

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Die Bedeutung der extraossären Kalzifizierung nach transfemoralem
Aortenklappenersatz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jan Lennart Achim Quecke

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Ralf Westenfeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Patric Kröpil

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern

I Zusammenfassung

Bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit Aortenklappenstenose (AS) finden sich kalzifizierende Gefäßveränderungen in Form einer begleitenden koronaren Herzerkrankung (KHK). Unklar bleibt, inwieweit die quantitative Koronarkalzifizierung das Langzeitüberleben nach transfemoralem Aortenklappenersatz (TAVI) beeinflusst.

Darüber hinaus soll untersucht werden, ob die ausgeprägte kardiale Kalzifizierung auf einen Mangel an Kalzifizierungsinhibitoren zurückzuführen ist. Hierzu gliedert sich die vorliegende Arbeit in zwei Teile: In den klinisch retrospektiven Teil wurden 214 TAVI-Patienten eingeschlossen und die kardiale Kalklast mittels Calcium-Score (Agatston-Score) quantifiziert. Basisinformationen, prä- und postprozedurale Daten wurden erfasst und das postinterventionelle Überleben über einen Zeitraum von 36 Monaten retrospektiv analysiert.

In den klinisch prospektiven Teil wurden 95 TAVI-Patienten eingeschlossen. Präinterventionell erfolgte die Messung der Kalzifizierungsinhibitoren Fetuin-A und dp-ucMGP sowie der Präzipitationsinhibition *ex vivo* (T50-Zeit). Nach der Erhebung von Basisinformationen und Calcium-Score (CS) erfolgte ein postinterventionelles *Follow-Up* über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten. In beiden Teilen der Arbeit war die Gesamtmortalität der klinische Endpunkt.

Im retrospektiven Teil betrug das Durchschnittsalter $81,9 \pm 5,6$ Jahre. Bei 71% der Patienten bestand eine KHK, der mittlere koronare CS betrug $1476\text{AU} \pm 1684$. Insgesamt zeigte sich bei Patienten mit koronaren CS Werten über dem Median ($\geq 909\text{AU}$) eine höhere 3-Jahres Mortalität ($p=0,028$; HR 1,58). Der CS der Aortenklappe war kein Prädiktor der Mortalität. Ein Zusammenhang zwischen Koronar- und Klappenkalzifizierung bestand nicht.

In der prospektiven Kohorte betrug das Durchschnittsalter $82 \pm 5,6$ Jahre, eine KHK bestand bei 64,2% der Patienten, der mittlere koronare CS betrug $1588\text{AU} \pm 1837$. Erneut konnte eine erhöhte Gesamtmortalität in der Gruppe mit hohem koronaren CS ($\geq 886\text{AU}$) beobachtet werden ($p=0,032$; HR 3,4). Der CS der Aortenklappe war erneut kein Prädiktor der Mortalität.

Darüber hinaus zeigte sich eine positive Korrelation der dp-ucMGP Konzentrationen mit der Koronarkalzifizierung ($p=0,036$; $r=0,225$). Ein hohes dp-ucMGP ($\geq 620\text{pmol/L}$) erwies sich als Prädiktor der Mortalität (HR=13,68; $p=0,012$). Weder Fetuin-A noch die T50-Zeit korrelierten mit der kardialen Kalzifizierung, auch ein Einfluss auf die Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse legen nahe, dass der koronare CS als prognostischer Marker verwendet werden kann, um Hochrisiko-Patienten mit AS zu identifizieren, die von einem intensivierten *Follow-Up* nach TAVI profitieren. Darüber hinaus konnte in der erhöhten Serumkonzentration von dp-ucMGP ein weiterer möglicher Marker der kardiovaskulären Kalzifizierung und des Langzeit-Mortalitätsrisikos bei Patienten mit AS identifiziert werden.

II Abstract

A significant proportion of patients with aortic valve stenosis has concomitant coronary artery disease (CAD) as a sign of increased vascular calcification and atherosclerosis. While the impact of CAD complexity and revascularization has been well explored, data on a link between extent of coronary artery calcification (CAC) and long-term survival following TAVR do not exist. Another objective is whether a deficiency of calcification inhibitors is found in patients with a great extent of cardiac calcification. Therefore the present study is divided into two parts: For retrospective analysis we included 214 eligible patients undergoing transfemoral TAVR. The cardiac calcification was quantified by the Agatston Method. Baseline information, pre- and postprocedural data were retrospectively analyzed. Patients were followed up for at least 36 months and all-cause mortality was assessed.

For prospective analysis we included 95 TAVR patients. Prior to the intervention, measurements of the calcification inhibitors Fetuin-A and dp-ucMGP and the calcification propensity (T50-time) were performed. After analysis of baseline information and performance of Agatston-Score, all patients received post-interventional follow-up for at least 12 months. Again all-cause mortality was assessed.

In the retrospective population mean age was $81,9 \pm 5,6$ years. CAD was present in 71% of patients and mean CAC score was $1476\text{AU} \pm 1684$. Patients with CAC score values above the median ($\geq 909\text{AU}$) revealed higher mortality rates as compared to those with lower score values ($p=0,028$; HR 1,58). In contrast aortic valve calcification did not correlate with long-term survival (mean AVC $3618\text{AU} \pm 1928$; $p=0,788$).

In the prospective population mean age was $82 \pm 5,6$ years, CAD was present in 64.2% of patients and mean CAC score was $1588\text{AU} \pm 1837$. Again, an increased all-cause mortality was observed in the group with high CAC score ($\geq 886\text{AU}$; $p=0,032$; HR 3,4). Aortic valve calcification was not a predictor of mortality. Furthermore, a positive correlation of dp-ucMGP concentrations with CAC was observed ($p=0,036$; $r=0,225$). Also patients with dp-ucMGP values above the median ($\geq 620\text{pmol/L}$) had a higher all-cause mortality risk (HR=13,68; $p=0,012$). In contrast neither Fetuin-A nor the T50-time correlated with the extent of CAC and valve calcification or mortality rates.

Hence, CAC and not AVC may be used as a predictor for long-term survival in TAVR patients. It might help to define a high-risk cohort, which needs intensified follow-up in outpatient care. In addition the results render dp-ucMGP as possible marker of cardiovascular calcification and elevated long-term mortality risk in TAVR patients.

III Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Koronararterienbypass-Operation
aHT	Arterielle Hypertonie
ANV	Akutes Nierenversagen
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
AÖF	Aortenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
AU	<i>Agatston Units</i>
AV	<i>Aortic Valve</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BMP	<i>Bone Morphogenic Protein</i>
CS	Calcium Score
CAC	<i>Coronary Artery Calcification</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CAVK	Cerebral arterielle Verschlusskrankheit
CAVD	<i>Calcific Aortic Valve Disease</i>
CKD	Chronische Nierenerkrankung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPP	Calciprotein Partikel
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejektionsfraktion
ENPP1	Ektonukleotidpyrophosphat
Fet-A	Fetuin-A
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hemoglobin
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ILGF	<i>Insulin Like Growth Factor</i>
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LES	<i>Logistic EuroScore</i>
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt

MD	Median
MGP	Matrix Gla Protein
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MSCT	Multislice Computertomographie
MV	Matrix Vesikel
MW	Mittelwert
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthetase</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAK	Orale Antikoagulation
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
pHT	Pulmonale Hypertonie
RANK/L	<i>Receptor Activator of NF-κB/ Ligand</i>
RAS	Renin-Angiotensin-System
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SMC	<i>Smooth Muscle Cell</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TAVR	<i>Transcatheter Aortic Valve Replacement</i>
TA	Transapikal
TF	Transfemorale
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TNF	Tumornekrosefaktor
T50	T50- Kalzifizierungs Inhibitions Test
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
VC	<i>Vascular Calcification</i>
VIC	Valvulär Intestinale Zellen
VSMC	<i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>

V Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Die hochgradige Aortenstenose.....	3
1.1.1 Histopathophysiologie der kalzifizierenden Aortenstenose	3
1.1.2 Klinische Manifestation Aortenstenose	6
1.1.3 Therapie Aortenstenose:	7
1.2 Vaskuläre Kalzifizierung	9
1.2.1 Koronare Herzerkrankung	10
1.2.2 Pathogenese der arteriellen Kalzifizierung.....	11
1.2.3 Kalzifizierenden Atherosklerose (Intima- Kalzifizierung).....	11
1.2.4 Pathogenese der kalzifizierenden Atherosklerose	12
1.2.5 Media Kalzifizierung.....	14
1.3 Kalzifizierungsinhibitoren	14
1.3.1 Matrix-Gla-Protein	15
1.3.2 Fetuin-A	16
1.3.3 Intrinsische Kalzifizierungsneigung (T50-Zeit)	17
1.4 Bildgebung kardiale Kalzifizierung.....	18
1.5 Ziele der Arbeit.....	19
2 Material und Methoden.....	20
2.1 Ethik	20
2.2 Screening und Patientenauswahl retrospektiver Teil	20
2.3 Patientenauswahl prospektiver Teil	21
2.4 Präinterventionelle Diagnostik.....	23
2.5 Risikostratifizierung bei hochgradiger Aortenstenose.....	24
2.6 Probengewinnung und Präanalytik	25
2.6.1 Messung dp-ucMGP	26
2.6.2 Messung der T50-Zeiten/ Fetuin-A	26
2.7 Calcium-Score (Agatston-Score).....	26
2.8 Komplikationen	28
2.9 Follow-Up	29
2.10 Statistik.....	30
2.10.1 Deskriptive Statistik	30
2.10.2 Überlebenszeitanalyse	30
3 Ergebnisse.....	31
3.1 Beschreibung der Patientenpopulation retrospektiv	31
3.1.1 Komorbiditäten.....	32
3.1.2 Kardiale Funktion/ Echokardiographie Baseline	33
3.1.3 Risikostratifizierung	33
3.1.4 Laborparameter.....	34
3.1.5 Calcium-Scoring.....	34
3.1.6 Komplikationen	34
3.2 Subgruppenvergleich Calcium-Score Koronarien	35
3.2.1 Komorbiditäten.....	35
3.2.2 Kardiale Funktion Baseline	36
3.2.3 Risikostratifizierung	37
3.2.4 Laborparameter.....	38
3.2.5 Komplikationen	38
3.3 Überlebenszeitanalyse retrospektiv	40
3.3.1 30-Tage Mortalität.....	40
3.3.2 Risikostratifizierung 30-Tage Mortalität	40
3.3.3 Komplikationen	41
3.3.4 Calcium-Score und 30-Tage Mortalität.....	42
3.3.5 Langzeitüberleben (3-Jahres Mortalität)	43
3.3.6 Risikostratifizierung	44

3.3.7	Komplikationen	45
3.3.8	Calcium-Scoring.....	45
3.3.9	Cox-Regressionsanalyse klinische Parameter	46
3.3.10	Cox-Regressionsanalyse Komplikationen	47
3.4	Ergebnisse prospektiver Teil.....	48
3.4.1	Beschreibung der Patientenpopulation	48
3.4.2	Komorbiditäten	48
3.4.3	Kardiale Funktion/ Echokardiographie Baseline.....	49
3.4.4	Calcium-Score (Agatston-Score).....	50
3.4.5	Risikostratifizierung	50
3.4.6	Laborparameter Überblick.....	51
3.5	Überlebenszeitanalyse prospektiv	52
3.5.1	Kaplan-Meier-Analysen 1-Jahres Mortalität.....	52
3.5.2	Cox-Regressionsanalyse.....	53
3.6	Kalzifizierungsinhibitoren	54
3.6.1	Dp-ucMGP.....	54
3.6.2	Dp-ucMGP und Laborparameter	55
3.6.3	Dp-ucMGP und Kalzifikation	56
3.6.4	Dp-ucMGP und Outcome	56
3.6.5	Fetuin-A	57
3.6.6	Fetuin-A und Laborparameter	58
3.6.7	Fetuin-A und Kalzifikation.....	59
3.6.8	Fetuin-A und Outcome	59
3.6.9	T50-Zeit	60
3.6.10	T50-Zeit und Laborparameter	61
3.6.11	T50-Zeit und Kalzifikation	61
3.6.12	T50-Zeit und Outcome	61
4	Diskussion	63
4.1	Retrospektiver Teil.....	64
4.1.1	Beschreibung Patientenkollektiv	64
4.1.2	Outcome.....	65
4.1.3	Risikostratifizierung	66
4.1.4	Prädiktoren Langzeit-Mortalität	67
4.1.5	Vaskuläre Kalzifizierung.....	69
4.1.6	Subgruppenvergleich vaskuläre Kalzifizierung.....	70
4.1.7	Valvuläre Kalzifizierung	71
4.2	Prospektiver Teil	73
4.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	73
4.2.2	Outcome.....	74
4.2.3	Risikostratifizierung/Prädiktoren 1-Jahres Mortalität	74
4.3	Diskussion dp-ucMGP	75
4.3.1	MGP und kardiovaskuläre Kalzifikation	75
4.3.2	MGP und Outcome	77
4.4	Diskussion Fetuin-A	78
4.4.1	Fetuin-A und kardiovaskuläre Kalzifikation	79
4.4.2	Fetuin-A und Mortalität.....	80
4.5	Diskussion T50-Zeit.....	80
4.5.1	T50-Zeit und kardiovaskuläre Kalzifikation	81
4.5.2	T50-Zeit und Mortalität	82
4.6	Limitationen.....	84
4.7	Schlussfolgerung.....	85
5	Literatur und Quellenverzeichnis	86
6	Anhang.....	102
6.1	Abbildungsverzeichnis	102
6.2	Tabellenverzeichnis	103
6.3	Ergänzende Tabellen.....	103
7	Danksagung	114

1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist eine angeborene oder erworbene Herzerkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine Verhärtung und Verengung (Stenosierung) der Aortenklappe in der Ausflussbahn des linken Herzens. Dies führt zu veränderten Druckverhältnissen und im Verlauf zu einem Verlust der Pumpleistung des Herzens. Unbehandelt führt diese fortschreitende Erkrankung zum Tod der Patienten. In den westlichen Industrienationen ist die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose die mit Abstand häufigste erworbene Form der Erkrankung und betrifft mehr als 10 Prozent der Bevölkerung über 75 Jahre (Nkomo et al., 2006).

In fortgeschrittenen Stadien kann die Aortenstenose nur noch durch einen chirurgischen- oder einen Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) therapiert werden. Das im Jahre 2002 eingeführt TAVI Verfahren wurde initial für inoperable Patienten und Patienten mit hohem Operationsrisiko entwickelt (Cribier et al., 2002, Leon et al., 2010). Aufgrund der nachgewiesenen Sicherheit und der guten Ergebnisse empfehlen die europäischen Leitlinien einen kathetergestützten Aortenklappenersatz seit einiger Zeit auch für Patienten mit mittlerem Operationsrisiko (Reardon et al., 2017, Baumgartner et al., 2017).

Weitgehend ungeklärt ist bislang, welche Faktoren das Langzeitüberleben nach TAVI-Intervention beeinflussen, da die etablierten Modelle der Risikostratifizierung lediglich eine Einschätzung der kurzfristigen Ergebnisse ermöglichen (Ben-Dor et al., 2011). Eine Prädiktion des Langzeitüberlebens gewinnt jedoch vor dem Hintergrund verbesserter Operationstechniken und der Ausweitung auf ein jüngeres Patientenkontinuum zunehmend an Bedeutung.

Bei einem hohen Prozentsatz der TAVI-Patienten finden sich nebenbefundlich kalzifizierende Gefäßveränderungen im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Mittels des Calcium-Score (Agatston-Score) lässt sich die koronare Kalzifizierung anhand von Computertomographie-Aufnahmen quantifizieren (Agatston et al., 1990, Kouloukoudis et al., 2013).

Die Auswirkung einer hämodynamisch relevanten KHK bei TAVI Patienten sowie der Zeitpunkt einer notwendigen Revaskularisation wurden hinlänglich erforscht (D'Ascenzo et al., 2018). Unklar bleibt, inwieweit die quantitative Koronarkalzifizierung das kurz- und langfristige Überleben von TAVI Patienten beeinflusst.

Vor dem Hintergrund der klinischen Überschneidungen von Aortenstenose und KHK stellt sich die Frage nach den pathophysiologischen Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen.

Nachdem lange davon ausgegangen wurde, dass es sich bei der kalzifizierenden Aortenklappenstenose um einen primär degenerativen Prozess handelt, wird heute von einer komplexen und hochgradig regulierten Pathophysiologie ausgegangen, die zahlreiche Gemeinsamkeiten mit der Entstehung der kalzifizierenden Atherosklerose aufweist (Mathieu and Boulanger, 2014, Demer and Tintut, 2014).

Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien sind beide Erkrankungen durch pathologische Kalzifikation gekennzeichnet. Nachdem lange davon ausgegangen wurde, dass die spontane Ausfällung von Calcium und Phosphat die Hauptursache bei der Entstehung extraossärer Kalzifizierung darstellt, wird heute von einer Dysbalance inhibitorisch und induzierend wirksamer Mediatoren ausgegangen.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit sich bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und ausgedehnter koronarer Kalzifizierung ein Mangel an Inhibitoren der Kalzifizierung finden lässt. Die Identifikation der jeweiligen Mediatoren, die neben der Prävalenz auch mit dem Progress und der Prognose einer Erkrankung assoziiert sind, bildet einen wichtigen Grundfeiler für die klinische Risikostratifizierung kalzifizierender Erkrankungen.

1.1 Die hochgradige Aortenstenose

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste interventionsbedürftige Klappenerkrankung in Europa und Nordamerika (Iung et al., 2003, Nkomo et al., 2006). In der Vergangenheit wurde eine Schädigung der Herzklappen meist im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen beobachtet (Marijon et al., 2012). Heutzutage wird in den westlichen Industrienationen jedoch wesentlich häufiger die Diagnose einer degenerativen, kalzifizierenden Aortenstenose gestellt. Die Prävalenz der Erkrankung ist dabei stark mit einem fortgeschrittenen Lebensalter assoziiert und betrifft bis zu 11,7% der Bevölkerung über 75 Jahren (Nkomo et al., 2006). Durch die fortschreitende demographische Alterung der Gesellschaft ist zudem mit einem weiteren Anstieg der Zahlen zu rechnen.

Physiologischerweise besteht die Aortenklappe aus drei dünnen und flexiblen Klappensegeln, an deren Oberfläche endotheliale Zellen im Kontakt mit dem zirkulierenden Blut stehen. Für die mechanische Stabilität und Kontraktilität sind insbesondere die darunterliegenden valvulär interstitiellen Zellen (VIC) und sogenannte *smooth muscle cells* (SMC) verantwortlich (Sauren et al., 1980).

Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer progredienten Verdickung, Fibrosierung und Versteifung dieser Klappensegel (siehe **Abb. 1**). Das Ausmaß der klinisch beobachteten Schädigung reicht dabei von einer lokal begrenzten Sklerosierung im Bereich der Klappensegel bis hin zu stenotischen Veränderungen mit progredientem Funktionsverlust und Veränderung der Hämodynamik des Herzens. In diesem Fall spricht man von einer hochgradigen Aortenstenose, welche häufig durch das Auftreten klinischer Symptome gekennzeichnet ist (siehe Abschnitt 1.1.2).

1.1.1 Histopathophysiologie der kalzifizierenden Aortenstenose

Pathophysiologisch wurde lange Zeit von einer irreversiblen, degenerativen Schädigung der Klappensegel aufgrund der hohen mechanischen Belastung über die Lebenszeit sowie einer begleitenden Akkumulation von Calcium ausgegangen. Nach heutigem Kenntnisstand ist die kalzifizierende Aortenstenose jedoch ein aktiver, hochgradig regulierter Prozess, der zahlreiche Gemeinsamkeiten mit der Pathogenese der Atherosklerose aufweist (Towler, 2013).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass für beide Erkrankungen gleiche Risikofaktoren wie erhöhte Lipoproteine, arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht, Rauchen und Diabetes mellitus bestehen. Darüber hinaus weisen insbesondere ältere Patienten mit einer Aortenstenose ein deutlich erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesursachen auf (Stewart et al., 1997, Rajamannan, 2008).

Die histopathologische Genese der kalzifizierenden Aortenstenose lässt sich nach derzeitigem Kenntnisstand in zwei Stadien unterteilen (Pawade et al., 2015).

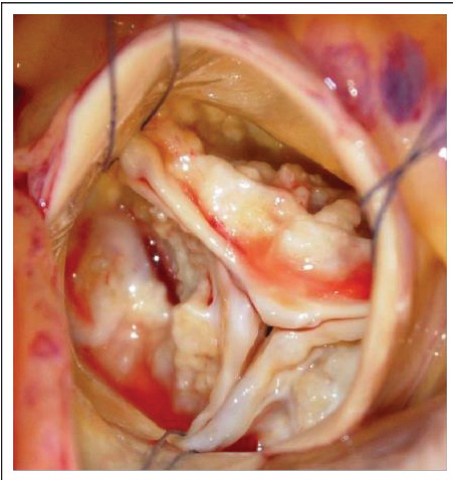


Abb. 1: Degenerativ veränderte, trikuspidale Aortenklappe (J Salas et al., 2011).

Histopathologisch ist die kalzifizierende, degenerative Aortenstenose durch fibrotische, kalzifizierende Knoten im Bereich der Fibrosa der Klappensegel, sowie der Akkumulation von *Low-Density-Lipiden (LDL)* gekennzeichnet (Warren and Yong, 1997, Cote et al., 2008).

Im Initialstadium der Erkrankung kommt es, ähnlich wie bei der Atherosklerose, durch oxidativen und mechanischen Stress zu einer Endothelschädigung. Dies führt zu einer subendothelialen Lipidakkumulation von oxidiertem *Low Density Lipoprotein (LDL)* und Lipoprotein-a, wie anhand von Präparaten explantierter, kalzifizierter Aortenklappen nachgewiesen werden konnte (Olsson et al., 1999). Hohe Serumspiegel von LDL und Lipoprotein-a scheinen dabei mit der Inzidenz von valvulärer Kalzifizierung zu korrelieren (Thanassoulis et al., 2013, Smith et al., 2014b).

Die genauen Mechanismen der Lipidakkumulation sind noch nicht abschließend erforscht. Derzeit geht man davon aus, dass die Phospholipide in Form von Lipoprotein-a und LDL in die Zellen der Aortenklappe aufgenommen und dort gespeichert werden. Durch die Nitric-Oxid-Synthetase (NOS) und oxidativen Stress kommt es anschließend zu einer Trennung und Oxidierung der Phospholipide. Diese oxidierten Phospholipide induzieren die Mineralisation valvulärer Zellen und führen zu einer inflammatorischen Reaktion des Gewebes (Cote et al., 2008, Mathieu and Boulanger, 2014).

Diese inflammatorische Reaktion ist gekennzeichnet durch eine Migration von Entzündungszellen wie Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen. Diese wiederum sezernieren proteolytische Enzyme und Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukine, von denen vermutet wird, dass sie die Transdifferenzierung von VIC's und SMC's in Osteoblasten-ähnlichen Zellen fördern (Galeone et al., 2013). Osteoblasten sind Zellen, die für die Bildung und den Umbau von Knochengewebe verantwortlich sind.

Eine weitere Theorie basiert auf der Annahme, dass es während der Initialphase zu einer verstärkten Apoptose valvulärer und inflammatorischer Zellen kommt. Dadurch entstehen

sogenannte *Apoptotic Bodies*, die mit ihren Bestandteilen wie Calcium- und Phosphat-Ionen den Matrixvesikeln im Knochen ähneln und durch die Bildung von Hydroxyapatitkristallen in der Lage sind, Mikrokalzifikationskeime zu bilden (Proudfoot et al., 2000).

Im zweiten Stadium, der Proliferationsphase, scheint die bereits angesprochene Transdifferenzierung valvulärer Zellen hin zu einem Osteoblasten-ähnlichen Phänotyp den Kernmechanismus darzustellen (Liu et al., 2007). Es wird vermutet, dass es sich hierbei um einen aktiven, hochgradig regulierten Prozess handelt, in dem die transdifferenzierten Zellen je nach Phänotyp vermehrt extrazelluläre Matrix synthetisieren und im Zusammenspiel mit Proteinen des Knochen-Stoffwechsels ein Grundgerüst für Calcium-Einlagerung bilden (Rajamannan et al., 2003, Chen et al., 2009, Pawade et al., 2015). Der genaue Mechanismus der Transdifferenzierung ist noch nicht abschließend erforscht, vieles deutet jedoch darauf hin, dass dieser Prozess zunächst im Rahmen inflammatorischer Reaktionen unter dem Einfluss von Makrophagen, Zytokinen, Interleukinen, TGF- β , TNF- α und ILGF-1 stattfindet (Aikawa et al., 2007, New and Aikawa, 2011, Pawade et al., 2015).

In späteren Stadien scheint die Transdifferenzierung zunehmend einer Steuerung durch Mediatoren des Knochenstoffwechsels zu unterliegen. Einige Studien deuten darauf hin, dass der RANK/RANKL/OPG- Signaltransduktionsweg eine wichtige Rolle spielen könnte (Kaden et al., 2004, Tintut and Demer, 2006). Ebenso besteht die Vermutung, dass eine Überexpression des *Bone Morphogenic Protein 2* (BMP2) in Zusammenhang mit der valvulären Kalzifizierung steht. Die Funktionsweise des BMP besteht dabei primär in der Aktivierung von Genen des Knochenstoffwechsels wie *Msx2* und *Runx2/Cbfa1* und *Osterix*, welche wiederum die Transdifferenzierung von *Smooth Muscle Cells* hin zu einem osteoblastischen Phänotyp bewirken. Dieser Prozess wurde, ebenso wie der RANK/RANKL/OPG Signaltransduktionsweg, auch im Zusammenhang mit anderen Formen vaskulärer Kalzifizierung beschrieben (Bucay et al., 1998, Hruska et al., 2005). Neben diesen prokalzifizierend wirksamen Mediatoren konnten gegenregulative Proteine, sogenannte Kalzifizierungsinhibitoren, identifiziert werden. Zwei der wichtigsten Inhibitoren, das Matrix-Gla-Protein (MGP) und Fetuin-A werden im Verlauf noch einmal gesondert betrachtet.

Letztlich kommt es durch die beschriebenen Mechanismen zu einer Zunahme der mechanischen Belastung der Klappensegel und einer daraus resultierenden Endothelschädigung. Die Endothelschädigung begünstigt nun erneut Lipidakkumulation, Inflammation, Transdifferenzierung und Apoptose, wodurch der Progress der Erkrankung beschleunigt wird.

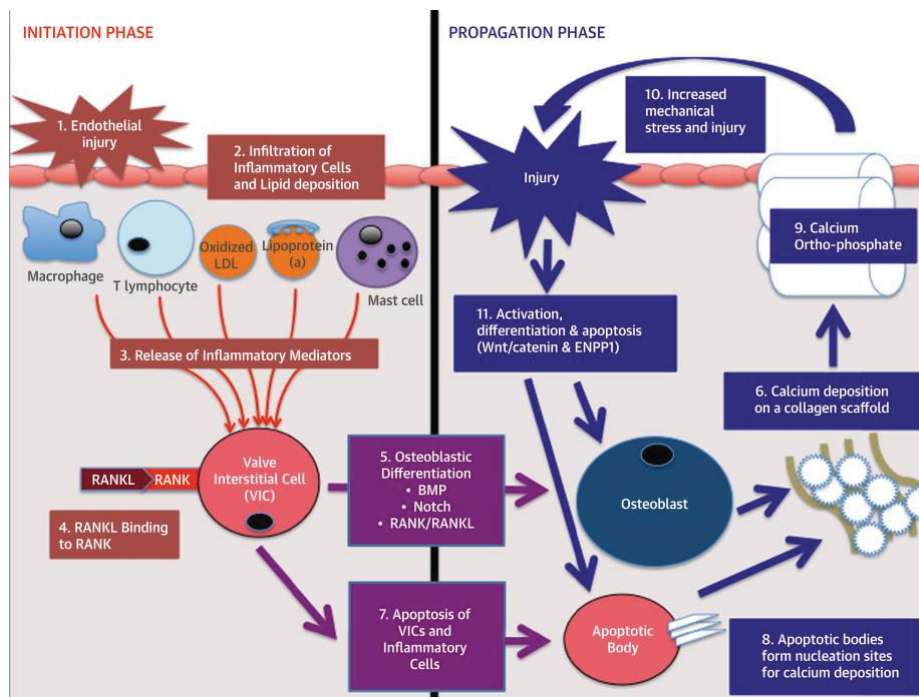


Abb. 2: Pathomechanismen der Aortenstenose (Pawade et al., 2015)

Initiationsphase: Endothelverletzungen (1) ermöglichen die Infiltration von Lipiden und Entzündungszellen (2) in die Klappe und die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren (3). Diese proinflammatorischen Prozesse induzieren anschließend mit Unterstützung von RANKL/RANK (4) eine osteogene Transdifferenzierung der VICs (5). In der Proliferationsphase legen diese eine Kollagenmatrix an und produzieren Calcium (6). Zusätzlich bilden apoptotische Überreste valvulärer Zellen einen Nidus für Verkalkung (7/8). Die Verkalkung der Klappe (9) führt zu einer Reduktion der *Compliance* woraus eine erhöhte mechanischen Belastung und Verletzungen resultieren (10). Dies führt zu einer weiteren Verkalkung durch osteogene Differenzierung und Apoptose (11). Ein selbsterhaltender Zyklus entsteht.

BMP: Bone Morphogenic Protein, ENPP1: Ektonukleotidpyrophosphat 1, LDL: Low Density Lipoprotein; RANK/RANKL: Rezeptoraktivator von Kernkappa B/Liganden, RAS: Renin-Angiotensin-System, VIC: Valvulär interstitielle Zelle.

Offen bleibt, inwieweit sich aus dem Verständnis der Pathophysiologie Therapieoptionen ableiten lassen. In einer Metaanalyse, die zahlreiche klinische Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von Statinen bei Patienten mit Aortenstenose vergleicht, konnte keine Verbesserung des Krankheitsverlaufs gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Teo et al., 2011). Bei *in vitro* Versuchen konnte gezeigt werden, dass HDL (*High Density Lipoprotein*) mit seinen antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften in der Lage ist, die Osteogenese in Gefäßwänden zu hemmen, *in vivo* konnten diese Ergebnisse bisher jedoch nicht reproduziert werden (Parhami et al., 2002).

1.1.2 Klinische Manifestation Aortenstenose.

In frühen Stadien bleibt die Aortenstenose über lange Zeit oft asymptomatisch. Erst im Verlauf resultiert aus der progredienten Verringerung der Klappenöffnungsfläche eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels, welche zunächst durch eine konzentrische Hypertrophie des Herzmuskels kompensiert wird (Ross and Braunwald, 1968).

Das Auftreten von Symptomen kann häufig ab einer kritischen Verringerung der Klappenöffnungsfläche (AÖF) auf $<1\text{cm}^2$ beobachtet werden (siehe Abschnitt 2.4 Diagnostik). Bei dieser symptomatischen, schweren Form der Aortenstenose beträgt der mittlere systolische Druckgradient über der Aortenklappe meist über 40 mmHg (Baumgartner et al., 2009). Die gesteigerte linksventrikuläre Druck- und Volumenbelastung setzt sich bis in das pulmonale Kapillarnetz fort, wodurch der Sauerstoffaustausch gestört wird. Die Patienten empfinden dies zunächst als belastungsabhängige Dyspnoe, welche bei fortschreitender Erkrankung auch in Ruhe auftreten kann.

Darüber hinaus kommt es durch die progrediente Hypertrophie des linken Ventrikels zu einer erhöhten Wandspannung mit Gefäßkompression bei gleichzeitig gesteigertem Sauerstoffbedarf. Dies führt insbesondere bei Belastung zu einem Missverhältnis aus koronarem Blutfluss und Sauerstoffbedarf. Die dabei von den Patienten wahrgenommene Angina Pectoris Symptomatik wird häufig durch eine begleitende KHK zusätzlich verstärkt.

Als weitere Leitsymptome finden sich Schwindel oder Synkope, welche durch eine cerebrale Minderperfusion verursacht sind. Die Minderperfusion ist dabei auf eine insuffiziente Steigerung des Herzzeitvolumens bei Belastung zurückzuführen. Belastungsunabhängige Synkopen können auch als Folge einer veränderten Antwort der Barorezeptoren auftreten. Durch den gesteigerten linksventrikulären Druck kommt es zu einer vagalen Gegenregulation in Form von Hypotonie und Bradykardie, wodurch ebenfalls eine cerebrale Minderperfusion verursacht werden kann.

Sind die körpereigenen Kompensationsmechanismen erschöpft, kommt es zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung. Dies führt im Falle einer ausbleibenden Therapie zu einem 50-prozentig erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten zwei Jahre nach Symptombeginn (Carabello and Paulus, 2009). In diesem symptomatischen Stadium der Erkrankung ist die einzige verbleibende kausale Therapieoption ein Klappenersatz.

1.1.3 Therapie Aortenstenose:

Trotz der zahlreichen gemeinsamen Risikofaktoren und ähnlicher Histopathologie konnte im Gegensatz zur Atherosklerose bisher keine pharmakologische Therapie entwickelt werden, um den Progress der Aortenstenose wirksam zu behandeln (Cowell et al., 2005, Rossebø et al., 2008). Während asymptomatische, leichte und mittelschwere Aortenstenosen zunächst im Rahmen von Kontrolluntersuchungen beobachtet werden können, muss eine schwere, symptomatische Form der Erkrankung durch einen chirurgischen oder interventionellen Klappenersatz behandelt werden.

Im Jahr 1960 erfolgte durch Harken et al. der erste chirurgische Aortenklappenersatz (Harken et al., 1960). Seither konnten beträchtliche Erfolge bei der Entwicklung neuer operativer Verfahren erzielt werden, was eine deutliche Reduktion der Mortalität zu Folge hatte (Lee et al., 2011).

Bei ca. einem Drittel der Patienten, die einen Klappenersatz benötigen, besteht aufgrund des hohen Erkrankungsalters und den damit assoziierten Risikofaktoren eine primäre Inoperabilität (Iung et al., 2005). Für diese Patienten wurde das Verfahren des perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI) entwickelt. Diese erstmals im Jahr 2002 durchgeführte Intervention ermöglicht einen kathetergestützten Klappenersatz mit Zugang über die Arteria femoralis (TF-TAVI) oder über eine Minithorakotomie mit Einbringung einer arteriellen Schleuse über die Herzspitze (TA-TAVI) (Cribier et al., 2002). Hierbei erfolgt unter Röntgenkontrolle und Kontrastmittelapplikation eine gezielte Sprengung der nativen, verkalkten Aortenklappen. Im Anschluss erfolgt die mittels Röntgendurchleuchtung gesteuerte Implantation einer neuen Bioprothese über die zuvor eingelegte transfemorale oder transapikale Schleuse. Für den Zeitraum des Implantationsvorgangs wird durch ein tachykardes Pacing ein funktioneller Kreislaufstillstand induziert, um eine optimale Positionierung zu ermöglichen.

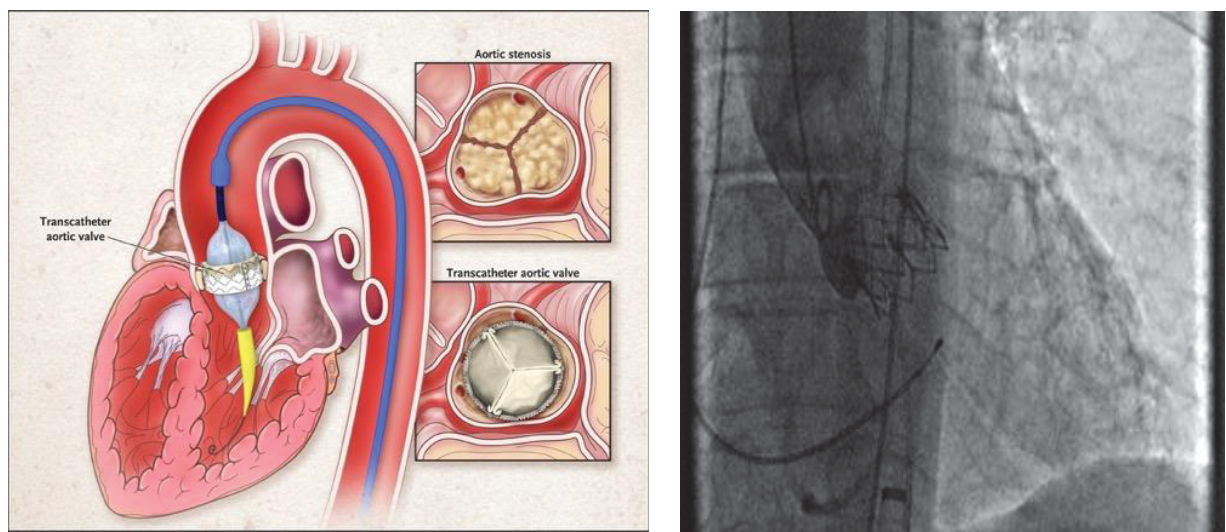


Abb. 3: Transfemoraler Aortenklappenersatz (Smith et al., 2011)

Nach Punktion der Oberschenkelarterie wird die Prothese retrograd über einen Führungsdraht in das Herz eingeführt und auf Höhe der nativen Klappe positioniert. Anschließend erfolgt die Sprengung der nativen Klappe mittels expandierbarem Ballon und Implantation der Prothese.

Reproduziert mit Erlaubnis von: *Copyright Massachusetts Medical Society.*

In den vergangenen Jahren hat sich dieses Verfahren als lebensrettende Alternative für inoperable Patienten und Patienten mit hohem Operationsrisiko etabliert, wodurch eine Reduktion der 5-Jahres Mortalität um 21,8% gegenüber unbehandelten Patienten erzielt werden konnte (Leon et al., 2010, Adams et al., 2014, Kapadia et al., 2015).

In neueren Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass das TAVI Verfahren auch bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko eine mindestens ebenbürtige Alternative zum chirurgischen Klappenersatz darstellt (Leon et al., 2016, Reardon et al., 2017). Entsprechend dieser neuen Erkenntnisse besteht derzeit gemäß den europäischen und amerikanischen Guidelines eine Empfehlung zur TAVI-Intervention ab einem mittleren Operationsrisiko (Baumgartner et al., 2017, Nishimura et al., 2017).

Gegenwärtig wird untersucht, inwieweit auch Patienten mit niedrigem Operationsrisiko von einer TAVI-Intervention profitieren. Wenngleich noch keine Langzeitdaten vorliegen, legen erste Veröffentlichungen nahe, dass auch hier der interventionelle Aortenklappenersatz einer Operation hinsichtlich Komplikations- und Mortalitätsraten nicht unterlegen ist (Mack et al., 2019, Popma et al., 2019).

Laut der Datenbank des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) wurden im Jahr 2016 allein in Deutschland 17.097 TAVI Eingriffe durchgeführt. Sollte sich in zukünftig veröffentlichten Studien zum Langzeit-*Outcome* die Haltbarkeit der Klappen belegen lassen, ist mit einem weiteren deutlichen Anstieg der Fallzahlen und einer Ausweitung der Empfehlungen auch für jüngere, gesündere Patienten zu rechnen.

1.2 Vaskuläre Kalzifizierung

Vaskuläre Kalzifizierung ist ein häufig beobachteter pathologischer Prozess, der insbesondere in den westlichen Industrienationen auftritt und eng mit Alter, chronischem Nierenversagen (CKD), Diabetes mellitus und Atherosklerose assoziiert ist (Chen and Moe, 2012). Im Rahmen der MESA Studie (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*) betrug die Prävalenz von vaskulären Kalzifizierungen am Herzen bei Männern bis zu 70,4% und stellte einen der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse dar (Bild et al., 2005). Weitere Studien demonstrierten, dass vaskuläre Kalzifizierungen, unabhängig von ihrer Lokalisation, die Sterblichkeit um das Drei- bis Vierfache erhöhen (Vliegenthart et al., 2005). Klinisch betrachtet kommt es durch die Kalkeinlagerung zu einem progredienten Elastizitätsverlust der Gefäße. Es resultieren eine erhöhte Blutdruckamplitude mit gesteigerter Pulswellengeschwindigkeit, ein arterieller Hypertonus, linksventrikuläre Hypertrophie, die gemeinsam in einer progredienten Herzinsuffizienz münden. Auch Ischämien und damit assoziierte Komplikationen können durch vaskuläre Kalzifizierung bedingt sein und tragen dazu bei, dass die vaskuläre Kalzifizierung einen wichtigen unabhängigen Risikofaktoren sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt (Nicolli and Henein, 2014).

Betrachtet man die kalzifizierenden Erkrankungen des Herzens, ist neben der kalzifizierenden Aortenklappenstenose insbesondere die KHK mit einer hohen Anzahl von Todesfällen assoziiert (Writing Group et al., 2016). Sehr häufig ist auch ein gemeinsames Auftreten beider Erkrankungen zu beobachten. So konnte bei bis zu 50% der Patienten mit Aortenstenose auch eine KHK nachgewiesen werden (Koulaouzidis et al., 2013).

1.2.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine häufige und potenziell tödliche Erkrankung der Herzkranzgefäße. Die große Gefahr besteht dabei im Auftreten akuter Ereignisse wie instabiler Angina, Myokardinfarkt und dem plötzlichen Herztod. Die Lebenszeitprävalenz der KHK bei 40- bis 79-Jährigen beträgt in Deutschland etwa 9,3% (Frauen 6,4%; Männer 12,3%). Zwar ist die Anzahl der Todesfälle aufgrund verbesserter Vorsorge und moderner Therapieoptionen in den vergangenen Jahren deutlich gesunken, mit einem Anteil von 8,2% beziehungsweise 5,8% zählen die KHK und der Myokardinfarkt jedoch weiterhin zu den wichtigsten Todesursachen in Deutschland (Gößwald et al., 2013). Auch volkswirtschaftlich ist die KHK von großer Bedeutung. Laut Robert Koch Institut entfallen jährlich direkte Kosten von etwa 7 Mrd. Euro auf die Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Damit zählt die Erkrankung zu den größten Kostenpositionen im deutschen Gesundheitssystem.

Als Hauptrisikofaktoren für das Auftreten der Erkrankung gelten Tabakkonsum, Diabetes mellitus, ein arterieller Hypertonus, eine Hyperlipoproteinämie sowie ein hohes Lebensalter und eine positive Familienanamnese (Gemäß Leitlinien der *Atherosclerosis Society*; *athero.org*, 11/2019). Pathophysiologisch entsteht die koronare Herzerkrankung in den meisten Fällen durch atherosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße. Dabei bewirkt die Atherosklerose eine Stenosierung des Lumens der Gefäße, wodurch ein Missverhältnis aus Sauerstoffzufuhr und Verbrauch des Myokards entsteht (Koronarinsuffizienz). Ab einer Verminderung des Durchmessers >75% spricht man gemäß der AHA Einteilung (*American Heart Association*) von einer hochgradigen beziehungsweise kritischen Stenose. Kommt es in diesem Stadium zu einem gesteigerten O₂ Bedarf des Herzens, beispielsweise bei starker körperlicher Belastung, wird die Koronarinsuffizienz als retrosternaler Schmerz (Angina Pectoris) empfunden. Bei progredienter Stenosierung kann es, wie auch durch die Ruptur eines Plaques, zu einem vollständigen Gefäßverschluss und damit zu einem akuten Koronarsyndrom beziehungsweise Myokardinfarkt kommen. Darüber hinaus stellen mögliche Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder das akute Herzversagen eine lebensgefährliche Bedrohung für KHK Patienten dar.

1.2.2 Pathogenese der arteriellen Kalzifizierung

Hinsichtlich der Pathogenese der arteriellen Kalzifizierung gibt es zahlreiche Hypothesen. Gänzlich verstanden ist sie bis heute nicht, jedoch konnten diverse Schlüsselmechanismen identifiziert werden.

Lange galt die arterielle Kalzifizierung als ein passiver Prozess aufgrund eines übersättigten Löslichkeitsprodukts von Calcium und Phosphat. Nach heutigem Kenntnisstand handelt es sich jedoch um einen komplexen, aktiv regulierten Prozess mit zahlreichen induzierend und inhibierend wirksamen Mechanismen (Chen and Moe, 2015).

Die Ätiologie der arteriellen Kalzifizierung lässt sich vereinfacht in drei Kategorien unterteilen. Eine primär inflammatorisch bedingte Kalzifizierung der Intima (kalzifizierende Atherosklerose), eine mit metabolischen Einflüssen in Zusammenhang stehende Kalzifizierung der Media (Mönckeberg-Sklerose) sowie Kalzifizierungen aufgrund genetischer Prädispositionen. In vielen Fällen findet sich zudem eine Überlappung der unterschiedlichen Mechanismen, wodurch es zur Kalzifizierung beider Wandschichten kommt (Demer and Tintut, 2014).

Klinisch manifestiert sich die Mediakalzifizierung (Mönckeberg-Sklerose) meist in den Gefäßen der unteren Extremität und des Beckens, seltener sind auch kleinere Arterien befallen. In vielen Fällen verläuft die Erkrankung zudem asymptomatisch (Herold, 2016).

Die kalzifizierende Atherosklerose tritt hingegen bevorzugt in den Herzkranzgefäßen, den Halsschlagadern sowie den großen Beinarterien auf. Im Gegensatz zur Mediakalzifizierung ist die Erkrankung durch das Auftreten typischer stenosierender Symptome wie Angina Pectoris (Brustenge) und Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) gekennzeichnet.

In **Tabelle 1** ist eine Übersicht der Risikofaktoren beider Erkrankungen dargestellt.

1.2.3 Kalzifizierenden Atherosklerose (Intima- Kalzifizierung)

Als häufigste Ursache für eine koronare Herzerkrankung findet sich die Atherosklerose. Diese wird von der Weltgesundheitsorganisation als: *„Variable Kombination von Intima-Veränderungen der Arterien, die aus einer fokalen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen besteht“*, definiert. Die Bildung dieser atherosklerotischen Plaques, die das Gefäßlumen verengen, ist durch chronisch entzündliche Prozesse charakterisiert. Zwar wird umgangssprachlich häufig von einer Arterienverkalkung gesprochen, jedoch finden sich nicht zwingend Calciumphosphat- Ablagerungen in den atherosklerotischen Plaques.

Insbesondere im Hinblick auf klinische Aspekte ist es jedoch sinnvoll, zwischen kalzifizierender und nicht kalzifizierender Atherosklerose zu differenzieren. So konnte gezeigt

werden, dass allein der Nachweis von kalzifizierten Plaques einen starken Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität sowie für die Gesamtmortalität darstellt (Blacher et al., 2001). Als Ursache hierfür wird angenommen, dass das Risiko einer Plaqueruptur bei hoher mechanischer Belastung durch die Kalkeinlagerung zusätzlich steigt. Plaquerupturen gelten im allgemeinen als Hauptursache für das Auftreten von Stroke und Myokardinfarkt, welche häufig den Tod des Patienten zur Folge haben (Virmani et al., 2006). In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass ein hoher koronarer Calcium-Score (Agatston-Score) einen unabhängigen Prädiktor für die Langzeitmortalität sowie das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen in einem asymptomatischen Patientenkollektiv darstellt (Budoff et al., 2007).

Tabelle 1: Risikofaktoren vaskulärer Kalzifizierung (nach Goodman et al., 2004)

<i>Risikofaktor</i>	<i>Atherosklerose/ Intima Kalzifizierung</i>	<i>Mediakalzifizierung/ Mönckeberg-Sklerose</i>
Dyslipidämie	ja	nein
Alter	ja	ja
Hypertonus	ja	bedingt
Geschlecht (männlich)	ja	nein
Rauchen	ja	nein
Inflammation	ja (lokal)	ja (systemisch)
Reduzierte GFR	nein	ja
Hyperkalzämie	nein	ja
Hyperphosphatämie	ja	ja
Vitamin D Stoffwechsel	nein	ja
Parathormon Stoffwechsel	nein	nein
Dialyse	ja	Nein

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

1.2.4 Pathogenese der kalzifizierenden Atherosklerose

Gemäß Lexikon der kardiovaskulären Pathologie handelt es sich bei der kalzifizierenden Atherosklerose um sogenannte Typ Vb Plaques. Diese sind beschrieben als exzentrische, das Lumen deformierende Läsionen, die Cholesterol beladene Makrophagen, Lipoproteine und inflammatorische Zellen enthalten. Sie besitzen eine fibröse Kapsel und sind durch progrediente Elastinolyse gekennzeichnet (Stary et al., 1995).

Initial kommt es ähnlich wie bei der Aortenstenose zu einer Endothelschädigung mit Adhäsion von Monozyten und einer erhöhten Durchlässigkeit für Lipoproteine in die Intima der Gefäßwand. Dies führt zu einer fokalen Retention oxidierter Lipoproteine in der

subendothelialen extrazellulären Matrix des betroffenen Gefäßes und damit verbunden zu einer progredienten Verdickung der Intima. Darüber hinaus kommt es zu einer lokalen entzündlichen Reaktion mit Freisetzung von chemotaktisch wirksamen Peptiden. Durch diese angelockt, akkumulieren Monozyten, die im weiteren Verlauf zu Makrophagen differenzieren und die oxidierten Lipoproteine mit Hilfe von Scavenger Rezeptoren aufnehmen, modifizieren und fettbeladene Schaumzellen bilden. Diese lagern sich in der Gefäßwand an und bilden Lipidflecken, sogenannte „*fatty streaks*“ (Lusis, 2000). Da die oxidierten Lipoproteine zytotoxisch auf die Makrophagen wirken, kommt es ab einer gewissen Konzentration zur Apoptose der Schaumzellen und dadurch zur Freisetzung von Zelldetritus und Cholesterinkristallen. Zunächst kann dieser noch durch Makrophagen abgebaut werden und ein Progress der Atherosklerose durch die Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor- β (TGF- β) und Interleukin-10 verhindert werden. Bei zunehmender Apoptoserate ist eine hinreichende Efferozytose jedoch nicht mehr möglich, wodurch es zu einer Freisetzung toxischer Substanzen, einer überschießenden Entzündungsreaktion sowie zur Bildung eines sogenannten nekrotischen Kerns kommt. In diesem Stadium der Erkrankung spricht man von einer instabilen Läsion (Libby, 2002, Nakahara et al., 2017).

Der weitere Krankheitsverlauf ist geprägt von fibrotischen Umbauprozessen und der Bildung einer fibrinösen Kapsel sowie Kalzifikationen im Bereich der atherosklerotischen Läsion. Insbesondere Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD Stadium 3 und 4) weisen deutlich häufiger intimale Kalzifizierungen auf (Nakamura et al., 2009).

Die genauen Pathomechanismen der vaskulären Kalzifikation sind, wie eingangs beschrieben, noch nicht vollständig erforscht. Eine Schlüsselrolle scheinen jedoch *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) einzunehmen, die im Rahmen der Plaque-Stabilisation aus der Media in die Intima migrieren. Physiologischerweise regulieren diese Zellen über ihre Kontraktilität den Tonus der Gefäße. Es wird angenommen, dass es durch das Absterben inflammatorischer Zellen und durch VSMCs zur Freisetzung von extrazellulären Matrixvesikeln kommt. Diese werden je nach Größe auch als Exosomen oder *Apoptotic Bodies* bezeichnet und sind unter physiologischen Bedingungen für die Initiation der Mineralisation im Knochenstoffwechsel zuständig (Anderson, 1984). Die in den Vesikeln enthaltenen Stoffe wie Proteine, micro-RNA und Lipide begünstigen die Einlagerung von Calcium-Phosphat Ionen im extrazellulären Bindegewebe (Tanimura et al., 1983, New et al., 2013, Nakahara et al., 2017).

Darüber hinaus konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass es unter dem Einfluss inflammatorischer Prozesse, im Rahmen von erhöhten Calcium/Phosphat Löslichkeitsprodukten oder bei Stress (oxidativ oder endoplasmatisch) zu einer Transdifferenzierung der VSMCs zu einem osteochondrogenentischen Phänotyp („*Osteoblast-*

like-cells“) kommt (Giachelli, 2004, Leopold, 2015, Evrard et al., 2015). Im Rahmen der Transdifferenzierung scheint es auch zu einer vermehrten Expression von Genen zu kommen, die Proteinen des Knochenstoffwechsels zuzuordnen sind. Beispiele hierfür sind Runx2, Msx2, BMP2, oder Osteopontin (Reynolds et al., 2004, Lanzer et al., 2014).

1.2.5 Media Kalzifizierung

Die Kalzifizierung der arteriellen *Tunica Media*, die häufig auch als Mönckeberg Media Sklerose bezeichnet wird, ist eine Erkrankung, die unabhängig von der Atherosklerose mit chronischen Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und fortgeschrittenem Alter assoziiert ist (Bostrom et al., 2011).

Viele Jahre lang wurde die Verkalkung der *Tunica Media* als passiver Prozess aufgrund eines erhöhten Löslichkeitsprodukts von Calcium und Phosphat verstanden. Bei Patienten mit CKD werden hierfür zwei zentrale Mechanismen verantwortlich gemacht: Zum einen findet sich eine verminderte tubuläre Phosphatexkretion, zum anderen führt eine Störung des Vitamin-D (Calcitriol)/ Parathormon- Stoffwechsels zu einer vermehrten Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochengewebe. Bei fortschreitender Präzipitation kommt es dabei zur Bildung von Hydroxyapatitkristallen, die sich im Weichteilgewebe einschließlich der Gefäßwände ablagern (Schlieper et al., 2010). Nach heutigem Erkenntnisstand ist dies nicht wie zunächst angenommen auf einen passiven, spontanen Prozess zurückzuführen, sondern auf ein komplexes Zusammenspiel von Genen und aktivierend sowie inhibierend wirksamer Mechanismen (Shanahan et al., 2011, Sallam et al., 2013). Wichtige Mechanismen scheinen auch hier die phosphatinduzierte Transdifferenzierung und Apoptose von VSMCs darzustellen (Kendrick and Chonchol, 2011). Entzündliche, prokalzifizierende Prozesse finden sich bei CKD Patienten insbesondere generalisiert in Form einer Überexpression von Entzündungsmediatoren wie TNF- α sowie TGF- β und sind damit von den lokal entzündlichen Prozessen der kalzifizierenden Atherosklerose abzugrenzen (Lanzer et al., 2014).

1.3 Kalzifizierungsinhibitoren

Die Mineralstoffe Calcium und Phosphat kommen physiologischerweise im Blut und anderen extrazellulären Flüssigkeiten vor und werden neben der Ossifikation auch für zahlreiche weitere Stoffwechselvorgänge benötigt. Das Blut stellt dabei eine „meta-stabile“ Lösung dar, aus der Kristallkeime und bei fortschreitender Präzipitation Calciumphosphat entstehen kann.

Damit die Keimbildung gerichtet in Knochen und Zähnen stattfindet, sind zahlreiche aktivierend und inhibierend wirksame Proteine notwendig. In den vergangenen Jahren wurden viele Fortschritte in Bezug auf das Verständnis der Wirkungsweisen dieser Proteine gemacht.

Das genaue Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen stellt eine große wissenschaftliche Herausforderung dar, um neue Ansätze präventiver und therapeutischer Konzepte zu entwickeln. Im Folgenden werden zwei der wichtigsten Kalzifizierungsinhibitoren, Fetuin-A und das Matrix-Gla-Protein (MGP) sowie ein neuartiger funktioneller Test zur Messung der allgemeinen Kalzifizierungsneigung (T50-Zeit) vorgestellt.

1.3.1 Matrix-Gla-Protein

Einer der wichtigsten und am besten erforschten Inhibitoren der extraossären Kalzifizierung ist das Matrix-Gla-Protein (MGP). Es ist ein Vitamin K abhängiges Protein und wurde erstmals von Price et. al beschrieben und aus Rinderknochen isoliert (Price PA, 1985).

Welch großen Einfluss MGP auch auf die extraossäre Kalzifizierung hat, konnten Luo et al. im Tiermodell mit MGP defizienten *knock-out* Mäusen zeigen. Diese entwickelten innerhalb von sechs bis acht Wochen eine massive Mediaverkalkung die letztlich zu einer Ruptur der Gefäße und somit zum Tod der Tiere führte (Luo et al., 1997).

Das Matrix-Gla-Protein wird von *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) in der arteriellen Tunica Media sowie von Chondrozyten, Endothelzellen und Fibroblasten synthetisiert und hemmt die Kalzifikation lokal am Ort seiner Synthese (Wallin et al., 1999).

Biochemisch betrachtet handelt es um ein relativ kleines Protein aus 84 Aminosäuren mit einem Gewicht von ca. 11 kD, welche auf dem Chromosomen 12 codiert werden (Schurgers 2008).

Die Aktivierung von MGP erfolgt postranslational und ist in zwei Schritte unterteilt. Zunächst kommt es zu einer enzymatischen Carboxylierung des Proteins, bei dem die Glutamin-Reste in γ -Carboxyglutaminsäure (GLA)-Reste umgewandelt werden. Bei diesem Schritt der Aktivierung spielt Vitamin K als wichtigster Cofaktor der Carboxylierung eine entscheidende Rolle (Schurgers et al., 2013). In einem weiteren Schritt wird MGP Serin-abhängig phosphoryliert, die genauen Schritte sind hierbei jedoch noch nicht abschließend erforscht (Schurgers et al., 2007).

Ist der Prozess der Aktivierung gestört, beispielweise bei Patienten mit Vitamin K Mangel, kommt es zu einer vermehrten Bildung von dephosphoryliertem (dp)- und uncarboxyliertem (uc)-MGP und somit inaktiven Form des Proteins. Hohe Konzentrationen von zirkulierendem inaktivem MGP (dp-ucMGP) deuten somit auf eine ineffiziente Hemmung der vaskulären Kalzifizierung hin (Theuwissen et al., 2012).

Klinisch relevant ist dies insbesondere für Patienten, die eine Therapie mit Vitamin K Antagonisten erhalten. Price et. al konnten zunächst im Tiermodell bei Ratten, die über fünf Wochen hoch dosiert mit Warfarin behandelt wurden, eine massive Zunahme von Kalk-Plaques in den Gefäßwänden nachweisen (Price et al., 1998). Zudem konnte gezeigt werden, dass die

Therapie mit Marcumar zu einer Zunahme von dp-ucMGP im Plasma führte (Schurgers et al., 2004). Welche Auswirkung eine erhöhte dp-ucMGP Plasmakonzentration auch unabhängig von einer Marcumar Therapie auf die Entstehung vaskulärer und valvulärer Kalzifizierung hat, ist Gegenstand aktueller Forschungsprojekte. Bisher wurde unter anderem eine positive Korrelation von inaktivem MGP (dp-ucMGP) mit kalzifizierenden Erkrankungen wie KHK, Aortenstenose oder chronischen Nierenerkrankungen beschrieben. (Schurgers et al., 2010, Ueland et al., 2010, Dalmeijer et al., 2013) Darüber hinaus zeigte sich eine hohe dp-ucMGP Plasmakonzentration mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose assoziiert (Ueland et al., 2010).

1.3.2 Fetuin-A

Das Protein Fetuin-A oder auch α_2 -HS-Glykoprotein ist ein von den Hepatozyten der Leber synthetisierter, systemisch wirkender Kalzifizierungsinhibitor. Es ist ca. 60 kDa groß und zirkuliert in relativ hohen Konzentrationen (0,4-1,0 g/L) im menschlichen Plasma, wobei Frauen im Allgemeinen etwas höhere Werte aufweisen als Männer (Schinke et al., 1996, Heiss et al., 2003).

Die Funktionsweise des Proteins besteht darin, dass es mit hoher Spezifität an die Calciumphosphat Kristallkeime bindet und mit ihnen lösliche Komplexe bildet, sogenannte Calciprotein-Partikel (CPP) (Heiss et al., 2003). Eine durch vermehrten Knochenstoffwechsel oder verminderte Ausscheidung entstandene Übersättigung des Blutes mit Knochenmineralien kann so abgepuffert und in Form der entstandenen Komplexe vorübergehend stabilisiert werden. So kann neben einer spontanen Präzipitation auch die Eliminierung der freien Kristalle durch Makrophagen unterbunden werden. Die exakten Mechanismen sind noch nicht vollständig erforscht, jedoch scheint ein enger Zusammenhang mit chronischen Entzündungsreaktionen zu bestehen. Fetuin-A ist als negatives Akute-Phase-Protein bekannt, da es die Bildung proinflammatorischer Zytokine inhibiert und gleichzeitig die Phagozytose apoptotischer Zellen durch Makrophagen fördert (Evrard et al., 2015, Xie et al., 2019). Schätzungen legen nahe, dass Fetuin-A in der Lage ist, ca. 50% der spontanen Präzipitation zu inhibieren (Schäfer et al., 2019).

Welch gravierenden Einfluss Fetuin-A auf die spontane Präzipitation hat, konnte anhand von Versuchen mit Fetuin-A defizienten Mäusen gezeigt werden. Diese entwickelten im Verlauf extraossäre Kalzifizierungen in Organen wie Lunge, Herz und Nieren (Merx et al., 2005). In Kombination mit einer phosphatreichen Diät und CKD konnte zudem ein direkter Zusammenhang mit der Entstehung von kalzifizierender Atherosklerose nachgewiesen werden (Westenfeld et al., 2009).

Welche klinischen Konsequenzen sich aus dem biologischen Verständnis ableiten lassen, ist noch nicht abschließend geklärt. Erste Studien deuten darauf hin, dass eine erniedrigte Serumkonzentration von Fetuin-A insbesondere bei Dialysepatienten zu finden ist und dabei sowohl mit kardiovaskulärer Kalzifizierung als auch mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Ketteler et al., 2003, Moe et al., 2005). Auch im Zusammenhang mit valvulärer Kalzifizierung konnten bereits erniedrigte Fetuin-A Serumkonzentrationen nachgewiesen werden (Lee et al., 2013).

1.3.3 Intrinsische Kalzifizierungsneigung (T50-Zeit)

Der T50-Kalzifizierungs-Inhibitions-Test ist ein neuartiger funktioneller Test, der die Fähigkeit individueller Seren, Calcium-Phosphat-Kristallisationsvorgänge zu hemmen, quantifiziert (Pasch et al., 2012). Der Test misst die allgemeine Kalzifizierungsneigung in Abhängigkeit von der Calcium-, Phosphat- sowie Fetuin-A- und der Albumin-Konzentrationen im Serum.

Physiologischerweise findet die Kalzifizierung gerichtet in Zähnen und Knochen statt. Kommt es zu einer Übersättigung des Blutes mit Calcium und Phosphat, verhindern Proteine wie Fetuin-A und Albumin die spontane Präzipitation von Calcium und Phosphat zu Hydroxylapatit-Kristallen in Gefäßen und Bindegewebe. Dies geschieht durch Bildung sogenannter primärer (amorpher) Calciprotein Partikel (CPP). Anschließend kommt es zu einem Übergang in sogenannte sekundäre (spindelförmige) CPPs, die sich in Größe und Struktur von primären CPPs unterscheiden. Es wird angenommen, dass die halbmaximale Zeit des Übergangs von primären zu sekundären CPPs (T50-Zeit) die intrinsischen Kapazitäten des Serums, die Präzipitation von Calcium und Phosphat zu inhibieren, reflektiert (Pasch et al., 2012).

Verkürzte T50-Zeiten scheinen dabei für eine Störung des Calcium-Phosphathaushalts zu sprechen, wodurch das Auftreten vaskulärer Kalzifizierung begünstigt wird.

Im Rahmen verschiedener klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass verkürzte T50-Zeiten neben dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen auch eng mit dem Überleben von Nierenpatienten (chronische Niereninsuffizienz, nierentransplantierte Patienten, Dialysepatienten) und mit dem Transplantatüberleben bei nierentransplantierten Patienten korrelieren (Smith et al., 2014a, Keyzer et al., 2016). Unklar ist, ob auch bei nierengesunden Patienten ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Kalzifizierung und der T50-Zeit besteht.

1.4 Bildgebung kardiale Kalzifizierung

Zum Nachweis ektooper Kalzifizierungen im menschlichen Körper kann heute auf eine Vielzahl von etablierten Verfahren zurückgegriffen werden. So lassen sich Kalzifizierungen im Bereich der Aorta mit einer lateralen Röntgenaufnahme des Abdomens darstellen. Eine Messung der Pulswellengeschwindigkeit kann Aufschluss über hämodynamische Parameter arterieller Gefäße geben und mit Hilfe von Echokardiographie kann neben dem Nachweis von Kalzifizierungen an den Herzklappen auch eine Aussage über deren hämodynamische Relevanz getätigt werden.

Bereits in den 1940er Jahren wurde kardiovaskulärer Kalk mit Hilfe von fluoroskopischen Untersuchungen nachgewiesen und als Marker für koronare Herzerkrankung verwendet (Jorgens J. et al.). Die wichtigste nichtinvasive Methode, um Kalzifizierungen im Bereich der Herzkranzgefäße und der Herzklappen nachzuweisen, ist heute die native *Multislice Computertomographie* (MSCT) Technologie. Vorteile dieser hochsensitiven Methode sind dabei vor allem die nahezu flächendeckende Verfügbarkeit, vergleichsweise geringe Kosten, die Sicherheit sowie die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Callister et al., 1998). Mit Hilfe des Calcium-Score nach der Agatston Methode (siehe Abschnitt 2.7) ist der Nachweis und die Quantifizierung einer kalzifizierenden KHK bereits in frühen, asymptomatischen Stadien möglich, auch wenn noch keine Verengung des Gefäßlumens besteht (Agatston et al., 1990). Von Nachteil ist, dass eine Unterscheidung zwischen Verkalkung der Intima und Media nicht möglich ist. Zudem ist ein Nachweis von Mikroverkalkungen mit Hilfe von MSCT Technologie erst ab einer Größe von ca. 2,1 mm möglich, weshalb frühe Stadien der Atherosklerose durch diese Technologie nicht detektiert werden können. Dies ist jedoch von klinischer Relevanz, da bereit in diesen Frühstadien eine erhöhte Rupturgefahr der atherosklerotischen Plaques und damit verbundenen ein erhöhtes Risiko kardialer Ereignisse besteht (van der Giessen et al., 2011).

1.5 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund der klinischen sowie pathophysiologischen Überschneidungen soll die Hypothese untersucht werden, dass bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und ausgedehnter koronarer Kalzifizierung ein Mangel an Inhibitoren der Kalzifizierung besteht. Darüber hinaus soll die Annahme überprüft werden, dass das Ausmaß der koronaren und valvulären Kalzifizierung das *Outcome* nach TAVI-Intervention ungünstig beeinflusst.

Hierzu sollen die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

1. Ist eine hochgradige Koronarkalzifizierung (hoher Calcium-Score) ein Prädiktor der Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen hohem koronaren Calcium-Score und dem Auftreten von Komplikationen sowie der 30-Tage Mortalität nach TAVI?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen koronarer und valvulärer Kalzifizierung im Kollektiv der TAVI Patienten?
4. Ist der Calcium-Score der Aortenklappe ein Prädiktor des Überlebens nach TAVI-Intervention?
5. Welche Komorbiditäten beeinflussen die Langzeit-Mortalität nach TAVI-Intervention?
6. Wie beeinflussen die klassischen Mechanismen der extraossären Verkalkung (Serumphosphat, Serumcalcium, Nierenfunktion) sowie die Kalzifikationsinhibitoren (Fetuin-A, MGP) die Ausprägung der Kalzifizierung an Koronararterien und Herzklappen sowie die spontane Kalzifizierungsneigung (*ex vivo* Calciumphosphatpräzipitation/ T50-Zeit)?
7. Inwieweit beeinflussen die Kalzifikationsinhibitoren und die spontane Kalzifizierungsneigung die 1-Jahres Mortalität nach TAVI?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen gliedert sich die Dissertation in zwei Teile:

1. **Klinisch retrospektiver Teil:** Quantifizierung von Koronar- und Aortenklappenkalk mittels Calcium-Scoring (*Multislice CT*) bei Patienten der TAVI-Datenbank Düsseldorf und Untersuchung der prädiktiven Bedeutung für das 3-Jahresüberleben.
2. **Klinisch prospektiver Teil:** Quantitative Bestimmung der Serumproteine Fetuin-A und dp-ucMGP sowie der Präzipitationsinhibition *ex vivo* und anschließende Korrelationsanalyse mit der kardiovaskulären Kalzifizierung und Analyse des 1-Jahresüberleben nach TAVI.

2 Material und Methoden

2.1 Ethik

Alle Patienten wurden über den Ablauf der Studie, Risiken und mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung für die TAVI-Intervention, Blutentnahme und die Erhebung und Verwendung klinischer, verfahrenstechnischer und Follow-Up-Daten zu Forschungszwecken.

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Votum 4080, 13.05.2015). Sämtliche Untersuchungen erfolgten nach den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA 2008) zur Durchführung biomedizinischer Forschung.

2.2 Screening und Patientenauswahl retrospektiver Teil

Das Verfahren des transfemorale Aortenklappenersatzes wurde an der Universitätsklinik Düsseldorf erstmals im Jahr 2009 durchgeführt. Patienten, die sich mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenstenose vorstellen, werden im Rahmen eines stationären Aufenthaltes umfangreich hinsichtlich anamnestischer, klinischer, echokardiographischer sowie invasiver Parameter gescreent. Die erhobenen Daten werden anschließend in der TAVI-Datenbank der Uniklinik Düsseldorf gespeichert. Zudem erfolgt eine umfangreiche Stratifizierung des Operationsrisikos (siehe Abschnitt 2.5).

Im Anschluss an den Screening Aufenthalt wird in einer interdisziplinären Konferenz aus Kardiologen und Kardiochirurgen eine Entscheidung hinsichtlich der weiteren Versorgung der Aortenklappenstenose getroffen. Patienten mit einem hohen Operationsrisiko erhalten im Regelfall eine minimalinvasive Versorgung mittels transfemorale (TF-)TAVI, transapikale (TA-)TAVI oder Ballonvalvuloplastie.

Im Zeitraum von August 2009 bis Dezember 2014 wurde bei 677 Patienten die Indikation zur minimalinvasiven Versorgung einer hochgradigen Aortenklappenstenose gestellt. Von diesen erhielten 432 Patienten eine TF-TAVI, 162 Patienten eine TA-TAVI und 82 Patienten eine Valvuloplastie.

Bei 214 der 432 Patienten, die in diesem Zeitraum eine TF-TAVI erhalten haben, lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine auswertbare, Calcium gewichtete Computertomographie-Aufnahme des Herzens vor. Diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und einer ausführlichen Datenanalyse unterzogen (siehe Abschnitt 2.4 folgende). 41,6 Prozent der Patienten waren männlich (n=89), das mediane Alter lag bei 83 Jahren (Mittelwert $81,9 \pm 5,6$ Jahre). Anschließend wurde der postinterventionelle Verlauf über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren zurückverfolgt und sämtliche Todesfälle erfasst. Der klinische

Endpunkt war die Gesamtmortalität (siehe **Abb. 4**). Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Langzeit-Überlebensdaten vorlagen (siehe Abschnitt 2.9) und Patienten, bei denen keine präinterventionelle Computertomographie beziehungsweise keine Calcium-Score-Sequenz des Herzens durchgeführt worden war. Zudem waren einige CT-Datensätze unvollständig oder aufgrund von starken Artefakten oder schlechter Bildqualität nicht auswertbar.

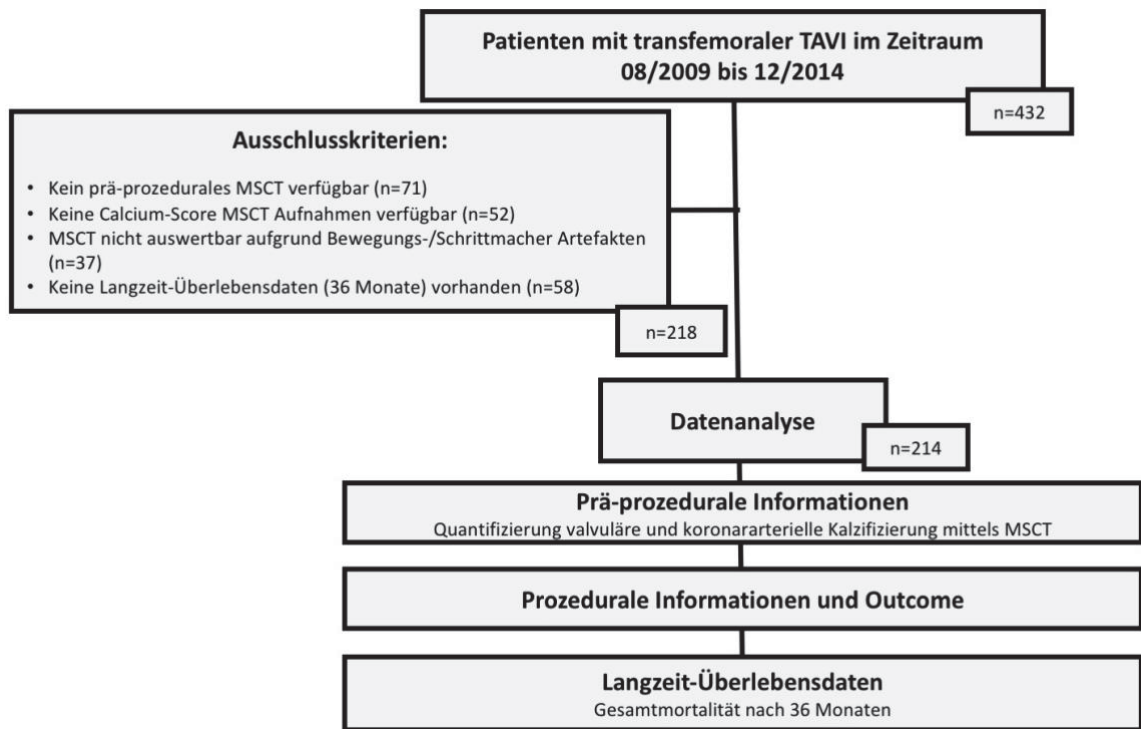


Abb. 4: Methodik Patienteneinschluss retrospektiv

Insgesamt wurden 214 Patienten eingeschlossen, die zwischen 08/2009 und 12/2014 eine transfemorale TAVI erhalten haben. Basisinformationen, prä- und postprozedurale Daten wurden retrospektiv analysiert und der Calcium-Score (Agatston-Score) berechnet. Die Überlebensdaten wurden über einen Zeitraum von 36 Monaten zurückverfolgt. MSCT: Multi-Slice Computertomographie, CS: Calcium-Score

2.3 Patientenauswahl prospektiver Teil

Im prospektiven Teil dieser Arbeit haben wir analysiert, inwieweit bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und ausgedehnter koronarer Kalzifizierung ein Mangel an Inhibitoren der Kalzifizierung (Fetuin-A und MGP) sowie eine erhöhte Kalzifizierungsneigung des Serums (T50-Zeit) zu finden ist. Anschließend wurde im Rahmen einer umfassenden Überlebenszeitanalyse die prospektive Bedeutung des koronaren und valvulären Calcium-Scores für die 1-Jahres Mortalität nach TAVI-Intervention untersucht. Hierzu wurden im Zeitraum von Mai 2015 bis August 2016 insgesamt 95 Patienten im Rahmen des präinterventionellen stationären Aufenthalts vor TAVI-Intervention in die Studie eingeschlossen (siehe **Abb. 5**). (43,2 Prozent der Patienten waren männlich (n=41), das mediane Alter lag bei 82 Jahren (Mittelwert $82,0 \pm 5,6$ Jahre).

Allgemeine Ausschlusskriterien waren ein Zustand nach Schrittmacher-Implantation oder operativem Aortenklappenersatz. Auch Patienten, bei denen eine Kontraindikation zur Computertomographie bestand, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Im präprozeduralen Aufenthalt erfolgte neben der ausführlichen Aufklärung der Patienten die Erfassung von Baseline-Charakteristika, klinischer sowie laborchemischer Parameter (siehe Abschnitt 2.4). Darüber hinaus wurden Proben für die Messung von Fetuin-A, dp-ucMGP sowie der T50-Zeit gewonnen und präanalysiert (siehe Abschnitt 2.6).

Im Anschluss wurde bei allen Patienten eine Mehrschicht-Spiral Computertomographie (MSCT) des Herzens einschließlich einer Calcium-gewichteten Sequenz durchgeführt und analysiert.

Die darauffolgenden TAVI-Interventionen wurden gemäß den geltenden Richtlinien und unter örtlicher Betäubung oder Vollnarkose durchgeführt. Verwendet wurden verschiedene Generationen des selbst expandierenden CoreValve-Systems (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) und des SAPIEN-Systems (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA).

Im Anschluss an den interventionellen Klappenersatz erfolgten ein *Follow-Up* der Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten. Als Endpunkt der Studie wurde die 1-Jahres Gesamtmortalität definiert.

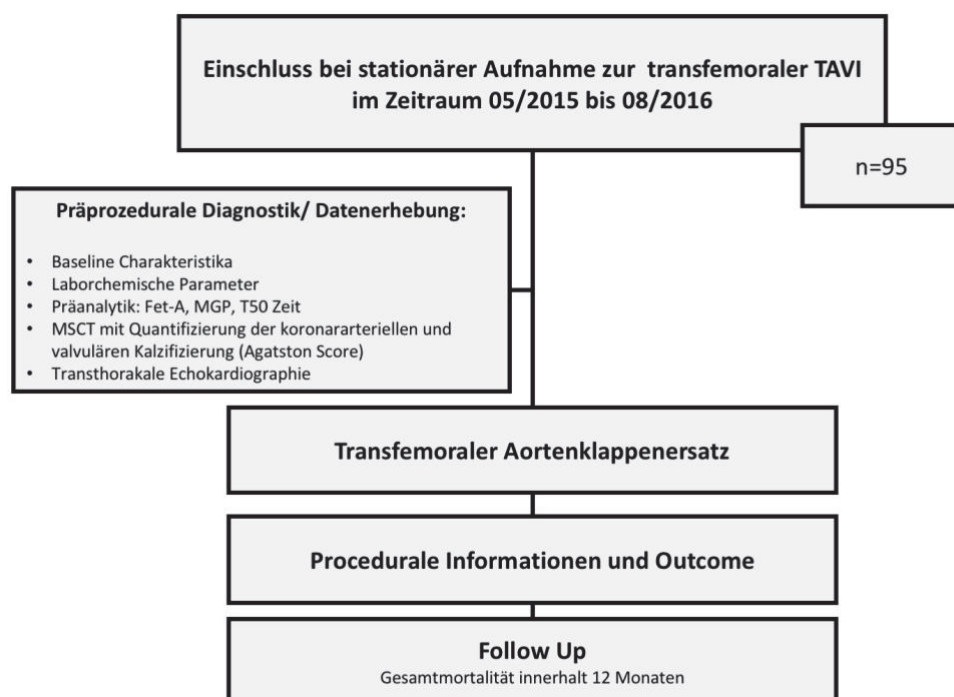


Abb. 5: Methodik Patienteneinschluss prospektiv:

In den klinisch prospektiven Teil wurden 95 TAVI-Patienten im Zeitraum von 05/2015 bis 08/2016 eingeschlossen. Dabei erfolgte präinterventionell die quantitative Bestimmung der Serumproteine Fetuin-A und dp-ucMGP sowie der Präzipitationsinhibition *ex vivo* (T50-Zeit). Nach der Erhebung von Basisinformationen und Calcium-Score (Agatston-Score) erfolgte ein postprozedurales *Follow-Up* über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten.

Fet-A: Fetuin-A, MGP: Matrix-Gla-Protein, MSCT: Multi-Slice Computertomographie, CS: Calcium-Score

2.4 Präinterventionelle Diagnostik

Im Rahmen des präinterventionellen stationären Aufenthalts wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt, ergänzt durch Vorbefunde aus vorherigen Krankenhausaufenthalten.

Neben grundlegenden Charakteristika wie Alter, Geschlecht und *Body-Mass-Index* (BMI) wurde die Prävalenz relevanter Komorbiditäten erfasst. Auf kardialer Ebene umfasste dies die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung (KHK), eines vorausgegangenen Myokardinfarkts und im Zuge dieser Erkrankungen durchgeführte Revaskularisierungen wie perkutane transluminale koronare Angioplastien (PCI) und Koronararterienbypass-Operationen (ACVB). Darüber hinaus wurde das Bestehen einer Herzinsuffizienz evaluiert. Die Einteilung in die verschiedenen Stadien der Erkrankung erfolgte entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten sowie anhand des Auftretens charakteristischer Symptome (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Stadieneinteilung Herzinsuffizienz nach NYHA Klassifikation

<i>Stadium</i>	<i>Definition</i>
1	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation.
2	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
3	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit.
4	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

NYHA: New York Heart Association

Außerdem wurden vaskuläre Erkrankungen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK), ein arterieller Hypertonus (aHT) sowie pulmonale Erkrankungen wie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und ein pulmonaler Hypertonus (pHT) erfasst. Eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) wurde nur bei bereits bestehender Funktionsstörung (GFR<60ml/min; Stadium $\geq$ G3 gemäß *National Kidney Foundation* Leitlinien) als Komorbidität in die Analyse einbezogen.

Zur Evaluation des Schweregrades der Aortenstenose sowie für eine allgemeine Beurteilung der kardialen Funktion erfolgte bei allen Patienten eine transthorakale (TTE) und/oder transösophageale (TEE) echokardiographische Diagnostik. In einigen Fällen erfolgte darüber hinaus eine invasive Diagnostik mittels Linksherzkatheter. In der vorliegenden Studie wurden aufgrund der höheren Verfügbarkeit die TEE Daten verwendet.

Zunächst wurde die Ejektionsfraktion (EF) als Maß für die Herzfunktion untersucht und eine Stadieneinteilung anhand der europäischen Referenzwerte vorgenommen. Es wurde zwischen einer normalen sowie leicht- (45-54%), mittel- (30-44%), und hochgradig (<30%) reduzierten EF unterschieden.

Die Schweregradeinteilung der Aortenstenose selbst erfolgte mittels einer über die Kontinuitätsgleichung errechneten Klappenöffnungsfläche sowie dem mittels Bernoulli-Gleichung errechneten mittleren systolischen Druckgradienten über der Aortenklappe (siehe **Tabelle 3**). Darüber hinaus wurde der enddiastolische linksventrikuläre Druck (LVEDP) gemessen. Physiologischerweise beträgt dieser zwischen 6-12 mmHg. Eine hochgradige Aortenstenose ist häufig durch eine erhebliche Drucksteigerung im linken Ventrikel gekennzeichnet.

Zusätzlich zu den echokardiographischen Parametern wurde anamnestisch das Auftreten von Symptomen wie Leistungsminderung, Angina Pectoris und Synkopen erfragt.

Tabelle 3: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenstenose, modifiziert nach (Baumgartner et al., 2009)

<i>Schweregrad</i>	<i>Druckgradient</i>	<i>Klappenöffnungsfläche</i>	<i>Symptome</i>
normal	2-4 mmHg	3-4 cm	asymptomatisch
leicht	<25 mmHg	1,5 -2 cm	asymptomatisch
mittel	25-40 mmHg	1-1,5 cm	meist asymptomatisch
schwer	>40 mmHg	<1,0 cm	evtl. asymptomatisch
sehr kritisch	>70 mmHg	<0,6 cm	symptomatisch

2.5 Risikostratifizierung bei hochgradiger Aortenstenose

Um bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und anderen schweren Herzerkrankungen den potenziellen Nutzen einer Intervention gegenüber den damit verbundenen Risiken abzuwägen, hat sich in den vergangenen Jahren der erstmals 1999 publizierte EuroScore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) in vielen kardiologischen und kardiochirurgischen Zentren weltweit etabliert. Im Jahr 2003 wurde eine aktualisierte, logarithmische Form des Scores (Logistic EuroScore) veröffentlicht. Dieser wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet, um im Rahmen der präoperativen Diagnostik das operative Risiko abzuschätzen (Nashef et al., 1999, Roques et al., 2003). Hierzu werden 17 Merkmale des Patienten wie Alter, Komorbiditäten sowie spezifische Parameter der Herzerkrankung erfasst. Anschließend wird mit Hilfe einer logistischen Regression das statistische Mortalitätsrisiko (30-Tage) berechnet (siehe **Tabelle 4**). Neben einer allgemeinen

Risikoabschätzung kann dieses Verfahren auch für die Entscheidung zwischen operativem und interventionellen Klappenersatz verwendet werden. Derzeit besteht die Empfehlung, ab einem Logistic EuroScore (LES) >10% einen interventionellen Klappenersatz in Erwägung zu ziehen (Baumgartner et al., 2017).

Darüber hinaus wurde bei allen Patienten eine präoperative Risikostratifizierung mittels STS-Score (*Society of Thoracic Surgeons Score*) vorgenommen. Dieser ebenfalls zu Vorhersage der Mortalität bei kardiochirurgischen Operationen entwickelte Score umfasst im Vergleich zum LES einige zusätzliche Parameter (siehe **Tabelle 4**) (Edwards et al., 1994). Bei TAVI-Patienten hat sich eine STS-Score basierende Einteilung des Operationsrisikos in hoch (STS>8%), mittel (STS 4-8%) und niedrig (STS<4%) etabliert.

Tabelle 4: Parameter Logistic EuroScore und STS-Score

<i>Parameter</i>	<i>Logistic EuroScore</i>	<i>STS-Score</i>
<i>Individual aspects</i>	<i>Age, gender, creatinine, extracardiac arteriography, previous cardiac surgery, active endocarditis, critical</i>	<i>Age, sex, height, weight, race, renal failure or dialysis, creatinine level, COPD, diabetes, peripheral vascular disease</i>
<i>Cardiac</i>	<i>Left ventricular function, recent MI, unstable angina and pulmonary hypertension</i>	<i>Heart failure within 2 weeks, cardiac symptoms at admission and at time of surgery, prior MI</i>
<i>Surgical</i>	<i>Isolated coronary artery bypass, symptoms of thoracic aorta, post-infarct septal rupture, emergency procedure</i>	<i>Status of procedure (elective vs emergent) cardiogenic shock, use of inotropes, intraaortic balloon pump, previous cardiac event, valvular heart disease</i>

Bei den aufgeführten Parametern handelt es sich um die englischsprachigen Bezeichnungen. Auf den Internetseiten: www.riskcalc.sts.org sowie www.euroscore.org ist eine kostenlose Berechnung des jeweiligen Scores möglich.

2.6 Probengewinnung und Präanalytik

Im Rahmen des präinterventionellen stationären Aufenthalts wurde nach erfolgter Aufklärung bei jedem Patienten Serum und EDTA Plasma mittels BD Vacutainer® System (Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany) entnommen.

Ein Teil der Proben wurde anschließend zur Bestimmung der interventionsrelevanten Parameter einschließlich der Elektrolyte und Retentionsparameter an das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Uniklinikums Düsseldorf übergeben.

In der prospektiven Studienpopulation wurden zusätzlich Proben zur Bestimmung der Kalzifizierungsinhibitoren und T50-Zeiten gewonnen. Diese wurden nach der Entnahme für 30 Minuten bei Raumtemperatur zur Gerinnung gelagert und anschließend bei einer relativen Zentrifugalbeschleunigung (RCF) von 3000 zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und erneut zentrifugiert. Das somit gewonnene Serum und Plasma wurde bei -80°C gelagert und nach Beendigung des Patienteneinschluss zur Analyse an die kooperierenden Institute der Universitäten Maastricht und Bern versendet.

2.6.1 Messung dp-ucMGP

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der vollständig inaktiven Form von MGP (dp-ucMGP) erfolgte mittels ELISA Assay Methode durch die freundliche Unterstützung von L. J. Schurgers, PhD und seiner Arbeitsgruppe am kardiovaskulären Forschungsinstitut der Universität Maastricht (CARIM).

2.6.2 Messung der T50-Zeiten/ Fetuin-A

Die Bestimmung der T50-Zeiten im Serum sowie der Fetuin-A Plasmakonzentrationen erfolgte durch die freundliche Unterstützung von Priv-Doz. Dr. med. Andreas Pasch vom Universitätsspital Bern und der Firma Calciscon AG (Bern, Switzerland).

2.7 Calcium-Score (Agatston-Score)

Agatston et al. entwickelten 1990 eine Methode, mit der sich anhand von MSCT Aufnahmen die Dichte und Ausdehnung von Verkalkungen am Herzen bestimmen und somit eine präzise Quantifizierung der Kalklast vornehmen lässt (Agatston et al., 1990).

Der Score wird derzeit bei KHK Patienten im Rahmen der Risikostratifizierung als Ergänzung zu den traditionellen Risikofaktoren verwendet. Im Allgemeinen gilt, je höher der Calcium-Score, umso höher ist das Risiko, ein schweres Koronareignis zu erleiden, beispielsweise einen Myokardinfarkt (Arad et al., 2000).

Das Prinzip beruht darauf, dass nebeneinanderliegende Pixel im Bereich der Kalzifizierung markiert werden und mit einem spezifischen Gewichtungsfaktor multipliziert werden. Voraussetzung ist eine Mindestgröße der Kalzifizierung von 1mm² und ein Dichte von 130 Hounsfield Einheiten (Rumberger et al., 1995).

Der große prognostische Wert dieser Untersuchung konnte in zahlreichen großangelegten Studien nachgewiesen werden. So ist der Calcium-Score (Agatston-Score) den alters- und geschlechtsspezifischen Risikofaktoren (Framingham-Risk-Score) bei der Vorhersage von kardialen Ereignissen und Mortalität deutlich überlegen (Hecht, 2015).

Anhand des radiologischen Befundes kann eine Einteilung des Schweregrads der Kalzifizierung vorgenommen werden (siehe **Tabelle 5**, nach Rumberger et al., 1995)

Tabelle 5: Radiologische Einteilung Calcium-Score (Agatston-Score)

<i>Agatston-Score</i>	<i>Bewertung</i>
0 AU	Keine Koronarkalzifikation
0-10 AU	Minimale Koronarkalzifikation
>10 – 100 AU	Leichte Koronarkalzifikation
>100 – 400 AU	Mäßige Koronarkalzifikation
>400 AU	Schwere Koronarkalzifikation

AU: *Agatston Units* (Maßeinheit)

In unserer Studie wurde die Untersuchung mit einem Mehrschicht-Spiral Computertomographen (SOMATOM Sensation Cardiac 64) der Firma Siemens (Berlin) durchgeführt. Initial erfolgte eine native axiale Schichtung des gesamten Herzens mit einer Kollimation von 20 x 1,2 mm. Die Rekonstruktion der Nativbilder erfolgte mit einer Schichtdicke von 3.0mm (Inkrement 1,5 mm).

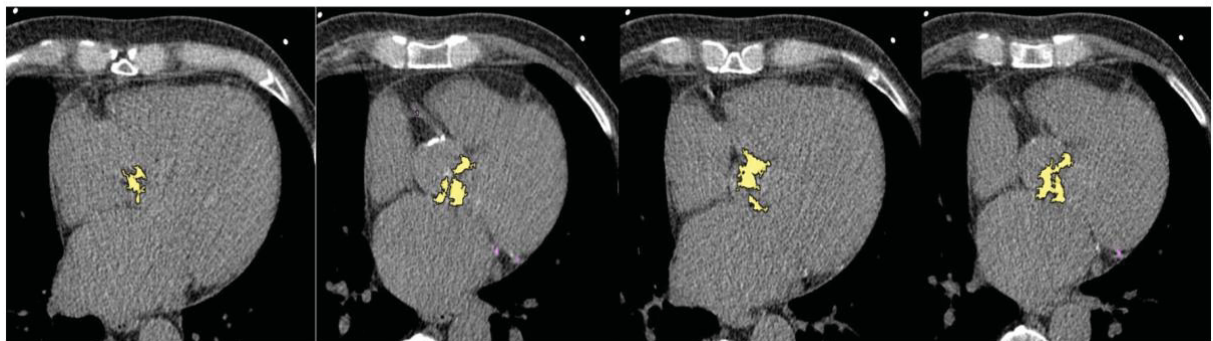


Abb. 6: Calcium-Scoring Aortenklappe

Die Kalzifizierungen im Bereich der halbmondförmig angeordneten Taschenklappen der Aortenklappe sind gelb markiert.

Die Bestimmung der Kreislaufzeit in der Aorta ascendens erfolgte nach intravenöser Applikation eines Bolus Accupaque 350 Kontrastmittels. Die abschließend durchgeführte axiale Schichtung des gesamten Herzens mit einer Kollimation von 64 x 0,6 mm erfolgte erneut während einer simultanen Applikation von Accupaque 350 Kontrastmittel. Die Rekonstruktion des Datensatzes erfolgte zu 10 verschiedenen Zeitpunkten des Blutdruckintervalls (RR-Intervall) mit einer Schichtdicke von 0.4 mm (Inkrement 0,2 mm). Im Anschluss wurden die Daten in das PACS System (*The Institutional Picture Archiving and Communication System*, IDS 7 version 15, Sectra, Linköping, Sweden™) der Uniklinik Düsseldorf transferiert und

gespeichert. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software OsiriX für Mac (*Medical Dicom Viewer*, Version 7.0™).

Zunächst wurden die CT-Datensätze schichtweise analysiert und anschließend eine manuelle Markierung von kalzifizierten Regionen im Bereich der Aortenklappe und der Koronararterien vorgenommen (siehe **Abb. 6/7**). Abschnitte der Herzkranzgefäße mit einliegendem Stent-Implantat wurden von der Analyse exkludiert. Eine Quantifizierung der Koronar- und Klappenkalzifizierung konnte nicht durchgeführt werden bei Patienten mit vorhergegangenen chirurgischen Klappenersatz (ACVB), TAVI oder bei schwerwiegenden Schrittmacher- und Bewegungsartefakten. Diese Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

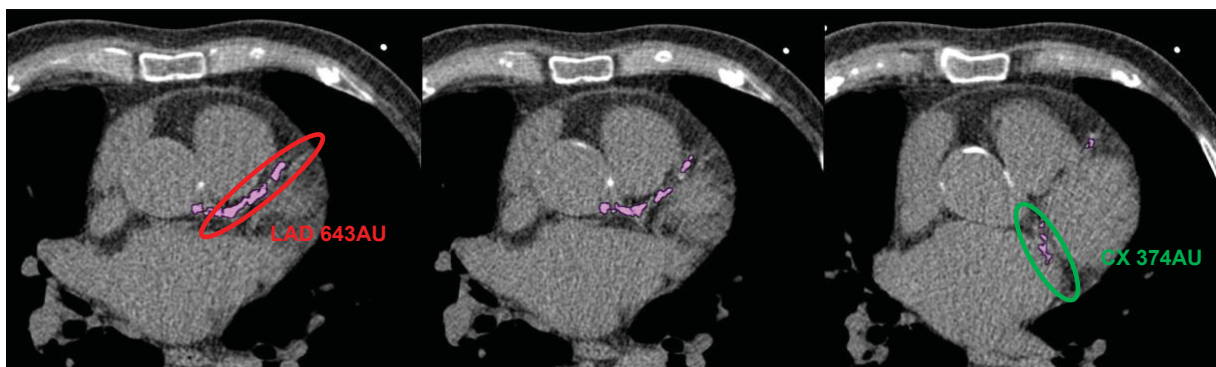


Abb. 7: Calcium-Scoring Koronarien

Die Kalzifizierungen im Bereich der Koronararterien wurden zuvor manuell markiert.
LAD: Left anterior descending coronary artery, CX: Ramus circumflexus

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Calcium-Score der Koronarien und dem *Outcome* nach TAVI-Intervention wurden alle eingeschlossenen Patienten anhand des Medians der errechneten Score Werte gruppiert. Der Median wurde gewählt, da derzeit keine etablierte Einteilung existiert, anhand derer sich Patienten mit schwerer Koronarkalzifikation (>400AU) subklassifizieren lassen. Für Analysen im Zusammenhang mit dem Calcium-Score der Aortenklappe erfolgte ebenfalls eine Gruppierung anhand des Medians der errechneten Werte.

2.8 Komplikationen

Um die spezifischen intra- und periprozeduralen Komplikationen einheitlich festzuhalten, hat das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) im Jahr 2011 allgemeine klinische Endpunkte festgelegt, welche 2012 überarbeitet und vervollständigt wurden (VARC 2). Ziel der Kriterien ist eine bessere Vergleichbarkeit im Rahmen von Studien.

Das VARC-Konsortium ist ein Zusammenschluss verschiedener akademischer Forschungsgesellschaften, mehreren kardiologischer sowie kardiochirurgischer Gesellschaften, Mitgliedern der *US Food and Drug Administration* (FDA) und unabhängigen Experten.

Sämtliche der in unserer Studie untersuchten Komplikationen wie Myokardinfarkt (periprozedural oder später als 72h nach Intervention), Schlaganfall, Blutung und Akutes Nierenversagen sind gemäß VARC 2 definiert (Kappetein et al., 2012).

Weitere beschriebene Komplikationen wie Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien, vaskuläre Komplikationen, TAVI spezifische Komplikationen (z.B. Klappenfehlpositionierung, Konversion zu offener Chirurgie, Koronarobstruktion) sowie Klappenfunktion wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

2.9 Follow-Up

Am Universitätsklinikum Düsseldorf erfolgte das *Follow-Up* nach TAVI-Intervention im Rahmen von Kontrollterminen, zu denen die Patienten drei, sechs und zwölf Monate nach Intervention in die Spezialsprechstunde für Herzklappenerkrankungen einbestellt wurden.

Neben einer kardialen Anamnese, EKG Kontrolle und TTE Kontrolle der Klappenfunktion wurden aufgetretene Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, eine Schrittmacherimplantation und neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit sowie zwischenzeitliche Hospitalisierung erfasst. Mit Teilen des Patientenkollektivs wurde die Vereinbarung getroffen, für die zweite bzw. dritte *Follow-Up* Untersuchung beim niedergelassenen Kardiologen vorstellig zu werden. In diesem Fall wurden die erhobenen Befunde postalisch übermittelt.

Zur Vervollständigung der Überlebensdaten wurde im Rahmen dieser Studie ein Schreiben erstellt, welches flächendeckend an alle Einwohnermeldeämter, bei denen Patienten zum Interventionstermin gemeldet waren, versendet wurde. Die abschließend noch fehlenden Patienten wurden telefonisch oder über den behandelnden Kardiologen/Hausarzt nachverfolgt. Im retrospektiven Teil dieser Arbeit konnte bei insgesamt 214 Patienten das Überleben über einen Zeitraum von 3 Jahren nachverfolgt werden. Bei 58 initial in die Studie eingeschlossenen Patienten lag der Interventionszeitpunkt zum Zeitpunkt der Datenauswertung weniger als drei Jahre zurück, weshalb diese rückwirkend ausgeschlossen werden mussten.

Im prospektiven Teil dieser Arbeit wurde das Überleben der eingeschlossenen Patienten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach Intervention nachverfolgt.

2.10 Statistik

2.10.1 Deskriptive Statistik

Für die statistische Analyse der Daten wurde die Software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Version 24, IBM, Armonk, USA) sowie PRISM 8 (Graphpad Software, San Diego, USA) für Mac verwendet. Zunächst wurden sämtliche Variablen mittels Kolmogorov-Smirnoff- oder Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung nach Gauß überprüft. Anschließend wurden für kontinuierliche Variablen der Mittelwert (MW) sowie die Standardabweichung (SD) ermittelt. Für kategoriale und nominale Variablen wurde die absolute Häufigkeit berechnet sowie die relative Häufigkeit in Prozent angegeben.

Der Mittelwertvergleich von normalverteilten und varianzhomogenen Variablen erfolgte mittels Student *t*-Test. Bei weiteren kontinuierlichen Variablen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllten, wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob sich die Gruppen in zentralen Tendenzen unterscheiden.

Alle kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test oder Fisher Test hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung überprüft.

2.10.2 Überlebenszeitanalyse

Für die Überlebenszeitanalyse wurde zunächst der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet, um Überlebenskurven auf Basis der Überlebenszeitdaten zu erstellen und hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen zu analysieren. Um Unterschiede in Bezug auf die mittleren Überlebenszeiten der Gruppen festzustellen, wurde der Log-Rank-Test als etabliertes Standardverfahren zur Bestimmung der Signifikanz verwendet.

Zusätzlich zur Kaplan-Meier-Analyse wurden sämtliche erfassten Parameter hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung für die Überlebenszeit untersucht. Hierzu wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse für die einzelnen Parameter durchgeführt. Die anschließend durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse berücksichtigte nur Prädiktoren die in der univariaten Analyse einen (marginal) signifikanten Effekt zeigten ($p < 0,1$). Im Gegensatz zur Kaplan-Meier-Analyse besteht bei der Cox-Regressionsanalyse die Möglichkeit, auch metrische Variablen zu verwenden.

Für alle statistischen Tests, die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt wurden, wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientenpopulation retrospektiv

In den retrospektiven Teil dieser Arbeit wurden 214 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2014 einen transfemorale Aortenklappenersatz in der Klinik für Kardiologie der Uniklinik Düsseldorf erhalten haben.

Bei sämtlichen Patienten konnte die postoperative Mortalität über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren zurückverfolgt werden. In diesem Zeitraum verstarben 95 Patienten (44,4%). Die 30-Tage Mortalität betrug 5,6% (n=12), die 1-Jahres Mortalität 24,3% (n=52) und die 3-Jahres Mortalität 44,4% (n=91).

In **Abb. 8** ist das Gesamtüberleben in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

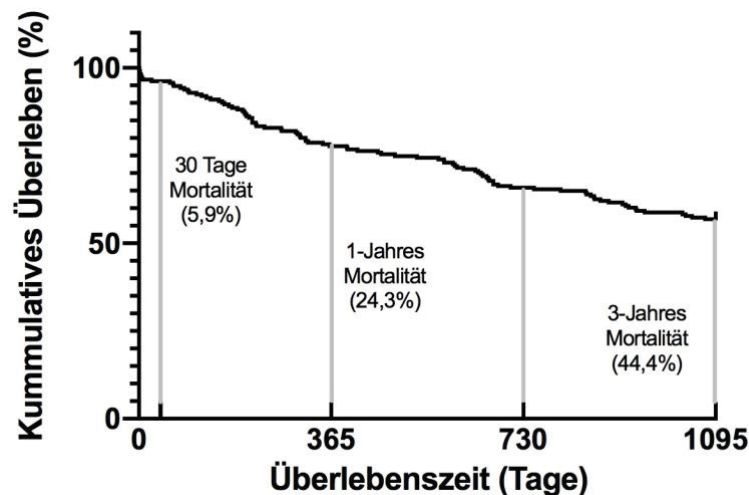


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Studienpopulation retrospektiv

Dargestellt sind die Mortalitätsraten (%) zu den Zeitpunkten: 30 Tage, 1 Jahr sowie 3 Jahre nach TAVI.

In der Studienpopulation überwog der Anteil der weiblichen Patienten (58,4%). Das durchschnittliche Alter zum Interventionszeitpunkt betrug 81 Jahre $\pm$ 5,6. Der Body-Mass-Index im Patientenkollektiv betrug 26,2 kg/m² $\pm$ 4,5, dies entspricht in Bezug auf das Durchschnittsalter einer Präadipositas.

Eine Übersicht sämtlicher Baseline-Charakteristika sowie der Frequenz der beobachteten Komorbiditäten findet sich in **Tabelle 6**.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten retrospektiv

<i>Parameter</i>	<i>MW ± SD / Patienten (%), n=214</i>
Alter (Jahre)	81,9 ± 5,6
Geschlecht (männlich)	89 (41,6%)
Body mass index (kg/m ²)	26,2 ± 4,5
CS Koronarien (AU)	909 ± 1684
CS Aortenklappe (AU)	3618 ± 1928
KHK	151 (70,6%)
MI	28 (13,1%)
PCI	90 (42,1%)
ACVB	41 (19,2%)
NYHA-Stadium 3/4	160 (74,7%)
PAVK	50 (23,4%)
CAVK	37 (17,3%)
Arterielle HT	207 (96,7%)
Pulmonale HT	102 (47,7%)
Diabetes mellitus	75 (35%)
COPD	44 (20,6%)
CKD (GFR < 60 ml/min)	117 (55%)
Dialyse	7 (3,3%)
OAK	61 (28,5%)

Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung oder n (%). CS: Calcium-Score, AU: Agatston Units, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Stadium Herzinsuffizient (gemäß *New York Heart Association*), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OAK: Orale Antikoagulation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

3.1.1 Komorbiditäten

Die Daten zu den präinterventionell bestehenden Komorbiditäten wurden mittels Eigen- und Fremdanamnese sowie anhand der Auswertung klinischer Vorbefunden erhoben.

Betrachtet man die Komorbiditäten im Kollektiv, so bestand bei 151 Patienten (70,6%) präinterventionell eine koronare Herzerkrankung (1-Gefäß KHK: n=31 (20,5%), 2-Gefäß KHK: n=26 (17,2%), 3-Gefäß KHK: n=91(60,2%), Unklar: n=3 (1,9%)). Insgesamt war bei 90 Patienten (42,1%) bereits mindestens eine perkutane koronare Intervention (PCI) aufgrund einer hämodynamisch relevanten Stenose durchgeführt worden. Eine koronare Bypass-Operation (ACVB) war im Vorfeld bei 41 Patienten (19,2%) erfolgt.

Hinsichtlich weiterer Erkrankungen aus dem Formkreis der atherosklerotischen Gefäßveränderungen zeigten sich folgende Häufigkeiten: Eine arterielle Hypertonie (aHT) konnte bei 207 Patienten festgestellt werden. Dies entspricht mit 96,7% nahezu der gesamten Studienpopulation. Eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) fand sich bei 37 Patienten (17,3%) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bei 50 Patienten (23,4%). Bei 28 Patienten wurde anamnestisch ein Myokardinfarkt beschrieben (13,1%). Ein Diabetes mellitus fand sich bei 75 Patienten (35%) und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei 44 Patienten (20,6%).

Das fortgeschrittene Stadium einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), definiert über eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kleiner 60ml/min (CKD Stadium G3/4), wiesen präinterventionell 119 Patienten (55,6%) auf. Eine Dialysepflichtigkeit bestand zum Zeitpunkt der Intervention bei 7 Patienten (3,3%).

3.1.2 Kardiale Funktion/ Echokardiographie Baseline

Zum Zeitpunkt der präinterventionellen Diagnostik bestand bei nahezu allen Patienten (98,1%) eine Herzinsuffizienz (Einteilung siehe **Tabelle 2**). In einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Stadium III oder IV, gemäß *New York Heart Association*), in dem bereits bei leichter körperlicher Belastung Symptome auftreten, befand sich die große Mehrheit mit insgesamt 160 Patienten (74,7%).

Präinterventionell wurde bei allen Patienten die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) bestimmt. Hierbei zeigten 144 Patienten (67,3%) eine normale LV-Funktion. Eine leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion wurde bei 22 Patienten (10,3%), eine mittelgradig eingeschränkte LV-Funktion bei 26 Patienten (12,1%) und eine hochgradige Funktionseinschränkung bei 22 Patienten (10,3%) festgestellt.

Die Aortenklappen- Öffnungsfläche betrug im Mittel $0,75 \text{ cm} \pm 0,2$. Dies entspricht einem weit fortgeschrittenen Stadium der Aortenklappenstenose, in dem ein Großteil der Patienten bereits über Symptome klagt. Der linksventrikulär gemessene enddiastolische Druck betrug im Mittel $25,2 \text{ mmHg} \pm 10,1$ und war damit gegenüber dem Normwert von $<12 \text{ mmHg}$ bei herzgesunden Menschen deutlich erhöht (siehe **Tabelle 7**).

Tabelle 7: Echokardiographische Parameter in der retrospektiven Studienpopulation

<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>	<i>MW $\pm$ SD / Patienten (%), n=214</i>
EF Reduktion	70 (32,7%)
- leichtgradig	22 (10,3%)
- mittelgradig	26 (12,1%)
- hochgradig	22 (10,3%)
AOF (cm ²)	$0,75 \pm 0,2$
AV mean gradient (mmHg)	$37,4 \pm 17,0$
LVEDP (mmHg)	$25,2 \pm 10,1$

Die Werte entsprechen dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (MD, Interquartilbereich), oder n (%). TEE: Transösophageale Echokardiographie, EF: Ejektionsfraktion, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SD: Standardabweichung

3.1.3 Risikostratifizierung

Bei der präinterventionell durchgeführten Stratifizierung des operativen Risikos, betrug der ermittelte Logistic EuroScore (LES) durchschnittlich $20,4\% \pm 13,8$ und der ermittelte „Society

of Thoracic Surgeons“ (STS) Score $7,5\% \pm 7,5$. Damit ist die untersuchte Patientengruppe als Hochrisikopopulation einzustufen.

3.1.4 Laborparameter

Da es im Rahmen der TAVI-Intervention zum Auftreten von Komplikationen wie Blutungen oder zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion durch Kontrastmittel-Applikation kommen kann, erfolgte vor der Intervention die Bestimmung relevanter Laborparameter.

Das CRP lag mit mittleren Werten von $1 \text{ mg/dl} \pm 1,3$ im Normbereich. Das Hämoglobin betrug im Durchschnitt $12,1 \text{ g/dl} \pm 1,8$. Dies entspricht bei Männern einer leichtgradigen Anämie (Norm $>13,5 \text{ g/dl}$), bei Frauen bewegt sich dieser Wert an der unteren Grenze des altersentsprechenden Normbereichs (Norm $>11,5 \text{ g/dl}$).

3.1.5 Calcium-Scoring

Die Analyse der *Multislice* Computertomographie (MSCT) Aufnahmen ergab einen durchschnittlichen Calcium-Score (Agatston-Score) von $1476 \text{ AU} \pm 1684$ im Bereich der Koronararterien. Dies entspricht einer schweren Koronarkalzifikation (siehe **Tabelle 3**). Bei einer alters- und geschlechtsspezifischen Beurteilung bedeutet dies für den Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Zuordnung zur ≥ 75 . Perzentile. Diese Perzentilzugehörigkeit dient, neben der quantitativen Kalklast selbst, als Kriterium für die Einstufung des Risikos und ist in unserer Population als hoch zu werten.

Bei der Untersuchung der Aortenklappe zeigte sich im Calcium-Scoring ein durchschnittlicher Wert von $3618 \text{ AU} \pm 1982$. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Kalklast im Bereich der Aortenklappe und der Herzkranzgefäße konnte unter Verwendung der Pearson-Korrelation nicht nachgewiesen werden ($p=0,096$; $r=0,015$).

3.1.6 Komplikationen

Das procedurale *Outcome* wurde anhand der aufgetretenen Komplikationen gemäß der *Valve Academic Research Kriterien* (VARC 2) erfasst (siehe Abschnitt 2.8). Als häufigste Komplikation fand sich bei 45 Patienten (21%) eine Schrittmacherpflichtigkeit. Ein Akutes Nierenversagen (ANV) war bei 24 Patienten (11,2%) festgestellt worden. Bei 16 Patienten (7,5%) kam es im Rahmen der Intervention zu einer relevanten Blutung, die bei 11 Patienten (5,1%) akut lebensbedrohlich verlief. Vier Patienten (1,8%) erlitten einen Schlaganfall, bei zwei Patienten (0,9%) wurde ein Myokardinfarkt festgestellt (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Komplikationsraten in der retrospektiven Studienpopulation

Komplikationen (VARC 2)	Patienten (%), n=214
Lebensbedrohliche Blutung	11(5.1%)
Schwere Blutung	16 (7.5%)
Stroke	4 (1.8%)
Myokardinfarkt	2 (0.9%)
Schrittmacherpflichtigkeit	45 (21.0%)
Akutes Nierenversagen (7Tage)	24 (11,2%)
- Stadium 1 (AKIN)	21 (9.8%)
- Stadium 2 (AKIN)	3 (1.4%)

VARC: Valve Academic Research Kriterien, AKIN: Acute Kidney Injury Network

3.2 Subgruppenvergleich Calcium-Score Koronarien

Zur Untersuchung des Einflusses der vaskulären Kalzifizierung auf das *Outcome* nach TAVI-Intervention wurden alle eingeschlossenen Patienten (n=214) anhand des Ausmaßes der koronaren Kalzifizierung, quantifiziert mittels Calcium-Score (CS), in zwei Gruppen unterteilt. Alle Patienten mit einem CS unterhalb des Medians (<909 AU) wurden der Gruppe mit niedrigem koronaren CS zugeordnet. Im Durchschnitt ergab sich in dieser Gruppe ein CS von 375 AU $\pm$ 28. In der Patientengruppe mit hohem CS betrug dieser im Mittel 2559 AU $\pm$ 1783. In der Gruppe mit hohem koronaren CS zeigt sich ein signifikant geringeres Durchschnittsalter als in der Vergleichsgruppe (81 $\pm$ 5,0 vs. 82,6 $\pm$ 6,0 Jahre; p=0,039). Auch bei der Geschlechterverteilung zeigten sich Unterschiede. So fanden sich in der Gruppe mit hohem CS eine signifikant höhere Anzahl männlicher Patienten (57,0% vs. 28,4%; p=<0,001). Die Analyse des *Body Mass Index* ergab keinen signifikanten Unterschied.

3.2.1 Komorbiditäten

Bei der Subgruppenanalyse der Komorbiditäten fand sich in der Gruppe mit hohem koronaren CS eine deutliche größere Anzahl an Patienten mit relevanten Nebenerkrankungen als in der Gruppe mit niedrigem CS (siehe **Abb. 9**).

So litten wesentlich mehr Patienten mit hohem CS an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (32,7% vs. 14%; p=0,002). Ebenso waren deutlich mehr Patienten an Diabetes mellitus erkrankt als in der Gruppe mit geringer koronarer Kalzifizierung (42,1% vs. 28,0%; p=0,045). Eine Dialysepflichtigkeit bestand bei 7 Patienten (6,5%) mit hohem koronaren CS. In der Gruppe mit geringer Kalklast war hingegen kein Patient zum Zeitpunkt der TAVI-Intervention dialysepflichtig (p=0,014).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit einer CAVK, aHT, COPD oder pHT. Auch die Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) bestand in beiden Gruppen bei etwa einem Viertel der Patienten (siehe **Tabelle 21, Anhang**).

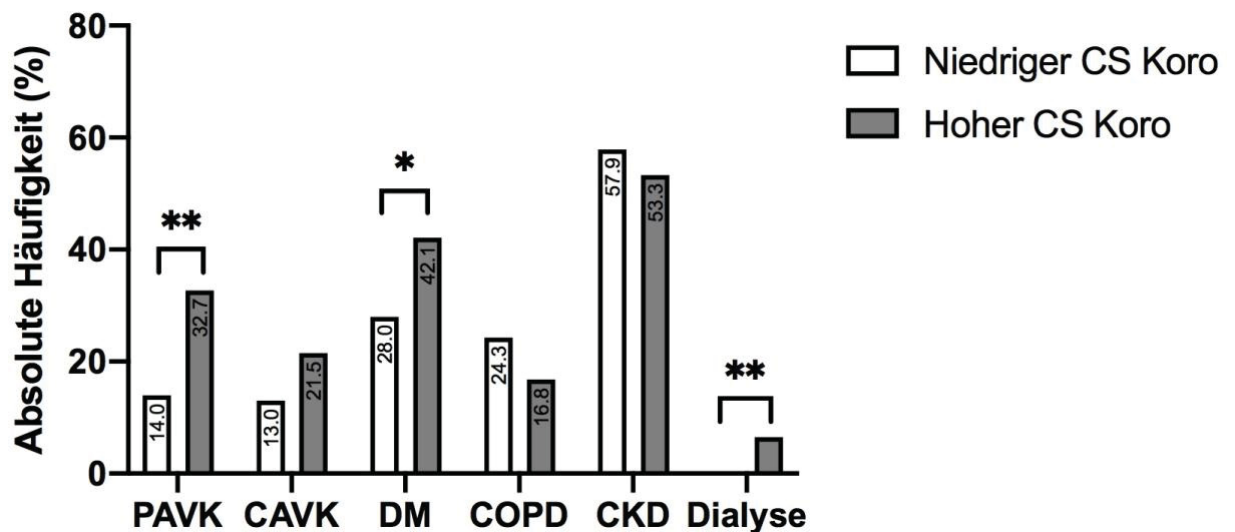


Abb. 9: Frequenz der Komorbiditäten bei Patienten mit hohem koronaren Calcium-Score im Verhältnis zu Patienten mit niedrigem Score.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der koronaren Calcium-Score Werte (≥ 909 AU=Hoher CS Koro). Dargestellt ist die absolute Häufigkeit in Prozent. In der Gruppe mit hohem koronaren CS konnte signifikant häufiger eine PAVK, CAVK ein DM oder eine Dialysepflichtigkeit beobachtet werden.

CS: Calcium-Score, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, DM: Diabetes mellitus, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD: Chronische Nierenerkrankung.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,05$, *** $P < 0,01$, **** $P < 0,001$ (Bonferroni Korrektur)

3.2.2 Kardiale Funktion Baseline

Im Rahmen des TAVI-Screenings erfolgte bei allen Patienten eine Erfassung der kardialen Komorbiditäten. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der koronaren Kalzifizierung.

Bei deutlich mehr Patienten mit hohen koronaren CS Werten bestand zum Zeitpunkt der Intervention die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung (86,0% vs. 55,1%; $p < 0,001$). Dementsprechend häufiger fand sich in der Gruppe mit hohem CS eine PCI-Intervention in der Vergangenheit (58,9% vs. 25,2%; $p < 0,001$). Auch vorhergegangene koronare Bypass-Operationen fanden sich, analog zur Grunderkrankung, häufiger in der Gruppe mit hohem koronaren CS (31,8% vs. 6,5%; $p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zahl anamnestisch aufgetretener Myokardinfarkte konnte nicht beobachtet werden (11,2% vs. 15,0%; $p = 0,544$, siehe **Tabelle 21, Anhang**).

Beim anamnestisch eruierten NYHA-Stadium vor TAVI-Intervention befand sich die überwiegende Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen im Stadium 3 oder 4. Ein Zusammenhang zwischen NYHA-Stadium und dem Ausmaß der koronaren Kalzifizierung konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,613$).

Bei der echokardiographischen Untersuchung im Rahmen des TAVI-Screenings zeigte sich ein weitestgehend homogenes Verteilungsmuster. So konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF), des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und dem Druckgradienten über der Aortenklappe (AV) beobachtet werden. Auch die Aortenöffnungsfläche (AÖF) zeigte sich in beiden Gruppen in etwa gleichem Maße reduziert (siehe **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Subgruppenanalyse Echokardiographische Parameter (TEE)/ CS Koronarien

<i>Parameter</i>	<i>Gesamt (n=214)</i>	<i>Niedriger CS- Koro (n=107)</i>	<i>Hoher CS- Koro (n=107)</i>	<i>Sig.</i>
EF Reduktion	70 (32,7%)	30 (28,1%)	40 (37,4%)	0,342
- leichtgradig	22 (10,3%)	10 (9,4%)	12 (11,2%)	-
- mittelgradig.	26 (12,1%)	9 (8,4%)	17 (15,9%)	-
- hochgradig.	22 (10,3%)	11 (10,3%)	11 (10,3%)	-
AOF (cm ²)	0,75 ± 0,2	0,75 ± 0,2	0,76 ± 0,2	0,281
AV mean gradient (mmHg)	37,4 ± 17	39,4 ± 17,6	35,7 ± 16,1	0,132
LVEDP (mmHg)	25,2 ± 10,1	25,7 ± 10,0	24,6 ± 10,2	0,163

Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung, Median (MD, Interquartilberich), oder n (%). Sig: Signifikanz (p-Wert), CS: Calcium-Score, Koro: Koronarien, TEE: Transösophageale Echokardiographie, EF: Ejektionsfraktion, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SD: Standardabweichung,

3.2.3 Risikostratifizierung

Bei der im Vorfeld der TAVI-Intervention durchgeführten Risikostratifizierung mittels Logistic EuroScore (LES) zeigte sich in der Gruppe mit hohem koronaren CS ein signifikant höheres prozentuales Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention zu versterben. Der errechnete Mittelwert in dieser Gruppe betrug 22,6% ± 15,2, demgegenüber stand ein durchschnittlicher Wert von 17,9% ± 11,9 in der Gruppe mit niedrigem koronaren CS (p=0,026). Beim ebenfalls angewandten STS-Scoring zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (6,8% ± 5,5 vs. 8,0% ± 9,1; p=0,894, siehe **Abb. 10**).

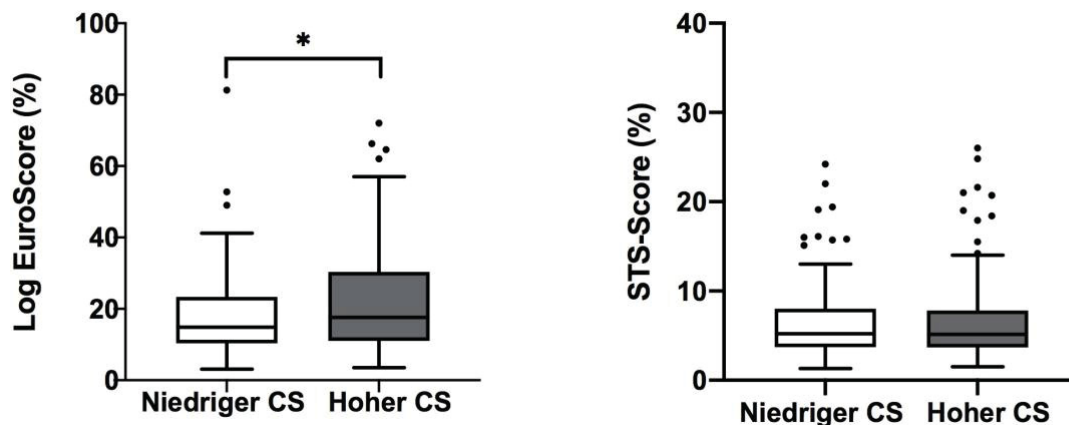


Abb. 10: Boxplots der Risiko-Scores bei Patienten mit hohem koronaren Calcium-Score im Verhältnis zu Patienten mit niedrigem Score.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der koronaren Calcium-Score Werte (≥ 909 AU=Hoher CS)

* $P < 0,05$, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.2.4 Laborparameter

Bei der Analyse der präinterventionell bestimmten Laborparameter CRP und Hämoglobin (Hb) zeigten sich kaum signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Koronarkalkifizierung. Lediglich das CRP war in der Gruppe mit hohem koronaren CS etwas höher als in der Vergleichsgruppe ($1,2 \text{ mg/dl} \pm 1,5$ vs. $0,8 \text{ mg/dl} \pm 0,9$; $p = 0,024$, siehe **Tabelle 21, Anhang**).

3.2.5 Komplikationen

Ein weiteres Ziel der Studie war die Beantwortung der Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen koronarer Kalkifizierung und dem Auftreten von Komplikationen im Rahmen der TAVI-Intervention besteht. Im Folgenden ist eine Übersicht der analysierten Endpunkte gemäß VARC 2 Kriterien dargestellt (siehe **Tabelle 10**)

Die in beiden Gruppen mit Abstand häufigste Komplikation war eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI-Intervention. In der Gruppe mit niedrigem CS waren hiervon 21 Patienten (19,6%) betroffen, in der Gruppe mit hohem CS 24 Patienten (22,4%). Ein signifikanter Unterschied bestand nicht ($p = 0,738$). Schwere Blutungen traten in der Gruppe mit niedrigem CS bei 7 Patienten auf (6,5%), wobei sämtliche Blutungen als akut lebensbedrohlich eingestuft wurden. In der Gruppe mit hohem CS war die Anzahl an Blutungskomplikation nicht signifikant höher als in der Gruppe mit niedrigem CS. Hier kam es bei 9 Patienten (8,4%) zu einer schweren Blutung, wobei jedoch nur etwa die Hälfte ($n = 4$) akut lebensbedrohlich verlief. Einen Schlaganfall in den ersten 30 Tagen nach TAVI-Intervention erlitten in beiden Gruppen zwei Patienten (1,9%), einen Myokardinfarkt jeweils ein Patient (0,9%). Minimale Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Auftretens eines Akuten

Nierenversagens (ANV). In der Kohorte mit hohem CS trat dieses bei 15% der Patienten innerhalb von sieben Tagen nach TAVI-Intervention auf. In 2 Fällen (1,9%) kam es dabei zudem zu einem schweren Nierenversagen (AKIN Stadium 2). In der Gruppe mit niedrigem CS trat ein ANV nicht signifikant seltener auf (AKIN1: 6,5%, AKIN2: 0,9%; $p=0,223$).

Tabelle 10: Komplikationsraten Studienpopulation retrospektiv

<i>Komplikationen (VARC 2)</i>	<i>Gesamt (n=214)</i>	<i>Niedriger CS- Koro (n=107)</i>	<i>Hoher CS- Koro (n=107)</i>	<i>Sig.</i>
Lebensbedrohliche Blutung	11(5.1%)	7 (6,5%)	4 (3,7%)	0,583
Schwere Blutung	16 (7.5%)	7 (6,5%)	9 (8,4%)	0,796
Stroke	4 (1.8%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1,000
Myokardinfarkt	2(0.9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1,000
Schrittmacherpflichtigkeit	45 (21.0%)	21 (19,6%)	24 (22,4%)	0,738
Akutes Nierenversagen (7Tage)	24 (11,2%)	8 (7,4%)	16 (15%)	0,223
- Stadium 1 (AKIN)	21 (9.8%)	7 (6,5%)	14 (13,1%)	-
- Stadium 2 (AKIN)	3 (1.4%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)	-

* $P<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. VARC: Valve Academic Research Consortium, CS: Calcium-Score, Koro: Koronarien, Sig: Signifikanz (P-Wert). AKIN: Acute Kidney Injury Network

3.3 Überlebenszeitanalyse retrospektiv

Für die Analyse der Überlebenszeit wurden die Daten sämtlicher Patienten über einen Zeitraum von mindestens 36 Monaten analysiert. Die statistische Auswertung der Überlebenszeitdaten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Hierbei wurden eine oder mehrere Merkmalsausprägungen hinsichtlich ihres Einflusses auf die mittleren Überlebenszeit verglichen. Der Fokus der Analyse lag dabei zum einen auf den prozeduralen *Outcomes*, bestimmt anhand der 30-Tage Mortalität, zum anderen wurde der Einfluss sämtlicher erhobener Parameter auf die Langzeitmortalität (3-Jahres-Mortalität) untersucht. Hierzu wurden alle Merkmalsausprägungen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt und mittels LogRank Test verglichen. Bei kontinuierlichen Variablen erfolgte eine Gruppierung anhand des Medians. Ergänzend zur Kaplan-Meier-Analyse wurde bei der Analyse des Langzeitüberlebens eine univariate sowie multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um signifikante Prädiktoren zu identifizieren.

3.3.1 30-Tage Mortalität

In unserer Studie verstarben 12 Patienten (5,6%) innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI-Intervention. Das einzige Baseline-Charakteristikum, das signifikant mit einer erhöhten 30-Tage Mortalität in Zusammenhang stand, war das weibliche Geschlecht. So waren 11 der 12 verstorbenen Patienten Frauen ($p=0,017$). Das Alter zeigte hingegen keinen Einfluss auf die Mortalität ($p=0,528$) ebenso wie der *Body Mass Index* ($p=0,567$).

Bei der Analyse der bestehenden Komorbiditäten im Patientenkollektiv konnten keine signifikanten Einflussfaktoren für die 30-Tage Mortalität identifiziert werden (Siehe **Tabelle 11**).

3.3.2 Risikostratifizierung 30-Tage Mortalität

Im Allgemeinen dienen die Risiko-Scores zur Abschätzung des prozentualen Risikos, innerhalb der ersten 30-Tage nach Intervention zu versterben. In der retrospektiven Studienpopulation wurde im STS-Scoring ein mittleres Mortalitätsrisiko von $7,5\% \pm 7,5$ errechnet. Damit lag das errechnete Risiko etwas über der tatsächlich beobachteten Mortalität von 5,6%.

Die anhand des Logistic EuroScore (LES) berechnete Mortalitätsrate lag mit $20,4\% \pm 13,8$ ebenfalls deutlich über der tatsächlich beobachteten Sterblichkeit.

Zur Untersuchung des Einflusses der Risiko-Scores auf das Überleben erfolgte eine Gruppierung der Studienpopulation anhand des Medians von LES beziehungsweise STS-Score.

In der Gruppe mit LES Werten unterhalb des Medians (<16,8%) zeigte sich dabei überraschenderweise eine signifikant höhere Sterblichkeit als in der Gruppe mit hohem LES (9,3% vs. 1,9%; p=0,017).

Bei einer Gruppierung anhand des Medians der STS-Score Werte ($\geq 5,2\%$) konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sterblichkeit beobachtet werden (p=0,634).

Tabelle 11: Baseline-Charakteristika 30-Tage Mortalität

<i>Parameter</i>	<i>Gruppierung</i>	<i>MW $\pm$ SD / Patients (%)</i>	<i>Log Rank (p-Wert)</i>
Alter (Jahre)	MD (83)	81.9 $\pm$ 5.6	0,528
Geschlecht (m)	j/n	89 (41.6%)	0,017*
Body mass index (kg/m ²)	MD (25,8)	26.2 $\pm$ 4.5	0,564
CS Koronarien (AU)	MD (909)	909.4 $\pm$ 1684	0,537
CS Aortenklappe (AU)	MD (3196)	3618 $\pm$ 1928	0,541
KHK	j/n	151 (70.6%)	0,329
MI	j/n	28 (13.1%)	0,606
PCI	j/n	90 (42.1%)	0,521
ACVB	j/n	41 (19.2%)	0,086
NYHA-Stadium 3/4	j/n	160 (74,7%)	0,673
PAVK	j/n	50 (23.4%)	0,566
CAVK	j/n	37 (17.3%)	0,406
Arterielle HT	j/n	207 (96.7%)	0,517
Pulmonale HT	j/n	102 (47,7%)	0,312
Diabetes mellitus	j/n	75 (35%)	0,464
COPD	j/n	44 (20.6%)	0,727
CKD (GFR < 60 ml/min)	j/n	119 (55.6%)	0,168
Dialyse	j/n	7 (3.3%)	0,517
OAK	j/n	61 (28.5%)	0,351
<i>Risikostratifizierung</i>			
STS-Score (%)	MD (5,2)	7,5 $\pm$ 7.5	0,634
Log EuroScore (%)	MD (16,8)	20,4 $\pm$ 13.8	0,017*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (MD, Interquartilbereich), oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OAK: Orale Antikoagulation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

3.3.3 Komplikationen

Den wichtigsten Einflussfaktor im Zusammenhang mit der 30-Tage Mortalität stellte das Auftreten periprozeduraler Komplikationen nach VARC2 dar. Von den 11 Patienten, bei denen es im Rahmen der TAVI-Intervention zu einer lebensbedrohlichen Blutung kam, verstarben 7 Patienten (63,6%). Dementsprechend war die Sterblichkeitsrate gegenüber Patienten ohne Blutungskomplikationen deutlich erhöht (p=<0,001). Auch im Zusammenhang mit schweren Blutungen (p=<0,001), Myokardinfarkten (p=0,005) und erlittenen Schlaganfällen (p=0,002) kam es zu erhöhten Sterblichkeitsraten.

Keine erhöhte Sterblichkeit wurde im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Akuten Nierenversagens (ANV) innerhalb einer Woche nach Intervention ($p=0,265$) sowie mit einer neu aufgetretenen Schrittmacherpflichtigkeit ($p=0,677$) beobachtet (siehe **Tabelle 12**).

Tabelle 12: Einfluss der Komplikationsraten auf die 30-Tage Mortalität

<i>Komplikationen (VARC2)</i>	<i>Gruppierung</i>	<i>Patienten (%), n=214</i>	<i>Log Rank (p-Wert)</i>
Lebensbedrohliche Blutung	j/n	11 (5.1%)	0,000*
Schwere Blutung	j/n	16 (7.5%)	0,000*
Stroke	j/n	4 (1.8%)	0,002*
MI	j/n	2 (0.9%)	0,005*
SM Implantation	j/n	45 (21.0%)	0,265
Akutes Nierenversagen (7Tage)	j/n	24 (11,2%)	0,677
- Stadium 1 (AKIN)	j/n	21 (9.8%)	-
- Stadium 2 (AKIN)	j/n	3 (1.4%)	-

* $P<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. J/N: ja/nein, VARC: *Valvular Academic Research Consortium*, MI: Myokardinfarkt, SM: Schrittmacher. AKIN: Acute Kidney Injury Network

3.3.4 Calcium-Score und 30-Tage Mortalität

Für die Untersuchung des Einflusses der koronaren und valvulären Kalzifizierung auf die 30-Mortalität erfolgte eine Gruppierung anhand des Medians der koronaren (≥ 909 AU) bzw. valvulären (≥ 3169 AU) Calcium-Score Werte (siehe **Abb. 11**).

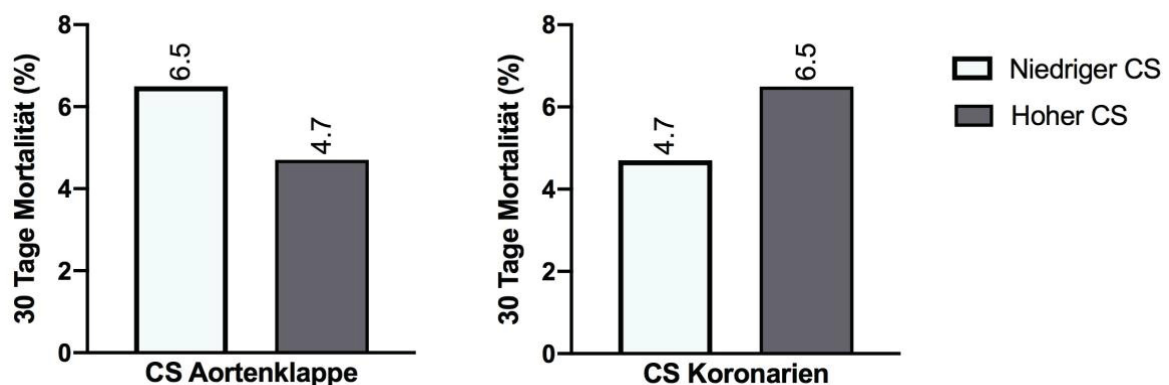


Abb. 11: 30-Tage Mortalitätsraten in der Gruppe mit hohen beziehungsweise niedrigen valvulären und koronaren Calcium-Score Werten.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Calcium-Score Werte (Koronar: ≥ 909 AU, Aortenklappe: ≥ 3169 AU=Hoher CS). Signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

* $P<0,05$, ** $P<0,05$, *** $P<0,01$, **** $P<0,001$ (Bonferoni Korrektur)

In der anschließenden Überlebenszeitanalyse konnte eine Sterblichkeitsrate von 6,7% in der Gruppe mit niedrigem koronaren CS und 4,7% in der Gruppe mit hohem CS beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,537$).

Bei Gruppierung anhand des CS der Aortenklappe zeigten sich inverse Ergebnisse. In der Gruppe mit hohem valvulären CS verstarb ein etwas höherer Anteil der Patienten (6,5% vs. 4,7%; $p=0,541$).

3.3.5 Langzeitüberleben (3-Jahres Mortalität)

In der vorliegenden Studie konnten deutliche Unterschiede zwischen den Einflussfaktoren der 30-Tage Mortalität und denen der Langzeitmortalität beobachtet werden. In den ersten drei Jahre nach TAVI-Intervention verstarben in der Studie 95 Patienten (44,4%).

Im Folgenden (**Tab. 13**) ist eine Übersicht der Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse dargestellt.

Tabelle 13: Überlebenszeitanalyse 3-Jahres Mortalität retrospektive Population

<i>Parameter</i>	<i>MW $\pm$ SD / Patienten (%)</i>	<i>Gruppierung</i>	<i>Log Rank (p-Wert)</i>
Alter (Jahre)	81.9 $\pm$ 5.6	MD, 83	0.035*
Geschlecht (männlich)	89 (41.6%)	j/n	0.519
Body mass index (kg/m ²)	26.2 $\pm$ 4.5	MD, 25,8	0.408
CS Koronarien (AU)	909.4 $\pm$ 1684	MD, 909	0.025*
CS Aortenklappe (AU)	3618 $\pm$ 1928	MD, 3196	0.681
KHK	151 (70.6%)	j/n	0.527
MI	28 (13.1%)	j/n	0.189
PCI	90 (42.1%)	j/n	0.294
ACVB	41 (19.2%)	j/n	0.440
NYHA Stadium 3/4	160 (74,7%)	j/n	0,703
PAVK	50 (23.4%)	j/n	0.427
CAVK	37 (17.3%)	j/n	0.186
Arterielle HT	207 (96.7%)	j/n	0.701
Pulmonale HT	102 (47,7%)	j/n	0.586
Diabetes mellitus	75 (35%)	j/n	0.207
COPD	44 (20.6%)	j/n	0.161
CKD (GFR < 60 ml/min)	119 (55.6%)	j/n	0,011*
Dialyse	7 (3.3%)	j/n	0.126
OAK	61 (28.5%)	j/n	0.017*
<i>Risikostratifizierung</i>			
STS-Score (%)	7,5 $\pm$ 7.5	MD 5,2	0.104
Log EuroScore (%)	20,4 $\pm$ 13.8	MD, 16,8	0,978

* $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (MD, Interquartilbereich), oder n (%). CS: Calcium-Score, AV: Aortenklappe, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertension, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD: Chronische Nierenerkrankung, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MD: Median

Die Auswertung der Baseline-Charakteristika ergab eine signifikant geringere Mortalitätsrate in der Gruppe mit einem Durchschnittsalter oberhalb des Medians (26,7% vs. 50%; $p=0,035$).

Ein Einfluss des Geschlechts oder des BMI auf die Langzeitmortalität konnte nicht nachgewiesen werden.

Von den im Rahmen der Studie erfassten kardialen und nicht kardialen Nebenerkrankungen war lediglich eine zum Interventionszeitpunkt bestehende chronische Nierenerkrankung (CKD), definiert über eine glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min, mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert ($p=0,011$; siehe **Abb. 12**).

Eine deutlich erhöhte Sterblichkeitsrate zeigte sich auch bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der TAVI-Intervention mit einem oralen Antikoagulans behandelt wurden. In dieser Gruppe verstarben 57,4% der Patienten, in der Gruppe ohne Therapie waren es 39,8% ($p=0,017$; siehe **Abb. 12**).

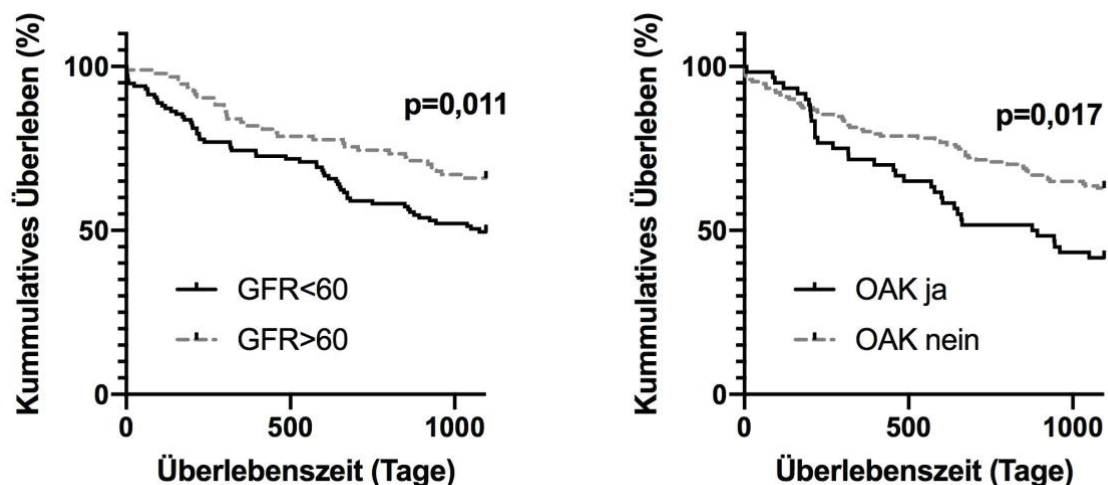


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve (3-Jahres Mortalität) bei Patienten mit CKD oder OAK

Dargestellt sind die Überlebenskurven vom Patienten mit CKD oder OAK gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Erkrankung/Therapie über den Zeitraum von 3 Jahren nach TAVI. Patienten mit CKD oder OAK zeigten eine signifikant höhere Sterblichkeit.

OAK: Orale Antikoagulation, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min). $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.3.6 Risikostratifizierung

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen hohen präinterventionell errechneten Risiko-Scores und der aufgetretenen Sterblichkeitsrate nachgewiesen werden. Bei einer Gruppierung anhand des Medians der LES Werte konnten nahezu identische Sterblichkeitsraten in beiden Gruppen beobachtet werden (45,8% vs. 43%; $p=0,978$). Bei der Analyse des STS-Score war die Sterblichkeitsrate in der Gruppe mit niedrigem STS ($<$ Median) etwas geringer als in der Vergleichsgruppe (39,2% vs. 49,5%), das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,104$).

3.3.7 Komplikationen

Die Kaplan-Meier-Analyse des Zusammenhangs zwischen periprozedural aufgetretenen Komplikationen und der Langzeit-Mortalität (3-Jahres Mortalität) ergab folgende Ergebnisse: Von den untersuchten Komplikationen zeigten sich eine lebensbedrohliche Blutung ($p=0,01$), ein erlittener Schlaganfall ($p=0,015$), ein periprocedural aufgetretener Myokardinfarkt ($p<0,001$) sowie ein akutes Nierenversagen innerhalb von 7 Tagen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Siehe **Tab. 14**). Insgesamt 9 der 13 Patienten, die eine der genannten Komplikationen erlitten, verstarben innerhalb der ersten 5 Tage nach TAVI-Intervention.

Tabelle 14: Einfluss der Komplikationsraten auf die 3-Jahres Mortalität

<i>Komplikationen (VARC 2)</i>	<i>Patienten (%), n=214</i>	<i>Log Rank (p-Wert)</i>
Lebensbedrohliche Blutung	11(5.1%)	0.011*
Schwere Blutung	16 (7.5%)	0,427
Stroke	4 (1.8%)	0,015*
Myokardinfarkt	2(0.9%)	<0,001*
SM Implantation	45 (21.0%)	0,761
Akutes Nierenversagen (7Tage)	24 (11,2%)	0,025*
- Stadium 1 (AKIN)	21 (9.8%)	-
- Stadium 2 (AKIN)	3 (1.4%)	-

* $P<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. VARC: Valvular Academic Research Consortium, SM: Schrittmacher. AKIN: Acute Kidney Injury Network

3.3.8 Calcium-Scoring

In unserer Studie zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate bei Patienten mit hohem Calcium-Score der Koronarien (siehe **Abb. 13**).

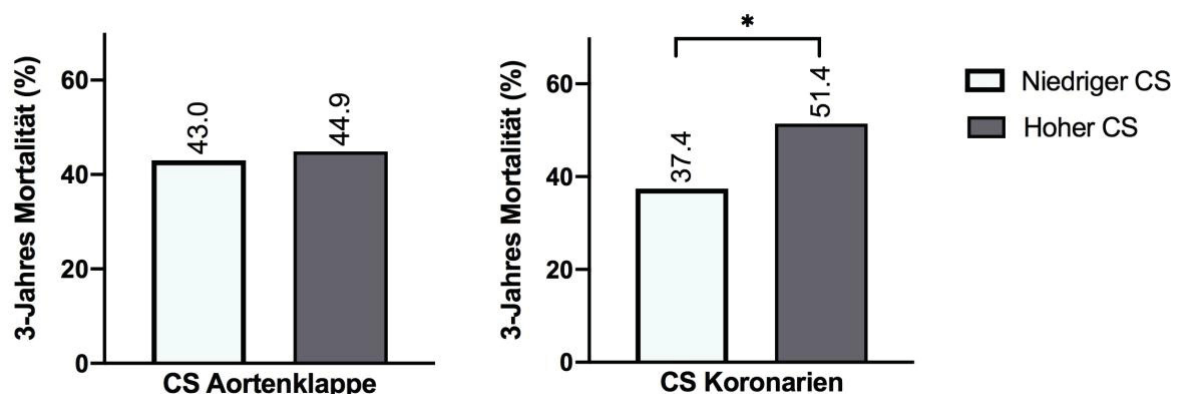


Abb. 13: 3-Jahres Mortalitätsraten in der Gruppe mit hohen beziehungsweise niedrigen valvulären und koronaren Calcium-Score Werten.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Calcium-Score Werte (Koronar: ≥ 909 AU, Aortenklappe: ≥ 3169 AU=Hoher CS). In der Gruppe mit hohem koronaren AS zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$ (Bonferoni Korrektur)

So waren drei Jahre nach TAVI-Intervention zum Ende des Beobachtungszeitraums 51,4% der Patienten in der Gruppe mit einem koronaren CS oberhalb des Medians (≥ 909 AU) verstorben.

In der Gruppe mit niedrigen Score Werten verstarben hingegen nur 37,4% der Patienten ($p=0,025$). Das Ausmaß der Kalzifizierung im Bereich der Aortenklappe zeigte sich hingegen nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Sterblichkeit in der Gruppe mit CS Werten oberhalb des Medians (≥ 3669 AU) und damit hoher Kalklast war nur geringfügig höher als in der Gruppe mit niedrigem CS (44,9% vs. 43%; $p=0,68$, siehe **Abb. 14**).

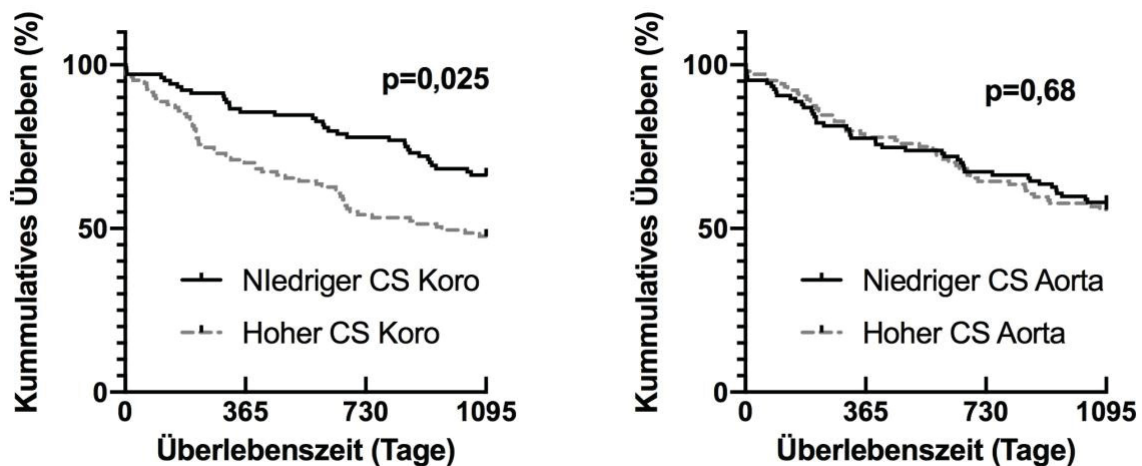


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve (3-Jahres Mortalität) des Calcium-Score der Koronarien und Aortenklappe

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Calcium-Score Werte (Koronarien: ≥ 909 AU, Aortenklappe: ≥ 3169 AU=Hoher CS). In der Gruppe mit hohem koronaren CS zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb der ersten 3 Jahre nach TAVI. Die Höhe des CS der Aortenklappe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.3.9 Cox-Regressionsanalyse klinische Parameter

Zusätzlich zur Kaplan-Meier-Analyse wurden sämtliche erfassten Parameter hinsichtlich ihrer prädiktiven Bedeutung für die Langzeit-Mortalität nach TAVI untersucht. Hierzu wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse für die einzelnen Parameter durchgeführt. In der anschließend durchgeführten multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden nur Parameter berücksichtigt, die in der univariaten Analyse einen (marginal) signifikanten Effekt zeigten ($p < 0,1$). Eine Übersicht der Ergebnisse ist in **Tabelle 15** dargestellt, die vollständigen Ergebnisse in **Tabelle 22, Anhang**.

In der univariaten Regressionsanalyse konnten folgenden Prädiktoren identifiziert werden: Ein geringes Alter zum Interventionszeitpunkt ($<$ Median; HR 0,948; $p=0,002$), eine orale Antikoagulation vor TAVI-Intervention (HR 1,644; $p=0,020$), eine leichtgradig reduziert EF (HR 2,33; $p=0,006$), ein glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min (HR 1,705; $p=0,013$) sowie ein Calcium-Score der Koronarien oberhalb des Medians (HR 1,58; $p=0,028$). Diese Prädiktoren wurden anschließend in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt.

Hier erwies sich ein hoher Calcium-Score der Koronarien als unabhängiger Prädiktor der Langzeit-Mortalität, mit einem um den Faktor 1,5 erhöhten Sterberisiko gegenüber Patienten mit geringer Koronarkalzifizierung (HR 1,55; p=0,042).

Darüber hinaus konnte eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR<60ml/min) als unabhängiger Prädiktor der Mortalität identifiziert werden (HR 1,59; p=0,042). Alle weiteren in die multivariate Regressionsanalyse einbezogenen Parameter erreichten kein Signifikanzniveau.

Tabelle 15: Ergebnisse Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäten (3-Jahres Mortalität)

<i>Parameter</i>	<i>univariat</i>		<i>multivariat</i>	
	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre), MD	0,64 (0,42-0,97)	0,039*	0,71 (0,46-1,11)	0,144
CS Koronarien, MD (AU)	1,58 (1,05-2,37)	0,028*	1,55 (1,01-2,36)	0,042*
OAK prä TAVI	1,64 (1,08-2,49)	0,020*	1,49 (0,96-2,29)	0,069
EF Reduktion (leichtgradig)	2,23 (1,26-3,95)	0,006*	1,61 (0,89-2,92)	0,114
C-reaktives protein, MD (mg/dl)	1,85 (1,23-2,80)	0,003	1,43 (0,92-2,22)	0,109
CKD (GFR < 60 ml/min)	1,70 (1,11-2,60)	0,013*	1,59 (1,01-2,49)	0,042*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. HR: Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), Sig: Signifikanz (p-Wert), MD: Median, CS: Calcium-Score, AU: Agatston Units, OAK: Orale Antikoagulation, EF: Ejektionsfraktion, CKD: Chronische Nierenerkrankung,

3.3.10 Cox-Regressionsanalyse Komplikationen

Neben den klinischen Parametern wurde auch der Einfluss der Komplikationen auf die Langzeitmortalität nach TAVI untersucht. In der univariaten Regressionsanalyse waren das Auftreten einer lebensbedrohlichen Blutung (HR 3,749; p=<0,000), eines Schlaganfalls (HR 3,722; p=0,026) eines Myokardinfarkts (HR 16,528; p=<0,001) sowie eines Akuten Nierenversagens AKIN Stadium 2 (HR 3,782; p=0,026) mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die Komplikationen einer lebensbedrohlichen Blutung (HR 3,525; p=0,001) sowie eines Myokardinfarkts (HR 13,271; p=0,002) als unabhängige Prädiktoren der Langzeit-Mortalität (siehe **Tabelle 16**).

Tabelle 16: Ergebnisse Cox-Regressionsanalyse der Komplikationen (3-Jahres Mortalität)

<i>Parameter</i>	<i>univariat</i>		<i>multivariat</i>	
	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>
Lebensbedrohliche Blutung	3,7 (1,80-7,77)	0,000*	3,52 (1,67-7,40)	0,001*
Schwere Blutung	1,33 (0,64-2,75)	0,434	-	
Stroke	3,72 (1,17-11,79)	0,026*	2,36 (0,63-8,89)	0,202
MI	16,52 (3,76-72,64)	0,000*	13,27 (2,50-70,40)	0,002*
SM Implantation	0,92 (0,56-1,51)	0,764	-	
ANV (7Tage)				
- Stadium 1 (AKIN)	1,71 (0,93-3,14)	0,082	-	
- Stadium 2 (AKIN)	3,72 (1,17-11,85)	0,026*	1,74 (0,99-3,05)	0,054

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. HR: Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), Sig: Signifikanz (p-Wert), MI: Myokardinfarkt, SM: Schrittmacher, ANV: Akutes Nierenversagen, AKIN: Acute Kidney Injury Network

3.4 Ergebnisse prospektiver Teil

3.4.1 Beschreibung der Patientenpopulation

In den prospektiven Teil dieser Arbeit wurden 95 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2015 bis August 2016 einen transfemorale Aortenklappenersatz in der Klinik für Kardiologie der Uniklinik Düsseldorf erhalten haben. Anschließend wurde das postoperative *Outcome* über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr verfolgt.

In der Studienpopulation überwog der Anteil weiblicher Patienten (56,8%). Das durchschnittliche Alter zum Interventionszeitpunkt betrug 82 Jahre $\pm$ 5,6, der mittlere Body-Mass-Index im Patientenkollektiv betrug 25,6 kg/m² $\pm$ 4,5 was einer Präadipositas entspricht.

3.4.2 Komorbiditäten

Die Daten zu den präinterventionell bestehenden Komorbiditäten wurden analog zum retrospektiven Teil mittels Eigen- und Fremdanamnese sowie anhand der Auswertung klinischer Vorbefunden erhoben.

In dem untersuchten Patientenkollektiv bestand präinterventionell bei 61 Patienten (64,2%) eine koronare Herzerkrankung. Bei 13 Patienten fand sich ein anamnestisch beschriebener Myokardinfarkt (13,7%). Bei insgesamt 31 Patienten (32,6%) war bereits mindestens eine Perkutane koronare Intervention (PCI) durchgeführt worden, eine koronare Bypass-Operation (ACVB) war im Vorfeld bei 12 Patienten (12,6%) erfolgt. Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie (aHT) bestand bei 89 Patienten, dies entspricht 93,7% der Studienpopulation. Eine cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) fand sich bei 22 Patienten (23,2%) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bei 23 Patienten (24,2%). Ein Diabetes mellitus fand sich bei 26 Patienten (27,4%) und eine COPD bei 34 Patienten (35,8%).

Das fortgeschrittene Stadium einer chronischen Nierenerkrankung, definiert über eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kleiner 60% (CKD Stadium G3) wiesen präinterventionell 56 Patienten (58,9%) auf. Eine Dialysepflichtigkeit bestand zum Zeitpunkt der Intervention bei 6 Patienten (6,3%). Bei insgesamt 30 Patienten (31,6%) erfolgte vor TAVI-Intervention eine Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK).

Eine Übersicht sämtlicher erfasster Baseline-Charakteristika sowie der beobachteten Frequenz von Komorbiditäten findet sich in **Tabelle 17**.

Tabelle 17: Baseline-Charakteristika und Komorbiditäten in der Gesamtpopulation prospektiv

<i>Parameter</i>	<i>MW $\pm$ SD / Patients (%), n=95</i>
Alter (Jahre)	82,0 $\pm$ 5,6
Geschlecht (männlich)	41 (43,2%)
Body Mass Index (kg/m ²)	25,6 $\pm$ 4,5
CS Koronarien (AU)	1588 $\pm$ 1837
CS Aortenklappe (AU)	3660 $\pm$ 2313
KHK	61 (64,2%)
MI	13 (13,7%)
PCI	31 (32,6%)
ACVB	12 (12,6%)
NYHA-Stadium 3/4	54 (67,4%).
<i>Komorbiditäten</i>	
PAVK	23 (24,2%)
CAVK	22 (23,2%)
Arterielle HT	89 (93,7%)
Pulmonale HT	55 (57,9%)
Diabetes mellitus	26 (27,4%)
COPD	34 (35,8%)
CKD (GFR<60)	56 (58,9%)
Dialyse	6 (6,3%)
OAK	30 (31,6%)

Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation

3.4.3 Kardiale Funktion/ Echokardiographie Baseline

Zum Zeitpunkt der präinterventionellen Datenerhebung bestand bei 95,8% der Patienten eine Herzinsuffizienz. Im Stadium III oder IV (gemäß *New York Heart Association*) befanden sich 54 Patienten (67,4%).

In der echokardiographischen Diagnostik zeigten 144 Patienten (67,3%) eine normale LV-Funktion. Eine leichtgradig eingeschränkte LV-Funktion wurde bei 22 Patienten (10,3%), eine mittelgradig eingeschränkte LV-Funktion bei 26 Patienten (12,1%) und eine hochgradige Funktionseinschränkung bei 22 Patienten (10,3%) festgestellt.

Die Aortenklappen- Öffnungsfläche betrug im Mittel 0,75 cm $\pm$ 0,2. Dies entspricht einem weit fortgeschrittenen Stadium der Aortenklappenstenose, in dem ein Großteil der Patienten bereits über Symptome klagt. Der linksventrikulär gemessene enddiastolische Druck betrug im Mittel

25,2 mmHg $\pm$ 10,1 und war damit gegenüber dem Normwert von <12 mmHg bei herzgesunden Menschen deutlich erhöht.

Tabelle 18: Echokardiographische Parameter in der Gesamtpopulation prospektiv

<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>	<i>MW$\pm$SD / Patients (%), n=95</i>
EF Reduktion	70 (32,7%)
- leichtgradig	22 (10,3%)
- mittelgradig	26 (12,1%)
- hochgradig	22 (10,3%)
AOF (cm ²)	0,69 $\pm$ 0,18
AV mean gradient (mmHg)	39,25 $\pm$ 15,97
LVEDP (mmHg)	21,29 $\pm$ 7,12

Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). TEE: Transösophageale Echokardiographie, EF: Ejektionsfraktion, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck.

3.4.4 Calcium-Score (Agatston-Score)

Das Ausmaß der präinterventionell mittels Calcium-Score quantifizierten Kalzifizierung am Herzen lag im Bereich der Koronararterien im Mittel bei 1588 AU $\pm$ 1837 und im Bereich der Aortenklappe bei 3660 AU $\pm$ 2313. Dies entspricht einer schweren Koronarkalzifizierung, die den klinischen Grenzwert von ≥ 400 AU deutlich überschreitet (siehe **Tabelle 3**). Für das Ausmaß der valvulären Kalzifizierung existieren bisher keine Grenzwerte, die von uns ermittelten Werten sind jedoch auch hier als Ausdruck einer massiven Kalklast im Bereich der Aortenklappe zu werten.

3.4.5 Risikostratifizierung

Bei der präinterventionell durchgeführten Stratifizierung des operativen Risikos betrug die durchschnittliche, mittels Logistic EuroScore ermittelte Sterblichkeit 29,0% $\pm$ 17,2, was einem hohen Operationsrisiko entspricht.

Die mittels STS-Score errechnete Sterblichkeit lag deutlich unter den Werten des LES. Sie betrug im Mittel 6,6% $\pm$ 5,0 und entspricht damit lediglich einem mittleren Operationsrisiko (siehe **Abb. 15**).

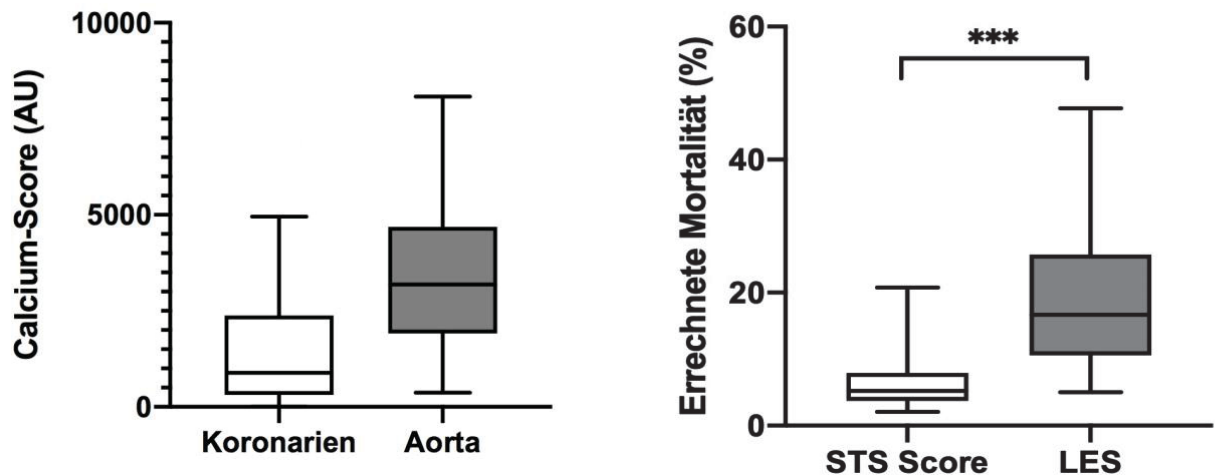


Abb. 15: Boxplots Calcium-Scores und Risiko-Scores in der prospektiven Population

Der mittlere koronare Calcium-Score betrug $1588\text{AU} \pm 1837$, der valvuläre CS $3660\text{AU} \pm 2313$. Dies entspricht einer hochgradigen valvulären und koronaren Kalzifizierung.

Bei der Risikostratifizierung zeigten sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des errechneten Operationsrisikos (Mortalitätsrisiko 29% LES vs. 6,6% STS). Der errechnete Wert beschreibt das prozentuale Risiko, innerhalb der erste 30 Tage nach Intervention zu versterben.

* $P < 0,05$, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.4.6 Laborparameter Überblick

Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik erfolgte eine umfassende Messung interventionsrelevanter Laborparameter.

In **Tabelle 19** ist eine Übersicht sämtlicher erhobener Parameter dargestellt. Die hier ebenfalls aufgeführten Kalzifizierungsinhibitoren dp-ucMGP und Fetuin-A sowie die T50-Zeit werden ab Abschnitt 3.6 ff. noch einmal ausführlicher betrachtet.

Bei der Betrachtung der erfassten Laborparameter ist auffällig, dass die große Mehrzahl der ermittelten Werten im Bereich der klinisch etablierten Normwerten liegt. Lediglich das NT-proBNP zeigte sich gegenüber der Altersnorm deutlich erhöht. NT-proBNP findet als diagnostischer Marker bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz Verwendung. Häufig kann eine Herzinsuffizienz als Folge einer fortgeschrittenen Aortenstenose beobachtet werden.

Keine Auffälligkeiten zeigten sich hingegen bei den Konzentrationen der frei gelösten Calcium- und Phosphat-Ionen, sodass hier nicht von einer grundlegenden Störung des Calcium- und Phosphathaushalts auszugehen ist, wie sie beispielsweise bei niereninsuffizienten Patienten zu finden ist. Darüber hinaus konnten weder signifikante Elektrolytstörungen noch Störungen des Fettstoffwechsels beobachtet werden.

Tabelle 19: Laborparameter in der prospektiven Population

<i>Laborparameter</i>	<i>Normwert</i>	<i>MW ± SD/ Patienten (%), n=95</i>
Fetuin-A (g/L)	0,4 - 1,0	0,42 ± 0,09
dp-ucMGP (pmol/L)	unbekannt	968,0 ± 875,3
T50 (min)	unbekannt	239,2 ± 62,1
NT-proBNP (ng/l)	<222 (w) / <194 (m)	5031,6 ± 8721,4
Natrium (mmol/l)	135 - 148	138,7 ± 3,4
Kalium (mmol/l)	3,6 - 5,2	4,1 ± 0,5
Calcium (mmol/l)	2,20 - 2,65	2,2 ± 0,1
Phosphat (mmol/l)	0,84 - 1,45	1,1 ± 0,1
Cholesterin (mg/dl)	140 - 200	176,4 ± 48,1
Triglyceride (mg/dl)	150 - 200	114,1 ± 58,3
HDL (mg/dl)	>42 (w) / >35 (m)	56,3 ± 19,5
LDL (mg/dl)	<130	103,9 ± 36,2
HbA1c (%)	4,2 - 6,2	5,6 ± 0,9
Albumin (g/dl)	3,5 - 5,4	4,2 ± 1,9
Hemoglobin (g/dl)	11,5 - 16,4 (w) / 13,5 - 18,0 (m)	12,1 ± 1,6
C-reaktives Protein (mg/dl)	<1,0 (w) / <0,5 (m)	1,1 ± 2,1

Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). MGP: Matrix-Gla-Protein, BNP: Brain-Natriuretic-Protein, HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein
 Quelle: <https://flexikon.doccheck.com/de/Normalwerte> (abgerufen am 03.12.2019).

3.5 Überlebenszeitanalyse prospektiv

3.5.1 Kaplan-Meier-Analysen 1-Jahres Mortalität

Insgesamt zeigte sich im prospektiven Teil dieser Studie eine etwas geringere 1-Jahres Mortalität von 17,9% gegenüber der Sterblichkeitsrate von 24,3%, die im retrospektiven Teil dieser Arbeit beobachtet wurde.

Im Rahmen der Kaplan-Meier-Analysen zeigten sich die Baseline-Charakteristika Alter, BMI und Geschlecht nicht mit erhöhten Sterblichkeitsraten assoziiert.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den bestehenden Komorbiditäten im Patientenkollektiv und der 1-Jahres Mortalität nach TAVI-Intervention zeigte sich eine signifikant höhere Mortalitätsrate in der Gruppe mit einem koronaren CS oberhalb des Medians (≥ 886 AU; $p=0,023$, siehe **Abb. 16**). In dieser Kohorte verstarben 27,6% der Patienten, während in der Kohorte mit niedrigem CS lediglich 8,3% der Patienten innerhalb eines Jahres verstarben. Demgegenüber zeigte sich ein hoher CS der Aortenklappe (≥ 3184 AU) nicht mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert ($p=0,503$; siehe **Abb. 16**).

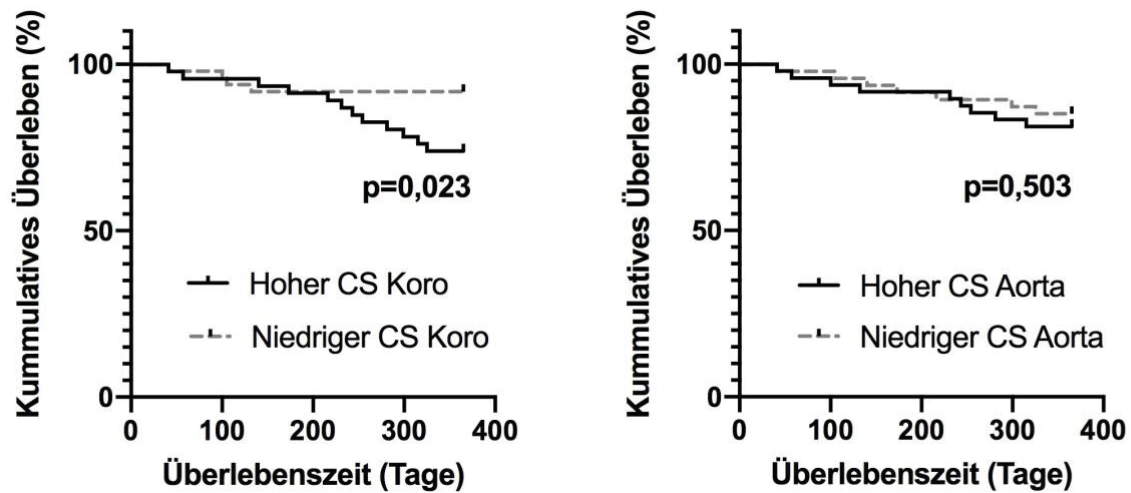


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve (1-Jahres Mortalität) Calcium-Score der Koronarien und Aortenklappe

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Calcium-Score Werte (Koronarien: ≥ 886 AU, Aortenklappe: ≥ 3184 AU=Hoher CS). In der Gruppe mit hohem koronaren CS zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres nach TAVI. Ein hoher CS der Aortenklappe war nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Von den im Rahmen dieser Studie erfassten kardialen und nicht kardialen Nebenerkrankungen waren eine zum Interventionszeitpunkt bestehende Dialysepflichtigkeit ($p=0,001$) sowie eine pulmonale Hypertonie ($p=0,026$) mit einem signifikant verringerten Langzeitüberleben assoziiert (siehe **Tabelle 30, Anhang**).

In unserer Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den präinterventionell erhobenen echokardiographischen Parameter und der 1-Jahres Mortalität.

Bei der Analyse der Risikoscores zeigte sich eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate in der Gruppe mit STS-Score Werten $\geq 8\%$ (39,3% vs. 11,1%; $p=0,003$). Bei Patienten mit hohem LES $>20\%$ zeigte sich hingegen keine signifikant höhere Mortalität ($p=0,16$).

Von den Laborparametern zeigten sich ein präinterventionell auf <12 g/dl erniedrigter Hb ($p=0,023$), eine NT-proBNP Konzentration >1800 pg/ml ($p=0,006$) sowie eine CRP Erhöhung auf >1 mg/dl ($p=0,016$) mit einer erhöhten Sterblichkeit in Zusammenhang stehend.

Bei der Untersuchung der Kalzifizierungsinhibitoren war eine dp-ucMGP Plasmakonzentration oberhalb des Medians (≥ 620 pmol) mit einer signifikant erhöhten 1-Jahres Mortalität assoziiert ($p=0,001$). Eine detaillierte Analyse des Zusammenhangs zwischen Kalzifizierungsinhibitoren und der Mortalität findet sich in den Abschnitten 3.6 folgende.

3.5.2 Cox-Regressionsanalyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich eine pulmonale Hypertonie (HR 3,73; $p=0,038$) sowie eine zum Interventionszeitpunkt bestehende Dialysepflichtigkeit (HR 5,73;

p=0,002) als Prädiktoren der 1-Jahres Mortalität. Als näherungsweise signifikante Einflussfaktoren konnten eine PAVK sowie eine chronische Niereninsuffizienz identifiziert werden, weshalb diese ebenfalls in die multivariate Analyse einbezogen wurden.

Darüber hinaus konnten analog zur Kaplan-Meier-Analyse ein koronarer CS oberhalb des Medians (HR 3,4; p=0,032), ein STS-Score $\geq 8\%$ (HR 3,84; p=0,006), eine hohe dp-ucMGP Plasmakonzentrationen (HR 13,76; p=0,012), ein Hb $< 12\text{g/dl}$ (HR 3,15; p=0,031), ein CRP $\geq 1\text{mg/dl}$ (HR 3,04; p=0,022) sowie ein präinterventionell auf $\geq 1800\text{ pg/ml}$ erhöhtes NTpro-BNP (HR 4,26; p=0,012) als Prädiktoren der 1-Jahres Mortalität identifiziert werden.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte kein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres Mortalität identifiziert werden (siehe **Tabelle 20**).

Tabelle 20: Ergebnisse Cox-Regressionsanalyse 1-Jahres Mortalität

<i>Parameter</i>	<i>univariat</i>		<i>multivariat</i>	
	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>
CS Koronarien, MD (AU)	3,40 (1,11-10,45)	0,032*	1,92 (0,46-7,97)	0,366
PAVK	2,54 (0,96-6,68)	0,058	0,79 (0,19-3,29)	0,757
pHT	3,73 (1,07-13,01)	0,038*	1,53 (0,25-9,42)	0,642
CKD (GFR $< 60\text{ ml/h}$)	3,34 (0,96-11,64)	0,058	1,08 (0,17-6,88)	0,934
Dialyse prä TAVI	5,73 (1,18-17,68)	0,002*	1,01 (0,16-6,20)	0,986
STS-Score (≥ 8)	3,84 (1,48-9,97)	0,006*	1,72 (0,33-8,84)	0,515
dp-ucMGP, MD	13,67 (1,77-105,25)	0,012*	5,29 (0,60-45,97)	0,131
Hb ($< 12\text{ g/dl}$)	3,15 (1,11-8,96)	0,031*	1,84 (0,52-6,48)	0,340
CRP ($\geq 1\text{mg/dl}$)	3,04 (1,17-7,89)	0,022*	2,06 (0,50-8,49)	0,315
NT-proBNP ($\geq 1800\text{ pg/ml}$)	4,26 (1,37-13,37)	0,012*	2,39 (0,38-14,88)	0,348

*P $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. HR: Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), Sig: Signifikanz, CS: Calcium-Score, MD: Median, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, pHT: Pulmonale Hypertonie, CKD: Chronische Nierenerkrankung, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin.

3.6 Kalzifizierungsinhibitoren

3.6.1 Dp-ucMGP

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von inaktivem, uncarboxyliertem MGP (dp-ucMGP) erfolgte mittels ELISA Assay Methode. Dabei ergab sich eine mittlere dp-ucMGP Plasmakonzentration von $968\text{ pmol/L} \pm 875,3$. Ein Zusammenhang zwischen Baseline-Charakteristika wie Alter ($r=0,185$; p=0,086) oder dem BMI ($r=0,013$; p=0,903) und der dp-ucMGP Konzentration konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der dp-ucMGP Konzentrationen (p=1,0).

Insgesamt zeigten Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion eine deutlich höhere mittlere dp-ucMGP Konzentration als nierengesunde Probanden ($622\text{ pmol/L} \pm 349$ vs. 1212

pmol/L $\pm$ 1041; $p < 0,001$, siehe **Abb. 17**) Analog hierzu wurde bei allen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Intervention eine Dialysepflichtigkeit bestand, eine dp-ucMGP Konzentrationen oberhalb des Medians (≥ 620 pmol/L) gemessen ($p = 0,05$).

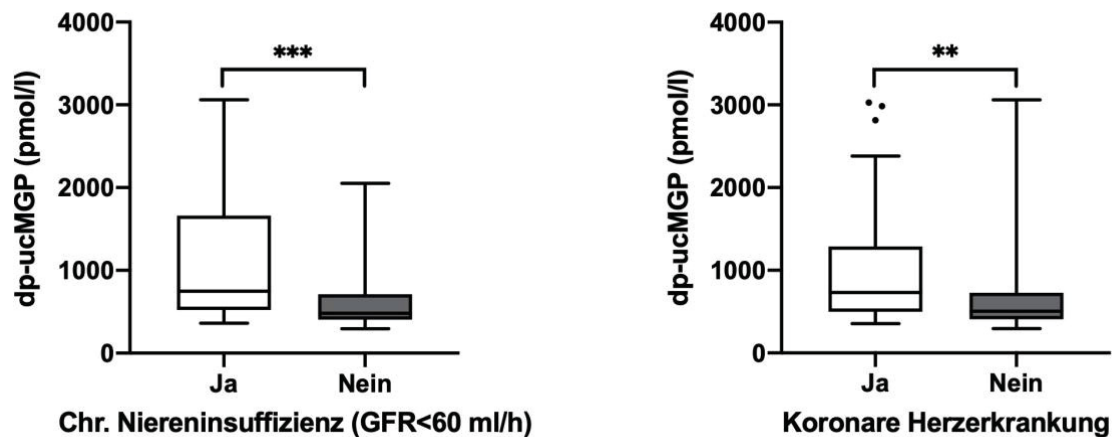


Abb. 17: Boxplots der dp-ucMGP Plasmakonzentrationen bei Patienten mit CKD oder koronarer Herzerkrankung.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung war die mittlere dp-ucMGP Plasmakonzentrationen signifikant höher als in der jeweiligen Vergleichsgruppe ohne Erkrankung.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferroni Korrektur)

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen vaskulären Erkrankungen und der dp-ucMGP Konzentration ergab, dass deutlich mehr Patienten mit hohen dp-ucMGP Konzentrationen eine KHK aufwiesen (77,3% vs. 48,8%; $p = 0,008$), dementsprechend häufiger war bei diesen Patienten eine PCI vor TAVI-Intervention erfolgt (43,2% vs. 20,9%; $p = 0,038$). Auch eine ACVB Operation war in dieser Patientengruppe häufiger durchgeführt worden, jedoch wurde kein Signifikanzniveau erreicht (18% vs. 7%; $p = 0,196$).

Zwischen den weiteren im Patientenkollektiv erfassten Gefäßerkrankungen wie aHT, PAVK oder einer CAVK und der dp-ucMGP Plasmakonzentration konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden. Auch die Prävalenz einer COPD oder eines Diabetes mellitus zeigten sich nicht mit höheren dp-ucMGP Konzentrationen assoziiert.

Eine signifikant höhere Zahl an Patienten mit hohen dp-ucMGP Konzentrationen nahm zum Zeitpunkt der TAVI-Intervention orale Antikoagulantien ein (45,5% vs. 18,6%; $p = 0,007$).

Eine vollständige Übersicht der Ergebnisse findet sich in **Tabelle 26, Anhang**.

3.6.2 Dp-ucMGP und Laborparameter

In der Korrelationsanalyse der Laborparameter (siehe **Tabelle 23, Anhang**) zeigte sich eine positive Korrelation der dp-ucMGP Plasmakonzentration mit der Nt-proBNP Konzentration ($r = 0,277$; $p = 0,01$) sowie eine inverse Korrelation mit HDL-Konzentration ($r = -2,43$; $p = 0,027$).

Signifikante Korrelationen vom dp-ucMGP mit der Calcium- oder Phosphat-Konzentration, konnten nicht beobachtet werden.

3.6.3 Dp-ucMGP und Kalzifikation

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der kardialen Kalzifizierung und der Plasmakonzentration von inaktivem, uncarboxyliertem MGP (dp-ucMGP) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Koronarkalzifizierung und der dp-ucMGP Konzentration ($r=0,225$; $p=0,036$). Im Mittelwertvergleich lag die dp-ucMGP Konzentration in der Gruppe mit hohem koronaren CS deutlich über den Werten in der Gruppe mit geringer Koronarkalzifizierung (791 ± 746 vs. 1156 ± 968 pmol/L; $p=0,034$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen valvulärer Kalzifizierung und der dp-ucMGP Konzentration konnte hingegen weder in der Korrelationsanalyse ($r=-1,076$; $p=0,329$) noch im Mittelwertvergleich ($p=0,016$; siehe **Abb. 18**) nachgewiesen werden.

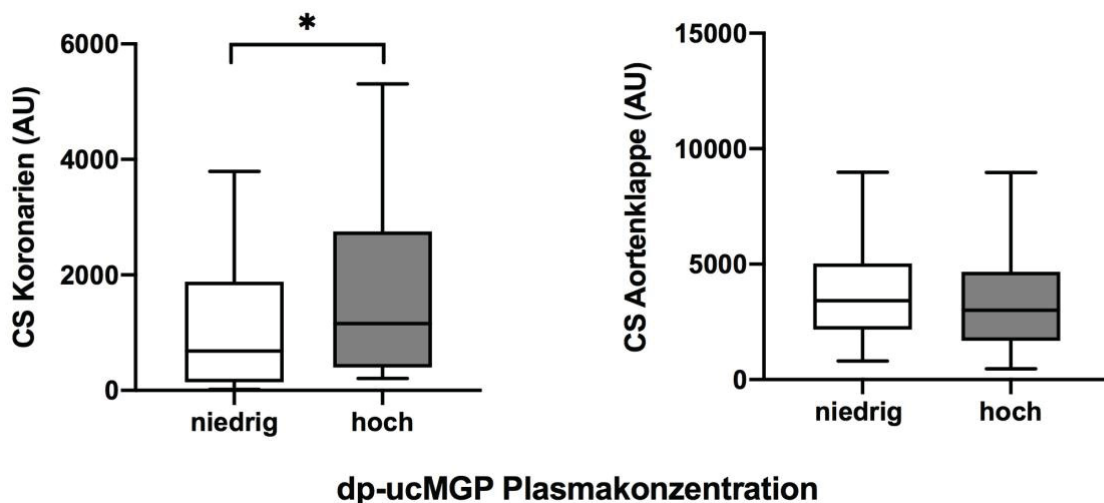


Abb. 18: Boxplots der koronaren und valvulären Calcium-Score Werte in der Gruppe mit hohen beziehungsweise niedrigen dp-ucMGP Konzentrationen.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der dp-ucMGP Plasmakonzentration (≥ 620 pmol/L=hoch). In der Gruppe mit hohen dp-ucMGP konnten signifikant höhere koronare Calcium-Score Wert beobachtet werden. * $P < 0,05$. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.6.4 Dp-ucMGP und Outcome

Bereits im Rahmen der präinterventionellen Risikostratifizierung war auffällig, dass bei Patienten mit hohen dp-ucMGP Plasmakonzentration ein deutlich höheres Operationsrisiko errechnet wurde als in der Vergleichskohorte. So war die mittels STS-Score berechnete Sterblichkeit bei Patienten mit hohem dp-ucMGP mehr als zwei Prozentpunkte höher als in der Vergleichskohorte ($8,3\% \pm 6,3$ vs. $4,9\% \pm 2,8$; $p=0,005$). Auch die Werte des LES fielen in der

Gruppe mit dp-ucMGP Konzentrationen oberhalb des Medians (≥ 620 pmol/L) signifikant höher aus ($34,5\% \pm 19,0$ vs. $22,8\% \pm 12,5$; $p=0,003$).

Auch in der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der dp-ucMGP auf die 1-Jahres Mortalität. So konnte eine signifikant höhere Sterblichkeit in der Gruppe mit dp-ucMGP Konzentration oberhalb des Medians beobachtet werden ($p=0,001$; siehe **Abb. 19**). Insgesamt verstarben in der Gruppe mit hohen dp-ucMGP Konzentrationen im ersten Jahr nach TAVI-Intervention 12 Patienten (27,2%), in der Gruppe mit niedrigen dp-ucMGP Konzentrationen verstarb hingegen lediglich ein Patienten (2,9%).

Auch in der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwies sich eine hohe dp-ucMGP Plasmakonzentration als Prädiktor der 1-Jahres Mortalität nach TAVI-Intervention ($HR=13,68$; $p=0,012$). In der korrigierten, multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Einfluss knapp verfehlt ($HR 5,29$; $p=0,131$; siehe **Tabelle 20**).

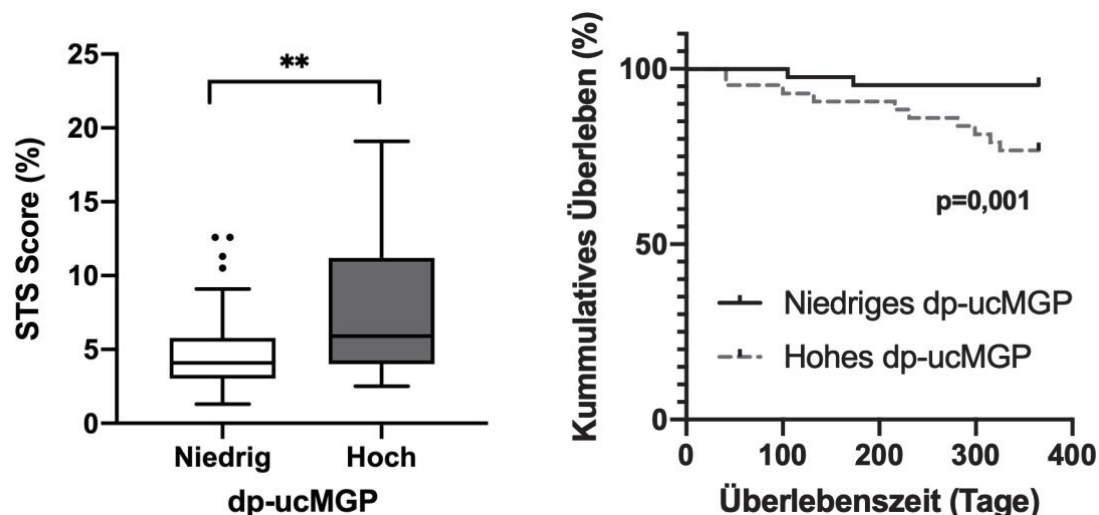


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve (1-Jahres Mortalität) der dp-ucMGP Plasmakonzentration und Boxplots des STS-Score

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der dp-ucMGP Plasmakonzentration (≥ 620 pmol/L=hoch). In der Gruppe mit hohem dp-ucMGP bestand ein höheres Operationsrisiko (STS 8,3% vs. 4,9%) sowie eine signifikant höhere Sterblichkeit innerhalb eines Jahres nach TAVI Intervention.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,05$, *** $P < 0,01$, **** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.6.5 Fetuin-A

Die im Rahmen dieser Arbeit gemessene, durchschnittliche Fetuin-A Plasmakonzentration betrug $0,42$ g/L $\pm 0,09$. In unserer Analyse zeigten sich keine geschlechts-, alters- oder gewichtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Fetuin-A Konzentration im Patientenkollektiv.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der Fetuin-A Plasmakonzentrationen und der Prävalenz von Komorbiditäten im Patientenkollektiv erfolgte erneut eine Gruppierung anhand

des Medians (<0,44 g/L) der Fetuin-A Plasmakonzentration. Zusätzlich erfolgte eine Korrelationsanalyse aller metrisch skalierten Variablen.

In der vorliegenden Studie war eine PAVK die einzige Komorbidität, die signifikant häufiger bei Patienten mit Fetuin-A Plasmakonzentrationen unterhalb des Medians beobachtet wurde (34% vs. 14,6%; $p=0,033$). Darüber hinaus konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit bestehender Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Fetuin-A Plasmakonzentration, beobachtet werden. Eine vollständige Übersicht aller Ergebnisse kann der **Tabelle 27** im Anhang entnommen werden.

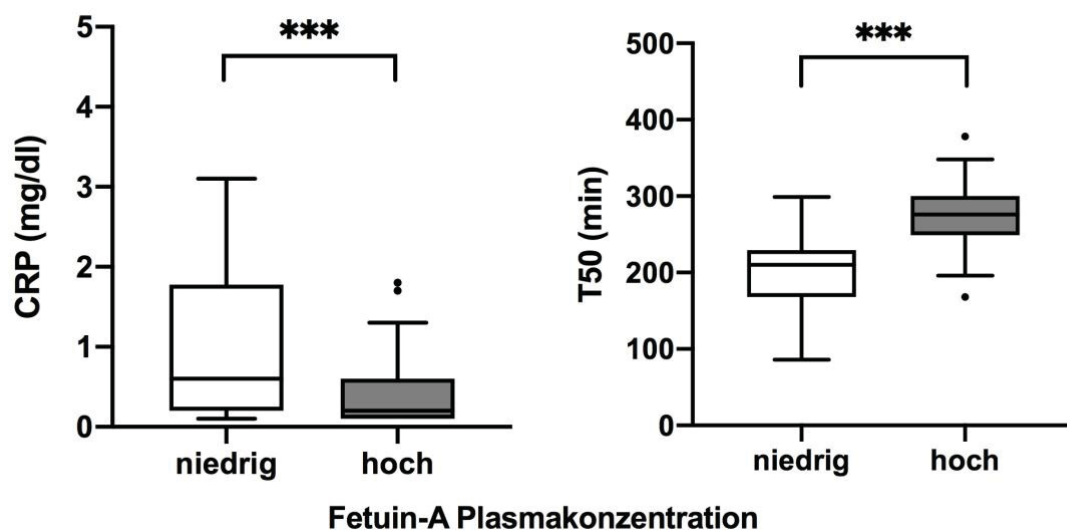


Abb. 20: Boxplots C-reaktives Protein und T50-Zeit in Abhängigkeit von der Fetuin-A Plasmakonzentration.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Fetuin-A Plasmakonzentration ($\geq 0,44$ g/L=hoch).

In der Gruppe mit niedrigen Fetuin-A Konzentrationen konnten signifikant kürzere T50-Zeiten sowie höhere CRP Konzentrationen gemessen werden.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.6.6 Fetuin-A und Laborparameter

In der Korrelationsanalyse der Laborparameter zeigte sich eine positive Korrelation der Fetuin-A Plasmakonzentration mit der HDL Konzentration ($r=0,247$; $p=0,019$).

Im Gegensatz dazu konnte eine erniedrigte Fetuin-A Konzentration bei Patienten mit hohem CRP ($r=-0,360$; $p<0,001$) sowie hohem HbA1c ($r=-0,212$; $p=0,044$) beobachtet werden.

Darüber hinaus bestand eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der Fetuin-A Konzentration und der gemessenen T50-Zeit ($r=0,714$; $p<0,001$). Eine Korrelation mit der Calcium- oder Phosphat-Konzentration konnte nicht beobachtet werden.

3.6.7 Fetuin-A und Kalzifikation

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen der Fetuin-A Konzentration und der Schwere der Koronarkalzifizierung (Calcium-Score) festgestellt werden ($r=-0,61$; $p=0,558$). Eine Korrelation zwischen dem CS der Aortenklappe und der Fetuin-A Konzentration bestand ebenfalls nicht ($r=0,004$; $p=0,970$).

Auch beim Mittelwertvergleich konnten keine erhöhten oder erniedrigten koronaren- oder valvulären CS Werte in der Gruppe mit Fetuin-A Konzentrationen oberhalb des Medians ($\geq 0,44$ g/L) nachgewiesen werden. (CS Koro: $p=0,82$; CS Aorta: $p=0,78$; siehe **Abb.21**)

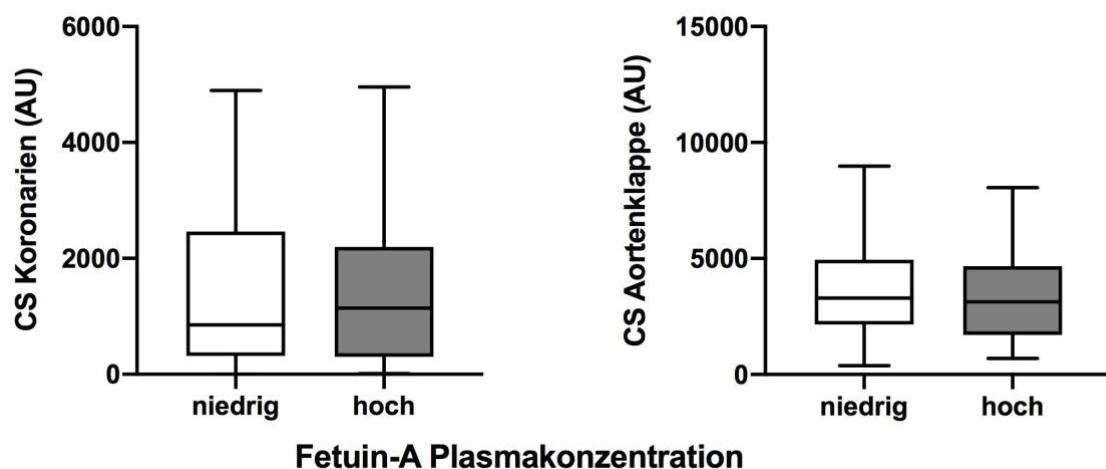


Abb. 21: Boxplots des koronaren und valvulären Calcium-Score in Abhängigkeit von der Fetuin-A Plasmakonzentrationen.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der Fetuin-A Plasmakonzentration ($\geq 0,44$ g/L=hoch). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der valvulären und koronaren Calcium-Score Werte.

* $P < 0,05$. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.6.8 Fetuin-A und Outcome

Im Rahmen der präinterventionellen Risikostratifizierung wurde für Patienten mit niedriger Fetuin-A Plasmakonzentration (Median, $< 0,44$ g/L) ein erhöhtes Operationsrisiko errechnet, wobei das Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlt wurde (STS-Score: $7,3\% \pm 6,1$ vs. $5,8\% \pm 3,6$; $p=0,08$; siehe **Tabelle 27, Anhang**).

In der Kaplan-Meier-Analyse der 1-Jahres Mortalität zeigten sich keine höheren Sterblichkeitsraten in Abhängigkeit von der Fetuin-A Plasmakonzentration ($p=0,368$; siehe **Abb. 22**). Insgesamt verstarben im ersten Jahr nach TAVI-Intervention 10 Patienten (21,3%) in der Gruppe mit einer Fetuin-A Plasmakonzentration unterhalb des Medians ($< 0,44$ g/l). In der Gruppe mit hohen Werten verstarben 7 Patienten (14,5%).

Auch in der Cox-Regressionsanalyse erwies sich eine niedrige Fetuin-A Konzentration nicht als Prädiktor der 1-Jahres Mortalität ($p=0,373$; HR= 0,644).

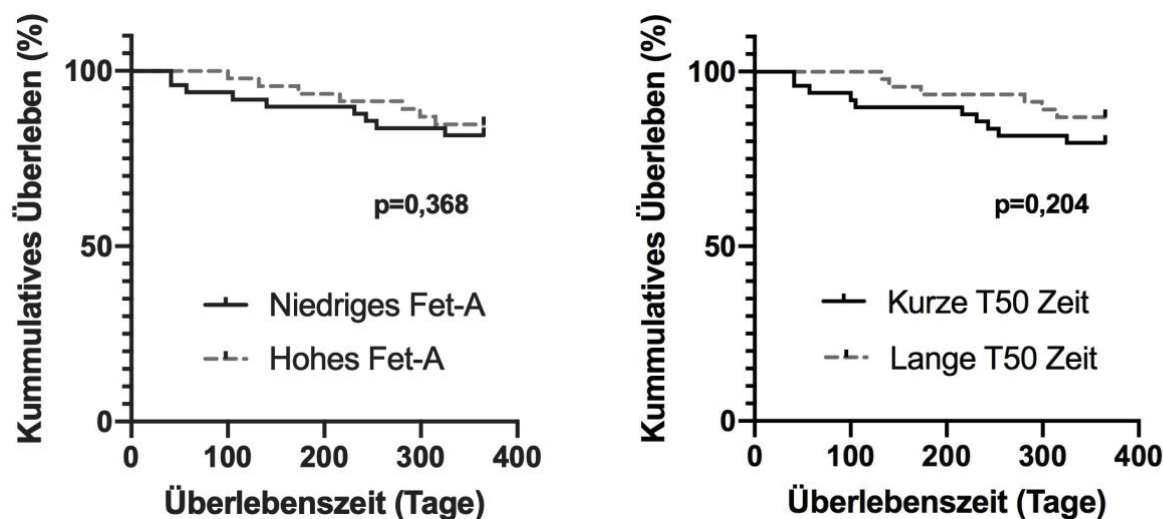


Abb. 22: Kaplan-Meier-Kurve (1-Jahres Mortalität) der Fetuin-A Konzentration und T50-Zeit

Die Gruppierung erfolgte anhand des jeweiligen Median (Fet-A $\geq 0,44$ g/L, T50-Zeit ≥ 239 min.) Innerhalb des ersten Jahres nach TAVI konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit in Abhängigkeit von Fetuin-A oder der T50-Zeit beobachtet werden. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.6.9 T50-Zeit

In unserer Studie ergab sich eine mittlere T50-Zeit von $239 \pm 62,1$ Minuten, wobei kurze T50-Zeiten im Allgemeinen als hohe Kalzifizierungsneigung interpretiert werden können (siehe Abschnitt 1.3.3). Signifikante alters-, geschlechts- oder gewichtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die gemessenen T50-Zeiten konnten nicht beobachtet werden.

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der T50-Zeit und dem Bestehen von Komorbiditäten im Patientenkollektiv erfolgte eine Gruppierung anhand des Medians von ≥ 239 Minuten. Dabei zeigte sich, dass eine signifikante Mehrzahl der Patienten mit kurzen T50-Zeiten nebenbefundlich eine PAVK aufwies (35,4 vs. 12,8%; $p=0,016$). Demgegenüber bestand bei Patienten mit langen T50-Zeiten häufiger eine chronische Nierenerkrankung (70,2 vs. 47,9%; $p=0,037$).

Darüber hinaus konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit bestehender Komorbiditäten in Abhängigkeit von der T50-Zeit beobachtet werden (Übersicht siehe **Tabelle 28, Anhang**).

3.6.10 T50-Zeit und Laborparameter

Die Korrelationsanalyse der Laborparameter ergab, wie bereits in Abschnitt 3.6.6 beschrieben, einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen einer niedrigen Fetuin-A Plasmakonzentration und kurzen T50-Zeiten ($r=0,714$; $p<0,001$; siehe **Abb. 20**). Darüber hinaus konnte ähnlich wie bei Fetuin-A ein Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP ($>1\text{mg/dl}$) und kurzen T50-Zeiten nachgewiesen werden ($r=-0,347$; $p=0,001$). Ein Zusammenhang zwischen der T50-Zeit und den Serum-Elektrolyten wie der Calcium und Phosphatsättigung, kardialen Markern, sowie Retentionsparametern bestand nicht.

3.6.11 T50-Zeit und Kalzifikation

In unserer Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation der T50-Zeit mit dem Calcium-Score der Koronarien ($r=-0,088$; $p=0,506$). Auch ein Zusammenhang zwischen dem CS der Aortenklappe und der T50-Zeit konnte nicht nachgewiesen werden ($r=-0,04$; $p=0,741$).

Ein ähnliches Bild zeigte sich im Mittelwertvergleich. In der Gruppe mit kurzen T50-Zeiten wurden nur minimal höhere koronare und valvuläre CS Werte beobachtet als in der Gruppe mit langen T50-Zeiten (CS Aortenklappe: $p=0,14$; CS Koronarien: $p=0,45$; siehe **Abb.23**).

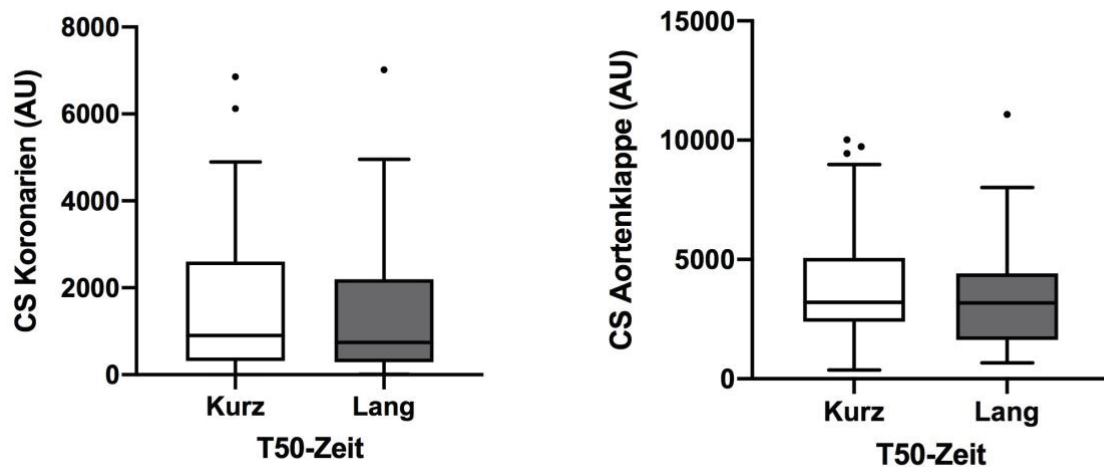


Abb. 23: Boxplots der koronaren und valvulären Calcium-Score Werte in der Gruppe mit langen beziehungsweise kurzen T50-Zeiten.

Die Gruppierung erfolgte anhand des Medians der T50-Zeit ($\geq 239\text{ min}=\text{lang}$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der koronaren und valvulären Calcium-Score Werte in Abhängigkeit von der T50-Zeit beobachtet werden.

* $P<0,05$. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$ (Bonferoni Korrektur)

3.6.12 T50-Zeit und Outcome

Bei der Untersuchung der Frage, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der T50-Zeit und dem errechneten Operationsrisiko besteht, zeigten sich inhomogene Ergebnisse. In der Gruppe mit

kurzen T50-Zeiten lag das mittels LES errechnete Operationsrisiko deutlich über dem der Gruppe mit langen T50-Zeiten (32,3% vs. 25,6%; $p=0,066$). Beim STS-Score war das errechnete Risiko in der Gruppe mit langen T50-Zeiten hingegen nur minimal geringer als in der Vergleichsgruppe (7,2% vs. 5,9%; $p=0,562$).

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich keine signifikant höhere Mortalität in der Gruppe mit kurzen T50-Zeiten ($p=0,204$; siehe **Abb. 22**). Insgesamt verstarben 11 Patienten in der Gruppe mit kurzen T50-Zeiten (22,2%). In der Gruppe mit langen T50-Zeiten waren es 6 Patienten (12,7%).

Auch in der Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich eine hohe Kalzifizierungsneigung (kurze T50-Zeit) nicht als Prädiktor der 1-Jahres Mortalität ($p=0,204$; HR= 0,531).

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund der klinischen sowie pathophysiologischen Überschneidungen wurde die Hypothese untersucht, dass sich bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und ausgedehnter koronarer Kalzifizierung ein Mangel an Inhibitoren der Kalzifizierung finden lässt. Darüber hinaus wurde die Annahme überprüft, dass das Ausmaß der koronaren und valvulären Kalzifizierung das *Outcome* nach TAVI-Intervention ungünstig beeinflusst. Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen sind im Folgenden aufgeführt:

Retrospektiver Teil:

1. Ein hoher koronarer Calcium-Score (Agatston-Score) ist ein unabhängiger Prädiktor für die Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention.
2. Ein hoher koronarer Calcium-Score ist kein Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen. Auch ein Zusammenhang zwischen Koronarkalzifizierung und 30-Tage Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden.
3. Es besteht kein Zusammenhang zwischen koronarer und valvulärer Kalzifizierung im Kollektiv der TAVI-Patienten.
4. Ein hoher Calcium-Score der Aortenklappe ist kein Prädiktor der 30-Tage Mortalität und der Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention.

Prospektiver Teil:

5. Erneut war ein hoher koronarer Calcium-Score mit einer erhöhten 1-Jahres Mortalität nach TAVI assoziiert. Ein Einfluss der valvulären Kalzifizierung konnte nicht nachgewiesen werden.
6. Bei TAVI-Patienten besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten dp-ucMGP Plasmakonzentrationen und dem Ausmaß der koronaren Kalzifizierung. Fetuin-A und die spontane Kalzifizierungsneigung (*ex vivo* Calciumphosphatpräzipitation/ T50-Zeit) zeigen hingegen keinen Einfluss.
7. Eine hohe dp-ucMGP Plasmakonzentration ist ein abhängiger Prädiktor der 1-Jahres Mortalität nach TAVI-Intervention.

4.1 Retrospektiver Teil

4.1.1 Beschreibung Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter in der vorliegenden Studie betrug $81,9 \pm 5,6$ Jahre. Das hohe Durchschnittsalter ist mit den ESC/AHA Empfehlungen vereinbar, die den interventionellen Aortenklappenersatz derzeit insbesondere bei alten, multimorbiden Patienten vorsehen (Nishimura et al., 2014, Baumgartner et al., 2017). Bei der Entscheidung zwischen einem operativen oder interventionellen Aortenklappenersatz ist dabei nicht nur das Alter selbst, sondern auch die damit verbundenen Komorbiditäten für die Einschätzung des operativen Risikos von großer Bedeutung (Roques et al., 2003, O'Brien et al., 2009). Es ist anzunehmen, dass das durchschnittliche Alter in zukünftigen Studien durch die Ausweitung der Indikationsstellungen auf Patienten mit mittlerem Operationsrisiko eher sinken wird und die Lebenserwartung nach TAVI-Intervention deutlich ansteigen wird (Reardon et al., 2017, Voigtlander and Seiffert, 2018).

In Bezug auf die bestehenden Nebenerkrankungen vor TAVI-Intervention zeigte sich in unserer Studie ein multimorbides Patientenkollektiv, in dem nahezu alle Patienten relevante Vorerkrankungen aufwiesen. Dies ist mit den hohen, präoperativ erhobenen Risiko-Scores im Patientenkollektiv vereinbar, die mit Durchschnittswerten von $20,4\% \pm 13,8$ (LES) und $7,5\% \pm 7,5$ (STS-Score) denen eines Hochrisiko-Kollektivs entsprechen (siehe 7.4). Eine ähnlich hohe Frequenz an vaskulären und metabolischen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie (aHT), Diabetes mellitus (DM), Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) oder cerebraler arterieller Verschlusskrankheit (CAVK) wird auch in anderen Studien beschrieben, deren Patienten ein vergleichbares Risikoprofil aufwiesen (Ludman et al., 2015, Gilard et al., 2016). Die präinterventionell erfassten echokardiographischen Parameter entsprachen mit einer durchschnittlichen Aortenöffnungsfläche (AÖF) von $0,75\text{cm}^2 \pm 0,2$, sowie einem gemessenen mittleren Druckgradienten von $37,4\text{ mmHg} \pm 17$ den Kriterien einer schweren Aortenstenose (Baumgartner et al., 2009). Zudem zeigten nahezu alle Patienten in unserer Studie bereits Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II oder höher (93,4%), was mit den Ergebnissen von Rodes-Cabau et al. vergleichbar ist (92,5%) und ebenfalls den aktuellen Leitlinien entspricht (Rodes-Cabau et al., 2012, Baumgartner et al., 2017).

4.1.2 Outcome

In dieser Arbeit konnte nur eine relativ geringe Anzahl an schweren Komplikationen, die in direktem Zusammenhang mit der TAVI-Intervention stehen, beobachtet werden. Am häufigsten wurden eine dauerhafte Schrittmacherpflichtigkeit (21%), ein Akutes Nierenversagen (AKI, 11,2%), eine schwere Blutung (7,5%) oder ein Schlaganfall (1,8%) beobachtet. Insgesamt sind die Komplikationsraten mit den kanadischen Daten von Rodes-Cabau et al. vergleichbar. Lediglich bei der Schrittmacherpflichtigkeit berichtet das o.g. Untersucherteam über deutlich geringere Fallzahlen von 4,9% (Rodes-Cabau et al., 2012). Andere Studien wie die von Barbanti et al. mit 353 Patienten berichten über deutlich höhere Raten an schweren Komplikationen wie Blutungen (20%) oder ANV (29%). Für das postinterventionelle Auftreten einer Schrittmacherpflichtigkeit (23%) zeigte sich hingegen eine gute Vergleichbarkeit mit unserer Studie (Barbanti et al., 2015).

Es ist anzumerken, dass durch die begrenzte Größe unserer Studie die Zahl der tatsächlich beobachteten Komplikationen relativ gering ausfällt und dadurch nur eine eingeschränkte Aussagekraft besteht.

Grundsätzlich ist der transfemorale Aortenklappenersatz heute ein Verfahren, dass hinsichtlich des klinischen *Outcomes* bei Patienten mit mittlerem und hohem Operationsrisiko gegenüber einem operativen Klappenersatz als gleichwertig angesehen werden kann (Smith et al., 2011, Leon et al., 2016, Reardon et al., 2017).

In den ersten 30 Tage nach TAVI-Intervention verstarben in der vorliegenden Studie 12 Patienten (5,9%). Die Sterberate liegt damit in etwa im Bereich anderer Studien wie der von Holmes et. al (7,0%) oder der PARTNER1B Studie (5%), die in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt wurden und deren Patienten ein ähnliches Risikoprofil aufweisen (Leon et al., 2010, Holmes et al., 2015). Aktuellere Studien berichten über eine weitere, deutliche Reduktion der 30-Tage-Mortalität auf 3,4% (PARTNER2) bzw. 2,1% (NOTION)(Thyregod et al., 2015, Leon et al., 2016). Dies ist, neben der Verwendung neuer Prothesengenerationen und der zunehmenden Erfahrung der Operateure, insbesondere auf das deutlich geringere Risikoprofil der Patienten in den genannten Studien zurückzuführen. In der PARTNER 2 Studie lag der STS-Score im Mittel bei 5,8% und in der NOTION Studie bei 2,9%. Beide Studien wurden explizit für Patienten mit mittlerem und niedrigem Operationsrisiko entwickelt. Durch diese Ausweitung der Indikationsstellung auf ein jüngeres und gesünderes Patientenkollektiv ist anzunehmen, dass das langfristige *Outcome* gegenüber den periprozeduralen Komplikationen und der damit verbundenen 30-Tage Mortalität zunehmend an Bedeutung gewinnen wird.

In unserer Studie lag die Sterberate drei Jahren nach TAVI-Intervention bei 44,4%. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der großen TAVI-Datenregister, die über 3-Jahres Mortalitätsraten von 42% (Frankreich), 38,8% (Großbritannien) und 49% (Kanada) berichteten (Rodes-Cabau et al., 2012, Duncan et al., 2015, Gilard et al., 2016). Lediglich die italienischen Zentren geben eine deutlich geringere Mortalität von 34,8% in den ersten drei Jahren an (Ussia et al., 2012).

4.1.3 Risikostratifizierung

Die Auswahl geeigneter Patienten, bei denen der potenzielle Nutzen die Risiken einer TAVI-Intervention überwiegt, stellt weiterhin eine der komplexesten Herausforderungen für die Untersucherteams dar. Zur Abschätzung der periprozeduralen Komplikationen sowie der 30-Tages Mortalität haben sich der Logistic EuroScore (LES) und der „*The Society Thoracic of Surgeons-Score*“ (STS-Score) in der klinischen Praxis etabliert (Roques et al., 2003, O'Brien et al., 2009). Beide Scores wurden primär für kardiochirurgische Eingriffe entwickelt und zeigen bei kardiochirurgischen Eingriffen eine deutlich bessere Performance als bei TAVI-Interventionen (Wang et al., 2017). Insgesamt scheint der LES insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko dazu zu neigen, die periprozeduralen Risiken deutlich zu überschätzen (Osswald et al., 2009, Silaschi et al., 2015). Der STS-Score zeigte im Allgemeinen eine bessere Performance, neigt jedoch ebenfalls dazu, das Risiko zu überschätzen (Brown et al., 2008, Ben-Dor et al., 2011).

Auch in unserer Studie zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen der mittels LES geschätzten Sterblichkeitsrate von $20,4\% \pm 13,8$ und der tatsächlich beobachteten Mortalität von 5,9% nach 30 Tagen. Der STS-Score zeigte sich hier mit $7,5\% \pm 7,5$ zwar deutlich präziser, neigte aber ebenfalls dazu, die Risiken der Intervention als zu hoch zu bewerten.

Die Versuche, einen TAVI spezifischen Score zu entwickeln, der zusätzliche interventionsrelevante Parameter wie Gebrechlichkeit, anatomische sowie radiologische Aspekte berücksichtigt, zeigten zunächst vielversprechende Ergebnisse (van Mieghem et al., 2012, Debonnaire et al., 2015). In der externen Validierung konnten diese jedoch nicht bestätigt werden (Iung et al., 2014, Zbronski et al., 2016). So besteht weiterhin eine ESC Empfehlungen für die Verwendung von STS-Score und LES zur Risikostratifizierung vor TAVI-Intervention. Es wird jedoch auch explizit auf die oben genannten Grenzen beider Scores hingewiesen (Baumgartner et al., 2017).

4.1.4 Prädiktoren Langzeit-Mortalität

Trotz erfolgreichem Klappenersatz verbleibt ein hohes Risiko, innerhalb der ersten drei Jahre nach TAVI-Intervention zu versterben (Arora et al., 2017). Es ist anzunehmen, dass dies insbesondere auf das hohe Alter und die bestehenden Komorbiditäten der Patienten vor TAVI-Intervention zurückzuführen ist. Eine umfassende Kenntnis über die prognostische Bedeutung der Begleiterkrankungen ist eine wichtige Grundlage für die Identifikation von Patienten, die langfristig von einer Intervention profitieren. Darüber hinaus ist eine präzise Patientenselektion auch in Bezug auf ökonomische Aspekte von hoher Relevanz (Simons et al., 2013).

In der vorliegenden Studie konnten mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der Calcium-Score der Koronarien (HR 1,55; $p=0,042$) sowie eine vorbestehend eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min (HR 1,59; $p=0,042$) als wichtigste Prädiktoren der Langzeitmortalität identifiziert werden. Die Studie ist damit nach unserem Wissen die erste, die die Koronarkalzifizierung als unabhängigen Prädiktor der Langzeitmortalität bei TAVI-Patienten beschreibt. Über eine eingeschränkte Nierenfunktion als Prädiktor des Langzeitüberlebens wurde bereits in zahlreichen vorhergehenden Studien berichtet. Sie stellt dabei einen unabhängigen Prädiktor sowohl für die 30- Tage und 1-Jahres Mortalität (Sinning et al., 2010, Tamburino et al., 2011) als auch für die Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention dar (Rodes-Cabau et al., 2012, Duncan et al., 2015, Ludman et al., 2015, Zahn et al., 2017). Dies ist nicht verwunderlich, da eine chronische Niereninsuffizienz als Prädiktor für kardiovaskuläre und allgemeine Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere jedoch bei älteren Patienten, bekannt ist (Tonelli et al., 2006, Roderick et al., 2009). Ein engmaschiges *Follow-Up* mit Kontrolle der Nierenfunktion sowie die frühzeitige Diagnose von Komplikationen kann hier einen Ansatzpunkt darstellen, um die Sterblichkeitsraten nach TAVI-Intervention zu reduzieren.

Ein weiterer wichtiger Prädiktor, der im Rahmen der Auswertung nationaler TAVI-Datenregister identifiziert werden konnte, war ein zum Interventionszeitpunkt bestehendes Vorhofflimmern (Rodes-Cabau et al., 2012, Duncan et al., 2015, Ludman et al., 2015, Zahn et al., 2017). Noch nicht abschließend erforscht ist in diesem Zusammenhang die Frage nach der genauen Todesursache, ob beispielsweise eine erhöhte Schlaganfallrate oder das Auftreten von Blutungskomplikationen im Rahmen einer oralen Antikoagulation (OAK) für den Tod der Patienten verantwortlich ist. In unserer Studie ergaben sich Hinweise, dass insbesondere Letzteres von Bedeutung ist. So bestand in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation zwischen einer OAK und der Langzeitmortalität (HR 1,64; $p=0,02$). In der multivariaten Analyse wurde das Signifikanzniveau hingegen knapp verfehlt (HR 1,49; $p=0,069$).

Eine COPD, in der Literatur ebenfalls als wichtiger Prädiktor auch in Zusammenhang mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz beschrieben, zeigte in unserer Kohorte keine Korrelation mit der Langzeit-Mortalität (Grossi et al., 2008, Rodes-Cabau et al., 2012, Duncan et al., 2015, Ludman et al., 2015). Die Ergebnisse der zitierten Studien legen jedoch nahe, dass eine umfassende pulmonologische Abklärung vor TAVI-Intervention sinnvoll ist, um möglichen Risiken effektiv vorbeugen zu können.

Weitere Komorbiditäten, die in den nationalen TAVI-Datenregistern eine signifikante Korrelation mit der Sterblichkeitsrate zeigten, waren Gebrechlichkeit, eine reduzierte linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion), eine koronare Herzerkrankung (siehe Abschnitt 4.1.5), ein Diabetes mellitus, ein vorhergegangener Myokardinfarkt sowie Baseline-Charakteristika wie Alter und weibliches Geschlecht (Rodes-Cabau et al., 2012, Toggweiler et al., 2013, Duncan et al., 2015, Ludman et al., 2015, Zahn et al., 2017). In unserer Studie erwies sich keiner dieser Parameter als signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

Es lässt sich festhalten, dass die Langzeitmortalität primär durch vorbestehende Komorbiditäten und weniger durch prozedurale Komplikationen bestimmt zu sein scheint. Zwar wurden im Rahmen der multivariaten Analyse die Komplikationen einer lebensbedrohlichen Blutung sowie eines Myokardinfarkts als unabhängige Prädiktoren der Langzeitmortalität identifiziert, jedoch verstarben 9 der 13 Patienten mit Komplikationen innerhalb der ersten 5 Tage nach TAVI-Intervention. Hierdurch liegt eine unzureichende Zahl an Ereignissen im Langzeit-Beobachtungszeitraum vor, wodurch die Ergebnisse als nicht verlässlich zu werten sind (Peduzzi et al., 1995).

Die Versuche, die relevanten Komorbiditäten mit Hilfe der etablierten Risiko-Scores zu erfassen, zeigte bisher nur wenig vielversprechende Ergebnisse. Bei der Auswertung der großen TAVI-Datenregister war die Studie von Duncan et al. die einzige, bei der der LES ($\geq 18,5\%$) einen unabhängigen Prädiktor für die Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention darstellte (Duncan et al., 2015). In der Mehrzahl der Studien, wie auch in der unseren, wurden die relevanten Komorbiditäten zwar durch die Scores erfasst, hohe Score Werte allein zeigten jedoch keinen direkten Einfluss auf die Mortalität (Rodes-Cabau et al., 2012, Toggweiler et al., 2013, Mack et al., 2015).

Eine der wenigen Ausnahmen stellte die ADVANCE Studie dar, die den Zusammenhang zwischen STS-Score und dem Langzeit-*Outcome* nach TAVI untersuchte. Hierzu wurden 995 Patienten anhand des STS-Scores gruppiert. In der Gruppe mit niedrigem STS-Score ($< 7\%$) zeigte sich eine deutlich geringere Gesamtsterblichkeit als in der Gruppe mit höheren Score Werten (28,6% vs. 45,9%; $p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich hinsichtlich des Auftretens schwerer Komplikationen (Barbanti et al., 2016).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der PARTNER1 Studie, in der sich kein Zusammenhang zwischen STS-Score und dem Langzeitüberleben zeigte (Kapadia et al., 2015).

Zukünftig gilt es, auf Grundlage der derzeitigen Erkenntnisse ein standardisiertes Verfahren zur Abschätzung der Langzeit-Risiken zu entwickeln. Ein möglicher Ansatz kann hierbei auch der Calcium-Score darstellen, welcher in unserer Studie sowohl dem STS-Score als auch dem LES bei der Vorhersage der Langzeitmortalität überlegen war.

4.1.5 Vaskuläre Kalzifizierung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine der häufigsten Nebenerkrankungen bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose mit einer Prävalenz von bis zu 78,2 Prozent. (Rapp et al., 2001, Sankaramangalam et al., 2017). Auch in der vorliegenden Studie war die KHK mit 70,6% eine der am häufigsten beobachteten Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv. Die von uns ermittelten Zahlen liegen damit in etwa im Bereich der PARTNER A (74,9%) und PARTNER B (76,6%) Studien (Leon et al., 2010, Smith et al., 2011), während in der deutschen Allgemeinbevölkerung derzeit bei 19,1% der Frauen und 28,3% der Männer über 65 Jahren die Diagnose einer KHK besteht (gemäß RKI, 2015). Es ist anzunehmen, dass das überdurchschnittlich häufige Auftreten einer KHK bei TAVI-Patienten auf die gemeinsamen Risikofaktoren sowie pathogenetischen Mechanismen beider Erkrankungen zurückzuführen ist (Stewart et al., 1997, Carabello and Paulus, 2009).

Nicht hinreichend geklärt ist bisher die Frage, inwieweit eine KHK das *Outcome* nach TAVI-Intervention beeinflusst. In den bisher zu dieser Fragestellung veröffentlichten Studien zeigten sich sehr widersprüchliche Ergebnisse. So berichteten Dewey et al. von einer signifikant erhöhten Langzeit-Mortalität nach TAVI-Intervention bei Patienten mit nebenbefundlich bestehender KHK (35,7% vs. 18,4%; $p=0,01$ (Dewey et al., 2010)). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Sankaramangalam et al., bei der die Daten von über 8000 Patienten untersucht und ebenfalls eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit einer KHK nachgewiesen werden konnte (Sankaramangalam et al., 2017). Andere Studien wie die von Masson et al. sowie zwei weitere zu dieser Fragestellung veröffentlichte Metaanalysen konnten kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach TAVI-Intervention nachweisen (Masson et al., 2010, D'Ascenzo et al., 2013, Taha et al., 2015). Auch bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich die Prävalenz einer KHK nicht mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert. Dagegen war, wie bereits beschrieben, eine hohe Kalklast im Bereich der Herzkranzgefäße der wichtigste Prädiktor für die Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention.

Dies legt die Vermutung nahe, dass nicht die Prävalenz der KHK selbst, sondern die Komplexizität der Erkrankung den entscheidenden Einflussfaktor für die Langzeitmortalität darstellt. Ähnliche Schlussfolgerungen zogen Stefanini et al., die die Komplexizität der koronaren Herzerkrankung mittels Syntax-Score erfassten. Bei Patienten mit hohen Werten (Syntax-Score ≥ 22) konnte dabei eine signifikant höhere 1-Jahres Mortalität beobachtet werden. Darüber hinaus hatten Patienten mit einem hohen Syntax-Score ein deutlich erhöhtes Risiko, schwere Komplikationen wie einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden (Stefanini et al., 2014). Weitere Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen (Khawaja et al., 2015, Witberg et al., 2015).

Ein großer Vorteil des Calcium-Score besteht darin, dass im Gegensatz zum Syntax-Score keine invasive Koronarangiographie erforderlich ist. Derzeit wird der Calcium-Score als diagnostisches Tool bei der Primärdiagnostik der kalzifizierenden Atherosklerose bei Patienten mit geringer prä-Test Wahrscheinlichkeit angewendet. Da jedoch sämtliche Prothesen-Hersteller ohnehin ein MSCT zur exakten Vermessung der Aortenklappe und Planung empfehlen, bietet sich hier die Möglichkeit, ohne zusätzliche Kosten und technischen Mehraufwand ein Calcium-Scoring durchzuführen. Unsere Daten geben einen ersten Hinweis darauf, dass sich der Calcium-Score dazu eignet, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren. Ob und in wieweit sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten lassen, beispielsweise eine intensivierte post-interventionelle Nachsorge oder mögliche Revaskularisationsstrategien, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

4.1.6 Subgruppenvergleich vaskuläre Kalzifizierung.

Zur Untersuchung des Einflusses der vaskulären Kalzifizierung auf das *Outcome* nach TAVI-Intervention wurden alle eingeschlossenen Patienten (n=214) anhand des koronaren Calcium-Score (Median, ≥ 909 AU) in zwei Gruppen unterteilt. In der Gruppe mit hohem CS lag das durchschnittliche Alter rund 1,6 Jahre unter dem der Vergleichskohorte. Darüber hinaus fanden sich deutlich mehr männliche Patienten in der Gruppe mit hohem CS (57% vs. 28,4%; $p=0,039$). Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass das männliche Geschlecht einen der Hauptrisikofaktoren für die KHK darstellt (gemäß Leitlinien der *International Atherosclerosis Society*; *athero.org*, 2019). Auch bei Stefanini et al. überwog der Anteil männlicher Patienten mit hohem Syntax-Score deutlich (Stefanini et al., 2014).

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Gruppe mit hohem CS eine deutliche höhere Frequenz an schweren Komorbiditäten wie PAVK, CAVK, Diabetes mellitus sowie einer zum Interventionszeitpunkt bestehenden Dialysepflichtigkeit. Diese Beobachtungen beschrieben bereits Bach et al., die die Auswirkung einer KHK bei Patienten mit operativem

Aortenklappenersatz untersucht haben (Beach et al., 2013). Insgesamt ist ein solches Ergebnis erwartbar, da Diabetes mellitus ebenso wie das männliche Geschlecht zu den Hauptrisikofaktoren einer KHK zählen. Die PAVK sowie CAVK gehören wie die KHK selbst zum Formkreis der atherosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen, wodurch ein gemeinsames Auftreten häufig zu beobachten ist.

Durch die größere Anzahl an Nebenerkrankungen ergaben sich in der Gruppe mit hohem CS signifikant höhere LES Werte (22,6% vs. 17,9%; $p=0,026$). Der durchschnittliche STS-Score war in der Gruppe mit ausgeprägter Koronarkalzifizierung ebenfalls höher, erreichte jedoch kein Signifikanzniveau (8,0 vs. 6,8; $p=0,89$).

Stefani et al. berichten ebenfalls von einem allgemein erhöhten Operationsrisiko in der Gruppe mit komplexer KHK (Syntax ≥ 22). Die höheren STS- und LES- Werte waren jedoch im Gegensatz zum Syntax-Score selbst nicht unabhängig mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert (Stefanini et al., 2014). Dies deutet darauf hin, dass der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung und seine prognostische Bedeutung für die Langzeitmortalität durch die etablierten Risiko-Scores nicht ausreichend erfasst wird.

Neben der Vielzahl an Komorbiditäten fand sich bei vielen Patienten mit hohem koronaren CS eine vorhergegangene perkutane koronare Intervention (PCI) oder Bypass-Operation im Bereich der Herzkranzgefäße. Dies entspricht dem derzeitigen Kenntnisstand, nach dem ab einem koronaren Calcium-Score ≥ 400 AU eine deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht (Neves et al., 2017).

Ein Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern wie Aortenöffnungsfläche oder LV-Funktion und hohen CS Werten zeigte sich in der vorliegenden Studie nicht. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es durch die koronare Kalzifizierung nicht zu einer Verstärkung der valvulären Symptome kommt und die Patienten dadurch bereits in früheren Stadien einen Klappenersatz benötigen.

Hinsichtlich der Komplikationsraten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Dies deutet darauf hin, dass die koronare Kalzifizierung kein Prädiktor für das Auftreten periprozeduraler Komplikationen darstellt. Auch bei der Vorhersage der Komplikationen scheint der Calcium-Score den klassischen Risiko-Scores wie STS und LES unterlegen zu sein (Wang et al., 2017).

4.1.7 Valvuläre Kalzifizierung

Die Auswirkungen der quantitativen Kalklast im Bereich der Aortenklappe wurden bisher primär im Hinblick auf das Auftreten periprozeduraler Komplikationen untersucht. Die zu dieser Fragestellung veröffentlichten Studien legen nahe, dass ein signifikanter Zusammenhang

zwischen dem Ausmaß der valvulären Kalzifizierung und dem Auftreten potentiell lebensbedrohlicher prozeduraler Komplikationen wie paravalvulärer Regurgitation, Verlegung der Koronarostien sowie Rupturen des Anulus aortae besteht (Hayashida et al., 2013, Khalique et al., 2014). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die valvuläre Kalklast mit dem Auftreten schwerer post-prozeduraler Komplikationen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie der 30-Tages Mortalität korreliert (Leber et al., 2013). Unter der Verwendung neuerer Klappengenerationen wie Evolut R™ (Medtronic, Dublin, IRE) und Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, USA), konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr nachgewiesen werden (Akodad et al., 2018).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, trotz der Verwendung älterer Klappengenerationen, kein Zusammenhang zwischen der valvulären Kalzifizierung und dem Auftreten von post-prozeduralen Komplikationen. Aufgrund der extrem geringen Komplikationsraten besteht hier jedoch eine deutlich eingeschränkte Aussagekraft.

Weitestgehend unerforscht bleibt, welchen Einfluss die valvuläre Kalklast auf die Langzeit-Mortalität nach TAVI-Intervention hat. Leber et al. konnten zeigen, dass ein Calcium-Score der Aortenklappe $> 750\text{AU}$ einen unabhängigen Prädiktor für die 1-Jahres Mortalität darstellt (HR 24,37; $p=0,01$). Auch hier ist jedoch auf die äußerst geringe Anzahl an verstorbenen Patienten ($n=8/64$) im Beobachtungszeitraum hinzuweisen (Leber et al., 2013).

Die vorliegende Studie ist nach unserem Wissen die erste, die den Einfluss der Kalklast im Bereich der Aortenklappe auf die Langzeitmortalität nach TAVI-Intervention in einer größeren Studienpopulation untersucht hat. Dabei zeigte sich keine erhöhte 3-Jahres Mortalität in der Kohorte mit Calcium-Score Werten oberhalb des Medians von $\geq 3169\text{AU}$ gegenüber der Kohorte mit geringer valvulärer Kalzifizierung ($p=0,681$).

Zusammenfassend bleibt anzunehmen, dass eine hochgradige Kalzifizierung im Bereich der Aortenklappe die periprozeduralen Risiken erhöht, jedoch nach erfolgreicher Klappenimplantation kein langfristig erhöhtes Mortalitätsrisiko verbleibt.

Ob und inwieweit sich die Zahl der Komplikationen durch die Verwendung neuer Prothesen und der zunehmenden Erfahrung weiter reduzieren lässt, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

4.2 Prospektiver Teil

Nachdem lange davon ausgegangen wurde, dass die spontane Ausfällung von Calcium und Phosphat die Hauptursache bei der Entstehung kardiovaskulärer Kalzifizierung darstellt, wird heute primär von einer Dysbalance inhibierend und induzierend wirksamer Mediatoren ausgegangen. Die Identifikation der jeweiligen Mediatoren, die neben der Prävalenz auch mit dem Progress und der Prognose einer Erkrankung assoziiert sind, bildet einen der wichtigsten Grundpfeiler für die klinische Risikostratifizierung kalzifizierender Erkrankungen.

Im prospektiven Teil dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit eine Assoziation zwischen zwei der wichtigsten Kalzifizierungsinhibitoren (Fetuin-A und MGP) und der allgemeinen Kalzifizierungsneigung (T50-Zeit) mit dem Ausmaß kardiovaskulärer und valvulärer Kalzifizierung besteht. Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit diese das *Outcome* nach TAVI-Intervention beeinflussen.

4.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das mittlere Patientenalter im prospektiven Teil dieser Arbeit betrug $82 \pm 5,6$ Jahre und entspricht damit in etwa den Ergebnissen der retrospektiven Analyse. Insgesamt liegt das Durchschnittsalter mehr als 10 Jahre über dem Mittel anderer Studien, die den Einfluss von Kalzifizierungsinhibitoren im Kollektiv von Patienten mit hochgradiger Aortenstenose untersucht haben (Ueland et al., 2010, Kubota et al., 2018). Dies ist dadurch zu erklären, dass als Einschlusskriterium nicht die Prävalenz der Erkrankung, sondern die Indikation zum interventionellen Klappenersatz gewählt wurde. Das insgesamt hohe Patientenalter ist mit den aktuellen ESC/AHA Empfehlungen zum transfemorale Aortenklappenersatz vereinbar (Baumgartner et al., 2017).

Die Frequenz bestehender Komorbiditäten sowie die Geschlechterverteilung deckt sich in etwa mit den Ergebnissen der retrospektiven Analyse. Durch die Vielzahl der bestehenden Komorbiditäten in der Patientenpopulation sind die hohen, präinterventionell berechneten Risiko-Scores zu erklären. Insgesamt lag der mittlere STS-Score etwas unter den Werten in der retrospektiven Population (6,5% vs. 7,5%), der mittlere LES hingegen war deutlich höher (29,0 % vs. 20,4%). Da nach derzeitiger Studienlage die Performance des STS-Score bei der Risikostratifizierung vor TAVI-Intervention als höherwertig anzusehen ist, ist insgesamt von einem etwas geringeren Risikoprofil in der prospektiven Population auszugehen (Brown et al., 2008, Osswald et al., 2009, Ben-Dor et al., 2011, Silaschi et al., 2015).

4.2.2 Outcome

Gegenüber dem retrospektiven Teil dieser Arbeit zeigte sich in der prospektiven Population eine etwas geringere Sterblichkeitsrate innerhalb des ersten Jahres nach TAVI-Intervention (17,9% vs. 24,3%). Es ist anzunehmen, dass dieser Rückgang zum einen auf die zunehmende Erfahrung der Operateure und zum anderen auf das etwas geringere Risikoprofil im Kollektiv (STS-Score: 6,5% vs. 7,5%) zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Studie lag die Sterblichkeitsrate etwas unter den Werten des STS/ACC-TAVI-Datenregisters, in dem bei Patienten mit vergleichbarem STS-Score (7,1%) eine Sterblichkeitsrate von 23,7% erfasst wurde (Holmes et al., 2015). Insgesamt konnte in den vergangenen Jahren bei Patienten mit niedrigerem präoperativen Risiko eine deutliche Reduktion der Sterblichkeitsraten nach TAVI-Intervention beobachtet werden (PARTNER2 12,3%, SURTAVI 8,1% (Leon et al., 2016, Reardon et al., 2017)). In einer kürzlich von Mattke et. al veröffentlichten Metaanalyse wird über eine 63-prozentige Reduktion der 1-Jahres Mortalität im Zeitraum von 2007 bis 2014 berichtet (Mattke et al., 2019). Dies zeigt, dass das Überleben innerhalb kürzester Zeit nach Einführung des Verfahrens drastisch verbessert werden konnte und unterstreicht den großen Nutzen des Verfahrens.

4.2.3 Risikostratifizierung/Prädiktoren 1-Jahres Mortalität

Bei der Vorhersage des Interventionsrisikos erwies sich erneut der STS-Score als relativ präzise. Zwar lag die tatsächlich beobachtete Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach Intervention erneut unter der errechneten (beobachtet: 5,9% vs. errechnet: 6,6%), in der Gruppe mit hohen Score Werten ($STS \geq 8\%$) konnte jedoch die zu erwartende signifikant erhöhte Mortalität beobachtet werden ($p=0,003$).

Bei der Untersuchung der Prädiktoren der 1-Jahres Mortalität waren von den erfassten Komorbiditäten lediglich das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (HR 3,73; $p=0,038$) sowie eine zum Interventionszeitpunkt bestehende Dialysepflichtigkeit (HR 5,73; $p=0,002$) signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert. Dies erscheint plausibel, da sowohl die pHT als auch eine eingeschränkte Nierenfunktion im Zusammenhang mit erhöhten Mortalitätsraten nach TAVI-Intervention in der Literatur vorbeschrieben sind (Sinning et al., 2010, Tamburino et al., 2011, Lucon et al., 2014). Im Gegensatz zu oben genannten Studien erwies sich in dieser Arbeit jedoch keine der beiden Erkrankungen als unabhängiger Prädiktor der Mortalität.

Wie auch im retrospektiven Teil konnte eine signifikant erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit einem hohen koronaren Calcium-Score ($\geq$ Median: 886AU; $p=0,023$) beobachtet werden.

Darüber hinaus erwies sich der koronare Calcium-Score erneut als Prädiktor der 1-Jahres Mortalität (HR 3,41; $p=0,032$), auch wenn im prospektiven Teil kein unabhängiger Einfluss nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt stützen die Ergebnisse die Überlegungen aus dem retrospektiven Teil dieser Arbeit, dass sich der koronare Calcium-Score möglicherweise dazu eignet, Hochrisiko-Patienten im Vorfeld der TAVI-Intervention zu identifizieren. Interessanterweise konnte auch im prospektiven Teil kein Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung und einer erhöhten Sterblichkeitsrate nachgewiesen werden. Dies deutet erneut darauf hin, dass nicht die Prävalenz, sondern die Komplexität der Erkrankung den entscheidenden Einflussfaktor darstellt.

4.3 Diskussion dp-ucMGP

Das Matrix-Gla-Protein ist bekannt als wichtiger, lokal wirksamer Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung. Die Aktivierung des Proteins erfolgt post-translational durch eine Vitamin K-abhängige Phosphorylierung, woraufhin eine Akkumulation innerhalb der kalzifizierten Gefäßwand stattfindet. Desphosphoryliertes, uncarboxyliertes MGP (dp-ucMGP) gilt als die vollständig inaktive Form und ist kaum in der Lage an Calcium zu binden, was wiederum zu einer erhöhten Freisetzung in den Blutkreislauf führt.

Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann eine Akkumulation von inaktivem MGP (dp-ucMGP) sowie ein im Vergleich zu gesunden Personen schlechter Vitamin K-Status beobachtet werden (Schurgers et al., 2010, Westenfeld et al., 2012, Cranenburg et al., 2012).

Vieles deutet darauf hin, dass erhöhte dp-ucMGP Konzentrationen neben einer geminderten oder gestörten Vitamin K Aufnahme auch das Ausmaß der valvulären und vaskulären Kalzifizierung reflektieren (Schurgers et al., 2008, Ueland et al., 2010).

Die vorliegende Studie ist die erste, die die dp-ucMGP Konzentration im Plasma von interventionsbedürftigen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose untersucht. Dabei zeigte sich eine mittlere dp-ucMGP Plasmakonzentration von $968 \text{ pmol/L} \pm 875$. Unsere Messwerte liegen damit deutlich über den Plasmakonzentrationen, wie sie bei gesunden Patienten im Alter von 25 Jahren bis 80 Jahren beschrieben werden ($447 \text{ pmol/L} \pm 188$ (Cranenburg et al., 2010)).

4.3.1 MGP und kardiovaskuläre Kalzifikation

Der mögliche Zusammenhang zwischen dp-ucMGP Plasmakonzentrationen und kardiovaskulärer Kalzifizierung wurde bisher in verschiedenen Risikopopulationen,

beispielsweise bei CKD-, Diabetes- oder Atherosklerose-Patienten, aber auch in der Allgemeinbevölkerung untersucht.

Dabei konnte unter anderem eine unabhängige Assoziation zwischen hohen dp-ucMGP Konzentrationen und einer erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit in der Allgemeinbevölkerung (Mayer et al., 2016b), aortaler Kalzifikation bei CKD Patienten (Schurgers et al., 2010), oder dem Auftreten von Koronarkalzifizierung bei jungen Frauen nachgewiesen werden (Dalmeijer et al., 2013).

In dieser Arbeit konnten gezeigt werden, dass Patienten mit hochgradiger Aortenstenose, die darüber hinaus unter einer ausgeprägten Koronarkalzifizierung (hoher koronarer CS) leiden, signifikant höhere dp-ucMGP Konzentrationen aufwiesen als Patienten mit geringgradiger Kalzifizierung ($p=0,036$).

Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass erhöhte dp-ucMGP Konzentrationen auch unabhängig von der Nierenfunktion bei Patienten mit kalzifizierenden Gefäßerkrankungen zu finden sind. Zwar sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht abschließend verstanden, eine kürzlich veröffentlichte Zusammenschau der bisherigen Forschungsergebnisse legt jedoch die Vermutung nahe, dass es im Rahmen ektooper Kalzifizierungsprozesse zu einer Stimulation der dp-ucMGP Synthese kommt (Roumeliotis et al., 2019). Weitere Forschungsarbeiten werden zeigen müssen, ob sich dp-ucMGP dadurch als nicht invasiver Marker für kalzifizierende Gefäßerkrankungen eignet.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwieweit eine Assoziation zwischen valvulärer Kalzifizierung und der dp-ucMGP Konzentration besteht. In einer Studie von Ueland et al. konnte eine deutlich erhöhte dp-ucMGP Plasmakonzentrationen bei Patienten mit symptomatischer Aortenstenose im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kontrollgruppe nachweisen werden (Ueland et al., 2010).

Zwar lagen auch die von uns gemessenen Werte deutlich über den in der Literatur beschriebenen Werten in gesunden Populationen (Cranenburg et al., 2010), einen Hinweis darauf, dass darüber hinaus eine direkte Korrelation zwischen der dp-ucMGP Konzentration und dem Ausmaß der Kalzifikation an der Aortenklappe besteht, liefern die vorliegenden Daten jedoch nicht. Auch eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand der Indices einer linksventrikulären Dysfunktion wie von Ueland et al. Beschrieben, konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden (Ueland et al., 2010). Insgesamt ist somit anzunehmen, dass sich bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose möglicherweise abnorme, erhöhte dp-ucMGP Konzentrationen finden lassen. Ob dp-ucMGP jedoch direkt mit der Schwere der Kalzifikation in Zusammenhang steht, bleibt vorerst unbeantwortet.

4.3.2 MGP und Outcome

Einige bisher veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass dp-ucMGP nicht nur als Biomarker für vaskuläre Kalzifizierung fungiert, sondern dass möglicherweise auch ein Zusammenhang zwischen der dp-ucMGP Plasmakonzentration und der Mortalität in verschiedenen Populationen besteht. In einer Querschnittsstudie von Liu et al. mit 2318 Probanden und einem Beobachtungszeitraum von über 14 Jahren erwies sich dp-ucMGP als unabhängiger Prädiktor von gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität (Liu et al., 2015).

Auch in verschiedenen Risikokollektiven wurde der Einfluss von dp-ucMGP auf die Sterblichkeitsraten untersucht. Dabei konnte unter anderem ein Zusammenhang zwischen erhöhten dp-ucMGP Plasmakonzentrationen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei Atherosklerose Patienten nachgewiesen werden (Mayer et al., 2014, Mayer et al., 2016a). Ebenso konnte bei CKD Patienten der Stadien II-IV eine erhöhte Gesamtmortalität im Zusammenhang mit hohen dp-ucMGP Konzentrationen beobachtet werden (Schurgers et al., 2010). Interessanterweise konnte eine derartige Assoziation bei Hämodialyse Patienten bisher nicht nachgewiesen werden (Schlieper et al., 2011).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine erhöhte dp-uc Konzentration signifikant mit einer erhöhten Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres nach TAVI-Intervention assoziiert. Auch Ueland et al. berichten von einer starken, unabhängigen Assoziation zwischen zirkulierendem dp-ucMGP und der Gesamtmortalität bei Patienten mit schwerer, symptomatischer Aortenstenose (Ueland et al., 2010). Dies legt die Vermutung nahe, dass dp-ucMGP nicht nur als Marker für vaskuläre Kalzifizierung fungiert, sondern auch als präoperativer Marker bei der Risikostratifizierung vor interventioneller Behandlung der Aortenklappe von Nutzen sein könnte. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse gilt es in zukünftigen Studien zu untersuchen, welche spezifische Ursachen-Wirkungsbeziehung die erhöhten Mortalitätsraten bedingt.

Darüber hinaus bietet die Supplementation von Vitamin K einen möglichen Ansatzpunkt, um den Progress von vaskulärer Kalzifizierung positiv zu beeinflussen. Erste Ergebnisse zeigen, dass durch Supplementation von Vitamin K eine deutliche Reduktion der dp-ucMGP Plasmakonzentration bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz erreicht werden kann (Westenfeld et al., 2012).

Zudem gibt es Hinweise, dass sich der Progress von koronarer- sowie Aortenklappenkalzifizierung auch bei erhaltener Nierenfunktion durch Gabe von Vitamin K verlangsamen lässt (Shea et al., 2009, Brandenburg et al., 2017).

Zukünftig werden größere, randomisierte klinische Studien benötigt, um diese Effekte eindeutig zu bestätigen.

4.4 Diskussion Fetuin-A

Das von der Leber produzierte Protein Fetuin-A ist einer der wichtigsten systemisch wirksamen Inhibitoren ektopter Kalzifizierung. Neben seiner Eigenschaft, Calcium und Phosphat zu binden, zu solubilisieren und dadurch eine unkontrollierte Calcium-Einlagerung im Bindegewebe zu unterbinden, ist Fetuin-A insbesondere für seine antiinflammatorische Wirksamkeit bekannt (Schafer et al., 2003, Herrmann et al., 2012).

Der Zusammenhang zwischen zirkulierenden Fetuin-A Konzentrationen und kalzifizierenden kardiovaskulären Erkrankungen ist, ähnlich wie bei dp-ucMGP, bisher insbesondere im Kollektiv hochgradig niereninsuffizienter Patienten untersucht worden. Dabei konnten direkte Zusammenhänge zwischen erniedrigten Fetuin-A Konzentrationen und dem Auftreten von kardiovaskulärer Kalzifizierung nachgewiesen werden (Moe and Chen, 2004, Moe et al., 2005, Westenfeld et al., 2007). Zudem zeigten sich niedrige Fetuin-A Konzentrationen bei Dialysepatienten mit einer erhöhten kardiovaskulären- und Gesamtmortalität assoziiert (Ketteler et al., 2003, Wang et al., 2005).

Diese Arbeit ist nach bestem Wissen die erste, die die Fetuin-A Konzentration bei TAVI-Patienten unabhängig von einer eingeschränkten Nierenfunktion untersucht.

Die mittlere im Rahmen dieser Arbeit gemessene Fetuin-A Konzentration betrug $0,43 \text{ g/l} \pm 0,09$, was in etwa dem in der Literatur beschriebenen Normwert bei nierengesunden Probanden von $0,4 - 1,0 \text{ g/l}$ entspricht. Unsere Werte liegen damit deutlich unter den zuvor bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose beschriebenen Werten von $0,53 - 0,98 \text{ g/l}$ (Ix et al., 2007, Koos et al., 2009, Kubota et al., 2018). Es ist anzunehmen, dass dies insbesondere auf das erheblich höhere Patientenalter in unserer Population zurückzuführen ist, welches bekanntermaßen invers mit erniedrigten Fetuin-A Konzentrationen korreliert. Signifikante geschlechts- oder gewichtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Fetuin-A Konzentration zeigten sich in unserer Population nicht.

Erwartungsgemäß konnte auch in dieser Arbeit eine inverse Korrelation zwischen Fetuin-A und CRP beobachtet werden, was auf die nachgewiesene Wirksamkeit von Fetuin-A als negatives Akute-Phase-Protein zurückzuführen ist (Lebreton et al., 1979). Klinisch relevant ist dies insbesondere bei Erkrankungen, die sich durch chronische Mikroinflammation auszeichnen, wodurch die inhibitorische Wirksamkeit des Proteins abnimmt und gleichzeitig das Mortalitätsrisiko steigt (Ketteler et al., 2003).

Die ebenfalls von uns beobachtete inverse Korrelation zwischen Fetuin-A und HbA1c scheint hingegen weniger plausibel, da vieles darauf hindeutet, dass Fetuin-A die Insulinresistenz steigert und somit als Risikomarker für Typ-2 Diabetes fungiert (Ix et al., 2008).

4.4.1 Fetuin-A und kardiovaskuläre Kalzifikation

Weitgehend unklar ist, welche Rolle Fetuin-A bei der Entstehung kardiovaskulärer Kalzifizierung einnimmt. In einer Metaanalyse von Di Minno et al. zeigten sich signifikant erniedrigte Fetuin-A Konzentration bei Patienten mit Aortenstenose gegenüber gesunden Kontrollgruppen (Di Minno et al., 2017).

Im Rahmen dieser Arbeit ergaben sich keine Hinweise darauf, dass eine Assoziation zwischen valvulärer Kalzifizierung und der Fetuin-A Plasmakonzentration besteht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Adamczyk et al., die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen valvulärem Calcium-Score und der Fetuin-A Konzentration bei Patienten mit degenerativer Aortenstenose nachweisen konnten (Adamczyk et al., 2012).

Unklar bleibt auch, inwieweit der Progress der kalzifizierenden Aortenstenose durch die Fetuin-A Konzentration beeinflusst wird. Koos et al. berichten über eine Assoziation niedriger Fetuin-A Konzentration mit einem raschen Progress der Erkrankung, unabhängig von der Nierenfunktion und inflammatorischen Prozessen (Koos et al., 2009). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den kürzlich veröffentlichten Daten der COFRASA/GENERAC Studie, in der der Einfluss von Fetuin-A auf den Progress der Aortenstenose über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht wurde. In einer umfassenden, prospektiven Kohorte konnte dabei kein Einfluss von Fetuin-A auf den Progress der Erkrankung nachgewiesen werden (Kubota et al., 2018).

Auch der Stellenwert von Fetuin-A bei der Entstehung koronarer Kalzifizierung bleibt unklar. Die von Moe et al. bei CKD Patienten beschriebene negative Korrelation der Fetuin-A Konzentration mit dem koronaren Calcium-Score (Moe et al., 2005) konnte in unserer Kohorte nicht beobachtet werden. Somit ergeben sich derzeit kaum Hinweise, dass bei nierengesunden Patienten ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der kardiovaskulären Kalzifizierung und der Fetuin-A Konzentration besteht. Vielmehr ist davon auszugehen, dass Fetuin-A insbesondere bei abnormen Calcium- und Phosphatkonzentrationen, wie wir sie bei urämisch bedingter valvulärer Kalzifikation finden, eine entscheidende Rolle spielt.

Ob und ab welchem Grenzwert dabei mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Aortenstenose zu rechnen ist, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

4.4.2 Fetuin-A und Mortalität

Derzeit ist davon auszugehen, dass inflammatorische und kalzifizierende Erkrankungen durch einen Mangel an Fetuin-A begünstigt werden. Viele dieser Erkrankungen sind dann im Allgemeinen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Ob sich Fetuin-A dadurch als Biomarker zur Risikostratifizierung in spezifischen Risikopopulationen oder auch der Gesamtbevölkerung eignet, ist nach wie vor umstritten. Die naheliegende Annahme, dass insbesondere bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen von einem derartigen Zusammenhang auszugehen ist, untersuchten Zhou et. al in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse. Dabei zeigte sich in den 13 analysierten Studien mit insgesamt 5,169 CKD Patienten nur bei bereits dialysepflichtigen Patienten ein unabhängiger Zusammenhang zwischen niedrigen Fetuin-A Konzentrationen und erhöhtem Mortalitätsrisiko (Zhou et al., 2019).

Im Kollektiv von Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte ebenfalls mehrfach ein signifikanter Zusammenhang zwischen erniedrigtem Fetuin-A und einer erhöhten Sterblichkeit beobachtet werden (Lim et al., 2013, Chen et al., 2017), wenngleich auch vereinzelt von widersprüchlichen Ergebnissen berichtet wurde (Parker et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit ist nach unserem Wissen die erste, die die prädiktive Bedeutung von Fetuin-A in Bezug auf die Mortalität im Kollektiv von TAVI-Patienten untersucht. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeitsraten in Abhängigkeit von der Fetuin-A Konzentration. Hierzu passen die Ergebnisse von Kubota et. al. die keinen Zusammenhang zwischen der Fetuin-A Konzentration und dem Auftreten von potenziell tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose beobachten konnten (Kubota et al., 2018). Insgesamt legen die wenigen derzeit verfügbaren Daten nahe, dass bei erhaltener Nierenfunktion kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Fetuin-A Konzentration und der Sterblichkeit nach TAVI-Intervention besteht.

4.5 Diskussion T50-Zeit

Die sogenannte T50-Zeit ist ein neuartiges, funktionales Assay, das die spontane Kalzifizierungsneigung von Humanserum misst. Kurze T50-Zeiten können im Allgemeinen als eine erhöhte Kalzifizierungsneigung interpretiert werden. Dabei wird der Zeitpunkt der halbmaximalen Transformation von amorphen Calciprotein Partikeln (CPPs) zu kristallinen CPPs gemessen (Pasch et al., 2012). Da Fetuin-A als wichtiger Stabilisator dieser CPPs fungiert, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen kurzer T50-Zeit und erniedrigter Fetuin-A Konzentration, welcher auch im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte.

Die klinische Evaluation der T50-Zeiten erfolgte bisher insbesondere in urämischen Seren von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, welche aufgrund der eingeschränkten Exkretion durch eine Calcium- und Phosphat-Übersättigung gekennzeichnet sind.

Die vorliegende Studie ist nach unserem Wissen die erste, die die T50-Zeiten in Seren von größtenteils nierengesunden Patienten untersucht. Hierbei fällt auf, dass die mittleren gemessenen T50-Zeiten mit 239 ± 62 Minuten teils kürzer ausfallen als bei niereninsuffizienten Patienten (CKD Grad 3/4: 329 ± 95 Minuten (Smith et al., 2014a)). Auch bei Dialysepatienten oder bei Patienten nach Nierentransplantation wurden bereits längere mittlere T50-Zeiten beschrieben (Keyzer et al., 2016, Pasch et al., 2017). Dies überrascht insbesondere vor dem Hintergrund, dass urämische Seren im Allgemeinen eine deutlich höhere Präzipitationsneigung aufweisen.

Eine mögliche Erklärung stellt das erheblich höhere durchschnittliche Alter in unserer Studie dar sowie die Vorselektion von Patienten, die bereits unter einer erheblichen kardialen Kalklast litten. Insgesamt zeigten sich im Rahmen dieser Arbeit keine geschlechts-, alters- oder gewichtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der gemessenen T50-Zeiten. Wie bereits erwähnt, konnte eine niedrige Fetuin-A Konzentration als wichtigster Einflussfaktor im Zusammenhang mit kurzen T50-Zeiten identifiziert werden ($p < 0,001$). Dies entspricht den bisherigen Erkenntnissen, nach denen eine starke Abhängigkeit zwischen der T50-Zeit und der Fetuin-A Konzentration besteht (Smith et al., 2014a, Bostom et al., 2018). Die zugrundeliegende gemeinsame Pathophysiologie erklärt auch den von uns beobachteten Zusammenhang zwischen erhöhten inflammatorischen Markern (gemessen anhand des C-reaktiven Proteins) und verkürzten T50-Zeiten. Neben dem CRP scheint auch eine Erhöhung anderer inflammatorischer Marker wie $\text{TNF-}\alpha$ und hsCRP im Zusammenhang mit kurzen T50-Zeiten bei CKD Patienten zu stehen (Smith et al., 2014a).

Es ist anzunehmen, dass es durch proinflammatorische Zytokine zu einer Promotion der osteochondrozytischen Transdifferenzierung kommt, wodurch ektopische Kalzifizierungsprozesse zusätzlich zur spontanen Präzipitationsneigung begünstigt werden.

4.5.1 T50-Zeit und kardiovaskuläre Kalzifikation

Um die klinische Relevanz des T50-Assays zu evaluieren, ist die Fragen zu beantworten, inwieweit die allgemeine Kalzifizierungsneigung mit der Prävalenz und dem Progress von kardiovaskulärer Kalzifizierung korreliert.

In einer kürzlich erschienenen Studie von Bundy et al. konnte gezeigt werden, dass die T50-Zeit nicht direkt mit der Prävalenz von Koronarkalzifizierung bei CKD Patienten (Stadium 2-4), jedoch mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert ist. Darüber hinaus zeigten Patienten

mit niedrigen T50-Zeiten einen deutlich schnelleren Progress der kalzifizierenden Gefäßerkrankung (Bundy et al., 2019b). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Smith et al., die eine deutliche Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit bei Prädialyse-Patienten in Abhängigkeit der Kalzifizierungsneigung (T50-Zeit) nachweisen konnte (Smith et al., 2014a). In der vorliegenden Arbeit war die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung in der Gruppe mit niedrigen T50-Zeiten nicht signifikant höher als in der Vergleichskohorte, wenngleich sich eine deutliche Tendenz abzeichnete (72,9% vs. 55,3%; $p=0,089$). Einen Hinweis, dass ein Zusammenhang zwischen der koronaren Kalklast (Calcium-Score) und der T50-Zeit besteht, konnte nicht beobachtet werden. Ebenso wenig zeigte sich eine Assoziation der T50-Zeiten mit dem Ausmaß der Kalzifizierung im Bereich der Aortenklappe.

In Anbetracht der aktuellen Studienlage ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen kurzen T50-Zeiten und dem Auftreten von Atherosklerose bei CKD Patienten besteht. Ob dieser Zusammenhang auch bei nierengesunden Patienten besteht, ist jedoch fraglich. Insgesamt ist aufgrund der starken Abhängigkeit der T50-Zeit von der Fetuin-A Konzentration auch hier primär von einer klinischen Relevanz für Patienten mit gestörtem Calcium- und Phosphathaushalt auszugehen.

Hinweise, dass das Ausmaß valvulärer Kalzifizierung eine Abhängigkeit von der T50-Zeit zeigt, ergeben sich derzeit ebenfalls nicht. Ob sich bei Patienten mit Aortenstenose im Allgemeinen erniedrigte T50-Zeiten finden lassen und sich somit ein Hinweis auf eine T50 anhängige Inzidenz der Erkrankung ergibt, werden zukünftige Studien mit altersentsprechenden Kontrollgruppen zeigen müssen.

4.5.2 T50-Zeit und Mortalität

Im Rahmen verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass kurze T50-Zeiten bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung aller Stadien, jedoch insbesondere bei Dialysepatienten sowie bei Patienten nach Nierentransplantation, mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind (Smith et al., 2014a, Keyzer et al., 2016, Dahle et al., 2016, Pasch et al., 2017, Bundy et al., 2019a).

In unserer Studie wurde die prädiktive Bedeutung der T50-Zeit im Hinblick auf die allgemeine Sterblichkeit erstmalig in einem Patientenkollektiv untersucht, das sich nicht primär durch eine eingeschränkte Nierenfunktion, sondern durch eine interventionsbedürftige Kalzifizierung der Aortenklappe auszeichnet. In dieser Kohorte zeigte sich eine erhöhte Kalzifizierungsneigung (kurze T50-Zeit) nicht mit einer erhöhten Mortalität innerhalb eines Jahres nach Klappenersatz assoziiert. Es ist anzunehmen, dass durch das deutlich fortgeschrittene Alter in unserem Patientenkollektiv andere, altersassoziierte Risikofaktoren den Effekt der Präzipitation

überlagern. Möglicherweise würde der Einfluss der Präzipitation in jüngeren Kohorten mit längerem Überlebenszeitraum jedoch deutlich mehr zum Tragen kommen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Ausweitung des TAVI Verfahrens auf ein jüngeres, gesünderes Patientenkollektiv von großem Interesse.

4.6 Limitationen

Bei der Bewertung dieser Arbeit sind einige Einschränkungen zu beachten.

Die vorliegenden Daten stammen aus der Anfangszeit der TAVI-Interventionen, was die Vergleichbarkeit mit aktuellen Studien hinsichtlich der prozeduralen Risiken und des *Outcome* eingeschränkt, da die Teams heute über erheblich mehr Erfahrung verfügen und auf weiterentwickelte Prothesen zurückgreifen können. Darüber hinaus wurden in unserem Patientenkollektiv verschiedene Klappengenerationen verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit auch innerhalb der Patientenpopulation eingeschränkt ist.

Durch die begrenzte Anzahl an Patienten und die allgemein geringen Komplikationsraten nach TAVI-Intervention konnten sowohl im retrospektiven als auch im prospektiven Teil dieser Arbeit nur wenige Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen beobachtet werden. Dadurch fehlt es unserer Studie, insbesondere bei der Untersuchung des Einflusses der periprozeduralen Komplikationen auf die Langzeitmortalität, an Aussagekraft. Hier werden größere Studienpopulationen benötigt, um die Aussagekraft zu verbessern.

Es ist zu erwähnen, dass die Auswertung der MSCT Aufnahmen manuell erfolgte, wodurch sich mögliche Fehlerquellen und eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit ergeben. Insbesondere die Identifikation von einliegenden Stents in den Koronargefäßen erwies sich in vielen Fällen als äußerst anspruchsvoll. Darüber hinaus ist das Verfahren sehr anfällig für Artefakte, was zu einem Ausschluss einer Vielzahl von Patienten insbesondere mit vorhergegangener Schrittmacherimplantation führte. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Im retrospektiven Teil dieser Arbeit war eine Differenzierung zwischen kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität aufgrund der verwendeten Datensätze nicht hinreichend möglich. Darüber hinaus erfolgte keine Untersuchung von begleitend oder postinterventionell durchgeführten PCI-Interventionen oder Bypass-Operationen, wodurch mögliche Einflussfaktoren der Langzeitmortalität nicht erfasst wurden. Auch im prospektiven Teil war die genaue Todesursache in einer Vielzahl von Fällen nicht eindeutig zu eruieren. Insbesondere im Hinblick auf therapeutische Ansätze ist eine Unterscheidung zwischen kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität jedoch von großem Interesse. Einen möglichen Ansatz, um die genaue Todesursache zu erfassen, bietet ein intensiviertes standortgebundenes *Follow-Up*. Ob dies jedoch über einen Zeitraum von mehreren Jahren praktikabel ist, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

4.7 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass ein hoher koronarer Calcium-Score das Langzeitüberleben nach TAVI-Intervention ungünstig beeinflusst. Die Ergebnisse leisten damit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Risikofaktoren von TAVI-Patienten. Ungeklärt bleibt die Frage, welche klinischen Konsequenzen sich aus dem Wissen über die Risiken einer schweren Koronarkalzifizierung ableiten lassen. Große prospektive Studien werden zeigen müssen, ob Patienten mit hohem Calcium-Score von einem intensivierten *Follow-Up* profitieren. Darüber hinaus gilt es, die genauen Todesursachen der Patienten mit ausgeprägter Koronarkalzifizierung zu eruieren, um dadurch individualisierte Behandlungskonzepte wie beispielsweise Revaskularisierungsstrategien erarbeiten zu können.

Auch für das Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie konnten wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. So wurden abnorme Fetuin-A Konzentrationen und eine damit verbundene, gesteigerte Kalzifizierungsneigung des Serums (T50-Zeit) auch bei TAVI-Patienten primär im Kontext einer gestörter Nierenfunktion beobachtet. Somit stellt der Erhalt der Nierenfunktion auch weiterhin den wichtigsten Ansatzpunkt dar, um extraossären Kalzifizierungsprozessen entgegen zu wirken.

Dp-ucMGP konnte hingegen erstmals auch bei TAVI-Patienten als Marker der kardiovaskulären Kalzifizierung und des Langzeitmortalitätsrisikos identifiziert werden. Vieles deutet darauf hin, dass sich die Progression von kalzifizierenden Erkrankungen durch eine Supplementation von Vitamin K effizient verlangsamen lässt. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob sich hierdurch die Prognose von Patienten mit hochgradiger Aortenstenose verbessern und die Mortalitätsrate weiter senken lässt.

5 Literatur und Quellenverzeichnis

- ADAMCZYK, T., MIZIA-STEĆ, K., MIZIA, M., HABERKA, M., CHMIEL, A., CHUDEK, J. & GASIOR, Z. 2012. Biomarkers of calcification and atherosclerosis in patients with degenerative aortic stenosis in relation to concomitant coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*, 122, 14-21.
- ADAMS, D. H., POPMA, J. J., REARDON, M. J., YAKUBOV, S. J., COSELLI, J. S., DEEB, G. M., GLEASON, T. G., BUCHBINDER, M., HERMILLER, J., JR., KLEIMAN, N. S., CHETCUTI, S., HEISER, J., MERHI, W., ZORN, G., TADROS, P., ROBINSON, N., PETROSSIAN, G., HUGHES, G. C., HARRISON, J. K., CONTE, J., MAINI, B., MUMTAZ, M., CHENOWETH, S., OH, J. K. & INVESTIGATORS, U. S. C. C. 2014. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 370, 1790-8.
- AGATSTON, A. S., JANOWITZ, W. R., HILDNER, F. J., ZUSMER, N. R., VIAMONTE, M., JR. & DETRANO, R. 1990. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15, 827-32.
- AIKAWA, E., NAHRENDORF, M., FIGUEIREDO, J. L., SWIRSKI, F. K., SHTATLAND, T., KOHLER, R. H., JAFFER, F. A., AIKAWA, M. & WEISSLEDER, R. 2007. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation*, 116, 2841-50.
- AKODAD, M., LATTUCA, B., AGULLO, A., MACIA, J. C., GANDET, T., MARIN, G., IEMMI, A., VERNHET, H., SCHMUTZ, L., NAGOT, N., ALBAT, B., CAYLA, G. & LECLERCQ, F. 2018. Prognostic Impact of Calcium Score after Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed With New Generation Prosthesis. *Am J Cardiol*, 121, 1225-1230.
- ANDERSON, H. C. 1984. Mineralization by matrix vesicles. *Scan Electron Microsc*, 953-64.
- ARAD, Y., SPADARO, L. A., GOODMAN, K., NEWSTEIN, D. & GUERCI, A. D. 2000. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1253-60.
- ARORA, S., RAMM, C. J., STRASSLE, P. D., VAIDYA, S. R., CARANASOS, T. G. & VAVALLE, J. P. 2017. Review of Major Registries and Clinical Trials of Late Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*, 120, 331-336.
- BARBANTI, M., PETRONIO, A. S., ETTORI, F., LATIB, A., BEDOGNI, F., DE MARCO, F., POLI, A., BOSCHETTI, C., DE CARLO, M., FIORINA, C., COLOMBO, A., BRAMBILLA, N., BRUSCHI, G., MARTINA, P., PANDOLFI, C., GIANNINI, C., CURELLO, S., SGROI, C., GULINO, S., PATANE, M., OHNO, Y., TAMBURINO, C., ATTIZZANI, G. F., IMME, S., GENTILI, A. & TAMBURINO, C. 2015. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*, 8, 1084-1091.
- BARBANTI, M., SCHILTGEN, M., VERDOLIVA, S., BOSMANS, J., BLEIZIFFER, S., GERCKENS, U., WENAWESER, P., BRECKER, S., GULINO, S., TAMBURINO, C., LINKE, A. & INVESTIGATORS, A. S. 2016. Three-Year Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Varying Levels of Surgical Risk (from the CoreValve ADVANCE Study). *Am J Cardiol*, 117, 820-7.
- BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., RODRIGUEZ MUNOZ, D., ROSENHEK, R., SJOGREN, J., TORNOS MAS, P., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & GROUP, E. S. C. S. D. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38, 2739-2791.
- BAUMGARTNER, H., HUNG, J., BERMEJO, J., CHAMBERS, J. B., EVANGELISTA, A., GRIFFIN, B. P., IUNG, B., OTTO, C. M., PELLIKKA, P. A., QUINONES, M., AMERICAN SOCIETY OF, E.

- & EUROPEAN ASSOCIATION OF, E. 2009. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, 1-23; quiz 101-2.
- BEACH, J. M., MIHALJEVIC, T., SVENSSON, L. G., RAJESWARAN, J., MARWICK, T., GRIFFIN, B., JOHNSTON, D. R., SABIK, J. F., 3RD & BLACKSTONE, E. H. 2013. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 61, 837-48.
- BEN-DOR, I., GAGLIA, M. A., JR., BARBASH, I. M., MALUENDA, G., HAUVILLE, C., GONZALEZ, M. A., SARDI, G., LAYNEZ-CARNICERO, A., TORGUSON, R., OKUBAGZI, P., XUE, Z., GOLDSTEIN, S. A., SUDDATH, W. O., KENT, K. M., LINDSAY, J., SATLER, L. F., PICHARD, A. D. & WAKSMAN, R. 2011. Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med*, 12, 345-9.
- BILD, D. E., DETRANO, R., PETERSON, D., GUERCI, A., LIU, K., SHAHAR, E., OUYANG, P., JACKSON, S. & SAAD, M. F. 2005. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*, 111, 1313-20.
- BLACHER, J., GUERIN, A. P., PANNIER, B., MARCHAIS, S. J. & LONDON, G. M. 2001. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*, 38, 938-42.
- BOSTOM, A., PASCH, A., MADSEN, T., ROBERTS, M. B., FRANCESCHINI, N., STEUBL, D., GARIMELLA, P. S., IX, J. H., TUTTLE, K. R., IVANOVA, A., SHIREMAN, T., GOHH, R., MERHI, B., JAROLIM, P., KUSEK, J. W., PFEFFER, M. A., LIU, S. & EATON, C. B. 2018. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol*, 48, 21-31.
- BOSTROM, K. I., RAJAMANNAN, N. M. & TOWLER, D. A. 2011. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res*, 109, 564-77.
- BRANDENBURG, V. M., REINARTZ, S., KAESLER, N., KRUGER, T., DIRRICHS, T., KRAMANN, R., PEETERS, F., FLOEGE, J., KESZEI, A., MARX, N., SCHURGERS, L. J. & KOOS, R. 2017. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation*, 135, 2081-2083.
- BROWN, M. L., SCHAFF, H. V., SARANO, M. E., LI, Z., SUNDT, T. M., DEARANI, J. A., MULLANY, C. J. & ORSZULAK, T. A. 2008. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 136, 566-71.
- BUWAY, N., SAROSI, I., DUNSTAN, C. R., MORONY, S., TARPLEY, J., CAPPARELLI, C., SCULLY, S., TAN, H. L., XU, W., LACEY, D. L., BOYLE, W. J. & SIMONET, W. S. 1998. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 12, 1260-8.
- BUDOFF, M. J., SHAW, L. J., LIU, S. T., WEINSTEIN, S. R., MOSLER, T. P., TSENG, P. H., FLORES, F. R., CALLISTER, T. Q., RAGGI, P. & BERMAN, D. S. 2007. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1860-70.
- BUNDY, J. D., CAI, X., MEHTA, R. C., SCIALLA, J. J., DE BOER, I. H., HSU, C. Y., GO, A. S., DOBRE, M. A., CHEN, J., RAO, P. S., LEONARD, M. B., LASH, J. P., BLOCK, G. A., TOWNSEND, R. R., FELDMAN, H. I., SMITH, E. R., PASCH, A., ISAKOVA, T. & INVESTIGATORS, C. S. 2019a. Serum Calcification Propensity and Clinical Events in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14, 1562-1571.

- BUNDY, J. D., CAI, X., SCIALLA, J. J., DOBRE, M. A., CHEN, J., HSU, C. Y., LEONARD, M. B., GO, A. S., RAO, P. S., LASH, J. P., TOWNSEND, R. R., FELDMAN, H. I., DE BOER, I. H., BLOCK, G. A., WOLF, M., SMITH, E. R., PASCH, A., ISAKOVA, T. & INVESTIGATORS, C. S. 2019b. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*, 73, 806-814.
- CALLISTER, T. Q., COOIL, B., RAYA, S. P., LIPPOLIS, N. J., RUSSO, D. J. & RAGGI, P. 1998. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology*, 208, 807-14.
- CARABELLO, B. A. & PAULUS, W. J. 2009. Aortic stenosis. *Lancet*, 373, 956-66.
- CHEN, J. H., YIP, C. Y., SONE, E. D. & SIMMONS, C. A. 2009. Identification and characterization of aortic valve mesenchymal progenitor cells with robust osteogenic calcification potential. *Am J Pathol*, 174, 1109-19.
- CHEN, N. X. & MOE, S. M. 2012. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep*, 14, 228-37.
- CHEN, N. X. & MOE, S. M. 2015. Pathophysiology of Vascular Calcification. *Curr Osteoporos Rep*, 13, 372-80.
- CHEN, X., ZHANG, Y., CHEN, Q., LI, Q., LI, Y. & LING, W. 2017. Lower Plasma Fetuin-A Levels Are Associated With a Higher Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37, 2213-2219.
- COTE, C., PIBAROT, P., DESPRES, J. P., MOHTY, D., CARTIER, A., ARSENAULT, B. J., COUTURE, C. & MATHIEU, P. 2008. Association between circulating oxidised low-density lipoprotein and fibrocalcific remodelling of the aortic valve in aortic stenosis. *Heart*, 94, 1175-80.
- COWELL, S. J., NEWBY, D. E., PRESCOTT, R. J., BLOOMFIELD, P., REID, J., NORTHRIDGE, D. B. & BOON, N. A. 2005. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 352, 2389-2397.
- CRANENBURG, E. C., KOOS, R., SCHURGERS, L. J., MAGDELEYN, E. J., SCHOONBROOD, T. H., LANDEWE, R. B., BRANDENBURG, V. M., BEKERS, O. & VERMEER, C. 2010. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost*, 104, 811-22.
- CRANENBURG, E. C., SCHURGERS, L. J., UITERWIJK, H. H., BEULENS, J. W., DALMEIJER, G. W., WESTERHUIS, R., MAGDELEYN, E. J., HERFS, M., VERMEER, C. & LAVERMAN, G. D. 2012. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 82, 605-10.
- CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., BASH, A., BORENSTEIN, N., TRON, C., BAUER, F., DERUMEAUX, G., ANSELME, F., LABORDE, F. & LEON, M. B. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-8.
- D'ASCENZO, F., CONROTTO, F., GIORDANA, F., MORETTI, C., D'AMICO, M., SALIZZONI, S., OMEDE, P., LA TORRE, M., THOMAS, M., KHAWAJA, Z., HILDICK-SMITH, D., USSIA, G., BARBANTI, M., TAMBURINO, C., WEBB, J., SCHNABEL, R. B., SEIFFERT, M., WILDE, S., TREEDE, H., GASPARETTO, V., NAPODANO, M., TARANTINI, G., PRESBITERO, P., MENNUNI, M., ROSSI, M. L., GASPARINI, M., BIONDI ZOCCAI, G., LUPO, M., RINALDI, M., GAITA, F. & MARRA, S. 2013. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol*, 168, 2528-32.
- D'ASCENZO, F., VERARDI, R., VISCONTI, M., CONROTTO, F., SCACCIATELLA, P., DZIEWIERZ, A., STEFANINI, G. G., PARADIS, J. M., OMEDE, P., KODALI, S., D'AMICO, M., RINALDI, M. &

- SALIZZONI, S. 2018. Independent impact of extent of coronary artery disease and percutaneous revascularisation on 30-day and one-year mortality after TAVI: a meta-analysis of adjusted observational results. *EuroIntervention*, 14, e1169-e1177.
- DAHLE, D. O., ASBERG, A., HARTMANN, A., HOLDAAS, H., BACHTLER, M., JENSSEN, T. G., DIONISI, M. & PASCH, A. 2016. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*, 16, 204-12.
- DALMEIJER, G. W., VAN DER SCHOUW, Y. T., VERMEER, C., MAGDELEYN, E. J., SCHURGERS, L. J. & BEULENS, J. W. 2013. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem*, 24, 624-8.
- DEBONNAIRE, P., FUSINI, L., WOLTERBEEK, R., KAMPERIDIS, V., VAN ROSENDAEL, P., VAN DER KLEY, F., KATSANOS, S., JOYCE, E., TAMBORINI, G., MURATORI, M., GRIPARI, P., BAX, J. J., MARSAN, N. A., PEPI, M. & DELGADO, V. 2015. Value of the "TAVI2-SCORE" versus surgical risk scores for prediction of one year mortality in 511 patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 115, 234-42.
- DEMER, L. L. & TINTUT, Y. 2014. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34, 715-23.
- DEWEY, T. M., BROWN, D. L., HERBERT, M. A., CULICA, D., SMITH, C. R., LEON, M. B., SVENSSON, L. G., TUZCU, M., WEBB, J. G., CRIBIER, A. & MACK, M. J. 2010. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*, 89, 758-67; discussion 767.
- DI MINNO, A., ZANOBINI, M., MYASOEDOVA, V. A., VALERIO, V., SONGIA, P., SACCOCCI, M., DI MINNO, M. N. D., TREMOLI, E. & POGGIO, P. 2017. Could circulating fetuin A be a biomarker of aortic valve stenosis? *Int J Cardiol*, 249, 426-430.
- DUNCAN, A., LUDMAN, P., BANYA, W., CUNNINGHAM, D., MARLEE, D., DAVIES, S., MULLEN, M., KOVAC, J., SPYT, T. & MOAT, N. 2015. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 8, 645-53.
- EDWARDS, F. H., CLARK, R. E. & SCHWARTZ, M. 1994. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg*, 57, 12-9.
- EVRARD, S., DELANAYE, P., KAMEL, S., CRISTOL, J. P., CAVALIER, E. & CALCIFICATIONS, S. S. J. W. G. O. V. 2015. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin Chim Acta*, 438, 401-14.
- GALEONE, A., PAPARELLA, D., COLUCCI, S., GRANO, M. & BRUNETTI, G. 2013. The role of TNF-alpha and TNF superfamily members in the pathogenesis of calcific aortic valvular disease. *ScientificWorldJournal*, 2013, 875363.
- GIACHELLI, C. M. 2004. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 15, 2959-64.
- GILARD, M., ELTCHANINOFF, H., DONZEAU-GOUGE, P., CHEVREUL, K., FAJADET, J., LEPRINCE, P., LEGUERRIER, A., LIEVRE, M., PRAT, A., TEIGER, E., LEFEVRE, T., TCHETCHE, D., CARRIE, D., HIMBERT, D., ALBAT, B., CRIBIER, A., SUDRE, A., BLANCHARD, D., RIOUFOL, G., COLLET, F., HOUEL, R., DOS SANTOS, P., MENEVEAU, N., GHOSTINE, S., MANIGOLD, T., GUYON, P., GRISOLI, D., LE BRETON, H., DELPINE, S., DIDIER, R., FAVEREAU, X., SOUTEYRAND, G., OHLMANN, P., DOISY, V., GROLLIER, G., GOMMEAUX, A., CLAUDEL, J. P., BOURLON, F., BERTRAND, B., LASKAR, M., IUNG, B. & INVESTIGATORS, F. 2016. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*, 68, 1637-1647.
- GÖSSWAL, A., SCHIENKIEWITZ, A., NOWOSSADECK, E. & BUSCH, M. 2013. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79

- Jahren in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- GROSSI, E. A., SCHWARTZ, C. F., YU, P. J., JORDE, U. P., CROOKE, G. A., GRAU, J. B., RIBAKOVE, G. H., BAUMANN, F. G., URSUMANNO, P., CULLIFORD, A. T., COLVIN, S. B. & GALLOWAY, A. C. 2008. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg*, 85, 102-6; discussion 107.
- HARKEN, D. E., SOROFF, H. S., TAYLOR, W. J., LEFEMINE, A. A., GUPTA, S. K. & LUNZER, S. 1960. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 40, 744-62.
- HAYASHIDA, K., BOUVIER, E., LEFEVRE, T., HOVASSE, T., MORICE, M. C., CHEVALIER, B., ROMANO, M., GAROT, P., FARGE, A., DONZEAU-GOUGE, P. & CORMIER, B. 2013. Potential mechanism of annulus rupture during transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 82, E742-6.
- HECHT, H. S. 2015. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8, 579-96.
- HEISS, A., DUCHESNE, A., DENECKE, B., GROTZINGER, J., YAMAMOTO, K., RENNE, T. & JAHNEN-DECHENT, W. 2003. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*, 278, 13333-41.
- HEROLD, G. 2016. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln, Herold.
- HERRMANN, M., KINKELDEY, A. & JAHNEN-DECHENT, W. 2012. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med*, 22, 197-201.
- HOLMES, D. R., JR., BRENNAN, J. M., RUMSFELD, J. S., DAI, D., O'BRIEN, S. M., VEMULAPALLI, S., EDWARDS, F. H., CARROLL, J., SHAHIAN, D., GROVER, F., TUZCU, E. M., PETERSON, E. D., BRINDIS, R. G., MACK, M. J. & REGISTRY, S. A. T. 2015. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA*, 313, 1019-28.
- HRUSKA, K. A., MATHEW, S. & SAAB, G. 2005. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res*, 97, 105-14.
- IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BARWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSCHELDE, J. L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231-43.
- IUNG, B., CACHIER, A., BARON, G., MESSIKA-ZEITOUN, D., DELAHAYE, F., TORNOS, P., GOHLKE-BARWOLF, C., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2005. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 26, 2714-20.
- IUNG, B., LAOUÉNAN, C., HIMBERT, D., ELTCHANINOFF, H., CHEVREUL, K., DONZEAU-GOUGE, P., FAJADET, J., LEPRINCE, P., LEGUERRIER, A., LIÈVRE, M., PRAT, A., TEIGER, E., LASKAR, M., VAHANIAN, A. & GILARD, M. 2014. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*, 100, 1016-1023.
- IX, J. H., WASSEL, C. L., KANAYA, A. M., VITTINGHOFF, E., JOHNSON, K. C., KOSTER, A., CAULEY, J. A., HARRIS, T. B., CUMMINGS, S. R., SHLIPAK, M. G. & HEALTH, A. B. C. S. 2008. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA*, 300, 182-8.
- J SALAS, M., SANTANA, O., ESCOLAR, E. & LAMAS, G. 2011. *Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis*.

- KADEN, J. J., BICKELHAUPT, S., GROBHOLZ, R., HAASE, K. K., SARIKOC, A., KILIC, R., BRUECKMANN, M., LANG, S., ZAHN, I., VAHL, C., HAGL, S., DEMPFE, C. E. & BORGGREFE, M. 2004. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol*, 36, 57-66.
- KAPADIA, S. R., LEON, M. B., MAKAR, R. R., TUZCU, E. M., SVENSSON, L. G., KODALI, S., WEBB, J. G., MACK, M. J., DOUGLAS, P. S., THOURANI, V. H., BABALIAROS, V. C., HERRMANN, H. C., SZETO, W. Y., PICHARD, A. D., WILLIAMS, M. R., FONTANA, G. P., MILLER, D. C., ANDERSON, W. N., AKIN, J. J., DAVIDSON, M. J., SMITH, C. R. & INVESTIGATORS, P. T. 2015. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385, 2485-91.
- KAPPETEIN, A. P., HEAD, S. J., GENEREUX, P., PIAZZA, N., VAN MIEGHEM, N. M., BLACKSTONE, E. H., BROTT, T. G., COHEN, D. J., CUTLIP, D. E., VAN ES, G. A., HAHN, R. T., KIRTANE, A. J., KRUCOFF, M. W., KODALI, S., MACK, M. J., MEHRAN, R., RODES-CABAU, J., VRANCKX, P., WEBB, J. G., WINDECKER, S., SERRUYS, P. W. & LEON, M. B. 2012. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*, 33, 2403-18.
- KENDRICK, J. & CHONCHOL, M. 2011. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*, 58, 826-34.
- KETTELER, M., BONGARTZ, P., WESTENFELD, R., WILDBERGER, J. E., MAHNKEN, A. H., BOHM, R., METZGER, T., WANNER, C., JAHNEN-DECHENT, W. & FLOEGE, J. 2003. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*, 361, 827-33.
- KEYZER, C. A., DE BORST, M. H., VAN DEN BERG, E., JAHNEN-DECHENT, W., ARAMPATZIS, S., FARESE, S., BERGMANN, I. P., FLOEGE, J., NAVIS, G., BAKKER, S. J., VAN GOOR, H., EISENBERGER, U. & PASCH, A. 2016. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*, 27, 239-48.
- KHALIQUE, O. K., HAHN, R. T., GADA, H., NAZIF, T. M., VAHL, T. P., GEORGE, I., KALESAN, B., FORSTER, M., WILLIAMS, M. B., LEON, M. B., EINSTEIN, A. J., PULERWITZ, T. C., PEARSON, G. D. & KODALI, S. K. 2014. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 7, 885-94.
- KHAWAJA, M. Z., ASRESS, K. N., HARAN, H., ARRI, S., NADRA, I., BOLTER, K., WILSON, K., CLACK, L., HANCOCK, J., YOUNG, C. P., BAPAT, V., THOMAS, M. & REDWOOD, S. 2015. The effect of coronary artery disease defined by quantitative coronary angiography and SYNTAX score upon outcome after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *EuroIntervention*, 11, 450-5.
- KOOS, R., BRANDENBURG, V., MAHNKEN, A. H., MUHLENBRUCH, G., STANZEL, S., GUNTHER, R. W., FLOEGE, J., JAHNEN-DECHENT, W., KELM, M. & KUHLE, H. P. 2009. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J*, 30, 2054-61.
- KOULAOUZIDIS, G., NICOLL, R., MACARTHUR, T., JENKINS, P. J. & HENEIN, M. Y. 2013. Coronary artery calcification correlates with the presence and severity of valve calcification. *Int J Cardiol*, 168, 5263-6.
- KUBOTA, N., TESTUZ, A., BOUTTEN, A., ROBERT, T., CODOGNO, I., DUVAL, X., TUBIANA, S., HEKIMIAN, G., ARANGALAGE, D., CIMADEVILLA, C., KERNEIS, C., VAHANIAN, A. &

- MESSIKA-ZEITOUN, D. 2018. Impact of Fetuin-A on progression of calcific aortic valve stenosis - The COFRASA - GENERAC study. *Int J Cardiol*, 265, 52-57.
- LANZER, P., BOEHM, M., SORRIBAS, V., THIRIET, M., JANZEN, J., ZELLER, T., ST HILAIRE, C. & SHANAHAN, C. 2014. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*, 35, 1515-25.
- LEBER, A. W., KASEL, M., ISCHINGER, T., EBERSBERGER, U. H., ANTONI, D., SCHMIDT, M., RIESS, G., RENZ, V., HUBER, A., HELMBERGER, T. & HOFFMANN, E. 2013. Aortic valve calcium score as a predictor for outcome after TAVI using the CoreValve revalving system. *Int J Cardiol*, 166, 652-7.
- LEBRETON, J. P., JOISEL, F., RAOULT, J. P., LANNUZEL, B., ROGEZ, J. P. & HUMBERT, G. 1979. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest*, 64, 1118-29.
- LEE, C. T., CHUA, S., HSU, C. Y., TSAI, Y. C., NG, H. Y., KUO, C. C., WU, C. H., CHEN, T. C., CHIU, T. T. & LEE, Y. T. 2013. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients. *Dis Markers*, 34, 229-35.
- LEE, R., LI, S., RANKIN, J. S., O'BRIEN, S. M., GAMMIE, J. S., PETERSON, E. D., MCCARTHY, P. M., EDWARDS, F. H. & SOCIETY OF THORACIC SURGEONS ADULT CARDIAC SURGICAL, D. 2011. Fifteen-year outcome trends for valve surgery in North America. *Ann Thorac Surg*, 91, 677-84; discussion p 684.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKAR, R. R., BROWN, D. L., BLOCK, P. C., GUYTON, R. A., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., DOUGLAS, P. S., PETERSEN, J. L., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D. & POCOCK, S. 2010. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*, 363, 1597-1607.
- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M. J., MAKAR, R. R., SVENSSON, L. G., KODALI, S. K., THOURANI, V. H., TUZCU, E. M., MILLER, D. C., HERRMANN, H. C., DOSHI, D., COHEN, D. J., PICHARD, A. D., KAPADIA, S., DEWEY, T., BABALIAROS, V., SZETO, W. Y., WILLIAMS, M. R., KEREIAKES, D., ZAJARIAS, A., GREASON, K. L., WHISENANT, B. K., HODSON, R. W., MOSES, J. W., TRENTO, A., BROWN, D. L., FEARON, W. F., PIBAROT, P., HAHN, R. T., JABER, W. A., ANDERSON, W. N., ALU, M. C., WEBB, J. G. & INVESTIGATORS, P. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 374, 1609-20.
- LEOPOLD, J. A. 2015. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med*, 25, 267-74.
- LIBBY, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868.
- LIM, P., MOUTEREAU, S., SIMON, T., GALLET, R., PROBST, V., FERRIERES, J., GUERET, P. & DANCHIN, N. 2013. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of Acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am J Cardiol*, 111, 31-7.
- LIU, A. C., JOAG, V. R. & GOTLIEB, A. I. 2007. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am J Pathol*, 171, 1407-18.
- LIU, Y. P., GU, Y. M., THIJIS, L., KNAPEN, M. H., SALVI, E., CITTERIO, L., PETIT, T., CARPINI, S. D., ZHANG, Z., JACOBS, L., JIN, Y., BARLASSINA, C., MANUNTA, P., KUZNETSOVA, T., VERHAMME, P., STRUIJKER-BOUDIER, H. A., CUSI, D., VERMEER, C. & STAESSEN, J. A. 2015. Inactive matrix Gla protein is causally related to adverse health outcomes: a Mendelian randomization study in a Flemish population. *Hypertension*, 65, 463-70.

- LUCON, A., OGER, E., BEDOSSA, M., BOULMIER, D., VERHOYE, J. P., ELTCHANINOFF, H., IUNG, B., LEGUERRIER, A., LASKAR, M., LEPRINCE, P., GILARD, M. & LE BRETON, H. 2014. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 7, 240-7.
- LUDMAN, P. F., MOAT, N., DE BELDER, M. A., BLACKMAN, D. J., DUNCAN, A., BANYA, W., MACCARTHY, P. A., CUNNINGHAM, D., WENDLER, O., MARLEE, D., HILDICK-SMITH, D., YOUNG, C. P., KOVAC, J., UREN, N. G., SPYT, T., TRIVEDI, U., HOWELL, J., GRAY, H., COMMITTEE, U. T. S. & THE NATIONAL INSTITUTE FOR CARDIOVASCULAR OUTCOMES, R. 2015. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation*, 131, 1181-90.
- LUO, G., DUCY, P., MCKEE, M. D., PINERO, G. J., LOYER, E., BEHRINGER, R. R. & KARSENTY, G. 1997. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*, 386, 78-81.
- LUSIS, A. J. 2000. Atherosclerosis. *Nature*, 407, 233-41.
- MACK, M. J., LEON, M. B., SMITH, C. R., MILLER, D. C., MOSES, J. W., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., DOUGLAS, P. S., ANDERSON, W. N., BLACKSTONE, E. H., KODALI, S. K., MAKKAR, R. R., FONTANA, G. P., KAPADIA, S., BAVARIA, J., HAHN, R. T., THOURANI, V. H., BABALIAROS, V., PICHARD, A., HERRMANN, H. C., BROWN, D. L., WILLIAMS, M., AKIN, J., DAVIDSON, M. J., SVENSSON, L. G. & INVESTIGATORS, P. T. 2015. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385, 2477-84.
- MACK, M. J., LEON, M. B., THOURANI, V. H., MAKKAR, R., KODALI, S. K., RUSSO, M., KAPADIA, S. R., MALAISRIE, S. C., COHEN, D. J., PIBAROT, P., LEIPSIC, J., HAHN, R. T., BLANKE, P., WILLIAMS, M. R., MCCABE, J. M., BROWN, D. L., BABALIAROS, V., GOLDMAN, S., SZETO, W. Y., GENEREUX, P., PERSHAD, A., POCOCK, S. J., ALU, M. C., WEBB, J. G., SMITH, C. R. & INVESTIGATORS, P. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380, 1695-1705.
- MARIJON, E., MIRABEL, M., CELERMAJER, D. S. & JOUVEN, X. 2012. Rheumatic heart disease. *The Lancet*, 379, 953-964.
- MASSON, J. B., LEE, M., BOONE, R. H., AL ALI, A., AL BUGAMI, S., HAMBURGER, J., JOHN MANCINI, G. B., YE, J., CHEUNG, A., HUMPHRIES, K. H., WOOD, D., NIETLISPACH, F. & WEBB, J. G. 2010. Impact of coronary artery disease on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 76, 165-73.
- MATHIEU, P. & BOULANGER, M. C. 2014. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *Can J Cardiol*, 30, 982-93.
- MATTKE, S., SCHNEIDER, S., ORR, P., LAKDAWALLA, D. & GOLDMAN, D. 2019. Temporal Trends in Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review And Meta-Regression Analysis. *Structural Heart*.
- MAYER, O., JR., SEIDLEROVA, J., BRUTHANS, J., FILIPOVSKY, J., TIMORACKA, K., VANEK, J., CERNA, L., WOHLFAHRT, P., CIFKOVA, R., THEUWISSEN, E. & VERMEER, C. 2014. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis*, 235, 162-8.
- MAYER, O., JR., SEIDLEROVA, J., VANEK, J., KARNOSOVA, P., BRUTHANS, J., FILIPOVSKY, J., WOHLFAHRT, P., CIFKOVA, R., WINDRICOVA, J., KNAPEN, M. H., DRUMMEN, N. E. & VERMEER, C. 2016a. The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein

- species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *Int J Cardiol*, 203, 916-22.
- MAYER, O., JR., SEIDLEROVA, J., WOHLFAHRT, P., FILIPOVSKY, J., VANEK, J., CIFKOVA, R., WINDRICOVA, J., TOPOLCAN, O., KNAPEN, M. H., DRUMMEN, N. E. & VERMEER, C. 2016b. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens*, 30, 418-23.
- MERX, M. W., SCHAFFER, C., WESTENFELD, R., BRANDENBURG, V., HIDAJAT, S., WEBER, C., KETTELER, M. & JAHNEN-DECHENT, W. 2005. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol*, 16, 3357-64.
- MOE, S. M. & CHEN, N. X. 2004. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*, 95, 560-7.
- MOE, S. M., RESLEROVA, M., KETTELER, M., O'NEILL, K., DUAN, D., KOCZMAN, J., WESTENFELD, R., JAHNEN-DECHENT, W. & CHEN, N. X. 2005. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*, 67, 2295-304.
- NAKAHARA, T., DWECK, M. R., NARULA, N., PISAPIA, D., NARULA, J. & STRAUSS, H. W. 2017. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10, 582-593.
- NAKAMURA, S., ISHIBASHI-UEDA, H., NIIZUMA, S., YOSHIHARA, F., HORIO, T. & KAWANO, Y. 2009. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1892-900.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- NEVES, P. O., ANDRADE, J. & MONCAO, H. 2017. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*, 50, 182-189.
- NEW, S. E. & AIKAWA, E. 2011. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*, 108, 1381-91.
- NEW, S. E., GOETTSCH, C., AIKAWA, M., MARCHINI, J. F., SHIBASAKI, M., YABUSAKI, K., LIBBY, P., SHANAHAN, C. M., CROCE, K. & AIKAWA, E. 2013. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res*, 113, 72-7.
- NICOLL, R. & HENEIN, M. Y. 2014. The predictive value of arterial and valvular calcification for mortality and cardiovascular events. *Int J Cardiol Heart Vessel*, 3, 1-5.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, FLEISHER, L. A., JNEID, H., MACK, M. J., MCLEOD, C. J., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., 3RD & THOMPSON, A. 2017. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70, 252-289.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD, THOMAS, J. D. & MEMBERS, A. A. T. F. 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, 2440-92.

- NKOMO, V. T., GARDIN, J. M., SKELTON, T. N., GOTTDIENER, J. S., SCOTT, C. G. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368, 1005-1011.
- O'BRIEN, S. M., SHAHIAN, D. M., FILARDO, G., FERRARIS, V. A., HAAN, C. K., RICH, J. B., NORMAND, S. L., DELONG, E. R., SHEWAN, C. M., DOKHOLYAN, R. S., PETERSON, E. D., EDWARDS, F. H., ANDERSON, R. P. & SOCIETY OF THORACIC SURGEONS QUALITY MEASUREMENT TASK, F. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88, S23-42.
- OLSSON, M., THYBERG, J. & NILSSON, J. 1999. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19, 1218-22.
- OSSWALD, B. R., GEGOUSKOV, V., BADOWSKI-ZYLA, D., TOCHTERMANN, U., THOMAS, G., HAGL, S. & BLACKSTONE, E. H. 2009. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J*, 30, 74-80.
- PARHAMI, F., BASSERI, B., HWANG, J., TINTUT, Y. & DEMER, L. L. 2002. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res*, 91, 570-6.
- PARKER, B. D., SCHURGERS, L. J., BRANDENBURG, V. M., CHRISTENSON, R. H., VERMEER, C., KETTELER, M., SHLIPAK, M. G., WHOOLEY, M. A. & IX, J. H. 2010. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*, 152, 640-8.
- PASCH, A., BLOCK, G. A., BACHTLER, M., SMITH, E. R., JAHNEN-DECHENT, W., ARAMPATZIS, S., CHERTOW, G. M., PARFREY, P., MA, X. & FLOEGE, J. 2017. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12, 315-322.
- PASCH, A., FARESE, S., GRABER, S., WALD, J., RICHTERING, W., FLOEGE, J. & JAHNEN-DECHENT, W. 2012. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*, 23, 1744-52.
- PAWADE, T. A., NEWBY, D. E. & DWECK, M. R. 2015. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*, 66, 561-77.
- PEDUZZI, P., CONCATO, J., FEINSTEIN, A. R. & HOLFORD, T. R. 1995. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*, 48, 1503-10.
- POPMA, J. J., DEEB, G. M., YAKUBOV, S. J., MUMTAZ, M., GADA, H., O'HAIR, D., BAJWA, T., HEISER, J. C., MERHI, W., KLEIMAN, N. S., ASKEW, J., SORAJJA, P., ROVIN, J., CHETCUTI, S. J., ADAMS, D. H., TEIRSTEIN, P. S., ZORN, G. L., 3RD, FORREST, J. K., TCHETCHE, D., RESAR, J., WALTON, A., PIAZZA, N., RAMLAWI, B., ROBINSON, N., PETROSSIAN, G., GLEASON, T. G., OH, J. K., BOULWARE, M. J., QIAO, H., MUGGLIN, A. S., REARDON, M. J. & EVOLUT LOW RISK TRIAL, I. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*, 380, 1706-1715.
- PRICE, P. A., FAUS, S. A. & WILLIAMSON, M. K. 1998. Warfarin Causes Rapid Calcification of the Elastic Lamellae in Rat Arteries and Heart Valves. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18, 1400-1407.
- PRICE PA, W. M. 1985. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein. *J Biol Chem*. 1985 Dec 5;260(28):14971-5.
- PROUDFOOT, D., SKEPPER, J. N., HEGYI, L., BENNETT, M. R., SHANAHAN, C. M. & WEISSBERG, P. L. 2000. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res*, 87, 1055-62.

- RAJAMANNAN, N. M. 2008. Update on the pathophysiology of aortic stenosis. *European Heart Journal Supplements*, 10, E4-E10.
- RAJAMANNAN, N. M., SUBRAMANIAM, M., RICKARD, D., STOCK, S. R., DONOVAN, J., SPRINGETT, M., ORSZULAK, T., FULLERTON, D. A., TAJIK, A. J., BONOW, R. O. & SPELSBERG, T. 2003. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*, 107, 2181-4.
- RAPP, A. H., HILLIS, L. D., LANGE, R. A. & CIGARROA, J. E. 2001. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*, 87, 1216-7; A7.
- REARDON, M. J., VAN MIEGHEM, N. M., POPMA, J. J., KLEIMAN, N. S., SONDERGAARD, L., MUMTAZ, M., ADAMS, D. H., DEEB, G. M., MAINI, B., GADA, H., CHETCUTI, S., GLEASON, T., HEISER, J., LANGE, R., MERHI, W., OH, J. K., OLSEN, P. S., PIAZZA, N., WILLIAMS, M., WINDECKER, S., YAKUBOV, S. J., GRUBE, E., MAKKAR, R., LEE, J. S., CONTE, J., VANG, E., NGUYEN, H., CHANG, Y., MUGGLIN, A. S., SERRUYS, P. W., KAPPETEIN, A. P. & INVESTIGATORS, S. 2017. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*, 376, 1321-1331.
- REYNOLDS, J. L., JOANNIDES, A. J., SKEPPER, J. N., MCNAIR, R., SCHURGERS, L. J., PROUDFOOT, D., JAHNEN-DECHENT, W., WEISSBERG, P. L. & SHANAHAN, C. M. 2004. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 15, 2857-67.
- RODERICK, P. J., ATKINS, R. J., SMEETH, L., MYLNE, A., NITSCH, D. D., HUBBARD, R. B., BULPITT, C. J. & FLETCHER, A. E. 2009. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*, 53, 950-60.
- RODES-CABAU, J., WEBB, J. G., CHEUNG, A., YE, J., DUMONT, E., OSTEN, M., FEINDEL, C. M., NATARAJAN, M. K., VELIANOU, J. L., MARTUCCI, G., DEVARENNES, B., CHISHOLM, R., PETERSON, M., THOMPSON, C. R., WOOD, D., TOGGWEILER, S., GURVITCH, R., LICHTENSTEIN, S. V., DOYLE, D., DELAROCHELLIERE, R., TEOH, K., CHU, V., BAINEY, K., LACHAPELLE, K., CHEEMA, A., LATTER, D., DUMESNIL, J. G., PIBAROT, P. & HORLICK, E. 2012. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1864-75.
- ROQUES, F., MICHEL, P., GOLDSTONE, A. R. & NASHEF, S. A. 2003. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 24, 881-2.
- ROSS, J., JR. & BRAUNWALD, E. 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38, 61-7.
- ROSSEBØ, A. B., PEDERSEN, T. R., BOMAN, K., BRUDI, P., CHAMBERS, J. B., EGSTRUP, K., GERDTS, E., GOHLKE-BÄRWOLF, C., HOLME, I., KESÄNIEMI, Y. A., MALBECQ, W., NIENABER, C. A., RAY, S., SKJÆRPE, T., WACHTELL, K. & WILLENHEIMER, R. 2008. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 359, 1343-1356.
- ROUMELIOTIS, S., DOUNOUI, E., ELEFThERIADIS, T. & LIAKOPOULOS, V. 2019. Association of the Inactive Circulating Matrix Gla Protein with Vitamin K Intake, Calcification, Mortality, and Cardiovascular Disease: A Review. *Int J Mol Sci*, 20.
- RUMBERGER, J. A., SIMONS, D. B., FITZPATRICK, L. A., SHEEDY, P. F. & SCHWARTZ, R. S. 1995. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 92, 2157-62.

- SALLAM, T., CHENG, H., DEMER, L. L. & TINTUT, Y. 2013. Regulatory circuits controlling vascular cell calcification. *Cell Mol Life Sci*, 70, 3187-97.
- SANKARAMANGALAM, K., BANERJEE, K., KANDREGULA, K., MOHANANEY, D., PARASHAR, A., JONES, B. M., JOBANPUTRA, Y., MICK, S., KRISHNASWAMY, A., SVENSSON, L. G. & KAPADIA, S. R. 2017. Impact of Coronary Artery Disease on 30-Day and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 6.
- SAUREN, A. A., KUIJPERS, W., VAN STEENHOVEN, A. A. & VELDPAUS, F. E. 1980. Aortic valve histology and its relation with mechanics-preliminary report. *J Biomech*, 13, 97-104.
- SCHAFER, C., HEISS, A., SCHWARZ, A., WESTENFELD, R., KETTELER, M., FLOEGE, J., MULLER-ESTERL, W., SCHINKE, T. & JAHNEN-DECHENT, W. 2003. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest*, 112, 357-66.
- SCHÄFER, C., JAHNEN-DECHENT, W. & BRANDENBURG, V. 2019. *Klinische Relevanz des Serumproteins Fetuin A—einem Regulator der Kalzifizierung*.
- SCHINKE, T., AMENDT, C., TRINDL, A., POSCHKE, O., MULLER-ESTERL, W. & JAHNEN-DECHENT, W. 1996. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem*, 271, 20789-96.
- SCHLIEPER, G., ARETZ, A., VERBERCKMOES, S. C., KRUGER, T., BEHETS, G. J., GHADIMI, R., WEIRICH, T. E., ROHRMANN, D., LANGER, S., TORDOIR, J. H., AMANN, K., WESTENFELD, R., BRANDENBURG, V. M., D'HAESE, P. C., MAYER, J., KETTELER, M., MCKEE, M. D. & FLOEGE, J. 2010. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 21, 689-96.
- SCHLIEPER, G., WESTENFELD, R., KRUGER, T., CRANENBURG, E. C., MAGDELEYN, E. J., BRANDENBURG, V. M., DJURIC, Z., DAMJANOVIC, T., KETTELER, M., VERMEER, C., DIMKOVIC, N., FLOEGE, J. & SCHURGERS, L. J. 2011. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 22, 387-95.
- SCHURGERS, L. J., AEBERT, H., VERMEER, C., BULTMANN, B. & JANZEN, J. 2004. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood*, 104, 3231-2.
- SCHURGERS, L. J., BARRETO, D. V., BARRETO, F. C., LIABEU, S., RENARD, C., MAGDELEYN, E. J., VERMEER, C., CHOUKROUN, G. & MASSY, Z. A. 2010. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5, 568-75.
- SCHURGERS, L. J., CRANENBURG, E. C. & VERMEER, C. 2008. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost*, 100, 593-603.
- SCHURGERS, L. J., SPRONK, H. M., SKEPPER, J. N., HACKENG, T. M., SHANAHAN, C. M., VERMEER, C., WEISSBERG, P. L. & PROUDFOOT, D. 2007. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost*, 5, 2503-11.
- SCHURGERS, L. J., UITTO, J. & REUTELINGSPERGER, C. P. 2013. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*, 19, 217-26.
- SHANAHAN, C. M., CROUTHAMEL, M. H., KAPUSTIN, A. & GIACHELLI, C. M. 2011. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 109, 697-711.
- SHEA, M. K., O'DONNELL, C. J., HOFFMANN, U., DALLAL, G. E., DAWSON-HUGHES, B., ORDOVAS, J. M., PRICE, P. A., WILLIAMSON, M. K. & BOOTH, S. L. 2009. Vitamin K

- supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*, 89, 1799-807.
- SILASCHI, M., CONRADI, L., SEIFFERT, M., SCHNABEL, R., SCHON, G., BLANKENBERG, S., REICHENSPURNER, H., DIEMERT, P. & TREEDE, H. 2015. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 472-8.
- SIMONS, C. T., CIPRIANO, L. E., SHAH, R. U., GARBER, A. M., OWENS, D. K. & HLATKY, M. A. 2013. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 6, 419-28.
- SINNING, J. M., GHANEM, A., STEINHAUSER, H., ADENAUER, V., HAMMERSTINGL, C., NICKENIG, G. & WERNER, N. 2010. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 3, 1141-9.
- SMITH, C. R., LEON, M. B., MACK, M. J., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., WILLIAMS, M., DEWEY, T., KAPADIA, S., BABALIAROS, V., THOURANI, V. H., CORSO, P., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D., POCOCK, S. J. & INVESTIGATORS, P. T. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364, 2187-98.
- SMITH, E. R., FORD, M. L., TOMLINSON, L. A., BODENHAM, E., MCMAHON, L. P., FARESE, S., RAJKUMAR, C., HOLT, S. G. & PASCH, A. 2014a. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*, 25, 339-48.
- SMITH, J. G., LUK, K., SCHULZ, C. A., ENGERT, J. C., DO, R., HINDY, G., RUKH, G., DUFRESNE, L., ALMGREN, P., OWENS, D. S., HARRIS, T. B., PELOSO, G. M., KERR, K. F., WONG, Q., SMITH, A. V., BUDOFF, M. J., ROTTER, J. I., CUPPLES, L. A., RICH, S., KATHIRESAN, S., ORHO-MELANDER, M., GUDNASON, V., O'DONNELL, C. J., POST, W. S., THANASSOULIS, G., COHORTS FOR, H. & AGING RESEARCH IN GENETIC EPIDEMIOLOGY EXTRACORONARY CALCIUM WORKING, G. 2014b. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*, 312, 1764-71.
- STARY, H. C., CHANDLER, A. B., DINSMORE, R. E., FUSTER, V., GLAGOV, S., INSULL, W., JR., ROSENFELD, M. E., SCHWARTZ, C. J., WAGNER, W. D. & WISSLER, R. W. 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 1512-31.
- STEFANINI, G. G., STORTECKY, S., CAO, D., RAT-WIRTZLER, J., O'SULLIVAN, C. J., GLOEKLER, S., BUELLESFELD, L., KHATTAB, A. A., NIETLISPACH, F., PILGRIM, T., HUBER, C., CARREL, T., MEIER, B., JUNI, P., WENAWESER, P. & WINDECKER, S. 2014. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 35, 2530-40.
- STEWART, B. F., SISCOVICK, D., LIND, B. K., GARDIN, J. M., GOTTDIENER, J. S., SMITH, V. E., KITZMAN, D. W. & OTTO, C. M. 1997. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 29, 630-4.
- TAHA, S., MORETTI, C., D'ASCENZO, F., VAN MIEGHEM, N. M., OMEDE, P., MONTEFUSCO, A., GHANY, M. A., FOUAAD, D., DEMITRY, S., ZOCCAI, G. B. & GAITA, F. 2015. Impact of residual coronary artery disease on patients undergoing TAVI: A meta-analysis of adjusted observational studies. *Int J Cardiol*, 181, 77-80.

- TAMBURINO, C., CAPODANNO, D., RAMONDO, A., PETRONIO, A. S., ETTORI, F., SANTORO, G., KLUGMANN, S., BEDOGNI, F., MAISANO, F., MARZOCCHI, A., POLI, A., ANTONIUCCI, D., NAPODANO, M., DE CARLO, M., FIORINA, C. & USSIA, G. P. 2011. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 123, 299-308.
- TANIMURA, A., MCGREGOR, D. H. & ANDERSON, H. C. 1983. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med*, 172, 173-7.
- TEO, K. K., CORSI, D. J., TAM, J. W., DUMESNIL, J. G. & CHAN, K. L. 2011. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*, 27, 800-8.
- THANASSOULIS, G., CAMPBELL, C. Y., OWENS, D. S., SMITH, J. G., SMITH, A. V., PELOSO, G. M., KERR, K. F., PECHLIVANIS, S., BUDOFF, M. J., HARRIS, T. B., MALHOTRA, R., O'BRIEN, K. D., KAMSTRUP, P. R., NORDESTGAARD, B. G., TYBJAERG-HANSEN, A., ALLISON, M. A., ASPELUND, T., CRIQUI, M. H., HECKBERT, S. R., HWANG, S. J., LIU, Y., SJOGREN, M., VAN DER PALS, J., KALSCH, H., MUHLEISEN, T. W., NOTHEN, M. M., CUPPLES, L. A., CASLAKE, M., DI ANGELANTONIO, E., DANESH, J., ROTTER, J. I., SIGURDSSON, S., WONG, Q., ERBEL, R., KATHIRESAN, S., MELANDER, O., GUDNASON, V., O'DONNELL, C. J., POST, W. S. & GROUP, C. E. C. W. 2013. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*, 368, 503-12.
- THEUWISSEN, E., SMIT, E. & VERMEER, C. 2012. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr*, 3, 166-73.
- THYREGOD, H. G., STEINBRUCHEL, D. A., IHLEMANN, N., NISSEN, H., KJELDSSEN, B. J., PETURSSON, P., CHANG, Y., FRANZEN, O. W., ENGSTROM, T., CLEMMENSEN, P., HANSEN, P. B., ANDERSEN, L. W., OLSEN, P. S. & SONDERGAARD, L. 2015. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 65, 2184-94.
- TINTUT, Y. & DEMER, L. 2006. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. *J Invest Med*, 54, 395-401.
- TOGGWEILER, S., HUMPHRIES, K. H., LEE, M., BINDER, R. K., MOSS, R. R., FREEMAN, M., YE, J., CHEUNG, A., WOOD, D. A. & WEBB, J. G. 2013. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*, 61, 413-419.
- TONELLI, M., WIEBE, N., CULLETON, B., HOUSE, A., RABBAT, C., FOK, M., MCALISTER, F. & GARG, A. X. 2006. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*, 17, 2034-47.
- TOWLER, D. A. 2013. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res*, 113, 198-208.
- UELAND, T., GULLESTAD, L., DAHL, C. P., AUKRUST, P., AAKHUS, S., SOLBERG, O. G., VERMEER, C. & SCHURGERS, L. J. 2010. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med*, 268, 483-92.
- USSIA, G. P., BARBANTI, M., PETRONIO, A. S., TARANTINI, G., ETTORI, F., COLOMBO, A., VIOLINI, R., RAMONDO, A., SANTORO, G., KLUGMANN, S., BEDOGNI, F., MAISANO, F., MARZOCCHI, A., POLI, A., DE CARLO, M., NAPODANO, M., FIORINA, C., DE MARCO, F., ANTONIUCCI, D., DE CILLIS, E., CAPODANNO, D., TAMBURINO, C. & COREVALVE ITALIAN REGISTRY, I. 2012. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*, 33, 969-76.
- VAN DER GIESSEN, A. G., GIJSEN, F. J., WENTZEL, J. J., JAIRAM, P. M., VAN WALSUM, T., NEEFJES, L. A., MOLLET, N. R., NIESSEN, W. J., VAN DE VOSSE, F. N., DE FEYTER, P. J. &

- VAN DER STEEN, A. F. 2011. Small coronary calcifications are not detectable by 64-slice contrast enhanced computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27, 143-52.
- VAN MIEGHEM, N. M., HEAD, S. J., VAN DER BOON, R. M., PIAZZA, N., DE JAEGERE, P. P., CARREL, T., KAPPETEIN, A. P., LANGE, R., WALTHER, T., WINDECKER, S., VAN ES, G. A. & SERRUYS, P. W. 2012. The SURTAVI model: proposal for a pragmatic risk stratification for patients with severe aortic stenosis. *EuroIntervention*, 8, 258-66.
- VIRMANI, R., LADICH, E. R., BURKE, A. P. & KOLODIE, F. D. 2006. Histopathology of carotid atherosclerotic disease. *Neurosurgery*, 59, S219-27; discussion S3-13.
- VLIEGENTHART, R., OUDKERK, M., HOFMAN, A., OEI, H. H., VAN DIJCK, W., VAN ROOIJ, F. J. & WITTEMAN, J. C. 2005. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*, 112, 572-7.
- VOIGTLANDER, L. & SEIFFERT, M. 2018. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med*, 5, 92.
- WALLIN, R., CAIN, D. & SANE, D. C. 1999. Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells - a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost*, 82, 1764-7.
- WANG, A. Y., WOO, J., LAM, C. W., WANG, M., CHAN, I. H., GAO, P., LUI, S. F., LI, P. K. & SANDERSON, J. E. 2005. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 20, 1676-85.
- WANG, T. K. M., WANG, M. T. M., GAMBLE, G. D., WEBSTER, M. & RUYGROK, P. N. 2017. Performance of contemporary surgical risk scores for transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*, 236, 350-355.
- WARREN, B. A. & YONG, J. L. 1997. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology*, 29, 360-8.
- WESTENFELD, R., JAHNEN-DECHENT, W. & KETTELER, M. 2007. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*, 17, 124-8.
- WESTENFELD, R., KRUEGER, T., SCHLIEPER, G., CRANENBURG, E. C., MAGDELEYN, E. J., HEIDENREICH, S., HOLZMANN, S., VERMEER, C., JAHNEN-DECHENT, W., KETTELER, M., FLOEGE, J. & SCHURGERS, L. J. 2012. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 59, 186-95.
- WESTENFELD, R., SCHAFER, C., KRUGER, T., HAARMANN, C., SCHURGERS, L. J., REUTELINGSPERGER, C., IVANOVSKI, O., DRUEKE, T., MASSY, Z. A., KETTELER, M., FLOEGE, J. & JAHNEN-DECHENT, W. 2009. Fetuin-A protects against atherosclerotic calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 20, 1264-74.
- WITBERG, G., LAVI, I., HARARI, E., SHOHAT, T., ORVIN, K., CODNER, P., VAKNIN-ASSA, H., ASSALI, A. & KORNOWSKI, R. 2015. Effect of coronary artery disease severity and revascularization completeness on 2-year clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Coron Artery Dis*, 26, 573-82.
- WRITING GROUP, M., MOZAFFARIAN, D., BENJAMIN, E. J., GO, A. S., ARNETT, D. K., BLAHA, M. J., CUSHMAN, M., DAS, S. R., DE FERRANTI, S., DESPRES, J. P., FULLERTON, H. J., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., ISASI, C. R., JIMENEZ, M. C., JUDD, S. E., KISSELA, B. M., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., LIU, S., MACKAY, R. H., MAGID, D. J., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., 3RD, MOY, C. S., MUNTNER, P., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., NEUMAR, R. W., NICHOL, G., PALANIAPPAN, L., PANDEY, D. K., REEVES, M. J., RODRIGUEZ, C. J., ROSAMOND, W., SORLIE, P. D., STEIN, J., TOWFIGHI, A., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WOO, D., YEH, R. W., TURNER, M. B., AMERICAN HEART

- ASSOCIATION STATISTICS, C. & STROKE STATISTICS, S. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133, e38-360.
- XIE, W. M., RAN, L. S., JIANG, J., CHEN, Y. S., JI, H. Y. & QUAN, X. Q. 2019. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 49, e13091.
- ZAHN, R., WERNER, N., GERCKENS, U., LINKE, A., SIEVERT, H., KAHLERT, P., HAMBRECHT, R., SACK, S., ABDEL-WAHAB, M., HOFFMANN, E., ZEYMER, U., SCHNEIDER, S. & GERMAN TRANSCATHETER AORTIC VALVE INTERVENTIONS-REGISTRY, I. 2017. Five-year follow-up after transcatheter aortic valve implantation for symptomatic aortic stenosis. *Heart*, 103, 1970-1976.
- ZBRONSKI, K., HUCZEK, Z., PUCHTA, D., PACZWA, K., KOCHMAN, J., WILIMSKI, R., SCISLO, P., RYMUZA, B., FILIPIAK, K. J. & OPOLSKI, G. 2016. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison. *Cardiol J*, 23, 169-77.
- ZHOU, Z., JI, Y., JU, H., CHEN, H. & SUN, M. 2019. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*, 10, 966.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: DEGENERATIV VERÄNDERTE, TRIKUSPIDE AORTENKLAPPE (J SALAS ET AL., 2011).	4
ABB. 2: PATHOMECHANISMEN DER AORTENSTENOSE (PAWADE ET AL., 2015)	6
ABB. 3: TRANSFEMORALER AORTENKLAPPENERSATZ (SMITH ET AL., 2011)	8
ABB. 4: METHODIK PATIENTENEINSCHLUSS RETROSPEKTIV	21
ABB. 5: METHODIK PATIENTENEINSCHLUSS PROSPEKTIV:	22
ABB. 6: CALCIUM-SCORING AORTENKLAPPE	27
ABB. 7: CALCIUM-SCORING KORONARIEN	28
ABB. 8: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DER STUDIENPOPULATION RETROSPEKTIV	31
ABB. 9: FREQUENZ DER KOMORBIDITÄTEN BEI PATIENTEN MIT HOHEM KORONAREN CALCIUM-SCORE IM VERHÄLTNIS ZU PATIENTEN MIT NIEDRIGEM SCORE.	36
ABB. 10: BOXPLOTS DER RISIKO-SCORES BEI PATIENTEN MIT HOHEM KORONAREN CALCIUM-SCORE IM VERHÄLTNIS ZU PATIENTEN MIT NIEDRIGEM SCORE.	38
ABB. 11: 30-TAGE MORTALITÄTSRATEN IN DER GRUPPE MIT HOHEN BEZIEHUNGSWEISE NIEDRIGEN VALVULÄREN UND KORONAREN CALCIUM-SCORE WERTEN.	42
ABB. 12: KAPLAN-MEIER-KURVE (3-JAHRES MORTALITÄT) BEI PATIENTEN MIT CKD ODER OAK	44
ABB. 13: 3-JAHRES MORTALITÄTSRATEN IN DER GRUPPE MIT HOHEN BEZIEHUNGSWEISE NIEDRIGEN VALVULÄREN UND KORONAREN CALCIUM-SCORE WERTEN.	45
ABB. 14: KAPLAN-MEIER-KURVE (3-JAHRES MORTALITÄT) DES CALCIUM-SCORE DER KORONARIEN UND AORTENKLAPPE	46
ABB. 15: BOXPLOTS CALCIUM-SCORES UND RISIKO-SCORES IN DER PROSPEKTIVEN POPULATION	51
ABB. 16: KAPLAN-MEIER-KURVE (1-JAHRES MORTALITÄT) CALCIUM-SCORE DER KORONARIEN UND AORTENKLAPPE	53
ABB. 17: BOXPLOTS DER DP-UCMGP PLASMAKONZENTRATIONEN BEI PATIENTEN MIT CKD ODER KORONARER HERZERKRANKUNG.	55
ABB. 18: BOXPLOTS DER KORONAREN UND VALVULÄREN CALCIUM-SCORE WERTE IN DER GRUPPE MIT HOHEN BEZIEHUNGSWEISE NIEDRIGEN DP-UCMGP KONZENTRATIONEN.	56
ABB. 19: KAPLAN-MEIER-KURVE (1-JAHRES MORTALITÄT) DER DP-UCMGP PLASMAKONZENTRATION UND BOXPLOTS DES STS-SCORE	57
ABB. 20: BOXPLOTS C-REAKTIVES PROTEIN UND T50-ZEIT IN ABHÄNGIGKEIT VON DER FETUIN-A PLASMAKONZENTRATION.	58
ABB. 21: BOXPLOTS DES KORONAREN UND VALVULÄREN CALCIUM-SCORE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER FETUIN-A PLASMAKONZENTRATIONEN.	59
ABB. 22: KAPLAN-MEIER-KURVE (1-JAHRES MORTALITÄT) DER FETUIN-A KONZENTRATION UND T50-ZEIT	60
ABB. 23: BOXPLOTS DER KORONAREN UND VALVULÄREN CALCIUM-SCORE WERTE IN DER GRUPPE MIT LANGEN BEZIEHUNGSWEISE KURZEN T50-ZEITEN.	61

6.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: RISIKOFAKTOREN VASKULÄRER KALZIFIZIERUNG (NACH GOODMAN ET AL., 2004)	12
TABELLE 2: STADIENEINTEILUNG HERZINSUFFIZIENZ NACH NYHA KLASSIFIKATION	23
TABELLE 3: ECHOKARDIOGRAPHISCHE SCHWEREGRADEINTEILUNG DER AORTENSTENOSE, MODIFIZIERT NACH (BAUMGARTNER ET AL., 2009).....	24
TABELLE 4: PARAMETER LOGISTIC EUROSCORE UND STS-SCORE	25
TABELLE 5: RADIOLOGISCHE EINTEILUNG CALCIUM-SCORE (AGATSTON-SCORE).....	27
TABELLE 6: BASELINE-CHARAKTERISTIKA UND KOMORBIDITÄTEN RETROSPEKTIV	32
TABELLE 7: ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER IN DER RETROSPEKTIVEN STUDIENPOPULATION.....	33
TABELLE 8: KOMPLIKATIONS RATEN IN DER RETROSPEKTIVEN STUDIENPOPULATION	35
TABELLE 9: SUBGRUPPENANALYSE ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER (TEE)/ CS KORONARIEN	37
TABELLE 10: KOMPLIKATIONS RATEN STUDIENPOPULATION RETROSPEKTIV	39
TABELLE 11: BASELINE-CHARAKTERISTIKA 30-TAGE MORTALITÄT	41
TABELLE 12: EINFLUSS DER KOMPLIKATIONS RATEN AUF DIE 30-TAGE MORTALITÄT	42
TABELLE 13: ÜBERLEBENSZEITANALYSE 3-JAHRES MORTALITÄT RETROSPEKTIVE POPULATION.....	43
TABELLE 14: EINFLUSS DER KOMPLIKATIONS RATEN AUF DIE 3-JAHRES MORTALITÄT.....	45
TABELLE 15: ERGEBNISSE COX-REGRESSIONSANALYSE DER KOMORBIDITÄTEN (3-JAHRES MORTALITÄT)	47
TABELLE 16: ERGEBNISSE COX-REGRESSIONSANALYSE DER KOMPLIKATIONEN (3-JAHRES MORTALITÄT)	47
TABELLE 17: BASELINE-CHARAKTERISTIKA UND KOMORBIDITÄTEN IN DER GESAMTPOPULATION PROSPEKTIV.....	49
TABELLE 18: ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER IN DER GESAMTPOPULATION PROSPEKTIV	50
TABELLE 19: LABORPARAMETER IN DER PROSPEKTIVEN POPULATION.....	52
TABELLE 20: ERGEBNISSE COX-REGRESSIONSANALYSE 1-JAHRES MORTALITÄT	54
TABELLE 21: SUBGRUPPENVERGLEICH CALCIUM-SCORE KORONARIEN RETROSPEKTIV	104
TABELLE 22: COX-REGRESSIONSANALYSE 3-JAHRES MORTALITÄT RETROSPEKTIV	105
TABELLE 23: KORRELATIONSANALYSE LABORPARAMETER PROSPEKTIV	106
TABELLE 24: SUBGRUPPENVERGLEICH AS KORONARIEN PROSPEKTIV	107
TABELLE 25: SUBGRUPPENVERGLEICH AS KORO/ LABORPARAMETER PROSPEKTIV	108
TABELLE 26: SUBGRUPPENVERGLEICH DP-UCMGP	109
TABELLE 27: SUBGRUPPENVERGLEICH FETUIN-A	110
TABELLE 28: SUBGRUPPENVERGLEICH T-50 ZEIT	111
TABELLE 29: COX-REGRESSIONSANALYSE 1-JAHRES MORTALITÄT PROSPEKTIV	112
TABELLE 30: KAPLAN-MEIER-ANALYSE DER 1-JAHRES MORTALITÄT PROSPEKTIV (LOG-RANK).....	113

6.3 Ergänzende Tabellen

Im Folgenden sind die ergänzenden Ergebnisse der statistischen Analysen in tabellarischer Form dargestellt.

Tabelle 21: Subgruppenvergleich Calcium-Score Koronarien retrospektiv

<i>Parameter</i>	<i>MW ± SD / Patients(%), (n=214)</i>	<i>Niedriger AS Koro, (n=107)</i>	<i>Hoher AS Koro, (n=107)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	81.9 ± 5.6	82,6 ± 5,0	81,0 ± 6,1	0,039*
Geschlecht (männlich)	89 (41.6%)	30 (28,4%)	61 (57,0%)	<0,001*
Body mass index (kg/m ²)	26.2 ± 4.5	26,2 ± 4,8	26,2 ± 4,3	0,803
CS Koronarien (AU)	909.4 ± 1684			
CS Aortenklappe (AU)	3618 ± 1928	3671 ± 1991	3632 ± 1887	0,440
KHK	151 (70.6%)	59 (55,1%)	92 (86,0%)	<0,001*
MI	28 (13.1%)	12 (11,2%)	16 (15,0%)	0,544
PCI	90 (42.1%)	27 (25,2%)	63 (58,9%)	<0,001*
ACVB	41 (19.2%)	7 (6,5%)	34 (31,8%)	<0,001*
NYHA Stadium 3/4	160 (74,7%)	84 (78,5%)	76 (71,4%)	0,613
<i>Komorbiditäten</i>				
PAVK	50 (23.4%)	15 (14,0%)	35 (32,7%)	0,002*
CAVK	37 (17.3%)	14 (13,1%)	23 (21,5%)	0,147
Arterielle HT	207 (96.7%)	104 (97,2%)	103 (96,3%)	1,000
Pulmonale HT	102 (47,7%)	55 (51,4%)	47 (44,0%)	0,338
Diabetes mellitus	75 (35%)	30 (28,0%)	45 (42.1%)	0,045*
COPD	44 (20.6%)	26 (24,3%)	18 (16,8%)	0,236
CKD (GFR < 60 ml/min)	119 (55.6%)	62 (57,9%)	57 (53,3%)	0,582
Dialyse	7 (3.3%)	0 (0,0%)	7 (6,5%)	0,014*
OAK	61 (28.5%)	28 (26,2%)	33 (30,8%)	0,545
<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>				
EF Reduktion				0,342
- normal	144 (67.3%)	77 (72,0%)	67 (62,6%)	
- leichtgradig	22 (10.3%)	10 (9,4%)	12 (11,2%)	
- mittelgradig	26 (12.1%)	9 (8,4%)	17 (15,9%)	
- hochgradig	22 (10.3%)	11 (10,3%)	11 (10,3%)	
AOF (cm ²)	0.75 ± 0.2	0,75 ± 0,2	0,76 ± 0,2	0,281
AV mean gradient (mmHg)	37.4 ± 17	39,4 ± 17,6	35,7 ± 16,1	0,132
LVEDP (mmHg)	25,2 ± 10.1	25,7 ± 10,0	24,6 ± 10,2	0,163
<i>Risikostratifizierung</i>				
STS-Score	7,5 ± 7.5	6,8 ± 5,5	8,0 ± 9,1	0,894
Log EuroScore	20,4 ± 13.8	17,9 ± 11,9	22,6 ± 15,2	0,026*
<i>Laborparameter</i>				
Hemoglobin (g/dl)	12,1 ± 1.8	12,1 ± 1,8	12,0 ± 1,8	0,797
C-reaktives Protein (mg/dl)	1 ± 1.3	0,8 ± 0,9	1,2 ± 1,5	0,024*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat

Tabelle 22: Cox-Regressionsanalyse 3-Jahres Mortalität retrospektiv

3-Jahres Mortalität		<i>univariat</i>		<i>multivariat</i>	
Parameter		HR (95% KI)	Sig.	HR (95% KI)	Sig.
Alter, MD (Jahre)		0,64 (0,42-0,97)	0,039*	0,71 (0,46-1,11)	0,144
Geschlecht (männlich)		2,1 (0,62 - 5,28)	0,153	-	
Body mass index, (kg/m ²)		1,01 (0,96-1,05)	0,646	-	
CS Koronarien, MD (AU)		1,58 (1,05-2,37)	0,028*	1,55 (1,01- 2,36)	0,042*
CS Aortenklappe, MD (AU)		1,08 (0,72-1,63)	0,684	-	
KHK		1,15 (0,73-1,82)	0,532	-	
MI		1,42 (0,83-2,44)	0,196	-	
PCI		1,23 (0,82-1,85)	0,300	-	
ACVB		0,81 (0,47-1,38)	0,446	-	
NYHA Stadium					
- Stadium 1		0,39 (0,05-2,79)	0,351	-	
- Stadium 2		1,03 (0,24-4,46)	0,962	-	
- Stadium 3		1,03 (0,25-4,22)	0,964	-	
- Stadium 4		0,86 (0,17-4,14)	0,852	-	
Komorbiditäten					
PAVK		1,20 (0,75-1,91)	0,432	-	
CAVK		0,67 (0,37-1,21)	0,194	-	
Arterielle HT		0,82 (0,30-2,24)	0,704	-	
Pulmonale HT		1,11 (0,74-1,67)	0,590	-	
Diabetes mellitus		1,29 (0,86-1,95)	0,213	-	
COPD		1,38 (0,87-2,20)	0,167	-	
Dialyse		1,98 (0,80-4,88)	0,138	-	
OAK		1,64 (1,08-2,49)	0,020	1,49 (0,96-2,29)	0,069
Echokardiographie					
EF Reduktion					
- leichtgradig		2,23 (1,26-3,95)	0,006	1,61 (0,89-2,92)	0,114
- mittelgradig.		1,25 (0,67-2,34)	0,476	-	
- hochgradig.		1,38 (0,74-2,58)	0,306	-	
AOF, MD (cm ²)		1,02 (0,68-1,53)	0,892	-	
AV mean gradient, MD (mmHg)		0,70 (0,45-1,08)	0,112	-	
LVEDP, MD (mmHg)		1,00 (0,66-1,51)	0,983	-	
Risikostratifizierung					
STS -Score, MD (%)		1,39 (0,92-2,08)	0,109	-	
Log EuroScore, MD (%)		1,00 (0,67-1,50)	0,978	-	
Laborparameter					
Hemoglobin, MD (g/dl)		0,90 (0,60-1,34)	0,610	-	
C-reaktives protein, MD (mg/dl)		1,85 (1,23-2,80)	0,003	1,43 (0,92-2,22)	0,109
CKD (GFR < 60 ml/min)		1,70 (1,11-2,60)	0,013	1,59 (1,01-2,49)	0,042*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. HR: Hazard Ration (95% Konfidenzintervall), Sig: Signifikanz (p-Wert), MD: Median
CS: Calcium-Score, AV: Aortenklappe, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertension, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OAK: Orale Antikoagulation, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, SM: Schrittmacher, EF: Ejektionsfraktion, MD: Median. HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, Sig: Signifikanz

Tabelle 23: Korrelationsanalyse Laborparameter prospektiv

<i>Parameter</i>		<i>Fetuin-A (g/L)</i>	<i>dp-ucMGP (pmole/L)</i>	<i>T-50 (min)</i>
Fetuin-A (g/L)	Korrelation (Pearson)	-	-0,011	0,714**
	Sig.	-	0,923	<0,001
Dp-ucMGP (pmole/L)	Korrelation (Pearson)	-0,011	-	0,032
	Sig.	0,923	-	0,771
T-50 (min)	Korrelation (Pearson)	0,714**	0,032	-
	Sig.	<0,001	0,771	-
Nt-proBNP (ng/l)	Korrelation (Pearson)	-0,186	0,227**	-0,202
	Sig.	0,072	0,010	0,051
Natrium (mmol/l)	Korrelation (Pearson)	0,075	0,052	0,182
	Sig.	0,473	0,635	0,077
Kalium (mmol/l)	Korrelation (Pearson)	0,074	0,194	-0,226*
	Sig.	0,477	0,072	0,028
Calcium (mmol/l)	Korrelation (Pearson)	0,178	-0,058	0,168
	Sig.	0,069	0,592	0,103
Phosphat (mmol/l)	Korrelation (Pearson)	0,068	0,045	-0,058
	Sig.	0,511	0,677	0,573
Cholesterin (mg/dl)	Korrelation (Pearson)	0,201	-0,127	0,086
	Sig.	0,055	0,246	0,416
Triglyceride (mg/dl)	Korrelation (Pearson)	0,129	-0,024	0,170
	Sig.	0,224	0,830	0,107
HDL (mg/dl)	Korrelation (Pearson)	0,247*	-0,243*	0,079
	Sig.	0,019	0,027	0,457
LDL (mg/dl)	Korrelation (Pearson)	0,087	-0,073	0,026
	Sig.	0,417	0,513	0,807
Albumin (g/dl)	Korrelation (Pearson)	0,140	-0,047	0,111
	Sig.	0,177	0,666	0,286
CRP (mg/dl)	Korrelation (Pearson)	-0,369**	0,198	-0,347**
	Sig.	<0,001	0,066	0,001
Hb (g/dl)	Korrelation (Pearson)	0,109	-0,184	0,180
	Sig.	0,293	0,088	0,080
HbA1c	Korrelation (Pearson)	-0,212*	-0,017	-0,182
	Sig.	0,044	0,879	0,084

MGP: Matrix-Gla-Protein, BNP: Brain-Natriuretic-Protein, HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Tabelle 24: Subgruppenvergleich AS Koronarien prospektiv

<i>Parameter</i>	<i>MW ± SD / Patienten (%) (n=95)</i>	<i>Niedriger AS Koro (n=48)</i>	<i>Hoher AS Koro(n=47)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	82 ± 5,6	81,6 ± 5,9	82,3 ± 5,2	0,513
Geschlecht (männlich)	41 (43,2%)	14 (29,2%)	27 (57,4%)	0,005
Body Mass Index (kg/m ²)	25,6 ± 4,5	25,9 ± 5,1	25,3 ± 3,7	0,721
CS Koronarien	1588 ± 1837	359 ± 283	2834 ± 1906	<0,001*
CS Aortenklappe	3660 ± 2313	3710 ± 2600	3608 ± 2005	0,682
KHK	61 (64,2%)	20 (41,7%)	41 (87,2%)	<0,001*
MI	13 (13,7%)	8 (16,7%)	5 (10,6%)	0,552
PCI	31 (32,6%)	7 (14,6%)	24 (51,1%)	<0,001*
ACVB	12 (12,6%)	0 (0,0%)	12 (25,5%)	<0,001*
NYHA Stadium 3/4	64 (67,4%)	28 (58,3%)	36 (67,6%)	0,279
<i>Komorbiditäten</i>				
PAVK	23 (24,2%)	9 (18,8%)	14 (29,8%)	0,236
CAVK	22 (23,2%)	13 (27,1%)	9 (19,1%)	0,467
Arterielle HT	89 (93,7%)	45 (93,8%)	44 (93,6%)	
Pulmonale HT	55 (57,9%)	26 (54,2%)	29 (61,7%)	0,535
Diabetes mellitus	26 (27,4%)	13 (27,1%)	13 (27,3%)	0,917
COPD	34 (35,8%)	16 (33,3%)	18 (38,3%)	0,672
CKD (GFR < 60 ml/min)	56 (58,9%)	23 (47,9%)	33 (70,2%)	0,037*
Dialyse	6 (6,3%)	1 (2,1%)	5 (10,6%)	0,111
OAK	30 (31,6%)	13 (27,1%)	17 (36,2%)	0,383
<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>				
EF Reduktion				0,086
- normal	72 (75,8%)	37 (77,1%)	35 (74,5%)	
- leichtgradig	10 (10,5%)	7 (14,6%)	3 (6,4%)	
- mittelgradig.	8 (8,4%)	1 (2,1%)	7 (14,9%)	
- hochgradig.	4 (4,2%)	3 (6,3%)	1 (2,1%)	
AOF (cm ²)	0,69 ± 0,18	0,65 ± 0,20	0,72 ± 0,16	0,086
AV mean gradient (mmHg)	39,2 ± 15,9	42,6 ± 17,7	35,3 ± 12,7	0,112
LVEDP (mmHg)	21,2 ± 7,1	22,0 ± 7,4	20,6 ± 6,8	0,419
<i>Risikostratifizierung</i>				
STS Score	6,56 ± 5,02	5,96 ± 4,56	7,18 ± 5,42	0,299
Log EuroScore	29,02 ± 17,21	26,58 ± 16,2	31,5 ± 17,9	0,167

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat

Tabelle 25: Subgruppenvergleich AS Koro/ Laborparameter prospektiv

<i>Parameter</i>	<i>MW ±SD / (n=95)</i>	<i>Niedriger AS Koro (n=48)</i>	<i>Hoher AS Koro(n=47)</i>	<i>Sig.</i>
Fetuin A	0,42 ± 0,09	0,422 ± 0,10	0,43 ± 0,08	0,466
dp-uc MGP	968 ± 875	791 ± 746	1156 ± 968	0,034*
T 50	239,2 ± 62,1	239,2 ± 63,8	239,4 ± 60,9	0,993
Pro -BNP	5031 ± 8721	4461 ± 8451	5602 ± 9037	0,048
Natrium	138,72 ± 3,43	139,08 ± 3,76	138,3 ± 3,05	0,167
Kalium	4,19 ± 0,52	4,19 ± 0,57	4,19 ± 0,47	0,939
Calcium	2,29 ± 0,11	2,31 ± 0,12	2,26 ± 0,11	0,072
Phosphat	1,07 ± 0,17	1,09 ± 0,15	1,06 ± 0,19	0,396
Cholesterin	176,4 ± 48,1	175,2 ± 45,1	178,7 ± 51,3	0,913
Triglyceride	114,0 ± 58,3	118,6 ± 72,8	110,8 ± 39,2	0,477
HDL	56,3 ± 19,5	58,7 ± 20,0	55,1 ± 18,9	0,453
LDL	103,9 ± 36,2	102,7 ± 32,5	105,2 ± 40,0	0,815
HbA1c	5,6 ± 0,91	5,6 ± 0,79	5,55 ± 1,02	0,209
Hemoglobin (g/dl)	12,1 ± 1,6	12,4 ± 1,6	11,81 ± 1,68	0,071
C-reaktives Protein(mg/dl)	1,08 ± 2,14	1,04 ± 2,15	1,12 ± 2,15	0,982

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD)

MGP: Matrix-Gla-Protein, BNP: Brain-Natriuretic-Protein, HDL: High-Density-Lipoprotein, LDL: Low-Density-Lipoprotein

Tabelle 26: Subgruppenvergleich dp-ucMGP

<i>Parameter</i>	<i>MW ±SD / Patients (%), (n=87)</i>	<i>Niedriges MGP (n=43)</i>	<i>Hohes MGP (n=49)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	82,0 ± 5,6	80,7 ± 5,6	83,2 ± 5,4	0,037*
Geschlecht (männlich)	37 (42,5%)	18 (41,9%)	19 (43,2%)	1,00
Body Mass Index (kg/m ²)	25,7 ± 4,6	26,0 ± 4,4	25,4 ± 4,8	0,157
CS Koronarien (AU)	1613 ± 1893	1196 ± 1402	2020 ± 2213	0,057
CS Aortenklappe (AU)	3636 ± 2366	3958 ± 2445	3322 ± 2270	0,252
KHK	55 (63,2%)	21 (48,8%)	34 (77,3%)	0,008*
MI	12 (13,8%)	5 (11,6%)	7 (15,9%)	0,747
PCI	28 (32,2%)	9 (20,9%)	19 (43,2%)	0,038*
ACVB	11 (12,6%)	3 (7%)	8 (18,2%)	0,196
NYHA Stadium III/IV	59 (67,8%)	24 (55,8%)	35 (79,5%)	0,023*
<i>Komorbiditäten</i>				
PAVK	19 (21,8%)	7 (16,3%)	12 (27,3%)	0,300
CAVK	20 (23,0%)	9 (20,9%)	11 (25,0%)	0,800
Arterielle HT	81 (93,1%)	38 (88,4%)	43 (97,7%)	0,110
Pulmonale HT	50 (57,5%)	20 (46,5%)	30 (68,2%)	0,052
Diabetes mellitus	26 (29,9%)	9 (20,9%)	17 (38,6%)	0,101
COPD	31 (35,6%)	12 (27,9%)	19 (43,2%)	0,180
CKD (GFR<60)	51 (58,6%)	20 (46,5%)	31 (70,5%)	0,030*
Dialyse	5 (5,7%)	0 (0,0%)	5 (11,4%)	0,055
OAK	28 (32,2%)	8 (18,6%)	20 (45,5%)	0,011*
<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>				
AOF (cm ²)	0,69 ± 0,19	0,68 ± 0,19	0,70 ± 0,19	0,591
AV mean gradient (mmHg)	39,1 ± 16,5	43,5 ± 16,0	34,8 ± 16,1	0,009*
LVEDP (mmHg)	21,2 ± 7,2	20,3 ± 7,8	21,8 ± 6,8	0,411
<i>Risikostratifizierung</i>				
STS Score (%)	6,6 ± 5,1	4,9 ± 2,8	8,3 ± 6,3	0,005*
Log EuroScore (%)	28,7 ± 17,0	22,8 ± 12,5	34,5 ± 19,0	0,003*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat

Tabelle 27: Subgruppenvergleich Fetuin-A

<i>Parameter</i>	<i>MW ±SD / Patients (%) (n=95)</i>	<i>Niedriges Fet-A (n=48)</i>	<i>Hohes Fet-A (n=47)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	82,0 ± 5,6	81,3 ± 5,8	82,6 ± 5,3	0,361
Geschlecht (männlich)	41 (43,2%)	21 (44,7%)	20 (41,7%)	0,837
Body Mass Index (kg/m ²)	25,6 ± 4,5	24,8 ± 3,7	26,47 ± 5,0	0,057
CS Koronarien (AU)	1588 ± 1837	1701 ± 2055	1477 ± 1601	0,829
CS Aortenklappe (AU)	3660 ± 2313	3789 ± 2387	3533 ± 2256	0,783
KHK	61 (64,2%)	31 (66,0%)	30 (62,5%)	0,831
MI	13 (13,7%)	9 (19,1)	4 (8,3%)	0,146
PCI	31 (32,6%)	18 (38,3%)	13 (27,1%)	0,279
ACVB	12 (12,6%)	6 (12,8%)	6 (12,5%)	1,00
NYHA Stadium III/IV		31 (66%)	33 (68,8%)	0,829
<i>Komorbiditäten</i>				
PAVK	23 (24,2%)	16 (34%)	7 (14,6%)	0,033*
CAVK	22 (23,2%)	9 (19,1%)	13 (27,1%)	0,467
Arterielle HT	89 (93,7%)	42 (89,4%)	47 (97,9%)	0,111
Pulmonale HT	55 (57,9%)	28 (59,6%)	27 (56,3%)	0,836
Diabetes mellitus	26 (27,4%)	14 (29,8%)	12 (25,0%)	0,650
COPD	34 (35,8%)	20 (42,6%)	14 (29,2%)	0,203
CKD (GFR<60)	56 (58,9%)	25 (52,2%)	31 (64,6%)	0,301
Dialyse	6 (6,3%)	4 (8,5%)	2 (4,2%)	0,435
OAK	30 (31,6%)	15 (31,9%)	15 (31,3%)	1,00
<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>				
AOF (cm ²)	0,69 ± 0,18	0,68 ± 0,18	0,75 ± 0,19	0,429
AV mean gradient (mmHg)	39,25 ± 15,97	42,96 ± 12,74	29,72 ± 11,3	0,002*
LVEDP (mmHg)	21,29 ± 7,12	21,07 ± 6,48	21,29 ± 7,93	0,649
<i>Risikostratifizierung</i>				
STS Score (%)	6,56 ± 5,02	7,33 ± 6,06	5,81 ± 3,63	0,089
Log EuroScore (%)	29,02 ± 17,21	31,69 ± 18,85	26,40 ± 15,18	0,165

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat

Tabelle 28: Subgruppenvergleich T-50 Zeit

<i>Parameter</i>	<i>Kurze T50-Zeit (n=48)</i>	<i>Lange T50-Zeit (n=47)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (Jahre)	81,6 ± 5,1	82,3 ± 6,0	0,513
Geschlecht (männlich)	23 (47,9%)	18 (38,3%)	0,409
Body Mass Index (kg/m ²)	25,0 ± 3,70	26,36 ± 5,17	0,141
CS Koronarien (AU)	1792 ± 2112	1379,09 1501	0,457
CS Aortenklappe (AU)	4013 ± 2445	3299 ± 2136	0,145
KHK	35 (72,9%)	26 (55,3%)	0,089
MI	8 (16,7%)	5 (10,6%)	0,552
PCI	18 (37,5%)	13 (27,7%)	0,383
ACVB	7 (14,6%)	5 (10,6%)	0,759
NYHA Stadium III/IV	34 (70,8%)	30 (63,8%)	0,516
<i>Komorbiditäten</i>			
PAVK	17 (35,4%)	6 (12,8%)	0,016*
CAVK	10 (20,8%)	12 (25,5%)	0,633
Arterielle HT	43 (89,6%)	46 (97,9%)	0,204
Pulmonale HT	28 (58,3%)	27 (57,4%)	1,00
Diabetes mellitus	14 (29,2%)	12 (25,5%)	0,917
COPD	20 (41,7%)	14 (29,8%)	0,286
CKD (GFR<60)	23 (47,9%)	33 (70,2%)	0,037*
Dialyse	4 (8,3%)	2 (4,3%)	0,677
OAK	14 (29,2%)	16 (34,0%)	0,663
<i>Echokardiographische Parameter (TEE)</i>			
AOF (cm ²)	0,69 ± 0,18	0,68 ± 0,19	0,979
AV mean gradient (mmHg)	40,68 ± 16,42	37,75 ± 15,56	0,450
LVEDP (mmHg)	21,65 ± 7,11	20,94 ± 7,22	0,683
<i>Risikostratifizierung</i>			
STS Score (%)	7,22 ± 6,12	5,89 ± 3,50	0,562
Log EuroScore (%)	32,35 ± 18,48	25,62 ± 15,27	0,066

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, AÖF: Aortenöffnungsfläche, AV: Aortenklappe, LVEDP: Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat

Tabelle 29: Cox-Regressionsanalyse 1-Jahres Mortalität prospektiv

<i>Parameter</i>	<i>univariat</i>		<i>multivariat</i>	
	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>	<i>HR (95% KI)</i>	<i>Sig.</i>
Alter (≥82 Jahre)	1,02 (0,39 – 2,66)	0,956	-	
Geschlecht (männlich)	2,04 (0,78 - 5,38)	0,146	-	
Body Mass Index (≥ 25kg/m ²)	0,66 (0,24 – 1,79)	0,481	-	
CS Koronarien, MD (AU)	3,40 (1,11 - 10,45)	0,032*	1,92 (0,46 - 7,97)	0,366
CS Aortenklappe, MD(AU)	0,72 (0,27 - 1,89)	0,506	-	
KHK	2,87 (0,82- 9,99)	0,098	-	
MI	1,42 (0,40 – 4,95)	0,580	-	
PCI	1,43 (0,54 – 3,76)	0,466	-	
ACVB	1,51 (0,43 – 5,27)	0,514	-	
NYHA Stadium III/IV	3,78 (0,86- 16,55)	0,077	-	
<i>Komorbiditäten</i>				
PAVK	2,54 (0,96 – 6,68)	0,058	0,79 (0,19 - 3,29)	0,757
CAVK	1,44 (0,51 – 4,10)	0,487	-	
Arterielle HT	1,05 (0,13 – 7,91)	0,962	-	
Pulmonale HT	3,73 (1,07 -13,01)	0,038*	1,53 (0,25 - 9,42)	0,642
Diabetes mellitus	0,81 (0,26 – 2,50)	0,724	-	
COPD	2,06 (0,79 – 5,34)	0,137	-	
CKD (GFR < 60 ml/min)	3,34 (0,96 – 11,64)	0,058	1,08 (0,17 - 6,88)	0,934
Dialyse	5,73 (1,18 – 17, 68)	0,002*	1,01 (0,16 - 6,20)	0,986
OAK	1,56 (0,59 – 4,11)	0,362	-	
<i>Risikostratifizierung</i>				
STS Score (≥8%)	3,84 (1,48 – 9,97)	0,006*	1,72 (0,33 - 8,84)	0,515
Log EuroScore (≥20%)	2,16 (0,70 – 6,63)	0,177	-	
<i>Laborparameter</i>				
Fetuin A, MD (g/L)	0,64 (0,24 – 1,69)	0,372	-	
dp-uc MGP, MD (pmol/l)	13,67 (1,77 – 105,2)	0,012*	5,29 (0,60-45,97)	0,131
T-50, MD (min)	0,531 (0,19 - 1,43)	0,212	-	
Hemoglobin (g/dl)	3,157 (1,11 – 8,96)	0,031*	1,84 (0,52 - 6,48)	0,340
CRP (≥1 mg/dl)	3,045 (1,17 – 7,89)	0,022	2,06 (0,50 - 8,49)	0,315
Nt-proBNP (≥1800 pg/ml)	4,264 (1,37 -13,37)	0,012*	2,39 (0,38 - 14,88)	0,348

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. HR: Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall), Sig: Signifikanz (p-Wert), MD: Median
CS: Calcium-Score, AV: Aortenklappe, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertension, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OAK: Orale Antikoagulation, CRP: C-reaktives Protein

Tabelle 30: Kaplan-Meier-Analyse der 1-Jahres Mortalität prospektiv (Log-Rank)

<i>Parameter</i>	<i>MW $\pm$SD / Patienten (%)</i> <i>(n=95)</i>	<i>Sig.</i>
Alter >82 Jahre	82,0 $\pm$ 5,6	0,956
Geschlecht (männlich)	41 (43,2%)	0,137
Body Mass Index (kg/m ²)	25,6 $\pm$ 4,5	0,415
CS Koronarien, MD (AU)	1588 $\pm$ 1837	0,023*
CS Aortenklappe, MD (AU)	3660 $\pm$ 2313	0,503
KHK	61 (64,2%)	0,083*
MI	13 (13,7%)	0,578
PCI	31 (32,6%)	0,463
ACVB	12 (12,6%)	0,510
NYHA Stadium III/VI	64 (57,4%)	0,076
PAVK	23 (24,2%)	0,049
CAVK	22 (23,2%)	
Arterielle HT	89 (93,7%)	0,962
Pulmonale HT	55 (57,9%)	0,026*
Diabetes mellitus	26 (27,4%)	0,794
COPD	34 (35,8%)	0,128
CDK (GFR <60ml/min)	56 (58,9%)	0,063
Dialyse	6 (6,3%)	0,001*
OAK	30 (31,6%)	0,358
<i>Risikostratifizierung</i>		
STS-Score (%)	6,56 $\pm$ 5,02	0,003*
Log EuroScore (%)	29,02 $\pm$ 17,21	0,166
<i>Laborparameter</i>		
Fetuin-A, MD (g/l)	0,429 $\pm$ 0,09	0,368
dp-ucMGP, MD (pmol/l)	968,0 $\pm$ 875,34	0,001*
T-50, MD (min)	239,28 $\pm$ 62,10	0,204
Hemoglobin (<12 g/dl)	12,13 $\pm$ 1,68	0,023*
CRP (>1 mg/dl)	1,08 $\pm$ 2,14	0,016*
Nt-proBNP (> 1800 pg/ml)	5031 $\pm$ 8721	0,006*

*P<0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Werte entsprechen dem Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung (SD), Median (Interquartilbereich) oder n (%). CS: Calcium-Score, KHK: Koronare Herzerkrankung, MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane koronare Intervention, ACVB: Koronararterienbypass, NYHA: Herzinsuffizienz-Stadium (Nach New York Heart Association), PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, CAVK: Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, HT: Hypertonie, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CKD, Chronische Nierenkrankheit, GFR: Glomeruläre Filtrationsrat, OAK: Orale Antikoagulation, CRP: C-reaktives Protein, BNP: Brain-Natriuretic Peptide

7 Danksagung

Mein besonderer und großer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Ralf Westenfeld für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung vom Beginn der ersten Planungen bis zu den Korrekturen der vorliegenden Arbeit. Ohne seine fachliche Kompetenz, seine Motivation und seine Begeisterungsfähigkeit für das Thema wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Gülsüm Erkilet für ihre Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Dissertation.

Herrn Leon J. Schurgers, PhD aus dem Department für Biochemie des Cardiovascular Research Institute der Universität Maastricht und Herrn Priv-Doz. Dr. med. Andreas Pasch vom Universitätsspital Bern und der Firma Calciscon AG danke ich sehr herzlich für eine produktive Zusammenarbeit.

Vor allem möchte ich aber meiner Familie und meinen Freunden für die liebevolle, emotionale und tatkräftige Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation danken.