

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Malte Kelm

Inzidenz und Prädiktoren der Mikrodislokation bei dem
kathetergestützten Aortenklappenersatz mit dem Medtronic
CoreValve Evolut R-System

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Inga Dagmar Carola Martha Hennig

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Meinem Großvater Dr. med. Gerhard Hennig

Eigene Publikationen

Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, Kleinebrecht L, Makosch M, Hennig I, Quast C, Jung C, Polzin A, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T, Veulemans V. (2018): The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Matched Comparison of the Evolut PRO and Evolut R. In: JACC Cardiovasc Interv. 2018 Nov 26;11(22):2314-2322. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.023

Hellhammer, Katharina; Piayda, Kerstin; Afzal, Shazia; Veulemans, Verena; Hennig, Inga; Makosch, Matthias; Polzin, Amin; Kelm, Malte; Zeus, Tobias (2019): Micro-dislodgement during transcatheter aortic valve implantation with a contemporary self-expandable prosthesis. In: PLoS One. 2019 Nov 7;14(11):e0224815. doi: 10.1371/journal.pone.0224815

Piayda, K; Hellhammer, K; Veulemanns, V; Sievert, H, Gafoor, S; Afzal, S; Hennig, I; Makosch, M; Polzin, A; Jung, C; Westenfeld, R; Kelm, M; Zeus, T (2020): Navigating the „optimal Implantation Depth“ with a self-expandable TAVR device in daily clinical practice. In: JACC Cardiovasc Interv. 2020 Mar 23;13(6):679-688. doi: 10.1016/j.jcin.2019.07.048

Zusammenfassung deutsch

Die Aortenklappenstenose ist eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen. Multimorbide Patienten haben ein erhöhtes operatives Risiko. Diese Patienten können einem transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) zugeführt werden. Die präzise Positionierung der Klappenprothese ist der entscheidende Schritt bei dieser Intervention. In manchen Fällen wurde eine leichte Dislokation der Prothese nach dem Freisetzen beobachtet. Bei dieser Bewegung handelt es sich um eine Mikrodislokation (MD). Das Ziel dieser Studie ist es, die Inzidenz der MD bei der Implantation mit der Medtronic CoreValve Evolut R zu quantifizieren und den Einfluss auf das klinische Ergebnis zu bestimmen. Außerdem sollen Risikofaktoren für das Auftreten einer MD identifiziert werden.

Es wurden 302 Patienten, die eine TAVI mit einer Medtronic CoreValve Evolut R erhalten hatten, retrospektiv analysiert. Eine MD wurde definiert als Verschieben der Klappenprothese um mindestens 1,5 mm aus der Position unmittelbar vor dem finalen Freisetzen heraus. Die Patienten wurden in zwei Gruppen nach dem Auftreten von MD geteilt; eine Gruppe ohne (-MD) und eine Gruppe mit Mikrodislokation (+MD). Es wurden präprozedurale Daten wie die demografischen Daten und Bildgebungsdaten und periprozedurale Parameter übereinstimmend mit den *Valve Academic Research Consortium* (VARC) II Kriterien analysiert. Eine MD trat in 31,8% der beobachteten Fälle auf (n=82). Die mittlere Implantationstiefe auf das non-koronare Segel bezogen betrug $6,6\pm 3,5$ mm in der +MD Gruppe und $5,2\pm 2,5$ mm in der -MD Gruppe ($p=0,001$). Die mittlere Implantationstiefe auf das linkskoronare Segel bezogen betrug $7,3\pm 3,0$ mm in der +MD Gruppe und $6,4\pm 2,1$ mm in der -MD Gruppe ($p=0,025$). Die Patientencharakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Auch in der präprozeduralen Bildgebung und den Laborparametern unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Während der Prozedur erhielten die Patienten in der + MD Gruppe im Mittel $137\pm 52,1$ ml Kontrastmittel und die Patienten der -MD Gruppe $123\pm 38,7$ ml ($p=0,02$). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich einer anhaltenden Schrittmacherabhängigkeit (10,8% in der -MD Gruppe vs. 15,9% in der +MD Gruppe; $p=0,251$), dem Auftreten vaskulärer Komplikationen (8,5% in der -MD Gruppe vs. 7,3% in der +MD Gruppe; $p=0,36$) oder dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung (0,6% in der -MD Gruppe vs. 2,4% in der +MD Gruppe; $p=0,238$). *Minor Bleedings* wurde häufiger in der -MD Gruppe beobachtet (7,4% in der -MD Gruppe vs. 1,2% in der +MD Gruppe; $p=0,043$). Im Drei-Monats-Follow up zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die echokardiografischen und klinischen Ergebnisse. In keiner der beiden Gruppen trat eine schwere Aortenklappeninsuffizienz auf. Auch die Drei-Monats-Mortalität unterschied sich nicht (0,7% in der -MD Gruppe vs. 4,9% in der +MD Gruppe; $p=0,317$). Eine größere Aortenklappenöffnungsfläche ($0,6\pm 0,3$ cm² in der -MD Gruppe vs. $0,7\pm 0,2$ cm² in der +MD Gruppe; $p=0,014$) wurde als einziger unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer MD identifiziert (OR 5,3; 95% KI: 1,1-24,9; $p=0,036$).

Mikrodislokationen traten in etwa einem Drittel der Fälle auf. Eine größere Aortenklappenfläche scheint ein unabhängiger Risikofaktor zu sein. Die Mikrodislokation hat keinen Einfluss auf das klinische und echokardiografische Ergebnis.

Summary:

Aortic valve stenosis is a highly prevalent heart valve disease. Patients with multiple comorbidities have a high surgical risk. Those patients can be referred to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Precise positioning of the prosthesis is a crucial step during the procedure. In some cases a slight movement can be observed during the final release of the self-expanding prosthesis. This movement is called micro-dislodgement (MD). We aimed to quantify the incidence of MD with the Medtronic CoreValve Evolut R prosthesis and to evaluate its impact on peri-procedural outcome. Furthermore, we aimed to identify risk factors for the occurrence of MD.

We retrospectively analyzed 302 consecutive patients who underwent transfemoral TAVI with the Medtronic CoreValve Evolut R prosthesis. MD was defined as movement of the prosthesis of at least 1.5 mm from its position directly before the final release in comparison to the final position after release. Patients were grouped according to the occurrence (+MD) or absence (-MD) of MD. Pre-procedural data concerning demographic characteristics, imaging data and peri-procedural parameters according Valve Academic Research Consortium (VARC) II were analyzed retrospectively. MD was observed in 31.8% of the patients (n=82). Mean implantation depth projected towards the non-coronary cusp was 6.6 ± 3.5 mm in the +MD group and 5.2 ± 2.5 mm in the -MD group ($p=0.001$). Mean implantation depth projected towards the left-coronary cusp was 7.3 ± 3.0 mm in the +MD group and 6.4 ± 2.1 mm in the -MD group ($p=0.025$). Concerning patient characteristics there were no significant differences between both groups. Looking at preprocedural imaging and laboratory data the groups did not differ either. Peri-procedural the +MD group received slightly more contrast agent than the -MD group (137 ± 52.1 ml vs. 123 ± 38.7 ml contrast agent; $p=0.02$). There were no differences between the groups regarding the need for a permanent pacemaker (10.8% in the -MD group vs. 15.9% in the +MD group; $p=0.251$), occurrence of vascular complications (8.5% in the -MD group vs. 7.3% in the +MD group; $p=0.36$) and incidence of acute kidney injury (0.6% in the -MD group vs. 2.4% in the +MD group; $p=0.238$). Minor bleedings were seen more often in the -MD group (7.4% vs. 1.2%; $p=0.043$). In the 3-month-follow up no significant differences were observed between both groups regarding clinical and echocardiographic parameters. A severe aortic regurgitation did not occur in any patient. The 3-months-mortality did not differ either (0.7% in the -MD group vs. 4.9% in the +MD group; $p=0.317$). A larger aortic valve area was found to be the only independent risk factor for the occurrence of MD (OR 5.3; 95% CI: 1.1-24.9; $p=0.036$). To sum up MD occurs in nearly one third of the patients undergoing transfemoral TAVI with the Medtronic CoreValve Evolut R prosthesis. A larger aortic valve area seems to be an anatomical risk factor. MD does not negatively affect the peri-procedural and short-term outcome.

Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie	LAO	left anterior oblique
AEI	Annulus Excentricity Index	LCA	Linke Herzkranzarterie
aHT	Arterielle Hypertonie	LCC	Linkskoronare Tasche
AI	Aortenklappeninsuffizienz	LEI	LVOT Excentricity Index
AOA	Aorta ascendens	LogES	Logarithmierter EuroSCORE
AS	Aortenklappenstenose	LV-Funktion	Linksventrikuläre Pumpfunktion
AV-Block	Artrioventrikuläre Blockierung	LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
BMI	Body Mass Index	MCC	most calcified cusp
CABG	Koronararterien-Bypass	MD	Mikrodislokation
cAVK	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit	mm	Millimeter
CE	Conformité Européene	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung	MRT	Magnetresonanztomografie
CPR	Kardiopulmonale Reanimation	mV	Millivolt
CT	Computertomografie	NCC	Nonkoronare Tasche
DLZ-CS	Device Landing Zone-Calcification Score	OP	Operation
dPmax	Maximaler Druckgradient	pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
dPmean	Mittlerer Druckgradient	pHT	Pulmonale Hypertonie
EKG	Elektrokardiogramm	proBNP	pro-B-natriuretisches Peptid
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation	RCA	Rechte Herzkranzarterie
F	French	RCC	Rechtskoronare Tasche
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	SOV	Sinus of Valsalva
Hb	Hämoglobin	STJ	Sinutubulärer Übergang
HU	Hounsfield units	STS	Society of Thoracicsurgeons predicted risk score
ITN	Intubationsnarkose	TAVI	Transkatheter Aortenklappenersatz
KHK	Koronare Herzerkrankung	TEE	Transösophageale Echokardiografie
KM	Kontrastmittel	ViV	Valve in Valve
KÖF	Klappenöffnungsfläche	V_{max}	Maximale Flussgeschwindigkeit

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	AORTENKLAPPENSTENOSE	1
1.1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2	<i>Pathophysiologie</i>	1
1.1.3	<i>Klinik</i>	1
1.1.4	<i>Diagnostik</i>	2
1.1.5	<i>Therapie</i>	3
1.2	CHIRURGISCHER HERZKLAPPENERSATZ	3
1.3	TRANSKATHETER AORTENKLAPPENERSATZ (TAVI)	4
1.3.1	<i>Patientenauswahl</i>	4
1.3.2	<i>Präinterventionelle Vorbereitungen</i>	5
1.3.3	<i>Anforderungen an ein Herzklappen-Zentrum</i>	5
1.3.4	<i>Die Intervention</i>	6
1.4	INTERNATIONALER STANDARD DES PROZEDURERFOLGS	7
1.5	MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R	8
1.6	MIKRODISLOKATION	9
1.7	ZIELE DER ARBEIT	10
2	MATERIAL UND METHODEN	11
2.1	STUDIENAUFBAU UND PATIENTENKOLLEKTIV	11
2.2	METHODEN UND DATENERHEBUNG	12
2.2.1	<i>Demografische Daten</i>	12
2.2.2	<i>Laborparameter</i>	12
2.2.3	<i>Transthorakale Echokardiografie (TTE) vor Intervention</i>	13
2.2.4	<i>Periinterventionelle Daten und Komplikationen</i>	13
2.2.5	<i>Mikrodislokation und Implantationstiefe</i>	15
2.2.6	<i>Multimodale Bildgebung</i>	20
2.2.7	<i>Echokardiographie bei Entlassung</i>	25
2.2.8	<i>Follow up</i>	25
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
2.4	ETHIKVOTUM	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	DEMOGRAFISCHE DATEN	27
3.2	LABORCHEMISCHE PARAMETER	29
3.3	ECHOKARDIOGRAFIE VOR INTERVENTION	30
3.4	IMPLANTATIONSTIEFE UND MIKRODISLOKATION	31
3.5	MULTIMODALE BILDGEBUNG	32
3.6	PROZEDURALE DATEN	34
3.7	KOMPLIKATIONEN NACH DEN VARC II KRITERIEN	35
3.8	PRÄDIKTOREN FÜR EINE MIKRODISLOKATION	37
3.9	ECHOKARDIOGRAFIE BEI ENTLASSUNG	38
3.10	FOLLOW UP	39
4	DISKUSSION	42
4.1	MIKRODISLOKATION	43
4.2	POTENTIELLE ANATOMISCHE UND MIT DER PROZEDUR VERBUNDENE RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN EINER MIKRODISLOKATION	44
4.3	KOMPLIKATIONEN BEI TAVI	46
4.4	TECHNIK DER KLAPPENPOSITIONIERUNG	47

4.5	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	48
4.6	PROZEDURALE DATEN.....	48
4.7	ECHOKARDIOGRAFISCHE ERGEBNISSE	49
4.8	FOLLOW UP.....	50
	LITERATURVERZEICHNIS.....	51
5	DANKSAGUNG.....	55

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa. Ihre Prävalenz steigt mit dem Lebensalter. (Berglund et al. 2018) Die kalzifizierende AS ist im Alter über 70 Jahren mit circa 50% die häufigste Ätiologie. Bei jüngeren Erwachsenen mit einer AS kann eine angeborene (kongenitale) AS vorliegen, häufiger liegt hier aber eine bikuspidale Aortenklappe zu Grunde. Die rheumatische AS, ausgelöst durch rheumatisches Fieber, verliert dank konsequenter antibiotischer Behandlung der verursachenden Streptokokkeninfektion in Ländern mit moderner Gesundheitsversorgung an Bedeutung. (Klinische Kardiologie 2011, 1975)

1.1.2 Pathophysiologie

Es werden drei Ätiologien der erworbenen valvulären Stenosierung unterschieden. Bei allen drei Formen kommt es durch entzündliche Veränderungen an den freien Klappensegelrändern zu Fibrosierung, Verkürzung und Verklebung an den Kommissuren. Häufig verkleben zwei oder drei Kommissuren, sodass die Öffnungsfläche der Klappe reduziert wird. (Klinische Kardiologie 2011, 1975) Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die Öffnungsfläche der Aortenklappe zwischen 2,6 und 3,5 cm². Unterschreitet die Klappenöffnungsfläche (KÖF) eine Fläche von 1,5 cm² hat dies relevante Auswirkungen auf die Hämodynamik. Es kommt zum Druckanstieg im linken Ventrikel. Zu Beginn ist der Ventrikel noch in der Lage den erhöhten Druck zu kompensieren und das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Durch diese Kompensation kann der Patient auch bei höhergradigen Stenosen noch symptomfrei sein. (Klinische Kardiologie 2011, 1975) In Folge dieser erhöhten Pumpleistung kann es jedoch zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels kommen und mit zunehmender Dauer und Schweregrad der Druckbelastung auch zu einem Pumpversagen.

1.1.3 Klinik

Häufige Symptome sind Dyspnoe, Angina pectoris und Synkopen. (Berglund et al. 2018) Symptome treten meist erst auf, wenn die KÖF kleiner 1,0 cm² ist und/oder der systolische mittlere Gradient größer 40 mmHg beträgt. In der klinischen Untersuchung fällt ein *Pulsus tardus et parvus* auf. Der Puls hat also eine niedrige Amplitude und steigt nur langsam an.

Außerdem lässt sich ein spindelförmiges raus Systolikum auskultieren, dessen *Punctum maximum* im zweiten Intercostalraum rechts des Sternums liegt, und in die Karotiden fortgeleitet wird. Der zweite Herzton kann atemvariabel gespalten sein. Das EKG kann auch bei einer schweren AS unverändert bleiben. Bei linksventrikulärer Hypertrophie beträgt der Sokolow-Lyon-Index, $S_{V1}+R_{V5}$ oder 6 , mehr als 3,5 mV.

1.1.4 Diagnostik

Zur weiteren Diagnostik werden Echokardiographie, MRT oder CT und als invasive Diagnostik der Linksherzkatheter genutzt. Wobei die Echokardiographie die entscheidende Untersuchung für die Diagnosestellung der Aortenklappenstenose ist. (Baumgartner et al. 2017) Es werden der mittlere und maximale Druckgradient über der Klappe, die Klappenöffnungsfläche und die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V_{max}) gemessen. Diese Werte dienen der Einschätzung des Schweregrades der AS. Außerdem können bei dieser Diagnostik die Funktionalität beider Ventrikel, die Größe der Vorhöfe und Kammern, Nachweis von Fibrose oder Verkalkung der Taschenklappen, sowie eine generelle Mitbeteiligung der anderen Klappen beurteilt werden. In der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Computertomographie (CT) kann die Anatomie des Herzens besser dargestellt werden und auch eine eventuelle Kalklast lässt sich quantifizieren. Mit einem Herz-CT lassen sich eventuell anschließende Interventionen oder eine Operation planen und vorbereiten. Die Linksherzkatheteruntersuchung ist indiziert, wenn durch nichtinvasive Untersuchungen sich die Stenose nicht sicher quantifizieren lässt oder zwischen den Ergebnissen der zuvor durchgeführten Untersuchungen Diskrepanzen bestehen. (Management von Herzklappenerkrankungen 2018) Allgemein erhalten jedoch Männer älter 40 Jahre, postmenopausale Frauen und Patienten mit vaskulären Risikofaktoren vor einer möglichen Operation eine Koronarangiographie. In der Katheteruntersuchung lassen sich die KÖF, der mittlere und maximale Druckgradient und die V_{max} bestimmen, also der Schweregrad der Aortenklappenstenose einschätzen.

Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose in Schweregrade

	Leichte AS	Mittelgradige AS	Schwere AS
KÖF (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
dPmean (mmHg)	< 20	20-40	≥40
V_{max} (m/s)	< 3,0	3,0-4,0	≥4

Modifiziert nach Berglund et al. 2018

Die Prognose hängt allerdings vor allem vom Auftreten von Symptomen ab. Das Zweijahresüberleben der Patienten mit symptomatischer AS beträgt 50 Prozent ohne Intervention. (Berglund et al. 2018)

1.1.5 Therapie

Eine medikamentöse Therapie bei einer durch AS ausgelösten Herzinsuffizienz ist nicht zielführend. Nur die Beseitigung der Stenose ist eine geeignete Therapie. Dies kann entweder durch einen chirurgischen Klappenersatz oder *percutan* mittels transkatheter Aortenklappenimplantation geschehen (TAVI). Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz, die für eine Operation oder TAVI ungeeignet sind, oder die derzeit auf eine chirurgische oder kathetergestützte Intervention warten, müssen entsprechend den Herzinsuffizienz-Leitlinien medikamentös behandelt werden. (Management von Herzklappenerkrankungen 2018) Beide Verfahren verbessern die Klinik und das Überleben des Patienten. Dabei ist zu beachten, dass viele Patienten mit AS höheren Lebensalters sind und oft auch Komorbiditäten aufweisen, wodurch die Therapieentscheidung für jeden Patienten individuell gefällt werden muss. (Berglund et al. 2018)

1.2 Chirurgischer Herzklappenersatz

Der chirurgische Aortenklappenersatz ist der Goldstandard in der Therapie der Aortenklappenstenose. (Clavel et al. 2009) Der häufigste Zugangsweg beim chirurgischen Herzklappenersatz ist die mediane Sternotomie. Mittels kardiopulmonalem Bypass wird ein extrakorporaler Kreislauf erzeugt, so dass die Versorgung des Körpers während des Eingriffs sichergestellt ist. Der Herzschlag wird durch kardioplege Lösung angehalten. Daraufhin wird die native Aortenklappe durch die Aorta hindurch dargestellt. (Clavel et al. 2009) Falls notwendig wird nun die native Klappe entkalkt und die Segel werden rundherum ausgeschnitten, um möglichst viel Platz für die Herzklappenprothese zu schaffen. Als nächstes werden die Führungsfäden in den Annulus gebracht und über diese die Aortenklappenprothese positioniert. Die Koronarien werden bei der Fixierung einer biologischen Klappe in der Regel erhalten. Ist dies nicht möglich, werden die Koronararterien an geeigneter Stelle reimplantiert. (Clavel et al. 2009) Lässt die Wirkung der kardioplegen Lösung nach und das Herz schlägt wieder im ausreichenden Maße, kann der kardiopulmonale Bypass entfernt und der Herzbeutel verschlossen werden.

1.3 Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI)

1.3.1 Patientenauswahl

Viele Patienten kommen auf Grund ihres Alters und oft bestehender Komorbiditäten durch ein erhöhtes Operationsrisiko nicht für einen chirurgischen Herzklappenersatz in Frage. Die transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung in der Behandlung der AS bei diesen Patienten gewonnen. (Neragi-Miandoab und Michler 2013) Zur Risikoeinschätzung werden Scores genutzt. Die zwei Gebräuchlichsten sind der *Society of Thoracic surgeons (STS) predicted risk score* und der *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)*. Der logarithmierte EuroSCORE II gewichtet Risikofaktoren und nutzt zur verbesserten Vorhersage einen eigenen Algorithmus. Man kann den EuroSCORE II eines Patienten online unter *euroscore.org* errechnen lassen. Die Scores nutzen unterschiedliche Informationen (Items) zur Berechnung. Alter, Geschlecht und Nierenfunktion spielen bei jedem Score eine wichtige Rolle. Beide Scores unterliegen im praktischen Einsatz jedoch Einschränkungen auf Grund unzureichender Berücksichtigung der Krankheitschwere und fehlender Berücksichtigung wichtiger Risikofaktoren wie zum Beispiel Gebrechlichkeit, das Vorhandensein einer Porzellanaorta oder eine vorangegangene Thoraxbestrahlung. Des Weiteren darf sich weder bei der Beurteilung der Patienten auf einen einzelnen Risikoscore verlassen werden, noch die Indikation und Art der Intervention vorbehaltlos festgelegt werden. Die Lebenserwartung, die erwartete Lebensqualität und der Patientenwunsch sollten ebenfalls berücksichtigt werden. (Management von Herzklappenerkrankungen 2018) Bei symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose sollte auf Grund der schlechten Prognose eine möglichst zeitnahe Intervention stattfinden. Ausgenommen davon sind Patienten mit schweren Komorbiditäten, die eine Lebenserwartung von unter einem Jahr erwarten lassen oder es unwahrscheinlich machen, dass eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Intervention erreicht wird. (Baumgartner et al. 2017) Bei asymptomatischen Patienten muss der Verlauf der Klinik abgewogen werden. Dazu dienen klinische Daten wie das Alter, echokardiografische Parameter wie Klappenkalzifikation, eine Erhöhung des mittleren Gradienten über 20 mmHg, eine linksventrikuläre Hypertrophie und pulmonale Hypertonie, und laborchemische Parameter wie ein erhöhtes proBNP. Für die laborchemischen Parameter wurden noch keine *cut-off* Werte definiert. (Baumgartner et al. 2017)

1.3.2 Präinterventionelle Vorbereitungen

Bevor ein Patient eine TAVI bekommt, wird der Fall interdisziplinär im Herzteam besprochen und so ein individuelles Therapiekonzept erarbeitet. Ist für den Patienten eine TAVI vorgesehen, wird ein CT des Herzens benötigt, um die anatomischen Verhältnisse zu beurteilen. Die Größen des Annulus, der Aorta ascendens, des sinutubuläre Übergangs und die Verkalkung der Aorta ascendens, der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstraktes müssen zur Planung der Intervention bestimmt werden, um unter anderem die benötigte Prothesengröße abzuschätzen. Die Klappenprothesen sind in unterschiedlichen Größen erhältlich, damit sie möglichst optimal in den Annulus passen und es nicht durch eine falsch gewählte Prothesengröße zu Komplikationen kommt. Um den Zugangsweg für die TAVI zu wählen, muss der Gefäßstatus des Patienten evaluiert werden. TAVI kann durch verschiedene Zugangswege durchgeführt werden. Diese sind retrograd transfemorale, retrograd transsubclaviale, retrograd transaortale und antegrad transapikale. Der transfemorale Zugang wird am häufigsten genutzt und ist im Allgemeinen der Zugangsweg der ersten Wahl. (Neragi-Miandoab und Michler 2013) Die zwei am häufigsten verwendeten Klappen sind die Edwards Sapien und die Medtronic CoreValve. Die Medtronic CoreValve ist eine selbstexpandierende Prothese, wohingegen die Edwards Sapien eine Ballon-expandierende Prothese ist. (Neragi-Miandoab und Michler 2013)

1.3.3 Anforderungen an ein Herzklappen-Zentrum

Empfohlene Anforderungen an ein Herzklappen-Zentrum sind multidisziplinäre Teams mit Kompetenzen in Klappenersatz, Aortenwurzelchirurgie, Rekonstruktion von Mitralk-, Trikuspidal- und Aortenklappen, ebenso in Transkathetertechniken an Aorten- und Mitralklappe einschließlich Reoperationen und Reinterventionen. Außerdem muss eine detaillierte Bildgebung, einschließlich 3D- und Stressechokardiographie-Verfahren, perioperative TEE, kardiales CT, MRT und Positronenemissionstomographie-CT vorhanden sein. Auch müssen regelmäßige Konsultationen mit Öffentlichkeit, anderen Krankenhäusern und nicht-kardiologischen Abteilungen, sowie zwischen nicht-invasiven Kardiologen und Chirurgen und interventionellen Kardiologen stattfinden. Ebenso müssen robuste interne Auditprozesse einschließlich Mortalität und Komplikationen, Häufigkeit und Haltbarkeit der Rekonstruktionen sowie Reoperationsraten mit mindestens einjähriger Nachkontrolle etabliert werden. Die Ergebnisse müssen zur internen und externen

Überprüfung verfügbar sein. Auch die Beteiligung an nationalen oder europäischen Qualitätsdatenbanken wird gefordert. (Management von Herzklappenerkrankungen 2018)

1.3.4 Die Intervention

Die TAVI findet in einem Hybrid-OP statt, so dass auf etwaige Komplikationen schnell reagiert werden kann. Optimaler Weise wird die Intervention mit einem multidisziplinären Team, welches einen interventionellen Kardiologen, einen Herzchirurg, einen Anästhesisten, der echokardiografisch erfahren ist, und eine für TAVI weitergebildete Krankenschwester (*TAVI nurse*) umfasst, durchgeführt. (Sehatazadeh et al. 2012) Die Intervention findet in Kardioanalgesiedierung oder Allgemeinanästhesie statt. Für den retrograden transfemorale Zugang wird zunächst die *A. femoralis communis* punktiert und eine Schleuse eingebracht. Auf der Gegenseite wird venös punktiert und so ein Schrittmacherkabel in den rechten Ventrikel eingeschwenkt. Ein *Pigtail*-Katheter wird im Bulbus aortae platziert, damit die Aortenklappe und die Aorta fluoroskopisch optimal dargestellt werden können. Die Sprengung der nativen Klappe mittels Valvuloplastieballon findet unter *rapid pacing* statt. Beim *rapid pacing* werden über das Schrittmacherkabel Herzfrequenzen zwischen 180 und 200 Schläge/Minute erzeugt, sodass es kaum noch zu einem Auswurf von Blut aus dem linken Ventrikel kommt und so der Blutfluss an der Aortenklappe so gering wie möglich ist. Dadurch lässt sich der Ballon besser platzieren. Nach der Sprengung der nativen Klappe wird über einen 18 F-Katheter die Medtronic CoreValve bis an den Annulus vorgebracht. Die Klappenprothese muss so positioniert werden, dass die Klappenebene der Prothese auf der Annulusebene zu liegen kommt und die Koronarostien nicht verschlossen werden. In der richtigen Position wird die Klappe freigesetzt und kann bis zu einem gewissen Punkt des Freisetzens in ihrer Position noch korrigiert werden. Gegebenenfalls wird für diesen Schritt *fast pacing*, wobei Herzfrequenzen zwischen 120 und 180 Schlägen/Minute erzeugt werden, benötigt. Die Medtronic CoreValve expandiert nach vollständiger Freisetzung von selbst. Durch Fluoroskopie und Messung des Druckgradienten kann die Klappenposition beurteilt werden. Beim antegraden Zugang wird links *anterior* eine Mini-Thorakotomie durchgeführt und die Spitze des linken Ventrikels punktiert. Die native Klappe wird, wie beim retrograden Zugang, mittels Valvuloplastie gesprengt und die Edwards Sapien wird positioniert und durch einen Ballon expandiert. Das Schrittmacherkabel verbleibt im rechten Ventrikel als Sicherheit, falls Herzrhythmusstörungen auftreten sollten. Nach der Intervention werden die Patienten intensivmedizinisch überwacht.

1.4 Internationaler Standard des Prozedurerfolgs

Zur Überprüfung und Sicherung des *Outcomes* wurde ein internationaler Standard des Prozedurerfolgs eingeführt. Im dem vom *Valve Academic Research Consortium (VARC)* verfassten europäischen Konsensus-Dokument für TAVI, werden standardisierte Definitionen für klinische Endpunkte festgelegt, die sogenannten VARC II Kriterien. (Zhang und Kolominsky-Rabas 2017) In der aktuellen Form umfassen diese die Mortalität in den ersten 72 Stunden und innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention, das Auftreten eines Myokardinfarkts innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Intervention, das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer transienten ischämischen Attacke, Blutungskomplikationen, vaskuläre Komplikationen, akute Nierenschädigungen, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen nach der Intervention und die Funktion der Aortenklappenprothese. (Kappetein et al. 2013) Bei den Blutungskomplikationen wird in den VARC II Kriterien zwischen einer lebensbedrohlichen Blutung, einer *major* Blutung und einer *minor* Blutung unterschieden. Die lebensbedrohliche Blutung ist definiert als eine Blutung, die mit einem Absinken des Hämoglobins um mindestens 5 g/dL einhergeht oder einen hämorrhagischen Schock auslöst oder eine Transfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten benötigt. Eine *major* Blutung geht mit einem Absinken des Hämoglobins um mindestens 3 g/dL oder mit der Notwendigkeit der Transfusion von 2 bis 3 Erythrozytenkonzentraten einher. Eine *minor* Blutung ist als jede klinisch relevante Blutung, die nicht eine *major* Blutung oder lebensbedrohliche Blutung ist, definiert. (Kochman et al. 2016) Ebenfalls wird bei den vaskulären Komplikationen nach VARC II zwischen *minor* und *major* unterschieden. Eine *major* vaskuläre Komplikation ist jede Dissektion der thorakalen Aorta, jede Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Fistel oder Pseudoaneurysma, das einen chirurgischen Eingriff zur Folge hat, oder eine distale Embolisation, zerebrale Embolisationen ausgeschlossen, die einer chirurgischen Therapie bedarf oder einen irreversiblen Endorganschaden bedingt. Eine *minor* vaskuläre Komplikation bedingt im Gegensatz zur *major* vaskulären Komplikation nicht die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs und führt auch nicht zu irreversiblen Endorganschäden. Zu den *minor* vaskulären Komplikationen zählt auch das Versagen des perkutanen Verschlusssystems, das chirurgisch therapiert werden muss. (Leon et al. 2011)

1.5 Medtronic CoreValve Evolut R

Das Medtronic CoreValve Evolut R System (Abb 1) ist ein wieder-einholbares transkatheter Aortenklappenersatz-System. Durch die Fähigkeit wieder eingeholt („*re-sheating*“) werden zu können, lässt sich die Klappe bis kurz vor der finalen Freisetzung repositionieren. Mit der *Conformité Européene*- Kennzeichnung (CE-Kennzeichnung) ist die CoreValve Evolut R Transkatheterherzklappe in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm seit dem Februar 2015 in Europa und in weiteren Ländern, die CE-Kennzeichnung anerkennen, verfügbar. Die Medtronic CoreValve Evolut R ist eine röntgendichte Bioprothese aus Maschen aus Nitinol, einer formstabilen Nickel-Titan-Legierung, mit Klappentaschen aus Schweineperikard. (Medtronic 2017) Durch die Maschenstruktur bleiben die Koronarostien offen und auch nach einem Aortenklappenersatz bleibt die Möglichkeit erhalten kathetergestützte Interventionen an den Koronarien durchzuführen.



Abb. 1: Blick in eine Medtronic CoreValve Evolut R



Abb. 2: Seitliche Ansicht einer Medtronic CoreValve Evolut R
Abbildungen 1 und 2 zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland GmbH

1.6 Mikrodislokation

Eine in der Literatur beschriebene Komplikation, die während der Implantation der Prothese auftreten kann, ist die sogenannte Makrodislokation, welche die komplette Embolisation der Prothese in den Aortenbogen oder den linken Ventrikel beschreibt. Diese birgt ein hohes Komplikationsrisiko, die Klappenprothese wird dadurch funktionslos. (Neragi-Miandoab und Michler 2013) Ein anderes häufig zu beobachtendes Phänomen ist die Mikrodislokation, die Gegenstand dieser Arbeit ist. Im Gegensatz zur Makrodislokation beschreibt die Mikrodislokation nur ein geringes Verschieben der Klappenprothese. Mikrodislokation wird in der vorliegenden Arbeit definiert als Verschiebung der Aortenklappenprothese um mindestens 1,5 mm weg von der finalen Freisetzungposition. Hat sich die Klappenprothese so weit verschoben, dass das Resultat funktionell oder hämodynamisch nicht toleriert werden kann, handelt es sich um Makrodislokation. Zur Korrektur der Makrodislokation stehen interventionelle und/oder chirurgische Therapieoptionen zur Verfügung.

1.7 Ziele der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit des Auftretens einer Mikrodislokation zu beschreiben sowie mögliche Prädiktoren zu identifizieren, die das Auftreten einer Mikrodislokation begünstigen. Weiterhin soll der Einfluss der Mikrodislokation auf den klinischen Verlauf und das hämodynamische Ergebnis untersucht werden. Für die Suche nach möglichen Prädiktoren werden die demografischen Daten der in der Studie eingeschlossenen Patienten, der multimodalen Bildgebung, genauer Herz-Computertomografien, und die periprozeduralen Daten herangezogen. Besonders die Kalklast der Aortenklappen und die genaue Verteilung des Kalks auf der Klappe und auch im linksventrikulären Ausflusstrakt stehen im Fokus. Die Kalklast kann zum einen nach der Lokalisation, zum Beispiel als randständig oder auf den Kommissuren liegend, charakterisiert werden, zum anderen quantitativ in *Hounsfield units* bestimmt werden. Zur Beurteilung der Auswirkung einer leichten Verschiebung der Klappenprothese werden die postprozeduralen Daten und Nachuntersuchungen (*follow up*) nach drei Monaten genutzt. Der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz (AI) kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, da diese eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität für die Patienten bedeuten kann. Eine paravalvuläre AI kann, neben anderen Parametern zur Einschätzung der Funktionalität der Klappenprothese, mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt werden. Diese Untersuchung wird auch ambulant von niedergelassenen Kardiologen durchgeführt und eignet sich damit für ein *Follow up*. Dieser Arbeit liegt die Annahme zu Grunde, dass eine Mikrodislokation einen Einfluss auf das echokardiografische Ergebnis und die Komplikationsrate hat. Daher ist es das Ziel der Studie

- Die Inzidenz und das Ausmaß von Mikrodislokation zu erfassen
- Prädiktoren für Mikrodislokation zu evaluieren
- Die klinische Bedeutung von Mikrodislokation zu erfassen

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv

Diese Studie ist eine klinisch retrospektive Analyse. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von März 2015 bis März 2017. Das Patientenkollektiv umfasst 302 Patienten, die in besagtem Zeitraum eine TAVI mit einer Medtronic CoreValve Evolut R in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Die CoreValve Evolut R der Größen 23 mm bis 34 mm wurden eingeschlossen. Die Patienten, die bereits eine biologische Herzklappenprothese hatten und nun eine TAVI mit einer CoreValve Evolut R erhielten (*valve in valve*), wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe ausgeschlossen. Auch die Patienten, bei denen eine Makrodislokation auftrat, und die Patienten, die eine Klappengeneration älter als die dritte Generation der CoreValve Evolut R erhielten, wurden ausgeschlossen. Das Patientenflussdiagramm ist in Abbildung 3 dargestellt.

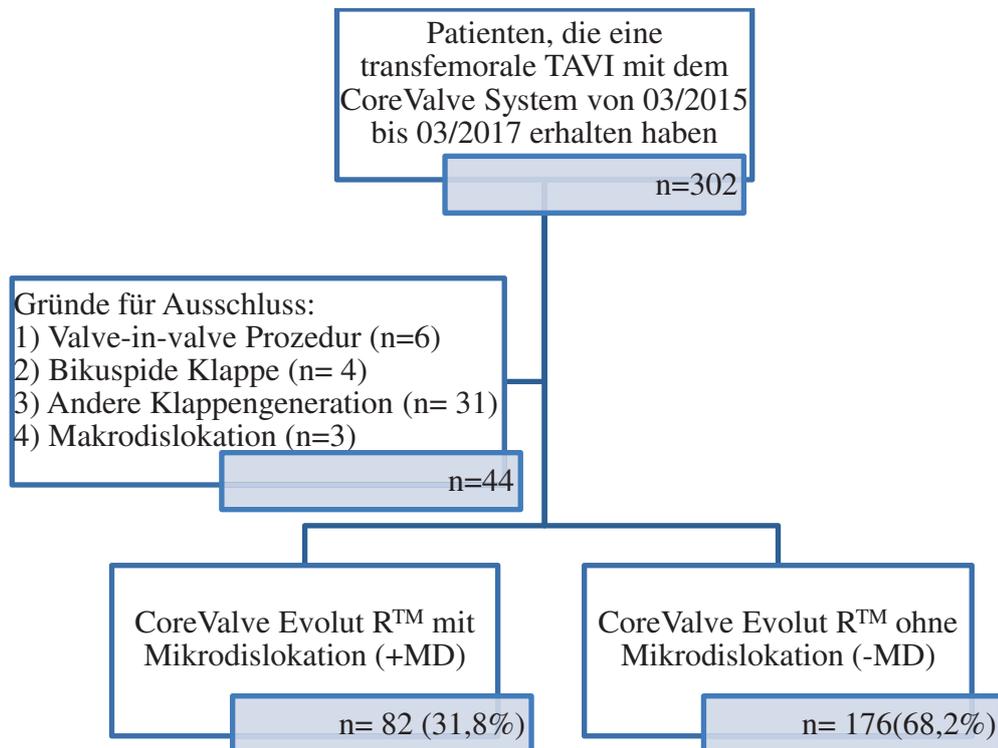


Abb. 3: Patientenflussdiagramm

2.2 Methoden und Datenerhebung

2.2.1 Demografische Daten

Folgende Daten und Parameter wurden anamnestisch und anhand vorliegender Befunde erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- *Body-Mass-Index* (BMI) in kg/m^2
- LogES
- Diabetes mellitus Typ II als Vorerkrankung
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Koronararterien-Bypass (CABG) in der Vergangenheit
- Vorliegen neurologischer Erkrankungen
- Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
- Vorliegen eines Vorhofflimmerns (VHF)
- Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (aHT)
- Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus (pHT)
- Vorliegen einer zentralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK)
- Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)
- Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit
- Vorhandensein eines Herzschrittmachers
- Knickbildung (*Kinking*) der Aorta

2.2.2 Laborparameter

Es wurden vor der Intervention

- das Hämoglobin (Hb) in g/dl
- die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min
- das proBNP in pg/ml

gemessen.

2.2.3 Transthorakale Echokardiografie (TTE) vor Intervention

Vor der Intervention erhielten die Patienten ein TTE, bei dem folgende Daten erhoben wurden:

- Linksventrikuläre Pumpfunktion (LV-Funktion) mit der Unterscheidung zwischen normwertig, moderat eingeschränkt und schwergradig eingeschränkt
- Mittlerer Druckgradient (dPmean) über der Aortenklappe in mmHg
- Maximaler Druckgradient (dPmax) über der Aortenklappe in mmHg
- Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) in cm²

2.2.4 Periinterventionelle Daten und Komplikationen

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Die Gesamtzeit des Eingriffs in Minuten
- Die Fluoroskopiezeit in Minuten
- Die Menge an Kontrastmittel, die während der Intervention gebraucht wurde, in ml
- Die Prothesengröße in mm
- Device-Fehlpositionierung
- Wiederholte Bergung und Repositionierung der Prothese
- *Valve in Valve* bei einer AI Grad II und höher
- Durchführung Nachdilatation
- Durchführung Vordilatation
- Kardiopulmonale Reanimation (CPR) intraprozedural
- Mechanische Kreislaufunterstützung bei der Prozedur
- Intubationsnarkose (ITN)
- Koronarienobstruktion
- Auftreten eines Schlaganfalls
- Akute Nierenschädigung
- Auftreten einer Blutung mit der Unterscheidung zwischen *minor* und *major*
- Auftreten einer vaskulären Komplikation mit Unterscheidung zwischen *minor* und *major*
- Auftreten einer Sepsis
- Neuauftretende Schrittmacherpflichtigkeit
- 30-Tage Mortalität
- Auftreten und Ausmaß der Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation
- Aortenklappeninsuffizienzindex (AI-Index)

Die Berechnung des AI-Index erlaubt die präzise Beurteilung der postinterventionellen AI. Ebenso lässt sich mit dem AI-Index die 1-Jahres Mortalität vorhersagen. (Sinning et al. 2012) Für die Formel benötigt man den diastolischen Blutdruck (DBP), den systolischen Blutdruck (SBP) und den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Die Abbildung 4 zeigt den diastolischen Blutdruck und den linksventrikulären enddiastolischen Druck sowie eine Beispielrechnung. Der AI-Index wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{AI-Index} = ((\text{DBP} - \text{LVEDP}) / \text{SBP}) * 100$$

DBP= diastolischer Blutdruck

LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck

SBP= systolischer Blutdruck

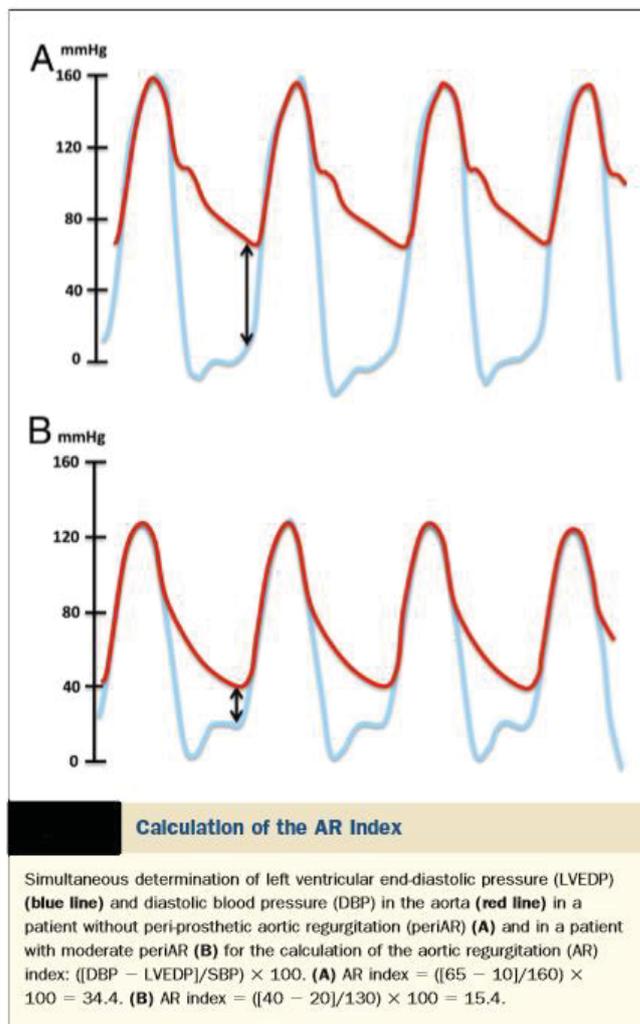


Abb. 4: Gleichzeitige Darstellung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (blaue Linie) und des diastolischen Blutdrucks in der Aorta (rote Linie) und eine Beispielrechnung (Sinning et al. 2012)

2.2.5 Mikrodisklokation und Implantationstiefe

Mit PACS system *workstation* SECTRA IDS 7 kann man im Herzkatheterfilm Messungen vornehmen. Um die Implantationstiefe der Aortenklappenprothese im linksventrikulären Ausflusstrakt zu sehen, wird nach Freilassung der Prothese eine Röntgenaufnahme unter Gabe von Kontrastmittel im Bereich des Aortenbulbus aufgenommen. Anhand dieser Sequenz lässt sich die Implantationstiefe messen. Die empfohlene Implantationstiefe liegt bei 3-5 mm. Abbildung 5 zeigt eine implantierte Aortenklappenprothese im Röntgenbild unter Kontrastmittelgabe und Markierungen zur Orientierung. Durch die Kontrastmittelgabe lässt sich die Annulusebene erkennen und so die Strecke zwischen Annulusebene und des letzten vollständigen Diamanten des Stentgerüsts der Prothese

messen, wobei nur die non-koronare und die linkskoronare Tasche sichtbar sind. Die rechtskoronare Tasche ist verdeckt. Diese Strecke entspricht der Implantationstiefe, die im Bereich der non-koronaren und linkskoronaren Tasche gemessen werden kann.

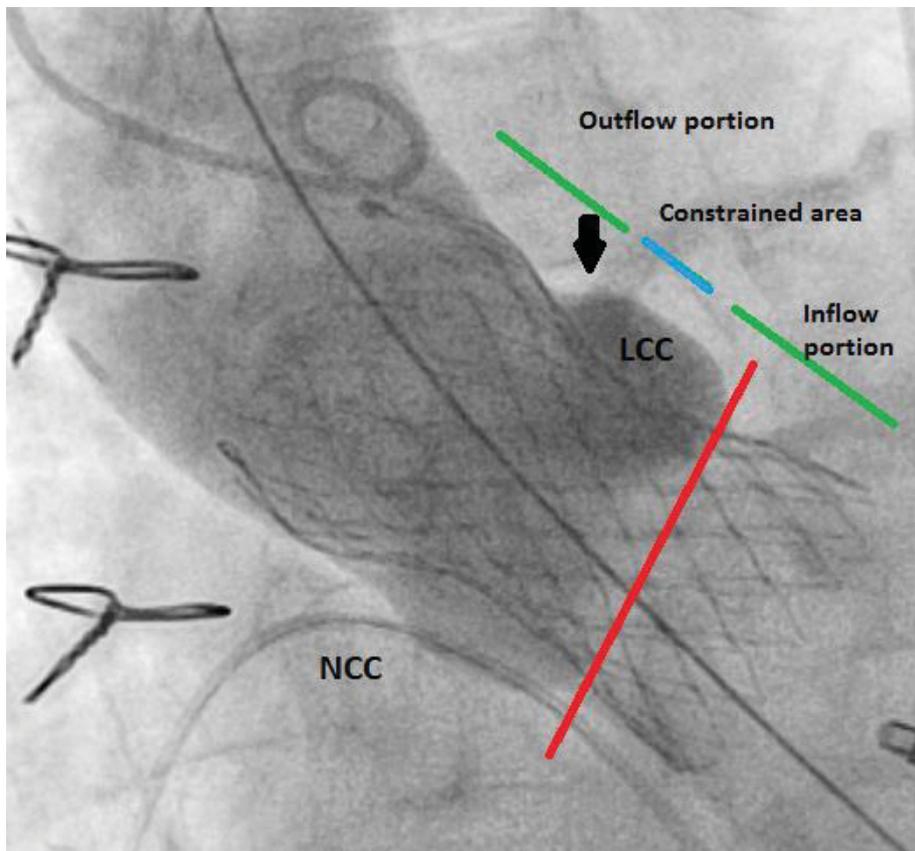


Abb. 5: Implantierte Aortenklappenprothese im Röntgenbild unter Kontrastmittelgabe. NCC: non-koronare Tasche; LCC: linkskoronare Tasche; Schwarzer Pfeil: Abgang der linken Herzkranzarterie; Rote Linie: Annulusebene; Blaue Linie/Constrained area: Engster Bereich der Klappenprothese Untere grüne Linie: *Inflow portion* ; Obere grüne Linie: *Outflow portion*

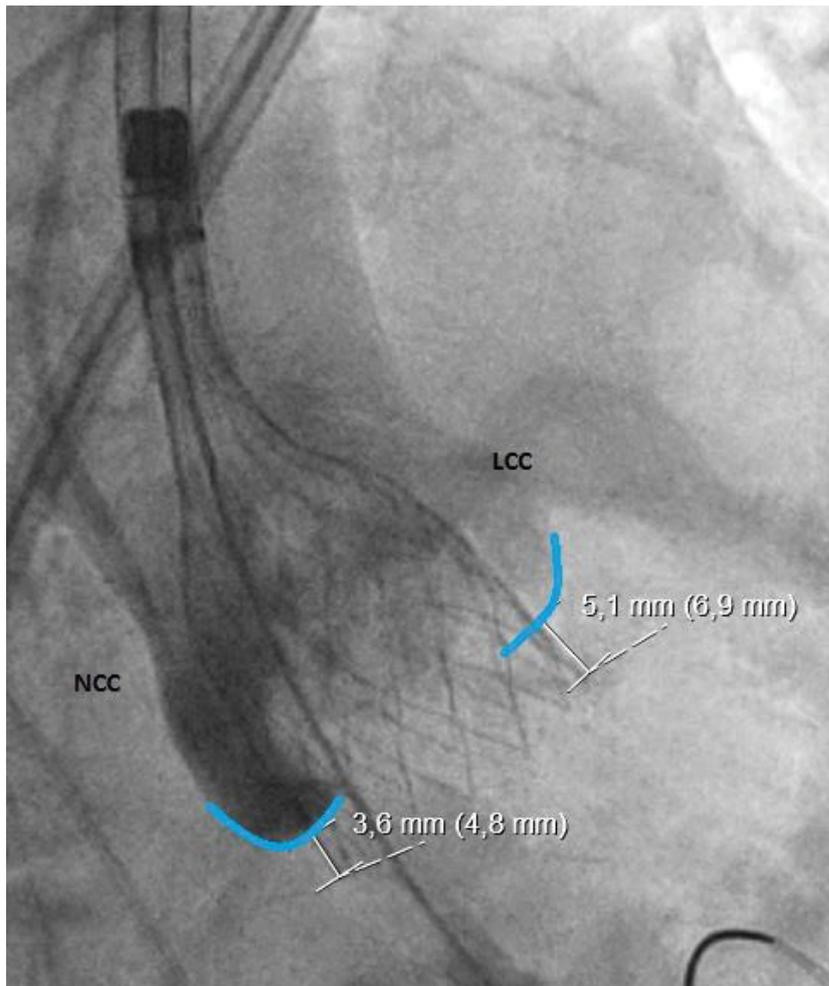


Abb. 6: Messung der Implantationstiefe in einer Herzkatheterfilmaufnahme mit Kontrastmittel kurz vor dem finalen Freisetzen der Aortenklappenprothese. Blaue Linien: Grenze der mit Kontrastmittel gefüllten Taschen; Weißer Strecken: Messung der Implantationstiefe in mm, in Klammern abweichendes Ergebnis nach Pixelabstand

Das Vorliegen einer Mikrodislokation und die Richtung der Bewegung lassen sich ebenfalls messen. Dazu wird die Röntgenaufnahme kurz vor dem finalen Freisetzen der Aortenklappenprothese unter Kontrastmittelgabe ausgewertet. Dies zeigt die Abbildung 6. Zu diesem Zeitpunkt ist das Stentgerüst der Prothese im unteren Teil bereits entfaltet. Die Strecke zwischen Annulusebene und letzter vollständiger Stentreihe lässt sich auch hier messen und entspricht der angedachten Implantationstiefe. Nun bildet man die Differenz zwischen der Implantationstiefe vor der finalen Freisetzung und der tatsächlichen Implantationstiefe. Fällt die Differenz an einer der beiden Taschen größer/gleich 1,5 mm aus, liegt eine Mikrodislokation vor. Eine solche Messung zeigt Abbildung 7.

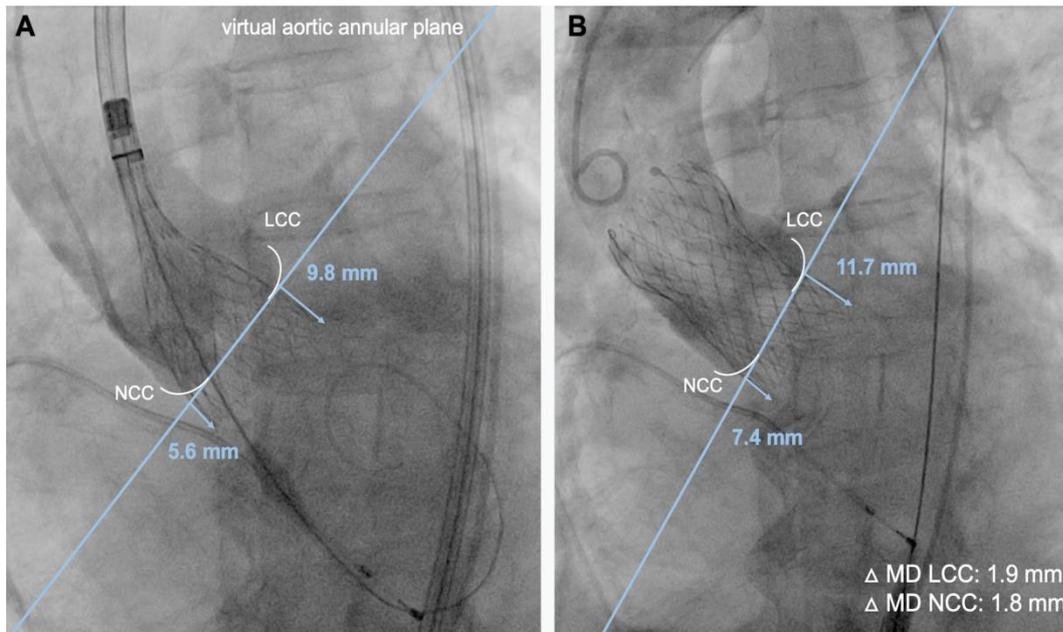


Abb. 7: **A:** Prothese vor der finalen Freisetzung. Die Prothese liegt in optimaler Position und hängt noch an dem Delivery-System. Die Implantationstiefe liegt bei 5.6 mm im Bereich der NCC und 9.8 mm im Bereich der LCC. **B:** Die Prothese wurde vom Delivery-System gelöst. Diese hat sich nach dem finalen Freisetzen in Richtung LVOT bewegt, so dass sich die Implantationstiefe um etwa 2mm verlängert hat. Es liegt also Mikrodislokation vor. **Blaue Pfeile:** Implantationstiefe; **Blaue Linie:** Annulusebene; **Weißer Linien:** Grenzen der mit Kontrastmittel gefüllten Taschen; **Δ MD LCC:** Ausmaß Mikrodislokation auf der linkskoronaren Seite; **Δ MD NCC:** Ausmaß Mikrodislokation auf der non-koronaren Seite; **NCC:** Non-koronare Seite; **LCC:** Linkskoronare Seite



Abb. 8: Messung des Perimeters, der Fläche und des mittleren Diameters des Annulus mit Hilfe von 3mensio Structural Heart™ **Gelber Punkt:** Orientierungspunkt der non-koronaren Tasche; **Grüner Punkt:** Orientierungspunkt der rechtskoronaren Tasche; **Roter Punkt:** Orientierungspunkt der linkskoronaren Tasche; **NCC:** Non-koronare Seite; **RCC:** Rechtskoronare Seite; **LCC:** Linkskoronare Seite; **Weißer Linie mit Strecken innerhalb:** Messlinie um den Annulus; **Weißer Kreis mit:** Orientierungsring;

2.2.6 Multimodale Bildgebung

Alle Patienten erhielten vor der Intervention ein Herz-CT, das mit 3mensio Structural Heart™ von Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Niederlande, ausgewertet wurde. Die Abbildungen 8 bis 12 zeigen die Messungen der Parameter. Es wurden folgende Parameter erhoben:

- Perimeter des Annulus in mm
 - Fläche des Annulus (*Area anululus*) in mm
 - Mittlerer Diameter des Annulus in mm
-
- Fläche des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) in cm²
 - Durchmesser Sinutubulärer Übergang (STJ) in mm
 - *Sinus of Valsava* (SOV) in mm
 - Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Annulus (AOA) in mm
 - Vorliegen Kalzifikation der Aorta ascendens
 - Abstand der linken Herzkranzarterie zum Annulus in mm
 - Abstand der rechten Herzkranzarterie zum Annulus in mm

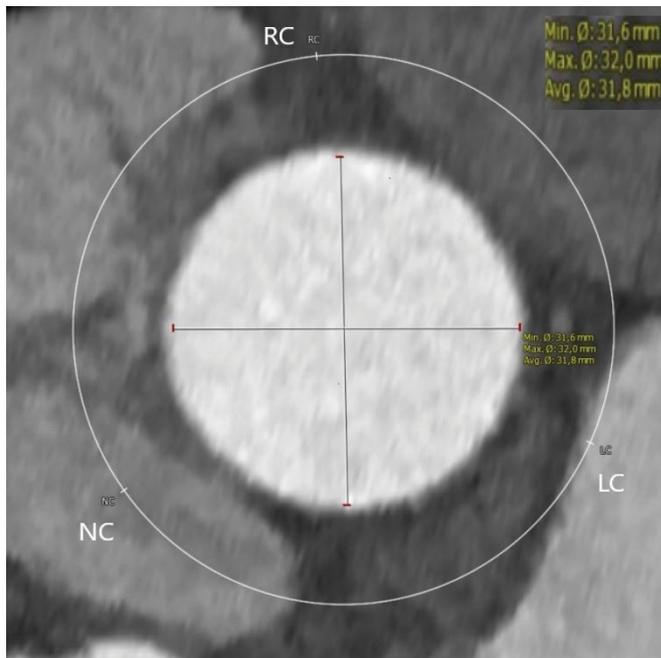


Abb. 9: Messung des Durchmessers der Aorta ascendens 4 cm oberhalb der Annulusebene Weißer Kreis mit LC, NC und RC: Orientierungsring, der die linkskoronare Tasche (LC), nonkoronare Tasche (NC) und die rechtskoronare Tasche (RC) anzeigt;

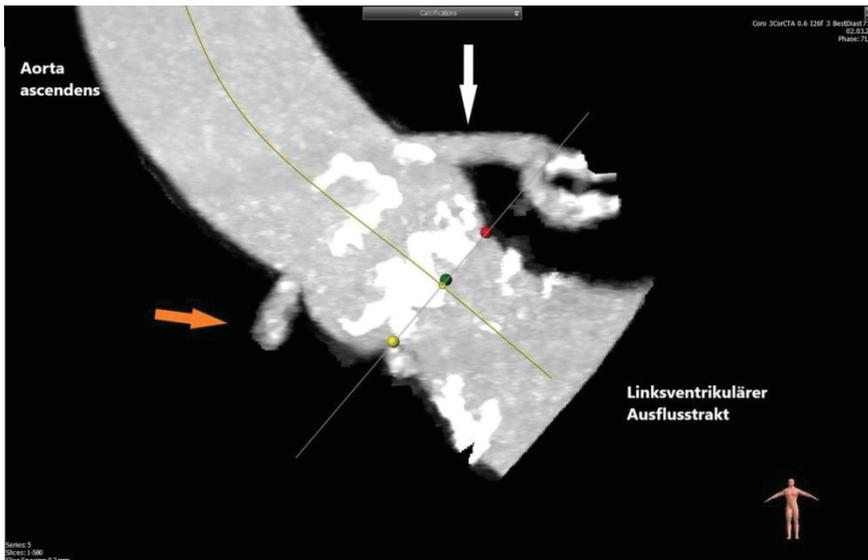


Abb. 10: Darstellung der Kalzifikation der Aortenklappe und der Aorta ascendens Weißer Pfeil: Linke Herzkranzarterie; Oranger Pfeil: Rechte Herzkranzarterie; Gelber Punkt: Orientierungspunkt der non-koronaren Tasche; Grüner Punkt: Orientierungspunkt der rechtskoronaren Tasche; Roter Punkt: Orientierungspunkt der linkskoronaren Tasche

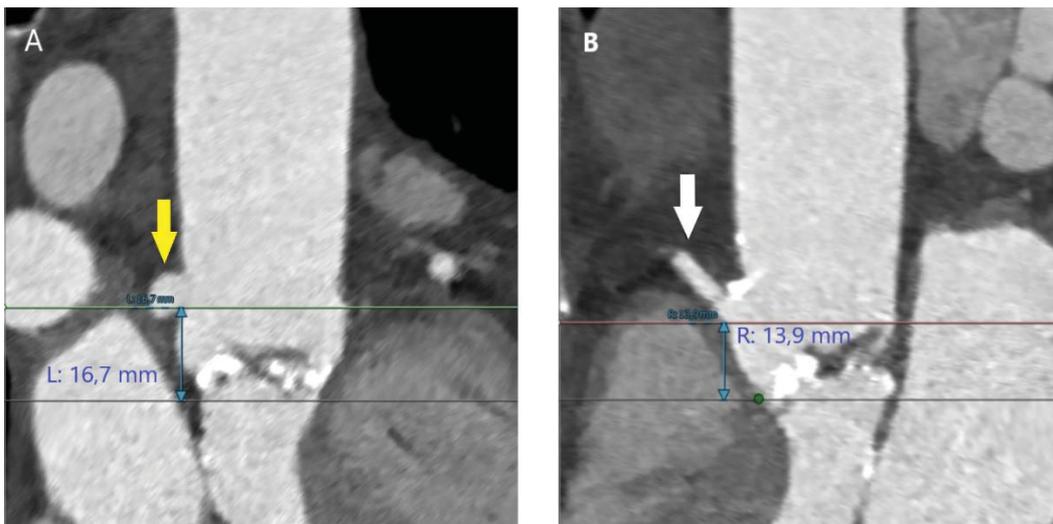


Abb. 11: Messung des Abstandes zwischen Annulus und Herzkranzarterie
A: Messung des Abstandes zwischen Annulus und linker Herzkranzarterie; Gelber Pfeil: Abgang der linken Herzkranzarterie;
B: Messung des Abstandes zwischen Annulus und rechter Herzkranzarterie; Weißer Pfeil: Abgang der rechten Herzkranzarterie

- Es wurde die am stärksten kalzifizierte Tasche bestimmt, *most calcified cusp* (MCC). Dabei wird vom Messenden subjektiv die am meisten verkalkte Tasche bestimmt. Dazu wird die Annulusebene in einem eigenen Panel dargestellt, sodass man die Annulusebene auch vom linksventrikulären Ausflusstrakt aus als Fläche betrachten kann. Dies wird in Abbildung 13 dargestellt.

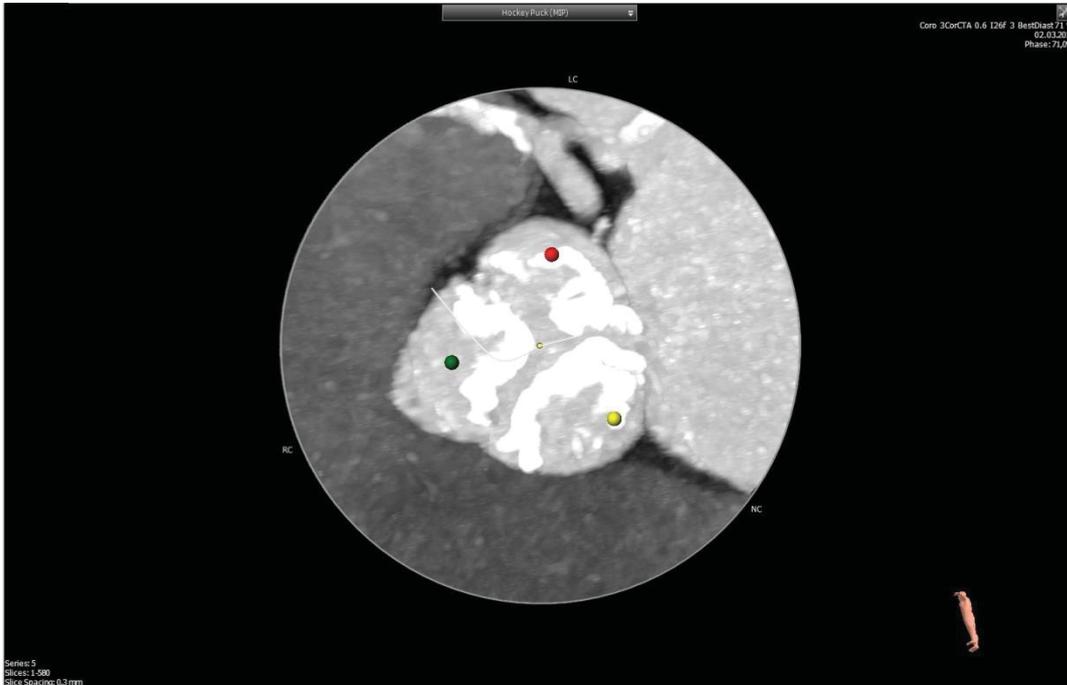


Abb.13: Darstellung der Kalzifizierung der Taschen der Aortenklappe zur Bestimmung der am stärksten kalzifizierten Tasche Gelber Punkt: Orientierungspunkt der non-koronaren Tasche; Grüner Punkt: Orientierungspunkt der rechtskoronaren Tasche; Roter Punkt: Orientierungspunkt der linkskoronaren Tasche;

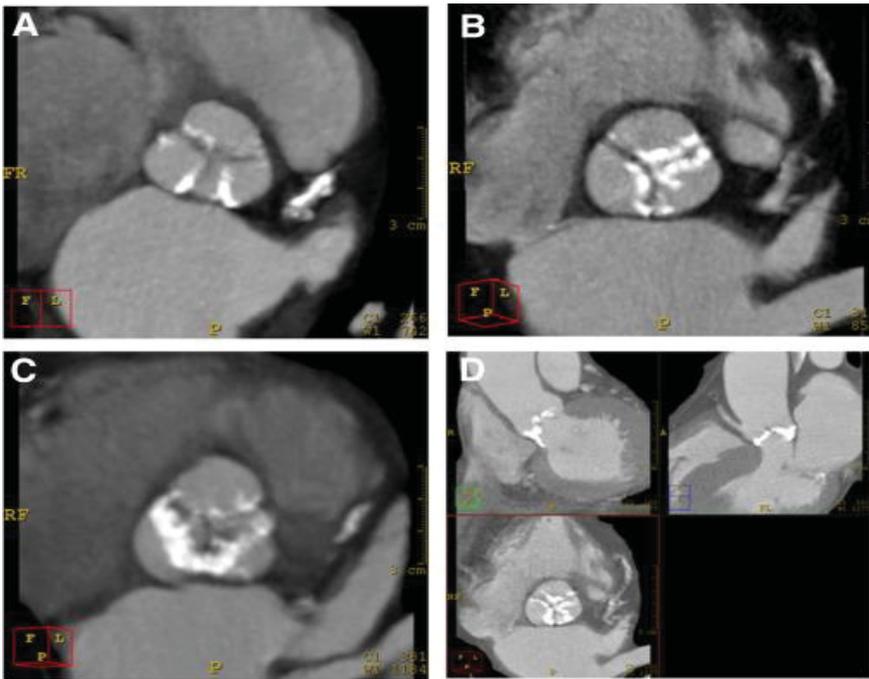


Abb. 14: *Device landing calcification score* A: Milde Kalzifikation, die Kommissuren sind nicht betroffen; B: Moderate Kalzifikation, mehr Taschen sind betroffen; C: Schwere Kalzifikation, die Kommissuren sind von der Kalzifikation stark betroffen, D: Massive Kalzifikation, alle Kommissuren sind von der Kalzifikation betroffen mit zusätzlicher Kalkspornbildung, der bis in den LVOT hereinragt. (John et al. 2010)

- Der *Device Landing Zone Calcification Score* (DLZ-CS) ist ein semiquantitatives, subjektives Verfahren zur Beurteilung der Verkalkung des Annulus und der Aortenklappe. Dieser Score ist unterteilt in vier Schweregrade. Abbildung 14 zeigt Beispiele für die Grade der Kalzifikation.

Grad 1 (milde Kalzifikation) zeigt eine leichte Kalzifikation der Klappe, die Kommissuren sind nicht betroffen.

Grad 2 (moderate Kalzifikation) weist mehrere kalzifizierte Taschen der Klappe auf.

Grad 3 (schwere Kalzifikation) ist mit der Verklebung der Kommissuren assoziiert.

Grad 4 (massive Kalzifikation) geht mit großen Kalkspornen, die über den Annulus hinausragen, einher. (John et al. 2010)



Abb. 15: Quantifizierung der Kalzifizierung auf Annulusebene und der einzelnen Taschen

A: Darstellung im sagittalen Schnittbild; Rote Linien: Begrenzungen des Bereichs, in dem die Kalzifizierung erfasst wird; Rot umrandete Pixel: Kalzifikation; Schrift in gelbem Kasten: Messergebnis

B: Darstellung in transversalen Schnittbild mit Blick vom LVOT auf die Annulusebene;; Gelbe Fläche: Kalzifizierung der rechtskoronaren Tasche; Blaue Fläche: Kalzifizierung der linkskoronaren Tasche; Lila Fläche: Kalzifizierung der non-koronaren Tasche;

Die Abbildung 15 zeigt die Erhebung folgender Parameter:

- Kalkscore rechtskoronare Tasche in HU
- Kalkscore non-koronare Tasche in HU
- Kalkscore linkskoronare Tasche in HU
- Kalkscore total in HU
- Kalk im LVOT in HU

Außerdem wurden folgende Parameter erhoben:

- Der *LVOT Excentricity Index* (LEI), berechnet nach folgender Formel

$$LEI= 100*(1-(LVOT Diameter minimal/LVOT Diameter maximal))$$

- Der *Annulus Excentricity Index* (AEI), berechnet nach der Formel

$$AEI= 100*(1-(Annulus Diameter minimal/Annulus Diameter maximal))$$

2.2.7 Echokardiographie bei Entlassung

Vor der Entlassung wurde bei den Patienten ein TTE durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- Aortenklappeninsuffizienz mit der Einteilung
 - Keine AI/trace
 - Leicht
 - Moderat
 - Schwer
- dP_{mean} über der Aortenklappe
- dP_{max} über der Aortenklappe
- V_{max} über der Aortenklappe

2.2.8 Follow up

Das *Follow up* erfolgte nach drei Monaten entweder durch einen niedergelassenen Kardiologen oder in der Ambulanz der Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dazu wurde anamnestisch die Herzinsuffizienz nach der Einteilung der *New York Heart Association* (NYHA) erfasst. Diese Einteilung unterscheidet zwischen vier Schweregraden, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Einteilung der Herzinsuffizienz nach der Symptomatik

Grad	Symptome
NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen
NYHA IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden

(McMurray et al. 2012)

Außerdem wurde ein TTE durchgeführt und folgende Parameter erfasst:

- Aortenklappeninsuffizienz mit der Einteilung
 - Keine *AI/trace*
 - Leicht
 - Moderat
 - Schwer
- dP_{mean} über der Aortenklappe
- dP_{max} über der Aortenklappe
- V_{max} über der Aortenklappe

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (*Statistical Package for the social science*) Version 24 von IBM. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden mittels zweiseitigem t-Test getestet, nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney U-Test. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi Quadrat oder Fisher-Test verglichen. Für numerische Variablen wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $p < 0.05$ angenommen. Um Prädiktoren für das Auftreten einer Mikrodislokation zu identifizieren, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden die Variablen, die in der zuvor durchgeführten univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,1$ erreicht hatten.

2.4 Ethikvotum

Diese Studie mit der Studiennummer 4080 erhielt ein positives Ethikvotum am 12.12.2012 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Alle Patienten wurden nach dem Standard der Deklaration von Helsinki 2013 darüber aufgeklärt, dass sie jeder Zeit ihre Zustimmung der Teilnahme an der Studie widerrufen können ohne dadurch einen Nachteil in der Behandlung oder im Umgang mit den Ärzten zu erfahren. Außerdem wurden die Patienten gemäß der Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) über die Speicherung Ihrer Daten aufgeklärt.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Hinsichtlich der demografischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Mikrodislokation (+MD) und ohne Mikrodislokation (-MD). Das mittlere Alter der Patienten ohne MD betrug 81 Jahre $\pm 5,6$ Jahre, während das mittlere Alter der Patienten mit MD bei $80 \pm 7,1$ Jahre lag ($p=0,123$). Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen ähnlich mit einem Anteil von 69,3% weiblicher Patienten in der Gruppe ohne Mikrodislokation und einem Anteil von 67% weiblicher Patienten in der Gruppe mit Mikrodislokation ($p=0,728$). Der BMI beträgt in der -MD Gruppe $27,1 \pm 5,5$, in der +MD Gruppe $26,8 \pm 4,9$ ($p=0,728$). Ebenso unterschieden sich die Gruppen nicht bei den Vorerkrankungen. So hatten von der -MD Gruppe 60 (34,1%) Patienten ein Vorhofflimmern, von der +MD Gruppe sind es 31 (37,8%) ($p=0,561$). Arterielle Hypertonie wiesen in der -MD Gruppe 161 (91,5%) der Patienten auf, in der +MD Gruppe 73 (89,0%) auf ($p=0,528$). Von einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit waren in der -MD Gruppe 42 (23,9%) Patienten betroffen, in der +MD Gruppe sind 17 (20,7%) betroffen ($p=0,577$). In beiden Gruppen waren nur wenige Patienten dialysepflichtig. In der -MD Gruppe sind es 9 (5,1%), in der +MD Gruppe waren 3 (3,7%) betroffen ($p=0,605$). Der logEuroSCORE lag in beiden Gruppen bei 28,8 mit einer Standardabweichung $\pm 16,8$ in der Gruppe ohne Mikrodislokation und einer Standardabweichung von $\pm 15,3$ in der Gruppe mit Mikrodislokation ($p=0,997$) und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied. Die demografischen Daten der Patienten sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Demografischen Daten der Patienten

	- MD (n=176)	+ MD (n=82)	p-Wert
Alter (Jahre)	81 ± 5.6	80 ± 7.1	0.123
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 5.5	26.8 ± 4.9	0.728
Log EuroSCORE (%)	28.8 ± 16.8	28.8 ± 15.3	0.997
Weiblich, n (%)	122 (69.3)	55 (67.0)	0.781
Diabetes, n (%)	55 (31.3)	20 (24.4)	0.258
Koronare Herzerkrankung, n (%)	128 (72.7)	56 (68.3)	0.463
CABG, n (%)	18 (10.2)	6 (7.3)	0.453
Neurologische Erkrankung, n (%)	21 (11.3)	9 (11.0)	0.823
COPD, n (%)	64 (36.4)	31 (37.8)	0.823
Vorhofflimmern, n (%)	60 (34.1)	31 (37.8)	0.561
Arterielle Hypertonie, n (%)	161 (91.5)	73 (89.0)	0.528
cAVK, n (%)	45 (25.6)	14 (17.1)	0.130
pAVK, n (%)	42 (23.9)	17 (20.7)	0.577
pHT, n (%)	125 (71.0)	59 (72.0)	0.878
Dialyse, n (%)	9 (5.1)	3 (3.7)	0.605
Schrittmacher, n (%)	23 (13.1)	13 (15.9)	0.548

Legende: **MD:** Mikrodislokation; **BMI:** Body Mass Index; **LogEuroScore:** logarithmierter European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; **CABG:** Coronary artery bypass grafting; **pHT:** pulmonaler Hypertonus; **COPD:** Chronische obstruktive Lungenerkrankung; **cAVK:** zentrale arterielle Verschlusskrankheit; **pAVK:** periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.2 Laborchemische Parameter

Auch bei den Laborparametern, die vor der Intervention erhoben wurden, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. So beträgt die mittlere GFR in der -MD Gruppe $52,7 \pm 21,7$ ml/min, in der +MD Gruppe beträgt diese $56,6 \pm 20,6$ ml/min/ $1,73 \text{ cm}^2$ ($p=0,180$). Alle Laborparameter sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Laborchemische Daten der Patienten

	- MD (n=176)	+ MD (n=82)	p-Wert
Hb (g/dl)	$12,08 \pm 1,97$	$12,27 \pm 1,75$	0,456
GFR (ml/min/)	$52,7 \pm 21,7$	$56,6 \pm 20,6$	0,180
proBNP (pg/ml)	$3976,79 \pm 547,3$	$4743,53 \pm 1041,64$	0,477

Legende: **MD:** Mikrodislokation; **Hb:** Hämoglobin; **GFR:** glomeruläre Filtrationsrate; **proBNP:** *pro-brain natriuretic peptide*/ pro-B-natriuretisches Peptid

3.3 Echokardiografie vor Intervention

In der Echokardiografie vor Intervention zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die Aortenklappenöffnungsfläche beträgt in der –MD Gruppe $0,6 \pm 0,6 \text{ cm}^2$ und in der +MD Gruppe $0,7 \pm 0,2 \text{ cm}^2$ ($p=0,014$). Ebenso zeigen sich signifikante Unterschiede bei der linksventrikulären Pumpfunktion (LV-Funktion). Die LV-Funktion ist bei 163 (92,6%) der Patienten der –MD Gruppe normwertig, bei den Patienten der +MD Gruppe weisen 66 Patienten (80,4%) eine normwertige LV-Funktion ($p=0,004$) auf. Eine moderat eingeschränkte LV-Funktion weisen in der –MD Gruppe 5 (2,8%) Patienten, in der +MD Gruppe 10 (12,2%) Patienten auf ($p=0,007$). Jedoch zeigen von der –MD Gruppe 8 Patienten (4,5%) und von der +MD Gruppe 6 (7,3%) Patienten eine schwer eingeschränkte LV-Funktion ($p=0,383$). Ebenso zeigen sich bei den Druckgradienten keine signifikanten Unterschiede. Der mittlere Druckgradient (dPmean) beträgt in der –MD Gruppe $38,3 \pm 16,6 \text{ mmHg}$ und in der +MD Gruppe $37,9 \pm 17,0 \text{ mmHg}$ ($p=0,880$). Die echokardiografischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Echokardiografische Daten vor Intervention

	- MD (n=176)	+ MD (n=82)	p-Wert
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	0.6 ± 0.6	0.7 ± 0.2	0.014
dPmean (mmHg)	38.3 ± 16.6	37.9 ± 17.0	0.880
dPmax (mmHg)	60.9 ± 25.4	61.2 ± 25.1	0.934
LV-Funktion			
normal, n (%)	163 (92.6)	66 (80.4)	0.004
Moderat eingeschränkt, n (%)	5 (2.8)	10 (12.2)	0.007
Schwergradig eingeschränkt, n (%)	8 (4.5)	6 (7.3)	0.383

Legende: MD: Mikrodislokation; dPmean: mittlerer Druckgradient; dPmax: maximaler Druckgradient; LV-Funktion: linksventrikuläre Pumpfunktion

Tabelle 6: Implantationstiefe und Mikrodislokation

	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
Implantationstiefe (mm)			
In Relation zur LCC	6.4 ± 2.1	7.3 ± 3.0	0.025
In Relation zur NCC	5.2 ± 2.5	6.6 ± 3.3	0.001
Mikrodislokation (mm)			
In Relation zur LCC		2.8 ± 2.2	
In Relation zur NCC		3.0 ± 2.1	
MD in Richtung Aorta, n (%)		51 (62,1%)	

Legende: MD: Mikrodislokation; LCC: linkskoronare Tasche; NCC: nonkoronare Tasche

3.4 Implantationstiefe und Mikrodislokation

Die durchschnittliche Implantationstiefe auf der non-koronaren Seite beträgt in der +MD-Gruppe 6,6±3,5 mm und in der –MD-Gruppe 5,2±2,5 mm (p=0,001). Ebenso unterscheidet sich die Implantationstiefe auf der linkskoronaren Seite (-MD: 6,4±2,1; +MD: 7,3±3,0; p=0,025). Alle Parameter sind in der Tabelle 6 dargestellt.

3.5 Multimodale Bildgebung

Hinsichtlich des Verkalkungsmusters der Aortenklappe zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. Während die meisten Patienten (72,7%) der Patienten ohne MD eine asymmetrische Verkalkung der Aortenklappe zeigten, zeigte sich bei den Patienten mit Mikrodislokation eine symmetrische Verkalkung der Aortenklappe (40,2%). Beim DLZ-CS zeigte sich weder zwischen mild (-MD vs. +MD: 31(17,6%) vs. 23(28,0%); $p=0,055$), noch moderat (-MD vs. +M:; 64(36,4%) vs. 26(31,7%); $p=0,465$), noch schwer (-MD vs. +MD: 55(31,3%) vs. 20(24,4%); $p=0,258$) noch massiv (-MD vs. +MD: 26(14,8%) vs. 13(15,9%); $p=0,821$) ein signifikanter Unterschied. Die Parameter der multimodalen Bildgebung sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Multimodale Bildgebung

	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
DLZ-CS			
1 (%)	31 (17.6)	23 (28.0)	0.055
2 (%)	64 (36.4)	26 (31.7)	0.465
3 (%)	55 (31.3)	20 (24.4)	0.258
4 (%)	26 (14.8)	13 (15.9)	0.821
<i>Most calcified cusp (MCC)</i>			
Symmetrisch (%)	48 (27.3)	33 (40.2)	0.037
NCC (%)	72 (40.9)	26 (31.7)	0.200
LCC (%)	34 (19.3)	10 (12.2)	0.156
RCC (%)	22 (12.5)	13 (15.9)	0.463

Perimeter Annulus (mm)	74.8 ± 6.9	74.0 ± 6.1	0.396
Fläche Annulus (mm ²)	439.6 ± 83.5	430.9 ± 70.5	0.532
Mittlerer Diameter Annulus (mm)	23.2 ± 2.4	23.1 ± 2.0	0.532
LVOT (cm ²)	3.6 ± 0.8	3.7 ± 0.9	0.734
STJ (mm)	27.3 ± 3.0	27.4 ± 3.5	0.679
SOV (mm)	31.6 ± 3.9	32.0 ± 4.6	0.491
AOA (mm)	32 ± 3.9	32 ± 4.3	0.340
<i>Sinus height</i>	27 ± 3.0	27 ± 3.5	0.486
Kalk Aorta asc. (%)	129 (73,3)	60 (73,2)	0,983
Abstand RCA (mm)	15 ± 3.2	15 ± 3.5	0.562
Abstand LCA (mm)	13 ± 2.7	14 ± 2.9	0.066
Kalkscore RCC (HU)	270,83±26,82	357,89±47,92	0,090
Kalkscore NCC (HU)	386,81±30,3	472,87±60,2	0,156
Kalkscore LCC (HU)	302,65±28,57	372,89±52,20	0,202
Kalkscore total (HU)	3846,8±331,4	4798,5±628,3	0,143
Kalkscore LVOT (HU)	287,9±35,41	410,7±65,08	0,073
LEI	30,863±7,66	30,5±7,55	0,721
AEI	20,32±6,74	19,58±6,63	0,410

Legende: MD: Mikrodislokation; DLZ-CS: *Device Landing Zone- Calcification Score*; NCC: nonkoronare Tasche; LCC: linkskoronare Tasche; RCC: rechtskoronare Tasche; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; STJ: sinutubulärer Übergang; SOV: Sinus of Valsalva; AOA: Fläche Aorta ascendens 4 cm über dem Annulus; RCA: rechte Herzkranzarterie; LCA: linke Herzkranzarterie; LEI: *LVOT Excentricity Index*; AEI: *Annulus Excentricity Index*

3.6 Prozedurale Daten

Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der implantierten Prothesengrößen. So erhielten in der –MD Gruppe 1 (0,6%) und in der +MD Gruppe 2 (2,4%) Patienten eine 34 mm Prothese (p=0,238). Bei beiden Gruppen unterschied sich die Prozedurdauer ebenfalls nicht (-MD 109±31,6 Minuten; +MD 104±27,8 Minuten; p=0,304). Jedoch unterschied sich die Menge an Kontrastmittel, die bei der Intervention benötigt wurde, signifikant (-MD: 123±38,7 ml; +MD: 137±52,1 ml; p=0,020). Die Parameter der prozeduralen Daten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Prozedurale Daten

	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
Prothesengröße			
26 mm, n, (%)	59 (33.5)	28 (36.8)	0.141
29 mm, n, (%)	106 (60.2)	47 (61.8)	0.658
31 mm, n (%)	10 (5.7)	6 (7.3)	0.612
34 mm, n (%)	1 (0.6)	2 (2.4)	0.238
Prozedurdauer (min)	109 ± 31.6	104 ± 27.8	0.304
Fluoroskopie-Zeit (min)	22 ± 11.1	22 ± 9.7	0.904
KM-Menge (ml)	123 ± 38.7	137 ± 52.1	0.020
Vordilatation n, (%)	139 (79.0)	56 (68.3)	0.063
Nachdilatation n, (%)	0 (0)	2 (2.4)	0.100
AI-Index	0,934±0,422	1,028±0,3788	0,108

Legende: MD: Mikrodislokation; KM-Menge: Kontrastmittelmenge; AI-Index: Aorteninsuffizienzindex

3.7 Komplikationen nach den VARC II Kriterien

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten von *minor* Blutungen. In der –MD Gruppe waren 13 (7,4%) Patienten betroffen, in der + MD Gruppe war 1 (1,2%) Patient betroffen (p=0,043). Bei den *major* Blutungen ergab sich kein signifikanter Unterschied (-MD 1 (0,6%); +MD 2 (2,4%); p=0,238). Auch bei den vaskulären Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. So trat in der –MD Gruppe bei 15 (8,5%) Patienten und in der +MD Gruppe bei 6 (7,3%) Patienten eine *minor* vaskuläre Komplikation auf (p=0,360). Ebenso unterschieden sich die Gruppen nicht in der 30-Tage Mortalität (-MD 1 (0,3%); +MD 3 (3,7%); p=0,096). Alle Parameter sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Komplikationen nach den VARC II Kriterien

	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
Valve in valve bei AI >2 (%)	3 (1.7)	0 (0)	0.554
CPR (%)	3 (1.7)	1 (1.2)	1.0
Klappen Bergung und Repositionierung (%)	13 (7.4)	4 (4.9)	0.594
ITN (%)	5 (2.4)	2 (2.4)	1.0
Mechanische Kreislaufunterstützung (%)	0 (0)	1 (1.2)	0.318
Stroke (%)	8 (4.5)	2 (2.4)	0.511
Koronare Obstruktion (%)	1 (0.6)	0 (0)	1.0
Akute Nierenschädigung (%)	1 (0.6)	2 (2.4)	0.238
Blutung			
Minor (%)	13 (7.4)	1 (1.2)	0.043

<i>Major (%)</i>	1 (0.6)	2 (2.4)	0.238
Vaskuläre Komplikationen			
<i>Minor (%)</i>	15 (8.5)	6 (7.3)	0.360
<i>Major (%)</i>	0 (0)	1 (1.2)	0.318
Sepsis (%)	4 (2.2)	1 (1.2)	0.568
Schrittmacher (%)	19 (10.8)	13 (15.9)	0.251
30 Tage Mortalität (%)	1 (0.3)	3 (3.7)	0.096

Legende: MD: Mikrodislokation; CPR: Kardiopulmonale Reanimation;; ITN: Intubationsnarkose

3.8 Prädiktoren für eine Mikrodislokation

In der multivariaten Regressionsanalyse stellte sich nur die Aortenklappenöffnungsfläche als unabhängiger Risikofaktor dar (B: 1,250; OR: 3,5 (1,1-10,9); p=0,032). Sowohl die linksventrikuläre Pumpfunktion als auch die symmetrische Taschenkalzifizierung stellten sich nicht als unabhängiger Risikofaktor heraus.

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Multivariate Regressionsanalyse

	B	OR (95% KI)	p-Wert
Symmetrische Taschenkalzifizierung	-0.250	0.8 (0.6-1.1)	0.098
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	1.250	3.5 (1.1-10.9)	0.032
LV-Funktion (%)	0.519	1.7 (0.9-2.9)	0.063

Legende: LV-Funktion: linksventrikuläre Pumpfunktion; B: Regressionskoeffizient; OR (95% KI): Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall

3.9 Echokardiografie bei Entlassung

Beide Gruppen unterschieden sich bei der Entlassung nicht signifikant bei dem mittleren Druckgradienten (-MD $7 \pm 3,4$ mmHg; +MD $8 \pm 3,9$; $p=0,326$). Auch bei der Aortenklappeninsuffizienz unterschieden sich beide Gruppen nicht (-MD 0 (0); +MD 1(1,2); $p=0,318$). Alle Parameter werden in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Echokardiografie bei Entlassung

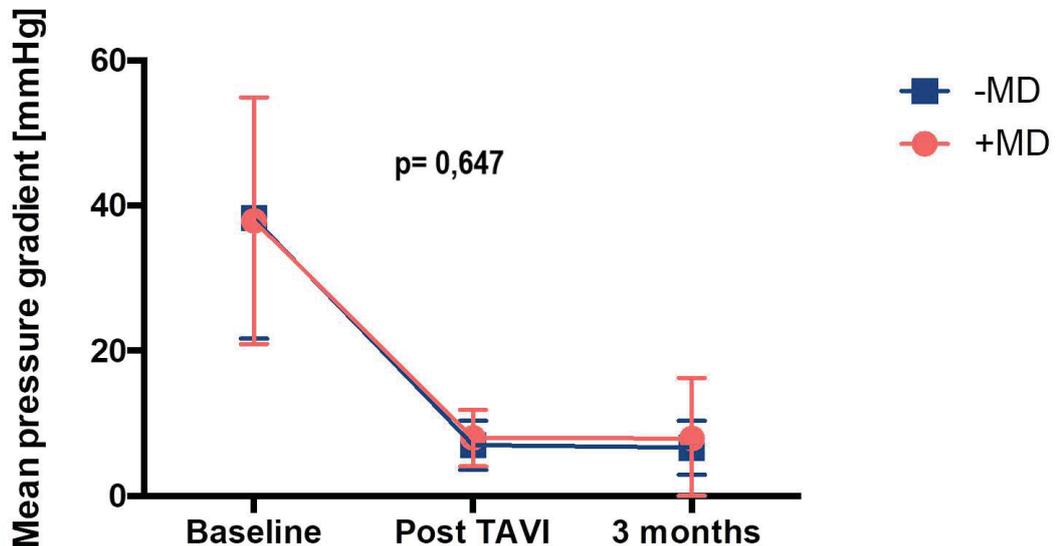
	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
V_{\max} (m/s)	1,918 \pm 1,33	1,953 \pm 1,173	0,841
dPmean (mmHg)	7 \pm 3.4	8 \pm 3.9	0.326
dPmax (mmHg)	14 \pm 6.2	15 \pm 7.0	0.280
AI			
Keine/trace (%)	150 (85.2)	70 (85.4)	0.977
Leicht (%)	25 (14.2)	11 (13.4)	0.661
Moderat (%)	1 (0.6)	0 (0)	1.0
Schwer (%)	0 (0)	1 (1.2)	0.318

Legende: **MD:** Mikrodislokation; **V_{\max} :** maximale Flussgeschwindigkeit; **dPmean:** mittlerer Druckgradient; **dPmax:** maximaler Druckgradient; **AI:** Aortenklappeninsuffizienz

3.10 Follow up

Abb. 16: Entwicklung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappenprothese im *Follow-up*

Mean pressure gradient (mmHg) at different time points

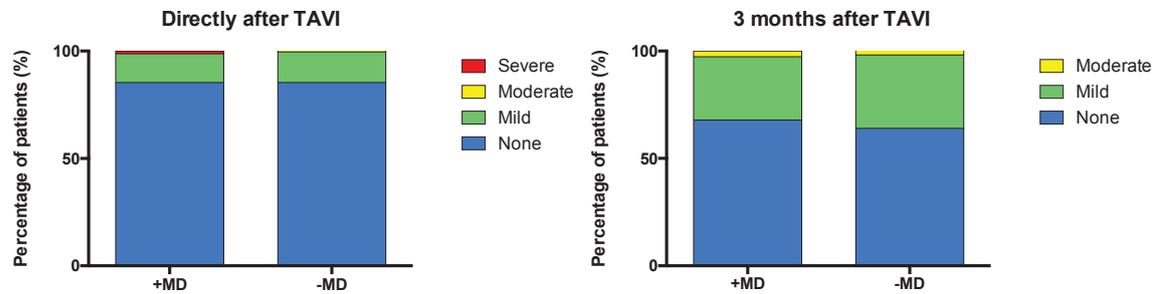


Legende: **-MD**: Patientengruppe ohne Mikrodislokation; **+MD**: Patientengruppe mit Mikrodislokation; **Baseline**: Vor der Intervention; **dPmean vor Intervention**: -MD 38,3±16,6mmHg vs. +MD 37,9±17,0mmHg; **dPmean direkt nach TAVI**: -MD 7,0±3,4mmHg vs. +MD 8,0±3,9mmHg; **dPmean im Follow up**: -MD 6,7±3,7mmHg vs. +MD 7,9±8,4mmHg

Der mittlere Druckgradient, der nach drei Monaten bestimmt wurde, unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (-MD 6,7±3,7 mmHg; +MD 7,9±8,4 mmHg; p=0,168). Die Entwicklung des mittleren Druckgradienten wird in Abbildung 16 dargestellt. Auch in Bezug auf die Aortenklappeninsuffizienz unterscheiden sich beide Gruppen nicht. So weisen in der -MD Gruppe 3 (1,9%) Patienten und in der + MD Gruppe 2 (2,6%) Patienten eine moderate Aortenklappeninsuffizienz auf (p=0,662). In Abbildung 17 wird die Aortenklappeninsuffizienz beider Patientengruppen in einem Diagramm verglichen. Ebenfalls bei der 3-Monats Mortalität unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant (-MD 15 (0,7%); +MD 4 (4,9%); p=0,317). Die Daten des 3-Monats *Follow ups* sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Abb. 17: Vergleich der Aortenklappeninsuffizienz beider Gruppen direkt nach TAVI und im *Follow up*

Aortic regurgitation at different time points, divided by groups



Legende: +MD: Gruppe mit Mikrodislokation; -MD: Gruppe ohne Mikrodislokation
 Direkt nach TAVI: blau/keine AI: -MD 85,2% vs. +MD 85,4%;
grün/milde AI: -MD 14,2% vs. +MD 13,4%; gelb/moderate AI: -MD 0,6% vs. +MD
 0,0%; rot/schwere AI: -MD 0,0% vs. + MD 1,2%
 Im *Follow up*: blau/keine AI: -MD 64,0% vs. +MD 67,9%;
grün/milde AI: -MD 34,2% vs. +MD 29,5%; gelb/moderate AI: -MD 1,9% vs. +MD
 2,6%; rot/schwere AI: -MD 0,0% vs. +MD 0,0%

Tabelle 12: 3-Monats *Follow up*

	-MD (n=176)	+MD (n=82)	p-Wert
dPmean (mmHg)	6.7± 3.7	7.9± 8.4	0.168
dPmax (mmHg)	13.0± 6.6	13.6± 9.6	0.647
Vmax (m/s)	1.8± 0.7	1.9± 1.3	0.796
AI			
Keine/trace (%)	103 (64.0)	53 (67.9)	0.569
Leicht (%)	55 (34.2)	23 (29.5)	0.414
Moderat (%)	3 (1.9)	2 (2.6)	0.662
Schwer (%)	0	0	
3-Monats Mortalität (%)	15 (0.7)	4 (4.9)	0.317

Legende: **MD:** Mikrodislokation; **dPmean:** mittlerer Druckgradient; **dPmax:** maximaler Druckgradient; **V_{max}:** maximale Flussgeschwindigkeit; **AI:** Aortenklappeninsuffizienz

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 302 Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Mikrodislokation untersucht. Die Patienten erhielten im Zeitraum von März 2015 bis März 2017 eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit der Medtronic CoreValve Evolut R in der Klinik für Kardiologie, Pulmologie und Angiologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Es wurden die Patientencharakteristika, präinterventionelle Daten, periinterventionelle Daten, echokardiografische Daten bei Entlassung und ein 3-Monats *Follow up* erhoben. Es war das Ziel dieser Studie, Mikrodislokation zu definieren, die Inzidenz der Mikrodislokation zu erfassen, mögliche Risikofaktoren und den Einfluss einer Mikrodislokation auf das klinische Ergebnis zu bestimmen. Mikrodislokation ist definiert als ein Verschieben der Klappe auf mindestens einer Seite um mindestens 1,5 mm aus der Position des finalen Freisetzens heraus.

Die zentralen Aussagen der Arbeit sind:

1. Eine Mikrodislokation konnte bei etwa einem Drittel der Patienten in dieser Studie beobachtet werden.
2. Als unabhängiger Risikofaktor konnte eine größere Aortenklappenöffnungsfläche identifiziert werden.
3. Auf das klinische und echokardiografische Ergebnis hat eine Mikrodislokation keinen Einfluss.

4.1 Mikrodislokation

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Mikrodislokation bei 31,8% der Patienten beobachtet. Die Implantationstiefe der Patienten mit Mikrodislokation war signifikant tiefer als die Implantationstiefe der Patienten ohne Mikrodislokation. Die größere Implantationstiefe blieb jedoch ohne Einfluss auf das klinische *Outcome* in dieser Studie. Das Phänomen der Mikrodislokation ist in der Literatur bisher wenig beschrieben und diskutiert worden, so dass in der vorliegenden Arbeit erstmals eine Definition für eine Mikrodislokation beschrieben wurde sowie die Inzidenz erhoben werden konnte. In den VARC II Kriterien wird zwischen einer Aortenklappenprothesen-Embolisation und einer Aortenklappenprothesen-Migration unterschieden. Bei der Embolisation handelt es sich um eine Bewegung der Aortenklappenprothese während oder nach der Freisetzung, so dass diese den Kontakt zur Annulusebene verliert. Bei der Migration hingegen bewegt sich die Aortenklappenprothese aus der initial korrekten Position Richtung Aorta ascendens oder LVOT innerhalb der Annulusebene. Eine exakte Definition des Ausmaßes der Verschiebung wird nicht beschrieben. Dies kann Konsequenzen für die Prothesenfunktion haben. (Kappetein et al. 2013) In der vorliegenden Studie wurde eine Mikrodislokation definiert als das Verschieben der Prothese von 1,5 mm auf einer Seite im Bereich der Annulusebene. In den VARC II Kriterien wird ebenfalls definiert, wann eine Aortenklappenprothesendysfunktion vorliegt. Entscheidend dafür sind das Auftreten einer Aortenklappenstenose und ihr Ausmaß nach der Intervention, ein Prothesen-Patienten-*Mismatch*, die Prothesengröße passt also nicht zum Annulus des Patienten, und das Auftreten von Regurgitationen nach der Intervention. (Kappetein et al. 2013) Für das Auftreten einer solchen Prothesendysfunktion werden bereits zwei unabhängige Risikofaktoren in der Literatur genannt. Dies ist zum einen eine falsch gewählte Prothesengröße und zum anderen ein großer Diameter der Aorta ascendens. (Maeno et al. 2017, S. 101) In der Studie von Maeno et al. wurden 85,0% der Aortenklappenprothesen ohne Dysfunktion implantiert. In 15% der Fälle trat folglich eine Aortenklappendysfunktion auf. (Maeno et al. 2017) Eine Klappenembolisation stellte eine eher seltene Komplikation dar. Eine Metaanalyse berichtet von dem Auftreten von Aortenklappen-Embolisationen in 0,02% der Fälle. 90% dieser Embolisationen treten intraoperativ oder innerhalb der ersten Stunde nach Implantation auf. Als häufigste Ursache für die Embolisationen wird die Klappenfehlpositionierung genannt. (Ibebuogu et al. 2015)

4.2 Potentielle anatomische und mit der Prozedur verbundene Risikofaktoren für das Auftreten einer Mikrodislokation

Die Aortenklappenprothesen wurden kontinuierlich weiterentwickelt. Das Ziel der Weiterentwicklungen ist die Verbesserung des prozeduralen *Outcomes* und der Patientensicherheit. Auch die Verfeinerungen der Implantationstechnik und der präprozeduralen Untersuchungen, sowie das Ausmessen der Anatomie zur Bestimmung der benötigten Prothesengröße tragen zur optimalen Prothesenplatzierung und der Prothesenpassform bei. Die Evaluation verschiedener anatomischer Herzparameter im Herz-CT ist ein essentieller Schritt, um die Klappenprothesengröße richtig zu wählen. Eine zu kleine Prothesengröße führt nicht nur zu einem Patienten-Prothesen-Mismatch, sondern verhindert einen stabilen Sitz der Aortenklappenprothese und begünstigt so das Auftreten von Dislokationen. (Geisbüsch et al. 2010) Zur Prothesengrößenbestimmung wurde bei den Patienten dieser Studie ein Herz-CT ausgemessen. Außerdem ließ sich ein anderes Muster bei der Kalzifikation der Taschen der Aortenklappe zeigen. In der Gruppe ohne Mikrodislokation war ein asymmetrisches Kalzifikationsmuster am häufigsten zu beobachten, in der Gruppe mit Mikrodislokation zeigte sich am häufigsten eine symmetrische Kalzifikation der Taschen. Diese unterschiedlichen Kalzifizierungsmuster hatten jedoch keinen Einfluss auf das Auftreten einer Mikrodislokation. In der multivariaten Regressionsanalyse stellte sich nur eine große Aortenklappenöffnungsfläche als unabhängiger Risikofaktor für eine Mikrodislokation dar. Eine größere Aortenklappenöffnungsfläche reduziert möglicherweise die auf die Prothese wirkenden Radialkräfte, so dass dies zu einem höheren Freiheitsgrad für Bewegungen führt und eine Mikrodislokation begünstigt.

In einer kürzlich publizierten Studie wird beschrieben, dass der Winkel zwischen Aorta ascendens und dem *Device* für das Auftreten einer Verschiebung der Klappenprothese auf der linkskoronaren Seite ein starker Prädiktor ist. (Hachinohe et al. 2018) Ebenso werden in dieser Studie die GFR, das Durchführen einer Vordilatation und eine geringe Erfahrung des Operateurs als Prädiktoren beschrieben. (Hachinohe et al. 2018) Am Universitätsklinikum Düsseldorf werden TAVIs seit dem Jahr 2010 durchgeführt. Die Zusammensetzung der Herz-Teams, die diese Intervention vornehmen, hat sich kaum verändert, so dass in der hier vorliegenden Studie die Erfahrung des Operateurs nicht als Variable aufgenommen wurde. In diesem Zusammenhang ist auch der Winkel des *Device* zur *Aorta ascendens* bei der finalen Freisetzung zu betrachten, der abhängig von der Erfahrung des Operateurs ist. Die Herz-Teams halten sich bei der Implantation strikt an die

best practice Empfehlungen. Diese empfehlen, dass der Operateur Druck auf die Klappenprothese bei der finalen Freisetzung gibt, so dass der beschriebene Winkel zwischen *Aorta ascendens* und *Device* nicht variiert. Dennoch ist festzuhalten, dass die Erfahrung des Operateurs sicherlich das prozedurale Ergebnis beeinflussen kann

Im Zusammenhang mit Klappenprothesenbewegungen wird die Bedeutung der Durchführung einer Vordilatation in der Literatur diskutiert. Es wird beschrieben, dass eine Vordilatation einen Einfluss auf die Position der Klappe nach finalem Freisetzen hat und es mögliche Assoziationen zu einer Häufung paravalvulärer Lecks direkt nach der Prozedur gibt. (Vavuranakis et al. 2017) Patienten mit schwerer Verkalkung der Taschen, besonders asymmetrisch und einer schweren Kalzifikation des LVOT, profitieren von einer Vordilatation. (Deharo et al. 2018) In einer Metaanalyse jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die eine Vordilatation erhielten, und den Patienten, bei denen keine Vordilatation vor der Klappenimplantation durchgeführt wurde. Dabei wurden die Mortalität, neurologische Ereignisse, die Notwendigkeit eines permanenten Herzschrittmachers nach Prozedur, die Aortenklappeninsuffizienz und die Notwendigkeit einer Nachdilatation betrachtet. Eine zweite Klappe musste bezogen auf die Analyse der Medtronic CoreValve in 4% der Fälle mit Vordilatation und in 9% der Fälle ohne Vordilatation implantiert werden. (Bagur et al. 2016) In der vorliegenden Studie wurde bei der Patientengruppe mit Mikrodislokation in 68,3% der Fälle eine Vordilatation durchgeführt, in der Gruppe ohne Mikrodislokation in 79% der Fälle. Es zeigte sich kein positiver Einfluss einer durchgeführten Vordilatation in Bezug auf Mikrodislokation. Eine Vordilatation hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf das Auftreten einer Mikrodislokation sowie das klinische oder hämodynamische Ergebnis.

4.3 Komplikationen bei TAVI

Klinische Endpunkte, die die Sicherheit der Prozedur reflektieren, sind in den *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC II) Kriterien zusammengefasst. Einen besonderen Schwerpunkt legen die VARC II Kriterien auf die Endpunkte 30-Tage Mortalität, Schlaganfall, akutes Nierenversagen, Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Blutungen und vaskuläre Komplikationen. (Kappetein et al. 2013). Die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen in unserer Studie entspricht den in der Literatur beschriebenen Inzidenzen. In einer Metaanalyse von Zhang et al. wurden 44 Registerstudien ausgewertet. So versterben in dieser Analyse zwischen bis zu 12,7 % der Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention. Dabei wird betont, dass die 30-Tage Mortalität stark von der Patientenauswahl abhängt. Bei 3,7 %- 9,8 % der Patienten treten vaskuläre Komplikationen auf. Hierin sind *minor* und *major* vaskuläre Komplikationen zusammengefasst. Einen permanenten Herzschrittmacher benötigen knapp 14% der Patienten nach der Intervention und in 4,6 % bis zu 43,3 % der Fälle tritt eine Blutung auf. Auch hier sind *minor* und *major* Blutung zusammengefasst. (Zhang und Kolominsky-Rabas 2017) In der vorliegenden Studie wurde insbesondere die Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation betrachtet, da sich durch die Mikrodislokation die Implantationstiefe verändert und AV-Blockierungen möglicherweise häufiger auftreten können. Die Implantationstiefe der Aortenklappenprothese wurde mit der Inzidenz von AV-Blockierungen zweiten und dritten Grades assoziiert. Eine Implantationstiefe größer als 6 mm sollte daher vermieden werden. (Kammler et al. 2016) Insgesamt zeigte sich in unserem Kollektiv keine höhere Schrittmacherimplantationsrate trotz Vorliegen einer Mikrodislokation, so dass sich hier keine Hinweise für eine klinische Relevanz ergaben

Zur Vermeidung von vaskulären Komplikationen und Blutungen werden in der Literatur Risikofaktoren beschrieben. So ist die Knickbildung (*Kinking*) der Aorta als Risikofaktor für eine Perforation bekannt. (Panoulas et al. 2014) Eine Embolisation der Aortenklappenprothese wird als eine seltene aber schwere Komplikation bei TAVI beschrieben. Als Mittel der Wahl zur Behebung dieser Komplikation wird das Implantieren einer zweiten Klappenprothese empfohlen. Die dislozierte Prothese soll dabei in der Aorta belassen werden. (Neragi-Miandoab und Michler 2013) Dabei kann es zur Veränderung der Implantationstiefe, welche für eine regelegrechte Klappenfunktion von Bedeutung ist, wie auch bei der Mikrodislokation kommen. Schon das geringe Verschieben der Klappenprothese stellt ein Risiko dar.

4.4 Technik der Klappenpositionierung

Die CoreValve Evolut R besteht aus Schweineperikard in einem Nitinolgerüst. Nitinol hat die Eigenschaft, dass es ein so genanntes Formgedächtnis hat. Bei kühlen Temperaturen ist das Material sehr flexibel. Dies ist für die Implantation über ein Kathetersystem sehr nützlich. Bei warmen Temperaturen, wie etwa der Körpertemperatur, weist das Material eine hohe Stabilität im entfaltenen Zustand auf. Die Klappenprothese verfügt somit über hohe Radialkräfte und ist eine selbstexpandierende Klappenprothese. (Forrest 2012) Die Implantation selbstexpandierender Aortenklappenprothesen findet in der Regel unter einer gezielten, mittels passageren Schrittmachers erzeugten Erhöhung der Herzfrequenz statt (*pacing*). Das Ziel ist dabei, den kardialen Ausstrom zu senken und einen systolischen Blutdruck von unter 60 mmHg zu erreichen. (Popma et al. 2014) Die angestrebte Herzfrequenz bei einer Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese liegt zwischen 100 und 160 Schlägen pro Minute (*fast pacing*). Diese Optimierung der Bedingungen für ein Freisetzen der Prothese wird mit einer Handhabung des Kathetersystems nach *best practice*, der Möglichkeit des Wiedereinholens der Prothese und dem langsamen, kontrollierten Freisetzen der Aortenklappenprothese kombiniert. Die Aortenklappenprothese sollte unter diesen Bedingungen sicher und stabil in die Zielposition implantiert werden. In dieser Studie kam es trotz der beschriebenen Optimierungsmaßnahmen und dem Vorgehen nach *best practice* bei einem Teil der Patienten zu einer Mikrodislokation. Da der Eingriff am schlagenden Herzen durchgeführt wird, begünstigen die myokardialen Kontraktionen und die sich dadurch bewegende Anatomie des Zielgebietes möglicherweise eine Mikrodislokation.

4.5 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, so dass in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen bestimmten Komorbiditäten oder Patientencharakteristika und dem Auftreten einer Mikrodislokation beobachtet werden konnte. In der Gruppe mit Mikrodislokation betrug das Alter der Patienten im Durchschnitt 80 Jahre $\pm 7,1$, in der Gruppe ohne Mikrodislokation 81 Jahre $\pm 5,6$ Jahre. Der durchschnittliche EuroSCORE lag bei 28,8. Dies ist vergleichbar mit anderen in der Literatur beschriebenen TAVI Kollektiven (Reinöhl et al. 2015, S. 3). Auch bei den Vorerkrankungen unterschieden sich beide Patientengruppen nicht signifikant voneinander. Eine häufige Komorbidität war Vorhofflimmern. Insgesamt unterscheidet sich das Patientenkollektiv dieser Studie nicht von den TAVI-Patienten, die in der Literatur beschrieben werden. Bei 5,1% der Patienten der –MD-Gruppe und 3,7% der Patienten der +MD-Gruppe war vor der Intervention schon Dialyse durchgeführt worden. In der Studie von Hachihone et al. wird die GFR als Risikofaktor für ein Verschieben der Aortenklappenprothese beschrieben. (Hachinohe et al. 2018) In dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der GFR und Mikrodislokation.

4.6 Prozedurale Daten

Bei der Prozedur unterschieden sich die Patientengruppen in der Menge des Kontrastmittels, das sie erhielten. Die Patienten mit Mikrodislokation erhielten signifikant mehr Kontrastmittel als die Patienten ohne Mikrodislokation. Eine Mikrodislokation kann im Herzkatheterfilm beim finalen Freisetzen der Klappenprothese beobachtet werden, was von den Herzteams in den meisten Fällen schon bei der Intervention wahrgenommen wurde. Die Position der Aortenklappenprothese wurde daraufhin genauer kontrolliert. Im Katheterlabor wurden mehr Aufnahmen gemacht, um sich von einer korrekten Positionierung der Klappenprothese zu vergewissern, was möglicherweise den erhöhten Kontrastmittelverbrauch bei diesen Patienten erklärt. Der Gebrauch von Kontrastmittel geht mit einer bekannten Toxizität für die Nieren einher. Dies kann zu einer Kontrastmittel-bedingten akuten Nierenschädigung führen (*contrast-induced acute kidney injury*). (McCullough et al. 2016) Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach Kontrastmittelgebrauch bei TAVI sind unter anderem arterielle Hypertonie, ein Serum-Kreatininspiegel $< 1,5$ mg/dl, ein Lebensalter größer 75 Jahre und auch die Menge Kontrastmittel, die ein Patient bei der Intervention erhalten hat. (Chatani et al. 2015) Die Gruppe der Patienten mit Mikrodislokation hat mit der größeren

erhaltenen Menge Kontrastmittel also einen größeren Risikofaktor für eine akute Nierenschädigung nach TAVI als die Patienten der Gruppe ohne Mikrodislokation. Dabei ist bekannt, dass die Mortalität signifikant vom Auftreten einer akuten Nierenschädigung höheren Grades beeinflusst wird. (Chatani et al. 2015) In dieser Studie zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität und dem Auftreten einer akuten Nierenschädigung nach der Intervention zwischen den beiden Patientengruppen. In der Literatur liegt die Häufigkeit von akutem Nierenversagen nach der Intervention bei 2,0 % bis 3,0 %. (Zhang und Kolominsky-Rabas 2017)

4.7 Echokardiografische Ergebnisse

In dieser Studie erhielten die Patienten zu drei Zeitpunkten eine echokardiografische Untersuchung. Die erste Echokardiografie erfolgte vor der Intervention, die zweite bei der Entlassung und die dritte nach drei Monaten im Rahmen des *Follow ups*. Vor der Intervention unterschied sich der mittlere Druckgradient beider Patientengruppen nicht signifikant. Durch die TAVI konnte der mittlere Druckgradient in beiden Gruppen vergleichbar deutlich reduziert werden. In beiden Gruppen zeigten sich damit sehr gute hämodynamische Ergebnisse, unabhängig vom Auftreten einer Mikrodislokation.

Ein häufiges Problem nach kathetergestütztem Aortenklappensersatz stellte die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz dar. So ist eine moderate paravalvuläre AI mit einer schlechteren Prognose assoziiert. (Abdelghani et al. 2016) Bei der Entlassung und auch im *Follow up* zeigte sich bei keiner der beiden Gruppen eine relevante Aortenklappeninsuffizienz (Aortenklappeninsuffizienz ≥ 2 . Grades). Minimale (*trace*) oder milde paravalvuläre Insuffizienzen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf mit Inzidenzen, die mit anderen Studien vergleichbar sind. Die Häufigkeit einer minimalen (*trace*) paravalvulären AI wird in der Literatur mit bis zu 52% beschrieben (Stundl et al. 2019). Obwohl bei einer vorliegenden Mikrodislokation die Position der Aortenklappenprothese nicht optimal ist, zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei der postinterventionellen paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz. In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein Anhalt, dass eine Mikrodislokation einen Einfluss auf die Ausprägung einer paravalvulären AI hat. Auch in der Studie von Hachinohe et al. konnte kein Einfluss einer leichten Klappendislokation auf die postprozedurale AI gefunden werden. (Hachinohe et al. 2018)

4.8 Follow up

Die Nachbeobachtung erstreckte sich in dieser Studie über drei Monate. Es wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Bei den erhobenen Parametern unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. In der prospektiven FORWARD Studie zeigte sich in den ersten 30 Tagen nach Intervention eine Mortalität von 1,9%. Die beobachtete Mortalität dieser Studie weicht also nicht von der in der Literatur beschriebenen Mortalität ab. (Grube et al. 2017) Da die echokardiografischen Parameter sich nicht signifikant unterschieden, war auch nicht eine erhöhte Mortalität bei einer der Gruppen zu erwarten. Im deutschen Aortenklappenregister zeigte sich eine 30-Tage Mortalität von 5,6%. Diese Mortalität liegt über der Mortalität, die in dieser Studie gezeigt wurde. (Mohr et al. 2014) Dies ist am ehesten auf die Weiterentwicklung der Herzkatheterertechnik zurückzuführen. Außerdem zeigten sich in der Echokardiographie im *Follow up* stabile Druckgradienten wie keine Veränderungen bei der Aortenklappeninsuffizienz. Der Einfluss von Mikrodislokation auf einen längeren Nachbeobachtungszeitraum ist zu prüfen.

Zusammenfassung

Diese Studie analysierte das Auftreten einer Mikrodislokation bei dem kathetergestützten Aortenklappenersatz mit einer selbstexpandierenden Prothese. In dieser Studie zeigte sich bei 31,8 % der Patienten eine Mikrodislokation. Mikrodislokationen hatten keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis im Kurzzeitverlauf und im *Follow-up* nach drei Monaten. Ebenso konnte kein Einfluss auf die echokardiografischen Ergebnisse gezeigt werden. In beiden Gruppen zeigte sich eine regelrechte Prothesenfunktion. Als Risikofaktor für das Auftreten einer Mikrodislokation konnte eine größere präprozedurale Aortenklappenöffnungsfläche identifiziert werden.

Literaturverzeichnis

- Abdelghani, Mohammad; Ren, Ben; Spitzer, Ernest; Tateishi, Hiroki; Jonker, Hans; Geleijnse, Marcel L. et al. (2016): A granular approach to improve reproducibility of the echocardiographic assessment of paravalvular regurgitation after TAVI. In: *The international journal of cardiovascular imaging* 32 (10), S. 1519–1527. DOI: 10.1007/s10554-016-0947-4.
- Bagur, Rodrigo; Kwok, Chun Shing; Nombela-Franco, Luis; Ludman, Peter F.; Belder, Mark A. de; Sponga, Sandro et al. (2016): Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Preimplantation Balloon Aortic Valvuloplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American Heart Association* 5 (6). DOI: 10.1161/JAHA.115.003191.
- Baumgartner, Helmut; Falk, Volkmar; Bax, Jeroen J.; Bonis, Michele de; Hamm, Christian; Holm, Per Johan et al. (2017): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In: *European heart journal* 38 (36), S. 2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Berglund, Vendela; Mattsson, Gustav; Magnusson, Peter (2018): Aortastenos – en vanlig sjukdom som kräver individualiserad handläggning. In: *Lakartidningen* 115.
- Chatani, Kenichi; Abdel-Wahab, Mohamed; Wübken-Kleinfeld, Nora; Gordian, Ken; Pötzing, Kathrin; Mostafa, Ahmad E. et al. (2015): Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up. In: *Journal of cardiology* 66 (6), S. 514–519. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.02.007.
- Clavel, Marie-Annick; Webb, John G.; Pibarot, Philippe; Altwegg, Lukas; Dumont, Eric; Thompson, Chris et al. (2009): Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (20), S. 1883–1891. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.060.
- Forrest, John K. (2012): Transcatheter Aortic Valve Replacement: Design, Clinical Application, and Future Challenges. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine* 85 (2), S. 239–247.
- Geisbüsch, Sarah; Bleiziffer, Sabine; Mazzitelli, Domenico; Ruge, Hendrik; Bauernschmitt, Robert; Lange, Rüdiger (2010): Incidence and management of CoreValve dislocation during transcatheter aortic valve implantation. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 3 (6), S. 531–536. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.944983.
- Grube, Eberhard; van Mieghem, Nicolas M.; Bleiziffer, Sabine; Modine, Thomas; Bosmans, Johan; Manoharan, Ganesh et al. (2017): Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (7), S. 845–853. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.045.

Hachinohe, Daisuke; Latib, Azeem; Laricchia, Alessandra; Demir, Ozan M.; Agricola, Eustachio; Romano, Vittorio et al. (2018): Anatomic and procedural associations of transcatheter heart valve displacement following Evolut R implantation. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. DOI: 10.1002/ccd.27827.

Ibebuogu, Uzoma N.; Giri, Smith; Bolorunduro, Oluwaseyi; Tartara, Paolo; Kar, Saibal; Holmes, David; Alli, Oluseun (2015): Review of reported causes of device embolization following trans-catheter aortic valve implantation. In: *The American journal of cardiology* 115 (12), S. 1767–1772. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.024.

John, Daniel; Buellesfeld, Lutz; Yucel, Seyrani; Mueller, Ralf; Latsios, Georg; Beucher, Harald et al. (2010): Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 3 (2), S. 233–243. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.015.

Kammler, Jürgen; Blessberger, Hermann; Fellner, Franz; Kypta, Alexander; Lambert, Thomas; Engl, Magdalena et al. (2016): Implantation depth measured by 64-slice computed tomography is associated with permanent pacemaker requirement following transcatheter aortic valve implantation with the Core Valve(®) system. In: *Journal of cardiology* 67 (6), S. 513–518. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.12.008.

Kappetein, A. Pieter; Head, Stuart J.; G en reux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M.; Blackstone, Eugene H. et al. (2013): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (1), S. 6–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.

Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gef a e (2011, 1975). 8., vollst andig  berarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin.

Kochman, Janusz; Rymuza, Bartosz; Huczek, Zenon; Ko towski, Łukasz; Ścisło, Piotr; Wilimski, Radosław et al. (2016): Incidence, Predictors and Impact of Severe Periprocedural Bleeding According to VARC-2 Criteria on 1-Year Clinical Outcomes in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: *International heart journal* 57 (1), S. 35–40. DOI: 10.1536/ihj.15-195.

Leon, Martin B.; Piazza, Nicolo; Nikolsky, Eugenia; Blackstone, Eugene H.; Cutlip, Donald E.; Kappetein, Arie Pieter et al. (2011): Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (3), S. 253–269. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.005.

Maeno, Yoshio; Yoon, Sung-Han; Abramowitz, Yigal; Watanabe, Yusuke; Jilaihawi, Hasan; Lin, Mao-Shin et al. (2017): Effect of ascending aortic dimension on acute procedural success following self-expanding transcatheter aortic valve replacement: A

multicenter retrospective analysis. In: *International journal of cardiology* 244, S. 100–105. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.120.

Management von Herzklappenerkrankungen (2018). Version 2017. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag (ESC/EACTS Pocket Guidelines).

McCullough, Peter A.; Choi, James P.; Feghali, Georges A.; Schussler, Jeffrey M.; Stoler, Robert M.; Vallabahn, Ravi C.; Mehta, Ankit (2016): Contrast-Induced Acute Kidney Injury. In: *Journal of the American College of Cardiology* 68 (13), S. 1465–1473. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.099.

McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC (14). DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

Medtronic (2017): CoreValve Evolut R System. Hg. v. Medtronic USA.

Mohr, Friedrich W.; Holzhey, David; Mollmann, Helge; Beckmann, Andreas; Veit, Christof; Figulla, Hans Reiner et al. (2014): The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 46 (5), S. 808–816. DOI: 10.1093/ejcts/ezu290.

Neragi-Miandoab, Siyamek; Michler, Robert E. (2013a): A Review of Most Relevant Complications of Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: *ISRN Cardiology* 2013. DOI: 10.1155/2013/956252.

Neragi-Miandoab, Siyamek; Michler, Robert E. (2013b): A Review of Most Relevant Complications of Transcatheter Aortic Valve Implantation. In: *ISRN Cardiology* 2013. DOI: 10.1155/2013/956252.

Panoulas, Vasileios F.; Montorfano, Matteo; Figini, Filippo; Spagnolo, Pietro; Contri, Rachele; Giustino, Gennaro et al. (2014): Unanticipated pseudocoarctation highlights the importance of visualizing aortic arch anatomy before transfemoral transcatheter aortic valve implantation. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 7 (4), S. 631–633. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001510.

Popma, Jeffrey J.; Adams, David H.; Reardon, Michael J.; Yakubov, Steven J.; Kleiman, Neal S.; Heimansohn, David et al. (2014): Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (19), S. 1972–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.556.

Reinöhl, Jochen; Kaier, Klaus; Gutmann, Anja; Sorg, Stefan; zur Mühlen, Constantin von; Siepe, Matthias et al. (2015): In-hospital resource utilization in surgical and transcatheter aortic valve replacement. In: *BMC cardiovascular disorders* 15, S. 132. DOI: 10.1186/s12872-015-0118-x.

Sehatzadeh, S.; Doble, B.; Xie, F.; Blackhouse, G.; Campbell, K.; Kaulback, K. et al. (2012): Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Treatment of Aortic Valve Stenosis: An Evidence-Based Analysis (Part B). In: *Ontario Health Technology Assessment Series* 12 (14), S. 1–62.

Sinning, Jan-Malte; Hammerstingl, Christoph; Vasa-Nicotera, Mariuca; Adenauer, Viktoria; Lema Cachiguango, Sisa Josefina; Scheer, Anne-Cathérine et al. (2012): Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (13), S. 1134–1141. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.048.

Stundl, Anja; Lucht, Hannah; Shamekhi, Jasmin; Weber, Marcel; Sedaghat, Alexander; Mellert, Fritz et al. (2019): 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). In: *PLoS ONE* 14 (5), e0217544. DOI: 10.1371/journal.pone.0217544.

Vavuranakis, Manolis; Lavda, Maria; Vrachatis, Dimitrios; Papaioannou, Theodore G.; Kalogeras, Konstantinos; Kolokathis, Angelos-Michail et al. (2017): Impact of balloon aortic valvuloplasty on transcatheter aortic valve implantation with self-expandable valve. In: *Journal of cardiology* 69 (1), S. 245–252. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.03.016.

Zhang, Shixuan; Kolominsky-Rabas, Peter L. (2017): How TAVI registries report clinical outcomes—A systematic review of endpoints based on VARC-2 definitions. In: *PLoS ONE* 12 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0180815.

5 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Tobias Zeus für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase der Dissertation.

Außerdem danke ich den Mitgliedern der Arbeitsgruppe “Strukturelle Herzerkrankungen” für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Auch danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Katharina Hellhammer für die enge und engagierte Betreuung.

