

**Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und
Angiologie**

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz: Einfluss der
Implantationstiefe auf den klinischen und
echokardiographischen Langzeitverlauf

Dissertation

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

Vorgelegt von
Houtan Heidari
Düsseldorf 2021

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Für meine Familie

Zusammenfassung (deutsch)

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ist ein kathetergestütztes Verfahren zum Ersatz der Aortenklappe und das Mittel der Wahl zur Behandlung von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS) und einem erhöhten perioperativen Risiko. Häufige Komplikationen nach TAVI sind die paravalvuläre Leckage (PVL), Störungen der Reizleitung am Herzen, Schlaganfälle sowie Blutungskomplikationen. Zahlreich durchgeführten Studien, zunehmende Erfahrung der Interventionalisten sowie eine verbesserte Technologie haben zum Erreichen besserer Ergebnisse sowie zur Reduktion der Komplikationsrate beigetragen. Bisher unzureichend verstanden bleibt die Rolle der Implantationstiefe der Klappenprothese. Die vorliegende Beobachtungsstudie ist die erste Studie, die den Einfluss der Implantationstiefe auf das klinische Outcome der Patienten im Langzeit-Follow-up nach TAVI mittels selbstexpandierender Systeme untersucht.

Zwischen Februar 2015 und Januar 2018 wurden 341 Patienten mittels selbstexpandierender TAVI-Prothese am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Die Implantationstiefe wurde fluoroskopisch nach finaler Entfaltung der Prothese ermittelt. Eine Implantationstiefe von 3-5 mm wurde gemäß Herstellerangaben als optimale Implantationstiefe (OIT) definiert. Es erfolgten klinische und echokardiographische Untersuchungen vor sowie unmittelbar nach TAVI. Zudem wurde ein standardisiertes Follow-up 3 sowie mindestens 12 Monate nach TAVI durchgeführt. Die Auswertung der echokardiographischen Studien erfolgte retrospektiv mittels IntelliSpace® (Philips, Amsterdam, Holland) Die Endpunkte der Studie wurden gemäß der Valve Academic Research Consortium-2 Kriterien definiert.

Es konnte gezeigt werden, dass nur ca. 28% der Prothesen die OIT erreichen. Weitere bedeutende Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

1. Größere Klappenprothesen werden signifikant tiefer implantiert.
2. Eine Prädilatation vor Implantation der Prothese korreliert signifikant mit dem Erreichen der optimalen Implantationstiefe.
3. Kalklast, LVOT- und Annulus-Dimensionen haben keinen Einfluss auf die Implantationstiefe.
4. Zu tief implantierte Klappenprothesen sind signifikant mit dem Auftreten einer postinterventionellen Schrittmacherabhängigkeit assoziiert.
5. Die Implantationstiefe hat keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Blutungskomplikationen, Schlaganfall oder den longitudinalen Verlauf der AI innerhalb der ersten 12 Monate.
6. Die OIT hat keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeit-Überleben.

Größere prospektive Studien sind nötig, um die klinische Relevanz der Implantationstiefe besser zu verstehen und weitere Faktoren zu identifizieren, die mit dem Erreichen der OIT assoziiert sind.

Summary

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a catheter-based procedure for aortic valve replacement and is the treatment of choice for patients with severe aortic stenosis (AS) and increased perioperative risk. Common complications after TAVI include paravalvular regurgitation (PVR), cardiac conduction disorders, stroke and bleeding complications. Numerous studies, increasing experience of interventionalists and improved technology have contributed to better outcomes and reduced complication rates. The role of the implantation depth remains poorly understood. This observational study is the first study to investigate the influence of implantation depth on the clinical outcome of patients in long-term follow-up after TAVI using self-expanding systems.

Between February 2015 and January 2018, 341 patients were treated with a self-expanding TAVI prosthesis at the University Hospital Düsseldorf. Implantation depth was determined fluoroscopically after final deployment of the prosthesis. An implantation depth of 3-5 mm was defined as the optimal implantation depth (OID) according to the manufacturer's instructions. Clinical and echocardiographic examinations were performed before and immediately after TAVI. In addition, a standardized follow-up 3 and at least 12 months after TAVI was performed. The echocardiographic studies were evaluated retrospectively using IntelliSpace® (Philips, Amsterdam, Holland). The endpoints of the study were defined according to the Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) criteria.

It could be shown that only about 28% of the prostheses achieved OID. Further significant results of the present study are:

1. Larger valve prostheses are implanted significantly deeper.
2. Predilatation before implantation of the prosthesis correlates significantly with the achievement of the OID.
3. Calcification, LVOT and annulus dimensions have no significant influence on implantation depth.
4. Too deeply implanted valve prostheses are significantly associated with the occurrence of postinterventional pacemaker dependency.
5. Implantation depth has no significant influence on the incidence of bleeding complications, stroke or the longitudinal course of AR within the first 12 months.
6. OID has no significant influence on long-term survival.

Larger prospective studies are necessary to better understand the clinical relevance of the implantation depth and to identify further factors associated with the achievement of OID.

Abkürzungsverzeichnis

A3Ch	Apikaler 3 Kammerblick (apical 3 chamber view)
AEI	Annulus Exzentrizitätsindex
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
AU	Agatston unit
BAV	Ballonvalvuloplastie
BMI	Body Mass Index
cAVK	Cerebrale Arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DM	Diabetes mellitus
dpmax	Maximaler Druckgradient
HU	Hounsfield unit
IVSd	Interventrikuläres Septum Enddiastolisch
KM	Kontrastmittel
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linkes Atrium
LCC	Linkskoronare Tasche (left coronary cusp)
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract)
meanPG	Mittlerer Druckgradient (mean pressure gradient)
NCC	Non-koronare Tasche (non coronary cusp)
NYHA	New York Heart Association
OIT	Optimale Implantationstiefe
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
pHT	Pulmonale Hypertonie

PSAX	Parasternale Kurze Achse (parasternal short axis view)
PVL	Paravalvuläre Leckage
RA	Rechtes Atrium
RCC	Rechtskoronare Tasche (right coronary cusp)
RVEDD	Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
SOV	Sinus of valsalva
sPAP	Systolischer Pulmonalarterieller Druck (systolic pulmonary artery pressure)
STEMI	ST-Hebungs Myokardinfarkt
STJ	Sinotubulärer Übergang (sinotubular junction)
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transcatheter Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve replacement)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2
VIC	Valvular interstitial cell
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral (velocity-time-integral)

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: GRADUIERUNG DER PVL IM FOLLOW UP	20
ABB. 2: COMPUTERTOMOGRAPHISCHE PRÄPROZEDURALE MESSUNGEN	22
ABB. 3: FLUOROSKOPISCHE AUFNAHME EINER BALLONVALVULOPLASTIE	23
ABB. 4: ENTFALTUNG DER KLAPPENPROTHESE UND POSITION NACH FINALER ENTFALTUNG.	24
ABB. 5: ANGIOGRAPHIE NACH ENTFALTUNG DER KLAPPENPROTHESE	25
ABB. 6: PROZENTUALE VERTEILUNG DER IMPLANTATIONSTIEFE	28
ABB. 7: PATIENTENKOLLEKTIV.....	30
ABB. 8: EINFLUSS DER PRÄDILATATION AUF DIE IMPLANTATIONSTIEFE	33
ABB. 9: BOXPLOTS MIT VERLAUF DES MITTLEREN GRADIENTEN NACH TAVI	35
ABB. 10: BOXPLOTS MIT VERLAUF DES MAXIMALEN GRADIENTEN NACH TAVI	36
ABB. 11: TIA/STROKE POSTPROZEDURAL	38
ABB.12: KORRELATION POSTINTERVENTIONELLER SCHRITTMACHERABHÄNGIGKEIT UND IMPLANTATIONSTIEFE.....	39
ABB. 13: 1-JAHRES-MORTALITÄT	40
ABB. 14: NYHA VERLAUF INNERHALB VON 12 MONATEN.....	41
ABB. 15: NYHA KLASSE 12 MONATE POST-TAVI	41
ABB. 16: VERGLEICH RVEDD UND LVEDD IM 12 MONATS FOLLOW-UP.....	42
ABB, 17: VERGLEICH RA-FLÄCHE UND LA-FLÄCHE IM 12 MONATS FOLLOW-UP	43
ABB. 18: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE DER IMPLANTATIONSTIEFE	45
ABB.19: EINFLUSS DES COVER-INDEX, ANNULUS UND LVOT EXZENTRIZITÄTSINDEX AUF DIE IMPLANTATIONSTIEFE.....	46
ABB. 20: KORRELATION IMPLANTATIONSTIEFE UND PROTHESENGRÖÖE.....	47
ABB. 21: AI GRAD NACH 12 MONATEN.....	48
ABB. 22: AI VERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VON DER IMPLANTATIONSTIEFE	48
ABB. 23: KORRELATION DER OIT UND $AI \geq 1^\circ$ NACH 12 MONATEN	49
ABB. 24: KORRELATION DER ANZAHL DER JETS UND AI VERLAUF.....	51

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	4
TABELLE 2: KLASSIFIKATION DER NEW YORK HEART ASSOCIATION.....	5
TABELLE 3: GRADUIERUNG DER AS NACH ECHOKARDIOGRAPHISCHEN KRITERIEN	6
TABELLA 4: AUSGANGSDATEN DER PATIENTEN	31
TABELLE 5: COMPUTERTOMOGRAPHISCHE DATEN.....	32
TABELLE 6: PERIPROZEDURALE DATEN	34
TABELLE 7: OUTCOME-DATEN	37
TABELLE 8: KLINISCHE UND ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER IM 12-MONATS FOLLOW-UP	44
TABELLE 9: AI KOMPONENTEN BEI ENTLASSUNG BZW. IM 12 MONATS FOLLOW UP.....	49

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Aortenklappenstenose – Anatomie und Definition.....	1
1.2.	Epidemiologie.....	1
1.3.	Ätiologie	2
1.4.	Pathophysiologie	2
1.5.	Symptome und ihre Entstehung.....	3
1.6.	Aortenklappenstenose – Bildgebung	5
1.6.1.	Echokardiographie	6
1.6.2.	Andere Modalitäten	7
1.7.	Therapieoptionen der Aortenklappenstenose	8
1.7.1.	Medikamentöse Therapie	8
1.7.2.	Chirurgischer Aortenklappenersatz.....	8
1.7.3.	Kathetergestützte Verfahren	9
1.8.	Technik der Klappenimplantation	10
1.8.1.	Ablauf der Prozedur	10
1.8.2.	Implantationstiefe.....	12
1.9.	Komplikationen nach interventionellen Aortenklappenersatz.....	13
1.9.1.	Paravalvuläre Insuffizienz.....	13
1.9.2.	Störung der Reizleitung am Herzen nach TAVI.....	14
1.9.3.	Schlaganfall	14
1.9.4.	Blutungskomplikationen	15
1.10.	Hypothese und Ziele der Arbeit	15
2.	Material und Methoden	17
2.1.	Patientenkollektiv und Indikation zur TAVI	17
2.2.	Periprozedurale Diagnostik	18
2.2.1.	Basisdiagnostik und Vorbereitung der Prozedur.....	18
2.2.2.	Echokardiographie	18
2.2.3.	Computertomographie	21
2.3.	TAVI Prozedur.....	22
2.3.1.	Ablauf der Implantation	22
2.3.2.	Verwendete Klappenprothesen	24
2.4.	Bestimmung der Implantationstiefe	25
2.5.	Microdislodgement	26

2.6.	Follow-up und Datensammlung	26
2.7.	Ethikvotum	27
2.8.	Statistik.....	27
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Patientencharakteristika und demographische Daten	28
3.2.	Computertomographische Präprozedurale Daten	32
3.3.	Prozedurale Daten.....	33
3.3.1.	Periprozedurale Parameter	33
3.3.2.	Prozeduraler Erfolg	35
3.4.	Klinischer und echokardiographischer Outcome	36
3.5.	Implantationstiefe	45
3.6.	Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz.....	47
4.	Diskussion.....	52
5.	Literaturverzeichnis.....	62

1. Einleitung

1.1. Aortenklappenstenose – Anatomie und Definition

Die Aortenklappe ist zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta lokalisiert. Sie erfüllt die Funktion eines Ventils mit dem Ziel, unter physiologischen Bedingungen einen unidirektionalen Blutfluss vom Herzen in den Körperkreislauf herzustellen. Dies wird mittels dreier halbmondförmiger Taschen (valvulae semilunares), die an einem bindegewebigen Ring (annulus fibrosus) befestigt sind, gewährleistet. Entsprechend ihrer Lage in Relation zu den Koronarostien bezeichnet man diese als rechts-koronare (RCC), links-koronare (LCC) sowie non-koronare Tasche (NCC). Ihre Aufgabe ist es, während der Auswurfphase der Herzaktion zu öffnen und während der Entspannungsphase zu schließen, um einen Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel zu verhindern. Als Aortenklappensklerose bezeichnet man den Zustand zunehmender Verdickung und Kalzifizierung der Aortenklappentaschen, ohne Vorliegen einer Obstruktion des Blutflusses. Als Aortenklappenstenose (AS) bezeichnet man die erworbene oder angeborene Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses. Diese lässt sich nach Lokalisation der Obstruktion in valvulär (häufigste Form) sowie sub- oder supra-valvuläre AS unterteilen

1.2. Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in westlichen Ländern dar. Hierunter ist die AS die dritthäufigste Todesursache nach der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie (1). Die Aortenklappensklerose als Vorstufe der -stenose ist mit einer Prävalenz von ca. 25% bei > 65 Jährigen und ca. 50% der > 85 jährigen sehr häufig (2). Die Prävalenz einer mittel- oder hochgradigen Stenose bei >75 Jährigen liegt bei 2,8 % (3). Wie bei der Aortenklappensklerose liegt bei der AS eine starke Korrelation zum Alter vor. So zeigte sich bei Patienten im Alter von 50-59 Jahren eine

Prävalenz von 0,2 %, während in der Altersspanne von 80-89 Jahren eine Prävalenz von 9,8 % gezeigt werden konnte (4). Aufgrund des demographischen Wandels mit Zunahme der Lebenserwartung ist in den kommenden Jahrzehnten mit einem weiteren Anstieg der Zahlen behandlungsbedürftiger AS zu rechnen.

1.3. Ätiologie

Man unterscheidet folgende Ursachen der AS (5):

1. Kalzifizierende (degenerative) AS
2. Kongenitale AS
3. Rheumatische Herzerkrankung

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit beschränkt sich die folgende Arbeit auf die häufigste Ursache, die primär degenerative, kalzifizierende AS.

1.4. Pathophysiologie

Lange galt die degenerative AS als ein rein passiver Prozess, bei dem es durch Abnutzung zu einer Ablagerung von Kalzium im Klappenapparat kommt. In den vergangenen zwei Jahrzehnten zeigte zunehmende Evidenz jedoch, dass es sich um einen komplexen Prozess handelt, in dem mehrere aktive pathophysiologische Prozesse eine Rolle spielen (6).

Besonders in der Initialphase zeigen sich parallelen zur Pathophysiologie der Atherosklerose. In beiden Prozessen spielt der Endothelschaden durch mechanischen Stress eine entscheidende Rolle bei der Initiation. Wie bei der Atherosklerose zeigt sich in der Frühphase eine Infiltration mit Lipiden wie Lipoprotein (a) und *oxidiertem low-density lipoprotein* Cholesterin (7). Zudem kommt es zu einer Infiltration inflammatorischer Zellen, allen voran Makrophagen und T-Lymphozyten sowie Mastzellen (8). Die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren führt zu einer beginnenden Mikrokalzifizierung der Aortenklappe (7).

Spindelförmige, fibroblastenartige Zellen, die sogenannten *valvular interstitial cells* (VICs), repräsentieren die häufigste Zellart in normalen Aortenklappen (9). Durch proinflammatorische Mediatoren und andere Mechanismen kommt es zu einer Differenzierung von VICs in eine osteoblastenartige Zellart (10). Durch Kollagensynthese kommt es zunächst zu einer Verdickung des Klappenapparats und konsekutiver Einschränkung der Mobilität. Dies hat eine weitere Zunahme des mechanischen Stresses und Endothelschaden zur Folge, sodass es zu einer Aggravierung o.g. Mechanismen und somit einem *circulus vitiosus* kommt (7). Über bisher unvollständig verstandene Mechanismen kommt es zum einen durch die osteoblastenartige Funktion der VICs, zum anderen durch Formation von Apoptosekörperchen nach programmiertem Zelltod der VICs sowie der inflammatorischen Zellen zu einer Kalzifizierung der vorher entstandenen Kollagen-Matrix (11). Der o.g. *circulus vitiosus* bedingt den progredienten Charakter der Erkrankung.

1.5. Symptome und ihre Entstehung

Die AS zeigt in der Regel eine lange asymptomatische Periode, insbesondere im Fall einer leicht- bzw. mittelgradigen AS. Wenn Patienten eine hochgradige AS entwickeln und symptomatisch werden, präsentieren sie sich häufig mit mindestens einem der drei Kardinalsymptome der AS: Angina pectoris, Zeichen der Herzinsuffizienz bzw. Synkope (12).

Die Angina pectoris kann im Rahmen der AS auch in Abwesenheit einer koronaren Herzerkrankung auftreten und ist das Zeichen einer relativen Sauerstoffunterversorgung bei erhöhtem Sauerstoffbedarf des hypertrophierten linken Ventrikels (LV) und eingeschränkter koronarer Flussreserve (13). Die klinische Klassifikation erfolgt nach Canadian Cardiovascular Society (CCS, siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society

CCS Klasse	Symptome
I	Keine Angina pectoris bei normaler körperlicher Betätigung, jedoch bei längerer oder plötzlicher körperlicher Belastung.
II	Angina pectoris bei stärkerer Belastung
III	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung.
IV	Angina pectoris in Ruhe

Legende: CCS = Canadian Cardiovascular Society

Die bei Stenose vorliegende verminderte Öffnungsfläche bedingt eine Druckbelastung des linken Ventrikels und führt hierdurch zu einer myokardialen Hypertrophie. Zudem führt Sauerstoffunterversorgung zum Untergang von Herzmuskelzellen und konsekutiv zu Fibrosierung (14). Dies resultiert in erhöhte Füllungsdrücke bei diastolischer Dysfunktion und zunächst erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF). Im späteren Krankheitsverlauf resultieren sekundäre pulmonale Hypertonie, die betroffene Patienten als Dyspnoe wahrnehmen (15). Erst im Endstadium der Erkrankung ist eine Reduktion der LVEF zu beobachten (11). In diesem Stadium zeigen die Patienten sich in der Regel hochsymptomatisch mit verminderter Leistungsfähigkeit, ausgeprägter, besonders belastungsabhängiger Dyspnoe, Orthopnoe und/oder peripheren Ödemen (16). Die Einteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der Dyspnoe erfolgt nach *New York Heart Association* (NYHA, siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation der New York Heart Association

NYHA Klasse	Symptome
I	Keine Beschwerden bei normaler physischer Belastung
II	Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Milde Symptome bei normaler körperlicher Belastung.
III	Ausgeprägte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung.
IV	Schwere Symptome auch in Ruhe

Legende: NYHA = New York Heart Association (NYHA)

Synkopen im Rahmen einer hochgradiger AS treten häufig in Zusammenhang mit körperlicher Belastung auf und sind bedingt durch eine periphere Vasodilatation, ohne dass das Herzzeitvolumen entsprechend angepasst werden kann (16).

1.6. Aortenklappenstenose – Bildgebung

Die klinische Evaluation mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und Auskultation der Herztöne spielen eine wichtige Rolle in der Evaluation von Patienten mit suspizierter relevanter AS. Bei Symptomen, die durch eine AS ausgelöst sein können und typischem Auskultationsbefund (raues, typischerweise spindelförmigen Systolikum, punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts parasternal) sollte eine weiterführende bildgebende Diagnostik erfolgen.

1.6.1. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die Methode der Wahl in der nicht-invasiven Diagnostik und Verlaufskontrolle der AS (17). Hier erfolgte einerseits die morphologische Evaluation der Klappe. Andererseits können Doppler-echokardiographische Parameter verwendet werden, um den Schweregrad der AS zu beurteilen:

1. Maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (V_{max})
2. Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (meanPG)
3. Klappenöffnungsfläche (KÖF) berechnet nach der Kontinuitätsgleichung (17)

Der Schweregrad der AS lässt sich gemäß aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien folgendermaßen einteilen (17):

Tabelle 3: Graduierung der AS nach echokardiographischen Kriterien

	Leicht-	Mittel-	Hochgradig
V_{max} (m/s)	2,6-2,9	3,0-4,0	$\geq 4,0$
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 20	20-40	≥ 40
KÖF (cm^2)	$> 1,5$	1,0-1,5	$< 1,0$
Indizierte KÖF (cm^2/m^2)	$> 0,85$	0,60-0,85	$< 0,60$

Legende: V_{max} = Maximale Flussgeschwindigkeit; KÖF = Klappenöffnungsfläche

1.6.2. Andere Modalitäten

Neben der Echokardiographie haben anderen Modalitäten ebenfalls einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der AS, aber auch in der präinterventionellen Planung vor kathetergestütztem Aortenklappenersatz. So kommt der Computertomographie u.a. im Falle einer *Low flow, low gradient* sowie der paradoxen *low flow, low gradient* AS eine bedeutende Rolle zu. Diese beiden hämodynamischen Entitäten der AS gehen jeweils mit einem verminderten Fluss über der Aortenklappe einher. Somit können die o.g. echokardiographischen Kriterien nicht uneingeschränkt angewendet werden. Mithilfe der Computertomographie kann hier die Kalziumlast bestimmt werden. Gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien ist hier bei einer Kalziumlast von > 3000 *Agatston units* (AU) bei Männern und > 1600 AU bei Frauen das Vorliegen einer hochgradigen AS sehr wahrscheinlich (17).

Im Weiteren hat sich die Computertomographie aufgrund der hohen örtlichen Auflösung und der breiten Verfügbarkeit zum Goldstandard in der Planung der Prothesen-Größe entwickelt. Mit ihrer Hilfe können Präzise Informationen zur Anatomie, insbesondere des LVOT, des Aortenannulus sowie der Aorta ascendens gewonnen werden. Zudem wird hierdurch die genaue Darstellung der Kalklast sowie Kalkverteilung ermöglicht (17). Dies hat zu einer Reduktion der paravalvulären Leckage beigetragen (18).

Der kardialen MRT-Untersuchung (CMR) kommt im Rahmen der AS eine eher untergeordnete Rolle zu. Sie kann insbesondere im Falle inkonklusiver echokardiographischer Ergebnisse zur Evaluation der linksventrikulären Hypertrophie, des Blutflusses, der Anatomie sowie der myokardialen Fibrose angewendet werden (19,20)

1.7. Therapieoptionen der Aortenklappenstenose

1.7.1. Medikamentöse Therapie

Es gibt Hinweise, dass in einem frühen Krankheitsstadium die Therapie mittels 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer zu einem langsameren Progress führt (21,22). Dieser Effekt war durch die Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmers nicht nachweisbar (23). Im Falle eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums ist der Aortenklappenersatz die einzige Therapie, die mit einer Lebenszeitsverlängerung einhergeht (24).

1.7.2. Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der erste operative Aortenklappenersatz wurde 1960 erfolgreich durchgeführt (25). Seither konnten zahlreiche Studien eine Lebenszeitverlängerung bei Patienten mit hochgradiger AS zeigen im Vergleich zur medikamentösen Therapie (24). Man unterscheidet 2 mögliche chirurgische Operationsverfahren, die Aortenklappenrekonstruktion und den Aortenklappenersatz. Die Aortenklappenrekonstruktion spielt heute nur noch eine untergeordnete Rolle, insbesondere aufgrund hoher Rezidivraten. Im Rahmen des konventionellen Aortenklappenersatzes finden zwei Klappenformen Verwendung, die mechanische und die biologische Klappe.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie ist der chirurgische Aortenklappenersatz bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS und niedrigem perioperativen Risiko sowie bei jungen Patienten mit veränderter Anatomie (z.B. bikuspidale Aortenklappe) die Behandlungsmethode der Wahl (26). Die Entscheidung über die angewendete Behandlungsmethode soll immer in einem interdisziplinären Herzteam getroffen werden.

1.7.3. Kathetergestützte Verfahren

Ballonvalvuloplastie

Die im Jahr 1983 erstmalig durchgeführten Ballonvalvuloplastie (BAV) stellte erstmals eine alternative Behandlungsoption zur konventionell chirurgischen Methode, insbesondere für Patienten mit hohem operativem Risiko, dar (27). Mit der BAV konnte eine verbesserte Hämodynamik (28) sowie Linderung der Symptome erzielt werden, sodass die Zahl der durchgeführten BAV Prozeduren in den ersten Jahren stark anstieg. Zahlreiche Studien zeigten jedoch keinen Nutzen der BAV in Bezug auf das Langzeitüberleben im Vergleich zu einer unbehandelten hochgradigen AS (29). Dies lag vor allem am frühen Auftreten von Restenosen (30). Zudem zeigte sich eine hohe periprozedurale Komplikationsrate (31), sodass diese Methode schnell den Status als alternative Methode zum konventionellen Aortenklappenersatz verlor. Erst mit der Einführung des interventionellen Aortenklappenersatzes gewann die BAV wieder an Bedeutung. Heutzutage wird die BAV vor allem in palliativer Situation oder als Bridging-Verfahren bis zum definitiven konventionellen oder kathetergestützten Aortenklappenersatz eingesetzt (26).

Kathetergestützter Aortenklappenersatz

In der Zeit vor kathetergestützter Verfahren zum Aortenklappenersatz wurden ca. 30% der Patienten aufgrund eines erhöhten operativen Risikos abgelehnt (32). Erstmals 2002 durch *Cribier et. al.* durchgeführt, ergab sich mittels perkutanem kathetergestützten Aortenklappenersatz eine alternative Therapieoption für dieses Patientenkollektiv (33). Große prospektive Studien konnten die nicht-Unterlegenheit kathetergestützter Verfahren im Vergleich zu chirurgischen Verfahren bei hochrisiko (34), später auch bei intermediär-Risiko Patienten zeigen (35,36). Eine rezent publizierte multizentrische Studie zeigte schließlich auch die nicht-Unterlegenheit kathetergestützter Verfahren bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (37).

In der Anfangsphase erfolgte der Einsatz der Aortenklappe von antegrad transvenös nach Punktion der Vena femoralis über den rechten Vorhof und transseptal in Aortenklappenposition (33). Aufgrund vermehrter Komplikationen

erfolgte jedoch die Umstellung auf einen retrograden Ansatz über die Arteria femoralis (38). Hierbei wird die Prothese über die Aorta retrograd in die Aortenklappenebene verbracht.

Ein transapikaler, transaxillärer oder transcavalärer Zugang stellen Alternativen bei Kontraindikationen für den transfemorale Zugangsweg dar.

Verschiedene Klappenarten wurden in den letzten zwei Jahrzehnten entwickelt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei Klappentypen, die ballonexpandierbaren und die selbstexpandierbaren Klappenprothesen. Edwards SAPIEN® Bioprothesen (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) sind die international am häufigsten verwendeten ballonexpandierenden Systeme, während das Medtronic CoreValve® System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) das am häufigsten verwendete selbstexpandierende System ist.

1.8. Technik der Klappenimplantation

1.8.1. Ablauf der Prozedur

Die im Folgenden erläuterten Schritte der Klappenimplantation orientieren sich an den Empfehlungen des Herstellers.

Wahl der Klappengröße

Die Wahl der passenden Klappengröße erfolgt nach Vermessung mittels Echokardiographie oder Computertomographie und richtet sich gemäß Herstellerangaben vor allem nach Annulus Diameter, Sinus Valsalva Diameter und Sinus Valsalva Höhe.

Zugangsweg und Vorbereitung der Implantation

Im Folgenden beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf die Beschreibung des transfemorale Zugangswegs. Hierfür wird die Arteria femoralis genutzt. Diese wird präprozedural mittels Angiographie oder CT-Angiographie dargestellt. Während der Prozedur wird der optimale Punktionsort mittels Fluoroskopie aufgesucht und eine 18 Fr. Schleuse platziert. Über eine weitere femorale

Schleuse erfolgt die Einführung eines Pigtail-Katheters, der bis zur non-koronaren Tasche der Aortenklappe vorgeschoben wird. Ein weiterer Pigtail-Katheter wird in den linken Ventrikel eingeführt. Anschließend wird der Pigtail-Katheter aus dem linken Ventrikel entfernt und ein Dilatationskatheter über der nativen Klappe platziert. Es erfolgt, je nach Verkalkungsgrad und Klappenöffnungsfläche nach Entscheidung im Herz-Team, eine Ballonvalvuloplastie unter „rapid pacing“.

Freisetzung der Prothese

Die aufgespannte Prothese wird bis zur Zielposition eingeführt. Hierbei wird der Einführungskatheter so orientiert, dass der Spülanschluss bei 3 Uhr liegt, wodurch eine optimale Ausrichtung der Prothese erreicht wird (39). Zur besseren Steuerung der Implantationstiefe erfolgte die fluoroskopische Kontrolle der Freisetzung in einem Blick, bei der LCC und RCC überlappen (40). Die Ziel-Tiefe entspricht 3mm supraannulär. Durch langsame Drehung des Auslösers gegen den Uhrzeigersinn erfolgt die Freisetzung des ersten Drittels der Prothese. Der gesamte Freisetzungsprozess wird kontinuierlich fluoroskopisch kontrolliert und die tiefe angepasst, so lange kein Kontakt zum Annulus vorliegt. Sobald es zum Kontakt zwischen Annulus und Prothese kommt, wird die Klappenposition erneut kontrolliert. Ist der Interventionist zufrieden, wird die Freisetzung fortgeführt bis kurz vor den „point of no recapture“. Ziel-Implantationstiefe ist 3-5mm. Zudem erfolgt eine Funktionskontrolle der Prothese sowie eine angiographische Darstellung der Koronararterien. Sollte die Implantationstiefe nicht optimal sein, kann zu diesem Zeitpunkt noch eine erneute Aufspannung und Repositionierung der Prothese erfolgen (im Folgenden „Bergung und Reposition“). Der Hersteller empfiehlt, eine Bergung und Reposition zu erwägen bei einer Implantationstiefe von < 1 mm oder > 5 mm. Die Klappenfreisetzung erfolgt ebenfalls unter „rapid pacing“. Nach abschließender Freisetzung der Prothese erfolgt eine fluoroskopische Lagekontrolle der Prothese sowie eine Aortographie zum Ausschluss einer relevanten paravalvulären Leckage.

1.8.2. Implantationstiefe

Die Implantationstiefe beschreibt die maximale Distanz zwischen Annulus der Aorta und dem intraventrikulären Anteil der Klappenprothese. In symmetrisch implantierten Klappenprothesen erfolgt die Messung angiographisch als Distanz von NCC und LCC zum intraventrikulären Rand der Prothese. Eine standardisierte Messmethode der Implantationstiefe asymmetrisch implantierter Prothesen existiert nicht. Verschiedene Ansätze sind hier beschrieben. So führten einigen Autoren die Messung auf der Seite des NCC durch (41). Andere Autoren verwendeten den arithmetische Mittelwert der Distanzen von NCC und LCC zum kaudalen Rand der Klappenprothese (42). Eine dritte Methode stellt die „deepest edge Methode“ dar, bei der die tiefer implantierte Seite die Implantationstiefe definiert (43).

Eine rezent publizierte Studie konnte zeigen, dass die Messung der Implantationstiefe nach *deepest edge Methode* am besten mit dem klinischen Outcome der Patienten korreliert (44).

Entsprechend der Herstellerangaben ist eine optimale Implantationstiefe (OIT) definiert als Implantationstiefe von 3-5mm unterhalb der Annulus-Ebene. In < 30 % der Fälle wird diese erreicht (44). Zu tief implantierte Prothesen waren in zahlreichen Studien mit höhergradigen Leitungsstörungen wie einen Linksschenkelblock oder einen höhergradigen AV-Block assoziiert (41,45). Sowohl zu hoch, als auch zu tief implantierte Klappenprothesen korrelierten mit dem Auftreten einer paravalvulären Leckage (46,47).

Die Relevanz der Implantationstiefe für den Langzeit-Outcome von Patienten nach TAVI mittels selbstexpandierenden Systems ist bis heute unzureichend verstanden.

1.9. Komplikationen nach interventionellen Aortenklappenersatz

Zahlreiche Komplikationen wurden im Zusammenhang mit dem kathetergestützten Aortenklappenersatz beschrieben. Im Folgenden wird auf die häufigsten Komplikationen eingegangen.

1.9.1. Paravalvuläre Insuffizienz

Eine der häufigsten Komplikationen nach TAVI ist die paravalvuläre Insuffizienz (*paravalvular leakage*, PVL) (48). Diese zeigt sich häufiger nach TAVI als nach konventionellem Aortenklappenersatz (49). Als Mechanismus wurde u.a. ein zu klein gewählter Klappendurchmesser und eine inkomplette Anlagerung der Prothese an den Annulus, hervorgerufen durch verschiedene Implantationstiefen sowie durch hohe Kalklast der Nativklappe, identifiziert (50).

Kodali et. al. konnten zeigen, dass ein PVL entsprechend einer mindestens leichtgradigen Aortenklappeninsuffizienz bei ca. 40% der Patienten nach TAVI auftritt und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (51). In dieser longitudinalen Beobachtungsstudie konnte zudem gezeigt werden, dass etwa bei der Hälfte der Patienten die PVL über 2 Jahre unverändert blieb, während es bei einem Drittel der Patienten zu einer Verminderung und bei einem Fünftel der Patienten zu einer Zunahme des PVL kam (51). Warum die PVL bei einigen Patienten stabil bleibt, während sie in einem anderen Teil der Patienten zu- oder abnimmt ist zum jetzigen Zeitpunkt ebenso wie die klinische Relevanz unzureichend verstanden. Die Rolle des leichtgradigen PVL bleibt kontrovers. Anders als *Kodali et. al.* konnten verschiedene Studien keinen Zusammenhang zwischen einer leichtgradigen PVL und einem schlechteren Outcome darstellen (52,53).

Eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hämodynamisch relevantem PVL ist die interventionelle Implantation eines Verschlusssystems. So konnten *Alkhouli et. al.* bei 80 Patienten mit mittel- oder höhergradigem PVL und Dyspnoe Klasse III oder IV nach NYHA eine signifikante Besserung der Symptome und verminderte Zahl von Re-Operationen erreichen (54).

1.9.2. Störung der Reizleitung am Herzen nach TAVI

Die Aortenklappe befindet sich anatomisch in unmittelbarer Nähe zum Reizleitungssystem des Herzens, und hier insbesondere zum AV-Knoten und His-Bündel sowie zum linken Tawara-Schenkel. Dies resultiert in ein hohes periprozedurales Risiko für Reizleitungsstörungen durch Implantation der Klappenprothese (51). Folge hiervon ist eine hohe Rate an höhergradigen Reizleitungsstörungen wie AV-Blockierung oder Linksschenkelblock. Der komplette Linksschenkelblock ist die häufigste Reizleitungsstörung nach TAVI und zeigte sich in ca. einem Viertel der Patienten, die mit Prothesen der ersten Generation behandelt wurden (55). Die Inzidenz ist hierbei abhängig vom verwendeten Klappentyp. Die Verwendung selbstexpandierender Klappen resultiert häufiger in einen Linksschenkelblock im Vergleich zu ballonexpandierender Klappen (56). Das gleiche gilt für das Auftreten eines AV-Blocks und die Indikation zur Versorgung mittels permanenten Herzschrittmacher (57). Die wichtigsten Faktoren, die die Entstehung einer postinterventionellen Reizleitungsstörung begünstigen, sind die Implantationstiefe der Prothese, eine hohe Kalklast, insbesondere der non-koronaren Tasche der Aortenklappe, ein Missverhältnis zwischen Durchmesser der Prothese und des Annulus, sowie eine vorbestehende Reizleitungsstörung am Herzen (AV-Block I°, Rechtsschenkelblock, Linksanteriorer Hemiblock) (58,59).

1.9.3. Schlaganfall

Der postprozedurale Schlaganfall ist eine schwere Komplikation nach TAVI, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (60). So zeigte die PARTNER Studie eine 35% erhöhte 1-Jahres Mortalität bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten nach Implantation einer selbstexpandierenden Prothese (60). Im Vergleich stieg die Mortalität bei Patienten mit Schlaganfall nach Implantation einer selbstexpandierbaren Prothese um über 40% (61). Das höchste Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, liegt in der ersten Woche nach TAVI vor (60). Eine große US-amerikanische Studie zeigte rezent eine Inzidenz

von 2,3% für das Auftreten eines Schlaganfalls innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI (62).

1.9.4. Blutungskomplikationen

Die TAVI Prozedur geht mit einem erheblichen Risiko für Blutungskomplikationen einher (63). Ein großes US-amerikanisches TAVI Register zeigte eine Rate an Major Blutungen von 5,5 % (64). Das gleiche Register konnte jedoch auch eine signifikante Reduktion dieser Komplikation durch Verwendung technisch verbesserter und kleinerer Materialien zeigen (65).

1.10. Hypothese und Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung des 1-Jahres Outcomes der Patienten nach TAVI in Abhängigkeit von der Implantationstiefe.

Folgende Hypothese wird aufgestellt:

Die Implantation der Prothese in optimaler Implantationstiefe hat einen positiven Einfluss auf den Outcome der Patienten nach 12 Monaten, insbesondere auf den Verlauf der paravalvulären Leckage.

Folgende Endpunkte wurden zur Beantwortung der Fragestellung und Bearbeitung der Hypothese definiert:

- Langzeitüberleben der Patienten nach transfemoralem Aortenklappenersatz zwischen 02/2015 und 01/2018 an unserer Institution in Abhängigkeit von der Implantationstiefe.
- Identifikation verschiedener Einflussfaktoren auf die Implantationstiefe
- Verlauf der paravalvulären Leckage in Abhängigkeit von der Implantationstiefe
- Outcome nach VARC-2 Kriterien in Abhängigkeit von der Implantationstiefe

- Geschlechtsspezifische Unterschiede der Implantationstiefe und des klinischen Verlaufs
- Verlauf echokardiographischer Parameter in Abhängigkeit von der Implantationstiefe

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Indikation zur TAVI

Zwischen Februar 2015 und Januar 2018 wurden 341 Patienten mittels selbstexpandierender TAVI-Prothese am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. Alle Patienten hatte die gesicherte Diagnose einer hochgradigen AS (echokardiographisch: KÖF < 1,0 cm²; bei normaler LV-Funktion: mittlerer Gradient > 40mmHg; Vmax > 4 m/s) und zeigten sich hierunter symptomatisch. Die Indikation zum interventionellen Aortenklappenersatz wurde im interdisziplinären Herz-Team, bestehend aus echokardiographisch und interventionell erfahrenen Kardiologen, Kardioanästhesisten sowie Herzchirurgen des Universitätsklinikums Düsseldorf, gestellt. Entsprechend den zum Zeitpunkt der Prozedur geltenden Leitlinien wurden Patienten mit fehlender Kontraindikation und niedrigem Operationsrisiko einem chirurgischen Aortenklappenersatz unterzogen. Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko, evaluiert anhand etablierter Risikoscores (euroSCORE), wurden einem kathetergestützten Verfahren unterzogen. Alle Patienten stimmten ausdrücklich nach ausführlicher Aufklärung der TAVI-Prozedur zu.

Eingeschlossen wurden Patienten mit klinischen, echokardiographischen und computertomographischen Daten präinterventionell sowie mit vorhandenen klinischen und echokardiographischen Daten bei Entlassung sowie im 12 Monats Follow-up.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigem Datensatz sowie Patienten mit echokardiographisch unzureichender Bildqualität.

2.2. Periprozedurale Diagnostik

2.2.1. Basisdiagnostik und Vorbereitung der Prozedur

Jeder Patient wurde durch einen Arzt körperlich untersucht. Zur Evaluation präinterventionell bereits bestehender Rhythmusstörungen sowie zur besseren Identifikation möglicher postinterventioneller Leitungsstörungen wurde bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Zum Ausschluss pulmonaler Erkrankungen erfolgte ein Röntgen-Thorax sowie eine Lungenfunktionsanalyse. Zur Evaluation der Zugangswege wurden duplexsonographisch die Becken-Bein-Arterien dargestellt. Bei unzureichender Bildqualität erfolgte die Evaluation der Zugangswege im Rahmen der CT-Untersuchung des Herzens mittels CT-Angiographie der Becken-Bein-Arterien.

Alle Patienten wurden mindestens 24-Stunden vor Eingriff stationär auf eine kardiologische Normalstation aufgenommen, erhielten eine ausreichende Hydrierung zur Minimierung des Risikos für ein kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen. Mittels Laboruntersuchung erfolgte zudem der Ausschluss weiterer Kontraindikationen für die Prozedur (z.B. systemische Inflammation, akutes Nierenversagen). Innerhalb von 24-Stunden präinterventionell erfolgte eine Narkoseaufklärung vonseiten der Anästhesie.

2.2.2. Echokardiographie

Alle Patienten unterliefen eine komplette transthorakale Echokardiographie vor TAVI sowie postinterventionell vor Entlassung, 3 Monate und mindestens 12 Monate nach TAVI. Echokardiographische Untersuchungen wurden mit kommerziell erhältlichen Ultraschallgeräten im Echokardiographielabor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie durchgeführt. Um möglichst vollständige und genaue echokardiographische Daten zu gewährleisten, wurden die echokardiographischen Studien aller Patienten mittels IntelliSpace® (Philips, Amsterdam, Holland) retrospektiv gesichtet, alle Messungen nochmals durchgeführt und mit dem ursprünglichen Befund abgeglichen.

Die transthorakale Echokardiographie erfolgte sowohl zur Indikationsstellung und Risikoabschätzung präinterventionell als auch im Rahmen des Follow-ups unmittelbar postinterventionell vor Entlassung sowie im 12 Monats Follow up.

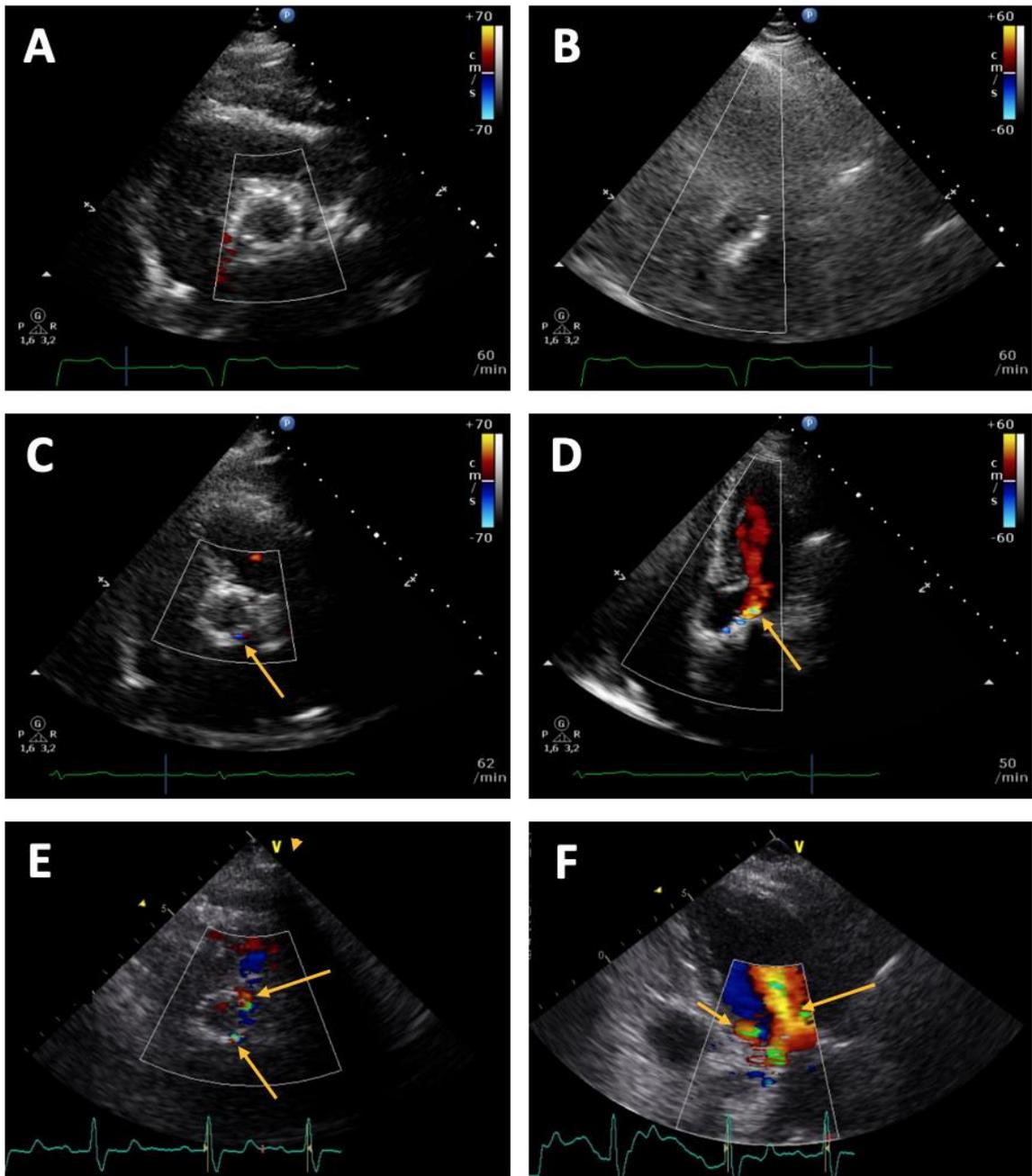
Die echokardiographischen Parameter wurden gemäß den zum Zeitpunkt der Durchführung geltenden Leitlinien bestimmt. Präinterventionell erfolgte die Graduierung nach Bestimmung der Klappenöffnungsfläche, des meanPG sowie der Vmax. Grenzwerte für eine hochgradige AS sind im Abschnitt 1.6.1. beschrieben. Patienten mit einer Klappenöffnungsfläche $< 1,0 \text{ cm}^2$ ohne adäquate Erhöhung des meanPG und der Vmax unterliefen entsprechend der Leitlinien bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und dem V.a. low-flow low-gradient AS bzw. paradoxer low-flow low-gradient AS einer TEE zur planimetrischen Bestimmung der Klappenöffnungsfläche und eine Kalkanalyse mittels Kardio-CT (26).

Alle Patienten erhielten eine vollständige transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der LVEF sowie der diastolischen Funktion. Die rechtsventrikuläre Pumpfunktion wurde mittels Bestimmung der tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) evaluiert. Zudem wurden zusätzliche Vitien (insbesondere Trikuspidalklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz) bestimmt. Es erfolgte zudem die Vermessung der kardialen Kavitäten wie der links- und rechtsventrikuläre enddiastolische basale Durchmesser (LVEDD und RVEDD in mm), die Fläche der Vorhöfe (LA und RA Fläche in mm^2) und die Bestimmung des enddiastolischen Durchmessers des interventrikulären Septums (IVSd in mm).

Postinterventionell vor Entlassung sowie im 12 Monats Follow up erfolgte erneut eine komplette transthorakale Echokardiographie. Neben den o.g. Parametern erfolgt hier insbesondere die Evaluation der Aortenklappeninsuffizienz (AI). Diese ist bei Patienten mit TAVI-Prothese als Summe aus paravalvulärer sowie zentraler Insuffizienz zu werten, da dies am besten die Volumenbelastung des linken Ventrikels widerspiegelt. In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir keinen Fall von zentraler AI nach TAVI, sodass die Begriffe AI und PVL im folgenden Synonym verwendet werden. Zur näheren Spezifizierung der PVL wurde, entsprechend der *Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)* Kriterien, neben dem Grad der AI auch der zirkumferentielle Anteil in der

parasternal kurzen Achse (<10%; 10-30%; >30%) sowie die Anzahl der Jets angegeben.

Abb. 1: Graduierung der PVL im Follow up



(A) zeigte die parasternale kurze Achse (PSAX), (B) apikaler 3-Kammerblick (A3Ch), jeweils ohne Nachweis eines PVL. (C) zeigt eine PSAX mit PVL (1 Jet; <10% der Zirkumferenz), (D) einen A3Ch mit Nachweis eines PVL im Sinne einer AI I°. (E) zeigt PSAX mit PVL (2 Jets, 10-30% der Zirkumferenz), (F) einen A3Ch mit Nachweis eines PVL im Sinne einer AI II°

2.2.3. Computertomographie

Jeder Patient erhielt zur Planung der Prozedur vor TAVI eine Computertomographie. Es erfolgten zunächst native und anschließend kontrastmittelgestützte Aufnahmen. Zur Optimierung der Bildqualität erfolgten die Aufnahmen EKG-getriggert sowie unter Anwendung von Atemmanövern während der Inspiration. Die Auswertung der Bilder erfolgte unter Verwendung einer speziellen Software (3mensio Structural Heart, Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande).

Durch die Computertomographie konnte eine genaue Vermessung der anatomischen Verhältnisse gewährleistet werden. Hier wurde insbesondere die Fläche sowie der Perimeter des Aortenannulus, der mittlere Annulusdiameter, die Fläche sowie der Perimeter des LVOT im Querschnitt sowie Anteile der proximalen Aorta (Sinotubulärer Übergang, Sinus Valsalvae) bestimmt (siehe Abbildung 4).

Aus den anatomischen Daten wurde unter anderem der Annulus Exzentrizitätsindex (AEI) berechnet. Dieser ist definiert als der Quotient aus längstem und kürzestem Diameter des Annulus

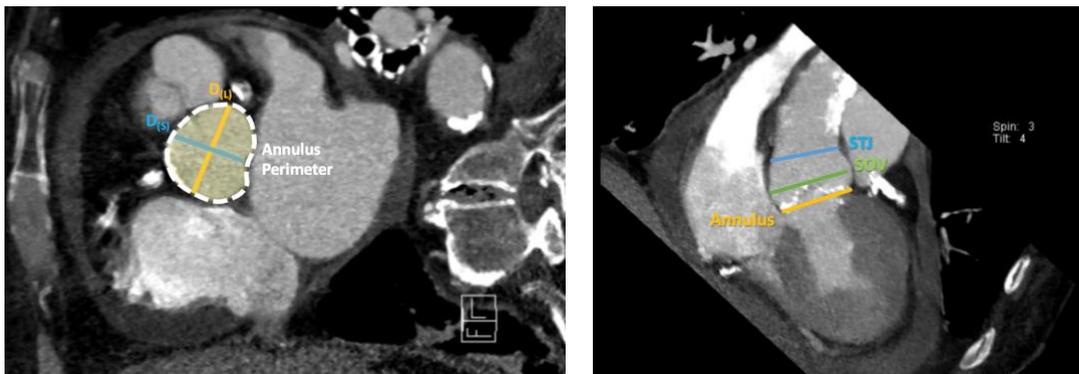
$$AEI = \frac{\text{Diameter (lang)}}{\text{Diameter (kurz)}}$$

Je näher der Quotient an 1 liegt, desto näher kommt der Annulus eine Kreisform. Äquivalent hierzu lässt sich der LVOT Exzentrizitätsindex als Quotient aus längstem und kürzestem Diameter des LVOT im Querschnitt berechnen. Die Berechnung des Cover-Index erfolgt folgendermaßen:

$$\text{Cover Index} = 100 \times \frac{\text{Diameter Prothese} - \text{Annulus Diameter}}{\text{Diameter Prothese}}$$

Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Kalklast verschiedener Abschnitte, insbesondere der „*Device Landing Zone*“, die dem Annulus sowie der Aortenklappentaschen entspricht, sowie der Kalklast des LVOT. Der Grad der Kalzifizierung wurde gemäß dem von Arthur Agatston im Jahre 1990 publizierten Score angegeben. Die Berechnung erfolgt automatisch mittels Markierung einer *region of interest*. Das Ergebnis wird in *hounsfield units* (HU) angegeben.

Abb. 2: Computertomographische präprozedurale Messungen



(A) zeigt ein CT in der Annulus Ebene mit Messung des maximalen (D_L) und minimalen (D_S) Diameters sowie des Annulus Perimeters. (B) zeigt die Längsachse der Aorta mit Messung des Annulus, des Sinus Valsalvae (SOV) sowie des Sinotubulären Übergangs (STJ)

2.3. TAVI Prozedur

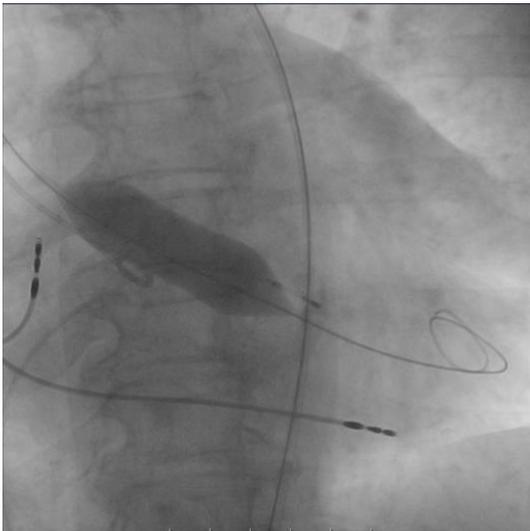
2.3.1. Ablauf der Implantation

Alle TAVI Prozeduren wurden durch zwei Fachärzte durchgeführt mit einer Erfahrung von mindestens 150 TAVI Prozeduren pro Jahr. Der Eingriff erfolgte in der Regel im Hybrid-Operationssaal, um im Falle eines komplikativen Verlaufs eine möglichst schnelle Konversion in einen chirurgischen Eingriff zu erlauben. Die Analgosedierung und Überwachung der Vitalparameter wurde durch kardiologisch erfahrene Anästhesisten durchgeführt. Bereits vor der Prozedur erfolgte auf Basis der computertomographischen Daten die Auswahl der passenden Prothesengröße. Die überwiegende Mehrheit der Prozeduren

erfolgte über den transfemorale Zugangsweg, auf den im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Zunächst wurde transvenös über die V. femoralis ein passagerer Schrittmacher unter fluoroskopischer Kontrolle in den rechten Ventrikel eingeschwenkt. Anschließend wurde mittels Seldinger-Technik eine Gefäßschleuse in die A. femoralis gelegt. In einigen Fällen war eine Ballonvalvuloplastie vor Implantation der TAVI-Prothese notwendig. Hierbei wurde der Ballon retrograd über die Schleuse in der A. femoralis bis zur Klappenebene vorgebracht. Durch Inflation des Ballons erfolgte die Aufweitung der nativen Klappe, wodurch die Implantation der Prothese erleichtert wurde (siehe Abbildung 5). Die Ballonvalvuloplastie erfolgte unter „*rapid pacing*“, also einem über den passageren Schrittmacher induzierten schnellen Herzschlag (ca. 200/min), sodass durch Minimierung des kardialen Auswurfs die Position des Ballons stabil gehalten werden konnte.

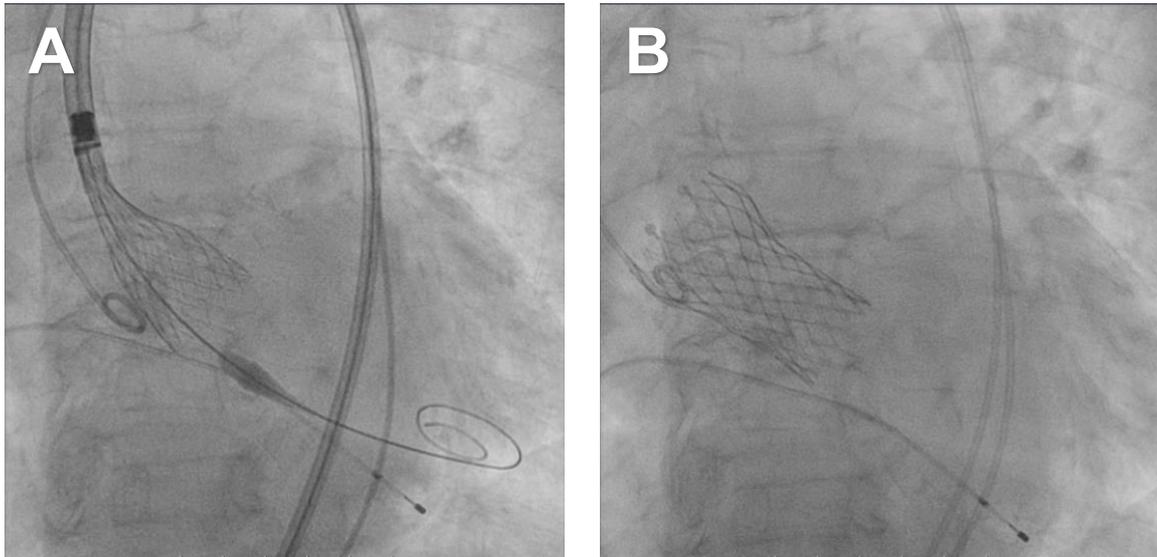
Abb. 3: Fluoroskopische Aufnahme einer Ballonvalvuloplastie



Fluoroskopische Aufnahme eines inflatierten Ballons zur Aufweitung der nativen Klappe.

Anschließend erfolgte das retrograde Einbringen der gefalteten Prothese in die Klappenebene und Entfaltung der Prothese nach korrekter Positionierung unter erneutem „*rapid pacing*“ oder „*fast pacing*“ (siehe Abbildung 6).

Abb. 4: Entfaltung der Klappenprothese und Position nach finaler Entfaltung.



(A) zeigt die Prothese während der Entfaltung unter „rapid pacing“ nach retrograder Einbringung.
(B) zeigt die Prothese in Position nach finaler Entfaltung.

Anschließend erfolgte eine Aortographie zum Ausschluss einer Verlegung der Koronarostien sowie zum Ausschluss einer höhergradigen paravalvulären Leckage. Abschließend erfolgte die Entfernung der Schleusen unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen Verschlusssystems (z.B. PERCLOSE PROGLIDE™, Abbott, Chicago, USA). Postinterventionell erfolgte die Verlegung auf die Intermediate Care Unit bzw. auf die Intensivstation für mindestens 24 Stunden. Für diesen Zeitraum wurde das passagere Schrittmachersystem belassen. Dieser wurde vor Verlegung auf die Normalstation bei fehlenden schrittmacherpflichtigen Herzrhythmusstörungen entfernt.

2.3.2. Verwendete Klappenprothesen

Im hier untersuchten Patientenkollektiv erfolgte die Implantation folgender selbstexpandierender Klappenprothesen:

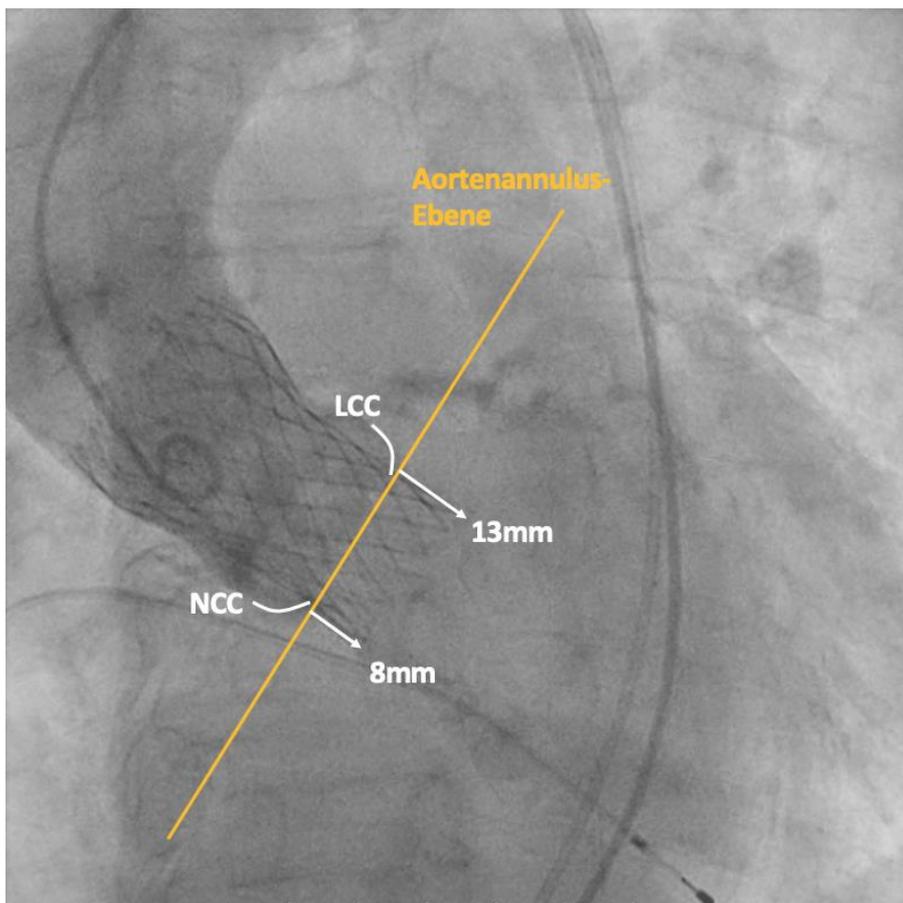
Evolut™ PRO System (Medtronic, Dublin, Ireland)

Evolut™ R System (Medtronic, Dublin, Ireland)

2.4. Bestimmung der Implantationstiefe

Die Implantationstiefe wurde fluoroskopisch nach finaler Entfaltung der Klappenprothese bestimmt. Die Messungen erfolgten mittels PACS System (SECTRA IDS7, Linköping, Schweden). Die Bestimmung der Implantationstiefe erfolgte nach der „*deepest edge Methode*“. Hierbei wird der Abstand vom unteren Rand des Annulus der nativen Aortenklappe auf der NCC- oder LCC-Seite zum unteren Rand der Prothese bestimmt. Gemäß der hier angewendeten „*deepest edge Methode*“ entspricht bei asymmetrisch implantierten Prothesen der Abstand zur tiefer implantierten Seite der Implantationstiefe. Abbildung 7 entspricht somit einer Implantationstiefe von 13mm. Eine Implantationstiefe von 3-5 mm wird vom Hersteller als optimale Implantationstiefe definiert.

Abb. 5: Angiographie nach Entfaltung der Klappenprothese



Nach der deepest edge Methode entspricht die Implantationstiefe hier 13mm und ist somit zu tief implantiert (optimale Implantationstiefe: 3-5mm)

2.5. Microdislodgement

Microdislodgement (MD) ist definiert als Dislokation der Prothese nach finaler Entfaltung. Dies ist ein Phänomen, das primär bei Verwendung selbstexpandierender Systeme beobachtet wird. Die Messung erfolgte retrospektiv anhand der fluoroskopischen Bilder. Es erfolgten zwei separate Messungen. Die Messungen dokumentierten den Abstand vom unteren Rand des Annulus der nativen Aortenklappe zur NCC sowie zur LCC, einmal unmittelbar vor Entfaltung und einmal nach finaler Entfaltung der Prothese. Eine Dislokation der Prothese um mindestens 1,5 mm wurde als MD+ definiert.

2.6. Follow-up und Datensammlung

Alle Patienten wurden mittels transthorakaler Echokardiographie vor Entlassung untersucht. Ein standardisiertes Follow up erfolgte 3 Monate sowie mindestens 12 Monate nach TAVI. Hier wurde eine Anamnese unter anderem mit Evaluation der alltäglichen Belastbarkeit anhand der NYHA-Klassifikation durchgeführt. Zudem erfolgte eine körperliche Untersuchung durch einen Arzt der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie.

Alle Patienten wurden an jedem Follow-up Termin mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht. Die Endpunkte der Studie wurden gemäß der VARC-2 Kriterien definiert (66).

Patienten, die sich zu den Follow-up Terminen nicht vorgestellt hatten, wurden telefonisch kontaktiert und bezüglich ihrer Symptome befragt. Im Falle einer zwischenzeitlichen Vorstellung beim niedergelassenen Kardiologen erfolgte eine Anforderung der schriftlichen Echokardiographiebefunde per Fax. Bei fehlender Vorstellung sowohl beim niedergelassenen Kardiologen als auch an der Universitätsklinik Düsseldorf erfolgte die Einladung zu einem nachträglichen Follow-up Termin.

Die Datenkollektion erfolgte retrospektiv über verschiedene Programme des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die echokardiographischen Bilder wurden über IntelliSpace® (Philips, Amsterdam, Holland) nochmals aufgerufen und relevante

Messungen wiederholt. Vordiagnosen, Informationen zur TAVI-Prozedur sowie zum postprozeduralen Verlauf und alle weiteren Befunde (inkl. CT- und Echokardiographiebefund) wurden aus dem Krankenhausinformationssystem medico® (Cerner, North Kansas City, Missouri, USA) ermittelt.

2.7. Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studennummer: 4080) und entspricht der Deklaration von Helsinki von 1975. Alle Patienten wurden mindestens 24-Stunden vor dem Eingriff über den Ablauf und mögliche Komplikationen des Eingriffs aufgeklärt und haben der Erfassung ihrer Daten zugestimmt.

2.8. Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Angabe kategorischer Variablen erfolgte als absolute Zahlen und Prozentzahlen. Zur Prüfung der Signifikanz wurde bei metrischen Variablen ein ungepaarter T-Test verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der T-Test für abhängige Variablen verwendet. Die Signifikanz kategorischer Variablen wurde mittels Chi²-Tests oder mittels Pearson-Korrelation (bei Normalverteilung) bzw. mittels Spearman-Korrelation (nicht-normalverteilte Variablen) überprüft. Ein P-Wert < 0,05 wurde als für alle o.g. statistischen Tests als signifikant gewertet.

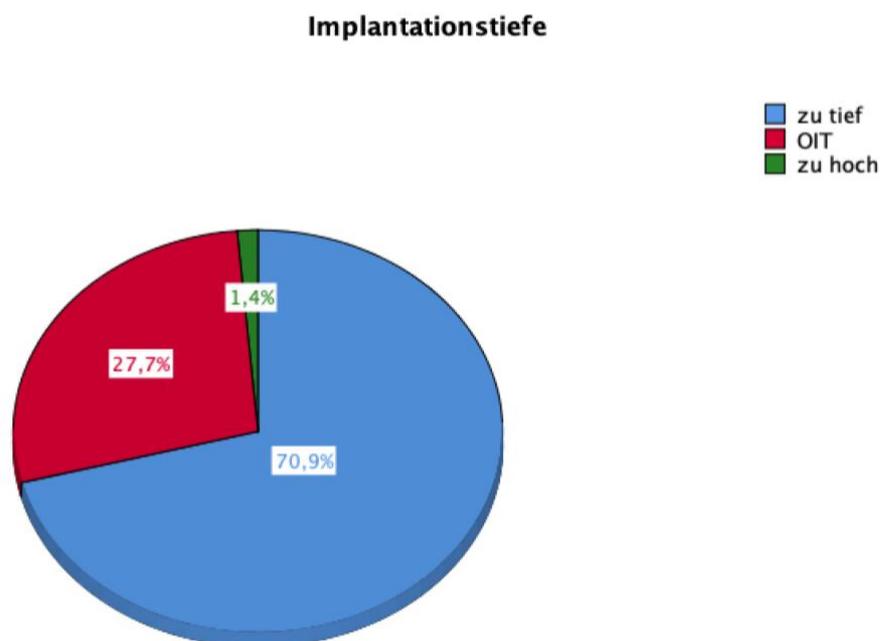
Die statistische Auswertung der Daten sowie die graphische Darstellung von Boxplots sowie Tortendiagramme erfolgte mittels SPSS Version 25.0 (IBM, New York, USA). Die graphische Darstellung von Balkendiagrammen erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft, Washington, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika und demographische Daten

Im Zeitraum 02/2015 bis 01/2018 wurden insgesamt 341 Patienten mit einer selbstexpandierenden TAVI-Prothese (CoreValve Evolut R oder Pro, Medtronic, Dublin, Irland) am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt. In die vorliegende retrospektive Arbeit wurden 220 Patienten mit vollständigem Datensatz eingeschlossen. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 20 Monate ($\pm 9,8$ Monate). Wir unterteilten unser Kollektiv jeweils in eine Gruppe mit optimaler Implantationstiefe (OIT+, n=48, 27,7%) und eine Gruppe ohne optimale Implantationstiefe (OIT-, n=129, 70,9%). Bei der Gruppe ohne optimale Implantationstiefe unterscheiden wir zwischen zu tief implantierten Klappen (n=127, 70,9%) und zu hoch implantierten Klappen (n=2, 1,4%). 43 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Implantationstiefe



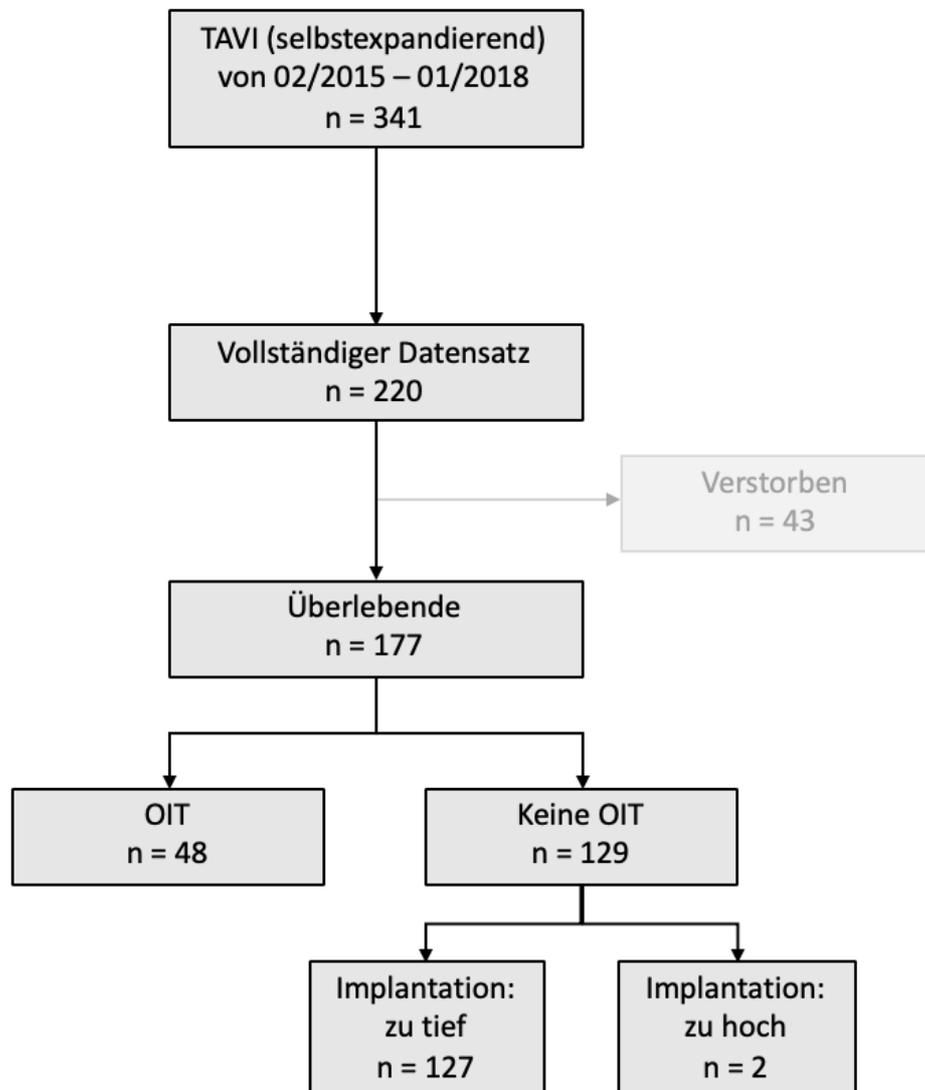
Legende: 70,9% der Prothesen werden zu tief implantiert, während lediglich 27,7% der Prothesen die OIT erreichen. OIT = optimale Implantationstiefe

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 81,2 Jahre (OIT-) bzw. 81,6 Jahre (OIT+). Bezüglich Body Mass Index (BMI, OIT- = 26,3; OIT+ = 27,2) und Logistischem Euroscore (OIT- = 28,7; OIT+ = 27) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Bezüglich der kardiovaskulären Vorerkrankungen fand sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Prävalenz einer pulmonalen Hypertension (pHT). So hatten Patienten mit OIT+ in 72,1% der Fälle eine pHT, während dies bei OIT-Patienten nur in 55,3% der Fälle vorhanden war ($p=0,023$). In den übrigen kardiovaskulären Vorerkrankungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Z.n. ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Bypass-Operation, cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) usw. fand sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen.

Bezüglich Komorbiditäten zeigte sich signifikant häufiger Diabetes mellitus in der OIT- Gruppe ($n=48$, 30,2%) im Vergleich zur OIT+ Gruppe ($n=4$, 6,6%) ($p<0,001$). Weitere Details zu Patientencharakteristika und demographischen Daten können aus Tabelle 4 entnommen werden.

Abb. 7: Patientenkollektiv



341 Patienten erhielten einen kathetergestützten Aortenklappenersatz mittels selbstexpandierender Prothese im o.g. Zeitraum. Von den 220 Patienten mit vollständigem Datensatz waren 177 Patienten Überlebende im Beobachtungszeitraum. 48 Patienten hiervon zeigten eine OIT der Prothese, während 129 keine OIT zeigten. Die meisten Prothesen wurden zu tief implantiert (n=127). TAVI = transcatheter aortic valve implantation, OIT = optimale Implantationstiefe

Tabella 4: Ausgangsdaten der Patienten

	OIT -	OIT +	p-Wert
Alter	81,2 (±5,2)	81,6 (±6,25)	0,649
Männlich, n (%)	46 (28,9)	21 (34,4)	0,428
BMI (kg/m²)	26,3 (±4,3)	27,2 (±5,9)	0,188
Logistischer Euro SCORE (%)	28,7 (±16,7)	27 (±15,2)	0,479
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen			
KHK	112 (70,4)	44 (72,1)	0,805
STEMI	29 (18,2)	7 (11,5)	0,225
CABG	21 (13,2)	3 (5)	0,077
cAVK	32 (20,1)	12 (19,7)	0,94
BAV	5 (3)	1 (1,6)	0,539
Hostile Aorta	30 (18,9)	16 (26,2)	0,221
Kinking Aorta	11 (6,9)	5 (8,2)	0,744
pAVK	28 (17,6)	13 (21,3)	0,528
pHT	88 (55,3)	44 (72,1)	0,023
sPAP (mmHg)	44,08 (±14,2)	44,58 (±13,5)	0,824
Komorbiditäten			
DM	48 (30,2)	4 (6,6)	< 0,001
CKD (dialysepflichtig)	10 (6,3)	2 (3,3)	0,379
COPD	50 (31,4)	22 (36,1)	0,513
Präprozeduraler Herzschrittmacher	19 (11,9)	8 (13,1)	0,814
Art. Hypertonie	135 (84,9)	56 (91,8)	0,176

Legende: BMI = Body mass index, KHK = koronare Herzerkrankung, STEMI = ST-Hebungsinfarkt, CABG = coronary artery bypass graft; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, BAV = Ballonvalvuloplastie; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, pHT = pulmonale Hypertonie, sPAP = systolic pulmonary artery pressure, DM = Diabetes mellitus; CKD = chronic kidney disease, COPD = chronic obstructive pulmonary disease. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

3.2. Computertomographische Präprozedurale Daten

Eine detaillierte Auflistung der präprozeduralen computertomographischen Daten zeigt Tabelle 5. Zusammengefasst zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf Annulus oder LVOT Dimensionen wie z.B. die Annulus Fläche (OIT- = 424,8 (\pm 65,6), OIT+ = 416,8 (\pm 83,9); $p=0,46$). Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Kalklast total (OIT- = 945,8 (\pm 1282); OIT+ = 839,8 (\pm 650); $p=0,563$) oder Kalklast im LVOT (OIT- = 324,2 (\pm 514,2); OIT+ = 243,8 (\pm 341,3); $p=0,307$).

In Bezug auf geometrische Daten wie Annulusexzentrizitätsindex (OIT- = 20,2 (\pm 6,6); 18,9 (\pm 7,16); $p=0,212$) oder dem Cover index (OIT- = 17,2 (\pm 5,7); 17,8 (5,9); $p=0,466$) fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 5: Computertomographische Daten

	OIT-	OIT+	p-Wert
Annulusdimensionen			
Annulus Perimeter (mm ²)	73,8 (\pm 5,6)	73 (\pm 6,87)	0,371
Annulus Fläche (mm ²)	424,8 (\pm 65,6)	416,8 (\pm 83,9)	0,46
Mittlerer Diameter Annulus (mm)	23 (\pm 1,88)	22,6 (\pm 2,28)	0,155
LVOT Fläche (mm ²)	31,81 (\pm 9,26)	21 (\pm 9,24)	0,688
Kalklast			
Kalklast total (HU)	945,8 (\pm 1282)	839,8 (\pm 650)	0,563
Kalklast im LVOT (HU)	324,2 (\pm 514,2)	243,8 (\pm 341,3)	0,307
Geometrie			
Cover Index	17,2 (\pm 5,7)	17,8 (5,9)	0,466
Annulus Exzentrizitätsindex	20,2 (\pm 6,6)	18,9 (\pm 7,16)	0,212
LVOT Exzentrizitätsindex	31,5 (\pm 7,3)	29,6 (\pm 8,6)	0,177

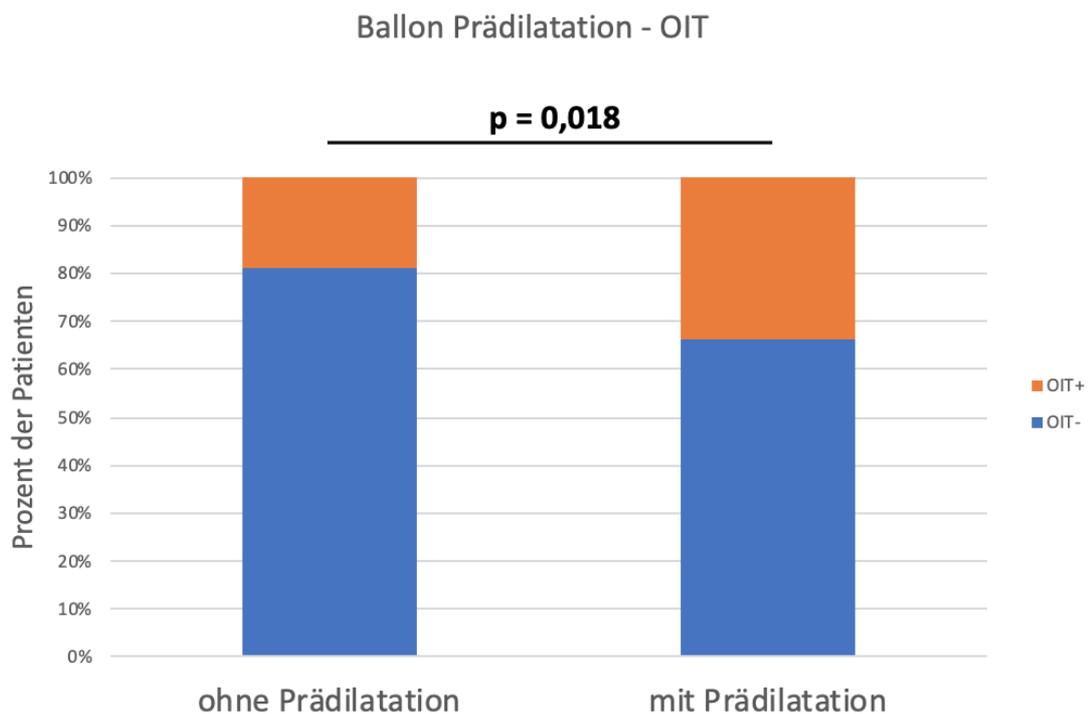
Legende: LVOT = left ventricular outflow tract; HU = Hounsfield units, OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

3.3. Prozedurale Daten

3.3.1. Periprozedurale Parameter

In unserem Patientenkollektiv wurde in den meisten Fällen eine Prothese mit einem Durchmesser von 26mm (OIT- = 56 Patienten (35,2%), OIT+ 30 Patienten (49,3%)) oder 29mm (OIT- = 102 Patienten (64,2%), OIT+ 31 Patienten (50,8%)) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,144$) implantiert. Patienten, bei denen eine Prädilatation vor Klappenimplantation durchgeführt wurde, zeigten signifikant häufiger eine optimale Implantationstiefe (OIT- = 87 (54,7%); OIT+ = 44 (72,1%); $p=0,018$).

Abb. 8: Einfluss der Prädilatation auf die Implantationstiefe



Patienten mit Ballon-Prädilatation zeigen signifikant häufiger eine OIT als Patienten ohne Prädilatation

Das Auftreten von Microdislodgement zeigte keinen signifikanten Unterschied (OIT- = 35 (32,7%); OIT+ = 11 (25%); $p=0,350$). Die Prozedur dauerte bei der OIT- Gruppe signifikant kürzer als in der OIT+ Gruppe (OIT- = 95,3min (± 27 min);

OIT+ = 105,7min (\pm 38min); p=0,029), die verwendete KM-Menge unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (OIT- = 115,8ml (\pm 38,5ml); OIT+ = 119,4ml (\pm 37,5ml); p=0,553). Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Periprozedurale Daten

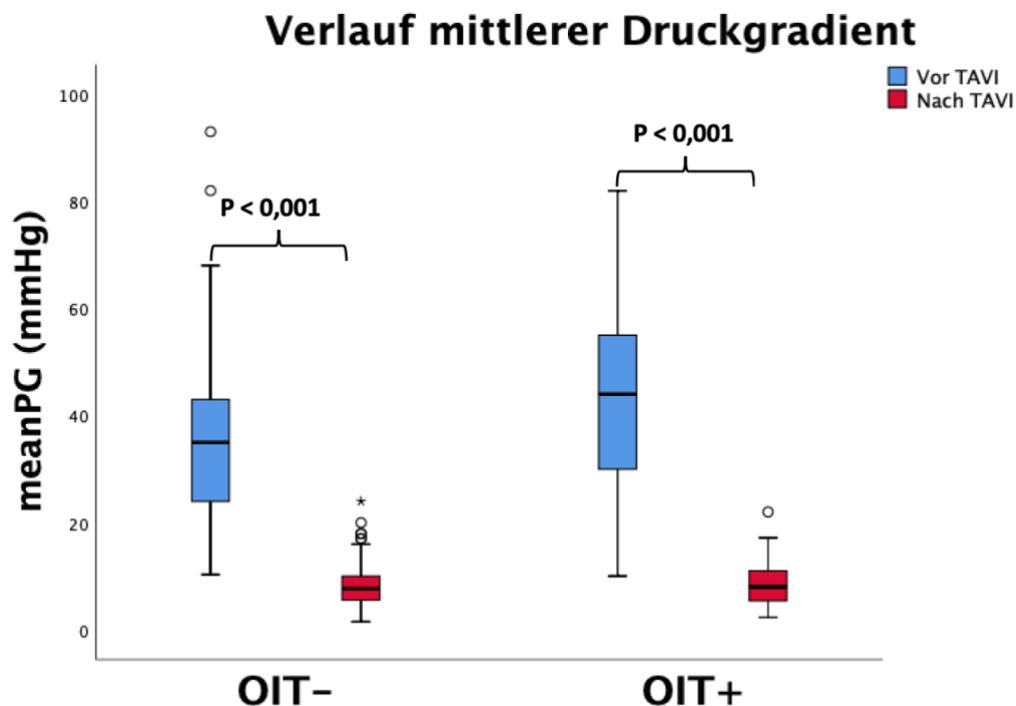
	OIT -	OIT +	p-Wert
Prothesengröße			
23mm	1 (0,6)	0 (0)	0,144
26mm	56 (35,2)	30 (49,2)	
29mm	102 (64,2)	31 (50,8)	
Prädilatation	87 (54,7)	44 (72,1)	0,018
Device Fehlposition	2 (1,3)	1 (1,6)	0,827
Intraprozedurale Reanimation	0 (0)	2 (3,3)	0,022
Bergung und Reposition	16 (10,1)	3 (4,9)	0,224
Konversion in offene Herzoperation	0 (0)	0 (0)	
Mikrodislokation	35 (32,7)	11 (25,0)	0,350
Dauer der Prozedur (min)	95,3 (\pm 27)	105,7 (\pm 38)	0,029
KM-Menge (ml)	115,8 (\pm 38,5)	119,4 (\pm 37,5)	0,553

Legende: KM = Kontrastmittel, OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

3.3.2. Prozeduraler Erfolg

Es zeigte sich eine erfolgreiche Prozedur, gemessen an der Reduktion des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe postinterventionell, sowohl in der OIT+ (meanPG (prä-TAVI): 36,4 mmHg (± 15 mmHg) meanPG (post-TAVI): 7,97 mmHg ($\pm 3,8$ mmHg), $p = <0,001$), als auch in der OIT- Gruppe ((meanPG (prä-TAVI): 44,5 mmHg (± 18 mmHg), meanPG (post-TAVI): 8,4 mmHg (± 4 mmHg), $p = <0,001$)

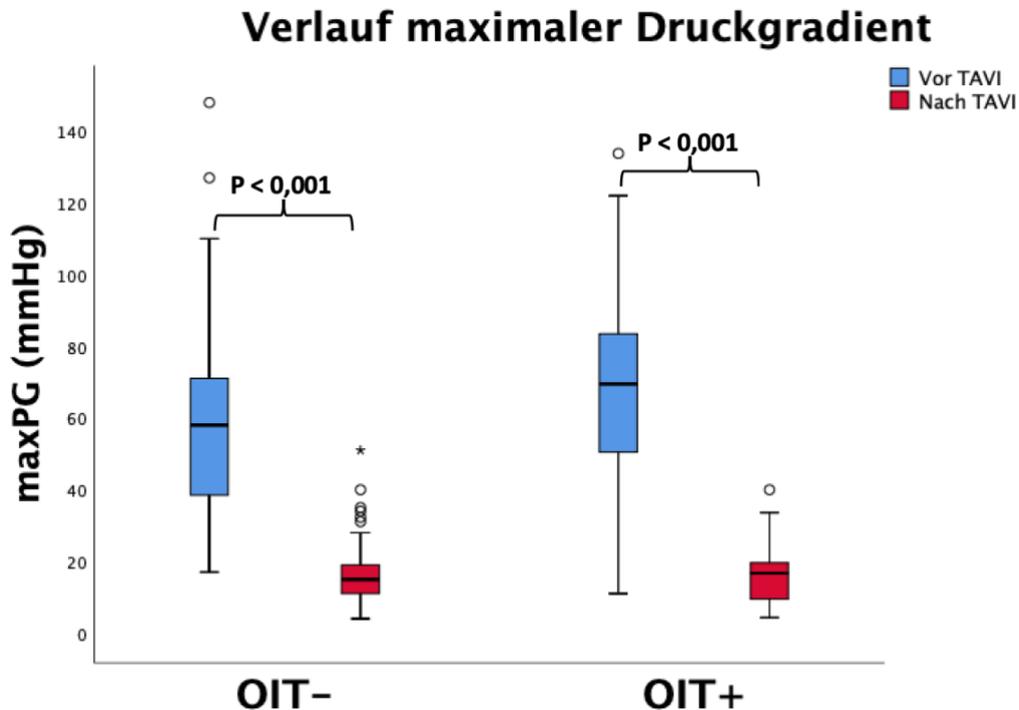
Abb. 9: Boxplots mit Verlauf des mittleren Gradienten nach TAVI



Sowohl in der OIT- als auch in der OIT+ Gruppe effektive Reduktion des mittleren Gradienten über der Aortenklappe. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

Gemessen am maximalen Druckgradient zeigt sich ebenfalls eine effektive Reduktion der Gradienten nach Intervention in beiden Gruppen (maxPG (prä-TAVI): 68 mmHg (± 27 mmHg) meanPG (post-TAVI): 16,4 mmHg ($\pm 8,2$ mmHg), $p = <0,001$), als auch in der Gruppe ohne OIT ((maxPG (prä-TAVI): 57,9 mmHg (± 23 mmHg), meanPG (post-TAVI): 16 mmHg ($\pm 7,4$ mmHg), $p = <0,001$).

Abb. 10: Boxplots mit Verlauf des maximalen Gradienten nach TAVI



Sowohl in der OIT- als auch in der OIT+ Gruppe effektive Reduktion des maximalen Gradienten über der Aortenklappe. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

3.4. Klinischer und echokardiographischer Outcome

Verschiedene Komplikationen post-TAVI wurden bei unserem Patientenkollektiv gemäß VARC-2 Kriterien ermittelt und zwischen den Gruppen verglichen. So fand sich in Bezug auf die Prävalenz postprozeduraler Schlaganfälle bzw transitorisch ischämischer Attacken (TIA) (OIT- = 5 Patienten (3,1%), OIT+ 5 Patienten (8,2%)), die Obstruktion der Koronarostien (OIT- = 0 Patienten (0%), OIT+ 1 Patient (1,6%)), höhergradige Leitungsstörungen (OIT- = 39 Patienten (24,5%), OIT+ 10 Patienten (16,4%)), postinterventionelle Schrittmacherindikation (OIT- = 22 Patienten (13,4%), OIT+ 4 Patienten (6,6%)) oder in Bezug auf akutes Nierenversagen (OIT- = 1 Patient (0,6%), OIT+ 0 Patienten (0%)) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Vergleicht man vaskuläre Komplikationen (OIT-: minor n= 11 (7%), major n=1 (0,6%); OIT+ minor n=6 (9,8%), major n= 0 (0%), p=0,645) oder

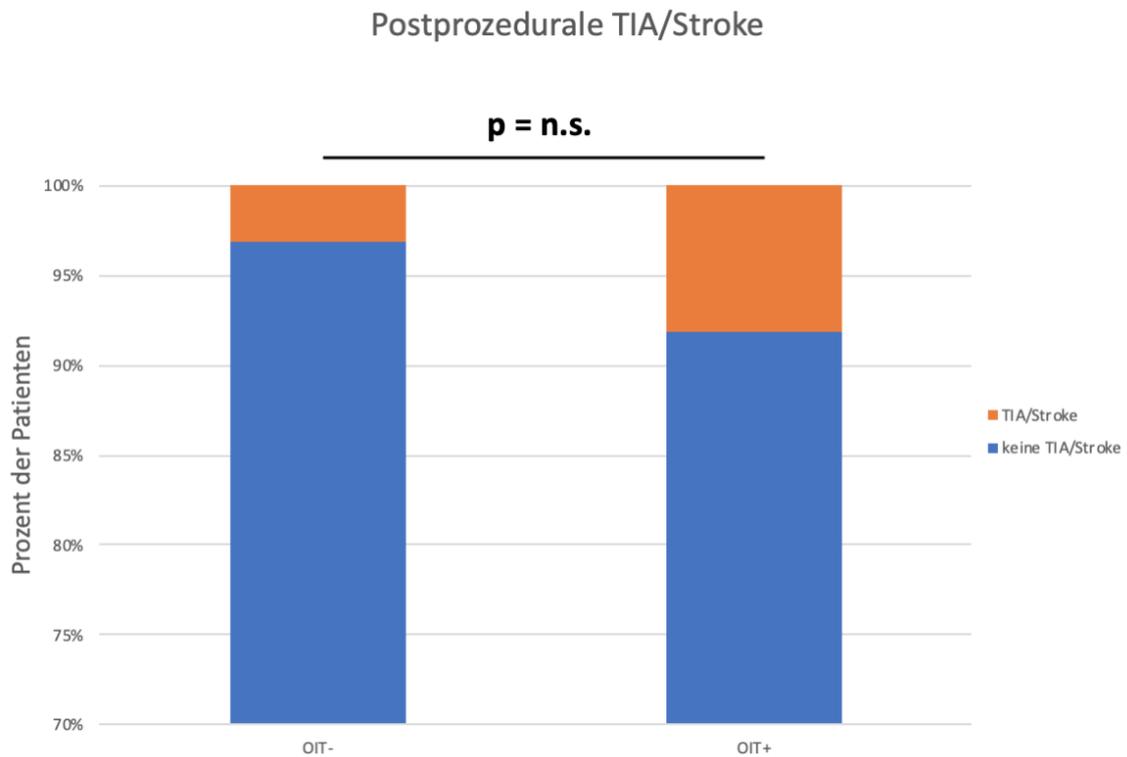
Blutungskomplikationen (OIT-: minor n= 3 (1,9%), major n=4 (2,5%); OIT+ minor n=3 (4,9%), major n= 1 (1,6%), lebensbedrohlich n=1 (1,6%) p=0,230) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 7: Outcome-Daten

	OIT-	OIT+	p-Wert
Postprozeduraler Schlaganfall/TIA	5 (3,1)	5 (8,2)	0,107
Obstruktion der Koronarostien	0 (0)	1 (1,6)	0,106
Höhergradige Leitungsstörung	39 (24,5)	10 (16,4)	0,194
Schrittmacher-Indikation	22 (13,8)	4 (6,6)	0,134
Akutes Nierenversagen	1 (0,6)	0 (0)	0,535
Myokardinfarkt <72h	0 (0)	1 (1,6)	0,106
Vaskuläre Komplikation			
- minor	11 (7)	6 (9,8)	0,645
- major	1 (0,6)	0 (0)	
Blutungskomplikation			
- minor	3 (1,9)	3 (4,9)	0,230
- major	4 (2,5)	1 (1,6)	
- lebensbedrohlich	0 (0)	1 (1,6)	
Liegedauer (Tage)	14,43 (±7,7)	14,7 (±7,7)	0,843
30-Tage Mortalität	3 (1,9)	0 (0)	0,280
1-Jahres-Mortalität	30 (18,9)	13 (21,3)	0,682

Legende: TIA= transitorisch ischämische Attacke. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

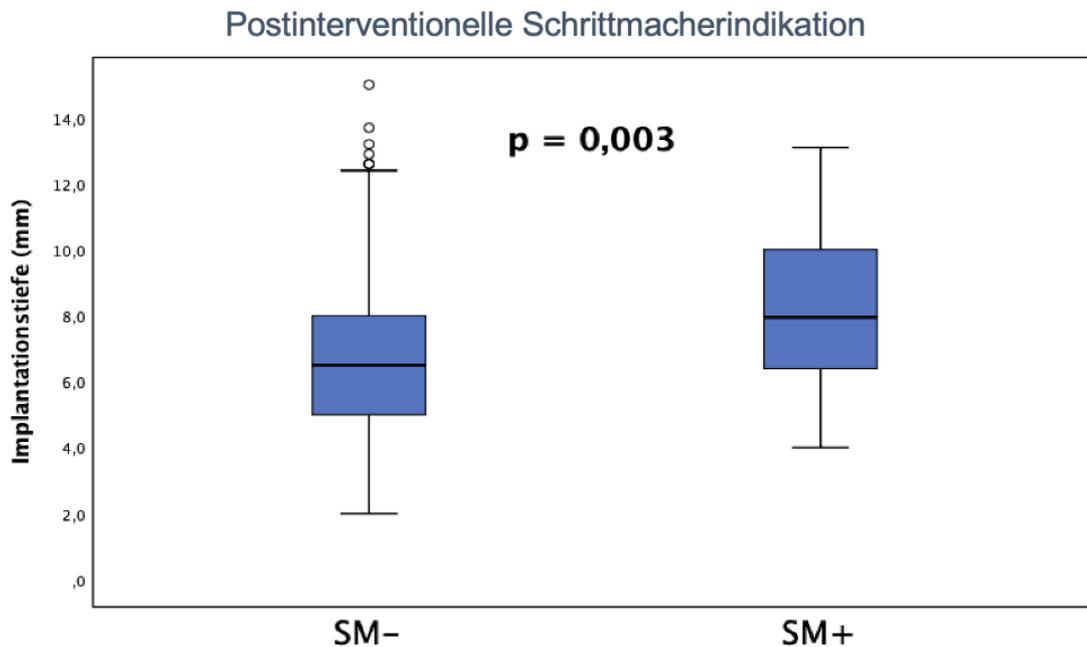
Abb. 11: TIA/Stroke Postprozedural



Es zeigt sich kein Unterschied im Hinblick auf das Auftreten einer TIA oder eines Schlaganfalls postprozedural zwischen beiden Gruppen. OIT +/- = optimale Implantationstiefe nein/ja

Vergleicht man jedoch die Implantationstiefe der Patienten, die postinterventionell einen Herzschrittmacher benötigten mit denen ohne schrittmacherpflichtige Herzrhythmusstörung, ist hier ein signifikanter Unterschied zu beobachten. So korrelierten tiefer implantierte Klappenprothesen signifikant mit einer Indikation zur Schrittmacherimplantation (siehe Abbildung 14)

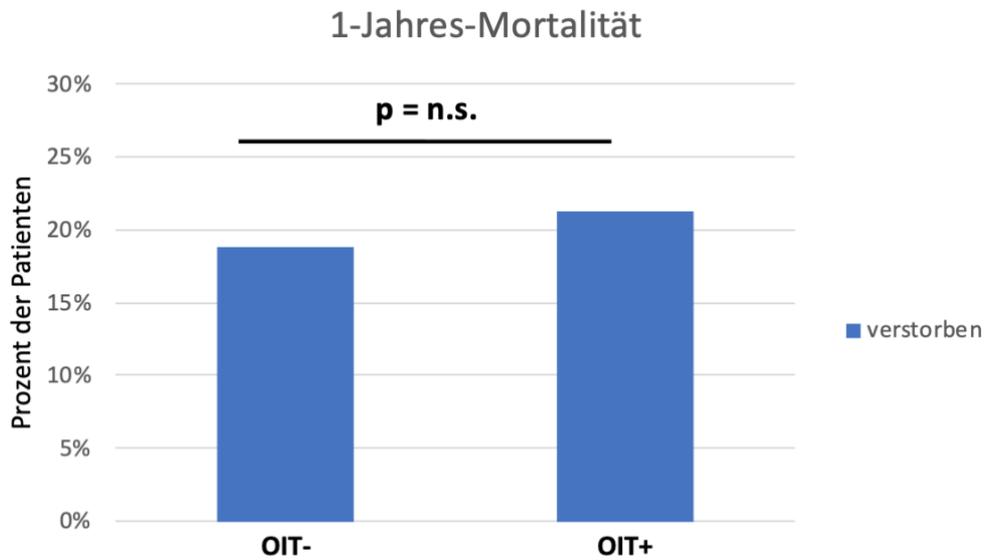
Abb.12: Korrelation postinterventioneller Schrittmacherabhängigkeit und Implantationstiefe



Patienten mit postprozeduraler Schrittmacherindikation haben tiefer implantierte Klappenprothesen als Patienten ohne Schrittmacherindikation. SM- = Patienten ohne Schrittmacherindikation, SM+ = Patienten mit Schrittmacherindikation.

Die optimale Implantationstiefe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage- (OIT- = 3 Patient (1,9%), OIT+ 0 Patienten (0%), $p=0,280$) oder die 1-Jahres-Mortalitätsrate (OIT- = 30 Patient (18,9%), OIT+ 13 Patienten (21,3%), $p=0,682$).

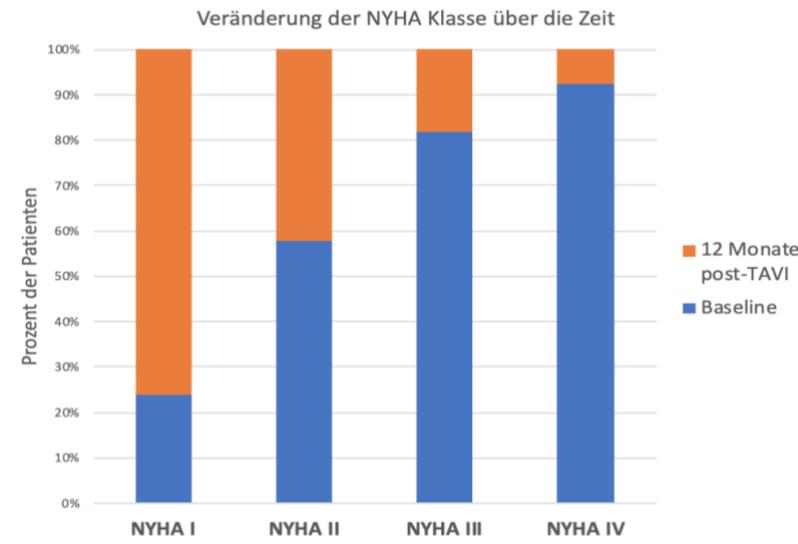
Abb. 13: 1-Jahres-Mortalität



Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

Die klinische Leistungsfähigkeit der Patienten, gemessen anhand der NYHA-Klassifikation, zeigt eine deutliche Besserung 12 Monate nach TAVI im Vergleich zur Baseline (Baseline: NYHA I (n=20, 9,7%); NYHA II (n=48, 23,3%); NYHA III (n=126, 61,2%); NYHA IV (n=12, 5,8%); 12 Monate: NYHA I (n=64, 50%); NYHA II (n=35, 27,3%); NYHA III (n=28, 21,9%); NYHA IV (n=1, 0,8%).

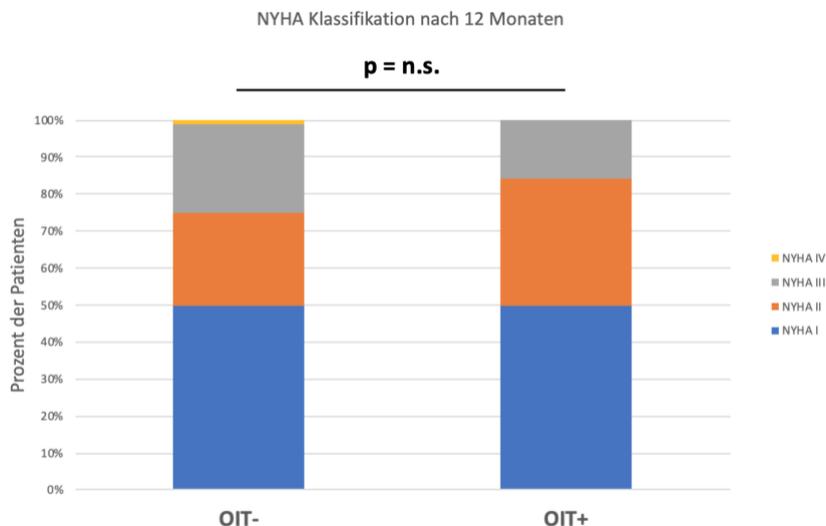
Abb. 14: NYHA Verlauf innerhalb von 12 Monaten



Im 12 Monats Follow up zeigt sich eine deutliche Besserung der Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Baseline.

Im Vergleich der NYHA Klasse nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (OIT-: NYHA I n=48 (50%), NYHA II n=24 (25%), NYHA III n=23 (24%), NYHA IV n=1 (1%); OIT+: NYHA I n=15 (47%), NYHA II n=11 (34,4%), NYHA III n=5 (15,6%), NYHA IV n=0 (0%)).

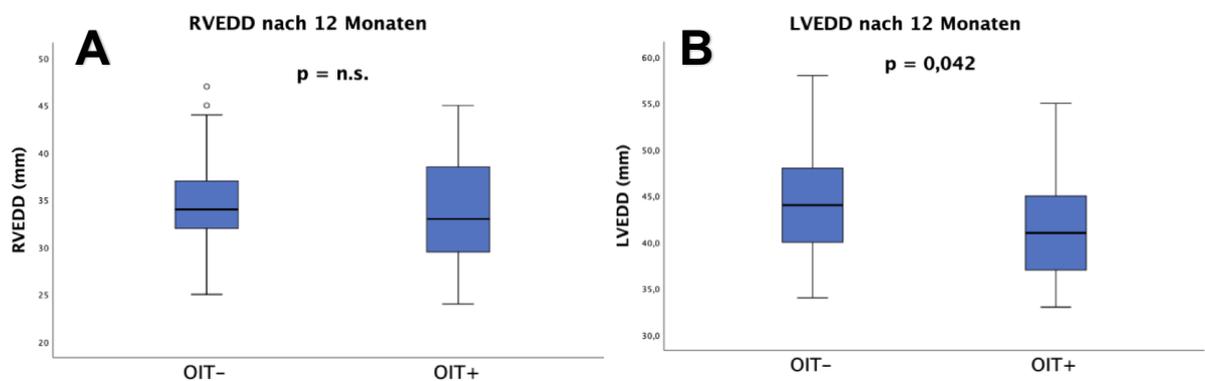
Abb. 15: NYHA Klasse 12 Monate post-TAVI



Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nach 12 Monaten. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

Neben der klinischen Leistungsfähigkeit haben wir verschiedene echokardiographische Parameter in der Langzeitevaluation zwischen beiden Gruppen verglichen. So zeigt sich im Vergleich der Kavitäten kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die rechtsventrikulären Maße (RVEDD: OIT-: 34,4 mm ($\pm 4,56$ mm), OIT+: 33,6mm ($\pm 5,98$ mm), $p = 0,485$). Der linksventrikuläre basale Durchmesser zeigte sich in der OIT- Gruppe (LVEDD: 44,3mm ($\pm 6,1$ mm)) signifikant größer als in der OIT+ Gruppe (41,7mm ($\pm 5,99$ mm)) ($p = 0,042$).

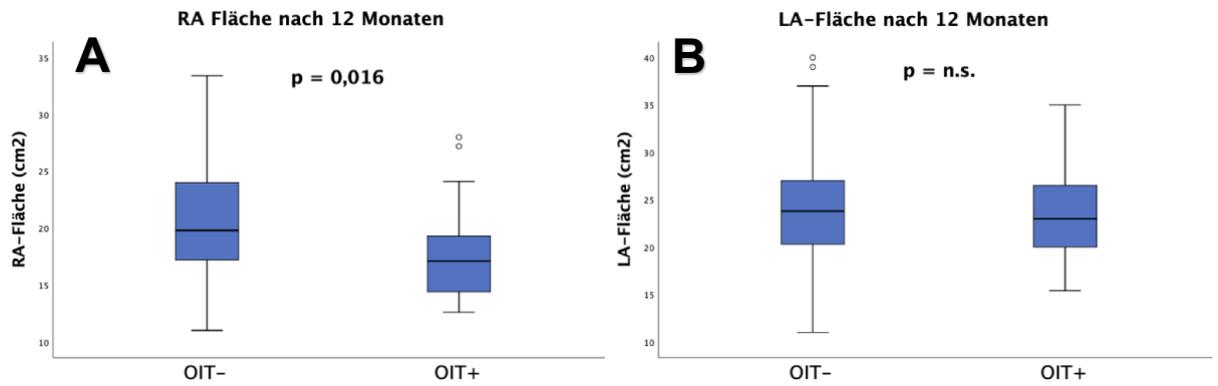
Abb. 16: Vergleich RVEDD und LVEDD im 12 Monats Follow-up



(A) Zeigt keinen signifikanten Unterschied des RVEDD zwischen beiden Gruppen ($p = 0,485$). (B) LVEDD signifikant größer in der OIT- Gruppe. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

Vergleicht man die Vorhofgröße, beobachtet man in unserem Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied der linksatrialen Fläche (LA Fläche: OIT-: 24,09mm² ($\pm 5,86$ cm²)), OIT+: 23,3cm² (5,32cm²), $p = 0,561$). Die RA-Fläche zeigt sich in der OIT- Gruppe (20,4cm² ($\pm 4,9$ cm²)) signifikant größer als in der OIT+ Gruppe (17,69 cm² ($\pm 4,28$ cm²)).

Abb, 17: Vergleich RA-Fläche und LA-Fläche im 12 Monats Follow-up



(A) Die RA-Fläche ist in der OIT- Gruppe signifikant größer ($p=0,016$). (B) zeigt keinen signifikanten Unterschied der LA-fläche zwischen beiden Gruppen. OIT -/+ = optimale Implantationstiefe nein/ja

Tabelle 8: klinische und echokardiographische Parameter im 12-Monats Follow-up

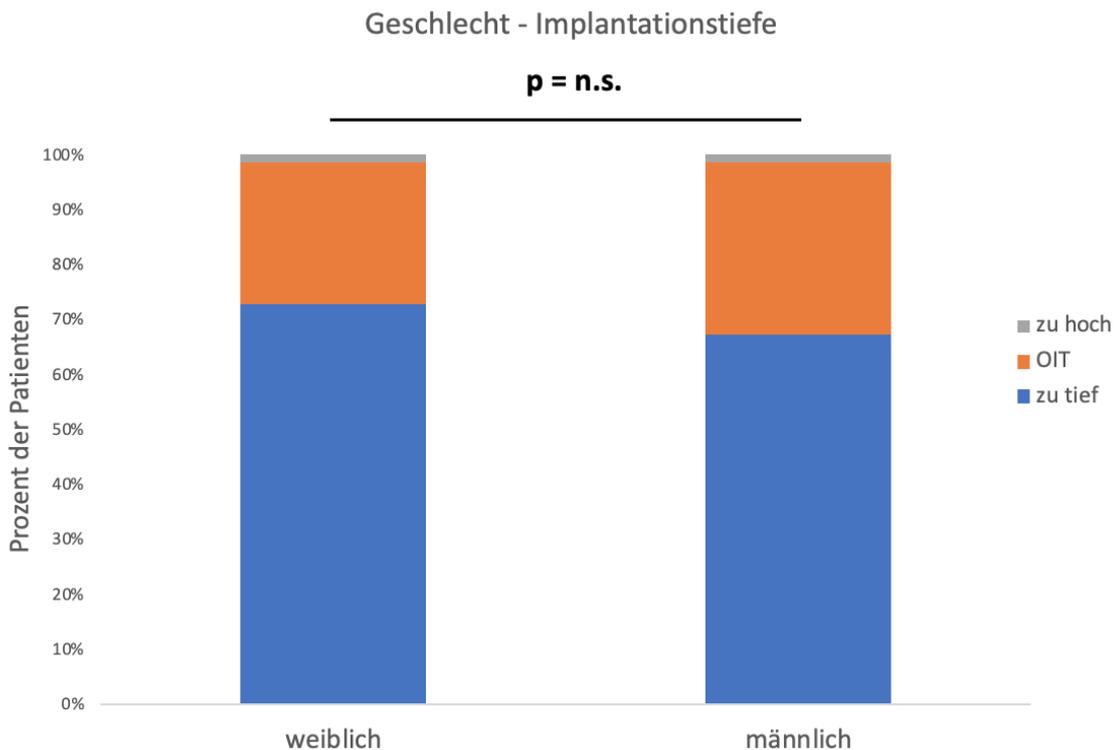
	OIT -	OIT +	p-Wert
NYHA			
I	48 (50)	15 (46,9)	0,296
II	24 (25)	11 (34,4)	
III	23 (24)	5 (15,6)	
IV	1 (1)	0 (0)	
Echokardiographische Daten			
dpmean (mmHg)	7,76 ($\pm 3,39$)	8,37 ($\pm 4,59$)	0,429
dpmax (mmHg)	14,99 ($\pm 6,09$)	17,09 ($\pm 10,21$)	0,140
Vmax (mmHg)	1,89 ($\pm 0,4$)	1,99 ($\pm 0,4$)	0,218
IVSd (mm)	12,8 ($\pm 2,46$)	12,5 ($\pm 1,99$)	0,534
LVEDD (mm)	44,3 ($\pm 6,1$)	41,7 ($\pm 5,99$)	0,042
RVEDD (mm)	34,4 ($\pm 4,56$)	33,6 ($\pm 5,98$)	0,485
LV-EF (%)	54,3 ($\pm 9,35$)	58,3 ($\pm 8,1$)	0,067
RV - TAPSE	20,4 ($\pm 4,4$)	19,6 ($\pm 6,17$)	0,504
LA Fläche (cm²)	24,09 ($\pm 5,86$)	23,3 (5,32)	0,561
RA Fläche (cm²)	20,4 ($\pm 4,9$)	17,6 ($\pm 4,28$)	0,016

Legende: NYHA = New York Heart Association, dpmean = mittlerer Druckgradient, dpmax = maximaler Druckgradient, Vmax = maximale Flussgeschwindigkeit, IVSd = interventrikuläres Septum enddiastolisch, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, RVEDD = rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, LA = linkes Atrium, RA = rechtes Atrium

3.5. Implantationstiefe

Verschiedene Faktoren und ihr Einfluss auf die Implantationstiefe wurden in unserem Patientenkollektiv untersucht. So sahen wir keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die OIT in Abhängigkeit vom Geschlecht (weibliche Patienten: 40 OIT (26,14%), 21 männliche Patienten OIT (31,13%), $p=0,390$)

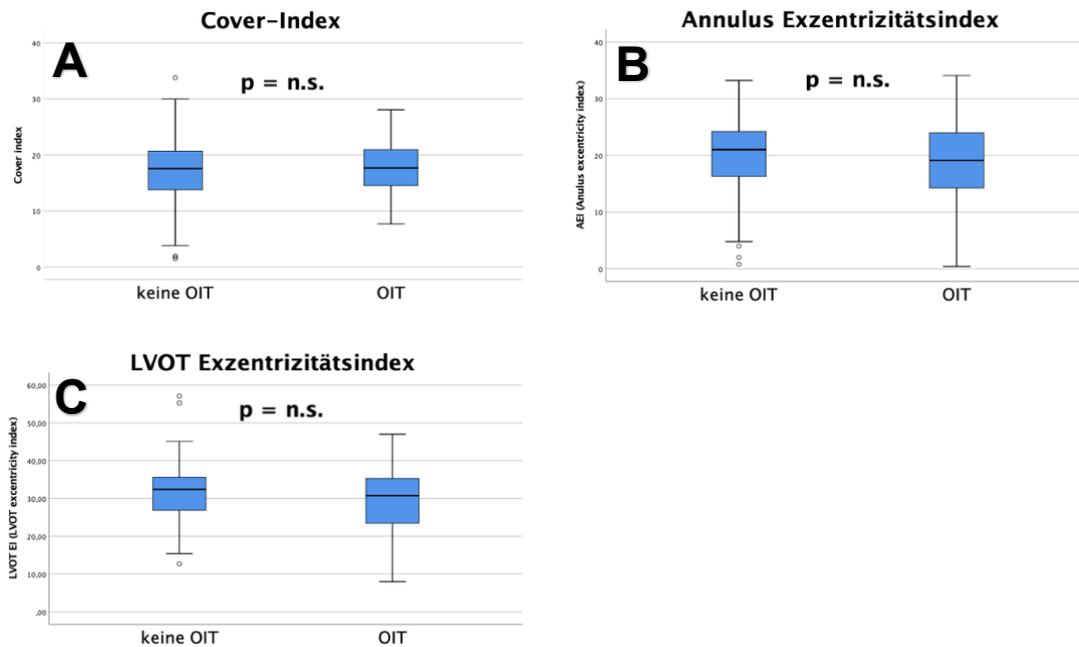
Abb. 18: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Implantationstiefe



Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Implantationstiefe zwischen männlichen und weiblichen Patienten. OIT = optimale Implantationstiefe

Untersucht man anatomische Faktoren und ihren Einfluss auf die Implantationstiefe, so zeigt sich in Bezug auf den Cover-Index, den Annulus-Exzentrizitätsindex sowie den LVOT Exzentrizitätsindex kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die OIT.

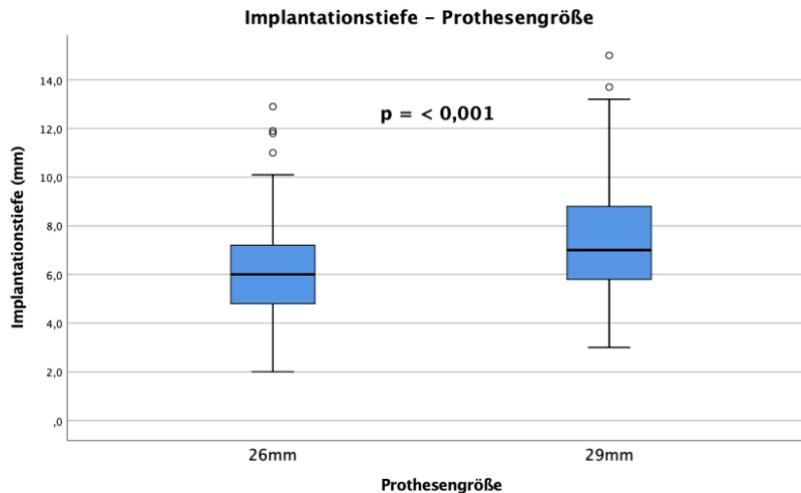
Abb.19: Einfluss des Cover-Index, Annulus und LVOT Exzentrizitätsindex auf die Implantationstiefe



Der Cover Index (A), der Annulus Exzentrizitätsindex (B) sowie der LVOT Exzentrizitätsindex (C) zeigten keine signifikante Korrelation mit der OIT

Es wurde zudem die Implantationstiefe in Abhängigkeit zur Prothesengröße untersucht. So zeigte sich, dass größere Klappenprothesen signifikant tiefer implantiert werden als kleinere Klappen (mittlere ID 26mm: $6,0\text{mm} \pm 2,8\text{mm}$; mittlere ID 29mm: $7,4\text{mm} \pm 2,6\text{mm}$, $p < 0,001$)

Abb. 20: Korrelation Implantationstiefe und Prothesengröße



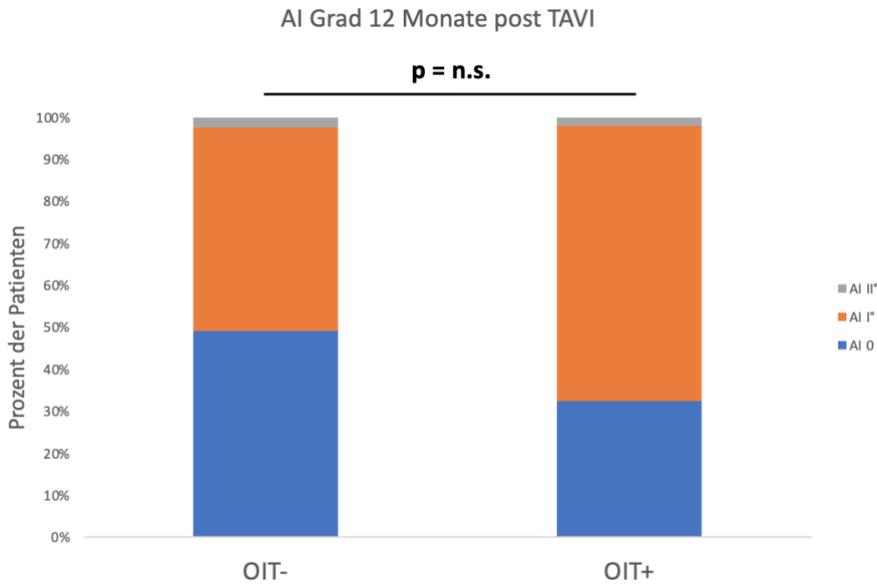
Größere Prothesen (29mm) werden signifikant tiefer implantiert, als kleinere Prothesen (26mm) ($p < 0,001$).

3.6. Verlauf der Aortenklappeninsuffizienz

Wie in der Einleitung bereits erläutert ist die postinterventionelle PVL eine der entscheidenden Faktoren für das Outcome der Patienten nach TAVI. In unserem Patientenkollektiv haben wir zum einen die AI bei Entlassung dokumentiert, zum anderen aber auch den AI Grad in der Langzeitevaluation. Zudem haben wir den longitudinalen Verlauf, also den Verlauf der AI in jedem einzelnen Patienten evaluiert und als konstant (weder Zu- noch Abnahme der AI), Zunahme (Zunahme der AI um 1 Grad innerhalb von 12 Monaten) oder Abnahme (Abnahme der AI innerhalb von 12 Monaten um 1 Grad) bewertet. Eine Zu- oder Abnahme um > 1 Grad (also zum Beispiel AI 0 zu AI II° nach 12 Monaten) beobachteten wir in unserem Kollektiv nicht.

Vergleicht man den AI Grad zum Zeitpunkt der Entlassung zwischen den beiden untersuchten Gruppen, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied (OIT-: AI 0/minimal 33,6%, AI I° 61,8%, AI II° 4,6%; OIT+: AI 0/minimal 27,6%, AI I° 67,2%, AI II° 5,2%, $p=0,708$). Auch nach 12 Monaten lässt sich kein signifikanter Unterschied beobachten (OIT-: AI 0/minimal 37,2%, AI I° 57,9%, AI II° 5%; OIT+: AI 0/minimal 25%, AI I° 66,7%, AI II° 8,3%, $p=0,270$).

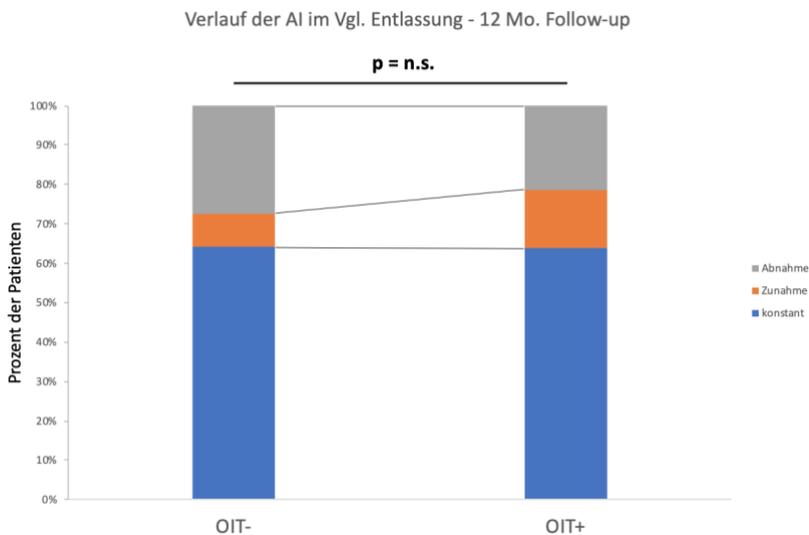
Abb. 21: AI Grad nach 12 Monaten



Es liegt keine Korrelation des AI Grads nach 12 Monaten mit der OIT vor.

Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des longitudinalen Verlaufs der AI. So beobachteten wir in beiden Gruppen in über 60% der Fälle eine Abnahme der AI im Langzeitverlauf (OIT-: Zunahme 8,6%, Konstant 64,1%, Abnahme 27,3%; OIT+: Zunahme 14,9%, Konstant 63,8%, Abnahme 21,3%, $p=0,403$).

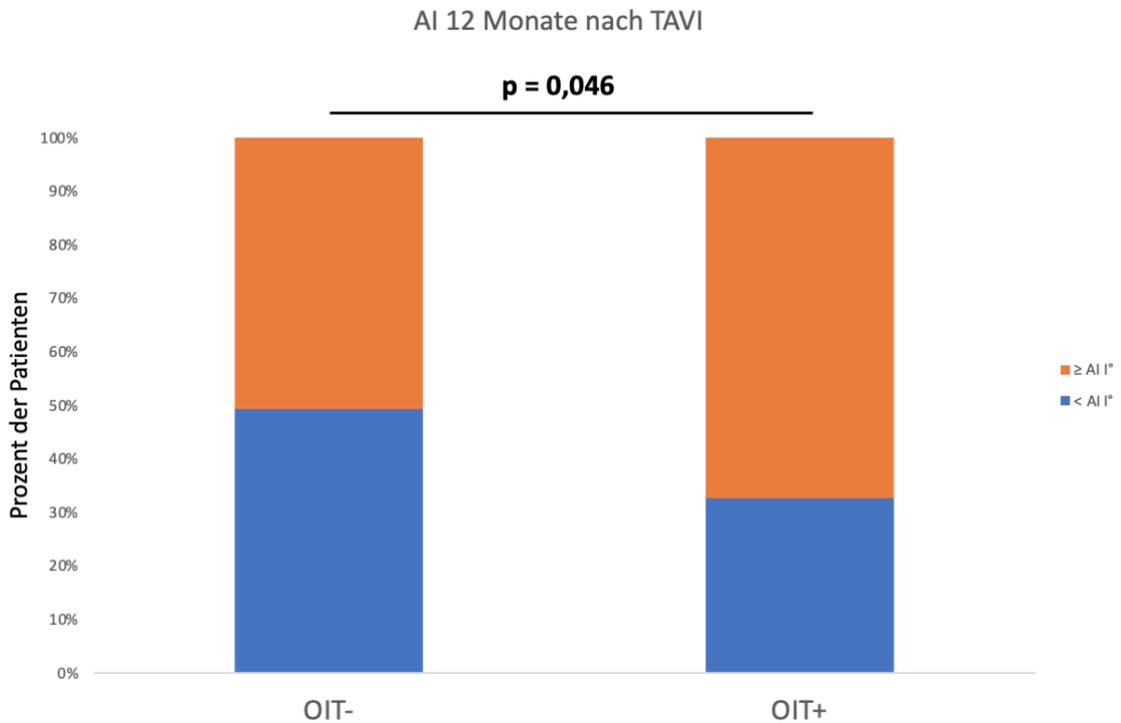
Abb. 22: AI Verlauf in Abhängigkeit von der Implantationstiefe



Die OIT hat keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der AI nach 12 Monaten.

Unterteilt man die Patienten in eine Gruppe mit $AI < I^\circ$ und eine Gruppe $AI \geq I^\circ$, so zeigt die OIT+ eine signifikant höhere Prävalenz einer $AI \geq I^\circ$ (OIT-: n = 68 (50,7%), OIT+: n = 33 (67,3%), $p=0,046$)

Abb. 23: Korrelation der OIT und $AI \geq I^\circ$ nach 12 Monaten



OIT+ Patienten zeigen signifikant häufiger eine $AI \geq I^\circ$ nach 12 Monaten ($p = 0,046$)

Tabelle 9: AI Komponenten bei Entlassung bzw. im 12 Monats Follow up

	OIT-	OIT+	p-Wert
AI Grad bei Entlassung			
AI 0/minimal	51 (33,6%)	16 (27,6%)	0,708
AI I°	94 (61,8%)	39 (67,2%)	
AI II°	7 (4,6%)	3 (5,2%)	
AI Grad nach 12 Monaten			
AI 0/minimal	45 (37,2%)	12 (25,0%)	0,270
AI I°	70 (57,9%)	32 (66,7%)	
AI II°	6 (5%)	4 (8,3%)	

AI Verlauf pro Patient zwischen Entlassung und 12 Monate follow up			
Zunahme (+1 Grad)	11 (8,6%)	7 (14,9%)	0,403
Konstant	82 (64,1%)	30 (63,8%)	
Abnahme (-1 Grad)	35 (27,3%)	10 (21,3%)	
AI \geq I° (12 Mo)			
	68 (50,7%)	33 (67,3%)	0,046
Anzahl der Jets bei Entlassung			
0	50 (40,3%)	16 (37,2%)	0,904
1	46 (37,1%)	16 (37,2%)	
≥ 2	28 (22,6%)	11 (25,6%)	
Zirkumferenzieller Anteil der AI			
< 10%	31 (32,3%)	9 (34,6%)	0,823
10-30%	3 (3,1%)	1 (3,8%)	0,855
> 30%	0 (0)	0 (0)	

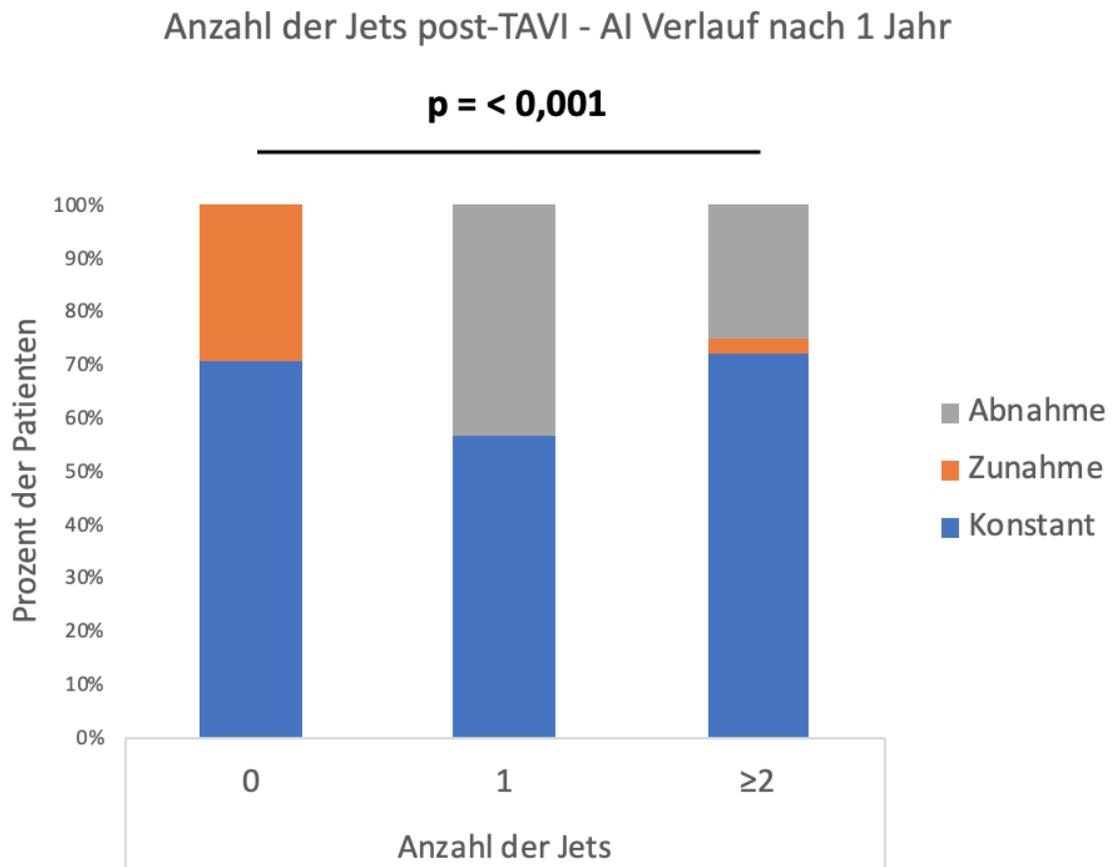
Legende: AI = Aortenklappeninsuffizienz

Patienten mit postinterventioneller paravalvulärer Leckage zeigen eine unterschiedliche Anzahl an Jets in der parasternalen kurzen Achse. So unterteilten wir unser Kollektiv in eine Gruppe mit 0 Jets (OIT-: 50 (40,3%); OIT+ 16 (37,2%)), eine Gruppe mit 1 Jet (OIT-: 46 (37,1%); OIT+: 16 (37,2%)) und eine Gruppe mit ≥ 2 Jets (OIT-: 28 (22,6%); OIT+: 11 (25,6%)).

Wir beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Jets zum Zeitpunkt der Entlassung und dem AI Verlauf nach 12 Monaten. So zeigten Patienten mit 0 Jets einen konstanten AI Verlauf (n=38 (70,4%)) oder eine Zunahme der AI (n=16 (29,6%)). Patienten mit 1 Jet zeigten entweder einen konstanten Verlauf (n=30 (56,6%)) oder eine Abnahme der AI (n=23 (43,4%)). Eine Zunahme der AI beobachteten wir bei Patienten mit 1 Jet nicht.

Der überwiegende Anteil der Patienten mit ≥ 2 Jets zeigte einen konstanten Verlauf der AI (n=23 (71,8%))

Abb. 24: Korrelation der Anzahl der Jets und AI Verlauf



Die Anzahl der Jets korreliert signifikant mit dem Verlauf der AI nach 12 Monaten ($p = < 0,001$).

4. Diskussion

Die Entwicklung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes gehört zu den jüngeren Erfolgsgeschichten der interventionellen Kardiologie. 2002 erstmals durch *Cribier et. al.* erfolgreich durchgeführt (33), findet die TAVI insbesondere seit 2007 breite Anwendung. Durch die Ausweitung der Indikationsstellung stiegen die Zahlen der durchgeführten TAVI Prozeduren und somit die Lernkurve der durchführenden Zentren rasant. Zudem konnten technische Weiterentwicklungen der Prothesen zu deutlich besseren Ergebnissen und weniger Komplikationen beitragen (67,68). Bisher unzureichend verstanden bleibt jedoch die Rolle der Implantationstiefe. Die vorliegende Beobachtungsstudie ist die erste Studie, die den Einfluss der Implantationstiefe auf den klinischen Outcome der Patienten im Langzeit Follow up nach TAVI mittels selbstexpandierender Systeme untersucht.

Die bedeutendsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

1. Größere Klappenprothesen werden signifikant tiefer implantiert.
2. Eine Prädilatation vor Implantation der Prothese korreliert signifikant mit dem Erreichen der optimalen Implantationstiefe.
3. Kalklast, LVOT- und Annulus-Dimensionen haben keinen Einfluss auf die Implantationstiefe.
4. Zu tief implantierte Klappenprothesen sind signifikant mit dem Auftreten einer postinterventionellen Schrittmacherabhängigkeit assoziiert.
5. Die Implantationstiefe hat keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Blutungskomplikation, Schlaganfall oder den longitudinalen Verlauf der AI innerhalb der ersten 12 Monate.
6. Die OIT hat keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeit-Überleben.

Implantationstiefe

Die Optimale Implantationstiefe der CoreValve Evolut R (Medtronic, Dublin, Irland) ist definiert als Distanz von 3-5mm zwischen virtuellem Annulus der Aortenklappe und infraannulärem Rand der Prothese. Eine Implantationstiefe von >5mm gilt somit als zu tief, wohingegen eine Implantationstiefe von <3mm als zu hoch definiert ist.

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurde die überwiegende Mehrheit der Klappenprothesen zu tief implantiert (70,9 %). Wenige Prothesen wurden zu hoch implantiert (1,4%) und lediglich 27,7% der Prothesen erreicht eine optimale Implantationstiefe. *Petronio et al.* fanden in ihrer Arbeit in 43% der Patienten eine optimale Implantationstiefe, während 57 % der Prothesen zu tief implantiert wurden (41). Als Hauptgrund für den höheren Anteil einer OIT sind allen voran die unterschiedlichen Definitionen der OIT zu erwähnen. So wurde in der Arbeit von *Petronio et al.* eine Implantationstiefe von <6mm als OIT und >6mm als zu tiefe Implantation definiert.

Ein weiterer Faktor, der die Vergleichbarkeit zwischen Studien erschwert, ist die fehlende Standardisierung der Messung der Implantationstiefe. Während einige Arbeiten die Implantationstiefe als Abstand von NCC zum Annulus der nativen Aortenklappe definierten, verwendeten andere Arbeiten einen Mittelwert des Abstands von NCC und LCC zum Annulus. Eine dritte angewandte Methode ist die Messung nach „deepest edge Methode“, bei dem der Abstand von der tiefer implantierten Seite der Prothese zum Annulus bestimmt wird. In einer Arbeit von *Piayda et al.* wurden rezent erstmals die drei Methoden verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Messung nach „deepest edge“ Methode am besten mit dem klinischen Outcome korreliert, insbesondere in Hinblick auf Störungen des Reizleitungssystems und postinterventioneller Schrittmacherindikation (44).

Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit war es, Faktoren zu identifizieren, die Einfluss auf die Implantationstiefe haben. So konnte gezeigt werden, dass eine BAV vor Implantation der Prothese signifikant mit dem Erreichen der OIT assoziiert ist. Frühere Arbeiten weisen darauf hin, dass eine TAVI ohne Prädilatation mit geringerer Rate an PVL, schrittmacherpflichtige Herzrhythmusstörungen, vaskuläre Komplikationen oder Schlaganfälle assoziiert ist (69). Andere Arbeiten fanden keinen Unterschied in Hinblick auf den

Outcome zwischen der Gruppe mit BAV und der Gruppe ohne BAV vor TAVI (70). Weitere Studien sind hier notwendig, um die Rolle der Implantationstiefe bezüglich der unterschiedlichen Ergebnisse zu erörtern.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Klappengröße einen signifikanten Einfluss auf die Implantationstiefe hat. So wurden Prothesen der Größe 29mm ($7,4\text{mm} \pm 2,6\text{mm}$) signifikant tiefer implantiert als 26mm Prothesen ($6,0\text{mm} \pm 2,8\text{mm}$). In früheren Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass die Verwendung größerer Klappen mit einer geringeren Rate an relevanten PVL einhergeht (71). Zudem gehen größere Prothesen mit einer größeren effektiven Öffnungsfläche und folglich besseren hämodynamischen Ergebnissen einher. Nachteil größerer Klappenprothesen ist das vermehrte Auftreten von Reizleitungsstörungen (72). Ein potenzieller Mechanismus hierfür ist die tiefere Implantation der Prothese.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss computertomographisch erhobener Parameter wie den Annulus und LVOT Exzentrizitätsindex oder der Kalklast auf die Implantationstiefe beobachtet werden. Zudem zeigte der Cover-index als Maß für den Grad des Oversizing der Prothese keinen signifikanten Einfluss auf die Implantationstiefe.

Im Vergleich der beiden hier untersuchten Prothesen konnten wir keinen Unterschied hinsichtlich der mittleren Implantationstiefe feststellen. So wurde die CoreValve Evolut R ($7,125\text{mm} \pm 2,5\text{mm}$) tendenziell tiefer implantiert, als das neuere Modell CoreValve Evolut Pro ($6,45\text{mm} \pm 2,3\text{mm}$). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,086$).

Die Dauer der Prozedur war in der OIT+ Gruppe signifikant länger, als in der OIT- Gruppe. Dies ist u.a. mit der vermehrten Rate an BAV vor Freisetzung der Prothese zu erklären. Die Möglichkeit zur Bergung und Reposition der Prothese kann hier nicht als Erklärungsansatz dienen, da dies in nur <10% der Fälle durchgeführt wurde.

Erfolgreiche Behandlung der AS mittels TAVI

Der prozedurale Erfolg wurde an der Reduktion der Gradienten über der Aortenklappe bemessen. In der vorliegenden Studie konnte eine Reduktion des mittleren Gradienten von 36 mmHg auf 8 mmHg (OIT+, $p= <0,001$) bzw. von 44,5

mmHg auf 8 mmHg (OIT-, $p = <0,001$) erreicht werden. Der maximale Druckgradient konnte ebenfalls in beiden Gruppen signifikant reduziert werden. Die Gradienten blieben jeweils über den Beobachtungszeitraum konstant. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit größeren Studien, die den echokardiographischen Langzeitverlauf der Gradienten nach TAVI untersuchten (73). Die vorliegende Studie zeigt jedoch erstmals, dass die Implantationstiefe keinen signifikanten Einfluss auf den Langzeitverlauf der Gradienten hat.

Klinisch konnten wir eine verbesserte Leistungsfähigkeit im 12 Monats Follow up feststellen. So befanden sich 2/3 der Patienten vor TAVI im NYHA Stadium III/IV und nur 1/3 im NYHA Stadium I/II. Im 12 Monats Follow up sahen wir eine deutliche Besserung der klinischen Leistungsfähigkeit mit nunmehr ca. 3/4 der Patienten im NYHA Stadium I/II.

Aortenklappeninsuffizienz

Die PVL gehört zu den größten Herausforderungen des kathetergestützten Aortenklappenersatzes. Die mittel- bis höhergradige AI ist mit einer Übersterblichkeit assoziiert (74). Aber auch die leichtgradige AI kann mit einer höheren Mortalität assoziiert sein, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten (75). Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf den Grad der AI nach TAVI. Eine besondere Rolle spielt hier u.a. das verwendete Klappensystem. So tritt die PVL häufiger in selbstexpandierenden als in ballonexpandierenden Systemen auf (42,76). Weitere Faktoren wie *Undersizing* der Prothese, große Annuli (77), ein niedriger Cover-Index (78) oder die Kalklast des nativen Klappenapparats (79) haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer PVL. Vorherige Studien konnten zudem zeigen, dass sowohl eine zu hoch als auch eine zu tief implantierte Prothese mit einer höhergradigen AI einhergeht (43,80). Dies liegt u.a. am Design der CoreValve Prothesen. Diese sind über eine Länge von 12-13mm mit Perikard überzogen. Im Falle einer zu tief implantierten Prothese beispielsweise kann Blut durch den nicht gecoverten Anteil des Stents ungehindert hindurchfließen und führte so zu einer relevanten Undichtigkeit der Klappe (47).

In der vorliegenden Studie ist der Anteil an Patienten mit mittel- oder höhergradiger AI insgesamt gering. Dies liegt zum einen an der großen Erfahrung

der Implantationsteams und zum anderen an der Verwendung neuerer Klappenmodelle. Eine leichtgradige AI beobachteten wir in 57,9% (OIT-) bzw. 66,7% (OIT+) der Fälle.

Interessanterweise konnten wir beobachten, dass OIT+ Patienten nach 12 Monaten signifikant häufiger eine mindestens leichtgradige AI aufwiesen. Dies steht im Konflikt mit dem in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen nicht optimaler Implantationstiefe und Grad der AI (43). Während vorherige Studien den Zusammenhang der Implantationstiefe mit mittel- und höhergradige AI untersuchten, betrachteten wir in der vorliegenden Studie auch den Zusammenhang zu leichtgradiger AI. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten einer leichtgradigen AI in der OIT+ Gruppe ergibt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht. Einflussfaktoren könnten die Verteilung der Kalklast oder aber die Asymmetrie der implantierten Prothese sein. Außerdem muss hervorgehoben werden, dass es sich bei der aktuellen Definition der OIT um eine Empfehlung des Herstellers handelt. Große randomisierte prospektive Studien sind notwendig, um die „wahre optimale Implantationstiefe“ zu identifizieren.

Wenige Arbeiten untersuchten den longitudinalen Verlauf der AI im Langzeitverlauf. In einer Arbeit von *Oh et al.* zeigte sich bei 44% der Patienten eine Verbesserung der AI um mindestens 1 Grad nach 12 Monaten. In 38% der Patienten blieb der Grad der AI konstant. In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir eine Verbesserung der AI in 26%, eine konstante AI in 64% der Fälle. Die unterschiedlichen Zahlen sind v.a. mit der schwierigen Quantifizierung der AI post-TAVI zu erklären. Da der AI Grad semiquantitativ ermittelt wird und einzelne Messparameter fehlen, die eine eindeutige Graduierung erlauben, kommt es zu einer hohen inter- und intraobserver Variabilität. Zudem wurden die echokardiographischen Untersuchungen der vorliegenden Studie nicht in einem Core Lab durchgeführt und waren somit stark untersucherabhängig.

Die vorliegende Arbeit ist, unseres Wissens nach, die erste Arbeit, die den Einfluss der Implantationstiefe auf den longitudinalen Verlauf der AI untersucht. Wir beobachteten keinen signifikanten Einfluss der OIT auf den Verlauf der AI. Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Ein weiterer Parameter, der echokardiographisch Beachtung finden sollte, ist die Anzahl der Jets in der parasternal kurzen Achse. So zeigten *Pibarot et al.* die Möglichkeit, mittels der Jet-Anzahl Rückschlüsse auf die Schwere der Insuffizienz zu ziehen (81). In unserem Patientenkollektiv untersuchten wir den Vorhersagewert der Anzahl der Jets unmittelbar post-TAVI auf den Verlauf der AI. Wir beobachteten, dass die AI in den meisten Fällen einen konstanten Verlauf nahm, unabhängig von der Anzahl der Jets. Wir beobachteten jedoch auch, dass bei Patienten mit dynamischem AI-Verlauf eine Korrelation zur Anzahl der Jets besteht. So fanden wir bei Patienten mit 0 Jets einen konstanten Verlauf oder eine Zunahme. Patienten mit 1 oder ≥ 2 Jets zeigten fast ausschließlich einen konstanten Verlauf oder eine Abnahme der AI um mindestens 1 Grad. So kann mit der echokardiographischen Untersuchung vor Entlassung nach TAVI auf den voraussichtlichen Verlauf der AI geschlossen werden.

Schlaganfall

Die Rate postinterventioneller Schlaganfälle ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gesunken. So lag die 30-Tage Schlaganfallrate zuletzt in einer großen Registerstudie bei 2,7%. Die Angaben zur Inzidenz variieren jedoch in der Literatur. So werden Schlaganfallraten von bis zu 20% berichtet (82). Die Heterogenität der Angaben liegt vor allem an der uneinheitlichen Diagnosestellung.

Aufgrund ihrer Korrelation mit erhöhten Mortalitätsraten bleiben zerebrovaskuläre Ereignisse eine große Herausforderung (83). Die Rolle der Implantationstiefe auf die Entwicklung eines Schlaganfalls ist bisher unzureichend verstanden. In der vorliegenden Studie lag die Rate neu aufgetretener zerebrovaskulärer Ereignisse bei 3,1% (OIT-) bzw. 8,2% (OIT+). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,107$), sodass man aus den vorliegenden Daten schließen kann, dass die Implantationstiefe keinen Einfluss auf die Schlaganfallrate hat.

Vaskuläre Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen nach TAVI gehen mit einem schlechteren Outcome der Patienten einher. Ihre Rate konnte in den letzten Jahren durch Verwendung neuer Verschlusssysteme, durch die zunehmende Erfahrung der Interventionalisten und durch die Entwicklung dünnkalibriger Schleusen kontinuierlich gesenkt werden (65). In einer rezent publizierten multizentrischen Studie konnte eine vaskuläre major Komplikationsrate nach 30 Tagen von 3,8% nach transfemoraler TAVI gezeigt werden (37). In einer anderen Studie konnte eine Rate an vaskulären minor Komplikationen von 16% gezeigt werden (84). In der vorliegenden Studie trat lediglich in einem Fall eine vaskuläre major Komplikation in der OIT- Gruppe auf. Minor Komplikationen traten in 7 % (OIT-) bzw. in 9,8% (OIT+) auf ($p=0,645$).

Postprozedurale Schrittmacher-Indikationen

Die Häufigkeit einer höhergradigen Reizleitungsstörung am Herzen und die Indikation zur Versorgung mit einem permanenten Herzschrittmachersystem bleibt eine häufige postprozedurale Komplikation. Die technische Weiterentwicklung der Klappenprothesen konnte hier nicht wesentlich zu einer Senkung dieser Rate beitragen (57). Die Rate der postprozeduralen Schrittmacherabhängigkeit ist u.a. abhängig vom verwendeten Klappentyp. So zeigen selbstexpandierende Systeme eine deutlich höhere Inzidenz als ballonexpandierende (85). In einer Metaanalyse von *Khatiri et. al.* zeigten 5% der Patienten, die mittels ballonexpandierender Klappenprothese (Sapien®, Edwards Lifescience, Irvine, USA) versorgt wurden, eine postprozedurale Schrittmacherabhängigkeit. Die Rate bei Verwendung selbstexpandierender Systeme (CoreValve®) lag deutlich höher bei ca. 25% (86). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie lag die Rate der Schrittmacherabhängigkeit bei ca. 14 % (OIT-) bzw. 7% (OIT+).

Verschiedene Risikofaktoren für die postinterventionelle Schrittmacherindikation wurden identifiziert. So konnte zum Beispiel eine vorbestehende Reizleitungsstörung (Rechtsschenkelblock, AV-Block I°, linksanteriorer Hemiblock) (87), die Kalklast der nativen Klappe sowie des LVOT (88,89) oder

eine Porzellanaorta (90) als Prädiktoren identifiziert werden. Eine der bedeutendsten unabhängigen Risikofaktoren für eine postinterventionelle Schrittmacherindikation ist die zu tief implantierte Klappenprothese. So zeigten *Petronio et al.*, dass Patienten mit höhergradigen Leitungsstörungen signifikant tiefer implantierte Klappenprothesen aufweisen (41). In unserem Patientenkollektiv konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Den besten negativen Vorhersagewert für eine postprozedurale Leitungsstörung zeigt eine zu hohe Implantation der Prothese (41). Dies liegt an der so erzielten größeren Distanz zwischen Reizleitungssystem des Herzens und der Klappenprothese, die eine mechanische Kompression verhindert.

Die klinische Relevanz der postprozeduralen Schrittmacherabhängigkeit wird kontrovers diskutiert. Zahlreiche Studien zeigten keinen relevanten Einfluss auf den Outcome der Patienten (91). Die große multizentrische PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) Studie zeigte jedoch eine erhöhte 1-Jahres Mortalität in der Gruppe mit neu aufgetretener Schrittmacherindikation (85). In der vorliegenden Studie fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Schrittmacherimplantation und 1-Jahres Mortalität.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Der Outcome im Langzeitverlauf im Vergleich zwischen Frauen und Männern wird kontrovers diskutiert. So gibt es Daten, die zeigen, dass Frauen ein besseres 1-Jahres-Überleben aufweisen, jedoch vermehrt Komplikation wie Blutungen oder Schlaganfälle erleiden (92). Andere Arbeiten fanden keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben (93). In unserem Patientenkollektiv fand sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf einen postprozeduralen Schlaganfall ($p=0,464$), ein akutes Nierenversagen ($p=0,131$), Blutungs- ($p=0,650$) oder vaskuläre Komplikationen ($p=0,373$). Zudem fand sich kein Unterschied in Bezug auf das Langzeit-Überleben ($p=0,071$). Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung von Unterschieden in Bezug auf die Implantationstiefe. So konnten wir eine OIT in 26% der Frauen und 31% der Männer zeigen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,390$).

1-Jahres Mortalität

Zahlreiche prospektive Studien haben die Mortalitätsraten nach TAVI untersucht. So zeigten *Hermiller et al.* an einer Kohorte mit >3000 Patienten, die mittels selbstexpandierendem System behandelt wurden, eine 1-Jahres Gesamtmortalität von 22,8% (94). In der PARTNER-II Studie konnte eine Gesamtmortalität von 16,7% gezeigt werden (36). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Hier lag die 1-Jahres Gesamtmortalität bei 18,9% (OIT-) bzw. 21,3% (OIT+). Ein signifikanter Einfluss der Implantationstiefe auf die Gesamtmortalität zeigte sich nicht ($p=0,682$).

Schlussfolgerungen

Die Rolle der Implantationstiefe in Bezug auf die postprozedurale AI und schrittmacherpflichtige Herzrhythmusstörungen konnte in früheren Arbeiten eindeutig gezeigt werden. Unklar ist jedoch bisher die Relevanz für das Langzeit-Outcome sowie für den klinischen und echokardiographischen Verlauf. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass nur in ca. 28% der Fälle eine optimale Implantationstiefe erreicht wurde. Dies hat verschiedene Ursachen. So ist es schwierig, insbesondere bei selbstexpandierenden Systemen, eine genaue Vorhersage bezüglich der endgültigen Position vor finaler Freisetzung zu treffen. Zum anderen beruht die Definition der OIT auf Empfehlungen des Herstellers. Mit 3-5mm handelt es sich um einen sehr schmalen Bereich. In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss der fehlenden OIT auf Langzeit-Überleben, Prothesenfunktion oder klinischen Verlauf festgestellt werden. Wie bereits in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, korrelierte auch in unserem Patientenkollektiv eine zu tief implantierte Prothese mit dem Auftreten schrittmacherpflichtiger Reizleitungsstörungen. Die Relevanz auf das Outcome des Patienten bleibt unklar.

In der aktuellen Arbeit identifizierten wir die BAV vor Implantation der Prothese sowie die Prothesengröße als Prädiktoren für das Erreichen der OIT. Andere Faktoren wie Kalklast oder Annulus- und LVOT-Dimensionen, haben keinen Einfluss gezeigt.

Limitierend muss erwähnt werden, dass es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt. Größere prospektive Studien sind notwendig, um die „wahre optimale Implantationstiefe“ zu identifizieren und eine standardisierte Messmethode zu etablieren. Zudem sind weitere Studien notwendig, um die hier identifizierten Einflussfaktoren zu bestätigen, weitere zu finden und die Relevanz für den Langzeitverlauf zu evaluieren.

5. Literaturverzeichnis

1. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565–71.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–4.
3. Borden WB, Bravata DM, Dai S, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update: *Circulation*. 2017;127(1):498.
4. Eneboren GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study. *Heart*. 2013;99(6):396–400.
5. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102(1):75–85.
6. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group. *Circulation*. 2011;124(16):1783–91.
7. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: The skeleton key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):561–77.
8. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844–53.
9. Mulholland DL, Gotlieb AI. Cell biology of valvular interstitial cells. *Can J Cardiol*. 1996 Mar;12(3):231–6.
10. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am J Pathol*. 2007;171(5):1407–18.
11. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, lung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
12. Ross JJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61–7.
13. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J*. 1984;51(2):121–4.
14. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation*. 1989;79(4):744–55.
15. Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci*. 2012;343(5):397–401.
16. Heuvelman HJ, van Geldorp MWA, Kappetein AP, Geleijnse ML, Galema TW, Bogers AJJC, et al. Clinical course of patients diagnosed with severe aortic stenosis in the rotterdam area: Insights from the AVARIJN study.

- Netherlands Hear J. 2012;20(12):487–93.
17. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254–75.
 18. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: A prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):431–8.
 19. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: Insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):1–9.
 20. Cheitlin MD. Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *Yearb Cardiol*. 2012;2012:392–5.
 21. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1180–2.
 22. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104(18):2205–9.
 23. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291–5.
 24. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Murat Tuzcu E, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(6):622–31.
 25. HARKEN DE, SOROFF HS, TAYLOR WJ, LEFEMINE AA, GUPTA SK, LUNZER S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1960;40(6):744–62.
 26. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Vol. 38, *European Heart Journal*. 2017. 2739–2786 p.
 27. Cribier A, Savin T, Berland J, Rocha P, Mechmeche R, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: Report of 92 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(2):381–6.
 28. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1(8472):63–7.
 29. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: Failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(6):1522–8.
 30. Harrison JK, Davidson CJ, Leithe ME, Kisslo KB, Skelton TN, Bashore TM. Serial left ventricular performance evaluated by cardiac catheterization before, immediately after and at 6 months after balloon aortic valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(6):1351–8.
 31. Aortic PB. Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation*. 1991;2383–97.

32. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–43.
33. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
34. Svensson LG, Ph D, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, et al. Smith CR, Leon MB, Marck MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(364):2187–98.
35. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218–25.
36. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–20.
37. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706–15.
38. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113(6):842–50.
39. Tang GHL, Zaid S, Fuchs A, Yamabe T, Yazdchi F, Gupta E, et al. Alignment of Transcatheter Aortic-Valve Neo-Commissures (ALIGN TAVR): Impact on Final Valve Orientation and Coronary Artery Overlap. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(9):1030–42.
40. Tang GHL, Zaid S, Michev I, Ahmad H, Kaple R, Undemir C, et al. “Cusp-Overlap” View Simplifies Fluoroscopy-Guided Implantation of Self-Expanding Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(16):1663–5.
41. Petronio AS, Sinning JM, Van Mieghem N, Zucchelli G, Nickenig G, Bekerredjian R, et al. Optimal implantation depth and adherence to guidelines on permanent pacing to improve the results of transcatheter aortic valve replacement with the medtronic corevalve system: The CoreValve prospective, international, post-market ADVANCE-II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):837–46.
42. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The CHOICE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(15):1503–14.
43. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, Geist V, Richardt D, Tölg R, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the medtronic CoreValve bioprosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1623–9.
44. Piayda K, Hellhammer K, Veulemans V, Sievert H, Gafoor S, Afzal S, et al. Navigating the “Optimal Implantation Depth” With a Self-Expandable TAVR Device in Daily Clinical Practice. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(6):679–

- 88.
45. Guetta V, Goldenberg G, Segev A, Dvir D, Kornowski R, Finckelstein A, et al. Predictors and course of high-degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation using the corevalve revalving system. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1600–5.
 46. Ussia GP, Barbanti M, Sarkar K, Aruta P, Scarabelli M, Cammalleri V, et al. *c. EuroIntervention.* 2012 Mar;7(11):1285–92.
 47. Petronio AS, Giannini C, De Carlo M. Mechanisms and prediction of aortic regurgitation after TAVI. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2012 Sep;8 Suppl Q:Q18-20.
 48. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, et al. Association of paravalvular regurgitation with 1-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 valve. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1208–16.
 49. Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, et al. Comparison of the Hemodynamic Performance of Percutaneous and Surgical Bioprostheses for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(20):1883–91.
 50. Schultz CJ, Weustink A, Piazza N, Otten A, Mollet N, Krestin G, et al. Geometry and Degree of Apposition of the CoreValve ReValving System With Multislice Computed Tomography After Implantation in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(10):911–8.
 51. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686–95.
 52. Werner N, Sinning JM. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement-nothing to worry about anymore? *Circ J.* 2014;78(4):811–8.
 53. Dworakowski R, Wendler O, Halliday B, Ludman P, DeBelder M, Ray S, et al. Device-dependent association between paravalvar aortic regurgitation and outcome after TAVI. *Heart.* 2014;100(24):1939–45.
 54. Alkhouli M, Sarraf M, Maor E, Sanon S, Cabalka A, Eleid MF, et al. Techniques and Outcomes of Percutaneous Aortic Paravalvular Leak Closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(23):2416–26.
 55. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: Current status and future perspectives. *Circulation.* 2017;136(11):1049–69.
 56. Van Der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Jordaens L, Rodés-Cabau J, Van Domburg RT, et al. New conduction abnormalities after TAVI-frequency and causes. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(8):454–63.
 57. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, Vormbrock J, Orwat S, Radke R, et al. Changes in the Pacemaker Rate after Transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation the Critical Role of Valve Implantation Height. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(8):805–13.
 58. Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):129–40.
 59. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Hohnloser SH. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve

- implantation: A comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(4):391–7.
60. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, MacK M, Ellis S, et al. Insights into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack after Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):1–11.
 61. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, et al. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report from the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):1–12.
 62. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Mick SL, Kleiman NS, Svensson LG, et al. Association between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(23):2306–15.
 63. Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Etienne C Saint, Porto A, et al. Transcatheter Valve-in-Valve Aortic Valve Replacement as an Alternative to Surgical Re-Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):489–99.
 64. Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, Mignosa C, Gentile M, Aruta P, et al. Comparison of complications and outcomes to one year of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1487–93.
 65. Holmes DR, Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, et al. Annual Outcomes with Transcatheter Valve Therapy from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2813–23.
 66. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(1):6–23.
 67. Giannini C, De Carlo M, Tamburino C, Etori F, Latib AM, Bedogni F, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: A case-matched comparison. *Int J Cardiol.* 2017;243:126–31.
 68. Stundl A, Lucht H, Shamekhi J, Weber M, Sedaghat A, Mellert F, et al. Early versus newer generation transcatheter heart valves for transcatheter aortic valve implantation: Echocardiographic and hemodynamic evaluation of an all-comers study cohort using the dimensionless aortic regurgitation index (AR-index). *PLoS One.* 2019;14(5).
 69. Banerjee K, Kandregula K, Sankaramangalam K, Anumandla A, Kumar A, Parikh P, et al. Meta-analysis of the Impact of Avoiding Balloon Predilation in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122(3):477–82.
 70. Pranata R, Vania R, Alkatiri AA, Firman D. Direct vs preimplantation balloon valvuloplasty in transcatheter aortic valve replacement—Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective-matched cohorts. *J Card Surg.* 2020;35(7):1498–507.
 71. Popma JJ, Gleason TG, Yakubov SJ, Harrison JK, Forrest JK, Maini B, et al. Relationship of annular sizing using multidetector computed

- tomographic imaging and clinical outcomes after self-expanding corevalve transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):1–9.
72. Sakai K, Ohno Y, Miyamoto J, Horinouchi H, Murakami T, Okada K, et al. Optimizing self-expandable transcatheter heart valve sizing in patients with small sinus of Valsalva. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;(May):10–3.
 73. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: A longitudinal study of echocardiography parameters in cohort a of the PARTNER trial (Placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2514–21.
 74. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1696–704.
 75. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1585–95.
 76. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705–15.
 77. Abdelghani M, Mankerious N, Allali A, Landt M, Kaur J, Sulimov DS, et al. Bioprosthetic Valve Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Valves in Large Versus Small Aortic Valve Annuli: Insights From the CHOICE Trial and the CHOICE-Extend Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(24):2507–18.
 78. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1134–41.
 79. Jilaihawi H, Makkar RR, Kashif M, Okuyama K, Chakravarty T, Shiota T, et al. A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1324–32.
 80. Sinning JM, Petronio AS, Van Mieghem N, Zucchelli G, Nickenig G, Bekeredjian R, et al. Relation Between Clinical Best Practices and 6-Month Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve (from the ADVANCE II Study). *Am J Cardiol.* 2017;119(1):84–90.
 81. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: A proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(3):340–60.
 82. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2012 May;8(1):129–38.
 83. Habertheuer A, Gleason TG, Kilic A, Schindler J, Kliner D, Bianco V, et al. Impact of Perioperative Stroke on Midterm Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2020;

84. Gutmann A, Kaier K, Sorg S, Von Zur Mühlen C, Siepe M, Moser M, et al. Analysis of the additional costs of clinical complications in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement in the German Health Care System. *Int J Cardiol.* 2015;179:231–7.
85. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1):60–9.
86. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K, et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):35–46.
87. Naveh S, Perlman GY, Elitsur Y, Planer D, Gilon D, Leibowitz D, et al. Electrocardiographic Predictors of Long-Term Cardiac Pacing Dependency Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):216–23.
88. Fujita B, Kütting M, Seiffert M, Scholtz S, Egron S, Prashovikj E, et al. Calcium distribution patterns of the aortic valve as a risk factor for the need of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1385–93.
89. Sharma E, McCauley B, Ghosalkar DS, Atalay M, Collins S, Parulkar A, et al. Aortic Valve Calcification as a Predictor of Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Pacemaker Dependence. *Cardiol Res.* 2020;11(3):155–67.
90. Weber M, Sinning JM, Hammerstingl C, Werner N, Grube E, Nickenig G. Permanent pacemaker implantation after TAVR - Predictors and impact on outcomes. *Interv Cardiol Rev.* 2015;10(2):98–102.
91. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):493–501.
92. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D, et al. Revisiting Sex Equality with Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes A Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):221–8.
93. Al-Lamee R, Broyd C, Parker J, Davies JE, Mayet J, Sutaria N, et al. Influence of gender on clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation from the UK transcatheter aortic valve implantation registry and the national institute for cardiovascular outcomes research. *Am J Cardiol.* 2014;113(3):522–8.
94. Hermiller JB, Yakubov SJ, Reardon MJ, Deeb GM, Adams DH, Afilalo J, et al. Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(4):343–52.

Danksagung

Allen voran möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Tobias Zeus bedanken für die Überlassung des Themas sowie die gute Betreuung, Anregung und Beratung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Dr. med. Katharina Hellhammer und Dr. med. Kerstin Piayda danke ich für die anregenden Diskussionen.

Cand. med. Maryam Al Juburi möchte ich für die Hilfe bei der Eingabe der Daten danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen liebevollen Eltern, die meine Geschwister und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben und ohne die ich diese Arbeit niemals hätte erstellen können.