wurden 10,7 % ($n = 14$) der Patienten mit ballonexpandierbarer Prothese schrittmacherpflichtig, 14,5 % ($n = 19$) wiesen einen Linksschenkelblock auf, 13,5 % ($n = 21$) der Patienten mit

selbstexpandierbarer Prothese wurden nach Intervention schrittmacherpflichtig und 18,7 % (n = 27) bekamen einen Linksschenkelblock (p = 0,221). Somit besteht in der Gruppe "trichterförmig" kein Unterschied mehr zwischen den Prothesentypen hinsichtlich der permanenten Schrittmacherpflicht und Blockbilder (Abb. 20).

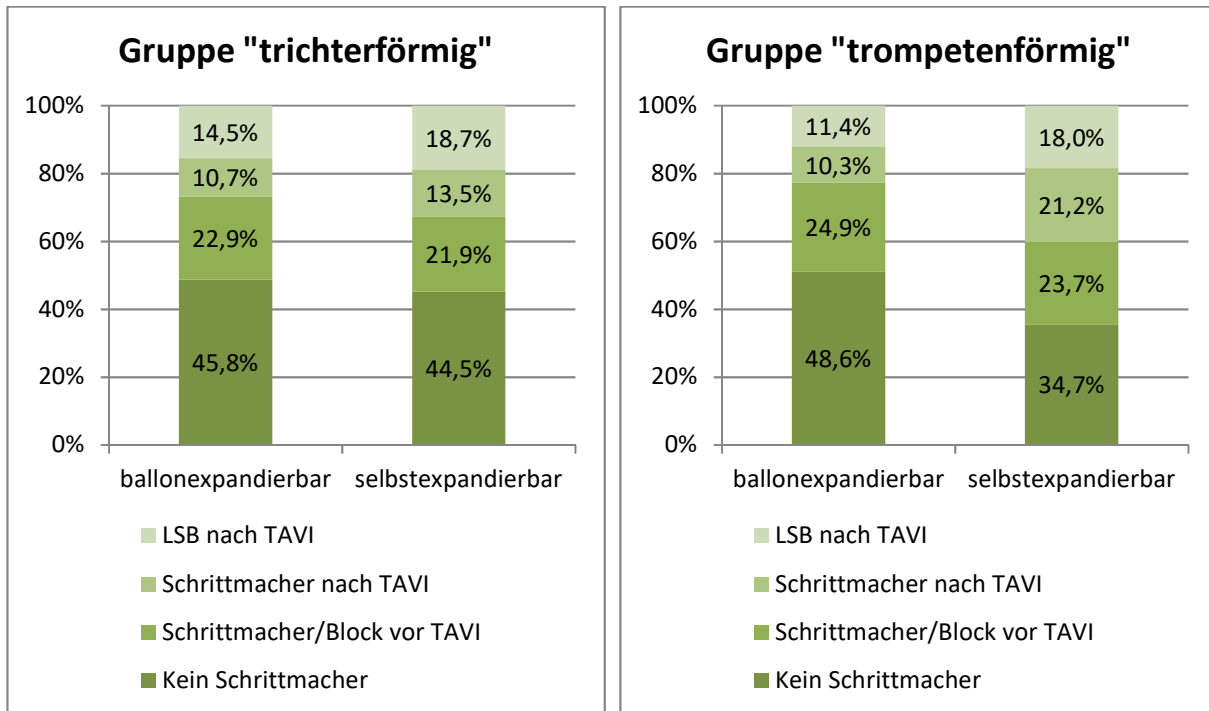


Abb. 20: Verteilung der Schrittmacherpflicht/Blockbilder nach Art der Klappenprothese in den Gruppen "trichterförmig" (p = 0,221) und "trompetenförmig" (p = 0,007).

Betrachtet man die Schrittmacherraten aufgeschlüsselt nach dem implantierten Prothesentyp in den beiden Gruppen, so erhält man beispielsweise für die Edwards SAPIEN 3 in der Gruppe "trichterförmig" (129 Implantationen) eine Schrittmacherrate von 10,9 % und in der Gruppe "trompetenförmig" (183 Implantationen) von 10,4 %. Für die Medtronic Evolut R betrug die Schrittmacherpflichtigkeit in der Gruppe "trichterförmig" (102 Implantationen) 10,6 % und in der Gruppe "trompetenförmig" (143 Implantationen) 18,9 %. Eine Aufteilung der postinterventionellen Reizleitungsstörungen nach Prothesentyp im Gruppenvergleich ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8: Postinterventionelle Reizleitungsstörungen nach Prothesentyp im Gruppenvergleich.

Prothesentyp	Gruppe "trichterförmig" (p = 0,086)		Gruppe "trompetenförmig" (p = 0,421)	
	SM nach TAVI	LSB nach TAVI	SM nach TAVI	LSB nach TAVI
Edwards	10,9 %	14,7 %	10,4 %	11,5 %
SAPIEN 3	(n = 14)	(n = 19)	(n = 19)	(n = 21)
Medtronic	10,6 %	17,3 %	18,9 %	16,8 %
Evolut R	(n = 11)	(n = 17)	(n = 27)	(n = 24)
Boston Lotus	6 %	6 %	34 %	20 %
	(n = 25)	(n = 25)	(n = 17)	(n = 10)
Medtronic	23,5 %	29,4 %	10,3 %	17,9 %
Evolut R Pro	(n = 4)	(n = 5)	(n = 4)	(n = 7)
Symetis	0	0	30 %	30 %
Acurate			(n = 3)	(n = 3)
Boston Lotus	0	0	33,3 %	0
Edge			(n = 1)	
Direct Flow	0	0	0	0
Medical				
Medtronic	0	0	-	-
CoreValve				

3.3 Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose mittels CT-Hybrid-Gleichung

Der Schweregrad der Aortenstenose wird standardmäßig im TTE bestimmt und anhand der Klappenöffnungsfläche eingeteilt. Diese wird zur besseren Vergleichbarkeit auf die Körperoberfläche indexiert. Grenzwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt. In dieser Studie wurde die Klappenöffnungsfläche alternativ mit Hilfe der Computertomographie und der CT-Hybrid-Gleichung bestimmt. Im Durchschnitt betrug die indexierte Klappenöffnungsfläche im Patientenkollektiv nach der klassischen Kontinuitätsgleichung $0,36 \pm 0,15 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und nach CT-Hybrid-Gleichung $0,57 \pm 0,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, was einem signifikanten Unterschied entspricht ($p < 0,001$). Die Verteilung der Schweregrade der Aortenstenose nach den beiden Bestimmungsmethoden ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Verteilung der Schweregrade der Aortenstenose nach AVAi nach klassischer Kontinuitätsgleichung und CT-Hybrid-Gleichung im Vergleich.

	Klassische Kontinuitätsgleichung im TTE (n = 533)	CT-Hybrid-Gleichung (n = 550)
Leichtgradige AS	0,9 %	9,6 %
Moderate AS	5,1 %	26,2 %
Hochgradige AS	94 %	64,2 %

Vergleicht man den Schweregrad nach klassischer Kontinuitätsgleichung mit dem nach CT-Hybrid-Gleichung kann man eine Reklassifizierung vornehmen. In dieser Studie wurden 33,2 % (n = 177) der Patienten reklassifiziert, genauer 23,5 % (n = 125) von hochgradig zu mittelgradig, 6,4 % (n = 34) von hochgradig zu leichtgradig, 2,3 % (n = 12) von mittelgradig zu leichtgradig, 0,4 % (n = 2) von leichtgradig zu mittelgradig und 0,8 % (n = 4) von mittelgradig zu hochgradig (Abb. 21).

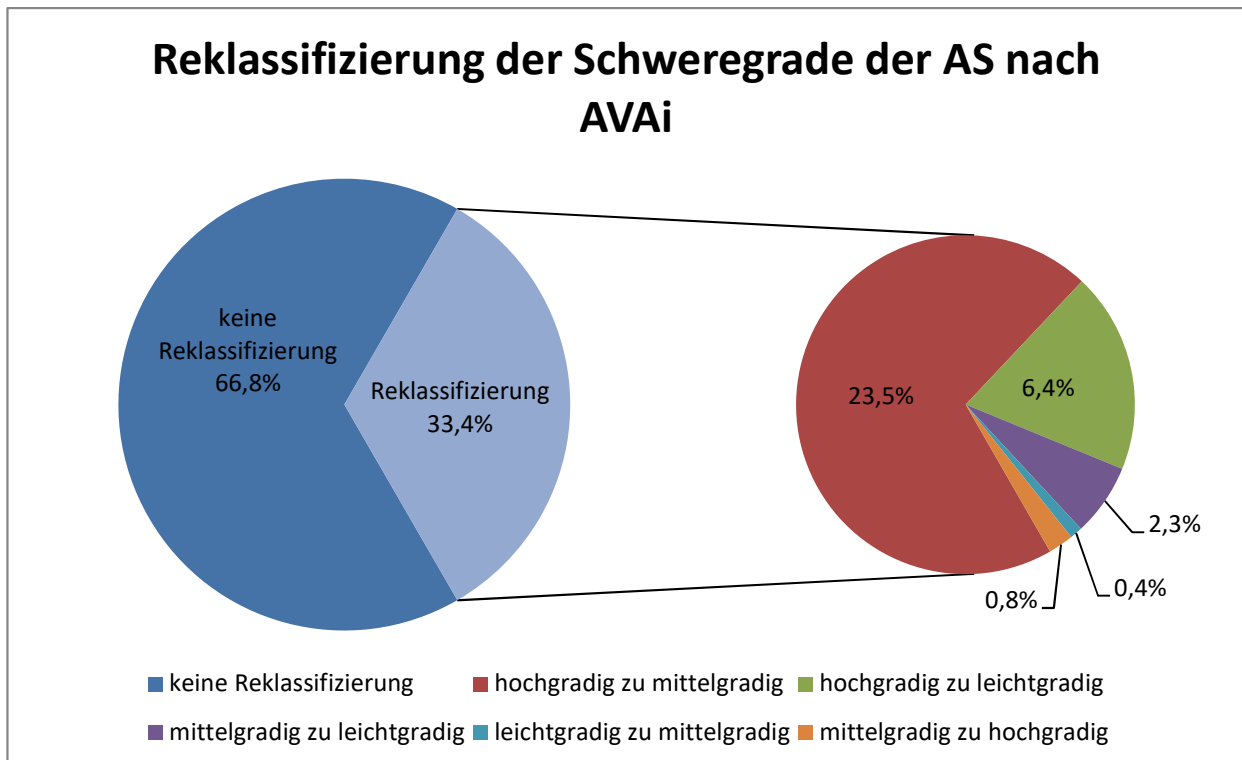


Abb. 21: Reklassifizierung der Schweregrade der Aortenstenose nach AVAi im Patientenkollektiv durch die CT-Hybrid-Gleichung.

Vergleicht man die Gruppe der Patienten, die reklassifiziert wurden, mit der Gruppe der Patienten, die den Schweregrad der Aortenstenose beibehielten, so zeigt sich ein Überlebensvorteil der nicht reklassifizierten Gruppe im Beobachtungszeitraum ($p = 0,03$) (Abb. 22). Dieser betrug zwischen 0 und 1111 Tagen beziehungsweise im Durchschnitt $284,95 \pm 286,01$ Tage.

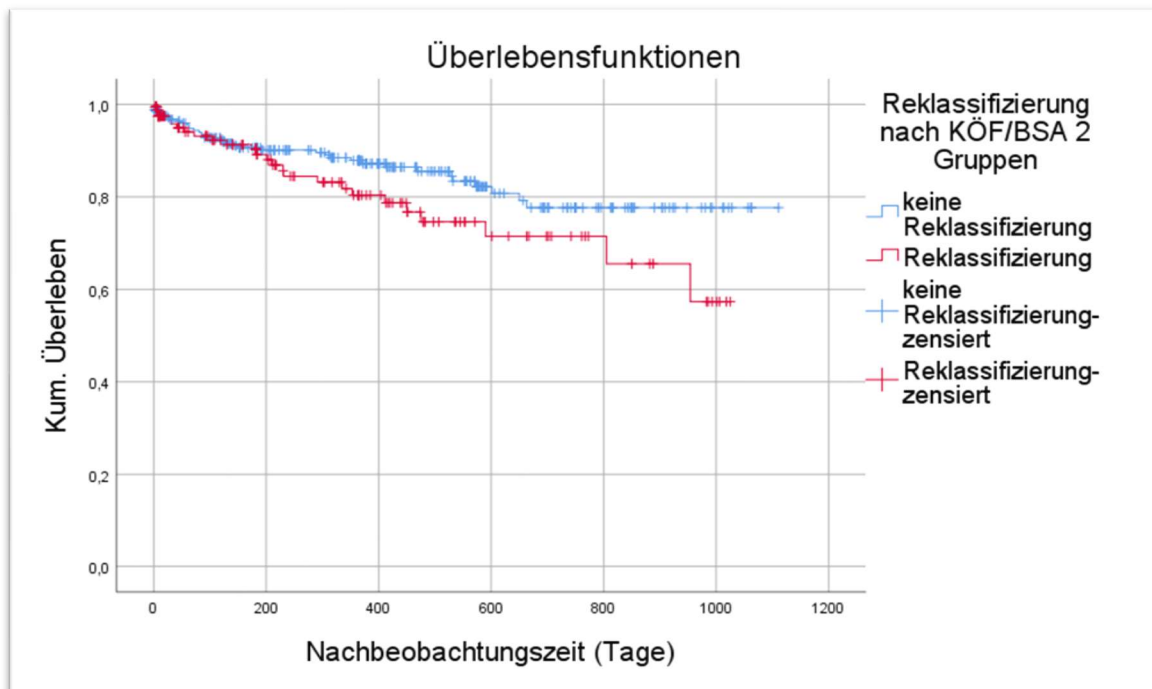


Abb. 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum der Gruppe ohne Reklassifizierung des Schweregrades der AS und der Gruppe mit Reklassifizierung. Signifikanter Überlebensvorteil der Patienten ohne Reklassifizierung bei einem p-Wert von $p = 0,03$ (Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$).

Die CT-Hybrid-Gleichung verwendet die im CT gemessene LVOT-Area. Die Gruppe der Patienten mit einer Reklassifizierung wiesen im Durchschnitt eine signifikant höhere LVOT-Area von $521,22 \pm 138,56 \text{ mm}^2$ im Vergleich zu den Patienten ohne Reklassifizierung mit $419,53 \pm 108,58 \text{ mm}^2$ auf ($p < 0,001$).

Auch Männer haben im Durchschnitt eine höhere LVOT-Area von $530,36 \pm 131,98 \text{ mm}^2$ als Frauen mit $401,24 \pm 101,63 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$) und werden mit 42,2 % ($n = 109$) auch signifikant häufiger reklassifiziert als Frauen mit 24,7 % ($n = 68$) ($p < 0,001$).

Auch hinsichtlich des mittleren Gradienten und der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe im Echo unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p < 0,001$). Die Patienten mit Reklassifizierung wiesen im Mittel einen signifikant niedrigeren Gradienten (P_{mean}) von $31,86 \pm 11,80 \text{ mmHg}$ und eine niedrigere Flussgeschwindigkeit (V_{max}) von $372,08 \pm 64,7 \text{ cm/s}$ auf. Die nicht reklassifizierten Patienten wiesen einen P_{mean} von $42,55 \pm 14,9 \text{ mmHg}$ und eine V_{max} von $429,7 \pm 68,2 \text{ cm/s}$ auf.

Betrachtet man die Reklassifizierung im Zusammenhang mit der Anulus/LVOT-Ratio, so wurden in der Gruppe "trichterförmig" mit 50,6 % (n = 88) signifikant mehr Patienten reklassifiziert als in der Gruppe "trompetenförmig" mit 24,9 % (n = 89) ($p < 0,001$).

4. Diskussion

4.1 Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die Herzfunktion

Eine Hypothese unserer Studie ist, dass das Verhältnis von Anulus zu LVOT als ein Indikator für die Herzfunktion dienen kann. Die Flächen des Anulus und LVOT hängen im Wesentlichen von der Größe des Patienten ab, die Größe des LVOT zusätzlich von der Muskelmasse des linken Ventrikels. Liegt nun eine Linksherzhypertrophie vor, wie sie im Krankheitsverlauf der Aortenstenose aufgrund des Auswurfhindernisses durch die stenosierte Klappe entsteht, so engt das hypertrophierte Myokard den LVOT ein und das Verhältnis von Anulus zu LVOT steigt. Die Linksherzhypertrophie entspricht dabei eher einem früheren Stadium und geht meist mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion einher (Christen et al., 2006). Im Verlauf der Erkrankung reicht dieser Kompensationsmechanismus irgendwann nicht mehr aus und die Ejektionsfraktion sinkt. Es kommt zu einer Myokardfibrose und zur Apoptose von Myozyten, was auf Dauer zu einer Dilatation des Ventrikels führt (Chin et al., 2017). Damit wird die Fläche des LVOT wieder größer und das Verhältnis von Anulus zu LVOT sinkt.

Die Pathophysiologie spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Die Gruppe "trichterförmig" mit einer Anulus/LVOT-Ratio von ≤ 1 entspricht dabei den Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Aortenstenose mit einer präinterventionell im Durchschnitt bereits eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion von $51,61 \pm 12,72$ % und die Gruppe "trompetenförmig" einem früheren Stadium mit noch erhaltener LVEF von $59,55 \pm 10,03$ % ($p < 0,001$). Auch das präinterventionell bestimmte NT-proBNP als Marker für eine Herzinsuffizienz stützt diese Hypothese mit signifikant höheren Werten in der Gruppe "trichterförmig" ($p < 0,001$).

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit untersuchten wir beide Gruppen auf eine Verbesserung ihrer Herzfunktion im Sinne eines Anstiegs der LVEF und eines Absinkens des NT-proBNP. Dabei profitierte die Gruppe "trichterförmig" deutlich von der Intervention und zeigte eine signifikante Besserung der zuvor eingeschränkten LVEF nach 6 Monaten ($p = 0,004$), einem Jahr ($p = 0,002$) und zwei Jahren ($p = 0,05$). Die Gruppe "trompetenförmig" hingegen zeigte keine signifikante Änderung der zuvor schon guten LVEF im Follow-Up, welche sich ohne die Intervention vermutlich sukzessive

verschlechtert hätte (Christen et al., 2006). Beide Gruppen wiesen nach 6 Monaten und einem Jahr signifikant bessere Werte des NT-proBNP auf, was aufgrund der verminderten Belastung durch Entfernen des Auswurfhindernisses durch die stenosierte Klappe zu erwarten war (Tab. 6 und 7).

Auch andere Studien zeigten eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Aortenklappenersatz. Allerdings wurde nie eine Einteilung nach LVOT-Geometrie vorgenommen. Leon et al. zeigten für die PARTNER II Studie einen Anstieg der LVEF von 53.9 ± 13.1 % auf 57.9 ± 10.1 % nach 30 Tagen und 57.2 ± 10.6 % nach einem Jahr (Leon et al., 2016). Auch Hamdy et al. wiesen einen Anstieg der LVEF von 55.08 ± 9.71 % auf 58.88 ± 8.79 % nach TAVI auf (Hamdy et al., 2017). Ähnlich zu unseren Ergebnissen zeigte sich bei Grotzmann et al. eine deutliche Verbesserung der LVEF für die Gruppen mit zuvor eingeschränkter linksventrikulärer Funktion von 42 ± 8 % auf 51 ± 11 % nach einem Jahr, während die Gruppen mit zuvor erhaltener linksventrikulärer Funktion keine deutliche Verbesserung der LVEF zeigten (Grotzmann et al., 2012).

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die linksventrikuläre Funktion dienen kann und man trotz verminderter Muskelmasse bei eingeschränkter LV-Funktion bei Patienten mit einer Anulus/LVOT-Ratio von ≤ 1 mit einer Verbesserung der LVEF nach dem Klappenersatz rechnen kann.

4.2 Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für das Überleben

Als primären Endpunkt wählten wir die Mortalität nach 3 Jahren. Sie betrug im Gesamtkollektiv 10,9 %. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde die Mortalität auch zu den Zeitpunkten des Follow-Up bestimmt. Nach 30 Tagen betrug die Mortalität im Patientenkollektiv 2,9 %, nach einem Jahr 8,7 % und nach zwei Jahren 10,7 %. Im deutschen TAVI-Register wurden 2009 deutlich höhere Mortalitätsraten von 12,4 % nach 30 Tagen und 19,9 % nach einem Jahr verzeichnet (Kuck et al., 2015). Auch das UK TAVI registry wies ähnlich hohe Mortalitätsraten im gleichen Zeitraum auf. Nach 30 Tagen waren es 7,2 %, nach einem Jahr 18,5 % und nach zwei Jahren 22,5 % (Moat et al., 2011). Allerdings konnte in der Zwischenzeit durch Weiterentwicklung der Prothesen und mehr Routine in der Durchführung der Intervention eine Reduktion der

Mortalität erreicht werden (O'Sullivan und Wenaweser, 2017). Die PARTNER II Studie konnte von Dezember 2011 bis November 2013 wesentlich niedrigere Mortalitätsraten in der TAVI-Gruppe mit Patienten mit intermediärem Operationsrisiko nachweisen, welche vergleichbar zu unseren Ergebnissen sind. Nach 30 Tagen betrug die Mortalität 3,9 %, nach einem Jahr 12,3 % und nach zwei Jahren 16,7 % (Leon et al., 2016).

Es wurden bereits unterschiedliche Einflussfaktoren auf die Mortalität identifiziert. Moat et al. wiesen den negativen Effekt einer eingeschränkten Nierenfunktion, des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit, einer eingeschränkten LVEF, einer Aorteninsuffizienz und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung nach (Moat et al., 2011). Weitere Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität in Zusammenhang stehen, sind eine eingeschränkte Mobilität und Sauerstoffabhängigkeit, sowie eine zerebrale und periphere arterielle Verschlusskrankheit (Baumgartner et al., 2017a).

Eine hochgradige Aortenstenose mit eingeschränkter LVEF oder einem niedrigen Gradienten über der Klappe sind mit einem deutlich schlechteren Ergebnis verglichen mit einer erhaltenen LVEF oder einem hohen Gradienten verbunden. Gotzmann et al. berichteten, dass Patienten mit reduzierter LVEF und egal welchem Gradienten eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität von 32 % im Vergleich zu 15 % bei den Patienten mit einer erhaltenen LVEF hatten (Gotzmann et al., 2012). Wir konnten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen der Gruppe "trichterförmig" mit schlechterer Ventrikelfunktion und der Gruppe "trompetenförmig" mit besserer Ventrikelfunktion nachweisen. Auch aufgeteilt in eine Gruppe mit erhaltener LVEF und einer Gruppe mit eingeschränkter LVEF konnte kein Unterschied bezüglich der Mortalität unseres Patientenkollektivs nach 30 Tagen ($p = 0,524$), nach einem Jahr ($p = 0,686$), nach zwei Jahren ($p = 0,533$) und nach drei Jahren ($p = 0,483$) festgestellt werden.

Die Gruppe "trichterförmig" wies im Vergleich zur Gruppe "trompetenförmig" nicht nur eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Funktion auf, sondern auch einen signifikant höheren EuroSCORE II und eine schlechtere Nierenfunktion. Beides sind Faktoren, die die Mortalität beeinflussen und trotzdem ließ sich kein Mortalitätsunterschied der beiden Gruppen feststellen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Anulus/LVOT-Ratio keinen direkten Einfluss auf die Mortalität nach TAVI hat, obwohl die Gruppen signifikante Unterschiede im Hinblick auf mortalitätsbeeinflussende Faktoren aufweisen.

4.3 Die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die Schrittmacherabhängigkeit

Schäden des Reizleitungssystems und die damit verbundene permanente Schrittmacherabhängigkeit zählen zu den häufigsten Komplikationen nach interventionellem Aortenklappenersatz. Dabei tritt am häufigsten ein permanenter kompletter Linksschenkelblock auf, aber auch ein kompletter Rechtsschenkelblock, ein AV-Block zweiten oder dritten Grades, ein linksanteriorer Hemiblock oder ein linksposteriorer Hemiblock wurden beobachtet (Kammler et al., 2016; Nishiyama et al., 2017; Zaman et al., 2017). Der Grund für das Auftreten von Rhythmusstörungen nach TAVI liegt in der engen anatomischen Beziehung des Reizleitungssystems zur Landungszone der Klappen-Prothesen. Der AV-Knoten liegt nahe der subaortalen Region und des membranösen Septums des LVOT. Von dort laufen die Fasern im His-Bündel durch das membranöse Septum und dann im linken Tawara-Schenkel oberflächlich zwischen der hinteren (NCC) und der rechten Semilunarklappe (RCC) (Piazza et al., 2008).

Die Rate an Reizleitungsstörungen und permanenter Schrittmacherabhängigkeit wurde bereits in vielen Studien beschrieben. Siontis et al. führten eine Meta-Analyse von 41 Studien mit insgesamt 11.210 Patienten durch und berichteten über eine Rate an Schrittmacherimplantationen von insgesamt 17 %. Génèreux et al. werteten im Jahre 2011 16 Studien mit 3519 Patienten aus und erhielten Implantationsraten zwischen 3,4 % und 50 % mit einer hinsichtlich des Prothesentyps gepoolten Rate von 13,9 %. Analysen von Kuck et al. ergaben für das Deutsche Aortenklappenregister (GARY) 2015 eine Schrittmacherimplantationsrate von 23,7 % und für das Qualitäts-Register des AQUA-Instituts 2013 eine Rate von 13,7 %. In unserem Patientenkollektiv erhielten insgesamt 14,7 % der Patienten einen permanenten Schrittmacher. Damit liegt die Rate im Bereich der allgemein festgestellten Raten.

Bei den Reizleitungsstörungen gibt es große Unterschiede zwischen den Prothesenarten. Häufig werden die Raten getrennt nach den Modellen angegeben. Die

selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve und Medtronic Evolut R und Evolut R Pro weisen etwa um den Faktor 2,5 erhöhte Schrittmacherimplantationsraten auf als die ballonexpandierbaren Edwards SAPIEN Modelle (Siontis et al., 2014). Als Grund für die höheren Raten an Reizleitungsstörungen wird eine größere und länger andauernde radiale Krafteinwirkung und damit auch Kompression von Strukturen, wie dem His-Bündel oder dem linken Tawara-Schenkel, durch den selbstexpandierenden Nitinol-Stent und eine tiefere Implantation in den LVOT angenommen (Généreux et al., 2012; Jayasuriya et al., 2011; Kammler et al., 2016; Muñoz-García et al., 2010).

Siontis et al. gaben für die Meta-Analyse von 41 Studien mit 11.210 Patienten eine Rate von 28 % für das Medtronic CoreValve System und 6 % für die Edwards Lifescience Devices an. Généreux et al. verzeichneten in ihrer Meta-Analyse von 16 Studien mit 3519 Patienten Raten von 20 - 30 % für die Medtronic CoreValve- Prothese und 3 - 5 % für die Edwards SAPIEN- Prothese. Moat et al. beobachteten in ihrer Studie mit 870 Patienten eine signifikant höhere Rate an Schrittmacherimplantationen bei Patienten mit der CoreValve- Prothese von 24,4 % im Vergleich zur SAPIEN- Prothese mit 7,4 %. Zamann et al. zeigten in einer Studie mit 104 Patienten von 2012 bis 2015 für die selbstexpandierende Boston Lotus- Prothese eine Schrittmacherrate von 28 %.

In unserem Patientenkollektiv erhielten 10,4 % der Patienten mit ballonexpandierbaren Prothesen (Edwards SAPIEN 3 (n = 314) und Direct Flow Medical (n = 4)) einen Herzschrittmacher und 12,7 % der Patienten wiesen einen postinterventionellen Linksschenkelblock auf, während in der Gruppe mit selbstexpandierbaren Prothesen (Medtronic CoreValve (n = 1), Medtronic Evolut R (n = 249), Medtronic Evolut R Pro (n = 56), Boston Lotus (n = 74), Boston Lotus Edge (n = 8), Symetis Acurate (n = 14)) 18,3 % der Patienten einen Herzschrittmacher erhielten und 18,3 % einen Linksschenkelblock entwickelten (p = 0,001).

Damit ergibt sich im Vergleich zu den meisten Studien eine ungewöhnlich hohe Rate an Schrittmacherimplantationen bei den ballonexpandierbaren Prothesen und eine relativ niedrige Rate bei den selbstexpandierbaren Prothesen.

Betrachtet man jedoch Studien, in denen ebenfalls die Edwards SAPIEN 3 verwendet wurde, so ergeben sich auch dort höhere Schrittmacherraten vergleichbar mit der

unseren. Kodali et al. verzeichneten bei ihren Hochrisikopatienten Raten von 13,3 % und bei den Patienten mit mittlerem Risiko 10,1 % Schrittmacherabhängigkeit (Kodali et al., 2016). Für das französische Nationalregister wurden die Schrittmacherraten der selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Prothesen der dritten Generation nach 30 Tagen verglichen. Für die Edwards SAPIEN 3 wurden 20,5 % mit permanenter Schrittmacherpflicht und für die Medtronic CoreValve Evolut R 25,9 % angegeben (Deharo et al., 2020). Husser et al. verglichen die Edwards SAPIEN 3 der dritten Generation mit der Edwards SAPIEN XT der zweiten Generation und erhielten zwar ähnliche Schrittmacherraten (12,5 % vs. 12,6 %), wiesen aber tendenziell mehr Leitungsstörungen bei der SAPIEN 3 nach. Ein neuer Linksschenkelblock trat bei 28 % der Patienten mit SAPIEN 3 und bei 17 % der Patienten mit SAPIEN XT auf (Husser et al., 2016). Deharo et al. machen für die etwas höheren Schrittmacherraten der neueren SAPIEN 3-Prothese den äußeren Polyethylenterephthalat-Mantel verantwortlich, der paravalvuläre Leckagen minimieren soll (Deharo et al., 2020).

Es wurden bereits in verschiedenen Studien Prädiktoren für Reizleitungsstörungen, beziehungsweise postinterventionelle Schrittmacherpflicht, identifiziert. Häufig wurde die Implantationstiefe, ausgehend vom hinteren Klappensegel (NCC) gemessen, als Prädiktor angegeben (Kammler et al., 2016; Mangieri et al., 2018; Muñoz-García et al., 2010; Zaman et al., 2017). Kammler et al. geben einen Cut-Off-Wert von 6 mm an, ab dem das Risiko für einen Schrittmacher steigt. Pollari et al. gaben zusätzlich Verkalkungen unterhalb des NCC vor allem in Kombination mit Oversizing der Prothese als Prädiktor an. Ebenfalls häufig wurden präinterventionelle EKG-Veränderungen, wie ein Rechtsschenkelblock, der bei einer zusätzlichen Verletzung des linken Tawara-Schenkels automatisch zum vollständigen AV-Block und zur Schrittmacherpflicht führt (Muñoz-García et al., 2010; Pollari et al., 2019; Siontis et al., 2014; Zaman et al., 2017), wie ein AV-Block ersten Grades (Siontis et al., 2014) oder ein verbreiteter QRS-Komplex (Mangieri et al., 2018) und ein linksanteriorer Hemiblock (Siontis et al., 2014) als Prädiktor angegeben. Auch das männliche Geschlecht (Siontis et al., 2014) und eine vorangegangene Koronarintervention als Zeichen für einen vorbestehenden ischämischen Schaden (Pollari et al., 2019) wurden als Prädiktoren für postinterventionelle Reizleitungsstörungen identifiziert. Dabei wird vermutet, dass durch den lokalen Druck der Prothese eine Ischämie und Entzündungsreaktion im Gewebe

entsteht, die potenziell reversibel ist, was die Rückbildung mancher Leitungsstörungen nach einiger Zeit erklärt. Das durch den vorbestehenden ischämischen Schaden beeinträchtigte Leitungssystem könnte dabei anfälliger für dauerhafte Schäden sein (Kammler et al., 2016; Mangieri et al., 2018).

Nishiyama et al. konnten in ihrer Studie mit den ballonexpandierbaren Prothesen Edwards Sapien XT das Verhältnis der Flächen von implantierter Klappe und LVOT zueinander als Prädiktor für einen postinterventionellen Schrittmacher oder Linksschenkelblock identifizieren. Die Fläche der implantierten Klappe ist dabei vergleichbar mit der von uns verwendeten Fläche des Anulus, da anhand dieser Maße die Größe der Prothese gewählt wird. Die Gruppe berichtet, dass Patienten mit einer Leitungsstörung nach Intervention initial häufiger an einer Hypertonie und einer eingeschränkten Nierenfunktion litten, was zu der sigmoiden Form des Septums und somit zur Einengung des LVOT führen könnte. Allerdings gaben sie zu bedenken, dass ihr Patientenkollektiv aus vielen Frauen bestand, und die Anatomie der Menschen in Japan häufig generell zierlicher als die der Europäer ist. Das Patientenkollektiv von Nishiyama et al. wies eine BSA von $1.4 \pm 0.2 \text{ m}^2$, während unser Patientenkollektiv eine BSA von $1,88 \pm 0,23 \text{ m}^2$ aufwies (Nishiyama et al., 2017).

Diese Ergebnisse konnten wir in der Form nicht bestätigen. Wir konnten sowohl für die ballonexpandierbaren als auch die selbstexpandierbaren Prothesen keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Schrittmacherpflicht hinsichtlich der Anulus/LVOT-Ratio nachweisen ($p = 0,247$ und $p = 0,234$). Das könnte daran liegen, dass die beiden Patientenkollektive recht unterschiedlich waren.

Wir haben dennoch einen Einfluss der Anulus/LVOT-Ratio auf die Ausbildung von Reizleitungsstörungen nachgewiesen. Aufgeteilt in die Gruppen "trichterförmig" und "trompetenförmig", haben wir die ballonexpandierbaren und die selbstexpandierbaren Prothesen hinsichtlich der Schrittmacherpflicht und des Auftretens eines Linksschenkelblockes verglichen. Wir konnten zeigen, dass in der Gruppe "trichterförmig" kein signifikanter Unterschied zwischen den selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Prothesen in der Rate der Schrittmacherimplantationen (13,5 % vs. 10,7 %; $p = 0,221$) und Blockbilder (18,7 % vs. 14,5 %; $p = 0,221$) mehr bestand, während in der Gruppe "trompetenförmig" weiterhin eine deutlich höhere Rate bei den

selbstexpandierbaren im Vergleich zu den ballonexpandierbaren Prothesen nachweisbar war (Schrittmacher 21,2 % vs. 10,3 % und Linksschenkelblock 18 % vs. 11,4 %; $p = 0,007$) (Abb. 20).

Wir konnten also zeigen, dass Patienten der Gruppe "trichterförmig" mit einer Anulus/LVOT-Ratio ≤ 1 , beziehungsweise einem muskelärmeren Ventrikel, kein erhöhtes Risiko für Leitungsstörungen haben, wenn sie mit einer selbstexpandierbaren Prothese statt einer ballonexpandierbaren Prothese behandelt werden.

4.4 Reklassifizierung der Aortenstenose mittels CT-Hybrid-Gleichung

In vielen aktuellen Studien wurde die Reklassifizierung der Aortenstenose mittels computertomographisch vermessener LVOT-Fläche untersucht. Dabei wird zum größten Teil eine modifizierte Kontinuitätsgleichung verwendet und die Klappenöffnungsfläche nach Integration der LVOT-Fläche aus dem CT und der LVOT-Fläche, berechnet aus dem Durchmesser im TTE, verglichen. Teilweise wurde die Klappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche indexiert. Die modifizierte Kontinuitätsgleichung, bei uns CT-Hybrid-Gleichung genannt, lautet wie folgt:

$$AVA_i = \frac{LVOT \text{ Area } [cm^2] \times V_{LVOT} [m/s]}{V_{max} [m/s] \times BSA [m^2]}$$

Die Klappenöffnungsfläche (AVA) war im CT immer deutlich größer als im Echo (Burgstahler et al., 2006; Ng et al., 2010). Halpern et al. erhielten im CT eine AVA von $3,1 \pm 1,4 \text{ cm}^2$ und im TTE eine AVA von $2,5 \pm 1,3 \text{ cm}^2$ (Halpern et al., 2009). Gaspar et al. gaben eine Unterschätzung der Klappenöffnungsfläche im TTE von 17 % an (Gaspar et al., 2012). Weber et al. erhielten eine AVAi von $0,52 \pm 0,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ im CT und von $0,35 \pm 0,11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ im TTE (Weber et al., 2020). Wir erhielten eine AVAi von $0,57 \pm 0,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ im CT und von $0,36 \pm 0,15 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ im TTE.

Diese deutlich unterschiedlichen Werte führten in verschiedenen Studien zur Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose. Bei Moderato et al. wurden 18 von 43 Patienten (41,9 %) mit hochgradiger Aortenstenose als mittelgradig reklassifiziert (Moderato et al., 2016). Bei Teixeira et al. wurden 24 % der 60 Patienten mit hochgradiger Aortenstenose reklassifiziert (Teixeira et al., 2017). Stoklosa et al. kamen

auf eine Reklassifizierungsrate von 16 % bei 54 Patienten mit hochgradiger Aortenstenose (Stoklosa et al., 2018) und bei Weber et al. wurden insgesamt 30 % der 422 Patienten als mittelgradig reklassifiziert, wobei davon die meisten in der Gruppe der Patienten mit normal flow-low gradient Aortenstenose (59 %) und low flow-low gradient Aortenstenose (37 %) waren (normal flow-high gradient AS: 13 %) (Weber et al., 2020).

In unserer Studie wurden alle Patienten eingeschlossen (n = 533) und nicht nur Patienten mit hochgradiger Stenose. Als Grundlage diente die AVAi im TTE und CT. Es wurden 33,2 % (n = 177) der Patienten reklassifiziert, wobei 23,5 % (n = 125) von hochgradig zu mittelgradig, 6,4 % (n = 34) von hochgradig zu leichtgradig und 2,3 % (n = 12) von mittelgradig zu leichtgradig reklassifiziert wurden. Nur ein kleiner Bruchteil wurde im Schweregrad hochgestuft (0,4 % (n = 2) von leichtgradig zu mittelgradig und 0,8 % (n = 4) von mittelgradig zu hochgradig) (Abb. 21). In der Einteilung der Schweregrade wurden auch hier die Gradienten nicht berücksichtigt.

Ein Grund für die Unterschiede der Klappenöffnungsfläche im CT und TTE ist die ovale Form des LVOT (Burgstahler et al., 2006; Clavel et al., 2015; Lass et al., 2012). Für die Berechnung der AVA in der klassischen Kontinuitätsgleichung wird eine runde Form des LVOT angenommen und zusätzlich wird im TTE eher der kurze, anterior-posteriore Durchmesser des Ovals bestimmt, was beim Quadrieren in der Formel zu einer noch größeren Differenz führt (Buellesfeld et al., 2013; Halpern et al., 2009; Teixeira et al., 2017). Zusätzlich unterliegt die Messung des LVOT im Echo einer großen Variabilität zwischen den Untersuchern von 5 - 8 % (Baumgartner et al., 2009), was die Berechnung der AVA ebenfalls ungenauer macht. Bei Moderato et al. war der LVOT im CT 38 % größer, als der berechnete im TTE (Moderato et al., 2016). Bei uns war es im Durchschnitt sogar ein um 63 % größerer LVOT im CT ($465,89 \pm 134,29 \text{ mm}^2$ vs. $285,74 \pm 88,25 \text{ mm}^2$).

In verschiedenen Studien wurden Prädiktoren für eine Reklassifizierung bestimmt. Stoklosa et al. zeigten, dass jüngeres Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, KHK, ein geringerer mittlerer Druckgradient und geringere Geschwindigkeit über der Klappe, eine kleinere Anulus-Fläche, sowie eine höhere Geschwindigkeit im LVOT und eine größere LVOT-Fläche mit einer Reklassifizierung assoziiert sind (Stoklosa et al. 2018). In unserer Arbeitsgruppe konnten Weber et al. das männliche Geschlecht, einen

niedrigen mittleren Druckgradienten und eine geringe Anulus/LVOT-Ratio mit einer Reklassifizierung in Verbindung bringen. In der reklassifizierten Gruppe war die LVOT-Fläche deutlich größer als in der tatsächlich hochgradigen Gruppe ($542,29 \pm 127,55 \text{ mm}^2$ vs. $419,72 \pm 106,14 \text{ mm}^2$) und auch die Anulus/LVOT-Ratio war bei den reklassifizierten Patienten deutlich geringer ($0,97 \pm 0,14$ vs. $1,09 \pm 0,18$), daher wurde der LVOT als "trichterförmig" bezeichnet, während die Patienten mit tatsächlich hochgradiger Aortenstenose einen "trompetenförmigen" LVOT aufwiesen. Darüber hinaus waren die meisten der reklassifizierten Patienten (30 % von insgesamt 422) in der Gruppe mit normal flow-low gradient Aortenstenose (59 %) und low flow-low gradient Aortenstenose (37 %) (normal flow-high gradient AS: 13 %) (Weber et al., 2020).

Diese Ergebnisse konnten wir bestätigen. Die computertomografisch bestimmte LVOT-Area war in der Gruppe der reklassifizierten Patienten signifikant größer ($521,22 \pm 138,56 \text{ mm}^2$ vs. $419,53 \pm 108,58 \text{ mm}^2$; $p < 0,001$) und in der Gruppe "trichterförmig" wurden mit 50 % ($n = 88$) signifikant mehr Patienten reklassifiziert, als in der Gruppe "trompetenförmig" mit 24,9 % ($n = 89$) ($p < 0,001$).

Desweiteren konnten auch wir in der Gruppe der Reklassifizierten niedrigere mittlere Gradienten ($31,86 \pm 11,80 \text{ mmHg}$ vs. $42,55 \pm 14,89 \text{ mmHg}$; $p < 0,001$) und eine niedrigere maximale Flussgeschwindigkeit ($372,08 \pm 64,70 \text{ cm/s}$ vs. $429,67 \pm 68,19 \text{ cm/s}$, $p < 0,001$) nachweisen. Das bestätigt die höheren Reklassifizierungsraten in den Gruppen low flow-low gradient AS und normal flow-low gradient AS bei Weber et al.

Wir konnten ebenfalls bestätigen, dass Männer häufiger reklassifiziert werden als Frauen (42,2 % ($n = 109$) vs. 24,7 % ($n = 68$); $p < 0,001$). Das könnte unter anderem daran liegen, dass Männer aufgrund ihrer Statur einen größeren LVOT aufweisen (Buellesfeld et al., 2013), daher haben wir die LVOT-Area auf die Körperoberfläche indexiert. Trotzdem wiesen Männer einen signifikant größeren LVOT auf, als Frauen ($281,48 \pm 77,55 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ vs. $209,18 \pm 56,8 \text{ mm}^2/\text{m}^2$; $p < 0,001$), bei einer vergleichbaren BSA ($1,86 \pm 0,23 \text{ m}^2$ vs. $1,89 \pm 0,24 \text{ m}^2$; $p = 0,068$).

Um die Auswirkungen der Reklassifizierung zu ermitteln, haben wir die Mortalität der reklassifizierten Patienten mit der der tatsächlich hochgradig stenotischen Patienten

verglichen. Dabei zeigte sich nach drei Jahren noch kein Mortalitätsunterschied ($p = 0,315$), jedoch konnte im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 1111 Tagen (durchschnittlich $284,95 \pm 286,01$ Tage) ein Überlebensvorteil für die nicht reklassifizierten Patienten nachgewiesen werden ($p = 0,03$). Man kann also annehmen, dass die reklassifizierten Patienten weniger von der TAVI profitieren, als die Patienten mit einer tatsächlich hochgradigen Stenose. Das kann daran liegen, dass die Patienten zu einem großen Teil einen niedrigen Gradienten über der Aortenklappe aufweisen, was für eine insgesamt schlechtere Ventrikelfunktion spricht (Kamperidis et al., 2015; Weber et al., 2020) und häufiger unter Komorbiditäten, wie einer KHK oder einem Diabetes mellitus, leiden.

Einige Autoren schlagen nun vor, neue Grenzwerte für die Schweregradeinteilung der Aortenstenose oder einen Korrekturfaktor für die AVA im TTE zu erstellen. Moderato et al. schlagen vor, die im TTE bestimmte LVOT-Fläche um 38 % zu erhöhen (Moderato et al., 2016), Teixeira et al. schlagen einen Korrekturfaktor von 1,33 für die AVA im TTE vor (Teixeira et al., 2017) und Gaspar et al. einen Korrekturfaktor von 1,17 (Gaspar et al., 2017). Nach diesem Vorgehen würde sich in unserer Studie ein Korrekturfaktor von 1,58 für die AVAi im TTE ergeben.

Allerdings geben Clavel et al. zu bedenken, dass es sich nicht um eine Unterschätzung der AVA im TTE, sondern um eine Überschätzung der AVA im CT handelt. Der effektive Querschnitt des LVOT habe eher eine runde Form, da der Blutfluss zur Wand hin abnehme. Weiterhin seien die Echogrenzwerte für die Schweregradeinteilung in vielen Studien und mit Hilfe des Herzkatheters validiert worden. Es konnte mit Hilfe von Mortalitätskurven gezeigt werden, dass bei einer medikamentösen Therapie die Mortalität ab einer klassisch bestimmten AVA $<1 \text{ cm}^2$ stark ansteigt. Die Form der Kurven ist für TTE und CT ähnlich, jedoch ist die Kurve für die im CT bestimmte AVA zu höheren Werten verschoben und weist für eine AVA $<1,2 \text{ cm}^2$ eine erhöhte Mortalität auf (Clavel et al., 2015). Dadurch ergibt sich kein Vorteil für die genauere Bestimmung der AVA im CT.

Die aktuelle europäische Leitlinie (ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, 2017) empfiehlt bei der Evaluation einer Aortenstenose nicht nur die Klappenöffnungsfläche zu berücksichtigen, sondern auch die Gradienten, die

Flussrate, die linksventrikuläre Funktion, die Klappenmorphologie und weitere Faktoren (Baumgartner et al., 2017a). Die Bestimmung der AVA im CT bot bei Clavel et al. keine bessere Übereinstimmung mit den Gradienten (Clavel et al., 2015), bei uns war die Übereinstimmung der Schweregradeinteilung für die AVAi im TTE und den mittleren Gradienten über der Klappe mit 44,7 % und für die AVAi im CT und den mittleren Gradienten mit 50,7 % nur wenig besser im CT. Daher empfehlen wir weiterhin die Berücksichtigung aller oben genannten Faktoren zur Evaluation der Aortenstenose.

4.5 Limitationen

Unsere Studie war eine retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten Daten im Bonner TAVI-Register. Zur Bestätigung der Ergebnisse sind weitere prospektive randomisierte Studien nötig. Desweiteren sollte für die Betrachtung der Mortalität ein längerer Nachbeobachtungszeitraum gewählt werden. Teilweise war die Datenlage in der Nachbeobachtungszeit sehr dünn, da die Patienten für die Kontrolluntersuchungen zu einem niedergelassenen Kardiologen gingen. Gerade zur Beurteilung der Anulus/LVOT-Ratio im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion und zur Etablierung dieses Wertes sind Studien mit einer Kontrollgruppe von Vorteil. Die bei der Reklassifizierung durchgeführte Indexierung der Klappenöffnungsfläche auf die Körperoberfläche ist besonders bei sehr adipösen und auch kachektischen Patienten ungenau.

5. Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose (AS), oder auch Aortenstenose, ist der häufigste Klappenfehler in der Altersgruppe über 65 Jahre mit einer Prävalenz von 4 - 5 % und führt von allen primären Klappenfehlern in Europa und Nordamerika am häufigsten zu einer Operation oder einem interventionellen Eingriff. Die Prävalenz steigt tendenziell aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung an (Baumgartner et al., 2018; Jung et al., 2003). Man unterscheidet die kalzifizierende Aortenstenose, die kongenitale AS und die rheumatische AS. Die AS kann lange asymptomatisch bleiben, da die Klappenöffnungsfläche stark abnehmen muss, um Änderungen in der Hämodynamik hervorzurufen. Im Verlauf kann es zu Angina pectoris, Synkopen und Schwindel, Leistungsminderung und Luftnot, sowie zum plötzlichen Herztod kommen. Beim Auftreten von Symptomen beträgt die 2-Jahresüberlebensrate ohne Intervention unter 50 % (Herold et al., 2017).

Die computertomographische Evaluation der LVOT-Geometrie ermöglicht eine genauere Darstellung und Vermessung der komplexen Anatomie im Vergleich zur Echokardiographie, welche bislang den Standard in der Diagnostik darstellt.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Anulus/LVOT-Ratio als Indikator für die linksventrikuläre Funktion dienen kann und man trotz verminderter Muskelmasse bei eingeschränkter LV-Funktion bei Patienten mit einer Anulus/LVOT-Ratio von ≤ 1 mit einer Verbesserung der LVEF nach dem Klappenersatz rechnen kann. Zur Validierung der Ergebnisse werden allerdings weitere Untersuchungen mit Bestimmungen der Muskelmasse und Einbeziehung der Komorbiditäten, wie KHK, Nierenfunktion und andere Faktoren, sowie weiterer echokardiografischer Daten, wie der diastolischen Funktion, benötigt.

Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse, dass die Anulus/LVOT-Ratio keinen direkten Einfluss auf die Mortalität hat, obwohl die Gruppen signifikante Unterschiede im Hinblick auf mortalitätsbeeinflussende Faktoren aufweisen.

Hinsichtlich atrioventrikulärer Reizleitungsstörungen konnten wir zeigen, dass Patienten der Gruppe "trichterförmig" mit einer Anulus/LVOT-Ratio ≤ 1 , beziehungsweise einem

muskelärmeren Ventrikel, im Gegensatz zur Gesamtheit der Patienten das gleiche Risiko für eine Leitungsstörung bei Implantation einer selbstexpandierbaren Prothese haben, wie bei der Implantation einer ballonexpandierbaren Prothese.

Bei der Reklassifizierung des Schweregrades der Aortenstenose mit Hilfe der CT-Hybrid-Gleichung wurde rund einem Drittel der Patienten ein niedrigerer Schweregrad zugewiesen, wobei die meisten reklassifizierten Patienten einen vergleichsweise großen LVOT mit einer Anulus/LVOT-Ratio von ≤ 1 aufwiesen.

Wir konnten für reklassifizierte Patienten eine leicht erhöhte Mortalität feststellen. Man kann also annehmen, dass die reklassifizierten Patienten weniger von der TAVI profitieren, als die Patienten mit einer tatsächlich hochgradigen Stenose. Das kann daran liegen, dass die Patienten zu einem großen Teil einen niedrigen Gradienten über der Aortenklappe aufweisen, was für eine insgesamt schlechtere Ventrikelfunktion spricht (Kamperidis et al., 2015; Weber et al., 2020) und häufiger unter Komorbiditäten, wie einer KHK oder einem Diabetes mellitus, leiden. Zur Bestätigung dieser Annahme werden allerdings weitere Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit benötigt.

Wir konnten für die Schweregradeinteilung im CT im Vergleich zum TTE keine bessere Übereinstimmung mit der Einteilung nach Gradienten feststellen und kommen zu dem Schluss, dass weiterhin zur Beurteilung der Aortenstenose und ihres Schweregrades neben der Klappenöffnungsfläche auch die Gradienten, die linksventrikuläre Funktion, die Flussraten und andere Faktoren, die zum Gesamtbild beitragen, berücksichtigt werden müssen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überleben bei unbehandelter Aortenklappenstenose (Braunwald, 2018).	12
Abb. 2: Kontinuitätsgleichung für TTE (Baumgartner et al., 2009).	14
Abb. 3: Gorlin-Formel für Herzkatheter (Herold et al., 2017).	15
Abb. 4: Ballonexpandierbare Prothese (modifiziert nach Chiarito et al., 2022).	19
Abb. 5: Selbstexpandierende Prothese (modifiziert nach Chiarito et al., 2022).	19
Abb. 6: Durchmesser LVOT in parasternaler Langachse im TTE (Echobild anonymisiert aus dem Patientenkollektiv).	23
Abb. 7: Erster Schritt der Auswertung (Bild aus dem Patientenkollektiv).	25
Abb. 8: Zweiter und dritter Schritt der Auswertung (Bild aus dem Patientenkollektiv).	26
Abb. 9: Vierter Schritt der Auswertung (Bild aus dem Patientenkollektiv).	26
Abb. 10: Geschlechterverteilung.	29
Abb. 11: Altersverteilung.	29
Abb. 12: Schweregrade der Aortenstenose nach AVAi.	30
Abb. 13: Gesamtmortalität im Patientenkollektiv nach drei Jahren.	32
Abb. 14: Schrittmacherabhängigkeit und Reizleitungsstörungen.	33
Abb. 15: Illustration der LVOT Anatomie (modifiziert nach Weber et al., 2020).	35
Abb. 16: Geschlechterverteilung der Gruppen.	35
Abb. 17: Altersverteilung der Gruppen.	36
Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach 3 Jahren.	41
Abb. 19: Schrittmacherabhängigkeit und Reizleitungsstörungen im Vergleich.	44
Abb. 20: Verteilung der Schrittmacherpflicht/Blockbilder nach Prothesentyp.	45
Abb. 21: Reklassifizierung der Schweregrade der Aortenstenose.	47
Abb. 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven im Beobachtungszeitraum.	48

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrade der Aortenstenose (Herold et al., 2017).	15
Tab. 2: EuroSCORE II (EuroSCORE Study Group, 2011).	18
Tab. 3: Postinterventionelle Leitungsstörungen nach Prothesentyp .	34
Tab. 4 a: Basischarakteristika im Gruppenvergleich.	38
Tab. 4 b: Basischarakteristika im Gruppenvergleich.	39
Tab. 5: Überleben im Gruppenvergleich zu unterschiedlichen Zeitpunkten.	40
Tab. 6: Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Gruppenvergleich.	42
Tab. 7: Verlauf NT-proBNP im Gruppenvergleich.	43
Tab. 8: Postinterventionelle Leitungsstörung nach Prothesentyp im Vergleich.	46
Tab. 9: Verteilung der Schweregrade der Aortenstenose.	46

8. Literaturverzeichnis

Aronow, WS. Hypertension, aortic stenosis and regurgitation. *Ann Transl Med* 2018; 6: 43

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017 a; 38: 2739–2791

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Aboyans V. ESC/EACTS Pocket Guidelines: Management von Herzklappenerkrankungen. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 2017 b

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1-23

Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis. Oxford: Oxford University Press, 2018

Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation* 2018; 137: 2099–2100

Buellesfeld L, Stortecky S, Kalesan B, Gloekler S, Khattab AA, Nietlispach F, Delfino V, Huber C, Eberle B, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Aortic Root Dimensions Among Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6: 72–83

Burgstahler C, Kunze M, Löffler C, Gawaz M P, Hombach V, Merkle N. Assessment of Left Ventricular Outflow Tract Geometry in Non-Stenotic and Stenotic Aortic Valves by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 825–829

Cao C, Ang SC, Indraratna P, Manganas C, Bannon P, Black D, Tian D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2: 10–23

Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. 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* 2010; 121: 306–314

Chiarito M, Spirito A, Nicolas J, Selberg A, Stefanini G, Colombo A, Reimers B, Kini A, Sharma SK, Dangas GD, Mehran R. Evolving Devices and Material in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What to Use and for Whom. *J Clin Med* 2022; 11: 4445

Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, Jenkins W, Koo M, Mirsadraee S, White AC, Japp AG, Prasad SK, Semple S, Newby DE, Dweck MR. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc imaging* 2017; 10: 1320–1333

Christen T, Lerch R, Trigo Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Swiss Med Forum* 2006; 6: 626–632

Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic Valve Area Calculation in Aortic Stenosis by CT and Doppler Echocardiography. *JACC Cardiovasc imaging* 2015; 8: 248–257

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 620–641

Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Saint Etienne C, Grammatico-Guillon L, Porto A, Collart F, Bourguignon T, Cuisset T, Fauchier L. Impact of Sapien 3 Balloon-Expandable Versus Evolut R Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis: Data From a Nationwide Analysis. *Circulation* 2020; 141: 260–268

Dutta P, Lincoln J. Calcific Aortic Valve Disease: a Developmental Biology Perspective. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 1–13

Edwards Lifesciences Corporation, 2020: Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe. <https://www.edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3> (Zugriffsdatum 25.05.2022)

Eggebrecht H, Niethammer M, Pannu A-S, Sellin C. Transkatheter- Aortenklappenersatz (TAVI). *Hess Arztebl* 2019; 3: 158–161

EuroSCORE Study Group, 2022: 2011 EuroSCORE II. <http://www.euroscore.org/calc.html> (Zugriffsdatum: 25.05.2022)

Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc ultrasound* 2006; 4: 1–5

Ferreira JSSM, Moraira N, Ferreira R, Mendes S, Martins R, Ferreira MJ, Pego M. An Alternative Method to Calculate Simplified Projected Aortic Valve Area at Normal Flow Rate. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110: 132–139

Flachskampf FA, Fehske W, Reichenspurner H, Rybak H, Daniel WG. Kommentar zur Europäischen Leitlinie "Herzklappenerkrankungen". *Der Kardiologe* 2009; 1-6

Gaspar T, Adawi S, Sachner R, Asmer I, Ganaeem M, Rubinshtein R, Shiran A. Three-Dimensional Imaging of the Left Ventricular Outflow Tract: Impact on Aortic Valve Area Estimation by the Continuity Equation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 749–757

Généreux P, Head SJ, van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions: A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients from 16 Studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2317–2326

Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1205–1213

Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, Müller P, Lindstaedt M, Mügge A, Ewers A. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1155–1162

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsveld A, Buellfeld L, Iversen S. First Report on a Human Percutaneous Transluminal Implantation of a Self-Expanding Valve Prosthesis for Interventional Treatment of Aortic Valve Stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 465–469

Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 921–964

Halpern EJ, Mallya R, Sewell M, Shulman M, Zwas DR. Differences in aortic valve area measured with CT planimetry and echocardiography (continuity equation) are related to divergent estimates of left ventricular outflow tract area. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1668–1673

Hemmann K, Sirotina M, de Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, Moritz A, Zeiher AM, Hofmann I, Schächinger V, Doss M, Sievert H, Fichtlscherer S, Lehmann R. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 359–364

Herold, G. *Innere Medizin*. Köln 2017

Husser O, Kessler T, Burgdorf C, Templin C, Pellegrini C, Schneider S, Kasel AM, Kastrati A, Schunkert H, Hengstenberg C. Conduction Abnormalities and Pacemaker Implantations After SAPIEN 3 Vs SAPIEN XT Prosthesis Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 141–148

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–1243

Jayasuriya C, Moss R R, Munt B. Transcatheter aortic valve implantation in aortic stenosis: the role of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 15–27

Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol* 2008; 17: 63–70

Kammler J, Blessberger H, Fellner F, Kypta A, Lambert T, Engl M, Hönig S, Lichtenauer M, Grund M, Kerschner K, Saleh K, Steinwender C. Implantation depth measured by 64-slice computed tomography is associated with permanent pacemaker requirement following transcatheter aortic valve implantation with the Core Valve(®) system. *J Cardiol* 2016; 67: 513–518

Kamperidis V, van Rosendael PJ, Katsanos S, van der Kley F, Regeer M, Al Amri I, Sianos G, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data. *Eur Heart J* 2015; 36: 2087–2096

Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1438–1454

Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, Williams M, Guerrero M, Eisenhauer AC, Kapadia S, Kereiakes DJ, Herrmann HC, Babaliaros V, Szeto WY, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Leipsic J, Blanke P, Whisenant BK, Suri RM, Makkar RR, Ayele GM, Svensson LG, Webb JG, Mack MJ, Smith CR, Leon MB. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve

replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016; 37: 2252–2262

Kuck KH, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Hause M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Werner N. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe* 2016; 10: 282-300

Kuck K-H, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe* 2015; 9: 11–26

Lass T, Møller-Madsen MK, Nielsen HHM, Ringgaard S, Hasenkam JM. Dynamic geometry of the left ventricular outflow tract of pigs with induced supra-avalvular aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: e80-85

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609–1620

Liu F-Z, Xue Y-M, Liao H-T, Zhan X-Z, Guo H-M, Huang H-L, Fang X-H, Wei W, Rao F, Deng H, Liu Y, Lin W-D, Wu S-L. Five-year epidemiological survey of valvular heart disease: changes in morbidity, etiological spectrum and management in a cardiovascular center of Southern China. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1724–1730

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695–1705

Mangieri A, Montalto C, Pagnesi M, Lanzillo G, Demir O, Testa L, Colombo A, Latib A. TAVI and Post Procedural Cardiac Conduction Abnormalities. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 1–12

Mathias W. Low-Flow Low-Gradient and Low-Ejection Fraction Aortic Stenosis and Projected Aortic Valve Area Calculation: So Important but so Complicated. Let us Just Keep it Simple. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110: 109-110

Medtronic GmbH, 2020: Verschiedene Klappen-Modelle für unterschiedliche Anatomien? Transkatheterklappenersatz (TAVI). <https://www.medtronic.com/de-de/e/evolut-pro/interview-sinning.html> (Zugriffsdatum: 25.05.2022)

Moat NE, Ludman P, Belder MA de, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJD, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2130–2138

Moderato L, Palumbo A, Coli S, Orlandini D, Russo G, Gaibazzi N. Lvot area measurement using gated CT data reclassifies aortic stenosis severity as graded by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: ii193-ii194

Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Rodríguez-Bailón I, Peña-Hernández J, Fernández-Pastor J, Domínguez-Franco AJ, Barrera-Cordero A, Alzueta-Rodríguez J, de Teresa Galván E. Changes in Atrioventricular Conduction and Predictors of Pacemaker Need After Percutaneous Implantation of the CoreValve® Aortic Valve Prosthesis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2010; 63: 1444–1451

Ng ACT, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NRL, Bertini M, Nucifora G, van Bommel RJ, Tops LF, Weger A de, Tavilla G, Roos A de, Kroft LJ, Leung DY, Schuijf J, Schalij MJ, Bax JJ. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 94–102

Nishiyama T, Tanosaki S, Tanaka M, Yanagisawa R, Yashima F, Kimura T, Arai T, Tsuruta H, Murata M, Aizawa Y, Kohno T, Maekawa Y, Hayashida K, Takatsuki S, Fukuda K. Predictive factor and clinical consequence of left bundle-branch block after a transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2017; 227: 25–29

Onishi T, Sengoku K, Ichibori Y, Mizote I, Maeda K, Kuratani T, Sawa Y, Sakata Y. The role of echocardiography in transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 3–17

O'Sullivan CJ, Wenaweser P. A Glimpse into the Future: In 2020, Which Patients will Undergo TAVI or SAVR?. *Interv Cardiol Rev* 2017; 12: 44–50

Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 74–81

Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1845–1853

Pollari F, Großmann I, Vogt F, Kalisnik JM, Cuomo M, Schwab J, Fischlein T, Pfeiffer S. Risk factors for atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation: a single-centre analysis including assessment of aortic calcifications and follow-up. *Europace* 2019; 21: 787–795

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706–1715

Schulz M, Laufs U, Mörike K, Schott G, Brink H, Kollmar M, Tschöpe D, Muth C, Baum E, Feßler J, Scherer M, Hardt R, Bahrmann P, Wachter R, Edelmann F, Wolfrum S, Ertl G, Störk S, Heine G, Seiler-Mußler S, Alt-Epping B, Rosenbruch J, Würdehoff D, Kolbe N, Borst M, Schlitt A, Halle M, Waller C, Albus C, Gunold H, Bitter T, Schöbel C, Gummert J, Knosalla C, Nothacker M, Prien P, Schaefer C, Schüler S, Schwarz S,

Siegert S. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Hrsg. 2019: www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de (Zugriffsdatum: 25.05.2022)

Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllersfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 129–140

Soliman H, Alrabaat K, Aboalaazm T, Mostafa S, Samy A. Outcome of transcatheter aortic valve implantation in high risk patients with severe aortic stenosis. *Egypt Heart J* 2017; 69: 261–271

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Soc Cardiol* 1997; 29: 630–634

Stokłosa P, Michałowska I, Duchnowski P, Ryś M, Żebrowska A, Orłowska-Baranowska E, Hryniewiecki T, Szymański P. Predictors of aortic stenosis severity reclassification using an imaging data fusion method in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Kardiologia Pol* 2018; 76: 1725–1732

Teixeira PP, Ramos R, Rio P, Branco LM, Portugal G, Abreu A, Galrinho A, Marques H, Figueiredo L, Cruz Ferreira R. Modified continuity equation using left ventricular outflow tract three-dimensional imaging for aortic valve area estimation. *Echocardiography* 2017; 34: 978–985

Thourani VH, Forcillo J, Szeto WY, Kodali SK, Blackstone EH, Lowry AM, Semple M, Rajeswaran J, Makkar RR, Williams MR, Bavaria JE, Herrmann HC, Maniar HS, Babaliaros VC, Smith CR, Trento A, Corso PJ, Pichard AD, Miller DC, Svensson LG, Kapadia S, Ailawadi G, Suri RM, Greason KL, Hahn RT, Jaber WA, Alu MC, Leon MB, Mack MJ. Outcomes in 937 Intermediate-Risk Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement in PARTNER-2A. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 1322–1329

Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck K-H, Mohr FW, Möllmann H. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Soc Cardiol* 2015; 65: 2173–2180

Weber M, Jaenisch M, Spilker M, Pingel S, Schueler R, Stundl A, Sedaghat A, Hammerstingl C, Mellert F, Grube E, Nickenig G, Werner N, Sinning J-M. TAVR outcome after reclassification of aortic valve stenosis by using a hybrid continuity equation that combines computed tomography and echocardiography data. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 1-10

Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, Tu JV, Wijeyesundera HC, Ko DT. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1523–1532

Zaman S, McCormick L, Gooley R, Rashid H, Ramkumar S, Jackson D, Hui S, Meredith IT. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following treatment with the repositionable Lotus™ transcatheter aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 147–154

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jan Malte Sinning für das Überlassen des Themas und die nette Betreuung.

Ganz besonders danke ich auch PD Dr. Marcel Weber dafür, dass er jederzeit für Fragen bereitstand, mir das Thema und die Methoden nahegebracht hat und für die konstruktive Kritik und Zusammenarbeit bei der Erstellung der Arbeit.

Auch möchte ich meinen Freunden Svenja Poppe, Michael Sulzbach, Marina Wulff, Katharina Hill, Natascha Hänsel und Thorsten Nolden für die Unterstützung und den nötigen, seelischen Ausgleich nicht nur während der Erstellung dieser Dissertation, sondern auch während des gesamten Studiums danken.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern Dorothee und Jochen Wenzel, meinem Bruder Andreas Wenzel, meinen Großeltern Dorothee und Klaus Klingelhöfer, meinen Tanten und Onkeln Irene Klingelhöfer, Thomas Voss, Renata Klingelhöfer und Henning Rattunde und insbesondere meinem Freund Tobias Schommertz für die immerwährende seelische und moralische Unterstützung und zahlreiche Motivationsgespräche.