

**Einfluss der aortoventrikulären Angulation auf den
Verfahrenserfolg der transfemorale Aortenklappenimplantation
(TAVI) unter Verwendung der balloonexpandierbaren Sapien 3 Ultra
im Vergleich zu einer selbstexpandierenden Acurate Neo2**

An der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
zur Erlangung des Grades

Doctor medicinae

(Dr.med.)

genehmigte

Dissertation

von

Herrn Botros Wasif

geboren am 10.11.1987 in Menia, Ägypten

Erstbetreuer: PD Dr.med. Johannes Blumenstein

Zweitbetreuer: Dr.med. Clemens Eckel

Tag der Disputation: 17. Dezember 2025

Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der Aortenklappe und Aortenwurzel.....	1
1.2 Aortenklappenstenose	4
1.2.1 Definition.....	4
1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie	4
1.2.3 Pathogenese.....	7
1.2.4 Pathophysiologie.....	7
1.2.5 Klinische Symptome	8
1.2.6 Diagnostik.....	8
1.3 Kathetergeschützte Aortenklappen-Implantation (TAVI)	13
1.3.1 Aktuelle Daten und Evidenz der TAVI	14
1.3.2 Potenzielle TAVI-Komplikationen.....	15
1.3.3 Herausforderungen bei der TAVI in einer horizontalen Aorta.....	16
1.3.4 Patientenindividuelle TAVI.....	16
2 Zielstellung.....	19
3 Material und Methodik.....	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.2 Planung, Durchführung der TAVI und postinterventionelles Vorgehen.....	20
3.2.1 Präprozedurale Planung und Vorbereitung	20
3.2.2 Durchführung der TAVI	21
3.2.3 Postinterventionelles Vorgehen und Nachsorge	23
3.3 Technische Aspekte	23
3.3.1 Verwendete Klappenprothesen	23
3.3.2 Multidetektor Computertomographie (MDCT).....	25
3.4 Definition der horizontalen Aorta	27
3.5 Komplikationen und Outcome-Kriterien bei TAVI nach VARC-3	28
3.5.1 Mortalität nach VARC3.....	28
3.5.2 Neurologische Ereignisse nach VARC3.....	29
3.5.3 Hospitalisierung und Re-Hospitalisierung nach VARC 3.....	30
3.5.4 Blutungskomplikation nach VARC 3	31
3.5.5 Vaskuläre und zugangsbedingte (nichtvaskuläre) Komplikationen nach VARC 3	31
3.5.6 Strukturelle kardiale Komplikationen nach VARC 3	32

3.5.7	Andere klappenbedingte Komplikationen und prozedurales Bailout nach VARC3	32
3.5.8	Herzrhythmus-/Reizweiterleitungsstörungen nach VARC 3	33
3.5.9	Kombinierte Endpunkte nach VARC 3	33
3.6	Definition der Endpunkte der vorliegenden Studie:.....	35
3.7	Datenerfassung.....	36
3.7.1	Baseline-Charakteristika.....	36
3.7.2	Prozedurale Daten.....	38
3.7.3	Postprozedurale Daten	39
3.7.4	Follow-up Daten.....	40
3.8	Statistische Analyse	41
4	Ergebnisse:	43
4.1	Basischarakteristika der gematchten Kohorte	43
4.1.1	Patientenpopulation	43
4.1.2	Echokardiographie	44
4.1.3	Elektrokardiographie.....	45
4.1.4	Computertomographie	46
4.2	Prozedurale Charakteristika	47
4.2.1	Prozedurale Parameter	47
4.2.2	Prozedurale Ereignisse und Outcome	48
4.3	Postprozedurale Charakteristika	49
4.3.1	Echokardiographie	49
4.3.2	Postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Outcome	50
4.3.3	30-Tage-Outcome	51
4.4	Prädiktoren für den Prothesenerfolg in der Gesamtpopulation	52
4.5	Prozedurale und klinische Ergebnisse in der Gesamtpopulation bei horizontaler Aorta ...	54
4.6	Prozedurale und klinische Ergebnisse in der Gesamtpopulation nach Grad der Aortenangulation	56
5	Diskussion	59
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	59
5.2	Interpretation der Ergebnisse	60
5.2.1	Mortalität	60
5.2.2	Technischer Erfolg.....	61
5.2.3	Andere prozedurale Aspekte	62
5.2.4	Hämodynamisches Outcome	64
5.2.5	Paravalvuläre Leckage.....	65
5.2.6	Prothesenerfolg.....	66

5.2.7	Neurologische Ereignisse	68
5.3	Strategien zur Bewältigung der Herausforderungen einer horizontalen Aorta bei der TAVI 69	
6	Limitation	71
7	Zusammenfassung	72
8	Summary	74
9	Literaturverzeichnis:	76
10	Anhang	87
10.1	Abbildungverzeichnis.....	87
10.2	Tabellenverzeichnis	87
10.3	Publikationsverzeichnis	88
10.3.1	Originalpublikation	88
10.3.2	Konferenzbeiträge	88
11	Danksagung.....	89
12	Eigenständigkeitserklärung.....	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aortenangulation
ACT	Aktivierte Gerinnungszeit / Activated Clotting Time
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute Kidney Injury
AMC	Aorto-Mitral-Kontinuum
AS	Aortenklappenstenose
AV	Atrioventrikulär
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BE	ballonexpandierbar
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ (Brain) natriuretisches Peptid
BSA	Körperoberfläche / Body Surface Area
cAKE	Chirurgischer Aortenklappenersatz
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
cm ²	Quadratcentimeter
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie / European Society of Cardiology
g/dL	Gramm pro Deziliter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HA	Horizontale Aorta
HORSE	Hypothesis of Role of Self-expanding valve in TAVI Outcomes
HZV	Herzzeitvolumen
iKÖF	Indexierte Aortenklappenöffnungsfläche
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
LCC	Linke Koronartasche
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LSB	Linksschenkelblock
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck / Pressure
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
m ²	Quadratmeter

m/s	Meter pro Sekunde
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
Mg/dL	Milligramm pro Deziliter
Min	Minuten
ml	Milliliter
Mm	Millimeter
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
NCC	Nicht-Koronartasche
Neo2	Acurate Neo2
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NTproBNP	N-Terminal pro-Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDA	Persistierender ductus arteriosus
Pmax	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
Pmean	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PPM	Patienten-Prothesen-Missverhältnis
PVL	Paravalvuläre Leckage
RCC	Rechte Koronartasche
RSB	Rechtsschenkelblock
SE	Selbstexpandierend
SCOPE	Selective Cohort for Optimization of TAVI
SIV	Stent in Valve
Std	Stunde
STJ	Sinotubulärer Übergang / Junktion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF-TAVI	Transfemorale Transkatheter-Aortenklappenimplantation
THV	Transkatheter-Herzklappe / Valve
Ultra	Edwards Sapien 3 Ultra
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAJ	Ventriculo-aortale Grenze / Junktion
VARC	Valve Academic Research Consortium
VBR	Virtueller basaler Ring
VinV	Valve-in-Valve
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
VTI	Velocity Time Integral

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der aortoventrikulären Angulation auf den Verfahrenserfolg der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). Hierzu wurde ein ballonexpandierbares mit einem selbstexpandierenden Implantationsystem verglichen. Zur Einführung werden die zugrundeliegende spezielle Anatomie der Aortenklappe (AK) und der Aortenwurzel sowie das klinische Erscheinungsbild der Aortenklappenstenose (AS) erklärt. Anschließend wird die Indikationsstellung des Aortenklappenersatzes (AKE) und das TAVI-Verfahren skizziert und in den aktuellen wissenschaftlichen Rahmen eingeordnet. In Bezug auf die Zielsetzung wird die Aufmerksamkeit auf die Rolle der Diagnostik und der Bildgebung, insbesondere der Computertomographie (CT), und auf die möglichen peri- und post-prozeduralen Komplikationen gerichtet.

1.1 Anatomie der Aortenklappe und Aortenwurzel

Die normale AK besteht aus drei halbmondförmigen Taschen, die an der Aortenwand ansetzen. Der Raum zwischen dem freien Taschenrand und Aortenwand wird als Sinus Valsalvae bezeichnet. Die Taschen und Sinus sind nach dem Ursprung der Koronararterien rechts und links (anterior) sowie nicht-koronar (posterior) benannt (Abbildung 1). Die Taschen sind Endokardfalten mit einem zentralen fibrösen Kern aus Mukopolysaccharid-Grundsubstanz (Spongiose). Ihre Oberfläche besteht auf der Aortenseite aus Kollagenfasern (Fibrose) und auf der Ventrikelseite aus elastischen Fasern (Ventrikulose) (5).

Die Aortenwurzel verbindet den linken Ventrikel mit der Aorta ascendens. Sie umfasst die semilunaren Klappentaschen, die fibrösen Dreiecke, den Sinus Valsalva und die Koronarostien. Distal endet sie am sinotubulären Übergang (STJ) und proximal am "virtuellen" basalen Ring (VBR), der die tiefsten Punkte (Nadirs) der Klappentaschen miteinander verbindet. Diese Linie entspricht dem echokardiographischen sichtbaren Aortenannulus (Abbildung 2 und 3). Die ventriculo-aortale Grenze (VAJ) ist histologisch definiert und trennt das Myokard proximal vom aortalen Gewebe distal (2, 6-9).

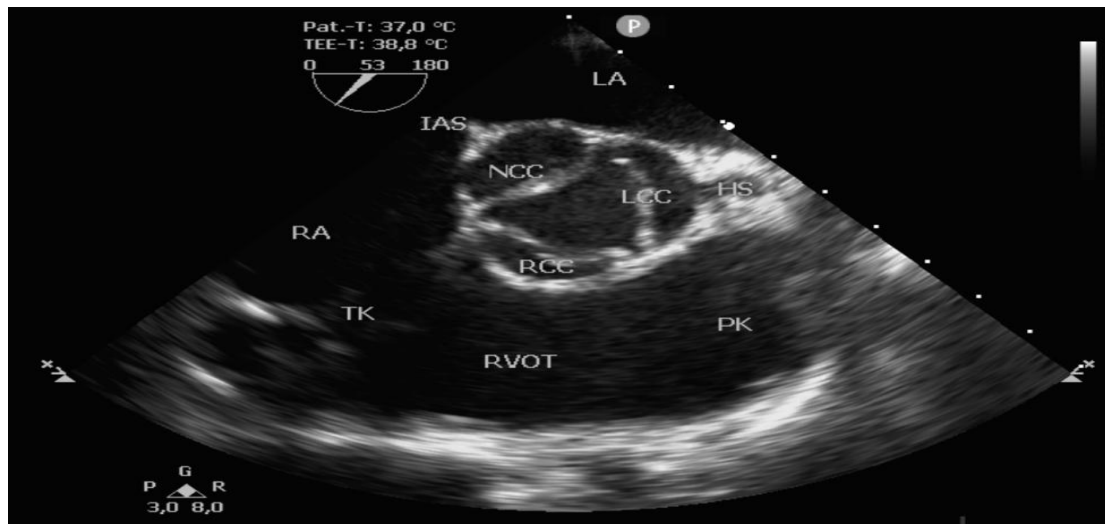


Abbildung 1: Darstellung der AK in der kurzen Achse der TEE (eigene Abbildung).

TEE (Kurze Achse): Rechte (RCC), linke (LCC) mit Hauptstamm-Abgang (HS) sowie nicht-koronare Tasche (NCC), linker Vorhof (LA), Interatriales Septum (IAS), rechter Vorhof (RA), Trikuspidalklappe (TK), rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT) und Pulmonalklappe (PK).

Das Dreieck zwischen der nicht-koronaren (NCC) und der linken koronaren Tasche (LCC) ist Teil des Aorto-Mitral-Kontinuums (AMC), weshalb tiefe Platzierungen von TAVI-Prothesen das anteriore Mitralklappensegel beeinträchtigen können. Das Dreieck zwischen der rechten koronaren (RCC) und der nicht-koronaren Tasche (NCC) ist mit dem membranösen Septum verbunden und liegt nah am rechten Vorhof, dem septalen Segel der Trikuspidalklappe und dem AV-Knoten. Das His-Bündel verläuft typischerweise aus diesem Interleaflet-Dreieck und kann bei Aortenklappenimplantationen gefährdet sein (2, 8) (siehe Abbildung 4).

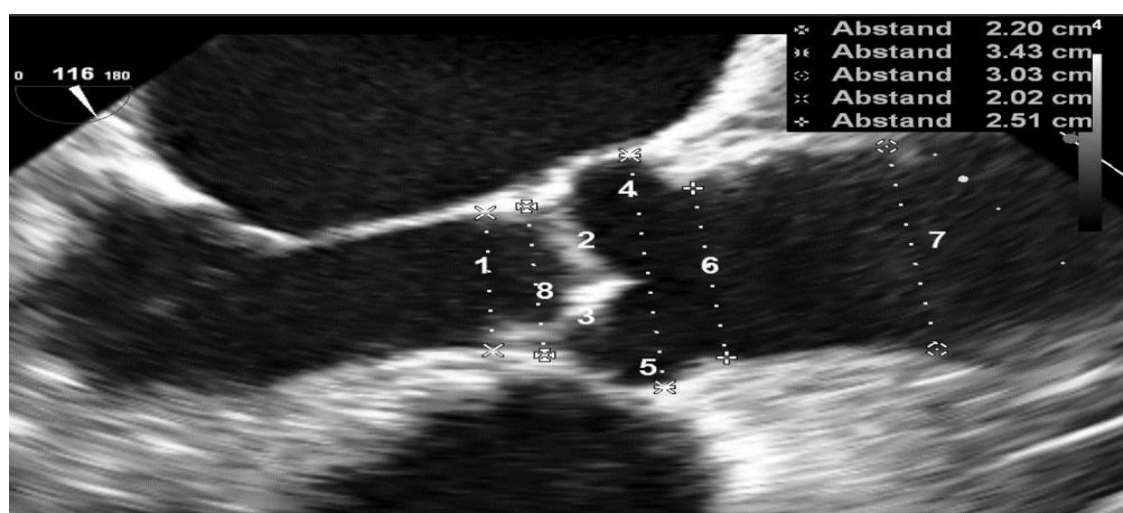


Abbildung 2: Darstellung der AK und der Aortenwurzel in der langen Achse der TEE (eigene Abbildung).

1: LVOT, 2: NCC, 3: RCC, 4 und 5: Sinus Valsalvae (Aortenbulbus), 6: Sinotubulärer Übergang (STJ), 7: Aorta Ascendens und 8: Aortenannulus (Virtual basal ring; VBR).

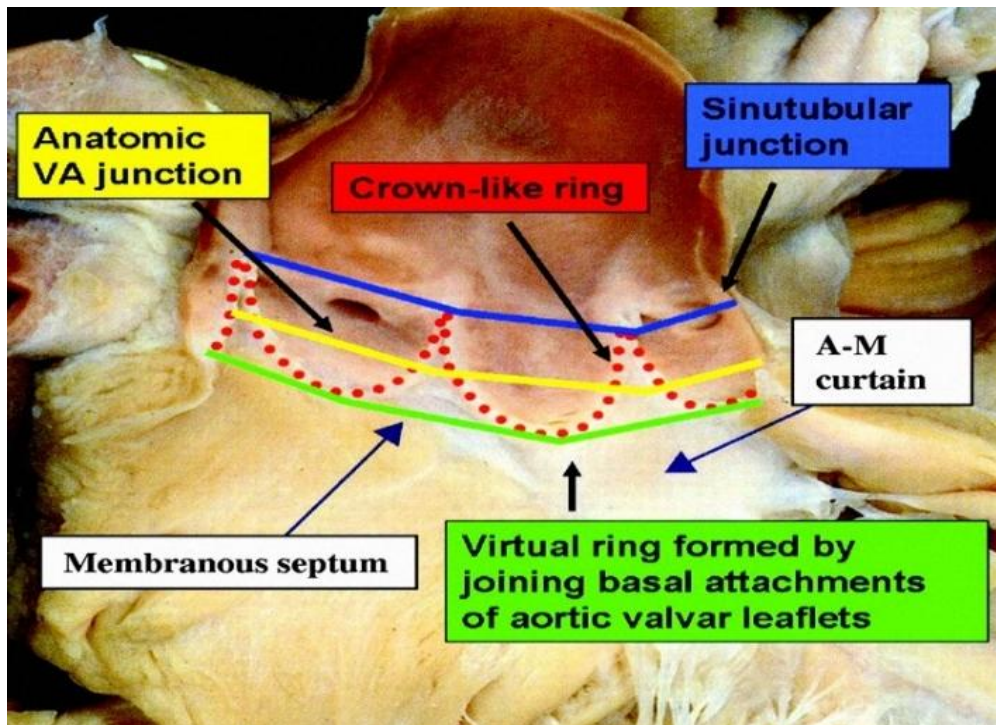


Abbildung 4: Aortenwurzel mit entfernten Taschen zur besseren Darstellung (2).

(Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc)

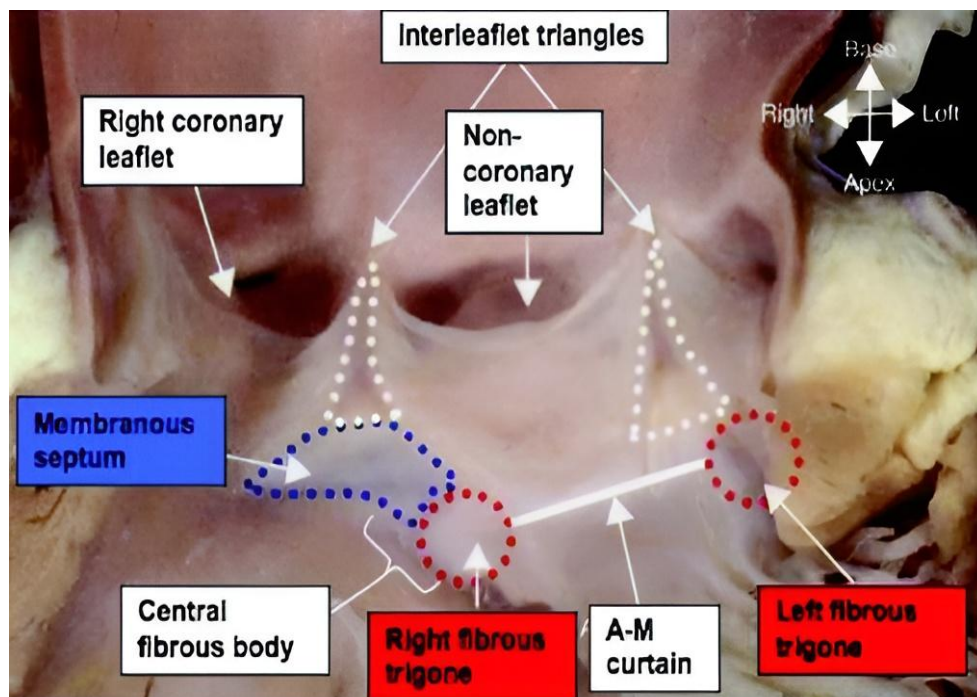


Abbildung 3: Geöffnete Aortenwurzel mit den Interleaflet-Dreiecken, den faserigen Trigonen und dem membranösen Septum (2).

(Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc)

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Definition

Als AS wird eine erworbene oder angeborene Verengung des linksventrikulären Ausflusstrakts bezeichnet. Typischerweise wird diese Verengung auf Höhe der Klappe (valvulär) beobachtet, gelegentlich kann sie aber auch unterhalb (subvalvulär) oder oberhalb (supravalvulär) der Klappenebene auftreten. Die AK ist normalerweise eine trikuspid angelegte Taschenklappe mit einer Öffnungsfläche von etwa 2,6 bis 3,5 cm². Wenn diese auf weniger als 2 cm² abnimmt, wird dies als AS eingestuft (10, 11).

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die AS ist nach der arteriellen Hypertonie, der koronaren Herzkrankheit und der Mitralinsuffizienz die vierthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in den westlichen Ländern (10). Die AS ist die häufigste interventionsbedürftige Klappenerkrankung in Europa und Nordamerika. Sie macht etwa 45 % aller Herzklappeneingriffe in ganz Europa aus. Die Prävalenz ist, aufgrund des demographischen Wandels mit steigender Lebenserwartung, weiter deutlich zunehmend (11-14). Ätiologisch unterscheidet man zwischen einer kongenitalen (angeboren) und der häufigeren erworbenen (degenerativ-kalzifizierend, rheumatisch und postendokarditisch) Form der AS. Die degenerative Verkalkung der AK ist derzeit die häufigste Ursache in Industrieländern, und wird hier vordergründig behandelt, während in Entwicklungsländern das rheumatische Fieber nach wie vor die Hauptursache für eine AS darstellt (15).

1.2.2.1 Kongenitale Aortenklappenstenose

Die seltene kongenitale AS entsteht durch angeborene Fehlbildungen der AK, die frühzeitig degenerieren können. Man unterscheidet subvalvuläre, valvuläre und supravalvuläre Formen. Die subvalvuläre Stenose zeigt sich als dünne fibröse Membran oder muskuläre Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes und

betrifft nur etwa 6,5 % der Erwachsenen mit Herzfehlern (16, 17). Häufig tritt sie mit anderen Herzfehlern, wie zum Beispiel einem Ventrikelseptumdefekt auf (18).

Die kongenitale valvuläre AS kann als unikuspide, bikuspid oder quadrikuspid Klappe oder als Aortenannulushypoplasie auftreten (Abbildung 5) (19, 20). Eine unikuspide AK ist sehr selten und unbehandelt meist früh tödlich (21, 22).

Die bikuspidale AK ist mit einer Inzidenz von 1-2 % die häufigste angeborene kardiovaskuläre Anomalie und tritt häufiger bei Männern auf (23). Etwa 75 % der betroffenen Patienten entwickeln eine signifikante AS, die 10-20 Jahre früher auftritt als bei normalen trikuspiden Klappen (24, 25). Die bikuspidale AK weist ein genetisches Vererbungsmuster mit autosomal dominanten Merkmalen und variabler Penetranz auf (26). Sie ist oft mit anderen kardiovaskulären Anomalien kombiniert, vor allem mit einer Aortenisthmusstenose, einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) oder einem Ventrikelseptumdefekt (27, 28). Eine quadrikuspidale AK ist extrem selten und eher mit einer Insuffizienz als mit einer Stenose assoziiert (29).

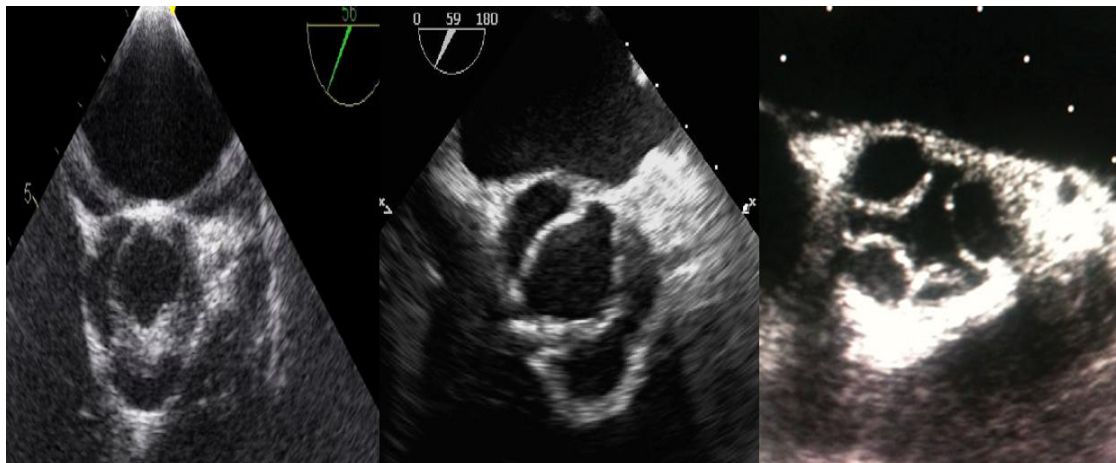


Abbildung 5: Formen angeborener valvulärer AK-Anomalien.
Links: Unikuspid, Mitte: Bikuspid; Rechts: Quadrikuspid. (eigene Abbildung).

1.2.2.2 Erworbene Aortenklappenstenose

Bis zu 80 % der AS sind in erster Linie degenerativ-kalzifizierend. Deutlich seltener ist eine infektiös-degenerativ Ursache als Folge beispielweise von rheumatischem Fieber oder postentzündlichen Veränderungen nach einer infektiösen Endokarditis (Abbildung 6) (1).

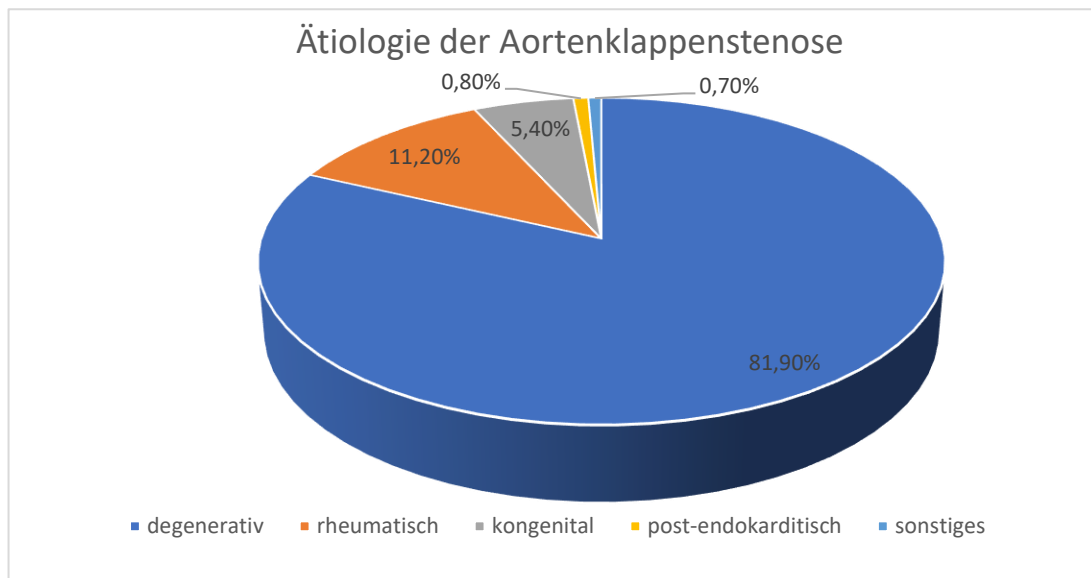


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Ätiologie der AS, adaptiert nach (1)

1.2.2.2.1 Degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose

Der Fokus soll hier auf der degenerativ-kalzifizierende AS liegen. Sie entwickelt sich aus der Vorstufe der AK-Sklerose. Die Prävalenz einer Sklerose nimmt mit fortschreitendem Alter deutlich zu und beträgt im Alter von 81 Jahren 42% (30). Die jährliche Progressionsrate zu einer klinisch relevanten AS liegt zwischen 1,8 und 1,9 % (30). Die Prävalenz der klinisch relevanten AS nimmt, wie in Abbildung 7 dargestellt, im höheren Lebensalter zu. Im Alter von 80 bis 89 Jahren beträgt sie 9,8%. Angesichts des demografischen Wandels wird in Zukunft mit einem Anstieg der Krankheit und damit auch der anfallenden Behandlungskosten gerechnet (1, 31-34).

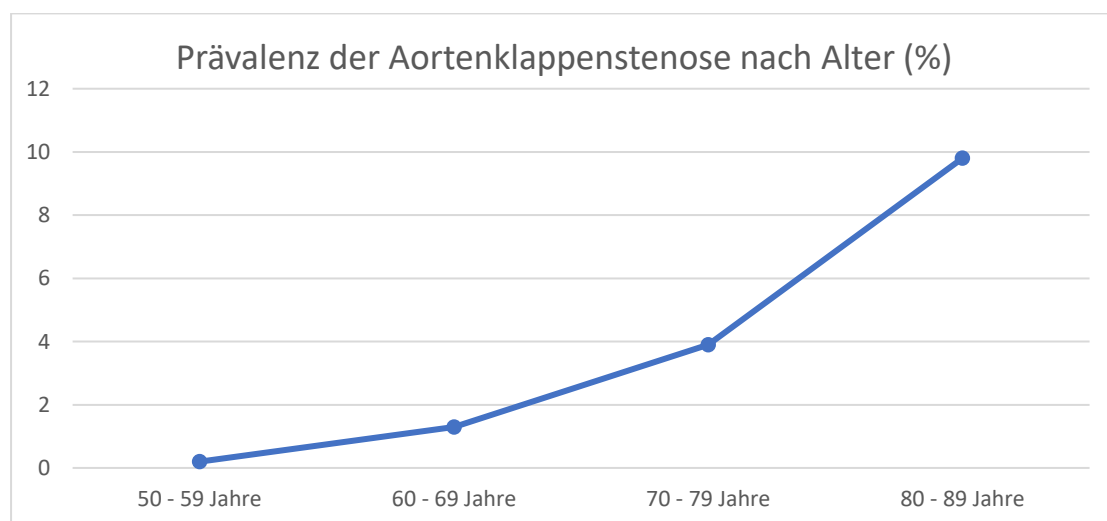


Abbildung 7: Prävalenz der degenerativen AS nach Alter, adaptiert nach (1, 34).

1.2.3 Pathogenese

Pathogenetisch führen bei der degenerativ-kalzifizierten AS progressive Kalkablagerungen zu fokalen, segmentalen oder diffusen Verdickungen der Klappentaschen, was die Taschenseparation, die Öffnungsfläche und folglich die physiologische Funktion einschränkt. Dieser Verkalkungsprozess wurde lange nur als passive, degenerative Erkrankung angesehen, während aktuelle Studien auf einen aktiven, komplexen, multifaktoriellen, zellulären Prozess mit chronischer Inflammation hinweisen (35, 36). Verschiedene Ätiologien, einschließlich eines gestörten Calciumstoffwechsel, genetische, atherosklerotische oder infektiöse (*subklinische bakterielle Infektion*) Elemente sowie die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie ein fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Nikotinkonsum, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz, sind Gegenstand der Diskussion (37-46).

Die Regulierung der Gewebeporosität und der Adhäsion von Entzündungszellen durch Endothelzellen dient dem Schutz des darunterliegenden Herzklappengewebes (38). Nach einem Endothelschaden durch mechanischen Stress kommt es zum Eindringen von Lipiden wie Lipoprotein (a) und oxidiertem low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL) sowie inflammatorischer Zellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen. Diese Infiltrationen setzen dann proinflammatorische Mediatoren wie Zytokine frei, initiieren die Neoangiogenese, verursachen eine Umgestaltung der extrazellulären Matrix, akkumulieren Calcium und führen letztendlich zur Mikroverkalkung (47-50).

1.2.4 Pathophysiologie

Als Folge der AS und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) entsteht ein systolischer Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Dies führt zu einer kompensatorischen linksventrikulären Hypertrophie, um den erhöhten Gradienten zu überwinden und zunächst eine normale Ejektionsfraktion und ein normales Herzzeitvolumen (HZV) aufrechtzuerhalten (51). Zunächst entwickelt sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch des Myokards, nämlich eine relative Koronarinsuffizienz (52).

Darüber hinaus führt der erhöhtediastolische Druck in den Ventrikeln (Vorlast) zu einer verlängerten Kontraktion des Herzmuskels und folglich der intramyokardialen Arterien, wodurch die Perfusionsdauer verringert wird. Bei wiederholten subendokardialen Ischämien und zunehmender Myokardhypertrophie kommt es zu einer myozytären Schädigung und Fibrose (51, 53).

1.2.5 Klinische Symptome

Durch die typischerweise langsame, degenerative Entwicklung der AS und der progressiven Gegenregulationsmechanismen, einschließlich linksventrikulärer Hypertrophie, kann die kardiale Funktion über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten bleiben. Die AS bleibt daher oft für längere Zeit asymptomatisch und unerkannt, und wird erst im Spätstadium der Erkrankung diagnostiziert. Nach Beginn der klinischen Manifestationen zeigt die Erkrankung einen rasch fortschreitenden Verlauf (54, 55). Asymptomatische Patienten haben immer noch eine günstige Prognose, jedoch haben Patienten mit symptomatischer schwerer unbehandelter AS eine sehr schlechte Prognose (54, 56-60). Nach zwei Jahren ab Beginn der Symptome wurden bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen AS Mortalitätsraten von 50% beobachtet (61). Es ist daher entscheidend, dass Patienten mit symptomatischer schwerer AS frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (62). Die obengenannten pathophysiologischen Veränderungen verdeutlichen die häufigsten Symptome der Patienten. Oft präsentieren sich die Patienten mit mindestens einem der Kardinalsymptome der AS: Dyspnoe, Angina pectoris, Synkope und Zeichen der Herzinsuffizienz (63, 64).

1.2.6 Diagnostik

Eine präzise Diagnostik der AS ist von essenzieller Bedeutung für die Beurteilung des Schweregrads sowie für die Entscheidung über die notwendige Therapie. Bei klinischem Verdacht auf eine AS steht neben der körperlichen Untersuchung mit Nachweis eines charakteristischen Systolikums eine umfangreiche apparative Diagnostik zur Verfügung, insbesondere die Echokardiographie.

1.2.6.1 Echokardiographie

Die prävalente diagnostische Methode der AS ist zweifelsohne die Echokardiographie. Sowohl die transthorakale (TTE) als auch die transösophageale Echokardiographie (TEE) erlaubt eine detaillierte Beurteilung der morphologischen und funktionellen Veränderungen bei AS. Die TTE ist die diagnostische Grundlage einer AS. Hier kann in den meisten Fällen der Schweregrad der AS sowie das Vorliegen einer resultierenden linksventrikulären Hypertrophie, pulmonalen Hypertonie, linksventrikulären Dilatation, diastolischen oder systolischen Dysfunktion beurteilt werden. Zudem erlaubt sie die Evaluation weiterer Klappenvitien und der Aorta ascendens. Die morphologische Beurteilung der Klappentaschenseparation und der semiquantitativen Verkalkung der AK erfolgt durch die Beschreibung echodichter Zonen. Die Quantifizierung des Stenosegrades erfolgt gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (s. Tabelle 1) (62). Unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), dem Schlagvolumen oder anderen Parametern kann eine schwere AS angenommen werden, wenn der mittlere Gradient (Pmean) über 40 mmHg liegt und die Klappenöffnungsfläche (KÖF) weniger als 1 cm² beträgt (Abbildung 8). Es wird jedoch komplizierter, wenn der Pmean weniger als 40 mmHg beträgt und gleichzeitig die KÖF unter 1 cm² liegt. Um eine low-flow-low-gradient-AS zu erkennen, muss zusätzlich das Schlagvolumen und die LVEF beurteilt werden. In diesem Fall kann eine niedrigdosierte Dobutamin-Stressechokardiographie zwischen einer Pseudo- und einer echten AS unterscheiden und auf das Vorhandensein von Kontraktilitätsreserven prüfen (62, 65).

Schweregrad	Leichtgradige Stenose	Mittelgradige Stenose	Hochgradige Stenose
Vmax (m/s)	2.5-2.9	3.0-3.9	≥ 4.0
Pmean (mmHg)	<20	20-40	≥ 40
KÖF (cm ²)	>1.5	1.0-1.5	<1.0
Klappenöffnungsflächenindex KÖF/BSA (cm ² /m ²)	>0.85	0.60-0.85	<0.6

Tabelle 1: Graduierung der AS (62, 65).

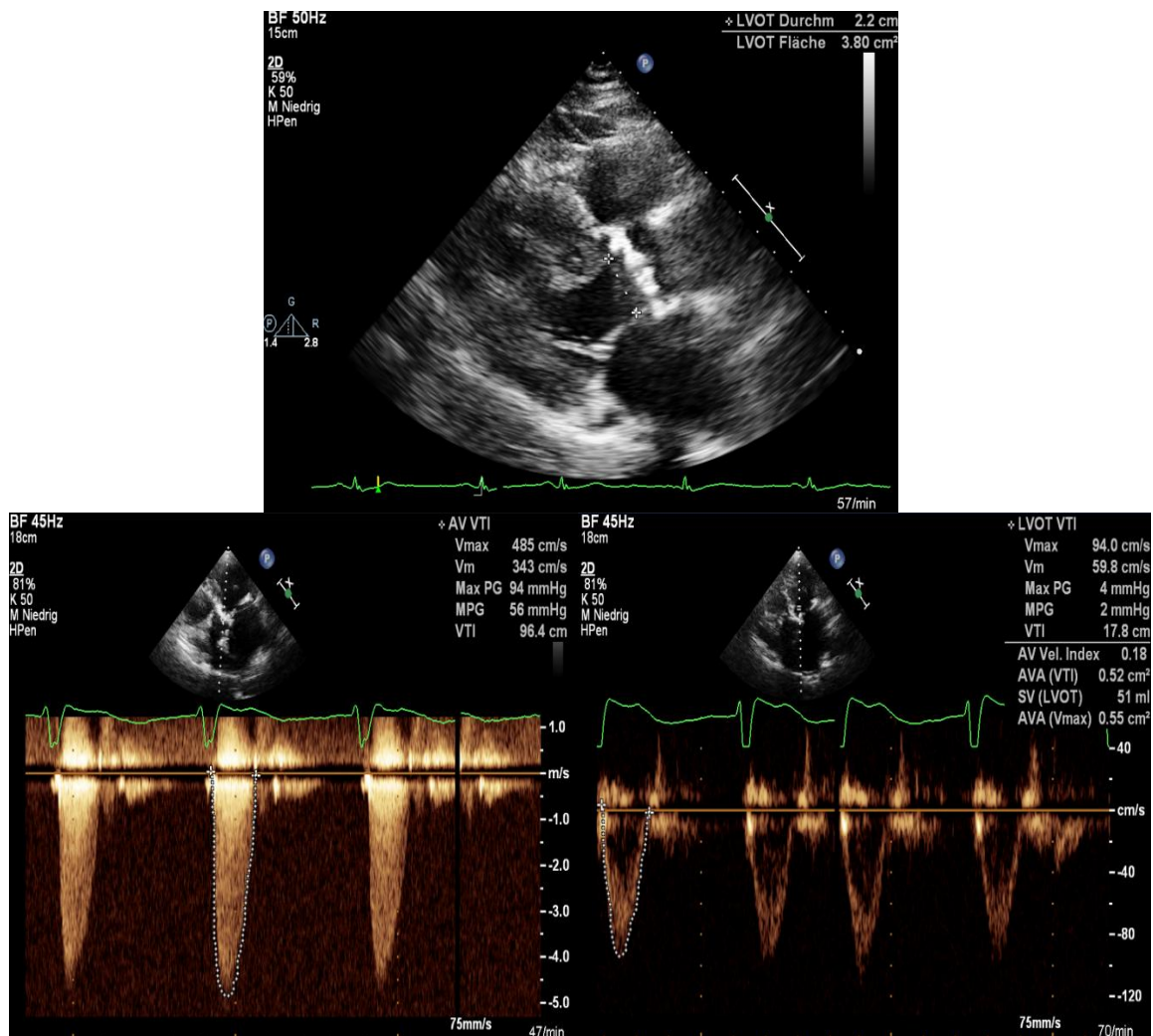


Abbildung 8: Quantifizierung der AS mittels TTE.

Oben (parasternal lange Achse) mit degenerativ verkalkter AK und LVOT-Dimension.
Unten (apikaler 5 Kammer-Bilck) links: AK-VTI mit einer Vmax von 4.85 m/s und einem
Pmean von 56 mmHg, rechts: LVOT-VTI mit einer errechneten KÖF nach der
Kontinuitätsgleichung von 0.52 cm². (eigene Abbildung)

Die TEE erlaubt eine präzise Beurteilung der Morphologie der AK sowie die planimetrische Berechnung der KÖF sowie die Messung des Aortenannulus, insbesondere unter Verwendung von 3D-Datensätzen (s. Abbildung 9). Dies kann die Auswahl der geeigneten Prothesengröße unterstützen, was insbesondere in Fällen von unzureichender Qualität der Computertomographie von Nutzen sein kann.

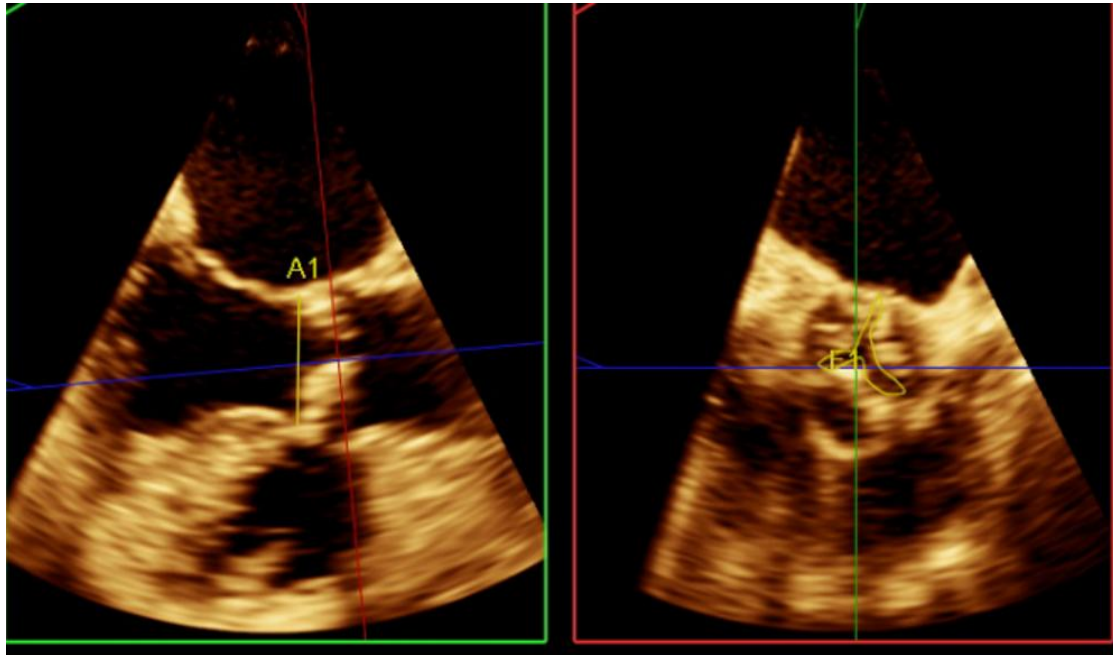


Abbildung 9: Planimetrie der AK mittels TEE.

TEE 3D-Datensatz: Aortenannulus-Dimension mit 26 mm gemessen (A1) und planimetrische Berechnung KÖF von 0.89 cm² (F1). (eigene Abbildung).

1.2.6.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) spielt aktuell eine unverzichtbare Rolle sowohl bei der Diagnostik der AS als auch bei der präprozeduralen Evaluation von Patienten, die für eine TAVI vorgesehen sind. Mithilfe der CT werden die Morphologie der Klappe, die Dimension des Aortenannulus in Relation zu den koronaren Ostien, die Anatomie der Aortenwurzel, insbesondere bei Patienten mit extremer Aortenangulation (AA), sowie die verschiedenen Zugangswege mit ihren minimalen Durchmessern und der arteriosklerotischen Plaquebelastung, einschließlich des Vorhandenseins einer Porzellanaorta, Aneurysmata und Thromben, evaluiert. Darüber hinaus kann der Agatston-Äquivalent-Kalzium-Score mittels CT zur Quantifizierung der Aortenklappenverkalkung ermittelt werden und wichtige zusätzliche Informationen, insbesondere bei Patienten mit einer low-flow-low-gradient AS, über die Schwere der AS liefern (66-68).

1.2.6.3 Links- und Rechtsherzkatheter

Die Koinzidenz der koronaren Herzerkrankung ist mit etwa 40-75 % bei AS hoch (69, 70). Vor einem AKE ist die Durchführung einer Koronarangiographie obligat, um eventuell vorliegende Stenosen zu erkennen und gegebenenfalls zu behandeln. In diesem Zusammenhang sollte die interventionelle Myokardrevaskularisation vorzugsweise vor der TAVI erfolgen, da die Zugänglichkeit der Koronarostien nach TAVI erschwert ist und eine unvollständige Revaskularisation mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (71, 72). Darüber hinaus ermöglicht die Durchführung einer Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung die Erfassung bestimmter hämodynamischer Messungen, insbesondere des Druckgradienten beim Rückzug des Katheters aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens und unter Verwendung der Gorlin-Formel eine invasive Bestimmung der KÖF (73, 74).

1.2.6.4 Labor

Die natriuretischen Peptide (BNP und NTproBNP) korrelieren mit dem Schweregrad der AS und der NYHA-Klasse. Sie prognostizieren ein symptomfreies Überleben und postinterventioneller Outcome bei hochgradiger normaler und low-flow-low-gradient-AS. Sie können beispielsweise genutzt werden, um Patienten mit asymptomatischer AS mit hohem Risiko zu identifizieren, die von einer frühen Intervention profitieren können (62, 75, 76).

1.3 Kathetergeschützte Aortenklappen-Implantation (TAVI)

Grundsätzlich werden vier (medikamentöse Therapie, Aortenballonvalvuloplastie, konventionell chirurgischer und interventioneller (TAVI) AKE) verschiedene Optionen zur Behandlung der AS unterschieden. Eine rein konservative Therapie sowie die Ballonvalvuloplastie senken die Mortalität jedoch nicht, sodass eine zielführende Therapie einzig in einem Ersatz der stenosierten AK besteht (77-79). In der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf der TAVI. Die übrigen Therapieoptionen werden entsprechend nicht weiter ausgeführt.

Die TAVI hat sich in den vergangenen Jahren fest als Therapieoption neben einem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (cAKE) mittels Sternotomie etabliert. Sie ermöglicht einen interventionellen Ersatz der AK, meist retrograd über einen Zugang über die Femoralarterie. Die auf einem Stent montierte Klappenprothese wird dazu speziell komprimiert und dann entweder mithilfe eines Ballonkatheters oder eines selbstexpandierenden Mechanismus auf Höhe der nativen AK entfaltet.

Die erste TAVI im Menschen wurde am 16. April 2002 durch den französischen Kardiologen Alain Cribier in Rouen bei einem Patienten mit hochgradiger AS und kardiogenem Schock durchgeführt. Die Rinderperikard-Klappe wurde damals über einen antegraden transseptalen Zugang durch die rechte Vene femoralis vorgeschoben und auf Höhe der nativen stenosierten AK eingesetzt (80). Seither hat sich die TAVI-Prozedur zu einem hochstandardisierten Verfahren weiterentwickelt. Aufgrund der Erweiterung der Indikation und durch den demographischen Wandel steigt die Anzahl der TAVI exponentiell (81).

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 19.752 TAVI-Verfahren durchgeführt, was einer dreißigfachen Steigerung gegenüber 2008 (n=637) und einer fast fünfzigprozentigen Steigerung gegenüber 2014 (n=13.246) entspricht. Gleichzeitig sank die jährliche Zahl konventioneller cAKE von 2008 bis 2017 um 23 % (82).

1.3.1 Aktuelle Daten und Evidenz der TAVI

Die aktuellen Studien zur TAVI belegen eindrücklich die Wirksamkeit und Sicherheit des Verfahrens in verschiedenen Risikokollektiven. Zur Indikationsausweitung trugen maßgeblich die PARTNER-Studien (Placement of Aortic Transcatheter Valves) bei, die in randomisierten, kontrollierten Studien die TAVI initial mit einer rein medikamentösen und anschließend mit dem cAKE bei Patienten mit hohem (PARTNER I), intermediärem (PARTNER II) und niedrigem Operationsrisiko (PARTNER III) verglichen haben.

Bereits in der PARTNER I-Studie konnte die TAVI bei Patienten, die aufgrund ihres Risikoprofils als inoperabel eingestuft wurden (PARTNER 1-B), eine deutliche Überlegenheit gegenüber der konservativen Therapie, einschließlich medikamentöser Behandlung und Ballonvalvuloplastie, hinsichtlich Mortalität und kardialer Symptome zeigen. So lag die Ein-Jahres-Mortalitätsrate in der TAVI-Gruppe mit 30,7 % deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe mit konservativer Therapie, die eine Mortalitätsrate von 50,7 % aufwies (83). Zudem konnte bei Patienten mit hohem Operationsrisiko (PARTNER 1-A) die Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem cAKE nachgewiesen werden, was auch durch 5-Jahres-Daten bestätigt wurde (84). In der PARTNER II-Studie zeigte sich, dass die TAVI bei Patienten mit intermediärem Risiko ebenfalls hinsichtlich Mortalität und Schlaganfall der chirurgischen Therapie nicht unterlegen war (85).

Die PARTNER III-Studie, die 2019 veröffentlicht wurde, untersuchte erstmalig die Sicherheit und Effektivität der TAVI mit balloonexpandierbaren Klappenprothesen im Vergleich zum cAKE bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko. Hier zeigte sich, dass der primäre kombinierte Endpunkt – bestehend aus Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung nach einem Jahr – in der TAVI-Gruppe signifikant niedriger war als in der chirurgischen Gruppe (86). Ergänzend hierzu untersuchte die Evolut Low Risk-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit der TAVI mit selbstexpandierenden Klappenprothesen in diesem Risikokollektiv. Auch in dieser Studie war die TAVI dem cAKE nicht unterlegen und zeigte darüber hinaus Vorteile in Bezug auf geringere Raten von Schlaganfällen, Blutungskomplikationen, akuter Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern (87).

Besonders relevant ist die prospektive DEDICATE-DZHK6-Studie, die einen Head-to-Head-Vergleich zwischen TAVI und cAKE bei jüngeren Patienten mit niedrigem bis intermediärem Operationsrisiko im Alter von 65 bis 85 Jahren durchführt, wobei die primären Endpunkte eine Kombination aus Mortalität jeglicher Ursache sowie tödlichem oder nicht tödlichem Schlaganfall waren. Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse, dass TAVI bei Patienten mit schwerer AS und niedrigem oder intermediärem Risiko in Bezug auf Mortalität und Schlaganfall nach einem Jahr der chirurgischen Therapie nicht unterlegen ist (88).

1.3.2 Potenzielle TAVI-Komplikationen

In den vergangenen Jahren hat sich die TAVI als eine sichere und wirksame Therapieoption für Patienten mit schwerer AS etabliert. Dennoch können während des peri- und postprozeduralen Verlaufs verschiedene Komplikationen auftreten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern. Ein komplikationsfreier Verlauf ist entscheidend, da er mit der geringsten Morbidität und Mortalität einhergeht. Die fünf häufigsten typischen Komplikationen nach TAVI umfassen paravalvuläre Leckagen (PVL), schwere vaskuläre und Blutungskomplikationen, klinisch apparente Schlaganfälle, akute Nierenschädigung und Reizleitungsstörungen (89). Studienergebnisse von Arnold et al. (2019) ergaben, dass die häufigsten frühen Komplikationen nach einer TAVI wie folgt auftreten: Leichte Schlaganfälle betreffen 1,4 % der Patienten, während schwere Schlaganfälle eine Inzidenz von 1,5 % aufweisen. Lebensbedrohliche Blutungen wurden in 6,9 % der Fälle beobachtet, und schwere Blutungen traten bei 16,8 % der Patienten auf. Lebensbedrohliche vaskuläre Ereignisse, wie Gefäßdissektionen oder Perforationen, kamen bei 6,5 % vor. Zudem benötigten 8,7 % der Patienten nach der TAVI einen permanenten Schrittmacher (90). Außerdem zeigte diese Studie, dass schwere Schlaganfälle und ein akutes Nierenversagen innerhalb von 30 Tagen nach TAVI stark mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität und einer deutlichen Minderung der Lebensqualität korrelierten. Häufigere Komplikationen wie Blutungen und moderate bis schwere PVL führen zu einem moderaten Anstieg der Mortalität und einer leichten Verschlechterung der Lebensqualität. Weniger schwerwiegende Komplikationen, einschließlich leichter Schlaganfälle, neuer Herzschrittmacherimplantationen und vaskulärer Ereignisse

ohne schwere Blutungen, haben keinen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität oder Lebensqualität (90). Neben diesen häufigeren Komplikationen gibt es seltene, aber schwerwiegende Ereignisse wie Herzbeutelamponaden, koronare Obstruktionen und Aortenrupturen, die ggf. eine sofortige operative Intervention erfordern.

1.3.3 Herausforderungen bei der TAVI in einer horizontalen Aorta

Die AA kann eine wesentliche Herausforderung bei der TAVI darstellen, da sie die Positionierung und Implantation der Prothese erheblich beeinflussen kann. Sie kann sowohl die intra- als auch die postprozedurale Komplikationsrate erhöhen und erfordert daher eine besondere Aufmerksamkeit bei der Planung sowie während des Eingriffs.

Diese Herausforderungen betreffen mehrere kritische Aspekte der Intervention: Eine stark gekrümmte AA erschwert das Überqueren der nativen AK mit dem Katheter und erhöht das Risiko von Komplikationen, da die Präzision bei der Platzierung der Prothese beeinträchtigt werden kann. Die erhöhte Spannung auf das System kann die Einführung der Prothese zusätzlich erschweren, was zu Problemen beim Vorschub und bei der Kontrolle führen kann. Dies wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit von Fehlplatzierungen der Prothese (91). Darüber hinaus spielen spezifische Eigenschaften der verwendeten Prothese und des Materials eine entscheidende Rolle. Faktoren wie die Länge des Stentgerüsts, der Entfaltungsmechanismus oder der verwendete Führungsdraht beeinflussen maßgeblich den Erfolg des Eingriffs und können schwerwiegende Komplikationen verhindern, darunter vaskuläre Verletzungen, Prothesendislokation, Aortendissektionen oder sogar Rupturen (92).

1.3.4 Patientenindividuelle TAVI

TAVI-Prothesen unterscheiden sich nicht nur in ihrem Implantationsmechanismus (ballonexpandierbar vs. selbstexpandierend), sondern auch in ihrer Positionierung im Aortenklappenannulus und den Eigenschaften ihres Stents. Diese Unterschiede spielen eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der am besten geeigneten Prothese, die auf die spezifischen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten

des jeweiligen Patienten abgestimmt sein muss. Erste direkte Vergleichsstudien haben die Vor- und Nachteile der verschiedenen Modelle im Hinblick auf typische Komplikationen aufgezeigt. Eine ideale Prothese, die alle Vorteile vereint, ist bislang noch nicht verfügbar.

Zwei der häufig verwendeten TAVI-Prothesen der neuen Generation sind die ballonexpandierbare (BE) Edwards Sapien 3 Ultra (Ultra) und die selbstexpandierende (SE) Acurate Neo2 (Neo2). Beide Klappen unterscheiden sich deutlich in Design, Implantationsverfahren (siehe Kapitel 3.3) und klinischen Ergebnissen. Während die Ultra-Klappe durch Ballonexpansion eine präzise Positionierung ermöglicht und das Risiko von PVL reduziert, kann dieser Mechanismus die Freisetzung von Kalkfragmenten verursachen. Dies erhöht insbesondere bei Patienten mit stark verkalkter Aortenwurzel oder engem Aortenannulus das Schlaganfallrisiko. Zudem besteht bei sehr kleinen Aortenannuli ein potenzielles Risiko für eine Aortenwurzelruptur (85, 93, 94). Im Gegensatz dazu zeichnet sich die Neo2-Klappe durch ihr selbstexpandierendes Design aus, das eine flexiblere Handhabung gestattet. Die schrittweise Positionierung und die geringere Radialkraft minimieren das Risiko von Aortenwurzelverletzungen. Dies ist besonders bei schwierigen anatomischen Gegebenheiten, wie kleinen Annuli oder extremer Kalzifikation, von Vorteil (94, 95). Allerdings besteht bei der Neo2 ein erhöhtes Risiko für PVL, das im Vergleich zu früheren Generationen dieser Prothese jedoch signifikant reduziert wurde (96-101).

Ein zusätzlicher Vorteil der Neo2 ergibt sich aus ihrer supraannulären Platzierung, die längerfristig mit einer geringeren Häufung von Klappendysfunktionen assoziiert ist (95, 102, 103). Demgegenüber weist die Ultra ein erhöhtes Risiko für höhere transprothetische Druckgradienten (>20 mmHg) auf, was wiederum zu einer kleineren effektiven Klappenöffnung (iKÖF) und einem erhöhten Risiko eines schweren Patienten-Prothesen-Missverhältnisses (PPM) führen kann (97). Diese spezifischen unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Prothesentypen verdeutlichen, dass eine Prothese, die für einen Patienten vorteilhaft ist, für einen anderen aufgrund unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten nachteilig sein kann. So liefert die BE-Technologie der Ultra bei moderater Kalzifikation eine optimale Klappenfunktion, könnte jedoch bei hoch verkalkten Klappenstrukturen problematisch sein. Gleichzeitig ermöglicht die SE-Technologie der Neo2 durch ihre geringere Radialkräfte eine

schonendere Klappenimplantation, bei Patienten mit kleinen Aortenannuli langfristige Vorteile, birgt jedoch ein etwas höheres Risiko für PVL.

Zusammenfassend weisen beide TAVI-Prothesen spezifische Vor- und Nachteile auf, die je nach Patientenmerkmalen gezielt berücksichtigt und genutzt werden können. Die relevanten Faktoren umfassen anatomische Besonderheiten wie AA, Größe und Form der Aortenwurzel und des Aortenannulus, das Ausmaß und die Verteilung von Kalzifikationen sowie patientenspezifische Risikofaktoren und Komorbiditäten. Die genauen Auswirkungen dieser Faktoren auf den klinischen Verlauf und das Langzeitüberleben der Patienten sind bislang nicht vollständig geklärt und Gegenstand intensiver Forschung.

Die Wahl der optimalen Prothese erfordert daher eine umfassende und präzise Patientenbewertung. Dies basiert nicht nur auf einem tiefgreifenden Verständnis der jeweiligen Protheseneigenschaften, sondern auch auf validierten Erkenntnissen aus vergleichenden Studien. Durch diesen differenzierten Ansatz können Therapieergebnisse optimiert und potenzielle Komplikationen individuell minimiert werden.

2 Zielstellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einfluss eines extremen Winkels zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der Aorta auf das Implantationsergebnis zweier kathetergestützter Prothesensysteme: der balloonexpandierbaren (BE) Edwards Sapien3 Ultra (Ultra) und der selbstexpandierenden (SE) Acurate Neo2 (Neo2). Im Fokus stehen dabei die besonderen Herausforderungen, die eine HA mit sich bringt und die Durchführung der TAVI erheblich erschweren kann.

Bislang gibt es keine vergleichenden Studien, die die Anwendung der neuesten Generation der SE-Neo2- und BE-Ultra-Systeme bei Patienten mit dieser komplexen anatomischen Herausforderung, der horizontalen Aorta (HA), untersuchten.

Ziel der Studie lag in der Bearbeitung der folgenden Hypothesen:

- Bewertung und Vergleich der Sicherheit beider THV-Systeme bei Patienten mit HA in Hinblick auf die intrahospitale Mortalität, die Notwendigkeit prozeduraler Bailouts und den technischen Erfolg
- Analyse des Prothesenerfolgs nach 30 Tagen sowie der prozeduralen Komplikationen, der Gesamtmortalität und der Schlaganfallrate 30 Tage nach Implantation
- Untersuchung des Einflusses des Schweregrads der AA auf den technischen und Prothesenerfolg sowie auf das Auftreten relevanter PVL
- Potentielle Identifikation einer Überlegenheit eines der beiden Systeme und somit eine künftige Optimierung der Implantationsergebnisse bei gezieltem Einsatz.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus zwei kardiologischen Kliniken (St.-Johannes-Hospital Dortmund, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim), die von Januar 2017 bis Januar 2023 mittels TAVI unter Verwendung der Edwards Sapien3 Ultra und der Acurate Neo2 Prothese behandelt wurden. Die Datenerfassung erfolgte im Zuge der verpflichtenden Qualitätssicherung. Alle prä-, peri und postprozeduralen Daten wurden dokumentiert. Nach 30 Tagen und einem Jahr fanden im Rahmen der Qualitätssicherung telefonische Follow-Ups statt.

Die Datenübermittlung beider Kliniken sowie die Auswertung erfolgte anonymisiert. Das Vorhaben wurde aufgrund der Verwendung eines anonymisierten Datensatzes von der Ethikkommission Westfalen-Lippe als nicht beratungspflichtig eingestuft (Aktenzeichen 2023-422-f-N).

3.2 Planung, Durchführung der TAVI und postinterventionelles Vorgehen

Beide teilnehmende Kliniken sind von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie als TAVI-Zentren zertifiziert und erfüllen somit alle strukturellen sowie apparativen Vorgaben. Die Eingriffe verlaufen hochstandardisiert und bei allen Patienten nach einem vergleichbaren Schema ab.

3.2.1 Präprozedurale Planung und Vorbereitung

Die Indikation für den AKE wurde gemäß der zum Zeitpunkt der Feststellung gültigen Leitlinien der ESC gestellt. Vor dem Eingriff erfolgte eine detaillierte Anamnese, körperliche Untersuchung, Echokardiographie, Linksherzkatheteruntersuchung und Computertomographie des Herzens inklusiv der gesamten Aorta mit den Becken-Bein-Gefäßen sowie eine Routine Labordiagnostik. Auf Basis der Ergebnisse wurde nach der Sicherung der Diagnose einer interventionsbedürftigen hochgradigen AS die

Behandlungsstrategie patientenindividuell geplant. Diese erfolgte in allen Fällen durch das multidisziplinären Herz-Team basierend auf dem Patientenwunsch, den Untersuchungsergebnissen, der Risikobewertung und möglichen individuellen anatomischen Herausforderungen.

Neben der Technik (TAVI versus cAKE) wurde im interdisziplinären Herzteam auch die passende Aortenklappen-Bioprothese, der geeignete periphere Zugangsweg sowie Prädiktion und Prävention potenzieller periprozeduraler Komplikationen evaluiert.

Im Falle eines Konsenses für eine TAVI-Prozedur wurde der Leitlinie folgend ein transfemoraler (TF) Zugangsweg präferiert. Deutlich seltener und nur bei vorliegenden Kontraindikationen wurde die Prozedur alternativ über die Arteria subclavia oder über einen transapikalen Zugangsweg durchgeführt.

3.2.2 Durchführung der TAVI

Die Implantationen wurden in einem Hybrid-Operationsaal durchgeführt. In der Regel erfolgten die Eingriffe unter leichter Analgosedierung in Kombination mit einer Lokalanästhesie. Zwei Fachärzte für Kardiologie führten den Eingriff durch und blieben während der gesamten Prozedur präsent. Ein Facharzt für Herzchirurgie und ein Facharzt für Anästhesie waren ebenfalls zugegen. Darüber hinaus waren eine Fachpflegekraft sowie ein Kardiotechniker im Operationssaal anwesend.

Die Patienten bekamen vorab einen temporären Herzschrittmacher, der über die Vena jugularis interna oder die Vena femorales communes in den rechten Ventrikel eingesetzt wurde. Desweiteren wurde ein Pigtailkatheter für die Visualisierung der Aortenwurzel über eine arterielle Schleuse entweder über die Arteria radialis oder die Femoralarterie eingeführt. Anschließend konnte unter Fluroskopie oder Ultraschall die Femoralarterie für das Einbringen des Implantationssystems punktiert werden. Nach Passage der AK wurde ein speziell vorgeformter steifer Draht mithilfe eines Pigtail-Katheters im linken Ventrikel platziert. Anschließend wurde die Prothese nach optionaler Vordilatation im Aortenklappenannulus platziert. Dabei wurden die ballonexpandierbare Edwards Sapien-Prothese unter rascher Ventrikelstimulation "rapid pacing" mit einer Ziel-Herzfrequenz von 160 bis 200/min und die

selbstexpandierende Acurate Neo2 ohne eine solche implantiert. Vor, während und nach der Implantation der Klappe wurde eine Aortographie zur Überprüfung der Lage und Funktion der Prothese durchgeführt (s. Abbildung 10). Dabei wurde neben der Koronarperfusion besonders auf das Vorhandensein potenzieller PVL geachtet. Leichtgradige PVL blieben in der Regel unbehandelt. Bei mittel- und hochgradiger PVL wurde eine Postdilatation mittels Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Abschließend wurde im Rahmen der Funktionsprüfung der mittlere Gradient über der neu implantierten Prothese invasiv und echokardiographisch gemessen.

Während des Eingriffs wurde Heparin verabreicht, um eine angestrebte Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) zwischen 250 und 300 Sekunden zu erreichen. Die Punktionsstelle wurde in der Regel mittels eines vorgelegten nahtbasierten Verschlusssystems (z. B. Perclose ProGlide™ oder ProStar™) verschlossen.

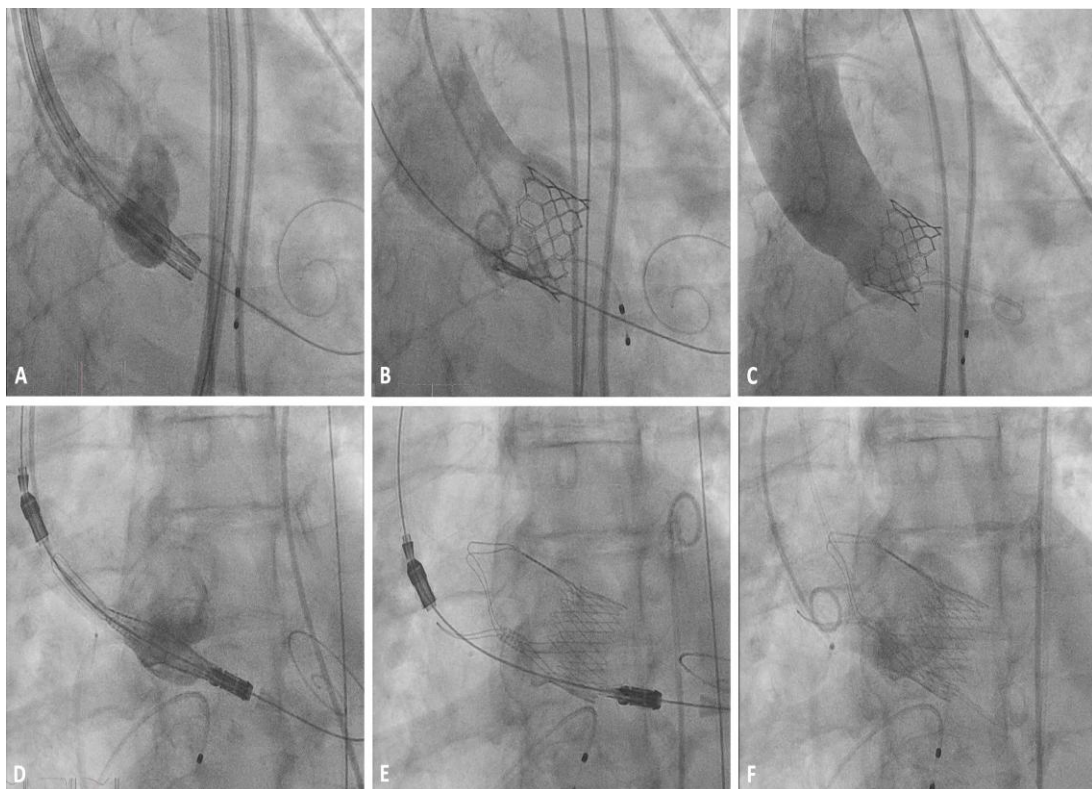


Abbildung 10: Durchführung der TAVI

Angiografische Visualisierung der Klappenpositionierung und Entfaltung in der horizontalen Aorta mit der Sapien 3 Ultra (A-C) und der Acurate Neo2 (D-F). (eigene Abbildung).

3.2.3 Postinterventionelles Vorgehen und Nachsorge

Nach der TAVI-Prozedur wurden die Patienten zunächst auf der Intermediate-Care-Unit für 24 bis 48 Stunden überwacht. Dort erfolgte eine kontinuierliche Monitor-Überwachung, begleitet von klinischen, laborchemischen, echo- und elektrokardiographischen Untersuchungen. Am Folgetag konnten die Patienten bei unauffälligem Verlauf auf die Normalstation verlegt werden. Vor der Entlassung wurden eine Langzeit-EKG-Untersuchung und eine postoperative transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung des finalen Ergebnisses durchgeführt.

Ein standardisiertes telefonisches Follow-Up fand im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung nach 30 Tagen sowie 12 Monate nach der TAVI statt. Erfasst wurden unter anderem Mortalität, Rehospitalisierungen und deren Ursachen sowie Schlaganfälle.

3.3 Technische Aspekte

3.3.1 Verwendete Klappenprothesen

3.3.1.1 Sapien 3 Ultra (Edwards Lifesciences):

Die Edwards Sapien 3 Ultra Bioprothese besteht aus einem ballonexpandierbaren Kobalt-Chrom Stent, in den eine Bioklappe aus Rinderperikard eingenäht ist. Zusätzlich verfügt sie über eine innere und äußere Manschette aus Polyethylenterephthalat. Im Vergleich zu ihrem Vorgänger Sapien 3 bietet sie eine um 40% vergrößerte seitliche Abdichtung (Siehe Abbildung 13), die bei vergleichbaren sonstigen Ergebnissen zu einer geringeren Rate an PVL führte (104, 105). Verfügbar ist sie in den Größen 20 mm, 23 mm und 26 mm. Sowohl der Prothesenstent als auch der Klappenapparat kommt intraannulär zum Liegen.



Abbildung 11: Sapien 3 Ultra. (eigene Abbildung)

3.3.1.2 Acurate Neo2 (Boston Scientific):

Die Acurate Neo2 verfügt über ein selbstexpandierendes Stentgerüst aus Nitinol, in das eine Klappe aus Schweineperikard eingenäht ist. Die Implantation erfolgt in zwei Schritten und kann ohne „rapid pacing“ durchgeführt werden: Im ersten Schritt erfolgt die Öffnung der Stabilisierungsbögen und der oberen Krone im zweiten Schritt die Öffnung des unteren Stentanteils. Sie ist in drei Größen erhältlich: 23mm, 25mm und 27mm.

Im Gegensatz zur Ultra Prothese kommt der untere Stentteil intraannulär und der obere Stentteil supraannulär zum Liegen. Der Klappenapparat liegt vollständig supraannulär. Dies kann einen positiven Effekt auf die hämodynamischen Eigenschaften haben. Sie verfügt über Stabilisierungsbögen, die im ersten Schritt geöffnet werden und dazu beitragen, die Koaxialität mit dem nativen Annulus aufrechtzuerhalten.



Abbildung 12: Acurate Neo2 (eigene Abbildung)

Die obere Krone ist so konzipiert, dass sie die nativen Klappenblätter verankert und abdeckt, wodurch die Klappenposition stabilisiert und das Risiko einer Koronarobstruktion verringert wird. Die untere Krone ragt nur minimal in die linken Ventrikel hinein, was zusammen mit der relativ geringen Radialkraft des Klappenrahmens eine Beeinträchtigung des Reizleitungssystems vermindert. Diese geringe Radialkraft reduziert zudem das Risiko einer Ringruptur und mechanischer Verletzungen während der Implantation (103, 106). Im Vergleich zu ihrem Vorgänger bietet die neue Generation, Acurate Neo2, eine um 60 % vergrößerte Abdichtungsschürze (s. Abbildung 12), die sich besser an den nativen Aortenannulus anpasst und so die Rate mittel- bis hochgradiger PVL signifikant reduziert, ohne das Risiko einer permanenten Herzschrittmacherimplantation zu erhöhen oder die Hämodynamik negativ zu beeinflussen (107-110).

3.3.2 Multidetektor Computertomographie (MDCT)

Für die Planung TAVI-Eingriffe wurde wie bereits erwähnt bei jedem Patienten eine kontrastmittelgestützte, EKG-getriggerte CT-Angiografie mittels der Dual-Source-Technik (Somatom Definition Flash oder Somatom Force; Siemens Healthineers, Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Diese MDCT-Technologie nutzt zwei Röntgenquellen und zwei Detektoren.

Für die Analyse und Auswertung der CT-Datensätze wurde eine spezielle Software verwendet (3mensio, Pie Medical, Bilthoven, Niederlande). Hier wurden auf der Annulusebene der minimale und maximale Durchmesser, der Umfang sowie die Fläche ermittelt. Der Durchmesser wurde ebenfalls auf Höhe des Aortenbulbus, am STJ und an der Aorta ascendens in der Höhe von 40 mm oberhalb des Annulus bewertet. Der Abstand der Ostien der linken und rechten Koronararterie von der Klappenebene wurde gemessen, um das Risiko einer potenziellen Verlegung durch die Klappensegel zu erfassen. Aufgrund der elliptischen Form des Aortenannulus ermöglichen Messungen mittels dreidimensionaler Techniken wie der 3D-Echokardiographie oder Computertomographie eine wesentlich höhere Genauigkeit als die traditionelle zweidimensionale TTE oder TEE. Letztere führt üblicherweise zu unterschätzten Messwerten, was einen PPM, Undersizing und infolgedessen PVL oder erhöhte Gradienten zur Folge haben kann (111-113).

Obwohl eine gewisse Verkalkung der nativen AK für die sichere Verankerung und den Halt der Prothese essenziell ist, kann eine übermäßige Verkalkung das Risiko des Eingriffs deutlich steigern. Daher ist die präzise Bestimmung der Kalkmenge in verschiedenen Bereichen, insbesondere im Bereich des Aortenannulus und den Taschen („Device Landing Zone“), sowie im Bereich des LVOTs, von Bedeutung für die Prothesenauswahl (114, 115). Der Grad der Kalzifizierung wurde mittels einer nativen Computertomographie nach dem Agatston-Score ermittelt. Die Auswertung erfolgt software-basiert nach Definition der Zielregion. Das Ergebnis wird in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben (116, 117).

Die EKG-getriggerte CT-Angiographie ermöglichte eine schnelle und umfassende Bewertung des vaskulären Zugangs und der AA (siehe nachfolgende Kapitel und Abbildung 13), sowie der Abgänge der Koronararterien. Letzteres dient der Einschätzung des Risikos und Vermeidung einer Koronarobstruktion (118, 119). Darüber hinaus kann sie durch die Festlegung eines optimalen Angulationswinkels für die fluoroskopische Visualisierung der Aortenwurzel (Implantationsebene) die Planung des Eingriffs maßgeblich vereinfachen (120, 121).

3.4 Definition der horizontalen Aorta

Die AA wird als Winkel zwischen dem virtuellen Basalring (VBR) des Aortenannulus und der horizontalen Ebene definiert. Eine verstärkte Abwinkelung der AA führt zu einer sogenannten Entfaltung der Aorta, die auch als horizontale Aorta (HA) bezeichnet wird (122). Prädiktive Faktoren für eine HA sind Alter, Body-Mass-Index, vorherige Herzoperationen und Porzellanaorta (122). Der Winkel wird im Allgemeinen als "horizontal" klassifiziert, wenn er größer als 48° ist. Allerdings ist die Definition einer HA nicht einheitlich und der Grenzwinkel variiert in der Fachliteratur zwischen 48 und 70° (122-125). In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden zur Definition einer HA und zur Messung der AA herangezogen. Um eine Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zu gewährleisten, haben wir uns entschieden, die AA in der koplanaren Ebene unter Verwendung der 3Mensio-Software zu messen, die durch den exakten Nadir der NCC, der LCC und der RCC definiert ist (s. Abbildung 13). Dieser Ansatz ermöglicht eine präzise und konsistente Messung der AA, die wertvolle Daten für die klinische Bewertung und Entscheidungsfindung liefert. Der Cutoff-Wert für eine schwere AA in dieser Studie ($>51,7^\circ$, klassifiziert als horizontale Aorta) wurde mittels ROC-Analyse und dem Youden-Index berechnet (AUC 51,71; Sensitivität 0,48; Spezifität 0,57).



Abbildung 13: Messung der AA mittels MDCT (eigene Abbildung).

3.5 Komplikationen und Outcome-Kriterien bei TAVI nach VARC-3

Zu besserer Vergleichbarkeit von TAVI-Studien und Risikofaktoren sowie um klinische Endpunkte effektiver bewerten zu können, entwickelte das Valve Academic Research Consortium (VARC) standardisierte Definitionen für Komplikationen und Endpunkte. Gegründet im Jahr 2010 als unabhängige Arbeitsgruppe, umfasst VARC internationale Fachgesellschaften, akademische Einrichtungen, die US-amerikanische FDA, klinische Experten, Medizintechniker und Industrievertreter. Die ursprünglichen VARC-Endpunkte wurden 2011 veröffentlicht, 2012 mit VARC-2 überarbeitet und zuletzt im November 2021 mit VARC-3 aktualisiert (126-128). Im Folgenden werden relevante Komplikationen und ihre Definitionen gemäß VARC-3 vorgestellt, die als Grundlage für die in dieser Arbeit erhobenen Daten dienen.

3.5.1 Mortalität nach VARC3

Die Gesamtmortalität wird in kardiovaskuläre, klappenbedingte und nicht-kardiovaskuläre Mortalität untergliedert (s. Tabelle 3). Zudem erfolgt eine zeitliche Einteilung der Gesamtmortalität in eine periprozedurale, frühe und späte Mortalität (s. Tabelle 2) (126).

Periprozedurale Mortalität	Frühe Mortalität	Späte Mortalität
Tod, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> • < 30 Tagen nach dem Indexeingriff • > 30 Tage danach, aber noch während des Index-Krankenhausaufenthalts 	Tod > 30 Tage, jedoch < 1 Jahr nach dem Index-Krankenhausaufenthalt.	Tod, der > 1 Jahr nach dem Index-Krankenhausaufenthalt eintritt

Tabelle 2: Zeitpunkt der Mortalität gemäß VARC 3 (122).

Kardiovaskuläre Mortalität	Klappenbedingte Mortalität	Nicht-kardiovaskuläre Mortalität
<ul style="list-style-type: none"> Todesfälle infolge von Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Myokardinfarkt, Schlaganfall, vaskulären Komplikationen, Blutungen, Herzrhythmusstörungen, Reizleitungsstörungen, Tamponade, Lungenembolie, Intraprozeduralem Tod und Endokarditis. Plötzlicher oder unbeobachteter Tod. Tod unklarer Ursache. 	Tod wahrscheinlich aufgrund einer Dysfunktion der bioprothetischen Klappe.	Jeder Todesfall, dessen Hauptursache außerhalb des kardiovaskulären Systems liegt, beispielsweise Trauma, Nieren- oder Leberversagen, respiratorische Insuffizienz, die nicht mit Herzinsuffizienz assoziiert ist (etwa Pneumonie), Infektionen, Krebs, Selbstmord.

Tabelle 3: Kausale Mortalitätsverteilung gemäß VARC 3 (122).

3.5.2 Neurologische Ereignisse nach VARC3

Neuere Studien zeigen sinkende Schlaganfallraten nach TAVI, doch ist deren Prävention weiterhin ein Hauptziel (86, 129). Der Schlaganfall wurde vom VARC-3 in drei Kategorien eingeteilt: der „ischämische Schlaganfall“ (neurologische Anzeichen/Symptome mit einem nachgewiesenen ZNS-Infarkt), der „hämorrhagische Schlaganfall“ (neurologische Anzeichen/Symptome aufgrund einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung ohne Trauma) und der „unspezifizierte Schlaganfall“ (plötzliche neurologische Anzeichen/Symptome, die länger als 24 Stunden oder bis zum Tod andauern, ohne dass ausreichende Beweise für eine spezifische Klassifikation vorliegen).

Neurologische Vorfälle werden nach ihrem Zeitpunkt kategorisiert: periprozedural, früh oder spät (s. Tabelle 4) nach ihrem Schweregrad in leichte, moderate und schwere neurologische Funktionsstörungen (s. Tabelle 5)(126).

Periprozedurale Ereignisse	Frühe Ereignisse	Späte Ereignisse
Schlaganfall, der eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> < 30 Tagen nach dem Indexeingriff. 30 Tage danach, aber noch während des Index-Krankenhausaufenthalts. Akut: Auftreten ≤ 24 Std. nach dem Indexverfahren. Subakut Auftreten >24 Std. und ≤ 30 Tage nach dem Indexverfahren. 	Schlaganfall, der > 30 Tage, jedoch < 1 Jahr nach dem Index-Krankenhausaufenthalt eintritt.	Schlaganfall, der > 1 Jahr nach dem Index-Krankenhausaufenthalt eintritt.

Tabelle 4: Zeitpunkt neurologischer Ereignisse gemäß VARC 3 (122).

Schweregrad des akuten Schlaganfalls	Schlaganfallbedingte Disability
Leichte neurologische Funktionsstörung: NIHSS 0-5.	Fataler Schlaganfall: Tod infolge eines Schlaganfalls.
Moderate neurologische Funktionsstörung: NIHSS 6-14.	Schlaganfall mit Behinderung: mRS-Score von ≥ 2 nach 90 Tagen und Anstieg von ≥ 1 gegenüber dem Ausgangswert vor dem Schlaganfall.
Schwere neurologische Funktionsstörung: NIHSS ≥ 15 .	Schlaganfall ohne Behinderung: mRS-Score von 0 oder 1 nach 90 Tagen oder kein Anstieg der mRS-Score gegenüber dem Ausgangswert vor dem Schlaganfall.

Tabelle 5: Schlaganfall-Einstufung gemäß VARC 3 (122).

3.5.3 Hospitalisierung und Re-Hospitalisierung nach VARC 3

Krankenhausaufenthalte nach der Indexierung sind essenziell für Patienten, Kostenträger und Gesundheitssysteme, insbesondere bei Herzinsuffizienz aufgrund von Herzmuskel- oder Herzklappenproblemen. VARC-3 definiert einen Krankenhausaufenthalt als einen stationären oder notärztlichen Aufenthalt von über 24 Stunden. Notaufnahmebesuche unter 24 Stunden werden gezählt, wenn sie eine signifikante Therapieintensivierung erfordern (126).

VARC-3 unterscheidet zwischen kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Hospitalisierung. Kardiovaskuläre Aufenthalte unterteilen sich in prozedurbedingte (wie Schlaganfall, Blutungen (z. B. Hämothorax, retroperitoneales Hämatom), Perikarderguss, Gefäß- oder Zugangskomplikationen (z. B. Ischämie der Extremitäten, Wundinfektion), neue Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien (z. B. atrioventrikulärer Block, Vorhofflimmern) oder klappenbedingte (wie Klappenthrombose, Endokarditis, Klappendysfunktion und Komplikationen aufgrund einer unbehandelten nativen Aortenklappenerkrankung) und andere kardiovaskuläre Probleme (wie akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und periphere vaskuläre Erkrankungen, die nicht mit dem Eingriff zusammenhängen). Nicht-kardiovaskuläre Aufenthalte beinhalten Infektionen oder Nierenversagen (126).

3.5.4 Blutungskomplikation nach VARC 3

Blutungskomplikationen bei TAVI und cAKE erhöhen die Mortalitätsrate sowohl kurz- als auch langfristig erheblich. Der VARC-Konsens hat sich von subjektiven Einstufungen des Blutungsschweregrades („geringfügig“, „schwer“, „lebensbedrohlich“) zu einem präziseren Schema (Typ 1 bis Typ 4) entwickelt (s. Tabelle 6)(126). Als „offensichtliche“ Blutungen werden solche mit klinisch identifizierbarer Ursache oder durch diagnostische Tests (Bildgebung) bestätigte Blutungen definiert. Diese werden besonders betont, um die Bedeutung des prozeduralen Blutverlustes als signifikant hervorzuheben.

Typ 1	Blutungen, die ärztliche Betreuung benötigen, aber keine Operation. Erfordert erhöhtes Behandlungsniveau oder eventuell Medikamente. (BARC 2) Erfordert eine Transfusion von 1 Einheit Vollblut. (BARC 3a)
Typ 2	Erfordert eine Transfusion von 2-4 Einheiten Vollblut. (BARC 3a) Hämoglobinabfall von >3 g/dL, aber <5 g/dL. (BARC 3a)
Typ 3	Beeinträchtigt kritische Organe, die Hämodynamik oder erfordert größere Eingriffe. (BARC 3b, 3c,4) Erfordert eine Transfusion von ≥5 Einheiten Vollblut. (BARC 3a) Hämoglobinabfall von ≥5 g/dL (BARC 3b)
Typ 4	Tödliche Blutungen. Wahrscheinlich: Klinischer Verdacht (BARC 5a) Eindeutig: Bestätigt durch Autopsie oder Bildgebung (BARC 5b).

Tabelle 6 Einstufung der Blutungskomplikation gemäß VARC 3 (122).

3.5.5 Vaskuläre und zugangsbedingte (nichtvaskuläre) Komplikationen nach VARC 3

Vaskuläre Komplikationen bei TAVI nehmen dank verbesserter Techniken und alternativer Zugangsmethoden ab, erfordern aber weiterhin sorgfältige Überwachung und Dokumentation (130). VARC-3 hat die Definitionen für vaskuläre Komplikationen aktualisiert. Weiterhin wurde eine neue Kategorie für nichtvaskuläre zugangsbedingte Komplikationen eingeführt. Zu den schweren vaskulären Komplikationen zählen die Aortendissektionen, schwere Gefäßverletzungen, distale Embolisationen, ungeplante Eingriffe und das Versagen des Verschlusssystems mit ernsthaften Folgen. Leichte Komplikationen beinhalten kleinere Verletzungen ohne lebensbedrohliche Auswirkungen. Schwere nichtvaskuläre zugangsbedingte Komplikationen umfassen

Schäden, Verletzungen oder Infektionen, die zum Tod, zu irreversiblen Nervenschäden oder zur Notwendigkeit einer Operation führen, während leichte Komplikationen keine derart gravierenden Folgen nach sich ziehen (126).

3.5.6 Strukturelle kardiale Komplikationen nach VARC 3

Das VARC-3 kategorisiert neue kardiale Strukturkomplikationen bei TAVI. Dazu zählen Verletzungen des Aortenannulus, des LVOTs, der Ventrikel und Vorhöfe, des Mitralklappenapparats, des Trikuspidalklappenapparats und des Koronarsinus.

Es hebt die Koronarobstruktion als kritische Komplikation mit schlechter Prognose hervor. Major-Komplikationen sind solche mit gravierenden Folgen wie Tod, schwere Blutungen oder die Notwendigkeit einer Notfallintervention. Minor-Komplikationen führen hingegen nicht zu unmittelbaren oder lebensbedrohlichen Folgen (126).

3.5.7 Andere klappenbedingte Komplikationen und prozedurales Bailout nach VARC3

Die Raten von TAVI-Eingriffen, die ein chirurgisches Bailout erfordern, sind in Deutschland und den USA über die Jahre deutlich gesunken. Dennoch sind die Ergebnisse nach einem chirurgischen Bailout weiterhin ungünstig (131, 132).

Die Umstellung auf eine offene chirurgische Operation und die Implantation mehrerer Transkatheterklappen (>1) sowie der ungeplante Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung werden nach VARC-3 als wichtige Komplikationen eingestuft. Das chirurgische Bailout wird weiter in eine perioperative (innerhalb von 30 Tagen) sowie verspätete (nach mehr als 30 Tagen) Konversionen unterteilt (126).

Zu den Komplikationen im Zusammenhang mit den TAVI-Prothesen zählen auch Fehlstellungen der Klappen (Migration, Embolisation) und PVL (126).

3.5.8 Herzrhythmus-/Reizweiterleitungsstörungen nach VARC 3

Reizleitungsstörungen und Arrhythmien sind nach einer TAVI häufige Komplikationen, die oft die Implantation eines permanenten Schrittmachers erfordern (133, 134). Studien zeigen, dass sowohl bestehende als auch neu auftretende Reizleitungsstörungen und Arrhythmien die Prognose nach einer TAVI beeinträchtigen können (135-137). Basale Leitungsstörungen, einschließlich des AV-Block ersten Grades, des Rechtsschenkelblocks (RSB) und des Linksschenkelblocks (LSB), erhöhen ebenfalls das Risiko für die Notwendigkeit einer dauerhaften Schrittmacherimplantation nach einer TAVI (138).

VARC-3 empfiehlt die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs präoperativ, möglichst bald nach dem Eingriff, täglich während des Krankenhausaufenthalts und zu regelmäßigen Nachuntersuchungsintervallen (mindestens 30 Tage und jährlich). VARC-3 schlägt nun die folgende Definition zur besseren Charakterisierung von LSB vor: Auftreten vorübergehender LSB (verschwindet vor der Entlassung oder innerhalb von 7 Tagen nach der AVR bei einem längeren Krankenhausaufenthalt), persistierender LSB (besteht bei Entlassung oder bis zum 7. Tag nach der TAVI bei einem längeren Krankenhausaufenthalt) oder permanenter LSB (bleibt nach 30 Tagen und darüber hinaus bestehen) (126).

3.5.9 Kombinierte Endpunkte nach VARC 3

Weiterhin wurden kombinierte VARC-Endpunkte entwickelt, die verschiedene Komplikationen umfassen, um den technischen Erfolg, den Prothesenerfolg, die frühe Patientensicherheit, die klinische Wirksamkeit und die langfristige klappenbezogene klinische Wirksamkeit zu bewerten.

3.5.9.1 Technischer Erfolg

Der technische Erfolg beinhaltet ein breites Spektrum an prozeduralen Komplikationen, die unter anderem durch besondere anatomische Herausforderungen auftreten können. Dieser bewertet nach den VARC-3-Kriterien

(früher prozeduraler Erfolg gemäß VARC-2) den sofortigen, intraprozeduralen Behandlungserfolg, einschließlich der Sicherheit des Devices und des Einführsystems. Hierfür müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

Freiheit von Mortalität, ein erfolgreicher Zugang, Einbringen des Devices und Rückholung des Einführsystems. Darüber hinaus die korrekte Positionierung einer einzigen Herzklappenprothese an der richtigen anatomischen Position. Ebenfalls muss eine Freiheit von Operationen oder Eingriffen im Zusammenhang mit dem Device oder größeren vaskulären, zugangsbezogenen oder kardialen strukturellen Komplikationen vorliegen (126).

3.5.9.2 Prothesenerfolg nach 30 Tagen

Der Prothesenerfolg („Device Success“) bezieht sich auf kurzfristige Behandlungserfolge und die Funktion der Prothese im den ersten 30 Tagen, wobei Überlegungen zur dauerhaften Herzschrittmacherimplantation nicht berücksichtigt werden. Für den Prothesenerfolg müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Erreichen aller Endpunkte des technischen Erfolgs, Freiheit von Mortalität sowie von Operationen oder Eingriffen im Zusammenhang mit dem Device oder mit größeren vaskulären, zugangsbezogenen oder kardialen strukturellen Komplikationen. Zudem muss eine bestimmungsgemäße Funktion der Klappe, definiert durch einen P_{mean} von weniger als 20 mmHg, eine V_{max} von weniger als 3 m/s, einen Doppler-Geschwindigkeitsindex von mindestens 0,25 und einer weniger als moderate Aortenregurgitation, vorliegen (126).

3.5.9.3 Frühe Sicherheit (nach 30 Tagen)

Die frühe Sicherheit, wie sie von VARC-3 definiert wird, schließt die Freiheit von Gesamtmortalität, Schlaganfällen, Blutungen des VARC-Typs 2-4, höhergradigen vaskulären, zugangsbedingten oder kardialen strukturellen Komplikationen, akuter Nierenschädigung des Stadiums 3 oder 4, mittelgradiger oder schwerer Aortenregurgitation, neuen permanenten Schrittmachern ein (126).

3.5.9.4 Klinische Wirksamkeit

Der klinische Wirksamkeitsendpunkt in VARC-3 fokussiert sich auf klinische Ergebnisse über einen längeren Zeitraum. Die klinische Wirksamkeit gemäß VARC-3 definiert sich durch die Freiheit von Gesamtmortalität, sämtlichen Schlaganfällen sowie Krankenhausaufenthalten aufgrund des Eingriffs oder der Klappe nach einem Jahr und darüber hinaus (126).

3.6 Definition der Endpunkte der vorliegenden Studie:

Als primäre Endpunkte wurden die intrahospitale Mortalität, die Notwendigkeit zu einem prozeduralen Bailout und der technische Erfolg bestimmt. Die sekundären Endpunkte waren die Gesamtmortalität, die Schlaganfallrate und der Prothesenerfolg nach 30 Tagen sowie die prozeduralen Komplikationen.

Die Bewertung der Komplikationen erfolgte gemäß den oben beschriebenen VARC-3-Definitionen.

3.7 Datenerfassung

Die beiden teilnehmenden Zentren, das St.-Johannes-Hospital Dortmund und die Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, erheben im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Qualitätssicherung sowie des Deutschen Aortenklappenregisters Daten zu allen durchgeführten TAVI-Prozeduren.

Erfasst wurden demografische Daten und Baseline-Charakteristika der Patienten, einschließlich wichtiger Vorerkrankungen wie kardiale Leiden, chirurgische Eingriffe am Herzen, Medikamenteneinnahmen und Laborwerten. Zudem wurde der Risiko-Score der Patienten mittels EuroScore I und II bestimmt. Zusätzlich wurden präinterventionelle CT-Kriterien, periinterventionelle Parameter, peri- und postinterventionelle Komplikationen sowie prä- und postinterventionelle echokardiografische Messwerte erfasst. Diese Daten wurden, zusammen mit telefonischen Follow-Up-Befragungen nach jeweils 30 Tagen und einem Jahr, in eine anonymisierte Datenbank der TAVI-Patienten übertragen. Hierfür kam die Software FileMaker Pro (Claris International; Santa Clara, Kalifornien, USA; Version 19.4.2.204) zum Einsatz. Die Datenpflege erfolgt durch den Autor, das Operationsteam und Teile des ärztlichen Personals.

3.7.1 Baseline-Charakteristika

3.7.1.1 Demographische, klinische und elektrokardiographische Daten

Soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und BMI wurden für alle Patienten erhoben. Zudem wurden Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflichtigkeit, koronare Herzkrankheit mit oder ohne PCI oder chirurgische Myokardrevaskularisierung sowie frühere Myokardinfarkte, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und frühere Schlaganfälle dokumentiert. Darüber hinaus wurde das Vorliegen einer zervikalen (cAVK) oder peripheren arteriellen Verschlusskrankung (pAVK), einer permanenten Schrittmacherimplantation und früherer kardiochirurgischer Eingriffe wie Herzklappenersatz oder Thorakotomien sowie thorakaler Bestrahlungen registriert. Während der Patientenanamnese wurde Belastungsdyspnoe gemäß den

Stadien der NYHA (s. Tabelle 7) und Angina pectoris anhand der Canadian-Cardiovascular-Society-(CCS-)Klassifikation (siehe Tabelle 8) erfragt (3, 4).

Stadium	Symptome
NYHA I	Keine Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Vollständiges Fehlen von Beschwerden / Dyspnoe in Ruhe oder unter Belastung.
NYHA II	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Beschwerden / Dyspnoe bei stärkerer Belastung.
NYHA III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerden / Dyspnoe bereits bei leichter Belastung.
NYHA IV	Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe.

Tabelle 7: Dyspnoe-Klassifikation nach New York Heart Association (NYHA) (3).

Stadium	Symptome
Grad 0	Keine Beschwerden.
Grad I	AP-Beschwerden nur bei schwerer, schneller oder längerer körperlicher Belastung.
Grad II	Beschwerden bereits bei moderater körperlicher Belastung, bzw. leichte Einschränkung der alltäglichen Aktivität.
Grad III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung, bzw. deutliche Einschränkung der alltäglichen Aktivität.
Grad IV	Angina pectoris bereits in Ruhe.

Tabelle 8: Angina-pectoris-Klassifikation gemäß der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (4).

Zudem wurde in der Aufnahmesituation die Medikamentenanamnese erhoben und dokumentiert. Laborwerte wie Hämoglobin, Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), C-reaktives Protein (CRP) sowie HbA1c% wurden erfasst. Außerdem wurde ein präinterventionelles 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) mit Überprüfung auf ein vorbestehendes Vorhofflimmern, AV- oder Schenkelblockierungen durchgeführt und die Befunde in der Datenbank gespeichert.

3.7.1.2 Echokardiographische Daten

Alle echokardiographischen Daten wurden nach Protokoll gesammelt und in die Datenbank eingetragen. Dazu zählten die links- und rechtsventrikuläre Funktion, eine potenzielle diastolische Dysfunktion sowie eine präzise Quantifizierung der AS mittels des mittleren und maximalen Druckgradienten (P_{mean} und P_{max}), der V_{max} und KÖF. Zusätzlich wurden andere Herzklappenvitien und der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) evaluiert.

3.7.1.3 Computertomographische Daten

Ebenso wurden alle umfangreichen CT-Daten in der Datenbank gesammelt. Wie zuvor erwähnt wurden auf der Ebene des Annulus die minimale und maximale Dimension, der Umfang sowie die Fläche präzise ermittelt. Der Durchmesser wurde auch auf Höhe des Aortenbulbus, am STJ und an der Aorta ascendens bewertet. Der Abstand der Ostien der linken und rechten Koronararterie von der Klappenebene sowie die AA, wie in Kapitel 3.4 bereits erläutert, wurden bestimmt und dokumentiert. Desweiteren wurden die Kalzifikation der nativen AK und des LVOT anhand des Agatston-Kalk-Scores, die Verteilung der Kalzifikationen und die Anzahl der Klappentaschen vermerkt.

3.7.2 Prozedurale Daten

Im Rahmen der prozeduralen Datenerhebung wurden verschiedene Aspekte erfasst, darunter der Zugangsweg, das verwendete Zugangssystem, die Durchleuchtungszeit, die Menge des verwendeten Kontrastmittels, die Prozedurdauer, die Größe der implantierten Prothese sowie der Einsatz einer Prä- oder Post-Dilatation. Ebenfalls dokumentiert wurde die Position der Klappe in Bezug auf die Ostien der linken und rechten Koronararterie. Zusätzlich wurden unmittelbar nach der Implantation mittels Echokardiographie und Angiographie die Parameter zur Klappenfunktion protokolliert.

Der Operationsverlauf und der Einsatz spezifischer Gefäßverschlusssysteme wurden ebenfalls festgehalten.

Zur prozeduralen Datenerhebung zählten auch die Komplikationen, die während oder unmittelbar nach der Prozedur im Eingriffsraum auftraten, wie eine Konversion zur Sternotomie, prozedurales Bailout (Valve in Valve oder Konversion zum cAKE), multiple Klappen oder Fehlstellungen der Klappen (Migration, Embolisation) sowie die intraprozeduralen kardialen Komplikationen nach VARC-3. Letztere wurden wie oben beschrieben in schwere (Major) und leichte (Minor) strukturelle Komplikationen untergliedert.

3.7.3 Postprozedurale Daten

Die postprozeduralen Daten umfassen alle Ereignisse und Befunde vom Zeitpunkt der Verlegung des Patienten aus dem Eingriffsraum bis zur Entlassung. Erfasst wurden unter anderem die Verweildauer des Patienten auf der Normal- und Intensivstation, die intrahospitale Mortalität und deren Ursachen, eine postinterventionelle Reanimationspflichtigkeit oder kardiale Dekompensation sowie die Beatmungszeit, falls die Prozedur nicht ausschließlich unter Analgosedierung durchgeführt werden konnte. Darüber hinaus wurden alle Schlaganfälle – mit oder ohne Residuen –, vaskuläre Komplikationen nach der VARC-3-Definition sowie Myokardinfarkte dokumentiert, wobei diese unterschieden wurden in spontane Infarkte (Typ 1) nach mehr als 48 Stunden nach TAVI und interventionsbedingte Infarkte (Typ V) innerhalb von 48 Stunden nach TAVI.

Zusätzlich wurden der Hämoglobinwert, transfundierte Erythrozytenkonzentrate, die medikamentöse Antikoagulation oder antithrombozytäre Therapie zum Entlassungszeitpunkt sowie der Serumkreatininspiegel gemessen, um eine akute post-TAVI-Nierenschädigung gemäß den VARC-3-Kriterien und den adaptierten AKIN-Kriterien des Acute Kidney Injury Networks zu erfassen. Darüber hinaus wurden die Befunde der Echokardiografie und des EKGs vor der Entlassung dokumentiert.

3.7.4 Follow-up Daten

Wie in Kapitel 3.2.3 erwähnt, wurden die nach erfolgter Entlassung in der Regel im Rahmen der Qualitätssicherung telefonisch erhoben.

Zur Nachsorge gehörte die Dokumentation aller nach VARC3-Kriterien definierten Endpunkte, wie eine erneute Hospitalisierung und ihre Ursachen, Schrittmacherimplantationen, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Blutungen, neue Dialysepflichtigkeit, erneute Interventionen oder Operationen an den Herzklappen sowie Todesfälle und ihre Ursachen. Außerdem erfolgte die Bewertung des Prothesenerfolgs sowie der frühen Sicherheit nach 30 Tagen.

3.8 Statistische Analyse

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Klappenprothesen Sapien Ultra und Acurate Neo2 bei Patienten mit HA im Hinblick auf die zuvor beschriebenen Endpunkte verglichen. Für dieses Forschungsprojekt wurden 1582 Datensätze analysiert (n=1582). Eingeschlossen wurden alle bis Januar 2023 verfügbaren Datensätze von Patienten, die entweder eine Sapien 3 Ultra (n=526) oder eine Acurate Neo2 (n=1056) Herzklappenprothese erhalten hatten und deren 30-Tage-Follow-Up bereits abgeschlossen war. Patienten mit einer nicht-horizontalen Aorta (AA < 51,7°; n=841), einem vorherigen cAKE (n=35) oder einer vorherigen TAVI (n=5) wurden von der Hauptanalyse ausgeschlossen. Die finale Kohorte nach dem Matching bestand aus 492 Patienten (Neo2 n=246; Ultra n=246) (s. Abbildung 14).

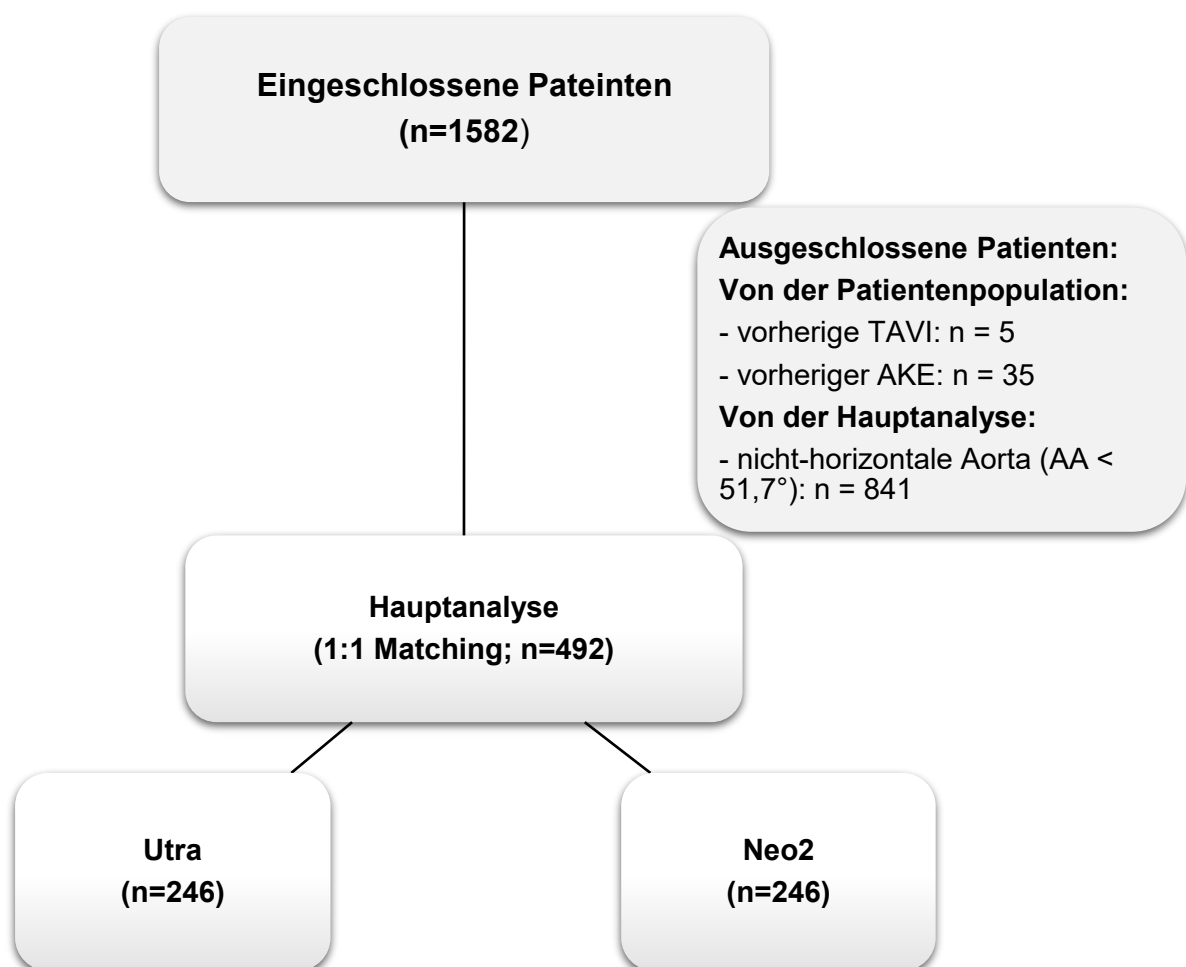


Abbildung 15: Patientenauswahlverfahren

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software R durchgeführt (R Version 4.2.1 (2021); R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Kontinuierliche Daten wurden als Median und Interquartilsabstand (IQR) und kategoriale Daten als n (%) präsentiert. Der Vergleich von Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test, Fishers zweiseitigem exaktem Test oder Chi-Quadrat-Test, je nach Angabe.

Um konfundierende Faktoren und Selektionsverzerrungen beim Vergleich der beiden Prothesen auszuschließen, wurde ein Propensity-Matching mit R Studio durchgeführt. Mithilfe eines 1-zu-1-Nearest-Neighbor-Matchings wurde jeweils ein Patient, der mit der Sapien Ultra behandelt wurde (n=246), einem Patienten zugeordnet, der mit der Acurate Neo2 in einer horizontalen Aorta behandelt wurde (n=246). In den Matching-Algorithmus wurden die klinische Vorgeschichte, EKG- und MDCT-Merkmale mit bekannten Effekten oder signifikanten ($p < 0,05$) univariaten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen einbezogen. Für alle Analysen wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant definiert.

Zur Analyse des Effekts des Prothesentyps sowie der AA auf den Prothesenerfolg führten wir uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durch. Variablen mit einem univariaten p-Wert von $< 0,10$ wurden in das multivariate Modell aufgenommen. In die univariate Regressionsanalyse wurden das teilnehmende Zentrum, Alter, männliches Geschlecht, koronare Herzkrankheit, BMI, EuroSCORE II, die Verwendung der Acurate Neo2-Prothese, pAVK, Prädilatation, Implantationstiefe (an der NCC), Kalklast der AK, Rechtsschenkelblock, AA sowie LVOT- und exzentrische Verkalkungen einbezogen. Zusätzlich wurde eine extreme AA als finales multivariates Modell aufgenommen, um einen unabhängigen Einfluss auf den Prothesenerfolg nachzuweisen.

4 Ergebnisse:

4.1 Basischarakteristika der gematchten Kohorte

4.1.1 Patientenpopulation

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der TAVI unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Ultra: 81 Jahre [IQR: 76,8–84,9] vs. Neo2: 81 Jahre [IQR: 79,0–85,0], $p=0,10$). Der Anteil weiblicher Patienten war in der Neo2-Gruppe mit 43,5 % numerisch höher als in der Ultra-Gruppe mit 40,7 %, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,58$).

Der EuroSCORE II zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, mit einem Median von 3,0 in der Neo2-Gruppe im Vergleich zu 2,7 in der Ultra-Gruppe ($p=0,08$). Auch hinsichtlich der Vorerkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wie in Tabelle 9 und Abbildung 15 dargestellt.

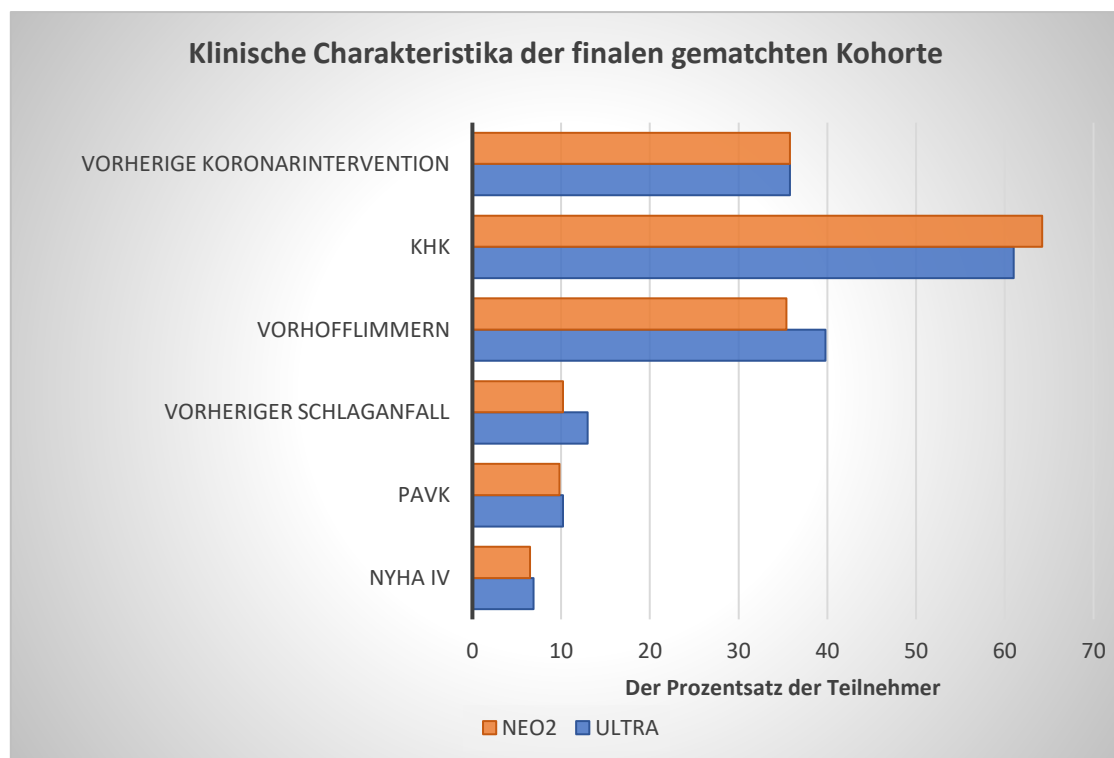


Abbildung 16: Wichtigste klinische Charakteristika der gematchten Kohorte.

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Demographische Daten					
Alter, Jahre	81.0 [76.8;84.9]	83.0 [80.0;86.0]	<0.001	81.0 [79.0;85.0]	0.10
Geschlecht, weiblich	100 (40.7%)	258 (58.2%)	<0.001	107 (43.5%)	0.58
BMI, kg/m ²	27.3 [24.7;30.2]	27.0 [24.2;30.5]	0.20	27.4 [24.6;31.1]	0.71
EuroSCORE II, %	2.7 [1.8;3.8]	3.3 [2.2;5.1]	<0.001	3.0 [1.8;4.8]	0.08
NYHA IV, %	17 (6.9%)	34 (7.7%)	0.83	16 (6.5%)	1.00
eGFR, ml/min/1.73 m ²	66.0 [51.2;82.8]	59.0 [43.0;75.5]	<0.001	63.0 [47.0;81.8]	0.18
Periphere Arterienerkrankung	25 (10.2%)	42 (9.5%)	0.87	24 (9.8%)	1.0
Vorheriger Schlaganfall	32 (13.0%)	52 (11.7%)	0.71	25 (10.2%)	0.39
Vorhofflimmern	98 (39.8%)	178 (40.2%)	0.99	87 (35.4%)	0.35
Koronare Herzkrankheit	150 (61.0%)	281 (63.4%)	0.57	158 (64.2%)	0.51
Vorherige koronare Intervention	88 (35.8%)	170 (38.5%)	0.53	88 (35.8%)	1.0

Tabelle 9: Basischarakteristika der Studie.

4.1.2 Echokardiographie

Hinsichtlich der echokardiographischen Charakteristika wurden einige wichtige Parameter zwischen beiden Gruppen verglichen. Die Analyse umfasste die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die mittleren Gradienten (P_{mean}), die KÖF sowie die indexierte KÖF pro Quadratmeter Körperoberfläche.

Bezüglich der linksventrikulären EF, insbesondere der Anteil der Patienten mit einer EF unter 35 %, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (5,7% in Ultra vs. 4,9% in Neo2; p=0.84). Auch bei den mittleren Gradienten über AK gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0.14). Die KÖF war ebenfalls zwischen den Gruppen ähnlich, mit einem Median von 0,7 cm² in beiden Gruppen (p=0.18) (s. Tabelle 10).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Echokardiographische Daten					
LV-Ejektionsfraktion < 35 %	14 (5.7%)	25 (5.7%)	1.0	12 (4.9%)	0.84
Pmean, mmHg	45.0 [36.0;53.0]	41.0 [31.0;48.0]	<0.001	43.0 [36.0;50.0]	0.14
KÖF, cm2	0.7 [0.6;0.8]	0.7 [0.6;0.9]	0.01	0.7 [0.6;0.8]	0.18
iKÖF, cm2/m2	0.4 [0.3;0.4]	0.4 [0.3;0.5]	<0.001	0.4 [0.3;0.4]	0.08

Tabelle 10: Echocharakteristika der Studie.

4.1.3 Elektrokardiographie

Bezüglich der elektrokardiographischen Merkmale wurde bei 8,6% der Patienten in der Ultra-Gruppe und bei 8,9% der Patienten in der Neo2-Gruppe ein Rechtsschenkelblock festgestellt ($p=1,0$). Ähnlich verhielt es sich mit einem präinterventionellen vorhandenen Linksschenkelblock (9,4% vs. und 10,6%, $p=0,76$). Darüber hinaus zeigte die Analyse, dass 10,2% der Patienten in der Ultra-Gruppe und 9,8% der Patienten in der Neo2-Gruppe bereits einen Schrittmacher implantiert hatten ($p=1,0$). Somit bestanden ähnliche elektrokardiographischen Profile der Patienten in den beiden Gruppen (s. Abbildung 16).

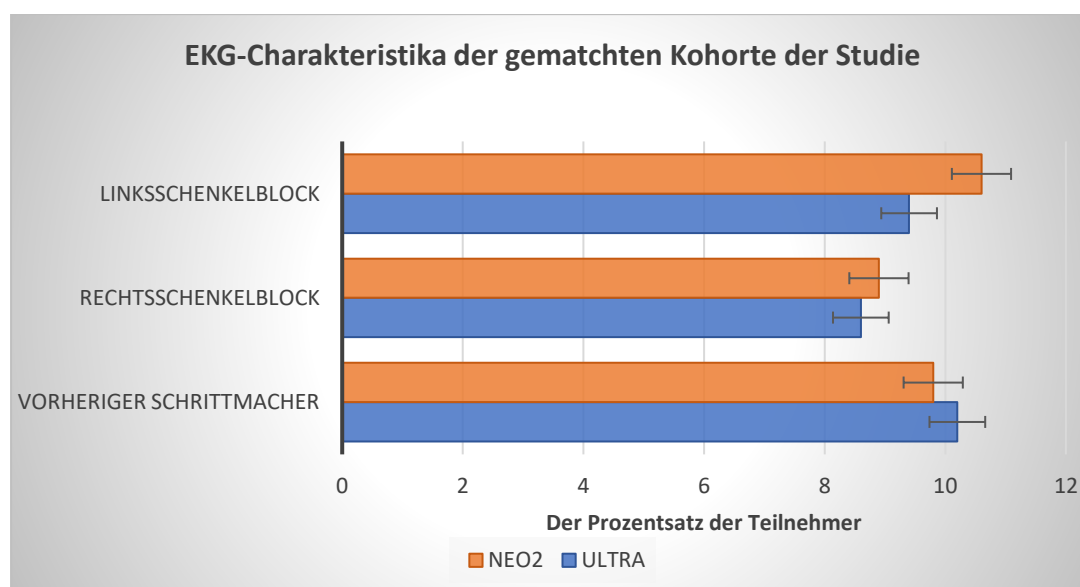


Abbildung 17: Wichtigste EKG-Merkmale der gematchten Kohorte.

4.1.4 Computertomographie

Der entscheidende Parameter unserer Untersuchung, die AA, wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Werte betragen 58,0 Grad [IQR: 54,6 - 63,0] für die Ultra-Gruppe und 57,3 Grad [IQR: 54,1 - 62,0] für die Neo2-Gruppe ($p=0,26$).

Der Annulus-Durchmesser war in der Ultra-Gruppe signifikant größer mit einem Median von 25,4 mm im Vergleich zu 24,8 mm in der Neo2-Gruppe ($p<0,001$). Auch die Annulus-Fläche war in der Ultra-Gruppe mit 4,9 mm² im Vergleich zu 4,8 mm² in der Neo2-Gruppe signifikant größer ($p<0,001$; s. Tabelle 12).

Bei der schweren AK-Kalzifikation war der Anteil in der Ultra-Gruppe mit 39,5% höher als in der Neo2-Gruppe mit 30,1% ($p=0,04$). Hingegen zeigten die Ergebnisse bei mäßiger bis schwerer LVOT-Verkalkung keinen signifikanten Unterschied; 19,9% der Ultra-Gruppe und 17,9% der Neo2-Gruppe waren betroffen ($p=0,21$). Asymmetrische AK-Kalzifikationen wurden tendenziell häufiger in der Ultra-Gruppe (21,0%) als in der Neo2-Gruppe 13,4% beobachtet, ohne statistische Relevanz ($p=0,07$) (s. Abbildung 17).

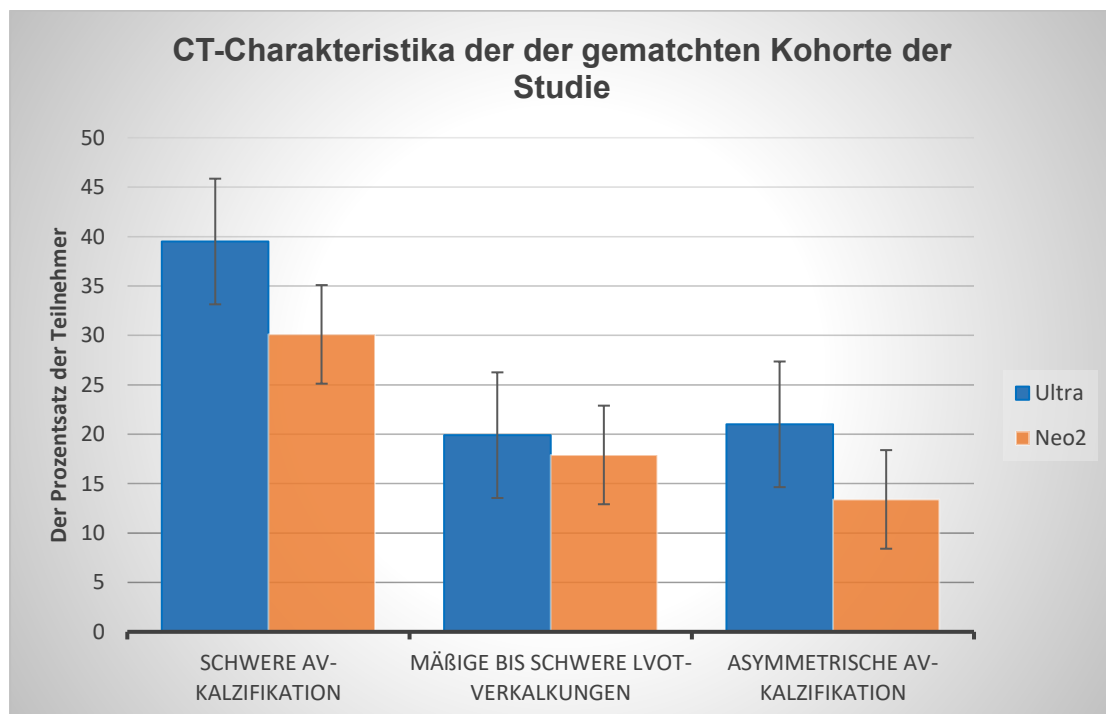


Abbildung 18: Wichtigste CT- Charakteristika der gematchten Kohorte.

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
MDCT-Daten					
Annulus-Durchmesser, mm	25.4 [24.1;26.6]	24.2 [23.1;25.4]	<0.001	24.8 [23.6;25.8]	<0.001
Annulus-Fälsche, mm ²	4.9 [4.4;5.4]	4.4 [4.0;5.0]	<0.001	4.8 [4.3;5.2]	<0.001
Schwere AK-Kalzifikation, %	96 (39.5%)	74 (17.2%)	<0.001	74 (30.1%)	0.04
Mäßige bis schwere LVOT-Verkalkungen, %	49 (19.9%)	51 (11.5%)	0.004	44 (17.9%)	0.21
Asymmetrische AK-Kalzifikation, %	48 (21.0%)	59 (13.3%)	0.015	33 (13.4%)	0.07
AA	58.0 [54.6;63.0]	57.0 [54.0;61.7]	0.044	57.3 [54.1;62.0]	0.26

Tabelle 11: CT-Charakteristika der Studie.

4.2 Prozedurale Charakteristika

4.2.1 Prozedurale Parameter

Die Dauer der Prozedur unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. In der Ultra-Gruppe lag die mediane Prozedurzeit bei 40 Minuten [IQR: 31–50], während sie in der Neo2-Gruppe 45 Minuten [IQR: 36–53] betrug ($p=0,001$). Auch beim Verbrauch von Kontrastmittel zeigte sich ein signifikanter Unterschied: In der Ultra-Gruppe wurden im Median 37 ml [IQR: 20–90] verwendet, verglichen mit 81 ml [IQR: 38–115,75] in der Neo2-Gruppe ($p<0,001$). Die Prädilatation wurde in der Ultra-Gruppe signifikant seltener durchgeführt (44 Patienten, 18,0%) als in der Neo2-Gruppe (236 Patienten, 95,9%; $p<0,001$). Ähnlich signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Postdilatation, die in der Ultra-Gruppe bei 16 Patienten (6,5%) und in der Neo2-Gruppe bei 82 Patienten (33,7%) durchgeführt wurde ($p<0,001$) (s. Tabelle 12).

Die Implantationstiefe, gemessen an den NCC und LCC-Positionen unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen. In der Ultra-Gruppe betrug die mediane Implantationstiefe am NCC 2,9 mm [IQR: 1,0–4,2], während sie in der Neo2-Gruppe bei 5,0 mm [IQR: 2,0–6,5] lag ($p<0,001$). Am LCC war die Implantationstiefe in der Ultra-Gruppe 2,0 mm [IQR: 0,4–4,0], verglichen mit 5,9 mm [IQR: 3,0–7,0] in der Neo2-Gruppe ($p<0,001$).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Prozedurale Parameter					
Dauer der Prozedur, min	40 [31;50]	45 [37;53]	<0.001	45.00[36.00;53.00]	0.001
Kontrastmittel, ml	37 [20;90]	80 [38;113]	<0.001	81.00 [38.00;115.75]	<0.001
Prädilatation, %	44 (18.0%)	416 (93.9%)	<0.001	236 (95.9%)	<0.001
Postdilatation, %	16 (6.5%)	131 (29.9%)	<0.001	82 (33.7%)	<0.001
Implantationstiefe NCC, mm	2.9[1.0;4.2]	5.0 [3.0;6.5]	<0.001	5.00 [2.00;6.50]	<0.001
Implantationstiefe LCC, mm	2.0[0.4;4.0]	6.0 [3.0;6.7]	<0.001	5.90 [3.00;7.00]	<0.001

Tabelle 12: Prozedurale Charakteristika der Studie.

4.2.2 Prozedurale Ereignisse und Outcome

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass der technische Erfolg der Prozeduren in beiden Gruppen gleich hoch war, mit einer Erfolgsrate von 93,1% ($p=1,00$).

Die Konversion zur Sternotomie war in beiden Gruppen gleichermaßen selten, mit jeweils einem Fall (0,4%, $p=1,0$). Bei der Device-Migration oder -Embolisation gab es zwar Unterschiede, die jedoch nicht statistisch signifikant waren: In der Ultra-Gruppe trat ein Fall (0,4%) auf, während in der Neo2-Gruppe fünf Fälle (2,0%) beobachtet wurden ($p=0,21$). Bezüglich des prozeduralen Bailouts zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied: In der Ultra-Gruppe gab es zwei Fälle (0,8%), in der Neo2-Gruppe einen Fall (0,4%, $p=1,0$). Die Verwendung mehrerer Klappen (VinV) war ebenfalls selten und wurde in der Ultra-Gruppe einmal beobachtet (0,4%), während in der Neo2-Gruppe kein Fall auftrat (0,0%, $p=1,0$) (s. Tabelle 13). Kardiale strukturelle Komplikationen traten in der Ultra-Gruppe bei sechs Patienten (2,4%) und in der Neo2-Gruppe bei einem Patienten (0,4%) auf ($p=0,12$).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Prozedurale Ereignisse und Komplikationen					
Technischer Erfolg	229 (93.1%)	411 (92.8%)	1.0	229 (93.1%)	1.0
Konversion zu Sternotomie	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1.0	1 (0.4%)	1.0
Prothesen-Migration/Embolisation	1 (0.4%)	7 (1.6%)	0.27	5 (2.0%)	0.21
Prozedurales Bailout	2 (0.8%)	3 (0.7%)	1.0	1 (0.4%)	1.0
Multiple Klappe (VinV)	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1.0	0 (0.0%)	1.0
Strukturelle Komplikation	6 (2.4%)	4 (0.9%)	0.17	1 (0.4%)	0.12

Tabelle 13: Prozedurale Ereignisse und Komplikationen.

4.3 Postprozedurale Charakteristika

4.3.1 Echokardiographie

Die linksventrikuläre EF zeigte zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied, mit Medianwerten von 65% in beiden Gruppen ([IQR: 55-65] bei beiden, $p=0,61$). Sowohl die KÖF als auch die indexierte KÖF waren in der Neo2-Gruppe signifikant größer (p jeweils $<0,001$). Der mittlere Druckgradient (Pmean) war in der Ultra-Gruppe signifikant höher mit einem Median von 13 mmHg [IQR: 10-16] im Vergleich zu 9 mmHg [IQR: 6-11] in der Neo2-Gruppe ($p<0,001$). Ein schweres Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) war in der Ultra-Gruppe mit 12,0% signifikant häufiger als in der Neo2-Gruppe mit 3,3% ($p=0,001$). Ebenso waren erhöhte Gradienten (≥ 20 mmHg) in der Ultra-Gruppe mit 11,9% im Vergleich zu 1,7% in der Neo2-Gruppe signifikant häufiger (p -Wert $<0,001$).

Bei der Inzidenz von PVL zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede. 82,2% der ULTRA-Gruppe hatten keine oder nur eine minimale PVL, verglichen mit 60,3% in der Neo2-Gruppe ($p<0,001$). Leichte PVL wurde bei 17,8% der Ultra-Gruppe und 36,8% der Neo2-Gruppe festgestellt. Moderate PVL trat nur in der Neo2-Gruppe auf (2,9%). Die Prävalenz von relevanten PVL war in der Neo2-Gruppe höher (Neo2 $n=8$ (3,3%), Ultra $n=0$) ($p=0,007$) (s. Tabelle 14).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Echokardiographische Ergebnisse					
LV-Ejektionsfraktion, %	65 [55;65]	64 [55;65]	0.25	65.0 [55.00;65.00]	0.61
Mean AK-Gradient, mmHg	13 [10;16]	8 [6;11]	<0.001	9.0 [6.00;11.00]	<0.001
KÖF, cm ²	1.6 [1.4;1.8]	1.8 [1.5;2.1]	<0.001	1.80 [1.59;2.15]	<0.001
iKÖF, cm ² /m ²	0.8 [0.7;0.9]	1.00 [0.8;1.1]	<0.001	0.96 [0.82;1.13]	<0.001
Relevante PVL (> leichte/spur)	0 (0.0%)	15 (3.4%)	0.008	8 (3.3%)	0.007
PVL (insgesamt)			<0.001		<0.001
Keine / Minimale PVL	199 (82.2%)	262 (60.7%)		146 (60.3%)	
Leichte PVL	43 (17.8%)	157 (36.3%)		89 (36.8%)	
Moderate PVL	0 (0.0%)	13 (3.0%)		7 (2.9%)	
Schwere PPM	28 (12.0%)	10 (2.3%)	<0.001	8 (3.3%)	0.001
Erhöhte Gradienten (≥20 mmHg)	29 (11.9%)	7 (1.6%)	<0.001	4 (1.7%)	<0.001

Tabelle 14: Postprozedurale echokardiographische Ergebnisse.

4.3.2 Postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Outcome

Die Analyse der Daten zeigt, dass die intrahospitale Mortalitätsrate in der Neo2-Gruppe mit 2,4% signifikant höher war als in der Ultra-Gruppe, in der keine Todesfälle (0,0%) verzeichnet wurden ($p=0,03$). Bezüglich schwerer Gefäßkomplikationen, die in der Ultra-Gruppe bei 4,9% und in der Neo2-Gruppe bei 5,3% der Fälle auftraten, sowie Blutungen der Typen 3 bis 4, die bei 6,5% bzw. 6,9% der Patienten beobachtet wurden, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=1,0$).

Ebenfalls wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit offensichtlicher ZNS-Schäden (3,3% in ULTRA vs. 4,1% in Neo2, $p = 0,81$) und neurologischer Funktionsstörungen ohne ZNS-Schäden, wie transitorische ischämische Attacken (TIA), mit 0,8% in der Ultra-Gruppe und 1,2% in der Neo2-Gruppe ($p=1,0$) festgestellt. Darüber hinaus zeigten sich keine Unterschiede in der Rate der Nierenschädigung (AKI-Typ 2-4), die bei jeweils 1,6% der Patienten in beiden Gruppen auftrat ($p=1,0$). Des Weiteren war die Rate der neuen Schrittmacherimplantationen in beiden Gruppen

vergleichbar mit 11,8% in der Ultra-Gruppe und 11,3% in der Neo2-Gruppe ($p=0,98$) (s. Tabelle 15).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
Postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Komplikationen					
Intrahospitale Mortalität	0 (0.0%)	12 (2.7%)	0.006	6 (2.4%)	0.03
Schwere Gefäßkomplikationen	12 (4.9%)	28 (6.3%)	0.54	13 (5.3%)	1.0
Blutungen (Typ 3-4)	16 (6.5%)	33 (7.5%)	0.75	17 (6.9%)	1.0
Offensichtliche ZNS-Schäden	8 (3.3%)	19 (4.3%)	0.64	10 (4.1%)	0.81
TIA	2 (0.8%)	4 (0.9%)	1.0	3 (1.2%)	1.00
Nierenschädigung (AKI-Typ 2-4)	4 (1.6%)	10 (2.3%)	0.78	4 (1.6%)	1.00
Neue Schrittmacherimplantation ¹	26 (11.8%)	45 (11.4%)	0.96	25 (11.3%)	0.98

Tabelle 15: Postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Komplikationen.

4.3.3 30-Tage-Outcome

Die Analyse des 30-Tage-Outcomes nach TAVI offenbart signifikante Unterschiede im Prothesenerfolg zwischen den Gruppen. In der ULTRA-Gruppe erreichten 198 Patienten (80,5%) einen Prothesenerfolg, während in der NEO2-Gruppe 218 Patienten (88,6%) diesen Erfolg verzeichneten ($p=0,01$). Hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität wurden in der Ultra-Gruppe drei Todesfälle (1,3%) und in der Neo2-Gruppe sechs Todesfälle (2,7%) festgestellt. Trotz der numerisch höheren Mortalitätsrate in der Neo2-Gruppe ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,330 statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 16).

Variable	Gesamte Studienkohorte			Gematchte Studienkohorte	
	Ultra n=246	Neo2 n=443	p-Wert	Neo2 n=246	p-Wert
30-Tage-Outcome					
Prothesenerfolg nach 30 Tagen	198 (80.5%)	388 (87.6%)	0.01	218 (88.6%)	0.01
30-Tage-Mortalität	3 (1.3%)	14 (3.5%)	0.16	6 (2.7%)	0.33

Tabelle 16: Klinisches Outcome nach 30 Tagen.

4.4 Prädiktoren für den Prothesenerfolg in der Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation wurden verschiedene Prädiktoren für den Prothesenerfolg sowohl in univariaten als auch in multivariaten Analysen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt und beinhalten eine Reihe von Faktoren, die mit dem Prothesenerfolg in Verbindung stehen.

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass Faktoren wie das behandelte Zentrum (St.-Johannes-Hospital Dortmund oder Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim), Alter, männliches Geschlecht, KHK und BMI keine signifikanten Prädiktoren für den Prothesenerfolg waren. Der EuroSCORE II erwies sich ebenfalls nicht als statistisch signifikant ($p=0,10$). Jedoch waren bestimmte technische und patientenspezifische Faktoren signifikant mit einem höheren Prothesenerfolg assoziiert. Der Einsatz der Prothese Acurate Neo2 war in der univariaten Analyse für den Prothesenerfolg hochsignifikant ($p<0,001$). Ebenfalls zeigte die Prädilatation einen signifikanten prädiktiven Effekt auf den Prothesenerfolg ($p=0,003$). Weitere signifikante Prädiktoren umfassten die Implantationstiefe (NCC), moderate bis schwere Kalzifikation des LVOTs und exzentrische AK-Kalzifikation ($p=0,008$, $<0,001$ und $0,01$). In der multivariaten Analyse, die die Interdependenzen zwischen den Prädiktoren berücksichtigt, war der EuroSCORE II signifikant ($p=0,01$), was darauf hindeutet, dass ein niedrigerer Score mit einem höheren Prothesenerfolg korreliert. Die Signifikanz der Neo2-Prothese, der Prädilatation und der Implantationstiefe (NCC) bestand in der multivariaten Analyse nicht mehr ($p=0,29$, $0,35$ und $0,13$).

Moderate bis schwere LVOT-Kalzifikation und exzentrische AK-Kalzifikation blieben signifikante Prädiktoren für den Prothesenerfolg auch nach Adjustierung für andere Variablen ($p = 0,002$ und $0,04$). Die AA hat, mit einer Odds Ratio (OR) von 0.99, Konfidenzintervall (CI) [0.98; 1.02], keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Prothesenerfolg ($p=0.97$). Auch die extreme AA, analysiert sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, zeigt ähnliche Ergebnisse. In der univariaten Analyse ergibt sich ein OR von 0.92 mit einem KI [0.67;1.26] und einem p-Wert von 0.60, was darauf hinweist, dass auch diese Variable keinen signifikanten Einfluss auf den Prothesenerfolg hat. Die multivariate Analyse bestätigt diesen Befund mit einer OR von 0.95, einem CI [0.68;1.32] und einem p-Wert von 0.76 (s. Tabelle 17).

	Univariate	p-Wert	Multivariate	p-Wert
Prädiktoren				
Zentrum	0.9 (0.68,1.19)	0.467		
Alter	1.0 (0.98,1.03)	0.403		
Geschlecht (männlich)	1.24 (0.94,1.65)	0.131		
KHK	1.17 (0.88,1.56)	0.294		
BMI	0.99 (0.98,1.01)	0.785		
EuroSCORE II	0.98 (0.95,1.00)	0.100	0.96 (0.94;0.99)	0.01
THV (Neo2)	1.61 (1.21,2.15)	<0.001	1.30 (0.79;2.13)	0.29
Periphere arterielle Erkrankung	0.72 (0.48,1.08)	0.122		
Prädilatation	1.55 (1.17,2.07)	0.003	1.25 (0.78;2.02)	0.35
Implantationstiefe (NCC)	1.08 (1.02,1.14)	0.008	1.05 (0.99;1.11)	0.13
Kalziumdichte	0.99 (0.99,1.00)	0.053		
Rechtsschenkelblock	1.07 (0.65,1.77)	0.791		
Mäßige bis schwere LVOT-Verkalkung	0.50 (0.35,0.72)	<0.001	0.55 (0.38;0.81)	0.002
Exzentrische AK-Verkalkung	0.62 (0.43,0.89)	0.012	0.68 (0.47;0.99)	0.04
AA	0.99 (0.98,1.02)	0.970		
Extreme AA	0.92 (0.67,1.26)	0.601	0.95 (0.68;1.32)	0.76

Tabelle 17: Prädiktoren für den Prothesenerfolg in der Gesamtpopulation.

4.5 Prozedurale und klinische Ergebnisse in der Gesamtpopulation bei horizontaler Aorta

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neben dem direkten Vergleich der beiden Prothesen mittels 1-zu-1-Nearest-Neighbor-Matching auch die prozeduralen und klinischen Ergebnisse von Patienten mit HA und ohne HA (Non-HA) aus der gesamten Patientenpopulation analysiert, um mögliche Unterschiede in den Behandlungsergebnissen unabhängig von der gewählten Prothese zu identifizieren. Die Gesamtstudienkohorte umfasste 841 Non-HA-Patienten und 741 HA-Patienten (s. Tabelle 18). Bezüglich der prozeduralen Parameter waren die Dauer des Eingriffs und der Verbrauch an Kontrastmittel zwischen den beiden Gruppen vergleichbar, mit Medianwerten von 42 Minuten und 43 Minuten sowie 75 ml und 70 ml Kontrastmittel für Non-HA bzw. HA ($p=0.11$ bzw. 0.36). Die Häufigkeit von Prä- und Postdilatation war ebenfalls vergleichbar, wobei etwa 67% der Patienten in beiden Gruppen eine Prädilatation und etwa 22% eine Postdilatation erhielten, ($p=0.88$ und $p=0.99$). Signifikante Unterschiede wurden jedoch in der Implantationstiefe an den Klappentaschen (NCC und LCC) festgestellt, wobei die HA-Gruppe tendenziell geringere Tiefen aufwies ($p=0.003$ und $p=0.001$).

Die echokardiographischen Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der LVEF, dem Pmean, der KÖF und indexierten KÖF zwischen den beiden Gruppen. Es wurde jedoch eine signifikant höhere Gesamtinzidenz von PVL in der HA-Gruppe beobachtet ($p = 0.008$), insbesondere mit einer erhöhten Rate an mildem PVL. In Bezug auf die klinischen Ergebnisse waren der technische Erfolg und der Prothesenerfolg nach 30 Tagen in beiden Gruppen vergleichbar hoch ($p=0.64$ und $p=0.75$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von intrahospitaler Mortalität, 30-Tage-Mortalität, Konversion zu Sternotomie, Prothesenmigration/-embolisation, prozeduralen Bailouts, mehrfacher Klappenimplantation (ViV), schweren vaskulären Komplikationen, Blutungen, schweren kardialen strukturellen Komplikationen, und neurologischen Ereignissen zwischen den beiden Gruppen. Die Rate an akuten Nierenschädigungen war in der HA-Gruppe numerisch geringer, wenn auch statistisch nicht signifikant ($p=0.06$).

<i>Variable</i>	<i>Nicht HA</i> <i>n=841</i>	<i>HA</i> <i>n=741</i>	<i>p-Wert</i>
Prozedurale Parameter			
Dauer der Prozedur, min	42 [35;50]	43 [35;52]	0.117
Kontrastmittel, ml	75 [30;110]	70 [25;105]	0.361
Prädilatation, %	567 (67.5%)	496 (67.0%)	0.884
Postdilatation, %	184 (22.3%)	165 (22.5%)	0.992
Implantationstiefe NCC, mm	5.0 [2.0;6.0]	4.0 [2.0;6.0]	0.003
Implantationstiefe LCC, mm	5.0 [3.0;6.5]	4.0 [2.0;6.2]	0.001
Echokardiographische Ergebnisse			
LV-Ejektionsfraktion, %	64 [55;65]	65 [55;65]	0.67
Mean Gradient, mmHg	9.0 [7.0;13.0]	10.0 [7.0;13.0]	0.15
KÖF, cm ²	1.7 [1.5;2.0]	1.7 [1.5;2.0]	0.20
iKÖF, cm ² /m ²	0.9 [0.8;1.1]	0.9 [0.8;1.1]	0.05
Relevante PVL (> leicht/minimal)	10 (1.2%)	16 (2.2%)	0.18
PVL (insgesamt)			0.008
Keine / Minimale PVL	619 (75.3%)	497 (68.5%)	
Leichte PVL	194 (23.6%)	215 (29.6%)	
Moderate PVL	9 (1.1%)	14 (1.9%)	
Schwere PVL	37 (4.5%)	41 (5.7%)	0.36
Erhöhte Gradienten (≥20 mmHg)	33 (4.0%)	38 (5.2%)	0.29
Prozedurale und postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Komplikationen			
Technischer Erfolg	789 (93.8%)	690 (93.1%)	0.64
Prothesenerfolg (Device success) nach 30 Tagen	723 (86.0%)	632 (85.3%)	0.75
Intrahospitale Mortalität	14 (1.7%)	12 (1.6%)	1.0
30-Tage-Mortalität	24 (3.1%)	17 (2.5%)	0.58
Konversion zu Sternotomie	7 (0.8%)	2 (0.3%)	0.18

Variable	Nicht HA	HA	p-Wert
	n=841	n=741	
Prothesen-Migration/Embolisation	7 (0.8%)	8 (1.1%)	0.80
Prozedurales Bailout (VinV, cAKE, SIV)	10 (1.2%)	5 (0.7%)	0.42
Multiple Klappe (VinV)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0.60
Schwere Gefäßkomplikationen	60 (7.1%)	41 (5.5%)	0.23
Blutungen (Typ 3-4)	57 (6.8%)	51 (6.9%)	1.0
Strukturelle Komplikation	8 (1.0%)	10 (1.4%)	0.61
Offensichtliche ZNS-Schäden	29 (3.5%)	28 (3.8%)	0.82
Neurologische Funktionsstörung ohne ZNS-Schäden (TIA)	1 (0.1%)	6 (0.8%)	0.05
Nierenschädigung (AKI-Typ 2-4)	30 (3.6%)	14 (1.9%)	0.06
Neue Schrittmacherimplantation ¹	74 (9.5%)	74 (11.2%)	0.35

Tabelle 18: Prozedurale und klinische Ergebnisse bei HA / Nicht-HA in der gesamten Patientenpopulation.

¹ Ausgenommen sind Patienten mit Herzschrittmacher vor TAVI.

4.6 Prozedurale und klinische Ergebnisse in der Gesamtpopulation nach Grad der Aortenangulation

Die prozeduralen und klinischen Ergebnisse der gesamten Patientenpopulation von 1582 Patienten wurden analysiert, wobei diese basierend auf dem Grad der AA in vier Quartile unterteilt wurden: mild (20–43°) mit 383 Patienten, moderat (44–50,3°) mit 444 Patienten, schwer (50,4–56,1°) mit 359 Patienten und extrem (56,2–87°) mit 396 Patienten. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 19 dargestellt. Hinsichtlich der prozeduralen Parameter variierte die durchschnittliche Prozedurdauer leicht zwischen den Gruppen, blieb jedoch statistisch nicht signifikant (p=0.24). Der Verbrauch des Kontrastmittels und die Raten von Prä- und Postdilatation zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0.16, p=0.88 und p=0.13). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede in der Implantationstiefe sowohl an der NCC als auch an der LCC, wobei eine extreme AA tendenziell flachere Implantationstiefen aufwies (p=0.03 und p=0.02).

Echokardiographisch zeigten die LVEF und die KÖF keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0.34$ und $p=0.40$). Jedoch war der mittlere Druckgradient (Pmean) in der Gruppe mit extremer Angulation signifikant höher verglichen mit den anderen Gruppen ($p=0.001$). Eine relevante PVL war lediglich numerisch, nicht aber statistisch signifikant häufiger bei schwerer und extremer Angulation (1,6% vs. 0,7% vs. 3,1% vs. 1,5%, $p = 0,07$).

Die technischen Erfolgsraten und die Prothesenerfolgsraten nach 30 Tagen waren über alle Gruppen hinweg ähnlich ($p=0.73$ und $p=0.76$). Auch die Inzidenz von intrahospitaler Mortalität und die 30-Tage-Mortalität unterschieden sich nicht signifikant ($p=0.89$ und $p=0.53$). Die Raten von schweren vaskulären Komplikationen, Blutungen und schweren kardialen strukturellen Komplikationen waren ebenfalls vergleichbar zwischen den Gruppen. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von PPM, Prothesenmigration/Embolisation, TIA und AKI über die verschiedenen Angulationsgruppen hinweg.

Variable	Milde Angulation (20- 43°)	Moderate Angulation (44-50.3°)	Schwere Angulation (50.4-56.1°)	Extreme Angulation (56.2-87°)	p-Wert
	n=383	n=444	n=359	n=396	
Prozedurale Parameter					
Dauer der Prozedur, min	43 [35;51]	40 [34;50]	43 [35;50]	44 [35;53]	0.24
Kontrastmittel, ml	75 [30;111]	73 [28;100]	78 [30;107]	66 [24;106]	0.16
Prädilatation, %	260 (67.9%)	298 (67.1%)	245 (68.4%)	260 (65.8%)	0.88
Postdilatation, %	94 (25.0%)	87 (20.0%)	89 (25.1%)	79 (20.1%)	0.13
Implantationstiefe NCC, mm	5.0 [3.0;6.0]	4.55 [2.0;6.0]	4.0 [2.0;6.0]	4.0 [2.0;6.0]	0.03
Implantationstiefe LCC, mm	5.0 [3.0;6.5]	5.00 [2.0;6.5]	4.0 [2.0;6.2]	4.0 [2.0;6.2]	0.02
Echokardiographische Ergebnisse					
LV-Ejektionsfraktion, %	65 [55;65]	64 [55;65]	65 [56;65]	64 [55;65]	0.34
Mean Gradient, mmHg	9 [6;12]	10 [7;13]	9 [7;13]	10 [7;13]	0.001
AVA, cm ²	1.7 [1.5;2.0]	1.7 [1.5;2.0]	1.7 [1.5;2.0]	1.7 [1.4;2.0]	0.40
iAVA, cm ² /m ²	1.0 [0.8;1.1]	0.9 [0.8;1.1]	0.9 [0.8;1.1]	0.9 [0.8;1.0]	0.06

Variable	Milde Angulation (20- 43°)	Moderate Angulation (44-50.3°)	Schwere Angulation (50.4-56.1°)	Extreme Angulation (56.2-87°)	p-Wert
	n=383	n=444	n=359	n=396	
Relevante PVL (> leicht/minimal)	6 (1.6%)	3 (0.7%)	11 (3.1%)	6 (1.5%)	0.07
Schwere PPM	14 (3.7%)	23 (5.4%)	19 (5.4%)	22 (5.8%)	0.59
Prozedurale und Klinische Ergebnisse					
Technischer Erfolg	356 (93.0%)	419 (94.4%)	337 (93.9%)	367 (92.7%)	0.73
Prothesenerfolg nach 30 Tagen	334 (87.2%)	377 (84.9%)	308 (85.8%)	336 (84.89%)	0.76
Intrahospitale Mortalität	5 (1.3%)	8 (1.8%)	7 (2.0%)	6 (1.5%)	0.89
30-Tage-Mortalität	8 (2.3%)	15 (3.7%)	10 (3.1%)	8 (2.2%)	0.53
Konversion zu Sternotomie	2 (0.5%)	5 (1.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0.39
Prothesen-Migration/Embolisation	2 (0.51%)	5 (1.13%)	3 (0.84%)	5 (1.26%)	0.72
Prozedurales Bailout (VinV, cAKE, SIV)	3 (0.8%)	7 (1.6%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)	0.30
Multiple Klappe (VinV)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0.45
Schwere Gefäßkomplikationen	32 (8.4%)	28 (6.3%)	17 (4.7%)	24 (6.1%)	0.24
Blutungen (Typ 3-4)	28 (7.3%)	29 (6.5%)	25 (7.0%)	26 (6.6%)	0.96
Strukturelle Komplikation	4 (1.0%)	4 (0.9%)	4 (1.1%)	6 (1.5%)	0.87
Offensichtliche ZNS-Schäden	16 (4.2%)	13 (2.9%)	13 (3.6%)	15 (3.8%)	0.80
Neurologische Funktionsstörung (TIA)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	4 (1.1%)	2 (0.5%)	0.10
Nierenschädigung (AKI-Typ 2-4)	13 (3.4%)	17 (3.8%)	9 (2.5%)	5 (1.3%)	0.12
Neue Schrittmacherimplantation ¹	31 (8.7%)	41 (10.1%)	31 (9.7%)	45 (12.7%)	0.33

Tabelle 19: Prozedurale und klinische Ergebnisse der gesamten Patientenpopulation nach Grad der AA.

1 Ausgenommen sind Patienten mit Herzschrittmacher vor TAVI.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Als Hauptaussage der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Ultra- und der Neo2-Prothese beim Einsatz bei Patienten mit HA in Hinblick auf den primären Endpunkt nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte die Datenanalyse eine höhere intrahospitale Mortalitätsrate in der Neo2-Gruppe im Vergleich zur Ultra-Gruppe, wobei sich die 30-Tage-Gesamtmortalität zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied.

Der technische Erfolg war bei beiden Systemen, Ultra und Neo2, hoch, und die Raten von Prothesenmigration, Embolisation sowie prozeduralen Bailout-Maßnahmen waren vergleichbar niedrig. Der Prothesenerfolg war bei der Ultra-Prothese jedoch aufgrund höherer postinterventioneller Gradienten statistisch signifikant geringer. Es konnte eine Tendenz zu mehr schwerwiegenden kardialen strukturellen Komplikationen bei der Ultra-Prothese gezeigt werden. Die Neo2-Gruppe zeigte überlegene hämodynamische Eigenschaften mit einer geringeren Rate eines schweren PPM und niedrigeren Gradienten, während in der Ultra-Gruppe eine geringere Rate relevanter PVL festgestellt wurde. Die Rate intrahospitaler Komplikationen, einschließlich schwerer Gefäßkomplikationen, schwerer Blutungen, Schlaganfällen und Nierenschädigungen, war in beiden Gruppen niedrig und vergleichbar.

Die Analyse nach Schweregrad der AA ergab keine signifikanten Unterschiede in der Prozedurdauer, im Kontrastmittelverbrauch und im technischen sowie prothetischen Erfolg. Bei schwerer und extremer Angulation waren die Implantationstiefe geringer und der Gradient über der AK höher, während relevante PVL nur numerisch häufiger auftraten.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 Mortalität

Die Analyse unserer Daten zeigt eine signifikant höhere intrahospitale Mortalitätsrate in der Neo2-Gruppe gegenüber der Ultra-Gruppe ($p=0,03$). Die signifikant höhere intrahospitale Mortalität in der Neo2-Gruppe ist auf eine Kombination aus prozeduralen und septischen Komplikationen zurückzuführen. Prozedurale Komplikationen wie Schlaganfälle, Tamponaden, Aortendissektionen und Kammerflimmern unklarer Genese waren hierbei besonders ausschlaggebend. Diese Ereignisse stehen in direktem Zusammenhang mit der Intervention und tragen maßgeblich zur Mortalität bei. Gleichzeitig spielten septische Komplikationen eine zentrale Rolle, insbesondere Pneumonien, septischer Schock und sepsisassoziiertes Multiorganversagen. Darüber hinaus verschlechterte die Ablehnung einer nicht-invasiven Beatmung durch einzelne Patienten den Verlauf bei pulmonalen Infektionen.

Bezüglich der 30-Tage-Mortalität wurden in der Ultra-Gruppe 3 Todesfälle (1,3 %) und in der Neo2-Gruppe 6 Todesfälle (2,7 %) festgestellt. Obwohl die Mortalitätsrate in der Neo2-Gruppe numerisch höher ausfiel, erwies sich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Andere Studien bestätigen, dass die Mortalität zwischen BE- und SE-THV-Systemen weitgehend vergleichbar ist. So fanden Di Stefano et al. und Medranda keine signifikanten Unterschiede in der intrahospitalen oder der 30-Tage-Mortalität zwischen BE- und SE-THV-Gruppen ($p > 0,05$) (92, 139). Elmously et al. berichteten zwar von einer höheren einjährigen Mortalität in der BE-Gruppe im Vergleich zur SE-Gruppe, doch auch hier war diese Differenz nicht statistisch signifikant (140). Bob-Manuel et al. und Popma et al. betätigten ebenfalls, dass es keine relevanten Unterschiede in der 30-Tage-Mortalität zwischen den beiden THV-Systemen gab (141, 142).

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen von Lanz et al., die zeigen, dass initiale Unterschiede, wie die signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität in der Neo2-Gruppe, im Langzeitverlauf keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Endpunkten aufweisen (143). Dies verdeutlicht, dass die anfängliche Mortalität allein keine ausreichende Aussagekraft besitzt und Langzeitergebnisse für die Gesamtbewertung entscheidend sind. Insgesamt deuten sowohl unsere

Ergebnisse als auch die Literatur darauf hin, dass BE- und SE-THV-Systeme hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit HA vergleichbare kurzfristige und langfristige Ergebnisse erzielen.

5.2.2 Technischer Erfolg

Insgesamt handelt es sich bei der TAVI-Prozedur ein hoch standardisiertes Verfahren. Vergleichbar zu Vorstudien konnte in beiden Gruppen ein sehr hoher technischer Erfolg nachgewiesen werden (92, 139). Schwerwiegende Komplikationen wie Prothesenembolisation, prozeduralem Bailout und periprozeduraler Mortalität traten in beiden Gruppen sehr selten auf und unterschieden sich nicht. Darüber hinaus zeigten sich vergleichbare Erfolgsraten zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Schweregraden der AA. Diese konstant hohen Werte deuten darauf hin, dass sowohl das Neo2- als auch das Ultra-System unabhängig vom Aortenwinkel sicher eingesetzt werden können.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Medranda und Di Stefano et al. veröffentlicht, die den prozeduralen Erfolg mit Prothesen der zweiten Generation untersuchten. Dazu gehörten BE-THV, wie die Sapien 3 (Edwards Inc.), SE-THV, wie die CoreValve Evolut R und PRO (Medtronic Inc.), Acurate Neo (Boston Scientific Inc.), Portico (Abbott medical) und das mechanisch-expandierbare THV-Lotus (Boston Scientific Inc.) (92, 139). Im Gegensatz dazu berichtete Abramowitz et al. von einem geringeren prozeduralen Erfolg in der SE-THV-Gruppe bei Patienten mit einer HA. In dieser Untersuchung kamen hauptsächlich Prothesen der ersten Generation zum Einsatz, insbesondere das SE-THV CoreValve System (Medtronic Inc.). Die BE-THV-Systeme stammten alle aus der Sapien-Reihe mit Modellen wie Sapien, Sapien XT und Sapien 3 (Edwards Inc.) (124). Die beobachteten Unterschiede könnten vor allem durch die technischen Limitationen der SE-Prothesen der ersten Generation erklärt werden, die technisch noch nicht so weit entwickelt waren und somit weniger auf die Herausforderungen einer HA ausgelegt waren. Die höheren Stentrahmen der SE-THV-Systeme der ersten Generation interagierten stärker mit den steifen, verkalkten Aortenwurzeln und -klappen, was zu einer Verformung des Stents und einer asymmetrischen Entfaltung führte. Darüber hinaus können die höheren Stentrahmen bei stark angulierter Aorta die Kontrolle über die exakte Positionierung einschränken.

Im Gegensatz dazu hatten die kürzeren BE-THV-Systeme weniger Interaktion, da ihre Klappenapposition auf den Aortenannulus beschränkt war, was zu weniger unerwünschten Ereignissen führte (144). Neuere Modelle der SE-Systeme, wie der Acurate Neo2, wurden durch technische Verbesserungen vor allem im Bereich des Katheters präziser steuerbar und somit auch bei herausfordernden Anatomien wie der HA einsetzbar. Ein wesentlicher Aspekt scheint aber auch in der zunehmenden Erfahrung der Interventionalisten und der allgemeinen Standardisierung der Prozedur zu liegen (139).

5.2.3 Andere prozedurale Aspekte

Über die letzten Jahre konnten sich mit zunehmender Erfahrung die Implantationsstrategien ändern. Während initial eine Prädilatation der nativen AK obligatorisch war, wird dies mittlerweile im Einzelfall entschieden. Die Entscheidung wird in der Regel auf Basis der präoperativ erhobenen Daten und der ausgewählten Prothese getroffen. Sowohl die Prä- als auch Postdilatation können spezifische Vor- und Nachteile mit sich bringen. Die Prädilatation kann die Passage der Prothese durch die native Klappe erleichtern, eine gleichmäßige Ausdehnung der Prothese sicherstellen und das Risiko einer PVL reduzieren. Allerdings besteht dabei ein erhöhtes Risiko für eine hämodynamische Instabilität und Reizleitungsstörungen noch vor Prothesenimplantation. Die Postdilatation bietet die Möglichkeit entstandene PVL zu reduzieren oder sogar zu eliminieren oder durch unvollständige Entfaltung entstandene erhöhte Gradienten zu adressieren. Sie birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, Klappenembolisation, Reizleitungsstörungen, Annulusrupturen oder Schäden an der Prothesentasche (145).

Während der TAVI-Prozedur wird in der Regel Kontrastmittel für die Aortenwurzeliangiographie, die Positionierung der Klappenvorrichtung und die Beurteilung der peripheren Gefäße eingesetzt. Eine kontrastmittelbedingte akute Nierenschädigung (AKI) kann dabei ein erhebliches Risiko darstellen. Insbesondere bei Patienten mit bekannter eingeschränkter Nierenfunktion ist diese mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Obwohl der genaue Mechanismus der AKI nach TAVI nicht vollständig geklärt ist und vermutlich multifaktoriell begründet ist, spielt das Kontrastmittel eine wesentliche Rolle (146, 147). Eine AKI bleibt ein bedeutendes

Problem bei TAVI und kann die Mortalität um das Zwei- bis Achtfache erhöhen und sollte somit unbedingt vermieden werden (148). In Einzelfällen bei Patienten mit terminaler Nierenschädigung kann die TAVI-Prozedur sogar auch gänzlich ohne Kontrastmittel durchgeführt werden(149, 150)

Kongruent zu den Ergebnissen von Elmously et al. und Abramowitz et al. zeigte sich in unserer Untersuchung eine signifikant längere Prozedurdauer und ein höherer Kontrastmittelverbrauch in der Neo2-Gruppe (124, 140). Diese Unterschiede könnten auf die höheren Raten von Prä- und Postdilationen in der Neo2-Gruppe zurückzuführen sein, was möglicherweise mit der geringeren Radialkraft des Acurate-Systems zusammenhängt. Eine optimale Vordilatation ist aufgrund der geringen Radialkraft der Acurate neo 2 wichtig eine vollständige Expansion der Prothese zu ermöglichen und eine Postdilataion zu vermeiden. Dennoch ist diese aufgrund der niedrigen Radialkraft häufig notwendig, um eine Unterexpansion oder PVL zu vermeiden (151). Trotzdem wird die routinemäßige Anwendung von Prä- oder Postdilationen bei SE-THV-Systemen nicht generell empfohlen und sollte vielmehr individuell entschieden werden (152-154).

In Hinblick auf den Schweregrad der AA gab es interessanterweise keine signifikanten Unterschiede bei den prozeduralen Parametern wie Prozedurdauer und Kontrastmittelverbrauch. Dasselbe galt für die Raten von Prä- und Postdilataion. Zudem zeigte die Analyse der Patienten mit und ohne HA vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Prozedurdauer, Kontrastmittelverbrauch sowie Häufigkeit von Prä- und Postdilataion. Entgegen unserer Resultate fanden Popma et al. eine längere Prozedurdauer in Patienten mit HA (141). Ebenso stellten Di Stefano et al. fest, dass TAVI-Eingriffe bei HA mit einer höheren Strahlendosis und tendenziell längeren Durchleuchtungszeiten verbunden sind, unabhängig von der verwendeten Prothese (92). Dies könnte auf die technisch anspruchsvolleren Eingriffe in HA hinweisen oder darauf, dass zu diesem Zeitpunkt noch nicht genügend Erfahrung mit dieser herausfordernden Anatomie vorhanden war.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass weder die HA noch der Schweregrad der AA die prozeduralen Parameter und kurzfristigen Behandlungsergebnisse entscheidend beeinflussen.

5.2.4 Hämodynamisches Outcome

Die echokardiographische Bewertung der hämodynamischen Eigenschaften von THV-Systemen nach einer TAVI ist entscheidend, um die Prothesenfunktion zu beurteilen. Erhöhte transprothetische Gradienten werden mit einer strukturellen Klappenverschlechterung nach TAVI in Verbindung gebracht (155). Es konnte aufgezeigt werden, dass ein persistierend erhöhter mittlerer Gradient von >20 mmHg ein Jahr nach der TAVI mit einer höheren Vier-Jahres-Mortalität vergesellschaftet war (156).

Unterschiede im Stentdesign, im Expansionsmodus und in der Position der Prothese beeinflussen die hämodynamische Funktion und die KÖF. Insbesondere die supraannuläre Position der meisten SE-THV-Systemen fördert einen positiven hämodynamischen Effekt, der sich in großen effektiven Öffnungsflächen und niedrigen transprothetischen Gradienten zeigt. (103, 157). Mehrere Studien, darunter auch das FRANCE-TAVI-Register mit 7.820 Patienten, haben die hämodynamischen Vorteile von SE- gegenüber BE-THV-Systemen bestätigt. Beispielsweise wurde bei BE-Prothesen ein höherer Anteil von Patienten mit mittleren transprothetischen Gradienten von mehr als 20 mmHg beobachtet (98, 158, 159). Auch Elmously et al. berichteten über höhere transprothetische Gradienten bei BE-Systemen im Vergleich zu SE-Systemen, wodurch die überlegenen hämodynamischen Eigenschaften der SE-THV-Systeme unterstrichen wurden (140). In Übereinstimmung mit diesen Daten zeigten auch unsere Ergebnisse eine signifikant größere KÖF und niedrigere mittlere transprothetische Gradienten in der Neo2-Gruppe im Vergleich zur Ultra-Gruppe.

In Bezug auf die HA ergaben sich in der Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede im mittleren Gradienten und in der KÖF. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Di Stefano et al. berichtet (92). Unsere Studie ergab zudem, dass die KÖF über die unterschiedlichen Grade der AA hinweg keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwies. Allerdings war der mittlere Gradient (P_{mean}) in der Gruppe mit extremer Angulation signifikant höher als in den anderen Gruppen. Dies könnte Ausdruck einer potenziell suboptimalen Klappenposition in dieser Gruppe sein.

Zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion sollte ebenfalls das Auftreten eines PPM betrachtet werden. Ein PPM tritt auf, wenn die Prothese im Verhältnis zur Körpergröße des Patienten zu klein ist, was durch ihre indexierte effektive

Öffnungsfläche (iEOA) gemessen wird. Ein schweres PPM liegt vor, wenn die iEOA bei Patienten mit einem BMI von $<30 \text{ kg/m}^2$ unter $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ liegt oder wenn die iEOA bei Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ unter $0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ liegt (126, 128). Es konnte bereits mehrfach beim cAKE gezeigt werden, dass ein schweres PPM mit einem schlechteren Outcome verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (160, 161). Bezüglich Patienten nach TAVI existieren unterschiedliche Daten. So konnten Schöfer et al. und Hermann et al. einen ähnlichen Einfluss wie nach cAKE zeigen (162, 163). Im Gegensatz dazu berichteten Deharo et al., dass weder ein mittelschweres bis schweres PPM noch ein schweres PPM mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität assoziiert sind. Allerdings wurde ein mittelschweres bis schweres PPM mit einer höheren Rate an Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Aus pathophysiologischer Sicht ist ein PPM mit höheren Post-TAVI-Gradienten und einer geringeren LV-Massenregression und Korrektur der diastolischen Dysfunktion verbunden. Die hämodynamischen Folgen des PPMs sind entsprechend besonders relevant bei Patienten mit Faktoren, die die LV-Nachlast erhöhen (z. B. schwere LV-Hypertrophie bei AS) (164).

Aufgrund der Veränderungen im Stentdesign vor allem in Bezug auf die Adressierung von PVL kommt es bei neueren Generationen von TAVI-Prothesen häufiger zu einem signifikanten PPM (165). Dieses Mismatch tritt generell häufiger bei den BE- als bei den supraannulären SE-THV-Systemen auf (162, 166). Unsere Daten bestätigen diese Beobachtung. So konnte in der Ultra-Gruppe signifikant häufiger ein schweres PPM nachgewiesen werden als in der Neo2-Gruppe. Dies ist hauptsächlich, wie bereits oben beschrieben, auf das intraannuläre Design der Ultra-Prothese zurückzuführen.

5.2.5 Paravalvuläre Leckage

Bezüglich der PVL haben mehrere Studien gezeigt, dass moderate bis schwere PVL mit einem erhöhten Risiko für kurz- und langfristige Mortalität verbunden sind (90, 164, 167, 168). Jüngste Erkenntnisse belegen sogar, dass selbst leichte PVL das Mortalitätsrisiko erhöhen können (169-171). Die Inzidenz mäßiger bis schwerer PVL ist im Laufe der Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen erheblich zurückgegangen

und nähert sich mittlerweile den Raten chirurgisch implantierten Klappenprothese an (86, 172). Mögliche Risikofaktoren für PVL umfassen vermehrte LVOT-Kalzifikationen, bikuspidale AK, höhere transvalvulären Gardienten vor der TAVI, ein niedriger BMI, eine größere Körperoberfläche, eine geringere LVEF, ein kleinerer Durchmesser der TAVI-Prothesen und die Implantationstiefe (164, 173-177).

Unsere Studie zeigte, dass in der Neo2-Gruppe signifikant häufiger PVL auftraten als in der Ultra-Gruppe. Dies steht im Einklang mit der allgemeinen Erkenntnis und ist im Wesentlichen auf die geringeren Radialkräfte zurückzuführen (96, 178). In einer ersten randomisierten Vergleichsstudie war dies auch das Hauptproblem, dass die Acurate Neo die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber der Sapien3 nicht erfüllte (159). Mit der neuesten Generation, der Acurate Neo2, konnte durch eine äußere Dichtungsschürze die Inzidenz moderater und schwerer PVL erheblich reduziert werden (179, 180). Ergebnisse von Di Stefano et al. zeigten ebenfalls eine höhere PVL-Rate bei SE-THV-Systemen im Vergleich zu BE-THV-Systemen. Interessanterweise fanden sie zudem eine erhöhte PVL-Rate bei Patienten ohne HA, was darauf hinweist, dass PVL eher durch prothesenspezifische Eigenschaften als durch die HA beeinflusst wird (92). Unsere Daten zeigten jedoch eine signifikant höhere Gesamtinzidenz von PVL bei Patienten mit HA, insbesondere aufgrund einer erhöhten Rate milder PVL. Zudem wiesen unsere Daten darauf hin, dass die Rate relevanter PVL bei stark bis extrem angulierten Aorten ($>50,3^\circ$) im Vergleich zu gering bis mäßig angulierten Aorten ($<50,4^\circ$) zwar nicht signifikant, aber tendenziell höher ist, unabhängig vom verwendeten THV-System. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Abramowitz, Elmously und Roula et al. (124, 140, 181). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die hohe Spannung auf den Einführungskatheter während der TAVI-Implantation sein, die durch die Krümmung der Aorta entsteht und die Implantation erschweren kann (181, 182). Im Gegensatz dazu fanden Popma et al. keine Korrelation zwischen mittelschweren oder schweren PVL auf der Grundlage der AA (141).

5.2.6 Prothesenerfolg

Es ist wichtig zu erwähnen, dass der alte Begriff Prothesenerfolg aus VARC2 sich mit den aktuellen Definitionen vom technischen Erfolg und Prothesenerfolg in VARC3

überschneidet, weshalb die Vergleichbarkeit aktueller Studien mit älteren Studien eingeschränkt ist. Unsere Daten zeigen, dass der Prothesenerfolg in der Ultra-Gruppe signifikant niedriger als in der Neo2-Gruppe ($p=0,01$). Der Hauptgrund dafür war die höhere Rate erhöhter transprothetischer Gradienten in der Ultra-Gruppe. Andere intraprozedurale bzw. intrahospitale Komplikationen, wie Prothesenmigration, Embolisation oder prozeduralen Bail-Out-Maßnahmen, waren in beiden Gruppen niedrig und vergleichbar, obwohl eine Tendenz zu mehr schwerwiegenden strukturellen Komplikationen in der Ultra-Gruppe erkennbar war. Im Gegensatz dazu stellten Abramowitz et al. fest, dass SE-THV-Systeme einen geringeren prozeduralen und Prothesen-Erfolg aufwiesen, vor allem bedingt durch einen höheren Bedarf an einer zweiten Prothese (VinV), einer erhöhten Prothesenembolisationsrate und einer höheren PVL-Rate im Vergleich zu BE-THV-Systemen (124). Elmously et al. und Popme et al. hingegen berichteten über vergleichbare Prothesenerfolge zwischen SE- und BE-THV-Systemen und fanden keinen signifikanten Einfluss des verwendeten THV-Typs (140, 141). Ebenso zeigen jüngste Studien von Bob-Manuel et al. und Di Stefano et al. für neuere BE und SE-THV-Systeme hinsichtlich Prothesenerfolg und klinischen Kurzzeitergebnissen bei Patienten mit HA keine wesentlichen Unterschiede (92, 142).

Interessanterweise zeigen verschiedene Studien, dass bei einer HA nicht nur Unterschiede zwischen SE- und BE-THV-Systemen, sondern auch zwischen unterschiedlichen SE-Prothesen bestehen können. So berichteten Gallo et al. über einen niedrigeren Prothesenerfolg bei der Evolut R/Pro-Klappe im Vergleich zur Acurate Neo-Klappe, insbesondere bedingt durch eine höhere Mortalitäts- und PVL-Rate. Eine mögliche Erklärung dafür könnte das niedrige Profil und der Top-Down-Einsatz der Acurate Prothese sein, die die Klappenausrichtung erleichtern und den Erfolg des Verfahrens bei HA begünstigen (125, 183). Breitbart et al. fanden hingegen keinen Einfluss der Aortengeometrie, einschließlich der AA, auf die Positionierung und den Erfolg des SE-THV-Systems (Evolut-R) (184). Kongruent hierzu stellten auch Popma et al. und D'Ancona et al. keinen Einfluss der AA auf die frühen klinischen Ergebnisse beim Einsatz eines SE-THV-Systems (Medtronic CoreValve und Evolut-R System) fest (141, 185). Auch in unserer Studie wurden keine signifikanten Unterschiede im Prothesenerfolg in Bezug auf das Vorliegen einer HA oder den Grad der AA festgestellt. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Prothesenerfolg

maßgeblich vom Prothesentyp beeinflusst wird. Unsere univariaten und multivariaten Analysen bestätigten, dass weder HA noch der Schweregrad der AA signifikante Prädiktoren für den Prothesenerfolg waren (Odds Ratios nahe 1, p-Werte von 0,97 bzw. 0,76).

Während der Einsatz der Acurate Neo2-Prothese und die Prädilatation in der univariaten Analyse signifikant mit dem Prothesenerfolg noch korrelierten, konnte dieser Effekt in der multivariaten Analyse nicht mehr nachgewiesen werden. Der Euro-Score II hingegen konnte auch in der multivariaten Analyse als wichtiger Einflussfaktor auf den Prothesenerfolg nachgewiesen werden.

Die moderate bis schwere Verkalkung des LVOTs sowie die exzentrische Verkalkung der AK blieben auch nach Adjustierung für andere Variablen im multivariaten Modell signifikante negative Prädiktoren für den Prothesenerfolg. Dies verdeutlicht, dass diesen Auffälligkeiten bei der präprozeduralen Planung dringend Aufmerksamkeit geschenkt werden müssen.

5.2.7 Neurologische Ereignisse

In der Studienanalyse zeigen die Ergebnisse zu neurologischen Komplikationen zwischen der Ultra- und der Neo2-Gruppe nur geringe Unterschiede, die statistisch nicht signifikant sind. Manifest neurologische Ereignisse, wie beispielsweise ischämische Schlaganfälle, traten bei 3,3 % der Patienten in der Ultra-Gruppe und bei 4,1 % der Patienten in der Neo2-Gruppe auf ($p = 0,810$). Auch bei transitorischen ischämischen Attacken (TIA) war die Inzidenz in beiden Gruppen nahezu gleich ($p = 1,000$). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz neurologischer Ereignisse in Bezug auf das Vorliegen einer HA oder den Schweregrad der AA. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Studien von Di Stefano et al. und Elmously et al., die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der HA auf neurologische Komplikationen nachweisen konnten (92, 140).

5.3 Strategien zur Bewältigung der Herausforderungen einer horizontalen Aorta bei der TAVI

Allgemein muss eine HA, trotz der hier dargestellten Ergebnisse, als eine potenziell komplizierte anatomische Herausforderung bei der Planung und Durchführung einer TAVI angesehen werden. Eine starke AA kann den technischen Ablauf der Prozedur erheblich erschweren und die Kontrolle des Interventionalisten beeinträchtigen (91, 186-190). Eine korrekte Ausrichtung der Prothese zur nativen Aortenwurzel ist jedoch essenziell zur Vermeidung von PVL, der Notwendigkeit von Nachdilatationen oder sogar die Implantation einer zweiten Klappe (VinV) und somit für den technischen Erfolg (187, 189, 190).

Angesichts dieser potenziellen Herausforderungen ist eine präzise präoperative Planung von entscheidender Bedeutung. Eine detaillierte Bildgebung, insbesondere mittels MD-CT, ist essenziell, um das Ausmaß der AA sowie weitere anatomische Besonderheiten genau zu beurteilen (140).

Zusätzlich erfordert die Intervention bei Patienten mit HA eine sorgfältige Anpassung der Implantationstechnik. Die Auswahl der koplanaren Ebene wird hierbei empfohlen, da sie eine optimale Visualisierung der Aortenwurzel und des LVOT ermöglicht und eine präzisere Platzierung der Prothese unterstützt (140). Ein entscheidender Faktor ist das Management des Führungsdrahtes im linken Ventrikel, um eine optimale koaxiale Ausrichtung der Prothese im Annulus zu gewährleisten. Der Einsatz spezieller, sehr steifer Führungsdrähte kann dabei eine verbesserte Stabilität und Kontrolle während der Prozedur bieten (s. Abbildung10) (140, 141, 186).

In extremen Fällen können zusätzliche Techniken zur Stabilitätsverbesserung erforderlich sein. Die Snare-Technik stellt beispielsweise eine Option dar, um die Stabilität des Systems bei stark ausgeprägter Angulation zu erhöhen. Durch gezielte Zugkraft auf das Einführsystem kann die Prothese dann im Annulus ausgerichtet werden (190, 191). Eine weitere hilfreiche Methode ist die Buddy-Ballon-Technik, die insbesondere bei einer erschwerten retrograden Überquerung der AK eingesetzt werden kann. Hierbei wird ein peripherer Ballon verwendet, um die Passage der Prothese zu erleichtern und die Stabilität während des Vorschubs zu optimieren (91).

Aufgrund der Komplexität sollten Patienten mit einer komplexen Anatomie wie beispielsweise einer HA von erfahrenen Interventionalisten an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu anderen Ansichten halten wir basierend auf unseren Studiendaten den Einsatz beider Prothesentypen bei Vorliegen einer HA aufgrund des hohen technischen Erfolges für gerechtfertigt. Zwar müssen die nachgewiesene signifikant erhöhte intrahospitale Mortalität sowie die vermehrte PVL nach Einsatz der Acurate Neo2 zwingend berücksichtigt werden. Dennoch sollten auch die signifikant besseren hämodynamischen Eigenschaften dieser Prothese und ihr potenzieller Einfluss auf das Langzeitüberleben in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Entsprechend sollte die Auswahl der Prothese auf einer umfassenden Analyse weiterer Daten sowie den Ergebnissen der präprozeduralen Diagnostik basieren.

6 Limitation

Trotz des in der Studie verwendeten Vergleichsansatzes könnten mehrere nicht gemessene Störfaktoren die Ergebnisse möglicherweise verfälscht haben:

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie. Die Studie beinhaltete weder eine externe Überwachung der klinischen Endpunkte noch wurden die Bildgebungsdaten von einem Kontrolllabor analysiert. Dies könnte zu Abweichungen bei der Beurteilung anatomischer Merkmale oder Interpretation erhobener Befunde geführt und so die Studienergebnisse beeinflusst haben. In der Studie wurde die Verkalkung der AK und des LVOTs visuell ohne weitere Quantifizierung eingestuft. Diese subjektive Bewertung muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Potenzielle Unterschiede in der Erfahrung der Interventionalisten, die die Eingriffe durchgeführt haben, wurden nicht erfasst.

Die begrenzte Stichprobengröße aufgrund des 1:1 Matching-Verfahrens könnte zu einer Verzerrung der Auswahl führen, die möglicherweise die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt. Zudem fehlen Aussagen zum Langzeitoutcome, wodurch eine abschließende und präzise Bewertung der erhobenen Daten derzeit nicht möglich ist. Diese Aspekte sollten unbedingt in zukünftigen Folgeuntersuchungen adressiert werden. Dennoch sind die aus der vorliegenden Studie erhobenen Daten aus unserer Sicht sehr wertvoll und künftig anwendbar. Es handelt sich um die erste Untersuchung, die den Einfluss des Aortenwinkels auf den Erfolg und die Ergebnisse von TAVI den zwei genannten neuen Generationen einer BE-THV-Prothese und SE-THV-Prothese untersucht. Eine weitere Stärke dieser Studie ist die Verwendung einer gematchten Kohorte, die die Zuverlässigkeit und Validität der Ergebnisse durch Minimierung von Verzerrungen und Sicherstellung vergleichbarer Gruppen erhöht. Durch die Verwendung der aktualisierten VARC 3 Kriterien ist die Studie standardisiert und künftig mit neueren Daten vergleichbar.

7 Zusammenfassung

Die TAVI-Prozedur wird immer häufiger als bevorzugte Therapieoption für ältere Patienten mit schwerer AS angesehen, unabhängig von ihrem Operationsrisiko. Die Verwendung der TAVI steigt auch bei jüngeren Patienten immer mehr an. Dies fordert aber optimale Prozedurergebnisse, die nur durch eine patientenindividuelle Behandlung und Auswahl der verwendeten THV erreicht werden kann. Dabei können schwierige anatomische Gegebenheiten, Komorbiditäten sowie Unterschiede in den Eigenschaften der verfügbaren THV-Systeme die klinischen Ergebnisse maßgeblich beeinflussen. Einer dieser schwierigen anatomischen Merkmale ist die horizontale Aorta (HA).

In dieser bizenrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die periprozeduralen Ergebnisse zwischen zwei der häufig verwendeten THV-Systeme verglichen: der neuesten Generation der selbstexpandierenden Acurate Neo2 (Neo2) und der ballonexpandierbaren Sapien3 Ultra (Ultra). Die primären Endpunkte umfassten die In-Hospital-Mortalität, das prozedurale Bailout und den technischen Erfolg. Zu den sekundären Ergebnismessungen gehörten die 30-Tage-Gesamt mortalität, der 30-Tage-Schlaganfall, der Prothesenerfolg nach 30 Tagen sowie prozedurale Komplikationen nach VARC-3.

In unsere Studie wurden konsekutiv Patienten mit symptomatischer schwerer AS eingeschlossen, die zwischen Januar 2017 und Januar 2023 in zwei deutschen Zentren mittels TF-TAVI behandelt wurden. Dabei kamen entweder die Ultra-Prothese (n = 526) oder die Neo2-Prothese (n = 1056) zum Einsatz. Patienten mit einer nicht-HA (AA<51,7°; n=841) sowie jene mit einem vorherigen chirurgischen AKE (n = 35) oder einem vorherigen TAVI (n = 5) wurden aus der Hauptanalyse ausgeschlossen. Nach dem Matching wurde die Hauptkohorte in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob die Patienten die Ultra- (n = 246) oder das Neo2-Prothese (n = 246) erhielten.

Im Verfahrensablauf zeigte sich, dass bei der Neo2-Prothese häufiger Prä- und Postdilatation angewendet wurden. Beide Gruppen erreichten hohe technische Erfolgsraten, jedoch war der Prothesenerfolg bei der Neo2-Prothese höher. Dies lag insbesondere an der geringeren Zahl an erhöhten Druckgradienten nach dem Eingriff. Die intrahospitale Mortalitätsrate war in der Neo2-Gruppe signifikant höher als in der

Ultra-Gruppe ($p=0,03$). Dies ist vor allem auf eine Kombination aus prozeduralen Komplikationen wie Schlaganfällen, Tamponaden und Aortendissektionen sowie septischen Komplikationen wie Pneumonien, septischem Schock und sepsisassoziiertem Multiorganversagen (MOV) zurückzuführen. Andere Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts waren in beiden Gruppen selten und vergleichbar, mit nur einem nicht-signifikanten Trend zu mehr kardialen strukturellen Komplikationen bei der Ultra-Prothese. Die Raten von Prothesenmigration und -embolie sowie des prozeduralen Bail-Outs waren ähnlich, ebenso wie die 30-Tage-Gesamtmortalität. Die Neo2-Gruppe zeigte bessere hämodynamische Eigenschaften, darunter eine niedrigere Rate an schwerem Prothesen-Patienten-Mismatch und eine geringere Zahl an erhöhten Druckgradienten. Im Vergleich zeigte die Ultra-Gruppe eine niedrigere Rate an klinisch relevanter PVL. Weder der Prothesentyp noch eine extreme AA hatten einen unabhängigen Einfluss auf den Prothesenerfolg. Allerdings waren unregelmäßige Verkalkungen der AK, ein niedriger EuroScore II und eine ausgeprägte Verkalkung des LVOT unabhängige Prädiktoren für den Prothesenerfolg. Die Analyse unterschiedlicher Schweregrade der AA ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der technischen Erfolgsraten. Allerdings war die tiefere Implantation bei schwerer und extremer Angulation etwas seltener und relevante PVL traten in diesen Gruppen numerisch häufiger auf.

In diesem multizentrischen Register wurden sowohl das THV-System Sapien3 Ultra als auch Acurate Neo2 erfolgreich in der technisch anspruchsvollen Anatomie der horizontalen Aorta eingesetzt. Abgesehen von den bekannten hämodynamischen Eigenschaften beider Plattformen gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Embolisationsrate oder der Notwendigkeit von Bail-Out-Maßnahmen. Daher sollte die Wahl der Klappen zwischen diesen Plattformen unabhängig vom Aortenwinkel getroffen werden, wobei ein erfahrenes multidisziplinäres Team die spezifischen Vorteile der TVH-Systeme und andere entscheidende anatomische Merkmale, patientenspezifische Risikofaktoren und Komorbiditäten berücksichtigt. Um die Langzeitergebnisse zu vergleichen, wären große, randomisierte Studien in dieser speziellen Patientengruppe erforderlich.

8 Summary

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is increasingly viewed as the preferred therapeutic option for elderly patients with severe aortic stenosis (AS), regardless of their surgical risk. The use of TAVI is also increasing among younger patients. However, this demands optimal procedural outcomes, which can only be achieved through patient-individualized treatment and selection of the transcatheter heart valve (THV). Challenging anatomy, comorbidities, and differences in the properties of available THV systems can significantly influence clinical outcomes. One of these challenging anatomical features is the horizontal aorta (HA).

In this bicentric, retrospective observational study, the periprocedural outcomes between two commonly used THV systems were compared: the latest generation of the self-expanding Acurate Neo2 (Neo2) and the balloon-expandable Sapien3 Ultra (Ultra). The primary endpoints included in-hospital mortality, procedural bail-out, and technical success. Secondary outcomes included 30-day all-cause mortality, 30-day stroke, 30-day device success, and procedural complications according to VARC-3.

In our study, we consecutively included patients with symptomatic severe AS and HA who were treated with transfemoral TAVI between January 2017 and January 2023 at two German centers. Either the Ultra prosthesis (n = 526) or the Neo2 prosthesis (n = 1056) was used. Patients with a non-HA ($AA < 51.7^\circ$; n=841) as well as those with a previous surgical aortic valve (AV) replacement (n = 35) or previous TAVI (n = 5) were excluded from the main analysis. After matching, the main cohort was divided into two groups depending on whether patients received the Ultra (n = 246) or the Neo2 prosthesis (n = 246).

In the procedural workflow, pre- and post-dilation were more frequently used with the Neo2 prosthesis. The two groups achieved the same high technical success rates, but device success was higher with the Neo2 prosthesis. This was due in particular to the lower number of patients with elevated pressure gradients after the procedure.

The in-hospital mortality rate was significantly higher in the Neo2 group compared to the Ultra group (p=0.03). This can be attributed mainly to a combination of procedural complications such as stroke, tamponade, and aortic dissection as well as septic complications such as pneumonia, septic shock, and sepsis-associated multiple-organ

failure. Other complications during hospitalization were rare and comparable between the groups, with only a non-significant tendency toward more cardiac structural complications with the Ultra prosthesis.

The rates of device migration and embolization as well as procedural bail-out were similar, as was the 30-day all-cause mortality. The Neo2 group showed better hemodynamic properties, including a lower rate of severe prosthesis-patient mismatch and fewer elevated pressure gradients. In comparison, the Ultra group showed a lower rate of clinically relevant paravalvular leakage (PVL).

Neither the prosthesis type nor an extreme aortic angulation (AA) had an independent influence on device success. However, irregular calcifications of the AV, a low EuroScore II, and pronounced calcification of the left ventricular outflow tract were independent predictors of prosthesis success. The analysis of different degrees of severity of AA revealed no significant differences regarding technical success rates. However, deeper implantation was somewhat less frequent in severe and extreme angulation, and relevant PVL occurred numerically more frequently in these groups.

In this multicenter registry, the THV systems Sapien3 Ultra and Acurate Neo2 were successfully used in the technically challenging anatomy of the HA. Apart from the known hemodynamic properties of both platforms, there were no significant differences in embolization rate or the necessity for bail-out measures. Therefore, the choice between these platforms should be made by an experienced multidisciplinary team independent of the aortic angle with consideration of the specific advantages of the THV systems and other critical anatomical features, patient-specific risk factors, and comorbidities. Large, randomized studies in this specific patient group would be necessary to compare long-term outcomes.

9 Literaturverzeichnis:

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231-43.
2. Nicolo P, Peter de J, Carl S, Anton EB, Patrick WS, Robert HA. Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. *Circulation-cardiovascular Interventions*. 2008;1(1):74-81.
3. White P, Myers M. The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*. 1921;77(18):1414-5.
4. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
5. Gross L Fau - Kugel MA, Kugel MA. Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart. (0002-9440 (Print)).
6. Sutton JP, 3rd, Ho Sy Fau - Anderson RH, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. (0003-4975 (Print)).
7. De Paulis R, Salica A. Surgical anatomy of the aortic valve and root-implications for valve repair. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019;8(3):313-21.
8. Sarah AS, Ravi KG. Aortic Valve Anatomy: Implications for Transcatheter Aortic Valve Replacement. 2016:1-10.
9. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart*. 2000;84(6):670-3.
10. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. WHO. World Heart Federation and World Stroke Organization. 2011.
11. Lung B, Baron G Fau - Butchart EG, Butchart Eg Fau - Delahaye F, Delahaye F Fau - Gohlke-Bärwolf C, Gohlke-Bärwolf C Fau - Levang OW, Levang Ow Fau - Tornos P, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. (0195-668X (Print)).
12. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
13. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(6):565-71.
14. Koos R, Kühl Hp Fau - Mühlenbruch G, Mühlenbruch G Fau - Wildberger JE, Wildberger Je Fau - Günther RW, Günther Rw Fau - Mahnken AH, Mahnken AH. Prevalence and clinical importance of aortic valve calcification detected incidentally on CT scans: comparison with echocardiography. (0033-8419 (Print)).
15. Coffey SA-O, Cairns BJ, lung BA-OX. The modern epidemiology of heart valve disease. (1468-201X (Electronic)).
16. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: Subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supra-aortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation*. 2006;114(22):2412-22.
17. Oliver JM, González A Fau - Gallego P, Gallego P Fau - Sánchez-Recalde A, Sánchez-Recalde A Fau - Benito F, Benito F Fau - Mesa JM, Mesa JM. Discrete subaortic stenosis in adults: increased prevalence and slow rate of progression of the obstruction and aortic regurgitation. (0735-1097 (Print)).
18. Brauner R, Laks H Fau - Drinkwater DC, Jr., Drinkwater Dc Jr Fau - Shvarts O, Shvarts O Fau - Eghbali K, Eghbali K Fau - Galindo A, Galindo A. Benefits of early surgical repair in fixed subaortic stenosis. (0735-1097 (Print)).
19. Singh GK. Congenital Aortic Valve Stenosis. LID - 10.3390/children6050069 [doi] LID - 69. (2227-9067 (Print)).
20. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *American Journal of Cardiology*. 1978;42(4):641-7.
21. Novaro GM, Mishra M Fau - Griffin BP, Griffin BP. Incidence and echocardiographic features of congenital unicuspid aortic valve in an adult population. (0966-8519 (Print)).

22. Christen T, Lerch R, Trindade P. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum*. 2006;6.
23. Basso C, Boschello M Fau - Perrone C, Perrone C Fau - Mecenero A, Mecenero A Fau - Cera A, Cera A Fau - Bicego D, Bicego D Fau - Thiene G, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. (0002-9149 (Print)).
24. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. (1524-4539 (Electronic)).
25. Furukawa H, Tanemoto K. Current Topics on Bicuspid Aortic Valve: Clinical Aspects and Surgical Management. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;21(4):314-21.
26. Cripe L, Andelfinger G Fau - Martin LJ, Martin Lj Fau - Shooner K, Shooner K Fau - Benson DW, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. (0735-1097 (Print)).
27. Aboulhosn J, Child JS. Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supra-avalvular aortic stenosis, and coarctation of the aorta. (1524-4539 (Electronic)).
28. Roskamm H, Reindell H, Barmeyer J, Bubenheimer P, Gohlke-Bärwolf C, Gohlke H, et al. Aortenstenose. In: Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP, editors. *Herzkrankheiten: Pathophysiologie Diagnostik Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004. p. 683-706.
29. Tsang MY, Abudiab MM, Ammash NM, Naqvi TZ, Edwards WD, Nkomo VT, et al. Quadricuspid Aortic Valve: Characteristics, Associated Structural Cardiovascular Abnormalities, and Clinical Outcomes. (1524-4539 (Electronic)).
30. Coffey S, Cox B, Williams MJA. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25, Part A):2852-61.
31. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
32. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002-12.
33. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES–Reykjavík study. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):916-22.
34. Gry Wisthus E, Henrik S, Geir H, Per L, Knut R. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99(6):396.
35. Lim J, Ehsanipour A, Hsu JJ, Lu J, Pedego T, Wu A, et al. Inflammation Drives Retraction, Stiffening, and Nodule Formation via Cytoskeletal Machinery in a Three-Dimensional Culture Model of Aortic Stenosis. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(9):2378-89.
36. Galeone A, Brunetti G, Oranger A, Greco G, Di Benedetto A, Mori G, et al. Aortic valvular interstitial cells apoptosis and calcification are mediated by TNF-related apoptosis-inducing ligand. *International Journal of Cardiology*. 2013;169(4):296-304.
37. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Ewering S, Anton A, Klomfaß S, et al. Calcium Metabolism in Adults With Severe Aortic Valve Stenosis and Preserved Renal Function. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(6):862-4.
38. Masjedi S, Amarnath A, Baily KM, Ferdous Z. Comparison of calcification potential of valvular interstitial cells isolated from individual aortic valve cusps. *Cardiovascular Pathology*. 2016;25(3):185-94.
39. Bayram A, Erdoğan MB, Ekşi F, Yamak B. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in atherosclerotic coronary

- arteries, nonrheumatic calcific aortic and rheumatic stenotic mitral valves by polymerase chain reaction. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2011;11:237-43.
40. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiology and Immunology*. 2009;24(1):64-8.
41. Kolltveit K, Geiran O, Tronstad L, Olsen I. Multiple Bacteria in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009;14:110-7.
42. Oliveira FAF, Forte CPF, Silva PGdB, Lopes CB, Montenegro RC, Santos ÂKCRd, et al. Molecular Analysis of Oral Bacteria in Heart Valve of Patients With Cardiovascular Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Medicine*. 2015;94(47).
43. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, et al. Progression of Aortic Valve Calcification. *Circulation*. 2001;104(16):1927-32.
44. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.
45. Sathyamurthy I, Alex S, Kirubakaran K, Sengottuvelu G, Srinivasan KN. Risk factor profile of calcific aortic stenosis. *Indian Heart Journal*. 2016;68(6):828-31.
46. Bäck M, Larsson SC. Bioactive lipids in aortic valve stenosis—a possible link to atherosclerosis? *Cardiovascular Research*. 2017;113(11):1276-8.
47. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo J-L, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH, et al. Osteogenesis Associates With Inflammation in Early-Stage Atherosclerosis Evaluated by Molecular Imaging In Vivo. *Circulation*. 2007;116(24):2841-50.
48. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):561-77.
49. Liu AC, Joag VR, Gotlieb AI. The Emerging Role of Valve Interstitial Cell Phenotypes in Regulating Heart Valve Pathobiology. *The American Journal of Pathology*. 2007;171(5):1407-18.
50. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16006.
51. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, et al. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14(1):50.
52. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Patients With Aortic Stenosis and Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circulation*. 2002;105(4):470-6.
53. Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
54. Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation*. 1968;38(1s5):V-61-V-7.
55. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2013;113(2):179-85.
56. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):611-7.
57. Ross Jr J. The outlook for patients with severe acquired valvular aortic stenosis. *California Medicine*. 1970;113(2):100.
58. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
59. Frank S, Johnson A, J Ross, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *British Heart Journal*. 1973;35(1):41.
60. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *American Journal of Cardiology*. 1988;61(1):123-30.
61. Gardin JM, Kaplan KJ, Meyers SN, Talano JV. Aortic Stenosis: Can Severity be Reliably Estimated Noninvasively? *Chest*. 1980;77(2):130-1.

62. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43(7):561-632.
63. Ishihara K, Zile MR, Nagatsu M, Nakano K, Tomita M, Kanazawa S, et al. Coronary blood flow after the regression of pressure-overload left ventricular hypertrophy. *Circulation Research*. 1992;71(6):1472-81.
64. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *British Heart Journal*. 1984;51(2):121.
65. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;18(3):254-75.
66. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97(9):721-6.
67. Delgado V, Ng ACT, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF, et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1114-23.
68. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights From Combined Doppler Echocardiographic and Computed Tomographic Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2329-38.
69. Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal*. 2014;35(38):2627-38.
70. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, et al. Severe Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease—Implications for Management in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era: A Comprehensive Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(1):1-10.
71. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2018;40(2):87-165.
72. Witberg G, Zusman O, Codner P, Assali A, Kornowski R. Impact of Coronary Artery Revascularization Completeness on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(3):e006000.
73. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *American Heart Journal*. 1951;41(1):1-29.
74. Assey ME, Zile MR, Usher BW, Karavan MP, Carabello BA. Effect of catheter positioning on the variability of measured gradient in aortic stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1993;30(4):287-92.
75. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-8.
76. Clavel M-A, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-Type Natriuretic Peptide Clinical Activation in Aortic Stenosis: Impact on Long-Term Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(19):2016-25.

77. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of Aortic Valve Replacement on Outcome of Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis With Low Gradient and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2013;128(6):622-31.
78. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet*. 1986;327(8472):63-7.
79. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: Failure of procedure to improve long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(6):1522-8.
80. 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. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
81. Bartus K, Sadowski J, Litwinowicz R, Filip G, Jasinski M, Deja M, et al. Changing trends in aortic valve procedures over the past ten years—from mechanical prosthesis via stented bioprosthesis to TAVI procedures—analysis of 50,846 aortic valve cases based on a Polish National Cardiac Surgery Database. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(6):2340-9.
82. Eggebrecht H, Mehta Rajendra H. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention*. 2019;14(15):e1549-e52.
83. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-607.
84. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
85. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20.
86. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-705.
87. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1706-15.
88. Blankenberg S, Seiffert M, Vonthein R, Baumgartner H, Bleiziffer S, Borger MA, et al. Transcatheter or Surgical Treatment of Aortic-Valve Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(17):1572-83.
89. Grube E, Sinning J-M. The “Big Five” Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Do We Still Have to Be Afraid of Them?*. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(4):370-2.
90. Arnold SV, Zhang Y, Baron SJ, McAndrew TC, Alu MC, Kodali SK, et al. Impact of Short-Term Complications on Mortality and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(4):362-9.
91. Noble S, Roffi M. Retrograde aortic valve crossing of the corevalve prosthesis using the buddy balloon technique. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;84(6):897-9.
92. Di Stefano D, Colombo A, Mangieri A, Gallone G, Tzanis G, Laricchia A, et al. Impact of horizontal aorta on procedural and clinical outcomes in second-generation transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2019;15(9):e749-e56.
93. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk

patients with aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.

94. Herrmann HC, Mehran R, Blackman DJ, Bailey S, Möllmann H, Abdel-Wahab M, et al. Self-Expanding or Balloon-Expandable TAVR in Patients with a Small Aortic Annulus. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(21):1959-71.
95. Kim W-K, 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. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(12):995-1004.
96. Tamburino C, Bleiziffer S, Thiele H, Scholtz S, Hildick-Smith D, Cunnington M, et al. Comparison of Self-Expanding Bioprostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2020;142(25):2431-42.
97. Pellegrini C, Rheude T, Renker M, Wolf A, Wambach JM, Alvarez-Covarrubias HA, et al. ACURATE neo2 versus SAPIEN 3 Ultra for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2023;18(12):987-95.
98. Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, Auffret V, Debry N, Lefèvre T, et al. Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2020;141(4):243-59.
99. Tébar D, Carrillo X, García del Blanco B, Gómez-Hospital JA, Nombela L, Molina E, et al. Experience with the ACURATE neo and neo2 transcatheter aortic valves in Spain. The PRECISA (PProspective Evaluation Complementing Investigation with ACURATE devices) registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2024;103(6):1015-22.
100. Rück A, Kim W-K, Kawashima H, Abdelshafy M, Elkoumy A, Elzomor H, et al. Paravalvular Aortic Regurgitation Severity Assessed by Quantitative Aortography: ACURATE neo2 versus ACURATE neo Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(20):4627.
101. Scotti A, Pagnesi M, Kim W-K, Schäfer U, Barbanti M, Costa G, et al. Haemodynamic performance and clinical outcomes of transcatheter aortic valve replacement with the self-expanding ACURATE neo2. *EuroIntervention*. 2022;18(10):804-11.
102. Kim W-K, Möllmann H, Liebetrau C, Renker M, Rolf A, Simon P, et al. The ACURATE neo Transcatheter Heart Valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(17):1721-9.
103. Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schäfer U, Rudolph TK, 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.
104. Cannata S, Gandolfo C, Ribichini FL, van Mieghem N, Buccheri S, Barbanti M, et al. One-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the latest-generation SAPIEN balloon-expandable valve: the S3U registry. *EuroIntervention*. 2023;18(17):1418-27.
105. Nazif TM, Cahill TJ, Daniels D, McCabe JM, Reisman M, Chakravarty T, et al. Real-World Experience With the SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve: A Propensity-Matched Analysis From the United States. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(9):e010543.
106. Tobe A, Garg S, Möllmann H, Rück A, Kim W-K, Buono A, et al. Short-Term Outcomes of ACURATE neo2. *Structural Heart*. 2024;8(3):100277.
107. Buono A, Gorla R, Ielasi A, Costa G, Cozzi O, Ancona M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding ACURATE neo2. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(11):1101-10.
108. Kim W-K, Möllmann H. Neo to Neo2. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(11):1111-2.
109. Kim WK, Eckel C Fau - Renker M, Renker M Fau - Grothusen C, Grothusen C Fau - Tiyerili V, Tiyerili V Fau - Soetemann D, Soetemann D Fau - Choi Y-H, et al. Comparison of the Acurate Neo Vs Neo2 Transcatheter Heart Valves. (1557-2501 (Electronic)).
110. Möllmann H, Holzhey DM, Hilker M, Toggweiler S, Schäfer U, Treede H, et al. The ACURATE neo2 valve system for transcatheter aortic valve implantation: 30-day and 1-year outcomes. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(12):1912-20.

111. Ng ACT, Delgado V, Kley Fvd, Shanks M, Veire NRLvd, Bertini M, et al. Comparison of Aortic Root Dimensions and Geometries Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation by 2- and 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography and Multislice Computed Tomography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(1):94-102.
112. Hildebrandt HA, Mahabadi AA, Totzeck M, Jánosi RA, Lind AY, Rassaf T, et al. Imaging for planning of transcatheter aortic valve implantation. *Herz*. 2017;42(6):554-63.
113. Altiok E, Koos R, Schröder J, Brehmer K, Hamada S, Becker M, et al. Comparison of two-dimensional and three-dimensional imaging techniques for measurement of aortic annulus diameters before transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2011;97(19):1578-84.
114. 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: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(2):233-43.
115. 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: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(8):885-94.
116. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
117. Kim W-K, Bhumimuang K, Renker M, Fischer-Rasokat U, Möllmann H, Walther T, et al. Determinants of paravalvular leakage following transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid and tricuspid aortic stenosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;22(12):1387-96.
118. Gogas BD, Zacharoulis AA, Antoniadis AG. Acute coronary occlusion following TAVI. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;77(3):435-8.
119. Chava S, Terrien E, Schmoker J, Tischler M, Dauerman HL. Management strategies for acute coronary occlusion associated with CoreValve transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;40(2):198-202.
120. Arnold M, Achenbach S, Pfeiffer I, Ensminger S, Marwan M, Einhaus F, et al. A method to determine suitable fluoroscopic projections for transcatheter aortic valve implantation by computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6(6):422-8.
121. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2012;6(6):366-80.
122. Moscarelli M, Gallo F, Gallone G, Kim W-K, Reifart J, Veulemans V, et al. Aortic angle distribution and predictors of horizontal aorta in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *International Journal of Cardiology*. 2021;338:58-62.
123. Gorla R, De Marco F, Garatti A, Bianchi G, Popolo Rubbio A, Acerbi E, et al. Impact of aortic angle on transcatheter aortic valve implantation outcome with Evolut-R, Portico, and Acurate-NEO. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(1):E135-E45.
124. Abramowitz Y, Maeno Y, Chakravarty T, Kazuno Y, Takahashi N, Kawamori H, et al. Aortic Angulation Attenuates Procedural Success Following Self-Expandable But Not Balloon-Expandable TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):964-72.
125. Gallo F, Gallone G, Kim W-K, Reifart J, Veulemans V, Zeus T, et al. Horizontal Aorta in Transcatheter Self-Expanding Valves: Insights From the HORSE International Multicentre Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(9):e010641.
126. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(21):2717-46.

127. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials: A Consensus Report From the Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(3):253-69.
128. Kappetein AP, Head SJ, Généreux 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†. *European Heart Journal*. 2012;33(19):2403-18.
129. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larochelière R, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3: A New Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(3):293-300.
130. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H, et al. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(3):303-14.
131. Pineda AM, Harrison JK, Kleiman NS, Rihal CS, Kodali SK, Kirtane AJ, et al. Incidence and Outcomes of Surgical Bailout During TAVR: Insights From the STS/ACC TVT Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(18):1751-64.
132. Oettinger V, Hilgendorf I, Wolf D, Stachon P, Heidenreich A, Zehender M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in Germany with need for a surgical bailout. *Journal of Cardiology*.
133. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101(20):1665-71.
134. Nazif TM, Dizon José M, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) Trial and Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(1, Part A):60-9.
135. Biviano AB, Nazif T, Dizon J, Garan H, Fleitman J, Hassan D, et al. Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(1):e002766.
136. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, Regueiro A, Philippon F, Sondergaard L, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2020;41(29):2771-81.
137. Prihadi EA, Leung M, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, et al. Prevalence and Prognostic Relevance of Ventricular Conduction Disturbances in Patients With Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(12):2226-32.
138. van Rosendael PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *European Heart Journal*. 2018;39(21):2003-13.
139. Medranda GA, Musallam A, Zhang C, Rappaport H, Gallino PE, Case BC, et al. The Impact of Aortic Angulation on Contemporary Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(11):1209-15.
140. Elmously A, Gray Katherine D, Truong Quynh A, Burshtein A, Wong SC, de Biasi Andreas R, et al. Aortic Angulation Does Not Impact Outcomes in Self-Expandable or Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiology*. 2018;140(2):96-102.
141. Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Hermiller JB, Harrison JK, Gleason TG, et al. Safety and Efficacy of Self-Expanding TAVR in Patients With Aortoventricular Angulation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8):973-81.
142. Bob-Manuel T, Pour-Ghaz I, Sharma A, Chinta VR, Abader P, Paulus B, et al. Correlation Between Aortic Angulation and Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement With New-Generation Valves. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(2):100415.
143. Lanz J, Möllmann H, Kim W-K, Burgdorf C, Linke A, Redwood S, et al. Final 3-Year Outcomes of a Randomized Trial Comparing a Self-Expanding to a Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(7):e012873.

144. Leone PP, Scotti A, Ho EC, Assafin M, Doolittle J, Chau M, et al. Prosthesis Tailoring for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(1):338.
145. McInerney A, Vera-Urquiza R, Tirado-Conte G, Marroquin L, Jimenez-Quevedo P, Nuñez-Gil I, et al. Pre-dilation and Post-dilation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Indications, Benefits and Risks. *Interventional Cardiology* 2021;16:e28. 2021.
146. Eskandari M, Aldalati O, Byrne J, Dworakowski R, Wendler O, Alcock E, et al. Zero Contrast Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Fluoroscopy-Echocardiography Fusion Imaging. *American Journal of Cardiology*. 2016;117(11):1861-2.
147. Choi Y-J, Ahn C-M, Kim D-R, Hong G-R, Ko Y-G, Hong M-K. Contrast-free (Zero-contrast) TAVR for Severe Aortic Stenosis in Patient with Chronic Kidney Disease. *jla*. 2018;7(1):62-7.
148. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kashani K. Transcatheter Aortic Valve Replacement: a Kidney's Perspective. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(1):1-7.
149. Castriota F, Nerla R, Micari A, Squeri A, Cremonesi A. Contrast-Zero Transcatheter Aortic Valve Replacement for Patients With Severe Renal Dysfunction: A Single-Center Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(8):820-2.
150. Koga M, Izumo M, Kobayashi Y, Kai T, Okuno T, Sato Y, et al. Safety and feasibility of zero-contrast transcatheter aortic valve implantation using balloon-expandable valves in patients with aortic stenosis and severe renal impairment: A single-center study. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2024;58:68-76.
151. Almeida JG, Ferreira SM, Fonseca P, Dias T, Guerreiro C, Barbosa A, et al. Comparison of self-expanding and balloon-expandable transcatheter aortic valves morphology and association with paravalvular regurgitation: Evaluation using multidetector computed tomography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;92(3):533-41.
152. Ben-Dor I, Rogers T, Satler LF, Waksman R. A word of caution using self-expanding transcatheter aortic valve-frame infolding. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;93(3):555-8.
153. Kagase A, Yamamoto M, Nishio H, Tsujimoto S. Importance of Rotational Angiography Before Complete Release of Self-Expandable Transcatheter Bioprosthesis for Detecting Valve Infolding Phenomenon. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(10):e83-e4.
154. Kaple RK, Salemi A, Wong SC. Balloon valvuloplasty treatment of an infolded CoreValve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;89(3):499-501.
155. Angellotti D, Manzo R, Castiello DS, Immobile Molaro M, Mariani A, Iapicca C, et al. Hemodynamic Performance of Transcatheter Aortic Valves: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. 2023;13(10):1731.
156. Didier R, Benic C, Nasr B, Le Ven F, Hannachi S, Eltchaninoff H, et al. High Post-Procedural Transvalvular Gradient or Delayed Mean Gradient Increase after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Prognosis and Associated Variables. The FRANCE-2 Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3221.
157. Kim W-K, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schäfer U, Rudolph T, et al. The SAVI-TF Registry: 1-Year Outcomes of the European Post-Market Registry Using the ACURATE neo Transcatheter Heart Valve Under Real-World Conditions in 1,000 Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(14):1368-74.
158. Thiele H, Kurz T, Feistritzer H-J, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *European Heart Journal*. 2020;41(20):1890-9.
159. Lanz J, Kim W-K, Walther T, Burgdorf C, Möllmann H, Linke A, et al. Safety and efficacy of a self-expanding versus a balloon-expandable bioprosthesis for transcatheter aortic valve replacement in patients with symptomatic severe aortic stenosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;394(10209):1619-28.

160. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis–patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European Heart Journal*. 2012;33(12):1518-29.
161. Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Short-Term Mortality After Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2003;108(8):983-8.
162. Schofer N, Deuschl F, Rübsamen N, Skibowski J, Seiffert M, Voigtländer L, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation: prevalence and prognostic impact with respect to baseline left ventricular function. *EuroIntervention*. 2019;14(16):1648-55.
163. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, Stebbins A, Vemulapalli S, Desai ND, et al. Prosthesis–Patient Mismatch in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(22):2701-11.
164. Deharo P, Leroux L, Theron A, Ferrara J, Vaillier A, Jaussaud N, et al. Long-Term Prognosis Value of Paravalvular Leak and Patient–Prosthesis Mismatch following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insight from the France-TAVI Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(20):6117.
165. Theron A, Pinto J, Grisoli D, Griffiths K, Salaun E, Jaussaud N, et al. Patient-prosthesis mismatch in new generation trans-catheter heart valves: a propensity score analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;19(2):225-33.
166. Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, Walther T, Moellmann H, Schaefer U, et al. Short-Term Outcome and Hemodynamic Performance of Next-Generation Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Patients With Small Aortic Annulus. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(10):e005013.
167. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. Evaluation and Management of Paravalvular Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(1):11-20.
168. Van Belle E, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, Jung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures. *Circulation*. 2014;129(13):1415-27.
169. Okuno T, Tomii D, Heg D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, et al. Five-year outcomes of mild paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2022;18(1):33-42.
170. Yokoyama H, Sugiyama Y, Miyashita H, Jalanko M, Ochiai T, Shishido K, et al. Impact of Mild Paravalvular Regurgitation on Long-Term Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2023;191:14-22.
171. Sá MP, Jacquemyn X, Van den Eynde J, Tasoudis P, Erten O, Sicouri S, et al. Impact of Paravalvular Leak on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Meta-Analysis of Kaplan-Meier-derived Individual Patient Data. *Structural Heart*. 2023;7(2):100118.
172. Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Taub CC, Takagi H, Afonso L. Sapien 3 versus Sapien XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:472-8.
173. Sá MPBO, Simonato M, Van den Eynde J, Cavalcanti LRP, Alsagheir A, Tzani A, et al. Balloon versus self-expandable transcatheter aortic valve implantation for bicuspid aortic valve stenosis: A meta-analysis of observational studies. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;98(5):E746-E57.
174. Sá MP, Van den Eynde J, Malin JH, Torregrossa G, Sicouri S, Ramlawi B. Impact of left ventricle outflow tract calcification on the outcomes of transcatheter aortic valve implantation: A study-level meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*. 2022;37(5):1379-90.
175. Montalto C, Sticchi A, Crimi G, Laricchia A, Khokhar AA, Giannini F, et al. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Versus Tricuspid Anatomy. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(19):2144-55.

176. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(15):1585-95.
177. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, Geist V, Richardt D, Tölg R, et al. Anatomic and Procedural Predictors of Paravalvular Aortic Regurgitation After Implantation of the Medtronic CoreValve Bioprosthesis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(20):1623-9.
178. Okuno T, Dangas GD, Hengstenberg C, Sartori S, Herrmann HC, de Winter R, et al. Two-year clinical outcomes after successful transcatheter aortic valve implantation with balloon-expandable versus self-expanding valves: A subanalysis of the GALILEO trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2022;100(4):636-45.
179. Toggweiler S, Brinkert M, Wolfrum M, Moccetti F, Stämpfli SF, De Boeck BWL, et al. Paravalvular Leak After Implantation of the ACURATE neo and the ACURATE neo2 Transcatheter Heart Valve. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2022;45:37-43.
180. Buono A, Gorla R, Ielasi A, Costa G, Cozzi O, Ancona M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With Self-Expanding ACURATE neo2: Postprocedural Hemodynamic and Short-Term Clinical Outcomes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(11):1101-10.
181. Roule V, Placente A, Sabatier R, Bignon M, Saplaçan V, Ivascau C, et al. Angles between the aortic root and the left ventricle assessed by MDCT are associated with the risk of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Heart and Vessels*. 2018;33(1):58-65.
182. Schultz CJ, Tzikas A, Moelker A, Rossi A, Nuis R-J, Geleijnse MM, et al. Correlates on MSCT of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation using the medtronic corevalve prosthesis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;78(3):446-55.
183. Kim W-K, Hengstenberg C, Hilker M, Schäfer U, Rudolph TK, Toggweiler S, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the ACURATE neo valve: indications, procedural aspects and clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2020;15(18):e1571-e9.
184. Breitbart P, Czerny M, Minners J, Schröfel H, Neumann F-J, Ruile P. Impact of the Aortic Geometry on TAVI Prosthesis Positioning Using Self-Expanding Valves. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(8):2259.
185. D'Ancona G, Kische S, El-Mawardy M, Dißmann M, Heinze H, Zohnhöfer-Momm D, et al. Aortic annulus angulation does not attenuate procedural success of transcatheter aortic valve replacement using a novel self-expanding bioprosthesis. *Heart and Vessels*. 2019;34(12):1969-75.
186. Abdel-Wahab M, Kitamura M, Thiele H. TAVI and horizontal aorta: a "no impact" relationship? *EuroIntervention*. 2019;15(9):e736-e8.
187. Chan PH, Alegria-Barrero E, Mario CD. Difficulties with horizontal aortic root in transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;81(4):630-5.
188. Al-Lamee R, Godino C, Colombo A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):387-95.
189. Bourantas CV, Serruys PW. Evolution of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation Research*. 2014;114(6):1037-51.
190. Sarkar K, Ussia GP, Tamburino C. Trans catheter aortic valve implantation with core valve revalving system in uncoiled (horizontal) aorta. overcoming anatomical and technical challenges for successful deployment. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;78(6):964-9.
191. Espinoza Rueda MA, Muratalla González R, García García JF, Morales Portano JD, Alcántara Meléndez MA, Jiménez Valverde AS, et al. Description of the Step-by-Step Technique With Snare Catheter for TAVR in Horizontal Aorta. *JACC: Case Reports*. 2021;3(17):1811-5.

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der AK in der kurzen Achse der TEE.	2
Abbildung 2: Darstellung der AK und der Aortenwurzel in der langen Achse der TEE.	2
Abbildung 4: Geöffnete Aortenwurzel mit den Interleaflet-Dreiecken, den faserigen Trigonon und dem membranösen Septum.	3
Abbildung 3: Aortenwurzel mit entfernten Taschen zur besseren Darstellung	3
Abbildung 5: Formen angeborener valvulärer AK-Anomalien.....	5
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Ätiologie der AS.....	6
Abbildung 7: Prävalenz der degenerativen AS nach Alter.	6
Abbildung 8: Quantifizierung der AS mittels TTE.....	10
Abbildung 9: Planimetrie der AK mittels TEE.	11
Abbildung 10: Durchführung der TAVI.....	22
Abbildung 11: Sapien 3 Ultra.	24
Abbildung 12: Acurate Neo2	25
Abbildung 13: Messung der AA mittels MDCT	27
Abbildung 12: Acurate Neo2	29
Abbildung 14: Patientenauswahlverfahren	41
Abbildung 15: Wichtigste klinische Charakteristika der gematchten Kohorte.....	43
Abbildung 16: Wichtigste EKG-Merkmale der gematchten Kohorte.....	45
Abbildung 17: Wichtigste CT- Charakteristika der gematchten Kohorte.....	46

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der AS	9
Tabelle 2: Zeitpunkt der Mortalität gemäß VARC 3	28
Tabelle 3: Kausale Mortalitätsverteilung gemäß VARC 3	29
Tabelle 4: Zeitpunkt neurologischer Ereignisse gemäß VARC 3	29
Tabelle 5: Schlaganfall-Einstufung gemäß VARC 3.	30
Tabelle 6 Einstufung der Blutungskomplikation gemäß VARC 3	31
Tabelle 7: Dyspnoe-Klassifikation nach New York Heart Association (NYHA)	37
Tabelle 8: Angina-pectoris-Klassifikation gemäß der Canadian Cardiovascular Society (CCS).	37
Tabelle 9: Basischarakteristika der Studie.	44
Tabelle 10: Echocharakteristika der Studie.....	45
Tabelle 11: CT-Charakteristika der Studie.....	47
Tabelle 12: Prozedurale Charakteristika der Studie.....	48
Tabelle 13: Prozedurale Ereignisse und Komplikationen.....	49
Tabelle 14: Postprozedurale echokardiographische Ergebnisse.	50
Tabelle 15: Postprozedurale intrahospitale Ereignisse und Komplikationen.	51
Tabelle 16: Klinisches Outcome nach 30 Tagen.	51
Tabelle 17: Prädiktoren für den Prothesenerfolg in der Gesamtpopulation.....	53
Tabelle 18: Prozedurale und klinische Ergebnisse bei HA / Nicht-HA in der gesamten Patientenpopulation.	56
Tabelle 19: Prozedurale und klinische Ergebnisse der gesamten Patientenpopulation nach Grad der AA.....	58

10.3 Publikationsverzeichnis

10.3.1 Originalpublikation

Eckel C, Kim W-K, Wasif B, Grothusen C, Elsässer A, Dohmen G, Charitos EI, Sossalla S, Blumenstein J. Outcomes of transfemoral TAVR using two new-generation devices in patients with horizontal aorta. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2024;104(3):591-599. [DOI: 10.1002/ccd.31094](https://doi.org/10.1002/ccd.31094).

10.3.2 Konferenzbeiträge

Wasif B, Eckel C, Blumenstein J. Transcatheter heart valve in challenging anatomy: Comparison of balloon-expandable Sapien 3 Ultra and self-expandable Acurate neo2 in patients with horizontal aorta. Freie Vorträge: Interventionelle Therapie der Aortenklappenerkrankungen. DGK-Herztage 2023; 5.-7. Oktober 2023; Bonn, Deutschland.

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Helge Möllmann, Direktor der Inneren Medizin I – Kardiologie, Rhythmologie, Nephrologie und internistischen Intensivmedizin des St. Johannes-Hospitals Dortmund. Durch seine Unterstützung hat er mir den notwendigen Freiraum und die ideale Arbeitsumgebung für diese Promotion geschaffen.

Ein herzliches Dankeschön richte ich an meinen Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Blumenstein, für die Überlassung dieses äußerst interessanten und herausfordernden Promotionsthemas. Seine geduldige und treue Betreuung, seine Anregungen und Hinweise sowie seine stets freundliche und tatkräftige Unterstützung waren mir während der gesamten Entstehung dieser Arbeit eine unerlässliche Hilfe und Motivation. Für diese wertvolle Begleitung möchte ich mich von Herzen bedanken.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Clemens Eckel, der mir mit seinen hilfreichen Ratschlägen und seiner Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit stets zur Seite stand. Ebenso möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Won-Keun Kim für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und seine Unterstützung danken.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Ingo Kreis, er mich nicht nur durch fachliche Unterstützung, sondern auch durch seine ermutigenden und liebevollen Worte während der gesamten Arbeitszeit begleitet hat.

Ohne den andauernden Beistand und die Unterstützung meiner Frau wäre die Fertigstellung dieser Promotion nicht möglich gewesen. Für ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre liebevolle Begleitung gebührt ihr mein tiefster Dank.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, meinen Geschwistern, meinen Kindern und meinem verstorbenen Vater. Ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe haben mir nicht nur mein Studium und diese Promotion ermöglicht, sondern auch in vielen anderen Lebensbereichen stets Kraft gegeben. In Liebe und Dankbarkeit möchte ich diese Arbeit ihnen widmen.

12 Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich den Inhalt dieser Dissertation weder ganz noch in Teilen in einer anderen wissenschaftlichen Arbeit, wie beispielsweise einer Bachelor-, Master- oder Diplomarbeit oder in vergleichbaren Prüfungsleistungen, verwendet habe. Des Weiteren bestätige ich, dass die in der Dissertation enthaltene eidesstattliche Erklärung gemäß § 10 (2b) besagt, dass die Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe erstellt wurde und alle verwendeten Quellen gemäß den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis ordnungsgemäß gekennzeichnet sind.

Ort, Datum

Botros Wasif