

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

**Beobachtung einer paravalvulären  
Aortenklappeninsuffizienz nach einer kathetergestützten  
Aortenklappenimplantation**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Maryam Al Juburi  
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Urs Sixt

Für meine liebe Familie

# Zusammenfassung

Die kalzifizierte Aortenklappenstenose (AS) stellt den häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenfehler in Deutschland dar und tritt vor allem in älterem Alter auf. Die Therapieformen sind neben der medikamentösen Form ein operativer Aortenklappenersatz, der bei vielen Patienten aufgrund des erhöhten operativen Risikos nicht in Frage kommt. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) dar, die auch bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko die Therapie der Wahl darstellt. Aufgrund des demographischen Wandels und der damit einhergehenden zunehmend älteren Bevölkerung nimmt die TAVI somit einen wichtigen Stellenwert als Therapieoption ein. Eine häufige Komplikation nach TAVI ist die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AI), die einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität haben kann. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die paravalvuläre AI im Verlauf nach der TAVI abnimmt. Es sind verschiedene Risikofaktoren, die die Entstehung dieser paravalvulären Leckage (PVL) begünstigen, beschrieben worden. Hierunter zählen eine erhöhte Kalklast im Bereich der Aortenklappe, ein großer Anulus, eine ellipsenartige Form des Anulus und eine zu klein gewählte Klappenprothese. Nach aktueller Studienlage ist noch ungeklärt, welche Prädiktoren zu einer Besserung im Verlauf nach TAVI führen.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Bestimmung der Prävalenz der paravalvulären AI unmittelbar nach TAVI, sowie im Langzeitverlauf, sowie eine Beschreibung der longitudinalen Entwicklung der paravalvulären AI im Langzeitverlauf und das Ermitteln der Unterschiede zwischen den Patientengruppen, die unmittelbar nach TAVI und im Langzeitverlauf eine paravalvuläre AI hatten.

Wir führten eine retrospektive, monozentrische Studie an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf durch. Es wurden 322 Patienten, die im Zeitraum von Februar 2015 bis Januar 2018 eine TAVI mit der selbstexpandierenden Klappenprothese CoreValve Evolut R oder Pro der Firma Medtronic erhalten haben in die Studie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde je nach Vorliegen einer PVL in zwei Gruppen unterteilt. Diese Gruppenunterteilung wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt - zum Zeitpunkt unmittelbar nach TAVI und im Langzeit *Follow-up*. Eine Gruppe besteht aus Patienten, die eine PVL hatte („+PVL“ bzw. „+PVL-Langzeit“) und die andere Gruppe aus Patienten, bei denen keine PVL („-PVL“ bzw. „-PVL-Langzeit“) nachweisbar war. Somit konnten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne PVL zu diesen beiden unterschiedlichen Zeitpunkten ermittelt werden.

In unserer Studie zeigten die Ergebnisse, dass die paravalvuläre AI im Verlauf abnimmt. Zum Zeitpunkt Post-TAVI zeigten sich bei den Patienten mit PVL die Werte der Kalklast im Bereich der Aortenklappe signifikant erhöht, während zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* die Parameter Perimeter Anulus, mittlerer Diameter Anulus und der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus signifikant größer waren als bei den Patienten ohne PVL.

Für das Vorhandensein einer PVL im Langzeitverlauf gibt es somit Hinweise, dass insbesondere die dimensional Parameter im Bereich der Aortenklappe eine Rolle spielen. Diese müssen durch weitere randomisierte Studien weiter untersucht und bestätigt werden.

## Summary

Calcified aortic valve stenosis (AS) is the most common heart valve disease requiring treatment in Germany and mainly occurs in older patients. In addition to medication, treatment options include surgical aortic valve replacement that is due to its high-risk profile not possible for many patients. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is considered as treatment of choice for patients with an increased surgical risk. Due to demographic change and the associated increase in the ageing population, TAVI is therefore becoming an important treatment option.

A frequent complication after TAVI is paravalvular regurgitation which can have a significant impact on mortality. Various studies have shown that paravalvular regurgitation decreases after TAVI. Various risk factors that favor the development of this paravalvular leakage (PVL) after TAVI have been described. These include an increased calcification load in the area of the aortic valve, a large annulus, an elliptical shape of the annulus and a valve prosthesis that is too small. According to current studies, it is still unclear which predictors lead to an improvement of PVL after TAVI.

The aims of this study are to determine the prevalence of paravalvular regurgitation immediately after TAVI and in the long-term follow-up, to describe the longitudinal development of paravalvular regurgitation in the long-term course and to determine the differences between the groups of patients who had paravalvular regurgitation immediately after TAVI and in the long-term follow-up.

We conducted a retrospective, monocentric study at the Department of Cardiology, Pneumology and Angiology at University Hospital Düsseldorf. 322 patients who underwent TAVI with the self-expanding valve prosthesis CoreValve Evolut R or Pro from Medtronic between February 2015 and January 2018 were included in the study. The patient population was divided into two groups depending on the presence of a PVL. This group division was performed at two different time points - immediately after TAVI and at long-term follow-up. One group consists of patients who had a PVL ("PVL" or "PVL long-term") and the other group consists of patients in whom no PVL ("no PVL" or "no PVL long-term") was detectable. Thus, differences between the patient groups with and without PVL could be determined at these two different time points.

In our study, the results showed that paravalvular regurgitation decreases over time. Patients with PVL at the time immediately after TAVI showed significantly increased values of calcification in the aortic valve area, while at the time of long-term follow-up the parameters perimeter annulus, mean diameter annulus and the diameter of the ascending aorta 4 cm above the annulus were significantly larger than in patients without PVL.

In conclusion, our study showed that the dimensional parameters in the aortic valve in particular could play a role in the presence of PVL in the long-term course. These results need to be further investigated and confirmed by further randomized studies.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AEI</b>	Anulus Exzentrizitätsindex
<b>AI</b>	Aortenklappeninsuffizienz
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AOA</b>	Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus
<b>AS</b>	Aortenklappenstenose
<b>BAV</b>	Ballonvalvuloplastie
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CABG</b>	Koronararterien-Bypass
<b>cAVK</b>	zentrale arterielle Verschlusskrankheit
<b>COPD</b>	chronische obstruktive Lungenerkrankung
<b>DLZ</b>	Device Landing Zone
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>dPmax</b>	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
<b>dPmean</b>	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>HU</b>	Hounsfield units
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LCC</b>	Linkskoronare Tasche
<b>LogES</b>	Logistischer EuroScore
<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LVOT</b>	linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>NCC</b>	Nonkoronare Tasche
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>pHT</b>	pulmonale Hypertonie
<b>Pro BNP</b>	Pro B-Typ-natriuretisches Peptid
<b>PVL</b>	paravalvuläre Leckage
<b>RCC</b>	Rechtskoronare Tasche
<b>SOV</b>	Sinus of Valsalva

<b>STEMI</b>	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
<b>STJ</b>	sinutubulärer Übergang
<b>STS</b>	Society of Thoracic Surgery
<b>TAVI</b>	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>V.</b>	Vena
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>Vmax</b>	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
<b>Z.n.</b>	Zustand nach

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: CCS-Klassifikation der Angina pectoris</b> .....	4
<b>Tabelle 2: NYHA-Stadieneinteilung der körperlichen Belastbarkeit</b> .....	4
<b>Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappenstenose in Schweregrade</b> .....	6
<b>Tabelle 4: Basis-Patientencharakteristika der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI</b> .....	22
<b>Tabelle 5: Laborwerte der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI</b> .....	22
<b>Tabelle 6: Vorerkrankungen der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI</b> .....	23
<b>Tabelle 7: Präinterventionelle Echokardiographie der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI</b> .....	24
<b>Tabelle 8: Computertomographische Parameter der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI</b> .....	26
<b>Tabelle 9: Basis-Patientencharakteristika zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b> .....	29
<b>Tabelle 10: Laborwerte zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b> .....	30
<b>Tabelle 11: Vorerkrankungen zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b> .....	31
<b>Tabelle 12: Präinterventionelle Echokardiographie zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b> .....	32
<b>Tabelle 13: Computertomographische Parameter zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b> .....	34



# Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1: Vergleich der Kalkscores zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI.....</b>	<b>27</b>
<b>Abb. 2: Vergleich der dimensional Parameter zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI.....</b>	<b>27</b>
<b>Abb. 3: Vergleich des Cover Index zwischen den Gruppen + PVL und – PVL.....</b>	<b>28</b>
<b>Abb. 4: Vergleich der Kalkscores zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up.....</b>	<b>35</b>
<b>Abb. 5: Vergleich der dimensional Parameter zwischen den Gruppen + PVL-Langzeit und – PVL-Langzeit.....</b>	<b>35</b>
<b>Abb. 6: Vergleich des Cover Index zwischen den Gruppen + PVL-Langzeit und – PVL-Langzeit .....</b>	<b>36</b>
<b>Abb. 7: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI keine paravalvuläre AI hatten .....</b>	<b>37</b>
<b>Abb. 8: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine milde paravalvuläre AI hatten.....</b>	<b>38</b>
<b>Abb. 9: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine mittelgradige paravalvuläre AI hatten.....</b>	<b>39</b>
<b>Abb. 10: Vergleich des Grades der paravalvulären AI zum Zeitpunkt Post-TAVI und im Langzeit Follow-up .....</b>	<b>40</b>

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aortenklappe</b>	<b>1</b>
1.1.1 Anatomie	1
1.1.2 Aortenklappenstenose	1
<b>1.2 TAVI</b>	<b>7</b>
1.2.1 Definition und Geschichte	7
1.2.2 Indikation	7
1.2.3 Präinterventionelle Vorbereitung	9
1.2.4 Zugangswege	10
1.2.5 Prothesentypen	10
1.2.6 Komplikationen	11
<b>1.3 Ziele der Arbeit</b>	<b>13</b>
<b>2. Methoden</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Präprozedurale Diagnostik</b>	<b>15</b>
2.2.1 Patientencharakteristika	15
2.2.2 Echokardiographie	16
2.2.3 Kardio-Computertomographie	16
2.2.4 Prozedurale Parameter	18
2.2.5 Follow-up	18
<b>2.3 Durchführung der TAVI</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Statistik</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Ethikvotum</b>	<b>20</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Vergleich der Patienten mit PVL und ohne PVL zum Zeitpunkt post-TAVI</b>	<b>21</b>
3.1.1 Patientencharakteristika	21
3.1.2 Echokardiographie	24
3.1.3 Computertomographie	25
<b>3.2 Vergleich der Patienten mit PVL und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit Follow-up</b>	<b>29</b>
3.2.1 Patientencharakteristika	29
3.2.2 Echokardiographie	32
3.2.3 Computertomographie	32
<b>3.3 Longitudinaler Verlauf der AI</b>	<b>36</b>
<b>3.4 Prävalenz der paravalvulären AI zu den verschiedenen Zeitpunkten</b>	<b>40</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1 Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz	43
4.2 Patientencharakteristika	43
4.3 Limitationen	48
4.4 Schlussfolgerung	48
<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>49</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Aortenklappe

### 1.1.1 Anatomie

Bei der Aortenklappe handelt es sich um eine Taschenklappe zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel. Funktionell verhindert sie durch passiven Schluss der Klappen einen retrograden Blutfluss in den Ventrikel. Sie besteht meist aus insgesamt drei halbmondförmigen Taschen, welche auch als Semilunarklappen bezeichnet werden. Ihre Benennung erfolgt nach ihrer Lage zu den Koronararterien:

- Rechtskoronare Tasche (RCC)
- Linkskoronare Tasche (LCC)
- Akoronare Tasche (NCC)

An der Basis sind die Klappentaschen am Anulus befestigt, welches aus einem dichten Netzwerk aus Kollagen besteht und eine Verbindung zur Aorta herstellt [1].

Eine kongenitale Malformation ist die bikuspidale Aortenklappe [2]. Sie besteht aus nur zwei Taschenklappen und tritt mit einer Prävalenz von ca. 1 – 2 % auf [3].

### 1.1.2 Aortenklappenstenose

#### **Definition**

Bei einer Verengung der Aortenklappe spricht man von einer Aortenklappenstenose (AS) [1, 4].

#### **Epidemiologie:**

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika [5, 6]. Betroffen sind vor allem ältere Patienten. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Im Zuge des demografischen Wandels und der damit einhergehenden zunehmend älteren

Bevölkerung nimmt sie daher einen hohen Stellenwert ein. Während bei den 50- bis 59-jährigen Patienten die Prävalenz 0,2 % beträgt, liegt sie bei den 80- bis 89-jährigen Patienten bei 9,8 % [7].

### **Ursachen:**

Ursachen für eine AS sind:

- Kalzifizierte (senile) AS:

Diese Form der AS tritt vor allem im höheren Lebensalter durch degenerative Prozesse auf. Es kommt auf den Taschenklappen vermehrt zu kalkhaltigen Ablagerungen, welche zunehmend zu einer Verengung der Aortenklappe führen [2, 4, 8, 9].

- Bikuspidale AS:

Sie gilt als häufigster kongenitaler Herzfehler und besteht aus nur zwei Taschenklappen. Häufig sind zwei Taschenklappen miteinander fusioniert, was man auch echokardiographisch nachweisen kann. Durch diese anatomischen Gegebenheiten entsteht eine höhere mechanische Belastung, welche bereits zu einem deutlich früheren Zeitpunkt zur Kalzifizierung an der Aortenklappe führen kann [2, 10].

- Rheumatische AS:

Diese Form der AS wird auch als erworbene AS bezeichnet. Sie kann als Folge eines rheumatischen Fiebers nach Infektion mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken entstehen. Durch Bildung von Auto-Antikörpern gegen kardiale Strukturen kann es zu einer Endo- oder Pankarditis mit Vernarbungen im Bereich der Herzklappen kommen, wobei insbesondere die Mitralklappe oder Aortenklappe betroffen sind. Durch die Möglichkeit der antibiotischen Therapie ist diese Form der AS heutzutage in Industrieländern eine Seltenheit [2, 9].

### **Pathophysiologie:**

Aufgrund der vermehrten fibrotischen Umbaustrukturen nehmen die Taschenklappen an Steifheit und an Verengung der Klappenöffnung zu [1]. Diese degenerativen kalkhaltigen Ablagerungen gehen auf inflammatorische Prozesse, die

dem Pathomechanismus einer Atherosklerose ähneln, zurück. Durch erhöhte mechanische Belastungen kann es am Endothel zu kleinen Verletzungen kommen. In diesen Bereichen können Lipide das Endothel durchdringen und inflammatorische Prozesse auslösen, die zu Fibrose und Kalzifizierung führen [8, 11-13]. Die Kalzifizierung spielt bei der Entstehung der AS eine große Rolle und kann mittels Computertomographie quantifiziert werden [14].

Durch eine zunehmende Stenose entstehen im linken Ventrikel höhere Druckwerte, welche eine Hypertrophie des linken Ventrikels zur Folge haben können [1, 15]. Durch diesen Pathomechanismus lassen sich auch die typischen Symptome einer Herzinsuffizienz erklären [1, 9, 15].

### **Klinik:**

Die Leitsymptome einer AS sind Angina pectoris, Synkope, Schwindel und Dyspnoe. Eine AS bleibt lange asymptomatisch. Bei Patienten mit asymptomatischer AS ist die Überlebensrate trotz schwergradiger Obstruktion höher als bei symptomatischen Patienten. Bei letzterem beträgt die Sterblichkeitsrate 25 % pro Jahr [9, 16]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer symptomatischen schwergradigen Aortenklappenstenose beträgt nur 15 – 50 % [5].

Durch eine verkleinerte Klappenöffnungsfläche (KÖF) steigt die Druckbelastung des linken Ventrikels an. Um dies zu kompensieren und dennoch ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu erreichen, wird die Pumpleistung gesteigert, was in einer konzentrischen Linksherzhypertrophie resultiert [17]. Diese Hypertrophie kompensiert somit die systolische Herzfunktion. Allerdings wird hierdurch die diastolische Funktion vermindert, da eine ausreichende Füllung des linken Herzventrikels nicht mehr gewährleistet ist [18]. Die arterielle Blutversorgung des Herzens findet während der Diastole statt. Bei Vorliegen einer konzentrischen Hypertrophie wird die koronare Blutflussreserve vermindert. Hierdurch lassen sich die Symptome der Angina pectoris erklären [19]. In fortgeschrittenen Stadien kann es als Folge der verminderten diastolischen Funktion zum Auftreten einer Dyspnoe kommen [20].

Zur Erfassung der Klinik gibt es verschiedene Klassifikationssysteme. Die Stadieneinteilung der Angina pectoris von der *Canadian Cardiovascular Society* wird als CCS-Klassifikation bezeichnet. Bei einem Grad 1 bestehen die Symptome einer Angina pectoris erst bei schwerer körperlicher Belastung während sie bei

Grad 4 bereits in Ruhe ohne jegliche Belastung auftreten können [21, 22]. Die CCS-Klassifikation ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: CCS-Klassifikation der Angina pectoris**

<b>CCS Grad</b>	<b>Symptomatik</b>
Grad 1	Symptome bei schwerer körperlicher Belastung
Grad 2	Symptome bei moderater körperlicher Belastung
Grad 3	Starke Symptome bei leichter körperlicher Belastung
Grad 4	Symptome in Ruhe ohne jegliche körperliche Belastung

CCS-Klassifikation modifiziert nach der *Canadian Cardiovascular Society* [22]

CCS = *Canadian Cardiovascular Society*

Zur Einteilung der subjektiven körperlichen Belastbarkeit wird die NYHA-Klassifikation nach der *New York Heart Association* verwendet [23, 24]. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: NYHA-Stadieneinteilung der körperlichen Belastbarkeit**

<b>NYHA Grad</b>	<b>Symptomatik</b>
Grad 1	Keine Symptome bei vorliegender Herzkrankheit
Grad 2	Symptome bei moderater körperlicher Belastung
Grad 3	Symptome bei leichter körperlicher Belastung
Grad 4	Symptome bereits in Ruhe

Stadieneinteilung der körperlichen Belastbarkeit modifiziert nach der *New York Heart Association* [23, 24]

NYHA = *New York Heart Association*

### **Diagnostik:**

Zur Diagnostik können verschiedene Untersuchungen herangezogen werden. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung lässt sich über dem punctum maximum rechts parasternal über dem zweiten Interkostalraum typischerweise ein spindel-förmiges Systolikum, auch als crescendo-decrescendo bezeichnet, auskultieren, das beidseits in die Carotiden ausstrahlt [9, 25].

Den Goldstandard bei der Diagnosestellung und bei der Einteilung des Schweregrades der AS stellt die Echokardiographie dar [25]. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist in der Regel zur Befundung ausreichend. Bei schlechter Bildqualität kann eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erforderlich sein. Die Echokardiographie sollte erfolgen, wenn der Blutdruck gut eingestellt ist, sodass die erhobenen Befunde möglichst nicht durch eine erhöhte *Afterload* beeinflusst werden. Auch Herzfrequenz und Rhythmus können die echokardiographischen Befunde beeinflussen und sollten daher miterfasst werden [26].

### **Einteilung Schweregrad einer AS:**

Die Einteilung der AS in einen Schweregrad erfolgt anhand der Echokardiographie. Die empfohlenen echokardiographischen Parameter zur Beurteilung einer AS sind:

- Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (dP<sub>mean</sub>)
- Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V<sub>max</sub>)
- Klappenöffnungsfläche (KÖF)

Die Einteilung in einen Schweregrad der AS nach den europäischen und amerikanischen Leitlinien ist in Tabelle 3 dargestellt [26].

**Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappenstenose in Schweregrade**

	<b>Leichtgradige AS</b>	<b>Mittelgradige AS</b>	<b>Schwergradige AS</b>
Mittlerer Gradient (mmHg)	< 20	20 - 40	≥ 40
Maximale Flussgeschwindigkeit (m/s)	2,6 – 2,9	3,0 – 4,0	≥ 4,0
KÖF (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0

Modifiziert nach der *European Society of Cardiology* [26]

AS = Aortenklappenstenose, KÖF = Klappenöffnungsfläche

### **Therapiemöglichkeiten**

#### **Medikamentöse Therapie:**

Aufgrund der Annahme, dass die AS ähnlich einer Atherosklerose durch aktive inflammatorische Prozesse verursacht wird, gab es den Ansatz einer medikamentösen Therapie, um die Progression der Stenose zu vermindern [27, 28]. Hierfür wurden Statine eingesetzt. Dies sind 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktase-Inhibitoren, die eine lipidsenkende Wirkung haben [29]. In einer Studie von Rossebo et al. konnte allerdings keine Reduktion der Progression einer AS unter Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten nachgewiesen werden [30].

#### **Aortenklappenersatz:**

Bei schwergradiger AS ist oftmals ein chirurgischer oder interventioneller Aortenklappenersatz (AKE) erforderlich. Der interventionelle AKE ist die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) [5]. Auf die TAVI wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.



## 1.2 TAVI

### 1.2.1 Definition und Geschichte

Bei der TAVI handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren zum Ersatz der Aortenklappe [31]. Dieses Verfahren findet vor allem bei älteren, inoperablen Patienten Anwendung und nimmt aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmend älteren Bevölkerung stetig an Bedeutung zu [32, 33].

Erstmals wurde die Durchführung einer TAVI am Menschen im Jahre 2002 durch Alain Cribier et al. dargelegt. Cribier und sein Team führten die TAVI an einem 57-jährigen Patienten mit einer hochgradigen AS durch, bei dem aufgrund seiner hämodynamischen Instabilität und Komorbiditäten ein operativer Aortenklappenersatz abgelehnt worden war. Die Prozedur erfolgte unter Lokalanästhesie und milder Sedierung. Der Zugang erfolgte antegrad über die rechte Vena (V.) femoralis [31].

### 1.2.2 Indikation

Die TAVI wurde zu Beginn bei Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen AS mit hohem Operationsrisiko empfohlen, welche sich nicht für einen operativen Aortenklappenersatz eignen. Bei Patienten mit hochgradigem Operationsrisiko, welche dennoch für eine Operation in Frage kommen, soll eine individualisierte Entscheidung in einem Herzteam getroffen werden [5, 32]. Das Herzteam sollte aus Kardiologen, Kardiochirurgen, Anästhesisten, Bildgebungsspezialisten und bei Notwendigkeit gegebenenfalls auch aus weiteren Spezialisten bestehen [34]. In einer Studie von Popma et al. aus 2019 konnte gezeigt werden, dass die TAVI auch bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko dem chirurgischen Aortenklappenersatz nicht unterlegen ist [35]. Nach den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* wird die Durchführung einer TAVI auch bei niedrigem Operationsrisiko für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren nach individueller Bewertung empfohlen [36].

Das Operationsrisiko kann mithilfe verschiedener Scores quantifiziert werden. Zwei gängige Beispiele für die Risikostratifizierung stellen der logistische

*EUROScore* und der *Society of Thoracic Surgery (STS) Score* dar [33]. Hierbei wird bei einem logistischen *EUROScore* > 20% und einem *STS Score* > 10 % die Indikation für eine TAVI empfohlen. Diese Risikoscores berücksichtigen allerdings nicht weitere Konditionen wie die Gebrechlichkeit, eine Porzellanaorta, eine stattgehabte Bestrahlung des Thorax oder eine koronare Bypass Operation [34, 37]. Daher können Patienten trotz eines logistischen *EuroScores* von < 20 % und eines *STS Scores* < 10 % für eine Operation ungeeignet sein und die Entscheidung für eine adäquate Behandlung sollte stets unter Berücksichtigung aller Risikofaktoren individuell für den Patienten in einem Herzteam getroffen werden. Eine TAVI soll nur durchgeführt werden, wenn beim Patienten eine Lebenserwartung von mindestens einem Jahr besteht und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten ist. Zudem soll sie nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, in der auch eine Kardiochirurgie vorhanden ist [5].

Die absoluten Kontraindikationen einer TAVI sind die Abwesenheit eines Herzteams, keine vorhandene Kardiochirurgie, sowie wenn die TAVI nicht durch ein Herzteam als Alternative für einen chirurgischen AKE evaluiert wurde.

Klinische absolute Kontraindikationen sind eine erwartete Lebenserwartung von weniger als einem Jahr, wenn eine Verbesserung der Lebenserwartung durch die TAVI als unwahrscheinlich erachtet wird und andere schwergradige primäre Klappenerkrankungen, die die Symptomatik des Patienten ebenfalls verursachen und nur durch eine operative Maßnahme behandelt werden können.

Die anatomischen absoluten Kontraindikationen sind eine inadäquate Anulusgröße, ein Thrombus im linken Ventrikel, eine aktive Endokarditis, das Bestehen eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer Obstruktion eines Koronarostiums durch asymmetrische Klappenkalzifizierung, einen geringen Abstand zwischen Anulus und Koronarostium oder einen kleinen Sinus Valsalva, Plaques mit mobilen Thrombi in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen und ein inadäquater Zugang bei transfemoralem oder subclavialem Zugang bedingt durch die Gefäßgröße, Kalzifizierung und Gewundenheit der Gefäße.

Die relativen Kontraindikationen einer TAVI sind eine bikuspidale oder nicht kalzifizierte Klappe, eine unbehandelte koronare Herzkrankheit (KHK), für die eine Revaskularisierung erforderlich ist, hämodynamische Instabilität, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unter 20 %, sowie bei apikalem Zugang

ein schwer zugänglicher linksventrikulärer Apex oder eine schwergradige Lungenerkrankung [5].

Die Patientenselektion kann anhand von vier Schritten durchgeführt werden. Zuerst wird der Schweregrad der AS bestätigt und die Symptome werden eingestuft. Danach werden das Operationsrisiko und die Lebenserwartung sowie die Lebensqualität beurteilt. Anschließend wird die Durchführbarkeit der TAVI evaluiert und Kontraindikationen für eine TAVI müssen ausgeschlossen werden [34].

### 1.2.3 Präinterventionelle Vorbereitung

Im Vorfeld sollten mehrere Untersuchungen erfolgen, welche die Durchführbarkeit einer TAVI überprüfen und um mögliche Kontraindikationen auszuschließen. Dazu gehören die Darstellung der koronaren Anatomie, das Messen des Aortenannulus, sowie die Beurteilung der Größe, Gewundenheit und Kalzifizierung der peripheren Arterien. Hierfür wird eine Kardio-Computertomographie bevorzugt, womit folgende Parameter beurteilt werden können: Anatomie und die Dimensionen der Aortenwurzel, Größe und Form des Aortenannulus, Distanz zu den Koronarostien, Verteilung der Kalzifizierung, Anzahl der Aortenklappen-taschen [38, 39]. Zudem ist diese auch notwendig, um die Durchführbarkeit einer TAVI über die verschiedenen arteriellen Zugänge zu beurteilen. Hierüber lassen sich Informationen zum minimalen Gefäßdurchschnitt, dem Ausmaß der atherosklerotischen Plaques, Aneurysmen und Thromben, die Gewundenheit der Gefäße, sowie die Anatomie des Thorax und des Apex gewinnen [40].

Die Kardio-Magnetresonanztomographie stellt eine alternative Methode dar, welche hinsichtlich der Darstellung der inneren Gefäßgrößen und Kalzifizierung der Computertomographie untergeordnet ist [40, 41].

Zur Bestimmung der Dimensionen des Aortenannulus kann auch eine 3D transösophageale Echokardiographie herangezogen werden, welche allerdings als ein untersucherabhängiges Verfahren gilt. Sie stellt dennoch ein wichtiges Verfahren zum Monitoring der Prozedur und der Evaluierung der Ergebnisse dar [40, 42].

## 1.2.4 Zugangswege

Die TAVI kann über verschiedene Zugänge erfolgen. Die gängigen Techniken sind der femorale und der apikale Zugang [43].

Beim femoralen Zugang wird die A. femoralis punktiert und die Prothese wird retrograd bis zur akoronaren Klappentasche der Aortenklappe geführt [44]. Der femorale Zugang ist der meist gewählte Zugangsweg [36].

Aufgrund von erhöhter Atherosklerose oder anatomischen Gegebenheiten kann ein anderer Zugangsweg erforderlich sein. Die häufigste Alternative stellt der apikale Zugangsweg dar. Dieser ist eine invasivere Intervention, in welcher auch ein Herzchirurg anwesend ist. Zunächst wird der Pleuraraum über dem Apex des linken Ventrikels freigelegt. Die Prothese wird dann über den Katheter durch den linken Ventrikel im Bereich des Aortenklappenannulus freigesetzt [43, 45].

## 1.2.5 Prothesentypen

Hinsichtlich der verschiedenen Prothesenklappentypen gibt es die Unterteilung in mechanische und biologische Prothesenklappen. Zudem gibt es verschiedene Systeme der Prothesenklappen: die ballonexpandierenden und selbstexpandierenden Prothesenklappen. Die Firma *Edwards Lifesciences* bietet die ballonexpandierenden Klappen, welche aus einem bovinen Perikard bestehen. Die selbstexpandierenden Prothesenklappen *CoreValve* sind porcinen Ursprungs [43].

## 1.2.6 Komplikationen

### **Paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz**

Die häufigste Komplikation nach einer TAVI stellt die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AI) dar. Diese tritt häufiger nach einer TAVI auf, als nach chirurgischem Aortenklappenersatz. Durch die Entstehung einer paravalvulären Leckage (PVL) nach TAVI, kann es hierdurch zu einem Rückfluss des Blutes aus der Aorta in den linken Ventrikel kommen [46, 47]. Dies wirkt sich auf die Hämodynamik und den linken Ventrikel aus, was in einer Herzinsuffizienz resultieren kann [48]. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere eine moderate und schwergradige paravalvuläre AI mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [49] [46] [50, 51].

In einer Studie von Kodali et al. wurde beschrieben, dass auch eine milde paravalvuläre AI mit einer erhöhten Mortalität nach TAVI assoziiert ist [46].

Für die Inzidenz der paravalvulären AI gibt es in der Literatur viele unterschiedliche Angaben. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Zum einen spielt die Art der Bildgebung bei der Diagnostik eine Rolle. Zum anderen auch der Zeitpunkt der Diagnostik, sowie welche Art von Aortenklappenprothese gewählt wurde. Weiterhin gab es zu Beginn noch kein einheitliches Einteilungssystem der PVL, sodass dies bei älteren Studien nicht in die Diagnostik einbezogen wurde [48].

In der PARTNER Studie hatten 30 Tage nach TAVI 65,2 % der Patienten eine milde AI, während es 25,3 % der Patienten nach chirurgischem Klappenersatz waren. Eine moderate bis schwergradige AI hatten 12,2 % der Patienten nach TAVI und nur 0,9% nach chirurgischem Aortenklappenersatz. Ein Jahr nach TAVI waren es 60,4 % der Patienten mit milder AI nach TAVI und 20,1 % nach chirurgischem Aortenklappenersatz, sowie 6,8 % mit moderater/schwergradiger AI nach TAVI und 1,9 % nach chirurgischem Aortenklappenersatz [52]. Das Auftreten von PVL ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. In der PARTNER-Studie konnte in einem 2-Jahres-Follow-Up gezeigt werden, dass bei 46,2 % der Patienten die PVL unverändert blieb, bei 31,5 % eine Verbesserung, während bei 22,4% eine Verschlechterung nachgewiesen werden konnte. Insgesamt zeigte

sich also die Tendenz einer Verbesserung der paravalvulären AI im Verlauf nach TAVI [46].

Die Einteilung in einen Schweregrad der paravalvulären AI nach TAVI richtet sich nach dem prozentualen Anteil der Ausdehnung des Rückflusses vom Umfang der implantierten Klappenprothese [48]:

- Milde paravalvuläre AI: Areal < 10 %
- Moderate paravalvuläre AI: Areal 10 – 29 %
- Schwergradige paravalvuläre AI: Areal ≥ 30%

Als Ursachen für die Entstehung der paravalvulären AI werden eine unvollständige Anlagerung der Klappenprothese an den Anulus, eine in Relation zum Anulus zu klein gewählte Klappenprothese, ein großer Anulus, eine ellipsenartige Form des Anulus, die Implantationstiefe, sowie eine erhöhte Kalklast im Bereich der nativen Aortenklappe gesehen [53].

#### **Weitere Komplikationen:**

Eine weitere Komplikation nach TAVI sind Störungen im Reizleitungssystem des Herzens, die durch die anatomischen Gegebenheiten zu erklären sind. Die Aortenklappe befindet sich in der Nähe vom Reizleitungssystem, sodass bei Implantation der Aortenklappenprothese ein erhöhtes Risiko für Reizleitungsstörungen besteht [54].

Des Weiteren stellen Schlaganfälle, Blutungskomplikationen, Obstruktion der Koronargefäße und Myokardinfarkt weitere Komplikation nach TAVI dar [32, 55-57]. Da es sich in dieser Arbeit vorwiegend um die paravalvuläre AI als Komplikation nach TAVI handelt, wird auf die weiteren Komplikationen hier nicht näher eingegangen.

## 1.3 Ziele der Arbeit

Nach aktueller Studienlage gibt es nicht-konklusive Ergebnisse wie sich der Langzeitverlauf hinsichtlich der paravalvulären AI nach TAVI gestaltet. Ein größerer Anteil von Studien zeigte, dass die paravalvuläre AI im Verlauf abnimmt.

Eine longitudinale Beobachtung zu Entwicklung und Verlauf der paravalvulären AI bei Patienten nach TAVI, sowie die Bestimmung von Prädiktoren, die das Vorliegen einer paravalvulären AI auch im Langzeit *Follow-up* begünstigen, liegt nach unseren Kenntnissen bisher nicht vor.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass eine paravalvuläre AI als Komplikation nach einer TAVI im Verlauf abnimmt.

Die Ziele dieser Arbeit sind im Einzelnen:

- Die Bestimmung der Prävalenz unmittelbar nach TAVI und im Langzeitverlauf.
- Eine Beschreibung der longitudinalen Entwicklung der paravalvulären AI im Langzeitverlauf.
- Das Ermitteln der Unterschiede zwischen den Patientengruppen, die zum Zeitpunkt unmittelbar nach TAVI und im Langzeit *Follow-up* eine paravalvuläre AI hatten.

## 2. Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, die an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt wurde. Es wurden 322 Patienten, die im Zeitraum von Februar 2015 bis Januar 2018 die selbstexpandierende Klappe CoreValve Evolut R und Pro der Firma Medtronic an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben, in die Studie eingeschlossen. Um eine Vergleichbarkeit der Patienten zu gewährleisten, wurden Patienten, die ein anderes Klappensystem erhalten haben, aus dieser Studie ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, von denen keine echokardiographischen Befunde vorlagen.

Es erfolgte die Erhebung von verschiedenen prä-, peri- und postprozeduralen Daten. Alle Daten wurden retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakten des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben und pseudonymisiert in einer Datenbank dokumentiert. Ein *Follow-up* erfolgte postinterventionell mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Echokardiographie nach ca. 12 Monaten.

Ziele der Studie sind die Darstellung der Prävalenz der paravalvulären AI zum Zeitpunkt unmittelbar bis einige Tage nach TAVI und im Langzeit *Follow-up* sowie die Darstellung des longitudinalen Verlaufs der Entwicklung der paravalvulären AI über den genannten Zeitraum. Ein weiteres Ziel der Studie ist es, Faktoren zu ermitteln, die die Entwicklung der paravalvulären AI beeinflussen können.

Wir unterteilten das Patientenkollektiv in zwei Gruppen. Eine Gruppe besteht aus den Patienten, die im Langzeit *Follow-up* eine paravalvuläre AI (+ PVL-Langzeit) aufwiesen und die andere Gruppe aus den Patienten, die keine PVL (-PVL-Langzeit) entwickelt haben. Diese Gruppenunterteilung führten wir zum Zeitpunkt unmittelbar postinterventionell ebenfalls durch und bildeten die Gruppe mit Patienten, die eine PVL hatten (+ PVL) und die Gruppe der Patienten, die keine PVL zu diesem Zeitpunkt hatten (- PVL), sodass die untersuchten Unterschiede



zwischen den Gruppen zu beiden Zeitpunkten ermittelt wurden. Dies ermöglicht eine Analyse der Faktoren, die eine paravalvuläre AI zu diesen beiden unterschiedlichen Zeitpunkten begünstigen.

## 2.2 Präprozedurale Diagnostik

Vor der TAVI erfolgte bei jedem Patienten eine umfassende Untersuchung. Diese beinhaltete neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Laborentnahme ein 12-Kanal-Echokardiogramm zum Ausschluss von präinterventionell bestehenden Herzrhythmusstörungen, sowie ein Röntgen-Thorax und eine Lungenfunktionstestung zum Ausschluss von pulmonalen Erkrankungen. Zudem ist eine Darstellung der Zugangswege erforderlich, sodass eine Duplex-Sonographie der Becken-Bein-Arterien erfolgte und ggf. wenn weiterhin erforderlich zudem eine Computertomographie-Angiographie der Becken-Bein-Arterien.

Es erfolgte zudem bei allen Patienten eine Echokardiographie zur Einteilung der Aortenklappenstenose in einen Schweregrad anhand der Parameter Klappenöffnungsfläche (KÖF), mittlerer Druckgradient (dPmean) und maximaler Druckgradient (Vmax).

### 2.2.1 Patientencharakteristika

Wir erfassten anhand der elektronischen Patientenakte das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention, sowie das Interventionsdatum. Das Interventionsdatum war erforderlich, um hieraus den Zeitpunkt für das *Follow-up* zu bestimmen. Weiterhin dokumentierten wir das Geschlecht, den Body-Mass-Index (BMI), den logistischen *EuroScore* (LogES), das Vorliegen von weiteren Erkrankungen wie Diabetes Mellitus (DM). Hierbei unterteilten wir bei Vorliegen, ob nur mit Insulin oder auch mit oralen Antidiabetika behandelt wurde. Weiterhin erhoben wir das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) mit zusätzlicher Unterteilung in 1-, 2-, oder 3-Gefäßerkrankung. Weitere dokumentierte Vorerkrankungen sind Zustand nach Koronararterien-Bypass (CABG), vorherige Operationen an der Aorta, neurologische Erkrankungen, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Vorhofflimmern (VHF), arterielle Hypertonie (aHT),

zentrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), pulmonale Hypertonie (pHT), Dialyse, Zustand nach ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), Zustand nach Ballonvalvuloplastie (BAV), Schrittmacher, Zustand nach Herzklappen-Operation, *Hostile Aorta* und *Kinking*. Wir dokumentierten auch die Laborwerte: Hämoglobin (Hb), glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und pro-B-Typ-natriuretisches Peptid (Pro-BNP).

## 2.2.2 Echokardiographie

Eine Echokardiographie erfolgte vor der TAVI zur Indikationsstellung, sowie bei den Nachkontrollen noch während des stationären Aufenthalts vor Entlassung des Patienten in die ambulante Weiterbehandlung. Zudem erfolgte ein *Follow-up* nach ca. 12 Monaten mit Echokardiographie.

Die Bestimmung der echokardiographischen Parameter erfolgte gemäß den zu dem Zeitpunkt der Untersuchung aktuellen Leitlinien [40].

Die Parameter, die wir anhand der echokardiographischen Befunde erfasst haben, sind die Druckgradienten maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), maximaler Druckgradient ( $dP_{max}$ ) und mittlerer Druckgradient ( $dP_{mean}$ ) und das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz (AI). Falls eine AI in der Echokardiographie ersichtlich war, dokumentierten wir zudem den Grad der AI.

## 2.2.3 Kardio-Computertomographie

Bei allen Patienten erfolgte präinterventionell eine Kardio-Computertomographie zur genauen Vermessung der anatomischen Strukturen des Herzens. Die Auswertung erfolgte mittels der *Software 3mensio Structural Heart* von *Pie Medical Imaging* BV Maastricht Niederlande. Diese ist zur Planung der Prothesengröße und der TAVI-Prozedur hilfreich.

Zur genauen Vermessung des Anulus erfassten wir die Parameter: Perimeter des Anulus, die Fläche des Anulus und den mittleren Durchmesser des Anulus. Aus diesen Werten lässt sich der Anulus Exzentrizitätsindex (AEI) errechnen. Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis vom längsten Durchmesser zum kürzesten Durchmesser des Anulus. Die Formel ist folgend aufgeführt:

$$\text{AEI} = \text{längster Diameter Anulus (mm)} / \text{kürzester Diameter Anulus (mm)}$$

Mithilfe des AEI lässt sich die Ovalität des Anulus quantifizieren. Je höher die Zahl, desto ovaler ist der Anulus [58].

Ferner lässt sich auch mit Angabe der Prothesengröße mit diesen Parametern der *Cover Index* berechnen. Die Formel zur Berechnung des *Cover Indexes* ist folgende:

$$\text{Cover Index} = 100 \times (\text{Prothesengröße (mm)} - \text{Diameter des Anulus (mm)}) / \text{Prothesengröße (mm)}$$

Der *Cover Index* gibt die Übereinstimmung von Prothesenklappe und Anulus an. Ein niedriger *Cover Index* ist mit einem größeren Risiko für das Entstehen einer PVL verbunden [58, 59].

Weiterhin bestimmten wir die Parameter: Fläche des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT), den Durchmesser des sinutubulären Übergangs (STJ), den *Sinus of Valsalva* (SOV) und den Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus (AOA).

Es erfolgte zudem die Bestimmung der Kalklast in *Hounsfield units* (HU) am LVOT, an der Aortenklappe insgesamt, sowie jeweils an den einzelnen Aortenklappentaschen NCC, LCC und RCC. Die Kalklast wurde ebenfalls für die *Device Landing Zone* (DLZ) bestimmt. Diese gibt die Fläche an, auf der die Kunstprothese zu liegen kommt und umfasst die Aortenklappe, den Aortenanulus und den LVOT [60].

Die Bestimmung der Kalklast erfolgt automatisiert durch einen standardisierten Softwarealgorithmus, indem man eine bestimmte Region markiert.

## 2.2.4 Prozedurale Parameter

Die prozeduralen Parameter, die wir für diese Studie erhoben haben, sind die Prothesengröße, die Ballongröße, die Implantationstiefe sowohl im Bereich der NCC, als auch der LCC und eine *Device* Fehlposition. Die Implantationstiefe ist der maximale Abstand zwischen dem Aortenanulus und der intraventrikulären Seite der Klappenprothese. Diese Vermessung erfolgt fluoroskopisch mittels Angiographie. Die richtige Implantationstiefe beträgt gleich oder weniger als 6 mm unterhalb des Anulus [61]. Weiterhin dokumentierten wir, ob eine Prä- oder Nachdilatation oder eine zusätzliche Prothesenimplantation auf der implantierten Prothese, was als „*Valve in Valve*“ bezeichnet wird, erforderlich war.

## 2.2.5 Follow-up

Um den Langzeitverlauf der AI nach einer TAVI zu beobachten, haben wir post-interventionell zu verschiedenen Zeitpunkten die Daten der Patienten, die die Nachkontrollen an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie wahrgenommen haben, erfasst. Auch hier haben wir anhand der elektronischen Patientenakten retrospektiv die Daten dokumentiert. Das erste *Follow-up* fand noch während des stationären Aufenthalts des Patienten vor Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung statt. Das Langzeit *Follow-up* erfolgte nach ca. 12 Monaten. Falls nach ca. 12 Monaten kein *Follow-up* vorhanden war, so haben wir die vorhandenen echokardiographischen Daten verwendet, die zuletzt erfasst wurden und mindestens 10 Monate nach TAVI durchgeführt wurden.

Wir dokumentierten hierbei zur Erfassung der Klinik den NYHA- und CCS-Grad und anhand der echokardiographischen Befunde folgende Parameter: die maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ), den maximalen Druckgradienten ( $dP_{max}$ ) und den mittleren Druckgradienten ( $dP_{mean}$ ), sowie das Vorhandensein einer AI.

## 2.3 Durchführung der TAVI

Die Durchführung der TAVI erfolgte in einem Hybrid-Operationssaal, welcher durch die technische Ausstattung zur Durchführung derartiger kardiologischer Interventionen ausgelegt ist. So war auch gewährleistet, dass bei Komplikationen sofort ein chirurgisches Vorgehen möglich war. Sie wurde durch ein Herzteam bestehend aus einem interventionell erfahrenen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Anästhesisten und einer auf TAVI spezialisierten Pflegekraft durchgeführt. Das Anästhesieverfahren war eine Analgosedierung oder eine Allgemeinanästhesie, welche durch den kardiochirurgisch erfahrenen Anästhesisten durchgeführt wurde. Bei allen Patienten wurde ein temporärer Herzschrittmacher über die V. femoralis in den rechten Ventrikel eingeführt, um auftretenden Herzrhythmusstörungen vorzubeugen, die durch Kompression des Erregungsleitungssystems entstehen können. In unserem Patientenkollektiv erfolgte bei allen Patienten der transfemorale Zugang. Über die A. femoralis wurde ein Katheter eingeführt und die Prothese im Bereich der akoronaren Tasche der Aortenklappe positioniert und implantiert.

## 2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics* (Version 25). Die Daten wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Für kontinuierliche Variablen wurde im Falle von Normalverteilung der Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich von zwei Gruppen verwendet. Für Variablen, bei denen keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-test zum Vergleich von zwei Gruppen verwendet. Die kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem Fisher-Test berechnet. Die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und die kategorischen Variablen wurden als absolute Zahlen mit Prozentangaben dargelegt.

## 2.5 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum für die vorliegende Studie wurde durch die medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität vergeben (Studennummer 4080) und erfolgte gemäß der aktuellen europäischen Datenschutzverordnung und der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten stimmten der Verwendung der Daten für Studienzwecke zu.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Vergleich der Patienten mit PVL und ohne PVL zum Zeitpunkt post-TAVI

#### 3.1.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe „+ PVL“ besteht aus denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt post-TAVI eine PVL hatten und die Gruppe „- PVL“ besteht aus den Patienten, die zum Zeitpunkt post-TAVI keine PVL aufwiesen.

Der Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen + PVL und - PVL ist in Tabelle 4 dargestellt. Beim Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen + PVL und - PVL zeigte sich nur hinsichtlich des BMI ein signifikanter Unterschied. Dieser war mit  $26,2 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$  in der + PVL Gruppe niedriger als in der - PVL Gruppe, in welcher der BMI  $27,7 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$  betrug ( $p = 0,01$ ). Das durchschnittliche Alter in der + PVL Gruppe lag bei  $82,0 \pm 5,5$  Jahren und in der - PVL Gruppe bei  $81,2 \pm 6,6$  Jahren. Der Anteil der Frauen war 154 (72,9 %) in der + PVL Gruppe und 76 (68,5 %) in der - PVL Gruppe. In beiden Gruppen waren die Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft. In der + PVL Gruppe betrug der *Log EuroScore* durchschnittlich  $27,1 \pm 14,6$  %, während er in der - PVL Gruppe  $31,3 \pm 19,8$  % betrug. Es zeigte sich hinsichtlich des *Log Euroscores* kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 4: Basis-Patientencharakteristika der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

	Gesamt (n = 322)	+ PVL (n = 211)	- PVL (n = 111)	p-Wert
Alter (Jahre), mw ( $\pm$ SD)	81,8 $\pm$ 5,8	82,0 $\pm$ 5,5	81,2 $\pm$ 6,6	0,544
Geschlecht (weiblich), n (%)	230 (71,4 %)	154 (72,9 %)	76 (68,5 %)	0,394
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mw ( $\pm$ SD)	26,8 $\pm$ 5,2	26,2 $\pm$ 4,9	27,7 $\pm$ 5,3	0,01
Log <i>EURO-SCORE</i> (%), mw ( $\pm$ SD)	29,3 $\pm$ 17,3	27,1 $\pm$ 14,6	31,3 $\pm$ 19,8	0,221
Signifikanzniveau: p < 0,05 BMI: Body-Mass-Index, Log <i>EURO-Score</i> : Logistischer <i>EURO-Score</i> , mw = Mittelwert, n = Anzahl, SD = Standardabweichung				

Auch die Laborwerte Hb, GFR und proBNP zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die Laborwerte sind in der Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Laborwerte der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

	Gesamt (n = 322)	+ PVL (n = 211)	- PVL (n = 111)	p-Wert
Hb (g/dl), mw ( $\pm$ SD)	12,2 ( $\pm$ 1,8)	12,2 ( $\pm$ 1,7)	12,2 ( $\pm$ 2,1)	0,811
GFR (ml/min), mw ( $\pm$ SD)	53,7 ( $\pm$ 21,1)	53,8 ( $\pm$ 20,6)	53,3 ( $\pm$ 22,5)	0,817
proBNP (pg/ml), mw ( $\pm$ SD)	4137,6 ( $\pm$ 7443,9)	4043,33 ( $\pm$ 7044,5)	4163,7 ( $\pm$ 8067,5)	0,085
Signifikanzniveau: p < 0,05 GFR: glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, proBNP: pro-B-Typ-natriuretisches Peptid, mw = Mittelwert, SD = Standardabweichung				

Die Vorerkrankungen in diesem Patientenkollektiv wurden für die beiden Gruppen + PVL und – PVL gegenübergestellt. Zwischen den beiden Gruppen + PVL und - PVL gab es in keiner der dokumentierten Vorerkrankungen einen signifikanten Unterschied. Die häufigsten Vorerkrankung waren die arterielle



Hypertonie, die koronare Herzkrankheit (KHK), die pulmonale Hypertonie (pHT) und das Vorhofflimmern (VHF). Die arterielle Hypertonie lag bei 280 (87,0 %) Patienten der Gesamtpopulation vor. Insgesamt 227 (70,5 %) der Patienten hatten im Durchschnitt eine KHK. Eine pHT war bei 199 (61,8 %) der Patienten vorhanden und ein VHF hatten 128 (39,8 %) der Patienten. Die weiteren Vorerkrankungen können aus der Tabelle 6 entnommen werden.

**Tabelle 6: Vorerkrankungen der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

	Gesamt (n = 322)	+ PVL (n = 211)	- PVL (n = 111)	p-Wert
KHK, n (%)	227 (70,5 %)	148 (70,1 %)	79 (71,2 %)	0,781
Diabetes Mellitus, n (%)	83 (25,8 %)	48 (22,7 %)	35 (31,5 %)	0,087
Neurologische Erkrankungen, n (%)	48 (14,9 %)	30 (14,2 %)	18 (16,2 %)	0,632
COPD, n (%)	97 (30,1 %)	69 (32,7 %)	28 (25,2 %)	0,165
VHF, n (%)	128 (39,8 %)	82 (38,9 %)	46 (41,4 %)	0,653
Arterielle Hypertonie, n (%)	280 (87,0 %)	185 (87,7 %)	95 (85,6 %)	0,596
cAVK, n (%)	56 (17,4 %)	36 (17,1 %)	20 (18,0 %)	0,83
pAVK, n (%)	61 (18,9 %)	39 (18,5 %)	22 (19,8 %)	0,771
pHT, n (%)	199 (61,8 %)	130 (61,6 %)	69 (62,2 %)	0,923
Dialyse, n (%)	16 (5,0 %)	10 (4,7 %)	6 (5,4 %)	0,794
Z.n. NSTEMI, n (%)	61 (18,9 %)	36 (17,1 %)	25 (22,5 %)	0,235
Z.n. BAV, n (%)	6 (1,9%)	5 (2,4 %)	1 (0,9 %)	0,354
Hostile Aorta, n (%)	61 (18,9 %)	40 (19,0 %)	21 (18,9 %)	0,071
Kinking, n (%)	28 (8,7 %)	20 (9,5 %)	8 (7,2 %)	0,492

Signifikanzniveau:  $p < 0,05$

KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung, VHF: Vorhofflimmern, cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, pHT: pulmonale Hypertonie, Z.n. NSTEMI: Zustand nach Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, Z.n. BAV: Zustand nach Ballonvalvuloplastie

### 3.1.2 Echokardiographie

Präinterventionell erfolgte eine Echokardiographie, in der die Werte dPmean, dPmax und die Basis der Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) dokumentiert wurden. In der Gruppe + PVL waren die Werte mit  $40,7 \pm 17,2$  mmHg signifikant höher als in der Gruppe - PVL, in welcher der dPmean  $33,5 \pm 14,8$  mmHg betrug ( $p = 0,001$ ). Auch die Werte für dPmax waren in der Gruppe + PVL mit  $63,9 \pm 25,9$  mmHg signifikant höher als in der Gruppe - PVL mit  $54,7 \pm 23,9$  mmHg ( $p = 0,006$ ). Die KÖF betrug in der Gruppe + PVL  $0,67 \pm 0,22$  cm<sup>2</sup> während sie in der Gruppe - PVL  $0,70 \pm 0,21$  cm<sup>2</sup> betrug. Die Werte der echokardiographischen Parameter können der Tabelle 7 entnommen werden.

**Tabelle 7: Präinterventionelle Echokardiographie der Patientengruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

	Gesamt (n = 322)	+ PVL (n = 211)	- PVL (n = 111)	p-Wert
dPmean (mmHg)	38,4 ( $\pm$ 16,5)	40,7 ( $\pm$ 17,2)	33,5 ( $\pm$ 14,8)	0,001
dPmax (mmHg)	61,0 ( $\pm$ 25,4)	63,9 ( $\pm$ 25,9)	54,7 ( $\pm$ 23,9)	0,006
KÖF (cm <sup>2</sup> )	0,67 ( $\pm$ 0,21)	0,67 ( $\pm$ 0,22)	0,70 ( $\pm$ 0,21)	0,179

Signifikanzniveau:  $p < 0,05$

dPmax: maximaler Druckgradient, dPmean: mittlerer Druckgradient, KÖF: Aortenklappenöffnungsfläche

### 3.1.3 Computertomographie

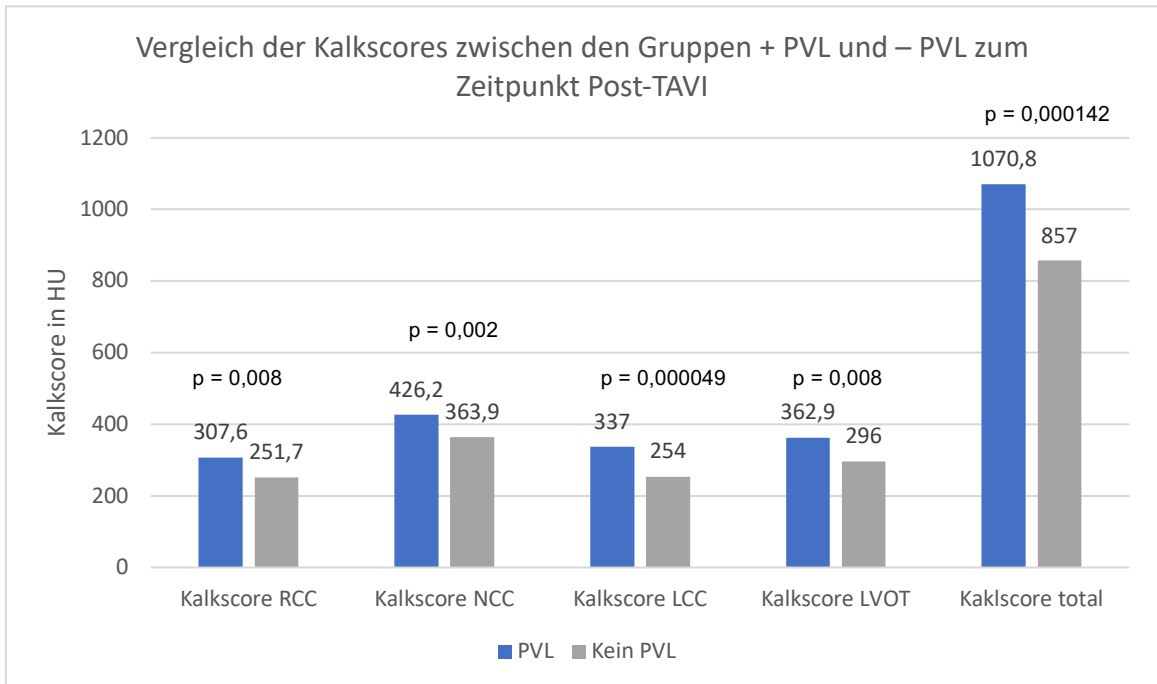
Zur genauen Ausmessung und Bestimmung der Kalklast erfolgte bei den Patienten zudem präinterventionell eine Computertomographie. Bei den Patienten, die postinterventionell eine PVL entwickelt haben war der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus (AOA) mit  $32,0 \pm 4,0$  mm signifikant höher als bei den Patienten, die postinterventionell keine PVL entwickelt haben ( $p = 0,011$ ). Der Kalkscore in jeweils allen Klappentaschen, im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und auch insgesamt unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Der Kalkscore an der RCC betrug in der Gruppe + PVL  $307,6 \pm 378,2$  HU, während er in der Gruppe - PVL  $251,7 \pm 397,7$  HU betrug ( $p = 0,008$ ). Im Bereich der NCC betrug der Kalkscore in der Gruppe + PVL  $426,2 \pm 428,7$  HU und  $363,9 \pm 558,6$  HU in der Gruppe - PVL ( $p = 0,002$ ). An der LCC war der Kalkscore bei den Patienten mit PVL  $337,0 \pm 404,3$  HU und bei den Patienten ohne PVL  $254 \pm 415,6$  HU ( $p = 0,000049$ ). Der Kalkscore total war mit  $1070,8 \pm 1172,0$  HU in der PVL Gruppe signifikant höher als in der Gruppe - PVL mit  $857,0 \pm 1344,0$  HU ( $p = 0,000142$ ). Auch im LVOT war der Kalkscore in der + PVL Gruppe mit  $362,9 \pm 519,5$  HU signifikant höher als in der Gruppe - PVL mit  $296,0 \pm 559,9$  HU ( $p = 0,008$ ). Eine Veranschaulichung der Kalkwerte ist der Abbildung (Abb.) 1 zu entnehmen. Die dimensional Parameter der Aortenklappe und des LVOT Perimeter des Anulus und mittlerer Diameter des Anulus wiesen hier zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Der Parameter AOA betrug in der Gruppe + PVL  $32,4 \pm 4,0$  mm und war in der Gruppe - PVL  $31,1 \pm 3,9$  mm signifikant kleiner ( $p = 0,011$ ). Die Werte sind in der Abb. 2 veranschaulicht. Der *Cover Index* erbrachte in dem Vergleich zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Abb. 3). Die weiteren Parameter können der Tabelle 8 entnommen werden.

**Tabelle 8: Computertomographische Parameter der Patientengruppen + PVL und - PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

	Gesamt (n = 322)	+ PVL (n = 211)	- PVL (n = 111)	p-Wert
Perimeter Anulus (mm)	73,4 (± 6,0)	73,4 (± 5,8)	73,2 (± 6,4)	0,725
Anulus Fläche (mm <sup>2</sup> )	421,9 (± 70,1)	421,1 (± 67,2)	422,9 (± 75,7)	0,929
SOV (mm)	31,1 (± 3,8)	30,9 (± 4,0)	31,6 (± 3,6)	0,246
AEI	19,9 (± 6,8)	19,8 (± 6,8)	20,1 (± 6,7)	0,352
Mittlerer Diameter Anulus (mm)	22,9 (± 2,0)	22,9 (± 2,0)	22,9 (± 2,1)	0,572
AOA (mm)	32,0 (± 4,0)	32,4 (± 4,0)	31,1 (± 3,9)	0,011
Kalkscore RCC (HU)	284,0 (± 378,2)	307,6 (± 378,2)	251,7 (± 397,7)	0,008
Kalkscore NCC (HU)	397,3 (± 470,1)	426,2 (± 428,7)	363,9 (± 558,6)	0,002
Kalkscore LCC (HU)	302,5 (± 403,0)	337,0 (± 404,3)	254,0 (± 415,6)	0,000049
Kalkscore total (HU)	979,6 (± 1215,2)	1070,8 (± 1172,0)	857,0 (± 1344,0)	0,000142
Kalkscore LVOT (HU)	332,7 (± 528,0)	362,9 (± 519,5)	296,0 (± 559,9)	0,008
Cover Index	17,9 (± 8,7)	17,7 (± 8,3)	18,5 (± 9,8)	0,137
Implantationstiefe (mm) relativ zur NCC	5,3 (± 2,9)	5,1 (± 2,9)	5,5 (± 2,8)	0,401
Implantationstiefe (mm) relativ zur LCC	6,5 (± 2,8)	6,3 (± 2,9)	6,8 (± 2,6)	0,07

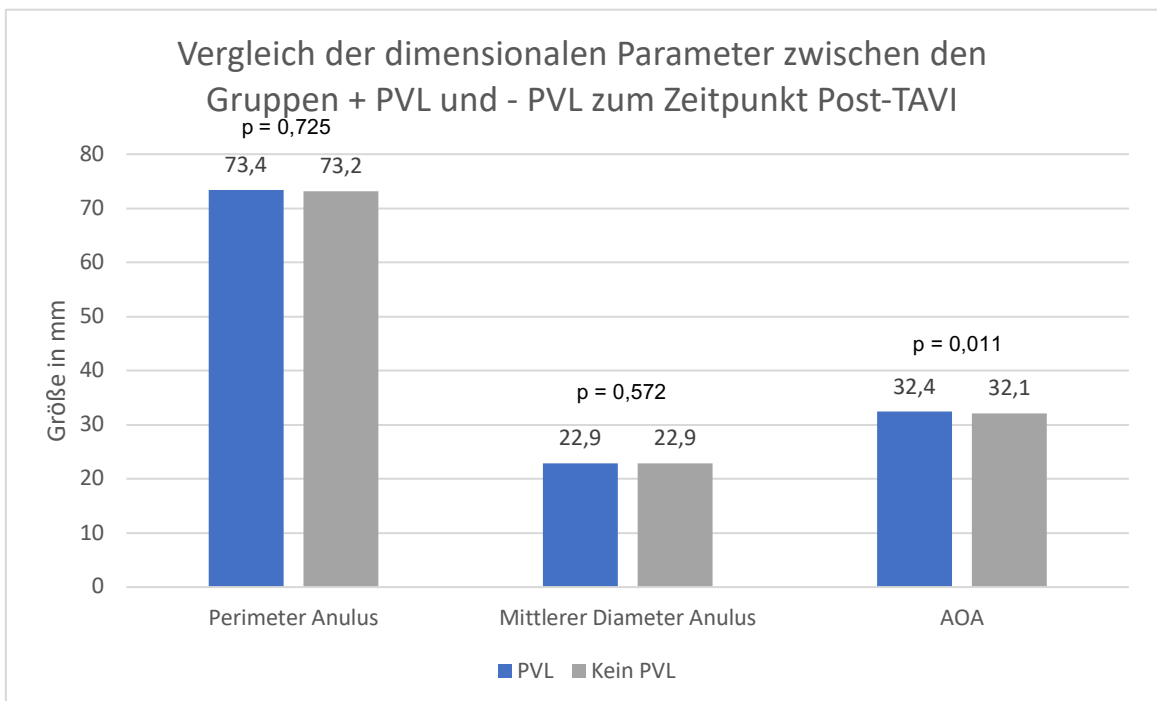
Signifikanzniveau: p < 0,05

SOV: *Sinus of valsalva*, AEI: Anulus Exzentritätsindex, AOA: Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus, RCC: rechtskoronare Tasche, NCC: nonkoronare Tasche, LCC: linkskoronare Tasche, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt



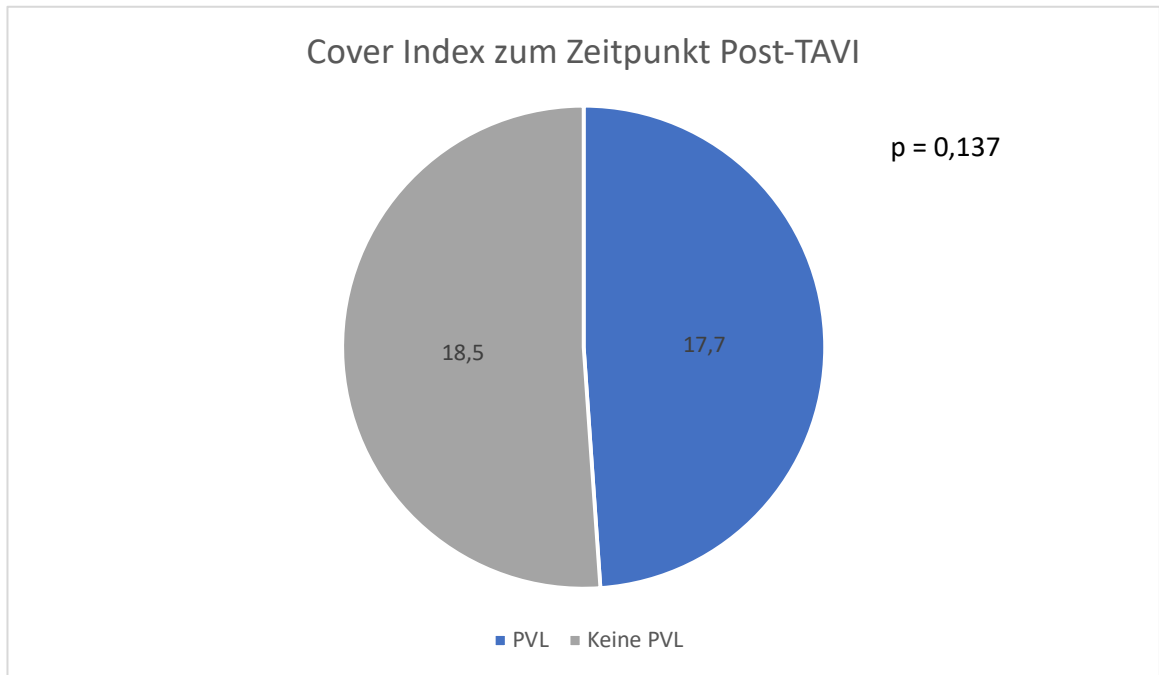
**Abb. 1: Vergleich der Kalkscores zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

HU = *Hounsfield units*, PVL = Paravalvuläre Leckage, RCC = rechtskoronare Tasche, NCC = akoronare Tasche, LCC = linkskoronare Tasche, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation



**Abb. 2: Vergleich der dimensional Parameter zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Post-TAVI**

AOA = Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus, PVL = Paravalvuläre Leckage, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation



**Abb. 3: Vergleich des Cover Index zwischen den Gruppen + PVL und – PVL**  
PVL = Paravalvuläre Leckage, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

## 3.2 Vergleich der Patienten mit PVL und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up*

### 3.2.1 Patientencharakteristika

Zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* erfolgte ebenfalls eine Beurteilung einer PVL bei den Patienten anhand der Echokardiographie. Hiernach wurde das Patientenkollektiv erneut in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten, die zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* eine PVL hatten, wurden in die Gruppe „+ PVL Langzeit“ eingeteilt und die Patienten die zu diesem Zeitpunkt keine PVL hatten, wurden in die Gruppe „- PVL Langzeit“ eingeteilt.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika zeigte sich zwischen diesen beiden Gruppen nur beim logistischen *Euroscore* zur Beurteilung des Operationsrisikos ein signifikanter Unterschied. Dieser war mit  $28,1 \pm 13,1$  % bei den Patienten mit PVL höher als bei den Patienten ohne PVL, bei denen dieser  $28,0 \pm 5,6$  % betrug ( $p = 0,038$ ). Das durchschnittliche Alter lag in der Gruppe mit PVL bei  $82,3 \pm 4,0$  Jahren, während er in der Gruppe ohne PVL bei  $80,1 \pm 6,8$  Jahren lag ( $p = 0,08$ ). Aus der Gruppe mit PVL waren es 34 (61,8 %) Frauen und ohne PVL 30 (68,2 %) Frauen ( $p = 0,958$ ). Der mittlere BMI betrug bei den Patienten mit PVL  $26,8 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> und ohne PVL  $28,0 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,512$ ) und lag somit im Bereich der Übergewichtigkeit. Eine genaue Darstellung der Patientencharakteristika ist in Tabelle 9 vorzufinden.

**Tabelle 9: Basis-Patientencharakteristika zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

	Gesamt (n = 94)	+ PVL Langzeit (n = 50)	- PVL Langzeit (n = 44)	p-Wert
Alter (Jahre)	$81,2 \pm 5,6$	$82,3 \pm 4,0$	$80,1 \pm 6,8$	0,08
Geschlecht (weiblich), n (%)	64 (68,1 %)	34 (61,8 %)	30 (68,2 %)	0,958
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$27,4 \pm 5,1$	$26,8 \pm 4,6$	$28,0 \pm 5,6$	0,512
Log <i>EuroSCORE</i> (%)	$26,5 \pm 15,8$	$28,1 \pm 13,1$	$25,0 \pm 18,4$	0,038
Signifikanzniveau: $p < 0,05$ BMI: Body-Mass-Index, Log <i>EuroSCORE</i> : Logistischer <i>EuroSCORE</i>				

Bezüglich der erfassten Laborwerte Hb, GFR und proBNP gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Werte sind in der Tabelle 10 aufgeführt.

**Tabelle 10: Laborwerte zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

	Gesamt (n = 94)	+ PVL Langzeit (n = 50)	- PVL Langzeit (n = 44)	p-Wert
Hb (g/dl), mw ( $\pm$ SD)	12,5 $\pm$ 1,83	12,5 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 2,0	0,922
GFR (ml/min), mw ( $\pm$ SD)	53,9 $\pm$ 21,0	54,8 $\pm$ 19,7	52,2 $\pm$ 22,2	0,539
proBNP (pg/ml), mw ( $\pm$ SD)	2727,7 $\pm$ 4145,9	2364 $\pm$ 2214,8	3190,9 $\pm$ 5612,4	0,377
Signifikanzniveau: $p < 0,05$ GFR: glomeruläre Filtrationsrate, Hb: Hämoglobin, pro BNP: pro-B-Typ-natriuretisches Peptid, mw = Mittelwert, SD = Standardabweichung				

Bei der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* zeigte sich unter den in Tabelle 11 aufgelisteten Vorerkrankungen nur hinsichtlich der neurologischen Vorerkrankungen ein signifikanter Unterschied. Diese war bei 11 Patienten mit PVL und nur einem Patienten ohne PVL vorzufinden ( $p = 0,004$ ). Die häufigsten Vorerkrankungen für die Patienten mit und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* sind die arterielle Hypertonie (86,2 %), KHK (74,5 %), pHT (59,6 %), COPD (36,2 %), VHF (33,0 %) sowie Diabetes Mellitus (29,8 %). Die weiteren dokumentierten Vorerkrankungen sind der Tabelle 11 zu entnehmen.



**Tabelle 11: Vorerkrankungen zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

	Gesamt (n = 94)	+ PVL Langzeit (n = 50)	- PVL Langzeit (n = 44)	p-Wert
KHK, n (%)	70 (74,5 %)	39	31	0,374
Diabetes Mellitus, n (%)	28 (29,8 %)	12	16	0,191
Neurologische Erkrankun- gen, n (%)	12 (12,8 %)	11	1	0,004
COPD, n (%)	34 (36,2 %)	21	13	0,21
VHF, n (%)	31 (33,0 %)	19	12	0,27
Arterielle Hypertonie, n (%)	81 (86,2 %)	44	37	0,584
cAVK, n (%)	18 (19,1 %)	10	8	0,408
pAVK, n (%)	18 (19,1 %)	7	11	0,176
pHT, n (%)	56 (59,6 %)	29	27	0,74
Dialyse, n (%)	3 (3,2 %)	2	1	0,635
Z.n. NSTEMI, n (%)	22 (23,4 %)	13	9	0,526
Z.n. BAV, n (%)	2 (2,1 %)	2	0	0,18
Hostile Aorta, n (%)	23 (24,5 %)	12	11	0,91
Kinking, n (%)	8 (8,5 %)	3	5	0,352
Signifikanzniveau: $p < 0,05$ KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung, VHF: Vorhofflimmern, cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, pAVK: perip- here arterielle Verschlusskrankheit, pHT: pulmonale Hypertonie, Z.n. NSTEMI: Zu- stand nach Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, Z.n. BAV: Zustand nach Ballonval- vuloplastie				

### 3.2.2 Echokardiographie

Für die beiden Gruppen der Patienten mit und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* sind die Daten aus der Echokardiographie in der Tabelle 12 dargestellt. Die Parameter dPmean, dPmax und KÖF zeigten alle keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Der Wert für den mittleren Druckgradienten (dPmean) betrug in der Gruppe mit PVL  $38,6 \pm 15,2$  mmHg und in der Gruppe ohne PVL  $34,5 \pm 18,0$  mmHg ( $p = 0,233$ ). Der maximale Druckgradient (dPmax) lag in der Patientengruppe mit PVL bei  $62,8 \pm 24,3$  mmHg, während er bei den Patienten ohne PVL bei  $55,4 \pm 25,7$  mmHg lag. Die Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) betrug bei den Patienten mit PVL  $0,69 \pm 0,23$  cm<sup>2</sup> und ohne PVL  $0,70 \pm 0,18$  cm<sup>2</sup> ( $p = 0,971$ ).

**Tabelle 12: Präinterventionelle Echokardiographie zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

	Gesamt (n = 94)	+ PVL Langzeit (n = 50)	- PVL Langzeit (n = 44)	p-Wert
dPmean (mmHg)	$36,7 \pm 16,6$	$38,6 \pm 15,2$	$34,5 \pm 18,0$	0,233
dPmax (mmHg)	$59,3 \pm 25,1$	$62,8 \pm 24,3$	$55,4 \pm 25,7$	0,167
KÖF Basis (cm <sup>2</sup> )	$0,693 \pm 0,204$	$0,69 \pm 0,23$	$0,70 \pm 0,18$	0,971
Signifikanzniveau: $p < 0,05$ dPmean: mittlerer Druckgradient, dPmax: maximaler Druckgradient, KÖF: Aortenklappenöffnungsfläche				

### 3.2.3 Computertomographie

Bei dem Vergleich der Patientengruppen mit PVL und ohne PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* zeigten die Parameter Perimeter des Anulus, der mittlere Durchmesser des Anulus, sowie der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus (AOA) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abb.5). Der Perimeter des Anulus betrug bei den Patienten mit PVL  $75,4 \pm 5,8$  mm und war somit größer als bei den Patienten ohne PVL mit  $72,5 \pm 6,1$  mm ( $= 0,023$ ). Auch der mittlere Durchmesser des Anulus war in der Gruppe mit PVL mit  $23,4 \pm 1,9$

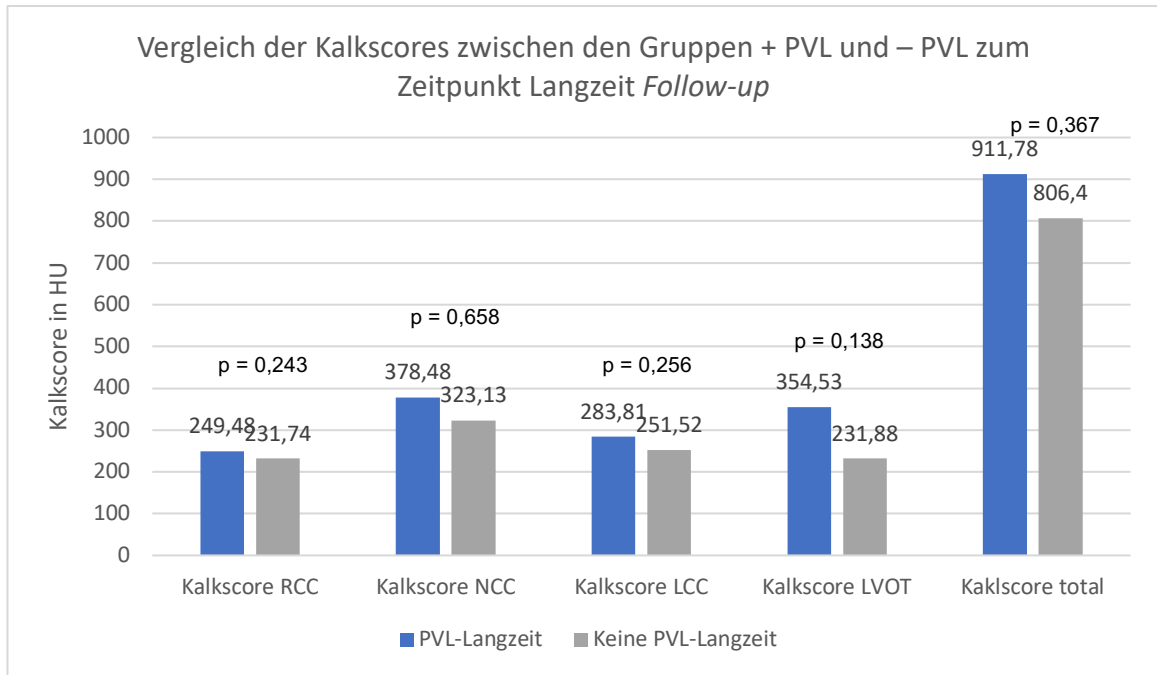
mm größer als in der Gruppe ohne PVL mit  $22,3 \pm 2,2$  mm ( $p = 0,015$ ). Der AOA war in der Gruppe mit PVL ebenfalls größer und betrug  $32,8 \pm 3,3$  mm bei Patienten mit PVL und  $31,5 \pm 4,5$  mm bei den Patienten ohne PVL ( $p = 0,045$ ). Auch der *Cover Index* wies zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied auf, wie in Abb. 6 dargestellt. Der *Cover Index* lag mit  $16,7 \pm 5,2$  bei den Patienten mit PVL niedriger als bei den Patienten ohne PVL, bei denen er bei  $19,9 \pm 5,5$  lag ( $p = 0,005$ ). Hinsichtlich des Kalkscores gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede. Ebenfalls zeigten die Fläche des Anulus, der SOV, der AEI, sowie die Implantationstiefe jeweils relativ zur NCC und LCC keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Einzelheiten sind in der Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Computertomographische Parameter zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

	Gesamt (n = 94)	+ PVL- Langzeit (n = 50)	- PVL- Langzeit (n = 44)	p-Wert
Perimeter Anulus (mm)	74,02 ± 6,07	75,4 ± 5,8	72,5 ± 6,1	0,023
Anulus Fläche (mm <sup>2</sup> )	423,51 ± 71,80	434,7 ± 71,7	411,8 ± 71,3	0,128
SOV (mm)	30,82 ± 3,92	31,3 ± 4,1	30,4 ± 3,7	0,279
AEI	20,503 ± 6,87	20,35 ± 7,09	20,66 ± 6,77	0,897
Mittlerer Durchmesser Anu- lus (mm)	22,89 ± 2,07	23,4 ± 1,9	22,3 ± 2,2	0,015
AOA (mm)	32,2 ± 3,9	32,8 ± 3,3	31,5 ± 4,5	0,045
Kalkscore RCC (HU)	239,71 (± 328,15)	249,48 ± 313,37	231,74 ± 351,71	0,243
Kalkscore NCC (HU)	350,08 ± 421,12	378,48 ± 462,02	323,13 ± 374,73	0,658
Kalkscore LCC (HU)	266,95 ± 369,77	283,81 ± 370,94	251,52 ± 375,96	0,256
Kalkscore total (HU)	856,75 ± 1093,21	911,78 ± 1124,47	806,4 ± 1077,28	0,367
Kalkscore LVOT (HU)	290,75 ± 475,16	354,53 ± 534,41	231,88 ± 411,35	0,138
Cover Index	18,19 ± 5,54	16,7 ± 5,2	19,9 ± 5,5	0,005
AEI	20,5 ± 6,9	20,4 ± 7,1	20,7 ± 6,8	0,897
Implantationstiefe (mm) relativ zur NCC	5,17 ± 3,23	4,94 ± 3,23	5,44 ± 3,28	0,703
Implantationstiefe (mm) relativ zur LCC	6,63 ± 3,34	6,34 ± 3,65	7,12 ± 2,81	0,793

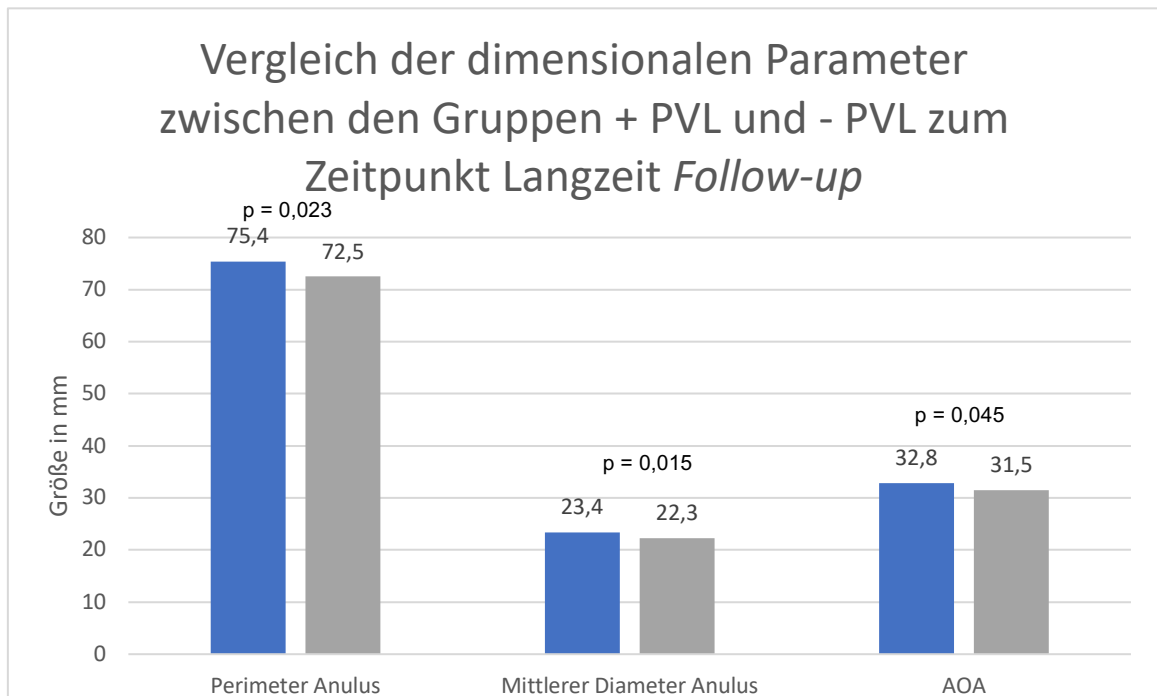
Signifikanzniveau: p < 0,05

SOV: *Sinus of valsalva*, AEI: Anulus Exzentritätsindex, AOA: Aorta ascendens, RCC: rechtskoronare Tasche, NCC: nonkoronare Tasche, LCC: linkskoronare Tasche, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt



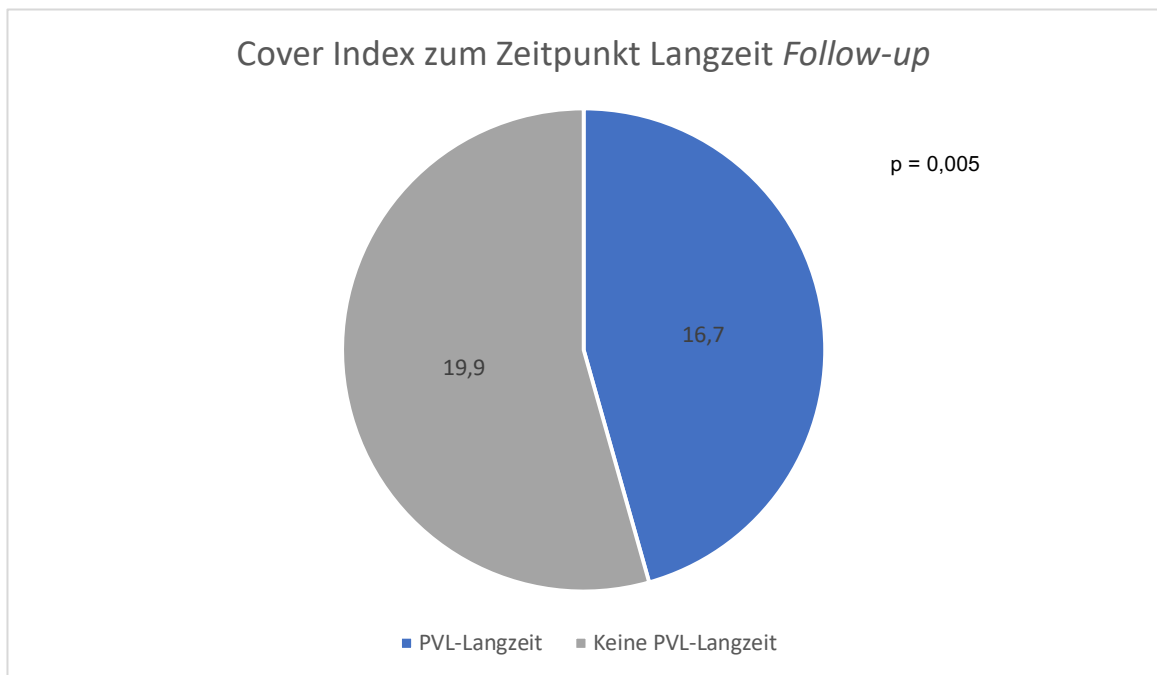
**Abb. 4: Vergleich der Kalkscores zwischen den Gruppen + PVL und – PVL zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up***

HU = *Hounsfield units*, PVL = Paravalvuläre Leckage, RCC = rechtskoronare Tasche, NCC = akoronare Tasche, LCC = linkskoronare Tasche, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt



**Abb. 5: Vergleich der dimensional Parameter zwischen den Gruppen + PVL-Langzeit und – PVL-Langzeit**

AOA = Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus, PVL = Paravalvuläre Leckage

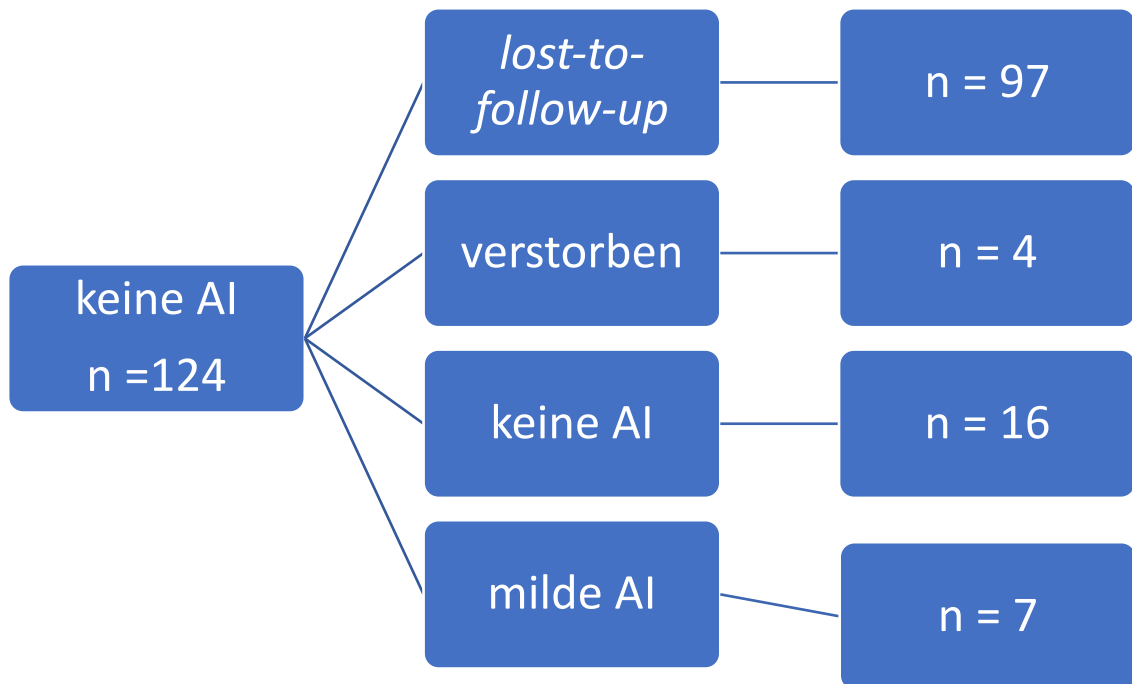


**Abb. 6: Vergleich des Cover Index zwischen den Gruppen + PVL-Langzeit und – PVL-Langzeit**

PVL = Paravalvuläre Leckage, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

### 3.3 Longitudinaler Verlauf der AI

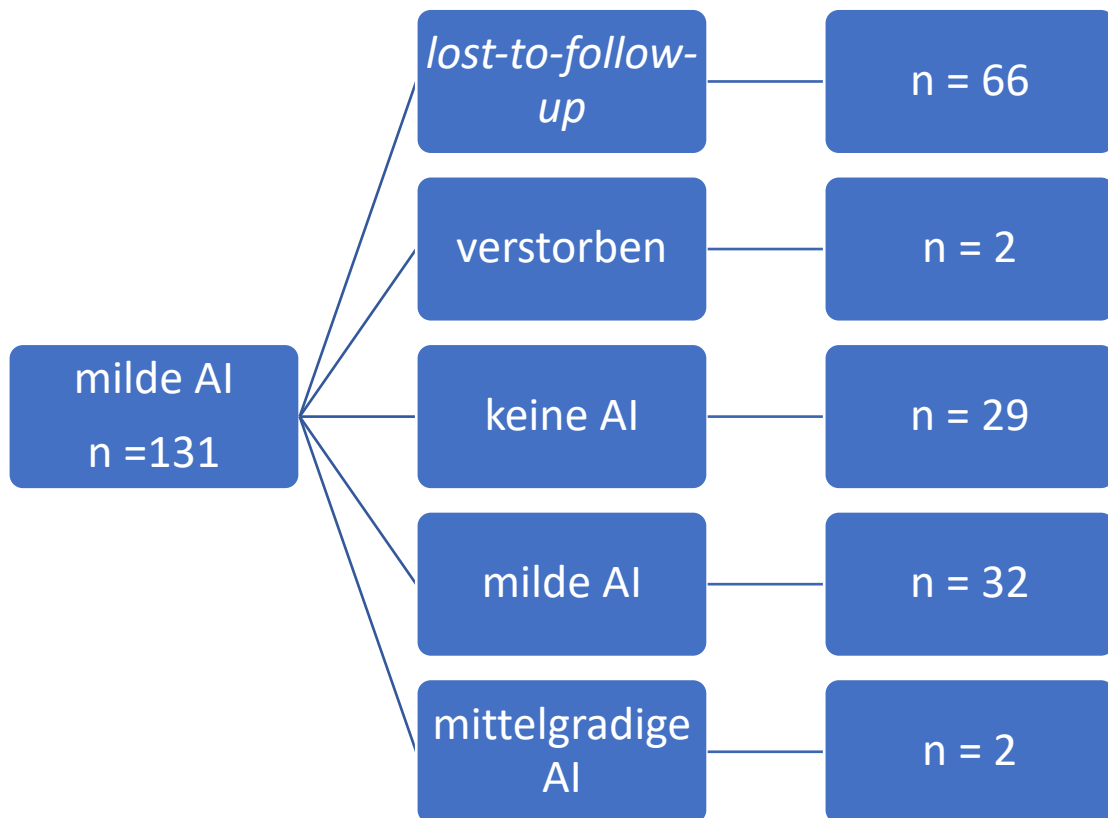
Wir beobachteten den longitudinalen Verlauf der paravalvulären AI bei allen Patienten von dem Zeitpunkt Post-TAVI bis zum Langzeit *Follow-up*. Hierzu haben wir drei Abbildungen erstellt, die den Verlauf darstellen. Die erste Abbildung bezieht sich auf die Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI keine paravalvuläre AI hatten, während die zweite Abbildung den Verlauf derjenigen Patienten darstellt, die zu diesem Zeitpunkt eine milde paravalvuläre AI hatten und die dritte Abbildung die Patienten mit mittelgradiger paravalvulärer AI zum Zeitpunkt Post-TAVI abbildet. Zum Zeitpunkt Post-TAVI hatte ein Patient eine schwergradige paravalvuläre AI, der innerhalb des *Follow-up* Zeitraums verstorben ist, sodass wir hierfür keine Abbildung erstellt haben.



**Abb. 7: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI keine paravalvuläre AI hatten**

AI = Aortenklappeninsuffizienz, n = Anzahl der Patienten, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

In Abb. 7 ist der Verlauf der paravalvulären AI vom Zeitpunkt Post-TAVI bis zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* der Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt Post-TAVI keine PVL hatten. Es hatten insgesamt 124 Patienten zum Zeitpunkt Post-TAVI keine paravalvuläre AI gehabt. Davon sind 4 Patienten verstorben. Insgesamt 16 Patienten haben einen stabilen Verlauf gezeigt und zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* weiterhin keine paravalvuläre AI gehabt, während sich 7 Patienten um einen Grad verschlechtert haben und bis zum Langzeit *Follow-up* eine milde paravalvuläre AI entwickelt haben.



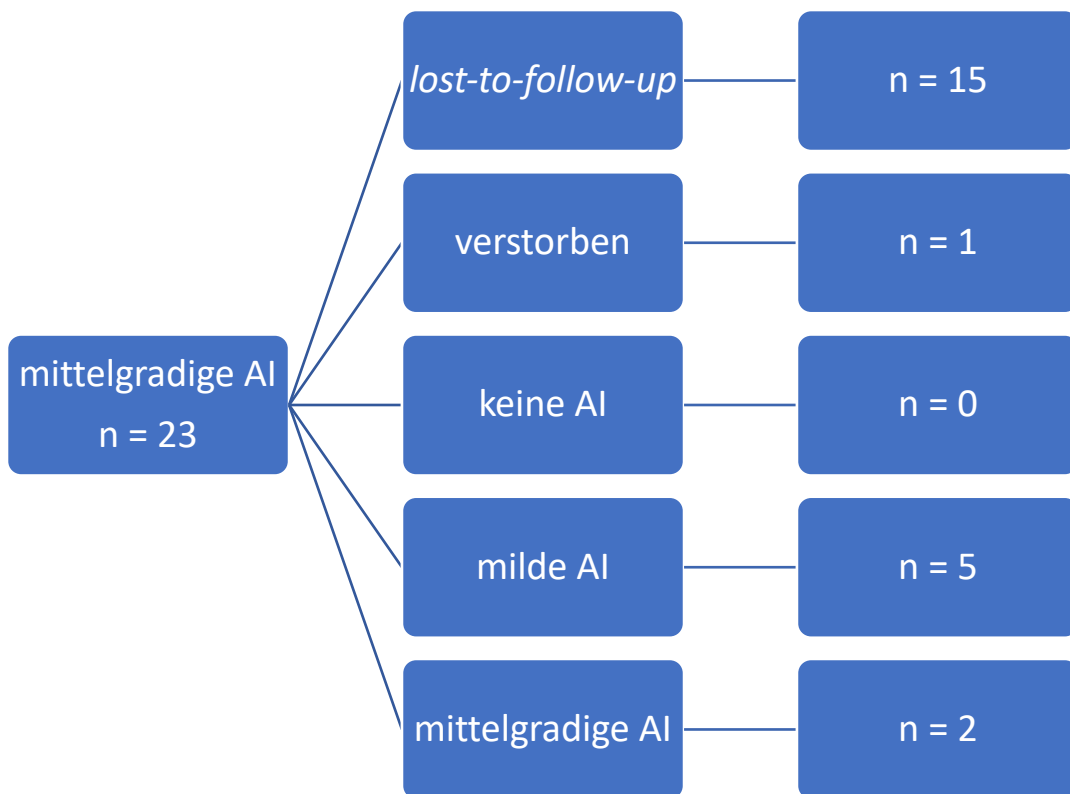
**Abb. 8: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine milde paravalvuläre AI hatten**

AI = Aortenklappeninsuffizienz, n = Anzahl der Patienten, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Den Verlauf der paravalvulären AI derjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine milde AI hatten ist in Abb. 8 dargestellt.

Eine milde AI haben zum Zeitpunkt Post-TAVI insgesamt 131 Patienten gehabt. Hiervon sind 2 Patienten innerhalb des *Follow-up* Zeitraums verstorben. Es zeigte sich bei 29 Patienten eine Besserung der AI um einen Grad. Ein unveränderter Verlauf war bei 32 Patienten zu beobachten, während sich 2 Patienten verschlechtert haben und eine mittelgradige AI entwickelt haben.





**Abb. 9: Entwicklungsverlauf der paravalvulären AI der Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine mittelgradige paravalvuläre AI hatten**

AI = Aortenklappeninsuffizienz, n = Anzahl der Patienten, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

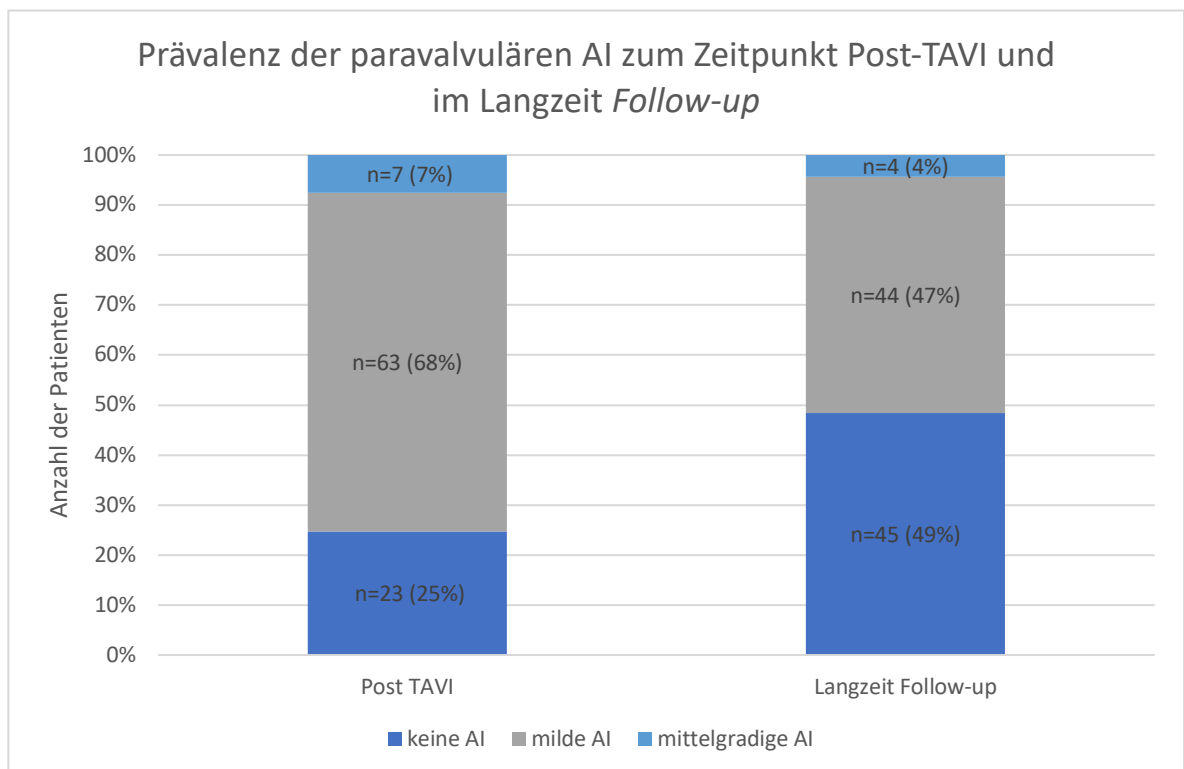
In Abb. 9 werden die Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine mittelgradige paravalvuläre AI hatten dargestellt und der Entwicklungsverlauf bis zum Langzeit *Follow-up* veranschaulicht. Es hatten 23 Patienten zum Zeitpunkt Post-TAVI eine mittelgradige paravalvuläre AI. Hiervon ist ein Patient verstorben. Bei 5 Patienten zeigte sich bis zum Langzeit *Follow-up* eine Besserung zur milden paravalvulären AI. Bei zwei Patienten war der Schweregrad der paravalvulären AI unverändert. Eine Verschlechterung wies hier kein Patient auf.

### 3.4 Prävalenz der paravalvulären AI zu den verschiedenen Zeitpunkten

Die Prävalenz der paravalvulären AI derjenigen Patienten, von denen sowohl zum Zeitpunkt Post-TAVI als auch zum Langzeit *Follow-up* eine vorhandene Echokardiographie vorlag ist in Abb. 10 dargestellt.

Zum Zeitpunkt Post-TAVI hatten 23 (24,7 %) der Patienten keine paravalvuläre AI, 63 (67,7 %) Patienten eine milde paravalvuläre AI und 7 (7,5 %) der Patienten eine mittelgradige paravalvuläre AI.

Zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* hatten 45 (48,3 %) Patienten keine paravalvuläre AI, 44 (47,3 %) eine milde paravalvuläre AI und 4 (4,3 %) eine mittelgradige paravalvuläre AI.



**Abb. 10: Vergleich des Grades der paravalvulären AI zum Zeitpunkt Post-TAVI und im Langzeit *Follow-up***

AI = Aortenklappeninsuffizienz, n = Anzahl der Patienten, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

## 4. Diskussion

Die TAVI Prozedur ist eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation, die minimal-invasiv ist und vor allem bei älteren, inoperablen Patienten, für die ein chirurgischer Aortenklappenersatz nicht in Frage kommt, eingesetzt wird [32]. Durch neue Daten und darauffolgende Leitlinienempfehlungen ist die Indikationsstellung zudem auch bei Intermediär- und Niedrig-Risiko Patienten gegeben, sodass die TAVI einen großen Stellenwert bekommen hat [36].

Eine häufige Komplikation nach TAVI ist die paravalvuläre Leckage (PVL). Diese ist von besonderer Bedeutung, da sie vor allem in höhergradigen Stadien einen Einfluss auf die Mortalität haben kann [48, 49, 51].

Ziele dieser Studie sind:

- Die Erhebung der Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt unmittelbar nach TAVI sowie im Langzeit *Follow-up*.
- Die Darstellung des individuellen longitudinalen Verlaufs der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz.
- Das Ermitteln von Faktoren, die das Vorhandensein einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz beeinflussen jeweils zum Zeitpunkt unmittelbar nach TAVI und im Langzeit *Follow-up*, sodass ein Vergleich dieser Faktoren zu diesen beiden Zeitpunkten möglich ist.

In dieser Studie wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 322 Patienten untersucht, die in dem Zeitraum Februar 2015 bis Januar 2018 an der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf eine TAVI mit der selbstexpandierenden CoreValve Evolut R und Pro Aortenklappenprothese erhalten haben.

Die Hauptaussagen der Studie sind:

1. Zum Zeitpunkt Post-TAVI hatten 75,2 % der Patienten eine PVL, während es im Langzeit *Follow-up* nur noch 51,6 % der Patienten waren.
2. Zum Zeitpunkt Post-TAVI war vorwiegend die Kalklast im Bereich der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstraktes bei den Patienten, die eine PVL hatten signifikant höher als bei den Patienten ohne PVL.
3. Im Langzeit *Follow-up* waren vor allem die dimensional Parameter Perimeter des Anulus, mittlerer Diameter des Anulus und der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus in der Gruppe mit PVL signifikant höher und der *Cover Index* signifikant niedriger als in der Gruppe ohne PVL.

## 4.1 Prävalenz der paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz

Zum Zeitpunkt Post-TAVI liegt die Prävalenz der milden AI bei 67,7 % und mittelgradigen AI bei 7,5 %.

Im Langzeit *Follow-up* hat die Prävalenz in beiden Schweregraden abgenommen und liegt bei der milden AI nur noch bei 47,3 % und die mittelgradige AI bei 4,3 %.

Es gibt viele Studien, die ebenfalls ein vermehrtes Auftreten der PVL nach TAVI beschrieben haben [56]. Auch ein Rückgang des Schweregrades der paravalvulären AI im Verlauf nach TAVI wurde in der Mehrheit der Fälle beschrieben [62]. In einer Studie von Kodali et al. wurde in einem 2-Jahres *Follow-up* der Patienten nach TAVI eine Verbesserung bei 31,5 % und eine Verschlechterung bei nur 22,4 % der Patienten nachgewiesen [46]. Diese Tendenz der Besserung der paravalvulären AI im Verlauf ist in unserer Studie somit ebenfalls zu verzeichnen.

Die Angaben zur Prävalenz der PVL variieren in der Literatur, was durch verschiedene Faktoren bedingt ist. Es gibt mehrere Untersuchungsmodalitäten, die zur Diagnostik einer PVL eingesetzt werden können, wie die transthorakale Echokardiographie, die transösophageale Echokardiographie und die Angiographie. Die Diagnosestellung einer PVL erfolgt in der Regel mit der Echokardiographie, was ein semiquantitatives und untersucherabhängiges Verfahren darstellt. Außerdem kann der Zeitpunkt der Diagnostik ebenfalls eine Rolle für die unterschiedlichen Prävalenzangaben spielen. Weiterhin gab es vor allem in früheren Studien noch keinen Standard zur echokardiographischen Einteilung einer paravalvulären AI. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studien erschwert [48, 62].

## 4.2 Patientencharakteristika

### Basis-Patientencharakteristika

Hinsichtlich der Basis-Patientencharakteristika gab es zum Zeitpunkt Post-TAVI nur beim BMI einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,01$ ) zwischen den beiden Gruppen + PVL und – PVL. Zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* gab es ebenfalls keine besonderen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Lediglich der

logistische *Euroscore* wies einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,038$ ) auf. Dieser war in der Gruppe + PVL-Langzeit mit 28,18 % ( $\pm 13,1$ ) höher als in der Gruppe – PVL-Langzeit mit 25,0 % ( $\pm 18,4$ ). Der logistische *Euroscore* ist ein Score zur Ermittlung des individuellen Operationsrisikos des Patienten. Umso höher der Score, desto höher ist auch das Operationsrisiko. Ab einem logistischen *Euroscore* von  $> 20$  % wurde initial die Durchführung einer TAVI statt eines operativen Aortenklappenersatzes empfohlen [33, 34]. Ein Zusammenhang zwischen dem logistischen *Euroscore* und der paravalvulären AI nach TAVI wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. Die weiteren Basis-Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und die erfassten Laborwerte wiesen zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

#### Echokardiographische Parameter

Die präinterventionellen echokardiographischen Parameter wurden in den beiden Gruppen miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass bei den Patienten, die zum Zeitpunkt Post-TAVI eine PVL hatten der mittlere Druckgradient ( $p = 0,001$ ) und der maximale Druckgradient ( $p = 0,006$ ) höher waren als bei den Patienten ohne PVL. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* eine PVL hatten, waren diese Parameter zwar erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der bisherigen Literatur ist ein Zusammenhang zwischen den Druckgradienten und der Entwicklung einer PVL unseres Wissens nach noch nicht beschrieben worden. Umso höher der mittlere und der maximale Druckgradient über der Aortenklappe ist, desto höher ist der Grad der Aortenklappenstenose [26]. Der Pathomechanismus hinter der Aortenklappenstenose ist die Kalzifizierung im Bereich der Aortenklappe, die eine Verengung der Klappenöffnungsfläche bedingt und damit die Erhöhung der Druckgradienten zur Folge hat [1, 8, 14]. Die erhöhte Kalklast im Bereich der Aortenklappe ist bereits in mehreren Studien als Risikofaktor für die Entstehung der PVL beschrieben worden [63-65]. Auch in unserer Studie waren die Kalkwerte im Bereich der Aortenklappe bei den Patienten die Post-TAVI eine PVL entwickelt haben signifikant höher als bei den Patienten ohne PVL. Zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* waren die Kalkwerte zwischen den beiden Gruppen in unserer Studie ohne signifikanten Unterschied. Daher lassen sich möglicherweise die erhöhten Druckgradienten in der + PVL-Gruppe zum Zeitpunkt Post-TAVI erklären.

### Computertomographische Parameter

Für die Planung der TAVI erfolgte präinterventionell eine Computertomographie. Mit dieser Untersuchung konnten Ausmessungen der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstraktes und die Bestimmung des Kalkscores erfolgen.

Zum Zeitpunkt Post-TAVI zeigten sich vor allem die Kalkwerte in der + PVL-Gruppe erhöht. Der Kalkscore im Bereich der rechtskoronaren Tasche beträgt in der + PVL-Gruppe 307,6 ( $\pm$  378,2) HU, während er in der – PVL-Gruppe nur bei 251,7 ( $\pm$  397,7) HU liegt ( $p = 0,008$ ). An der akoronaren Tasche ist der Kalkscore in der + PVL-Gruppe ebenfalls erhöht. Hier beträgt er 426,2 ( $\pm$  428,7) HU, während er in der – PVL-Gruppe mit  $363,9 \pm 558,6$  HU deutlich niedriger ist ( $p = 0,002$ ). Auch im Bereich der linkskoronaren Tasche ist der Kalkscore mit 337,0 ( $\pm$  404,3) HU niedriger als in der – PVL-Gruppe, in der dieser 254,0 ( $\pm$  415,6) HU beträgt ( $p = 0,000049$ ). Im linksventrikulären Ausflusstrakt beträgt der Kalkscore in der + PVL-Gruppe 362,9 ( $\pm$  519,5) und in der – PVL-Gruppe 296,0 ( $\pm$  559,9) HU, sodass er auch hier bei den Patienten mit PVL signifikant höher ist als bei den Patienten ohne PVL ( $p = 0,008$ ). Damit ist auch der gesamte Kalkscore in der + PVL-Gruppe mit 1070,8 ( $\pm$  1172,0) HU höher als in der – PVL-Gruppe mit 857,0 ( $\pm$  1344,0) HU ( $p = 0,000142$ ).

Es gibt mehrere Studien, die den Zusammenhang zwischen erhöhter Kalklast an der Aortenklappe mit dem Auftreten einer PVL nach TAVI untersucht haben [50, 63, 66]. In der Studie von Koos et al. aus 2010 konnte nachgewiesen werden, dass eine Korrelation zwischen erhöhter Kalklast und dem Schweregrad der paravalvulären AI besteht [65].

In einer Studie von Ewe et al. konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Lokalisation der Kalzifizierung an der Aortenklappe ebenfalls eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung der PVL spielt. Genauer beeinflusst der Anteil der Kalzifizierung an der Aortenwand die Entstehung der PVL an der korrespondierenden Stelle [63]. John et al. zeigte in einer Studie, dass auch die erhöhte Kalklast an der *Device landing zone*, also der Bereich der Aortenklappe, auf den die

Klappenprothese zu liegen kommt, das Risiko für die Entstehung einer PVL erhöht [66].

Zum Zeitpunkt Langzeit *Follow-up* zeigten die gemessenen Werte für den Kalkanteil im Bereich der Aortenklappe zwar eine Tendenz in der Gruppe + PVL-Langzeit höher zu sein als bei den Patienten ohne PVL, jedoch waren diese alle ohne statistisch signifikanten Unterschied. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass die Kalklast im Bereich der Aortenklappe vor allem einen Einfluss darauf hat, dass sich unmittelbar nach TAVI eine PVL bilden kann und bei den Patienten, die im Langzeitverlauf eine PVL haben jedoch eher eine untergeordnete Rolle spielt.

Im Langzeit *Follow-up* fällt in unserer Studie auf, dass vor allem die dimensionalen Parameter im Bereich des Anulus und der Aorta ascendens signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen + PVL-Langzeit und – PVL-Langzeit aufweisen.

Der mittlere Diameter des Anulus beträgt zu diesem Zeitpunkt in der + PVL-Langzeit Gruppe 23,4 ( $\pm$  1,9) mm, während er in der – PVL-Langzeit Gruppe mit 22,3 ( $\pm$  2,2) mm signifikant kleiner ist ( $p = 0,015$ ). Auch der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus (AOA) war in der + PVL-Langzeit Gruppe mit 32,8 ( $\pm$  3,3) mm signifikant größer als in der – PVL-Langzeit Gruppe mit 31,5 ( $\pm$  4,5) mm ( $p = 0,045$ ). Der Perimeter des Anulus weist in der Gruppe mit PVL mit 75,4 ( $\pm$  5,8) mm ebenfalls größere Werte auf als bei der Gruppe ohne PVL, in der er nur 72,5 ( $\pm$  6,1) mm beträgt ( $p = 0,023$ ).

In der Literatur ist beschrieben worden, dass ein großer Anulus der Aortenklappe mit dem Auftreten von PVL nach TAVI assoziiert ist [59]. In der Studie von Buzatti et al. wurde der Zusammenhang zwischen dem Anulus und dem Auftreten einer paravalvulären AI untersucht. Hierbei zeigte sich, dass vor allem ein großer mittlerer und maximaler Diameter des Anulus mit dem Auftreten einer frühen paravalvulären AI assoziiert ist und das *Oversizing* der Klappenprothese von mindestens 7 % das Risiko für das Auftreten der paravalvulären AI minimiert [67].



In unserer Studie war der *Cover Index* in der Gruppe mit PVL signifikant niedriger als in der Gruppe ohne PVL im Langzeitverlauf ( $p = 0,005$ ).

Der *Cover Index* gibt an, inwiefern die Prothesenklappe mit der Anulusgröße übereinstimmt. Ein niedriger *Cover Index* bedeutet eine zu klein gewählte Prothese im Verhältnis zur Anulusgröße. Je niedriger der *Cover Index* also ist, umso höher ist die Inkongruenz zwischen Prothese und Anulus. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein niedriger *Cover Index* mit einem erhöhten Risiko für eine PVL nach TAVI assoziiert ist [59].

Eine zu klein gewählte Prothesenklappe stellt also ein erhöhtes Risiko für eine paravalvuläre AI nach TAVI dar und sollte möglichst vermieden werden [67].

Zur Beurteilung der Größendimensionen des Anulus und der Aortenwurzel eignet sich die Computertomographie besser als die Echokardiographie [68, 69]. In unserer Studie erhielten alle Patienten präinterventionell eine Computertomographie zur genauen Vermessung der Aortenklappe und zur Planung der TAVI.

Die meisten Studien befassten sich allerdings mit dem Einfluss der Risikofaktoren auf das frühe Auftreten der PVL. Inwiefern diese Faktoren auch für den Langzeitverlauf einer PVL nach TAVI relevant sind, ist noch nicht vollständig geklärt. In einer Studie von Koh et al. wurden Risikofaktoren für die Verbesserung der paravalvulären AI in einem 1-Jahres *Follow-up* nach TAVI untersucht. Diese beschrieben, dass ein niedriger Kalkscore mit einer Verbesserung der PVL assoziiert ist. In dieser Studie wurden allerdings nur Patienten betrachtet, die im 30-Tages *Follow-up* bereits eine mindestens moderate PVL aufwiesen. Weiterhin ist die Studie durch eine niedrige Kohorte limitiert. In die Vergleichsanalyse zwischen den Patienten, die eine Verbesserung hatten und denen, die keine Verbesserung hatten wurden insgesamt nur 19 Patienten eingeschlossen [70].

In unserer Studie zeigte sich, dass der Kalkscore Hinweise auf das frühe Auftreten der PVL nach TAVI gibt und die dimensional Parameter des Anulus und der Aortenwurzel insbesondere bei den Patienten relevant sind, die auch im Langzeitverlauf eine PVL haben.

### 4.3 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit geht es um eine monozentrische und retrospektive Studie. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden nicht nach vorgegebenen Abständen und nicht durch den gleichen Untersucher durchgeführt, was die Befundung beeinflussen kann. Es sind multizentrische, prospektive, randomisierte Studien mit einer größeren Studienpopulation erforderlich, um genauere Aussagen zu Prädiktoren für die Verbesserung oder Verschlechterung der paravalvulären AI nach TAVI bestimmen zu können. Unsere Studie soll Hinweise darauf geben, welche Faktoren für den Verlauf einer paravalvulären AI nach TAVI eine Rolle spielen können und muss durch weitere Studien genauer untersucht und bestätigt werden.

### 4.4 Schlussfolgerung

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass die paravalvuläre AI nach TAVI im Verlauf wieder abnimmt. Es wurden bislang verschiedene Risikofaktoren untersucht, die die Entstehung einer paravalvulären AI begünstigen. Diese sind eine erhöhte Kalklast im Bereich der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstraktes, eine zu klein gewählte Klappenprothese, ein großer oder eine ellipsenartige Form des Aortenannulus, sowie die inkomplette Anlagerung der Klappenprothese an den Aortenannulus. Welche Faktoren beeinflussen, ob sich eine paravalvuläre AI bessert oder verschlechtert ist anhand der bisherigen Studienlage nach unserem Wissen bislang noch weitestgehend ungeklärt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der PVL im Langzeitverlauf abnimmt. Weiterhin zeigten die Ergebnisse, dass für das frühe Auftreten einer PVL nach TAVI vor allem der Kalkscore an der Aortenklappe und im linksventrikulären Ausflusstrakt eine Rolle spielt, während es im Langzeitverlauf insbesondere die dimensional Parameter des Anulus und der Aortenwurzel sind, wie der mittlere Durchmesser und der Perimeter des Anulus, der Durchmesser der Aorta ascendens 4 cm über dem Anulus und der Cover Index.

# Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1854-63.
2. Pomerance, A., *Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age*. Br Heart J, 1972. **34**(6): p. 569-74.
3. Ward, C., *Clinical significance of the bicuspid aortic valve*. Heart, 2000. **83**(1): p. 81-5.
4. Pomerance, A., *Ageing changes in human heart valves*. Br Heart J, 1967. **29**(2): p. 222-31.
5. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
6. Lucas, G. and C. Tribouilloy, [*Epidemiology and etiology of acquired heart valve diseases in adults*]. Rev Prat, 2000. **50**(15): p. 1642-5.
7. Eveborn, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study*. Heart, 2013. **99**(6): p. 396-400.
8. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 844-53.
9. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
10. Wang, L., et al., *Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance*. J Heart Valve Dis, 2016. **25**(5): p. 568-573.
11. Soler-Soler, J. and E. Galve, *Worldwide perspective of valve disease*. Heart, 2000. **83**(6): p. 721-5.
12. O'Brien, K.D., et al., *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(4): p. 523-32.
13. Walton, K.W., N. Williamson, and A.G. Johnson, *The pathogenesis of atherosclerosis of the mitral and aortic valves*. J Pathol, 1970. **101**(3): p. 205-20.
14. Cowell, S.J., et al., *Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis*. Clin Radiol, 2003. **58**(9): p. 712-6.
15. Carabello, B.A., *The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease*. J Heart Valve Dis, 1995. **4 Suppl 2**: p. S132-8; discussion S138-9.
16. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
17. Grossman, W., *Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process?* Am J Med, 1980. **69**(4): p. 576-84.
18. Zile, M.R. and D.L. Brutsaert, *New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment*. Circulation, 2002. **105**(12): p. 1503-8.
19. Marcus, M.L., et al., *Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries*. N Engl J Med, 1982. **307**(22): p. 1362-6.
20. Hess, O.M., et al., *Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement*. Circulation, 1984. **69**(5): p. 855-65.

21. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.
22. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. Circulation, 1976. **54**(3): p. 522-3.
23. Kossman, C.E., *Nomenclature and Criteria for the Diagnosis of Cardiovascular Diseases*. Circulation, 1964. **30**: p. 321-5.
24. Hoppe, U.C., et al., [*Guidelines for therapy of chronic heart failure*]. Z Kardiol, 2005. **94**(8): p. 488-509.
25. Carabello, B.A. and F.A. Crawford, Jr., *Valvular heart disease*. N Engl J Med, 1997. **337**(1): p. 32-41.
26. Baumgartner, H.C., et al., *Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(3): p. 254-275.
27. Palta, S., et al., *New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention*. Circulation, 2000. **101**(21): p. 2497-502.
28. Rajamannan, N.M. and C.M. Otto, *Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis*. Circulation, 2004. **110**(10): p. 1180-2.
29. Novaro, G.M., et al., *Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis*. Circulation, 2001. **104**(18): p. 2205-9.
30. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
31. Cribier, A., et al., *Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(4): p. 698-703.
32. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
33. Dewey, T.M., et al., *Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(1): p. 180-7.
34. Vahanian, A., et al., *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **34**(1): p. 1-8.
35. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
36. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2021. **60**(4): p. 727-800.
37. Rogers, T., et al., *Society of Thoracic Surgeons Score Variance Results in Risk Reclassification of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JAMA Cardiol, 2017. **2**(4): p. 455-456.
38. Cueff, C., et al., *Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction*. Heart, 2011. **97**(9): p. 721-6.

39. Clavel, M.A., et al., *The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(24): p. 2329-38.
40. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
41. Chaturvedi, A., et al., *MRI evaluation prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): When to acquire and how to interpret*. Insights Imaging, 2016. **7**(2): p. 245-54.
42. Cocchia, R., et al., *Patient selection for transcatheter aortic valve replacement: A combined clinical and multimodality imaging approach*. World J Cardiol, 2017. **9**(3): p. 212-229.
43. Patel, J.H., S.T. Mathew, and T.A. Hennebry, *Transcatheter aortic valve replacement: a potential option for the nonsurgical patient*. Clin Cardiol, 2009. **32**(6): p. 296-301.
44. Webb, J.G., et al., *Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 842-50.
45. Lichtenstein, S.V., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience*. Circulation, 2006. **114**(6): p. 591-6.
46. Kodali, S.K., et al., *Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1686-95.
47. Rossi, M.L., et al., *Paravalvular Leak Leading to Severe Aortic Valve Regurgitation after TAVI: Percutaneous Closure Strategy*. Heart Lung Circ, 2015. **24**(9): p. 936-9.
48. Genereux, P., et al., *Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(11): p. 1125-36.
49. Hayashida, K., et al., *Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(12): p. 1247-56.
50. Athappan, G., et al., *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(15): p. 1585-95.
51. Abdel-Wahab, M., et al., *Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry*. Heart, 2011. **97**(11): p. 899-906.
52. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
53. Schultz, C.J., et al., *Geometry and degree of apposition of the CoreValve ReValving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(10): p. 911-8.
54. Auffret, V., et al., *Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives*. Circulation, 2017. **136**(11): p. 1049-1069.
55. Eggebrecht, H., et al., *Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients*. EuroIntervention, 2012. **8**(1): p. 129-38.
56. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(25): p. 2317-26.

57. Rouleau, S.G., et al., *Transcatheter aortic valve replacement complications: A narrative review for emergency clinicians*. Am J Emerg Med, 2022. **56**: p. 77-86.
58. Gripari, P., et al., *Intraoperative 2D and 3D transoesophageal echocardiographic predictors of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Heart, 2012. **98**(16): p. 1229-36.
59. Detaint, D., et al., *Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(9): p. 821-7.
60. Seiffert, M., et al., *Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. **17**(5): p. 576-84.
61. Petronio, A.S., et al., *Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System: The CoreValve Prospective, International, Post-Market ADVANCE-II Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(6): p. 837-846.
62. Bhushan, S., et al., *Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article*. Curr Probl Cardiol, 2022. **47**(10): p. 100957.
63. Ewe, S.H., et al., *Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2011. **108**(10): p. 1470-7.
64. Colli, A., et al., *Transesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp calcification on postoperative aortic regurgitation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(5): p. 1229-35.
65. Koos, R., et al., *Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2011. **150**(2): p. 142-5.
66. John, D., et al., *Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(2): p. 233-43.
67. Buzzatti, N., et al., *Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **43**(1): p. 43-50; discussion 50-1.
68. Tops, L.F., et al., *Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement*. JACC Cardiovasc Imaging, 2008. **1**(3): p. 321-30.
69. Delgado, V., et al., *Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation: key steps to assess procedural feasibility*. EuroIntervention, 2010. **6**(5): p. 643-52.
70. Ko, T.Y., et al., *Temporal Change in Paravalvular Leakage after Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Valve: Impact of Aortic Valve Calcification*. Acta Cardiol Sin, 2020. **36**(2): p. 140-147.

# Danksagung

Meinen ausdrücklichen Dank möchte ich an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tobias Zeus für die Bereitstellung des Themas, die Betreuung sowie die stets freundliche Unterstützung dieser wissenschaftlichen Arbeit aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe „strukturelle Herzerkrankungen“, sowie insbesondere bei Frau Dr. Katharina Hellhammer und Frau Dr. Kerstin Pyaida für die konstruktive Beratung und die interessanten Arbeitsgruppentreffen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zum Schluss meiner Familie für ihre stetige Unterstützung, Motivation und Ermutigung.