

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Evaluation des Schlaganfallrisikos bei Transkatheter- Aortenklappen-Implantation mittels multimodalem Risikoscoring

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Georg Bosbach

2022

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. Payam Akhyari

Auflistung eigener Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Novel insights on outcome in horizontal aorta with self-expandable new-generation transcatheter aortic valve replacement devices. Veulemans V, Maier O, Bosbach G, Polzin A, Piayda K, Afzal S, Jung C, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Dec;96(7):1511-1519. doi: 10.1002/ccd.28961. Epub 2020 May 6. PMID: 32374924

Predictors of calcification distribution in severe tricuspid aortic valve stenosis. Piayda K, Dannenberg L, Zako S, Maier O, Bosbach G, Polzin A, Afzal S, Jung C, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T, Veulemans V. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Apr 20. doi: 10.1007/s10554-021-02248-6. Online ahead of print. PMID: 33877483

Impact of Combined "CHADS-BLED" Score to Predict Short-Term Outcomes in Transfemoral and Transapical Aortic Valve Replacement. Veulemans V, Maier O, Bosbach G, Hellhammer K, Afzal S, Piayda K, Polzin A, Jung C, Westenfeld R, Mehdiani A, Lichtenberg A, Kelm M, Zeus T. *J Interv Cardiol.* 2020 Dec 18;2020:9414397. doi: 10.1155/2020/9414397. eCollection 2020. PMID: 33380924

Aortic valve calcification is subject to aortic stenosis severity and the underlying flow pattern.

Veulemans V, Piayda K, Maier O, Bosbach G, Polzin A, Hellhammer K, Afzal S, Klein K, Dannenberg L, Zako S, Jung C, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T. *Heart Vessels.* 2021 Feb;36(2):242-251. doi: 10.1007/s00380-020-01688-9. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894344

Zusammenfassung

Für Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappenstenose (AS) stellt die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) die Alternative der Wahl zum chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) dar. Trotz zahlreicher Verbesserungen dieser Methode in den letzten 15 Jahren bleibt der postinterventionelle Schlaganfall eine der schwerwiegendsten Komplikationen. Er geht mit einer erhöhten Mortalität und einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten einher. Da es bisher keine Möglichkeit gibt, das Risiko für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls vorherzusagen, bestand unser Ziel darin, aus patienten- und prozedurbezogenen Parametern ein Vorhersagemodell zu entwickeln, anhand dessen Hochrisikopatienten detektiert werden können und von zerebralen Protektionssystemen profitieren könnten. Insbesondere vor dem Hintergrund der Ausweitung der TAVI-Indikation auf immer jüngere Patienten mit einem niedrigeren OP-Risiko erachteten wir die zerebrale Protektion dieser Patientengruppe als wichtige Fragestellung. In unsere retrospektive Studie eingeschlossen wurden zunächst alle Patienten, die sich zwischen Mai 2011 und Januar 2018 einer TAVI im Universitätsklinikum Düsseldorf unterzogen (n = 1365). Die finale Patientenkohorte belief sich nach Ausschluss der Patienten mit fehlenden Datensätzen und nach 1:10 Propensity-Score Match Analyse (in Bezug auf Alter, Geschlecht, BMI und Zugangsweg) auf 577 Patienten (davon n = 56 mit Schlaganfall/TIA). Wir sammelten klinische Baseline-Parameter, werteten Echokardiographiebefunde aus und bestimmten mittels multimodaler Bildgebung (CT, Röntgen, Fluoroskopie und Sonographie) die vaskuläre Kalklast. Als Ergebnis einer univariaten und mehrerer multivariaten, binär logistischen Regressionsanalysen, durch die wir die Parameteranzahl auf ein handhabbares Maß reduzierten, blieben letztendlich elf Parameter für unseren neuen Risikoscore übrig. Darunter fielen sechs prä-, drei intra- und zwei postprozedurale Faktoren. Unser Score erzielte eine Sensitivität von 74,5% und eine Spezifität von 68,2%. Die Validierung an einer weiteren Kohorte (n = 132 Patienten, davon n = 12 mit Schlaganfall/TIA) ergab mit einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 58,3% ein schlechteres Ergebnis. In einer letzten Analyse konnte die Überlegenheit unseres Scores gegenüber etablierten Risikoscores (STS-, Euro-Score u.a.) gezeigt werden. Kommende Studien sollten sich auf die Verbesserung dieses Scores und den effektiven Einsatz zerebraler Protektionssysteme konzentrieren.

Summary

The transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the preferred alternative to surgical valve replacement for patients with symptomatic and high-grade aortic stenosis. Despite numerous improvements of this technique in the last decade, stroke after TAVI remains one of the most feared complications. Stroke leads to an increased mortality and has a negative impact on patients' daily living. Until now there is no proper tool to predict the risk of stroke after TAVI. Filling this gap of knowledge will be more and more important because TAVI will expand towards younger and lower risk patients. The aim of our study was to evaluate different patient and procedure related factors for prediction of stroke after TAVI and to categorize patients into high and low risk group, assuming the high risk group could possibly benefit from transcatheter cerebral protection devices. We therefore included all patients who received a TAVI between May 2011 and January 2018 at the University Hospital Düsseldorf (n = 1365). After dividing them into two groups (stroke/TIA vs. control), deleting all patients with incomplete datasets and performing a propensity score match analysis (for age, sex, BMI and access route), the final cohort was about 577 patients (including n = 56 with stroke/TIA). We collected clinical baseline parameters, evaluated echocardiographic reports and determined the vascular calcification based on a multimodality imaging (CT, X-ray, fluoroscopy and ultrasonography). We performed an univariate and several multivariate binary logistic regressions. Our final score includes eleven parameters namely six pre-, three intra- and two postprocedural items. We achieved a sensitivity of 74,5% and a specificity of 68,2%. In a second step, we validated our new score on a second cohort (n = 132 patients including n = 12 with stroke/TIA). The results of a sensitivity of 66,7% and a specificity of 58,3% were worse compared to the first cohort. In a last analysis, we could show the superiority of our new score compared to established risk scores (STS, Euro-Score etc.). Upcoming studies should focus on the improvement of this new risk score and on the safe and effective use of transcatheter cerebral protection devices, especially in young and low risk patients.

Abkürzungsverzeichnis

AAC	Aortic arch calcification
ACC	Arteria carotis communis
ACT	Activated clotting time
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKIN	Acute kidney injury network
AKÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AOA	Alpha-Amino Oleic Acid
ARA	Aortic Root Angulation
AS	Aortenklappenstenose
ASC	Arteria subclavia
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area Under the Curve
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BAV	Ballonvalvuloplastie
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index [kg/m^2]
CAD	Coronary artery disease
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCT	kraniales CT
CI	Cardiac index

cIMT	Karotiden Intima-Media-Dicke
CK	Creatinkinase
CKD	Chronic kidney disease
CMRT	kraniales MRT
CO	Cardiac output
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
CVD	Cerebrovascular disease
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
FDA	Food and Drug Association
fIMT	Femorale Intima-Media-Dicke
GARY	German Aortic Valve Registry
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HITS	High-intensity transient signals
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLM	Herzlungenmaschine
IMT	Intima-Media-Dicke
INR	International Normalized Ratio
ITN	Intubationsnarkose
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

KOF	Körperoberfläche
LCA	Left coronary artery
LCC	Left coronary cusp
LSA	Left subclavian artery
LVEDP	Left ventricular end diastolic pressure
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVF	Linksventrikuläre Funktion
LVOT	Left ventricular outflow tract
MI	Myokardinfarkt
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Non coronary cusp
NOAF	New onset atrial fibrillation
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
PAD	Peripheral artery disease
PAP	Pulmonary artery pressure
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure

PET	Polyethylenterephthalat
PPW	Positiver prädiktiver Wert
proBNP	Pro brain natriuretic peptide
PVR	Pulmonary vascular resistance
RCC	Right coronary cusp
ROC	Receiver operating characteristic
SAPT	Single antiplatelet therapy
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
SOV	Sinus of valsalva
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STJ	Sinotubular junction
STS	The Society of Thoracic Surgeons
SVR	Systemic vascular resistance
TAC	Thoracic aorta calcium
ta-TAVI	Transapikale TAVI
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TBC	Truncus brachiocephalicus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
tf-TAVI	Transfemorale TAVI
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TropT	Troponin T
TTE	Transthorakale Echokardiographie

UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VARC	Valve Academic Research Consortium
VIV	Valve-in-Valve
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Aortenklappenstenose	1
1.1.1 Anatomie der Aortenklappe.....	1
1.1.2 Definition und Ätiologie.....	1
1.1.3 Epidemiologie.....	2
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	2
1.1.5 Diagnostik und Schweregradeinteilung	3
1.1.6 Therapieoptionen	6
1.2 TAVI.....	8
1.2.1 Zugangswege	8
1.2.2 Prothesentypen.....	9
1.2.3 Komplikationen	12
1.2.4 Protektionssysteme	14
1.3 Aktuelle Studienlage	18
1.3.1 Schlaganfall-Prädiktoren	18
1.3.2 Etablierte Risikoscores	21
1.4 Ziele der Studie	25
1.4.1 Etablierung eines neuen Risikoscores für die Vorhersagbarkeit eines Schlaganfalls nach TAVI	25
1.4.2 Welches Patientenkollektiv könnte von Protektionssystemen profitieren? ..	26
.....	26

2	Material und Methoden	28
2.1	Studiendesign	28
2.2	Patientenkollektiv.....	29
2.3	Baseline-Parameter	30
2.4	Multimodale Bildgebung	32
2.4.1	Sonographie der Karotis- und Femoralarterien	33
2.4.2	Kardiale Computertomographie	34
2.4.3	Röntgen Thorax	38
2.4.4	Fluoroskopie	39
2.5	TAVI-Prozedur	41
2.6	Komplikationen.....	45
2.7	Studienendpunkte.....	47
2.8	Statistik.....	47
2.9	Literaturrecherche	49
3	Ergebnisse.....	50
3.1	Vergleich der Kohorten.....	50
3.1.1	Patientenbezogene Faktoren	50
3.1.2	Prozedur-und kalzifikationsbezogene Faktoren.....	52
3.2	Inzidenz der Studienendpunkte	53
3.3	Prädiktoren eines postinterventionellen Schlaganfalls.....	55
3.3.1	Univariate Analyse	55
3.3.2	Multivariate Analyse.....	57
3.4	Etablierung eines neuen Risikoscores	58
3.4.1	Präprozedurale Parameter	59
3.4.2	Intra- und postprozedurale Parameter.....	67
3.5	Validierung an weiterer Patientenkohorte.....	72
3.5.1	Präprozedurale Parameter	75

3.5.2	Intra- und postprozedurale Parameter.....	76
3.6	Vergleich des neuen Risikoscores mit etablierten Scores.....	77
4	Diskussion	80
4.1	Bewertung des Alters- und Risikoprofils.....	80
4.2	Schlaganfall-Inzidenz am Standort	80
4.3	Parameter des neuen Risikoscores	82
4.3.1	Präprozedural	82
4.3.2	Intra- und postprozedural.....	88
4.4	Validierung an weiterer Patientenkohorte.....	93
4.5	Vergleich des neuen mit etablierten Risikoscores	94
4.6	Schlussfolgerungen	95
4.7	Limitationen	98
5	Literaturverzeichnis.....	99
	Tabellenverzeichnis	114
	Abbildungsverzeichnis.....	115

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe ist das Verbindungsstück zwischen dem linken Ventrikel und der ascendierenden Aorta. Sie gehört zusammen mit der Pulmonalklappe zu den sogenannten Taschenklappen¹. Ihr Name rührt daher, dass sie aus drei halbmondförmigen Aussackungen (Taschen) besteht, den Valvulae semilunares sinistra, dextra und posterior. Diese drei Taschen sind essenziell für ihre Hauptfunktion, die Verhinderung des Rückstroms des Blutes aus der Aorta zurück in den linken Ventrikel. Der Druck des rückströmenden Blutes lässt die aortale Gefäßwand im Bereich der drei Taschen ausbeulen. Diese anatomische Struktur wird als Sinus aortae bezeichnet. Unmittelbar an den Ansatz der drei Valvulae angrenzend befinden sich die Abgänge der beiden Koronararterien². Die linke Koronararterie entspringt auf Höhe der linken Tasche, die rechte auf Höhe der rechten Tasche.

1.1.2 Definition und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) ist definiert als Verengung der Klappenöffnung (valvulär), des left ventricular outflow tract (LVOT, subvalvulär) oder der Aorta ascendens (supralvalvulär). Ursächlich sind im Wesentlichen drei Punkte auszumachen:

1. Die häufigste Form ist die der senilen kalzifizierenden AS, die vor allem bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahres auftritt. Einer aktuellen Studie von Ramos et al. zufolge betrug der Anteil dieser Ätiologie rund 93%³. Ähnlich der Atherosklerose kommt es auch hierbei zu degenerativen Veränderungen verbunden mit Entzündungsprozessen⁴. Folgen sind die Ablagerung von Kalk auf den Klappentaschen, die eingeschränkte Beweglichkeit der Klappentaschen und die damit verbundene zunehmende Einengung der Klappenöffnungsfläche.
2. Eine weitere Ursache besteht in bikuspiden Aortenklappen³. Bei dieser angeborenen Fehlbildung sind entweder nur zwei statt drei Taschen angelegt (echte Bikuspidie) oder zwei der drei Taschen sind miteinander verschmolzen (funktionelle Bikuspidie), was auch im Rahmen der unter 1. aufgeführten kalzifizierenden AS auftreten kann. Beide Formen führen zu einer erhöhten mechanischen Belastung,

welche ebenfalls eine Verkalkung zur Folge hat. Betroffene Patienten entwickeln im Schnitt 20 Jahre früher Symptome als Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe.

3. Die dritte Form der AS ist rheumatischer Natur als Folge eines rheumatischen Fiebers nach Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken (z. B. im Rahmen einer Pharyngotonsillitis). Glücklicherweise konnte diese Ursache durch die antibiotische Behandlung der Streptokokken mit Penicillin erheblich reduziert werden⁵.

Gegenstand dieser Arbeit sind die erworbenen kalzifizierenden Aortenklappenstenosen.

1.1.3 Epidemiologie

Die AS ist die häufigste Herzklappenerkrankung der westlichen Welt⁶. Ihre Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter der Patienten⁷. So liegt sie bei den 18- bis 44-Jährigen bei 0,02% und erreicht ihren Höchstwert von 2,8% in der Gruppe der über 75-Jährigen. Ein Unterschied in der Inzidenz zwischen Männern und Frauen ist dabei nicht festzustellen. Die demographische Entwicklung unserer Bevölkerung lässt darauf schließen, dass sich die Zahl der Patienten mit diesem Krankheitsbild in den kommenden Jahren weiter erhöhen wird⁸. Aktuellen Schätzungen zufolge werden im Jahr 2020 in den USA 55 Millionen Menschen leben, die älter als 65 Jahre sind. Im Jahr 2030 sogar circa 72 Millionen⁸.

1.1.4 Klinische Symptomatik

Der Beginn der Erkrankung gilt als symptomfrei bzw. -arm⁹. Das Herz kann die leichte Verengung der Aortenklappenöffnungsfläche (AKÖF) noch kompensieren. Dementsprechend liegt das 5-Jahres-Überleben in dieser Patientenkohorte bei 94%⁹. Im Verlauf der Zeit und mit zunehmender Starrheit der Klappe kommt es zur Ausbildung der drei typischen Symptome der AS: Angina pectoris, Dyspnoe und Synkope¹⁰. Diese drei Symptome stellen einen Wendepunkt bezogen auf die Prognose der Erkrankung dar. Es konnte gezeigt werden, dass ab dem Auftreten von Angina pectoris die mittlere Überlebenszeit fünf Jahre beträgt⁹. Die Prognosen sind für Synkope und Dyspnoe mit drei respektive zwei Jahren noch schlechter. Die Symptome sind Ausdruck struktureller Veränderungen des Herzmuskels aufgrund der immer kleiner werdenden AKÖF, durch die das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen wird⁴. Die kleine Öffnungsfläche hat zur Folge, dass der linke Ventrikel mehr Druck aufbauen muss, um das gleiche

Herzminutenvolumen (Blutvolumen, das vom Herzen pro Minute ausgeworfen wird [L/min]) zu generieren. Dies resultiert in einer Hypertrophie (Organvergrößerung durch Vergrößerung der Zellen) des Herzmuskels (Myokard), welche zunächst toleriert wird. Unausweichlich ist jedoch die sich einstellende diastolische Dysfunktion, d. h. die herabgesetzte Fähigkeit des Ventrikels sich zu entspannen und zu füllen, mit sich anschließender Abnahme des Schlagvolumens und damit einhergehender Minderversorgung der Koronararterien (Angina pectoris) und der hirnersorgenden Arterien (Synkope). Die Dyspnoe ist auf eine pulmonalvenöse Stauung im Sinne eines Rückwärtsversagens bei eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion zurückzuführen⁴.

1.1.5 Diagnostik und Schweregradeinteilung

Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnestisch sollten vor allem die drei Symptome Angina pectoris, Dyspnoe und Synkope erfragt werden, die hinweisend für eine höhergradige AS sein können¹¹. Darüber hinaus sollte eine allgemeine kardiologische Anamnese hinsichtlich weiterer Herzinsuffizienzzeichen, z. B. Beinödeme oder Pleuraergüsse, erfolgen. Palpatorisch ist typischerweise ein Pulsus tardus et parvus (langsam ansteigend und schwach ausgeprägt) als Folge der verlängerten Systole aufgrund der Stenose festzustellen¹¹. Charakteristisch ist zudem ein spindelförmiges, raues, in die Karotiden ausstrahlendes Systolikum mit punctum maximum im zweiten Interkostalraum rechts parasternal. Dabei weist ein frühes Systolikum auf eine eher leichtgradige und ein spätes Systolikum auf eine hochgradigere Stenose hin¹¹.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das wichtigste diagnostische Mittel. Bei Verdacht auf eine AS sollte zunächst die transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt werden. Sind die Schallbedingungen schlecht oder erhält man aus anderen Gründen keine validen Befunde, sollte sich eine transösophageale Echokardiographie (TEE) aufgrund des besseren Schallfensters anschließen. Dabei sind der mittlere und maximale Druckgradient über der Klappe sowie die Klappenöffnungsfläche für die Einteilung in die Schweregrade entscheidend¹². Die Druckgradienten werden anhand der Bernoulli-Gleichung berechnet. Vereinfacht formuliert besagt sie, dass der Druck von der Geschwindigkeit in einer umschriebenen Engstelle abhängt ($\Delta p \sim 4 * v^2$, mit Δp = Druckdifferenz und

$4 * v^2 = \text{maximale intrastenotische Geschwindigkeit}$)¹³. Die Klappenöffnungsfläche wird vorrangig durch die Kontinuitätsgleichung quantifiziert. In sie fließen neben dem Durchmesser des LVOT auch die maximalen Flussgeschwindigkeiten in Aorta und LVOT ein¹³. Ebenso kann die Öffnungsfläche per Planimetrie, d. h. Messung des Flächeninhalts, bestimmt werden. Tabelle 1 stellt die Gradeinteilung dar.

		Grad I	Grad II	Grad III
AKÖF	anatomisch	> 1,5 cm ²	1,0 – 1,5 cm ²	< 1,0 cm ²
	normalisiert auf KOF	> 1,0 cm ² /m ²	0,6 – 1,0 cm ² /m ²	< 0,6 cm ² /m ²
Druckgradient	mittlerer	< 20 mmHg	20 – 50 mmHg	> 50 mmHg
	maximaler	< 40 mmHg	40 – 80 mmHg	> 80 mmHg

Tabelle 1: Gradeinteilung der Aortenklappenstenose. AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, KOF = Körperoberfläche. Eigene Darstellung nach¹².

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie der AS aus dem Jahr 2017 unterteilt die AS etwas anders anhand der verschiedenen Fluss- und Druckverhältnisse über der Aortenklappe aufgrund unterschiedlicher Pumpfunktionen des linken Ventrikels¹⁴. Es werden die vier verschiedenen, in Tabelle 2 aufgelisteten, Typen differenziert.

Typ	Merkmale
High-gradient AS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKÖF < 1,0 cm² ▪ P_{mean} > 40 mmHg ▪ LVEF normal oder reduziert
Low-flow, low-gradient AS mit reduzierter Pumpfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKÖF < 1,0 cm² ▪ P_{mean} < 40 mmHg ▪ LVEF < 50% ▪ Schlagindex ≤ 35 mL/m²

Low-flow, low-gradient AS mit erhaltener Pumpfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKÖF < 1,0 cm² ▪ P_{mean} < 40 mmHg ▪ LVEF ≥ 50% ▪ Schlagindex ≤ 35 mL/m²
Normal-flow, low-gradient AS mit erhaltener Pumpfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKÖF < 1,0 cm² ▪ P_{mean} < 40 mmHg ▪ LVEF ≥ 50% ▪ Schlagindex > 35 mL/m²

Tabelle 2: Klassifikation der Aortenklappenstenose. AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, P_{mean} = mittlerer Druckgradient, Schlagindex = Schlagvolumen im Verhältnis zur Körperoberfläche. Eigene Darstellung nach ¹⁴.

Weitere Diagnostik

Ein Belastungstest, beispielsweise eine Stress-Echokardiographie, kann helfen, Symptome zu demaskieren, die bei ansonsten beschwerdefreien Patienten in Ruhe nicht zu Tage treten würden. Zudem können etwaige Veränderungen des mittleren Druckgradienten und der linksventrikulären Pumpfunktion unter Belastung detektiert werden ¹⁴. Eine TEE wird nicht nur bei unzureichend beurteilbarer TTE eingesetzt, sondern auch, um eventuelle Pathologien der Mitralklappe zu erkennen und diese nach erfolgter TAVI oder OP kontrollieren zu können ¹⁴. Kardiale CT- oder MRT-Aufnahmen gewähren genauere Einblicke in die dreidimensionale Geometrie der Klappenebene und angrenzenden Strukturen. Darüber hinaus sind sie für die Quantifizierung der Kalklast (CT) sowie der myokardialen Textur (MRT) bedeutsam ¹⁴. Der Stellenwert der Linksherzkatheteruntersuchung in der Diagnostik der AS hat in den vergangenen Jahren mehr und mehr abgenommen. Diese Untersuchung ist aktuell nur noch bei Patienten indiziert, bei denen die vorangegangene, nicht-invasive Diagnostik uneindeutige Befunde ergab ¹⁴. Mit dieser Untersuchung können ebenfalls die Druckgradienten, vor allem der sogenannte peak-to-peak Gradient, d. h. die Differenz von Ventrikel- und aortalem Spitzendruck, und die Klappenöffnungsfläche bestimmt werden. Letztere errechnet sich anhand der Gorlin-Formel, welche sich aus dem Blutfluss durch die Klappe in mL/s und dem mittleren Druckgradienten in mmHg zusammensetzt. Vor einem möglichen Aortenklappenersatz (AKE) ist die Herzkatheteruntersuchung (HKU) jedoch weiterhin zwingend erforderlich, um eine mögliche begleitende koronare Herzerkrankung zu diagnostizieren und ggf. eine erforderliche

Bypass-OP mit kombiniertem operativem AKE statt des kathetergesteuerten AKE in Erwägung zu ziehen.

1.1.6 Therapieoptionen

Unbehandelt hat die hochgradige symptomatische AS eine sehr schlechte Prognose. Die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt gerade einmal 33%¹⁵. Auch gibt es bisher keine medikamentöse Therapie, die die Prognose im Vergleich zum natürlichen Verlauf verbessert^{10,14}. Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz sollten bis zu ihrer endgültigen Therapie gemäß den Leitlinien zur Herzinsuffizienz therapiert werden. Wichtig ist zudem, auf eine normotensive Blutdruckeinstellung und die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus zu achten¹⁴.

Der Ersatz der Aortenklappe ist somit der einzige kurative Therapieansatz. Dazu stehen sich zwei Konzepte gegenüber. Auf der einen Seite der konventionelle chirurgische AKE, der bis vor einigen Jahren den Goldstandard darstellte. Auf der anderen Seite die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)¹⁶. Der chirurgische AKE wird in Vollnarkose und unter Zuhilfenahme der Herzlungenmaschine (HLM) durchgeführt. Nach Sternotomie und Perikarderöffnung wird die Aorta abgeklemmt, die HLM angeschlossen und die alte Aortenklappe entfernt. Die neu eingesetzte Klappe kann entweder eine biologische aus Schweine- oder Rinderperikard oder eine mechanische Aortenklappe aus Metall sein. Der Vorteil der biologischen Klappe besteht darin, dass die Patienten keine lebenslange Antikoagulation einnehmen müssen. Zudem kann in sie im weiteren Verlauf eine TAVI eingesetzt werden (Valve-in-Valve-Prozedur (VIV)), sollte es zu einem progredienten Funktionsverlust kommen. Dies kann bei der mechanischen Klappe nicht erfolgen. Ihr Vorteil liegt jedoch in der längeren Haltbarkeit. Deswegen werden mechanische Klappen bei jungen Patienten bevorzugt eingesetzt¹⁴. Die TAVI-Prozedur wird im folgenden Kapitel ausführlich beschrieben. Aus diesem Grund wird auf sie hier nicht näher eingegangen.

Tabelle 3 listet die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie auf¹⁴. Die Empfehlungen leiten sich ab aus vier Empfehlungsgraden (I: wird empfohlen, IIa: sollte erwogen werden, IIb: kann erwogen werden, III: wird nicht empfohlen), und drei Evidenzgraden (A: Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen, B: Daten einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien, C: Expertenmeinung, kleine Studien, retrospektive Studien, Register).

Empfehlung	Klasse	Level
Die Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer high-gradient AS.	I	B
Interventionen sollten nur in Zentren mit sowohl kardiologischer als auch kardiochirurgischer Abteilung und mit einer strukturierten Zusammenarbeit zwischen beiden, einschließlich eines Herzteams, durchgeführt werden.	I	C
Die Wahl der Intervention muss anhand einer sorgfältigen Evaluation der technischen Eignung sowie der Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Zudem müssen die lokale Expertise und Ergebnisse berücksichtigt werden.	I	C
SAVR wird empfohlen bei Patienten mit niedrigem OP-Risiko (STS oder EuroSCORE < 4%, log. ES I < 10%, keine anderen Risikofaktoren).	I	B
Eine TAVI wird empfohlen bei Patienten, die nach Einschätzung des Herzteams nicht für ein SAVR in Frage kommen.	I	B
Bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko (STS oder EuroSCORE > 4%, log. ES I > 10%, weitere Risikofaktoren) sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI vom Herzteam getroffen werden, wobei TAVI bei älteren Patienten, die für einen transfemorale Zugang geeignet sind, zu bevorzugen ist.	I	B

Tabelle 3: Leitlinie zum interventionellen oder chirurgischen Aortenklappenersatz. AS = Aortenklappenstenose, SAVR = surgical aortic valve replacement, TAVI = transcatheter aortic valve implantation. Eigene Darstellung nach ¹⁴.

Der Vollständigkeit halber sei noch das Verfahren der Ballonvalvuloplastie (BAV) erwähnt. Dabei wird die stenosierte Aortenklappe mit einem kathetergesteuerten Ballon gedehnt und dadurch der Durchfluss verbessert. Es handelt sich hierbei im Gegensatz zum chirurgischen AKE oder der TAVI nicht um einen kurativen Ansatz. Vielmehr wird die BAV bei Patienten mit infauster Prognose (Lebenserwartung < 1 Jahr) oder als Bridging-Methode bei hämodynamisch instabilen Patienten bis zum definitiven Klappenersatz angewendet ^{14,16}.

1.2 TAVI

Wie oben beschrieben, ist der kathetergestützte AKE seit einigen Jahren die Therapie der Wahl für Patienten mit einem hohen und mittlerweile auch intermediärem Operationsrisiko. Die Einstufung in die jeweiligen Risikoklassen erfolgt anhand der in Kapitel 1.3.2 erläuterten Risikoscores EuroSCORE und STS Score. Sein Einsatz wird sich in den kommenden Jahren auf jüngere und mit einem geringen Risiko behaftete Patienten ausweiten. Von der ersten jemals in einem Menschen durchgeführten TAVI wurde im Jahr 2002 berichtet ¹⁷. Damals wurde die Klappenprothese noch über die Femoralvene eingeführt und gelangte nach Vorschub zum Herzen über das Vorhofseptum zur alten verkalkten Aortenklappe. Dies war der Auftakt für zahlreiche Entwicklungen rund um die Art des Zugangswegs, die Prothese und die Sicherheit der Prozedur. Rund 340.000 TAVIs wurden in den ersten fünf Jahren nach ihrer Zulassung in Europa im Jahr 2007 durchgeführt ¹⁸. Aktuell beläuft sich die Zahl der jährlich durchgeführten TAVI-Prozeduren auf circa 300.000.

1.2.1 Zugangswege

Transfemoral

Der Zugang über die Femoralarterie ist der mit Abstand am häufigsten eingesetzte Zugangsweg für das Einbringen der TAVI-Prothese. In rund 80 - 85% der Fälle wird er verwendet ¹⁹. Da der venöse Zugang, der bei der ersten TAVI gewählt wurde, mit zu vielen Risiken im Rahmen der Punktion des Vorhofseptums einherging, wurde diese arterielle Methode entwickelt. Nach Punktion der Femoralarterie wird die neue Aortenklappe in gefalteter Form retrograd vorgeschoben und in der alten Klappe aufgespannt ²⁰. Da dieser Zugangsweg auch in unserer Studie Anwendung findet, sei für Details auf Kapitel 2.5 verwiesen.

Transapikal

Auch der Weg über die Herzspitze, der als historische Alternative des transfemorale Zugangs angesehen werden kann, sei hier nur grob beschrieben ¹⁹. Auf die Thorakotomie folgt die Eröffnung des linken Ventrikels. Die neue Aortenklappe wird anschließend mittels eines Katheters platziert und entfaltet ²¹. Es folgt der Verschluss des linken Ventrikels sowie der Thorakotomie. Detailliertere Informationen finden sich ebenfalls in Kapitel 2.5.

Transaortal

Dieser Zugangsweg ist ebenfalls ein chirurgischer. Zunächst wird eine partielle Sternotomie durchgeführt und das Perikard eröffnet. Die Aorta ascendens wird in einigem Abstand zur Aortenklappe nach einer kalkfreien Stelle abgesucht und dort punktiert²². Über diese Punktionsstelle wird die Klappenprothese dann eingeführt und ebenfalls in die alte Klappe hinein implantiert. Erfolgreich angewendet wurde dieser Zugangsweg zum ersten Mal im Jahr 2010²².

Transaxillär

Die Implantation der Aortenklappe basierend auf der Punktion der Arteria axillaris oder subclavia gehört ebenso wie der transfemorale Zugang zu der großen Gruppe der Interventionen, bei denen die Prothese retrograd vorgeschoben wird. Genutzt wird diese Methode, wenn eine zu starke Verkalkung der Becken- bzw. Leistenarterien vorliegt¹⁹. Nach erfolgreicher Punktion gelangt die Prothese über die Arteria subclavia (ASC) in den Aortenbogen und weiter bis zur Aortenklappenebene. Die Sicherheit dieser Methode konnte 2012 in einer Studie von Schäfer et al. gezeigt werden²³.

Transcaval

Dieser Zugangsweg wurde 2014 von Greenbaum et al. das erste Mal beschrieben²⁴. Er ist für Patienten gedacht, bei denen die anderen Zugangswege aufgrund zu starker Gefäßverkalkung oder anderer Risikofaktoren nicht in Frage kommen. Hierbei wird zunächst eine Verbindung zwischen Vena cava inferior und Aorta abdominalis geschaffen. Über diese Verbindung wird die, zunächst über die Femoralvene eingeführte Klappenprothese dann in das arterielle System gebracht und retrograd bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Nach erfolgreicher Implantation wird die Verbindung von Vena cava inferior und Aorta abdominalis wieder verschlossen.

1.2.2 Prothesentypen

Es lassen sich grundlegend zwei Arten der implantierten Klappenprothesen unterscheiden. Zum einen gibt es selbstexpandierende Prothesen, die sich ohne weitere Hilfsmittel selbstständig an der gewünschten Stelle entfalten. Zum anderen gibt es die ballonexpandierenden Klappen, die einen Ballon benötigen, der sie an der gewünschten Position in

die entfaltete Form bringt. Im Folgenden werden die gängigsten Vertreter beider Klassen vorgestellt.

Selbstexpandierende Aortenklappenprothesen

Als erstes ist hier das CoreValve™ System der Firma Medtronic (Minneapolis, USA) zu nennen. Diese Prothese besteht aus drei Segeln aus Schweineperikard und einem röntgendichten Gerüst aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung²⁵. Sie ist mit AOA (Alpha-Amino-Olein-Säure), einer langkettigen Fettsäure beschichtet, welche die Kalkablagerungen auf der Klappe reduzieren soll. Die CoreValve™ Klappe ist in vier verschiedenen Größen (23 mm, 26 mm, 29 mm sowie 31 mm) erhältlich. Zwei große Studien belegen die Sicherheit der Klappe sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit intermediärem Operationsrisiko^{26,27}.

Eine Weiterentwicklung dieser Prothese ist die CoreValve™ Evolut™ R. Ihr Aufbau gleicht dem der CoreValve™²⁵. Auch sie ist in vier Größen verfügbar (23 mm, 26 mm, 29 mm sowie 34 mm), je nach individueller Anatomie des Patienten, die zuvor in der Planungs-CT ausgemessen wird. Ein Vorteil ist jedoch, dass sie um bis zu 80% zusammengefaltet und wieder entfaltet werden kann, sollte sie während der TAVI-Prozedur verrutschen oder falsch positioniert worden sein²⁸. Darüber hinaus ist das ganze System kleiner, sodass lediglich ein minimaler Gefäßdurchmesser von fünf statt zuvor sechs Millimetern erforderlich ist. Zudem weist die Evolut™ R eine verbesserte Radialkraftwirkung auf, welche zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen beiträgt. Sicherheit und Effektivität dieses Systems wurden in einer Studie von Manoharan et al. (2015) belegt²⁹.

Eine weitere Klappe dieser Reihe ist die CoreValve™ Evolut™ Pro. Additiv zum Aufbau ihrer beiden Vorgänger hat sie eine zusätzliche Ummantelung aus Schweineperikard²⁵. Diese soll die Inzidenz paravalvulärer Leckagen reduzieren³⁰. Ein weiterer Vorteil ist die geringere Länge des Systems, welche eine bessere Kontrolle bei ausladenden Anatomien mit sich bringt. Nachteilig sind die fehlende Verfügbarkeit der großen Prothese (34 mm) einerseits und der benötigte Gefäßdurchmesser von mindestens 5,5 mm andererseits³⁰. Aus einer 2018 veröffentlichten Studie von Forrest et al. geht die Sicherheit der CoreValve™ Evolut™ Pro hervor³¹. Zudem konnte der erwünschte Effekt des zusätzlichen Mantels aus Schweineperikard bestätigt werden. Keiner der 60 eingeschlossenen Patienten entwickelte ein schweres paravalvuläres Leck. Rund Dreiviertel der Probanden hatten kein oder lediglich ein mildes Leck³¹.

Als letzte der selbstexpandierenden Klappenprothesen soll die Engager beschrieben werden. Diese, ebenfalls von der Firma Medtronic entwickelte, Klappe besteht aus drei Segeln aus Rinderperikard, einem Nitinol-Grundgerüst, einer Polyester-Ummantelung und drei kleinen Ärmchen zur Stabilisation³². Erhältlich ist sie momentan in nur einer Größe (26 mm). Die kleinere Stufe (23 mm) wurde aufgrund zu hoher postinterventioneller Druckgradienten (s. Kapitel 1.1.5) vom Markt genommen. Eine 2019 publizierte Studie bestätigt die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Engager³³.

Abb. 1 stellt die Entwicklung der CoreValve™-Reihe dar.

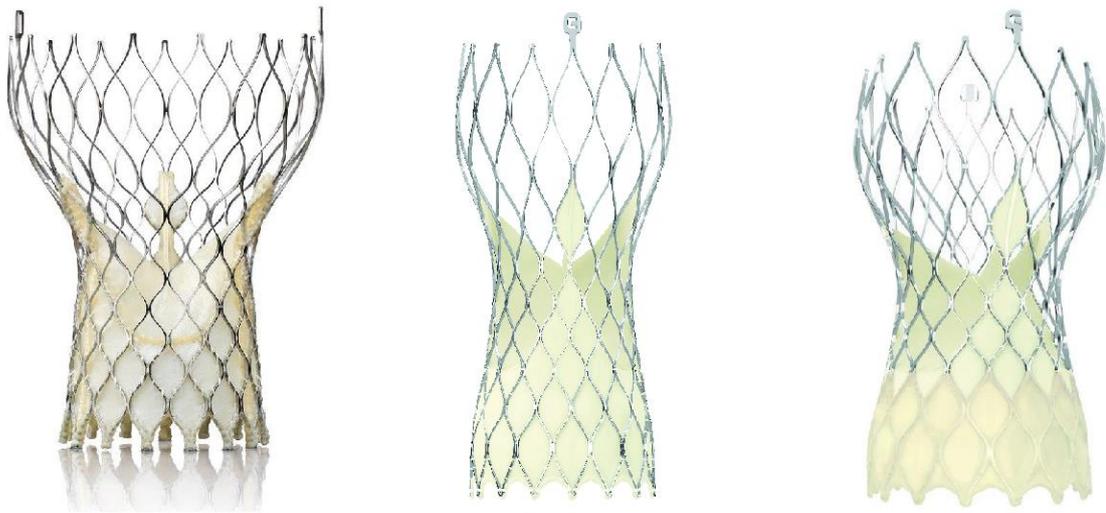


Abb. 1: Selbstexpandierende Aortenklappenprothesen. Links: CoreValve™ 26mm, Mitte: CoreValve™ Evolut™ R 29mm, Rechts: CoreValve™ Evolut™ Pro 29mm. Abbildungen zur Verfügung gestellt von der Medtronic GmbH.

Ballonexpandierende Aortenklappenprothesen

Die SAPIEN Prothese ist die erste der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, USA) und setzt sich aus drei Segeln aus Rinderperikard, einem röntgendichten Cobalt-Chrom-Gerüst und einer inneren Ummantelung aus PET (Polyethylenterephthalat) zusammen³⁴. Sie ist in den Größen 23 mm und 26 mm verfügbar. 2011 erhielt sie die Genehmigung der Food and Drug Administration (FDA), der amerikanischen Arzneimittelbehörde.

Analog zur CoreValve™ wurde auch sie weiterentwickelt und so erhielt 2016 die SAPIEN XT die Genehmigung der FDA³⁵. Leichte Veränderungen der Geometrie und Befestigung der drei Segel sollen für eine verlängerte Haltbarkeit der Klappen sorgen³⁶. Im Gegensatz zur SAPIEN Prothese ist sie zusätzlich in 29 mm erhältlich. Sowohl die SAPIEN als auch die SAPIEN XT waren in die groß angelegten PARTNER Studien

involviert. Es konnte die Überlegenheit der TAVI im Vergleich zur konservativen Therapie (PARTNER B) und die Gleichwertigkeit der TAVI verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz (PARTNER A) gezeigt werden^{37,38}.

Die nächste Weiterentwicklung ist die SAPIEN 3 Klappe. Sie ist in vier Größen (20 mm, 23 mm, 26 mm und 29 mm) verfügbar. Welche Größe implantiert wird, richtet sich nach der im CT gemessenen Annulusgröße³⁹. Sie ist höher als die SAPIEN XT und hat neben dem inneren zusätzlich einen äußeren Abdichtungsring, welcher paravalvuläre Leckagen vermeiden soll⁴⁰. Eine Studie von Webb et al. belegt die Sicherheit und Erfolgsrate der SAPIEN 3 bezüglich der Vermeidung paravalvulärer Leckagen⁴¹.

1.2.3 Komplikationen

Trotz der wachsenden Bedeutung und des breiter werdenden Anwendungsgebiets der TAVI bleibt diese – wie jede andere Intervention oder Operation auch – nicht ohne Risiken. Zu nennen sind hierbei in erster Linie paravalvuläre Insuffizienzen und höhergradige AV-Blockierungen, welche die Implantation eines permanenten Schrittmachers zur Folge haben⁴². Laut dem deutschen Aortenklappenregister GARY (German Aortic Valve Registry) liegt die Rate moderater und schwerer postinterventioneller Insuffizienzen bei 7,0% bzw. 0,3%⁴³, die Rate neu implantierter Schrittmacher sogar bei 23,7%. Darüber hinaus liegt die Zahl von Gefäßkomplikationen, zu denen unter anderem Perforationen, Dissektionen und Verschlüsse der Leisten- und/oder Beckenarterien zählen, laut GARY bei 15,9%⁴³. Diese Zahl aus dem Jahr 2014 konnte durch technische Weiterentwicklung glücklicherweise erheblich reduziert werden. Neueren Zahlen des GARY von 2018 zufolge kommt es in 4,3% der Fälle zu einer moderaten oder schweren Aortenklappeninsuffizienz (AI), in 18,1% zu neu implantierten Schrittmachern und in 7,8% zu vaskulären Komplikationen⁴⁴. Alle Werte beziehen sich auf Komplikationen ein Jahr nach TAVI bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko (STS Score 4% - 8%). Eine 2019 publizierte Studie von Popma et al. beziffert die Rate schwerer vaskulärer Komplikationen auf 3,8%⁴⁵. Ein Hauptgrund dafür sind immer kleiner werdende Katheter und daraus resultierend eine immer geringer werdende Manipulation der Gefäßwände. Auch die Mortalität konnte im Verlauf der letzten Jahre erfreulicherweise reduziert werden. Lag sie 2014 noch bei 5,1% 30 Tage nach TAVI, beziffert die aktuelle Evolut-Low Studie von 2019 sie auf 0,8% für 30 Tage bzw. 2,4% für ein Jahr nach TAVI⁴⁵. Unterstreichen lässt sich dieser positive Trend hinsichtlich der schwerwiegendsten Komplikationen durch eine im

November 2020 veröffentlichte Registerstudie, die alle im Jahr 2019 durchgeführten Aortenklappeninterventionen in Deutschland beleuchtete. Demnach sanken die Raten für Tod und vaskuläre Komplikationen im Vergleich zum Vorjahr bei gleichzeitig steigender Zahl der durchgeführten Interventionen ⁴⁶. Für die weiteren potenziellen Komplikationen der TAVI sei an dieser Stelle auf Kapitel 2.6 verwiesen. Dort werden die einzelnen Risiken anhand der VARC 2 Definition (Valve Academic Research Consortium) aufgeführt.

Ein tieferer Einblick soll nun in das Hauptthema dieser Arbeit, den Schlaganfall und die TIA (transitorische ischämische Attacke), gewährt werden. Die erste große Studie (Partner A, 2011), die die Gleichwertigkeit der TAVI verglichen mit dem chirurgischen Klappenersatz hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens zeigte, ergab eine Rate an Schlaganfällen oder TIAs von 5,5% für 30 Tage und von 8,3% für ein Jahr nach der TAVI-Prozedur ³⁸. Rund um diese Werte bewegen sich mehrere weitere Studien, zusammengefasst im Review von Armijo et al. ⁴⁷. Demnach schwankt die Schlaganfallinzidenz je nach Studiendesign, Kohortengröße und Komorbiditäten der eingeschlossenen Patienten sowie verwendeter Schlaganfalldefinitionen zwischen einem und elf Prozent. Erwähnenswert dabei ist, dass in der Mehrzahl der Studien eine Unterteilung in den Schweregrad des Schlaganfalls, zum Beispiel mittels des modified Rankin Scales (mRS), getroffen wird, die TIA jedoch oftmals keine Erwähnung findet. Neuere Studien wie die Evolut-Low- oder die Partner-3-Studie (beide aus dem Jahr 2019) siedeln die Schlaganfallinzidenz im unteren Bereich dieser Spanne an. In der Evolut-Low-Studie wird eine Gesamtrate an Schlaganfällen mit 3,4% (30 Tage post-TAVI) bzw. 4,1% (ein Jahr post-TAVI) angegeben. Auffällig hierbei ist der Unterschied zwischen einem schweren und einem leichten Schlaganfall (0,5% vs. 3,0% bzw. 0,8% vs. 3,4%). TIAs wurden zu 0,6% bzw. 1,7% beobachtet ⁴⁵. Die Zahlen in der Partner-3-Studie, welche die TAVI mit dem operativen AKE im Niedrig-Risiko-Kollektiv vergleicht, liegen mit 0,6% (30 Tage post-TAVI) und 1,2% (ein Jahr post-TAVI) nochmals deutlich darunter ⁴⁸. Ohne sich auf einen genauen Wert festlegen zu müssen, ist dennoch ein Trend hinsichtlich einer Reduktion der Schlaganfälle als Komplikation der TAVI-Prozedur zu erkennen. Untermuert wird dieser Trend durch eine Publikation von Huded et al., die von einer stabilen 30-Tage-Schlaganfall-Rate von 2,3% und einer 30-Tage-TIA-Rate von 0,4% in den Jahren 2011 bis 2017 berichtet ⁴⁹ sowie durch eine neuere Publikation des GARY, die einen Wert von 1,4% ausweist ⁵⁰.

1.2.4 Protektionssysteme

Einen Ansatz zur Vermeidung der gerade beschriebenen Schlaganfälle bilden kathetergestützte zerebrale Protektionssysteme. Diese werden in diesem Kapitel hinsichtlich ihres Aufbaus, ihrer Funktionsweise sowie der aktuellen Studienlage vorgestellt. Gemein ist ihnen das Ziel, die hirnversorgenden Gefäße so abzuschirmen, dass keine oder nur sehr wenige und kleine Partikel ins Gehirn gelangen und möglicherweise einen thromboembolischen Infarkt auslösen. Während die Inzidenz klinisch relevanter Schlaganfälle glücklicherweise gering ist, wurden in Studien, in denen Patienten postprozedural ein kraniales MRT (CMRT) erhielten, in bis zu 90% der Fälle neue Läsionen gefunden⁵¹. Im Vergleich hierzu konnten bei Interventionen wie Koronarintervention oder operativem AKE CMRT-Läsionen in nur 40% der Fälle nachgewiesen werden. Diese subklinischen Schlaganfälle stehen im Verdacht, mit einer schlechteren neurologischen Prognose und der Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen, z. B. Alzheimer-Demenz, einherzugehen⁵². Mit diesen Befunden der CMRT in Einklang zu bringen sind Analysen der im Verlauf vorgestellten Protektionssysteme. Aus ihnen geht hervor, dass bei nahezu jedem Patienten (99%), bei dem ein Protektionssystem verwendet wurde, Partikel abgefangen wurden^{53,54}. In einer genaueren histologischen Betrachtung der Partikel konnte beobachtet werden, dass es sich bei ihnen vor allem um akute Thromben (in 99% aller Fälle) und Bestandteile der Aortenwand (in 94% aller Fälle) handelt^{53,54}. Es folgen Kalk und Gewebe der Aortenklappe auf den Plätzen drei und vier (beides in 50% aller Fälle).

Sentinel Cerebral Protection System

Das Sentinel System der Firma Claret Medical (Santa Rosa, USA) wird entweder über die Arteria radialis oder brachialis eingeführt. Von dort aus gelangt es über die Arteria subclavia und axillaris in den Truncus brachiocephalicus und weiter in den Aortenbogen. Hier werden die beiden Filter des Systems entfaltet. Der eine liegt am Abgang des Truncus brachiocephalicus, der zweite am Abgang der linken Arteria carotis communis (ACC). Deutlich wird hier der erste Nachteil des Systems. Offen für etwaige Partikel bleibt nämlich die linke Arteria subclavia (LSA) und damit die linke Arteria vertebralis. Das Sentinel System gehört zur großen Gruppe der Protektionssysteme, die die Partikel fangen („to capture“)⁵². Seine Filter haben eine Porengröße von 140 µm und es kann in Gefäße mit einem Durchmesser von 9 - 15 mm eingebaut werden. Nachdem die erste Generation dieses Systems in nur 60% der Patienten erfolgreich eingebaut werden konnte,

wurde in der zweiten Generation ein zusätzlicher Führungskatheter eingebaut. Die Erfolgsrate lag hier anschließend bei 87%. Auch das Einbringen des Systems gelingt in der zweiten Generation fast dreimal so schnell (4,4 min. vs. 12,4 min.)⁵². Es gibt drei große Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Sentinels untersucht haben. Die erste war die MISTRAL-C Studie (2016), in der 65 Patienten in zwei Gruppen (mit vs. ohne Sentinel) eingeteilt wurden. Anschließend wurden ein CMRT und neurologische Tests durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass in allen Systemen Partikel gefunden wurden, die im CMRT gefundenen Läsionen in der Gruppe mit Sentinel kleiner und die neurologischen Defizite in dieser Gruppe geringer waren⁵⁵. Die zweite große Studie (CLEAN-TAVI, 2016) umfasste 100 Patienten, die ebenfalls im Verhältnis 1:1 auf die beiden Gruppen mit und ohne Protektionssystem verteilt wurden. Es wurde gezeigt, dass 98% aller Patienten in beiden Gruppen neue Läsionen im MRT hatten, diese in der Gruppe mit Sentinel jedoch kleiner und von geringerer Anzahl waren. Diese Unterschiede führten jedoch nicht zu einer signifikanten Reduktion von klinisch relevanten Schlaganfällen (10% in der Sentinel-Gruppe vs. 11% in der Kontroll-Gruppe)⁵⁶. Die dritte und neueste große Studie gilt aufgrund ihrer Patientenzahl (n = 363) als Meilenstein bezüglich des Sentinel Protektionssystems. Die Patienten wurden hier im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen eingeteilt (Sentinel ohne MRT vs. Sentinel mit MRT vs. kein Sentinel mit MRT). Als Ergebnis zeigten sich eine sichere Verwendung des Sentinel, gefangene Partikel in 99% der Systeme sowie nicht signifikante Unterschiede der Gruppen bezüglich neurokognitiver Funktion und Läsionsvolumen⁵⁴.

Das Sentinel Cerebral Protection System ist in Europa seit 2014 und in den USA seit 2018 für den klinischen Gebrauch zugelassen.

TriGuard Cerebral Protection Device

Das TriGuard System (Keystone Heart, Tampa, USA) unterscheidet sich vom Sentinel in mehreren Punkten. Zum einen wird es über die Femoralarterie eingebracht und retrograd bis zum Aortenbogen vorgeschoben. Dort breitet sich sein Schirm aus, der alle drei großen Abgänge des Aortenbogens (Truncus brachiocephalicus, linke ACC, LSA) abschirmt. Ein weiterer Unterschied besteht in der Funktionsweise. Das TriGuard System gehört zu der Gruppe, die ankommende Partikel nicht fängt, sondern ablenkt und in Richtung Aorta descendens weiterleitet („to deflect“)⁵². Sein Schirm besteht aus einer semi-permeablen Membran, die alle Partikel, die größer als 140 µm sind, abhält. Das System

wird durch zwei Stabilisatoren in Position gehalten. Erstmals eingesetzt wurde es 2012 bei 15 Patienten⁵². Die aktuellste veröffentlichte Studie (DEFLECT III) zu diesem System stammt aus dem Jahr 2015. Dabei wurden 85 Patienten in 13 Kliniken Europas auf zwei Gruppen (mit vs. ohne TriGuard) aufgeteilt. Die Erfolgsrate der TriGuard-Implantation lag bei 89%. Patienten in der TriGuard-Gruppe hatten weniger Hirnläsionen im MRT, weniger neurologische Defizite und eine in einigen Tests verbesserte neurokognitive Funktion⁵⁷.

Auf Basis der Ergebnisse einer Vorgängerstudie (DEFLECT I, 2015) erhielt das TriGuard Protektionssystem die CE-Kennzeichnung der Europäischen Union als Ausdruck dafür, dass das Produkt den Anforderungen entspricht und im Rahmen seiner medizinischen Indikation zum Gebrauch geeignet ist.

Embrella Embolic Deflection Device

Das Embrella System der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, USA), welches im Jahr 2010 noch vor den beiden zuvor beschriebenen Protektionssystemen entwickelt wurde, gehört ebenso wie TriGuard in die Gruppe der Systeme, die die Partikel ablenken („to deflect“). Es wird in Analogie zum Sentinel radial oder brachial eingeführt und bis zum Aortenbogen vorgeschoben. Dort spannt sich sein Schirm, der eine Porengröße von 100 µm aufweist, über den Truncus brachiocephalicus und die linke ACC. Die LSA bleibt oft ungeschützt, da der Schirm 25 x 58 mm misst und die LSA nur in rund 50% der Patienten mit bedeckt⁵². Die bedeutendste Studie bezüglich dieses Systems (PROTAVI-C) stammt aus dem Jahr 2014. Von den 52 eingeschlossenen Patienten erhielten 41 das Embrella System während der TAVI, elf unterzogen sich dieser Prozedur ungeschützt. Das System wurde in allen Patienten erfolgreich eingesetzt. Allerdings verursachte auch das Einsetzen sogenannte high-intensity transient signals (HITS). Dies sind in der transkraniellen Dopplersonographie beider Arteriae cerebri mediae abgeleitete Signale, die als Surrogatmarker für kleinste Emboli dienen⁵⁸. Die Anzahl an HITS war in der Embrella-Gruppe höher als in der Kontroll-Gruppe. Bezüglich der Anzahl neuer im MRT detektierten Hirnläsionen bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Jedoch war das Volumen der Läsionen in der Embrella-Gruppe geringer als in der Kontroll-Gruppe⁵⁹.

2010 erhielt das Embrella System die CE-Kennzeichnung der EU. Aufgrund der Erfolge von Sentinel und TriGuard wurden jedoch keine neuen Studien mehr initiiert. Aktuell ist Embrella nicht auf dem Markt erhältlich.

EMBOL-X Protection Device

Das vierte und letzte hier vorgestellte Protektionssystem ist das EMBOL-X ebenfalls von der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, USA). Ursprünglich wurde es für offene herzchirurgische Operationen entwickelt ⁵². Sein Filter, der alle Partikel größer als 120 µm fängt („to capture“), wird direkt in die Aorta ascendens eingesetzt und setzt somit an einer Stelle an, die herznäher gelegen ist als bei den bisher vorgestellten Systemen. Um auf die individuelle Patienten-anatomie eingehen zu können, gibt es das System in fünf verschiedenen Größen für einen aortalen Durchmesser von 22 – 40 mm ⁶⁰. Die TAO-EMBOL-X Studie (2015), die sich mit diesem System beschäftigt, umfasste 30 Patienten. EMBOL-X erhielten 14 von ihnen, 16 blieben ungeschützt. Neue Läsionen im CMRT traten in der EMBOL-X-Gruppe häufiger auf, waren aber kleiner als in der Kontroll-Gruppe ⁶⁰. Die Studie sollte eigentlich 50 Patienten umfassen. Da die Firma das Produkt jedoch zurückrief, um sich der Entwicklung neuer TAVI-spezifischer Protektionssysteme zu widmen, wurde sie vorzeitig abgebrochen.

Ausblick

Neben den beschriebenen Unterschieden der vier Protektionssysteme (vgl. Tabelle 4) lassen sich auch einige Gemeinsamkeiten feststellen. Als erstes zu nennen ist hier die fehlende Evidenz bezüglich ihres Nutzens. In einer großen Metaanalyse wurden sechzehn Studien mit insgesamt 1370 Patienten verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen (mit vs. ohne Protektionssystem) hinsichtlich der Läsionsanzahl, der Schlaganfall-Inzidenz 30 Tage nach TAVI, der Mortalität sowie der kognitiven Funktion gezeigt werden ⁶¹. Darüber hinaus gibt es noch nicht das perfekte, universell einsetzbare System. Gegen den Einsatz der Systeme, die die Partikel fangen („to capture“), spricht die komplizierte Entfernung des Systems aus dem Patienten, ohne dabei die Partikel freizugeben und so unkontrolliert im Körper des Patienten zu verteilen. Bei der anderen Systemklasse („to deflect“) besteht die große Gefahr periphere arterielle Embolien auszulösen. Bei Sentinel und Embrella bleibt der fehlende Schutz der LSA ein Defizit ⁵². Diese Faktoren verhindern momentan (noch) den weit verbreiteten Einsatz der zerebralen Protektionssysteme. Neue Systeme sind Gegenstand aktueller Forschung und müssen sich an den hohen Anforderungen, die sich aus den Limitationen ergeben, messen lassen ^{52,62}.

Kenngroße	Sentinel	TriGuard	Embrella	EMBOL-X
Klasse	to capture	to deflect	to deflect	to capture
Zugangsweg	radial, brachial	femoral	radial, brachial	aortal
Geschützte Gefäße	TBC, linke ACC	TBC, linke ACC, linke ASC	TBC, linke ACC, ± linke ASC	TBC, linke ACC, linke ASC
Porengröße	140 µm	140 µm	100 µm	120 µm
Firma	Claret Medical (Santa Rosa, USA)	Keystone He- art (Tampa, USA)	Edwards Lifesciences (Irvine, USA)	Edwards Lifesciences (Irvine, USA)

Tabelle 4: Kathetergestützte zerebrale Protektionssysteme. ACC = Arteria carotis communis, ASC = Arteria subclavia. Eigene Darstellung nach ⁵²

1.3 Aktuelle Studienlage

1.3.1 Schlaganfall-Prädiktoren

Seit der Einführung der TAVI als Therapieoption bei symptomatischer hochgradiger AS und den damit verbundenen periinterventionell auftretenden Schlaganfällen ist die Suche nach Prädiktoren, die mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen, ein elementarer Bestandteil aktueller Forschung. Dabei gibt es mehrere Unterteilungsmöglichkeiten hinsichtlich des zeitlichen Auftretens eines Schlaganfalls nach TAVI, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Als erstes ist hier die Unterteilung in die verschiedenen Zeitintervalle, in denen der Schlaganfall auftreten kann, zu nennen. Die aktuelle Literatur gibt dabei einerseits ein dreigeteiltes und andererseits ein zweiteiliges (s. nächster Absatz) System vor. Auf die Akutphase, welche den Zeitraum bis 24 Stunden nach der Prozedur umfasst, folgen die subakute – zwei bis 30 Tage post-TAVI – sowie die Spätphase. Letztere ist definiert als der Zeitraum zwischen einem Monat und einem Jahr nach Prozedur ^{18,63,64,65}. Die Inzidenz des Schlaganfalls ist dabei in der Frühphase am höchsten, nimmt in der Subakutphase nahezu linear ab und erreicht in der Spätphase ihr Plateau ⁶³. Zu den Prädiktoren der Akutphase zählen neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, z. B.

Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen etc., auch eine verlängerte Prozedurdauer und eine hohe mechanische Manipulation der verkalkten Gefäßwände bzw. der Aortenklappe. Zusammen stehen diese Faktoren im Verdacht, zu einem thrombembolischen Verschluss der hirnersorgenden Gefäße durch abgelöste Bestandteile der Gefäßwände und/oder der Aortenklappe und damit zu einer Ischämie der betroffenen Hirnareale zu führen. Subakute Schlaganfälle korrelieren mit dem Vorhandensein eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns (NOAF = new onset atrial fibrillation). Ein NOAF entsteht höchstwahrscheinlich durch die Manipulation des Vorhofgewebes durch den Katheter. Der Pathomechanismus dahinter ist bislang nicht ganz verstanden. Es wird jedoch auch hier davon ausgegangen, dass das NOAF zu thrombembolischen Ereignissen führt ⁶⁴. Darüber hinaus sollte jegliche intraprozedurale Minderperfusion des Gehirns vermieden werden. Einen negativen Einfluss auf diesen Faktor haben laut einer Studie von Ghanem et al. (2016) eine arterielle Hypotonie, das rapid pacing im Rahmen der Klappenintervention, eine Vollnarkose sowie eine postinterventionelle paravalvuläre Leckage ⁶³. Als prädiktive Faktoren, die in die Spätphase mit einfließen, werden vorbestehende Gefäßerkrankungen, beispielsweise periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder zerebrale AVK (cAVK), und ein chronisches Vorhofflimmern genannt.

Andere Studien unterteilen den Zeitraum des Auftretens eines Schlaganfalls nicht in drei, sondern in zwei Phasen. Sie sprechen von einer Früh- und einer Spätphase. Dabei werden die Grenzen unterschiedlich gesetzt. Während Mastoris et al. den Zeitraum von der Intervention bis 30 Tage danach als Frühphase definieren, umfasst dieser bei Davlouros et al. nur die ersten zehn Tage post interventionem ^{66,67}. Gemeinsam ist ihnen jedoch die Zuordnung der einzelnen Faktoren in die beiden Gruppen, wobei Davlouros et al. mehr Prädiktoren identifiziert. Zur Frühphase werden gezählt: weibliches Geschlecht, chronische Niereninsuffizienz, pAVK, NOAF, kleine AKÖF, Prozedurdauer, rapid pacing und jegliche Art der erhöhten intravaskulären Manipulation. Zur letzteren zählen eine ballongestützte Klappensprengung vor Implantation der neuen Klappe, ein mehrmaliges Reposicionieren der Prothese vor ihrer endgültigen Implantation oder eine Nachdilatation aufgrund eines zu großen paravalvulären Lecks (zu diesen Begriffen s. Kapitel 2.5). In die Spätphase werden folgende Parameter eingeordnet: kleine Körperoberfläche (KOF), vorherige Synkopen, Grad der Aortenklappenkalzifikation, vorheriger Schlaganfall, pAVK und chronisches Vorhofflimmern ⁶⁷.

Aus den bisherigen Ausführungen lässt sich eine weitere Möglichkeit der Unterteilung der prädiktiven Faktoren für einen Schlaganfall nach TAVI ableiten. Und zwar in patienten- und prozedurbezogene Faktoren. Eine Studie aus dem Jahr 2016 von Auffret et al. fasst dies gut zusammen ⁶⁸. Demnach sind das weibliche Geschlecht, Diabetes mellitus, vorbestehendes Vorhofflimmern und eine chronische Niereninsuffizienz patientenbezogene Prädiktoren. Ihnen gegenüber stehen die mangelnde Erfahrung der Operateure, eine VIV-Prozedur (Implantation einer zweiten Prothese in die erste bei unzureichender Funktion), ein Verrutschen der Prothese, eine Nachdilatation, ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern und eine Thrombose einer oder mehrerer neuer Klappentaschen als prozedurbezogene Risikofaktoren gegenüber.

	Patientenbezogen	Prozedurbezogen
Frühphase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weibliches Geschlecht ▪ Diabetes mellitus ▪ CKD ▪ vorheriger Schlaganfall ▪ pAVK ▪ Aortenklappenöffnungsfläche ▪ Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prozedurdauer ▪ Rapid pacing ▪ BAV ▪ Prothesenrepositionierung ▪ VIV ▪ Nachdilatation ▪ NOAF
Spätphase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kleine Körperoberfläche ▪ vorherige Synkopen ▪ Grad der Aortenklappenkalzifizierung ▪ vorheriger Schlaganfall ▪ pAVK ▪ chronisches Vorhofflimmern 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NOAF ▪ Hirnminderperfusion ▪ mangelnde Erfahrung

Tabelle 5: Prädiktoren für postinterventionellen Schlaganfall. BAV = Ballonvalvuloplastie, CKD = chronic kidney disease, NOAF = new onset atrial fibrillation, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VIV = valve-in-valve. Eigene Darstellung.

Tabelle 5 soll die zahlreich dargestellten Prädiktoren nochmals veranschaulichen. Es wird deutlich, dass sich einige Faktoren mehreren Quadranten zuteilen lassen. Dies spiegelt die Heterogenität der Studienlage und das Fehlen einer eindeutigen Erklärung für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls nach TAVI wider. Dieser Umstand

schlägt sich auch in neueren Studien nieder. Sowohl Vlastra et al. (2019) als auch Hatfield et al. (2020) identifizieren zwar mehrere (teils bekannte) Prädiktoren, beispielsweise einen vorangegangenen Schlaganfall oder eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, diskutieren jedoch zugleich die fehlende Kausalität zwischen diesen Faktoren und dem postinterventionellen Schlaganfall ^{69,70}.

1.3.2 Etablierte Risikoscores

EuroSCORE I

Im Jahr 1999 wurde der EuroSCORE I (ES I, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) publiziert ⁷¹. Das Ziel dieses Scores ist es, das 30-Tage-Mortalitätsrisiko nach herzchirurgischen Operationen vorherzusagen. Dazu werden 17 Faktoren, eingeteilt in drei Gruppen, mit jeweils unterschiedlichen Wichtungen versehen. Zu der ersten Gruppe, den Patienten-assoziierten Faktoren, gehören: Alter über 60 Jahren, weibliches Geschlecht, COPD, extrakardiale Arteriopathie (Claudicatio, Karotisstenose etc.), neurologische Dysfunktion (Einschränkung der Alltagsbewältigung), vorherige Herzoperationen, präoperatives Serumkreatinin von über 200 µmol/L, aktive Endokarditis unter Antibiose zum OP-Zeitpunkt und kritischer präoperativer Zustand (Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, Nierenversagen etc.). Die zweite Gruppe besteht aus folgenden kardialen Faktoren: Instabile Angina pectoris, linksventrikuläre Dysfunktion (eingeteilt nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)), vorheriger Myokardinfarkt (MI) (maximal 90 Tage vor OP) sowie pulmonale Hypertonie ($PA_{sys} > 60$ mmHg). Die dritte Gruppe umfasst vier operationsabhängige Faktoren: OP ist ein Notfall, größerer Eingriff als Bypass-OP, Eingriff an thorakaler Aorta und Septumruptur nach MI. Aus ihnen ergibt sich eine Gesamtpunktzahl anhand derer die Autoren wiederum drei Risikoklassen definieren. In die Niedrig-Risiko-Gruppe werden Patienten mit einem Wert von 0 - 2 Punkten eingeteilt. Patienten mit 3 - 5 Punkten gehören in die mittlere Gruppe und solche mit ≥ 6 Punkten in die Hoch-Risiko-Gruppe. Weiterentwickelt wurde der EuroSCORE I dahingehend, dass das Ergebnis nun auf Grundlage eines logarithmischen Modells in Prozent angegeben wird. Dieser sogenannte logarithmische EuroSCORE I sollte der Tatsache entgegenwirken, dass mehr und mehr Studien zeigten, dass der ursprüngliche Score das Mortalitätsrisiko unterschätze ⁷². Die aktuelle Leitlinie zur Behandlung der AS sieht ab einem logarithmischen EuroSCORE I $\geq 10\%$ eine TAVI statt eines operativen AKE

aufgrund des erhöhten OP-Risikos vor¹⁴. Der EuroSCORE I kann mit Hilfe eines Online-Rechners berechnet werden (<http://www.euroscore.org/calce.html>).

EuroSCORE II

Aufgrund der Tatsache, dass der EuroSCORE I die tatsächliche Mortalitätsrate im Verlauf der Zeit mehr und mehr überschätzte, wurde dieser überarbeitet und es entstand der EuroSCORE II (ES II)⁷³. Dieser beinhaltet einige neue Faktoren, beispielsweise den insulinpflichtigen Diabetes mellitus, das NYHA-Stadium I bis IV (New York Heart Association) oder die Einteilung der Angina pectoris anhand der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society). Andere Faktoren wurden modifiziert. Als Beispiel ist hier die Nierenfunktion zu nennen. Während diese beim EuroSCORE I noch mittels des Serumkreatinins beurteilt wurde, geschieht dies beim EuroSCORE II nun anhand der Kreatinin-Clearance. Analog zum logarithmischen EuroSCORE I gibt der EuroSCORE II ebenfalls ein prozentuales Ergebnis aus. Die aktuelle Leitlinie spricht ab einem Wert von $\geq 4\%$ von Hochrisikopatienten und empfiehlt bei ihnen die TAVI als Therapie der AS. Die größte Limitation dieses Scores ist die Tatsache, dass für seine Entwicklung nur 21 Patienten, die älter als 90 Jahre waren, herangezogen wurden, der ES II für dieses Patientenkollektiv also nur wenig validiert ist⁷³. Berechnet werden kann der EuroSCORE II ebenfalls mithilfe eines Online-Rechners über folgende Internetadresse: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

Dem ES I und ES II gemein ist die Tatsache, dass sie an kardiochirurgischen und für kardiochirurgische Patienten konzipiert wurden. Das in dieser Arbeit behandelte TAVI-Kollektiv stellt demnach nicht die ursprünglich angedachte Population dar. Trotzdem finden beide hier Anwendung, da sie erstens Bestandteil der aktuellen Leitlinie sind, es zweitens eben noch keinen spezifischen Score für TAVI-Patienten gibt und drittens gezeigt werden konnte, dass sie das Mortalitätsrisiko auch für TAVI-Patienten gut vorhersagen können^{14,74}.

STS Score

Der STS Score (Society of Thoracic Surgeons), welcher 1994 publiziert wurde, ermittelt ebenfalls das Mortalitätsrisiko für Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, vor allem nach Bypass-Operationen⁷⁵. Er beinhaltet wesentlich mehr Parameter als ES I oder II. Additiv kommen beispielsweise die Ethnie, einige Laborwerte (Hb, Hkt etc.), die

Medikamentenanamnese, Herzrhythmusstörungen sowie echokardiographische Daten zu anderen Klappenvitien hinzu. Insgesamt beläuft sich der STS Score auf über 50 Parameter. Als Ergebnis erhält man ebenfalls einen Prozentwert, welcher auf das Mortalitätsrisiko rückschließen lässt. Über folgende Internetadresse kann der STS Score berechnet werden: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>.

Analog zum ES I und II ist auch der STS Score nicht explizit für TAVI-Patienten entwickelt worden. Dennoch zeigt die oben bereits angesprochenen Studie, dass auch der STS Score die Mortalität im Krankenhaus und nach dreißig Tagen post-TAVI gut vorhersagen kann ⁷⁴. Dementsprechend hielt auch er Einzug in die aktuelle Leitlinie, laut der ab einem STS Score $\geq 4\%$ die TAVI dem chirurgischen AKE vorzuziehen ist ¹⁴.

CHA₂DS₂VASc Score

Seinen Ursprung fand dieser Score im Jahr 2001. Damals wurde aus zwei alten Klassifikationssystemen ein neuer Score entwickelt, der das Risiko für einen Schlaganfall bei bestehendem Vorhofflimmern berechnet. Der Score wurde CHADS₂ Score genannt. Der Begriff ist ein Akronym für die im Score enthaltenen Variablen **C**ongestive heart failure (Herzinsuffizienz), **H**ypertension (arterielle Hypertonie), **A**ge > 75 years, **D**iabetes und **S**troke/TIA ⁷⁶. Bis auf den letzten Parameter, für den es zwei Punkte gibt, verteilt man für jeden zutreffenden Parameter einen Punkt. Es ergibt sich so eine Maximalpunktzahl von sechs Punkten. Mit steigender Punktezahl steigt das Schlaganfallrisiko von 1,9% bei null Punkten auf bis zu 18,2% bei sechs Punkten.

Dieses System wurde 2010 zum CHA₂DS₂VASc Score weiterentwickelt ⁷⁷. Tabelle 6 zeigt die Veränderungen hin zu einem System mit maximal zehn Punkten auf. Trotz der Limitation der fehlenden Daten für thrombembolische Ereignisse nach einem Jahr bei 31% der Kohorte hielt er Einzug in die aktuellen Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern ⁷⁸. Demnach benötigen Patienten mit einer Punktezahl von 0 keine Antikoagulation. Jenen mit einem Wert von ≥ 2 Punkten wird eine direkte orale Antikoagulation empfohlen. Dies trifft ebenso auf männliche Patienten mit einem Punkt zu ⁷⁸. Das Risiko für einen Schlaganfall nach einem Jahr erhöht sich nämlich von 0,0% bei null Punkten auf 15,2% bei einer Maximalpunktzahl von neun Punkten.

CHADS ₂		→	CHA ₂ DS ₂ VASc	
Parameter	Punkte		Parameter	Punkte
Herzinsuffizienz	1	Herzinsuffizienz oder LVEF ≤ 40%	1	
Hypertonie	1	Hypertonie	1	
Alter > 75	1	Alter ≥ 75	2	
Diabetes	1	Diabetes	1	
Schlaganfall/TIA	2	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2	
		Gefäßerkrankung (MI, pAVK, aortale Plaques)	1	
		Alter 65-74	1	
		Weibliches Geschlecht	1	

Tabelle 6: Vergleich von CHADS₂ und CHADS₂VASc. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA = transitorisch ischämische Attacke. Eigene Darstellung.

2018 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der CHA₂DS₂VASc Score gut mit dem 1-Jahres-Überleben und der Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall ein Jahr nach TAVI korreliert ⁷⁹.

HAS-BLED Score

Der letzte Score, der hier beschrieben werden soll, wurde als Reaktion auf den CHA₂DS₂VASc Score entwickelt. Er hat zum Ziel, das 1-Jahres-Risiko für eine schwere Blutung nach Einnahme einer Antikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern abzuschätzen ⁸⁰. Als schwere Blutungen wurden solche definiert, die intrakraniell stattfanden, einen Krankenhausaufenthalt verursachten, mit einem Hb-Abfall von ≥ 2 g/L einhergingen oder einer Transfusion bedurften. Auch sein Name ist ein Akronym für die in ihm enthaltenen Faktoren, als da wären **H**ypertonie (1), **A**bnormale Nieren- und/oder Leberfunktion (je 1), **S**chlaganfall in der Anamnese (1), **B**lutung in der Anamnese (1), **L**abile INR-Einstellung (1), **A**lter > 65 Jahren (1), Einnahme weiterer Medikamente und/oder **D**rogen (je 1) (s. auch Tabelle 7). Die in den Klammern angegebenen Ziffern entsprechen den jeweils zu vergebenen Punkten. Die maximale Punktzahl ist neun, ab einem Wert von drei oder

mehr Punkten ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen. Wichtig zu erwähnen ist hier, dass man die ermittelten Punktwerte des CHA₂DS₂VASc und HAS-BLED Scores nicht unmittelbar miteinander vergleichen darf. Die Entwickler des HAS-BLED Scores machen das in ihrer Publikation deutlich ⁸⁰. Die beiden Systeme sollen vielmehr dazu beitragen, einen Anhaltspunkt für das Auftreten der jeweiligen Komplikationen zu liefern. In einer Studie von Honda et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass der HAS-BLED Score zumindest für Patienten, die sich einer transfemorale TAVI (tf-TAVI) unterzogen, das 1-Jahres-Risiko für Tod und Blutung vorherzusagen kann ⁸¹.

Parameter	Punkte
Hypertonie	1
Abnormale Nieren- und/oder Leberfunktion	1 - 2
Schlaganfall in der Anamnese	1
Blutung in der Anamnese	1
Labile INR-Einstellung	1
Alter > 65 Jahre	1
Drogen und/oder weitere Medikamente	1 - 2

Tabelle 7: HAS-BLED Score. INR = international normalized ratio. Eigene Darstellung nach ⁸⁰.

1.4 Ziele der Studie

1.4.1 Etablierung eines neuen Risikoscores für die Vorhersagbarkeit eines Schlaganfalls nach TAVI

Der transkatheteregestützte Aortenklappenersatz hat sich – wie oben bereits erwähnt – in den letzten zehn Jahren zu einer legitimen Alternative in der Therapie der hochgradigen symptomatischen AS entwickelt. Zunächst wurde in Studien die Überlegenheit der TAVI gegenüber der konservativ-medikamentösen Therapie bei inoperablen Patienten gezeigt ³⁷. Daran anschließend wurde die Gleichwertigkeit der TAVI, verglichen mit dem bis dahin gültigen Goldstandard des operativen AKE bei Patienten mit einem hohen Risiko an einer herzchirurgischen Operation zu versterben (STS-Score: > 10%), gezeigt ³⁸.

Zuletzt wurden die Studien auf Patienten mit mittlerem (STS-Score: 4 - 8%) und niedrigem (STS-Score: < 4%) OP-Risiko ausgeweitet. Dabei zeigte sich sowohl bei Patienten mit mittlerem⁸² als auch bei Patienten mit niedrigem⁴⁸ Risiko die Überlegenheit der TAVI im Vergleich zur operativen Alternative. Trotz dieser Überlegenheit bezogen auf Gesamtmortalität, Schlaganfallinzidenz und Rehospitalisierungen, bleibt der Schlaganfall nach TAVI eine der am meisten gefürchteten Komplikationen, da er oftmals mit einer reduzierten Lebenserwartung sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht^{83,84}. An dieser Tatsache muss sich die weitere Entwicklung der TAVI orientieren. Um die Schlaganfallrate zukünftig weiter reduzieren zu können, ist es von enormer Bedeutung, die Mechanismen und Ursachen dahinter zu verstehen.

Es ist daher unser primäres Ziel, patienten- und prozedurbezogene Prädiktoren für einen Schlaganfall/TIA nach TAVI zu finden. Diese sollen im nächsten Schritt in einem handhabbaren Scoring-Tool zusammengefasst werden. Der Score soll eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls liefern. Als Vorbild dienen dabei der HAS-BLED- und CHA₂DS₂-VASc-Score. Wir erhoffen uns, vor allem Parameter, die sich auf die vaskuläre und aortenklappenassoziierte Kalklast beziehen, mit in den Score einfließen lassen zu können, da dies einen Schwerpunkt der aktuellen Forschung darstellt. Demnach steht die Manipulation der verkalkten Gefäßwand durch den Katheter, mit dem die Klappenprothese vorgebracht wird, im Verdacht, durch das Loslösen des Kalks ischämische Schlaganfälle zu verursachen⁶⁴. Diese Hypothese greifen wir in dieser Arbeit auf.

Es gibt bisher eine vergleichende Arbeit aus dem Jahr 2018. Der darin beschriebene Score setzt sich aus sieben Variablen zusammen. Der entscheidende Unterschied zu unserer Studie ist jedoch, dass die Autoren nicht auf eine multimodale Bildgebung zurückgreifen⁸⁵. Unsere Arbeit ist damit die erste, die die komplette Quantifizierung der Kalklast von der Zugangsstelle bis zur Stelle, an der die Prothese implantiert wird, miteinbezieht.

1.4.2 Welches Patientenkollektiv könnte von Protektionssystemen profitieren?

Ausgehend von diesem entwickelten Score und den daraus resultierenden Wahrscheinlichkeiten für den einzelnen Patienten möchten wir Patienten identifizieren, die ein hohes Risiko für die postinterventionelle Entwicklung eines Schlaganfalls/TIA haben. Bei ihnen könnte ein zusätzliches intravaskuläres Protektionssystem in Betracht gezogen werden.

Diese Systeme sollen die Karotis-Arterien vor Thrombembolien abschirmen. Wie oben beschrieben, existieren bereits mehrere solcher Protektionssysteme. Bislang gibt es jedoch nur wenig Evidenz für eine Reduktion klinisch relevanter Schlaganfälle oder post-prozeduraler Mortalität durch ihre Anwendung⁶¹. Dies erhoffen wir uns durch eine vorherige Selektion der Patienten für die Anwendung eines Protektionssystems nach Risikokonstellation ändern zu können.

Die Hypothese der Studie fasst unser Vorhaben gut zusammen: „Das Risiko von Schlaganfällen nach TAVI ist erhöht bei Patienten mit hoher vaskulärer Kalklast und kann in diesem Kollektiv durch einen multimodalen Risikoscore näherungsweise vorhergesagt werden, um zerebrale Protektionsverfahren in dem entsprechenden Hochrisikokollektiv gezielt einzusetzen.“

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studientitel: „Register zur multimodalen kardialen Bildgebung vor interventioneller Therapie von Klappenerkrankungen“, Studiennummer: 4080, Registrierungs-ID: NCT01805739, 12.12.2012).

Die retrospektiv angelegte monozentrische Studie umfasste zunächst alle Patienten, die sich zwischen Mai 2011 und Januar 2018 einer TAVI-Prozedur im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) unterzogen und den Einschlusskriterien – Vorhandensein einer AS abgeschlossenes TAVI-Screening (s. 2.2 Patientenkollektiv), schriftliche Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung – genügten (n = 1365). Alle nicht-einwilligungsfähigen Patienten wurden ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt.

1. *Stroke-Gruppe*: Sie umfasste alle Patienten, die nach der TAVI-Prozedur noch während ihres Krankenhausaufenthaltes ein neurologisches Defizit entwickelten (n = 60). Die Definitionen für Schlaganfall und TIA entsprachen denen des Valve Academic Research Consortiums (s. Kapitel 2.6)⁸⁶. Darunter fielen 45 mit einem Schlaganfall und 15 mit einer TIA. Ein Schlaganfall wurde definiert als ein anhaltendes neurologisches Defizit mit bildmorphologischem Korrelat im CCT oder CMRT. Eine TIA geht mit einer schlaganfallähnlichen, jedoch nur maximal 24 Stunden anhaltenden Symptomatik ohne bildmorphologisches Korrelat in der zerebralen Bildgebung einher und gilt als eine Vorstufe des Schlaganfalls.
2. *Kontroll-Gruppe*: Sie beinhaltete alle Patienten ohne ein neurologisches Defizit (n = 1305).

Ausgeschlossen wurden im nächsten Schritt insgesamt 445 Patienten, deren Datensätze unvollständig waren (n = 3 in der Stroke-Gruppe und n = 442 in der Kontroll-Gruppe). Die verbliebenen Patienten (n = 57 in der Stroke-Gruppe und n = 863 in der Kontroll-Gruppe) wurden der sogenannten Propensity Score Matching-Methode unterzogen. Dabei wurden jedem Patienten aus der Stroke-Gruppe zehn Patienten aus der Kontroll-Gruppe zugewiesen, die hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, BMI und Zugangswegs

(transfemorale oder transapikale) annähernd das gleiche Profil aufwiesen (maximale Differenz des Propensity Scores = 0,2). Mittels dieser Methode wurde der Einfluss möglicher Störgrößen geringgehalten und die Gruppen unterschieden sich hauptsächlich hinsichtlich der Fragestellung (Auftreten oder Nicht-Auftreten eines Schlaganfalls bzw. einer TIA). In der finalen Gesamtkohorte verblieben letztendlich 577 Patienten, davon 56 Patienten in der Stroke-Gruppe und 521 Patienten in der Kontroll-Gruppe.

Nachfolgend ist das Studien-Flussdiagramm abgebildet.

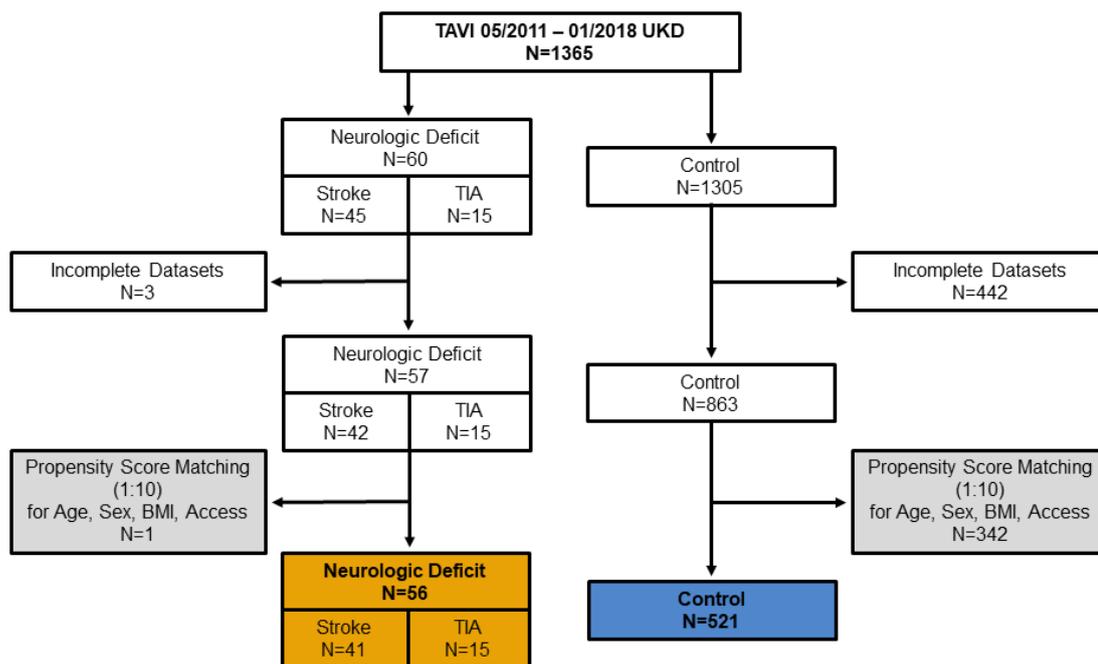


Abb. 2: Studien-Flussdiagramm (Etablierungskohorte). Das Diagramm zeigt die Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei Untergruppen (Stroke- und Kontroll-Gruppe) sowie die ausgeschlossenen Patienten aufgrund von fehlenden Daten und der Propensity Score Matching-Methode. Access = transfemorale oder transapikale Zugangsweg, TIA = transitorische ischämische Attacke. Eigene Darstellung.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste ausschließlich Patienten, die sich zwischen Mai 2011 und Januar 2018 einer TAVI-Prozedur im UKD unterzogen. Es wurden keine externen Patienten eingeschlossen. Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle pseudonymisiert gespeichert. Im Rahmen der retrospektiven Studie bestand Zugang zu einer etablierten Dokumentations-Datenbank, welche die unter 2.3 „Baseline-Parameter“, 2.5 „TAVI-Prozedur“ und 2.6 „Komplikationen“ genannten Daten beinhaltet. Sie wurden zusammengefügt und in die Excel-Tabelle überführt. Unvollständige Parameter wurden sinnvoll ergänzt. Die unter 2.4 „Multimodale Bildgebung“ dargestellten

Auswertungen wurden eigenständig durchgeführt. Alle Patienten durchliefen eine Reihe von Voruntersuchungen, das sogenannte TAVI-Screening, das in den kommenden beiden Kapiteln genauer erläutert wird.

2.3 Baseline-Parameter

Zu den sogenannten Baseline-Parametern gehörten in erster Linie anamnestische, klinische und funktionelle Daten. Neben Alter, Geschlecht und BMI fielen darunter vor allem bestehende Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, die NYHA-Stadien I (keine Luftnot, auch nicht unter schwerer Belastung) bis IV (Luftnot in Ruhe) – s. Tabelle 8 –, arterielle Hypertonie, COPD oder vaskuläre Vorschädigungen, seien es periphere oder koronare. Darüber hinaus wurden die Patienten hinsichtlich vorheriger kardio- und/oder zerebrovaskulärer Geschehnisse – MI, Schlaganfall, TIA, Bypass-Operation oder vorbestehendem Herzschrittmacher – befragt. Bis auf das Alter, den BMI und die NYHA-Stadien wurden alle Parameter dichotom erfasst.

NYHA-Klasse	Beschreibung
I	Keine Einschränkung der Belastbarkeit. Vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit.
II	Leichte Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung.
III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung.
IV	Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe.

Tabelle 8: NYHA-Stadien. Eigene Darstellung nach New York Heart Association 1994 ⁸⁷.

Bezüglich der bisherigen medikamentösen Therapie der Patienten waren folgende Medikamentenklassen von Interesse: Antithrombozytäre Therapie unterteilt in ASS (Thrombozytenaggregationshemmung durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenase) und P2Y₁₂-Hemmer (z. B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, welche durch ihre teils reversible teils irreversible Bindung an den P2Y₁₂-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche die Thrombozytenaktivierung und -aggregation und damit die Blutgerinnung

hemmen), Antikoagulation (unterteilt in orale Präparate wie Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Argatroban oder Dabigatran und parenterale Verabreichung von Heparin) sowie die Einnahme von Statinen. Den Medikamenten wurden Ziffern zugewiesen und dementsprechend in der Excel-Tabelle kodiert. Analog zur präinterventionellen Erfassung der Medikamente wurden auch die bei Entlassung aus der stationären Behandlung verschriebenen Medikamente dokumentiert.

Eine weitere Säule der Diagnostik war die Laboruntersuchung vor der Intervention. Hierbei waren insbesondere die Nierenfunktion (Kreatinin, GFR), der Gerinnungsstatus (Hb, Thrombozyten, Quick, INR), die Infektparameter (CRP, PCT) sowie kardiale Marker (proBNP, CK, Trop T) von Bedeutung. Diese Daten wurden als absolute Zahlen in die Tabelle eingepflegt. In gleicher Art und Weise wurden die postinterventionell erhobenen Laborwerte dokumentiert.

Es folgte für jeden Patienten die Bestimmung aller fünf Risikoscores, die in Kapitel 1.3.2 „etablierte Risikoscores“ erläutert werden, namentlich logistischer EuroSCORE, EuroSCORE II, STS Score, HAS-BLED und CHA₂DS₂-VASc Score. Diese Daten wurden als absolute Zahlen in die Tabelle eingepflegt.

Der Grad der AS wurde durch eine TTE oder eine TEE ermittelt, s. dazu auch Kapitel 1.1.5. Dazu wurden die Klappenöffnungsfläche (AKÖF), der mittlere (P_{mean}) und maximale Druckgradient (P_{max}) sowie die Flussgeschwindigkeit (V_{max}) über der Aortenklappe bestimmt. Ebenfalls miterfasst wurden die LVEF, anhand der die linksventrikuläre Funktion (LVF) in die Grade 1 (> 55%) bis 4 (< 30%) eingeteilt wurde – s. Tabelle 9 -, weitere Klappenvitien (AI, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappenstenose, Trikuspidalklappeninsuffizienz) und der pulmonalarterielle Druck (PAP) als Zeichen einer pulmonalen Hypertonie. LVEF, Druckgradienten, Flussgeschwindigkeit, AKÖF und PAP wurden als absolute Zahlen, die restlichen Parameter entsprechend ihrer Gradeinteilung dokumentiert. Postinterventionell wurde ebenfalls ein TTE durchgeführt und die Ergebnisse analog zum präinterventionellen Befund dokumentiert. Präinterventionell fehlten insgesamt sieben TTE-Befunde ($n = 4$ (0,8%) in der Kontroll- und $n = 3$ (5,4%) in der Stroke-Gruppe). Postinterventionell fehlten 44 Befunde (8,4%) in der Kontroll- und 15 Befunde (26,8%) in der Stroke-Gruppe (insgesamt $n = 59$ fehlende Werte). Ursächlich dafür war, dass die Patienten nach Entlassung aus der stationären Behandlung

die Kontrolluntersuchungen bei ihrem niedergelassenen Kardiologen wahrnahmen und nicht im UKD.

LVF	LVEF
1 (normal)	$\geq 55\%$
2 (leichtgradig reduziert)	45 – 54%
3 (mittelgradig reduziert)	30 – 44%
4 (hochgradig eingeschränkt)	$< 30\%$

Tabelle 9: Einteilung der LVF. LVF = linksventrikuläre Funktion, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Eigene Darstellung.

Zur Erhebung hämodynamischer Daten wurde vor der TAVI-Prozedur eine HKU durchgeführt. Bestimmt wurden der Cardiac Output (CO, vom Herzen pro Minute ausgeworfenes Blutvolumen [L/min]), der Cardiac Index (CI, Verhältnis von Cardiac Output zur KOF [L/min/m²]), der PA_{sys} (pulmonalarterieller Druck in der Systole [mmHg]), der PA_{mean} (mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]), der LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]), der PCWP (pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]), der SVR (systemischer Gefäßwiderstand [dyn/s/cm⁵]) und der PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand [dyn/s/cm⁵]). Alle Daten wurden als absolute Zahlen dokumentiert. Diese Untersuchung konnte zu 83,7% (n = 85 fehlende Werte) in der Kontroll- und zu 89,3% (n = 6 fehlende Werte) in der Stroke-Gruppe dokumentiert vorgefunden werden.

2.4 Multimodale Bildgebung

Die in den folgenden Unterkapiteln dargelegten Bildgebungsmodalitäten hatten zum Ziel, einen möglichst umfassenden Status der vaskulären Kalklast eines jeden Patienten zu erheben. Dieser sollte nach Möglichkeit ausgehend von der Aortenklappenebene den gesamten Verlauf der Aorta nach kranial über den Aortenbogen bis in die Carotiden und nach kaudal über die thorakale und abdominelle Aorta bis in die Iliakal- und später in die Femoralarterien umfassen. Jede Modalität wurde eigenständig für jeden Patienten ausgewertet.

2.4.1 Sonographie der Karotis- und Femoralarterien

Um einen Einblick in die peripheren Gefäße zu erlangen, wurden die Karotis- und Femoralarterien in einer Gefäßsonographie mit einem Linearschallkopf (7,5 kHz) untersucht. In den Gefäßwänden der Arteriae carotides communes und iliacae communes wurden dabei jeweils beidseitig die Intima-Media-Dicken erfasst (cIMT = carotid Intima Media Thickness, fIMT = femoral Intima Media Thickness). Dies geschah auf der schallkopfentfernten Gefäßwand, da dies laut aktueller Studienlage der genauere Messort im Vergleich zur schallkopfnahen Gefäßwand ist⁸⁸. Es wurden pro Gefäß drei Messungen vorgenommen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde (vgl. Abb. 3). Aus diesen beiden Werten wurde wiederum der Mittelwert gebildet. Dieser wurde dann als cIMT bzw. fIMT als absolute Zahl in die Excel-Tabelle eingetragen. Zudem wurde ein Schwellenwert von 0,9 mm festgelegt, der für beide Werte dichotom eingetragen wurde (0: kein Wert > 0,9 mm, 1: mindestens ein Wert > 0,9 mm). Dies konnte zu 88,7% (n = 59 fehlende Werte) in der Kontroll- und zu 60,7% (n = 22 fehlende Werte) in der Stroke-Gruppe durchgeführt werden.

Darüber hinaus wurden die Strömungsprofile der besagten Arterien erfasst. Der allgemeinen Nomenklatur entsprechend wurden sie in tri-, bi-, monophasisch und okklusiv eingeteilt und dementsprechend kodiert in die Excel-Tabelle eingepflegt. Die Strömungsprofile konnten zu 96,5% (n = 18 fehlende Werte) in der Kontroll- und zu 80,4% (n = 11 fehlende Werte) in der Stroke-Gruppe erhoben werden.

Schließlich wurde noch nach vorhandenen Gefäßplaques gesucht, insbesondere rund um die Bifurkationsstellen. Das Vorhandensein wurde mit einer 1, das Fehlen mit einer 0 dichotom kodiert. Dies war zu 99,2% (n = 4 fehlende Werte) in der Kontroll- und zu 80,4% (n = 11 fehlende Werte) in der Stroke-Gruppe möglich.

Alle erstellten Bilder wurden nachträglich mit dem Programm *Sectra Workstation IDS7, Version 19.3.6.3510*, ©2016 ausgewertet.

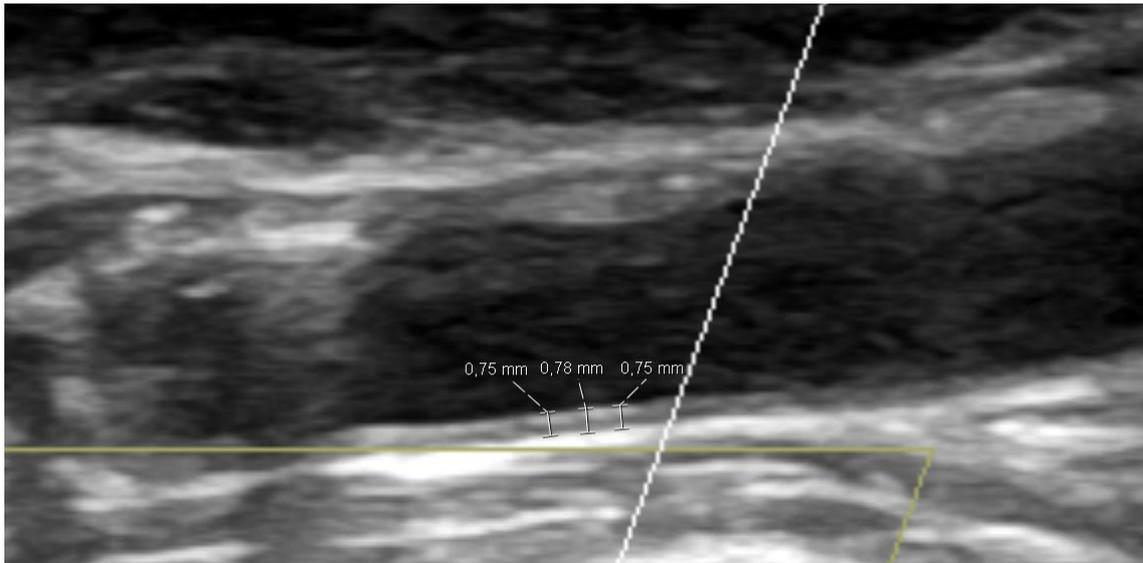


Abb. 3: Intima-Media-Dicke. Darstellung einer physiologischen Intima-Media-Dicke mit einem Mittelwert von 0,78 mm. Eigene Darstellung.

2.4.2 Kardiale Computertomographie

Die kardiale Computertomographie wurde präprozedural sowohl nativ als auch kontrastmittelgestützt durchgeführt. Dabei kam ein 128-Schichten, Einstrahlen-CT-Scanner mit einer zeitlichen Auflösung von 150 ms und einer Kollimation von 128 x 0,6 mm („SOMATOM Definition AS+“, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) zum Einsatz, basierend auf den Empfehlungen der SCCT (Society of Cardiovascular Computed Tomography)⁸⁹. Für die Auswertung, welche mit dem Programm *3mensio Structural Heart 9.0* durchgeführt wurde, wurde eine maximale Schichtdicke von 1 mm toleriert. Zudem musste die Aortenklappe trikuspid angelegt sein, d. h. drei anatomisch abgrenzbare Aortenklappentaschen besitzen. Alle funktionell oder anatomisch bikuspiden Aortenklappen wurden ausgeschlossen (n = 2, beide in der Kontroll-Gruppe). Bei 35 weiteren Patienten der Kontroll-Gruppe konnte aufgrund einer fehlenden CT (n = 29) oder einer zu schlechten Qualität der Bilder (n = 6) ebenfalls keine Analyse durchgeführt werden. In der Stroke-Gruppe wurde viermal keine Analyse durchgeführt (in allen Fällen lag keine CT vor). Somit wurde insgesamt in 92,9% der Fälle eine Analyse durchgeführt (92,9% in der Kontroll- und ebenfalls 92,9% in der Stroke-Gruppe). Alle erhobenen Daten wurden als absolute Zahlen in die Excel-Tabelle eingepflegt.

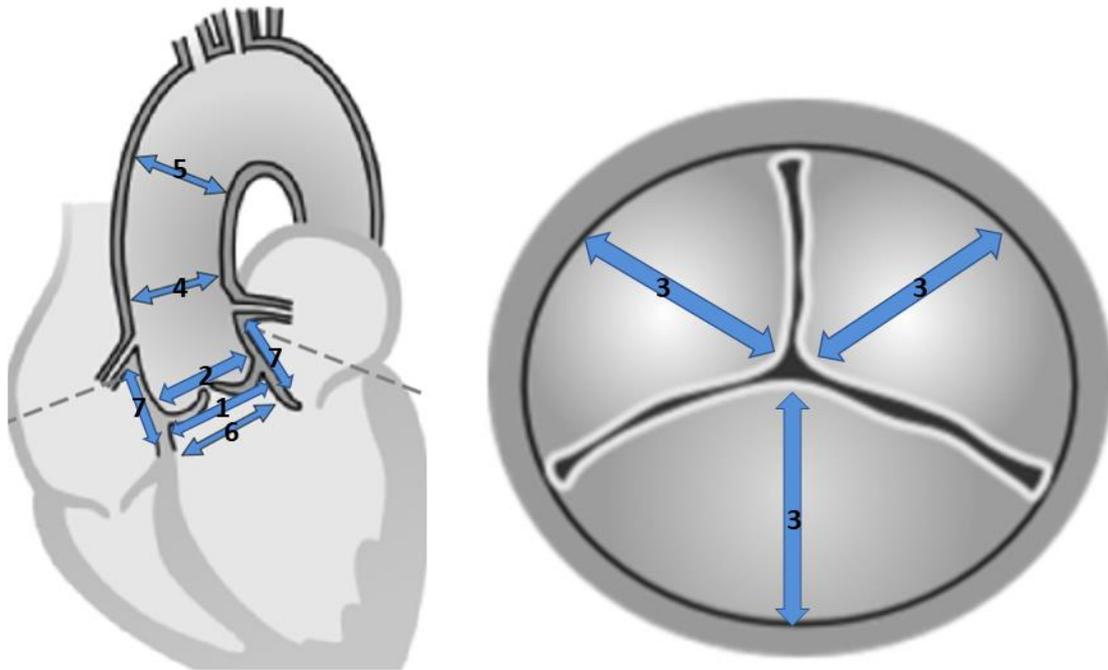


Abb. 4: Schemazeichnung der erhobenen CT-Parameter. 1 = Aortenannulus, 2 = Sinus of Valsalva, 3 = Länge der einzelnen Taschen, 4 = Sinotubulärer Übergang, 5 = Aorta ascendens, 6 = LVOT, 7 = Abstand der Koronarostien. Eigene Darstellung.

Begonnen wurde die Auswertung mit der Definition der Aortenannulusebene, welche sich aus dem jeweils tiefsten Punkt der drei Klappentaschen zusammensetzt (1, Nummer bezieht sich auf die obige Schemazeichnung (Abb. 4)). Von dieser Ebene ausgehend wurde der Sinus of Valsalva (2), d. h. der Raum, der von den drei Taschen der Aortenklappe eingefasst wird, markiert und die Länge der einzelnen Taschen (3) bestimmt. Es folgte die Bestimmung des Durchmessers des sogenannten sinotubulären Übergangs (4, engl. sinotubular junction). Damit ist die Stelle der Aorta ascendens gemeint, an der die ausladende Konfiguration des gerade erwähnten Sinus in die zylindrische Konfiguration übergeht. Anschließend wurde per definitionem 40 mm oberhalb der Annulusebene der Durchmesser der Aorta ascendens (5) und 5 mm unterhalb der Annulusebene der Durchmesser des LVOT (6) gemessen. Es wurde ebenfalls der Abstand der Koronarostien zur Annulusebene bestimmt (7). Dieser ist für die Größenwahl der Aortenklappenprothese von entscheidender Bedeutung, da sie die Ostien nicht verlegen darf. Daran anschließend wurden drei Winkel gemessen. Zum ersten wurde die für den Operateur günstigste Angulation, bezogen auf die Körperlängs- und -querachse des Patienten, bestimmt und in Grad kranial oder kaudal bzw. Grad links oder rechts angegeben. Zum zweiten die sogenannte Aortic Root Angulation (ARA), welche in der Literatur auch als Aortic Angulation beschrieben wird. Sie ist definiert als der Winkel zwischen Annulus- und Horizontalebene, betrachtet in der koronaren Schnittebene⁹⁰. Zum dritten der Annulus-Apex-

Winkel von der Annulusebene hin zur Herzspitze. Genaue Kenntnisse der dreidimensionalen Anatomie des Patienten ermöglichen einen möglichst reibungsfreien Ablauf der TAVI-Prozedur ⁹¹. Dadurch werden Klappenfehlpositionierungen und wiederholte Implantationsversuche reduziert und somit das Risiko für Kalkablösungen von den Gefäßwänden minimiert ⁹².

Als vorletzten Schritt beinhaltete die Auswertung der CT-Bilder die Quantifizierung der Kalzifizierung von LVOT, Aortenklappe und Aorta ascendens. Genutzt wurde dazu der 1990 von Arthur Agatston publizierte Agatston-Score ⁹³. Dieser ursprünglich für die koronare Kalklast bestimmte und im Laufe der Jahre auf weitere Strukturen ausgeweitete Score ergibt sich aus der Multiplikation der Fläche des detektierten Kalks in Quadratmillimetern mit einem Wichtungsfaktor (s. Tabelle 10).

Wichtungsfaktor	Hounsfield-Unit
1	130 – 200
2	200 – 300
3	300 – 400
4	> 400

Tabelle 10: Wichtungsfaktor des Agatston Scores. Eigene Darstellung nach ⁹³.

Der Wichtungsfaktor hängt von der Dichte der CT-Strahlen ab, mit denen der Kalk detektiert wurde. In unseren Analysen war die Dichte des Kalks in allen Fällen so hoch, dass er erst ab einer Schwelle von mehr als vierhundert Hounsfield-Units detektiert werden konnte. Somit hatte der Wichtungsfaktor immer den Wert vier. Abb. 5 illustriert beispielhaft die Quantifizierung der Kalklast der Aortenklappe und der einzelnen Klappen Taschen (non-coronary [NCC], left-coronary [LCC] und right-coronary cusp [RCC]). Analog wurde für den LVOT und die Aorta ascendens verfahren.

Im letzten Schritt wurde die Aorta nochmals in einer Übersichtsaufnahme betrachtet und semiquantitativ in eine von drei Klassen eingeteilt. Lag keinerlei oder eine nur sehr geringe Kalklast vor, wurde die Aorta als mäßig kalzifiziert klassifiziert. Die nächsthöhere Klasse war die der sogenannten Hostile (feindlichen) Aorta. Dazu zählen alle relevanten, nicht zirkulären Kalzifikationen. In die höchste Kategorie der Porzellanaorta wurde die Aorta eingeteilt, wenn eine zirkuläre Verkalkung sichtbar war (vgl. Abb. 6).

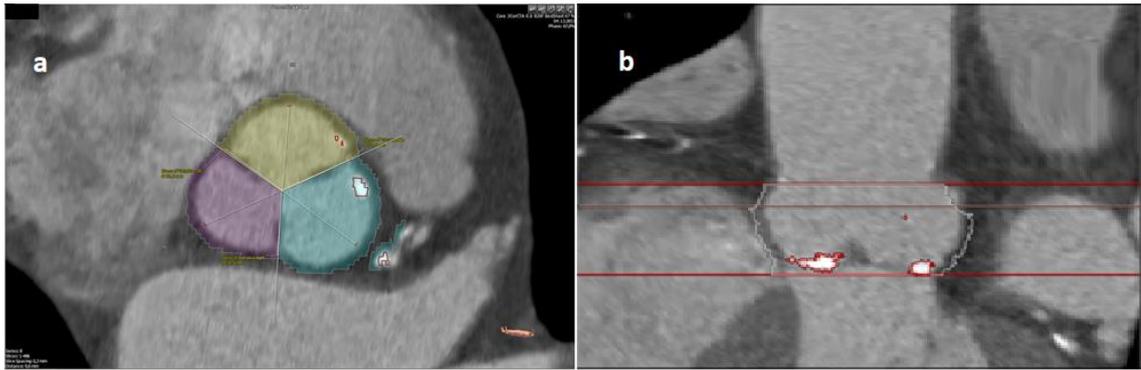


Abb. 5: Kalzifizierung der Aortenklappe. Gezeigt ist die Kalklast der Aortenklappe bei einem Patienten vor TAVI. Weiße Areale mit roter Umrandung kennzeichnen den Kalk. Bild a: Transversaler Schnitt durch die Aortenklappe, violett = NCC, gelb = RCC, grün = LCC. Bild b: Koronarer Schnitt durch die Aortenklappe. Eigene Darstellung.

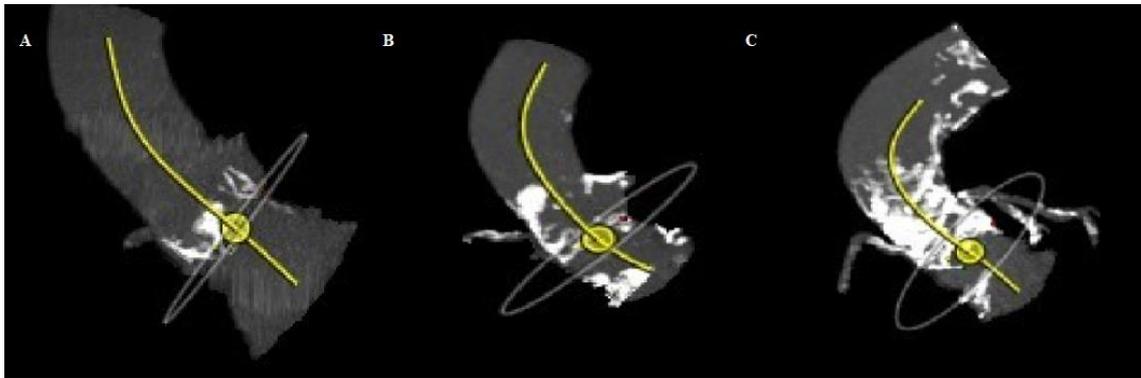


Abb. 6: Kalzifizierungsgrad der Aorta. A: mäßig kalzifizierte Aorta, B: Hostile Aorta, C: Porzellan-Aorta. Eigene Darstellung.

Tabelle 11 listet die erhobenen Parameter nochmals auf.

Aortenannulus (1, Nummer bezieht sich auf die obige Schemazeichnung (Abb. 4))	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchmesser ▪ Fläche ▪ Umfang ▪ Elliptizität
Sinus of Valsalva (2, 3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Höhe ▪ Durchmesser ▪ Länge der einzelnen Segel
Sinotubular Junction (4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchmesser
Aorta ascendens (5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchmesser
LVOT (6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchmesser ▪ Fläche ▪ Umfang ▪ Elliptizität

rechte und linke Koronararterie (7)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstand vom Aortenannulus zu ihrem Abgang
Winkelmessung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantationsebene ▪ ARA ▪ Annulus-Apex-Winkel
Kalklast mittels Agatston-Score	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LVOT ▪ Aortenklappe gesamt ▪ RCC, LCC, NCC ▪ Aorta ascendens

Tabelle 11: Auflistung der gemessenen CT-Parameter. ARA = Aortic Root Angulation, LCC = left coronary cusp, LVOT = left ventricular outflow tract, NCC = non coronary cusp, RCC = right coronary cusp.

2.4.3 Röntgen Thorax

Die Röntgenaufnahme des Thorax wurde zur Beurteilung der Kalklast des Aortenbogens (AAC = aortic arch calcification) genutzt. Ausgewertet wurden die anterior-posterior (ap) Aufnahmen nachträglich mit dem Programm *Sectra Workstation IDS7, Version 19.3.6.3510, ©2016*. Nach dem Vorbild einer Publikation aus dem Jahr 2014 teilten wir die Kalklast in vier Schweregrade ein⁹⁴. Bei Grad 0 war kein Kalk nachzuweisen, bei Grad 1 waren < 50% des Aortenbogens und bei Grad 2 > 50% des Aortenbogens verkalkt. Der höchste Grad, Grad 3, war gekennzeichnet durch eine zirkumferentielle Kalklast. Abb. 7 veranschaulicht die Gradeinteilung.

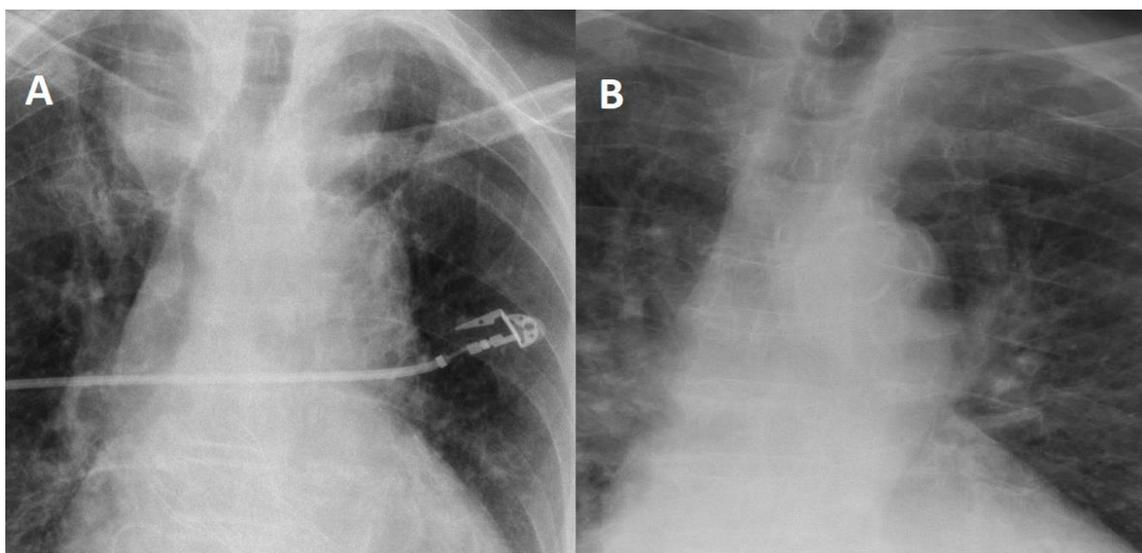


Abb. 7: Gradeinteilung der Aortenbogen-Kalzifizierung. Röntgen-Thorax-Aufnahme in ap-Stellung. Bild A: Grad 0, Bild B: Grad 3. Eigene Darstellung.

Der AAC-Score konnte in unserem Kollektiv bei 99,5% der Patienten erhoben werden. Lediglich bei vier Patienten der Kontroll-Gruppe waren keine Röntgenbilder vorhanden.

Die Stroke-Gruppe konnte komplett analysiert werden. Alle erhobenen Daten wurden der Gradeinteilung entsprechend in die Excel-Tabelle eingegeben.

2.4.4 Fluoroskopie

Die Fluoroskopie wurde im Rahmen der präinterventionellen HKU durchgeführt. Durch die Gabe von Kontrastmittel wurden unter Durchleuchtung der linke Ventrikel, die Aorta und ihre Abgänge sichtbar. Da die Fluoroskopie die Aorta von der Aortenklappe bis zu ihrer iliakalen Aufzweigung abbildet, war sie ein wichtiger Parameter unserer Analysen. Die Auswertung der Fluoroskopie wurde je nach Gefäßabschnitt mit unterschiedlicher Methodik ausgewertet. Im Folgenden werden deshalb die einzelnen Schritte mit den jeweils zugrunde liegenden Publikationen erörtert.

In einem ersten Schritt wurde die Kalzifikation der thorakalen Aorta (TAC = thoracic aorta calcium) begutachtet. Grundlagen hierfür bildeten die beiden Publikationen von Craiem et al. (2014) und Desai et al. (2018)^{95,96}. Sie unterteilten die thorakale Aorta anhand von vier anatomischen Landmarken, der linken Koronararterie (LCA), dem Truncus brachiocephalicus (TBC), der LSA sowie der Höhe des Koronarsinus (CS), in fünf Segmente. Das erste Segment begann auf Höhe der LCA und reichte bis zur Hälfte der Distanz zwischen LCA und TBC. Daran anschließend reichte das zweite Segment bis zum Abgang des TBC. Das dritte Segment umfasste die Strecke von TBC bis LSA. Die Strecke zwischen LSA und CS wurde ebenfalls noch einmal geteilt. Daraus entstanden die Segmente vier und fünf. Wir übernahmen diese Segmenteinteilung, übertrugen diese jedoch von der Computertomographie, anhand derer die Einteilung entstand, auf die Fluoroskopie. Als weitere Abwandlung entwickelten wir für diese fünf Segmente einen Score von 0 - 10 Punkten. In jedem Segment wurden die Vorder- und Hinterwand der Aorta begutachtet. Somit ergab sich bei positivem Kalknachweis ein Wert zwischen 0 und 2 Punkten pro Segment und insgesamt zwischen 0 und 10 Punkten für den gesamten begutachteten Aortenabschnitt (vgl. Abb. 8). Dies geschah semiquantitativ, d. h. ohne eine exakte Vermessung der Kalzifizierung. Diese Auswertung konnte bei 96,0% des Gesamtkollektivs durchgeführt werden (95,6% in der Kontroll-Gruppe und 100% in der Stroke-Gruppe). Der ermittelte Wert wurde als absolute Zahl in die Excel-Tabelle eingetragen.

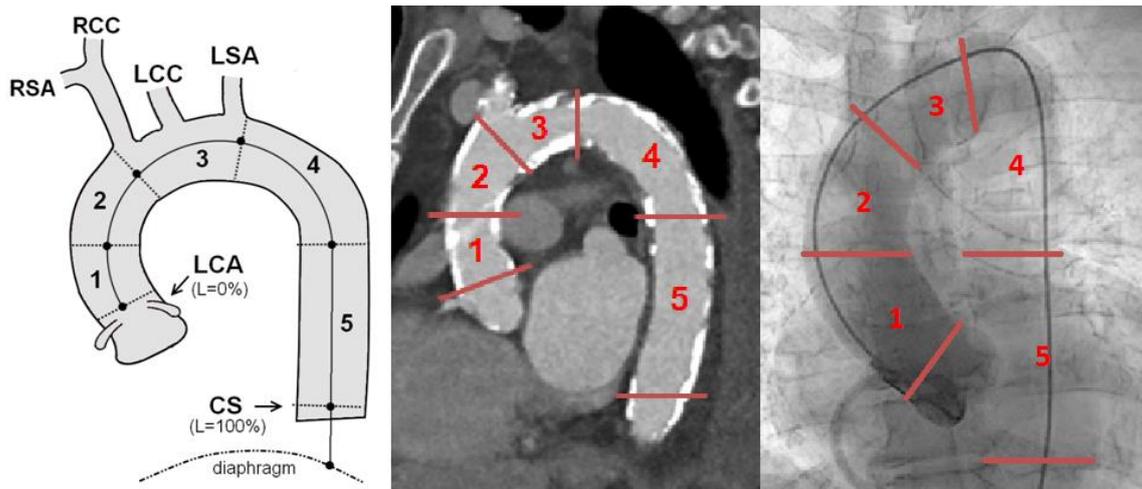


Abb. 8: Thoracic Aortic Calcium. Links: Darstellung verändert nach ⁹⁵. Mitte: Darstellung des übernommenen Segmentsystems im CT-Bild. Rechts: Darstellung des Segmentsystems in der von uns angewendeten Fluoroskopie.

Der zweite Teil der Analyse umfasste die Kalzifizierung der Iliakal- und Femoralregion. Basis für die von uns entwickelte Methode war eine Studie zur Quantifizierung der vasculären Kalklast von Hämodialysepatienten ⁹⁷. Bei dieser Studie wurde eine röntgenologische Beckenübersichtsaufnahme in vier Quadranten unterteilt. Die horizontale Linie verlief oberhalb der beiden Femurköpfe, die vertikale parallel zur Wirbelsäule. Für jeden Quadranten konnte bei Vorliegen einer Verkalkung ein Punkt vergeben werden, sodass in Summe ein Maximalwert von vier Punkten erreicht werden konnte. Darauf aufbauend entwickelten wir ein detaillierteres Konzept, das wir auf die Fluoroskopie anwendeten. Wir unterteilten die Beckengefäße in acht Segmente. Vom Diaphragma kommend verlief das erste bis einen Zentimeter kranial der aortalen Bifurkation in die beiden Iliakalarterien. Das zweite Segment umfasste die Höhe der Aortenbifurkation. Die Segmente drei bis acht waren paarig angelegt, jeweils drei pro Körperhälfte. Die Segmente drei und vier verliefen von der Aortenbifurkation bis zum Abgang der Arteria iliaca interna. Die darauffolgenden Segmente fünf und sechs umfassten die Strecke vom Abgang der Arteria iliaca interna bis zur Höhe der Femurköpfe. Von dort aus bis zum am weitesten distal dargestellten Punkt verliefen die Segmente sieben und acht (vgl. Abb. 9). Analog zum oben beschriebenen TAC gab es auch hier je zwei Punkte pro Segment. Betrachtet wurden hierbei jeweils die medialen und lateralen Gefäßwände. Es konnte also maximal ein Punktwert von 16 Punkten vergeben werden. Dieser war ebenfalls als ein semiquantitativer Wert anzusehen. Eine Punktevergabe war in der Kontrollgruppe zu 93,1% (n = 36 fehlende Werte) und in der Stroke-Gruppe zu 89,3% (n = 6 fehlende Werte) möglich. Insgesamt entspricht dies einem Anteil von 92,7% (n = 42 fehlende Werte) für die

Gesamtkohorte. Die erhobenen Werte wurden in Analogie zum TAC ebenfalls als absolute Zahl in die Excel-Tabelle eingetragen.

Sowohl der TAC als auch die Kalzifizierung der Beckengefäße wurden nachträglich mit dem Programm *Sectra Workstation IDS7, Version 19.3.6.3510, ©2016* erfasst.

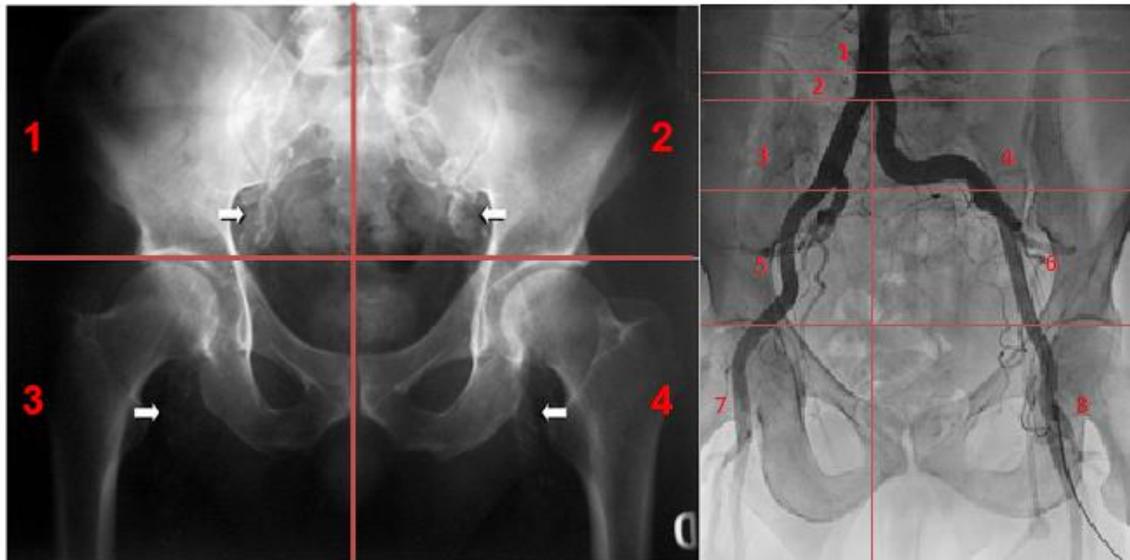


Abb. 9: Kalzifizierung der Iliakal- und Femoralregion. Links: Darstellung verändert nach ⁹⁷. Rechts: Darstellung der eigens entwickelten Methodik.

2.5 TAVI-Prozedur

Neben den in den Kapiteln 2.3 und 2.4 beschriebenen präprozeduralen Parametern wurden auch eine Reihe intraprozeduraler Daten erfasst, welche die folgende Liste aufzeigt:

- Prothesenname, -größe, -typ (selbst- oder ballonexpandierend)
- Verhältnis von Prothesengröße zu Patientenanatomie
- Zugangsweg (transfemoral oder transapikal)
- Prozedurdauer
- Durchleuchtungszeit
- intravenöse Kontrastmittelmenge
- Valvuloplastie (d. h. die kathetergesteuerte Ballon-Sprengung der alten Klappe vor Implantation der neuen)
- Nachdilatation (bei unzureichendem Ergebnis nach Implantation)
- ACT (activated clotting time, Überprüfung der intrinsischen Gerinnung)
- Gabe von Protamin (als Heparin-Antidot)

Die Implantation der neuen Aortenklappe erfolgte dem Standard des UKD entsprechend in folgenden Schritten:

Transfemorale TAVI (82,3%)

Die Patienten wurden analgosediert, d. h. ihnen wurde ein Beruhigungs- und ein Schmerzmedikament verabreicht. Im Unterschied zur Narkose atmet der Patient hier noch selbstständig und reagiert auf äußere Reize. Nach Anlage eines Monitorings zur Überwachung der Vitalparameter und eines externen Defibrillators wurde eine Ausgangs-ACT und -BGA (Blutgasanalyse) bestimmt. Es folgte das Legen einer venösen Schleuse in die Femoralvene. Über diese wurde ein passagerer Schrittmacher platziert zwecks rapid pacing während der Implantation (s.u.). Über eine zweite venöse Schleuse wurde ein Trilumen-ZVK zur zentralvenösen Applikation von Medikamenten eingebracht. Über die nun gelegte arterielle Schleuse wurde mittels eines Katheters Kontrastmittel appliziert. In die dadurch in ihrem Verlauf dargestellte kontralaterale Arteria femoralis wurde nun ebenfalls eine arterielle Schleuse gelegt und ein Gefäßverschlussystem angenäht. Über diese nun liegende Schleuse wurde ein Ballon retrograd bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Mit diesem Ballon wurde die alte Klappe unter rapid pacing mithilfe des passageren Schrittmachers (Herzfrequenz von 200/min.) gesprengt (BAV). Das rapid pacing reduziert für einen Moment die Ventrikelbewegung und somit die Auswurfleistung und optimiert so die Positionierungsbedingungen. Der Schritt der BAV war nicht obligat und wurde zu 75,4% in der Kontroll- und zu 76,8% in der Stroke-Gruppe durchgeführt. Daran anschließend folgte die Implantation der neuen Klappe ebenfalls unter rapid pacing. Dabei kamen unterschiedliche Klappentypen zum Einsatz. Eine Auflistung aller implantierten Prothesen findet sich weiter unten (vgl. Abb. 10 und Abb. 11). Nach Freisetzung der Klappe erfolgte die Lagekontrolle sowie der Ausschluss einer Verlegung der Koronararterien. Je nach Ausmaß eines paravalvulären Lecks oder einer kalklastbedingten Malexpansion der Bioprothese nach der Implantation wurde mittels Postdilatation analog zum Ablauf der vorbereitenden BAV nachgedehnt. Dies geschah zu 7,7% in der Kontroll- und zu 14,3% in der Stroke-Gruppe. Ein Perikarderguss, eine Gefäßverletzung und eine Blutung wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die Heparinisierung wurde mittels Protamin aufgehoben. Nach Entfernen des Führungsdrahts wurden die Schleusen sowie der Schrittmacher in der Leiste fixiert und der Patient für zweiundsiebzig Stunden zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Das Antikoagulationsregime wurde individuell festgelegt. Standardmäßig erhielten die Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung

aus ASS (Acetylsalicylsäure) und einem weiteren P2Y₁₂-Hemmer (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor u.a.) für drei Monate, gefolgt von einer lebenslänglichen ASS-Monotherapie. Bei vorbestehender Antikoagulation, beispielsweise Marcumar oder NOAK im Rahmen eines Vorhofflimmerns, wurde diese postinterventionell fortgeführt. Andere Regime ergaben sich bei zeitlich naheliegender Koronarintervention und anderen Indikationen, die ein differenziertes antiplasmatisches und antithrombozytäres Vorgehen rechtfertigen.

Transapikale TAVI (17,7%)

Diese Art der TAVI wurde im Hybrid-OP in Vollnarkose, d. h. in Intubationsnarkose (ITN), mit den Kollegen der Anästhesie und Herzchirurgie durchgeführt. Die ITN stellt den wesentlichen Unterschied zur tf-TAVI dar und ist Risikofaktor für postprozedurale Komplikationen wie längerem Aufenthalt auf der Intensivstation, höherer Gabe von Katecholaminen oder mehr Bluttransfusionen⁹⁸. Auch hier wurde wie oben beschrieben zunächst femoral punktiert und ein Katheter auf Aortenklappenhöhe positioniert, um die spätere Klappenimplantation angiographisch kontrollieren zu können. Es folgte eine laterale linksseitige Thorakotomie, das Freilegen der Herzspitze und das Anlegen eines epikardialen Schrittmachers. Nach der Punktion des linken Ventrikels in Seldinger-Technik wurde ein Diagnostikkatheter in die Aorta descendens gelegt. Daran anschließend kam es, wie oben ausführlich beschrieben, zur optionalen BAV und zur Implantation der neuen Klappe unter rapid pacing. Auch hier sei auf die unten folgenden Prothesentypen verwiesen (vgl. Abb. 10 und Abb. 11). Die nächsten Schritte zur Lagekontrolle, eventueller Nachdilatation und Ausschluss von Komplikationen waren identisch zum transfemorale Zugang. Der Katheter wurde über die Herzspitze entfernt, diese mit Tabaksbeutelnähten fixiert und eine Thoraxdrainage eingelegt. Es folgte abschließend der lagenweise Verschluss der Thorakotomie. Der postinterventionelle Verlauf deckte sich mit dem der tf-TAVI.

Implantierte Prothesentypen

Die verschiedenen Prothesentypen wurden in Kapitel 1.2.2 erklärt. Hier soll nun ein Überblick über die Häufigkeit der jeweils implantierten Klappentypen gegeben werden. Aus Abb. 10 und Abb. 11 wird erkennbar, dass sich die implantierten Klappen zwischen den Kohorten nicht wesentlich unterscheiden. In beiden dominieren SAPIEN 3, Core Valve und Evolut R. Die restlichen Klappen machen in beiden Gruppen lediglich rund 10%

(Kontroll-Kohorte) bzw. 25% (Stroke-Kohorte) aus, wobei die Engager Klappe in beiden Gruppen am wenigsten implantiert wurde. Während in der Kontroll-Gruppe zu 32,1% ballonexpandierende (SAPIEN XT und SAPIEN 3) und zu 67,9% selbstexpandierende Klappen (Core Valve, Evolut R, Evolut Pro und Engager) implantiert wurden, waren es in der Stroke-Gruppe 35,7% ballonexpandierende und 64,3% selbstexpandierende Klappen. Auch hier lässt sich kein relevanter Unterschied feststellen.

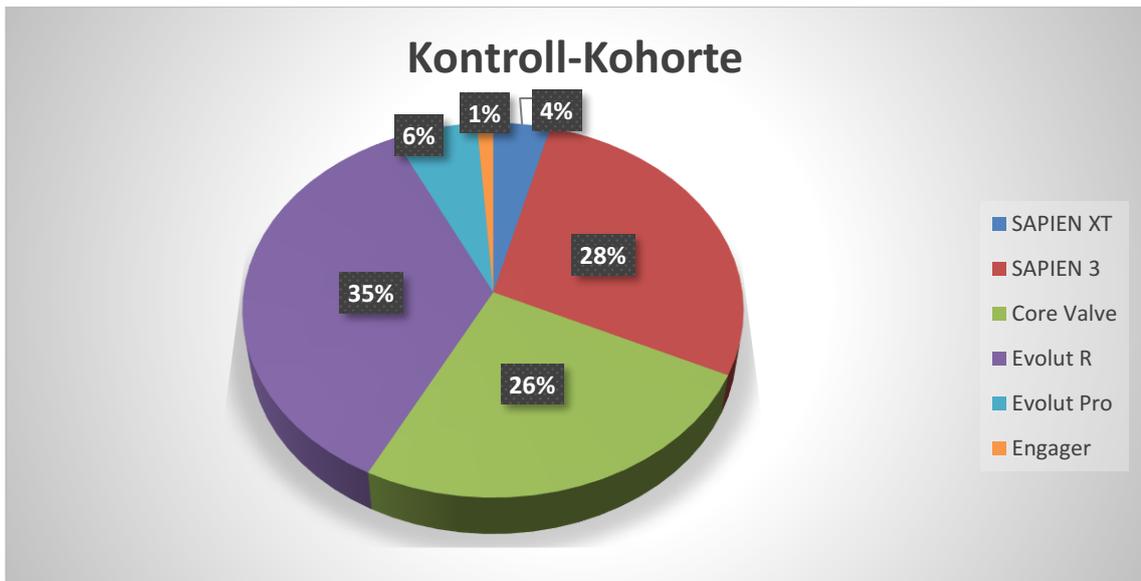


Abb. 10: Implantierte Prothesen in der Kontroll-Kohorte. Die Legende rechts in der Abbildung schlüsselt die einzelnen Klappentypen auf. Eigene Darstellung.

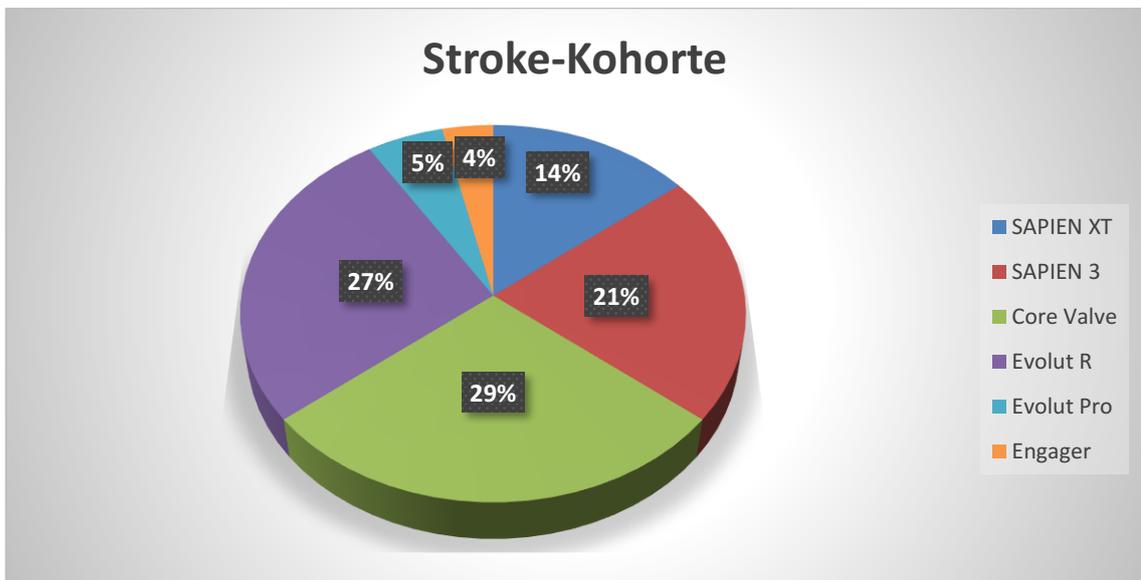


Abb. 11: Implantierte Prothesen in der Stroke-Kohorte. Die Legende rechts in der Abbildung schlüsselt die einzelnen Klappentypen auf. Eigene Darstellung.

2.6 Komplikationen

Jegliche intra- und postprozeduralen Komplikationen wurden auf Grundlage der VARC-2 Kriterien definiert und dokumentiert. Sie wurden vom Valve Academic Research Consortium festgelegt, um Studien rund um das Thema TAVI international standardisiert durchführen und vergleichen zu können. Erstmals definiert wurden sie im Jahre 2009. In den folgenden Jahren wurden sie überarbeitet und 2013 als VARC-2 Kriterien publiziert ⁸⁶. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die klinischen Endpunkte.

Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ intra- vs. postprozedural ▪ kardiovaskuläre vs. nicht-kardiovaskuläre vs. gemischte Todesursache
Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ periprozedural (< 72h nach TAVI) vs. spontan (> 72h nach TAVI)
Schlaganfall und TIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall vs. TIA (für Definition s. Kapitel 2.1) ▪ ischämisch vs. hämorrhagisch vs. unbekannt ▪ Schweregradeinteilung anhand des mRS ⁹⁹ (schwer: mRS \geq 2, leicht: mRS < 2, s. Tabelle 13)
Blutung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebensbedrohlich vs. major vs. minor ▪ Einteilung anhand der BARC-Kriterien ¹⁰⁰
Akutes Nierenversagen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadieneinteilung anhand der AKIN-Kriterien ¹⁰¹
Gefäßkomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ major vs. minor vs. Fehler des Gefäßverschlusssystem
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorhofflimmern ▪ neuer Herzschrittmacher ▪ AV-Blöcke ▪ Schenkelblöcke

Sonstige TAVI-assoziierte Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konversion zu offener Chirurgie ▪ Notwendigkeit eines Bypasses ▪ Koronarobstruktion ▪ Ventrikelperforation ▪ Schädigung der Mitralklappe ▪ Perikardtamponade ▪ Endokarditis gemäß Duke-Kriterien ¹⁰² ▪ Klappenthrombose ▪ Klappenfehllposition ▪ Notwendigkeit einer VIV
Funktion der Klappenprothese	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prothesenstenose ▪ Protheseninsuffizienz ▪ Missverhältnis von Prothesengröße zu Patientenanatomie
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NYHA ▪ KCCQ

Tabelle 12: VARC-2 Kriterien. Eigene Darstellung nach ⁸⁶. AKIN = Acute Kidney Injury Network, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz), mRS = modified Rankin Scale (standardisierte Maßzahl, die den Grad der Behinderung nach einem Schlaganfall beschreibt; 0 = keine Symptome bis 6 = Tod), NYHA = Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association, VIV = Valve-in-Valve (Implantation einer zweiten Klappenprothese in eine bereits implantierte Klappe bei Fehlfunktion der ersten Klappe).

Level	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.

4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Beeinträchtigung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständig pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge eines Schlaganfalls.

Tabelle 13: modified Rankin Scale. Eigene Darstellung nach ⁹⁹.

2.7 Studienendpunkte

Als Endpunkt wurde das Auftreten eines Schlaganfalls / einer TIA im Zeitraum von der Prozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus gewählt. 15 Patienten (26,8%) entwickelten eine TIA, 41 einen Schlaganfall (73,2%). Von diesen 41 waren 29 (70,7%) ischämischer und 2 (4,9%) hämorrhagischer Genese. In zehn Fällen (24,4%) war die Ätiologie unklar. Rund die Hälfte der Schlaganfälle ($n = 20$, 48,8%) wurde als schwer ($mRS \geq 2$), die andere Hälfte ($n = 21$, 51,2%) als mild ($mRS < 2$) eingestuft. Die neurologischen Defizite bei den 56 Patienten der Stroke-Kohorte wurden wie folgt diagnostiziert: Bei 25 Patienten (44,6%) wurde eine CT-Angiographie durchgeführt. 17 Patienten erhielten eine kraniale Computertomographie (30,4%), neun ein kraniales MRT (16,1%), vier ein CT und ein MRT (7,1%). Nur bei einem Patienten erfolgte die Diagnosestellung ausschließlich aufgrund klinisch-neurologischer Untersuchungen (1,8%). Therapeutisch wurde in der großen Mehrzahl der Fälle auf ein konservatives Konzept gesetzt ($n = 50$, 89,3%), weil erstens das Blutungsrisiko kurz nach TAVI zu hoch war und zweitens das Zeitfenster von viereinhalb Stunden bis zum spätmöglichsten Beginn der Lysetherapie nicht eingehalten werden konnte. In zwei Fällen (3,6%) wurde eine Thrombolyse und in vier Fällen (7,1%) eine Kombination aus Thrombolyse und kathetergesteuerter Thrombektomie durchgeführt.

2.8 Statistik

Die Entwicklung eines Scores beruht auf mehreren aufeinander aufbauenden Schritten. Diese werden im Folgenden kurz erläutert. Für detaillierte Ausführungen sei auf den Ergebnisteil (Kapitel 3) verwiesen.

Zunächst wurden die erhobenen Parameter auf ihre Vollständigkeit hin untersucht. Parameter, die zu weniger als 50% im Patientenkollektiv vorhanden waren, wurden

ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden die etablierten Risikoscores, da wir sie mit unserem neu entwickelten Score vergleichen wollten. Alle verbliebenen Variablen wurden einer univariaten Analyse unterzogen. Durch diese binär logistische Regression kann der Einfluss der Parameter auf ein dichotomes Outcome (Stroke/TIA vs. kein neurologisches Defizit) bestimmt werden. Man erhält eine Odds Ratio (OR), welche angibt, um welchen Faktor sich die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöht, wenn der jeweilige Parameter um eine Einheit/Kategorie steigt. Der dazugehörige p-Wert liefert das Signifikanzniveau. Werte ≤ 0.05 wurden mit *, Werte ≤ 0.01 mit ** und Werte ≤ 0.001 mit *** kodiert. Aus diesen Parametern wählten wir die statistisch und laut aktueller Studienlage inhaltlich relevanten 28 Faktoren aus. Mit diesen 28 Parametern rechneten wir eine multivariate, binär logistische Regression und erhielten wiederum ORs. Um die Übersichtlichkeit und Handhabbarkeit des späteren Scoring-Modells zu gewährleisten, verfahren wir wie bereits nach der univariaten Analyse erläutert und wählten statistisch und inhaltlich relevante Parameter aus. Es erfolgte eine Reduktion auf sechs präprozedurale, drei intraprozedurale und zwei postprozedurale Faktoren. Mittels ROC-Kurven legten wir für jeden präprozeduralen Parameter einen Cut-off-Wert fest und erhielten so sechs kategoriale Parameter. Anschließend wurden minimale und maximale Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Schlaganfalls bei steigender Anzahl zutreffender Parameter errechnet. Zudem ermittelten wir mittels einer weiteren ROC-Kurve und dem Youden-Index den Cut-off-Wert anhand dessen das Patientenkollektiv in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe eingeteilt wurde. Für jede dieser beiden Gruppen errechneten wir, wie sich die Auftretenswahrscheinlichkeit für Stroke/TIA ändert, wenn sich intra- und/oder postprozedural weitere Risikofaktoren ergaben. Mittels einer hierarchischen, multivariaten, binär logistischen Regression wurde die Validierung des neu entwickelten Scores an einer weiteren Patientenkohorte durchgeführt. Abschließend wurde der neue Score anhand von ROC-Kurven mit den etablierten Risikoscores verglichen.

Allgemeine Angaben zur Statistik:

Alle Daten wurden mit dem Programm *IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics Subscription for Macintosh, Build 1.0.0.1275. Armonk, NY: IBM Corp.* mit freundlicher Unterstützung der Firma *punkt05-Statistikberatung* analysiert.

Ergebnisse mit $p < 0.05$ wurden als signifikant erachtet. Ergebnisse mit $0.05 \leq p \leq 0.1$ wurden als Trend bezeichnet.

Vergleiche des Mittelwerts einzelner Parameter zwischen den zwei Gruppen wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben inferenzstatistisch abgesichert. Kategoriale Parameter wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Bei allen verwendeten parametrischen Tests wurden die jeweiligen Voraussetzungen geprüft.

Für alle erhobenen Daten gilt, dass kategoriale Parameter als absolute Zahl (n) inklusive Anteil an der Gesamtkohorte in Prozent (%) sowie kontinuierliche (d. h. metrische) Parameter als Mittelwert (Mean) \pm Standardabweichung (SD) angegeben wurden.

2.9 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde bis zur endgültigen Niederschrift dieser Dissertation im Juni 2021 durchgeführt. Aktuellere Publikationen sind nicht Teil dieser Arbeit.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Kohorten

3.1.1 Patientenbezogene Faktoren

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über einige patientenbezogene Faktoren. Aus ihr wird ersichtlich, dass sich die beiden Kohorten in weiten Teilen gleichen. Dies gilt zunächst einmal für die drei Faktoren Alter (im Mittel 82,1 Jahre in der Kontroll- und 82,6 Jahre in der Stroke-Kohorte, $p = 0.469$), weibliches Geschlecht (56,0% vs. 58,9%, $p = 0.679$) und BMI (im Mittel 26,9 kg/m² in der Kontroll- und 26,8 kg/m² in der Stroke-Kohorte, $p = 0.896$), die Teil der Propensity Score Match-Analyse waren. Darüber hinaus sind bezüglich des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus (25,3% vs. 23,2%, $p = 0,728$), einer arteriellen Hypertonie (95,2% vs. 95,2%, $p = 0,853$) oder eines Vorhofflimmerns (32,4% vs. 33,9%, $p = 0,821$) keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Hinsichtlich der Schwere der klinischen Symptomatik (vgl. NYHA und CCS), der Inzidenz peripherer Gefäßkrankheiten (vgl. CAD, PAD und CVD) sowie des präinterventionellen Antikoagulationsregimes (vgl. OAK, NOAK, SAPT und DAPT) sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Gleichwohl gibt es auch Parameter, die Differenzen zwischen den beiden Gruppen aufzeigen. So liegt der prozentuale Anteil vorheriger Schlaganfälle in der Stroke-Kohorte deutlich über dem der Kontroll-Kohorte (17,9% vs. 8,6%, $p = 0,026$). Die Stroke-Kohorte ist zudem durch im Mittel höhere Werte beim HAS-BLED und CHA₂DS₂VASc Score (3,7 vs. 3,5, $p = 0,048$ bzw. 5,2 vs. 4,8, $p = 0,009$) sowie durch einen längeren Krankenhausaufenthalt (18,7 Tage in der Stroke- vs. 10,9 Tage in der Kontroll-Kohorte, $p < 0.001$) gekennzeichnet. Die Patienten beider Kohorten lassen sich klassischerweise anhand des EuroSCORE II (im Mittel 8,2% in der Kontroll- und 8,9% in der Stroke-Kohorte, $p = 0,557$) sowie des STS Scores (im Mittel 7,6% in beiden Kohorten, $p = 0,935$) in das Intermediär- bis Hochrisikokollektiv einsortieren. Auffällig ist jedoch, dass es einen statistischen Trend dafür gibt, dass sich in der Stroke-Kohorte mehr Patienten mit sehr hohem chirurgischen Risiko, d. h. einem logistischen EuroSCORE von mehr als 20%, befinden als in der Kontroll-Kohorte (67,9% vs. 56,4%, $p = 0,100$).

<i>Patientenbezogene Parameter</i>	Gesamt-Kohorte (n = 577)	Kontroll-Kohorte (n = 521)	Stroke-Kohorte (n = 56)	p-Wert
Alter (Jahren), Mean ± SD	82,2 ± 5,2	82,1 ± 5,2	82,6 ± 4,8	0,469
weiblich, n (%)	325 (56,3)	292 (56,0)	33 (58,9)	0,679
BMI (kg/m²), Mean ± SD	26,9 ± 5,1	26,9 ± 5,1	26,8 ± 4,9	0,896
NYHA Klasse III/IV, n (%)	442 (76,6)	400 (76,8)	42 (75,0)	0,766
CCS Klasse III/IV, n (%)	97 (16,8)	87 (16,7)	10 (17,9)	0,826
Diabetes mellitus, n (%)	145 (25,1)	132 (25,3)	13 (23,2)	0,728
COPD, n (%)	173 (30,0)	158 (30,3)	15 (26,8)	0,583
Arterielle Hypertonie, n (%)	549 (95,1)	496 (95,2)	53 (94,6)	0,853
VHF, n (%)	188 (32,6)	169 (32,4)	19 (33,9)	0,821
Pulmonale Hypertonie, n (%)	406 (70,4)	367 (70,4)	39 (69,6)	0,901
CAD, n (%)	430 (74,5)	391 (75,0)	39 (69,6)	0,378
PAD, n (%)	183 (31,7)	163 (31,3)	20 (35,7)	0,499
CVD, n (%)	105 (18,2)	91 (17,5)	14 (25,0)	0,165
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	55 (9,9)	45 (8,6)	10 (17,9)	0,026*
GFR (< 50 mL/min), n (%)	247 (42,8)	221 (42,4)	26 (46,4)	0,564
EuroSCORE II (%), Mean ± SD	8,2 ± 8,5	8,2 ± 8,3	8,9 ± 10,5	0,557
STS Score (%), Mean ± SD	7,6 ± 6,9	7,6 ± 7,1	7,6 ± 5,2	0,935
HR (log₂ES ≥ 20%), n (%)	332 (57,5)	294 (56,4)	38 (67,9)	0,100
HAS-BLED Score, Mean ± SD	3,5 ± 0,9	3,5 ± 0,9	3,7 ± 0,9	0,048*
CHA₂DS₂VASc Score, Mean ± SD	4,8 ± 1,2	4,8 ± 1,2	5,2 ± 1,1	0,009**
OAK, n (%)	167 (28,9)	155 (29,8)	12 (21,4)	0,218
NOAK, n (%)	56 (9,7)	49 (9,4)	7 (12,5)	0,429
SAPT, n (%)	221 (38,3)	200 (38,4)	21 (37,5)	0,976
DAPT, n (%)	99 (17,2)	88 (16,9)	11 (19,6)	0,561
LVEF (%), Mean ± SD	50,0 ± 13,9	50,3 ± 13,9	47,1 ± 14,3	0,421
PA_{sys} (> 50 mmHg), n (%)	51 (8,8)	49 (9,4)	2 (3,6)	0,250
Krankenhausaufenthalt (Tagen), Mean ± SD	11,6 ± 8,1	10,9 ± 6,8	18,7 ± 14,1	<0,001***

Tabelle 14: Kohortenvergleich bzgl. patientenbezogener Faktoren. Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) ± Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentualem Anteil (%). BMI = Body Mass Index, CAD = Coronary Artery Disease, CCS = Canadian Cardiovascular Society, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CVD = Cerebrovascular Disease, DAPT = Dual Antiplatelet Therapy, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, HR = High Risk, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NOAK = Neue Orale Antikoagulation, NYHA = New York Heart Association, OAK = Orale Antikoagulation, PAD = Peripheral Vascular Disease, PA_{sys} = Systolischer Pulmonalarteriendruck, SAPT = Single Antiplatelet Therapy, STS = Society of Thoracic Surgeons, VHF = Vorhofflimmern.

3.1.2 Prozedur- und kalzifikationsbezogene Faktoren

Neben den in Kapitel 3.1.1 beschriebenen patientenbezogenen Faktoren wurden auch prozedur- sowie kalzifikationsbezogene Parameter mittels t-Test (metrische Parameter) und Chi-Quadrat-Test (kategoriale Parameter) hinsichtlich eventueller Unterschiede zwischen den beiden Kohorten miteinander verglichen. Der einzig signifikante Unterschied der hier analysierten prozedurbezogenen Parameter lässt sich bezüglich der Prozedurdauer feststellen (vgl. Tabelle 15). Während die Dauer der Klappenimplantation in der Kontroll-Kohorte durchschnittlich 90 Minuten beträgt, liegt sie in der Stroke-Kohorte ca. zwölf Minuten darüber ($p = 0,011$). Andere Variablen zeigten keine signifikanten Unterschiede, darunter der transfemorale Zugangsweg (neben Alter, Geschlecht und BMI Teil der Propensity Score Match-Analyse), der Einsatz ballonexpandierender Prothesen und die vor der eigentlichen Klappenimplantation durchgeführte Valvuloplastie. Der prozentuale Anteil der durchgeführten Nachdilatationen ist ebenfalls statistisch nicht signifikant. Erkennbar wird jedoch ein Trend hinsichtlich eines höheren Anteils in der Stroke-Kohorte (4,3% vs. 7,7%, $p = 0,089$).

<i>Prozedurbezogene Parameter</i>	Gesamt-Kohorte (n = 577)	Kontroll-Kohorte (n = 521)	Stroke-Kohorte (n = 56)	p-Wert
Prozedurdauer (min), Mean \pm SD	91,1 \pm 32,4	90,0 \pm 31,3	101,8 \pm 39,6	0,011*
tf-TAVI, n (%)	485 (84,1)	430 (82,5)	45 (80,4)	0,685
Ballonexpandierende Klappenprothesen, n (%)	187 (32,4)	167 (32,1)	20 (35,7)	0,578
Valvuloplastie, n (%)	436 (75,6)	393 (75,4)	43 (76,8)	0,823
Postdilatation, n (%)	48 (8,3)	40 (7,7)	8 (14,3)	0,089

Tabelle 15: Kohortenvergleich bzgl. prozedurbezogener Faktoren. Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) \pm Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentualem Anteil (%). tf-TAVI = transfemoraler Zugang.

Auch hinsichtlich der in Tabelle 16 aufgeführten Parameter lässt sich erkennen, dass sich die Kohorten größtenteils ähneln. Zu nennen sind vor allem das Vorhandensein einer Porzellan- oder Hostile Aorta, die Klappenöffnungsfläche, die Kalzifikation der thorakalen Aorta sowie die Intima-Media-Dicke (IMT) ($p > 0,05$ für alle genannten Variablen). Bezüglich der Größe der ARA lässt sich von einem statistischen Trend sprechen (im Mittel $49,7^\circ$ in der Kontroll- und $51,9^\circ$ in der Stroke-Gruppe, $p = 0,071$). Lediglich der Agatston Score der Aortenklappe und der Aorta ascendens weist signifikant höhere Werte in der Stroke-Gruppe auf (2070,3 AU vs. 2475,5 AU mit $p = 0,038$ bzw. 505,2 AU vs. 968,5 AU mit $p = 0,005$).

<i>Kalzifikationsbezogene Parameter</i>	Gesamt-Kohorte (n = 577)	Kontroll-Kohorte (n = 521)	Stroke-Kohorte (n = 56)	p-Wert
Porzellan-Aorta, n (%)	23 (4,0)	21 (4,0)	2 (3,6)	0,849
Hostile Aorta, n (%)	168 (29,1)	150 (28,8)	18 (32,1)	0,658
AKÖF (cm²), Mean ± SD	0,72 ± 0,20	0,72 ± 0,20	0,72 ± 0,19	0,966
Mittlerer Druckgradient (mmHg), Mean ± SD	38,2 ± 16,6	38,4 ± 16,8	36,8 ± 13,9	0,505
Mittlerer Annulus-Durchmesser (mm), Mean ± SD	26,3 ± 2,7	26,3 ± 2,7	25,8 ± 2,6	0,156
Annulus Elliptizitätsindex, Mean ± SD	1,21 ± 0,08	1,21 ± 0,08	1,22 ± 0,08	0,524
ARA (°), Mean ± SD	49,9 ± 8,6	49,7 ± 8,5	51,9 ± 9,0	0,071
AV Agatston Score (AU), Mean ± SD	2109,8 ± 1388,7	2070,3 ± 1360,7	2475,5 ± 1593,4	0,038*
Aorta ascendens Agatston Score (AU), Mean ± SD	551,4 ± 1153,1	505,2 ± 1018,0	986,5 ± 1989,5	0,005**
AAC, Mean ± SD	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,8	0,918
TAC, Mean ± SD	4,0 ± 2,0	3,9 ± 2,0	4,3 ± 2,0	0,204
Aorta abdominalis Kalzifikation, n (%)	493 (85,4)	448 (86,0)	45 (80,4)	0,179
IMT (> 0,9 mm), n (%)	189 (32,8)	180 (34,5)	9 (16,1)	0,145

Tabelle 16: Kohortenvergleich bzgl. kalzifikationsbezogener Faktoren. Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) ± Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentualem Anteil (%). AAC = Aortenbogen-Kalk, AV = Aortenklappe, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, IMT = Intima-Media-Dicke, TAC = Kalk der thorakalen Aorta.

3.2 Inzidenz der Studienendpunkte

Wie bereits in den Kapiteln 2.1 und 2.7 angesprochen, erlitten 60 der insgesamt 1365 im Beobachtungszeitraum mit einer TAVI versorgten Patienten ein neurologisches Defizit. Dies entspricht einem Anteil von 4,4% an der Gesamtkohorte. 15 Patienten wiesen eine TIA auf (1,1%), 45 einen Schlaganfall (3,3%). Veranschaulicht wird dies in Abb. 12. Aus der darauffolgenden Abb. 13 wird die Unterteilung der neurologischen Defizite deutlich. Die in blau dargestellten TIAs machen rund ein Viertel (26,8%) aus. Die restlichen Dreiviertel werden zu nahezu gleichen Teilen von klinisch leichten (n = 21, 37,5%) und klinisch schweren (n = 20, 35,7%) Schlaganfällen gebildet. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Schweregraden beruht auf der modifizierten Rankin Skala.



Abb. 12: Studienendpunkt-Inzidenz. Gezeigt werden n = 1365 TAVI-Patienten im Zeitraum Mai 2011 bis Januar 2018. Angegeben sind absolute Zahlen. Eigene Darstellung.

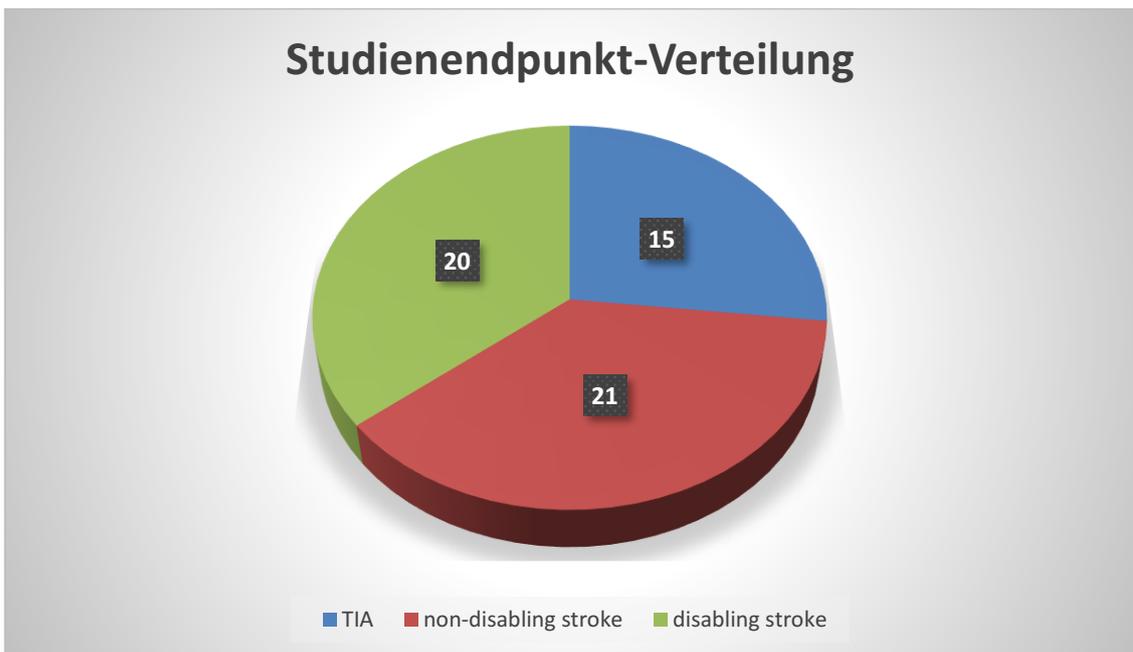


Abb. 13: Studienendpunkt-Verteilung. Gezeigt werden n = 56 in die Studie eingeschlossene Patienten mit neurologischem Defizit. Angegeben sind absolute Zahlen. Eigene Darstellung.

3.3 Prädiktoren eines postinterventionellen Schlaganfalls

Die beiden nun folgenden Kapitel 3.3 und 3.4 stellen den schrittweisen Verlauf der Erstellung eines neuen Risikoscores dar. Vordergründig ist hierbei die Reduktion der zahlreich erfassten Parameter auf Grundlage der statistischen Ergebnisse sowie inhaltlicher Überlegungen auf eine in der Praxis handhabbare Anzahl.

3.3.1 Univariate Analyse

In einem ersten Schritt wurden alle erfassten Parameter einer univariaten, binär logistischen Regression unterzogen. Mit Hilfe dieser Methode kann der Einfluss einer Variable auf das Auftreten eines gewünschten Ereignisses, in diesem Fall Schlaganfall oder TIA, berechnet werden. Die einzelnen Variablen werden unabhängig voneinander betrachtet, zu etwaigen Abhängigkeiten untereinander kann in dieser Analyse keine Aussage getroffen werden. Das Ergebnis der binär logistischen Regression ist das sogenannte Odds Ratio (OR) mit seinem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert. Das OR gibt an, um welchen Faktor das Risiko für einen Schlaganfall sinkt oder steigt, wenn die entsprechende Variable auf den Patienten zutrifft. Dabei bedeutet ein Wert < 1 eine Risikoreduktion und ein Wert > 1 eine Risikosteigerung. Anschaulich wird dies an einem Beispiel: In Tabelle 17 wird erkennbar, dass das OR für einen vorherigen Schlaganfall bei 2,30 liegt. Dies bedeutet, dass ein Patient, welcher vor der TAVI-Prozedur bereits einen Schlaganfall hatte, ein 2,3fach höheres Risiko für einen erneuten Schlaganfall hat als ein Patient ohne diese Vorgeschichte. Gegenläufig verhält es sich beispielsweise mit der Einnahme von Clopidogrel zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. Das OR von 0,50 besagt in diesem Fall, dass ein Patient, der Clopidogrel einnimmt, ein geringeres Risiko im Vergleich zu jenem Patienten hat, der es nicht einnimmt.

Da nicht alle erhobenen Parameter hier dargestellt werden können, listet Tabelle 17 nur diejenigen auf, die in weiteren Analysen genauer betrachtet wurden. Eine Unterteilung trifft die Tabelle hinsichtlich prä-, intra- sowie postprozeduraler Faktoren. Die größten Odds Ratios ergeben sich für einen vorangegangenen Schlaganfall (OR = 2,30 [95%KI: 1.09 - 4.86]), eine Verkalkung von LVOT bzw. Aorta ascendens (OR = 2,48 [95%KI: 1.08 - 5.66] bzw. OR = 2,44 [95%KI: 1.32 - 4.52]), eine Nachdilatation (OR = 2,26 [95%KI: 1.19 - 4.30]), eine postinterventionelle AI größer Grad II (OR = 3,29

[95%KI: 1.29 - 8.35]), eine Bergung der Klappenprothese nach Verrutschen (OR = 6,60 [95%KI: 1.81 - 24.15]) sowie einen neu implantierten Herzschrittmacher (OR = 2,98 [95%KI: 1.04 - 8.50]). Die laut dieser Analyse größte Risikoreduktion geht mit erhöhter Intima-Media-Dicke (OR = 0,01 [95%KI: 0.00 - 0.12]), einer Gabe von Protamin (OR = 0,20 [95%KI: 0.08 - 0.46]) sowie der Wahl von Clopidogrel bzw. einer oralen Antikoagulation bei Entlassung (OR = 0,50 [95%KI: 0.27 - 0.91] bzw. OR = 0,54 [95%KI: 0.28 - 1.05]) einher.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
<i>Präprozedural</i>			
VHF	0.99	0.55 - 1.77	0.965
Porzellan-Aorta	0.87	0.20 - 3.79	0.849
Vorheriger Schlaganfall	2.30	1.09 - 4.86	0.029*
Vorherige Dialyse	0.93	0.37 - 3.14	0.902
AKÖF (cm ²)	0.94	0.44 - 1.98	0.866
Cardiac Index	0.50	0.25 - 1.01	0.054
IMT (mm)	0.01	0.00 - 0.12	< 0.001***
Annulus Elliptizitätsindex	0.93	0.85 - 1.01	0.088
LVOT Area (mm ²)	1.00	0.99 - 1.00	0.097
ARA (°)	1.03	1.00 - 1.06	0.072
AV Agatston Score (AU)	1.00	1.00 - 1.00	0.089
RCC Agatston Score (AU)	1.68	0.94 - 3.02	0.082
NCC Agatston Score (AU)	1.00	1.00 - 1.00	0.048*
LVOT Agatston Score (AU)	2.48	1.08 - 5.66	0.032*
Zentrale LVOT-Verkalkung	14.00	1.02 - 192.13	0.048*
Aorta asc. Agatston Score (AU)	2.44	1.32 - 4.52	0.004**
<i>Intraprozedural</i>			
Prothesengröße (mm)	0.90	0.80 - 1.00	0.055
Selbstexpandierende Prothese	0.85	0.48 - 1.51	0.578
Prozedurdauer (min)	1.00	1.00 - 1.01	0.361
Postdilatation	2.26	1.19 - 4.30	0.013*
Gabe von Protamin	0.20	0.08 - 0.46	< 0.001***
Verrutschen der Prothese	1.10	0.38 - 3.23	0.860
Postinterventionelle AI \geq II°	3.29	1.29 - 8.35	0.012*
Bergung der Klappenprothese	6.60	1.81 - 24.15	0.004**
<i>Postprozedural</i>			
Clopidogrel bei Entlassung	0.50	0.27 - 0.91	0.023*
(N)OAK bei Entlassung	0.54	0.28 - 1.05	0.068
Statin bei Entlassung	0.61	0.35 - 1.08	0.089
Neuer VVI-Schrittmacher	2.98	1.04 - 8.50	0.041*
<i>n = 577 Patienten</i>			

Tabelle 17: Univariate, binär logistische Regression. Dargestellt sind ausgewählte Parameter mit ihrem Odds Ratio (OR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall sowie dem p-Wert. AI = Aortenklappeninsuffizienz, ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AV = Aortenklappe, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, IMT = Intima-Media-Dicke, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, NCC = non-coronary cusp, NOAK = Neue Orale Antikoagulation, OAK = Orale Antikoagulation, RCC = right-coronary cusp, VHF = Vorhofflimmern, VVI = Schrittmachermodus bei erhaltener intrinsischer atrioventrikulärer Überleitung.

3.3.2 Multivariate Analyse

Ausgehend von den Ergebnissen der univariaten, binär logistischen Regression entschieden wir uns für die in Tabelle 18 abgebildeten 28 Parameter. Es folgte eine multivariate, binär logistische Regression. Der Unterschied zum oben genannten Verfahren ist, dass hierbei der Einfluss eines Parameters in Abhängigkeit von allen anderen berechnet wird. Die Interpretation des Ergebnisses, des Odds Ratios, kann analog zur univariaten Analyse erfolgen. Zu beachten ist bei dieser Analyse die reduzierte Fallzahl. Da in eine multivariate Regressionsanalyse nur die Patienten einfließen können, die für alle verwendeten Parameter vollständige Angaben haben, mussten die Patienten entfernt werden, für die dies nicht zutrifft ($n = 232$). Es verblieb eine Kohorte von 345 Patienten. Aufgrund ihrer Daten ergab sich das in Tabelle 18 dargestellte Ergebnis, welches im folgenden *Modell I* genannt wird. Demnach sind ein vorheriger Schlaganfall (OR = 9,47 [95%KI: 1.82 - 49.27]), ein hoher RCC Agatston Score (OR = 5,76 [95%KI: 1.08 - 30.83]), die Nichteinnahme (neuer) oraler Antikoagulanzen (OR = 16,08 [95%KI: 2.65 - 97.69]) und die Einnahme eines Statins zum Entlassungszeitpunkt (OR = 5,32 [95%KI: 1.18 - 23.99]) die stärksten Prädiktoren für einen postinterventionellen Schlaganfall mit statistischer Signifikanz. Die Ergebnisse für den LVOT Agatston Score (OR = 3,58 [95%KI: 0.91 - 13.98]) sowie eine postinterventionelle AI > II° (OR = 25,73 [95%KI: 0.92 - 718.63]) können als statistischer Trend angesehen werden. Eine vergrößerte IMT (OR < 0,01 [95%KI: < 0.01 - < 0.01]), der Einsatz einer selbstexpandierenden Klappenprothese (OR = 0,15 [95%KI: 0.02 - 0.91]) und die intraprozedurale Gabe von Protamin (OR = 0,03 [95%KI: 0.00 - 0.24]) gehen mit einer Risikoreduktion einher. Vergleicht man die uni- und multivariate Regressionsanalyse miteinander, erkennt man, dass sich bei einigen Parametern die ORs erhöht haben. Zu nennen sind hier der vorherige Schlaganfall, der Agatston Score von RCC und LVOT oder auch die postinterventionelle AI. Bei anderen Variablen, wie beispielsweise der IMT oder der Gabe von Protamin, verstärkte sich der Effekt der Risikoreduktion. Es gibt allerdings auch Parameter, bei denen eine Umkehr des OR zu verzeichnen ist. Während eine Porzellan-Aorta und eine Statin-Einnahme bei Entlassung sich in der univariaten Analyse noch als protektiv zeigten und in der multivariaten Analyse nun als Prädiktoren für einen Schlaganfall zählen, ist der Trend beim Agatston Score der Aorta ascendens und bei der Nachdilatation gegenläufig. Sie waren zunächst mit einem Risiko behaftet und imponieren nun als protektive Faktoren. Man erkennt an diesen Umschwüngen den Einfluss, den die Art der Analyse auf die Ergebnisse hat. Dadurch, dass in der

multivariaten Regressionsanalyse die einzelnen Parameter in Abhängigkeit der anderen analysiert werden, ergeben sich zum Teil konträre Resultate.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Präprozedural			
VHF	4.10	0.74 - 22.60	0.106
Porzellan-Aorta	5.62	0.40 - 78.83	0.200
Vorheriger Schlaganfall	9.47	1.82 - 49.27	0.008**
Vorherige Dialyse	0.29	0.01 - 6.76	0.442
AKÖF (cm ²)	1.03	0.82 - 1.30	0.783
Cardiac Index	0.33	0.08 - 1.33	0.118
IMT (mm)	< 0.01	< 0.01 - < 0.01	< 0.001***
Annulus Elliptizitätsindex	0.91	0.73 - 1.13	0.400
LVOT Area (mm ²)	0.99	0.98 - 1.00	0.004**
ARA (°)	1.11	1.03 - 1.20	0.005**
AV Agatston Score (AU)	1.00	1.00 - 1.00	0.447
RCC Agatston Score (AU)	5.76	1.08 - 30.83	0.041*
NCC Agatston Score (AU)	1.00	1.00 - 1.00	0.591
LVOT Agatston Score (AU)	3.58	0.91 - 13.98	0.067
Zentrale LVOT-Verkalkung	0.63	0.16 - 2.48	0.510
Aorta asc. Agatston Score (AU)	0.79	0.24 - 2.64	0.702
Intraprozedural			
Prothesengröße (mm)	1.32	0.90 - 1.93	0.158
Selbstexpandierende Prothese	0.15	0.02 - 0.91	0.039*
Prozedurdauer (min)	0.99	0.97 - 1.01	0.308
Postdilatation	0.33	0.01 - 11.22	0.541
Gabe von Protamin	0.03	0.00 - 0.24	0.001**
Verrutschen der Prothese	< 0.01	< 0.01 - < 0.01	0.996
Postinterventionelle AI ≥ II°	25.73	0.92 - 718.63	0.056
Bergung der Klappenprothese	105*10 ⁹	0.00 - > 105*10 ⁹	0.997
Postprozedural			
Clopidogrel bei Entlassung	0.36	0.06 - 2.20	0.266
Keine (N)OAK bei Entlassung	16.08	2.65 - 97.69	0.003**
Statin bei Entlassung	5.32	1.18 - 23.99	0.030*
Neuer VVI-Schrittmacher	8.17	0.36 - 183.79	0.186
<i>n</i> = 345 Patienten, Nagelkerke $R^2 = 0.57$, $p < 0.001$ ***			

Tabelle 18: Modell I (Multivariate, binär logistische Regression). Dargestellt sind die 28 für die multivariate Analyse ausgewählten Parameter mit ihrem Odds Ratio (OR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall sowie dem p-Wert. AI = Aortenklappeninsuffizienz, ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AV = Aortenklappe, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, IMT = Intima-Media-Dicke, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, NCC = non-coronary cusp, NOAK = Neue Orale Antikoagulation, OAK = Orale Antikoagulation, RCC = right-coronary cusp, VHF = Vorhofflimmern, VVI = Schrittmachermodus bei erhaltener intrinsischer atrioventrikulärer Überleitung.

3.4 Etablierung eines neuen Risikoscores

Wir entschieden uns, den neuen Score zweigliedrig zu gestalten. Zunächst wurden ausschließlich präprozedurale Parameter herangezogen (siehe dazu Kapitel 3.4.1). Dies

ermöglicht die Risikoabschätzung eines postinterventionellen Schlaganfalls vor der TAVI-Prozedur. Darauf aufbauend wird in Kapitel 3.4.2 dargelegt, welchen weiteren Einfluss gewisse Situationen und Komplikationen während und/oder nach der TAVI auf das Schlaganfallrisiko haben.

3.4.1 Präprozedurale Parameter

Aus den 16 präprozeduralen Parametern des Modells I wählten wir aufgrund statistischer Ergebnisse und inhaltlicher Überlegungen auf Basis der aktuellen Literatur sechs Parameter aus und unterzogen diese erneut einer multivariaten, binär logistischen Regression. Das Ergebnis, im folgenden Modell IIa genannt, wird in Tabelle 19 dargestellt. Auffällig sind hierbei drei Dinge. Erstens hat sich die Fallzahl im Vergleich zu Modell I wieder auf 532 Patienten (nur noch $n = 45$ fehlende Patienten) erhöht, weil weniger Parameter eingeschlossen wurden. Zweitens sind fünf der sechs Variablen noch metrisch klassifiziert. Das bedeutet, dass sich das OR auf eine Erhöhung um einen Quadratzentimeter (im Falle der AKÖF), um ein Grad (im Falle der ARA) und um eine Agatston Unit (im Falle von RCC, LVOT und Aorta ascendens) bezieht. Auf diese Tatsache wird im weiteren Verlauf genauer eingegangen. Drittens erkennt man, dass alle Parameter bis auf AKÖF ein $OR > 1$ aufweisen, d. h. mit einer Risikoerhöhung einhergehen.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Vorheriger Schlaganfall	2.01	0.90 - 4.53	0.091
AKÖF (cm²)	0.97	0.71 - 1.32	0.844
ARA (°)	1.04	1.00 - 1.07	0.045*
RCC Agatston Score (AU)	1.59	0.86 - 2.95	0.138
LVOT Agatston Score (AU)	1.73	0.92 - 3.22	0.087
Aorta asc. Agatston Score (AU)	2.18	1.16 - 4.10	0.015*
<i>n = 532 Patienten, Nagelkerke $R^2 = 0.08$, $p = 0.002^{**}$</i>			

Tabelle 19: Modell IIa (Reduzierte multivariate, binär logistische Regression mit metrischen Parametern). Dargestellt sind die sechs für das Modell IIa ausgewählten Parameter mit ihrem Odds Ratio (OR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem p-Wert. ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, RCC = right-coronary cusp.

Anhand dieses Modells IIa wurde die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls für jeden Patienten berechnet. Das Histogramm in Abb. 14 veranschaulicht die Verteilung. Demnach liegt die minimale Wahrscheinlichkeit bei 1% und die maximale, d. h. bei Zutreffen aller sechs Parameter bei 35%. Im Mittel wiesen die Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 9,5% auf, wobei sich die meisten Patienten zwischen 5% und 15% bewegen.

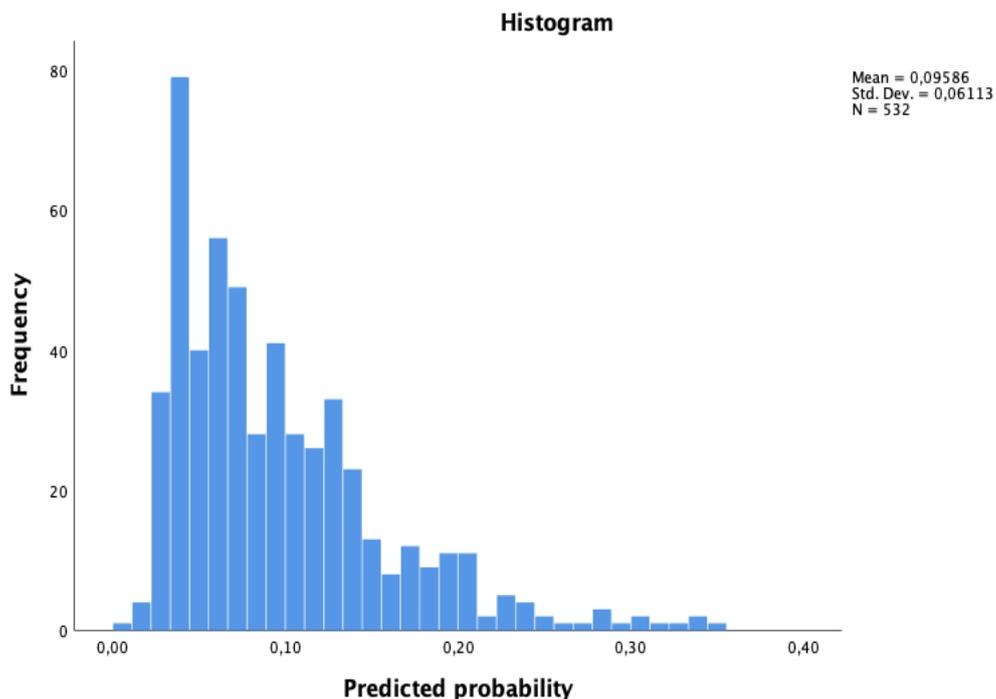


Abb. 14: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell IIa. Das Histogramm zeigt die Spanne der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls. Das Minimum liegt bei 1%, das Maximum bei 35%, im Mittel beträgt das Risiko 9,5%.

Neben der Entwicklung eines neuen Risikoscores war es zudem unser Ziel, Patienten in ein Niedrig- sowie Hochrisikokollektiv einzuteilen. Dazu braucht es einen Grenzwert an berechneter Wahrscheinlichkeit, ab welchem Patienten zur Hochrisikogruppe gehören. Um diesen zu erhalten, wendeten wir die Methode der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) an. Sie ist in Abb. 15 dargestellt und gibt das Verhältnis von Sensitivität (Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis bei einem Kranken) und Spezifität (Wahrscheinlichkeit für ein negatives Testergebnis bei einem Gesunden) an. Je weiter die Kurve oberhalb der Diagonalen liegt, desto größer wird die Fläche unterhalb der Kurve und desto stärker ist dann auch das ermittelte statistische Ergebnis. ROC-Kurven nahe an der Diagonalen dagegen weisen auf einen Zufallsprozess hin. Auf Basis der ROC-Kurve berechneten wir den sogenannten Youden-Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$). Er ermittelt den Grenzwert, bei dem Sensitivität und Spezifität maximal sind. In unserem Fall betrug er 0,358. Daraus ließ sich eine Wahrscheinlichkeit für einen postinterventionellen Schlaganfall von $\geq 11\%$ als optimalen Grenzwert ableiten.

Diesen Grenzwert von $\geq 11\%$ angewendet, ergibt sich das in Tabelle 20 dargestellte Resultat. Im linken Teil der Tabelle ist eine klassische Vierfeldertafel abgebildet. Erkennbar wird, dass 33 der 51 aufgetretenen Schlaganfälle/TIAs detektiert wurden, in 18 Fällen

blieben sie unentdeckt. 341 Patienten, die korrekterweise als nicht betroffen kategorisiert wurden, stehen 140 falsch vorhergesagte Ereignisse gegenüber. Aus diesen Zahlen lassen sich die in der rechten Hälfte der Tabelle angegebenen Größen ableiten. So kommt dieses Modell auf eine Sensitivität von 64,7% und eine Spezifität von 70,9%. Der positiv prädiktive Wert (PPW), d. h. die Wahrscheinlichkeit für einen tatsächlichen Schlaganfall/TIA bei testpositiven Patienten, beträgt 19,1%, der negativ prädiktive Wert (NPW), d. h. die Wahrscheinlichkeit für kein neurologisches Defizit bei testnegativen Patienten, liegt bei 94,9%.

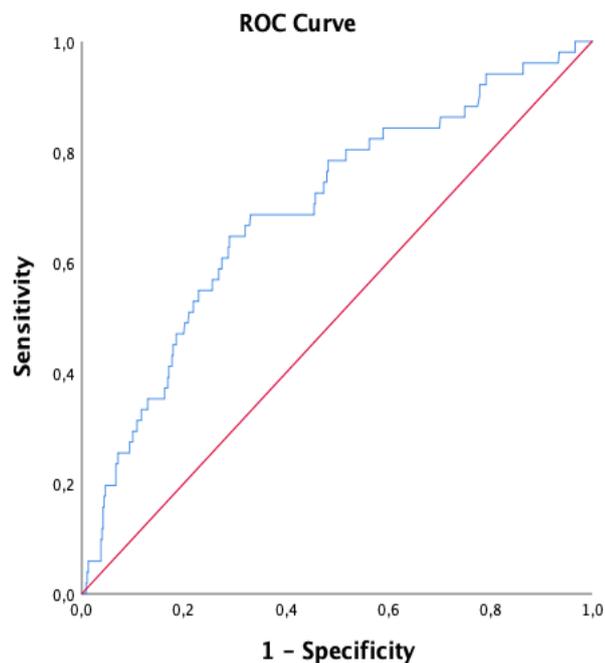


Abb. 15: ROC-Kurve Modell IIa. Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. AUC = 0.69 (95%KI = 0.62 - 0.77), $p < 0.001^{***}$. AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic.

<i>Cut-off Wert $\geq 11\%$</i>		Stroke/TIA				
		Ja	Nein	Summe	Sensitivität	64,7%
Vorhersage	(+)	33	140	173	Spezifität	70,9%
	(-)	18	341	359	PPW	19,1%
	Summe	51	481	532	NPW	94,9%

Tabelle 20: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIa. Aus der Vierfeldertafel auf der linken Seite der Tabelle ergeben sich die vier Größen auf der rechten Seite. NPW = negativ prädiktiver Wert, PPW = positiv prädiktiver Wert.

Im Rahmen der Vorstellung von Modell IIa (Tabelle 19) wurde bereits das Problem der metrischen Variablen angerissen. Wie erwähnt würde laut diesem Modell jede kleinste Abweichung der entsprechenden Parameter zu einer Risikosteigerung führen. Dies ist aus

klinischer Sicht wenig zielführend und würde die Anwendung des Scores erschweren. Aus diesem Grund entschieden wir uns wieder dafür, die fünf metrischen Parameter in kategoriale (Zutreffen oder Nicht-Zutreffen) umzuwandeln. Dies geschah erneut mittels ROC-Kurven und der Berechnung des Youden-Index für jeden einzelnen Parameter. Abb. 16 illustriert die Kurvenverläufe. Die türkise Linie stellt die Referenzlinie dar. Tabelle 21 listet die Ergebnisse der ROC-Kurven und die daraus ermittelten Grenzwerte der fünf Parameter auf, anhand derer entschieden wird, ob das Merkmal auf den individuellen Patienten zutrifft oder nicht. Es ergaben sich für die AKÖF eine Fläche von $\geq 0,545 \text{ cm}^2$, für die ARA ein Wert von $\geq 48,5^\circ$ und für die drei kalzifikationsbezogenen Parameter Werte von $\geq 447,2 \text{ AU (RCC)}$, $\geq 262,4 \text{ AU (LVOT)}$ bzw. $\geq 116,4 \text{ AU (Aorta ascendens)}$.

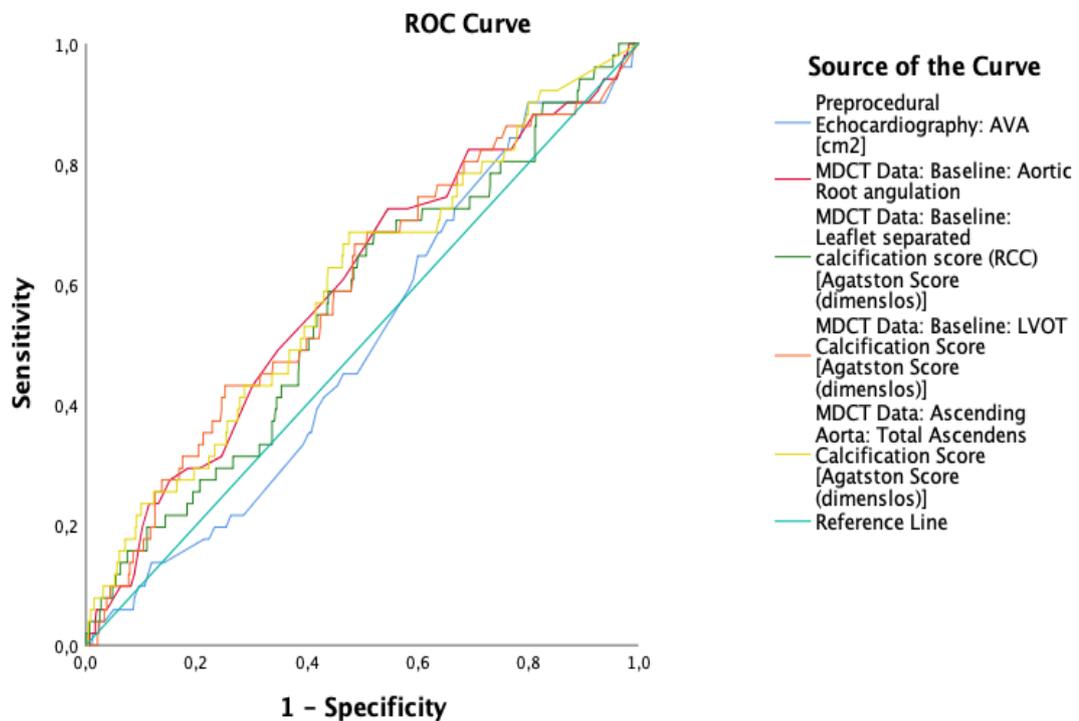


Abb. 16: ROC-Kurven der einzelnen Parameter. Die Abbildung zeigt die ROC-Kurven der ausgewählten präprozeduralen Parameter. Durch diese Analyse wurden die fünf ehemals metrischen Parameter in kategoriale Parameter umgewandelt. Die Legende rechts listet die einzelnen Parameter auf. Die türkise Linie stellt die Referenzlinie dar. AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, ROC = Receiver Operating Characteristic.

Parameter	AUC	95% KI	p-Wert	Grenzwert
AKÖF (cm²)	0.50	0.42 - 0.57	0.978	≥ 0.545
ARA (°)	0.59	0.51 - 0.67	0.034*	≥ 48.5
RCC Agatston Score (AU)	0.56	0.48 - 0.65	0.140	≥ 447.2
LVOT Agatston Score (AU)	0.59	0.50 - 0.67	0.036*	≥ 262.4
Aorta asc. Agatston Score (AU)	0.59	0.51 - 0.68	0.027*	≥ 116.4

Tabelle 21: Grenzwerte der neuen kategorialen Parameter. Aus Abb. 16 und dem Youden-Index ergeben sich die in der letzten Spalte aufgelisteten Grenzwerte. Mit ihnen werden die fünf Parameter von metrischen zu kategorialen Größen. ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AUC = Area Under the Curve, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, RCC = right-coronary cusp.

Mit den nun kategorialen Parametern rechneten wir erneut eine multivariate, binär logistische Regression und erhielten das in Tabelle 22 dargestellte und im folgenden Modell Iib genannte Ergebnis. Im Vergleich zu Modell Iia wird deutlich, dass sich die ORs nicht wesentlich verändert haben. Lediglich bei der AKÖF ist ein deutlicher Unterschied auszumachen (Iia: OR = 0,97 [95%KI: 0.71 - 1.32] vs. Iib: OR = 3,11 [95%KI: 1.16 - 8.34]). Die Patientenzahl (n = 532) blieb unverändert, da wir keinen Parameter hinzugefügt oder entfernten, sondern lediglich die metrischen in kategoriale Parameter umwandelten.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Vorheriger Schlaganfall	1.94	0.85 - 4.43	0.114
AKÖF (≥ 0.545 cm²)	3.11	1.16 - 8.34	0.024*
ARA (≥ 48.5°)	2.32	1.20 - 4.49	0.013*
RCC Agatston Score (≥ 447.2 AU)	1.80	0.94 - 3.44	0.077
LVOT Agatston Score (≥ 262.4 AU)	2.01	1.08 - 3.75	0.028*
Aorta asc. Agatston Score (≥ 116.4 AU)	2.21	1.17 - 4.17	0.015*
<i>n = 532 Patienten, Nagelkerke R² = 0.12, p < 0.001***</i>			

Tabelle 22: Modell Iib (Reduzierte multivariate, binär logistische Regression mit ausschließlich kategorialen Parametern). Dargestellt sind die sechs für das Modell Iib ausgewählten Parameter mit ihrem Odds Ratio (OR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem p-Wert nach Umwandlung in kategoriale Parameter. ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, RCC = right-coronary cusp.

Die weiteren Schritte glichen denen, die sich an Modell Iia anschlossen. Das in Abb. 17 dargestellte Histogramm zeigt die Wahrscheinlichkeitsverteilung, welche sich anhand von Modell Iib ergab. Auffällig hierbei ist, dass sich die maximale Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls bei Zutreffen aller sechs Merkmale von 35% auf 45% erhöht hat. Die minimale sowie mittlere Wahrscheinlichkeit ist mit 1% bzw. 9,5% im Vergleich zu Modell Iia unverändert. Der Großteil der Patienten weist einen Wert zwischen 5% und 20% auf. Einzelne Ausreißer haben Werte oberhalb von 30% oder sogar 40%.

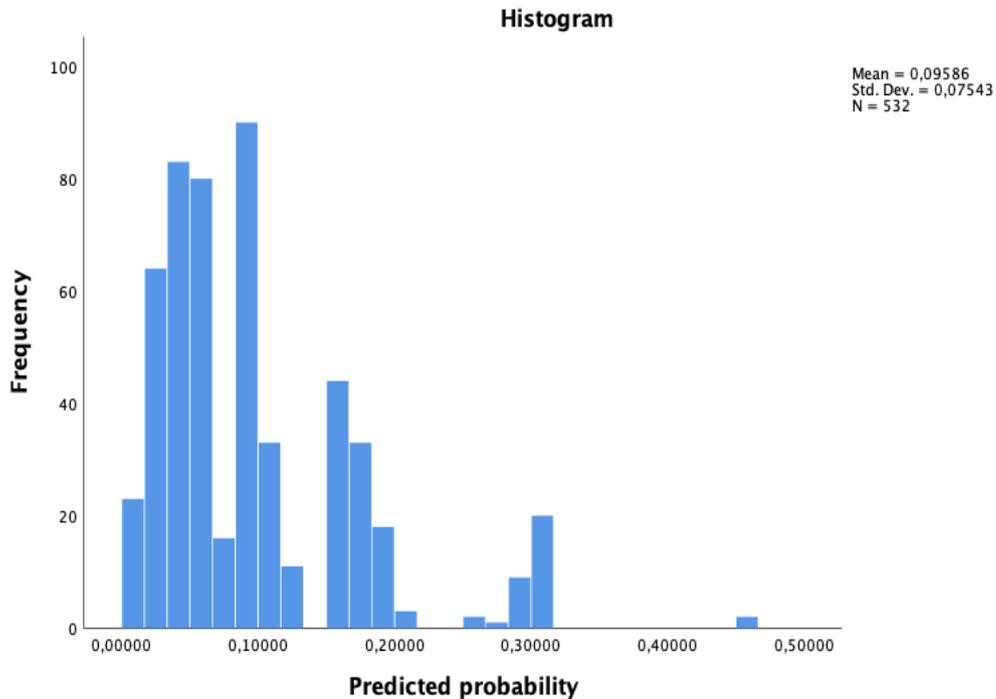


Abb. 17: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell IIb. Das Histogramm zeigt die Spanne der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls. Das Minimum liegt bei 1%, das Maximum bei 45%, im Mittel beträgt das Risiko 9,5%.

Mittels ROC-Kurve (AUC = 0.73 [95%KI: 0.66 - 0.80] mit $p < 0.001$, vgl. Abb. 18) und Youden-Index wurde erneut ein Grenzwert festgelegt, anhand dessen das Patientenkollektiv in die Hoch- oder Niedrigrisikogruppe eingeteilt wurde. Bei einem Youden Index von $J = 0,396$ ergab sich ein Grenzwert von $\geq 10\%$ Auftretenswahrscheinlichkeit. Wendet man diesen Wert an, ergibt sich das in Tabelle 23 dargestellte Ergebnis. Von den 51 aufgetretenen Schlaganfällen/TIAs wurden 36 detektiert (+3 im Vergleich zu Modell IIa), 15 wurden fälschlicherweise nicht erkannt (-3). 332 Patienten ohne Schlaganfall/TIA wurden auch als solche erkannt (-9). Dem gegenüber stehen 149 falsch detektierte Ereignisse (+9). Vergleicht man die vier, in der rechten Hälfte der Tabelle aufgelisteten Größen, erkennt man geringgradige Unterschiede. Während sich PPW (IIa: 19,1% vs. IIb: 19,5%) und NPW (IIa: 94,9% vs. IIb: 95,7%) leicht verbesserten, sank die Spezifität um rund zwei Prozentpunkte (IIa: 70,9% vs. IIb: 69,0%). Die größte Differenz ist bezüglich der Sensitivität auszumachen. Sie stieg von 64,7% auf 70,6%.

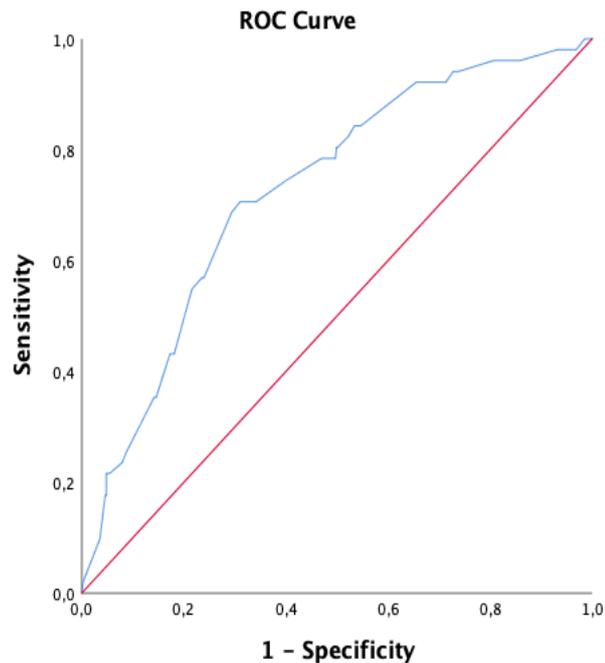


Abb. 18: ROC-Kurve Modell IIb. Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. AUC = 0.73 (95%KI = 0.66 - 0.80), $p < 0.001^{***}$. AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic.

<i>Cut-off Wert $\geq 10\%$</i>		Stroke/TIA				
		Ja	Nein	Summe	Sensitivität	70,6%
Vorhersage	(+)	36	149	185	Spezifität	69,0%
	(-)	15	332	347	PPW	19,5%
	Summe	51	481	532	NPW	95,7%

Tabelle 23: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIb. Aus der Vierfeldertafel auf der linken Seite der Tabelle ergeben sich die vier Größen auf der rechten Seite. NPW = negativ prädiktiver Wert, PPW = positiv prädiktiver Wert.

Als Resultat aller beschriebenen Rechnungen und Überlegungen ergab sich der finale präprozedurale Risikoscore mit den kategorialen Parametern vorheriger Schlaganfall, AKÖF, ARA, RCC Agatston-Score, LVOT Agatston-Score sowie Aorta ascendens Agatston-Score. Tabelle 24 gibt die minimale und maximale Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls in Abhängigkeit der Anzahl zutreffender Merkmale an. Zum einen wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Anzahl zutreffender Merkmale stetig ansteigt (0 Merkmale = 0,74% bis 6 Merkmale = 45,49%). Zum anderen lässt sich aus dieser Tabelle ableiten, ab welchem Punktwert die Patienten zum Hochrisikokollektiv gezählt werden sollten. Wie oben

beschrieben liegt der Grenzwert bei $\geq 10\%$, d. h. ab einem Score von ≥ 4 Punkten ist ein Patient als Hochrisikopatient zu werten.

Anzahl zutreffender Merkmale	Minimale Wahrscheinlichkeit (%)	Maximale Wahrscheinlichkeit (%)
0	0.7	0.7
1	1.3	2.3
2	2.6	5.1
3	5.0	10.6
4	10.4	19.3
5	21.1	31.7
6	45.5	45.5

Tabelle 24: Präprozeduraler Risikoscore (Modell IIb). Gezeigt wird die minimale sowie maximale Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls in Abhängigkeit von der Anzahl der zutreffenden Merkmale im Modell IIb.

Abschließend soll hier die Punkteverteilung im Kohortenvergleich betrachtet werden. Aus Tabelle 25 wird ersichtlich, dass der mittlere Risikoscore in der Stroke-Kohorte signifikant über dem der Kontroll-Kohorte liegt (2,7 Punkte vs. 3,6 Punkte, $p < 0,001$). Schlüsselst man die beiden Kohorten hinsichtlich der einzelnen Punkteklassen auf, ergeben sich auch hier Unterschiede. So weisen Patienten der Kontroll-Kohorte signifikant öfter einen Wert von zwei Punkten auf als die der Stroke-Kohorte (31,2% vs. 11,8%, $p = 0,004$). Dem gegenüber umfasst die Stroke-Kohorte einen höheren Anteil an Patienten mit vier oder fünf Punkten (35,3% vs. 18,5%, $p = 0,004$ bzw. 19,6% vs. 5,2%, $p = 0,001$). Kein Patient in der Stroke-Kohorte hatte null Punkte und nur jeweils ein Patient pro Kohorte erreichte die Maximalpunktzahl von sechs Punkten. Abb. 19 illustriert diese Unterschiede nochmals.

Anzahl zutreffender Merkmale	Gesamt-Kohorte (n = 532)	Kontroll-Kohorte (n = 481)	Stroke-Kohorte (n = 51)	p-Wert
0, n (%)	7 (1,3)	7 (1,5)	0 (0,0)	1,000
1, n (%)	63 (11,8)	61 (12,7)	2 (3,9)	0,066
2, n (%)	156 (29,3)	150 (31,2)	6 (11,8)	0,004**
3, n (%)	162 (30,5)	148 (30,8)	14 (27,5)	0,624
4, n (%)	107 (20,1)	89 (18,5)	18 (35,3)	0,004**
5, n (%)	35 (6,6)	25 (5,2)	10 (19,6)	0,001**
6, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (2,0)	0,183
Mittelwertvergleich				
M ± SD	2,8 ± 1,2	2,7 ± 1,1	3,6 ± 1,1	<0.001***

Tabelle 25: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell IIb). Dargestellt sind sowohl die absolute Anzahl an Patienten pro Punktwert als auch ihr prozentualer Anteil in der Gesamt-, Kontroll- und Stroke-Kohorte sowie die Mittelwerte.

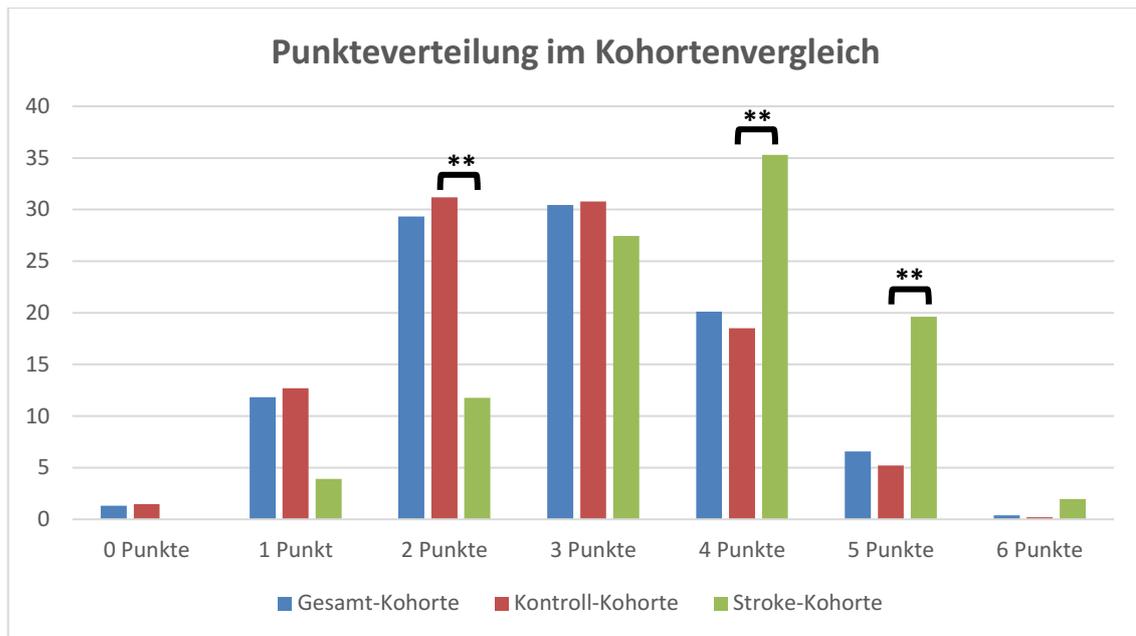


Abb. 19: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell I Ib). Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten pro jeweiligem Punktwert in den drei Gruppen. Die X-Achse stelle die Anzahl zutreffender Merkmale dar. Die Y-Achse gibt die Werte in % an.

3.4.2 Intra- und postprozedurale Parameter

Der zweite Schritt zur Etablierung eines neuen Risikoscores bestand, wie oben bereits angedeutet, darin, weitere intra- und postprozedurale Parameter zu integrieren, um auch postprozedural je nach Interventionsverlauf eine Aussage über ein möglicherweise gestiegenes Schlaganfallrisiko treffen zu können. Aus der Vorauswahl (vgl. Modell I, Tabelle 18) wählten wir drei intraprozedurale (Nicht-Gabe von Protamin, $AI \geq II^\circ$ und Bergung der Klappenprothese) und zwei postprozedurale Parameter (kein Clopidogrel bei Entlassung und keine (N)OAK bei Entlassung) aus. Sie wurden einer hierarchischen, multivariaten, binär logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Das Ergebnis wird im Folgenden Modell III genannt. Diese Methode erlaubt den Vergleich der Modelle I Ib und III hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls. Aus Tabelle 26 geht hervor, dass sich die ORs der sechs präprozeduralen Variablen im Vergleich zu Modell I Ib (vgl. Tabelle 22) nicht wesentlich verändert haben. Bezüglich der neu hinzugefügten Variablen fällt auf, dass alle mit einer Risikosteigerung einhergehen. Die Nicht-Gabe von Protamin (OR = 5.12 [95% KI: 1.76 - 14.83]) und die Bergung der Klappenprothese (OR = 5,30 [95% KI: 0.98 - 28.65]) sind dabei die Parameter mit den größten ORs. Die Fallzahl von 532 Patienten blieb unverändert. Im Vergleich zu Modell I kodierten wir die Variablen Protamin und Clopidogrel dergestalt um, dass in Modell III nun deren Nicht-Gabe anstatt ihrer Gabe betrachtet wird. Der Grund

für diese Umkodierung war, dass unser finaler Score ausschließlich aus Parametern besteht, die das Risiko für einen postinterventionellen Schlaganfall erhöhen. Da Protamin und Clopidogrel sich jedoch als protektive Faktoren erwiesen, führten wir diese Maßnahme durch. Es handelt sich dabei ausschließlich um eine Änderung der Berichtweise, welche keinerlei Einfluss auf das Ergebnis hat.

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
Vorheriger Schlaganfall	1.86	0.75 - 4.66	0.183
AKÖF ($\geq 0.545 \text{ cm}^2$)	3.18	1.11 - 9.13	0.031*
ARA ($\geq 48.5^\circ$)	2.49	1.24 - 5.01	0.010*
RCC Agatston Score ($\geq 447.2 \text{ AU}$)	1.98	0.98 - 4.02	0.057
LVOT Agatston Score ($\geq 262.4 \text{ AU}$)	2.46	1.27 - 4.78	0.008**
Aorta asc. Agatston Score ($\geq 116.4 \text{ AU}$)	2.28	1.15 - 4.49	0.018*
Nicht-Gabe von Protamin	5.12	1.76 - 14.83	0.003**
AI $\geq \text{II}^\circ$	2.77	0.91 - 8.42	0.072
Bergung der Klappenprothese	5.30	0.98 - 28.65	0.053
Kein Clopidogrel bei Entlassung	2.64	1.22 - 5.72	0.013*
Keine (N)OAK bei Entlassung	2.49	1.23 - 5.03	0.011*
<i>n = 532 Patienten, Nagelkerke $R^2 = 0.23$, $p = 0.006^{**}$</i>			

Tabelle 26: Modell III (hierarchische, multivariate, binär logistische Regression aller elf Parameter). Dargestellt sind die elf für das Modell III ausgewählten Parameter mit ihrem Odds Ratio (OR), dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie dem p-Wert nach Umwandlung in kategoriale Parameter. AI = Aortenklappeninsuffizienz, ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, (N)OAK = (neue) orale Antikoagulation, RCC = right-coronary cusp.

Betrachtet man das, sich aus Modell III ableitende, Histogramm (Abb. 20), wird zuerst die deutlich erhöhte Maximalwahrscheinlichkeit von 99% bei Zutreffen aller elf Parameter erkennbar. Sie hat sich im Vergleich zu Modell IIb (45%) mehr als verdoppelt. Eine Einschränkung ergibt sich jedoch aus der geringen Anzahl an Patienten, die diese hohen Werte aufweisen. So liegt die Mehrheit im Bereich zwischen 0% und 20%. Einige Patienten erzielen eine Wahrscheinlichkeit von über 40%, nur sehr wenige über 60% oder sogar 80%. Während sich die minimale Wahrscheinlichkeit bei Zutreffen keiner der elf Parameter auf 0,2% im Vergleich zu Modell IIb (1%) reduzierte, blieb die mittlere Auftretenswahrscheinlichkeit mit 9,5% konstant.

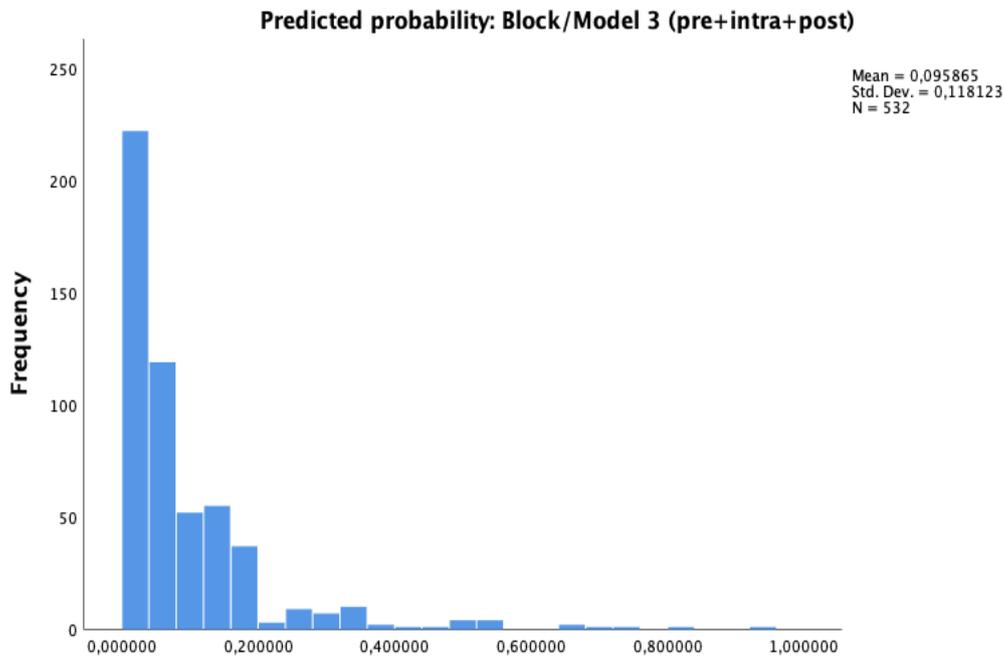


Abb. 20: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell III. Das Histogramm zeigt die Spanne der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls. Das Minimum liegt bei 0,2%, das Maximum bei 99%, im Mittel beträgt das Risiko 9,5%.

Auch in dieser Analyse schloss sich die ROC-Kurve an. Abb. 21 verdeutlicht die Verbesserung der Vorhersagekraft von Modell III gegenüber Modell IIb. Die AUC stieg von 0,73 auf 0,79, was für eine bessere Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne Schlaganfall/TIA spricht. Ausgehend von dieser Kurve und dem Youden-Index (hier: 0,439) ergab sich ein Grenzwert von $\geq 8\%$ für die Unterteilung der Patienten in die Hoch- und Niedrigrisikogruppe. Diesen Grenzwert angewendet, ergeben sich die Ergebnisse, die in Tabelle 27 dargestellt sind. Mit einer Sensitivität von 74,5% (38 von 51 Schlaganfällen wurden detektiert) konnte das Ergebnis von Modell IIb um rund vier Prozentpunkte gesteigert werden. Diese Steigerung ging zu Lasten der Spezifität, die von 69,0% auf 68,2% um ca. einen Prozentpunkt leicht abfiel. 328 von 481 Patienten wurden richtigerweise als gesund charakterisiert. Ihnen stehen 153 zu Unrecht detektierte Ereignisse gegenüber. PPW (IIb: 19,5% vs. III: 19,9%) und NPW (IIb: 95,7% vs. III: 96,2%) blieben nahezu unverändert.

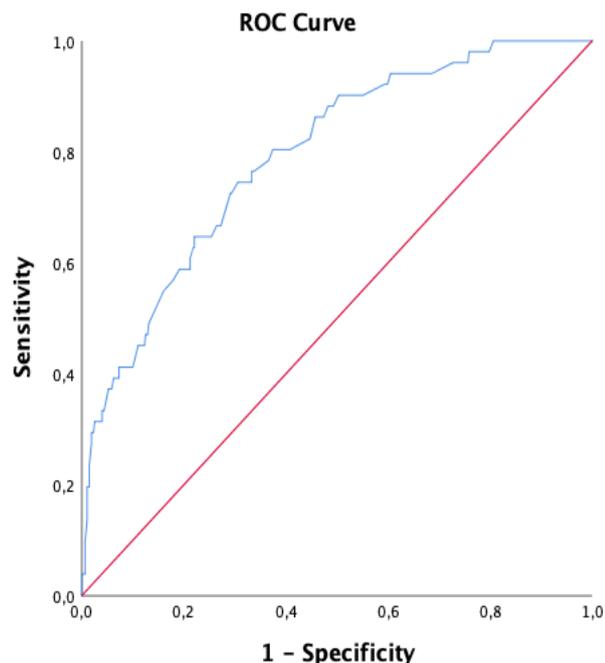


Abb. 21: ROC-Kurve Modell III. Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. AUC = 0.79 (95%KI = 0.73 - 0.86), $p < 0.001^{***}$. AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic.

<i>Cut-off Wert $\geq 8\%$</i>		Stroke/TIA				
		Ja	Nein	Summe	Sensitivität	74,5%
Vorhersage	(+)	38	153	191	Spezifität	68,2%
	(-)	13	328	341	PPW	19,9%
	Summe	51	481	532	NPW	96,2%

Tabelle 27: Risikoklassifizierung anhand von Modell III. Aus der Vierfeldertafel auf der linken Seite der Tabelle ergeben sich die vier Größen auf der rechten Seite. NPW = negativ prädiktiver Wert, PPW = positiv prädiktiver Wert.

Das endgültige Ergebnis unseres erweiterten Risikoscores, bestehend aus sechs prä-, drei intra- und zwei postprozeduralen Parametern, ist in Tabelle 28 abzulesen. Die minimale Wahrscheinlichkeit bei Zutreffen keiner der elf Parameter liegt bei 0,2%, die maximale Wahrscheinlichkeit bei Zutreffen aller Parameter hingegen bei 99,4%. In dieser Spanne bewegen sich die restlichen Wahrscheinlichkeiten, welche sich mit zunehmender Anzahl zutreffender Merkmale stets erhöhen. Dabei sind im Vergleich zum präprozeduralen Risikoscore (vgl. Tabelle 24) deutlich größere Spannen pro erzieltm Punktwert zu erkennen. Besonders auffällig wird dies im Punktebereich zwischen vier und acht Punkten. Aus diesem Grund lässt sich kein eindeutiger Punktwert ableiten, ab dem man von einem Hochrisikopatienten sprechen würde. Der ermittelte Grenzwert von $\geq 8\%$ findet sich in

den Kategorien drei und vier Punkten wieder. Dies deckt sich mit dem präprozeduralen Risikoscore, bei dem Patienten ab einem Wert von vier Punkten zum Hochrisikokollektiv gezählt wurden.

Anzahl zutreffender Merkmale	Minimale Wahrscheinlichkeit (%)	Maximale Wahrscheinlichkeit (%)
0	0,2	0,2
1	0,4	1,1
2	0,8	5,3
3	1,7	15,1
4	4,1	33,1
5	9,6	56,7
6	21,0	76,5
7	41,2	89,0
8	66,0	95,2
9	86,1	97,8
10	96,9	98,9
11	99,4	99,4

Tabelle 28: Prä-, intra- und postprozeduraler Risikoscore (Modell III). Gezeigt wird die minimale sowie maximale Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls in Abhängigkeit von der Anzahl der zutreffenden Merkmale anhand von Modell III.

Mit Blick auf die Punkteverteilung im Kohortenvergleich ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei Modell IIb (s. Tabelle 29). Die Stroke-Kohorte weist im Mittel einen signifikant höheren Wert auf als die Kontroll-Kohorte (Kontrolle: 5,1 Punkte vs. Stroke: 6,1 Punkte, $p < 0,001$). Betrachtet man die Punkteklassen separat, fällt auf, dass die Kontroll-Kohorte mehr Patienten im unteren Punktesegment beinhaltet (z. B. 4 Punkte: 22,9% vs. 5,9%, $p = 0,005$), während in der Stroke-Kohorte signifikant mehr Patienten im oberen Segment angesiedelt sind (z. B. 8 Punkte: 2,3% vs. 11,8%, $p = 0,003$). Auffällig ist zudem, dass die Extremwerte in keiner der beiden Gruppen vertreten sind. Beispielhaft sei hierzu die Stroke-Kohorte erwähnt, deren Patienten sich im Bereich zwischen drei und neun Punkten bewegen. Abb. 22 illustriert die erläuterten Differenzen nochmals.

Anzahl zutreffender Merkmale	Gesamt-Kohorte (n = 532)	Kontroll-Kohorte (n = 481)	Stroke-Kohorte (n = 51)	p-Wert
0, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
2, n (%)	7 (1,3)	7 (1,5)	0 (0,0)	1,000
3, n (%)	35 (6,6)	33 (6,9)	2 (3,9)	0,563
4, n (%)	113 (21,2)	110 (22,9)	3 (5,9)	0,005**
5, n (%)	166 (31,2)	156 (32,4)	10 (19,6)	0,060
6, n (%)	137 (25,8)	120 (24,9)	17 (33,3)	0,193
7, n (%)	53 (10,0)	42 (8,7)	11 (21,6)	0,004**
8, n (%)	17 (3,2)	11 (2,3)	6 (11,8)	0,003**
9, n (%)	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (3,9)	0,025*
10, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	1,000
11, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Mittelwertvergleich				
M ± SD	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,2	6,1 ± 1,4	< 0,001***

Tabelle 29: Punktverteilung im Kohortenvergleich (Modell III). Dargestellt sind sowohl die absolute Anzahl an Patienten pro Punktwert als auch ihr prozentualer Anteil in der Gesamt-, Kontroll- und Stroke-Kohorte sowie die Mittelwerte.

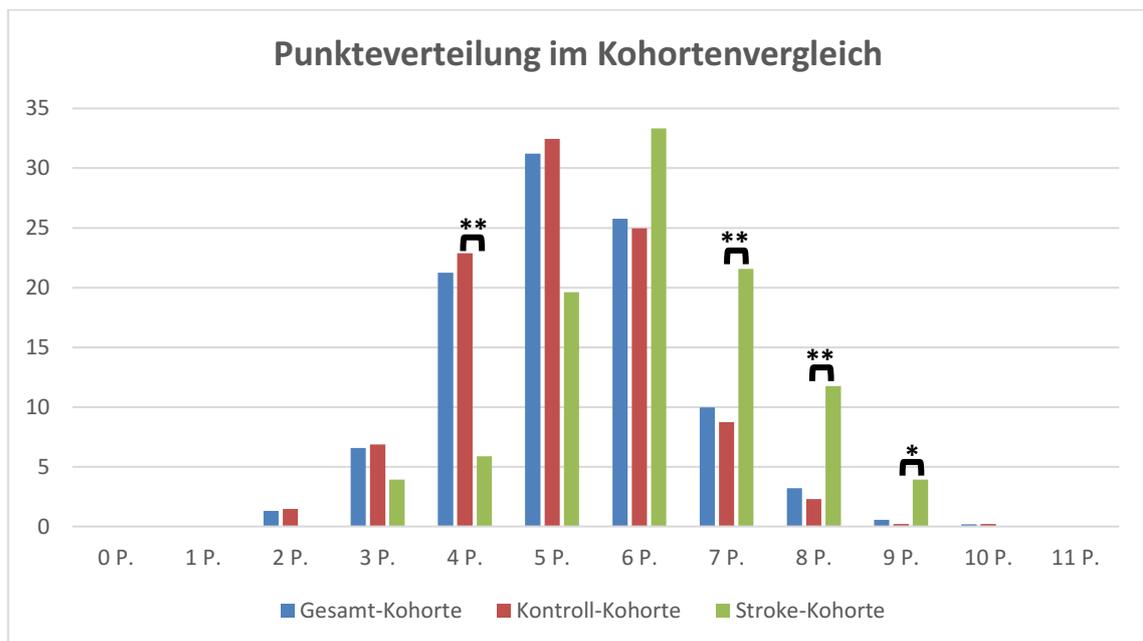


Abb. 22: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell III). Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten pro jeweiligem Punktwert in den drei Gruppen. Die X-Achse stelle die Anzahl zutreffender Merkmale dar. Die Y-Achse gibt die Werte in % an.

3.5 Validierung an weiterer Patientenkohorte

Zu den Gütekriterien eines neu entwickelten Risikoscores gehört die Validierung an einer neuen Patientenkohorte, die nicht an der Erstellung des Scores beteiligt war. Dazu betrachteten wir alle Patienten, die seit dem Einschluss des letzten Patienten der

Etablierungskohorte eine TAVI im UKD erhielten (n = 650 im Zeitraum Januar 2018 bis August 2019). Mit ihnen verfahren wir wie bereits in Kapitel 2.1 beschrieben und erhielten eine Validierungskohorte von 132 Patienten (n = 12 in der Stroke-Kohorte und n = 120 in der Kontroll-Kohorte). Dabei lag ein ausgeglichenes Verhältnis von Schlaganfällen und TIAs vor (jeweils n = 6). Abb. 23 stellt das Studien-Flussdiagramm der Validierungskohorte dar.

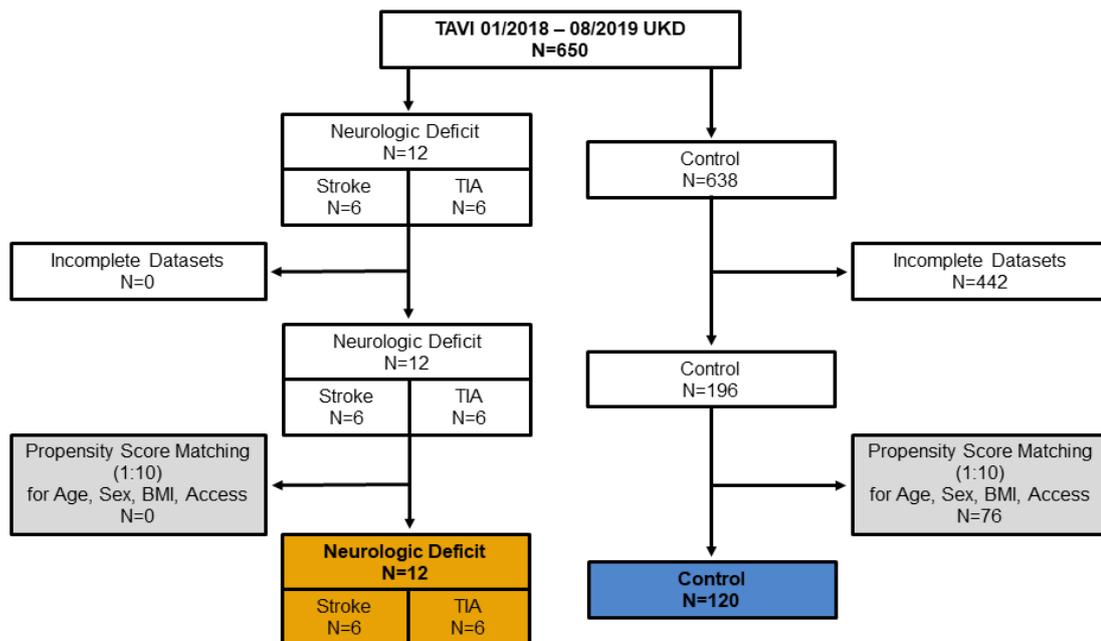


Abb. 23: Studien-Flussdiagramm (Validierungskohorte). Das Diagramm zeigt die Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei Untergruppen (Stroke- und Kontroll-Gruppe) sowie die ausgeschlossenen Patienten aufgrund von fehlenden Daten und der Propensity Score Matching-Methode. Access = transfemoraler oder transapikaler Zugangsweg, TIA = transitorische ischämische Attacke.

Tabelle 30 vergleicht die Kontroll- mit der Stroke-Kohorte. Es wird ersichtlich, dass es keinerlei signifikante Unterschiede gibt, die Gruppen sich demnach nahezu gleichen. Lediglich bezüglich des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie (Kontroll-Kohorte: 90,8% vs. Stroke-Kohorte: 75,0%, $p = 0,089$), einer zerebrovaskulären Krankheit (Kontroll-Kohorte: 14,2% vs. Stroke-Kohorte: 33,3%, $p = 0,083$) und einer glomerulären Filtrationsrate von unter 50 mL/min (Kontroll-Kohorte: 33,3% vs. Stroke-Kohorte: 58,3%, $p = 0,085$) lässt sich von statistischen Trends sprechen.

Verglichen mit der Etablierungskohorte war das Kollektiv der Validierungskohorte im Schnitt drei Jahre jünger (82,2 Jahre vs. 79,4 Jahre), hatte einen geringgradig kleineren Anteil weiblicher Patientinnen (56,3% vs. 51,5%), wies öfter eine NYHA-Klasse von III oder IV auf (76,6% vs. 81,8%) und war deutlich häufiger von einem vorherigen Schlaganfall betroffen (9,9% vs. 16,7%). Zudem fielen deutlich geringere Risikoscores in der

Validierungskohorte auf (EuroSCORE II: 8,2% vs. 5,4% bzw. STS Score: 7,6% vs. 4,5%).

<i>Patientenbezogene Parameter</i>	Gesamt-Kohorte (n = 132)	Kontroll-Kohorte (n = 120)	Stroke-Kohorte (n = 12)	p-Wert
Alter (Jahren), Mean ± SD	79,4 ± 6,7	79,5 ± 6,6	77,6 ± 8,2	0,340
weiblich, n (%)	68 (51,5)	62 (51,7)	6 (50,0)	0,912
BMI (kg/m²), Mean ± SD	26,5 ± 4,8	26,5 ± 4,9	27,0 ± 4,1	0,739
NYHA Klasse III/IV, n (%)	108 (81,8)	99 (82,5)	9 (75,0)	0,521
CCS Klasse III/IV, n (%)	6 (4,5)	5 (4,2)	1 (8,3)	0,509
Diabetes mellitus, n (%)	34 (25,8)	30 (25,0)	4 (33,3)	0,529
COPD, n (%)	41 (31,1)	37 (30,8)	4 (33,3)	0,858
Arterielle Hypertonie, n (%)	118 (89,4)	109 (90,8)	9 (75,0)	0,089
VHF, n (%)	50 (37,9)	46 (38,3)	4 (33,3)	0,734
Pulmonale Hypertonie, n (%)	71 (53,8)	64 (53,3)	7 (58,3)	0,740
CAD, n (%)	96 (72,7)	89 (74,2)	7 (58,3)	0,240
PAD, n (%)	30 (22,7)	27 (22,5)	3 (25,0)	0,844
CVD, n (%)	21 (15,9)	17 (14,2)	4 (33,3)	0,083
Vorheriger Schlaganfall, n (%)	22 (16,7)	20 (16,7)	2 (16,7)	1,000
GFR (< 50 mL/min), n (%)	47 (35,6)	40 (33,3)	7 (58,3)	0,085
EuroSCORE II (%), Mean ± SD	5,4 ± 5,1	5,2 ± 4,9	7,3 ± 6,8	0,178
STS Score (%), Mean ± SD	4,5 ± 3,1	4,5 ± 2,9	5,0 ± 5,4	0,600
HR (log.ES ≥ 20%), n (%)	58 (43,9)	53 (44,2)	5 (41,7)	0,868
HAS-BLED Score, Mean ± SD	2,7 ± 0,9	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,8	0,484
CHA₂DS₂VASc Score, Mean ± SD	4,7 ± 1,3	4,7 ± 1,4	4,3 ± 1,1	0,373
OAK, n (%)	21 (15,9)	18 (15,0)	3 (25,0)	0,367
NOAK, n (%)	34 (25,8)	32 (26,7)	2 (16,7)	0,450
SAPT, n (%)	39 (29,5)	34 (28,3)	5 (41,7)	0,334
DAPT, n (%)	32 (24,2)	28 (23,3)	4 (33,3)	0,441
LVEF (%), Mean ± SD	53,4 ± 12,9	53,7 ± 13,0	50,8 ± 12,4	0,460
PA_{sys} (> 50mmHg), n (%)	13 (9,8)	11 (9,2)	2 (16,7)	0,695
Krankenhausaufenthalt (Tagen), Mean ± SD	10,0 ± 7,4	9,5 ± 6,3	15,8 ± 13,9	0,147

Tabelle 30: Vergleich patientenbezogener Parameter in der Validierungskohorte. Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) ± Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentuaalem Anteil (%). BMI = Body Mass Index, CAD = Coronary Artery Disease, CCS = Canadian Cardiovascular Society, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CVD = Cerebrovascular Disease, DAPT = Dual Antiplatelet Therapy, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, HR = High Risk, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NOAK = Neue Orale Antikoagulation, NYHA = New York Heart Association, OAK = Orale Antikoagulation, PAD = Peripheral Vascular Disease, PA_{sys} = Systolischer Pulmonalarteriendruck, SAPT = Single Antiplatelet Therapy, STS = Society of Thoracic Surgeons, VHF = Vorhofflimmern.

Nach dem Vorbild der Etablierungskohorte verfahren wir bei der Analyse der Validierungskohorte auch in zwei Schritten. Zunächst wurden die sechs präprozeduralen Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft betrachtet (s. Kapitel 3.5.1). Daran anschließend folgte die Hinzunahme der intra- und postprozeduralen Parameter (s. Kapitel 3.5.2). In beiden Fällen wurden ROC-Kurven sowie die Berechnung von Sensitivität und Spezifität zur Analyse herangezogen.

3.5.1 Präprozedurale Parameter

Abb. 24 veranschaulicht das Ergebnis. Demnach hat die AUC einen Wert von 0,53 (95% KI: 0.37 - 0.68). Damit liegt sie deutlich unter der der Etablierungskohorte (vgl. Abb. 18: AUC = 0.73 [95% KI: 0.66 - 0.80]) und nur unwesentlich über der in rot dargestellten Referenzlinie (AUC = 0.50), die die Unbrauchbarkeit unseres Scores zur Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne neurologischem Defizit darstellt. Dies drückt sich auch in den errechneten Größen (s. Tabelle 31) aus. Nur drei von zwölf Patienten mit Schlaganfall/TIA wurden als solche erkannt, neun hingegen nicht. Dies entspricht einer Sensitivität von 25,0% (vgl. dazu Modell Iib: 70,6% (Tabelle 23)). Mit einer Spezifität von 63,3% (76 Patienten ohne neurologisches Defizit wurden korrekt detektiert) liegt die Validierungskohorte im Bereich der Etablierungskohorte (Modell Iib: 69,0%).

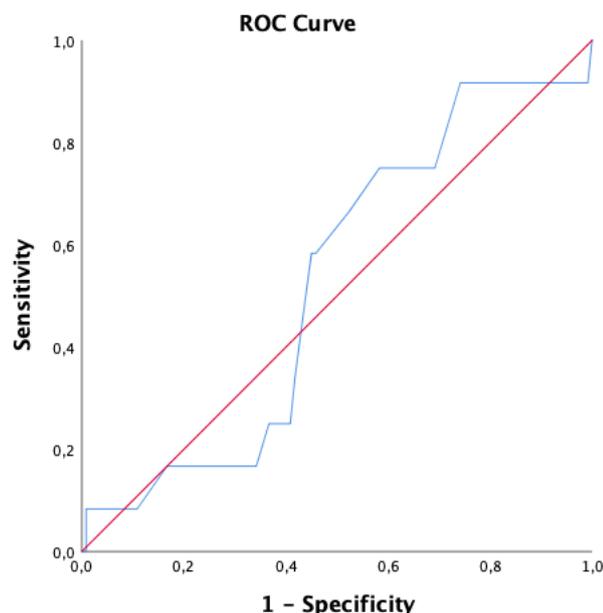


Abb. 24: ROC-Kurve Modell Iib (Validierungskohorte). Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. AUC = 0.53 (95%KI = 0.37 - 0.68), $p = 0.77$. AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic.

<i>Cut-off Wert</i> $\geq 10\%$		Stroke/TIA				
		Ja	Nein	Summe	Sensitivität	25,0%
Vorhersage	(+)	3	44	47	Spezifität	63,3%
	(-)	9	76	85	PPW	6,4%
	Summe	12	120	132	NPW	89,4%

Tabelle 31: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIb (Validierungskohorte). Aus der Vierfeldertafel auf der linken Seite der Tabelle ergeben sich die vier Größen auf der rechten Seite. NPW = negativ prädiktiver Wert, PPW = positiv prädiktiver Wert.

3.5.2 Intra- und postprozedurale Parameter

Die Ergebnisse der Validierung des erweiterten Risikoscores fallen besser aus. Mit ihnen können zwei Vergleiche angestellt werden. Erstens mit dem präprozeduralen Risikoscore aus Kapitel 3.5.1. Die AUC konnte auf 0,60 (95% KI: 0.43 - 0.76) gesteigert werden (vgl. Abb. 25). Damit kann immer noch nicht von einer statistisch signifikanten Diskriminierung von Patienten mit und ohne neurologisches Defizit gesprochen werden, die Steigerung ist dennoch deutlich. Dies spiegelt sich auch in der errechneten Sensitivität wider. Sie konnte von 25,0% auf 66,7% (acht von zwölf Patienten der Stroke-Kohorte wurden korrekt detektiert) gesteigert werden (vgl. Tabelle 32). Die Spezifität fiel hingegen um fünf Prozentpunkte von 63,3% auf 58,3%. Zweitens sei der Vergleich mit Modell III der Etablierungskohorte angestellt. Hierbei wird erneut die mangelnde Anwendbarkeit des entwickelten Scores auf die Validierungskohorte deutlich. Die AUC (0.60 [95% KI: 0.43 - 0.76] vs. 0.79 [95% KI: 0.73 - 0.86]), Sensitivität (66,7% vs. 74,5%) und Spezifität (58,3% vs. 68,2%) liegen in der Validierungskohorte allesamt unter denen des Modells III der Etablierungskohorte.

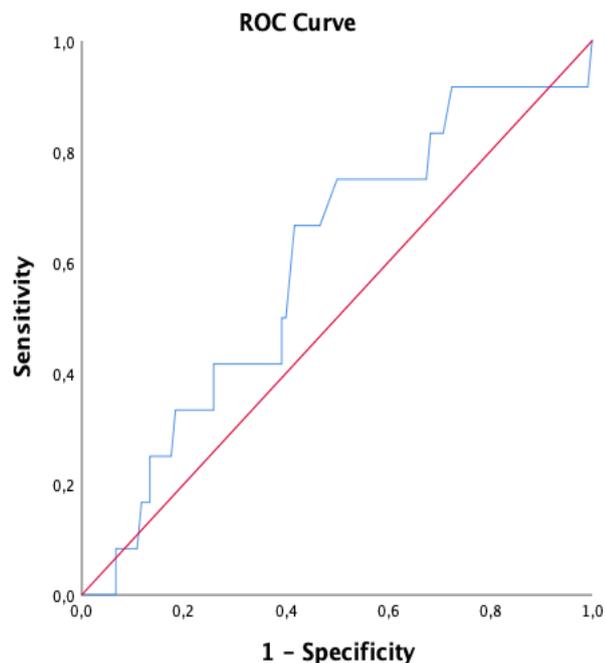


Abb. 25: ROC-Kurve Modell III (Validierungskohorte). Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. AUC = 0.60 (95%KI = 0.43 - 0.76), p = 0.08. AUC = Area Under the Curve, ROC = Receiver Operating Characteristic.

<i>Cut-off Wert $\geq 8\%$</i>		Stroke/TIA				
		Ja	Nein	Summe	Sensitivität	66,7%
Vorhersage	(+)	8	50	58	Spezifität	58,3%
	(-)	4	70	74	PPW	13,8%
	Summe	12	120	132	NPW	94,6%

Tabelle 32: Risikoklassifizierung anhand von Modell III (Validierungskohorte). Aus der Vierfeldertafel auf der linken Seite der Tabelle ergeben sich die vier Größen auf der rechten Seite. NPW = negativ prädiktiver Wert, PPW = positiv prädiktiver Wert.

3.6 Vergleich des neuen Risikoscores mit etablierten Scores

In einer letzten Analyse widmeten wir uns dem Vergleich unseres neu entwickelten Risikoscores mit den in Kapitel 1.3.2 erläuterten bereits etablierten Scores. Der Vergleich wurde mittels ROC-Kurven angestellt. Abb. 26 und Tabelle 33 illustrieren das Ergebnis der Etablierungskohorte. Erkennbar wird, dass der EuroSCORE II (AUC = 0.50 [95% KI: 0.43 - 0.58]) und der STS Score (AUC = 0.57 [95% KI: 0.49 - 0.65]) die schlechteste

Vorhersagekraft der hier miteinander verglichenen Risikoscores für einen postinterventi-
onellen Schlaganfall aufweisen. Höhere und vor allem statistisch signifikante Wert findet
man hingegen für den HAS-BLED Score (AUC = 0.59 [95% KI: 0.51 - 0.69]) und den
CHA₂DS₂VASc Score (AUC = 0.62 [95% KI: 0.55 - 0.70]). Dies deckt sich mit den Er-
gebnissen unserer Voranalysen (vgl. Tabelle 14). Dort konnten in der Stroke-Kohorte für
den HAS-BLED Score und den CHA₂DS₂VASc Score im Mittel höhere Werte im Ver-
gleich zur Kontroll-Kohorte gezeigt werden (p = 0,048 bzw. p = 0,009 für die Mittelwert-
unterschiede). Die Unterschiede hinsichtlich des EuroSCORE II und des STS Scores wa-
ren hingegen nicht signifikant (p = 0,557 bzw. p = 0,935 für die Mittelwertunterschiede).
Unsere beiden neu entwickelten Risikoscores brachten in dieser Analyse die besten Re-
sultate hervor (Modell IIb: AUC = 0.73 [95% KI: 0.66 - 0.80] bzw. Modell III: AUC =
0.79 [95% KI: 0.73 - 0.86]).

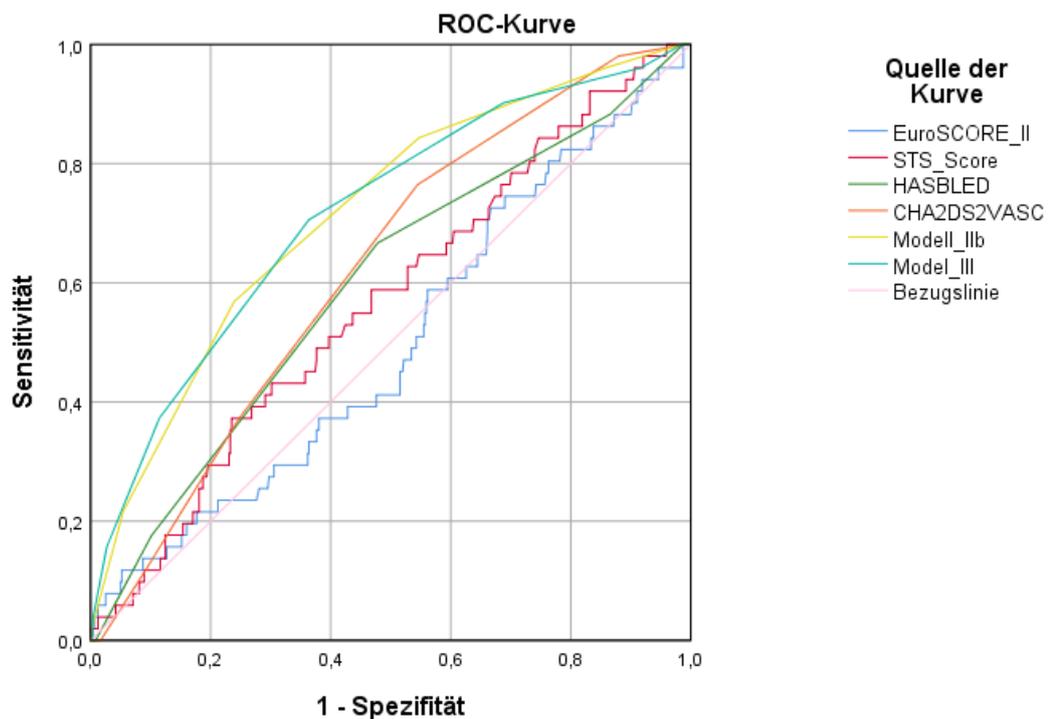


Abb. 26: Risikoscores im Vergleich (Etablierungskohorte). Die sechs farbigen ROC-Kurven entsprechen der Le-
gende auf der rechten Seite. Die Referenzlinie ist in rosa dargestellt. ROC = Receiver Operating Characteristic.

Parameter	AUC	95% KI	p-Wert
EuroSCORE II	0.50	0.43 - 0.58	0.950
STS Score	0.57	0.49 - 0.65	0.120
HAS-BLED	0.59	0.51 - 0.69	0.027*
CHA₂DS₂VASc	0.62	0.55 - 0.70	0.004**
Modell IIb	0.73	0.66 - 0.80	< 0.001***
Modell III	0.79	0.73 - 0.86	< 0.001***

Tabelle 33: AUCs der einzelnen Risikoscores (Etablierungskohorte). Die Tabelle listet die AUCs der verglichenen
Risikoscores, das dazugehörige 95%-KI sowie den p-Wert auf. AUC = Area Under the Curve, KI = Konfidenzintervall.

Einschränkend müssen hier jedoch die oben beschriebenen unzureichenden Ergebnisse der Validierungskohorte (vgl. Kapitel 3.5) genannt werden. Abb. 27 und Tabelle 34 stellen das Ergebnis der ROC-Analyse bezüglich der Validierungskohorte dar. Es zeigt sich, dass keiner der sechs untersuchten Risikoscores zwischen Patienten mit und ohne neurologisches Defizit diskriminieren kann (alle p-Werte > 0.05). Dies ist mit dem Vergleich der patientenbezogenen Parameter der Validierungskohorte (vgl. Tabelle 30) in Einklang zu bringen. Hierbei konnte für keinen der vier etablierten Risikoscores (EuroSCORE II, STS Score, HAS-BLED Score und CHA₂DS₂VASc Score) ein signifikanter Mittelwertunterschied beobachtet werden.

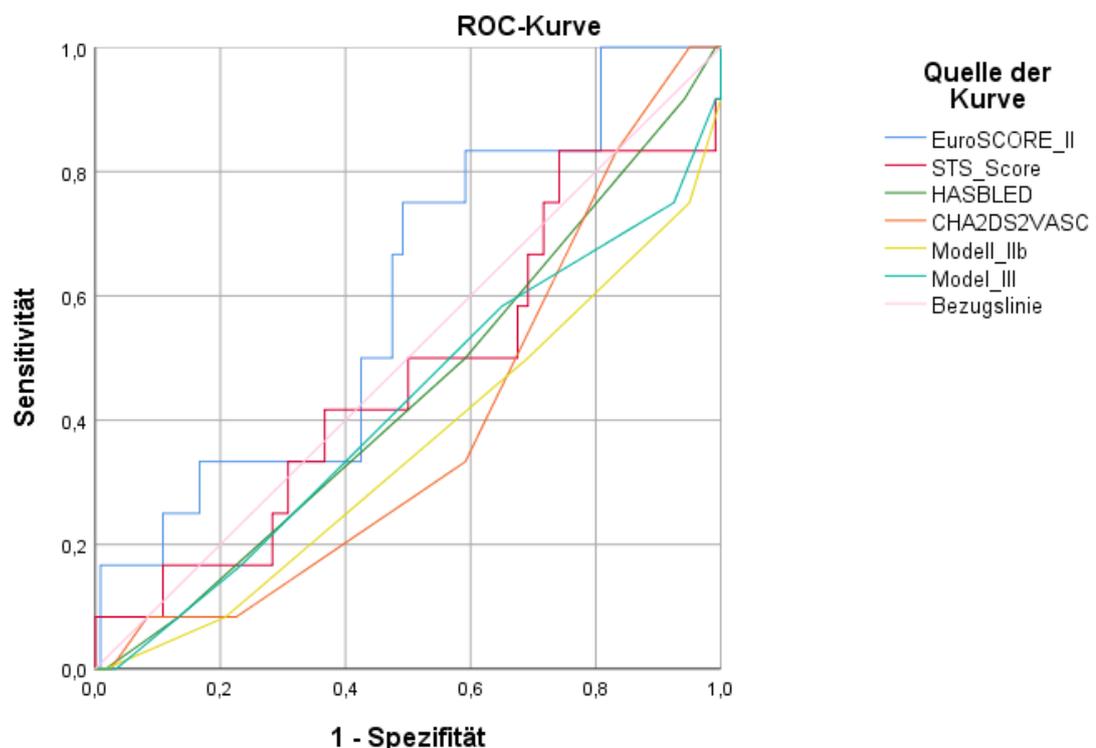


Abb. 27: Risikoscores im Vergleich (Validierungskohorte). Die sechs farbigen ROC-Kurven entsprechen der Legende auf der rechten Seite. Die Referenzlinie ist in rosa dargestellt. ROC = Receiver Operating Characteristic.

Parameter	AUC	95% KI	p-Wert
EuroSCORE II	0.60	0.44 - 0.76	0.251
STS Score	0.47	0.29 - 0.65	0.716
HAS-BLED	0.44	0.28 - 0.61	0.514
CHA₂DS₂VASc	0.39	0.24 - 0.54	0.204
Modell Iib	0.35	0.18 - 0.52	0.092
Modell III	0.42	0.24 - 0.60	0.359

Tabelle 34: AUCs der einzelnen Risikoscores (Validierungskohorte). Die Tabelle listet die AUCs der verglichenen Risikoscores, das dazugehörige 95%-KI sowie den p-Wert auf. AUC = Area Under the Curve, KI = Konfidenzintervall.

4 Diskussion

4.1 Bewertung des Alters- und Risikoprofils

Unsere Etablierungskohorte wies im Mittel ein Alter von 82,2 Jahren auf. Damit ist sie vergleichbar mit den großen Studien PARTNER 1A (84,0 Jahre), PARTNER 1B (83,2 Jahre) und PARTNER 2B (81,6 Jahre)^{37,38,82}. Auch die Patienten der Studie, die sich ebenfalls mit der Entwicklung eines Risikoscores beschäftigte, waren im Schnitt gleich alt (82,0 Jahre)⁸⁵. Ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv umfassten jedoch die beiden im März 2019 publizierten Studien PARTNER 3 (73,5 Jahre) und Evolut Low (74,0 Jahre), welche sich mit Niedrigrisiko-Patienten und damit auch mit einer jüngeren Altersklasse beschäftigten^{45,48}.

Deutlichere Unterschiede lassen sich bezüglich der Geschlechterverteilung verzeichnen. Während unsere Studie zu 56,3% Frauen umfasste, lag ihr Anteil in den oben genannten Studien bei rund 45%. Die PARTNER 3 und Evolut Low Studien hatten mit ca. 33% den geringsten Anteil^{45,48}. Vergleichbar war von diesen betrachteten Studien nur die PARTNER 1B Studie mit einem weiblichen Anteil von 53,6%³⁷.

Ein entscheidender Faktor in der Beurteilung bzw. im Vergleich von Studien ist zudem die Beschreibung des Risikoprofils, das die Patienten aufwiesen. Mit einem mittleren EuroSCORE II von 8,2% und STS Score von 7,6% lässt sich unser Patientenkollektiv in die mittlere Risikogruppe einordnen. Dies lässt sich mit der PARTNER 2B Studie (STS Score = 5,8%) vergleichen, in der es ebenfalls um Patienten mit intermediärem Risiko ging⁸². Dem gegenüber stehen die ersten Studien der PARTNER Reihe, die ausschließlich Hochrisikopatienten einschlossen. So verzeichnete die PARTNER 1A Studie einen EuroSCORE II von 29,3% und einen STS Score von 11,8%³⁸. PARTNER 1B kam auf ähnliche Werte. Am anderen Ende der Risikoskala befinden sich PARTNER 3 und Evolut Low mit einem mittleren STS Score von jeweils 1,9%^{45,48}. In der Vergleichsarbeit von Thourani et al. wurden diese beiden Scores nicht berechnet⁸⁵.

4.2 Schlaganfall-Inzidenz am Standort

Wie aus Abb. 12 hervorgeht, lag die Inzidenz des kombinierten Endpunkts Schlaganfall und TIA im beobachteten Zeitraum von Mai 2011 bis Januar 2018 bei 4,4% (60 von 1365 Patienten). Einzeln betrachtet ergab sich für den Schlaganfall eine Inzidenz von 3,3% (n

= 45) und für die TIA von 1,1% (n = 15). Diese Zahlen sind mit der aktuellen Studienlage in Einklang zu bringen. So legen die Studien von Auffret et al. und Armijo et al., in denen sie die Ergebnisse großer Studien miteinander vergleichen, Schlaganfallraten zwischen 1% und 11% im 30 Tage Follow-Up nach TAVI dar^{47,68}. Der Großteil der betrachteten Studien liegt dabei zwischen 3% und 5% und damit genau im Bereich unseres Ergebnisses. Drei Punkte seien in diesem Zuge noch herausgestellt.

Erstens der Einfluss des präprozeduralen Risikoprofils: Es wird deutlich, dass Studien mit Hochrisikopatienten höhere Raten an Schlaganfällen und/oder TIAs aufweisen als solche, die Patienten mit eher mittlerem oder sogar niedrigem Risiko einschließen. Als Beispiel kann hierzu der Vergleich zwischen den verschiedenen PARTNER Studien herangezogen werden. In den PARTNER 1A und 1B Studien (s. Kapitel 4.1 für die jeweiligen Risikoprofile) betrug die Rate aller neurologischen Ausfallerscheinungen einen Monat nach TAVI 5,5% bzw. 6,7%^{37,38}. In der neuesten Studie dieser Reihe (PARTNER 3) sank diese Rate auf beachtliche 0,6%⁴⁸.

Zweitens: die technische Weiterentwicklung der TAVI-Prozedur über die vergangenen 15 Jahre und die damit einhergehende Reduktion von peri- und postinterventionellen Komplikationen. Dies ist aktuell umstritten in Bezug auf zerebrovaskuläre Ereignisse. Während Auffret et al. in ihrer Studie den früheren Zeitpunkt der TAVI-Prozedur als Risikofaktor für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls aufzeigen, stellen Huded et al. in ihrer Publikation heraus, dass die Rate postinterventioneller Schlaganfälle und TIAs in den Jahren 2011 bis 2017 mit 2,3% bzw. 0,4% stabil geblieben sei^{49,68}. Beide betonen jedoch, dass die Erfahrung der Klinik und vor allem des Operateurs ein schwieriger zu bewertender Faktor sei, da sich im Verlauf der Zeit viele weitere Faktoren verändern würden, beispielsweise die Patientenselektion oder die Klappenprothesen. Unsere Studie trifft keine Aussage über die zeitliche Verteilung der Schlaganfälle/TIAs im beobachteten Zeitraum.

Drittens: die Differenzierung der verschiedenen neurologischen Komplikationen anhand ihrer klinischen Ausprägung. Neben der Rate an TIAs von 1,1% wies unsere Patientenkohorte einen nahezu gleich hohen Anteil an klinisch leichten (1,7%) und klinisch schweren (1,6%) Schlaganfällen auf. Dies steht in Konkurrenz zu den großen Vergleichsstudien. Während die frühen PARTNER 1A und 1B Studien von einem erhöhten Anteil der schweren Schlaganfälle (mRS \geq 2) sprechen (1A: schwer = 3,8% vs. leicht = 0,9%,

1B: schwer = 5,0% vs. leicht = 1,7%), wird dies in der aktuellen Evolut Low Studie genau andersherum beschrieben (schwer = 0,5% vs. leicht = 3,0%). Dass sich unser Ergebnis in der Mitte dieser Studien befindet, kann zum einen durch den langen Beobachtungszeitraum erklärt werden, in dem viele unterschiedlich prädisponierte Patienten eingeschlossen wurden. Zum anderen kann eine Korrelation zum Risikoprofil der Patienten hergestellt werden. Anlass dazu bietet der Blick auf die PARTNER 2B Studie, welche ebenfalls Patienten im mittleren Risikobereich betrachtete. In ihr ist die Rate schwerer Schlaganfälle im Vergleich zu klinisch leichten zwar noch erhöht (schwer = 3,2% vs. leicht = 2,3%), die Tendenz der Annäherung beider Raten jedoch erkennbar. Die TIA-Rate unserer Kohorte deckt sich mit denen der zuvor genannten Studien.

4.3 Parameter des neuen Risikoscores

4.3.1 Präprozedural

Unser präprozeduraler Risikoscore besteht aus sechs Parametern, die zunächst einzeln und anschließend gemeinsam diskutiert werden sollen.

Der erste Parameter ist der vorherige Schlaganfall. Er ist laut aktueller Studienlage ein etablierter Prädiktor eines postinterventionellen Schlaganfalls. Patel und Davlouros beschreiben ihn als patientenbezogenen Risikofaktor, der sowohl für einen Schlaganfall/TIA in der Akut- als auch in der Spätphase nach TAVI mitverantwortlich sei^{64,67}. In der Vergleichsarbeit von Thourani et al. ist er ebenfalls Teil des entwickelten Risikomodells⁸⁵. Auch in unseren ersten Analysen erwies er sich als starker Prädiktor. So lag das OR in der univariaten Analyse bei 2,30 ($p = 0,029$) und in der multivariaten Analyse bei 9,47 ($p = 0,008$). Dieses Signifikanzniveau konnte in den Modellen IIa, IIb und III nicht gehalten werden (IIa: OR = 2,01 mit $p = 0,09$, IIb: OR = 1,94 mit $p = 0,114$ und III: OR = 1,86 mit $p = 0,183$). Dies ist durch die sich ändernde Konstellation der Parameter zu erklären. Da in multivariaten Regressionsanalysen stets der Effekt eines Parameters in Abhängigkeit der anderen berechnet wird, ändern sich je nach Anzahl und Auswahl der Parameter die ORs. Aufgrund der eindeutigen Studienlage und den Ergebnissen der uni- und multivariaten Regressionsanalyse wählten wir ihn trotzdem für unseren finalen Risikoscore aus.

Hinsichtlich der AKÖF ließen die Ergebnisse der univariaten (OR = 0,94, $p = 0,866$) und multivariaten Analyse (OR = 1,03, $p = 0,783$) zunächst keinen Einfluss dieses Parameters

auf das Auftreten des Studienendpunkts vermuten. Dennoch entschlossen wir uns auf Basis der Publikationen von Mastoris und Davlourous, welche beide eine kleine AKÖF als Risikofaktor für einen frühen (30 Tage) Schlaganfall post-TAVI ansehen, den Einfluss der AKÖF genauer zu untersuchen^{66,67}. Wie in Modell Iib ersichtlich wird, beträgt das OR der AKÖF dort schließlich 3,11 ($p = 0,024$) und damit den höchsten Wert des gesamten Modells. Gleiches gilt für das Modell III (OR = 3,18 mit $p = 0,031$). Beachtenswert hierbei ist, dass nicht wie angenommen eine kleinere AKÖF zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko führt, sondern eine größere. Dies steht im Widerspruch zu den meisten aktuellen Publikationen, die allesamt von einer verminderten AKÖF als Risikofaktor sprechen^{66,67}. Sie gehen davon aus, dass der Kalk, welcher zur Verengung der Aortenklappe führt, während der TAVI-Prozedur abgelöst wird, in die hirnersorgenden Gefäße gelangt und dadurch einen ischämischen Schlaganfall verursacht. Der Risikofaktor große AKÖF findet sich in einem verwandten Themengebiet wieder, der sogenannten *leaflet thrombosis*. Sie bezeichnet die Verdickung und reduzierte Beweglichkeit der Taschen der Aortenklappe¹⁰³. Midha et al. arbeiteten in ihrer Publikation von 2017 heraus, dass eine große AKÖF bzw. ein großer Durchmesser der implantierten SAPIEN 3 Prothese der einzige Prädiktor für eine Thrombose der Klappentaschen nach TAVI war¹⁰³. Sie führen dies unter anderem auf eine erhöhte mechanische Belastung der Gefäßwände während der Klappenimplantation zurück. Ein anderer Interpretationsansatz dieses zunächst paradox erscheinenden Ergebnisses basiert auf der Annahme, dass nicht die absolute Größe der AKÖF allein, sondern vielmehr die Kombination mit ihrem Kalzifizierungsgrad, das Risiko eines postinterventionellen Schlaganfalls erhöht. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen aufgrund ihrer hochgradigen AS per definitionem eine verkleinerte AKÖF ($< 1 \text{ cm}^2$) auf. Die Bedeutung des absoluten Werts der AKÖF darf an dieser Stelle zumindest kritisch hinterfragt werden. Obwohl das Ergebnis nicht unseren Erwartungen entsprach, nahmen wir die AKÖF aufgrund der eindeutigen Signifikanz in unseren Analysen sowie der hier diskutierten Interpretationsansätze dennoch mit in den finalen Score auf. Kommenden Studien bietet sich auf diesem Gebiet Raum zur weiteren Evaluation unseres Ansatzes.

Der dritte Parameter ist die ARA. Der Winkel ging in allen durchgeführten Analysen mit einer signifikanten Risikoerhöhung einher. Während diese in den frühen Analysen noch moderat ausfiel (univariabel: OR = 1,03 mit $p = 0,072$ und multivariabel: OR = 1,11 mit $p = 0,005$), stieg sie in Modell Iib auf ein OR von 2,32 ($p = 0,013$) und in Modell III auf

ein OR von 2,49 ($p = 0,010$) an. Damit weist die ARA nach der AKÖF das zweitgrößte OR auf. Im Gegensatz zum vorherigen Schlaganfall ist die ARA ein in der Literatur relativ neu untersuchter Parameter. Eine Erklärung für seinen Einfluss liefert jedoch folgender Ansatz: Rein anatomisch betrachtet, stellt der Winkel zwischen Annulus- und Horizontalebene ein potenzielles Hindernis für die Klappenimplantation dar. Je größer dieser Winkel ist, desto größer ist das Risiko der mechanischen Manipulation der Gefäßwände durch Katheter und Prothese und damit einhergehend das Risiko, Kalk von der Gefäßwand abzulösen und in die Hirnstrombahn zu bringen. Dass dieser Mechanismus generell, unabhängig von der Größe der ARA, ein Risikofaktor für einen postinterventionellen Schlaganfall ist, wird durch die Studien von Ghanem und Patel aus den Jahren 2016 bzw. 2018 untermauert^{63,64}. Darüber hinaus legt die Publikation von Farag et al. (2019) nahe, dass die TAVI-Prozedur mit erhöhten Scherkräften der aortalen Gefäßwand einhergeht¹⁰⁴. Diese dürften umso höher ausfallen, je mehr an den Gefäßwänden manipuliert wird, was im Falle einer vergrößerten ARA der Fall wäre. Eine neue Studie von Veulemans et al. (2020) stellt sogar erstmalig die Beziehung zwischen einer großen ARA und dem postinterventionellen Schlaganfall dar¹⁰⁵.

Als viertes sei hier auf den Agatston Score des RCC eingegangen. Durch die verschiedenen Analysen hindurch schwankten die ORs dieses Parameters wie auch die der anderen. Dabei bewegten sie sich stets im Bereich statistischer Signifikanz (vgl. univariate Analyse: OR = 5,76 mit $p = 0,041$) oder statistischer Trends (vgl. Modell IIb: OR = 1,80 mit $p = 0,077$ oder Modell III: OR = 1,98 mit $p = 0,057$). Aufgrund dieser Tatsache und der in der Literatur weit verbreiteten Auffassung, dass ein höherer Agatston Score der Aortenklappe und damit der einzelnen Klappentaschen mit einer Risikosteigerung einhergeht, nahmen wir diesen Parameter mit in unseren finalen Risikoscore auf. Beispielhaft sei in diesem Zuge die Publikation von Kälsch et al. (2014) erwähnt. Dort konnte gezeigt werden, dass Patienten mit vorhandenem Klappenkalk ein neunfach höheres Risiko für einen Schlaganfall haben als solche ohne Klappenkalk (OR = 9,49 mit $p < 0,001$)¹⁰⁶. Ähnliche Ergebnisse finden sich in einer neueren Studie aus dem Jahr 2017. Darin beschreiben Tada et al. ein erhöhtes Schlaganfallrisiko für Patienten mit stark kalzifizierter Klappe¹⁰⁷. Nicht unerwähnt sei auch eine Studie aus dem Jahr 2012, die ein konträres Ergebnis liefert. Staubach et al. zufolge habe das Ausmaß der Kalklast der Aortenklappe keinen Einfluss auf die Schlaganfallrate post-TAVI¹⁰⁸. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass die Bestimmung der Kalklast semiquantitativ anhand von Echokardiographie-

oder CT-Bildern erfolgte und nicht wie in unserer Studie mittels des Agatston Scores. Da der Agatston Score der gesamten Aortenklappe in den uni- und multivariaten Analysen schwächere ORs lieferte, entschlossen wir uns, den Agatston Score des RCC als Korrelat für die gesamte Aortenklappe in den Score zu integrieren.

Analog zum RCC Agatston Score wies auch der LVOT Agatston Score stets ORs von statistischer Signifikanz bzw. im Bereich statistischer Trends auf. In den finalen Modellen IIb und III betrug sein OR einen Wert von 2,01 ($p = 0,028$) bzw. 2,46 ($p = 0,008$). Der Pathomechanismus basiert erneut darauf, dass während der Implantation abgelöste Kalkformationen in die hirnversorgenden Gefäße gelangen⁶³. In einer Studie, die das TAVI-Outcome speziell bei Frauen untersuchte, konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Kalklast des LVOT mit einem erhöhten Risiko für postinterventionelle Schlaganfälle oder postinterventionelles Versterben einhergeht (OR = 1,95 mit $p = 0,02$)¹⁰⁹. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass dies in Zusammenhang mit paravalvulären Leckagen, welche nach TAVI auftreten können, stehen könnte. Ein verkalkter LVOT sei ihren Ausführungen zufolge Risikofaktor für paravalvuläre Leckagen, welche wiederum ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Tod mit sich bringen. Unterstützt wird diese These durch eine Publikation von Okuno et al. Hierin zeigt sich für Patienten mit verkalktem LVOT ein erhöhtes Risiko für eine verbleibende Aorteninsuffizienz sowie für die Notwendigkeit der Implantation einer zweiten Prothese bei missglücktem ersten Implantationsversuch¹¹⁰. Dieser zweite Implantationsvorgang wiederum dürfte durch die erhöhte Manipulation der Gefäßwand und das potenzielle Ablösen von Kalkformationen das Schlaganfallrisiko erhöhen.

Der sechste und letzte Parameter unseres präprozeduralen Risikoscores ist ebenfalls einer, der auf dem Agatston Score beruht. Der Aorta ascendens Agatston Score zeigt in den Modellen IIa, IIb und III nahezu unveränderte Werte (IIa: OR = 2,18 mit $p = 0,015$, IIb: OR = 2,21 mit $p = 0,015$ und III: OR = 2,28 mit $p = 0,018$) und liegt damit auf Platz drei der stärksten Prädiktoren. Unser Ergebnis steht im Einklang mit mehreren Publikationen, von denen hier zwei beispielhaft betrachtet werden. Zum einen konnten Kianoush et al. im Jahr 2017 zeigen, dass mit zunehmender Kalzifikation der thorakalen Aorta das Risiko für ischämische Schlaganfälle, Schlaganfälle im Allgemeinen und TIAs ansteige ($p < 0,05$)¹¹¹. Gleiches gilt für eine Studie von Hermann et al., welche zwei Jahre zuvor publiziert wurde¹¹². Bei letzterer gilt es jedoch zu beachten, dass dies vorrangig auf die Aorta descendens und weniger auf die Aorta ascendens zutrifft.

Ein Blick sei auch auf diejenigen Parameter geworfen, die keinen Einzug in den von uns entwickelten Risikoscore erhielten. Zu nennen sind hier zunächst all diejenigen Parameter, die die periphere Kalklast der Patienten abbilden. Ihre Nicht-Berücksichtigung ist sicherlich eine der zentralen Aussagen dieser Arbeit. Teil unserer aufgestellten Hypothese war der vermutete Zusammenhang zwischen der vaskulären Kalklast und dem Risiko für einen postinterventionellen Schlaganfall, welche auch die Kalklast der peripheren Gefäße miteinschließt. Die von uns erhobenen Parameter bzw. neu entwickelten Methoden zur Auswertung röntgenologischer, fluoroskopischer und computertomographischer Bilder (s. Kapitel 2.4) erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Daraus lässt sich ableiten, dass vor allem die Kalklast rund um die Aortenklappe und die angrenzenden Strukturen (z. B. Aorta ascendens) entscheidend für das Schlaganfallrisiko zu sein scheint. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einigen früheren Publikationen. So sprechen Cui (2014) und Hermann (2015) in ihren Studien davon, dass sich das Schlaganfallrisiko mit zunehmender Verkalkung der thorakalen und deszendierenden Aorta signifikant erhöht ^{112,113}. Einen Erklärungsansatz für unsere Ergebnisse könnte der Zeitpunkt des Auftretens des Schlaganfalls nach TAVI darstellen. Wie in Kapitel 1.3.1 erläutert, werden die postinterventionellen Schlaganfälle in akut, subakut und spät eingeteilt. Dabei spielen für den akuten und subakuten Zeitraum, in den auch die Patienten unserer Studie fallen, eher Prädiktoren eine Rolle, die sich auf die Kalklast und die Manipulation der Aortenwurzel beziehen, während Parameter der peripheren Kalklast (pAVK, cAVK) eher später auftretende Schlaganfälle bedingen. Eine gute Übersicht darüber bietet die Publikation von Nombela-Franco et al. aus dem Jahr 2012 ¹¹⁴. Darüber hinaus wurden die etablierten Risikoscores an sich aus zwei Gründen nicht berücksichtigt. Da wir sie mit unserem Score vergleichen wollten (s. Kapitel 3.6), durften sie kein Teil der Analysen sein. Weiterhin enthalten sie Parameter, die sich als eigenständige Merkmale in unserem Score wiederfinden. Beispielhaft ist hier der vorherige Schlaganfall zu nennen. Dieser ist im STS Score, CHA₂DS₂VASc Score und HAS-BLED Score enthalten. Um statistische Überschneidungen zu vermeiden, wurden sie von der Analyse daher ausgeschlossen.

In der Anwendung liefert unser Score in Abhängigkeit der Anzahl zutreffender Merkmale eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls zwischen 0,7% und 45,5%. Auch wenn dies nur für einige wenige Fälle zutrifft, liegt die Vorhersagekraft unseres Scores deutlich über der der etablierten Risikoscores. So beträgt die maximale Wahrscheinlichkeit einer schweren Blutung ein Jahr nach Einnahme einer

Antikoagulation gemäß dem HASB-LED Score 12,5% und die maximale Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls bei bestehendem Vorhofflimmern gemäß dem CHA₂DS₂VASc Score 15,2%^{77,80}. Wir entschieden uns für den Youden-Index und gegen einen vorher festgelegten Zielwert für Sensitivität und/oder Spezifität, da dies der statistisch legitimierteste Weg ist, diese Größen darzustellen. Wir erhielten so eine Sensitivität von 70,6% und eine Spezifität von 69,0%. (vgl. Tabelle 23). Welche Auswirkungen die recht hohe Zahl an fälschlicherweise diagnostizierten Ereignissen (n = 149) auf den möglichen Einsatz zerebraler Protektionssysteme haben wird, bleibt abzuwarten und sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Sollte sich der Einsatz der Protektionssysteme in Zukunft als sicher und damit für den Patienten als nicht nachteilig erweisen, wäre ihre präventive Anwendung weit weniger schlimm als eine ungeschützt durchgeführte TAVI-Prozedur mit resultierendem Schlaganfall oder TIA. Positiv zu bewerten ist die Tatsache, dass aufgrund der guten Diskriminierung zwischen den einzelnen Punkteklassen eine klare Einteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten erfolgen konnte. So kann ab einem Wert von vier Punkten von einem Hochrisikopatienten gesprochen werden, bei dem der Einsatz eines Protektionssystems erwogen werden sollte.

Betrachtet man die Punkteverteilung der einzelnen Kohorten, fällt auf, dass sowohl in der Gesamt- als auch in der Kontroll- und Stroke-Kohorte rund drei Viertel der Patienten einen Punktwert zwischen zwei und vier Punkten aufweisen, sich also im mittleren Risikobereich befinden. Dies deckt sich mit den anderen erhobenen Risikoscores (mittlerer EuroSCORE II von 8,2% und mittlerer STS Score von 7,6%). Dennoch lässt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen der Kontroll- und der Stroke-Kohorte verzeichnen (Kontrolle = 2,7 Punkte vs. Stroke = 3,6 Punkte, $p < 0,001$).

Ein nach unserer Auffassung entscheidender Schritt bezüglich der Handhabbarkeit des Scores war die Umwandlung der ehemals metrischen Parameter (Modell IIa) in kategoriale (Modell IIb). Als Vorbild dienten hierzu erneut der HAS-BLED und CHA₂DS₂VASc Score. Die erleichterte Anwendung erlaubt unserer Meinung nach einen einfacheren und damit auch praktikableren Gebrauch. Bewusst verzichteten wir darauf, einen Online-Kalkulator, wie er für den EuroSCORE oder STS Score notwendig ist, zu erstellen, da dieser mit einem zeitlichen Mehraufwand verbunden ist und von der schnellen alltäglichen Anwendung abhält.

4.3.2 Intra- und postprozedural

In einem nächsten Schritt wurde der entwickelte Score um drei intra- und zwei postprozedurale Parameter erweitert, welche im Folgenden ebenfalls diskutiert werden sollen. Die beiden Schritte geschahen getrennt voneinander, da es unser vorrangiges Ziel war, einen Score zu etablieren, der im Vorfeld der TAVI-Prozedur angewendet werden kann. Da sich während und nach der Intervention jedoch ebenfalls Entwicklungen ergeben können, die das Auftreten eines Schlaganfalls mehr oder weniger wahrscheinlich machen, ergänzten wir den bisherigen Score (Modell IIb) um die entsprechenden Parameter (Modell III).

Als erstes ist hier das sogenannte *snaring* zu nennen. Es ist definiert als das Zurückholen der Klappenprothese nach frustriertem ersten Implantationsversuch aufgrund von Dislokation der ersten Prothese. Mit stets eindeutigen statistischen Ergebnissen (univariate Analyse: OR = 6,60 mit $p = 0,004$ und Modell III: OR = 5,30 mit $p = 0,053$) fiel die Entscheidung, diesen Parameter mit in den Score zu integrieren, nicht schwer. Passend zu unseren Ergebnissen spricht auch die aktuelle Literatur beim *snaring* von einem Risikofaktor. Davlouros et al. listen es als prozedurbezogenen Prädiktor für einen postinterventionellen Schlaganfall in der Akutphase auf⁶⁷. Ähnliche Ergebnisse liefert die Veröffentlichung von Kim et al. aus dem Jahr 2019, in der das Outcome von 235 Patienten, bei denen es zur Dislokation der neuen Klappe kam, mit 932 ohne diese Komplikation verglichen wurde¹¹⁵. Es zeigte sich, dass Patienten mit dieser Komplikation signifikant häufiger einen Schlaganfall 30 Tage post-TAVI entwickelten oder verstarben ($p < 0,001$ für beide Studienendpunkte). Der vermutete Pathomechanismus dahinter beruht erneut auf einer erhöhten mechanischen Manipulation der Aortenwand, der Klappenebene und des LVOT, welche die Embolisation von Kalkformationen begünstigt.

Protamin wird in der interventionellen Kardiologie als Antidot zu Heparin eingesetzt, um Blutungskomplikationen zu reduzieren. Dabei stellt sich die Frage, ob mit Aufhebung der Heparinisierung das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigt. Eine Metaanalyse von Newhall et al. (2016), in der die Gabe von Protamin während Thrombendarterektomien der Karotisarterien hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfall, Tod, MI oder Blutungen untersucht wurde, kam zu dem Ergebnis, dass Protamin zu einer signifikanten Reduktion der Blutungskomplikationen führte, ohne dabei das Risiko für die anderen Studienendpunkte zu erhöhen¹¹⁶. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Al-Kassou et al. Sie

untersuchten die Sicherheit und Effektivität von Protamin im Rahmen der TAVI. Hierbei zeigte sich, dass die Nicht-Applikation von Protamin zu einer signifikanten Erhöhung schwerer Blutungskomplikationen führte. Ebenfalls konnten mehr Schlaganfälle in der Gruppe ohne Protamin detektiert werden, auch wenn dieses Ergebnis die statistische Signifikanz knapp verfehlte (3,6% vs. 1,5%, $p = 0,08$)¹¹⁷. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, die sogar einen protektiven Effekt vermuten lassen (univariate Analyse: OR = 0,20 mit $p < 0,001$ und Modell I: OR = 0,03 mit $p = 0,001$). Da wir ausschließlich prädiktive Variablen in unseren Score einfließen lassen wollten, kodierten wir diese Variable, wie in Kapitel 3.5.2 beschrieben, um. Mit einem OR von 5,12 ($p = 0,003$) war die Nicht-Gabe von Protamin der stärkste Prädiktor in Modell III. Ohne eine zufriedenstellende Erklärung für das zunächst paradox erscheinende Resultat, jedoch mit zwei Publikationen, die konkordante Ergebnisse liefern, bleibt dieser Parameter ein interessantes Forschungsgebiet für folgende Arbeiten.

Der dritte und letzte intraprozedurale Faktor, der Einzug in unseren Score erhielt, ist die AI > II°, welche als Folge einer unzureichenden Prothesenexpansion entstehen kann. Sie wies durchgängig hohe ORs von statistischer Signifikanz auf (I: OR = 25,73 mit $p = 0,056$ und III: OR = 2,77 mit $p = 0,072$) und wurde daher mit aufgenommen. In einer früheren Publikation aus dem Jahr 2012 wird bereits beschrieben, dass eine vorbestehende AI mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht (OR = 3,20 [95%KI: 1.1 - 9.3])¹¹⁸. Der Effekt konnte allerdings nicht auf die intra- bzw. postprozedurale AI übertragen werden. Der genaue Pathomechanismus ist auch hier Gegenstand aktueller Forschung. Spaziano et al. beschreiben in ihrer Publikation von 2018 den Zusammenhang zwischen der LVOT-Kalzifizierung und der AI¹⁰⁹. Demnach könnte eine starke LVOT-Kalzifizierung zu einer verstärkten AI führen, welche wiederum das postinterventionelle Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko erhöhen würde. Einen weiteren Erklärungsansatz stellt die auf die residuelle AI oftmals folgende Nachdilatation dar. Durch das Vorbringen eines weiteren Katheters zur Nachdilatation kommt es erneut zur mechanischen Manipulation der Gefäßwand und Aortenklappe, welche die Embolisation von Kalkfragmenten fördert. So konnte die CHOICE-Studie zeigen, dass bei selbstexpandierenden Klappen signifikant mehr Nachdilatationen nötig waren um die AI unter Kontrolle zu bringen¹¹⁹. Zwar gelang es uns in unseren Analysen nicht, die Nachdilatation als unabhängigen Prädiktor eines postinterventionellen Schlaganfalls herauszuarbeiten, mehrere Vorgängerarbeiten konnten dies jedoch belegen^{68,70,114}.

Die beiden postprozeduralen Parameter beziehen sich auf die thrombozytenaggregationshemmende Medikation bzw. das Antikoagulationsregime des Patienten bei seiner Entlassung aus dem Krankenhaus. Das Fehlen einer oralen Antikoagulation (OAK oder NOAK) erwies sich in der multivariaten Analyse (Modell I) als einer der Parameter mit dem größten OR (OR = 16,08 mit $p = 0,003$). Aus diesem Grund untersuchten wir seinen Einfluss in den weiteren Analysen genauer und konnten diesen Effekt in Modell III (OR = 2,49 mit $p = 0,011$) erneut belegen. Dies spiegelt sich in den aktuellen Leitlinien wider, die eine klare Empfehlung zur lebenslangen oralen Antikoagulation für diejenigen Patienten aussprechen, die andere Indikationen (z. B. VHF) hierfür haben¹⁴. Unklar ist momentan jedoch, ob der Einsatz einer oralen Antikoagulation auch das Outcome von Patienten ohne vorbestehendes VHF verbessert. Dies herauszufinden war das Ziel der GALILEO Studie¹²⁰. Die eine Hälfte der Patienten erhielt für 90 Tage post-TAVI Rivaroxaban plus ASS, gefolgt von einer Rivaroxaban-Monotherapie. Die andere Hälfte erhielt eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel plus ASS für 90 Tage, gefolgt von einer ASS-Monotherapie. Die Studie wurde aufgrund eines deutlichen Anstiegs der Gesamtmortalität sowie von Thromboembolie- und Blutungsereignissen unter Rivaroxaban vorzeitig abgebrochen¹²¹. Die finale Auswertung der Daten nach Abbruch der Studie bestätigen das erhöhte Risiko für Blutungen, Mortalität und Thromboembolien in der Rivaroxaban-Gruppe¹²². Auch die Metaanalyse von Banerjee et al. aus dem Jahr 2017 zeigte die Inkonsistenz der Datenerfassung bezüglich der Mortalitäts-, Blutungs- und Schlaganfallraten bei Einleitung einer Antikoagulation nach TAVI¹²³. Es bleibt also abzuwarten, ob kommende Studien die Sicherheit und Wirksamkeit einer präventiven Antikoagulation belegen können und diese eventuell Einzug in die Leitlinien halten wird.

Auch bezüglich des letzten Parameters unseres Scores, der Gabe von Clopidogrel nach TAVI, herrscht nach aktueller Studienlage Uneinigkeit. Die aktuellen Leitlinien sprechen eine Klasse IIa Empfehlung für eine duale Plättchenhemmung (ASS plus P2Y12-Inhibitor) für die ersten drei bis sechs Monate nach TAVI aus, gefolgt von einer lebenslangen Monotherapie bei Patienten ohne Indikation für eine orale Antikoagulation¹⁴. Auch unsere Ergebnisse sprechen von einem protektiven Effekt von Clopidogrel (univariate Analyse: OR = 0,50 mit $p = 0,023$ und I: OR = 0,36 mit $p = 0,266$). Analog zur Nicht-Gabe von Protamin kodierten wir auch diese Variable um und erhielten in Modell III für die Nicht-Gabe von Clopidogrel ein OR von 2,64 ($p = 0,013$). Ein konträres Ergebnis liefert die 2017 publizierte ARTE Studie (Aspirin versus Aspirin plus Clopidogrel following

TAVI)¹²⁴. In dieser randomisierten Studie wurden 222 Patienten zu gleichen Teilen auf zwei Arme verteilt. Der erste erhielt ASS plus Clopidogrel, der zweite eine ASS-Monotherapie. Gezeigt wurde eine signifikant höhere Blutungsrate in der Gruppe mit Clopidogrel (10,8% vs. 3,6%, $p = 0,038$). Zudem war die Mortalität sowie die Zahl an Myokardinfarkten und Schlaganfällen bzw. TIAs in der Gruppe mit Clopidogrel höher, ohne dabei jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Das Ergebnis dieser Studie wird die Leitlinien wohl noch nicht ändern, da die Autoren selbst von einer zu kleinen Patientenzahl sprechen. Dennoch hegen sie deutliche Zweifel daran, dass Clopidogrel wirksam vor postinterventionellen Schlaganfällen schützen kann, da rund die Hälfte der Schlaganfälle innerhalb der ersten 24 Stunden, v.a. durch mechanische Manipulation der Klappe und Gefäßwände, auftraten, die Wirkung von Clopidogrel so schnell jedoch gar nicht eintreten könne. Vielmehr sprechen sie sich für weitere Studien bezüglich zerebraler Protektionssysteme und oraler Antikoagulation aus. Im Jahr 2020 wurden die Ergebnisse einer weiteren großen Studie zu diesem Thema, der POPular-TAVI-Studie, publiziert. In Studienarm A wurde die ASS-Monotherapie mit der dualen Plättchenhemmung (Clopidogrel additiv für drei Monate) verglichen. Es zeigten sich signifikant weniger Blutungskomplikationen bei den Patienten, die eine ASS-Monotherapie erhielten, bei gleichzeitig nicht erhöhter Schlaganfallrate¹²⁵. Studienarm B hingegen verglich bei Patienten mit bestehender Indikation für eine orale Antikoagulation die alleinige Fortführung dieser mit der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel für drei Monate post interventionem. Analog zum Studienarm A fanden sich in der Patientengruppe, die additiv Clopidogrel erhielt, signifikant mehr Blutungskomplikationen. Die Anzahl ischämischer Ereignisse war vergleichbar zwischen den beiden Gruppen¹²⁶. Ergebnisse weiterer Studien sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht. In der AUREA Studie wird die duale Plättchenhemmung mit einer oralen Antikoagulation hinsichtlich auftretender Schlaganfälle bei Patienten ohne VHF verglichen¹²⁷. Und die ATLANTIS Studie stellt Apixaban der dualen Plättchenhemmung bezüglich Mortalität, Schlaganfall und Blutungen gegenüber¹²⁸. Aus der Anzahl bereits abgeschlossener sowie noch laufender Studien wird ersichtlich, welche Bedeutung der Suche nach dem besten Therapieregime für eine Thrombozytenaggregationshemmung und/oder Antikoagulation nach TAVI beigemessen wird. Gerade im älteren Patientenkollektiv wird es wichtig sein, die richtige Balance zwischen Blutungs- und Ischämierisiko zu finden. All diese Studien werden sicherlich Einfluss auf die zukünftigen Leitlinien nehmen.

Die Spanne des Modell III, in der sich die Auftretenswahrscheinlichkeiten bewegen, hat sich im Vergleich zu Modell IIb deutlich verbreitert. Während sich die minimale Wahrscheinlichkeit bei Zutreffen keiner der elf Parameter auf 0,2% erniedrigte (Modell IIb: 0,7%), erhöhte sich die maximale Wahrscheinlichkeit deutlich auf 99,4% (Modell IIb: 45,5%). Dies ist eher als ein theoretischer Wert anzusehen, der von keinem Patienten erreicht wurde. Spannenderweise lag die mittlere Wahrscheinlichkeit in beiden Modellen bei 9,5%. Daraus lässt sich ableiten, dass das Modell III die Vorhersage im Vergleich zu Modell IIb zwar verbesserte, ersteres jedoch bereits gute Aussagen zur Auftretenswahrscheinlichkeit liefern konnte. Dies wird auch beim Vergleich der Sensitivität bzw. Spezifität in beiden Modellen deutlich. Die Sensitivität konnte von 70,6% auf 74,5% um knapp vier Prozentpunkte gesteigert werden. Von den 51 Patienten der Stroke-Kohorte wurden mit Modell III 38 korrekterweise detektiert. Dem gegenüber steht eine nur marginal verschlechterte Spezifität von 68,2% (IIb: 69,0%). Die Zahl der fälschlicherweise vorhergesagten Ereignisse stieg von 149 auf 153 Patienten an.

Wie bereits in Modell IIb zu beobachten war, konnte auch in Modell III ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen der Stroke- und der Kontroll-Kohorte verzeichnet werden (Kontrolle: $M = 5,1$ Punkte vs. Stroke: $M = 6,1$ Punkte, $p < 0,001$). Bei der Punkteverteilung innerhalb der Gruppen war zudem auffällig, dass die Extremwerte, sowohl im niedrigen als auch im hohen Punktebereich, in beiden Kohorten ausgespart blieben. Dies war in der Stroke-Kohorte noch deutlicher zu beobachten. Die Patienten bewegten sich hier zwischen drei und neun Punkten, wohingegen die Patienten der Kontroll-Kohorte Werte zwischen zwei und zehn Punkten erzielten. Zurückzuführen ist dieser Unterschied vor allem auf die deutlich größere Fallzahl in der Kontroll-Kohorte und der damit verbundenen größeren natürlichen Streuung. Die Tatsache, dass in Modell III kein klarer Punktwert zur Identifizierung eines Hochrisikopatienten ausgemacht werden konnte, spielt eine eher untergeordnete Rolle, da die Entscheidung für oder gegen die Verwendung eines Protektionssystems bereits vor bzw. mit Beginn der TAVI-Prozedur hätte getroffen werden müssen und dieses Modell bekanntermaßen Parameter mit einbezieht, die erst während oder nach abgeschlossener Prozedur bewertet werden können. Generell bleibt abzuwarten, wie die Tendenz bezüglich des Einsatzes zerebraler Protektionssysteme zukünftig ausfallen wird. Bisher gibt es keine Evidenz auf Basis randomisierter Studien, die die Sicherheit bei zugleich ausreichendem Nutzen der Systeme belegen. Vielmehr zeigt die große Metaanalyse ($n = 1370$ Patienten) von Bagur et al. die

Gleichwertigkeit der Prozeduren mit und ohne Protektionssystem hinsichtlich der im MRT detektierten Hirnläsionen, der Schlaganfall-Inzidenz, der Mortalität sowie der kognitiven Funktion auf⁶¹. Dies ist ein Grund, warum diese zerebralen Protektionssysteme bisher kein Bestandteil aktueller Leitlinien sind. Diese Wissenslücke zu schließen, sollte im Mittelpunkt kommender Studien stehen. Postinterventionelle Schlaganfälle werden sich nicht im gleichen Tempo reduzieren lassen wie die TAVI auf weitere Patientenkohorten ausgeweitet werden wird. Weshalb die mögliche Anwendung dennoch neu validiert werden sollte, ist die Ausweitung der TAVI-Indikation auf ein jüngeres Patientenkollektiv mit mittlerem oder niedrigem Risikoprofil (PARTNER 3, Evolut Low Trial). Gerade hier sollte der Einsatz zerebraler Protektionssysteme eindringlich erforscht und diskutiert werden, da die TAVI als Therapie der AS aller Voraussicht nach auch für sie bald in die Leitlinien aufgenommen wird, und neurologische Defizite in diesem Kollektiv von noch größerer Bedeutung hinsichtlich relevanter Alltagseinschränkungen sind als bei älteren Patienten.

4.4 Validierung an weiterer Patientenkohorte

Die Ergebnisse der Validierung unseres neu entwickelten Risikoscores an einer weiteren Patientenkohorte fielen leider enttäuschend aus. Zwar konnte der Trend der Überlegenheit von Modell III gegenüber Modell IIb, welcher sich bereits in der Etablierungskohorte zeigte, bestätigt werden. Dennoch lagen beide Modelle der Validierungskohorte in ihrer Vorhersagekraft für einen postinterventionellen Schlaganfall deutlich unter der der Etablierungskohorte. Besonders deutlich wurde dies am Modell IIb. Während die Sensitivität in der Etablierungskohorte noch bei 70,6% lag, rutschte sie in der Validierungskohorte auf 25,0% ab. Lediglich drei der zwölf Patienten der Stroke-Kohorte wurden korrekterweise erkannt. Auch die Spezifität sank von 69,0% auf 63,3%. Ein wenig besser gestalteten sich die Ergebnisse in Modell III. Dort konnten wir in der Validierungskohorte eine Sensitivität von 66,7% (Etablierungskohorte: 74,5%) und eine Spezifität von 58,3% (Etablierungskohorte: 68,2%) verzeichnen. Dies spiegelt sich auch in den durchgeführten ROC-Analysen wider. Mit einer AUC von 0,53 (95% KI: 0.37 - 0.68) in Modell IIb und einer AUC von 0.60 (95% KI: 0.43 - 0.76) in Modell III waren beide Modelle nicht in der Lage, statistisch signifikant zwischen Patienten mit und ohne neurologisches Defizit zu unterscheiden. Wir führen diese nicht zufriedenstellenden Ergebnisse in erster Linie auf die sehr kleine Fallzahl zurück. Mit gerade einmal zwölf Patienten in der Stroke-Kohorte lag ihre Anzahl deutlich unter der der Etablierungskohorte (n = 56 bzw. n = 51 nach

Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten). Über einen längeren Beobachtungszeitraum oder einen multizentrischen Ansatz könnte man die Zahl der Schlaganfallpatienten erhöhen. Ein weiterer Hinweis für eine zu geringe Patientenzahl in der Validierungskohorte ergibt sich aus den Ergebnissen der ROC-Analysen hinsichtlich des Vergleichs etablierter Risikoscores mit unseren entwickelten Modellen. Während der HAS-BLED Score und der CHA₂DS₂VASc Score in der Etablierungskohorte noch statistisch signifikant zwischen Patienten mit und ohne neurologisches Defizit diskriminieren konnten, verloren sie diese Eigenschaft in der Validierungskohorte vermutlich aufgrund der zu kleinen Stichprobengröße. Inwieweit das im Mittel etwas jüngere Alter (79,4 Jahre vs. 82,2 Jahre), der etwas geringere Anteil weiblicher Patientinnen (51,5% vs. 56,3%) oder das geringere Risikoprofil (EuroSCORE II: 5,1% vs. 8,2% bzw. STS Score: 3,1% vs. 7,6%) der Patienten der Validierungskohorte für die Ergebnisse von Bedeutung sind, lässt sich schwer beurteilen. Diese Fragen werden ein Ansatzpunkt für kommende Studien zu dieser Thematik sein, idealerweise mit deutlich größeren Patientenzahlen.

4.5 Vergleich des neuen mit etablierten Risikoscores

In einer letzten Analyse konnte die Überlegenheit unserer beiden Modelle im Vergleich zu den betrachteten etablierten Risikoscores gezeigt werden. Sowohl das Modell Iib (AUC = 0,73 [95% KI: 0.66 - 0.80]) als auch das Modell III (AUC = 0,79 [95% KI: 0.73 - 0.86]) konnten besser zwischen Patienten mit und ohne neurologisches Defizit diskriminieren als die restlichen Risikoscores. Deckungsgleich mit unseren Voranalysen (vgl. Tabelle 14) schnitten der CHA₂DS₂VASc Score und der HAS-BLED Score besser ab als der EuroSCORE II und der STS Score. Welche Bedeutung dem von uns behandeltem Thema zukommt, zeigt sich in der Betrachtung früherer Publikationen, in denen die Autoren das Fehlen eines Risikoscores zur Vorhersage eines Schlaganfalls und anderer Komplikationen nach TAVI benennen und versuchen, diese Wissenslücke mit den etablierten Scores zu füllen. So konnten Rosa et al. in ihrer Studie von 2016 an 59 Patienten zeigen, dass der EuroSCORE II und der STS Score eine gute Vorhersagekraft bezüglich der 30-Tage-Mortalität aufweisen (ES II: AUC = 0,77 und STS: AUC = 0,81)⁷⁴. Ähnliches zeigte sich bei Kofler et al (n = 1192 Patienten). Hier waren der EuroSCORE II und der STS Score unabhängige Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten, die eine transapikale TAVI erhielten (p < 0,001 für beide Scores bzgl. der ORs)¹²⁹. Für die transfemorale TAVI konnte dies nicht gezeigt werden. Auch hinsichtlich der beiden anderen Scores gibt es vergleichbare Studien. Orvin et al. konnten

2018 an 633 Patienten einen Zusammenhang zwischen dem CHA₂DS₂VASc Score und der Mortalitäts- und Schlaganfallrate ein Jahr nach TAVI herstellen ⁷⁹. Sie unterteilten die Patienten in drei Gruppen in Abhängigkeit von ihrem Punktwert (0 – 3, 4 – 6, 7 – 9 Punkte). Mit ansteigendem Punktwert stieg die Mortalitäts- und Schlaganfallrate an (p = 0,012 für den Schlaganfall und p = 0,025 für die Mortalität). Der HAS-BLED Score wurde von Honda et al. genauer betrachtet (n = 969) ⁸¹. Dabei wurde ein Wert von ≥ 4 Punkten als Prädiktor für eine schwere Blutungskomplikation (p < 0,001) sowie das Versterben (ebenfalls p < 0,001) für Patienten mit tf-TAVI ein Jahr nach Intervention festgelegt. Zusammen mit der bereits mehrfach angesprochenen Vergleichsarbeit von Thourani et al. aus dem Jahr 2018, aus der ebenfalls ein Modell zur Vorhersage eines Schlaganfalls nach TAVI, allerdings ohne Berücksichtigung der vaskulären Kalklast, hervorging, versucht diese Arbeit, die weiterhin bestehende Wissenslücke zu verringern ⁸⁵. Dabei darf das unzureichende Ergebnis der Validierungskohorte nicht außer Acht gelassen werden. Vielmehr soll diese Arbeit ein Anstoß für darauf aufbauende Studien sein.

4.6 Schlussfolgerungen

Als wesentliche Erkenntnisse dieser Arbeit lassen sich folgende Punkte zusammenfassen:

1. Wir entwickelten ein zweistufiges Modell zur Prädiktion eines postinterventionellen Schlaganfalls nach TAVI. Das erste (Modell IIb) besteht aus sechs präprozeduralen Parametern (vorheriger Schlaganfall, AKÖF, ARA, RCC Agatston Score, LVOT Agatston Score und Aorta ascendens Agatston Score) und erzielte eine Sensitivität von 70,6% und eine Spezifität von 69,0%. Abb. 28 illustriert die zentralen Aussagen dieses Modells. Darauf aufbauend bezogen wir weitere drei intra-prozedurale (Snaring, AI \geq II° und Nicht-Gabe von Protamin) und zwei postprozedurale Faktoren (Nicht-Gabe von Clopidogrel und keine Antikoagulation bei Entlassung) ein und konnten damit die Sensitivität auf 74,5% steigern (Modell III).
2. Der zuvor vermutete Einfluss der peripheren vaskulären Kalklast konnte nicht belegt werden. Vielmehr scheint die Kalzifizierung der Aortenklappe, des LVOT und der Aorta ascendens, d. h. der Bereich, in dem die TAVI-Prothese entfaltet und positioniert wird, von entscheidender Bedeutung für das Auftreten eines postinterventionellen Schlaganfalls zu sein. Damit einhergehend wird die Wichtigkeit der präprozeduralen CT-Auswertung betont.

3. Ein Score von vier Punkten hat sich in beiden Modellen als Grenzwert herauskristallisiert, ab dem von einem Hochrisikopatienten auszugehen ist, der vom Einsatz eines zerebralen Protektionssystems während der TAVI-Prozedur profitieren könnte.
4. Die guten Ergebnisse des entwickelten Risikoscores konnten in der Validierungskohorte nicht bestätigt werden. Die Sensitivität sank auf 25,0% bei einer Spezifität von 63,3% (Modell IIb) bzw. 66,7% bei einer Spezifität von 58,3% (Modell III). Wir führen dies vor allem auf die kleine Stichprobengröße zurück.
5. In einer ROC-Analyse konnte die Überlegenheit unserer entwickelten Modelle im Vergleich mit etablierten Risikoscores (EuroSCORE II, STS Score, CHA₂DS₂VASc Score und HAS-BLED SCORE) gezeigt werden.
6. Zukünftige Studien sollten sich der Validierung dieses Risikoscores sowie der weiteren Erforschung der Sicherheit und Effektivität der zerebralen Protektionssysteme widmen. Aufgrund der Tatsache, dass die TAVI in naher Zukunft aller Voraussicht nach als Therapiealternative zum chirurgischen AKE für jüngere Niedrigrisikopatienten in die Leitlinien aufgenommen wird und ein eventuelles postinterventionelles neurologisches Defizit in diesem Kollektiv eine schwerwiegendere Rolle spielen wird als bereits jetzt schon bei älteren multimorbiden Patienten, kommt diesem Punkt eine besondere Bedeutung zu. Hilfreich wären in diesem Zuge groß angelegte Studien, die mittels kranialer Bildgebung in der Lage wären, Anzahl und Lokalisierung zerebraler Läsionen zu identifizieren, um dadurch das klinische Bild der neurologischen Defizite besser evaluieren und klassifizieren zu können.

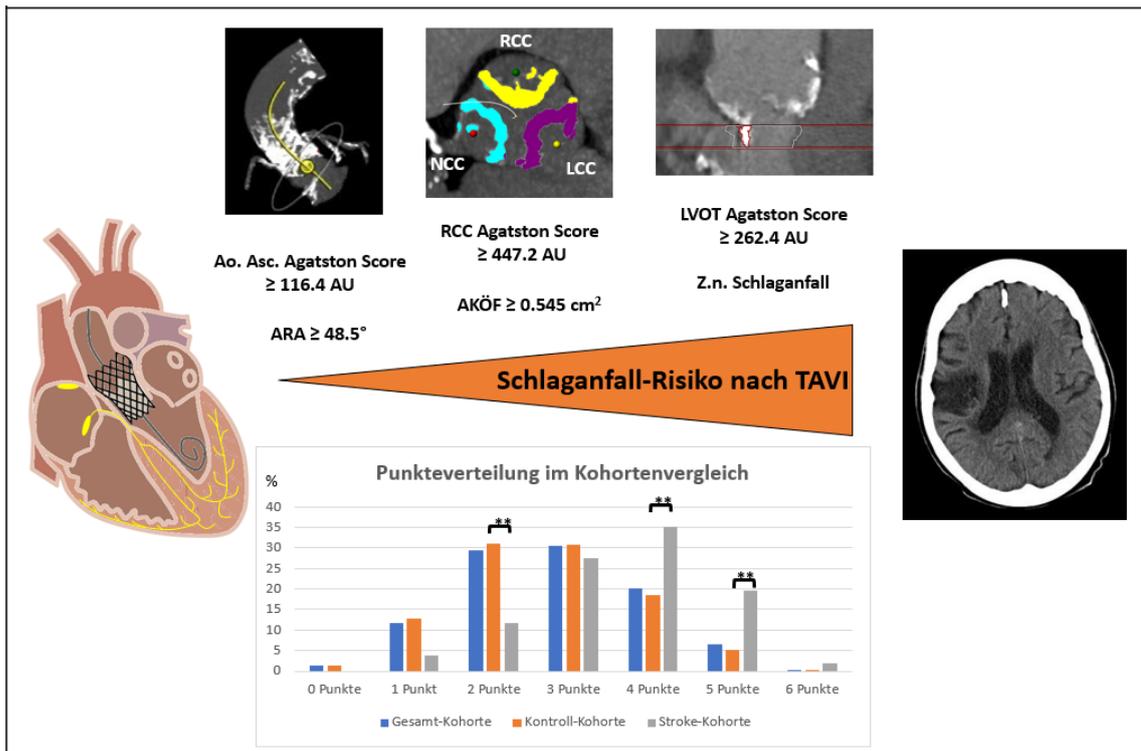


Abb. 28: Zentrale Aussagen des Modell IIb. Dargestellt sind die sechs Parameter des Modell IIb sowie die Punkteverteilung innerhalb der einzelnen Studiengruppen. AKÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, ARA = Aortic Root Angulation, AU = Agatston Unit, LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, RCC = right-coronary cusp. Eigene Darstellung.

4.7 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Erstens ist die Art der Studie zu nennen. Da es eine monozentrische, retrospektive Studie ist, lassen sich kausale Zusammenhänge nicht zweifelsfrei belegen. Zudem sind einige fehlende Werte, vor allem in den älteren Patientenakten, zu verzeichnen. Zweitens sei auf die fehlende Randomisierung der Patienten hingewiesen. Dadurch ist der Einfluss möglicher Störgrößen nicht zu klären. Die Propensity-Score-Match-Methode versucht, diesem Problem entgegenzuwirken. Dennoch hat die Studie nicht den Stellenwert einer prospektiv-randomisierten Studie. Drittens wurden die prä- und postprozeduralen Untersuchungen, sowie die TAVI-Prozedur an sich von unterschiedlichen Kardiologen durchgeführt. Trotz Durchführung gemäß dem Standard des UKD und der aktuellen medizinischen Leitlinien bleiben interindividuelle Unterschiede bestehen. Viertens hängt die Entwicklung eines solchen Risikoscores immer von den Gegebenheiten der vorliegenden Patientenkohorte ab. Möglicherweise ergäben sich in einem anderen Kollektiv abweichende Ergebnisse. Dies bezieht sich vor allem auf die Größe der Stroke-Kohorte. Die geringe Anzahl an Schlaganfällen und/oder TIAs ist aus klinischer Sicht natürlich zu begrüßen. Auf statistischer Ebene wären mehr Ereignisse, gerade in der Validierungskohorte, allerdings wünschenswert, um den Einfluss einzelner Faktoren besser herausstellen zu können. Fünftens mussten 45 Patienten ($n = 40$ in der Kontroll-Kohorte und $n = 5$ in der Stroke-Kohorte) für das finale Modell gestrichen werden, da sie keine vollständigen Daten aufwiesen. Dies reduzierte die Anzahl der Patienten mit Studienendpunkt erneut. Sechstens wurden in die Propensity-Score-Match-Analyse Parameter eingeschlossen, die laut aktueller Literatur ebenfalls zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls post-TAVI gezählt werden (Alter, weibliches Geschlecht und BMI) ⁶⁸. Durch Einschluss in die Propensity-Score-Match-Analyse konnten diese Parameter nicht für den Score verwendet werden. Siebtens wurden die Risikoscores, die zum Vergleich mit unseren Modellen herangezogen wurden, nicht speziell zur Vorhersage eines postinterventionellen Schlaganfalls konzipiert. Aufgrund ihres breiten Einsatzes im wissenschaftlichen und klinischen Handeln sowie der mangelnden Alternativen auf diesem Gebiet entschieden wir uns, sie trotzdem zu Vergleichszwecken heranzuziehen.

5 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G. Anatomie. 2014.
2. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):74-81. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858
3. Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: Facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(10):1142-1148. doi:10.1093/ehjci/jex223
4. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017;130(3):253-263. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005
5. Wallby L, Steffensen T, Jonasson L, Broqvist M. Inflammatory characteristics of stenotic aortic valves: A comparison between rheumatic and nonrheumatic aortic stenosis. *Cardiol Res Pract.* 2013;1(1). doi:10.1155/2013/895215
6. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
7. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
8. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(6):565-571. doi:10.1016/j.pcad.2014.02.006
9. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest.* 1998;113(4):1109-1114. doi:10.1378/chest.113.4.1109
10. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med.*

- 2017;166(1):ITC1-ITC16. doi:10.7326/AITC201701030
11. Herold G. Innere Medizin. In: *Eigenverlag.*; 2015:173-176.
 12. Manual for the indication and execution of echocardiography. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2009;4(SUPPL.1):3-51. doi:10.1007/s11789-009-0051-6
 13. Böhmeke T. *Checkliste Echokardiographie.*; 2015.
 14. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease.* Vol 52.; 2017. doi:10.1093/ejcts/ezx324
 15. Zylka-Menhorn V. Wie man Herzklappen per Gefäßkatheter „ersetzt“. *Dtsch Arztebl.* 2011;6. doi:10.1007/s11886-011-0173-6
 16. Ince H, Thiele H, Eggebrecht H, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)Quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation. *Der Kardiol.* 2016;10(5):282-300. doi:10.1007/s12181-016-0082-4
 17. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-3008. doi:10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
 18. Mohammed Imran G, Alexandra L. Understanding Neurologic Complications Following TAVR. *Interv Cardiol.* 2018;13(1):27-32. doi:10.15420/icr.2017:25:1
 19. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5(July):1-11. doi:10.3389/fcvm.2018.00088
 20. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113(6):842-850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882
 21. Ye J, Cheung A, Lichtenstein S V., et al. Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1194-1196. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.01.026

22. Bapat V, Thomas M, Hancock J, Wilson K. First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;38(6):811-813. doi:10.1016/j.ejcts.2010.03.044
23. Schäfer U, Ho Y, Frerker C, et al. Direct percutaneous access technique for transaxillary transcatheter aortic valve implantation: “the Hamburg Sankt Georg approach.” *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(5):477-486. doi:10.1016/j.jcin.2011.11.014
24. Greenbaum AB, O’Neill WW, Paone G, et al. Caval-aortic access to allow transcatheter aortic valve replacement in otherwise ineligible patients: Initial human experience. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 PART A):2795-2804. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.015
25. Valve TA. CoreValve™ System, Transcatheter Aortic Valve, Delivery Catheter System, Compression Loading System. 2017. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021S033C.pdf.
26. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972-1981. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.556
27. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1700456
28. Giannini C, De Carlo M, Tamburino C, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: A case-matched comparison. *Int J Cardiol.* 2017;243:126-131. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.095
29. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis with a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1359-1367. doi:10.1016/j.jcin.2015.05.015
30. Choudhury T, Solomonica A, Bagur R. The Evolut R and Evolut PRO

- transcatheter aortic valve systems. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(1):3-9. doi:10.1080/17434440.2019.1557045
31. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(2):160-168. doi:10.1016/j.jcin.2017.10.014
 32. del Valle R, Pascual I, Silva J, Avanzas P, Fernández-Suárez FE, Morís C. Transapical Implantation in the Catheterization Laboratory of the Second Generation Engager Aortic Valve. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016;69(4):451-453. doi:10.1016/j.rec.2016.01.004
 33. Sündermann SH, Grünenfelder J, Corti R, et al. Outcome of Patients Treated with Engager Transapical Aortic Valve Implantation. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. 2019;8(5):332-336. doi:10.1177/155698451300800502
 34. Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve with the NovaFlex Transfemoral Kit Instructions For Use. 2011.
 35. Use IF. Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve with the NovaFlex Transfemoral Kit Instructions For Use. :1-9.
 36. Webb JG, Altwegg L, Masson JB, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1855-1858. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.075
 37. Leon MB. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010:1597-1607.
 38. Smith CR. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011:2187-2198.
 39. Valve TH. Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve with the Edwards Certitude Delivery System Figure 1. Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve Instructions for Use. <http://thvifu.edwards.com>.
 40. Htun NM, Webb JG. Evaluation of the Edwards SAPIEN 3 Transcatheter Valve for Aortic Stenosis. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(3):225-232.

doi:10.1586/17434440.2016.1149288

41. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2235-2243. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.026
42. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe.* 2015;9(1):11-26. doi:10.1007/s12181-014-0622-8
43. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): In-hospital outcome. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1588-1598. doi:10.1093/eurheartj/eh381
44. Werner N, Zahn R, Beckmann A, et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation for severe symptomatic aortic valve stenosis: One-year results from the German aortic valve registry. *Circulation.* 2018;138(23):2611-2623. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033048
45. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;NEJMoa1816885. doi:10.1056/NEJMoa1816885
46. Gaede L, Blumenstein J, Husser O, et al. Aortic valve replacement in Germany in 2019. *Clin Res Cardiol.* 2020;110:460-465. doi:10.1007/s00392-020-01788-6
47. Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5(July):1-14. doi:10.3389/fcvm.2018.00104
48. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;NEJMoa1814052. doi:10.1056/NEJMoa1814052
49. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *Jama.*

2019;321(23):2306. doi:10.1001/jama.2019.7525

50. Beyersdorf F, Bauer T, Freemantle N, et al. Five-year outcome in 18 010 patients from the German Aortic Valve Registry. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2021;00:1-8. doi:10.1093/ejcts/ezab216
51. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, et al. Incidence, predictors, origin and prevention of early and late neurological events after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A comprehensive review of current data. *J Thromb Thrombolysis*. 2013. doi:10.1007/s11239-012-0863-y
52. Jobanputra Y, Jones BM, Mohananey D, Fatima B, Kandregula K, Kapadia SR. Cerebral protection devices for transcatheter aortic valve replacement. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(7):529-543. doi:10.1080/17434440.2017.1347038
53. Schmidt T, Leon MB, Mehran R, et al. Debris Heterogeneity Across Different Valve Types Captured by a Cerebral Protection System During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(13):1262-1273. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.001
54. Kapadia SR, Kodali S, Makkar R, et al. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement (SENTINEL). *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(4):367-377. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.023
55. Ahmad H, van den Heuvel AFM, Lenzen M, et al. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention*. 2016;12(4):499-507. doi:10.4244/eijv12i4a84
56. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, et al. Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: The CLEAN-TAVI randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016. doi:10.1001/jama.2016.10302
57. Bolotin G, Pietras CG, Reinöhl J, et al. A prospective randomized evaluation of the TriGuard™ HDH embolic DEFLECTION device during transcatheter aortic valve implantation: results from the DEFLECT III trial. *Eur Heart J*. 2015;36(31):2070-2078. doi:10.1093/eurheartj/ehv191

58. Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: A transcranial doppler study. *Circulation*. 2012;126(10):1245-1255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092544
59. Rodés-Cabau J, Schymik G, Merioux I, et al. Feasibility and Exploratory Efficacy Evaluation of the EMBRELLA Embolic Deflector System for the Prevention of Cerebral Emboli in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement (Protavi C). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1146-1155. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.019
60. Wendt D, Kleinbongard P, Knipp S, et al. Intraaortic Protection From Embolization in Patients Undergoing Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation (EMBOL X). *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):686-691. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.03.119
61. Bagur R, Solo K, Alghofaili S, et al. Cerebral Embolic Protection Devices during Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(5):1306-1315. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015915
62. Lansky A, Ghare MI, Tchétché D. TAVI and the brain : update on definitions , evidence of neuroprotection and adjunctive pharmacotherapy. 2018:53-63.
63. Ghanem A, Naderi AS, Frerker C, Nickenig G, Kuck K-H. Mechanisms And Prevention Of TAVI-Related Cerebrovascular Events. 2016.
64. Patel PA, Patel S, Feinman JW, et al. Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Definitions, Etiologies and Management Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):968-981. doi:10.1053/j.jvca.2017.08.034
65. Chieffo A. Managing Stroke During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *ICR; Interv Cardiol Rev*. 2016:27-32. doi:10.15420/icr.2016
66. Mastoris I, Schoos MM, Dangas GD, Mehran R. Stroke after transcatheter aortic valve replacement: Incidence, risk factors, prognosis, and preventive strategies. *Clin Cardiol*. 2014. doi:10.1002/clc.22328
67. Davlouros PA, Mplani VC, Koniari I, Tsigkas G, Hahalis G. Transcatheter aortic valve replacement and stroke: A comprehensive review. *J Geriatr Cardiol*.

2018;15(1):95-104. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.008

68. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):673-684. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.065
69. Vlastra W, Jimenez-Quevedo P, Tchétché D, et al. Predictors, incidence, and outcomes of patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation complicated by stroke from the center-collaboration. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(3). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007546
70. Hatfield SA, Nores MA, James TM, et al. Predictors and outcomes of stroke after transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2020;35(1):21-27. doi:10.1111/jocs.14300
71. Lemeshow S, Gauducheau E, Roques F, Nashef SAM, Michel P, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2002;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7
72. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE [3]. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-882. doi:10.1016/S0195-668X(02)00801-1
73. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
74. Rosa VEE, Lopes AS de SA, Accorsi TAD, et al. EuroSCORE II and STS as mortality predictors in patients undergoing TAVI. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(1):32-37. doi:10.1590/1806-9282.62.01.32
75. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: The Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(1):12-19. doi:10.1016/0003-4975(94)90358-1
76. K T, Gage BF, M Y, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *J Am Med Assoc.* 2001;285(22):2864-2870. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11401>

607&retmode=ref&cmd=prlinks.

77. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
78. Pocket-leitlinie D, Gesellschaft D, Society E, et al. ESC Pocket Guidelines: Management von Vorhofflimmern. 2016:1-23.
79. Orvin K, Levi A, Landes U, et al. Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score to Predict Outcome in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018;121(2):241-248. doi:10.1016/j.amjcard.2017.10.012
80. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010. doi:10.1378/chest.10-0134
81. Honda Y, Yamawaki M, Araki M, et al. Impact of HAS-BLED score to predict trans femoral transcatheter aortic valve replacement outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;(October 2017):1-10. doi:10.1002/ccd.27596
82. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. 2016:1-13. doi:10.1056/NEJMoa1514616
83. Coylewright M, Palmer R, O'Neill ES, Robb JF, Fried TR. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. *Heal Expect*. 2016;19(5):1036-1043. doi:10.1111/hex.12393
84. Myat A, Buckner L, Mouy F, et al. In-hospital stroke after transcatheter aortic valve implantation: A UK observational cohort analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(4):E552-E559. doi:10.1002/ccd.29157
85. Thourani VH, O'brien SM, Kelly JJ, et al. Development and Application of a Risk Prediction Model for In-Hospital Stroke After Transcatheter Aortic Valve

- Replacement – A Report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Ann Thorac Surg.* 2018;(2019). doi:S0003497518317958
86. Kappetein AP, Head SJ, Gé Né Reux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document † Downloaded from. *Eur Heart J.* 2012;33(October):2403-2418. doi:10.1093/eurheartj/ehs255
87. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation.* 1994:644-645.
88. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.014
89. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(6):366-380. doi:10.1016/j.jcct.2012.11.002
90. Abramowitz Y, Maeno Y, Chakravarty T, et al. Aortic Angulation Attenuates Procedural Success Following Self-Expandable But Not Balloon-Expandable TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):964-972. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.030
91. Veulemans V, Mollus S, Saalbach A, et al. Optimal C-arm angulation during transcatheter aortic valve replacement: Accuracy of a rotational C-arm computed tomography based three dimensional heart model. *World J Cardiol.* 2016;8(10):606. doi:10.4330/wjc.v8.i10.606
92. Gurvitch R, Wood DA, Leipsic J, et al. Multislice computed tomography for prediction of optimal angiographic deployment projections during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1157-1165. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.010
93. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R.

- Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-T
94. Shin Woo J, Kim W, Hwan Kwon S, et al. Aortic arch calcification on chest X-ray combined with coronary calcium score show additional benefit for diagnosis and outcome in patients with angina. *J Geriatr Cardiol J Geriatr Cardiol.* 2016;13(13):218-225. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.006
 95. Craiem D, Chironi G, Casciaro ME, Graf S, Simon A. Calcifications of the thoracic aorta on extended non-contrast-enhanced cardiac CT. Hendrikse J, ed. *PLoS One.* 2014;9(10):e109584. doi:10.1371/journal.pone.0109584
 96. Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic Aortic Calcification: Diagnostic, Prognostic, and Management Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):1012-1026. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.023
 97. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1480-1488. doi:10.1093/ndt/gfh217
 98. Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open.* 2017;7(9). doi:10.1136/bmjopen-2017-016321
 99. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-215. doi:10.1177/003693305700200504
 100. Mehran R, Rao S V., Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation.* 2011;123(23):2736-2747. doi:10.1161/circulationaha.110.009449
 101. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):1-8. doi:10.1186/cc5713
 102. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic

- findings. *Am J Med.* 1994;96(3):200-209. doi:10.1016/0002-9343(94)90143-0
103. Midha PA, Raghav V, Sharma R, et al. The fluid mechanics of transcatheter heart valve leaflet thrombosis in the neosinus. *Circulation.* 2017;136(17):1598-1609. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029479
104. Farag ES, Vendrik J, van Ooij P, et al. Transcatheter aortic valve replacement alters ascending aortic blood flow and wall shear stress patterns: A 4D flow MRI comparison with age-matched, elderly controls. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1444-1451. doi:10.1007/s00330-018-5672-z
105. Veulemans V, Maier O, Bosbach G, et al. Novel insights on outcome in horizontal aorta with self-expandable new-generation transcatheter aortic valve replacement devices. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;(March):1511-1519. doi:10.1002/ccd.28961
106. Kälsch H, Lehmann N, Mahabadi AA, et al. Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: Does aortic valve calcification improve risk prediction? the Heinz Nixdorf Recall Study. *Heart.* 2014;100(12):930-937. doi:10.1136/heartjnl-2013-305205
107. Tada N, Haga Y, Suzuki S, et al. Computed Tomography Score of Aortic Valve Tissue May Predict Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8):960-962. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.005
108. Staubach S, Franke J, Gerckens U, et al. Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: Results from the prospective multicenter German TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(2):348-355. doi:10.1002/ccd.24332
109. Spaziano M, Chieffo A, Watanabe Y, et al. Computed tomography predictors of mortality, stroke and conduction disturbances in women undergoing TAVR: A sub-analysis of the WIN-TAVI registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(4):338-343. doi:10.1016/j.jcct.2018.04.007
110. Okuno T, Asami M, Heg D, et al. Impact of Left Ventricular Outflow Tract Calcification on Procedural Outcomes After Transcatheter Aortic Valve

- Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(15):1789-1799. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.015
111. Kianoush S, Al Rifai M, Cainzos-Achirica M, et al. Thoracic extra-coronary calcification for the prediction of stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;267:61-67. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.010
 112. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):684-690. doi:10.1093/ehjci/jeu293
 113. Cui X, Li Y, Liu J, He S, Liu M. Aortic arch atheroma and the risk of stroke: A meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2014. doi:10.1111/jebm.12113
 114. Nombela-Franco L, Webb JG, De Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2012;126(25):3041-3053. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110981
 115. Kim W-K, Schäfer U, Tchetché D, et al. Incidence and outcome of peri-procedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (TranscatheteR HeArt Valve EmboLization and Migration). *Eur Heart J.* 2019;49(November 2018):1-10. doi:10.1093/eurheartj/ehz429
 116. Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, Stone DH, Goodney PP. Use of protamine for anticoagulation during carotid endarterectomy a meta-analysis. *JAMA Surg.* 2016;151(3):247-255. doi:10.1001/jamasurg.2015.3592
 117. Al-Kassou B, Kandt J, Lohde L, et al. Safety and Efficacy of Protamine Administration for Prevention of Bleeding Complications in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(12):1471-1480. doi:10.1016/j.jcin.2020.03.041
 118. Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, et al. Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1637-1643. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.389

119. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The CHOICE Randomized Clinical Trial. 2014. doi:10.1001/jama.2014.3316
120. Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J*. 2017;184:81-87. doi:10.1016/j.ahj.2016.10.017
121. Diefenbach K, Schmickler M-R. Rote-Hand-Brief zu Rivaroxaban (Xarelto®). 2018:2-4.
122. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(2):120-129. doi:10.1056/nejmoa1911425
123. Banerjee K, Poddar K, Mick S, et al. Meta-Analysis of Usefulness of Anticoagulation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1612-1617. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.059
124. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomi. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1357-1365. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.014
125. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1447-1457. doi:10.1056/nejmoa2017815
126. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1696-1707. doi:10.1056/nejmoa1915152
127. TAVI Dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation for a short time to prevent cerebral embolism after TAVI (AUREA). Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642134?term=NCT01642134&rank=1>

128. Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial. *Am Heart J*. 2018;200:44-50. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.008
129. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(3):413-419. doi:10.1093/icvts/ivx343

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gradeinteilung der Aortenklappenstenose.....	4
Tabelle 2: Klassifikation der Aortenklappenstenose.....	5
Tabelle 3: Leitlinie zum interventionellen oder chirurgischen Aortenklappenersatz.	7
Tabelle 4: Kathetergestützte zerebrale Protektionssysteme.....	18
Tabelle 5: Prädiktoren für postinterventionellen Schlaganfall.....	20
Tabelle 6: Vergleich von CHADS₂ und CHADS₂VASc.....	24
Tabelle 7: HAS-BLED Score.	25
Tabelle 8: NYHA-Stadien.	30
Tabelle 9: Einteilung der LVF.....	32
Tabelle 10: Wichtungsfaktor des Agatston Scores.	36
Tabelle 11: Auflistung der gemessenen CT-Parameter.....	38
Tabelle 12: VARC-2 Kriterien.....	46
Tabelle 13: modified Rankin Scale.....	47
Tabelle 14: Kohortenvergleich bzgl. patientenbezogener Faktoren.	51
Tabelle 15: Kohortenvergleich bzgl. prozedurbezogener Faktoren.	52
Tabelle 16: Kohortenvergleich bzgl. kalzifikationsbezogener Faktoren.	53
Tabelle 17: Univariate, binär logistische Regression.....	56
Tabelle 18: Modell I (Multivariate, binär logistische Regression).	58
Tabelle 19: Modell IIa (Reduzierte multivariate, binär logistische Regression mit metrischen Parametern).....	59
Tabelle 20: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIa.	61
Tabelle 21: Grenzwerte der neuen kategorialen Parameter.....	63
Tabelle 22: Modell IIb (Reduzierte multivariate, binär logistische Regression mit ausschließlich kategorialen Parametern).....	63
Tabelle 23: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIb.	65
Tabelle 24: Präprozeduraler Risikoscore (Modell IIb).....	66
Tabelle 25: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell IIb).	66
Tabelle 26: Modell III (hierarchische, multivariate, binär logistische Regression aller elf Parameter).....	68
Tabelle 27: Risikoklassifizierung anhand von Modell III.....	70
Tabelle 28: Prä-, intra- und postprozeduraler Risikoscore (Modell III).....	71
Tabelle 29: Punktverteilung im Kohortenvergleich (Modell III).....	72
Tabelle 30: Vergleich patientenbezogener Parameter in der Validierungskohorte.	74
Tabelle 31: Risikoklassifizierung anhand von Modell IIb (Validierungskohorte). 76	76
Tabelle 32: Risikoklassifizierung anhand von Modell III (Validierungskohorte).. 77	77
Tabelle 33: AUCs der einzelnen Risikoscores (Etablierungskohorte).	78
Tabelle 34: AUCs der einzelnen Risikoscores (Validierungskohorte).	79

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Selbstexpandierende Aortenklappenprothesen.....	11
Abb. 2: Studien-Flussdiagramm (Etablierungskohorte).....	29
Abb. 3: Intima-Media-Dicke.....	34
Abb. 4: Schemazeichnung der erhobenen CT-Parameter.....	35
Abb. 5: Kalzifizierung der Aortenklappe.....	37
Abb. 6: Kalzifizierungsgrad der Aorta.....	37
Abb. 7: Gradeinteilung der Aortenbogen-Kalzifizierung.....	38
Abb. 8: Thoracic Aortic Calcium.....	40
Abb. 9: Kalzifizierung der Iliakal- und Femoralregion.....	41
Abb. 10: Implantierte Prothesen in der Kontroll-Kohorte.....	44
Abb. 11: Implantierte Prothesen in der Stroke-Kohorte.....	44
Abb. 12: Studienendpunkt-Inzidenz.....	54
Abb. 13: Studienendpunkt-Verteilung.....	54
Abb. 14: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell IIa.....	60
Abb. 15: ROC-Kurve Modell IIa.....	61
Abb. 16: ROC-Kurven der einzelnen Parameter.....	62
Abb. 17: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell IIb.....	64
Abb. 18: ROC-Kurve Modell IIb.....	65
Abb. 19: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell IIb).....	67
Abb. 20: Wahrscheinlichkeitsverteilung Modell III.....	69
Abb. 21: ROC-Kurve Modell III.....	70
Abb. 22: Punkteverteilung im Kohortenvergleich (Modell III).....	72
Abb. 23: Studien-Flussdiagramm (Validierungskohorte).....	73
Abb. 24: ROC-Kurve Modell IIb (Validierungskohorte).....	75
Abb. 25: ROC-Kurve Modell III (Validierungskohorte).....	77
Abb. 26: Risikoscores im Vergleich (Etablierungskohorte).....	78
Abb. 27: Risikoscores im Vergleich (Validierungskohorte).....	79
Abb. 28: Zentrale Aussagen des Modell IIb.....	97

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn PD Dr. med. Tobias Zeus, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Albert und Herrn Prof. Dr. med. Payam Akhyari danken, die mir die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus Frau PD Dr. med. Verena Veulemans und Herrn Dr. med. Oliver Maier für die hervorragende Betreuung, die wertvollen Ideen und die gute Zusammenarbeit.

Zuletzt danke ich meiner Familie für das fleißige Korrekturlesen.