

Diplomarbeit

**MR-basierte Quantifizierung der  
Aortenklappenstenose vor transkatheter  
Klappenimplantation (TAVI):**

**Eine prospektive Vergleichsstudie zwischen Herz-MR,  
Herz-CT, Echokardiografie und Herzkatheter**

eingereicht von

**Matthias Alberer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Inneren Medizin,**

**Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Albrecht Schmidt

Priv. Doz.<sup>in</sup> DI.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ursula Reiter

Graz, am 22.10.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 22.10.2017*

*Matthias Alberer eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Beginnen möchte ich bei Priv.-Doz. Dr. Albrecht Schmidt, der meine Arbeit erstbetreut und begutachtet hat. Lieber Albrecht, du bist mir nicht nur mit fundiertem Wissen und stets hilfreichen Ratschlägen zur Seite gestanden, sondern hast mich auch menschlich geprägt. Du hast mir gezeigt, wie man trotz hektischem Klinik-Alltag PatientInnen als Menschen im Mittelpunkt lässt, man zuhört und ausgewogene Entscheidungen trifft.

Größter Dank gilt auch Priv.-Doz.<sup>in</sup> DI<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ursula Reiter und Priv.-Doz. DI Dr. Gert Reiter. Liebe Ursula, lieber Gert, vielen Dank für die umfassende Betreuung und die zahllosen gemeinsamen Stunden die wir beim Ideenfinden, im MR und schließlich bei der Diplomarbeit selbst miteinander verbracht haben. Eure uneingeschränkte Begeisterung für die Wissenschaft hat mich wahrlich mitgerissen. Egal ob Wochenende oder spät abends, immer konnte ich auf eure hochgeschätzte fachliche Meinung zurückgreifen oder noch eine/n PatientIn mit euch scannen. Immer werde ich mich an eure scharfsinnige Sicht auf Daten und die zahlreichen Gedanken die wir diskutiert haben erinnern.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern die mir das größte nur denkbare Geschenk gemacht haben: Die Möglichkeit dem nachzugehen das mir jeden Tag aufs Neue Freude bereitet. Mein Dank für euer uneingeschränktes Vertrauen und eure stetige Unterstützung durch die letzten Jahre ist kaum in Worte zu fassen!

Liebe Daniela, danke, dass du mir das ganze Studium, nicht zuletzt auch während des Verfassens dieser Arbeit, zur Seite gestanden bist und mich fortwährend noch immer zusätzlich motiviert hast. Du hast es immer verstanden die richtigen Worte zu finden und warst mir stets Rückhalt und Anlaufstelle abseits des oft stressigen Alltags – hierfür gilt dir mein größtmöglicher Dank.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Für ein optimales Therapieergebnis durch transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Aortenklappenstenosen (AST) muss vor dem Eingriff neben dem Schweregrad der Stenose auch eine Quantifizierung von Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen erfolgen. Ziel der Studie war der Vergleich dieser mittels kontrastmittelfreier Herz-Magnetresonanztomografie (CMR) gewonnenen Größen mit den entsprechenden Größen der klinischen Standardmethoden.

**Methoden:** 16 symptomatische PatientInnen wurden in die Studie eingeschlossen und unter freier Atmung mittels 3 Tesla CMR ohne Einsatz von Kontrastmittel untersucht. Die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) wurde in zeitaufgelösten 3-dimensionalen Blutflussgeschwindigkeitsmagnitudenbildern manuell planimetriert. Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen wurden aus räumlich hochaufgelösten, 3-dimensionalen Aufnahmen mittels dedizierter Software (3mensio®) vermessen. Daten des diagnostischen Rechts-/Links-Herzkatheters (RLHC), der Computertomografie (CT) und der transthorakalen Echokardiografie (TTE) wurden aus der klinischen Routineevaluierung ermittelt und mittels t-Test, Korrelationsanalyse, linearer Regression, Bland-Altman-Analyse und Kappa-Statistik mit den CMR-Ergebnissen verglichen.

**Ergebnisse:** Die Mittelwerte der AVAs für TTE ( $0,73 \pm 0,25 \text{ cm}^2$ ), RLHC ( $0,67 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) und CMR ( $0,70 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) unterschieden sich nicht signifikant, wobei eine stärkere Korrelation der CMR-Werte ( $r = 0,92$ ) als jene aus dem RLHC ( $r = 0,56$ ) zum Goldstandard TTE gefunden wurde. Alle mittels CMR und CT ermittelten Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen korrelierten stark ( $r = 0,87$  bis  $0,98$ ) und wiesen keinen Bias auf. Auf den Kenngrößen basierende hypothetische Prothesenauswahlen ergaben gewichtete Kappa-Werte, die stets im Bereich der beinahe perfekten Übereinstimmung waren ( $0,82$  bis  $1,00$ ).

**Schlussfolgerung:** CMR eignet sich, besser als der RLHC, zur Schweregradbestimmung der AST. Die Vermessung des Aortenannulus liefert nahezu idente Werte für CMR und Kontrastmittel-CT und resultiert in einer übereinstimmenden Prothesenauswahl für beide Bildgebungsverfahren. Dies positioniert die CMR als stabile Methode zur Diagnostik der AST und Planung von TAVI-Eingriffen.

## Abstract

**Introduction:** For achieving an optimal therapeutical result in the treatment of aortic stenosis (AST) by transcatheter aortic valve implantation (TAVI), besides measuring the severity of the stenosis, quantifying parameters of the aortic annulus and nearby anatomical structures is mandatory. Aim of the study was to compare these variables obtained by contrast-free cardiac magnetic resonance tomography (CMR) with corresponding parameters gained by clinical standard methods.

**Methods:** 16 symptomatic patients were included and scanned under free breathing using 3 Tesla CMR without the usage of contrast media. The planimetry of the aortic valve opening area (AVA) was manually performed in time-resolved 3-dimensional blood flow velocity magnitude images. Parameters of the aortic annulus and the nearby anatomical structures were measured in highly resolved, 3-dimensional images using dedicated software (3mensio®). Data from the diagnostic right and left heart catheterization (RLHC), computer tomography (CT) and transthoracic echocardiography (TTE) were collected from clinical routine evaluations and compared to CMR results by t-test, correlation analysis, linear regression, Bland-Altman-analysis and weighted kappa-statistics.

**Results:** Mean values of the AVAs for TTE ( $0,73 \pm 0,25 \text{ cm}^2$ ), RLHC ( $0,67 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) and CMR ( $0,70 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) were not significantly differing, with a stronger correlation of the CMR values ( $r = 0,92$ ) to the gold standard TTE, than that was found from RLHC ( $r = 0,56$ ) to TTE. All parameters of the aortic annulus and nearby anatomic structures determined by means of CMR and CT strongly correlated ( $r = 0,87$  to  $0,98$ ) and had no bias. Hypothetical prosthesis selection based on the parameters gave weighted kappa values, which were all in the range of almost perfect agreement ( $0,82$  to  $1,00$ ).

**Conclusion:** CMR is, superior to RLHC, suitable for evaluating the severity of AST. Both, the quantitative assessment of the aortic annulus and the resulting prosthesis selection were highly comparable for CMR and contrast medium CT. Taken together, our data supports cardiac MRI as a valid and stable imaging technique for the diagnosis of AST and procedural planning of TAVI.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	ii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	x
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Aortenklappenstenose .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	3
1.1.2 Ätiologie .....	4
1.1.2.1 Kalzifizierende Aortenklappenstenose .....	4
1.1.2.2 Kongenital erkrankte Aortenklappen .....	5
1.1.2.3 Rheumatische Aortenklappenstenose.....	5
1.1.3 Pathophysiologie.....	6
1.1.4 Symptome und Klinik .....	9
1.1.5 Diagnostik .....	11
1.1.6 Therapie.....	14
1.1.6.1 Medikamentöse Therapie.....	14
1.1.6.2 Indikation für Intervention .....	16
1.1.6.3 Chirurgischer Klappenersatz .....	17
1.1.6.4 Transkatheter Klappenimplanation.....	18
<b>1.2 Diagnostik vor TAVI.....</b>	<b>20</b>
1.2.1 Echokardiografie .....	20
1.2.2 Computertomografie .....	21
1.2.3 Kardiale-Magnetresonanztomografie .....	22
1.2.4 Ziel der Diplomarbeit.....	23
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Studienpopulation .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Echokardiografie .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Herzkatheter .....</b>	<b>25</b>

<b>2.4</b>	<b>Computertomografie .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5</b>	<b>Herz-Magnetresonanztomografie.....</b>	<b>27</b>
<b>2.6</b>	<b>Auswertung der Aortenklappenöffnungsfläche .....</b>	<b>29</b>
<b>2.7</b>	<b>TAVI-Planung .....</b>	<b>31</b>
<b>2.8</b>	<b>Klappengrößenbestimmung in CT und CMR.....</b>	<b>35</b>
<b>2.9</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Vergleich der Aortenklappenöffnungsflächen aus CMR, RLHC und TTE .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Vergleich der Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen aus CT und CMR .....</b>	<b>39</b>
<b>3.3</b>	<b>Vergleich der CT- und CMR-basierten Prothesenauswahl .....</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Aortenklappenöffnungsfläche.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen.....</b>	<b>48</b>
<b>4.3</b>	<b>Prothesenauswahl .....</b>	<b>49</b>
<b>4.4</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Conclusio.....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>53</b>

## Abkürzungen

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
4D	4-dimensional
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AST	Aortenklappenstenose
AVA	aortic valve area (Aortenklappenöffnungsfläche)
BMI	Body-Mass-Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMR	cardiac magnetic resonance (Herz-Magnetresonanztomografie)
CT	Computertomografie
FLASH	Fast Low-Angle Shot
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ICD	implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
KÖF	Körperoberfläche
LoA	Limits of Agreement
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	left ventricular outflow tract (linksventrikulärer Ausflusstrakt)
NYHA	New York Heart Association
RLHC	right-/left-heart catheter (Rechts-/Links-Herzkatheter)
SAVR	surgical aortic valve replacement (chirurgischer Aortenklappenersatz)
SDE	standard deviation of errors (Standardabweichung der Differenzen)
SSFP	steady-state free precision
TAVI	transcatheter aortic valve implantation (transkatheter Klappenimplantation)
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTE	transthorakale Echokardiografie
VENC	velocity encoding (Geschwindigkeitskodierung)

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Überleben von Aortenklappenstenosen-PatientInnen in Hinblick auf das Auftreten von Symptomen .....	9
<b>Abbildung 2:</b> CT-Empfehlungen für die Messung der Aortenwurzel vor transkatheter Klappenimplantation (TAVI) des TAVI-Herstellers Medtronic® .....	26
<b>Abbildung 3:</b> Positionierung des 3D Schichtbildstapels in einem end-expiratorischen Bild mit Atem-Navigator und Atem-Scout-Messung. ....	27
<b>Abbildung 4:</b> Positionierung des 4D-Flow Schichtbildstapels am linksventrikulären Ausflusstrakt, 3-Kammerblick, resultierendes anatomisches Schnittbild der Aortenklappenöffnungsfläche, sowie die zugehörigen Geschwindigkeitsbilder und das daraus resultierende Geschwindigkeitsmagnitudenbild .....	28
<b>Abbildung 5:</b> 9 Schichten aus einer 4D-Flow Serie an verschiedenen anatomischen Positionen zur AVA-Bestimmung .....	29
<b>Abbildung 6:</b> Gleiche anatomische Schicht zu drei verschiedenen Zeiten zur AVA-Bestimmung .....	30
<b>Abbildung 7:</b> Planimetrie der AVA im Geschwindigkeitsmagnitudenbild .....	30
<b>Abbildung 8:</b> Manuelle Definition der aortalen Mittellinie in einem CMR Datensatz mit der Auswertesoftware 3mensio® .....	31
<b>Abbildung 9:</b> CT und CMR basierte Definition der Ausgangsschicht zur Vermessung des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen .....	32
<b>Abbildung 10:</b> Darstellung des Aortenannulus im CT und CMR .....	33
<b>Abbildung 11:</b> Planimetrie des Aortenannulus im CT und CMR .....	33

<b>Abbildung 12:</b> Planimetrie des LVOT im CT und CMR.....	34
<b>Abbildung 13:</b> Planimetrie der Aorta ascendens im CT und CMR. ....	34
<b>Abbildung 14:</b> Medtronic© CoreValve© und CoreValve© Evolut™ Größen- auswahltabelle (87).....	35
<b>Abbildung 15:</b> Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots der Aortenklappen- öffnungsflächen.....	38
<b>Abbildung 16:</b> Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots des Perimeters und der Fläche aus direkter CT-basierter und CMR-basierter Messung .....	41
<b>Abbildung 17:</b> Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots des durchschnittlichen Annulus-Diameters, flächenabgeleiteten Annulus- Diameters (Mitte) und des Annulus-Diameters aus dem Perimeter abgeleitet. .....	42
<b>Abbildung 18:</b> Mortalität nach Aortenklappenersatz gegen die errechnete glomeruläre Filtrationsrate.....	49

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Prävalenz von Aortenklappenabnormalitäten .....	3
<b>Tabelle 2:</b> Schweregradeinteilung von Aortenklappenstenosen .....	13
<b>Tabelle 3:</b> Empfohlener Zeitpunkt der Intervention bei Aortenstenose .....	16
<b>Tabelle 4:</b> Demografische Zusammensetzung der Studienpopulation.....	25
<b>Tabelle 5:</b> Adaptierte Größentabelle für die 29mm- und 31mm-Klappen.....	36
<b>Tabelle 6:</b> Vergleich CT-basierter und CMR-basierter Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen .....	40
<b>Tabelle 7:</b> Übereinstimmung CT- und CMR-basierter Auswahlen von Prothesen aufgrund des Perimeters, der Fläche, des durchschnittlichen Diameters, des flächenabgeleiteten Diameters, sowie des perimeterabgeleiteten Diameters des Annulus .....	43
<b>Tabelle 8:</b> Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des Perimeters des Annulus.....	43
<b>Tabelle 9:</b> Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund der Fläche des Annulus.....	44
<b>Tabelle 10:</b> Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des durchschnittlichen Diameters des Annulus.....	44
<b>Tabelle 11:</b> Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des flächenabgeleiteten Diameters des Annulus.....	45

**Tabelle 12:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztabelle CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des perimeterabgeleiteten Diameters des Annulus ..... 45

# 1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AST) ist das häufigste erworbene Klappen-Vitium im Erwachsenenalter (1,2). Der in den meisten Fällen zugrundeliegende degenerativ-kalzifizierende Prozess begründet die Progression und schließlich das Auftreten im fortgeschrittenen Alter. Aufgrund des demographischen Wandels zu einer immer älter werdenden Bevölkerung erklärt sich die Zunahme dieses ohnehin schon häufigen Krankheitsbildes (2).

Dekaden stillen Fortschreitens mit ähnlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten wie die Normalbevölkerung sind gefolgt von risikoreichen Jahren ab der Entwicklung von Symptomen (3). Diese PatientInnen herauszufiltern, zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln, ist der Anspruch an die moderne Medizin und erfordert ein fächerübergreifendes Zusammenarbeiten zwischen Notaufnahme, Kardiologie, Radiologie und Herzchirurgie.

Das klinische Vollbild bietet die klassische Trias aus Dyspnoe, pektanginösen Beschwerden und Synkope. Als meist erste diagnostische Maßnahme ist die Auskultation noch immer das Verfahren mit der insgesamt höchsten Detektionsrate (4). Zur Bestimmung des Schweregrades hat sich die transthorakale Echokardiografie (TTE) als Goldstandard etabliert, die bei guter Durchführung die Erhebung aller notwendigen Funktions- und Anatomie-Parameter zulässt.

Auf Basis dieser Diagnostik kann abhängig von der Schwere die entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Ein konservativer Zugang kann unter Umständen die Symptome und Progression verlangsamen, eine Verbesserung hingegen scheint medikamentös nicht möglich zu sein (1,5). Der Goldstandard der kausalen Therapie ist seit Jahrzehnten der operative Aortenklappenersatz (AKE) mittels einer mechanischen oder biologischen Aortenklappenprothese. Obwohl bei erfolgreicher Durchführung die Lebenserwartung nach operativem AKE dem der gesunden altersgemachten Normalbevölkerung entspricht, wurden in der Vergangenheit über 30% der PatientInnen mit einer symptomatischen AST nicht operiert („no operation despite indication“) (6). Die Gründe hierfür sind vor allem das oft fortgeschrittene Alter der PatientInnen und die häufig zahlreichen Ko-Morbiditäten, die sowohl aus Sicht der behandelnden ÄrztInnen als auch der betroffenen PatientInnen eine offene Herz-Operation als zu risikoreich erscheinen

lassen. Zunächst nur für inoperable und Hochrisiko-PatientInnen gedacht, konnte in den letzten 10 - 15 Jahren eine minimal-invasive katheterbasierte Aortenklappenimplantation, die sogenannte TAVI, erfolgreich etabliert werden und steht nun vor einer breiteren Anwendung auch für PatientInnen mit mittlerem Operationsrisiko. Hierbei wird eine Bio-Klappe auf einem inerten Metallgerüst, vergleichbar mit einem Stent, über die Leiste oder alternative Zugangswege (transapikal oder über die A. subclavia) in die native stenosierte Klappe eingebracht und entweder mittels Ballon oder selbst-expandierend platziert. Zur Planung des TAVI-Eingriffes und Auswahl der passenden Prothesengröße sind die exakte Quantifizierung der Dimensionen des Aortenannulus und der die Klappe umgebenden Strukturen Voraussetzung. Die Computertomografie (CT) nach einem speziellen TAVI-Protokoll gilt dabei als Standard in der Bildgebung. Allerdings ist diese neben der Strahlenbelastung vor allem auch mit der Gabe von nephrotoxischem Kontrastmittel verbunden. Dies ist umso schwerwiegender, da ein signifikanter Anteil dieses PatientInnenkollektivs bereits eine relevante Nierenfunktionsstörung aufweist. Die kontrastmittelfreie Herz-Magnetresonanztomografie (CMR) verbindet theoretisch die Möglichkeit, Struktur und Funktion simultan und nebenwirkungsarm zu analysieren. In der klinischen Routine der TAVI-Planung hat die CMR bisher jedoch noch keinen breiten Einsatz gefunden. Dies mag neben dem zunächst höheren technischen und zeitlichen Aufwand auch an der noch zögerlichen Entwicklung und Validierung simpler und auf die Fragestellung „AST/TAVI-Planung“ ausgelegter Messprotokolle liegen.

## 1.1 Aortenklappenstenose

### 1.1.1 Epidemiologie

Als häufigste Klappenerkrankung der westlichen Welt betrifft die AST 1,5 – 7 % der über 65-jährigen PatientInnen (1,7). Höheres Alter korreliert dabei direkt mit vermehrtem Auftreten dieses Krankheitsbildes, das nach Bluthochdruck und der koronaren Herzkrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Pathologie darstellt (1,7).

Der Anteil an sklerosierten Aortenklappen in der gleichen PatientInnengruppe beträgt 22 – 52 % und lässt somit die potenzielle Reichweite dieses progredienten Krankheitsbildes erahnen (siehe Tabelle 1) (7).

**Tabelle 1:** Prävalenz von Aortenklappenabnormalitäten, übersetzt aus (7)

<b>Aortenklappenveränderungen</b>				
	<b>Keine</b>	<b>Sklerose</b>	<b>Stenose</b>	<b>Klappenersatz</b>
<b>Gesamt</b>	3.736 (72%)	1.329 (26%)	88 (2%)	23 (0,4%)
Frauen	2.249 (76%)	641 (22%)	43 (1,5%)	12 (0,4%)
Männer	1.487 (67%)	688 (31%)	45 (2%)	11 (0,5%)
<b>65 - 74 Jahre</b>	2.684 (78%)	697 (20%)	43 (1,3%)	16 (0,5%)
Frauen	1.654 (82%)	344 (17%)	20 (1,0%)	9 (0,4%)
Männer	1.030 (73%)	353 (25%)	23 (1,6%)	7 (0,5%)
<b>75 - 84 Jahre</b>	962 (62%)	542 (35%)	37 (2,4%)	7 (0,5%)
Frauen	546 (66%)	259 (31%)	22 (2,7%)	3 (0,4%)
Männer	416 (58%)	283 (39%)	15 (2,1%)	4 (0,6%)
<b>85+ Jahre</b>	90 (48%)	90 (48%)	8 (4%)	0 (0%)
Frauen	49 (56%)	38 (43%)	1 (1%)	0
Männer	41 (41%)	52 (52%)	7 (7%)	0

## 1.1.2 Ätiologie

### 1.1.2.1 Kalzifizierende Aortenklappenstenose

80 % aller ASTs entfallen auf den kalzifizierenden Typ, der vor allem PatientInnen in der 7. - 8. Lebensdekade betrifft (1,8). Ursprünglich als rein degenerativer Mechanismus durch Verschleiß betrachtet, werden nun entzündliche Prozesse, ähnlich denen der Atherosklerose, als Ursache postuliert (9). Dementsprechend decken sich diese Krankheitsbilder auch in Hinblick auf die Risikofaktoren, wie hohes Lebensalter, Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertension, Diabetes mellitus und männliches Geschlecht (7,10). Andererseits unterscheidet sich die AST durch eine weitaus umfassendere Kalzifikation und die vorrangige Bedeutung der fibrös-kalzifizierenden Verdickung zur Manifestation der Erkrankung (9). Ausgangspunkt ist eine endotheliale Verletzung an der aortalen Seite der Klappe aufgrund erhöhter Zug- und verminderter Scherspannung (11,12). An jenen Stellen führen Plasma-Lipoproteine und Entzündungszellen zur Ausbildung der frühen Läsion (9). Neben aktivierten T-Lymphozyten und Faktoren des Komplement-systems kumulieren auch aktivierte Mastzellen in derart veränderten Klappen (13–15). Aus dem großen Spektrum von Mastzellprodukten konnte gezeigt werden, dass Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Tumornekrosefaktor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ), Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Interleukin-1 $\beta$ , sowie Matrix-Metalloproteinasen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Klappenstenose und Kalzifikation spielen (9).

In der fortschreitenden Läsion reichern sich immer mehr Lipide, teilweise aktiv aus zirkulierenden Lipoproteinen, an (9,16). Kalziumreiche Zonen der Klappe stehen dabei in direkt lokaler Beziehung mit der Anreicherung von Apolipoproteinen und lassen somit einen unmittelbaren, wenn auch noch ohne nachgewiesenen Mechanismus, Zusammenhang darstellen (16). Der Grad an Kalzifizierung wiederum ist ein wichtiger klinischer Marker, da höhergradige Veränderungen mit einem schnelleren Fortschreiten und schlechtem Überleben assoziiert sind (9,17). Neben Kalzifizierung kann auch aktiver Knochenmetabolismus, im Sinne des dynamischen Auf- und Abbaus von Knochenmatrix, in stenotischen Aortenklappen auftreten (18). Um diese Knochenzonen reichern sich wiederum

Entzündungszellen an und fördern durch oben genannte Mediatoren eine weitere Klappenverkalkung (18). Der Zustrom an Entzündungszellen wird dabei durch Neovaskularisation der ansonsten gefäßlosen Klappe gefördert (9).

Jene durch diesen komplexen Ablauf entstehende ASTs sind vor allem durch feste Kalkablagerungen in den Taschen der Klappe selbst und weniger durch Verklebungen der Kommissuren bedingt, was unter anderem auch eine Variabilität der Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) unter positiver inotroper Stimulation erklärt (5). Die inotrope Reserve, die durch Gabe von beispielsweise Dobutamin rekrutiert werden kann, ist zum einen von prognostischer Bedeutung, zum anderen bedient man sich dieser medikamentösen Stressung um eine tatsächliche low-flow low-gradient Stenose, der ein eingeschränktes Schlagvolumen zu Grunde liegt, von einer pseudo low-flow low-gradient Stenose zu unterscheiden, bei der mit Zunahme der Pumpleistung auch die Aortenklappe besser öffnet (5,19).

### **1.1.2.2 Kongenital erkrankte Aortenklappen**

1 - 2 % aller Neugeborenen (der Großteil davon männlich) werden mit einer bikuspiden Aortenklappe geboren (5). Aufgrund eines ungünstigen Strömungsprofils erkranken Betroffene um etwa 20 Jahre früher als mit einer physiologischen trikuspiden Klappe (bei sonst gleicher Pathogenese) (5). Absolut gesehen tragen diese Stenosen zum größten Anteil aller ASTs bei (5,20).

Eine weitere Reduktion der Taschenzahl, somit eine unikuspide Klappe, führt zu noch früherem Auftreten einer symptomatischen Stenose und PatientInnen erreichen symptomfrei kaum das Erwachsenenalter (5,20). Meistens werden diese Fälle in den frühen Kinderjahren diagnostiziert und behandelt.

Als Grundprinzip der kongenital erkrankten Aortenklappen gilt die direkte Proportionalität zwischen Taschenanzahl und Manifestationsalter – je geringer die Anzahl, umso früher zeigen sich auch Symptome (20).

### **1.1.2.3 Rheumatische Aortenklappenstenose**

Etwa 11 % aller ASTs entstehen aufgrund einer rheumatischen Endokarditis der Taschenklappen (8). Auch wenn der Anteil an rheumatischen ASTs in Nationen mit professionell ausgebautem Gesundheitswesen klein ist, so ist er in Entwicklungsländern immer noch von großer Bedeutung. Häufig entsteht durch

eine Verklebung der Kommissuren eine bikuspidalisierte Klappe, welche wiederum hämodynamisch ungünstiger und somit gefährdeter gegenüber Mikrotraumata ist (21). Diese Mikroläsionen stellen den Startpunkt der bei der kalzifizierenden AST erläuterten Pathogenese dar und führen zu einer rigiden, massereichen Klappe aus der schließlich die Stenose resultiert. Neben der Aortenklappe ist bei diesem Krankheitsbild häufig auch die Mitralklappe betroffen. Bei der Diagnosesicherung in der Echokardiografie muss daher unbedingt auch nach Zeichen von Mitralklappenveränderungen gesucht werden (1,5,22).

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) führt zu einer Erhöhung des Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Um den peripheren arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten, muss der Ventrikel somit einen höheren Druck erzeugen. Diese Drucküberladung und Nachlaststeigerung äußert sich in einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels (5,23,24). Veranschaulicht wird dieser Effekt durch die Laplace-Gleichung:

$$\text{Wandspannung} = \frac{p \cdot r}{2 \cdot d}$$

p.....Druck linker Ventrikel

r.....Radius linker Ventrikel

d.....Wanddicke

Da die Nachlast, die allgemein als Wandspannung beziffert wird, eine wichtige Determinante für die Auswurfleistung des Herzens ist (vgl. Frank-Starling-Mechanismus), muss für ein stabiles Herzzeitvolumen auch die Wandspannung relativ konstant sein (5,21). Nimmt nun der linksventrikuläre Druck unter Annahme einer konstanten Wandspannung zu, so kann zur Kompensation die Wanddicke zunehmen und/oder der Ventrikel kleiner werden:

$$\text{Wandspannung} = \frac{p \uparrow \cdot r \downarrow}{2 \cdot d \uparrow}$$

Als Mittelweg aus Zunahme der Wanddicke und Abnahme des Radius ergibt sich somit eine konzentrische Hypertrophie. Hält dieser Mechanismus die Auswurfleistung zwar konstant, so ist er doch mit gravierenden Risiken vergesellschaftet. Das Herz kann einen erhöhten Sauerstoffbedarf, im Gegensatz zu anderen Organen, zum Großteil nur über Erhöhung des Blutflusses erzielen, da die Sauerstoffextraktion in Ruhe bereits nahe dem Maximum liegt (5). Normalerweise beträgt diese Flussreserve 500 - 800 % und sinkt auf 190 - 320 % im hypertrophierten Herzen ab (5,25). In Kombination mit einem erhöhten Druck auf das Endokardium, der zur Füllung der verdickten Wand benötigt wird, und vermindertem Kapillareinwuchs ins hypertrophierte Gewebe lassen sich pektanginöse Beschwerden bei sonst blanden Koronarien erklären (5,26).

Auf myozytärer Ebene führt das hypertrophe Remodelling zu einer verzögerten Wiederaufnahme des zellulären Kalziums in die intrazellulären Kalziumspeicher des sarkoplasmatischen Retikulums (5). Dadurch wird die aktive Relaxation über eine langsamere Aufhebung der Aktin- und Myosin-Bindung gebremst (5). In weiterer Folge wird damit die passive Füllungsphase verkürzt, wodurch weniger Zeit für den Blutfluss von den Atrien in die Ventrikel bleibt (5,27). Zusammengefasst können diese Effekte als diastolische Funktionsstörung bezeichnet werden.

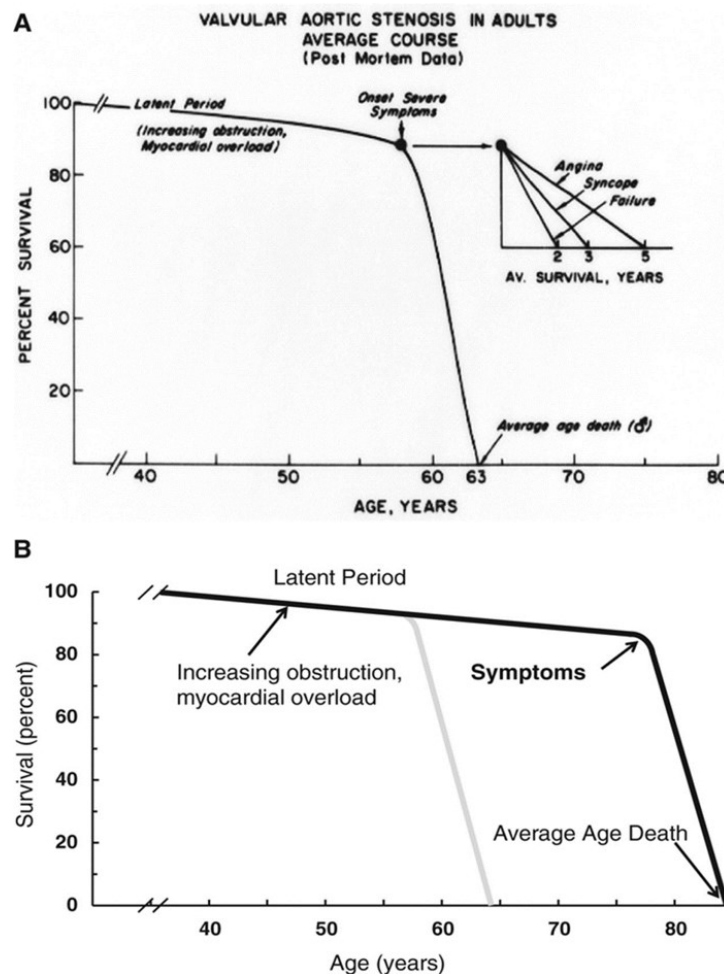
Diese Funktionsstörung resultiert über die Zeit zu einer Erhöhung des linksatrialen Druckes, welcher zum einen für die Füllung des verdickten Ventrikels notwendig ist, zum anderen aber auch über einen Rückstau in die Lungenstrombahn zu den klinische Symptomen Husten und Dyspnoe als Zeichen einer Herzinsuffizienz führt (5).

Als prognostisch sehr ungünstiges Zeichen wird der durch eine ausgeprägte periphere und zerebrale Hypotension bedingte Bewusstseinsverlust (= Synkope) gezählt (3). Für dieses, bei PatientInnen mit AST auftretende Symptom werden mehrere Mechanismen verantwortlich gemacht. Da Synkopen bei diesen PatientInnen vor allem unter Belastung auftreten, geht man von einem Ungleichgewicht zwischen den erhöhten Bluterfordernissen der vasodilatierten peripheren Gefäße und dem durch die verengte Klappe limitierten Auswurf aus (28). Als weiterer Faktor muss auch ein vermindertes Schlagvolumen aufgrund des remodellierten hypertrophierten Ventrikels in Betracht gezogen werden (28,29). Ebenfalls einen plausiblen Zugang stellt Vasodilatation in Folge des

Barorezeptorregelkreises dar. Erhöht sich das Herzzeitvolumen, um den gesteigerten Bedarf während einer Anstrengung gerecht zu werden, so steigt der Druck zum Quadrat (Bsp.: doppelter Fluss bedeutet vierfacher Druckgradient über die Klappe) (30,31). Dadurch entstehen Druckwerte die Barorezeptoren im linken Ventrikel aktivieren und fälschlicherweise (Anm.: der hohe Druck im Ventrikel spiegelt aufgrund des immensen Druckgradienten der Aortenklappe nicht die tatsächlich niedrigen peripheren Blutdruckwerte wider) zu einer Vasodilatation in der Peripherie mit einer Synkope als Folge führen (28). Summa summarum muss man davon ausgehen, dass die Synkope bei PatientInnen mit AST vielmehr multimodal begründet und nicht etwa auf eine einzige Ursache zurückzuführen ist.

### 1.1.4 Symptome und Klinik

Betrachtet man das Überleben von PatientInnen mit ASTs unterscheidet sich dieses zunächst kaum von jenem der Normalbevölkerung (3). Ab der Entwicklung von Symptomen in der 7. - 8. Lebensdekade ändert sich dies jedoch schlagartig (siehe Abbildung 1B) (28).



**Abbildung 1:** Überleben von Aortenklappenstenosen-PatientInnen in Hinblick auf das Auftreten von Symptomen; (B) adaptiert durch Carabello et al (32) von (A) Ross und Braunwald (3)

Am negativsten wirken sich Zeichen der Herzinsuffizienz (vor allem Dyspnoe), gefolgt von Synkope und Angina, mit einer durchschnittlichen Restlebenserwartung von 2, 3 bzw. 5 Jahren aus (siehe Abbildung 1A) (1,3,5,28). Herzinsuffizienz in Folge einer AST hat nicht nur die schlechteste Prognose aller klinischen Symptome, sondern äußert sich auch zusätzlich durch Dyspnoe als häufigstes klinisches Symptom in ca. 62 % der Fälle (4,5).

PatientInnen mit Synkopen oder Präsynkopen als Ersterscheinung präsentieren sich in etwa 6 – 15 % der Fälle (4,33).

Bei etwa einem Drittel der PatientInnen hingegen stellen pektanginöse Beschwerden die ersten klinischen Symptome dar (4,34). Neben einer verminderten maximalen Flussreserve und erhöhtem Druck auf das Myokard darf für die Entstehung der Angina pectoris auch das gleichzeitige Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit nicht außer Acht gelassen werden. Mit Hilfe eines großen schwedischen Registers konnte eine gleichzeitige Durchführung eines chirurgischen Aortenklappenersatzes und Koronararterien-Bypass bei PatientInnen über 71 Jahren in 51,2 % der Fälle nachgewiesen werden (35). Bei TAVI-PatientInnen ist die Prävalenz einer Koronararterienerkrankung mit bis zu 74,9 % sogar noch höher (35). Nichtzuletzt aufgrund dieses Wissens wird eine präinterventionelle Koronarangiografie bei dieser PatientInnengruppe dringend empfohlen (36).

PatientInnen mit einer milden AST verschlechtern ihre Öffnungsfläche um etwa  $0,1 \text{ cm}^2/\text{Jahr}$  und erhöhen den Gradienten über die Klappe um etwa 7 - 8 mmHg/Jahr (1). Dieses unaufhaltsame Fortschreiten führt in etwa einer Dekade zur Progression in eine schwere, unter Umständen symptomatische Aortenklappenverengung (1). Die genannten Zahlen verstehen sich als Richtwerte und legen daher eine regelmäßige Kontrolle mit Schweregradbestimmung bereits bei asymptomatischen, sowie milden bis moderaten Stenosen nahe (37). Neben dieser kontinuierlichen Verschlechterung steigen auch Myokardinfarktrisiko und Schlaganfallrisiko um 50 % bzw. 30 % im Vergleich zu PatientInnen mit nicht verengten Klappen (38). Ob ein frühes Intervenieren, abgesehen von asymptomatischen hochgradigen Stenosen, sinnvoll ist, bleibt unsicher (36,39–41). Als Prädiktoren für Symptomentwicklung und adverse Ausgänge können laut Guidelines folgende Parameter herangezogen werden (36,37,42):

- Klinik: hohes Alter, vorhandene Atherosklerose-Risikofaktoren
- Echokardiografie: Klappenkalzifikation, Aorten-Jet Geschwindigkeit, linksventrikuläre Auswurffraktion, Rate der hämodynamischen Progression, Gradientanstieg unter Belastung, starke linksventrikuläre und abnormale

Doppler-Parameter für systolische und diastolische Funktion

- **Belastungstestung:** Auftreten von Symptomen während Belastung bei sonst körperlich aktiven PatientInnen (vor allem wenn Alter < 70 ist Wahrscheinlichkeit für Symptomentwicklung in nächsten 12 Monaten erheblich), abnormale Blutdruck-Antwort und noch bedeutender ST-Senkungen (sogar geringerer positiver prädiktiver Faktor als Symptome für Ausgang)
- **Biomarker:** erhöhte Plasmalevel von natriuretischem Peptid (auch wenn hier die Grenzwerte nicht genau festgelegt sind)

### 1.1.5 Diagnostik

Neben der Anamneseerhebung zur Erfragung der typischen Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Synkope) werden mittels Auskultation noch immer etwa 60 % der von einer nicht symptomatischen AST betroffenen PatientInnen detektiert (4). Klassisch bietet sich ein crescendo-decrescendo Systolikum mit punctum maximum über der Aortenklappe und Fortleitung in die Carotiden. Laut wahrgenommene Geräusche korrelieren dabei nicht mit dem Schweregrad, da vor allem bei stark veränderten, immobilen Klappen die Geräuschcharakteristik wieder abnimmt (43).

Auffällige Auskultation, eine fehlende physiologische Spaltung des zweiten Herztons, eine bikuspidale Aortenklappe in der PatientInnen-Historie und Symptome der AST sollten unbedingt eine TTE nach sich ziehen (37).

Dieses Verfahren stellt die Methode der Wahl zur Diagnosesicherung, Verlaufskontrolle und Prognose der AST dar (1,5,19,36). Die TTE (inkl. Doppler) erlaubt in den meisten Fällen eine verwertbare Aussage über die Taschenanzahl, Klappenbewegung, Kalzifikation, transvalvuläre Geschwindigkeit, AVA, Druckgradienten, linksventrikuläre Funktion sowie Hypertrophie (1,5,36). Gut durchgeführt, können somit alle notwendigen Parameter zur Schweregradbestimmung erhoben werden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die gängigen

Schweregrade laut AHA/ACC 2014 Guidelines (37). Ob der Untersucherabhängigkeit der Echokardiografie müssen als Grundlage für die Einteilung neben der AVA auch zusätzliche Parameter wie Flussgeschwindigkeit, Druckgradienten, ventrikuläre Funktion, Größe und Wanddicke des Ventrikels sowie die Klappenkalzifikation berücksichtigt werden (36). So gilt beispielsweise eine Stenose mit einer AVA  $< 1,0 \text{ cm}^2$  grundsätzlich als schwer, liegt der Gradient allerdings unter 40 mmHg, muss dies aufgrund einer beispielsweise funktionellen Reserve nicht der Fall sein. Es kann sich hier vielmehr um eine mittlere Stenose handeln, bei welcher die Klappe nicht vollständig öffnet ( $\rightarrow$  funktionell kleine Öffnungsfläche) (44). Zur Unterscheidung kann eine medikamentöse Stressung mit Dobutamin vollzogen werden. Bei „tatsächlich“-schweren Stenosen kommt es bei dieser Untersuchung zu einer starken Gradienten- und nur minimaler bis mäßiger Öffnungsflächen-zunahme, bei „pseudo“-schweren zeigt sich vor allem ein Öffnungsflächenanstieg (44,45).

Geringe Flussgeschwindigkeiten können trotz enger Klappe zu durchaus niedrigen Gradienten führen (low-flow low-gradient Stenose, siehe Tabelle 2 D2), obwohl der Großteil der PatientInnen immer noch hohe Druckdifferenzen aufweisen wird (36).

Die relative junge Entität der paradoxen low-flow low-gradient AST (siehe Tabelle 2 D3) unterscheidet sich hiervon durch eine erhaltene, gute Pumpfunktion bei dennoch niedrigem Fluss und Gradienten (46). Postuliert wird hier, dass das Schlagvolumen aufgrund einer reduzierten Füllung (diastolische Funktionsstörung bei typischerweise kleinlumigem Ventrikel) vermindert ist (46). Dieser offenbar eigene Erkrankungspfad (weniger als 5 % hatten jemals zuvor einen hohen Gradienten) betrifft vor allem ältere PatientInnen und ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (46,47). Gerade aufgrund des fortgeschrittenen Alters und häufiger Komorbiditäten müssen mittels weiteren Untersuchungen (Magnetresonanz, Herzkatheter, Computertomografie...) andere Ursachen, die zu diesem Setting führen können, ausgeschlossen werden (36).

Im Gegensatz zur TTE, deren breiter Einsatz hier ersichtlich ist, spielt die transösophageale Echokardiografie (TEE) für die Schweregraderhebung, nicht zuletzt aufgrund der schwierigen Planimetrie bei stark verkalkten Klappen, eine untergeordnete Rolle (36,48). Die TEE kann vor allem bei schlechter Schallbarkeit von transthorakal zusätzlich indiziert sein.

**Tabelle 2:** Schweregradeinteilung von Aortenklappenstenosen; übersetzt aus (37)

### Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

Stufe	Definition	Klappenanatomie	Hämodynamik	Hämodyn. Konsequenzen	Symptome
<b>A</b>	Risiko einer AS	•Bikuspide Klappe (oder andere Anomalie) •Aortenklappensklerose	•V <sub>max</sub> < 2 m/s	•Keine	•Keine
<b>B</b>	Zunehmende AS	•Mild-bis-moderate Taschenkalzifizierung einer bikuspiden oder trikuspiden Klappe mit Reduktion der systolischen Bewegung •Rheumatische Klappenveränderungen mit Kommissurenverklebung	•Milde AS: V <sub>max</sub> 2.0–2.9 m/s oder mittlerem ?P < 20 mmHg •Moderate AS: V <sub>max</sub> 3.0–3.9 m/s oder mittlerem ?P 20–39 mmHg	•Evtl. frühe linksventrikuläre diastolische Dysfunktion •Normale LVEF	•Keine
<b>C: Asymptomatisch schwere AS</b>					
<b>C1</b>	Asymptomatische schwere AS	•Starke Taschenkalzifikation oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	•V <sub>max</sub> = 4 m/s oder mittlerem ?P = 40 mmHg •AVA typischerweise = 1.0 cm <sup>2</sup> (oder AVAi = 0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) •Sehr schwere AS: V <sub>max</sub> = 5 m/s oder mittlerem ?P = 60 mmHg	•Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion •Milde linksventrikuläre Hypertrophie •Normale LVEF	•Keine: Belastungstests angemessen um Symptomstatus zu bestätigen
<b>C2</b>	Asymptomatische schwere AS mit linksventrikulärer Dysfunktion	•Starke Taschenkalzifikation oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	•V <sub>max</sub> = 4 m/s oder mittlerem ?P = 40 mmHg •AVA typischerweise = 1.0 cm <sup>2</sup> (oder AVAi = 0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	•LVEF < 50 %	•Keine
<b>D: Symptomatische schwere AS</b>					
<b>D1</b>	Symptomatische schwere AS mit hohem Gradienten	•Starke Taschenkalzifikation oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	•V <sub>max</sub> = 4 m/s oder mittlerem ?P = 40 mmHg •AVA typischerweise = 1.0 cm <sup>2</sup> (oder AVAi = 0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ); evtl. größer bei gemischter AS/AI	•Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion •Linksventrikuläre Hypertrophie •Evtl. pulmonale Hypertonie	•Belastungs-Dyspnoe oder verminderte Belastungstoleranz •Belastungs-Angina •Belastungs-Synkope oder Präsynkope
<b>D2</b>	Symptomatisch schwere low-flow/low-gradient AS mit reduzierter LVEF	•Starke Taschenkalzifikation mit stark eingeschränkter Klappenbewegung	•AVA = 1.0 cm <sup>2</sup> mit Ruhe-V <sub>max</sub> < 4 m/s oder mittlerem ?P < 40 mmHg •Dobutamin Stress Echokardiographie zeigt AVA = 1.0 cm <sup>2</sup> mit V <sub>max</sub> = 4 m/s zu jeder Flussrate	•Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion •Linksventrikuläre Hypertrophie •LVEF < 50 %	•Herzinsuffizienz •Angina •Synkope oder Präsynkope
<b>D3</b>	Symptomatisch schwere low-gradient AS mit normaler LVEF oder paradoxe, schwere low-flow AS	•Starke Taschenkalzifikation mit stark eingeschränkter Klappenbewegung	•AVA = 1.0 cm <sup>2</sup> mit V <sub>max</sub> < 4 m/s oder mittlerem ?P < 40 mmHg •AVAi = 0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> und Schlagvolumenindex < 35 mL/m <sup>2</sup> •gemessen unter normotensiven Blutdruckverhältnissen	•Erhöhte, relative Wanddicke linksventrikulär •Kleiner linker Ventrikel mit geringem Schlagvolumen •Eingeschränkte diastolische Füllung •LVEF = 50 %	•Herzinsuffizienz •Angina •Synkope oder Präsynkope

AS = Aortenstenose; AI = Aortensuffizienz; AVA = Aortenklappenfläche; AVAi = Aortenklappenfläche auf Körperoberfläche indexiert; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ?P = Druckgradient und V<sub>max</sub> = maximale Aortengeschwindigkeit

Das EKG ist in über 90 % auffällig und stellt, trotz Unspezifität, in 27 % der asymptomatischen AST-Fälle nach der Auskultation die zweithöchste Detektionsrate (1,4,33).

Belastungstests sind zwar bei symptomatischen Stenosen kontraindiziert, hingegen empfohlen bei körperlich aktiven und asymptomatischen PatientInnen, um etwaige Symptome aufzudecken (49).

Als weitere Möglichkeiten der bildgebenden Diagnostik stehen die Mehrschicht-CT und CMR zur Verfügung, die vor allem bei unklaren Befunden und Klappenersatzplanung eingesetzt werden (36).

Natriuretische Peptide haben sich als Laborparameter zur Aussage von symptomfreiem Überleben und Outcome etabliert und können bei asymptomatischen PatientInnen nützlich sein (36,50).

Invasive Diagnostik mittels retrogradem Linksherzkatheter sollte nur bei unklaren Untersuchungsergebnissen und nach Ausschöpfung nicht invasiver Maßnahmen durchgeführt werden (36).

## **1.1.6 Therapie**

### **1.1.6.1 Medikamentöse Therapie**

Die mechanische Flussbeeinträchtigung über die Aortenklappe ist für die Symptomatik der PatientInnen verantwortlich und es ist naheliegend, dass eine bereits stark verkalkte, immobile Klappe nicht über pharmakologische Wege in ihrer Funktion verbessert werden kann. Die nachfolgende medikamentöse Therapie bleibt deshalb rein symptomatisch, eine Prognoseverbesserung konnte für keine Substanzgruppe gezeigt werden.

Hauptaugenmerk der pharmakologischen Therapie sollte auf Begleitsymptome gelegt werden, die unter Umständen eine Zuspitzung der Gesamtsituation bewirken können. Hypertension ist häufig bei PatientInnen mit AST und erhöht die ohnedies bereits massive Druckbelastung des linken Ventrikels. Erhöhter Blutdruck geht mit einer 56 % höheren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse und doppelter Mortalität im Vergleich zu einem normotensiven PatientInnengut einher (37). Gerade deshalb ist unter regelmäßiger Kontrolle und Start mit niedrigen Dosierungen eine Blutdrucksenkung, bei strenger Vermeidung von Hypotension, empfehlenswert (Klasse I, Evidenz B) (37).

Treten Zeichen der Herzinsuffizienz auf, so ist vor allem bei NYHA IV eine nachlastsenkende, vasodilatorische Therapie (z.B. Nitroprussid-Natrium) unter genauem hämodynamischen Monitoring sinnvoll (Klasse II, Evidenz: C) (37).

Sind PatientInnen nicht für einen chirurgischen Eingriff oder TAVI geeignet, beziehungsweise warten auf eine solche Operation/Intervention, kann das Spektrum je nach Bild (der Herzinsuffizienz) noch um Digoxin, Diuretikum, ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker erweitert werden (36).

Das Krankheitsbild der AST bietet pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit dem der koronaren Herzkrankheit. Es wurde deshalb postuliert, dass durch die Gabe von Statinen die Progression der AST günstig beeinflusst werden könnte. Die durchgeführten Studien konnten jedoch keinen messbaren Einfluss einer Statinbehandlung auf den klinischen Verlauf der AST zeigen (Klasse III, Evidenz A), weswegen ein Einsatz nur bei gleichzeitiger Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit Anwendung finden sollte (36,37,51).

Allgemein gilt eine starke Empfehlung zur guidelinekonformen Sekundärprävention der Atherosklerose, stets zurückhaltendes Eintitrieren von Medikamenten, Erhalten des Sinus-Rhythmus und regelmäßiger Reevaluierung der PatientInnen bezüglich Indikation und Zeitpunkt einer interventionellen Therapie (36,52).

### 1.1.6.2 Indikation für Intervention

Wie bereits Ross und Braunwald zeigen konnten, verschlechtert sich die Prognose von PatientInnen mit AST beim Auftreten von Symptomen drastisch (3). Dieses Argument in Kombination mit einer eingeschränkten medikamentösen Beeinflussbarkeit hebt die große Bedeutung eines optimal zeitlich festgesetzten chirurgischen oder transkutanen Klappenersatzes hervor. Tabelle 3 gibt einen Überblick über den empfohlenen Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes (AKE) und ist gleichermaßen für den chirurgischen Ersatz als auch die TAVI gültig (37). Besonders hohe Empfehlungsklassen ergeben sich für symptomatische schwere Stenosen, asymptomatisch schwere Stenosen mit eingeschränkter Pumpfunktion sowie schwere Stenosen, die im Rahmen einer anderen Herzoperation mitkorrigiert werden können.

**Tabelle 3:** Empfohlener Zeitpunkt der Intervention bei Aortenklappenstenose (AST); Aortenklappenersatz, AKE; linksventrikuläre Auswurffraktion, LVEF; Übersetzt und adaptiert aus (36,37)

Empfehlung	Klasse	Evidenz
AKE ist für symptomatische PatientInnen mit schwerer hochgradiger AS empfohlen, die Symptome in der Anamnese oder bei Belastungstestung haben	I	B
AKE ist für asymptomatische PatientInnen mit schwerer AS (Stufe C2) und LVEF = 50% empfohlen	I	B
AKE ist indiziert für PatientInnen mit schwerer AS (Stufe C oder D) bei Durchführung einer anderen Herzoperation	I	B
AKE ist angemessen bei asymptomatischen PatientInnen mit sehr schwerer AS (Stufe C1, Aortenflussgeschwindigkeit = 5,0 m/s) und geringem Eingriffsrisiko	IIa	B
AKE ist angemessen bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AS (Stufe C1) und verringerter Belastungstoleranz oder Blutdruckabfall bei Belastung	IIa	B
AKE ist angemessen bei symptomatischen PatientInnen mit schwerer low-flow / low-gradient AS mit reduzierter LVEF (Stufe D2) mit niedrig-Dosis Dobutamin Stresstest, welcher eine Aortenflussgeschwindigkeit = 4,0 m/s (oder mittleren Druckgradient = 40 mmHg) mit einer Klappenöffnungsfläche = 1,0 cm <sup>2</sup> unabhängig der Dobutamin-Dosis	IIa	B
AKE ist angemessen bei symptomatischen PatientInnen mit schwerer low-flow / low-gradient AS (Stufe D3) die normotensiv sind und eine LVEF = 50% haben, bei denen klinisch, hämodynamisch, und anatomische Daten die Klappenobstruktion als wahrscheinlichste Ursache für die Symptome erklären	IIa	C
AKE ist angemessen bei PatientInnen mit moderater AS (Stufe B) (Aortenflussgeschwindigkeit 3,0 - 3,9 m/s) bei Durchführung einer anderen Herzoperation	IIa	C
AKE kann bei asymptomatischen PatientInnen mit schwerer AS (Stufe C1) bei schneller Progression Eingriffsrisiko in Betracht gezogen werden	IIb	C

AKE = Aortenklappenersatz; AST = Aortenklappenstenose; LVEF = linksventrikuläre Auswurffraktion

### 1.1.6.3 Chirurgischer Klappenersatz

Der chirurgische Klappenersatz (SAVR) stellte bisher den Goldstandard in der Therapie der AST dar. Hierbei wird unter einem extrakorporalen Kreislauf bei Kardioplegie die defekte Aortenklappe inkl. Verkalkungen über eine mediane Thorakotomie entfernt und durch eine mechanische (4,9 - 20,5 %) oder biologische Kunstklappe (78,4 - 95,1 %) ersetzt (53,54). Die Mortalität dieses mehr als 50 Jahre eingesetzten Verfahrens ist seit Jahren im Sinken befindlich und hält derzeit bei etwa 1,7 – 3,5 % (55–58). Eine signifikante Erhöhung findet sich allerdings bei anatomischen Besonderheiten oder Komorbiditäten (55). Die Größe dieses Eingriffs bedingt die Verfügbarkeit für ein vor allem Niedrigrisiko- bis Mittelrisiko-PatientInnenkollektiv. Da das individuelle Operationsrisiko mittels Risikoscores (EuroSCORE, STS-Score) nur schwer beurteilbar ist, obliegt die Therapie-Entscheidung im Optimalfall einem multidisziplinären Herzteam aus KardiologInnen und HerzchirurgInnen.

Wird ein SAVR angestrebt, so hat eine Entscheidung zwischen mechanischer oder biologischer Klappe zu erfolgen. Während die mechanischen (meist) Doppelflügel-Klappen kaum von Verschleiß betroffen und somit lebenslang haltbar (→ vor allem für PatientInnen < 65 Jahre) sind, ist ihnen der große Nachteil einer dauernden Antikoagulation angehaftet, welcher über viele Jahre gesehen mit einem nicht zu vernachlässigenden Blutungsrisiko einhergeht (55).

Diesem Nachteil unterliegen Bioprothesen nicht. Die meisten dieser Klappen sind Xenografts aus einer Schweineaortenklappe bzw. -wurzel oder aus Rinderperikard (55). Zur leichteren Implantation kann noch ein Stent als Gerüst dienen, welcher jedoch im Vergleich zu stentlosen Klappen eine nachteilige Beeinträchtigung des Vorwärtsflusses, vor allem bei kleinen Annulus-Durchmessern, darstellt (55). Allen biologischen Klappen ist gemein, dass sie Verschleiß unterliegen, in der Regel in Form einer Re-Stenose, seltener einer Destruktion der Klappenprothese (55,59). Die stetige Zunahme dieser Implantate, vor allem auch bei jüngeren PatientInnen (< 65 Jahre), kann einen erneuten Ersatz der degradierten Prothese bedingen (im Median 9 Jahre bis zur Reintervention) (60). Diese wiederholten Eingriffe sind mit erhöhtem perioperativen Risiko, früher Mortalität, schwerer Morbidität und verlängerter Erholungszeit vergesellschaftet (61).

Neben der konventionellen Technik hat auch der minimal-invasive Ersatz über eine Partial-Sternotomie in die Klinik Einzug gefunden. Sowohl geringerer Schmerz, kürzerer Krankenhausaufenthalt, seltenere Vorhofflimmerarrhythmie neigung als auch schnellere Rückkehr zur vollen körperlichen Aktivität stehen hier einem technisch schwierigerem Eingriff mit wenig Evidenz bezüglich Vorteil des klinischen Ausgangs gegenüber (55). Unterstützend, wenn auch kontroversiell diskutiert, bei der minimal-invasiven Implantation können nahtlose Klappen sein, welche ähnlich wie transvalvuläre Klappen nicht in den nativen Annulus eingenäht werden, sondern über Radialkräfte des klappentragenden Stents verankert sind (55). Ob der Ähnlichkeit zur TAVI bleibt offen, ob nicht diese die Rolle des minimal-invasiven AKEs einnehmen wird (55).

#### **1.1.6.4 Transkatheter Klappenimplantation**

Anfangs nur als Nischentherapie für nicht operationsfähige PatientInnen mit schwerer AST eingesetzt, hat sich das Spektrum der TAVI in den letzten Jahren stetig erweitert.

Bei diesem Verfahren wird eine biologische, dreiflügelige Klappe aus Schweine- oder Rinderperikard auf einem Stent, bevorzugt retrograd über die Leistenarterie oder antegrad über eine Minithorakotomie (transapikaler Zugang), am schlagenden Herzen eingebracht (1,55). Richtig positioniert wird die Klappe mittels Ballon oder selbstexpandierend über der erkrankten Aortenklappe abgeladen und verdrängt diese an den Gefäßrand.

Wie bereits beim SAVR erwähnt, soll die Therapieentscheidung im Herzteam fallen. Dabei wird die Indikation für die TAVI immer breiter, auch in Richtung mittleres bis niedrigeres Operationsrisiko, gestellt. Das zeigt einerseits das Vertrauen in dieses Verfahren, andererseits haben frühe Arbeiten gezeigt, dass bei der Anwendung im Mittel- bis Niedrigrisikobereich der nachgewiesene frühe Überlebensvorteil (in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff) von HochrisikopatientInnen gegenüber dem SAVR erlischt (60). Insbesondere für den transfemorale Zugangsweg legten allerdings rezente große randomisierte Studien sogar einen Überlebensvorteil in der Intermediär-Risiko-Gruppe dar (62–64). Bei kürzerer Krankenhausverweildauer zeigte sich zudem auch ein signifikanter Vorteil für die transfemorale TAVI-PatientInnen bezüglich Gewinn an

Lebensqualität gegenüber den chirurgisch versorgten PatientInnen (63,65). Nachteilig gegenüber dem SAVR erwies sich die deutlich höhere Rate an Schrittmacherimplantationen aufgrund von höhergradigen AV-Blockierungen, die jedoch keinen Einfluss auf das Überleben hatten (63). Während in älteren Studien noch mehr frühe Schlaganfälle in der TAVI-Gruppe beobachtet wurden, war nicht zuletzt aufgrund der technischen Weiterentwicklung dieser Technologie in den nachfolgenden Arbeiten übereinstimmend ein vergleichbares oder sogar signifikant niedrigeres Auftreten von Schlaganfällen für die TAVI- im Vergleich zur SAVR-Gruppe zu verzeichnen (62–64). Als weitere Vorteile des TAVI-Verfahrens konnten niedrigere Blutungskomplikationen und eine frühere Verbesserung der Symptomatik, im Sinne einer Verminderung der NYHA-Klasse und Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke, gezeigt werden (66,67).

Vor allem beim Einsatz von selbst-expandierbaren TAVIs besteht eine höhere Rate an paravalvulären Lecks im Vergleich zum SAVR (62). Selten wird dabei das Leck als mittel- oder höhergradig beschrieben, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht (62,68,69). Letzter Punkt kann vor allem durch eine richtige, moderat überdimensionierte Größenauswahl der Prothese verbessert werden. Die CT gilt dabei als Standard-Bildgebungsverfahren zur Quantifizierung des Aortenklappen-annulus und der angrenzenden Strukturen und ist der echokardiografischen Vermessung überlegen, die Datenlage zur CMR-basierten Vermessung ist bisher spärlich (69,70).

Bedarf an weiteren Daten besteht hinsichtlich der Langlebigkeit der TAVI-Prothesen. Einem Einsatz bei jüngeren PatientInnen ist daher bis dato mit Zurückhaltung gegenüberzustehen (60,71).

Summa summarum bietet die TAVI vor allem zuvor inoperablen, gebrechlichen PatientInnen eine sichere Therapiealternative mit einer signifikanten Mortalitäts-senkung von 50,7% auf 30,7%, verglichen mit einem konservativen Management („best medical treatment“) (72). Für ältere PatientInnen ist zudem die Verbesserung der Lebensqualität von entscheidender Bedeutung und das bei einem ähnlichen, wenn nicht sogar niedrigerem, Komplikationsprofil wie der Goldstandard (62,62,64,65). Die Ausweitung auf Mittel- bis Niedrigrisiko-PatientInnen ist Gegenstand aktueller Studien, eine Therapieentscheidung soll derzeit nach kritischer Abwägung der Vor- und Nachteile, vor allem auch unter

Berücksichtigung der noch offenen Langzeitbeständigkeit, interdisziplinär im Herzteam gefällt werden (69).

Bestehende Nachteile können sowohl durch Fortschritte in der Bildgebung als auch durch eine stetige Verbesserung der implantierbaren Klappen vermindert werden (69).

## **1.2 Diagnostik vor TAVI**

Für ein optimales TAVI-Ergebnis ist im Rahmen der Eingriffsplanung eine exakte Bestimmung der Prothesengröße notwendig. Wurde diese in den Anfangszeiten der TAVI vor allem mittels Echokardiografie erhoben, so wird in den letzten Jahren auf 3D-Verfahren gesetzt (73). Grund hierfür ist die große Gefahr der Fehleinschätzung des Aortenannulus als kreisrunden Ring im 2D-Bild. Vielmehr entspricht dieser jedoch einer Ellipse und so würde die Größenwahl bei bis zu 42 % der PatientInnen beim Vergleich zwischen Echokardiografie und CT falsch getroffen werden (74). Alternativ zum CT kann die strahlenfreie CMR Anwendung finden, kommt aber bisher in der klinischen Anwendung nicht routinemäßig zum Einsatz.

### **1.2.1 Echokardiografie**

Die Echokardiografie stellt die Standarduntersuchung in der Evaluierung der AST dar und muss für die Diagnosestellung nur selten um eine invasive Herzkatheteruntersuchung ergänzt werden (48). Neben der Schweregradbestimmung können Kontraindikationen wie starke Insuffizienz der Aorten- oder Mitralklappe sowie eine übermäßige Septumverdickung ausgeschlossen werden (75). Bei der Prothesengrößenauswahl hat die Echokardiografie (inkl. 3D-TEE), wie bereits erwähnt, Boden gegenüber CT und Magnetresonanz verloren.

## 1.2.2 Computertomografie

Die Multidetektor-CT hat eine bedeutende Rolle in der TAVI-Planung eingenommen. Dieses Verfahren liefert anatomische Bilddaten des Aortenannulus, der Koronararterien, der thorakoabdominellen Aorta sowie der iliofemorale Gefäße innerhalb eines Untersuchungsganges (76). Mittels multiplanarer Rekonstruktion werden die zuvor transversal aufgenommenen Bilder derart im Raum gewinkelt, dass sie in allen drei Aortenklappeninsertionspunkten zu liegen kommen. In dieser Ebene werden nun maximaler Durchmesser, minimaler Durchmesser und Perimeter ausgemessen. Aus diesen Werten können wiederum Fläche als auch ein von der Fläche und vom Perimeter abgeleiteter (effektiver) Durchmesser errechnet werden, wobei letzterer als stabiles Maß für die Größenauslegung der Klappe herangezogen werden kann (76,77). Vom Aortenannulus ausgehend kann nun auch noch die Höhe der Koronararterienabgänge erhoben werden, welcher für die TAVI größer als 10 mm sein sollte, um die Gefahr einer Obstruktion der Ostien durch die nativen Klappensegel zu minimieren (75,76,78). Die gute Kalkdarstellung in der CT kann zur Diagnosesicherung einer low-flow low-gradient Klappe bei starker Verkalkung beitragen und die Entscheidung zu einer Intervention bekräftigen.

Neben der Strahlenbelastung ist diesem Verfahren noch der Nachteil der Notwendigkeit eines iodhaltigen, potenziell nephrotoxischen Kontrastmittels angehaftet, weswegen vor Einsatz „Risiko“ gegenüber „Nutzen“ sorgfältig abgewogen werden muss (78). Da sich die meisten TAVI-PatientInnen im höheren Alter befinden, die Nierenfunktion mit den Lebensjahren einen natürlichen Abfall erlebt und vor allem Kreatinin direkt mit dem 30-Tage-Überleben vergesellschaftet ist, wird der Wunsch nach einem sparsamen Kontrastmittelumgang verdeutlicht. (79,80).

### 1.2.3 Kardiale-Magnetresonanztomografie

Die völlig strahlenfreie CMR bietet ähnliche Vorteile in der 3D-Darstellung anatomischer Strukturen wie die CT. Dieses Verfahren wird bisher vor allem nach TAVI zur Bestimmung einer etwaigen Aortenklappeninsuffizienz (AINS) eingesetzt (75). Im Vergleich zum CT liegen für die Eingriffsplanung aber noch relativ wenige Daten vor. Bereits vorhandene Arbeiten demonstrieren die Fähigkeit der CMR als akzeptable Alternative zum CT für die Erhebung des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen (76,78,81,82). Neben der Klappen-Anatomie können im selben Untersuchungsgang auch funktionelle Größen wie Flussgeschwindigkeiten, Insuffizienzvolumina und Schlagvolumina gemessen werden. Diese wiederum können in der Schweregradbestimmung und auch bei schwieriger Interventionsentscheidung, beispielsweise bei low-flow low-gradient Stenosen, unterstützend wirken.

Nochmals betont werden soll der Vorteil der CMR in der Möglichkeit der kontrastmittelfreien Anwendung zur TAVI-Planung. In Studien konnte eine etwa 12%ige Rate an hochgradigen Niereninsuffizienz-PatientInnen (Grad 4 und 5) in TAVI-Kohorten gezeigt werden, die somit nicht für kontrastmittelhaltige Untersuchungen geeignet sind (83,62). Die direkte Korrelation der Nierenfunktion mit der Mortalität soll zum kritischen Hinterfragen eines Einsatzes von diesen nachgewiesenermaßen nierenschädlichen Substanzen für diese PatientInnen anregen und ein Ausweichen auf kontrastmittelfreie Bildgebung fördern (76,83–85).

Kontraindikationen für CMR stellen ferromagnetische Metalle wie beispielsweise Splitter, teilweise chirurgische Clips sowie nicht Magnetresonanztomografie-taugliche Schrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) dar (78).

Als Nachteile für einen breiten Einsatz der CMR in der TAVI-Vorbereitung gelten bisher noch die verfahrensbedingte schlechtere Kalkdarstellung und längere Aufnahmedauer. Ruile et al. konnten hier allerdings für die Klappenersatzplanung zufriedenstellend Kalk darstellen (im Sinne einer Signalauslöschung) und mit einer durchschnittlichen Untersuchungszeit von 14,4 Minuten einen, auch für die oftmals älteren PatientInnen, vertretbaren Zeitrahmen einhalten (82).

#### **1.2.4 Ziel der Diplomarbeit**

Entsprechend den genannten Anforderungen an ein bildgebendes Verfahren, welches gleichermaßen dreidimensionale anatomische Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen sowie funktionelle Parameter zur Schweregradbestimmung und TAVI-Planung unter Vermeidung von Kontrastmittel ermöglichen muss, ergibt sich das Ziel der Diplomarbeit, die Reliabilität von 3 Tesla CMR in diesem Bereich nachzuweisen.

Im Rahmen einer prospektiven Pilot-Machbarkeits-Studie sollen hierzu folgende Ziele erreicht werden:

1. Erheben des Schweregrades der AST mit CMR über die Planimetrie der AVA. Dabei soll erstmals die AVA mittels einer EKG-getriggerten und Atem-gegateten Work-In-Progress 4D-Flow Sequenz im CMR unter freier Atmung dargestellt und quantifiziert werden.
2. Vergleich der AVA aus dem CMR mit dem Goldstandard TTE und der invasiven hämodynamischen Messung, dem Rechts-/Links-Herzkatheter (RLHC)
3. Evaluierung eines kontrastmittelfreien CMR-Protokolls zur Vermessung des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen.
4. Vergleich der CMR-Annulus-Messungen mit den aus der klinischen Routine erhobenen CT-Daten
5. Treffen einer hypothetischen TAVI-Prothesenauswahl aus den CMR- und CT-basierten Messungen.
6. Vergleich der getroffenen hypothetischen TAVI-Prothesenauswahl.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit war Teil der prospektiven Studie „Cardiac blood flow patterns associated with regional and global left ventricular myocardial damage: an explorative study by cardiac magnetic resonance“ und wurde von der Ethikkommission genehmigt (Ethikkommissionsnr.: 25-096 ex 12/13). Alle StudienteilnehmerInnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung an der Studie teilzunehmen. Im Zeitraum von 26.06.2016 bis 16.12.2016 wurde PatientInnen mit vollständiger TAVI-Abklärung (RLHC, CT, TTE) im Rahmen ihres stationären Aufenthalts eine Untersuchung des Herzens mit CMR ohne Kontrastmittel angeboten, wobei PatientInnen mit Platzangst, metallischen Implantaten und Vorhofflimmerarrhythmien ausgeschlossen wurden.

17 PatientInnen wurden eingeschlossen, wobei ein Patient die Untersuchung vorzeitig abbrach; die restlichen 16 PatientInnen wurden in der Auswertung berücksichtigt. Alle im Rahmen der Studie personenbezogenen ausgewerteten Daten wurden pseudoanonymisiert (Alter, Geschlecht, Größe, Untersuchungsdatum, Geburtsdatum) gespeichert. Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Der Zeitabstand zwischen RLHC und CMR war im Median 7 Tage (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $54 \pm 80$  Tage), zwischen TTE und RLHC 7 Tage ( $33 \pm 50$  Tage) und zwischen TTE und CMR 14 Tage ( $60 \pm 95$  Tage).

**Tabelle 4:** Demografische Zusammensetzung der Studienpopulation. HF, Herzfrequenz; KÖF, Körperoberfläche; BMI, Body-Mass-Index; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Parameter	MW	SD	Range
Anzahl PatientInnen gesamt	16		-
weiblich	9		-
männlich	7		-
Regelmäßiger Herzschlag	14		-
Alter (Jahre)	79,3	6,5	[66,7; 88,4]
Gewicht (kg)	73,6	14,7	[47,0; 93,0]
Größe (cm)	165,8	8,0	[151, 178]
HF (min <sup>-1</sup> )	67,9	14,3	[55,6; 112,6]
KÖF (m <sup>2</sup> )	1,83	0,22	[1,40; 2,11]
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	26,7	4,8	[20,6; 34,8]
Kreatinin (mg dl <sup>-1</sup> )	1,1	0,3	[0,73; 1,93]
GFR CKD-EPI (ml min <sup>-1</sup> )	59,7	14,7	[34,2; 93,6]
Blutdruck systolisch (mmHg)	134,6	23,5	[103; 194]
Blutdruck diastolisch (mmHg)	66,7	11,9	[44; 84]

## 2.2 Echokardiografie

Im Rahmen der klinischen Routine-TTE wurde unter einer Vielzahl an Parametern die Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappe, die Geschwindigkeitsintegrale im LVOT und im Bereich der Stenose sowie die Querschnittsfläche des LVOT bestimmt. Die AVA wurde den aktuellen Guidelines entsprechend über die Kontinuitätsgleichung berechnet (48).

Der Zeitabstand zwischen TTE und CMR war im Median 14 Tage (MW 60,2 ± 95,2 Tage) und zwischen TTE und RLHC im Median 7 Tage (MW 32,7 ± 49,9 Tage).

## 2.3 Herzkatheter

Im Rahmen des klinischen Routine-RLHCs wurde neben dem Druckgradienten über die Aortenklappe das Schlagvolumen mittels Thermodilution erhoben. Via Gorlin-Formel wurde daraus die AVA ermittelt (37).

Der Zeitabstand zwischen RLHC und CMR war im Median 6,5 Tage (MW 53,6 ± 79,8 Tage).

## 2.4 Computertomografie

Alle PatientInnen wurden im Rahmen der klinischen Routine-Evaluierung vor TAVI mittels kontrastmittelunterstützter CT-Angiografie des Herzens, der Aorta und der Beckengefäße untersucht (Somatom Definition Force, Siemens®, Deutschland und Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems®, Japan). Das CT-Untersuchungsprotokoll entsprach dem an die Leitlinien der Society of Cardiovascular Computed Tomography angelehnten empfohlenen Richtlinien des CoreValve®-Herstellers Medtronic® (häufigster TAVI-Klappentyp in Graz, siehe Abbildung 2) (86,87). Die Datenakquisition erfolgte je nach System in dynamischer Volumentechnik (Aquilion One) oder Spiraltechnik (Somatom Definition Force). Die Schichtdicke der rekonstruierten Daten über das gesamte abgebildete Volumen war  $\leq 0,8$  mm. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde die CT-Angiografie des Herzens EKG-getriggert und unter Atemanhalten durchgeführt (Röhrenspannung, 100-130 kV; Röhrenstrom. 120-250 mAs mit automatischer Stromanpassung; Pitch, 0,2 – 0,43; Schichtdicke/Inkrement, 0,8/0,4 mm). Die intravenöse Kontrastmittel-applikation (Ultravist, Bayer, Deutschland) wurde mittels Testbolus gesteuert. Menge und Flussrate (4 ml/s - 6 ml/s) des Kontrastmittelbolus wurde nach Körpergewicht gewählt.

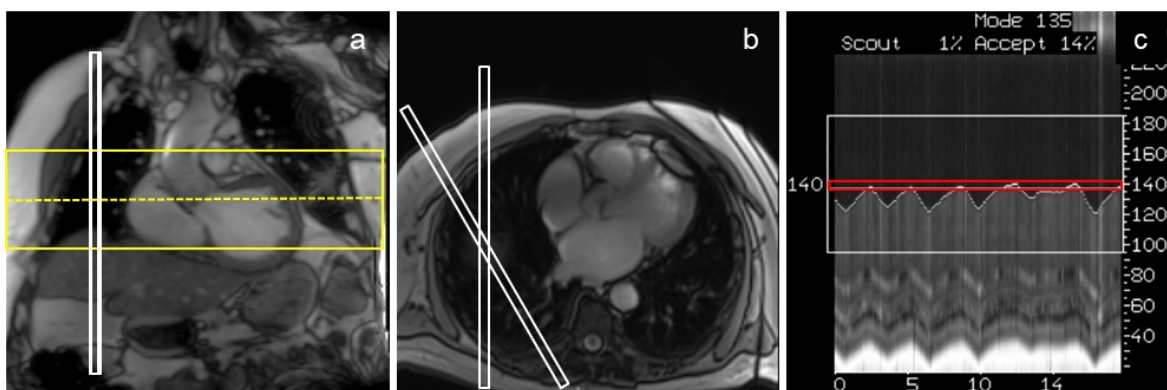
Aortic Root Recommended Parameters	
IV injection with iodine contrast	80-100 (320mg/ml or higher), modify per patient as appropriate
Injection rate	4-6 mL/sec
Bolus tracking, delay	Delay time calculated using protocol for current scanner (bolus tracking or similar) with peak of contrast concentration in the ascending aorta during acquisition.
ECG Leads	Required
ECG-gating	Prospective or Retrospective
Scan direction	Cranial-caudal
Scan coverage	From above the aortic arch to past the cardiac apex
Detector collimation	0.4 – 0.625 mm
Pitch	0.2–0.43 adapted to the heart rate
Dose modulation	If retrospective, modulation and full current between 30 and 80% of the cardiac cycle
Slice thickness	0.8 mm
Slice overlap	0.4 mm
Reconstruction kernel	Medium Smooth
Post-processing	Reconstruct the cleanest systolic phase from a signal-noise ratio and motion artifact perspective. Automated "best-systolic" reconstruction can also be used. Reconstructed slice thickness <1 mm.

**Abbildung 2:** CT-Empfehlungen für die Messung der Aortenwurzel vor transkatheter Klappenimplantation (TAVI) des TAVI-Herstellers Medtronic® (87)

## 2.5 Herz-Magnetresonanztomografie

Alle CMR-Untersuchungen wurden auf einem 3 Tesla Scanner (Magnetom Skyra, Siemens®, Erlangen, Deutschland) EKG-getriggert, in Rückenlage und unter freier Atmung durchgeführt. Die Bildakquisition erfolgte mit einer 18-Kanal-Body-Matrix-Spule und einer 32-Kanal-Spine-Matrix-Spule. Im Rahmen eines umfangreichen Studienprotokolls wurden eine hochaufgelöste Atem-gegatete, 3-dimensionale (3D) anatomische TAVI-Planungsaufnahme, sowie eine Atem-gegatete 4-dimensionale (4D) Flow Messung über die Aortenklappe akquiriert.

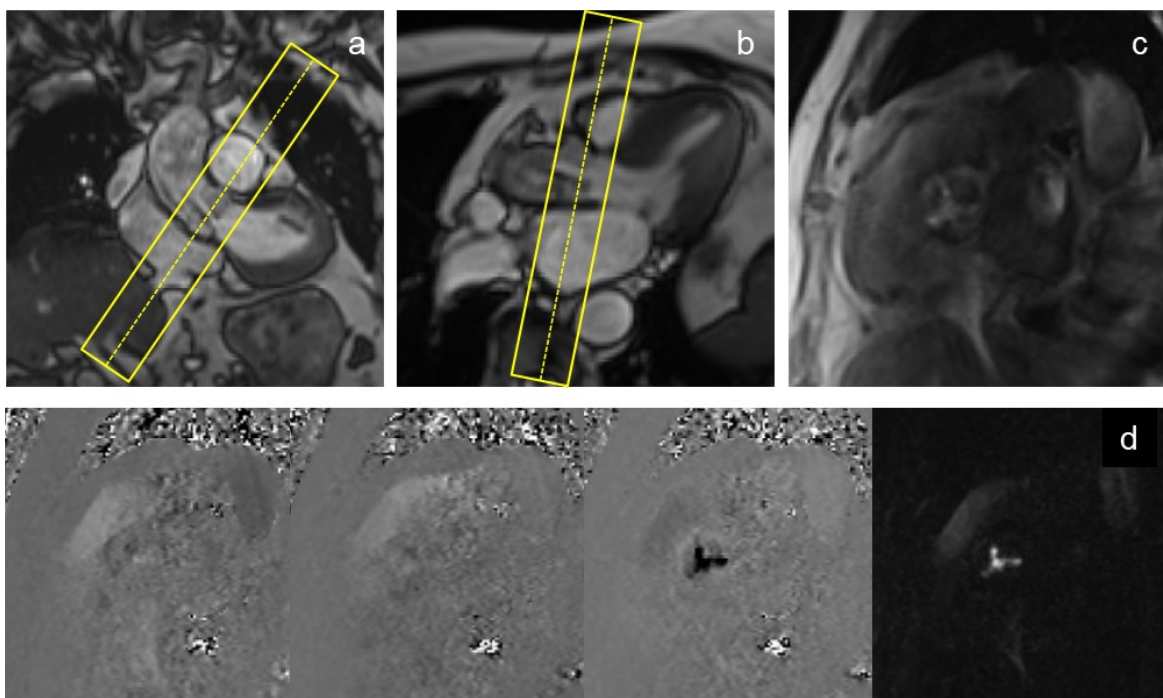
Als TAVI-Planungsaufnahme wurde eine EKG-getriggerte und Atem-gegatete, Fett-gesättigte und T2-präparierte 3D-Gradientenechosequenz (FLASH) verwendet, wobei die Daten in end-expiratorischer Diaphragmaposition (Abbildung 3) während der linksventrikulären diastolischen Ruhephase akquiriert wurden. Der transversal orientierte 3D-Schnittbildstapel wies eine Dicke von typischerweise 91 mm auf und überdeckte die Aortenklappe zentral. Abhängig von Atmung und Herzfrequenz dauerte eine Aufnahme etwa 10 Minuten. Weitere Parameter der Sequenz waren: Echospacing, 2,7 ms; Echozeit, 1,1 ms; Flipwinkel, 20°; räumliche Auflösung, 0,62×0,62×0,63 mm<sup>3</sup>; T2-prep Zeit, 50 ms; Bandbreite, 815 Hz/Pixel; typische Datenakquisitionszeit, 110 ms.



**Abbildung 3:** Positionierung des 3D Schichtbildstapels (gelbe Linien) in einem end-expiratorischen Bild (a). Der Atem-Navigator (weiße Linien) wurde an einem transversalen Suchschnitt an der Diaphragmakuppel positioniert (b). In einer Atem-Scout-Messung (c) wurde die end-expiratorische Diaphragmaposition bestimmt (hier 140 mm) und das Positions-Akzeptanzfenster (rote Linie) für die Datenakquisition festgesetzt (hier 3 mm).

Eine retrospektiv EKG-getriggerte und Atem-gegatete, zeitlich aufgelöste, 3D-Phasenkontrastsequenz mit drei-direktionaler Geschwindigkeitskodierung (4D-Flow, Work-in-Progress, Siemens®, Deutschland) wurde zur Bestimmung von

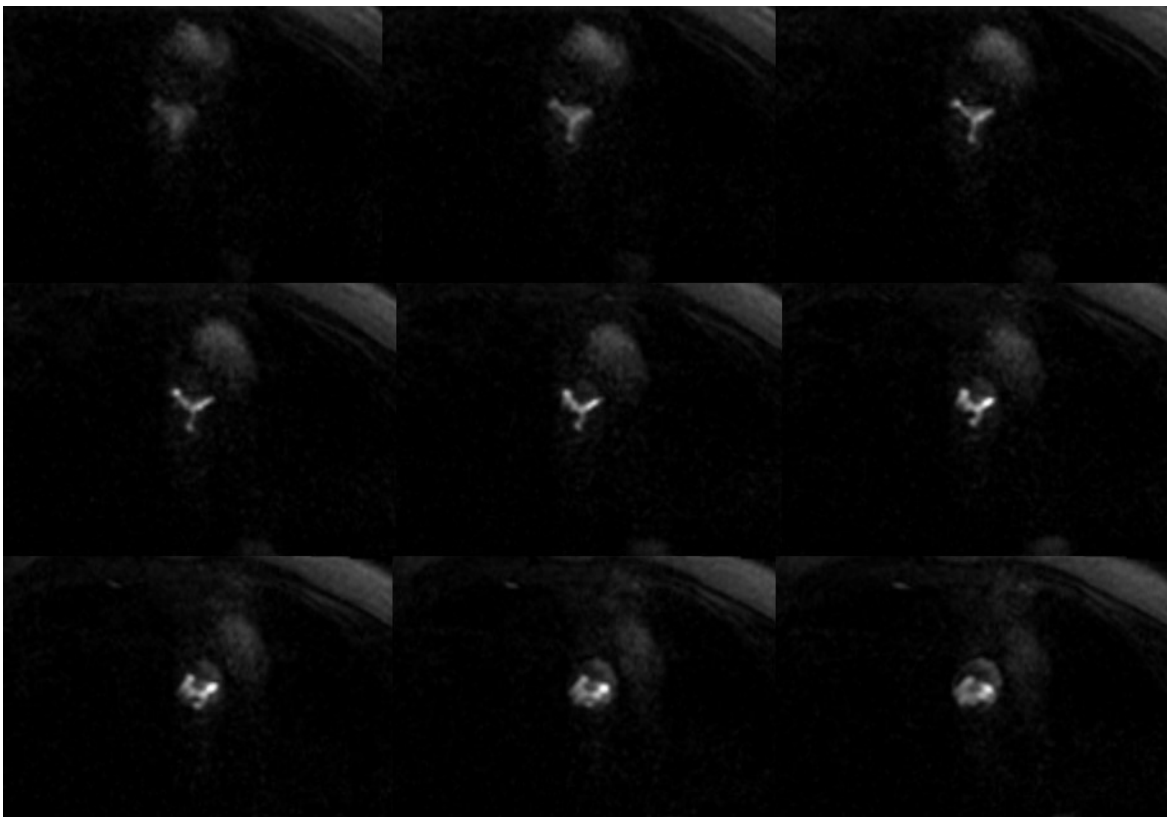
Geschwindigkeitsmagnituden Cine-Serien verwendet. Die Planung des Schichtbildstapels erfolgte parallel zur Aortenklappenebene (Abbildung 4a, 4b). Aus jeweils drei zusammengehörigen Phasenbildern mit unterschiedlicher Geschwindigkeitskodierung wurde das zugehörige Geschwindigkeitsmagnitudenbild automatisch berechnet (Abbildung 4d). Die Geschwindigkeitskodierung (VENC) in allen drei Raumrichtungen wurde an die maximale Blutflussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe angepasst. Weitere Sequenzparameter waren: Repetitionszeit, 18,2 ms; Echozeit, 2,2 ms; Datenraumlinien/Segment, 2; Anzahl der rekonstruierten Phasen, 30; Flipwinkel, 13°; räumliche Auflösung, 1,6×2,2×3,0 mm<sup>3</sup>; Anzahl der Schichten, 12; Bandbreite, 605 Hz/Pixel; Parallelakquisitionsfaktor, 2. Abhängig von Atmung und Herzfrequenz dauerte eine Aufnahme 6 - 9 Minuten.



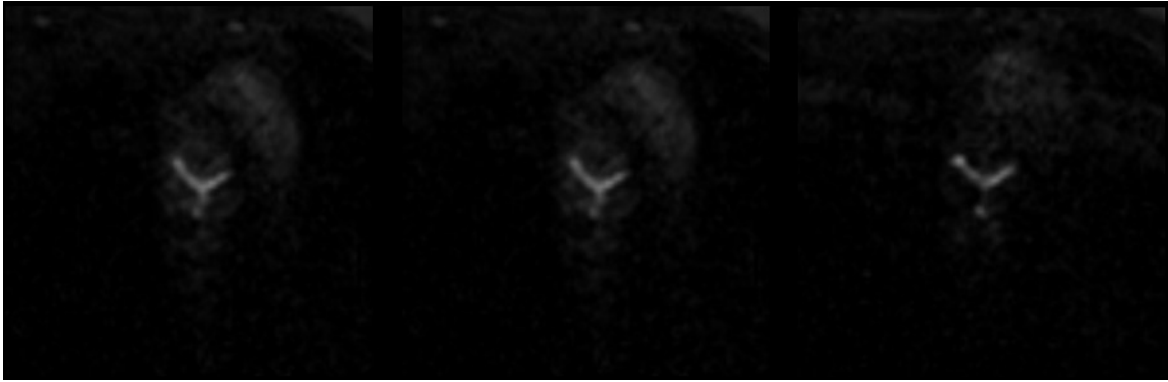
**Abbildung 4:** Positionierung des 4D-Flow Schichtbildstapels (gelbe Linien) am linksventrikulären Ausflusstrakt (a) und 3-Kammerblick (b). Resultierendes anatomisches Schnittbild der Aortenklappenöffnungsfläche (c) sowie der zugehörigen Geschwindigkeitsbilder und dem daraus resultierenden Geschwindigkeitsmagnitudenbild (d).

## 2.6 Auswertung der Aortenklappenöffnungsfläche

Die 4D-Flow Geschwindigkeitsmagnituden Cine-Serien wurden mittels dedizierter Auswertesoftware (syngo.via®, Siemens®, Erlangen, Deutschland) ausgewertet. Die aufgenommenen Schichten wurden, nebeneinander dargestellt, qualitativ auf deren Öffnungsfläche beurteilt. Dabei wurde aus dem Schichtstapel die Schicht mit der kleinsten Aortenklappenöffnungsfläche ausgewählt (Abbildung 5). Nach Auswahl der Schicht wurde in dieser im zeitlichen Verlauf die Phase der größten Öffnungsfläche während der Systole ausgewählt (Abbildung 6).

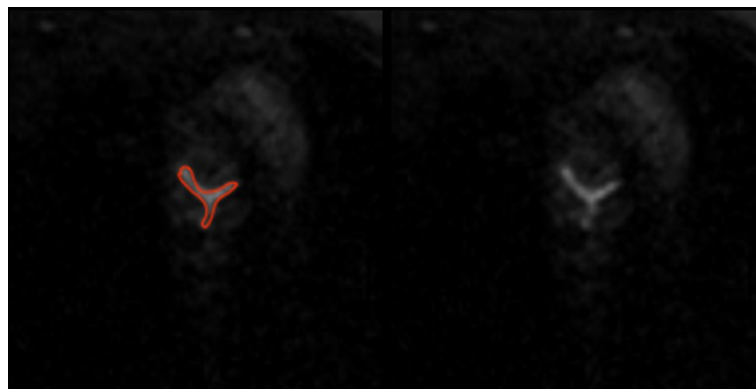


**Abbildung 5:** 9 Schichten aus einer 4D-Flow Serie an verschiedenen anatomischen Positionen. Ersichtlich ist die sich je nach Aufnahmehöhe dargestellte Aortenklappenöffnungsfläche, mit einem Minimum in der 2. Reihe (Bild 1)



**Abbildung 6:** Gleiche Schicht zu drei verschiedenen Zeiten. Der Zeitpunkt der mittleren Aufnahme entspricht der Aortenklappenöffnungsfläche AVA.

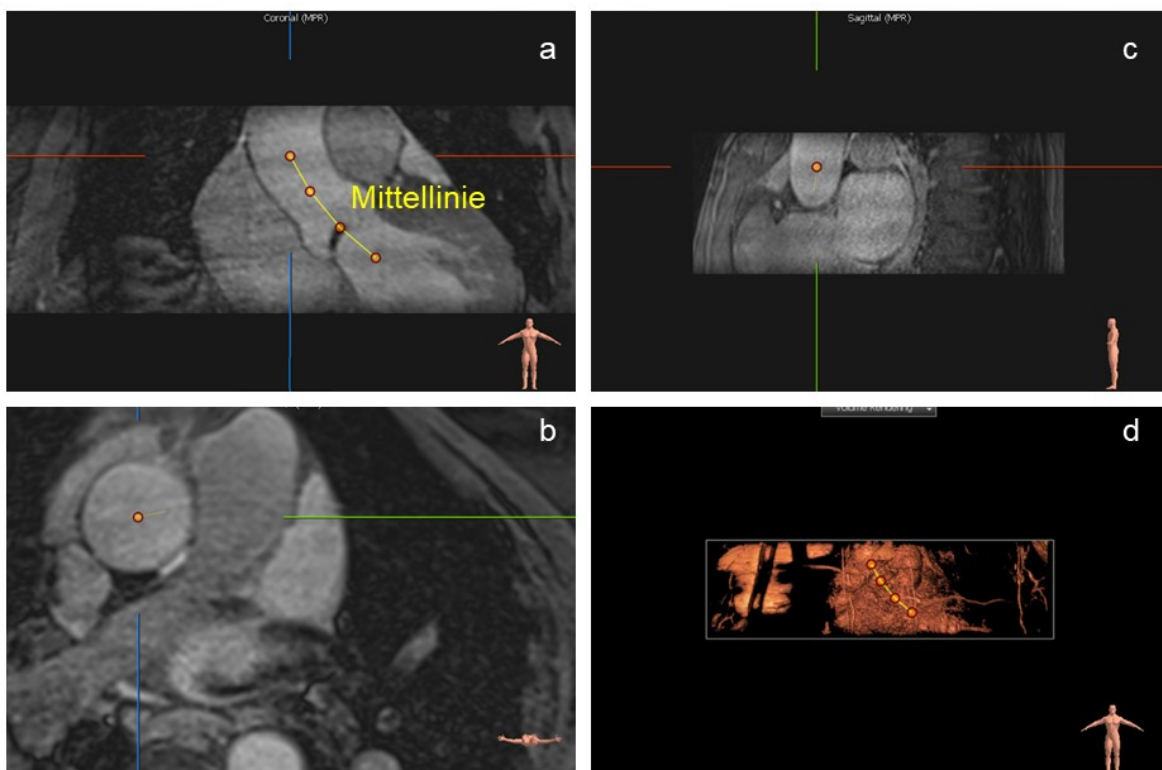
In dieser ausgewählten Phase wurde mittels Freihandkontur die AVA planimetriert (Abbildung 7). Die hyperintensiven Areale spiegeln hierbei die Regionen mit schnellem Blutfluss, hypointense Bereiche langsam bewegte Gebiete wider.



**Abbildung 7:** Planimetrie der AVA (rote Kontur) im Geschwindigkeitsmagnitudenbild.

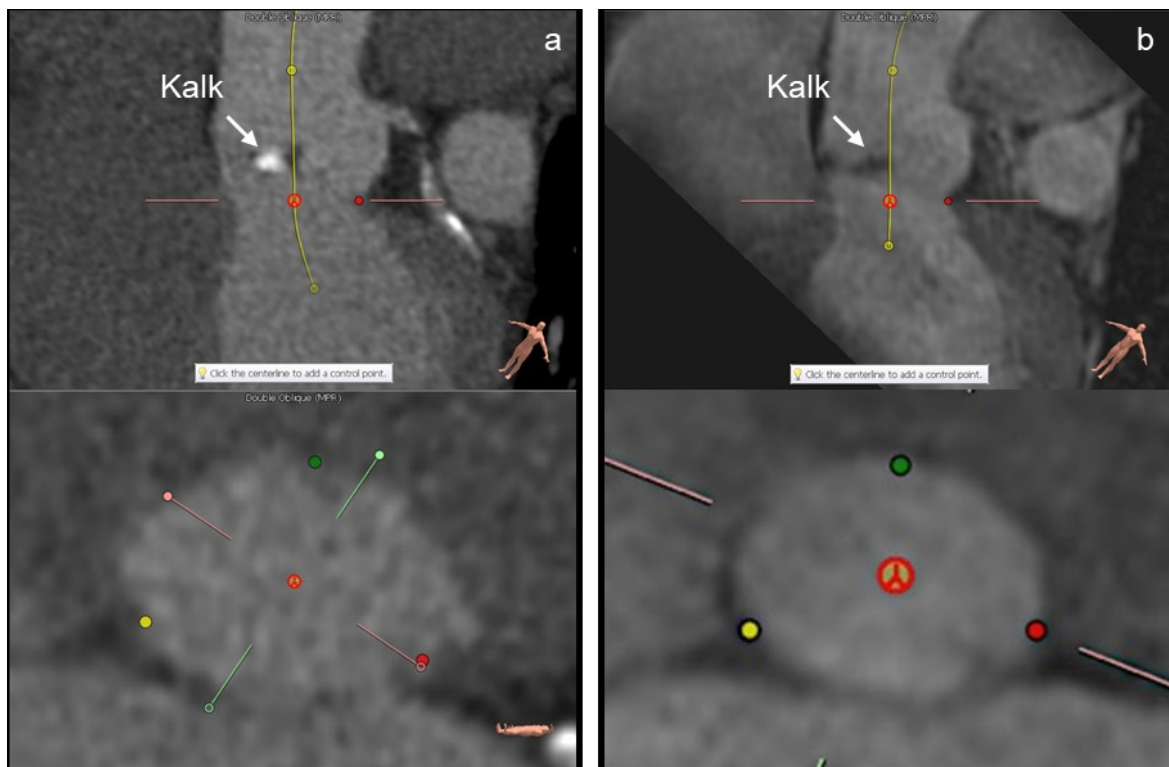
## 2.7 TAVI-Planung

Die Bestimmung der aortalen Kenngrößen (Aortenannulus und angrenzende Strukturen) zur TAVI-Planung wurde mit der klinischen Routinesoftware 3mensio® (Pie Medical Imaging®, Maastricht, Niederlande) durchgeführt. Die Software erlaubt neben der Routine-Auswertung von CT-Datensätzen auch das Laden von CMR-Daten, wodurch eine gute Vergleichbarkeit der Auswertungen ermöglicht wird. Der einzige auswertetechnische Unterschied in der Analyse von CT- und CMR-Daten lag darin, dass die bei der Auswertung der CT-Angiografie der Aorta automatisch generierte Mittellinie durch den LVOT, die Aortenklappe und die Aorta ascendens bei der Analyse der CMR-Daten manuell definiert werden musste. Hierzu wurden einzelne Punkte mittig durch die genannten Strukturen gelegt und von der Software zu einer Linie verbunden (Abbildung 8). In multiplanar rekonstruierten Ebenen konnte die Position der Mittellinie im Gefäßquerschnitt sowie in Normalebene zum LVOT korrigiert und optimiert werden.



**Abbildung 8:** Manuelle Definition der aortalen Mittellinie in einem CMR-Datensatz mit der Auswertesoftware 3mensio®. Die Mittellinie konnte im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) über einzelne gesetzte Punkte definiert werden, durch die von der Software die Mittellinie berechnet wurde (a). Die Mittellinie, die mittels multiplanarer Rekonstruktion auch im Aortenquerschnitt (b) und der Normalebene auf den LVOT (c) dargestellt wurde, musste manuell korrigiert und optimiert werden. Zur Übersicht konnte der Verlauf der Mittellinie auch in der 3D-Rekonstruktion des Datensatzes dargestellt werden (d)

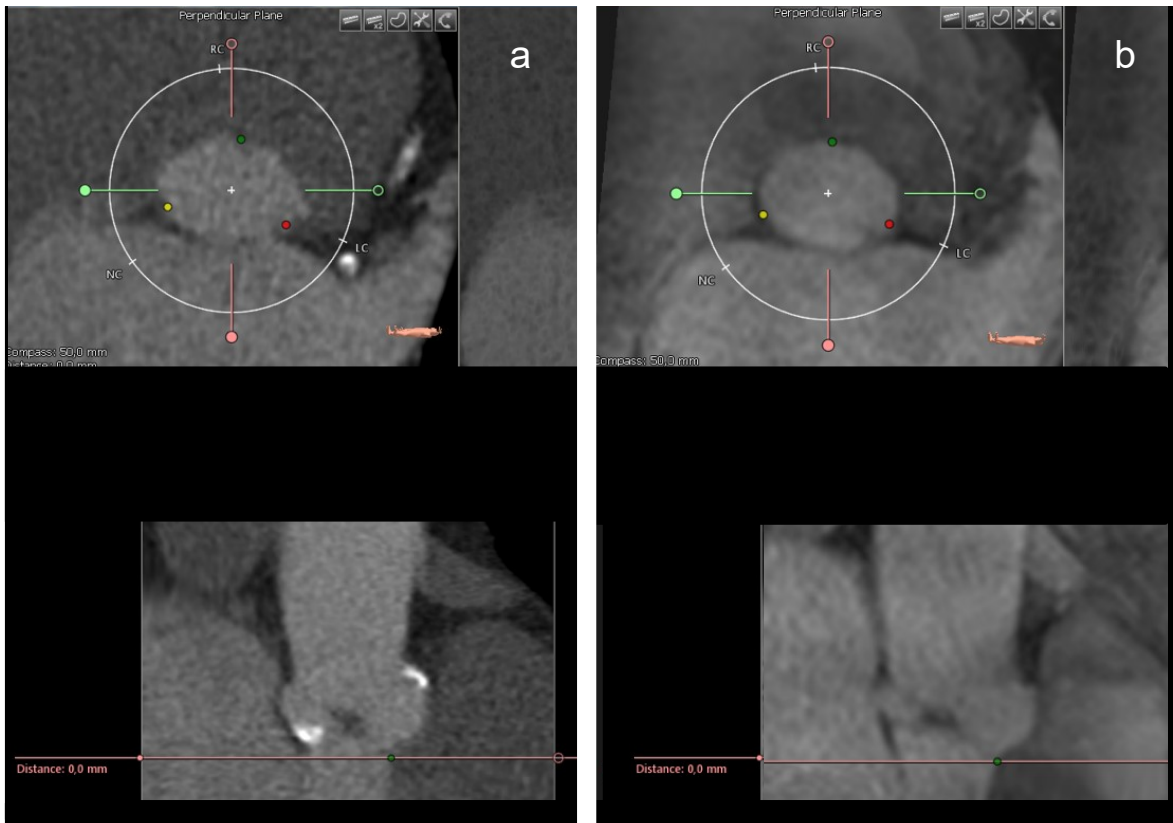
Nach der manuellen oder automatischen Definition der Mittellinie folgte die Festlegung der Ausgangsschicht, welche durch alle drei Insertionspunkte der Klappentaschen zu liegen hat. Jede einzelne Tasche wurde von kranial nach kaudal bis zu jener Stelle verfolgt an der diese schließlich in die Aorta überging. Durch die Verkalkung der Klappenränder, die im CT hyperdens und im CMR hypointens imponieren, konnte dies optisch gut beurteilt werden (Abbildung 9).



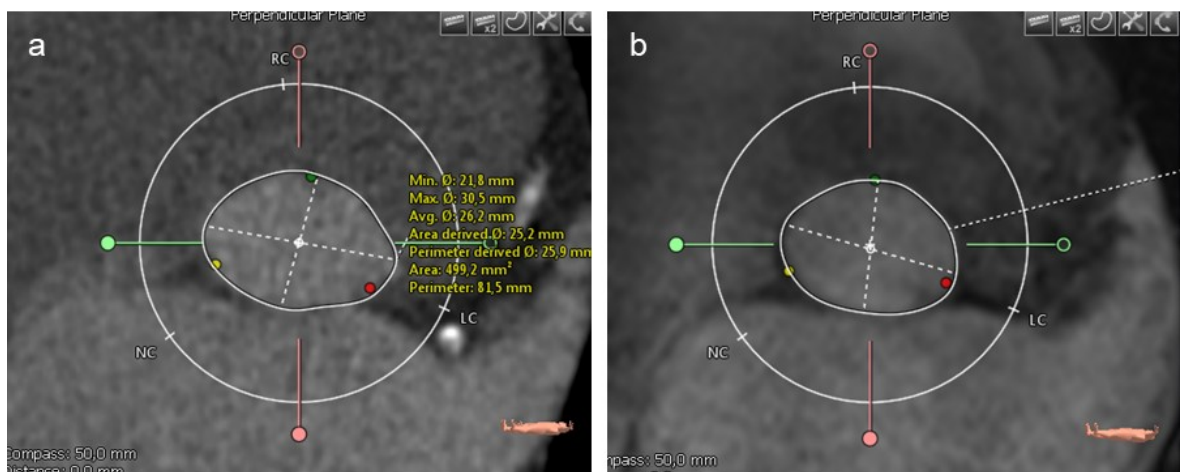
**Abbildung 9:** CT (a) und CMR (b) basierte Definition der Ausgangsschicht. gelber Punkt, Insertionsstelle der noncoronaren Tasche; grüner Punkt: Insertionsstelle der links coronaren Tasche; roter Punkt: Insertionsstelle der rechts coronaren Tasche. Oben: LVOT, Aortenklappe und Aorta ascendens mit dargestellter Mittellinie, man beachte die unterschiedliche Kalkdarstellung zwischen CT und CMR.

Durch diese drei Punkte wurde nun automatisiert eine Ausgangsschicht gelegt und mittels multiplanarer Rekonstruktion eine „stretched vessel“-Darstellung gerendert (Abbildung 10). Dabei wurde die Mittellinie anstatt ihrer natürlichen Krümmung als gerade Linie über der Ausgangsschicht dargestellt.

Die eigentliche Messung wurde nun in der Ausgangsschicht, dem Aortenannulus, begonnen der auf Höhe der Klappeninsertionspunkte liegt (Abbildung 11). Dazu wurde die Außenkontur des Aortenannulus planimetriert. Randständiger Kalk wurde mittig mit der Konturlinie erfasst. Aus dieser Planimetrie konnten minimaler, maximaler, durchschnittlicher, flächenabgeleiteter, sowie perimeterabgeleiteter Durchmesser, als auch Fläche und Perimeter selbst ausgelesen werden.

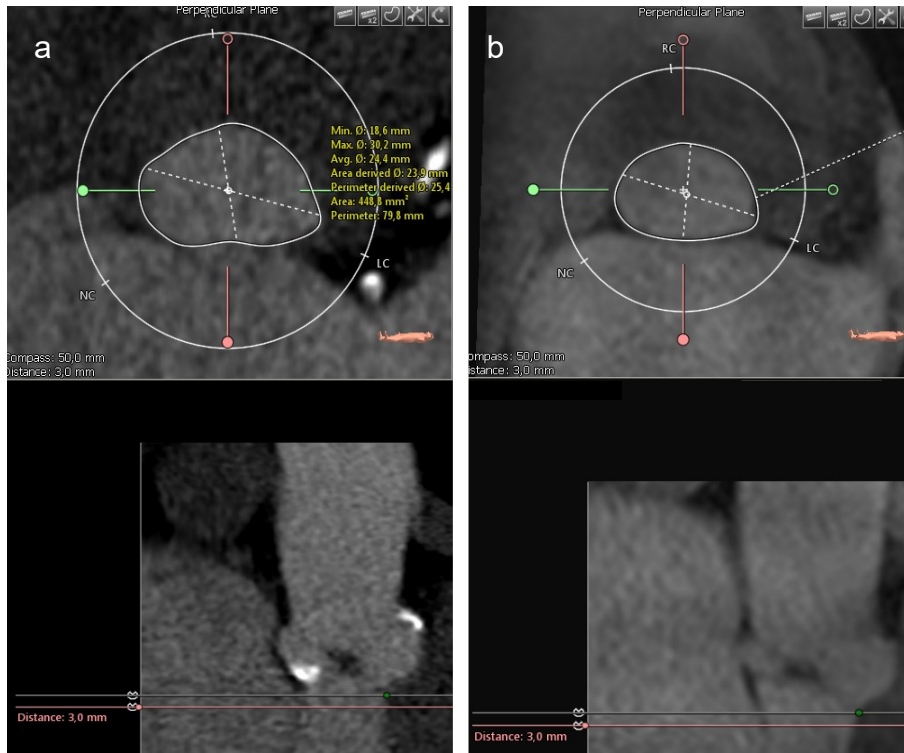


**Abbildung 10:** Darstellung des Aortenannulus (oben), „stretched vessel“-Darstellung normal auf die Ausgangsschicht (unten) im CT (a) und CMR (b).

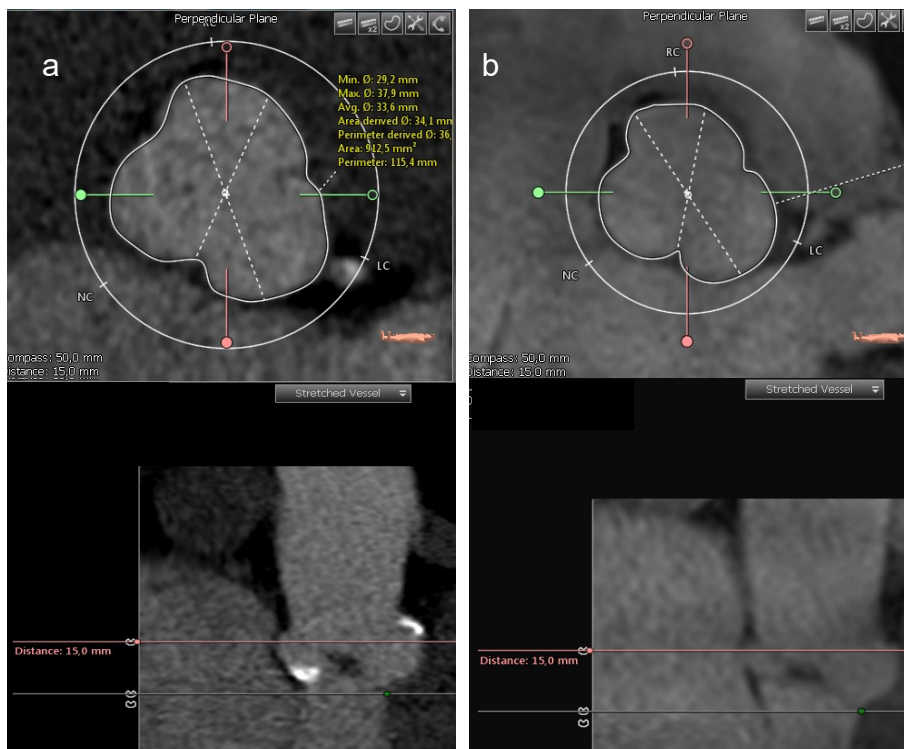


**Abbildung 11:** CT (a) und CMR (b). Die Ergebnisse der Planimetrie des Aortenannulus im CT sind dargestellt.

Anschließend wurde die Schicht 3 mm in den LVOT verschoben und dort die Außenkontur eingezeichnet (Abbildung 12). Ebenso wurde eine weitere Schicht 15 mm kranial des Aortenannulus vermessen (Abbildung 13).







**Abbildung 12:** CT (a) und CMR (b). Planimetrierte Außenkontur (oben), „stretched vessel“-Darstellung mit Cursor 3 mm in den LVOT verschoben (rote Linie, unten). Die Ergebnisse der Planimetrie im CT sind dargestellt.



**Abbildung 13:** CT (a) und CMR (b). Planimetrierte Außenkontur (oben), „stretched vessel“-Darstellung mit Cursor 15 mm in Richtung Aorta ascendens verschoben (rote Linie, unten). Die Ergebnisse der Planimetrie im CT sind dargestellt.

## 2.8 Klappengrößenbestimmung in CT und CMR

Die am Standort Graz am häufigsten eingesetzte TAVI-Prothese stellt die CoreValve® (Medtronic®, Dublin, Irland) dar. Daher wurden die entsprechenden Auswahlkriterien dieser Klappe auf die hypothetische Größenbestimmung angewendet. Als relevantestes Maß für die Auswahl konnte der Perimeter, bzw. der perimeterabgeleitete Durchmesser festgemacht werden (87). Laut Hersteller konnte gezeigt werden, dass Klappen die derart ausgewählt wurden, postoperativ die geringste AINS aufwiesen (87). Weitere Auswahlfaktoren, vor allem bei grenzwertigen Perimeter-Ergebnissen, sind Fläche und Durchmesser. Entsprechend dieser Kriterien wurden den mittels CMR- als auch CT-Bildern vermessenen Klappen, die Prothese in der entsprechenden Größe zugeordnet (siehe Abbildung 14).

Product	CoreValve® Evolut™	CoreValve®		
				
Size	23 mm	26 mm	29 mm	31 mm
Annulus Diameter	18-20 mm	20-23 mm	23-27 mm	26-29 mm
Annulus Perimeter	56.5-62.8 mm	62.8-72.3 mm	72.3-84.8 mm	81.7-91.1 mm
Annulus Area	254.5-314.2 mm <sup>2</sup>	314.2-415.5 mm <sup>2</sup>	415.5-572.6 mm <sup>2</sup>	530.9-660.5 mm <sup>2</sup>
Ascending Aorta Diameter	≤ 34 mm @ 30 mm from annulus	≤ 40 mm @ 40 mm from annulus	≤ 43 mm @ 40 mm from annulus	≤ 43 mm @ 40 mm from annulus
Sinus of Valsalva Diameter	≥ 25 mm	≥ 27 mm	≥ 29 mm	≥ 29 mm
Sinus of Valsalva Height	≥ 15 mm	≥ 15 mm	≥ 15 mm	≥ 15 mm

**Abbildung 14:** Medtronic© CoreValve© und CoreValve© Evolut™ Größenauswahltabelle (87)

Zwischen den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm zeigt die Abbildung 14 keine Größenüberlappung, und somit konnte hier eine eindeutige Einteilung getroffen werden. Zwischen der Größe 29 mm und 31 mm liegt allerdings ein Bereich, der von beiden Größen bedient werden kann. Zur eindeutigen Zuordenbarkeit zu diesen zwei Größen wurde für Durchmesser, Perimeter und Fläche jeweils die Überlappung bestimmt und gleichmäßig auf die 29mm- und 31mm-Klappe verteilt. In der Tabelle 5 wird die adaptierte Größentabelle für diese zwei Typen angegeben.

**Tabelle 5:** Adaptierte Größentabelle für die 29mm- und 31mm-Klappen

	<b>29mm</b>	<b>31mm</b>
Annulus Diameter (mm)	23,0 – 26,5	26,5 – 29,0
Annulus Perimeter (mm)	72,3 – 83,25	83,25 – 91,1
Annulus Area (mm <sup>2</sup> )	415,5 – 551,75	551,75 – 660,5

Neben größenbestimmenden Faktoren sind auch weitere Maße, wie der Durchmesser der Aorta ascendens sowie Durchmesser und Höhe des Sinus valsalva, von Bedeutung. Diese Maße spielen weniger in der Größenauswahl als für die grundsätzliche, sichere Implantierbarkeit der Klappe eine Rolle. Werden diese Kriterien nicht eingehalten, so muss auf einen alternativen TAVI-Typ gewechselt werden. Im Sinne der Übersicht wurden diese Faktoren nicht weiter in den Ergebnissen und im direkten Vergleich berücksichtigt, da sie auf den unmittelbaren Methodenvergleich keinen Einfluss haben.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels MedCalc® (V.15.11.4, MedCalc® Software bvba, Ostend, Belgien) durchgeführt. Lage und Verteilung von kontinuierlichen Parametern wurden durch Mittelwert und Standardabweichung, Median sowie dem Range beschrieben.  $p < 0,05$  wurde bei statistischen Tests als signifikant angenommen.

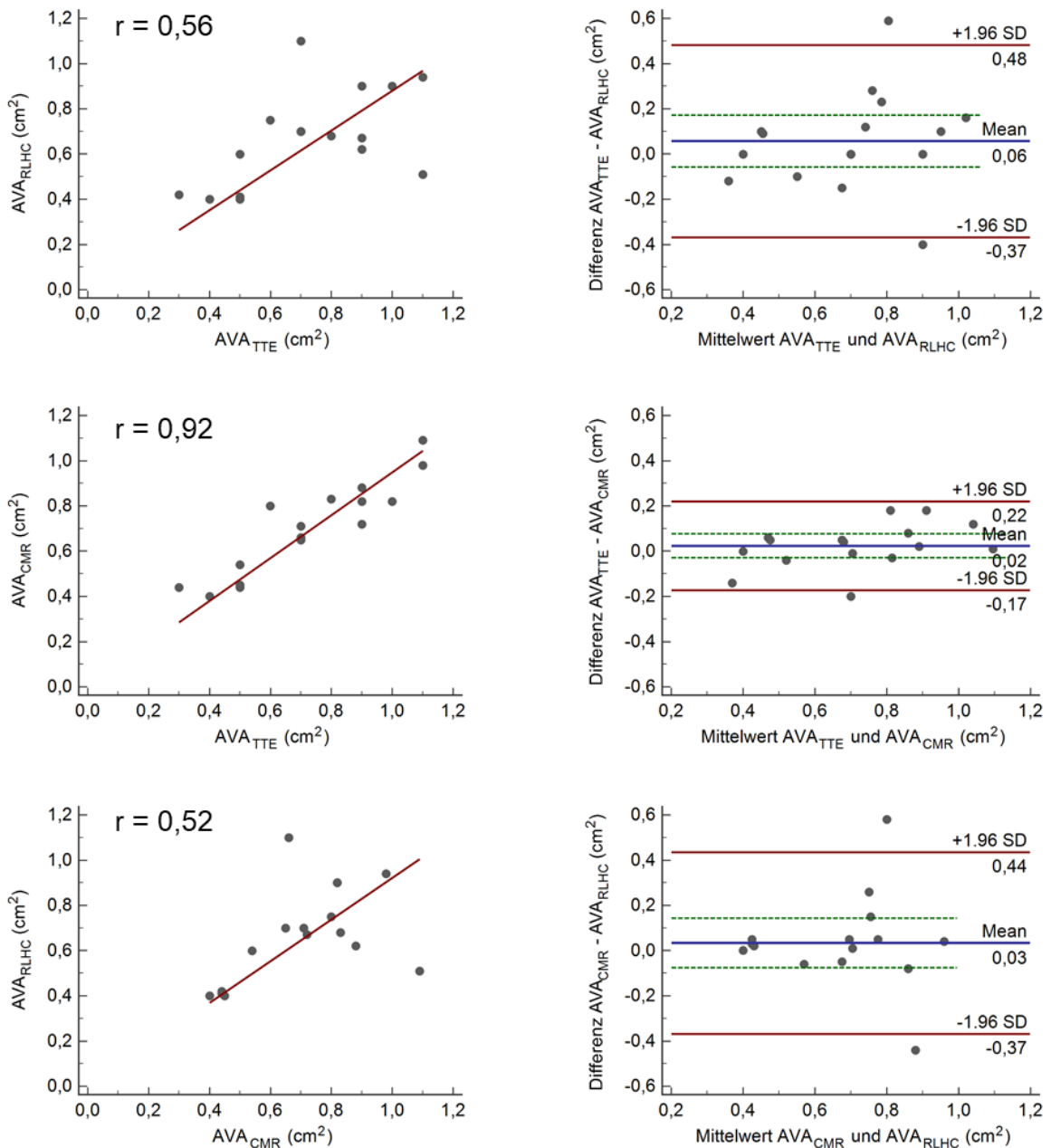
Mittelwerte verschiedener Messmethoden wurden mittels gepaartem t-Test verglichen. Der Zusammenhang der Ergebnisse zweier Messmethoden wurde durch Korrelations-, lineare Regressions- und Bland-Altman-Analyse charakterisiert, wobei bei letzterer Bias, Standardabweichung der Differenzen (SDE) und die 95%-Limits of Agreement (LoA) berechnet wurden. Vergleiche von CMR- und CT-basierter Prothesenwahlen sowie von Schweregraden von ASTs mittels verschiedener Methoden wurden durch die Berechnung der Genauigkeit (prozentuale Übereinstimmung) und des gewichteten Kappa-Koeffizienten zusammen mit seinem 95%-Konfidenzintervall charakterisiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Vergleich der Aortenklappenöffnungsflächen aus CMR, RLHC und TTE

Die AVAs bestimmt mittels CMR, RLHC und TTE wurden für alle 16 PatientInnen verglichen. Die Mittelwerte der AVAs für TTE ( $0,73 \pm 0,25 \text{ cm}^2$ ), CMR ( $0,70 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) und RLHC ( $0,67 \pm 0,21 \text{ cm}^2$ ) unterschieden sich dabei nicht signifikant. Die Korrelationen betragen für den Vergleich von TTE zu CMR  $r = 0,92$ , für TTE zu RLHC  $r = 0,56$  und für CMR zu RLHC  $r = 0,52$ . Die Standardabweichungen der Differenzen waren  $SDE = 0,10$  zwischen TTE und CMR,  $SDE = 0,22$  zwischen TTE und RLHC und  $SDE = 0,21$  zwischen CMR zu RLHC. Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots sind in Abbildung 15 dargestellt.

Hinsichtlich Graduierung des Schweregrades der AST wurden 14 PatientInnen vom TTE als schwer, also  $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$ , klassifiziert. Die Genauigkeit hinsichtlich der Beurteilung des AST-Schweregrades von CMR im Vergleich zu TTE betrug 94%, die des RLHC im Vergleich zu TTE 81%.



**Abbildung 15:** Lineare Regressionen (links) und Bland-Altman-Plots (rechts) der Aortenklappenöffnungsflächen (AVAs): Transthorakale-Echokardiografie (TTE) gegen Herzkatheter (RLHC) (oben), TTE gegen Herz-Magnetresonanztomografie (CMR) (Mitte) und CMR gegen RLHC (unten). Die blaue Linie des Bland-Altman Plots stellt den Bias dar, in roten Linien die 95%-Limits of Agreement und die grünen die 95%-Konfidenzintervalle des Bias.

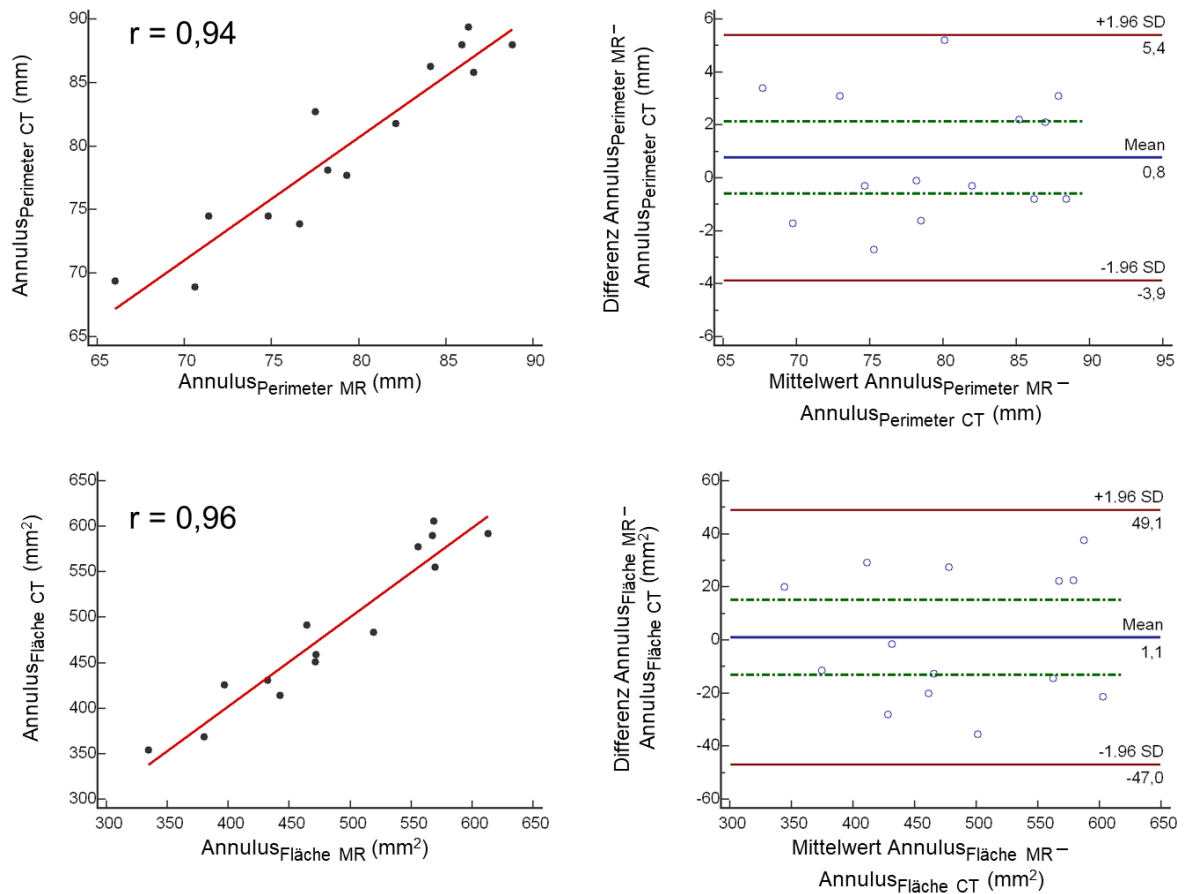
### **3.2 Vergleich der Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen aus CT und CMR**

14 von 16 PatientInnen konnten für den Vergleich der aus CT- und CMR-Daten ermittelten Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen eingeschlossen werden. Bei einer Patientin war das CT von nicht diagnostischer Qualität, der zweite Ausschluss ergab sich aufgrund einer Änderung des Therapieplans hin zum chirurgischen Klappenersatz und somit wurde in diesem Fall kein CT mehr angefertigt.

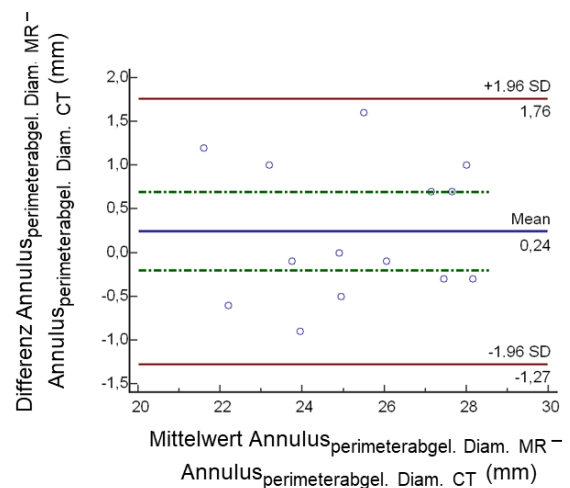
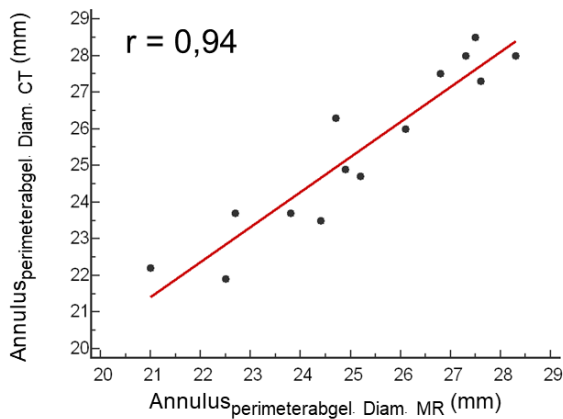
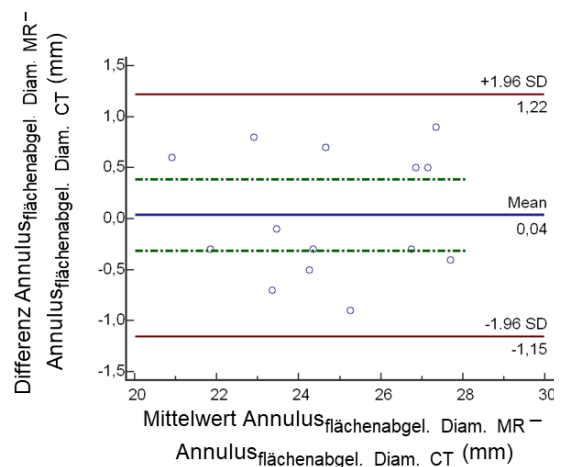
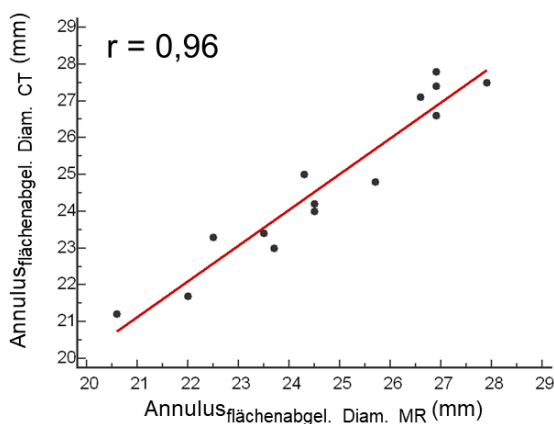
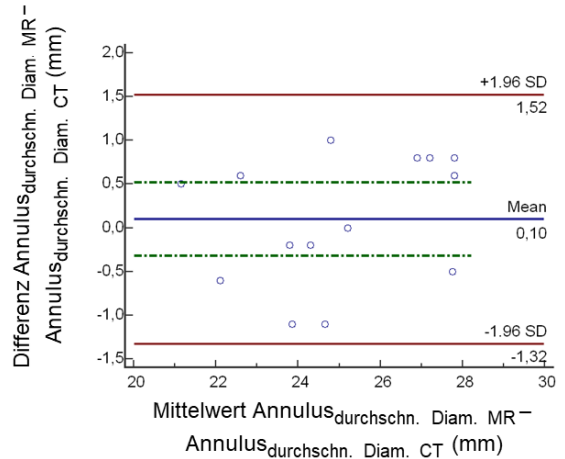
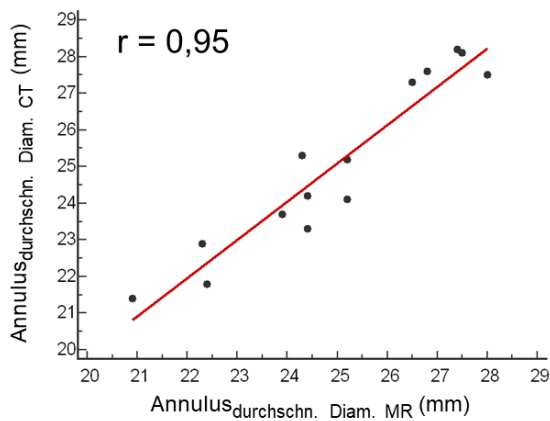
Für die Messpunkte Annulus, LVOT (Messpunkt 3 mm unter dem Annulus) und Aorta ascendens (Messpunkt 15 mm über dem Annulus) wurden jeweils der minimale, der maximale, der mittlere, der perimeter- und der flächenabgeleitete Durchmesser, sowie Flächen und Perimeter verglichen. CT- und CMR-basierte Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen korrelierten stark und wiesen keinen Bias auf (Tabelle 6). Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots der Parameter Fläche und des Perimeters sind in Abbildung 16, durchschnittlicher, flächenabgeleiteter und perimeterabgeleiteter Diameter in Abbildung 17 dargestellt.

**Tabelle 6:** Vergleich CT-basierter und CMR-basierter Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen. MW±SD, Mittelwert ± Standardabweichung; LoA, 95%-Limits of Agreement. Der p-Wert bezieht sich auf den Unterschied der Mittelwerte bzw. (äquivalent) die Signifikanz des Bias.

Parameter	CT		CMR		Korrelation			Bland-Altman	
	MW	SD	MW	SD	r	Bias	p	SD	LoA
<b>Annulus</b>									
Minimum (mm)	21,8	2,1	21,9	2,0	0,93	-0,11	0,59	0,77	[-1,63; 1,40]
Maximum (mm)	28,3	2,9	28,0	2,4	0,87	0,34	0,41	1,47	[-2,54; 3,21]
Perimeter (mm)	79,9	7,0	79,2	6,9	0,94	0,77	0,24	2,37	[-3,87; 5,41]
Fläche (mm <sup>2</sup> )	485,7	85,3	484,7	83,4	0,96	1,06	0,87	24,51	[-46,98; 49,10]
Durchschn. Diam. (mm)	25,0	2,4	24,9	2,1	0,95	0,10	0,62	0,73	[-1,32; 1,52]
Flächenabgel. Diam (mm)	24,8	2,2	24,8	2,2	0,96	0,04	0,83	0,61	[-1,15; 1,22]
Perimeterabgel. Diam (mm)	25,4	2,2	25,2	2,2	0,94	0,24	0,26	0,77	[-1,27; 1,76]
<b>LVOT</b>									
Minimum (mm)	20,5	2,7	20,4	2,4	0,89	0,11	0,74	1,19	[-2,23; 2,45]
Maximum (mm)	28,3	2,6	28,7	2,8	0,92	-0,39	0,21	1,12	[-2,59; 1,80]
Perimeter (mm)	78,5	8,1	78,6	7,9	0,94	-0,07	0,93	2,81	[-5,59; 5,44]
Fläche (mm <sup>2</sup> )	461,3	97,2	464,1	95,6	0,96	-2,74	0,70	26,34	[-54,35; 48,88]
Durchschn. Diam. (mm)	24,4	2,5	24,5	2,5	0,94	-0,14	0,54	0,85	[-1,82; 1,53]
Flächenabgel. Diam (mm)	24,1	2,6	24,2	2,5	0,96	-0,06	0,77	0,72	[-1,47; 1,36]
Perimeterabgel. Diam (mm)	25,0	2,6	25,0	2,5	0,94	-0,01	0,98	0,91	[-1,79; 1,78]
<b>Aorta ascendens</b>									
Minimum (mm)	29,7	3,6	29,5	3,8	0,93	0,17	0,66	1,44	[-2,64; 2,99]
Maximum (mm)	34,1	4,2	34,5	4,8	0,95	-0,46	0,27	1,50	[-3,40; 2,48]
Perimeter (mm)	103,1	12,6	103,6	14,4	0,98	-0,47	0,59	3,21	[-6,76; 5,82]
Fläche (mm <sup>2</sup> )	807,0	193,2	812,7	214,6	0,98	-5,69	0,66	47,69	[-99,17; 87,78]
Durchschn. Diam. (mm)	31,9	3,8	32,0	4,2	0,97	-0,14	0,66	1,13	[-2,36; 2,09]
Flächenabgel. Diam (mm)	31,9	3,7	31,9	4,1	0,97	0,07	0,79	0,97	[-1,97; 1,83]
Perimeterabgel. Diam (mm)	32,8	4,0	33,0	4,6	0,98	-0,14	0,61	1,02	[-2,15; 1,87]



**Abbildung 16:** Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots des Perimeters (oben) und der Fläche (unten) aus direkter CT-basierter und CMR-basierter Messung. Die blaue Linie des Bland-Altman-Plots stellt den Bias dar, in roten Linien die 95%-Limits of Agreement und die grünen die 95%-Konfidenzintervalle des Bias.



**Abbildung 17:** Lineare Regressionen und Bland-Altman-Plots relevanter CT-basierter und CMR-basierter Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen. Errechnete Annulus-Diameter aus dem durchschnittlichen Annulus-Diameter (oben), flächenabgeleiteten Annulus-Diameter (Mitte) und Annulus-Diameter aus dem Perimeter abgeleitet (unten). Die blaue Linie des Bland-Altman-Plots stellt den Bias dar, in roten Linien die 95%-Limits of Agreement und die grünen die 95%-Konfidenzintervalle des Bias.

### 3.3 Vergleich der CT- und CMR-basierten Prothesenauswahl

Die für 14 der 16 PatientInnen ermittelten Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen wurden für hypothetische Auswahlen von Prothesen herangezogen.

Die Übereinstimmungen CT- und CMR-basierter Auswahlen von Prothesen aufgrund des Perimeters, der Fläche, des durchschnittlichen Diameters, des flächenabgeleiteten Diameters, sowie des perimeterabgeleiteten Diameters sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Übereinstimmung war für alle Kriterien der Prothesenauswahl hoch (Tabellen 8 - 12).

**Tabelle 7:** Übereinstimmung CT- und CMR-basierter Auswahlen von Prothesen aufgrund des Perimeters, der Fläche, des durchschnittlichen Diameters, des flächenabgeleiteten Diameters, sowie des perimeterabgeleiteten Diameters des Annulus. SDE, Standardfehler von Kappa; 95% CI, 95%-Konfidenzintervall von Kappa.

Parameter	Kappa (gewichtet)	SDE	95% CI	Genauigkeit (%)
Annulus Perimeter	0,905	0,09	[0,729; 1,000]	92,86
Annulus Fläche	0,821	0,117	[0,592; 1,000]	85,71
Annulus durchschn. Diameter	1	0	[1,000; 1,000]	100,0
Annulus flächenabgel. Diameter	0,905	0,09	[0,729; 1,000]	92,86
Annulus perimeterabgel. Diameter	0,905	0,09	[0,729; 1,000]	92,86

**Tabelle 8:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztabelle CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des Perimeters des Annulus. Grün markierte Felder stellen übereinstimmende Prothesenwahlen dar, gelbe Felder spiegeln eine Abweichung um eine Klappengröße wider.

Annulus Perimeter						
CMR	CT					
	23	26	29	31		
23	0				0	0,00 %
26		2	1		3	21,4 %
29			6		6	42,9 %
31				5	5	35,7 %
	0	2	7	5	14	
	0,00 %	14,3 %	50,0 %	35,7 %		

**Tabelle 9:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund der Fläche des Annulus. Grün markierte Felder stellen übereinstimmende Prothesenwahlen dar, gelbe Felder spiegeln eine Abweichung um eine Klappengröße wider.

Annulus Fläche						
CMR	CT					
	23	26	29	31		
23	0				0	0,00 %
26		2	1		3	21,4 %
29		1	5		6	42,9 %
31				5	5	35,7 %
	0	3	6	5	14	
	0,00 %	21,4 %	42,9 %	35,7 %		

**Tabelle 10:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des durchschnittlichen Diameters des Annulus. Grün markierte Felder stellen übereinstimmende Prothesenwahlen dar.

Annulus durchschnittlicher Diameter						
CMR	CT					
	23	26	29	31		
23	0				0	0,00 %
26		3			3	21,4 %
29			6		6	42,9 %
31				5	5	35,7 %
	0	3	6	5	14	
	0,00 %	21,4 %	42,9 %	35,7 %		

**Tabelle 11:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des flächenabgeleiteten Diameters des Annulus. Grün markierte Felder stellen übereinstimmende Prothesenwahlen dar, gelbe Felder spiegeln eine Abweichung um eine Klappengröße wider.

Annulus flächenabgeleiteter Diameter						
CMR	CT					
	23	26	29	31		
23	0				0	0,00 %
26		2	1		3	21,4 %
29			6		6	42,9 %
31				5	5	35,7 %
	0	2	7	5	14	
	0,00 %	14,3 %	50,0 %	35,7 %		

**Tabelle 12:** Übereinstimmungs- bzw. Kontingenztafel CT- und CMR-basierter Auswahl von Prothesen aufgrund des perimeterabgeleiteten Diameters des Annulus. Grün markierte Felder stellen übereinstimmende Prothesenwahlen dar, gelbe Felder spiegeln eine Abweichung um eine Klappengröße wider.

Annulus perimeterabgeleiteter Diameter						
CMR	CT					
	23	26	29	31		
23	0				0	0,00 %
26		2	1		3	21,4 %
29			6		6	42,9 %
31				5	5	35,7 %
	0	2	7	5	14	
	0,00 %	14,3 %	50,0 %	35,7 %		

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten folgende Ergebnisse gefunden werden:

1. Die AVA, planimetriert aus den Geschwindigkeits-Magnituden-Cine-Serien der verwendeten kontrastmittelfreien 4D-Flow-CMR-Sequenz korrelierte sehr gut mit der AVA aus der TTE.
2. Die AVA aus dem RLHC war den Messungen aus der TTE und dem CMR unterlegen.
3. Die Schweregradbestimmung der AST mit CMR über die AVA funktionierte mit einer exzellenten Genauigkeit verglichen mit jener aus der TTE.
4. Die Messungen der Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen aus CT- und CMR-Daten korrelieren stark.
5. Die Übereinstimmung der hypothetischen Klappenauswahlen anhand von korrespondierenden CT- und CMR-basierten Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen war stets im Bereich der beinahe perfekten Übereinstimmung.

### 4.1 Aortenklappenöffnungsfläche

Im Rahmen der Studie konnte eine starke Korrelation mit  $r = 0,92$  zwischen den AVAs aus dem CMR und der als Goldstandard etablierten TTE gezeigt werden. Dies verwundert zunächst, da der Wertebereich der AVAs lediglich von  $0,3 - 1,1 \text{ cm}^2$  reichte und man hier bei bereits kleinen Abweichungen einen starken Korrelationsverlust vermuten würde. Die Reliabilität der CMR-Daten wurde durch das Fehlen eines Bias, also einer Abweichungstendenz der Differenzen in eine Richtung, noch zusätzlich unterstrichen. Speiser et al. konnten, ebenfalls mit einem 3 T CMR, unter Verwendung von Phasenkontrast-Bildgebung (allerdings ohne 4D-Flow), ähnlich gute Ergebnisse für die Messung der AVA gewinnen (88). Die Studie befasste sich dabei mit dem gesamten Spektrum von ASTs bis hin zu nicht stenosierten Klappen (88). Auch der unterschiedliche Zugang, also direkte Planimetrie im CMR und indirekte Berechnung über die Kontinuitätsgleichung im TTE, scheint weitestgehend vergleichbare Resultate zu liefern, da in der genannten Untersuchung auch eine Öffnungsflächenberechnung von CMR-Daten

mit der Kontinuitätsgleichung keine signifikant anderen Werte wie die konventionelle Planimetrie im CMR lieferte (88).

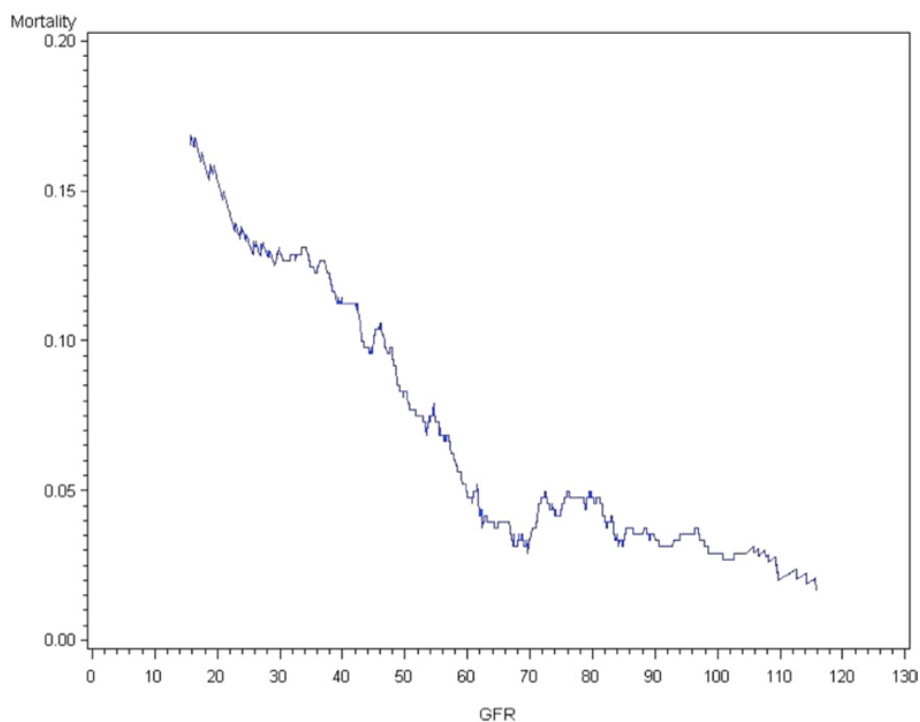
Ist die TTE beispielsweise aufgrund schlechter Schallbedingungen nicht durchführbar, so stellt in den derzeitigen Guidelines der RLHC die Alternative zur Stenosegraduierung der Aortenklappe dar (36). Diese zeigte in unserer Studie moderate Korrelationen sowohl mit der TTE ( $r = 0,56$ ) als auch mit dem CMR ( $r = 0,52$ ). Gertz et al. konnten ebenso nur eine ähnliche moderate Korrelation ( $r = 0,59$ ) zwischen der AVA aus TTE gegen der AVA aus dem RLHC (mittels Thermodilution) finden (89). Ferner konnten wir in unserer Studie eine geringere Genauigkeit hinsichtlich Stenosegraduierung beim RLHC gegenüber dem CMR darstellen (81% vs. 94%, mit TTE als Referenz). Stellt man zudem die Nachteile der Invasivität und Strahlenbelastung des Katheters, der vollkommen strahlenfreien, kontrast-mittellosen CMR-Untersuchung gegenüber, so scheint die Frage nach einer höheren Gewichtung, bzw. Berücksichtigung der CMR in kommenden Guidelines, als auch in der klinischen Routine, bei z.B. schwierigen Schallbedingungen im TTE, berechtigt.

## 4.2 Kenngrößen des Aortenannulus und der angrenzenden Strukturen

Die exakte Erhebung anatomischer Dimensionen des Annulus und der angrenzenden Strukturen ist von zentraler Bedeutung für die optimale Prothesengrößenauswahl und damit auch der Funktion des TAVI-Devices. Wählt man aufgrund der Bildgebung eine zu kleine Prothese, so muss mit vermehrtem Auftreten von AINS, schlechter Hämodynamik, paravalvulärer Insuffizienz bis hin zur Mobilisierung der neu implantierten Klappe gerechnet werden (78). Grundsätzlich werden die Prothesen zum optimalen Sitz leicht überdimensioniert um die notwendigen radialen Kräfte zum entsprechenden Halt sicherzustellen – allerdings kann eine zu große Prothese sich unter Umständen nicht vollständig entfalten oder gar zu einer fatalen Annulusruptur führen (78). Hieraus ergibt sich die Bedeutung bildgebender Maßnahmen vor der Klappenimplantation. Mangels Goldstandard hat sich in den meisten Zentren hierzu die CT etabliert (78). In unserer Studie konnten starke Korrelationen der Annulus-, LVOT- und Aorta ascendens-Dimensionen zwischen CT und CMR gezeigt werden. Für den Perimeter, laut CoreValve® Hersteller Medtronic® der relevanteste Parameter für die erfolgreiche Klappenauswahl, betragen die Mittelwerte  $79,9 \pm 7,0$  mm für CT und  $79,2 \pm 6,9$  mm für CMR bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,94$  und einem insignifikanten Bias. Dies deckt sich mit bereits vorhandenen Studien aus dem Bereich des 1,5 T CMR (81,90,91). Somit konnten wir bekräftigen, dass sich CMR als stabiles Verfahren zum Erheben von Abmessungen des Annulus und angrenzender Strukturen eignet und der weitläufig verbreiteten CT ebenbürtig ist. Tsang et al. konnten in-vitro an maschinell gefertigten Kalziumringen mit bekannten Abmessungen, die in Leichenherzen implantiert wurden, ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich Genauigkeit zwischen CT und CMR feststellen, allerdings sogar Vorteile bei der Messvariabilität des CMRs zeigen (92). Ob der Vergleichbarkeit der Verfahren in Belangen der Messgenauigkeit müssen für die klinische Methodenwahl noch weitere Faktoren miteinbezogen werden.

Thourani et al. konnten zeigen, dass bereits eine moderate Nierenfunktions-einschränkung mit einer erhöhten Mortalität nach TAVI einhergeht (93). Diese Steigerung konnte ab einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 70 ml/min nachgewiesen werden (siehe Abbildung 19) und betrifft somit 81,3% der PatientInnen unserer Studie (93). Gibson et al. konnten zudem darlegen, dass

jede weitere Verschlechterung der GFR um 10 ml/min eine Steigerung der postoperativen Mortalität um 31% mit sich zieht (94). Die Erhaltung der Nierenfunktion, bzw. die Vermeidung einer weiteren Aggravierung einer bestehenden Niereninsuffizienz vor Klappenersatz scheint somit weitgehend gesichert. Stellt man mit dem Wissen um diese Datenlage die kontrastmittelfreie CMR der CT, die potenziell nephrotoxisches Kontrastmittel benötigt, gegenüber, kann hier eine bedeutende Überlegenheit für die CMR verbucht werden. Der oft postulierte Nachteil von langen Aufnahmezeiten im CMR, tritt angesichts einer Scanzeit von 16 - 19 Minuten in den Hintergrund.



**Abbildung 18:** Mortalität nach Aortenklappenersatz gegen die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Übernommen aus Thourani et al. (93)

### 4.3 Prothesenauswahl

Die hohe Übereinstimmung der Dimensionen des Annulus und der angrenzenden Strukturen legte ebenso große Erwartungen in den Vergleich der hypothetischen Prothesenauswahl, auch wenn die Festlegung diskreter Begrenzungen die Gefahr einer unterschiedlichen Größenzuordnung von PatientInnen im Grenzbereich birgt. Mangels fehlendem Goldstandards wurde erneut die CT, als klinischer Standard, als Referenz angesehen und die CMR hierzu mit gewichtetem Kappa, im Sinne

einer Inter-Verfahrens-Reliabilität, verglichen. Dabei ergaben sich Kappa-Koeffizienten die durchwegs im Bereich der beinahe perfekten Übereinstimmung (per definitionem 0,81 – 1,00) angesiedelt waren. Die beste Konkordanz lag mit einem Kappa von 1,00 für die Gegenüberstellung der durchschnittlichen Durchmesser vor. Wie zuvor beschrieben, ist das relevanteste Maß zur Klappenauswahl der Annulus-Perimeter (87). Hier liegt mit einem Kappa von 0,905 ebenso eine sehr gute Reliabilität, als auch mit 92,86% eine ausgezeichnete Genauigkeit der Prothesengrößenauswahl im Vergleich zum CT vor. In Anbetracht der überschaubaren PatientInnenzahl ist auch das Konfidenzintervall von 0,729 bis 1,000 zufriedenstellend. Die geringste Reliabilität zeigte sich beim Vergleich der über die Fläche gewählten Prothesen mit einem Kappa von 0,821. Die Problematik der diskreten Einteilung bei „GrenzpatientInnen“ fällt bei der Betrachtung der Gegenüberstellung der per flächenabgeleitetem Durchmesser ausgewählten Prothesen ins Auge – hier beträgt Kappa wieder 0,905.

Grundsätzlich lag bei keinem Vergleich eine Abweichung von mehr als einer Prothesengröße vor. Ob der Tendenz und Empfehlung zur Klappenüberdimensionierung würde hier also klinisch mit großer Wahrscheinlichkeit die gleiche Prothese implantiert werden (95). CMR hat sich somit in unserer Studie als für die Prothesenauswahl ebenbürtige Methode zur CT präsentiert.

Ruile et al. kommen ebenso zur Conclusio, dass sich 3 T CMR als stabiles Verfahren zur Erhebung von Prä-TAVI-PatientInnen eignet (82), wobei in deren Studie die Bildakquisition im CT systolisch und im CMR diastolisch erfolgte und somit ein Korrekturfaktor verwendet werden musste (82). Kallianos et al. konnten unter Einsatz eines 3 T CMRs, allerdings unter Verwendung von Ferumoxylol-Kontrastmittel, im Rahmen einer Pilot-Studie ebenfalls die Umsetzbarkeit dieser Methode zeigen (96). Für 1,5 T CMR existieren zudem eine Vielzahl an Studien, die die Reliabilität und Gleichwertigkeit zu CT und Überlegenheit gegenüber TEE zeigen konnten (81,90,97–101).

#### **4.4 Limitationen**

Unsere Studie hatte Limitationen. Die untersuchte PatientInnengruppe war mit einer Größe von 16 Personen klein. Nichtsdestotrotz konnten alle Ziele der initialen Fragestellung mit hoher Korrelation, stets beinahe perfekter

Übereinstimmung des gewichteten Kappas und bereits relativ gutem Konfidenzintervall erreicht werden.

Da das Ziel der Arbeit der Nachweis der grundsätzlichen Umsetzbarkeit des CMRs im Rahmen einer Pilot-Studie war, wurden die CT- und TTE-Daten aus der klinischen Routine übernommen. Die CT-Untersuchungen wurden allerdings entsprechend dem klinischen Standard-TAVI-Protokoll durchgeführt und erneut ausgewertet. Kritischer sind die Daten aus dem TTE zu bewerten. Diese wurden von verschiedenen UntersucherInnen durchgeführt. Für die Erhebung des Aortenannulus-Durchmessers konnte bei diesem Verfahren eine hohe Inter-Observer-Variabilität nachgewiesen werden, umgekehrt wurde für die Reproduzierbarkeit der Maximalgeschwindigkeiten und AVAs eine niedrige Variabilität zwischen verschiedenen UntersucherInnen gezeigt (97,98). Aus diesem Grund scheinen die Ergebnisse für eine Pilot-Studie valide zu sein. Die Verwendung der Routine-Daten ergab auch einen teilweise recht hohen Abstand der einzelnen Untersuchungsmodalitäten zueinander. Die relativ langsame Progredienz der Erkrankung mit einer mittleren Abnahme der AVA von  $0,1 \text{ cm}^2/\text{Jahr}$ , bzw. einer Gradientenzunahme von etwa  $7 - 8 \text{ mmHg}/\text{Jahr}$  steht hier allerdings in keiner Relation der Untersuchungsabstände, die im Median für den Abstand TTE zu CMR 14 Tage (MW  $60 \pm 95$  Tage) und für den RLHC 6,5 Tage (MW  $54 \pm 80$  Tage) betragen.

Da nur eine Auswertung gemacht wurde, konnte keine Inter- und Intra-Observer-Variabilität untersucht werden. Lee et al. und Jabbour et al. konnten allerdings sowohl eine hohe Inter- als auch Intra-Observer-Übereinstimmung in vergleichbaren Arbeiten zeigen, weshalb die vorliegenden Daten als reliabel anzusehen sind (76,93).

Eine weitere Limitation stellt der derzeit noch eingeschränkte Markt für Software zur Auswertung von CMR-Daten für die TAVI-Planung dar, da aktuell die meisten Programme für CT optimiert sind. So konnte in dieser Arbeit die Mittellinie der Aorta ascendens nicht automatisiert festgelegt werden, sondern musste manuell determiniert werden. Hier ist mit einer auf CMR-Daten optimierten Software sicherlich noch ein Genauigkeitsgewinn erzielbar.

## 5 Conclusio

Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass die CMR zur Erhebung der AVA, der Bestimmung des AST-Schweregrades und zur Klappenprothesenauswahl vor TAVI geeignet ist.

Erstmals konnte die AVA mittels einer EKG-getriggerten und Atem-gegateten Work-In-Progress 4D-Flow-Sequenz im CMR unter freier Atmung dargestellt und quantifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie implizieren, dass CMR 4D-Flow die Bestimmung der AVA - und somit die Graduierung des AST-Schweregrades - mit hoher Übereinstimmung zur TTE erlaubt und einer invasiven Messung sogar überlegen sein könnte. Dies ist von besonderer klinischer Relevanz für PatientInnen, bei denen diagnostische Unsicherheit - beispielsweise durch anatomische Gegebenheiten, die schlechte Schallbarkeit in der TTE bedingen, oder auch bei low-flow low-gradient-ASTs - besteht. In der Zusammenstellung des Untersuchungsprotokolls wurde dabei besonderes Augenmerk auf kurze Untersuchungszeiten und Reproduzierbarkeit sowohl hinsichtlich der Datenerhebung als auch der Auswertung gelegt. Beide Faktoren sollten die Akzeptanz der Methode bei PatientInnen und UntersucherInnen verbessern.

In der Planung der TAVI-Prozedur, die vor allem einer präzisen Quantifizierung des Aortenklappenannulus und der angrenzenden anatomischen Strukturen bedarf, war die kontrastmittelfreie CMR der nierenbelastenden Kontrastmittel-CT-Untersuchung zumindest ebenbürtig. Für die große Gruppe der TAVI-PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion kann postuliert werden, dass in Zukunft die CMR die Bildgebung der Wahl darstellen wird. Weitere Studien mit größeren PatientInnenkollektiven sind erforderlich, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen. Zusammen mit der Verfügbarkeit kommerziell erhältlicher Mess- und Auswertesoftware wird dies die Position der CMR als vielseitige und nebenwirkungsarme Methode zur Diagnostik der AST und zur Planung von TAVI-Eingriffen untermauern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V, Lerakis S. Aortic Stenosis: A Contemporary Review. *Am J Med Sci* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;343(6):490–6. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915309447>
2. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;30(9):962–70. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
3. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* [Internet]. 1968 Jul [cited 2016 Oct 27];38(1 Suppl):61–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4894151>
4. Chiang SJ, Daimon M, Miyazaki S, Kawata T, Morimoto-Ichikawa R, Maruyama M, et al. When and how aortic stenosis is first diagnosed: A single-center observational study. *J Cardiol* [Internet]. Japanese College of Cardiology; 2015; Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.10.007>
5. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;373(9667):956–66. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)
6. lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–20.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 1997;29(3):630–4. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00563-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3)
8. 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. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–43.
9. Helske S, Kupari M, Lindstedt K a, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an

- active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(5):483–91.
10. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* [Internet]. 1994 Jul [cited 2016 Oct 20];15(7):865–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7925504>
  11. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844–53.
  12. Yearwood TL, Misbach GA, Chandran KB. Experimental fluid dynamics of aortic stenosis in a model of the human aorta. *Clin Phys Physiol Meas* [Internet]. 1989 Feb [cited 2016 Oct 24];10(1):11–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2714057>
  13. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1859–66.
  14. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(5):1162–70.
  15. Helske S, Oksjoki R, Lindstedt KA, Lommi J, Turto H, Werkkala K, et al. Complement system is activated in stenotic aortic valves. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):190–200.
  16. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E Accumulate in the Morphologically Early Lesion of “Degenerative” Valvular Aortic Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523–32.
  17. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;343(9):611–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200008313430903>
  18. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* [Internet].

- 2001;103(11):1522–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257079>
19. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff H V., Higo ST, Holmes DR. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: The clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106(7):809–13.
  20. 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. *Circulation*. 2005;111(7):920–5.
  21. Möckel M, Harrison TR, Charité - Universitätsmedizin. <Berlin>. *Harrisons Kardiologie: Hrsg. der Orig.-Ausg. Joseph Loscalzo. Hrsg. der deutschen Ausgabe Martin Möckel. Dt. Ausg. in Zsarbeit mit der Charité. ABW-Wissenschaftsverl; 2011.*
  22. Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med*. 1970;49(2):151–9.
  23. Grossman W, Jones D, McLaurin LP, Hill C, Carolina N. Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. 1975;56(4).
  24. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation*. 2000;101(24):2863–9.
  25. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased Coronary Reserve. *N Engl J Med* [Internet]. 1982 Nov 25 [cited 2016 Nov 3];307(22):1362–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6215582>
  26. Breisch EA, White FC, Bloor CM. Myocardial characteristics of pressure overload hypertrophy. A structural and functional study. *Lab Invest* [Internet]. 1984 Sep [cited 2016 Nov 6];51(3):333–42. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6236333>
  27. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503–8.

28. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113(2):179–85.
29. Park SJ, Enriquez-Sarano M, Chang SA, Choi JO, Lee SC, Park SW, et al. Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):137–46.
30. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J*. 1951;41(5):1–29.
31. Carabello BA. What Is Severe Aortic Stenosis and Why Do People Die From It?\*. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Elsevier; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.09.025>
32. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2013;113:179–85.
33. Lombard JT, Selzer A. Valvular aortic stenosis. A clinical and hemodynamic profile of patients. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987 Feb [cited 2016 Nov 17];106(2):292–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800187>
34. Selzer A. Changing Aspects of the Natural History of Valvular Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jul 9 [cited 2016 Nov 16];317(2):91–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198707093170206>
35. Paradis J-M, Fried J, Nazif T, Kirtane A, Harjai K, Khalique O, et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *Eur Heart J* [Internet]. 2014;2069–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970334>
36. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451–96.
37. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22).

38. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul 15 [cited 2016 Nov 17];341(3):142–7. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199907153410302>
39. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, et al. Early Surgery Versus Conventional Treatment in Asymptomatic Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2016 Nov 17];121(13):1502–9. Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909903>
40. Brown ML, Pellikka PA, Schaff H V., Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 Nov 17];135(2):308–15. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522307017412>
41. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation* [Internet]. 2010 Jan 5 [cited 2016 Nov 17];121(1):151–6. Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170>
42. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2017;(September):1–53. Available from:  
<http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx391/4095039/2017-ESCEACTS-Guidelines-for-the-management-of>
43. Oakley CM. Assessment of Site and Severity in Congenital Aortic Stenosis. 1967;367–79.
44. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75(2):191–4.
45. Monin JL. Low-Gradient Aortic Stenosis: Operative Risk Stratification and Predictors for Long-Term Outcome: A Multicenter Study Using Dobutamine

- Stress Hemodynamics. *Circulation* [Internet]. 2003;108(3):319–24. Available from:  
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46%5Cnpapers3://publication/doi/10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46>
46. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856–64.
  47. Dahl JS, Eleid MF, Pislaru S V, Scott CG, Connolly HM, Pellikka PA. Development of paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart* [Internet]. 2015;heartjnl-2014-306838-. Available from:  
<http://heart.bmj.com/content/early/2015/03/20/heartjnl-2014-306838.abstract>
  48. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009;22(1):1–23. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.029>
  49. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The Emerging Role of Exercise Testing and Stress Echocardiography in Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;54(24):2251–60. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.046>
  50. 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.
  51. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(13):1343–56. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765433>
  52. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

- Practice (constituted by representatives o. Eur Heart J [Internet]. 2012;33(13):1635–701. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555213>
53. D’Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: What is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;146(5):1065–71. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.06.047>
  54. Brown JM, O’Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82–90.
  55. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;387(10025):1312–23. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00586-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00586-9)
  56. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson J a, Desai MM, Sugeng L, Geirsson A, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *Jama* [Internet]. 2013;310(19):2078–85. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240935>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4089974>
  57. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O’Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;99(1):55–61. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.06.050>
  58. Mohr FW, Holzhey D, M??llmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2014;46(5):808–16.
  59. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From

- 12,569 Implants. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2015 Apr [cited 2017 Jan 4];99(4):1239–47. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662439>
60. Abdelghani M, Serruys PW. Patient selection for TAVI in 2016: should we break through the low-risk barrier? *EuroIntervention* [Internet]. 2016;12(Y):Y46-50. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640031>
61. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, Kim S, Yammine M, Brennan M, et al. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann Thorac Surg* [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 2015;100(4):1298–304. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.062>
62. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(19):1790–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24678937>  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1400590>
63. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(14):1321–31. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700456>
64. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2016 Apr 28 [cited 2017 Oct 15];374(17):1609–20. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1514616>
65. Lange R, Beckmann A, Neumann T, Krane M, Deutsch M-A, Landwehr S, et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(24):2541–54.
66. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.

- Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2017 Jan 10];364(23):2187–98. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639811>
67. Panchal HB, Ladia V, Desai S, Shah T, Ramu V. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;112(6):850–60. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.015>
  68. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: Comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(1):128–38.
  69. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37(10):803–10.
  70. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;59(14):1275–86. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.045>
  71. Sondergaard L. Time to Explore Transcatheter Aortic Valve Replacement in Younger, Low-Risk Patients. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016; Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.015>
  72. Carabello BA. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2011;13(3):173–4.
  73. 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. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Oct 7 [cited 2015 Nov 8];35(38):2627–38. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25062952>

74. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D, et al. Multimodal Assessment of the Aortic Annulus Diameter. Implications for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;55(3):186–94. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.063>
75. Little SH, Shah DJ, Mahmorian JJ. Multimodality noninvasive imaging for transcatheter aortic valve implantation: a primer. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Nov 8];8(2):29–37. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3405809&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. Caruso D, Rosenberg RD, De Cecco CN, Mangold S, Wichmann JL, Varga-Szemes A, et al. Vascular Imaging Before Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): Why and How? *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Sep 24];18(2):14. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768740>
77. von Aspern K, Foldyna B, Etz CD, Hoyer A, Girrbach F, Holzhey D, et al. Effective diameter of the aortic annulus prior to transcatheter aortic valve implantation: influence of area-based versus perimeter-based calculation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;31(1):163–9.
78. Holmes DR, Kaul S, Alexander KP, Carabello BA, Edwards FH. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology Foundation, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; 2012;144(3):e29–84. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.001>
79. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol* [Internet]. 2014 Dec 19 [cited 2017 Jan 10];27(6):635–41. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643437>

80. Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Kalogeras K, Vrachatis D, Aznaouridis C, et al. Predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with a default percutaneous strategy. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(5):46–54.
81. Jabbour A, Ismail TF, Moat N, Gulati A, Roussin I, Alpendurada F, et al. Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: Comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;58(21):2165–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.010>
82. Ruile P, Blanke P, Krauss T, Dorfs S, Jung B, Jander N, et al. Pre-procedural assessment of aortic annulus dimensions for transcatheter aortic valve replacement: Comparison of a non-contrast 3D MRA protocol with contrast-enhanced cardiac dual-source CT angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):458–66.
83. Ferro CJ, Chue CD, de Belder M a, Moat N, Wendler O, Trivedi U, et al. Impact of renal function on survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): an analysis of the UK TAVI registry. *Heart* [Internet]. 2015;101(7):546–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582121>  
<http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/heartjnl-2014-307041>
84. D’Ascenzo F, Moretti C, Salizzoni S, Bollati M, D’Amico M, Ballocca F, et al. 30 days and midterm outcomes of patients undergoing percutaneous replacement of aortic valve according to their renal function: A multicenter study. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;167(4):1514–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.161>
85. Abdel-Wahab M, Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, et al. Predictors of 1-year mortality in patients with aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: An analysis from the multicentre German TAVI registry. *Heart* [Internet]. 2014;100(16):1250–6. Available from: <http://heart.bmj.com/content/100/16/1250.full.pdf+html>  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=20>

86. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6(6):366–80.
87. Medtronic. Medtronic CoreValve® & Engager™ Patient Selection. 2014;
88. Speiser U, Quick S, Haas D, Youssef A, Waessnig NK, Ibrahim K, et al. 3-T magnetic resonance for determination of aortic valve area : A comparison to echocardiography. 2014;(March):176–83.
89. Gertz ZM, Raina A, Donnell WO, Mccauley BD, Shellenberger C, Kolansky DM, et al. Comparison of Invasive and Noninvasive Assessment of Aortic Stenosis Severity in the Elderly. 2012;406–15.
90. Koos R, Altiok E, Mahnken AH, Neizel M, Dohmen G, Marx N, et al. Evaluation of aortic root for definition of prosthesis size by magnetic resonance imaging and cardiac computed tomography: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012 Jul 26 [cited 2015 Dec 9];158(3):353–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315460>
91. Faletti R, Gatti M, Salizzoni S, Bergamasco L, Bonamini R, Garabello D, et al. Cardiovascular magnetic resonance as a reliable alternative to cardiovascular computed tomography and transesophageal echocardiography for aortic annulus valve sizing. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Springer Netherlands; 2016;32(8):1255–63. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10554-016-0899-8>
92. Tsang W, Bateman MG, Weinert L, Pellegrini G, Mor-avi V, Sugeng L, et al. Accuracy of aortic annular measurements obtained from three-dimensional echocardiography , CT and MRI : human in vitro and in vivo studies. 2012;(2):1146–53.
93. Thourani VH, Keeling WB, Sarin EL, Guyton RA, Kilgo PD, Dara AB, et al. Impact of Preoperative Renal Dysfunction on Long-Term Survival for Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *ATS* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;91(6):1798–807. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.015>

94. Gibson PH, Bch BM, Croal BL, Cuthbertson BH, Chiwara M, Scott AE, et al. The relationship between renal function and outcome from heart valve surgery. 2008;
95. Gopal A, Grayburn PA, Mack M, Chacon I, Kim R, Montenegro D, et al. Noncontrast 3D CMR imaging for aortic valve annulus sizing in TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Sep 24];8(3):375–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772841>
96. Kallianos K, Henry TS, Yeghiazarians Y, Shunk KA, Tseng EE, Mahadevan V, et al. Ferumoxytol MRA for Transcatheter Aortic Valve Replacement Planning with Renal Insufficiency. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016; Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.147>
97. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Rudolph A, Wassmuth R, Bohl S, Buschmann EE, Abdel-Aty H, et al. Feasibility of cardiovascular magnetic resonance to assess the orifice area of aortic bioprostheses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):397–404.
98. Lee SC, Ko SM, Song MG, Shin JK, Chee HK, Hwang HK. Morphological assessment of the aortic valve using coronary computed tomography angiography, cardiovascular magnetic resonance, and transthoracic echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;1–12.
99. Paelinck BP, Van Herck PL, Rodrigus I, Claeys MJ, Laborde J-C, Parizel PM, et al. Comparison of magnetic resonance imaging of aortic valve stenosis and aortic root to multimodality imaging for selection of transcatheter aortic valve implantation candidates. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;108(1):92–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21529729>
100. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Mushtaq S, Gripari P, et al. Comparison of accuracy of aortic root annulus assessment with cardiac magnetic resonance versus echocardiography and multidetector computed tomography in patients referred for transcatheter aortic valve implantation.

Am J Cardiol [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2015 Dec 9];112(11):1790–9.  
Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045059>

101. Quail MA, Nordmeyer J, Schievano S, Reinthaler M, Mullen MJ, Taylor AM. Use of cardiovascular magnetic resonance imaging for TAVR assessment in patients with bioprosthetic aortic valves: Comparison with computed tomography. Eur J Radiol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;81(12):3912–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.014>

