

Der Einfluss der hochgradigen, extrakraniellen Karotisstenose auf zerebrale Ischämien nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Eine retrospektive, klinische Analyse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Leonard Taube

aus Engelskirchen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Nadjib Schahab
2. Gutachter: Prof. Dr. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.01.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 2

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	11
1.4	Diskussion	17
1.5	Zusammenfassung	20
1.6	Literaturverzeichnis	20
2.	Veröffentlichung	28
	Abstract	29
	Introduction	30
	Methods	30
	Results	32
	Discussion	33
	Conclusion	36
	References	38
3.	Danksagung	49

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPD	Cerebral Protection Device
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DOAK	Direktes orales Antikoagulant
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KS	Karotisstenose
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
TAVI	Transkatheter Aortenklappen-Implantation
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Hintergrund

Die hochgradige, symptomatische Aortenklappenstenose (AS) stellt ein häufiges Krankheitsbild der älteren Bevölkerung dar (Nkomo et al., 2006; Osnabrugge et al., 2013). Mithilfe der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl. „transcatheter aortic valve implantation“, TAVI) gibt es eine sichere und etablierte Möglichkeit, diese zu therapieren (Leon et al., 2016; Smith et al., 2011; Van Mieghem et al., 2020). Gefürchtete Komplikationen dieser Prozedur sind unter anderem zerebrale Ischämien; dazugehörend die transitorisch-ischämische Attacke (TIA) und der ischämische Schlaganfall. Diese treten bei circa 3 % aller Prozeduren auf (Eggebrecht et al., 2012; Meertens et al., 2022). Studien wurden bereits durchgeführt, um Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikationen herauszufiltern (Auffret et al., 2016; Takagi et al., 2020; Vlastra et al., 2019). Bezüglich der hochgradigen Karotisstenose als solch ein Risikofaktor gibt es wenige und dazu divergierende Ergebnisse (Chakraborty et al., 2020; Thirumala et al., 2017). Über die Thematik, ob und inwiefern eine hochgradige Karotisstenose die Letalität eines Schlaganfalls nach TAVI beeinflussen kann, gibt es nach bester Recherche bisher keine Daten.

1.1.2 Fragestellung

Diese Arbeit will daher Klarheit um die Frage schaffen, ob die extrakranielle, hochgradige Karotisstenose die Häufigkeit und die Letalität von zerebralen Ischämien nach TAVI beeinflusst. Die Frage soll anhand einer retrospektiven, klinischen Analyse beantwortet werden.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studienpopulation

Als Datenbasis diente das Bonner TAVI-Register, bestehend aus 2117 Patient*innen, welche zwischen Februar 2008 und Mai 2020 eine TAVI-Prozedur erhielten. Die Indikationsstellung für die TAVI-Prozedur erfolgte für die Patient*innen mit symptomatischer AS individuell. Die Patient*innen haben ein schriftliches Einverständnis für die Verwendung von persönlichen Daten zu wissenschaftlichen Forschungszwecken abgegeben. Einschlusskriterien waren eine Observationsperiode von mindestens 30 Tagen nach Prozedur sowie eine farbkodierte Duplex-Sonographie (FKDS) der extrakraniellen Karotis- und Vertebralarterien vor Intervention. Nachdem nicht passende Patient*innen sowie Fälle mit technischen Problemen bei der Datenerhebung ausgeschlossen worden sind, blieben 1537 Patient*innen für den Einschluss in die Studie übrig. Weitere Details über den Auswahlprozess der Patient*innen finden sich in Abb. 1. Diese sowie jede andere Abbildung und Tabelle der Publikation wurden entweder mit SPSS oder Microsoft Office erstellt.

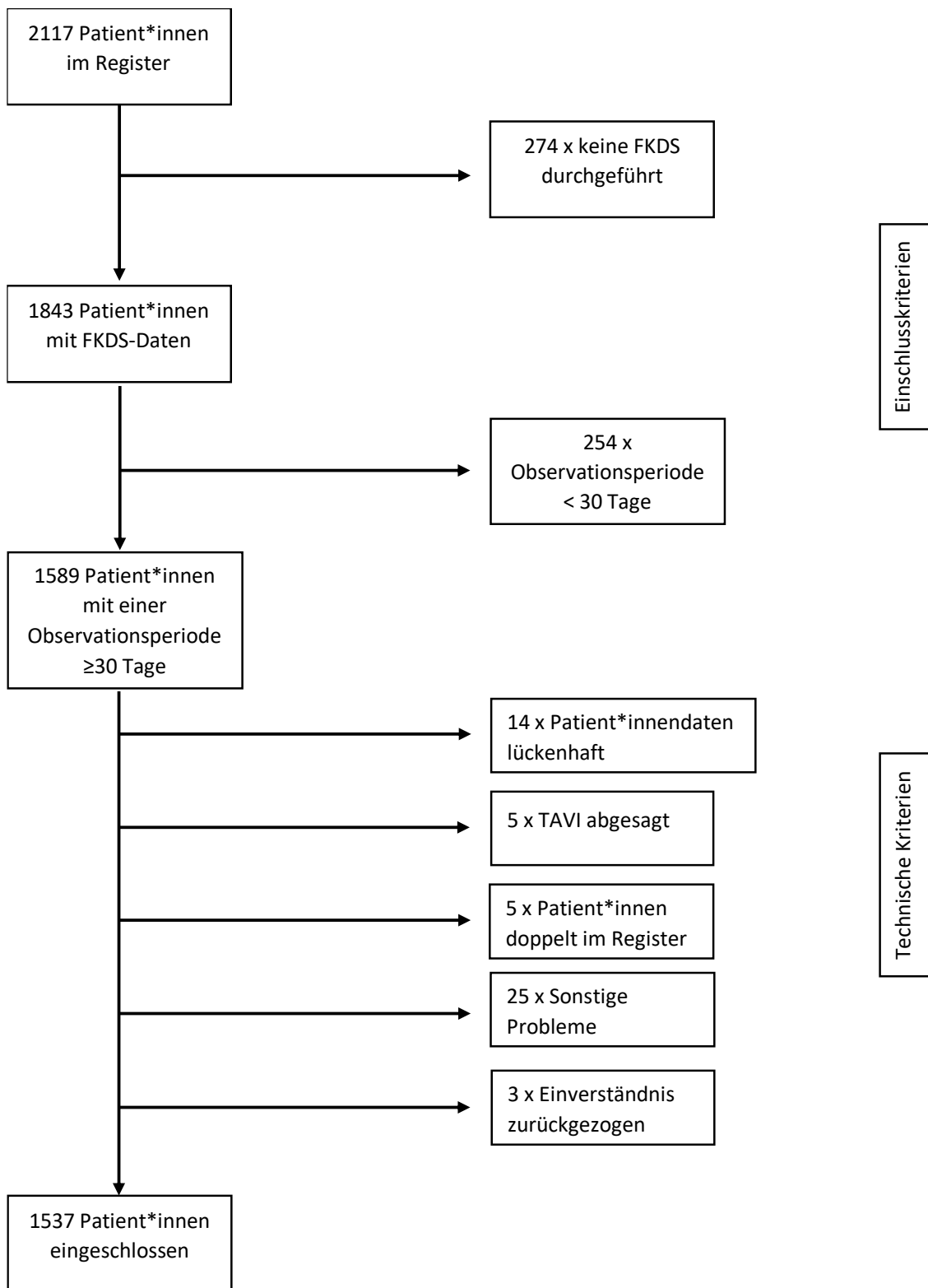


Abb. 1 Flussdiagramm der Patient*innenselektion. FKDS = farbkodierte Duplexsonographie. Modifiziert nach Taube et al. (2024)

1.2.2 Begriffsdefinitionen

Die Stenose der Karotisarterien wurde als hochgradig bzw. hämodynamisch relevant eingestuft, insofern sie einer Reduktion des Gefäßdurchmessers um $\geq 50\%$ im Vergleich zum distal davon gelegenen Gefäßabschnitt entsprach. Dies ist äquivalent zu der in der „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) verwendeten Messmethode (Barnett et al., 1991). Die Begriffe „hochgradig“ und „hämodynamisch relevant“ werden in Bezug auf die Karotisstenose im Folgenden synonym verwendet. Für die Umsetzung dieser Graduierung in der FKDS wurden die von der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) verfassten Kriterien verwendet (Arning et al., 2010). Darin enthaltene Parameter sind unter anderem: Darstellung der Stenose im B-Bild, Alias-Effekt im Farbdoppler, systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum, systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch, Ausbildung von Kollateralen, enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum etc.

Sowohl für die TIA als auch für den ischämischen Schlaganfall dienten die von der „Valve Academic Research Consortium – 2“ vorgeschlagenen Definitionen für Endpunkte in TAVI-Studien (Kappetein et al., 2012). Ein Schlaganfall wird als akute Episode eines neu aufgetretenen fokalen oder globalen neurologischen Defizites definiert, dass entweder länger als 24 Stunden andauert, durch ein bildgebendes Verfahren diagnostiziert wird oder das neurologische Defizit im Tod von Patient*innen resultiert. Eine TIA ist im Vergleich dazu kürzer als 24 Stunden und zeigt in der Bildgebung keine Veränderungen. Andere Ursachen für neu aufgetretene neurologische Defizite müssen ausgeschlossen worden sein. Die Diagnose muss durch einen neurologischen Spezialisten oder durch eine neuroradiologische Bildgebung bestätigt worden sein. In dieser Arbeit wurden hämorrhagische Schlaganfälle ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Festlegung der Endpunkte war die überarbeitete Version „Valve Academic Research Consortium – 3“ (Généreux et al., 2021) noch nicht erschienen.

1.2.3 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war der ischämische Schlaganfall oder die TIA innerhalb von 30 Tagen nach Intervention, entsprechend den oben genannten Kriterien. Sekundärer

Endpunkt der Studie war der Schlaganfall-assoziierte Tod, definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen nach der zerebralen Ischämie.

1.2.4 Statistische Analyse

Sämtliche statistische Analysen wurden mit Hilfe von „IBM SPSS Statistics“, Version 28 durchgeführt. Der Vergleich der Basisdaten zwischen den beiden Patient*innenkohorten (Karotisstenose $\geq 50\%$ versus keine Karotisstenose oder $< 50\%$) erfolgte mittels zweiseitigem t-Test. Das Verhältnis der Chancen, eine zerebrale Ischämie bzw. einen Schlaganfall-assoziierten Tod zu erleiden, wurde für die Karotisstenose $\geq 50\%$ sowie für eine Reihe weiterer Parameter mittels Odds Ratio (OR) berechnet. Prozentwerte sind auf eine, OR auf zwei und p-Werte auf drei Nachkommastellen gerundet.

Um festzustellen, ob die hochgradige Karotisstenose einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien oder Schlaganfall-assoziiertem Tod darstellt, wurden 4 binär logistische Regressionsmodelle entwickelt, jeweils 2 für zerebrale Ischämien und 2 für den Schlaganfall-assoziierten Tod, mit jeweils 4 berücksichtigten Parametern. Weitere Parameter außer der hämodynamisch relevanten Karotisstenose, welche in die Regressionsmodelle miteinflussen, waren die in einer Meta-Analyse von Auffret et al. (2016) herausgearbeiteten Risikofaktoren für zerebrale Ischämien nach TAVI: weibliches Geschlecht, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $< 60 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$, neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach Intervention sowie Zeitpunkt der TAVI in der früheren Hälfte des Zeitraums, seit der ein gegebenes Krankenhaus TAVIs durchführt. Da keine Daten zu neu aufgetretenem Vorhofflimmern vorlagen, wurde vorbestehendes Vorhofflimmern alternativ dazu verwendet. Tabelle 2 der Publikation „Table 2. Overview of parameters used in the logistic regression models“ (Taube et al., 2024) zeigt, welche Parameter in welchem Modell verwendet wurden.

Um die mittlere Zeit zur zerebralen Ischämie zu visualisieren, wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, ein Histogramm erstellt und potenzielle Unterschiede via log-rank Test berechnet.

In einer post-hoc-Analyse wurde bei denjenigen Patient*innen mit zerebraler Ischämie das Plaquevolumen in der Aorta ascendens und dem Arcus aortae anhand der Planungs-CT-Untersuchungen berechnet. Anhand morphologischer Gesichtspunkte wurden die

Patient*innen semiquantitativ in Gruppen verschiedener Plaquelast eingeteilt. Die medianen Calcium-Volumina wurden anschließend als Boxplot visualisiert. Ergebnisse wurden als signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$ ergab.

1.2.5 Ethikvotum

Für die Erstellung des TAVI-Registers liegt ein Ethikvotum vor. In schriftlicher Rücksprache mit der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn wurde kein erneutes Ethikvotum für die retrospektive Auswertung dieser Daten benötigt. Patient*innen, die die Zustimmung für die Verwendung ihrer Daten in diesem Register zurückgezogen haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Basisdaten der Patient*innen

Das mittlere Patient*innenalter betrug 81 ± 6 Jahre. 803 Patienten waren männlich; dies entspricht 52,24 %. Der mittlere BMI betrug $26,5 \pm 4,9$ kg/m². Häufige Komorbiditäten waren unter anderem: arterieller Hypertonus (85,0 %) und Herzinsuffizienz entsprechend dem Stadium der „New York Heart Association“ (NYHA) III (82,7 %). Die Mehrzahl der Patient*innen (66,3 %) wurden vor Intervention bereits mit Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer behandelt. Es erhielten mehr Patient*innen eine selbstexpandierende künstliche Aortenklappe (50,9 %) als ein Ballon-expandierendes Modell (41,1 %).

Parameter, in denen sich die beiden Patient*innenkohorten signifikant unterschieden, waren wie folgt: Geschlecht ($p = 0,008$), $GFR < 60$ ml/min $\cdot$ 1.73 m² ($p = 0,009$), Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus ($p = 0,008$), Vorhandensein einer Dyslipidämie ($p = 0,005$), Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ($p < 0,001$) und Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit ($p < 0,001$). Eine tabellarische Darstellung dieser und weiterer Daten findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1 Basisdaten der eingeschlossenen Patient*innen. Art. = arterieller; ASS = Acetylsalicylsäure; BMI = Body-Mass-Index; COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DAPT = duale antithrombozytäre Therapie; DOAK = direkte orale Antikoagulantien; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; KHK = koronare Herzkrankheit; ; NYHA = New York Heart Association; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit modifiziert nach Taube et al. (2024)

	Alle Patient*innen	Stenose $\geq$ 50 %	Keine Stenose oder < 50 %	p-Wert
	n = 1537	n = 220	n = 1317	
Alter	81 $\pm$ 6	81 $\pm$ 6	81 $\pm$ 6	0,659
Männliches Geschlecht, n [%]	803 (52,2 %)	133 (60,5 %)	670 (58,4 %)	0,008
Gewicht [kg]	75,5 $\pm$ 15,9	74,6 $\pm$ 15,2	75,6 $\pm$ 16,0	0,385
BMI [kg/m ²]	26,5 $\pm$ 4,9	26,2 $\pm$ 4,4	26,6 $\pm$ 5,0	0,290
GFR [ml/min $\cdot$ 1.73 m ²]	54,1 $\pm$ 18,1	51,1 $\pm$ 17,8	54,6 $\pm$ 18,1	0,009
Vorhofflimmern	681 (44,3 %)	98 (44,6 %)	583 (44,3 %)	0,939
COPD	301 (19,6 %)	53 (24,1 %)	248 (18,8 %)	0,069
art. Hypertonus	1306 (85,0 %)	200 (90,9 %)	1106 (84,0 %)	0,008
Dyslipidämie	1062 (69,1 %)	170 (77,3 %)	892 (67,7 %)	0,005
Diabetes mellitus	454 (29,5 %)	70 (31,8 %)	384 (29,2 %)	0,423
Pulmonaler Hypertonus	562 (37,8 %)	85 (39,7 %)	477 (36,2 %)	0,525
pAVK	687 (44,7 %)	143 (65,0 %)	544 (41,3 %)	< 0,001
NYHA-Stadium				0,218
II	134 (8,7 %)	22 (10,0 %)	112 (8,5 %)	
III	1269 (82,7 %)	178 (80,9 %)	1091 (82,8 %)	
IV	118 (7,7 %)	18 (8,2 %)	100 (7,6 %)	
KHK				< 0,001
Ein-Gefäß	305 (19,8 %)	40 (18,2 %)	265 (20,1 %)	
Zwei-Gefäß	251 (16,3 %)	46 (20,1 %)	205 (15,6 %)	
Drei-Gefäß	408 (26,6 %)	88 (40,0 %)	320 (24,3 %)	
Dauermedikation				
ASS	1011 (66,3 %)	150 (68,5 %)	861 (65,9 %)	0,448
DOAK	698 (45,7 %)	101 (46,1 %)	597 (45,7 %)	0,903
DAPT	742 (48,7 %)	108 (49,3 %)	634 (48,6 %)	0,833
Aortenklappenprothesen-Typ				
Selbst-expandierend	782 (50,9 %)	113 (51,4 %)	669 (50,8 %)	0,876
Ballon-expandierend	632 (41,1 %)	82 (37,2 %)	549 (41,7 %)	0,218
Mechanisch expandierend	121 (7,9 %)	17 (7,7 %)	104 (7,9 %)	0,931
Total	1537	220	1317	

1.3.2 Häufigkeit von Karotisstenosen

Bei 427 Patient*innen (27,8 %) konnte eine Karotisstenose beliebigen Schweregrades diagnostiziert werden. Alle Karotisstenosen waren asymptomatisch. Die Stenose wurde nach ihrer Lokalisation unterteilt in: Stenose der Arteria vertebralis (10 / 427), Stenosen der Arteria carotis interna (ACI) und Arteria carotis communis (ACC) (317 / 427) und Stenose der Arteria carotis externa ACE (102 / 427). Eine Stenose war in 57,4 % der Fälle lediglich einseitig festzustellen.

Der Schweregrad der Karotisstenose wurde subsummiert in die folgenden Gruppen: keine Stenose (72,2 %), Stenose < 50 % (13,5 %), Stenose zwischen 50 und 69 % (7,2 %), Stenosen zwischen 70 und 99 % (4,7 %) und Okklusion der jeweiligen Arterie (2,3 %). Abbildung 2 stellt die Schweregrade in einem Kreisdiagramm dar.

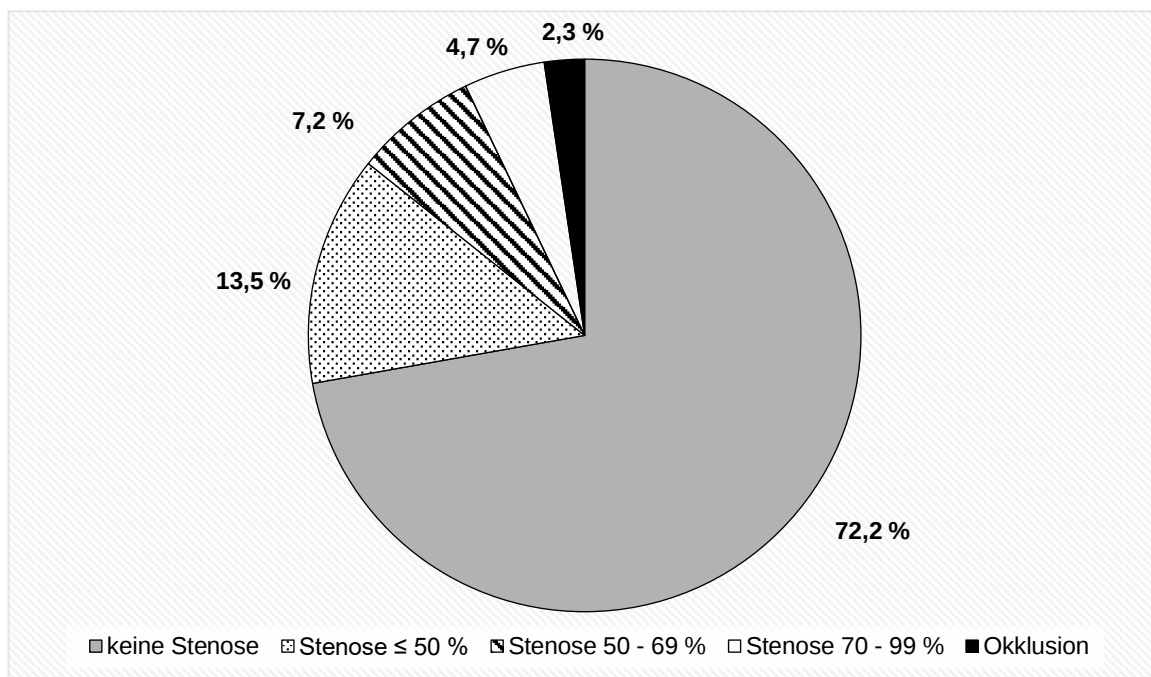


Abb. 2 Schweregrade der Karotisstenose. Stenose meint hier explizit die Stenose der Karotisarterien. Modifiziert nach Taube et al. (2024)

1.3.3 Inzidenzen zerebraler Ischämien

41 von 1537 Patient*innen erlitten während der ersten 30 Tage nach Intervention eine zerebrale Ischämie. 24 von diesen 41 Patient*innen (58,5 %) hatten keine Karotisstenose. Daraus errechnet sich eine Inzidenz von zerebralen Ischämien von 2,2 % für diese Kohorte. 12 von 41 Patient*innen (29,3 %) hatten eine hämodynamisch relevante Karotisstenose von ≥ 50 %, resultierend in einer Inzidenz von 5,5 % für diese Kohorte. Bei all diesen Patient*innen befand sich die Stenose auch in der ACI. Bei 9 von 12 Patient*innen entsprach die Seite der Stenose der Seite des Infarktes im Gehirn.

Bei 7 von 41 Patient*innen mit zerebraler Ischämie (17,1 %) kam es innerhalb von 30 Tagen zum Tod. 3 von diesen 7 Patient*innen hatten eine hämodynamisch relevante Stenose. Auch hier zeigte sich, dass die Inzidenzen für Patient*innen mit Karotisstenose ≥ 50 % höher waren als für Patient*innen ohne Stenose oder einer Stenose < 50 %. Abbildung 3 (entsprechend Abbildung 4 der Publikation „Fig. 4. Incidence of cerebral ischemia within 30 days after TAVI.“ (Taube et al. 2024)) veranschaulicht diese Datenlage als Balkendiagramm.

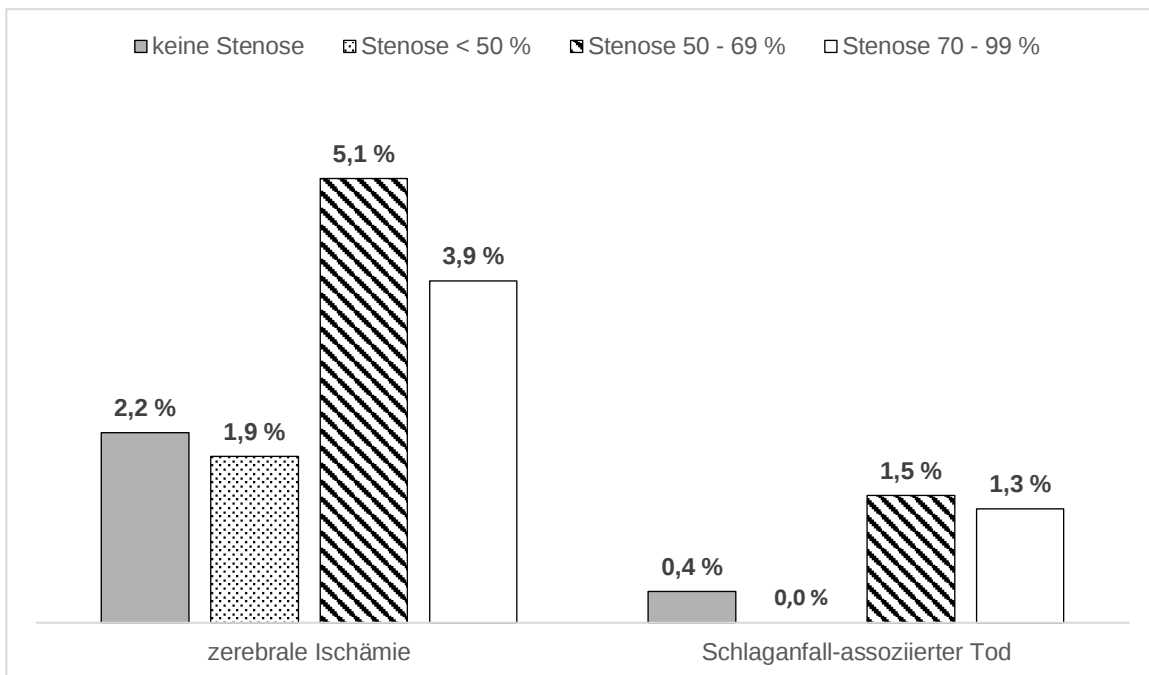


Abb. 3 Balkendiagramm der Inzidenzen von zerebralen Ischämien, aufgeschlüsselt nach Stenosegrad. Stenose meint hier explizit die Karotisstenose. Modifiziert nach Taube et al. (2024)

1.3.4 Korrelation zwischen Karotisstenose und zerebralen Ischämien

Die Odds Ratio für die hämodynamisch relevante Stenose als Risikofaktor war 2,56 (95 % - Konfidenzintervall (KI): 1,29 – 5,10; $p = 0,006$) für alle zerebralen Ischämien und 4,54 (95 % - KI: 1,01 – 20,42; $p = 0,065$) für den Schlaganfall-assoziierten Tod. Andere Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Chance für zerebrale Ischämien einhergingen, waren die bilaterale Karotisstenose ≥ 50 % (OR 2,94; 95 % - KI: 1,01 – 8,56), das weibliche Geschlecht (OR = 2,41; 95 % - KI: 1,24 – 4,69) und die Durchführung der Intervention in der ersten Hälfte des Zeitraums der Krankenhaus-Expertise für TAVIs (OR = 1,97; 95 % - KI: 1,05 – 3,70). Für eine Reihe weiterer Faktoren wurde ebenfalls die Odds Ratio berechnet, eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse findet sich als Forest Plot in Abbildung 6 der Publikation „Fig. 6. Forest plot showing OR for various parameters“ (Taube et al., 2024)

In den binär logistischen Regressionsmodellen Nummer 1 und 2 zeigte sich, dass die hämodynamisch relevante Karotisstenose einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien darstellte ($p = 0,003$ bzw. $p = 0,002$). Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor war das weibliche Geschlecht ($p = 0,010$). Es gab keinen unabhängigen Risikofaktor für den Schlaganfall-assoziierten Tod.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass Patient*innen mit hämodynamisch relevanter Karotisstenose mehr zerebrale Ischämien erlitten; der log-rank-Test ergab $p = 0,005$. Das Histogramm ergab eine mediane Zeit bis zum Auftreten der zerebralen Ischämien von 3,0 Tagen; hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patient*innenkohorten. Interessanterweise war die Dauer bis zum Schlaganfall mit letalem Ausgang für Patient*innen mit Karotisstenose ≥ 50 % knapp halb so lang wie für die restlichen Patient*innen mit zerebraler Ischämie (7,6 Tage versus 14,2 Tage). Dieser Zusammenhang war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Abbildung 5 der Publikation „Fig. 5. Kaplan-Meier analysis for stroke/TIA after TAVI“ (Taube et al. 2024) zeigt die Kaplan-Meier-Analyse, die Abbildung 3 der Publikation „ Fig. 3. Histogram of stroke distribution“ (Taube et al. 2024) zeigt das Histogramm.

In der post-hoc-Analyse zur Plaquelast konnten 25 von 41 Patient*innen analysiert werden. Die Patient*innen wurde unterteilt in kein Plaque (0/25), milde Plaquelast (17/25),

moderate Plaquelast (6/25) und schwere Plaquelast (2/25). Die Zusatzabbildung 1 der Publikation „Supplemental Fig. 1 Calcium score in patients with stroke.“ (Taube et al., 2024) vergleicht die mittlere Plaquelast in der Gruppe mit milder versus den Gruppen mit moderater oder hoher Plaquelast.

1.4 Diskussion

1.4.1 Karotisstenose und zerebrale Ischämien

In dieser Studie war die hämodynamisch relevante Karotisstenose $\geq 50\%$ ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien nach TAVI. Wie bereits erwähnt, ist die Datenlage zu dieser Thematik dünn und uneindeutig. So auch die Tatsache, dass in dieser Studie die bilaterale, hämodynamisch relevante Karotisstenose einen Risikofaktor darstelle. Andere Studien (Thirumala et al., 2017; Lepidi et al., 2022; Oestreicher et al., 2023) konnten ebenfalls die bilaterale Karotisstenose in Zusammenhang zu zerebralen Ischämien nach TAVI setzen. Es erscheint sinnvoll, diese Patient*innengruppe näher zu erforschen, um die Zusammenhänge besser beleuchten zu können.

Nach bester Recherche gibt es bisher keine Studie, die den Einfluss der hämodynamisch relevanten Karotisstenose auf die Letalität von ischämischen Schlaganfällen nach TAVI untersucht hat. Zwar gibt es Studien über mögliche Einflussfaktoren auf die Mortalität von Schlaganfällen (Koton et al., 2010; Saposnik et al., 2008; Sha et al., 2021); hier konnte die Karotisstenose allerdings bisher nicht als ein solcher Risikofaktor identifiziert werden. Auf der anderen Seite hat man versucht, Risikofaktoren für die Mortalität bei Patient*innen mit Karotisstenose zu erforschen (Cohen et al., 1993; Kakkos et al., 2005). Vice versa ist eine stattgehabte TAVI hier bisher kein etablierter Risikofaktor. In der vorliegenden Studie war die hochgradige Karotisstenose zwar kein signifikanter Risikofaktor; allerdings deutet die Richtung der Ergebnisse auf eine Korrelation hin. Bei geringer Anzahl an zutreffenden Fällen sollten weitere Studien die Ergebnisse dieser Arbeit überprüfen.

In einer Untersuchung von Kataoka et al. (2016) konnte gezeigt werden, dass ein hohes Calcium-Volumen in der Aorta ascendens und dem Arcus aortae mit dem Auftreten von

zerebralen Ischämien nach TAVI in Verbindung steht. Unsere post-hoc-Analyse konnte zeigen, dass in der Mehrzahl der Fälle (17/25) die Plaquelast in diesen Gefäßregionen jedoch lediglich leicht ausgeprägt ist. Anhand dieses Umstandes denken wir, dass andere pathophysiologische Mechanismen (wie beispielsweise die Karotisstenose) eine größere Rolle gespielt haben könnten.

1.4.2 Ausblick

Aktuell wird von der „European Stroke Organisation“ (Bonati et al., 2021), der „European Society of Cardiology“ (Aboyans et al., 2017) und in der aktuellen AWMF-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose“ (Eckstein et al., 2020) empfohlen, bei einer asymptomatischen Karotisstenose $\geq 60\%$ und Vorliegen von Risikofaktoren für einen Schlaganfall unter allein konservativer Therapie eine Revaskularisation der Arteria carotis durchzuführen. Solche Risikofaktoren sind unter anderem: Progression der Stenose, klinisch stummer Infarkt in bildgebenden Verfahren, Einblutungen in den Karotisplaque im MRT oder eine reduzierte zerebrovaskuläre Reserve in der transkraniellen Doppler-Untersuchung. Durch eine Revaskularisation beispielsweise via Karotisendarteriektomie sinkt das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen (Halliday et al., 2010; Walker et al., 1995). Wie jedoch Aboyans et al. (2017) ebenso schreiben, ist es wichtig, Subgruppen von Patient*innen zu identifizieren, die insbesondere von einer Revaskularisation profitieren können. Es sollte eine Diskussion darüber eröffnet werden, ob der Umstand einer anstehenden TAVI-Prozedur als Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls bei höhergradigen Karotisstenosen angesehen werden kann.

Eine andere Möglichkeit, um Schlaganfälle während einer TAVI zu reduzieren, sind zerebrale Embolie-Protektionssysteme (sog. „cerebral protection devices“, kurz CPD). Es gibt diverse Studien über den möglichen Nutzen solcher Systeme (Haussig et al., 2016; Haussig et al., 2020). Van Mieghem et al. (2016) konnten zeigen, dass in faktisch jedem benutzen Protektionssystem embolische Absiedelungen zu finden waren. Ob der Einsatz solcher Systeme allerdings die tatsächliche Anzahl an ischämischen Schlaganfällen reduziert, ist nicht klar (Bagur et al., 2017; Haussig et al., 2020). Aus pathophysiologischer Sicht könnten Patient*innen mit hämodynamisch relevanter Karotisstenose eine

Subgruppe darstellen, bei welcher ein besonderer Nutzen der Protektionssysteme untersucht werden sollte.

1.4.3 Limitationen der Studie

Durch die retrospektive Natur dieser Arbeit kann hier nur eine Korrelation gezeigt werden, kein kausaler Zusammenhang (Sessler et al., 2015b). Eine prospektiv durchgeführte, randomisierte, kontrollierte Studie könnte die Ergebnisse dieser Studie besser fundiert validieren. Eine Studie mit mehr Teilnehmer kann zusätzlich dazu eine genauere Aussage über die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinpopulation liefern (Mittag et al., 2020). Einer solche Studie würde es allerdings an hohen finanziellen und personellen Anforderungen bedürfen (Sessler et al., 2015a), insbesondere da es sich bei den zerebralen Ischämien nach TAVI um schwerwiegende, aber insgesamt seltene Komplikationen handelt (Eggebrecht et al., 2012).

Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass es Störfaktoren gegeben haben könnte, welche insbesondere in den Regressionsmodellen nicht beachtet wurden (Sessler et al., 2015b; VanderWeele, 2019). Dies ist umso relevanter für die Frage nach Risikofaktoren für den Schlaganfall-assoziierten Tod nach TAVI, da es hierzu noch keinerlei Literatur gibt.

Wie im Ergebnisteil beschrieben, befand sich lediglich bei 9 von 12 Patient*innen die hämodynamisch relevante Karotisstenose auf der Seite des Infarktes. Allerdings konnte bei allen 3 Patient*innen, bei denen dies nicht der Fall war, eine ausgeprägte Plaquebildung in der ACC und ACI in der B-Bild-Sonographie festgestellt werden. Eine Embolisation dieser Plaques als Ursache für eine zerebrale Ischämie könnte daher eine mögliche Ursache des Infarktes darstellen.

Anknüpfend daran ist als ein Kritikpunkt an der FKDS als Untersuchungsmethode die Tatsache anzusehen, dass die Untersuchung von unterschiedlichem ärztlichem Personal durchgeführt worden ist. Da die Sonographie ein untersucherabhängiges bildgebendes Verfahren darstellt (Hühnerbein, 2016), kann es zu uneinheitlichen Stenosegraduierungen gekommen sein. Um dies zu vermeiden, wurden alle hochgradigen Stenosen per Computertomographie validiert.

1.5 Zusammenfassung

Die hämodynamisch relevante Karotisstenose ($\geq 50\%$) ist eine häufige Komorbidität bei Patient*innen mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose, welche sich einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation unterziehen. Mit einer Odds Ratio von 2,56 konnte in dieser retrospektiven Studie gezeigt werden, dass sie einen Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien innerhalb von 30 Tagen nach Prozedur darstellt. Dieser Zusammenhang war unter Berücksichtigung von möglichen Störfaktoren konsistent. Obwohl eine Tendenz sichtbar war, bleibt weiterhin offen, ob und inwieweit durch die Karotisstenose die Letalität dieser zerebralen Ischämien moduliert wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten Anstoß zur Diskussion sowie weiteren Forschungsarbeiten liefern, ob und welche zusätzlichen Maßnahmen zur Verhinderung von zerebralen Ischämien bei Patient*innen mit anstehender Transkatheter-Aortenklappen-Implantation sinnvoll sein könnten.

1.6 Literaturverzeichnis

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018; 39: 763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620

Arning C, Widder B, von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und

Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall Med* 2010; 31: 251-257. doi: 10.1055/s-0029-1245336. PMID: 20414854

Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Chiche O, Puri R, Rodés-Cabau J. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 673-684. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.065. PMID: 27515325

Bagur R, Solo K, Alghofaili S, Nombela-Franco L, Kwok CS, Hayman S, Siemieniuk RA, Foroutan F, Spencer FA, Vandvik PO, Schäufele TG, Mamas MA. Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017; 48: 1306-1315. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015915. PMID: 28411259

Barnett HJM, Peerless SJ, Fox AJ, Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Rankin RN, Hachinski VC, Ferguson GG, Wieber DO, Sim DA, Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991; 22: 711-720. doi: 10.1161/01.str.22.6.711. PMID: 2057968

Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, de Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A, van Herzeele I, Koncar I, McCabe DJ, Lal A, Ricco JB, Ringleb P, Taylor-Rowan M, Eckstein HH. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J* 2021; 6: 1-47 doi: 10.1177/23969873211012121. PMID: 34414302; PMCID: PMC8370069

Chakraborty S, Faisaluddin M, Ashish K, Amgai B, Bandyopadhyay D, Patel N, Hajra A, Aggarwal G, Ghosh RK, Kalra A. In-hospital clinical outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with concomitant carotid artery stenosis: Insights from the national inpatient sample. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 31: 100621. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100621. PMID: 32939395

Cohen SN, Hobson RW 2nd, Weiss DG, Chimowitz M. Death associated with asymptomatic carotid artery stenosis: long-term clinical evaluation. VA Cooperative Study 167 Group. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1002-1009; PMID: 8264028

Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M, Czerny M, Engelhard K, Fründ A, George S, Görzt H, Gross-Fengels W, Hanl J, Hörstgen A, Huppert P, Litz R, Lüdeking C, Mudra H, Navabi DG, Ploenes C, Rantner B, Rittig K, Schamberger R, Schnell O, Schulte S, Schwerdtfeger K, Steinbauer M, Stingele R, Zeller T, 2019: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose, Version 2.0. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf (Zugriffsdatum:07.08.2022)

Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* 2012; 8: 129-138. doi: 10.4244/EIJV8I1A20. PMID: 22391581

Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, Bax JJ, Leipsic JA, Blanke P, Blackstone EH, Finn MT, Kapadia S, Linke A, Mack MJ, Makkar R, Mehran R, Popma JJ, Reardon M, Rodes-Cabau J, Van Mieghem NM, Webb JG, Cohen DJ, Leon MB. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2717-2746. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.038. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33888385

Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D; Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61197-X. PMID: 20870099

Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, Holzhey DM, Mohr FW, Gutberlet M, Zivadinov R, Schuler G, Linke A. Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 592-601. doi: 10.1001/jama.2016.10302. PMID: 27532914

Haussig S, Linke A, Mangner N. Cerebral Protection Devices during Transcatheter Interventions: Indications, Benefits, and Limitations. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22: 96. doi: 10.1007/s11886-020-01335-9. PMID: 32651654

Hühnerbein R. In: Reiser M, Kuhn F, Debus J, Hrsg. *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart: Thieme, 2017: 96-120. doi: 10.1055/b-004-132212

Kakkos SK, Nicolaidis A, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, Sonecha T, Salmasi AM, Geroulakos G, Georgiou N, Francis S, Ioannidou E, Dore CJ; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS Study. *Int Angiol* 2005; 24: 221-230. PMID: 16158030

Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rod  s-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 45-60. doi: 10.1093/ejcts/ezs533. PMID: 23026738

Kataoka Y, Puri R, Pisaniello AD, Hammadah M, Qintar M, Uno K, Montarello JK, Nicholls SJ, Worthley SG. Aortic atheroma burden predicts acute cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation: insights from volumetric multislice computed tomography analysis. *EuroIntervention* 2016; 12: 783-789. doi: 10.4244/EIJV12I6A127. PMID: 27542792

Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology* 2010; 34: 90-96. doi: 10.1159/000264826. PMID: 20016218

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, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1514616. PMID: 27040324

Lepidi S, Squizzato F, Fovino LN, D'Oria M, Badawy MR, Fraccaro C, Antonello M, Tarantini G. Prevalence and Prognostic Impact of Carotid Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Vasc Surg* 2022; S0890-5096: 147-149. doi: 10.1016/j.avsg.2022.03.018. PMID: 35341937

Meertens MM, Macherey S, Asselberghs S, Lee S, Schipper JH, Mees B, Eitel I, Baldus S, Frerker C, Schmidt T. A systematic review and meta-analysis of the cerebrovascular event incidence after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 843-858. doi: 10.1007/s00392-022-01997-1. PMID: 35298700

Mittag HJ, Schüller K. Statistik. Berlin: SpringerSpektrum, 2020

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8. PMID: 16980116

Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and

number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1002-1012. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015. PMID: 23727214

Oestreicher S, Vella A, Muller O, Kirsch M, Eeckhout E, Fournier S, Monney P, Roux O, Roguelov C, Zhang P, Abraham P, Ferlay C, Antiochos P, Lu H. Neurovascular Outcomes in Relation With Carotid Artery Stenosis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol* 2023; 35: 136-142. PMID: 36705606

Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK; Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008 Aug; 39: 2318-2324. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510362. PMID: 18566303

Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg* 2015; 121 :1034-1042. doi: 10.1213/ANE.0000000000000815. PMID: 26378703

Sessler DI, Imrey PB. Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesth Analg* 2015; 121: 1043-1051. doi: 10.1213/ANE.0000000000000861. PMID: 26378704

Sha L, Xu T, Ge X, Shi L, Zhang J, Guo H. Predictors of death within 6 months of stroke onset: A model with Barthel index, platelet/lymphocyte ratio and serum albumin. *Nurs Open* 2021; 8: 1380-1392. doi: 10.1002/nop2.754. PMID: 33378600

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve

replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198. doi: 10.1056/NEJMoa1103510. PMID: 21639811

Takagi K, Naganuma T, Tada N, Yamanaka F, Araki M, Shirai S, Higashimori A, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. The Predictors of Peri-Procedural and Sub-Acute Cerebrovascular Events Following TAVR from OCEAN-TAVI Registry. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21: 732-738. doi: 10.1016/j.carrev.2019.10.013. PMID: 31761635

Taube L, Sugiura A, Hartmann A, Schaefer C, Hamiko M, Zimmer S, Nickenig G, Schahab N. Carotid Artery Stenosis as a Predictor for Stroke Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Angiology* 2024. Epub ahead of print. doi: 10.1177/00033197241239687. PMID: 38479438

Thirumala PD, Muluk S, Udesch R, Mehta A, Schindler J, Mulukutla S, Jeevanantham V, Wechsler L, Gleason T. Carotid artery disease and periprocedural stroke risk after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Card Anaesth* 2017; 20: 145-151. doi: 10.4103/aca.ACA_13_17. PMID: 28393772

Van Mieghem NM, van Gils L, Ahmad H, van Kesteren F, van der Werf HW, Brueren G, Storm M, Lenzen M, Daemen J, van den Heuvel AF, Tonino P, Baan J, Koudstaal PJ, Schipper ME, van der Lugt A, de Jaegere PP. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention* 2016; 12: 499-507. doi: 10.4244/EIJV12I4A84. PMID: 27436602

Van Mieghem NM, Reardon MJ, Yakubov SJ, Heiser J, Merhi W, Windecker S, Makkar RR, Cheng W, Robbins M, Fail P, Feinberg E 2nd, Stoler RC, Hebel R, Serruys PW, Popma JJ. Clinical outcomes of TAVI or SAVR in men and women with aortic stenosis at intermediate operative risk: a post hoc analysis of the randomised SURTAVI trial. *EuroIntervention* 2020; 16: 833-841. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00303. PMID: 32715995

VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol* 2019; 34: 211-219. doi: 10.1007/s10654-019-00494-6. PMID: 30840181

Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchétché D, Chandrasekhar J, de Brito FS Jr, Barbanti M, Kornowski R, Latib A, D'Onofrio A, Ribichini F, Baan J, Tijssen JGP, De la Torre Hernandez JM, Dumonteil N, Sarmiento-Leite R, Sartori S, Rosato S, Tarantini G, Lunardi M, Orvin K, Pagnesi M, Hernandez-Antolin R, Modine T, Dangas G, Mehran R, Piek JJ, Delewi R. Predictors, Incidence, and Outcomes of Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Complicated by Stroke. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007546. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007546. PMID: 30871358

Walker MD, Marler JR, Goldstein M, Grady PA, Toole JF, Baker WH, Castaldo JE, Chambless LE, Moore WS, Robertson JT, Young B, Howard VJ, Purvis S, Vernen DD, Needham K, Beck P, Celani VJ, Sauerbeck L, Rajcs JA, Atkins D. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428. PMID: 7723155

2. Veröffentlichung

Taube L, Sugiura A, Hartmann A, et al. Carotid Artery Stenosis as a Predictor for Stroke Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Angiology*. 2024;0(0). doi:10.1177/00033197241239687

Carotid artery stenosis as a predictor for stroke following transcatheter aortic valve implantation

Leonard Taube^{1#}, Atsushi Sugiura, MD, PhD^{1#}, Arthur Hartmann¹, Christian Schaefer¹, Marwan Hamiko, MD²,
Sebastian Zimmer, MD¹, Georg Nickenig, MD¹, Nadjib Schahab, MD¹

¹Heart Center Bonn, Department of Medicine II, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

²Department of Cardiac Surgery, Heart Center, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

#These authors contributed equally to this work.

Funding

The research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Abstract

Stroke remains a clinical risk in the long-term follow-up of patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). We aimed to investigate the association between existing carotid artery stenosis (CS) and the risk of stroke after TAVI. The study participants were consecutive patients who underwent TAVI between 2008 and 2020 and were screened for CS at baseline and at the 30-day follow-up. Hemodynamically relevant CS was defined as a reduction of the carotid artery caliber by $>50\%$ in relation to the distal segment. The primary endpoint of this study was ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) within 30 days of TAVI. Stroke-related death was also assessed. Of the 1,537 patients included, 220 (14.3%) patients had $CS \geq 50\%$. Within 30 days following TAVI, 41 patients (2.7%) experienced an ischemic stroke or TIA, and seven had stroke-related death. The median time from TAVI to stroke/TIA was 3.0 days. Patients with $CS \geq 50\%$ had a 2.56-fold increased risk of stroke/TIA after TAVI (95%CI: 1.29-5.10, $p=0.006$). The association was consistent in the multivariable model after adjusting for sex, atrial fibrillation, and estimated glomerular filtration rate. Investigations are needed to mitigate the risk of stroke in patients with $CS \geq 50\%$.

Keywords: carotid artery stenosis, stroke-related death, transcatheter aortic valve implantation, stroke

Introduction

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been established as a safe and effective procedure for patients with severe symptomatic aortic stenosis (AS) in all surgical risk groups. TAVI provides similar or better clinical outcomes than those of surgical aortic valve replacement.¹ Particularly in patients with high surgical risk, it is important to refine patient selection or therapeutic strategies to mitigate potential risks and improve clinical outcomes. Ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) are serious complications following TAVI; they have been reported to occur in $3.3 \pm 1.8\%$ of patients who undergo TAVI.²

A significant proportion of patients undergoing TAVI have comorbidities such as carotid artery stenosis (CS). CS is an established risk factor for stroke in general; approximately 15-20% of all strokes can be attributed to CS.³ Previous studies have aimed to identify patient- and procedure-related risk factors responsible for ischemic stroke following the TAVI procedure.⁴⁻⁷ It is still unclear whether asymptomatic, but hemodynamically relevant CS is a prognostic factor for stroke and stroke-related death following TAVI.

We aimed to clarify whether CS is associated with stroke and stroke-related death after TAVI.

Methods

Study population

We used data from the TAVI registry of the German University Heart Center. TAVI was indicated for patients with symptomatic severe AS, and each procedure was discussed by a heart team beforehand. In total, 2,117 patients underwent TAVI between February 2008 and May 2020. After screening patient data, 1,537 patients were included in the analysis. Patients with a history of stroke or TIA were excluded from the analysis. Further details on the patient selection process are shown in **Fig. 1**. After the intervention, all the patients were observed for at least 30 days.

Definition of carotid artery stenosis (CS)

All patients underwent carotid Doppler ultrasound investigations before the intervention. Hemodynamically relevant CS was defined as a reduction of the carotid artery caliber by $\geq 50\%$ compared with the segment distal to the stenosis. This definition is in accordance with the grading system used in the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).⁸ Stenosis was quantified using Doppler ultrasound. We used the NASCET criteria to grade the level of stenosis, as suggested by the German Society of Ultrasound Medicine.⁹

Study endpoints

The primary endpoint of this study was ischemic stroke or TIA occurring within 30 days of TAVI. The diagnostic criteria for ischemic stroke and TIA followed the consensus document of the Valve Academic Research Consortium – 2.¹⁰ Patients with hemorrhagic stroke were excluded from the study. Hereafter, the terms stroke and ischemic stroke will be used synonymously for improved readability. The secondary endpoint of this study was stroke-related death within 30 days of TAVI. This was defined as death within 30 days after an ischemic stroke.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 28 (IBM, Armonk, New York, USA). Categorical variables are displayed as absolute numbers (with percentages in brackets), and continuous variables are displayed as mean ($\pm$ standard deviation) or median ($\pm$ IQR), each rounded to one decimal place. Incidence is presented as fractions (percentages). Categorical variables were compared by calculating the odds ratios (ORs). Here, all confidence intervals (CIs) were defined as 95%CI. P-values were rounded to three decimal places, and CIs were rounded to two. Patient base data were compared using an unpaired two-sided t-test for continuous variables and the Chi-squared test for discrete variables. Differences in incidence of stroke/TIA were compared using the Chi-squared test, whereas those in stroke-related death were compared using Fisher's exact test. A logistic regression model was used to determine whether CS was an independent risk factor for stroke or stroke-related death. We adjusted our regression model to include glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73m² (as calculated with serum creatinine using the CKD-EPI-formula), female sex, the early date of intervention (intervention during the first half of the study period) and new-onset atrial fibrillation after TAVI, which have been established by a recent meta-analysis as predictors of early cerebrovascular events after TAVI,⁴ as well as coronary artery disease and the use of mechanically expanding valves. We created two models, each with four variables, for both stroke and related death using these parameters, resulting in a total of four models. A histogram was generated to visualize the median time until an ischemic stroke or TIA after TAVI. We performed a log-rank test to compare the mean time until stroke between the patients with and without CS. In a *post-hoc* analysis, the patients with stroke following TAVI were screened using computed tomography (CT) to investigate plaque burden in the ascending aorta and aortic arch. A box plot was created to show the calcium scores in the patient groups. Two-sided *p*-values <0.05 were considered significant.

Ethical statement

This retrospective study was based on a database. The Ethics Committee of the University of Bonn, Germany, approved the creation of the database. The ethics committee required no additional ethics approval because this

was an entirely retrospective study. The study was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants.

Results

Study participants

In total, 1537 patients were included in the analysis (**Fig. 1**). Their mean age was 81 ± 6 years, 803 (52.2%) patients were male, and the average body mass index was 26.5 ± 4.9 kg/m². Atrial fibrillation was observed in 681 (44.3%) patients, and the average GFR was 54.1 ± 18.1 ml/min/1.73m². CS of any degree was observed in 427/1537 (27.8%) participants. The location of CS was categorized into the vertebrobasilar vascular territory, vascular territory of the middle cerebral artery, or the external carotid artery. CS was found in these regions in 10/427 (2.3%), 317/427 (74.2%), and 102/427 (23.9%) patients, respectively.

Of the patients with any CS, 245/427 (57.4%) had unilateral CS, and 220/1537 (14.3%) had hemodynamically relevant CS ($\geq 50\%$). Stenosis severity between 50 and 69% was found in 111/1537 (7.2%) patients and 73/1537 (4.7%) had stenosis severity between 70 and 99% (**Fig. 2**). 57 patients had bilateral CS $\geq 50\%$. **Table 1** summarizes the baseline characteristics of the patients. Patients with CS $\geq 50\%$ had a significantly lower GFR than those with CS $< 50\%$ or no CS ($p=0.009$). Sex ($p=0.008$), hypertension ($p=0.008$), dyslipidemia ($p=0.005$), peripheral artery disease ($p<0.001$) and coronary artery disease ($p<0.001$) also differed between the two groups.

Incidence of stroke and TIA

Of the 1537 patients, 41 had a stroke or TIA within 30 days of TAVI. The median time to stroke or TIA was 3.0 days (**Fig. 3**). Of these patients, 24/41 (58.5%) had no CS, resulting in an incidence of 24/1110 (2.2%) for this cohort. Twelve (29.3%) out of 41 patients had hemodynamically relevant CS ($\geq 50\%$), resulting in an incidence of 12/220 (5.5%). In all patients with CS $\geq 50\%$ and stroke, the location of the stenosis was in the internal carotid artery. Patients with stenosis in the external carotid and/or vertebral arteries had no stroke or TIA after the intervention. In addition, we investigated the lethal outcomes of ischemic stroke after TAVI. This occurred in 7/41 patients (17.1%), of which 3/7 had CS $\geq 50\%$ (incidence 3/220=1.4%). The incidence of both stroke and stroke-related death was higher in patients with 50-69% and 70-99% stenosis than in patients with no CS or CS $< 50\%$ ($p=0.006$ for stroke/TIA and $p=0.065$ for stroke-related death) (**Fig. 4**).

Association of CS with stroke

The Kaplan-Meier analysis showed a higher incidence of stroke/TIA in patients with CS $\geq 50\%$ than in those with no CS or CS $< 50\%$ ($p=0.005$; **Fig. 5**). CS $\geq 50\%$ had an OR of 2.56 (95%CI: 1.29-5.10, $p=0.006$) for all strokes or TIAs, and 4.54 (95%CI: 1.01-20.42, $p=0.065$) for stroke-related death. We also calculated the OR for a variety of other variables, showing that female patients (OR=2.41; 95%CI: 1.24-4.69), patients with bilateral CS $\geq 50\%$ (OR=2.94; 95%CI: 1.01-8.56) and patients who underwent intervention during the first half of the study period (OR=1.97; 95%CI: 1.05-3.70) had an increased risk of stroke (**Fig. 6**). In the logistic regression model (**Table 2**), CS $\geq 50\%$ was associated with stroke or TIA after TAVI ($p=0.030$). This association was consistent in the second model ($p=0.020$). Female sex was also a significant factor. There was no significant difference in the median time until stroke between the patients with and without hemodynamically relevant CS (**Fig. 3**).

Plaque burden

In a *post-hoc* analysis we managed to analyze 25 of the 41 computed tomography (CT) of the patients with stroke following TAVI to investigate plaque burden in the ascending aorta and aortic arch patients. These patients were then sub-categorized into groups of no plaque (0/25), mild (17/25), moderate (6/25) and severe (2/25) plaque burden. We also calculated the median calcium scores. The patients with mild plaque burden (17/25) had a median calcium score of 435.5, while the patients with moderate or severe plaque burden (8/25) had a median calcium score of 2905.5 (**Supplemental Fig. 1**)

Contrast-induced Acute Kidney Injury (AKI) after TAVI

Among the patients studied, 173 were diagnosed with AKI after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). The average Glomerular Filtration Rate (GFR) in this cohort before the intervention was 47.45 ml/min/1.73m². 7 out of the 173 patients experienced a stroke or TIA after TAVI, resulting in an incidence rate of 4.04%. Two out of the 7 patients with stroke/TIA had a stroke with ultimately lethal outcomes, resulting in a mortality rate of 1.2%. (2/173=1.2%). 30 out of the patients who developed AKI died during their stay in the hospital. The most common cause of death among these AKI patients was sepsis, accounting for 11 out of the 30 cases.

Discussion

Although there is low surgical risk in younger patients, there remains a concern regarding stroke and TIA, which may be fatal complications after TAVI. The main findings of this study are as follows: of the patients undergoing TAVI, 14.3% had hemodynamically relevant CS (CS $\geq 50\%$); during the 30 days following TAVI, 41 (2.7%) patients experienced ischemic stroke or TIA, with a median time to the stroke/TIA of 3.0 days; patients with CS

$\geq 50\%$ had a 2.56-fold increased risk of stroke or TIA after TAVI. The association was consistent after adjusting for baseline comorbidities.

CS and Stroke/TIA

Many studies have attempted to identify predictors of stroke after TAVI,⁴⁻⁷ and a risk prediction model was recently developed.¹¹ However, other studies were unable to detect unilateral CS as a risk factor. Possible reasons for this might include various population characteristics, such as the differences in prevalence of CS.⁷ The clinical relevance of CS has not been thoroughly investigated and remains controversial. In the present study, CS was an independent risk factor for stroke. We believe that the discrepancy between our findings and those of previous studies infers that the correlation between CS and stroke after TAVI is not yet fully understood. To the best of our knowledge, the present study is the first to specifically investigate the influence of CS on stroke-related death following TAVI.

Furthermore, bilateral CS $\geq 50\%$ was associated with a significant increase in the incidence of stroke after TAVI. Similar results were shown in a recent study; however, stenosis grade was not differentiated in that study.

⁷ We believe that more studies should be conducted regarding this very topic.

Potential treatment option for patients with TAVI

In this study, CS was associated with an increased risk of stroke after TAVI. Stroke mainly occurred on the side ipsilateral to the CS. These findings could contribute to current discussions of the use of cerebral protection devices during TAVI. While embolic debris can be found in almost all patients with TAVI, there are conflicting reports on how cerebral protection devices reduce the incidence and severity of stroke after TAVI.¹²⁻¹⁴ Our observations suggest that cerebral protection devices might mitigate the risk of stroke in patients with CS undergoing TAVI. Further studies are needed to identify subgroups of patients that could benefit from using cerebral protection devices.

Another preventative treatment option is carotid revascularization before TAVI. Currently, the European Stroke Organization and the European Society of Cardiology recommend revascularization of asymptomatic CS for stenosis $>60\%$ and increased risk of stroke despite the best medical treatment.^{15,16} One of the main goals of revascularization, either by endarterectomy or stenting the vessel, is to lower the risk of stroke or TIA due to embolization or thrombosis from the carotid artery.¹⁷ Further studies are needed to confirm whether asymptomatic patients with CS $\geq 50\%$ would benefit from revascularization before TAVI.

Some patients experienced stroke on the side contralateral to CS $\geq 50\%$. These patients had atheromatous plaques in the internal or common carotid arteries; embolized ruptured plaques may be a possible mechanism. In

a recent study, an association was found between plaque burden in the ascending aorta and aortic arch and the risk of stroke following TAVI.¹⁸ In our study, 68% of the patients only had mild plaque burden in the ascending aorta and aortic arch. This suggests that carotid artery stenosis may have been a more important etiological factor than the plaque burden in the aorta. Further research is required to elucidate the exact mechanisms and prevention of stroke in patients undergoing TAVI.

Stroke-related death

We demonstrated that patients with CS $\geq 50\%$ had a 4.54-fold increased risk of stroke-related death after TAVI. Although the sample size was limited, the direction of the association was consistent with the main analysis.¹⁹⁻²² Earlier studies have also investigated the predictors of death in patients with CS.^{23,24} However, for patients undergoing TAVI, it remains unknown whether CS influences stroke lethality. Further investigations with a large-scale cohort are needed to elaborate the complex relationships between stroke-related death, CS, and TAVI.

Contrast-induced Acute Kidney Injury (AKI) after TAVI

The study highlights a significant incidence of AKI after TAVI, indicating the importance of monitoring and managing kidney function in patients undergoing this procedure.

The occurrence of stroke or TIA after TAVI, though relatively low (4.04%), resulted in notable mortality (1.2%). Sepsis emerged as a critical factor in the mortality of AKI patients, emphasizing the need for careful management of infections in this population.

In conclusion, while the study reveals a concerning incidence of AKI post-intervention, the absence of detailed prognosis data and the reference to relevant literature highlight the need for continued research to comprehensively understand the impact of AKI on patient outcomes in the context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI).²⁵

Study limitations

This study had several limitations. There was information bias, which could be eliminated in a prospective trial.²⁶ For example, the documentation of CS severity may differ according to the physicians that executed the investigations. However, all higher-grade stenoses were verified using CT scans.

Since this was a retrospective study, correlations, but not causations, can be investigated. Future randomized, double-blind, controlled studies with patients undergoing either carotid revascularization or no revascularization at 50% stenosis severity before intervention could suggest possible causal relationships.

Additionally, as shown in **Fig. 1**, 254 patients with an observation period of <30 days were excluded from the analysis, which might bias the present findings. A larger sample size could provide more well-founded evidence. As in all case-control studies, there could have been confounding variables that we did not investigate (e.g., the influence of rapid pacing or the circumstance of severely calcified aortas before intervention), especially when looking at possible predictors of stroke-related death after TAVI, since no studies have been conducted on this topic. Furthermore, there are no data available on new-onset atrial fibrillation, which might lead to stroke following TAVI.⁴

Conclusion

Stroke or TIA occurred in 2.7% of our study population within 30 days after TAVI, with a median time to the stroke/TIA of 3.0 days. Hemodynamically relevant CS ($\geq 50\%$) was observed in 14.3% of patients undergoing TAVI and was associated with a 2.56-fold increased risk of stroke or TIA after TAVI. Patients with CS $\geq 50\%$ had an increased risk of stroke-related death after TAVI. The study highlights a significant incidence of AKI and notable mortality rates within this cohort after TAVI, emphasizing the importance of monitoring and managing kidney function in these patients. The results of this study can contribute to the discussion around the potential of carotid artery revascularization in hemodynamically relevant CS before intervention. Further research is needed to fully understand the correlation between CS and stroke and explore the prognosis of AKI following TAVI.

Statements and Declarations*Acknowledgements*

We would like to thank Leonie Weinhold from the Department of Medical Biometrics, Informatics and Epidemiology at the University of Bonn for supporting our work by providing helpful insights on statistics and methodology.

Declaration of Conflicting Interests

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Author Contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Leonard Taube, Atsushi Sugiura and Nadjib Schahab. The first draft of the manuscript was written by Leonard Taube and all authors revised or commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

References

1. Kolkailah AA, Doukky R, Pelletier MP, Volgman AS, Kaneko T, Nabhan AF. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in people with low surgical risk. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2019;12:CD013319.
2. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention.* 2012;8:129-38.
3. Palm F, Urbanek C, Wolf J, et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:69-75.
4. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:673-84.
5. Ben-Shoshan J, Zahler D, Steinvil A, et al. Extracranial carotid artery stenosis and outcomes of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol.* 2017;227:278-83.
6. Chakraborty S, Faisaluddin M, Ashish K, et al. In-hospital clinical outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with concomitant carotid artery stenosis: Insights from the national inpatient sample. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;31:100621.
7. Thirumala PD, Muluk S, Udesch R, et al. Carotid artery disease and periprocedural stroke risk after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Card Anaesth.* 2017;20:145-51.
8. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.
9. Arning C, Widder B, Von Reutern GM, Stiegler H, Görtler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med.* 2010;31:251-7. [Article in German]
10. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:6-23.
11. Thourani VH, O'Brien SM, Kelly JJ, et al. Development and application of a risk prediction model for in-hospital stroke after transcatheter aortic valve replacement: A report from The Society of Thoracic

Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:1097-103.

12. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, et al. Protection against cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:367-77.
13. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:592-601.
14. Van Mieghem NM, Van Gils L, Ahmad H, et al. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: The randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention.* 2016;12:499-507.
15. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J.* 2021;6:I – XLVII. doi:10.1177/23969873211012121.
16. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39:763-816.
17. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1074-84.
18. Kataoka Y, Puri R, Pisaniello AD, et al. Aortic atheroma burden predicts acute cerebrovascular events after transcatheter aortic valve implantation: insights from volumetric multislice computed tomography analysis. *EuroIntervention.* 2016;12:783-9.
19. Liu XD, Long Y, Duan LP, et al. A retrospective study on the survival rate and risk factors of mortality among 617 inpatients with ischemic stroke. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2007;28:390-3. [Article in Chinese]
20. Savsin M, Dubourg D, Coppieters Y, Collart P. Analysis of comorbidities in hospitalized patients for ischemic stroke and their effects on lethality. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2020;69:31-6. [Article in French]
21. Sha L, Xu T, Ge X, Shi L, Zhang J, Guo H. Predictors of death within 6 months of stroke onset: A model with Barthel index, platelet/lymphocyte ratio and serum albumin. *Nurs Open.* 2021;8:1380-92.

22. Wu H, Gong W, Pan J, et al. Survival rate and risk factors of mortality among first-ever stroke patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2014;35:812-6. [Article in Chinese]
23. Cohen SN, Hobson RW 2nd, Weiss DG, Chimowitz M. Death associated with asymptomatic carotid artery stenosis: long-term clinical evaluation. VA Cooperative Study 167 Group. *J Vasc Surg*. 1993;18:1002-9; discussion 1009-11.
24. Kakkos SK, Nicolaides A, Griffin M, et al. Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: results from the ACSRS Study. *Int Angiol*. 2005;24:221-30.
25. Barbanti M, Latib A, Sgroi C, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicenter Italian research project. *EuroIntervention*. 2014;10:133-140.
26. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:2234-42.

Table 1. Baseline characteristics of the patients.

	CS ≥50%	No CS or CS < 50%	p
	n=220	n=1317	
Age, years	81 ± 6	81 ± 6	0.659
Male, n (%)	133 (60.5)	670 (58.4)	0.008
Weight, kg	74.6 ± 15.2	75.6 ± 16.0	0.385
BMI	26.2 ± 4.4	26.6 ± 5.0	0.290
GFR, ml/min/1.73m ²	51.1 ± 17.8	54.6 ± 18.1	0.009
AF, n (%)	98 (44.6)	583 (44.3)	0.939
COPD, n (%)	53 (24.1)	248 (18.8)	0.069
Hypertension, n (%)	200 (90.9)	1106 (84.0)	0.008
Dyslipidemia, n (%)	170 (77.3)	892 (67.7)	0.005
Diabetes, n (%)	70 (31.8)	384 (29.2)	0.423
PH, n (%)	85 (39.7)	477 (36.2)	0.525
PAD, n (%)	143 (65.0%)	544 (41.3%)	< 0.001
NYHA, n (%)			0.218
II	22 (10.0%)	112 (8.5%)	
III	178 (80.9%)	1091 (82.8%)	
IV	18 (8.2%)	100 (7.6%)	
CAD, n (%)			< 0.001
One-vessel	40 (18.2%)	265 (20.1%)	
Two-vessel	46 (20.1%)	205 (15.6%)	
Three-vessel	88 (40.0%)	320 (24.3%)	
Medication, n (%)			
ASA	150 (68.5%)	861 (65.9%)	0.448
DOAC	101 (46.1%)	597 (45.7%)	0.903
DAPT	108 (49.3%)	634 (48.6%)	0.833
THV Type, n (%)			
Self-expanding	113 (51.4%)	669 (50.8%)	0.876
Balloon	82 (37.2%)	549 (41.7%)	0.218
Mechanically expanding	17 (7.7%)	104 (7.9%)	0.931
Total	220	1317	

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; ASA, acetylsalicylic acid; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CS, carotid artery stenosis; DOAC, direct-acting oral anticoagulant; DAPT, dual antiplatelet therapy; GFR, glomerular filtration rate; NYHA, New York Heart Association classification of heart failure; PH, pulmonary hypertension; PAD, peripheral artery disease; THV, transcatheter heart valve. P-values show statistical differences between patients with CS $\geq 50\%$ and those with no CS or CS $< 50\%$. Percentages are shown for respective groups.

Table 2. Overview of parameters used in the logistic regression models.

Model No.	Parameters included	Endpoint
1	CS $\geq 50\%$ AF Female sex GFR < 60 ml/min/1.73m ²	Stroke / TIA
2	CS $\geq 50\%$ CAD Mechanically expandable THV First half of study period	Stroke / TIA
3	CS $\geq 50\%$ AF Female sex GFR < 60 ml/min/1.73m ²	Stroke-related death
4	CS $\geq 50\%$ CAD Mechanically expandable THV First half of study period	Stroke-related death

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CS, carotid artery stenosis; GFR, glomerular filtration rate; THV, transcatheter heart valve

Figures

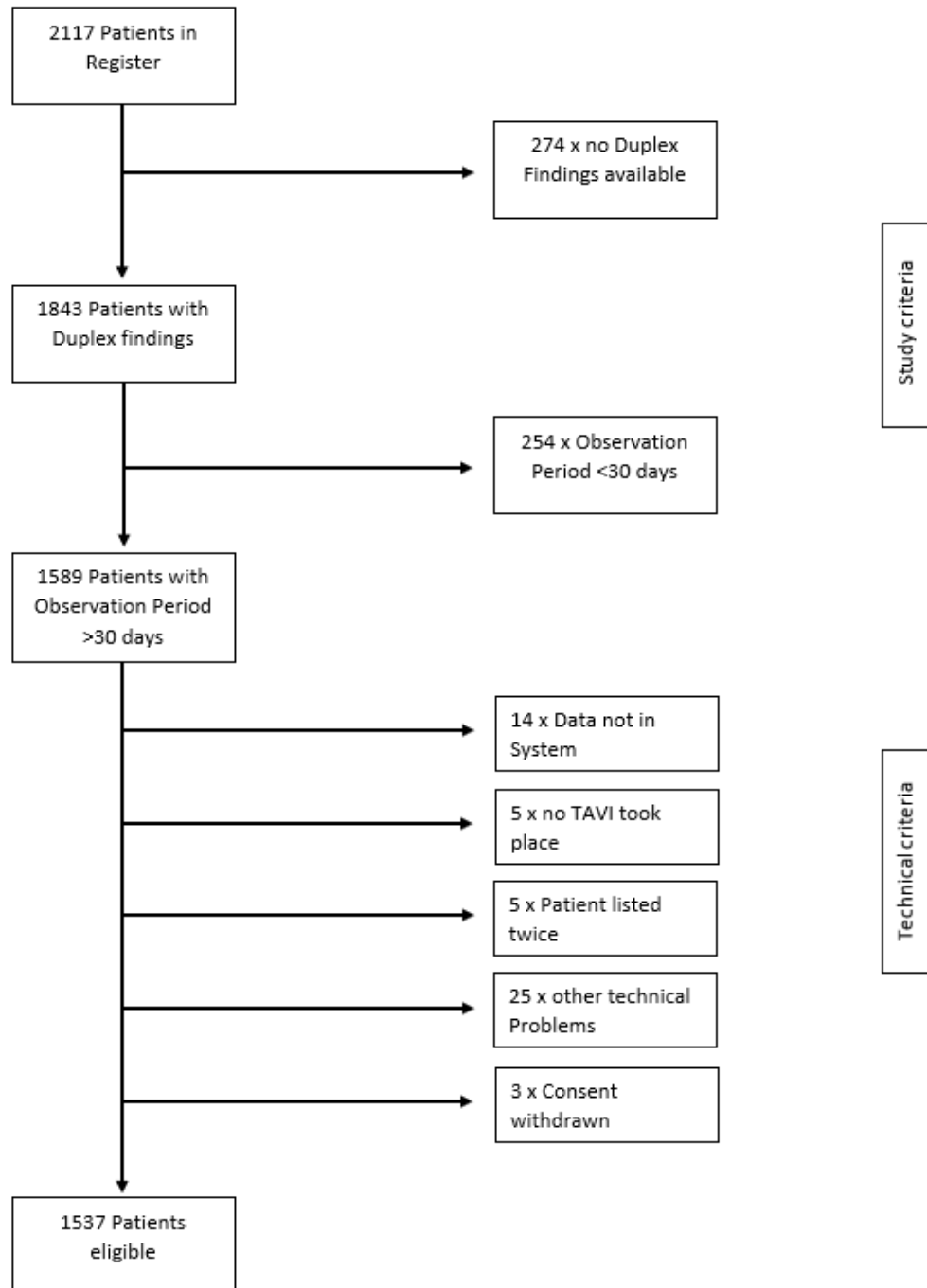


Fig. 1. Study flow chart.

This flowchart illustrates the patient selection for the study. The patients were first screened to determine their eligibility based on the study criteria; 528 patients were excluded at this stage. An additional 52 patients were excluded because of technical issues. Finally, 1,537 patients were included in the study.

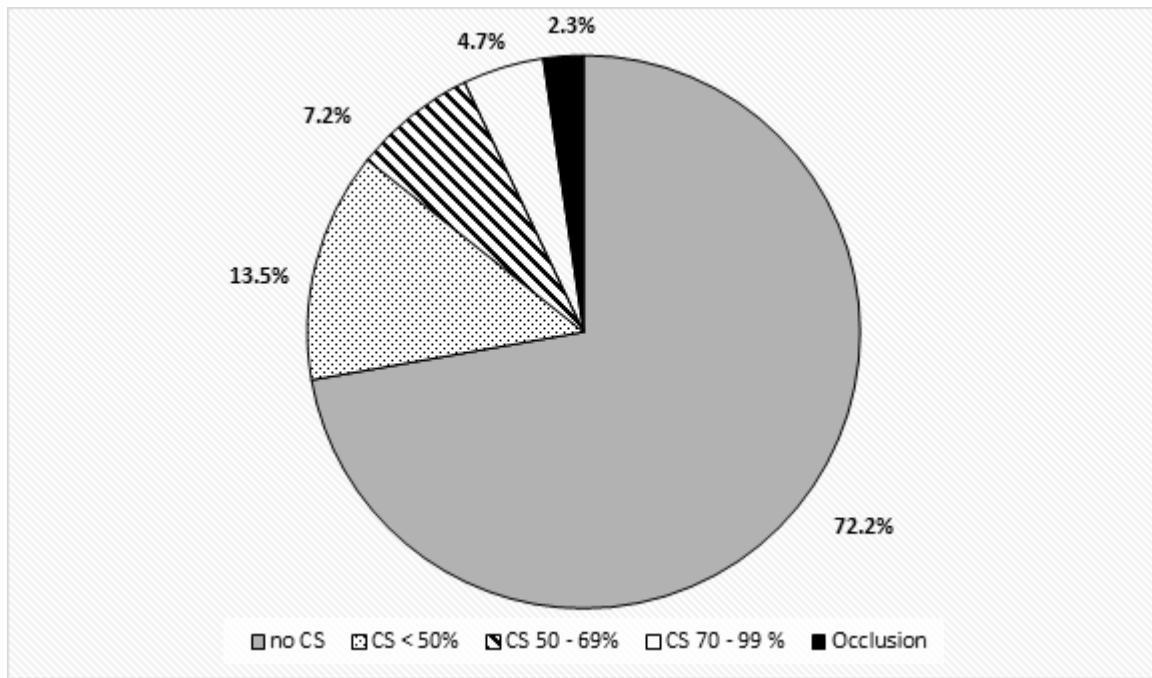


Fig. 2. Distribution of the severity of carotid artery stenosis.

This pie-chart shows the relative number of patients with no CS, CS <50%, CS 50-69%, CS 70-99%, and occlusion of the carotid artery. CS is common in patients undergoing TAVI.

Abbreviations: CS = carotid artery stenosis; TAVI = transcatheter aortic valve implantation

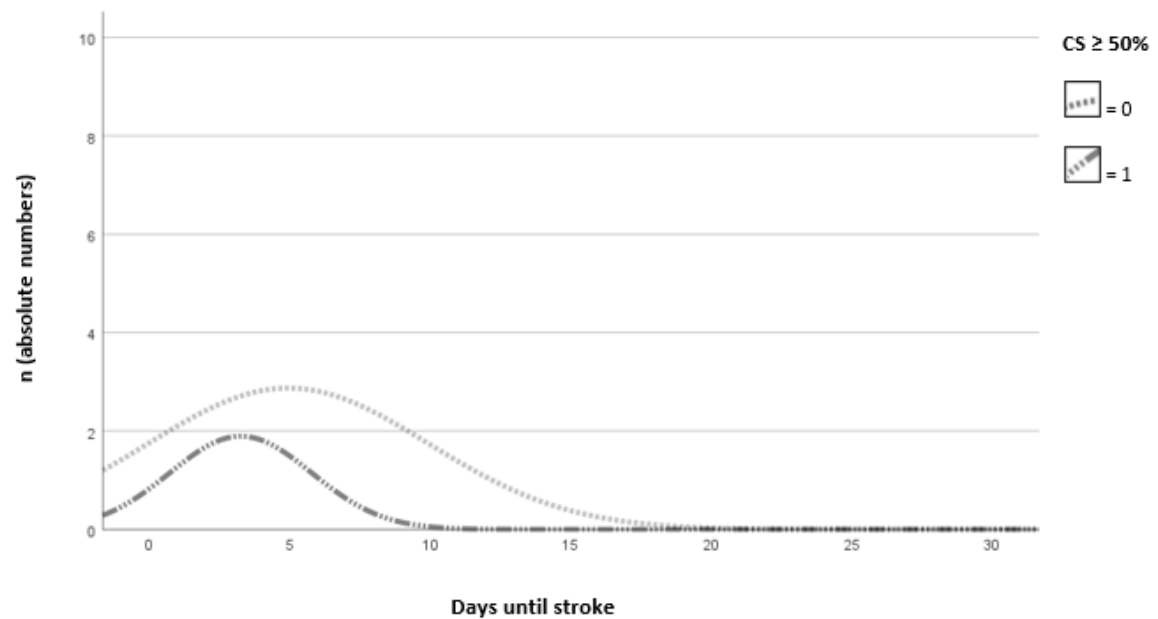


Fig. 3. Histogram of stroke distribution.

This stacked histogram shows the distribution of stroke timing during the observation period. The x-axis shows time until stroke in days, and the y-axis shows the number of patients in absolute numbers. The intermittently dashed line shows patients with $CS \geq 50\%$, and the continuously dashed line shows patients with no CS or $CS < 50\%$. This visualization provides insight into the time-averaged distribution of strokes.

Abbreviations: CS = Carotid artery stenosis

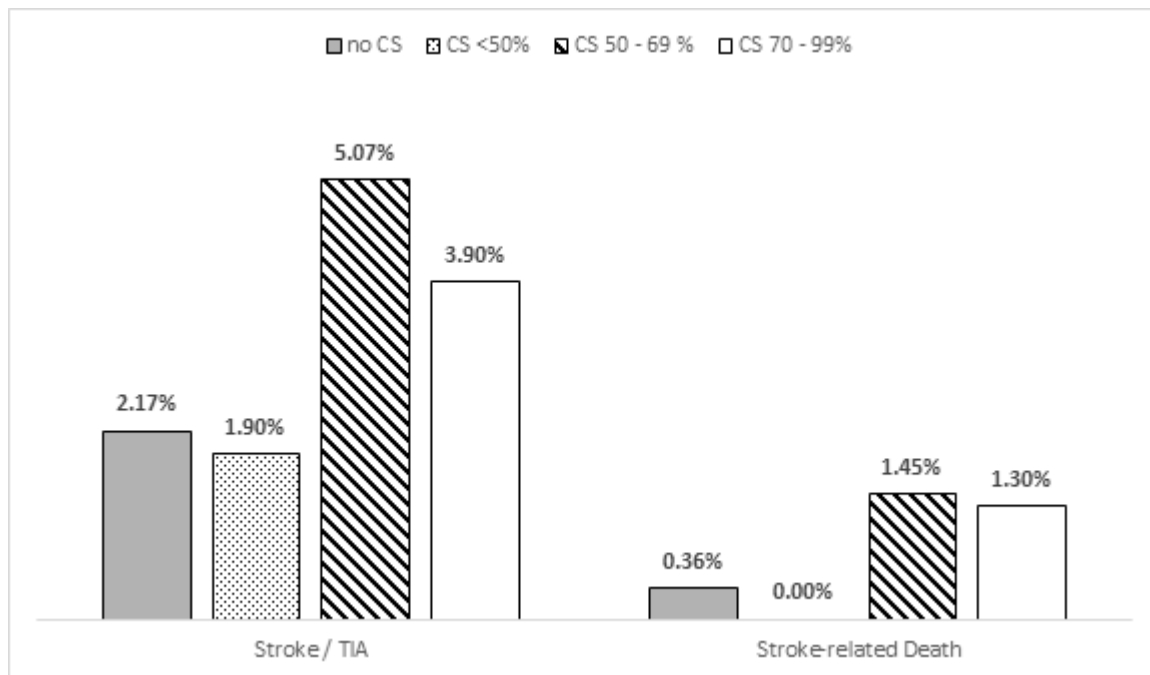


Fig. 4. Incidence of cerebral ischemia within 30 days after TAVI.

This bar chart illustrates the incidence of stroke/TIA and stroke-related death in patients undergoing TAVI, categorized by increasing stenosis severity. The x-axis shows the type of stroke/TIA, and the y-axis shows the percentage (of all patients with the respective stenosis severity). Overall, the incidence increased with stenosis severity.

Abbreviations: CS = Carotid artery Stenosis; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TIA = transient ischemic attack

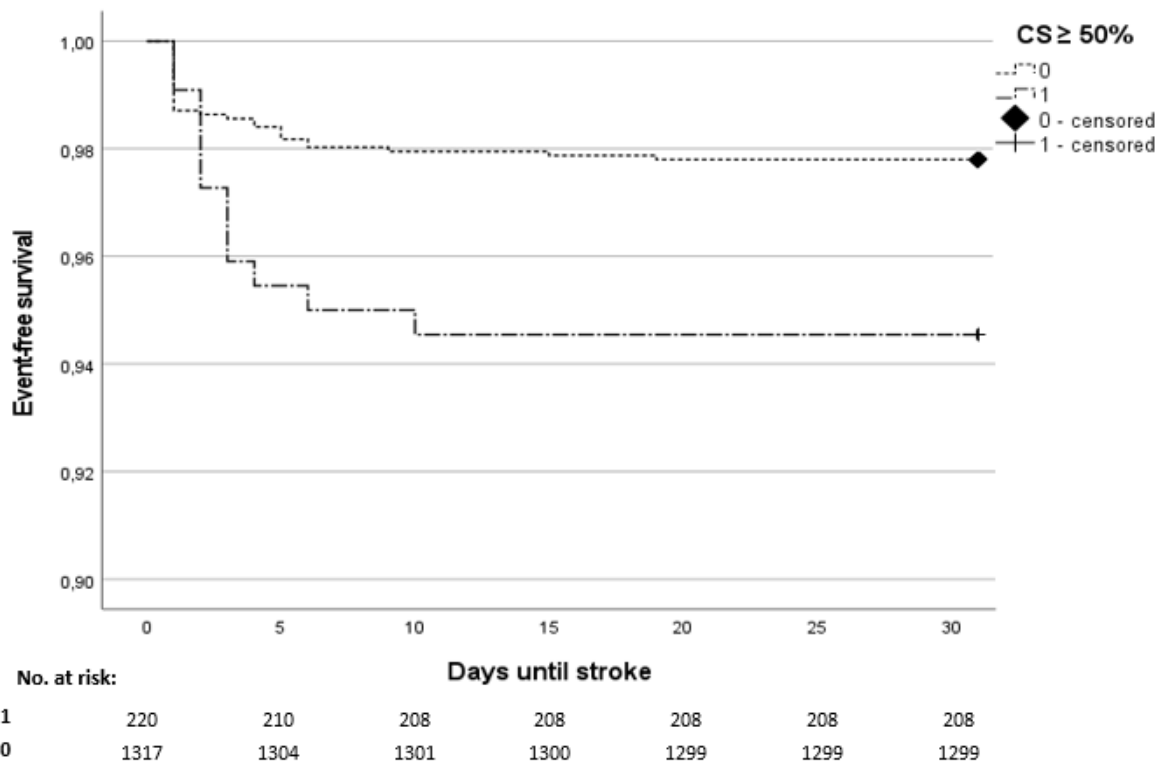


Fig. 5. Kaplan-Meier analysis for stroke/TIA after TAVI.

This Kaplan-Meier analysis depicts the event-free survival of patients during the observation period (30 days). The continuously dashed line shows patients with no CS or CS <50%, while the intermittently dashed line shows patients with CS $\geq$ 50%. The x-axis shows the time until stroke in days and the y-axis shows event-free survival in ratios. A consistent distance between the lines indicates a significant difference in stroke incidence.

Abbreviations: CS = Carotid artery stenosis; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TIA = transient ischemic attack

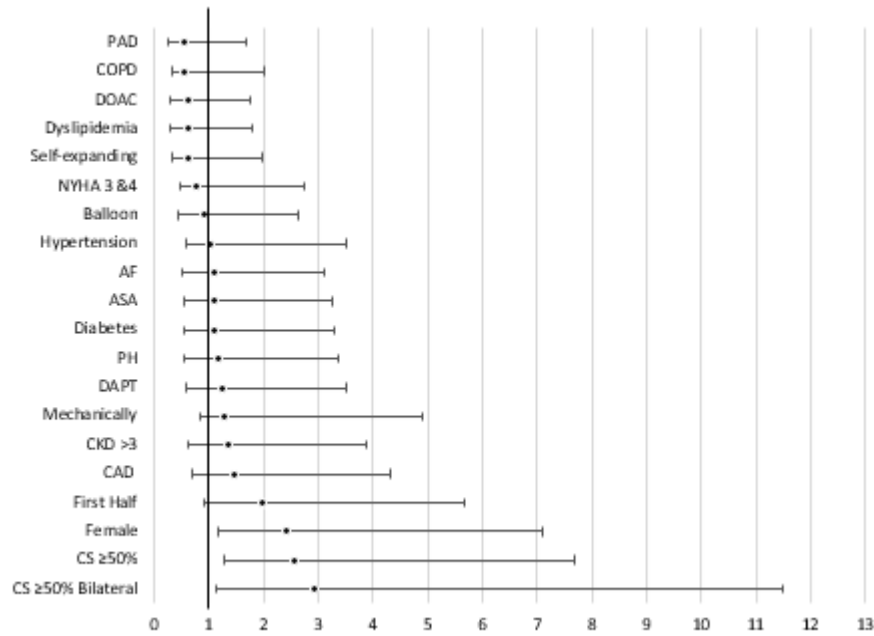
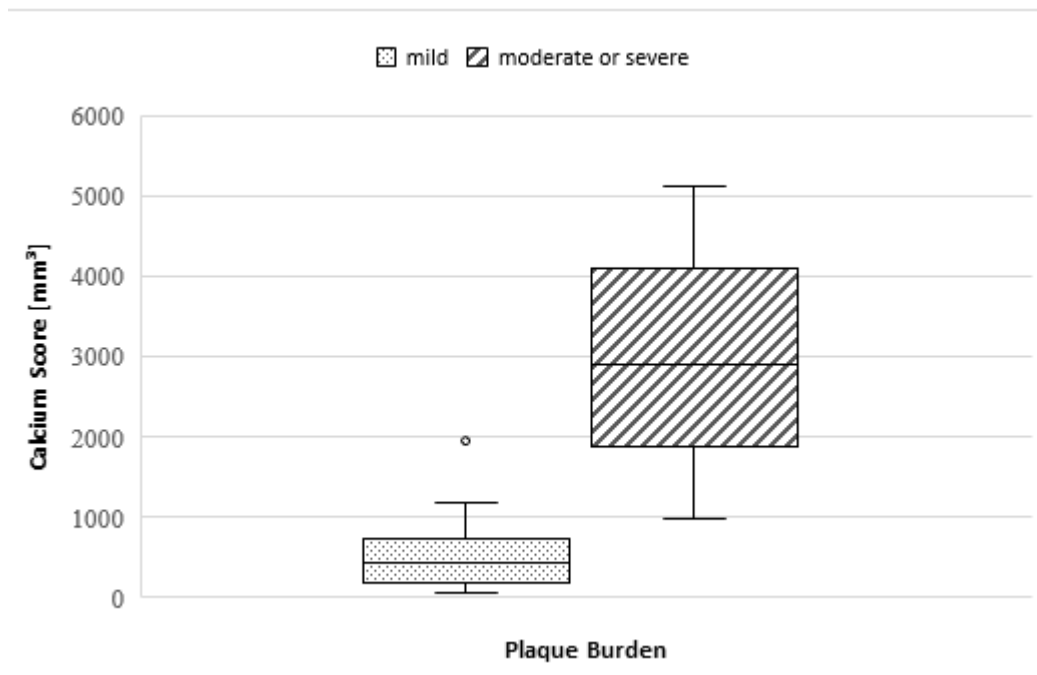


Fig. 6. Forest plot showing OR for various parameters

This forest plot showing the OR for different parameters. The x-axis shows the OR, while the y-axis lists the parameters investigated. Dots indicate the OR, whereas error bars indicate the 95% CI. Significant parameters were CS $\geq$ 50%, CS $\geq$ 50% bilaterally, female sex, and intervention during the first half of the observation period.

Abbreviations: AF = atrial fibrillation; ASA = acetylsalicylic acid; Balloon = balloon-expanded valve; CAD = coronary artery disease; CI = confidence interval; CKD >3 = chronic kidney disease stage 3 or higher; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CS = carotid artery stenosis; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; DAPT = dual antiplatelet therapy; First half = intervention performed during the first half of the study period; GFR = glomerular filtration rate; Mechanically = mechanically expanding valve; NYHA = New York Heart Association classification of heart failure; OR = odds ratio; PAD = peripheral artery disease; PH = pulmonary hypertension; Self-expanding = self-expanding valve.

Supplemental Material

Supplemental Fig. 1. Calcium score in patients with stroke.

This box plot shows the distribution of calcium scores in patients who suffered a stroke after TAVI. The y-axis represents the calcium score measured in mm³. This figure reveals that the median calcium score was higher in the group with moderate or severe plaque burden.

Abbreviations: TAVI = transcatheter aortic valve implantatin

3. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Nadjib Schahab bedanken, der meine Dissertation betreut und begutachtet hat. Seiner engen Betreuung, konstruktiven Vorschläge und seines intensiven Engagements bin ich besonders dankbar.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer für die Betreuung meiner Arbeit während der ersten Monate danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Atsushi Sugiura, der mich insbesondere in statistischen und formalen Angelegenheiten unterstützt hat.

Frau Dr. Leonie Weinhold aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn möchte ich für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen bedanken. Ihre kompetente und unverbindliche Hilfe ermöglichte mir ein tiefergreifendes Verständnis für die medizinische Statistik.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung meines Studiums.

Leonard Taube

Bonn, den 26.04.2024