

Justus-Liebig-Universität Gießen und Marburg

Fachbereich Medizin

Abteilung für Kardiologie und Angiologie

Direktor: Prof. Dr. Christian W. Hamm

***Kardiale Bildgebung zur periprozeduralen Optimierung der Transkatheter Aortenklappen
Implantation***

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Won-Keun Kim

Gießen 2020

Inhaltsverzeichnis

1. ZUGRUNDELIEGENDE PUBLIKATIONEN

2. EINLEITUNG

3. MYOKARDIALE SCHÄDIGUNG NACH TAVI

4. COMPUTERTOMOGRAPHIE ZUR MESSUNG DES AORTENKLAPPENRINGES

5. BEDEUTUNG DER AORTENKLAPPENVERKALKUNG FÜR DAS PROZEDURALE ERGEBNIS

5.1 Vergleich zwischen selbst-expandierenden und ballon-expandierbaren Klappenprothesen in
Abhängigkeit von der AK-Verkalkung.

5.2 Messung des Calciumvolumens der Aortenklappenverkalkung

5.3 Prädiktoren für prozeduralen Erfolg der ACURATE *neo* Klappenprothese

5.4 Implantation einer selbst-expandierenden Klappenprothese ohne vorherige
Ballonvalvuloplastie

5.5 Implantation einer ballon-expandierbaren Klappenprothese ohne vorherige
Ballonvalvuloplastie

6. TAVI BEI BIKUSPIDER AORTENKLAPPE

6.1 Morphologie und Diagnose mittels Computertomographie

6.2 TAVI Sizing bei bikuspiden Klappen

6.3 Transkatheter Klappenprothesen Embolisation

7. ZUSAMMENFASSUNG

8. SUMMARY

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

11. TABELLENVERZEICHNIS

12. LITERATURVERZEICHNIS

13. DANKSAGUNG

1. ZUGRUNDELIEGENDE PUBLIKATIONEN

Diese kumulative Habilitationsschrift basiert auf den folgenden Publikationen:

1. **Kim W K**, Rolf A, Liebetrau C, Van Linden A, Blumenstein J, Kempfert J, Bachmann G, Nef H, Hamm C, Walther T and Mollmann H. Detection of Myocardial Injury by CMR After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:349-57.
2. **Kim W K**, Meyer A, Mollmann H, Rolf A, Mollmann S, Blumenstein J, Van Linden A, Hamm CW, Walther T and Kempfert J. Cyclic changes in area- and perimeter-derived effective dimensions of the aortic annulus measured with multislice computed tomography and comparison with metric intraoperative sizing. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:622-9.
3. **Kim W K**, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Van Linden A, Arsalan M, Husser O, Mollmann H, Hamm C, Walther T. Transfemoral aortic valve implantation using a self-expanding transcatheter heart valve without pre-dilation. *Int J Cardiol*. 2017;243:156-160.
4. **Kim W K**, Praz F, Blumenstein J, Liebetrau C, Gaede L, Van Linden A, Hamm C, Walther T, Windecker S, Mollmann H. Transfemoral aortic valve implantation of Edwards SAPIEN 3 without predilatation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:E38-E43.
5. **Kim W K**, Blumenstein J, Liebetrau C, Rolf A, Gaede L, Van Linden A, Arsalan M, Doss M, Tijssen J G P, Hamm C W, Walther T, Mollmann H. Comparison of outcomes using balloon-expandable versus self-expanding transcatheter prostheses according to the extent of aortic valve calcification. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:995-1004.
6. **Kim W K**, Renker M, Rolf A, Liebetrau C, Van Linden A, Arsalan M, Doss M, Rieck J, Opolski MP, Mollmann H, Walther T and Hamm CW. Accuracy of device landing zone calcium volume

measurement with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Int J Cardiol.* 2018;263:171-176.

7. **Kim W K**, Mollmann H, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Simon P, Van Linden A, Arsalan M, Doss M, Hamm C W, Walther T. The ACURATE neo Transcatheter Heart Valve: A Comprehensive Analysis of Predictors of Procedural Outcome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1721-1729.
8. **Kim W K**, Gaede L, Husser O, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Fischer-Rasokat U, Mollmann S, Blumenstein J, Guenther E, Van Linden A, Arsalan M, Doss M, Loders S, Arnold M, Hamm C W, Walther T, Achenbach S, Mollmann H. Computed Tomography for Diagnosis and Classification of Bicuspid Aortic Valve Disease in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1539-1540.
9. **Kim W K**, Renker M, Rolf A, Fischer-Rasokat U, Wiedemeyer J, Doss M, Mollmann H, Walther T, Nef H, Hamm C W, Liebetrau C. Annular versus supra-annular sizing for TAVI in bicuspid aortic valve stenosis. *EuroIntervention.* 2019;15:e231-e238.
10. **Kim WK**, Liebetrau C, Fischer-Rasokat U, Renker M, Rolf A, Doss M, Mollmann H, Nef H, Walther T and Hamm CW. Challenges of recognizing bicuspid aortic valve in elderly patients undergoing TAVR. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019.
11. **Kim W K**, Schafer U, Tchetché D, Nef H, Arnold M, Avanzas P, Rudolph T, Scholtz S, Barbanti M, Kempfert J, Mangieri A, Lauten A, Frerker C, Yoon S H, Holzamer A, Praz F, De Backer O, Toggweiler S, Blumenstein J, Purita P, Tarantini G, Thilo C, Wolf A, Husser O, Pellegrini C, Burgdorf C, Antolin R A H, Diaz V A J, Liebetrau C, Schofer N, Mollmann H, Eggebrecht H, Sondergaard L, Walther T, Pilgrim T, Hilker M, Makkar R, Unbehaun A, Borgermann J, Moris C, Achenbach S, Dorr O, Brochado B, Conradi L, Hamm C W.

Incidence and outcome of peri-procedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (TranscatheteR HeArt Valve EmboLization and Migration). Eur Heart J. 40 (38):3156-3165. doi:10.1093/eurheartj/ehz429

2. EINLEITUNG

Die Aortenklappenstenose (AK-Stenose) ist das häufigste Vitium im höheren Erwachsenenalter. Unbehandelt ist die Prognose der schweren AK-Stenose ungünstig; sobald Symptome auftreten beträgt die Überlebensrate nach 1 Jahr lediglich etwa 50% (1). Als einzige Option einer kausalen Therapie stand bis vor einigen Jahren nur der chirurgische Aortenklappenersatz (cAKE) zur Verfügung, welche insbesondere hochbetagten und schwer kranken Patienten vorenthalten wurde. Die weltweit erste perkutan durchgeführte Aortenklappenimplantation erfolgte im Jahr 2002 durch Alain Cribier (2), bei der ein antegrader Zugang durch transseptale Punktion des Vorhofseptums geschaffen wurde. Gefolgt von einigen technologischen Weiterentwicklungen wurde schließlich im Jahr 2006 die Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) kommerziell eingeführt, wobei die Eingriffe primär über einen transapikalen oder transfemorale Zugangsweg erfolgten (3, 4).

Waren in der Anfangszeit die TAVI Eingriffe mit einer hohen Mortalität und Morbidität behaftet, hat sich das Bild in den letzten Jahren deutlich gewandelt (5, 6). Je nach Risikogruppe und verwendeter Klappenprothese liegt in kontemporären TAVI-Populationen die 30-Tages Mortalität bei etwa 1% und die Rate an paravalvulären Lecks (PVL) bei <1% (7). Wesentliche Faktoren, die zu dieser bemerkenswerten Entwicklung beigetragen haben, sind neue Klappentechnologien mit präziser Positionierung, Repositionierbarkeit, besserer paravalvulärer Abdichtung und geringeren Einführprofilen (8), eine fortschrittliche periprozedurale Bildgebung (9, 10) und damit verbunden eine optimierte Selektion von Patienten bzw. Klappenprothesen und -größen (Abbildung 2.1) (11, 12).

Ergebnisse mehrerer randomisierter Vergleiche zwischen TAVI und cAKE haben dazu geführt, dass TAVI bei hohem operativem Risiko heutzutage die Therapieform der ersten Wahl darstellt (1, 13). Bei Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko hat sich TAVI gegenüber der bisherigen Standardtherapie cAKE als zumindest gleichwertig, in Teilaspekten sogar als überlegen erwiesen (7, 14, 15). In einer rezenten Metaanalyse wurden alle randomisierten Vergleichsstudien zwischen cAKE und TAVI zusammengefasst. Hierbei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der TAVI bezüglich der 30-Tages Gesamtmortalität, wobei der Vorteil bei Verwendung des transfemorale Zugangsweges noch ausgeprägter war (16). Diese Entwicklungen werden künftig dazu führen, dass die Auswahl der

1. TAVI weltweit in 2002: Alain Cribier

Evidenz	Hochrisiko		Intermediäres Risiko		Niedrigrisiko
Zugang	TA/TF	alternative Zugänge			
Schleusengröße	24-28F	20F	14-18F		
Edwards	SAPIEN	SAPIEN XT		SAPIEN 3	SAPIEN 3 Ultra
Medtronic	CoreValve		Evolute R	Evolute pro	
Symetis/Boston	ACURATE TA		ACURATE neo	TA low profile	AS neo
Bildgebung	TTE/TEE	2D-CT	3D-CT		
Narkose	ITN		Analgo-sedierung		Lokalanästhesie

2002

2006

2010

2014

2018

30-T Mortalität	>15%		5-10%	<5%
Verweildauer	>2 Wochen		1-2 Wochen	<3-5 Tage

Abbildung 2.1: Evolution der TAVI.

Abkürzung: TA=transapikal, TF=transfemorale, TTE=transthorakale Echokardiographie, TEE=transösophageale Echokardiographie, CT=Computertomographie, ITN=Intubationsnarkose

Therapieoption weniger vom Risikoprofil, sondern mehr vom Alter des Patienten und anatomischen Gegebenheiten des vaskulären Zugangsweges und der Aortenwurzel abhängig gemacht werden.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Aspekten der kardialen Bildgebung, welche maßgeblich zu den verbesserten Ergebnissen und einem besseren Verständnis anatomischer und pathophysiologischer Gegebenheiten im Rahmen der TAVI beigetragen haben.

3. MYOKARDIALE SCHÄDIGUNG NACH TAVI

Ein periprozeduraler Anstieg kardialer Biomarker ist bei TAVI regelhaft zu beobachten und ist nachweislich mit einer ungünstigen Prognose verbunden, allerdings liegen nur wenige Daten über die spezifischen Mechanismen der Myokardschädigung vor (17, 18). In dieser Arbeit verfolgten wir das Ziel, die Inzidenz und das Ausmaß der Myokardschädigung nach TAVI mittels serieller kardialer Magnetresonanztomographie und zusätzlicher Bestimmung von kardialen Biomarkern zu erfassen (19). Zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 wurden 61 Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl vor als auch nach erfolgreicher TAVI eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt werden konnte. Hierbei wurden unter anderem Ejektionsfraktion sowie Anzahl, Masse und Volumen von neu aufgetretenen pathologischen Signalanhebungen (Late Enhancement) ermittelt. Ferner wurden hochsensitives Troponin T und CK-MB im Serum unmittelbar vor sowie 4, 24, 48 und 72 Stunden nach der Prozedur gemessen. Das mittlere Alter der Studienkohorte betrug $81,9 \pm 5,3$ Jahre, der logistische Euroscore lag bei $24,0 \pm 9,6\%$ und $52,5\%$ waren weiblich. Bei 11 (18%) Patienten wurden neu aufgetretene Signalanhebungen mit einer durchschnittlichen Masse von 3,7 g (Interquartilsabstand (IQR) 1,2–6,0) bzw. 1,8% (IQR 1,3–4,1) der linksventrikulären Masse nachgewiesen (Abbildung 3.1). Patienten mit neuem Late Enhancement wiesen eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nach TAVI auf (Ejektionsfraktion vor TAVI $55,5 \pm 14,1\%$ vs. Post TAVI $45,3 \pm 14,9\%$; $p=0,001$), während die linksventrikuläre Funktion in der Gruppe ohne neu aufgetretenes Late Enhancement unverändert blieb. Bei allen Patienten konnte postprozedural ein deutlicher Anstieg des hochsensitiven Troponin T (vor TAVI 24,9 [IQR 11,2–51,9] pg/ml, post TAVI 307,3 [IQR 141,2–533,8] pg/ml; $p<0,001$) festgestellt werden, wobei eine 15fache Erhöhung als Grenzwert eines Myokardinfarktes nach VARC 2-Kriterien in 55,7% der Fälle zu verzeichnen war (20). Die CK-MB betrug 11,0 U/l [IQR 9,0–15,0] und stieg nach der Prozedur auf einen maximalen Wert von 21,0 U/l [IQR 13,5–34,0] an. Eine Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne neu aufgetretenes Late Enhancement war anhand des maximalen Anstiegs der Biomarker in der Gesamtpopulation nicht möglich. Lediglich innerhalb der transfemorale Kohorte hatten Patienten mit neuem Late Enhancement signifikant höhere Werte für hochsensitives Troponin T als diejenigen ohne neues Late Enhancement

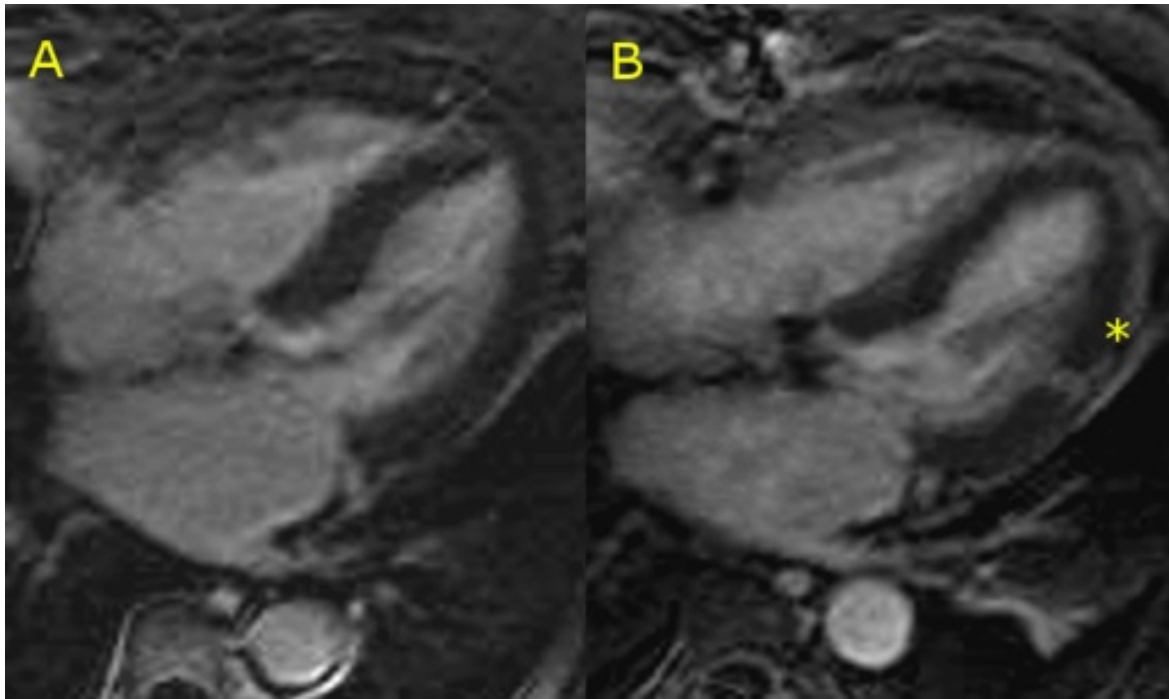


Abbildung 3.1: Kardiale Magnetresonanztomographie mit Darstellung des 4-Kammerblick.

Vor (A) und nach (B) TAVI mit einem umschriebenen Areal einer pathologischen Signalanhebung im Bereich der Lateralwand (gelber Stern).

(242,9 ng/l [IQR 167,4–457,0] vs. 141,2 ng/l [IQR 85,9–205,9]; $p=0,03$).

3.1 Schlussfolgerung

Nach TAVI waren neu aufgetretene Ischämie-typische Signalanhebungen bei einem nennenswerten Anteil (18%) unserer Studienpopulation nachweisbar, wobei aufgrund der Größe und des Verteilungsmusters der Läsionen eine kardioembolische Genese naheliegend schien. Bei den betroffenen Patienten fiel eine signifikante Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nach der Prozedur auf. Ein deutlicher postprozeduraler Anstieg der Biomarker als Hinweis für eine Myokardschädigung war bei ausnahmslos allen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß zu beobachten, allerdings war eine Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne neu aufgetretene Late enhancement anhand der maximalen Biomarker-Konzentration nicht möglich. Der 15fache Anstieg des hochsensitiven Troponin T in über der Hälfte der Fälle mit demgegenüber stehenden neu aufgetretenen Signalanhebungen in lediglich 18% weist auf überwiegend nicht-ischämische Mechanismen der

Myokardschädigung hin. Gleichzeitig ergibt sich hieraus der Anlass, die VARC 2-Kriterien des periprozeduralen Myokardinfarktes zu hinterfragen (20).

4. COMPUTERTOMOGRAPHIE ZUR MESSUNG DES AORTENKLAPPENRINGES

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche TAVI Prozedur stellt die präzise Messung des Klappenringes (Anulus) dar, anhand derer die geeignete Größe der Klappenprothese ausgewählt wird (21). Im Gegensatz zur cAKE, bei der intraoperativ eine direkte Messung des Klappenringes erfolgt (22), ist bei der TAVI eine präinterventionelle Bildgebung erforderlich. Messfehler können zu einer falschen Wahl der Prothesengröße führen und dadurch schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen, insbesondere Anulusruptur, Prothesenundichtigkeit oder -dislokation (23, 24). Als Goldstandard für die Anulusmessung hat sich in den letzten Jahren die Computertomographie (CT) etabliert (25). Allerdings war unklar, in welcher Phase des Herzzyklus die Messung vorgenommen werden soll, und ob die Berechnung des Anulusdiameters auf Grundlage der Fläche oder des Perimeters erfolgen soll. Hierzu nahmen wir eine retrospektive Auswertung von Patienten (n=52) mit hochgradiger AK-Stenose vor, die an unserem Zentrum im Zeitraum von Dezember 2012 bis Dezember 2013 für eine TAVI mittels CT evaluiert wurden, jedoch aus verschiedenen Gründen letztlich einem konventionellen Eingriff zugeführt wurden (26). Während der cAKE wurde nach Exzision der verkalkten Klappensegel die Größe des Anulus anhand von Hegarstiften (Abbildung 4.1) gemessen, welche als Referenz für die CT-Messungen diente. Letztere umfassten jeweils die aus der Anulusfläche ($AnArea_{sys}$, $AnArea_{dia}$) und dem -perimeter ($AnPeri_{sys}$, $AnPeri_{dia}$) abgeleiteten Diameter in der Systole als auch in der Diastole. Zudem wurde als zusätzlicher Parameter der jeweilige arithmetische Mittelwert aus den systolischen und diastolischen Rekonstruktionen herangezogen ($AnArea_{mean}$, $AnPeri_{mean}$). Auf Grundlage der intraoperativen Anulusmessungen ($Anulus_{OP}$) bestimmten wir, welche Klappengröße im Falle einer TAVI unter Verwendung des ballon-expandierbaren SAPIEN 3 Klappensystems theoretisch ausgewählt worden wäre und ermittelten die Abweichung der Klappengröße aufgrund der unterschiedlichen CT-Messungen.

Im Bland-Altman Test (mittlere Differenz [Grenzen der Übereinstimmung]) zeigte sich die beste Übereinstimmung mit der Referenz $Anulus_{OP}$ für $AnArea_{mean}$ (0,03 mm [-1,9; 1,96]). Hingegen wurde die stärkste Abweichung von $Anulus_{OP}$ bei $AnPeri_{sys}$ (-1,08 mm [-3,01; 0,86]) festgestellt. Systolische Werte waren überwiegend größer als diastolische Werte. Die mittlere Differenz zwischen systolischen

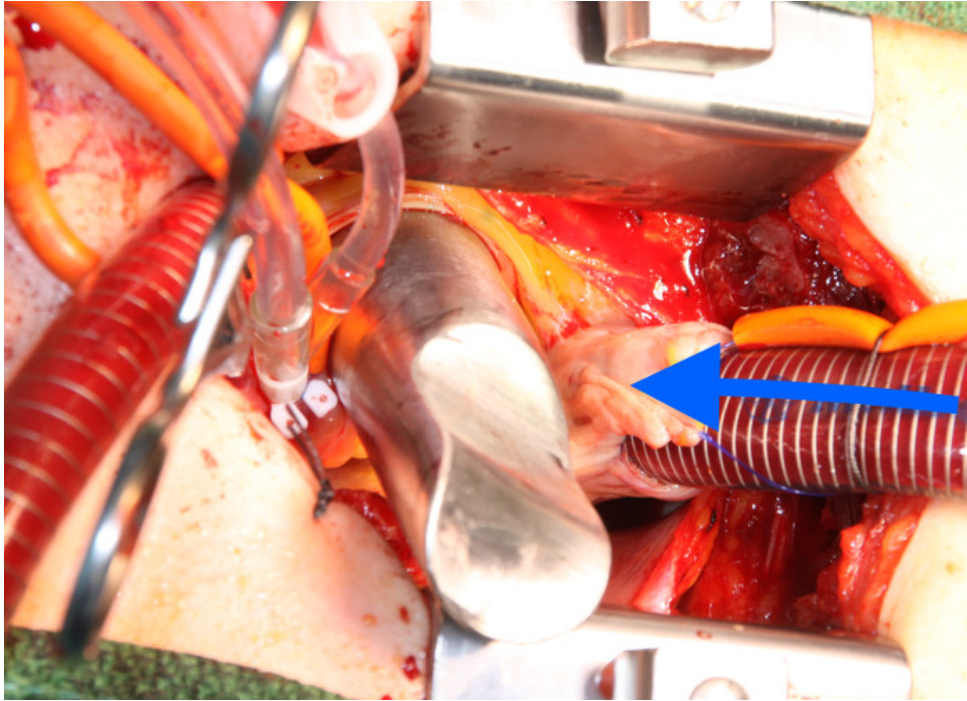


Abbildung 4.1: Intraoperativer Situs eines konventionellen Aortenklappenersatzes.

Messung des Klappenringes mittels Hegarstift (blauer Pfeil).

und diastolischen Messungen war zwar statistisch signifikant, jedoch mit $0,82 \pm 0,59$ mm (3,5%) für Fläche und $0,81 \pm 0,61$ mm (3,3%) für Perimeter in absoluten Werten nicht relevant (Tabelle 4.1). Bemerkenswert war jedoch eine relativ ausgeprägte intraindividuelle Differenz zwischen Systole und Diastole von > 1 mm in immerhin 32,7% bei aus der Fläche abgeleiteten Werten (Abbildung 4.2) und 30,2% bei aus dem Perimeter abgeleiteten Werten. Basierend auf der intraoperativen Anulusmessung ($Anulus_{OP}$) wären im Fall einer TAVI mit der SAPIEN 3 Klappengrößen in 23 mm, 26 mm und 29 mm in 17,3%, 48,1% und 30,8% Fällen verwendet worden, wobei in 2 Fällen der Anulus zu groß für eine TAVI gewesen wäre. Für die verschiedenen CT-Messmethoden $AnArea_{mean}$, $AnArea_{sys}$, $AnArea_{dia}$, $AnPeri_{dia}$, $AnPeri_{sys}$ zeigte sich eine Übereinstimmung hinsichtlich der Größenwahl in jeweils 76,9%, 73,1%, 71,2%, 67,3% und 53,8%. Im direkten Vergleich zwischen systolischen und diastolischen Rekonstruktionen der aus der Fläche abgeleiteten Anulusmessungen zeigte sich eine unterschiedliche Größenauswahl in 9 (17,3%) Fällen.

Tabelle 4.1: Unterschiede zwischen Systole und Diastole

	AnnArea (mm)	AnnPeri (mm)
Mittlere Differenz (%)	0,82 (3,5%)	0,81 (3,3%)
± Standardabweichung	± 0,59	± 0,61
Maximale Differenz	2,52	2,96
p*	<0,001	<0,001

AnnArea=Differenz des aus der Fläche abgeleiteten systolischen und diastolischen Anulusdiameters,

AnnPeri=Differenz des aus dem Perimeter abgeleiteten systolischen und diastolischen Anulusdiameters

*Wilcoxon Test: systolische vs. diastolische Werte

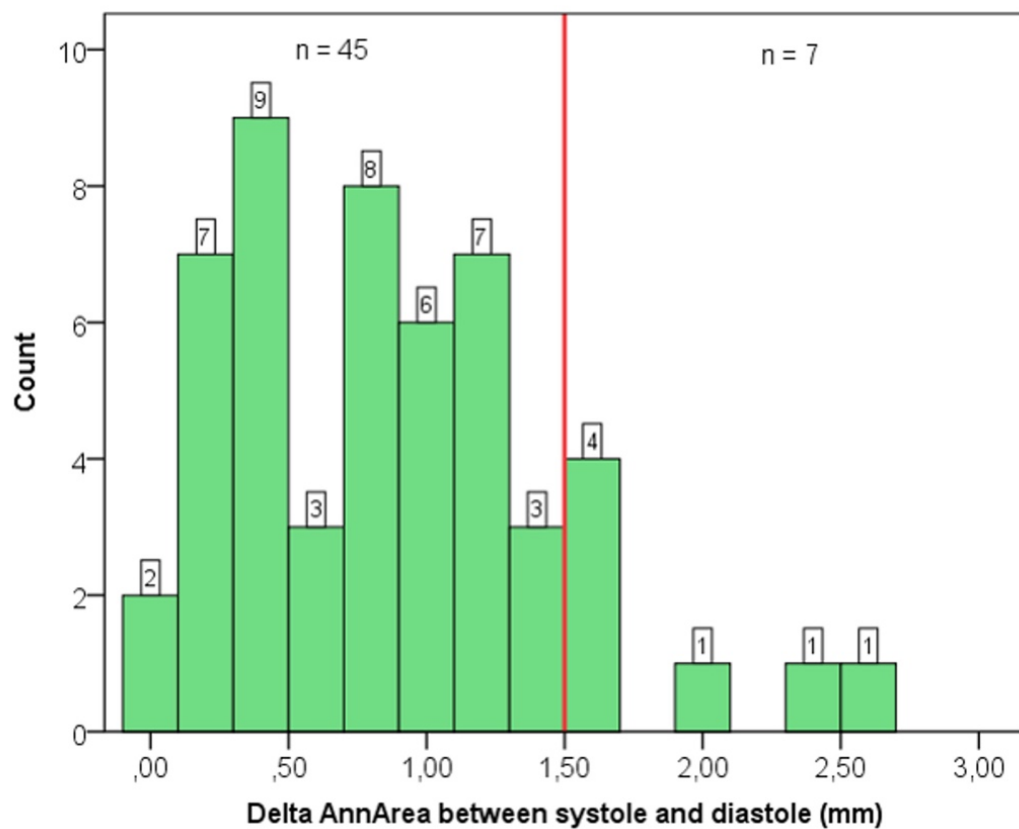


Abbildung 4.2: Differenz zwischen systolischer und diastolischer Anulusmessung.

Die rote Linie stellt eine willkürliche Grenze bei 1,5 mm dar.

4.1 Schlussfolgerung

Für den klinischen Alltag haben diese Ergebnisse insofern eine hohe Relevanz als in vielen Zentren die CT-Daten lediglich in einer Phase (systolisch oder diastolisch) ausgewertet werden. Insbesondere wenn nur diastolische Rekonstruktionen vorliegen, könnte womöglich der Anulus in seiner Größe unterschätzt werden und dadurch eine abweichende Selektion der Klappengröße zur Folge haben.

5. BEDEUTUNG DER AORTENKLAPPENVERKALKUNG FÜR DAS PROZEDURALE ERGEBNIS

5.1. Vergleich zwischen selbst-expandierenden und ballon-expandierbaren Klappenprothesen in Abhängigkeit von der Aortenklappenverkalkung.

Die hochgradige AK-Stenose ist in der Regel mit einer ausgeprägten Verkalkung des Klappenapparates verbunden (27). Für das Therapieprinzip der TAVI ist dieser Aspekt von besonderer Bedeutung, da im Gegensatz zum cAKE keine Exzision der verkalkten Klappensegel erfolgt. Vielmehr wird der Kalk während der Freisetzung der Klappenprothese zur Seite in die Sinus gedrückt. In früheren Arbeiten war bereits gezeigt worden, dass das Ausmaß der Verkalkung im Bereich der sogenannten Landezone der Prothese (DLZ) eine wichtige Determinante für den prozeduralen Erfolg einer TAVI darstellt (28-30). Unklar war, inwieweit die Dichtigkeit einer Klappenprothese durch das zugrundeliegende Prinzip der Implantation (selbst-expandierend vs. ballon-expandierbar) bzw. ihrer Radialkraft in Abhängigkeit vom Verkalkungsgrad der DLZ bestimmt wird.

Um dies zu überprüfen verglichen wir die prozeduralen Ergebnisse verschiedener Prothesentypen im Hinblick auf deren Radialkraft sowie in Abhängigkeit vom Verkalkungsgrad der Aortenklappe (31). Für diese retrospektive Auswertung zogen wir die Daten von 1232 Patienten heran, die sich an unserem Zentrum einer transfemorale TAVI unterzogen hatten. Anhand des Kalkscores der Aortenklappe nach der Agatston-Methode klassifizierten wir eine leichte (≤ 25 . Perzentile), mittlere (25.-50. Perzentile) und schwere (≥ 75 . Perzentile) AK-Verkalkung.

In der Gruppe mit schwerer AK-Verkalkung war die Rate moderater PVL bei Verwendung von selbst-expandierenden Klappentypen höher als bei ballon-expandierbaren Prothesentypen (1,4% vs. 16,0%; $p < 0,001$). Patienten mit moderater AK-Verkalkung wiesen ebenfalls eine signifikant höhere Rate an moderater PVL auf, wobei der Unterschied weniger schwer ausgeprägt war, während bei geringer AK-Verkalkung der Unterschied zwischen ballon-expandierbaren und selbst-expandierenden Prothesen nicht mehr signifikant war (1,9% vs. 4,0%; $p = 0,32$).

Tabelle 5.1.1: Vergleich zwischen ballon-expandierbaren und selbst-expandierenden Klappenprothesen

<i>Variablen</i>	<i>Ballon-expandierbare Klappenprothesen</i>	<i>Selbst-expandierende Klappenprothesen</i>	<i>p</i>
AK-Verkalkung >75. Perzentile	n=142	n=160	
30-Tages Mortalität	10 (7,0%)	7 (4,4%)	0,32
1-Jahres Mortalität	14/89 (15,7%)	15/125 (12,0%)	0,43
PVL $\geq 2^\circ$ (Echo)	2/140 (1,4%)	26/162 (16,0%)	<0,001
Prothesenembolisation	1 (0,7%)	6 (3,7%)	0,08
Mehrfach-Prothesenimplantation	3 (2,1%)	6 (3,7%)	0,41
Aortenwurzelverletzung	7 (4,9%)	4 (2,5%)	0,25
Schrittmacherimplantation	28 (19,7%)	27 (16,7%)	0,49
Ballon-Nachdilatation	18 (12,7%)	84 (51,9%)	<0,001
Pmean _{post} , mmHg	12,0 [9,0–16,8]	10,0 [7,0–13,0]	<0,001
Prozeduraler Misserfolg (VARC-2)	26 (18,3%)	36 (22,2%)	0,40
Cover Index, %	4,9 [1,9–8,5]	13,1 [10,8–15,6]	<0,001
AK-Verkalkung 25.-75. Perzentile	n=239	n=382	
30-Tages Mortalität	3/239 (1,3%)	15/371 (4,0%)	0,04
1-Jahres Mortalität	28/173 (16,2%)	49/268 (18,3%)	0,57
PVL $\geq 2^\circ$ (Echo)	6/239 (2,5%)	25/382 (6,5%)	0,03
Prothesenembolisation	0	6 (1,6%)	0,052
Mehrfach-Prothesenimplantation	1 (0,4%)	12 (3,1%)	0,02
Aortenwurzelverletzung	3 (1,3%)	1 (0,3%)	0,13
Schrittmacherimplantation	35 (14,6%)	55 (14,4%)	0,93
Ballon-Nachdilatation	31 (13,0%)	143 (37,4%)	<0,001
Pmean _{post} , mmHg	11,0 [9,0–15,0]	8,0 [6,0–11,0]	<0,001
Prozeduraler Misserfolg (VARC-2)	22 (9,2%)	47 (12,3%)	0,23

Cover Index, %	5,5 [1,9–7,9]	12,9 [10,8–15,3]	<0,001
AK-Verkalkung <25. Perzentile	n=107	n=200	
30-Tages Mortalität	8 (7,5%)	9/191 (4,7%)	0,32
1-Jahres Mortalität	15/76 (19,7%)	27/129 (20,9%)	0,84
PVL $\geq 2^\circ$ (echo)	2/106 (1,9%)	8/199 (4,0%)	0,32
Prothesenembolisation	1 (0,9%)	7 (3,5%)	0,18
Mehrfach-Prothesenimplantation	2 (1,9%)	9 (4,5%)	0,24
Aortenwurzelverletzung	3 (2,8%)	1 (0,5%)	0,09
Schrittmacherimplantation	17 (15,9%)	32 (16,0%)	0,98
Ballon-Nachdilatation	11 (10,3%)	45 (22,5%)	0,008
Pmean _{post} , mmHg	10,0 [7,0–13,3]	8,0 [6,0–10,0]	<0,001
Prozeduraler Misserfolg (VARC-2)	15 (14,0%)	24 (12,0%)	0,61
Cover Index, %	5,7 [2,7–8,6]	13,3 [11,3–15,7]	<0,001

Daten werden als Median [IQR] und n (%) angegeben.

Abkürzungen: AK=Aortenklappe, Pmean=mittlerer transaortaler Gradient, PVL=paravalvuläres Leck, VARC-2=Valve Academic Research Consortium standard 2.

5.1.1. Schlussfolgerung

Der Verkalkungsgrad der AK wirkt sich je nach Prothesentyp unterschiedlich auf das prozedurale Ergebnis aus. Dies gilt insbesondere für die PVL, welche bei Verwendung von selbst-expandierenden Prothesen mit geringer Radialkraft gehäuft vorkommt, während die Ergebnisse hinsichtlich PVL bei ballon-expandierbare Prothesen, die die höchste Radialkraft aufweisen, weitgehend unabhängig vom Schweregrad der Verkalkung sind.

5.2. Messung des Calciumvolumens der Aortenklappenverkalkung

Traditionell erfolgt die Messung der Kalklast entsprechend der Agatston Methode anhand von CT Nativ-Aufnahmen (32). In der klinischen Praxis der TAVI Evaluation wird diese Methode allerdings nur in wenigen Zentren routinemäßig eingesetzt, da die erforderlichen zusätzlichen Nativaufnahmen die Strahlendosis erhöhen und einen zusätzlichen zeitlichen Aufwand bedeuten – wenn auch nur geringfügig. Tatsächlich ist es üblich geworden, das Calciumvolumen aus der kontrastmittel-verstärkten CT im Rahmen der TAVI-Evaluation zu bestimmen, da hierdurch kein zusätzlicher Aufwand entsteht (33).

Während die Messung der Kalklast anhand von Nativ-CT-Aufnahmen hervorragend validiert ist, gibt es für die Ermittlung der Kalkmenge bei kontrastmittel-gestützter CT keinen einheitlichen Standard. Problematisch ist insbesondere die Tatsache, dass der Schwellenwert für die Erkennung von Kalk zumeist willkürlich festgelegt wird (34, 35), was der individuell variablen Kontrastmitteldichte nicht gerecht wird und vor allem bei starker Kontrastierung zu einer Überschätzung des Calciumvolumens aufgrund inadäquater Detektion von Kontrastmaterial führen kann (33). Mit der hier beschriebenen Arbeit verfolgten wir das Ziel, verschiedene Methoden der Schwellenwertbestimmung zur Quantifizierung des Calciumvolumens aus kontrastmittel-gestützten CT-Aufnahmen zu vergleichen und die beste Annäherung an das Referenzverfahren zu ermitteln (36).

Die Studienkohorte bestand aus 141 Patienten mit schwerer AK-Stenose, welche sich einer transfemorale TAVI unterzogen. Nativ-CT Aufnahmen wurden mit einem Schwellenwert von 130 HU analysiert (DLZ-CV₁₃₀). Bei Kontrast-verstärkten CT-Aufnahmen verwendeten wir verschiedene Schwellenwerte, welche sowohl konstante Werte bei 450 HU (DLZ-CV₄₅₀) und 850 HU (DLZ-CV₈₅₀) als auch Scan-spezifische individuelle Werte umfassten. Letztere wurden aus der mittleren aortalen Abschwächung ($Atten_{Ao}$) + 2 Standardabweichungen (DLZ-CV_{2SD}), $Atten_{Ao}$ + 4 Standardabweichungen (DLZ-CV_{4SD}), $Atten_{Ao}$ + 4 Standardabweichungen + 5 mm³ Volumenfilter (DLZ-CV_{4SD+}) sowie anhand visueller Einschätzung (DLZ-CV_{vis}).

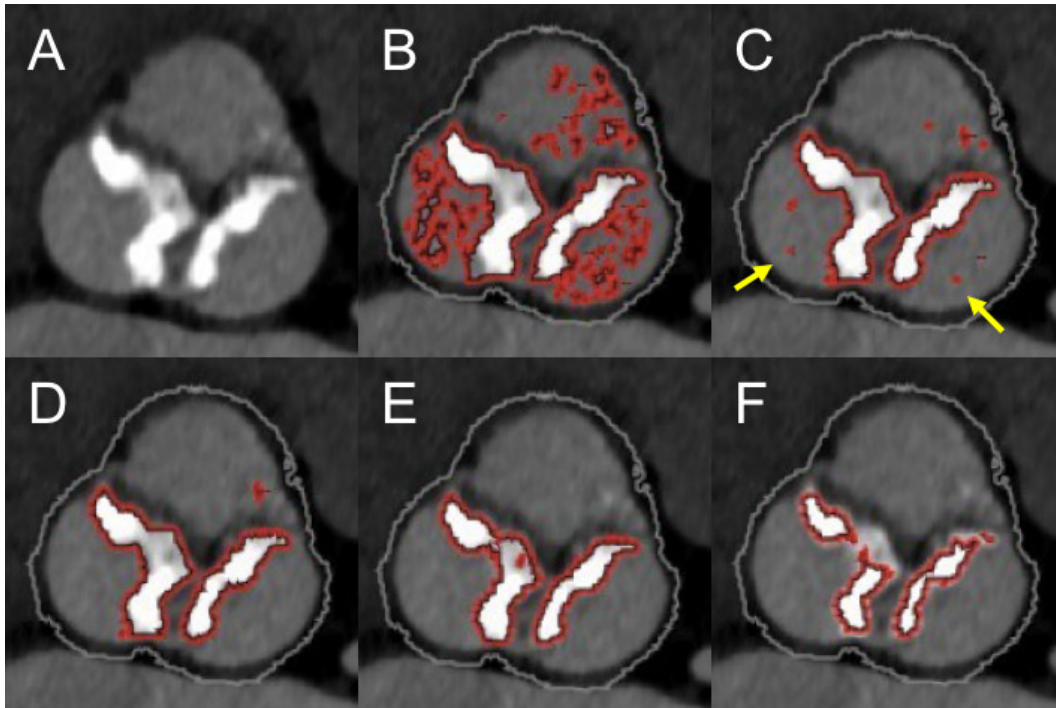


Abbildung 5.2.1: Messung des Kalkvolumens der Aortenklappe.

(A) Verkalkung der non- und links-koronaren Tasche. Bestimmung des Kalkvolumens der Aortenklappe (rote Markierung) in kontrast-verstärkten CT-Aufnahmen mit verschiedenen Schwellenwerten, woraus entweder eine Überschätzung (B: DLZ-CV₄₅₀; C: DLZ-CV_{4SD}) oder Unterschätzung (F: DLZ-CV₁₀₅₀) resultiert. Eine adequate Segmentation der Kalkregion wird durch Verwendung eines 5 mm²-Volumenfilters (D: DLZ-CV_{4SD+}) oder durch eine visuelle Einschätzung des Schwellenwertes (E: DLZ-CV_{vis}).

Die so ermittelten verschiedenen DLZ-CV Werte wurden - nach Stratifizierung anhand des implantierten Prothesentyps - zwischen Patienten mit versus ohne PVL und zwischen Patienten mit versus ohne Ballon-Nachdilatation verglichen. Hierbei zeigte sich, dass alle DLZ-CV Messungen an kontrast-verstärkten CT-Aufnahmen signifikant von den Referenzwerten aus Nativ-CT-Aufnahmen (DLZ-CV₁₃₀) abwichen ($p < 0,001$ für alle Vergleiche). Die beste Annäherung an DLZ-CV₁₃₀ wurde mit DLZ-CV_{4SD+} (508 mm^3 [IQR 332–772]; Pearson Korrelation: $R=0,87$, $p < 0,001$; Bland-Altman: mittlere Differenz 1339 mm^3 [Grenzen der Übereinstimmung 79; 2600]) erzielt. Darüber hinaus erlaubte DLZ-CV_{4SD+} die Diskriminierung von $\text{PVL} \geq 1^\circ$ oder die Notwendigkeit einer Nachdilatation bei Verwendung einer selbst-expandierenden Prothese. Hingegen waren die prozeduralen Ergebnisse bei ballon-expandierbaren Prothesen unabhängig von DLZ-CV.

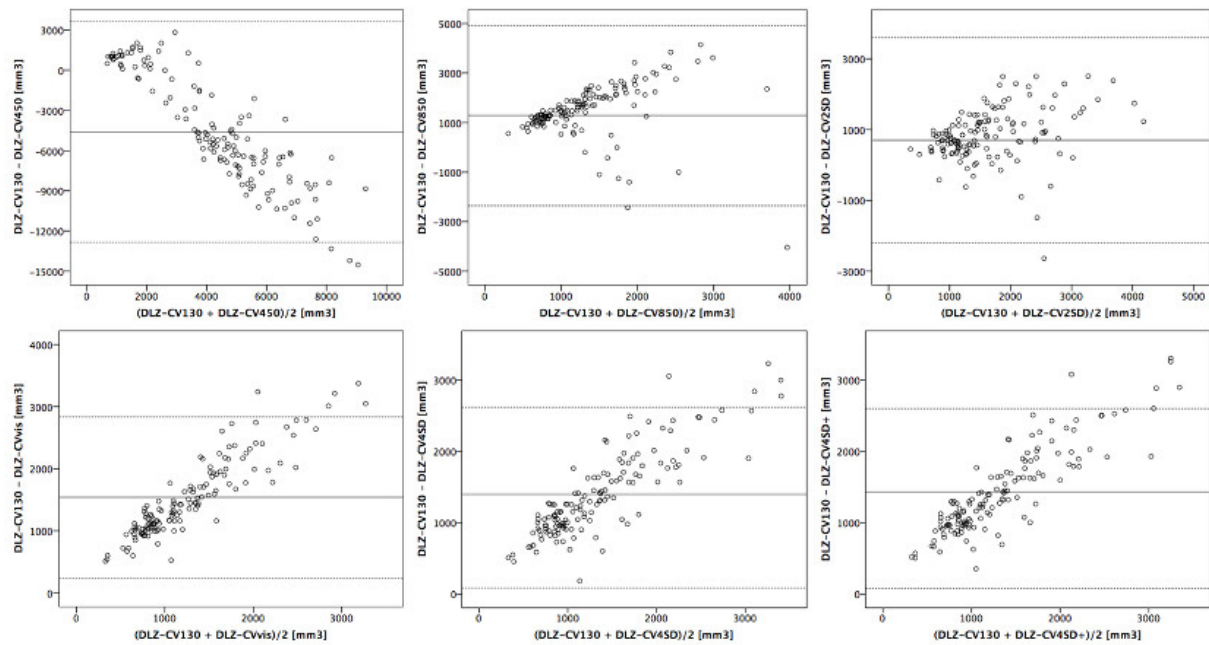


Abbildung 5.2.2: Bland-Altman Analyse.

Messung von DLZ-CV anhand von Nativ vs. kontrastmittel-verstärkten CT-Aufnahmen. Mittlere Differenz [Grenzen der Übereinstimmung] mit DLZ-CV₁₃₀: DLZ-CV₄₅₀ -4612 mm³ [-12849; 3625], DLZ-CV₈₅₀ 1281 mm³ [-2354; 4918], DLZ-CV_{2SD} 699 mm³ [-2201; 3600], DLZ-CV_{vis} 1538 mm³ [242; 2835], DLZ-CV_{4SD} 1358 mm³ [85; 2632], DLZ-CV_{4SD+} 1339 mm³ [79; 2600].

5.2.1 Schlussfolgerung

Die Messung des DLZ-Kalkvolumens anhand der CT-Angiographie ohne angepassten Schwellenwert führt im Vergleich zur Referenzmethode nach Agatston grundzusätzlich zu einer ungenauen Einschätzung des Kalkvolumens. Die Anwendung eines Scan-spezifischen individuellen Schwellenwertes mit einem zusätzlichen Volumenfilter gewährleistet die beste Annäherung an den Referenzstandard und erlaubt die Diskriminierung von PVL $\geq 1^\circ$ bei Implantation einer selbst-expandierenden Prothese, während das Auftreten von PVL $\geq 1^\circ$ bei ballon-expandierbaren Prothesentypen unabhängig vom Verkalkungsgrad zu sein scheint.

5.3. Prädiktoren für prozeduralen Erfolg der ACURATE *neo* Klappenprothese

Bei der ACURATE *neo* (Boston/Symetis, Ecublens, Schweiz) handelt es sich um eine selbst-expandierende Klappenprothese der neueren Generation, welche eine X-förmige Stentkonfiguration und einen besonderen Mechanismus der Freisetzung bzw. Verankerung aufweist, wodurch die relativ geringe Radialkraft des Stents optimal verteilt wird. Die bisherigen klinischen Daten belegen ein recht ausgewogenes Profil mit niedriger Schrittmacherrate, geringem Risiko einer Anulusruptur oder Koronarobstruktion, niedrigen transvalvulären Gradienten sowie einer PVL Rate, welche angesichts der relativ geringen Radialkraft akzeptabel ist, aber durchaus verbessert werden kann (37). In der folgenden Studie verfolgten wir das Ziel, anatomische und prozedurale Prädiktoren für $PVL \geq 2^\circ$ bei Verwendung der ACURATE *neo* Klappenprothese zu identifizieren (38).

Anatomische Daten wurden anhand von CT-Aufnahmen unter Verwendung einer dedizierten Software (3mensio, Pie Medical, Niederlande) erhoben und umfassten neben Standardmessungen der Aortenwurzel unter anderem den Cover Index, die anuläre Exzentrizität, den aorto-anulären Winkel, anuläre Plaques mit intraluminaler Protrusion <4 mm oder ≥ 4 mm und das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe. Das Kalkvolumen im Bereich der Aortenklappe wurde anhand von Angio-CT Aufnahmen unter Verwendung eines Scan-spezifischen Schwellenwertes ermittelt. Entsprechend der Gesamt-Kalklast unterschieden wir 3 Gruppen mit schwerer (>75 . Perzentile), moderater (25.-75. Perzentile) und geringer (<25 . Perzentile) Verkalkung (39).

Die Aortenklappe wurde in der kranio-kaudalen Achse in drei Regionen aufgeteilt, um das Kalkvolumen der Klappensegel (CV_{AV}), dem linksventrikulären Ausflusstrakt (CV_{LVOT}) und der peri-anulären Region (CV_{Ann}) separat zu ermitteln wie in Abbildung 5.3.1 dargestellt. Die Kalkverteilung zwischen den 3 Klappensegeln (LC=linkskoronar, RC=rechtskoronar, NC=nonkoronar) wurde für die gesamten Aortenklappe (CV_{DLZ} -LC, -RC, -NC) sowie getrennt für jede der drei oben genannten Regionen gemessen (CV_{AV} -LC, -RC, -NC; CV_{LVOT} -LC, -RC, -NC; CV_{Ann} -LC, -RC, -NC). Die Symmetrie der Kalkverteilung wurde durch die maximale Differenz zwischen dem niedrigsten und höchsten Kalkgehalt eines Klappensegels berechnet (ΔCV_{DLZ} , ΔCV_{AV} , ΔCV_{LVOT} , ΔCV_{Ann}) (40).

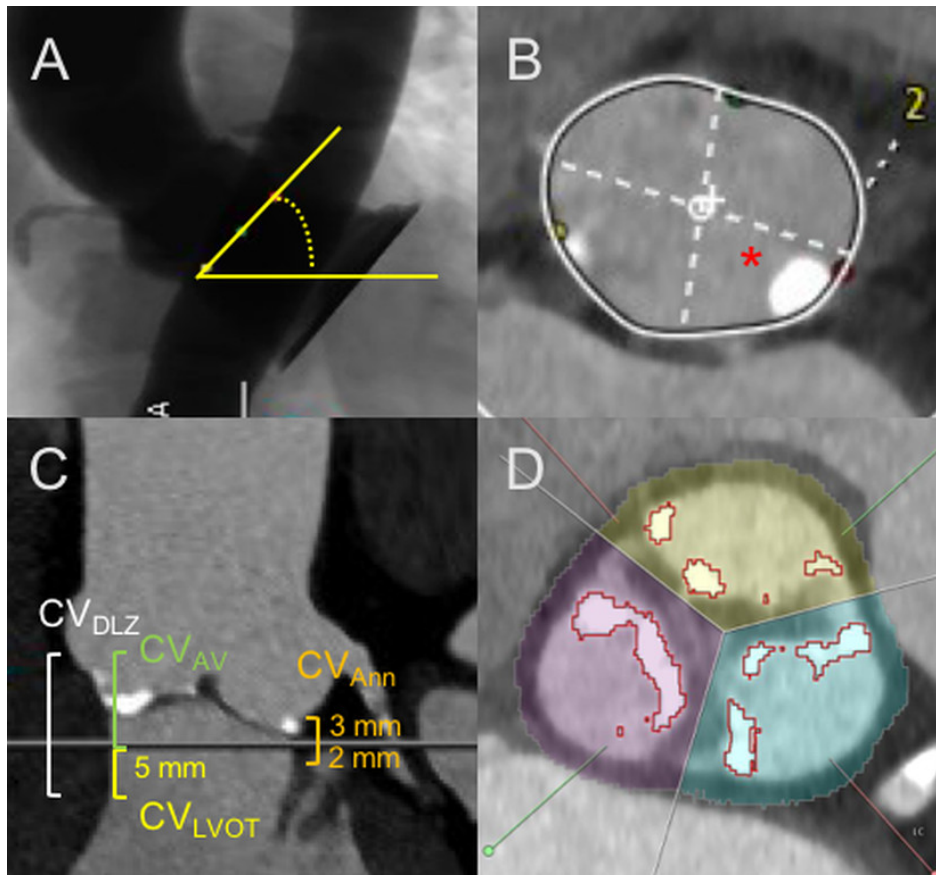


Abbildung 5.3.1: Anatomische Faktoren bei Implantation der ACURATE *neo* Prothese.

(A) Aorto-anulärer Winkel. (B) Anuläre Plaqueprotrusion. (C) Messung des Kalkvolumens der gesamten Device Landezone (CV_{DLZ}) und separat für die Region der Aortenklappensegel (CV_{AV}), des linksventrikulären Ausflußtraktes (CV_{LVOT}) sowie der peri-anulären Region (CV_{Ann}) in der kranio-kaudalen Achse sowie für die jeweiligen Taschen (D).

Prozedurale Faktoren umfassten die Implantationstiefe, die relative Expansion und die koaxiale Ausrichtung der Prothese, welche auf der Abschlussangiographie bestimmt wurden (Abbildung 5.3.2) (41). Weiterhin dokumentierten wir die Position des Einführsystems vor und während der Freisetzung wie in Abbildung 5.3.2 dargestellt. Schließlich wurde die Lernkurve des Zentrums im Hinblick auf die Implantation der ACURATE *neo* Prothese ausgewertet, indem die ersten 100 mit den letzten 100 Fällen verglichen wurden.

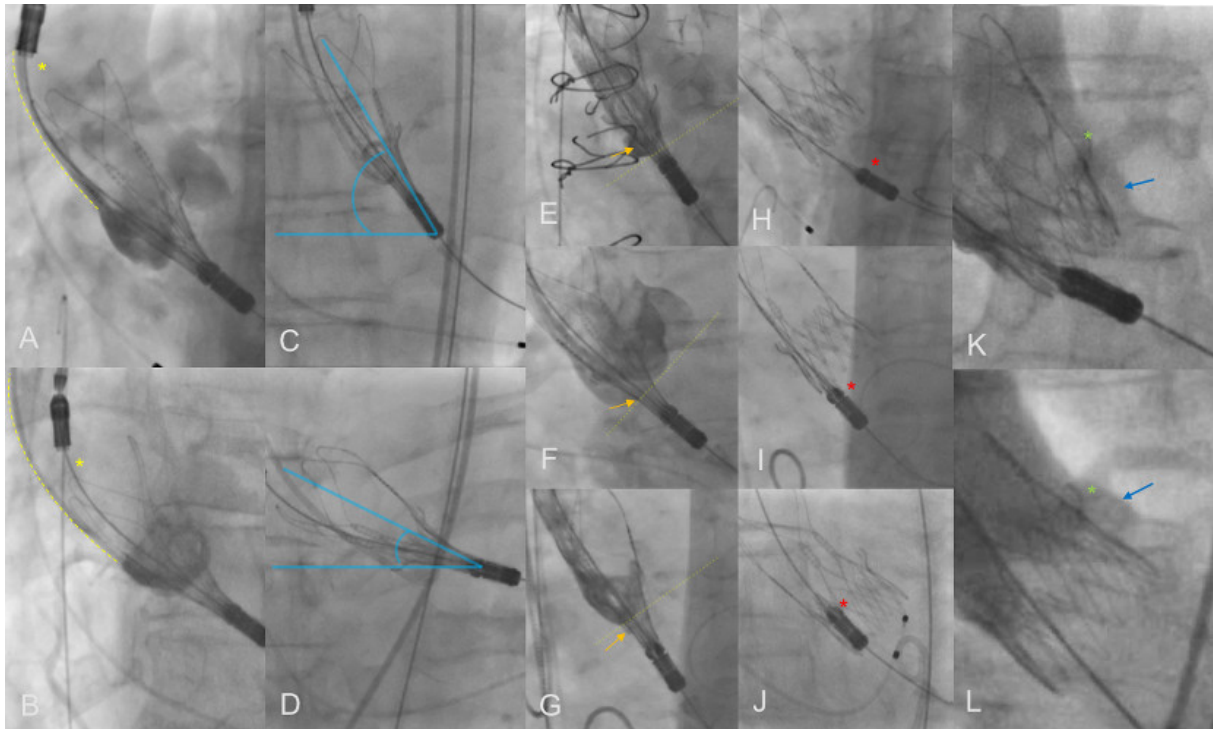


Abbildung 5.3.2: Prozedurale Faktoren bei Implantation der ACURATE *neo* Prothese.

Position des Einführsystems (gelber Stern) in Relation zur Aorta ascendens unmittelbar vor dem Freisetzen der Prothese: (A) in der äußeren Kurvatur (gelb gestrichelte Linie) vs. (B) mitt-luminal; (C) reguläre vs. (D) horizontale Ausrichtung der Prothese ($<30^\circ$ gegen die Vertikalebene); (E) hohe, (F) optimale und (G) tiefe Position der Klappenprothese mit dem röntgendichten Marker (gelbe Pfeile) in Relation zur Anulusebene (gestrichelte gelbe Linie) vor Step 2; Bewegungsrichtung des Stentholders (roter Stern) unmittelbar nach Freisetzen der Prothese (H) in den linken Ventrikel, (I) keine Bewegung oder (J) nach kranial in die Aorta ascendens; Position der oberen Krone (grüner Stern) im Verhältnis zum nativen Segel (blaue Pfeile) (K) entfernt oder (L) benachbart.

Primäre Endpunkte waren $PVL \geq 2^\circ$ und die Implantation eines permanenten Schrittmachers. Sekundäre Endpunkte waren die 30-Tages Gesamtmortalität und der prozedurale Erfolg nach den Kriterien des Valvular Academic Research Consortium (VARC)-2 (20).

In der Gesamtkohorte betrug der Anteil an postprozeduraler $PVL \geq 2^\circ$ 32/499 (6,4%), welcher im Abschluss-Echokardiogramm 24/499 (4,8%) betrug. Mit zunehmendem DLZ-Verkalkungsgrad stieg der Anteil an $PVL \geq 2^\circ$, während die Schrittmacherrate unabhängig von der DLZ-Verkalkung blieb (Abbildung 5.3.3).

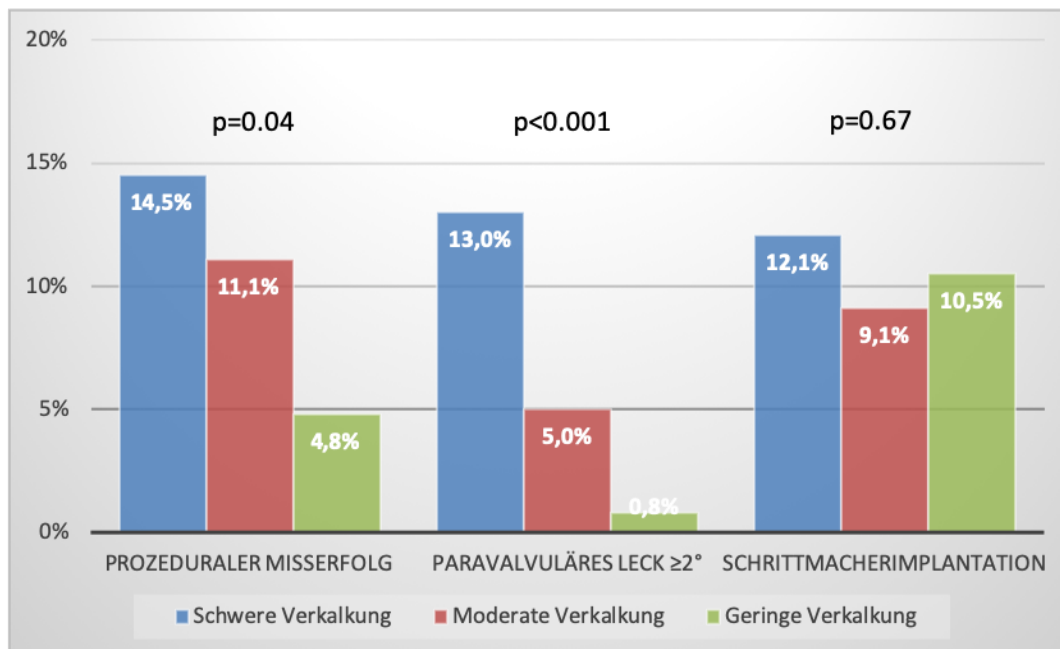


Abbildung 5.3.3: Stratifizierung anhand des Schweregrades der Aortenklappenverkalkung.

Während die Rate an paraavalvulären Lecks $\geq 2^\circ$ und prozeduralem Misserfolg in Abhängigkeit vom Schweregrad der Aortenklappenverkalkung zunimmt, ist die Notwendigkeit zur Implantation eines permanenten Schrittmachers unabhängig vom Ausmaß der Verkalkung.

Die multivariable Analyse zeigte, dass eine vermehrte perianuläre Verkalkung (CV_{Ann}), geringere Überdimensionierung der Klappengröße (CI_{Peri_dia}), der Nachweis von relevanten anulären Plaqueprotrusionen, eine aortale Bewegung des Stentholders nach Freisetzung der Klappenprothese sowie ein höherer sinotubulärer Übergang unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer PVL $\geq 2^\circ$ darstellen (Tabelle 5.3.1). Aufgrund der Tatsache, dass die offizielle Empfehlung zur Klappengrößenwahl der ACURATE *neo* bislang nicht klinisch validiert wurde, erarbeiteten wir auf Basis unserer Ergebnisse eine modifizierte Empfehlung zur Auswahl der Klappengröße unter Berücksichtigung der minimal erforderlichen Prothesenüberdimensionierung, mit der das Risiko einer PVL $\geq 2^\circ$ minimiert werden könnte (Tabelle 5.3.2). Der Vergleich der ersten 100 mit den letzten 100 Fällen zeigte eine deutliche Reduktion von PVL $\geq 2^\circ$ mit zunehmender Erfahrung, welche auf eine verbesserte Patientenselektion mit weniger verkalkten DLZ sowie mehr Klappenüberdimensionierung und eine optimierte Positionierung in den letzten 100 Fällen zurückzuführen sein dürfte.

Tabelle 5.3.1: Unabhängige Prädiktoren für moderate oder schwere PVL

Multivariable Analyse	Odds ratio	95% KI	p
CV _{Ann} , per mm ³	1,007	1,003–1,010	<0,001
CI _{Peri_dia} , per %,	0,867	0,773–0,971	0,014
Anuläre Plaque-Protrusion	2,756	1,138–6,670	0,025
Aortale Bewegung des Stentholders	5,593	1,299–24,076	0,02
Höhe sinotubulärer Übergang, per mm	1,156	1,007–1,328	0,04

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall, CI_{Peri_dia}=Cover index abgeleitet vom diastolischen Perimeter, CV_{Ann}=periannuläres Kalkvolumen

Tabelle 5.3.2: Modifizierte Empfehlung zur Klappengrößenwahl

ACURATE neo Größe	Anulusgröße (offizielle Empfehlung)	Anulus, diastolisch aus Perimeter abgeleitet (Überdimensionierung)	Anulus, systolisch aus Perimeter abgeleitet (Überdimensionierung)
S	21,0–23,0 mm	20,0–22,0 mm (13,0–4,4%)	20,0–22,4 mm (13,0–2,6%)
M	23,0–25,0 mm	22,1–23,9 mm (11,6–4,4%)	22,5–24,3 mm (10,0–2,8%)
L	25,0–27,0 mm	24,0–25,8 mm (11,1–4,4%)	24,4–26,3 mm (9,6–2,6%)

Die modifizierte Empfehlung zur Klappengrößenauswahl basiert auf der nach Perimeter abgeleiteten Anulusgröße mit einer minimalen Überdimensionierung von 4,4% für diastolische Messungen und 2,5% für systolische Messungen.

Tabelle 5.3.3: Zentrum-spezifische Lernkurve

	Erste 100 Fälle	Letzte 100 Fälle	p
Cover index, %			
nach Anulusfläche in Systole	6,0 [IQR 4,0–8,1]	7,5 [IQR 5,3–9,7]	0,001
CV _{DLZ} , mm ³	648 [456–1016]	547 [IQR 284–866]	0,006
Rapid pacing während Freisetzung	82,0%	0	<0,001
DS Position während Freisetzung			0,004
Äußere Krümmung	81/99 (81,0%)	63/99 (63,6%)	
Mitt-luminal	18/99 (18,0%)	36/99 (36,4%)	
Markerband Position			<0,001
Anulär/infra-anulär	31/99 (31,3%)	77/99 (77,8%)	
Supra-anulär	68/99 (68,7%)	22/99 (22,2%)	
30-Tagesmortalität	5,0%	1,3%	0,18
Prozeduraler Erfolg	86,0%	94,0%	0,06
PVL $\geq$ 2° post-prozedural	11,0%	3,0%	0,03

Daten werden als Median [IQR] und n (%) angegeben.

Abkürzungen: CV_{DLZ}=Calciumvolumen der Landezone, DS=Delivery-System, PVL=paravalvuläres Leck.

5.3.1 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die große Bedeutung einer Patienten-individuellen Selektion von Klappenprothesen. Bei Verwendung der selbst-expandierenden ACURATE *neo* Prothese sollten in diesem Sinne Ausmaß und Verteilung der DLZ-Verkalkung sowie ein ideales Verhältnis zwischen Prothesengröße und Klappenring berücksichtigt werden.

5.4. Implantation einer selbst-expandierenden Klappenprothese ohne vorherige Ballonvalvuloplastie

Aufgrund der vergleichbar geringen Radialkraft der selbst-expandierenden ACURATE *neo* Klappenprothese wird vom Hersteller eine konsequente Ballon-Vordilatation empfohlen, damit eine inkomplette Entfaltung der Prothese vermieden werden kann. Um zu verifizieren, ob unter gewissen Voraussetzungen eine Implantation ohne vorherige Ballonvalvuloplastie machbar und sicher ist, analysierten wir alle konsekutiven Fälle (n=294), die in unserem Zentrum zwischen Dezember 2014 und Dezember 2016 mittels transfemorale Implantation der ACURATE *neo* Prothese behandelt wurden (41). Darunter wurden 72 Fälle identifiziert, bei denen der Eingriff ohne Vordilatation erfolgt war, wobei diese Entscheidung dem jeweiligen Interventionalisten oblag und vornehmlich bei geringer oder mäßig ausgeprägter Verkalkung der Aortenklappe in Betracht gezogen wurde. Zudem führten wir eine 1:1 Propensity Score Analyse durch und identifizierten aus diesen beiden Gruppen insgesamt 48 gematchte Paare, welche miteinander hinsichtlich prozeduralen Erfolges, PVL und der Notwendigkeit zur Nachdilatation verglichen wurden.

Bei den 72 Fällen ohne Vordilatation handelte es sich um eine Kohorte mit einem Alter von 82,7 Jahren [IQR 78,6–85,6] und einem mittleren STS-Score von 4,6% [IQR 3,4–6,1]. Der durchschnittliche AV-Kalkscore betrug 1436 AU [IQR 1043–1682], wobei eine geringfügige AK-Verkalkung in 63,9% sowie eine moderate AK-Verkalkung in 36,1% der Fälle vorlag. Der prozedurale Erfolg betrug 94,4%, eine Nachdilatation war in 26,4% erforderlich, und in einem Fall (1,4%) zeigte sich ein PVL $\geq 2^\circ$. Das Risiko einer unvollständigen Klappenprothesenexpansion war oberhalb einer AK-Verkalkung von 1763 AU (Sensitivität 61,5%, Spezifität 78,1%) erhöht.

Der Vergleich zwischen der Gruppe mit versus ohne Vordilatation in der gematchten Population erbrachte keinen Unterschied hinsichtlich prozeduralen Erfolges, der Häufigkeit von PVL $\geq 2^\circ$, der Notwendigkeit einer Nachdilatation sowie des post-prozeduralen mittleren Gradienten über der Klappenprothese. Patienten ohne Vordilatation wiesen jedoch eine kürzere Prozedurdauer sowie eine geringere Durchleuchtungszeit auf (Tabelle 5.4.1).

Tabelle 5.4.1: Prozedurale Ergebnisse (gematchte Kohorte)

Variable	Keine Vordilatation (n=48)	Vordilatation (n=48)	p
Prozedurdauer, min	34,0 [27,0–38,8]	43,0 [34,3–52,0]	<0,001
Durchleuchtungszeit, min	7,4 [5,7–9,0]	9,9 [7,9–13,5]	<0,001
Kontrastmittel, ml	80,0 [60,0–100,0]	78,0 [66,3–100,0]	0,80
Ejektionsfraktion_{post}, %	65,0 [60,0–65,0]	61,0 [55,0–65,0]	0,44
P_{mean}_{post}, mmHg	8,0 [6,0–10,0]	9,0 [7,0–11,0]	0,33
AVA_{post}, cm²	1,7 [1,4–1,8]	1,7 [1,5–1,9]	0,55
PVL ≥2° (Angiographie)	1 (2,1%)	0	0,32
PVL ≥2° (Echo)	1 (2,1%)	0	0,32
Nachdilatation	15 (31,3%)	12 (25,0%)	0,50
Valve-in-valve	0	1 (2,1%)	0,32
Prothesenembolisation	0	0	NA
Konversion	0	0	NA
Prozeduraler Erfolg	45 (93,8%)	47 (97,9%)	0,31
30-Tagesmortalität	3 (6,3%)	1 (2,1%)	0,31
Major Blutung	2 (4,2%)	2 (4,2%)	1,00
Major Gefäßkomplikation	3 (6,3%)	3 (6,3%)	1,00
Schlaganfall	1 (2,1%)	0	0,32
AKI St. 2 oder 3	0	1 (2,1%)	0,32
Schrittmacherimplantation	5 (10,4%)	5 (10,4%)	1,00

Daten werden als Median [IQR] und n (%) angegeben.

Abkürzungen: P_{mean}_{post}=post-prozeduraler mittlerer Gradient, AVA_{post}=Aortenöffnungsfläche, PVL=paravalvuläres Leck, AKI=akutes Nierenversagen.

4.4.1 Schlussfolgerung

Aus diesen Ergebnissen schlossen wir, dass in ausgewählten Fällen mit geringfügiger oder allenfalls moderater AK-Verkalkung die Implantation der ACURATE *neo* Prothese ohne vorherige Ballondilatation machbar und sicher ist, und bei vergleichbaren Resultaten mit einer kürzeren Eingriffsdauer und geringerer Durchleuchtungszeit verbunden ist.

5.5. Implantation einer ballon-expandierbaren Klappenprothese ohne vorherige Ballonvalvuloplastie

Die SAPIEN 3 stellt die dritte Generation der ballon-expandierbaren Klappenprothese von Edwards Lifesciences dar. Gegenüber den Vorgängermodellen wurde der Durchmesser des Einführsystems verringert und der Stent mit einem äußeren Polyethylen-Saum zur Reduktion von paravalvulären Lecks versehen. Nach Herstellervorgaben soll vor der eigentlichen Platzierung der Klappenprothese eine Vordilatation erfolgen. Aufgrund der hohen Radialkraft der SAPIEN 3 gingen wir von der Annahme aus, dass eine direkte Implantation ohne vorherige Ballondilatation möglich ist.

Die Studienkohorte bestand aus 163 Patienten aus 2 Zentren (Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, n=142, Universitätshospital Bern, Schweiz, n=21), welche zwischen März 2014 und Juli 2015 eine transfemorale TAVI mit der Edwards SAPIEN 3 Prothese erhalten hatten. Insgesamt wurden 156/163 (95,7%) Fälle ohne vorherige Ballondilatation durchgeführt, wobei die Passage der Klappenprothese durch die stenosierte Aortenklappe in 154/156 (98,7%) Fällen unproblematisch war (42). In 2 Fällen gelang dies jedoch nicht, sodass ein über die kontralaterale Femoralarterie eingebrachter Ballonkatheter zur Vordilatation verwendet wurde, wonach die Klappenpassage möglich war. In 7/163 (4,3%) Fällen wurde von vornherein aus diversen Gründen eine Vordilatation vorgenommen, beispielsweise wenn bereits bei der Aortenklappenpassage mit dem Draht oder Katheter Schwierigkeiten aufgetreten waren. Prozeduraler Erfolg nach VARC-2 Kriterien wurde in 141/163 (86,5%) erzielt. Gründe für prozedurales Versagen waren Konversionen mit Thorakotomie in 2 Fällen, PVL $\geq 2^\circ$ in 3 Fällen, die Implantation einer 2. Prothese in einem Fall, pathologisch erhöhte Gradienten in 15 Fällen und prozedurale Mortalität in 1 Fall. Letzterer wies eine ausgeprägte AK-Verkalkung mit kritischer Klappenöffnungsfläche von 0,5 cm² auf, was zu einer hämodynamischen Instabilität während der Positionierung der Klappenprothese in der Aortenklappe führte. Beim raschen Herausziehen des Systems aus der Aortenklappe kam es zu einer Aortendissektion mit letalem Ausgang.

4.5.1 Schlussfolgerung

Trotz der methodischen Limitationen konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Implantation der SAPIEN 3 Prothese ohne Vordilatation in den meisten Fällen sicher und machbar zu sein scheint.

Lediglich bei schwerer Verkalkung der Aortenklappe bzw. sehr kleiner Öffnungsfläche sollte eine Vordilatation in Betracht gezogen werden, da möglicherweise die Klappenpassage mit der Prothese nicht gelingen könnte bzw. eine hämodynamische Instabilität durch Obstruktion eintreten könnte.

6. TAVI BEI BIKUSPIDER AORTENKLAPPE

6.1. Morphologie und Diagnose der bikuspiden Klappe mittels Computertomographie

Mit besseren Ergebnissen und zunehmender Evidenz ist das Indikationsspektrum für eine TAVI auf jüngere Patienten erweitert worden, wodurch ein höherer Anteil von Patienten mit bikuspider Aortenklappe (BAK) zu erwarten ist. In den meisten Studien zur Prüfung von TAVI-Prothesen war die BAK bislang ein Ausschlusskriterium, und in den Leitlinien stellt die BAK nach wie vor eine relative Kontraindikation zur TAVI dar. Existierende Daten bezüglich Prävalenz und klinischen Ergebnissen der TAVI in dieser Subpopulation sind inkonsistent, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass die BAK häufig übersehen wird. Zur nicht-invasiven Diagnostik werden verschiedene Modalitäten der kardialen Bildgebung einschließlich Echokardiographie, CT oder MRT eingesetzt, als Goldstandard gilt aber nach wie vor die intraoperative oder pathologische Inspektion. Die verbreitetste Methode stellt die Echokardiographie dar, welche allerdings aufgrund der vergleichsweise geringen Bildauflösung - insbesondere bei ungünstigen Schallbedingungen oder bei schwerer AK-Verkalkung - Limitationen aufweist. Eine weit bessere diagnostische Aussagekraft konnte für die CT-Angiographie nachgewiesen werden. Voraussetzungen hierfür sind jedoch eine fokussierte Suche nach BAK durch erfahrene Untersucher mit guten Kenntnissen der variablen BAK-Morphologie sowie die Einbeziehung von systolischen Rekonstruktionen, da sich möglicherweise typische Merkmale der BAK in diastolischen Rekonstruktionen nicht darstellen und somit übersehen werden könnten. Diese Studie hatte zur Zielsetzung Patienten mit BAK in einer großen TAVI Kohorte mittels systematischer Analyse der präprozeduralen CT-Daten zu identifizieren, um eine präzisere Aussage zur Prävalenz sowie zu klinischen Ergebnissen im Vergleich zu Patienten mit trikuspiden AK treffen zu können (43).

Von Patienten aus 2 Zentren (n=2103; Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim sowie Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen), die sich zwischen Juni 2011 und November 2016 einer TAVI Prozedur unterzogen, stand bei 1966 Patienten eine präprozedurale CT-Untersuchung zur Verfügung.

Alle CTs wurden durch 2 erfahrene Untersucher unabhängig voneinander analysiert. Dabei wurden sofern vorhanden systolische und diastolische Rekonstruktionen systematisch untersucht, um eine BAK zu erkennen. Zudem wurde das Vorhandensein einer Calciumbrücke (Verkalkung der Raphe) überprüft. Zur Graduierung von PVL wurden post-prozedurale Echokardiographie Aufnahmen von zwei erfahrenen Kardiologen unabhängig voneinander beurteilt. Die Position der implantierten Klappenprothese wurde anhand der finalen Aortographie eingeschätzt. Nach Ausschluss von Fällen mit unklarem Phänotyp (n=21) und trikuspiden AK mit post-partaler Fusion (n=60), bestand die Kohorte aus 1966 Patienten, von denen 144 (7,3%) eine BAK aufwiesen (Abbildung 6.1.1).

Für einen adjustierten Vergleich zwischen den Gruppen mit BAK und trikuspiden AK führten wir eine 1:1-Propensity Score Analyse durch, bei der für jeden Fall mit BAK (n=144) ein entsprechender Fall mit trikuspiden AK (n=144) identifiziert wurde. In der adjustierten Kohorte trat bei BAK Patienten eine PVL $\geq 2^\circ$ signifikant häufiger auf (11,1% vs. 2,8%, $p=0,005$), während Anulusrupturen nur tendenziell häufiger waren (4,2% vs. 0,7% $p=0,056$). Hingegen waren die Gesamtmortalität nach 30 Tagen (4,9% vs. 3,5%; $p=0,55$) und 1 Jahr (18,2% vs. 19,8%; $p=0,74$) identisch.

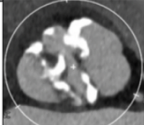
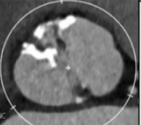
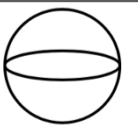
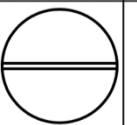
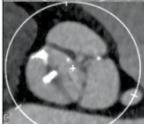
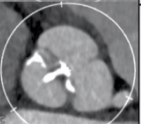
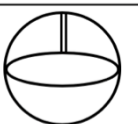
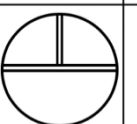
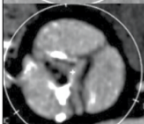
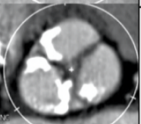
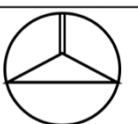
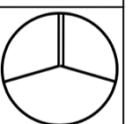
	MDCT		Schema		Sievers et al*	Jilaihawi et al	Fusion
	Systole	Diastole	Systole	Diastole			
Bikuspid (n=144)					Typ 0 (n=6)	Bikommissural, ohne Raphe (n=6/4.2%)	NA
					Typ 1 (n=138)	Bikommissural, komplette Raphe (n=60/41.7%)	N-R 18.3% N-L 1.7% L-R 80.0%
						Trikommissural, inkomplette Raphe (n=78/54.1%)	N-R 9.0% N-L 1.3% L-R 89.7%

Abbildung 6.1.1: Klassifizierung der bikuspiden Klappen nach Sievers und Jilaihawi.

Abkürzungen: N=non-, R=rechts-, L=links-koronare Tasche

*Typ 2 nach Sievers war nicht vorhanden.

Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer PVL $\geq 2^\circ$ innerhalb der BAK Gruppe waren eine Fehlpositionierung (OR 6,32 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,68-23,87]; $p=0,007$) sowie die Verwendung von Klappenprothesen der ersten Generation (OR 4,93 [95% KI 1,41-17,21]; $p=0,012$) bzw. selbst-expandierenden Klappenprothesen (OR 4,29 [95% KI 1,21-15,25]; $p=0,02$). Darüber hinaus war eine tiefe Position der Klappenprothese (OR 5,55 [95% KI 1,18-26,19]; $p=0,03$) und das gleichzeitige Vorhandensein einer Fusion zwischen links- und rechtskoronarem Segel mit einer Kalkbrücke (OR 7,69 [95% KI 2,08-28,46]; $p=0,002$) unabhängig mit der Notwendigkeit einer permanenten Schrittmacherimplantation assoziiert (Abbildung 6.1.2). Eine ähnliche Theorie wurde bereits von Jilaihawi et al. beschrieben, der als zugrundeliegenden Pathomechanismus eine Verschiebung der Klappenprothese in Richtung des Reizleitungssystems vermutete. Allerdings war der Zusammenhang in jener Arbeit nicht statistisch signifikant, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass lediglich Patienten mit koronarer Fusion, jedoch ohne gleichzeitig bestehende Kalkbrücke betrachtet wurden (44).

Die Datenlage zum Vergleich der TAVI bei BAK und trikuspiden Aortenklappen ist widersprüchlich und insbesondere ältere Studien weisen methodische Schwächen auf. Eine differenzierte Betrachtung der existierenden Daten ist für eine adäquate Interpretation erforderlich. Zu den Inkonsistenzen haben vermutlich suboptimale diagnostische Vorgehensweisen, uneinheitliche Klassifikationen der BAK, kleine Studienkohorten und die Verwendung von Klappensystemen der ersten Generationen, die sowohl bei BAK als auch bei trikuspiden Aortenklappen gleichermaßen hohe Raten an PVL $\geq 2^\circ$ aufwiesen, beigetragen (45-47). Erstaunlicherweise waren die in der aktuellen Untersuchung nachgewiesenen höheren Raten an PVL nicht mit einer erhöhten Mortalität bei BAK Patienten vergesellschaftet. Dieses Phänomen wurde bereits in früheren Untersuchungen beschrieben (48) und widerspricht der sonst üblichen Beobachtung, dass eine PVL $\geq 2^\circ$ zu einer schlechten Prognose führt. Wir vermuten, dass in diesem nicht-randomisierten Studiendesign trotz des Propensity matchings nicht alle potenziellen Einflussfaktoren eliminiert werden konnten. Der beobachtete Trend für häufigere Verletzungen der Aortenwurzel bei BAK Patienten entspricht den Ergebnissen einer kürzlich publizierten Analyse in einer großen Kohorte (48) und dürfte im Wesentlichen auf die komplexe Morphologie der Aortenwurzel bei BAK zurückzuführen sein.

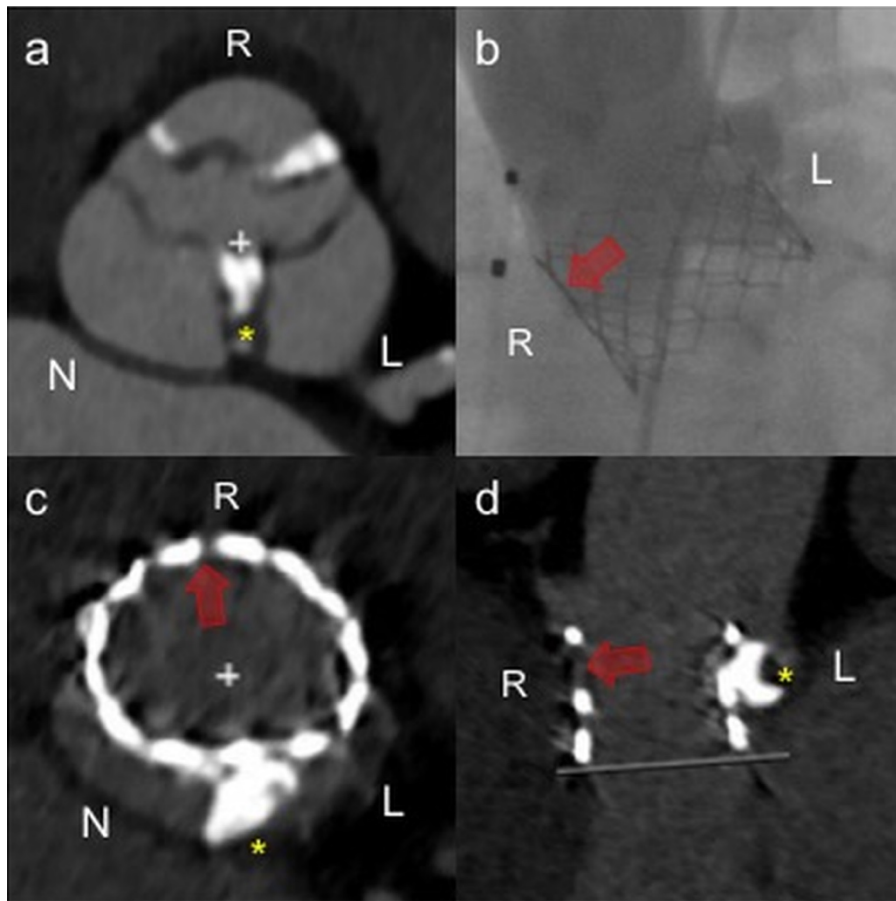


Abbildung 6.1.2: Off-Centerline Shift

(A) Bikuspidale Aortenklappe mit Fusion der non (N)- und links (L)-koronaren Tasche und einer Kalkbrücke (gelber Stern). (B) Implantation einer ballon-expandierbaren Prothese mit Verlagerung zur rechts/non-koronaren Tasche (R, roter Pfeil). Die post-prozedurale Computertomographie in der (C) kurzen Achse und in der (D) sagittalen Achse bestätigt die Verlagerung der Klappenprothese in Richtung auf das interventrikuläre Septum (rote Pfeile) aufgrund einer großen Kalkmenge im Bereich der Raphe (gelber Stern). In diesem Fall war die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig. Obwohl es sich strenggenommen nicht um eine Fusion der koronaren Taschen handelt, illustriert dieses Beispiel plausibel den mutmaßlichen Pathomechanismus der AV-Knotenschädigung bei bikuspidaler Klappen mit Kalkbrücke.

6.1.1 Schlussfolgerung

Die Besonderheit der hier beschriebenen Studie liegt darin, dass es sich um die bislang größte TAVI Kohorte handelt, welche mittels CT unter Berücksichtigung von definierten Kriterien systematisch hinsichtlich des Vorliegens von BAK untersucht wurde. Durch diese Vorgehensweise sinkt die

Wahrscheinlichkeit, dass BAK übersehen werden. Darüber hinaus wird dadurch eine umfassende Darstellung der verschiedenen Phänotypen und somit eine genaue Zuordnung zu den verschiedenen Subtypen ermöglicht. Vor dem Hintergrund, dass die TAVI-Prozedur bei BAK herausfordernd sein kann und häufiger Komplikationen auftreten können, ist eine zuverlässige Diagnose von Bedeutung. Dies wiederum setzt eine elaborierte Bildgebung einschließlich der CT mit systolischen Rekonstruktionen voraus.

6.2. Limitationen der Echokardiographie bei der Identifikation von bikuspiden Klappen

Die Bedeutung eines sorgfältigen diagnostischen Vorgehens zur Identifikation von bikuspiden Klappen in einer TAVI Population wird durch die folgende Arbeit unterstrichen. Durch die ubiquitäre Verfügbarkeit und dem nicht-invasiven Charakter stellt die Echokardiographie im klinischen Alltag die am weitesten verbreitete Methode bei der Diagnose von BAK dar, und unter idealen Bedingungen, beispielsweise innerhalb von klinischen Studien, bei jüngeren Patienten mit geringerer Verkalkung und insbesondere bei Einsatz der transösophagealen Echokardiographie (49), hat sich die diagnostische Aussagekraft als hoch herausgestellt (50). Bei den älteren TAVI Patienten mit hochgradiger AS, könnte die für gewöhnlich schwere AK-Verkalkung ein limitierender Faktor für die Identifikation einer bikuspiden Anatomie sein (49). In der folgenden Studie untersuchten wir die diagnostische Aussagekraft der präprozeduralen Echokardiographie in der klinischen Routine zur Erkennung von BAK vor geplanter TAVI (51).

Hierzu sichten wir die schriftlichen Echokardiographie-Befunde aller Patienten (n=2583) mit hochgradiger AK-Stenose, die sich in unserem Zentrum einer TAVI unterzogen hatten und überprüften, ob eine BAK diagnostiziert wurde. Als zusätzliche Kriterien bewerteten wir die Bildqualität, Erfahrung des Untersuchers und den zusätzlichen Einsatz der transösophagealen Echokardiographie. Als Referenz zur Diagnose einer BAK dienten die präprozeduralen CT, welche nach vorgegebenen Kriterien systematisch ausgewertet wurden (52, 53). Hierbei wurden 235 (9,1%) Fälle mit BAK (80,1 Jahre [IQR 76,4;83,4] identifiziert, wovon in der Routine-Echokardiographie lediglich 27/235 (11,5%) als BAK erkannt wurden, während 6 von 2348 (0,3%) mit trikuspiden AK fälschlich als BAK verkannt wurden (Sensitivität 11,5%, Spezifität 99,7%). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine BAK korrekt diagnostiziert wurde, stieg bei Einsatz der transösophagealen Echokardiographie (OR 5,12 [95% CI 2,22; 11,80; $p<0,001$]) und mit zunehmender Erfahrung des Untersuchers (OR 5,28 [95% CI 1,55; 18,04; $p=0,008$]). Zudem ließ sich ein Trend zur richtigen Diagnose bei bikommissuralem Subtyp im Vergleich zum trikommissuralem Subtyp erkennen, während eine schwere AK-Verkalkung eine korrekte Identifikation beeinträchtigte. In der multivariablen Analyse stellte sich lediglich die Erfahrung des Untersuchers als

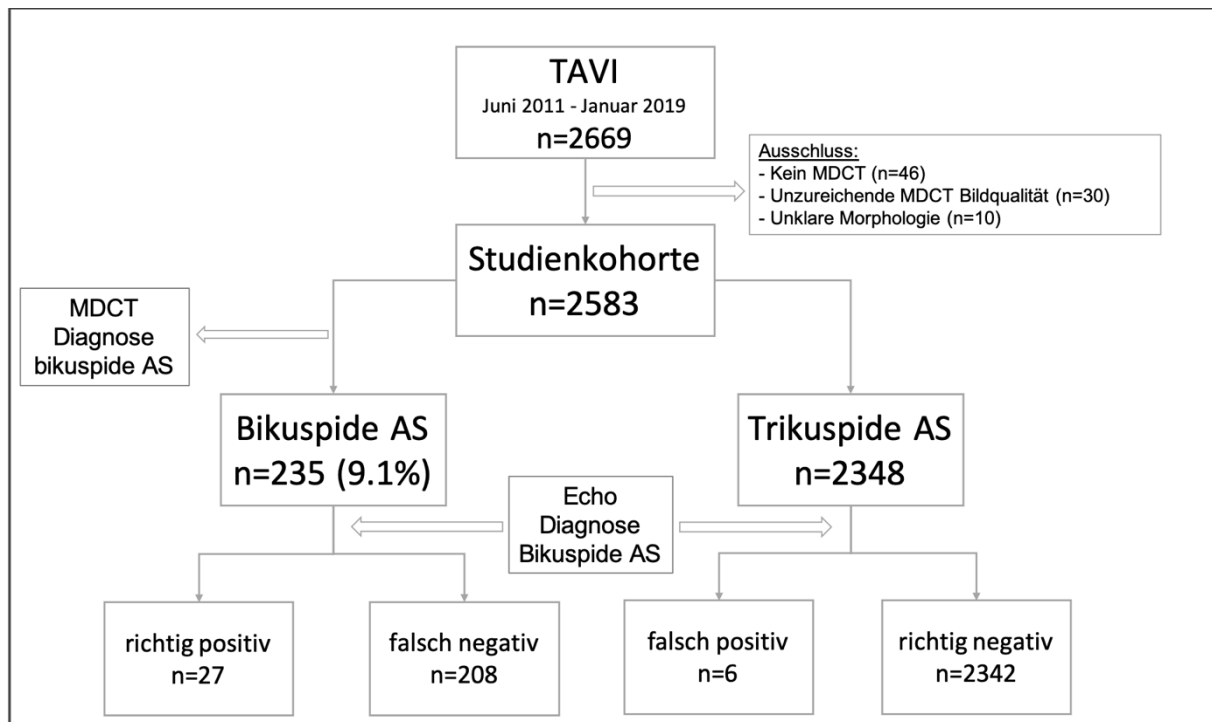


Abbildung 6.2.1: Flussdiagramm zur Diagnose von bikuspiden Klappen

Abkürzungen: AS =Aortenstenose, BAV=bikuspide Klappe, Echo=Echokardiographie, TAVI=Transkatheter Aortenklappen Implantation, MDCT=Multidetektor Computertomographie

unabhängiger Prädiktor für die Diagnose der BAK mittels Echokardiographie in der klinischen Routine dar (OR 12,08 [95% CI 1,87; 77,83]; $p=0,009$).

6.2.1 Schlussfolgerung

In dieser monozentrischen TAVI-Kohorte wurde in der klinischen Routine ein Großteil der BAK mittels Echokardiographie nicht als solche erkannt. Als Hauptgründe hierfür kommen die geringere Bildauflösung der transthorakalen Echokardiographie, die schwere AK-Verkalkung bei älteren TAVI Patienten und der Erfahrungsgrad des Untersuchers in Betracht. Dies unterstreicht den Stellenwert der CT für die Identifikation von BAK in dieser besonderen Patientenpopulation.

6.3. Auswahl der Klappenprothesengröße bei bikuspiden Klappen

Eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche TAVI Prozedur stellt die korrekte Auswahl der Klappenprothesengröße dar. Während sich bei trikuspiden AK die Messung des Klappenringes auf Anulusebene als Standardmethode etabliert hat, wird die beste Messmethode zur Auswahl der Prothesengröße bei BAK noch kontrovers diskutiert. Aufgrund der komplexen Anatomie der Aortenwurzel bei BAK, welche nicht selten eine supraanuläre Einengung aufweist, erwuchs die Empfehlung, den interkommissuralen Abstand (ICD) 4 bis 5 mm oberhalb der Anulusebene zu bestimmen (54, 55). Dieser alternative Ansatz wird allerdings lediglich durch wenige Daten gestützt, insbesondere existiert bislang kein systematischer Vergleich zwischen anulärer und supra-anulärer Messmethode zur Auswahl der Klappengröße. In der folgenden Arbeit verglichen wir die anuläre Messung des Klappenringes mit der supra-anulären Messung des ICD bei Patienten mit BAK (56).

Die Studienkohorte wurde aus 2468 Patienten mit hochgradiger AK-Stenose rekrutiert, welche zwischen Juni 2011 und August 2018 in unserem Zentrum eine TAVI erhielten. Nach Ausschluss von 48 Fällen ohne präprozedurales CT und 16 Fällen mit nicht eindeutig bestimmbar bikuspiden Phänotyp infolge unzureichender Bildqualität oder sehr komplexer Morphologie, gingen 2404 Patienten in die Analyse ein, von welchen unter Anwendung von etablierten CT-Kriterien 217 (9,0%) Fälle mit BAK identifiziert wurden. Bei allen BAK-Patienten wurden über die Standardmessungen der Aortenwurzel hinaus zusätzlich der ICD als Surrogat für supra-anuläres Sizing 4 mm oberhalb der Anulusebene ermittelt (Abbildung 6.3.1). Wir führten Messungen sowohl in der Systole (ICD_{sys}) als auch in der Diastole (ICD_{dia}) durch und wählten den jeweils größten Wert (ICD_{max}) für die Auswahl der Klappengröße. Anhand des Verhältnisses zwischen Anulusgröße und ICD unterschieden wir eine zylindrische ($ICD=Ann\pm Ann*0,02$), eine trapezoide ($ICD<Ann*1,02$) und eine invers trapezoide Form ($ICD>Ann*0,98$) der Aortenwurzel. Zur Beurteilung der Überdimensionierung der Klappengröße anhand von offiziellen Empfehlungen der Klappenhersteller berechneten wir den Cover Index (anuläre Methode: $CI_{Ann}=100*((Prothesengröße-Ann_{max})/Prothesengröße$; supra-anuläre Methode: $CI_{ICD}=100*((Prothesengröße-ICD_{max})/Prothesengröße)$).

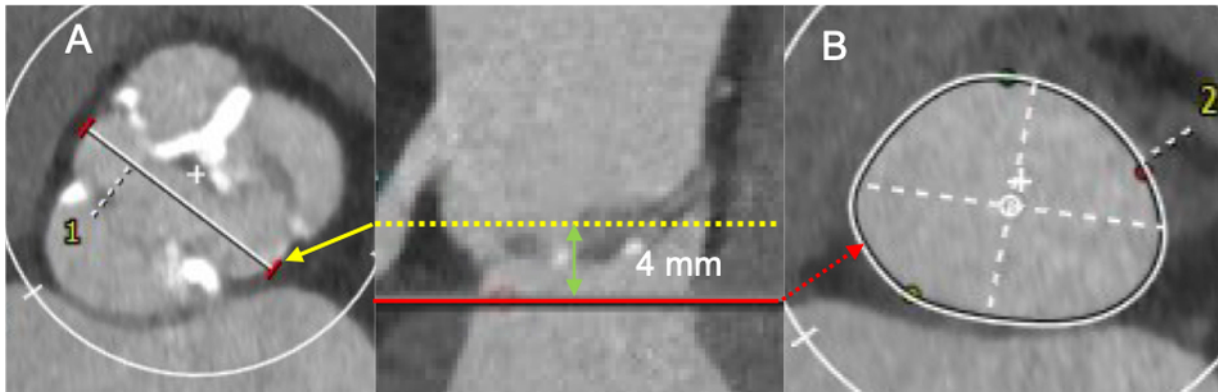


Abbildung 6.3.1: Messung der (A) interkommissuralen Distanz 4 mm oberhalb der Anulusebene und (B) des Klappenringes bei einer bikuspiden Aortenklappe.

Da im klinischen Alltag geringe Abweichungen von den offiziellen Herstellerangaben bei der Größenauswahl der Klappenprothesen nicht ungewöhnlich sind, wurde zur umfassenden klinischen Bewertung der korrekten Klappengrößenselektion das prozedurale Ergebnis einbezogen. Eine anhand des Cover Index berechnete Über- oder Unterdimensionierung der Klappengröße wurde lediglich dann als relevanter Fehler bei der Klappengrößenauswahl gewertet, wenn entsprechende prozedurale Komplikationen aufgetreten waren (einschließlich $PVL \geq 2^\circ$, Klappenembolisation, Schrittmacherimplantation und Anulusruptur). Darüber hinaus ermittelten wir die hypothetische Klappengröße, die anhand der supra-anulären Messmethode ausgewählt worden wäre.

Im Falle von Komplikationen infolge einer anulären Überdimensionierung werteten wir die Auswahl einer kleineren Klappengröße entsprechend der supra-anulären Methode als potenzielle Verbesserung und umgekehrt. Hingegen gingen wir in Fällen, in denen die anuläre Methode zu einem guten prozeduralen Ergebnis geführt hatte, bei diskordanter Größenselektion entsprechend der supra-anulären Methode von einer potenziellen Verschlechterung aus.

In der Summe unterschied sich ICD_{max} nicht von Ann_{max} (25,1 mm [IQR 23,5–27,3] vs. 25,4 mm [IQR 23,6–27,1]; $p=0,24$). Intraindividuell waren ICD_{max} und Ann_{max} in 26,7% identisch (zylindrische Form), kleiner in 40,1% (trapezoide Form), und größer in 33,2% (inverse trapezoide Form). Entsprechend der Klassifikation nach Jilaihawi überwog die invers trapezoide Konfiguration bei Patienten mit bikommissuralem non-Raphe Typ (Typ 0 nach Sievers Klassifikation), während die trapezoide Form

eher bei Patienten mit trikommissuralem inkompletten Raphe-Typ und die zylindrische Form bei bikommissuralem Raphe-Typ (beide Typ 1 nach Sievers Klassifikation) anzutreffen waren (Abbildung 6.3.2).

Komplikationen, die auf eine fehlerhafte Größenauswahl zurückzuführen sind, wurden in 8 (3,7%) Fällen festgestellt, wovon 0,5% zu groß und 3,2% zu klein gewählt waren. Im Vergleich zur anulären Methode wäre die Wahl der Klappengröße nach der supra-anulären Methode in 61,3% identisch, in 19,8% größer und in 17,5% der Fälle kleiner gewesen, während in 1,4% der Fälle der ICD_{max} zu groß für derzeit verfügbare Klappensysteme gewesen wäre. Bei Eingriffen mit Komplikationen, die potenziell auf eine fehlerhafte anuläre Größenauswahl zurückzuführen waren, hätte die supra-anuläre Methode nur in wenigen Fällen (n=5; 2,3%) womöglich einen Vorteil erbracht, und zwar ausschließlich in trapezoiden oder nicht-trapezoid konfigurierten Aortenwurzelanatomien. Hingegen zeigte sich in Fällen mit gutem Resultat nach der anulären Größenauswahl, dass die supra-anuläre Methode zu einem relevanten Anteil eine divergente Größenselektion mit potenziell schlechterem Ergebnis zur Folge gehabt hätte (n=79; 36,4%) (Abbildung 6.3.2).

6.3.1 Schlussfolgerung

Patienten mit BAK weisen in Abhängigkeit des Subtyps unterschiedliche Relationen zwischen Anulusdiameter und ICD, woraus sich verschiedene Aortenwurzel-Konfigurationen (zylindrisch, trapezoid, invers trapezoid) ergeben. In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die Messung des Anulus zur Größenauswahl der Klappenprothese bei Patienten mit BAK machbar und sicher ist und in >95% der Fälle zu einem guten Resultat führt, während der supraanuläre Ansatz zu einer divergenten Auswahl der Klappengröße in fast 40% geführt hätte. Dadurch wäre in nur wenigen Fällen wahrscheinlich ein besseres Ergebnis erzielt worden, aber zu einem deutlich größeren Anteil wäre womöglich eine Verschlechterung eingetreten.

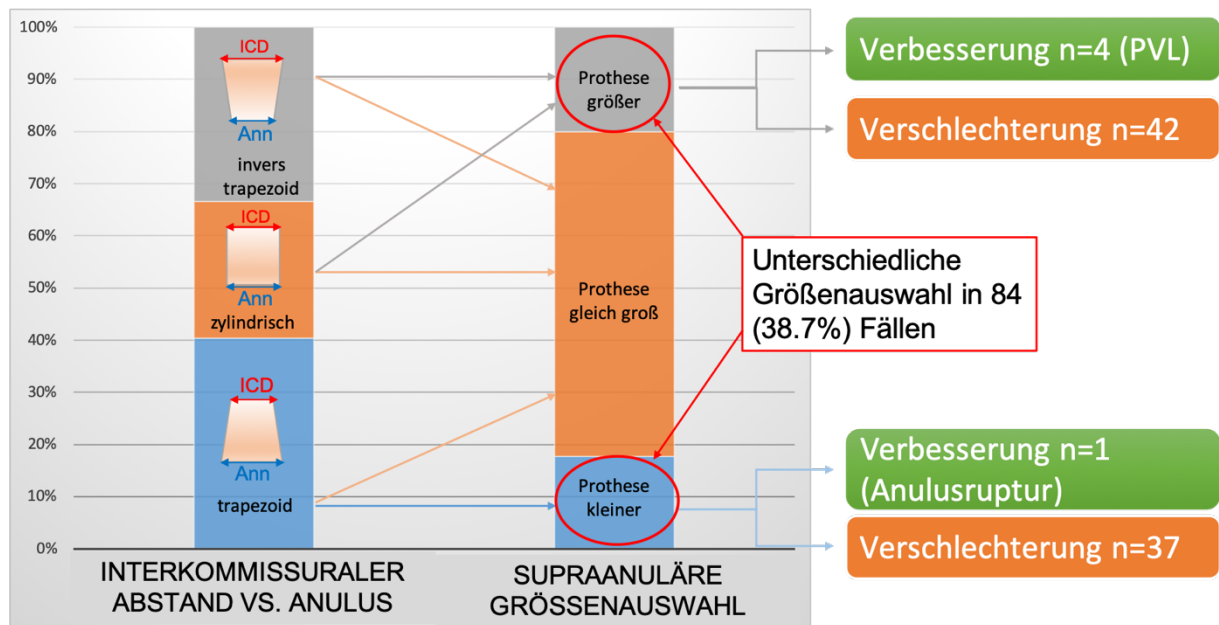


Abbildung 6.3.2: Verteilung der unterschiedlichen Konfigurationen der Aortenwurzel anhand der Relation zwischen ICD und Anulus. Die invers trapezoide, zylindrische und trapezoide Form sind annähernd gleich verteilt. Supra-anuläres Sizing hätte in 38,7% der Fälle zu einer divergenten Selektion der Klappengröße geführt. Hierbei wäre eine potenzielle Verbesserung des Ergebnisses in 4 Fällen mit Auswahl einer größeren Prothesengröße sowie in 1 Fall mit Auswahl einer kleineren Prothesengröße zu erwarten gewesen, während ein vermeintlich schlechteres Ergebnis zu einem weit größeren Anteil vermutet worden wäre.

6.4. Embolisation von Transkatheter Klappenprothesen

Bei der periprozeduralen Embolisation bzw. Migration von Transkatheter Klappenprothesen (TVEM) handelt es sich um eine Komplikation, die selten vorkommt, jedoch schwerwiegende Folgen haben kann (57, 58). Aufgrund der bisher spärlichen Datenlage verfolgten wir mit dieser Studie das Ziel, die Inzidenz und Ursachen, Therapiestrategien und die Prognose von TVEM in einer großen Kohorte zu untersuchen.

In diesem internationalen Register (Transcatheter Heart Valve Embolization - TRAVEL) wurden aus einer multizentrischen TAVI Population im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2017 alle Fälle mit stattgehabter TVEM retrospektiv erfasst (59). Hierbei wurden patientenbezogene demografische, anamnestiche und prozedurale Parameter sowie Daten zu Nachsorge und Bildgebung erhoben. Darüber hinaus stellten einige Zentren Bilddaten der präprozeduralen CT zur Verfügung. Anhand von angiographischen Aufnahmen und Befundberichten wurden der Zeitpunkt und der Ort der TVEM, mögliche Auslöser und die eingeleiteten Therapiemaßnahmen durch die jeweiligen Zentren dokumentiert und zentral erfasst. Die TAVI Prozeduren erfolgten nach Zentrums-üblichen Standards mit ballon-expandierbaren oder selbst-expandierbaren Klappenprothesen. Definiert wurde eine TVEM analog zu VARC-2 Kriterien als ein periprozeduraler Kontaktverlust der Klappenprothese zum Anulus. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität und das Auftreten eines schweren Schlaganfalls nach 30 Tagen.

Eine TVEM wurde in 273/29.636 (0,92%) Fällen beobachtet, wobei 217 (79,5%) nach aortal und 56 (20,5%) in den linken Ventrikel embolisierten. Das mittlere Alter der TVEM-Kohorte betrug $80,8 \pm 7,3$ Jahre, 53,8% waren weiblich (Abbildung 6.4.1). Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer TVEM waren die Verwendung einer selbst-expandierenden Klappenprothese (OR 2,89 [95% KI 2,04; 4,08]; $p < 0,001$), einer Prothese der ersten Generation (OR 2,38 [95% KI 1,65; 3,44]; $p < 0,001$) und eine BAK (OR 3,43 [95% KI 2,03; 5,82]; $p < 0,001$). Als häufigste Auslöser einer TVEM wurden Fehlpositionierung (50,2%), Manipulation (20,9%), Ballon-Nachdilatation (5,9%), fehlerhafte Größenauswahl der Klappenprothese (5,1%) sowie ein Versagen der schnellen ventrikulären Stimulation (4,8%) genannt; in 5,5% blieb die auslösende Ursache ungeklärt. In 158/273 (57,9%) der

Fälle wurden mehrere Gründe für das Auftreten einer TVEM nachgewiesen. Bei retrospektiver Betrachtung der auslösenden Ursache hätten mutmaßlich 28,2% der TVEM Fälle verhindert werden können. Therapeutische Maßnahmen umfassten Repositionierungsversuche mittels Snare, Ballons oder anderen Instrumenten (41%), die Implantation einer weiteren Klappenprothese (83,2%) und die Konversion zur konventionellen Chirurgie (19%).

Vergleich von TVEM vs. Non-TVEM

Individuelle Patientendaten der Non-TVEM Kohorte waren in 6209 (20,9%) Fällen aus 7 Zentren verfügbar. Mittels 1:4 Propensity Score Matching identifizierten wir eine Kohorte von 235 Patienten mit TVEM (TVEM_{PS}) und 932 ohne TVEM (Non-TVEM_{PS}). Die Gesamtmortalität war in der TVEM_{PS}-Gruppe nach 30 Tagen (18,6% vs. 4,9%; $p < 0,001$) und nach 1 Jahr (30,5% vs. 16,6%; $p < 0,001$) erhöht.

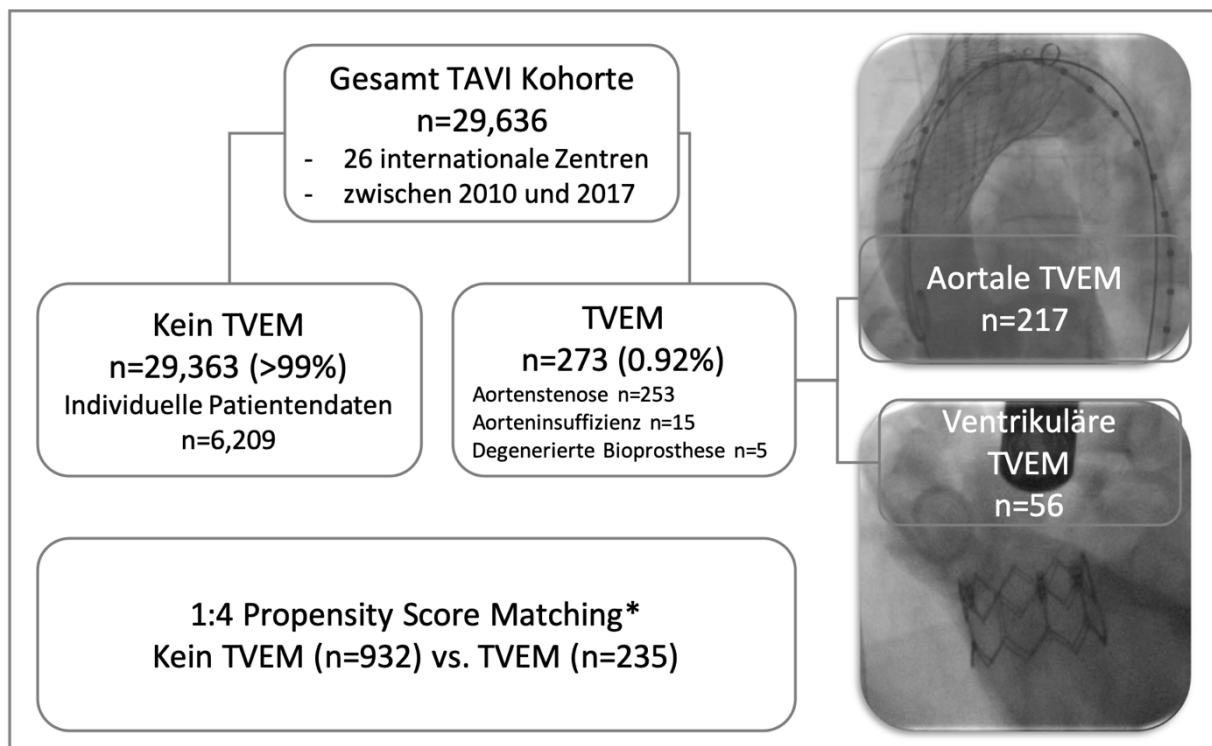


Abbildung 6.4.1: Flussdiagramm TVEM

Von insgesamt 29,636 TAVI Prozeduren aus 26 Zentren wurden 273 Fälle einer TVEM identifiziert. Individuelle Patientendaten standen bei allen TVEM Fällen und bei 6,209 Patienten ohne TVEM zur Verfügung. Eine 1:4 Propensity Matching Analyse erbrachte eine Population bestehend aus 235 TVEM und 932 Non-TVEM Fällen.

Schwere Schlaganfälle waren in der TVEM_{PS}-Gruppe innerhalb von 30 Tagen häufiger (10,6% vs. 2,8%; $p<0,001$), aber nach 1 Jahr war der Unterschied nicht mehr signifikant (4,6% vs. 1,9%; $p=0,17$). Innerhalb der TVEM_{PS}-Gruppe erwiesen sich die Notwendigkeit einer notfallmäßigen extrakorporalen Kreislaufunterstützung, das Auftreten eines schweren Schlaganfalles innerhalb von 30 Tagen und akutes Nierenversagen im Stadium 2 oder 3 als unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres Gesamtmortalität, wohingegen eine bessere Nierenfunktion protektiv war.

6.4.1 Schlussfolgerung

In dieser bislang größten multizentrischen Analyse betrug die Inzidenz der TVEM etwa 1% und war mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Damit ist die TVEM zwar ein eher selteneres Ereignis, tritt jedoch häufiger auf als andere schwerwiegende Komplikationen wie beispielsweise die Anulusruptur, Aortendissektion oder Koronarobstruktion (60). Für die klinische Praxis dürfte relevant sein, dass bei retrospektiver Betrachtung fast ein Drittel der TVEM Ereignisse womöglich vermeidbar gewesen. Im Kontext der präprozeduralen Bildgebung ist insbesondere das erhöhte Risiko der TVEM bei BAK hervorzuheben, welche bemerkenswerterweise in vielen Fällen von den beteiligten Zentren nicht als solche erkannt wurden.

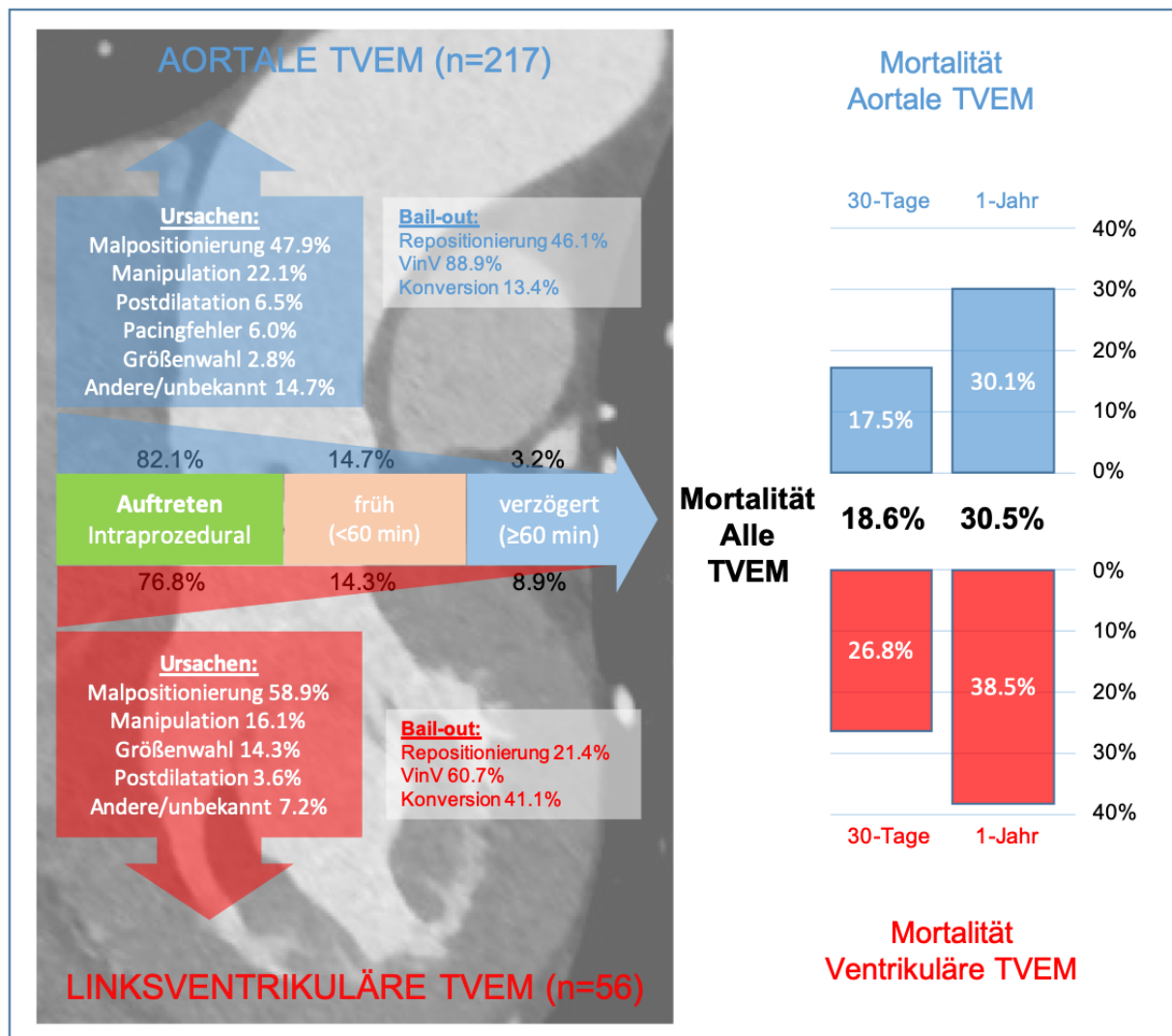


Abbildung 6.4.2: Überblick TVEM

Wichtigste Ursachen, Zeitpunkt des Auftretens, Therapiestrategien sowie Prognose von TVEM stratifiziert nach aortaler und ventrikulärer Embolisation.

Abkürzungen: TVEM=Transkatheter Klappenembolisation und Migration, VinV=valve-in-valve

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die kardiale Bildgebung ist integraler Bestandteil der TAVI und trägt zur Erhöhung der prozeduralen Sicherheit und besseren Ergebnissen bei. In der vorliegenden kumulativen Arbeit wurden verschiedene Aspekte der periprozeduralen kardialen Bildgebung bei TAVI mit Schwerpunkt auf der Computertomographie dargestellt.

In der *ersten Arbeit* konnten wir zeigen, dass nach TAVI neue Ischämie-typische Signalanhebungen bei einem nennenswerten Anteil (18%) unserer Studienpopulation nachweisbar waren. Aufgrund der geringen Größe und des Verteilungsmusters der Läsionen erschien eine kardioembolische Genese naheliegend. Der 15fache Anstieg des hochsensitiven Troponin T in über der Hälfte der Fälle mit demgegenüber stehenden neu aufgetretenen Signalanhebungen in lediglich 18% lässt vermuten, dass der Myokardschädigung bei TAVI überwiegend nicht-ischämische Mechanismen zugrunde liegen.

Die Multidetektor Computertomographie stellt den Goldstandard zur Messung des Aortenklappenringes dar. Den Fragen, in welcher Phase des Herzzyklus die Messung vorgenommen werden soll, und ob die Berechnung des Anulusdiameters auf Grundlage der Fläche oder des Perimeters erfolgen soll, wurde in der *zweiten Arbeit* nachgegangen. Bei Patienten, die einem konventionellen Aortenklappenersatz unterzogen wurden, zeigte sich im Vergleich der intraoperativen Messungen des Anulus mittels Hegarstiften die beste Übereinstimmung bei systolischer Messung des aus der Fläche abgeleiteten Anulusdiameters. Ferner konnten zwischen systolischen und diastolischen Rekonstruktionen teilweise deutliche intraindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Anulusgröße festgestellt werden. Das Ausmaß der Aortenklappenverkalkung stellt bei der TAVI eine wichtige Determinante für den prozeduralen Erfolg dar. Um Prothesentypen mit unterschiedlicher Radialkraft zu vergleichen, untersuchten wir in der *dritten Arbeit* die prozeduralen Ergebnisse in Abhängigkeit vom Verkalkungsgrad der AK. Mit zunehmendem Verkalkungsgrad waren die Ergebnisse bei Verwendung von ballon-expandierbaren Prothesen mit hoher Radialkraft besser, während bei geringer Verkalkung selbst-expandierende Klappenprothesen vorteilhaft waren. In der *vierten Arbeit* verglichen wir verschiedene Methoden der Schwellenwertbestimmung zur Quantifizierung des Calciumvolumens aus kontrastmittelgestützten CT-Aufnahmen mit Messungen nach der Agatston Methode als Referenz. Es zeigte sich, dass die Messung

des Kalkvolumens ohne angepassten Schwellenwert grundzusätzlich zu einer unpräzisen Einschätzung des Kalkvolumens führt, während die Anwendung eines Scan-spezifischen individuellen Schwellenwertes mit einem zusätzlichen Volumenfilter die beste Annäherung an den Referenzstandard gewährleistet. In der *fünften Arbeit* konnten wir anatomische und prozedurale Prädiktoren für das Auftreten von moderaten oder schweren paravalvulären Lecks bei Verwendung der ACURATE *neo* Klappenprothese identifizieren. Die Berücksichtigung dieser Faktoren kann die prozeduralen Ergebnisse verbessern, was die Bedeutung einer Patienten-individuellen Selektion von Klappenprothesen unterstreicht. In der *sechsten Arbeit* konnten wir zeigen, dass in ausgewählten Fällen mit geringfügiger Verkalkung der Aortenklappe die Implantation der ACURATE *neo* Prothese ohne vorherige Ballondilatation machbar und sicher ist, und bei vergleichbaren Resultaten mit einer kürzeren Eingriffsdauer und geringerer Durchleuchtungszeit verbunden ist. In der *siebten Arbeit* befassten wir uns mit der gleichen Thematik bei einer ballon-expandierbaren Klappenprothese, der SAPIEN 3, welche eine sehr viel höhere Radialkraft aufweist. Die Implantation ohne vorherige Ballondilatation war bei dieser Prothese in den meisten Fällen - auch bei moderater und schwerer Aortenklappenverkalkung - sicher und machbar. In der *achten Arbeit* wurden Patienten mit bikuspiden Aortenklappen in einer großen TAVI-Kohorte systematisch mittels Computertomographie erfasst. Im Vergleich zu Patienten mit trikuspiden Aortenklappen traten bei bikuspiden Aortenklappen häufiger Komplikationen auf, insbesondere relevante paravalvuläre Leckagen und Anulusrupturen. Bei der systematischen Durchsicht aller präprozeduralen Echokardiographie-Befunde von TAVI-Patienten mit CT-morphologisch bestätigter bikuspiden Klappe, zeigte sich in der *neunten Arbeit*, dass ein Großteil der Fälle mit bikuspiden Klappe in der klinischen Routine nicht als solche erkannt worden waren. Aufgrund der komplexen Aortenwurzelmorphologie wird bei bikuspiden Aortenklappen als Alternative zur Messung des Klappenringes empfohlen, den interkommissuralen Abstand supra-anulär zu bestimmen. In der *zehnten Arbeit* konnten wir zeigen, dass das anuläre Sizing zur TAVI bei Patienten mit bikuspiden Klappe machbar und sicher ist und in >95% der Fälle zu einem guten Resultat führt, während der supra-anuläre Ansatz zu einer divergenten Auswahl der Klappengröße in fast 40% mit einer potenziellen Verbesserung in nur wenigen Fällen, aber zu einem deutlich größeren Teil zu einer potenziellen Verschlechterung geführt hätte. In der *elften Arbeit* wurden in einem weltweiten Register (Transcatheter Heart Valve

Embolization - TRAVEL) Fälle mit periprozeduraler Embolisation bzw. Migration von Transkatheter Klappenprothesen (TVEM) in einer multizentrischen TAVI-Kohorte erfasst. Die Inzidenz der TVEM betrug etwa 1% und war mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Im Kontext der präprozeduralen Bildgebung ist insbesondere das erhöhte Risiko der TVEM bei bikuspiden Aortenklappen hervorzuheben, welche bemerkenswerterweise in vielen Fällen von den beteiligten Zentren nicht als solche erkannt wurden.

8. SUMMARY

Cardiac imaging is an integral part of TAVI and improves procedural outcomes and safety. In the following cumulative postdoctoral thesis, we illustrate different aspects of peri-procedural cardiac imaging with emphasis on computed tomography.

In the *first paper*, we demonstrated that after TAVI, new myocardial late enhancement with an ischemic pattern was found in a substantial proportion (18%) of our study cohort. This is in contrast to a 15-fold increase of high-sensitivity troponin T that occurred in more than half of the cases and suggests that myocardial injury following TAVI is most likely of non-ischemic origin. Multidetector computed tomography (CT) has become the goldstandard for measurement of the aortic annulus. It has been unclear, however, whether systolic or diastolic reconstructions should be used and whether the effective annular diameter should be derived from area or perimeter. In the *second paper*, we therefore compared measurements of the annulus obtained in patients undergoing conventional aortic valve replacement using metric sizers with CT measurements. The best agreement with intraoperative sizing was shown for systolic area-derived measurements. Furthermore, despite a small average difference between systolic and diastolic annular values, in a subset of patients the intraindividual cyclic variability was relatively large and potentially of clinical impact. Device landing zone (DLZ) calcification is an important determinant of procedural success in TAVI. The objective of the *third paper* was to evaluate the impact of DLZ calcification on procedural outcome with different types of transcatheter heart valves. The main finding was that in severe and moderate DLZ calcification, balloon-expandable devices with high radial force may have advantages, whereas in mild DLZ calcification, self-expanding devices showed the most favorable profile. In the *fourth paper*, we sought to validate different methods of measuring aortic valve calcium volume using contrast-enhanced CT imaging with non-contrast-enhanced scans as reference. The use of unadjusted thresholds resulted in incorrect estimation of the calcium volume, whereas the application of a scan-specific individual Hounsfield unit threshold provided the best approximation to the reference values. In the *fifth paper*, we identified anatomical and procedural predictors of more-than-mild paravalvular leakage using the self-expanding ACURATE *neo* prosthesis. Taking into account these factors may improve procedural outcomes, which underlines the

significance of customized device selection. The relatively low radial force of the self-expanding ACURATE *neo* prosthesis requires an effective balloon pre-dilatation to avoid incomplete stent-expansion. In the *sixth paper*, we demonstrated that in select cases with mild aortic valve calcification the implantation of the ACURATE *neo* device without pre-dilatation is feasible and safe. The *seventh paper* addressed the same topic for the use of the balloon-expandable SAPIEN 3 prosthesis, which has much higher radial force. We found that the implantation of this device is feasible and safe in most patients, even in cases with severe aortic valve calcification. In the *eighth paper*, patients with bicuspid aortic valve were identified in a large TAVI cohort using CT. Compared to patients with tricuspid aortic valves, complications occurred more frequently in patients with bicuspid aortic valve, in particular paravalvular leaks and annular ruptures. In the *ninth paper*, we demonstrate the limitations of using echocardiography in the clinical routine for the detection of bicuspid aortic valves. The systematic review of all reports of pre-procedural echocardiography showed that in a majority of patients with bicuspid aortic valve (diagnosed subsequently by CT) this valve morphology was not recognized. Due to the complex aortic root morphology in bicuspid aortic valve, the most appropriate sizing method is a matter of debate. This subject was addressed in the *tenth paper* by comparing annular versus supra-annular sizing in patients with bicuspid aortic valve. Annular sizing for TAVI in patients with bicuspid aortic valve was feasible and safe, whereas the added value of supra-annular sizing was questionable. In the *eleventh paper*, we report the incidence, causes, and outcomes of peri-procedural transcatheter valve embolization and migration (TVEM) in a large multicenter cohort from 26 international sites. Peri-procedural TVEM occurred in 273/29,636 (0.92%) TAVI cases and was associated with increased morbidity and mortality. In the context of peri-procedural imaging, it is of note that the presence of bicuspid aortic valve, which was one of the predictors of TVEM, in many cases had not been recognized as such by the contributing sites.

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AK: Aortenklappe

AK-Stenose: Aortenklappenstenose

BAK: bikuspidale Aortenklappe

cAKE: chirurgischer Aortenklappenersatz

CT: Computertomographie

DLZ: Prothesen Landezone

ICD: interkommissuraler Abstand

IQR: Interquartilsabstand

PVL: paravalvuläre Leckage

TAVI: Transkatheter Aortenklappenimplantation

TVEM: Transkatheter Prothesen Embolisation oder Migration

10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2.1: Evolution der TAVI.

Abbildung 3.1: Kardiale Magnetresonanztomographie.

Abbildung 4.1: Intraoperativer Situs eines konventionellen Aortenklappenersatzes.

Abbildung 4.2: Differenz zwischen systolischer und diastolischer Anulusmessung.

Abbildung 5.2.1: Messung des Kalkvolumens der Aortenklappe.

Abbildung 5.2.2: Bland-Altman Analyse.

Abbildung 5.3.1: Anatomische Faktoren bei Implantation der ACURATE *neo* Prothese.

Abbildung 5.3.2: Prozedurale Faktoren bei Implantation der ACURATE *neo* Prothese.

Abbildung 5.3.3: Stratifizierung anhand des Schweregrades der Aortenklappenverkalkung.

Abbildung 6.1.1: Klassifizierung der bikuspiden Klappen nach Sievers und Jilaihawi.

Abbildung 6.1.2: Off-Centerline Shift.

Abbildung 6.2.1: Flußdiagramm zur Diagnose von bikuspiden Klappen.

Abbildung 6.3.1: Messung der interkommissuralen Distanz.

Abbildung 6.3.2: Verteilung der unterschiedlichen Aortenwurzel-Konfigurationen.

Abbildung 6.4.1: Flußdiagramm TVEM.

Abbildung 6.4.2: Überblick TVEM.

11. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 4.1: Unterschiede zwischen Systole und Diastole.

Tabelle 5.1.1: Vergleich zwischen ballon-expandierbaren und selbst-expandierenden Klappenprothesen.

Tabelle 5.3.1: Unabhängige Prädiktoren für moderate oder schwere PVL.

Tabelle 5.3.2: Modifizierte Empfehlung zur Klappengrößenwahl.

Tabelle 5.3.3: Zentrum-spezifische Lernkurve.

Tabelle 5.4.1: Prozedurale Ergebnisse (gematchte Kohorte).

12. LITERATURVERZEICHNIS

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
3. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation.* 2006;114(15):1616-24.
4. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I240-5.
5. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J.* 2011;32(2):191-7.
6. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kotting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2173-80.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
8. Kong WK, van Rosendaal PJ, van der Kley F, de Weger A, Kamperidis V, Regeer MV, et al. Impact of Different Iterations of Devices and Degree of Aortic Valve Calcium on Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2016;118(4):567-71.
9. Mylotte D, Dorfmeister M, Elhmidi Y, Mazzitelli D, Bleiziffer S, Wagner A, et al. Erroneous measurement of the aortic annular diameter using 2-dimensional echocardiography resulting in

inappropriate CoreValve size selection: a retrospective comparison with multislice computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):652-61.

10. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, Hovasse T, Morice MC, Chevalier B, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2012;8(5):546-55.

11. Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, Amaki M, Hahn RT, Kastrati A, et al. Standardized imaging for aortic annular sizing: implications for transcatheter valve selection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):249-62.

12. Willson AB, Webb JG, Freeman M, Wood DA, Gurvitch R, Thompson CR, et al. Computed tomography-based sizing recommendations for transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valves: Comparison with transesophageal echocardiography and rationale for implementation in a prospective trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(6):406-14.

13. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.

14. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.

15. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-31.

16. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019.

17. Yong ZY, Wiegerinck EM, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):415-23.

18. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013;111(9):1337-43.

19. Kim WK, Rolf A, Liebetrau C, Van Linden A, Blumenstein J, Kempfert J, et al. Detection of myocardial injury by CMR after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):349-57.
20. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
21. Gurvitch R, Webb JG, Yuan R, Johnson M, Hague C, Willson AB, et al. Aortic annulus diameter determination by multidetector computed tomography: reproducibility, applicability, and implications for transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(11):1235-45.
22. Kempfert J, Van Linden A, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Holzhey D, Blumenstein J, et al. Aortic annulus sizing: echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):627-33.
23. Blanke P, Reinohl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W, et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):540-8.
24. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, Hovasse T, Morice MC, Chevalier B, et al. Potential mechanism of annulus rupture during transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(5):E742-6.
25. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):1-24.
26. Kim WK, Meyer A, Mollmann H, Rolf A, Mollmann S, Blumenstein J, et al. Cyclic changes in area- and perimeter-derived effective dimensions of the aortic annulus measured with multislice computed tomography and comparison with metric intraoperative sizing. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(7):622-9.
27. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.

28. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, 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):233-43.
29. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, et al. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(6):1234-40; discussion 40-1.
30. Lauten A, Figulla HR, Ferrari M. Transfemoral TAVI and aortic calcification: the destructive impact of endogenous calcium. *Heart.* 2013;99(13):971.
31. Kim WK, Blumenstein J, Liebetrau C, Rolf A, Gaede L, Van Linden A, et al. Comparison of outcomes using balloon-expandable versus self-expanding transcatheter prostheses according to the extent of aortic valve calcification. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(12):995-1004.
32. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
33. Muhlenbruch G, Wildberger JE, Koos R, Das M, Thomas C, Ruhl K, et al. Calcium scoring of aortic valve calcification in aortic valve stenosis with a multislice computed tomography scanner: non-enhanced versus contrast-enhanced studies. *Acta Radiol.* 2005;46(6):561-6.
34. Jilaihawi H, Makkar RR, Kashif M, Okuyama K, Chakravarty T, Shiota T, et al. A revised methodology for aortic-valvar complex calcium quantification for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(12):1324-32.
35. Seiffert M, Fujita B, Avanesov M, Lunau C, Schon G, Conradi L, 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):576-84.
36. Kim WK, Renker M, Rolf A, Liebetrau C, Van Linden A, Arsalan M, et al. Accuracy of device landing zone calcium volume measurement with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Int J Cardiol.* 2018;263:171-6.

37. Mollmann H, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schafer U, Rudolph T, et al. Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry. *EuroIntervention*. 2018;13(15):e1764-e70.
38. Kim WK, Mollmann H, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Simon P, et al. The ACURATE neo Transcatheter Heart Valve: A Comprehensive Analysis of Predictors of Procedural Outcome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(17):1721-9.
39. Kim WK, Blumenstein J, Liebetrau C, Rolf A, Gaede L, Van Linden A, et al. Comparison of outcomes using balloon-expandable versus self-expanding transcatheter prostheses according to the extent of aortic valve calcification. *Clin Res Cardiol*. 2017.
40. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(8):885-94.
41. Kim WK, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Van Linden A, Arsalan M, et al. Transfemoral aortic valve implantation using a self-expanding transcatheter heart valve without pre-dilation. *Int J Cardiol*. 2017;243:156-60.
42. Kim WK, Praz F, Blumenstein J, Liebetrau C, Gaede L, Van Linden A, et al. Transfemoral aortic valve implantation of Edwards SAPIEN 3 without predilatation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):E38-E43.
43. Kim WK, Gaede L, Husser O, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, et al. Computed Tomography for Diagnosis and Classification of Bicuspid Aortic Valve Disease in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1539-40.
44. Jilaihawi H, Chen M, Webb J, Himbert D, Ruiz CE, Rodes-Cabau J, et al. A Bicuspid Aortic Valve Imaging Classification for the TAVR Era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):1145-58.
45. Mylotte D, Lefevre T, Sondergaard L, Watanabe Y, Modine T, Dvir D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2330-9.
46. Kochman J, Huczek Z, Scislo P, Dabrowski M, Chmielak Z, Szymanski P, et al. Comparison of one- and 12-month outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with severely

stenotic bicuspid versus tricuspid aortic valves (results from a multicenter registry). *Am J Cardiol*. 2014;114(5):757-62.

47. Reddy G, Wang Z, Nishimura RA, Greason KL, Yoon SH, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement for stenotic bicuspid aortic valves: Systematic review and meta analyses of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017.

48. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, et al. Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2579-89.

49. Unsworth B, Malik I, Mikhail GW. Recognising bicuspid aortic stenosis in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: routine screening with three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Heart*. 2010;96(8):645.

50. Takeda H, Muro T, Saito T, Hyodo E, Ehara S, Hanatani A, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic and transesophageal echocardiography for the diagnosis of bicuspid aortic valve: comparison with operative findings. *Osaka city medical journal*. 2013;59(2):69-78.

51. Kim WK, Liebetrau C, Fischer-Rasokat U, Renker M, Rolf A, Doss M, et al. Challenges of recognizing bicuspid aortic valve in elderly patients undergoing TAVR. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019.

52. Joo I, Park EA, Kim KH, Lee W, Chung JW, Park JH. MDCT differentiation between bicuspid and tricuspid aortic valves in patients with aortic valvular disease: correlation with surgical findings. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(1):171-82.

53. Bak SH, Ko SM, Song MG, Shin JK, Chee HK, Kim JS. Fused aortic valve without an elliptical-shaped systolic orifice in patients with severe aortic stenosis: cardiac computed tomography is useful for differentiation between bicuspid aortic valve with raphe and tricuspid aortic valve with commissural fusion. *Eur Radiol*. 2015;25(4):1208-17.

54. Xiong TY, Feng Y, Li YJ, Zhao ZG, Liao YB, Ou Y, et al. Supra-Annular Sizing for Transcatheter Aortic Valve Replacement Candidates With Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(17):1789-90.

55. Liu X, He Y, Zhu Q, Gao F, He W, Yu L, et al. Supra-annular structure assessment for self-expanding transcatheter heart valve size selection in patients with bicuspid aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(5):986-94.
56. Kim WK, Renker M, Rolf A, Fischer-Rasokat U, Wiedemeyer J, Doss M, et al. Annular versus supra-annular sizing for TAVI in bicuspid aortic valve stenosis. *EuroIntervention.* 2019;15(3):e231-e8.
57. Makkar RR, Jilaihawi H, Chakravarty T, Fontana GP, Kapadia S, Babaliaros V, et al. Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):418-30.
58. Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, Nietlispach F, Leipsic J, Wood DA, et al. Outcome of patients after transcatheter aortic valve embolization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):228-34.
59. Kim WK, Schafer U, Tchetché D, Nef H, Arnold M, Avanzas P, et al. Incidence and outcome of peri-procedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (TranscatheteR HeArt Valve EmboLization and Migration). *Eur Heart J.* 2019;40(38):3156-65.
60. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1588-98.

13. DANKSAGUNG

Die Voraussetzung für eine akademische Laufbahn wurde durch die Tätigkeit in der Kerckhoff-Klinik überhaupt erst geschaffen, wofür ich insbesondere Herrn Prof. Christian W. Hamm danken möchte. Die Aufnahme in sein Team eröffnete mir nicht nur erstmalig die Gelegenheit wissenschaftlichen Arbeitens, bei der Übertragung der Leitung des TAVI-Programmes hat er mir auch hohes Vertrauen entgegengebracht. Nicht selbstverständlich ist auch der große Handlungsspielraum, der mir über die Jahre gewährt wurde. Nicht unerwähnt lassen möchte ich Dr. med. Holger Steiger, der seinerzeit mit einem Stellenangebot für die Klinik erstmals auf mich zugekommen war.

Ein wichtiger Abschnitt begann mit meiner Position als TAVI-Koordinator unter Prof. Helge Möllmann und Prof. Thomas Walther, die beide nicht nur Vorgesetzte, Kollegen und wissenschaftliche Vorbilder waren. Vielmehr hat sich im Laufe der Jahre ein enges kollegiales und freundschaftliches Verhältnis entwickelt, welches über die mittlerweile getrennten Wege hinaus andauert. Es war ein Privileg, gemeinsam mit ihnen einen Beitrag zum Aufbau des TAVI-Programmes an der Kerckhoff-Klinik leisten zu dürfen. Die Kenntnisse, die ich mir während dieser Zeit in der Bildgebung aneignen konnte, bildeten schließlich die Basis für meine Forschungsprojekte.

Danken möchte ich auch einigen Kollegen, die langjährige wissenschaftliche Wegbegleiter und Unterstützer sind und mit denen mich wichtige bzw. zahlreiche Kollaborationen verbinden. Hierzu zählen Prof. Dr. med. Christoph Liebetrau, Prof. Dr. med. Jörg Kempfert, Dr. med. Matthias Renker, und Prof. Dr. med. Oliver Dörr, Dr. med. Maksimilian Opolski, Prof. Dr. med. Oliver Husser, Dr. med. Andreas Holzamer, Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg, Prof. Dr. med. Michael Hilker, PD Dr. med. Stefan Toggweiler und Frau Dr. Elizabeth Martinson.

Der allergrößte Dank gilt meiner lieben Ehefrau und Mutter meiner Kinder, die in Zeiten meiner intensiven Forschungstätigkeiten sowohl innerhalb der Klinik als auch außerhalb auf Kongressen, Meetings, und leider auch im häuslichen Umfeld, niemals die Geduld verloren hat und mich nahezu uneingeschränkt unterstützt hat. Ohne Ihre Zustimmung und ihr Verständnis wäre es trotz häufig widriger Umstände sicherlich nicht möglich gewesen unter Aufrechterhaltung von intakten Familienverhältnissen die Habilitation abzuschließen.