

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. L. Conradi

Evaluation der Herzspitze in Bezug auf periinterventionelle Blutungskomplikationen beim transapikalen Klappenersatz

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Riza Güngör
aus Hamburg

promoviert am 22. September 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. E. W. A. Kuhn
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Iliadis

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Elmar Kuhn
Herr Priv. Doz. Dr. med. Stephen Gerfer

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Segmentierungen und Messergebnisse der computertomographischen Untersuchungen wurden von mir selbst erhoben. Diese wurden anhand der Softwareprogramme ITKSNAP 3.8.0 und IntelliSpace Portal 11 visualisiert und quantifiziert. Die demographischen sowie echokardiographischen Daten wurden mir von der Klinik und Poliklinik der Herzchirurgie des Universitätsklinikums Köln zur Verfügung gestellt. Diese wurden von mir durch die Blutungskomplikationen der Interventionen ergänzt und in einer Microsoft-Excel-Tabelle zusammengefasst. Die statistischen Analysen mittels SPSS Statistics Version 25 wurden durch Herrn Priv. Doz. Stephen Gerfer begleitet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 30.03.2025

Riza Güngör

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Elmar Kuhn bedanken – nicht nur für die Überlassung des Promotionsthemas, sondern auch für die jahrelange engmaschige Betreuung und wertvolle Unterstützung, insbesondere in herausfordernden Phasen der Promotion.

Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Stephen Gerfer für seine wertvolle Begleitung bei der statistischen Analyse der Datensätze.

Mein herzlicher Dank gebührt zudem meinen Eltern, die mir den Weg in das Medizinstudium geebnet und mich während der gesamten Studienzeit in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ebenso danke ich meiner Ehefrau Rabiya für ihren Beistand und ihre Geduld mit mir in allen Phasen des Studiums und der Erstellung der Promotion.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Anatomie und Funktion der Mitralklappe	11
2.2. Mitralklappeninsuffizienz	13
2.2.1. Pathophysiologie und Ätiologie	13
2.2.2. Klinik	15
2.2.3. Diagnostik	15
2.2.4. Therapie	16
2.3. Tendyne™-System	19
2.3.1. Prinzip	19
2.3.2. Klinische Evaluation	22
2.4. Das epikardiale Fettvolumen	24
2.4.1. Anatomie und Funktion	24
2.4.2. Erfassung des epikardialen Fettvolumens	26
2.5. Ziel der Arbeit	28
3. MATERIAL & METHODEN	29
3.1. Patientenkollektiv	29
3.2. Datenerhebung	29
3.3. Softwareüberblick	30
3.3.1. ITK-SNAP 3.8.0	30
3.3.1.1. Programmübersicht	30
3.3.2. IntelliSpace Portal 11	33
3.3.2.1. Programmübersicht	33
3.4. Volumetrie der Herzspitze	39
3.5. Erhebung postoperativer Komplikationen	43
3.6. Statistische Analyse	45
4. ERGEBNISSE	45
4.1. Präoperative Charakteristika	45
4.2. Komorbiditäten	46
4.3. Intraoperative Charakteristika	49
4.4. Blutungskomplikationen und Mortalität	49
4.5. Volumetrische Daten der Herzspitze	52

5. DISKUSSION	58
5.1. Methodik	58
5.2. Blutungskomplikationen und Volumetrie	61
6. LITERATURVERZEICHNIS	66
7. ANHANG	72
7.1. Abbildungsverzeichnis	73
7.2. Tabellenverzeichnis	73
7.3. Diagrammverzeichnis	74
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	74

1. Zusammenfassung

Erkrankungen der Mitralklappe nehmen in der Herzmedizin eine bedeutende Rolle ein, wobei die Mitralklappeninsuffizienz die zweithäufigste Herzklappenerkrankung nach der Aortenklappenstenose ist. Zur Behandlung stehen sowohl die medikamentöse Therapie (bis zu einem gewissen Grad) zur Verfügung als auch der chirurgische Eingriff, welcher die Rekonstruktion bzw. den Ersatz der Mitralklappe umfasst. Als vielversprechende Option für chirurgische Hochrisikopatienten haben sich in den letzten Jahren die kathetergestützten Verfahren bewährt. Unter den TMVI-Systemen hat sich die Tendyne-Prothese hervorgetan, eine transapikal implantierbare Klappenprothese. Im Zuge des zunehmenden Einsatzes wurden jedoch Blutungskomplikationen am Apex beobachtet, die teilweise letal endeten. Ähnliche Ereignisse traten bereits bei dem TAVI-System auf, welches transapikal implantiert wird, wobei eine fragile Wandstruktur mit einem Überhang an epikardialem Fett am Zugangsweg als möglicher Risikofaktor diskutiert wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, eine Methodik zur Segmentierung der Herzschichten an der Herzspitze aufzustellen, um deren Volumen zu quantifizieren und auf dieser Grundlage eine Risikoabschätzung in Bezug auf perioperative Blutungskomplikationen bei kathetergestützten Klappenersatzprozeduren durchzuführen. Zudem wurden das Volumen und die Verhältnisse der Schichten am Apex sowie Blutungskomplikationen zwischen den Patientenkohorten verglichen, bei denen ein transapikales TMVI- bzw. TAVI-System implantiert wurde. In unserer Untersuchung, bei der Patienten am Universitätsklinikum Köln mit der Tendyne-Prothese bzw. mittels transapikalen TAVI-System behandelt wurden, wurden die Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2- und VARC-3-Kriterien differenziert. Insgesamt wurden bei 11 Patienten in der Tendyne-Kohorte und 7 Patienten in der TA-TAVI-Kohorte intraoperative Blutungskomplikationen (30,0 % vs. 47,0 %) beobachtet. Bei beiden Kohorten wurde jeweils ein Fall von minor bleeding dokumentiert (4,0 % vs. 4,0 %). Die Häufigkeit von major bleeding war in der Tendyne-Gruppe mit 5 Patienten und in der TA-TAVI-Gruppe mit 4 Patienten nahezu identisch. Allerdings war der Unterschied des Auftretens von life-threatening bleeding deutlicher: In der Tendyne-Gruppe traten in 5 Prozeduren dieses Ausmaß an Blutungen auf (21,0 %), während in der TA-TAVI-Gruppe nur 2 Patienten betroffen waren (8,0 %). Die Segmentierungen im Bereich der Herzspitze mit der anschließenden Quantifizierung, ergaben Folgendes. Das durchschnittliche Volumen des Cavums der 23 Patienten in der TA-TAVI Kohorte betrug 4,2 cm³, das Volumen des epikardialen Fetts lag bei 2,5 cm³, und das Volumen des Myokardgewebes betrug 10,2 cm³. Im Unterschied dazu wiesen die Patienten der Tendyne-Gruppe ein größeres durchschnittliches Volumen des Cavums von 5,1 cm³

auf, ebenso ein erhöhtes Volumen des epikardialen Fetts von $4,2 \text{ cm}^3$. Das durchschnittliche Volumen des Myokardgewebes in der Tendyne-Gruppe fiel jedoch mit 8 cm^3 geringer aus.

2. Einleitung

Mit einer weltweiten Prävalenz von 1% bis 2% zählen Mitralklappenerkrankungen zu den häufigsten Klappenerkrankungen des Herzens.(Xiling, Puehler et al. 2022) Unterschieden wird hierbei zwischen der Mitralklappenstenose und der Mitralklappeninsuffizienz. Die Mitralklappenstenose ist durch eine reduzierte Öffnungsfläche der Mitralklappe charakterisiert, was zu einer beeinträchtigten Blutpassage vom linken Vorhof in den linken Ventrikel führt und einen signifikanten Druckgradienten über der Mitralklappe erzeugt.(Shah and Sharma 2024) Im Gegensatz dazu ist die weiter verbreitete Mitralklappeninsuffizienz durch eine nicht adäquate Verschlussfähigkeit der Klappe gekennzeichnet, was zu einem retrograden Blutfluss vom linken Ventrikel in den linken Vorhof während der systolischen Phase des Herzzyklus führt.(Douedi and Douedi 2023) Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenitium des Herzens, welches bis zu 24 Millionen Menschen weltweit betrifft und bei über 75-Jährigen eine Prävalenz von 7 % bis 9% aufweist.(Aluru, Barsouk et al. 2022, Tersalvi, Gaiero et al. 2023) Dabei beträgt die Mortalitätsrate bei Patienten von ≥ 50 Jahren trotz Behandlung 3% bis 6%. Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz basiert auf drei wesentlichen Säulen. An erster Stelle steht die medikamentöse Therapie zur Linderung der Symptome. Bei persistierenden Symptomen trotz optimaler pharmakologischer Behandlung werden entweder ein chirurgischer Eingriff oder eine kathetergestützte Intervention empfohlen. Bei älteren Patienten, insbesondere solchen mit Begleiterkrankungen, ist das operative Risiko jedoch hoch; etwa 50 % der Patienten mit schweren Symptomen der Mitralklappeninsuffizienz sind daher keine geeigneten Kandidaten für eine offen-chirurgische Herzoperation. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten während des Krankenhausaufenthalts betragen bei Patienten im Alter von 80 bis 89 Jahren etwa 6 % bzw. 13 %. Vor diesem Hintergrund besteht ein dringender Bedarf an alternativen, weniger invasiven Behandlungsmöglichkeiten. Die Entwicklung der kathetergestützten Mitralklappenbehandlung bietet eine vielversprechende Option für Hochrisikopatienten mit Mitralklappeninsuffizienz. (Xiling, Puehler et al. 2022) Diesbezüglich wurden verschiedene kathetergestützte Interventionen entwickelt, mit denen die insuffiziente Mitralklappe ersetzt werden kann, um so das Risiko und die Komplikationen einer offenen chirurgischen Operation zu vermeiden.(Lipiecki, Kuzemczak et al. 2021) Ein Verfahren, welches sich im Rahmen der *transcatheter mitral valve implantation* (TMVI) hervorgetan hat, ist die TendyneTM-Prothese der Firma Abbott, welche im Januar 2020 als erstes TMVI-System die Zulassung (CE-Zertifizierung) in Europa erhielt.(Hensey, Brown et al. 2021) Diese Prothese wird dabei im Zuge eines interventionellen Eingriffs dem Patienten transapikal, also über die Herzspitze, eingesetzt. Multizentrische Studien konnten den Erfolg und die Machbarkeit dieser Prothese

darlegen, jedoch haben dabei eine relevante Anzahl von Patienten Therapiekomplicationen am Apex in Form von Blutungen gezeigt, die teils letal geendet sind. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde die Annahme geäußert, dass der transapikale Zugang einen potenziellen Grund darstellt. (Wild, Kreidel et al. 2022) So wurde auch bei der *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI), welche als erste kathethergestützte Intervention zur Behandlung eines Klappenvitiums eingesetzt wurde, eine signifikante Anzahl von Blutungen über den transapikalen Zugangsweg beobachtet. Auch hier wurde gemutmaß, dass eine fragile Wandstruktur in Kombination mit einer relevanten Menge epikardialen Fetts am apikalen Zugang ein Risikofaktor für diese Komplikation darstellt. (Wong, Ye et al. 2010)

2.1. Anatomie und Funktion der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist ein komplexes Gebilde, welches sich zwischen dem linken Atrium (LA) und dem linken Ventrikel (LV) befindet und somit als atrioventrikuläre Klappe zu bezeichnen ist. Diese Einheit wird gebildet durch Strukturen, wie den Mitralklappenring, den Klappensegeln und dem subvalvulären Apparat, welcher aus den Papillarmuskeln und den Chorda tendinae besteht. (Sanchez Vaca and Bordonni 2023) Hierbei besitzt die Mitralklappe zwei Segel. Es wird unterschieden zwischen dem anterioren Segel, welcher durch fibrinöses Bindegewebe mit der Aortenwurzel in Kontakt steht und dem posterioren Segel, welcher den muralen Anteil des Segelapparates bildet. (Schubert, Mehaffey et al. 2017) Während das anteriore Segel zwei Drittel der Klappenöffnungsfläche abdeckt, aber eine kürzere Basis am Klappenring besetzt, nimmt das posteriore Segel den größeren Anteil am Ansatz des junktionalen Umfangs ein. (Carpentier, Lessana et al. 1995) Beide Klappensegel werden durch die vordere und hintere Mitralkommissuren voneinander getrennt. Die Flächenbeschaffenheit beider Segel ist jedoch sehr ähnlich, so kann eine glatte und eine raue Zone unterschieden werden, welche an der Basis am breitesten sind und in der Peripherie abflachen. (Di Mauro, Gallina et al. 2013) Die glatte Zone verhindert, dass im Rahmen des Blutflusses Turbulenzen entstehen, die zu pathologischen Strömungen führen könnten, während die raue Zone zum einen der Abdichtung dient und zum anderen durch ihre Festigkeit als Ansatz für die Chorda tendinae fungiert. (Van Mieghem, Piazza et al. 2010) Die Chorda tendinae sind aus Elastin und Kollagen bestehende Faserstränge, welche je nach Lage unterschieden werden können. Die primären Sehnenfäden, welche von den Papillarmuskeln ausgehen, setzen an den rauhen Zonen der Klappensegeln an. Die sekundären Sehnenfäden wiederum entspringen aus dem linken Ventrikel, welche zu einer Begrenzung der Spannung

auf die Klappensegel führen sollen.(Sanchez Vaca and Bordoni 2023) Den muskulären Anteil des subvalvulären Apparats bilden die Papillarmuskeln, welche dem apikalen bis mittleren Bereich der linken Ventrikelwand entspringen und durch die Chorda tendinae mit den Klappensegeln in Verbindung stehen. Allgemein werden zwei Formen von Papillarmuskeln unterschieden, wobei jedoch angemerkt werden muss, dass durch Verschmelzungen oder hinzukommenden Fasern Varianzen entstehen können. Deshalb sollte man jene Unterscheidung vielmehr in Gruppen durchführen, welche sich durch ihre Beziehungen zu den Mitralkommissuren unterscheiden. So gibt es die anterolaterale und die posteromediale Muskelgruppe.(Ho 2002) Die Blutversorgung der anterolateralen Muskelgruppe wird durch den Ramus circumflexus, einen Ast der Arteria coronaria sinistra, sichergestellt. Im Gegensatz dazu erfolgt die Durchblutung der posteromedialen Muskelgruppe über Äste der Arteria coronaria dextra.(Sanchez Vaca and Bordoni 2024) Durch die Chorda tendinae wird ein Durchschlagen der Klappensegel in den linken Vorhof während der systolischen Phase verhindert.(Gunnal, Wabale et al. 2015)

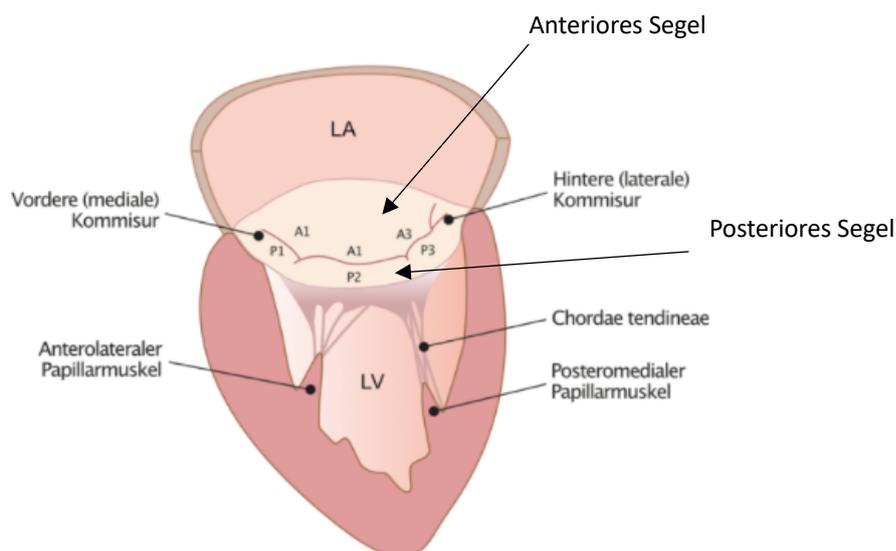


Abbildung 1: Mitralklappe im Ventrikellängsschnitt. Modifiziert nach <https://ekgecho.de/thema/mitralklappenstenose-echo-kardiographie-definition-diagnostik-ursache-symptome-therapie/>

Eine weitere anatomische Struktur, die im Zusammenhang mit der Mitralklappe von Bedeutung ist, ist das linke Vorhofohr. Diese Struktur stellt eine fingerartige Ausstülpung des linken Vorhofs dar, die aus dem embryonalen Vorhof hervorgeht. In Bezug auf ihre Form und Größe weist das linke Vorhofohr eine Vielzahl von Variationen auf. Es spielt insbesondere eine Rolle als bevorzugter Ort für die Thrombusbildung bei verminderter Kontraktilität und erhöhter Blutstase, wie es bei Vorhofflimmern häufig zu beobachten ist.(Beigel, Wunderlich et al. 2014) Die Funktion der Mitralklappe je nach Phase einen gerichteten Blutfluss zwischen LA und LV

zu erfüllen, ist ein Zusammenspiel der aufgeführten Strukturen und ein Wechsel von Druckverhältnissen in der linken Herzhälfte. Während der Systole soll ein retrograder Fluss des Blutes aus dem LV in das LA verhindert werden. Dieses wird durch die Kontraktion der Papillarmuskeln in Richtung des LA erreicht. Dadurch findet eine aufsteigende Bewegung der Klappensegel statt, wodurch die typische Sattelform des Mitralklappenapparats erreicht wird. Durch den größer werdenden Druckgradienten zwischen LA und LV wird eine weitere effiziente Abdichtung gewährleistet.(Donal and Panis 2021)

2.2. Mitralklappeninsuffizienz

2.2.1. Pathophysiologie und Ätiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) beschreibt die Pathologie, bei der die Mitralklappe nicht adäquat genug während der Systole schließt, wodurch ein Rückfluss des Blutes vom LV in das LA stattfindet (Regurgitation). Zum einen ist das LA einer höheren Volumenbelastung ausgesetzt, welche zu einer zunehmenden Dilatation führen kann. Im weiteren Verlauf kann die Elastizität des LA absinken und dadurch einen zusätzlichen Volumenrückstrom in die Pulmonalvenen auslösen, die ebenda eine reaktive Hypertension bewirken kann. Die pulmonale Hypertonie wiederum kann zu einer vermehrten Rechtsherzbelastung führen. Zum anderen kann die MI eine Linksherzinsuffizienz begünstigen, da die sinkende Ejektionsfraktion eine kompensatorische Erhöhung des Schlagvolumens auslöst und dadurch der linke Ventrikel zunehmend exzentrisch hypertrophiert.(Enriquez-Sarano, Akins et al. 2009)

Die Mitralklappeninsuffizienz lässt sich in primäre und sekundäre Formen unterteilen. Darüber hinaus wird sie nach ihrer Ätiologie in zwei Hauptkategorien klassifiziert: die degenerative Mitralklappeninsuffizienz und die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. Die primäre Mitralklappeninsuffizienz kann insbesondere als Komplikation eines ischämischen Ereignisses auftreten, häufig infolge eines Abrisses des Papillarmuskels. Besonders betroffen ist hierbei der posteromediale Papillarmuskelkörper, da dieser lediglich eine einfache arterielle Blutversorgung erhält, während der anterolaterale Papillarmuskelkörper durch eine doppelte arterielle Blutversorgung versorgt wird.(Burton and Beier 2024)

Die primäre MI entsteht aber auch auf der Basis einer degenerativen Pathologie der Mitralklappe, die die Bindegewebs- und Kollagenstrukturen betreffen kann. Hier ist Morbus Barlow zu nennen, welche durch eine myxomatöse Degeneration der Gewebsstruktur der Klappensegel

und einer Verlängerung der Chorda tendinae zu einer funktionell eingeschränkten Mitralklappe führen kann, welche den Befund eines Prolapses auslösen kann, bei dem die Segel sich in das LA vorwölben.(Gasser, Reichenspurner et al. 2018) Die degenerative MI ist ebenso auf systemische Erkrankungen zurückzuführen. Hier ist das Marfan-Syndrom zu nennen, welches mit fibromyxomatöse Degenerationen in den Klappensegeln und Chorda tendinae einhergeht oder das Ehlers-Danlos Syndrom, welches ein erhöhtes Risiko für Mitralklappenprolapse besitzt.(Yuan and Jing 2010, Bowen, Sobey et al. 2017) Letztlich können auch postinflammatorische Prozesse eine relevante primäre MI verursachen, die im Rahmen von infektiösen und nicht-infektiösen Entitäten aufkeimen, wie die Endokarditis oder das rheumatische Fieber.(Grayburn, Sannino et al. 2019)

Während die primäre MI auf strukturelle Degenerationen der Mitralklappe zurückzuführen ist, ist die sekundäre bzw. funktionelle MI das Ergebnis einer LV-Deformation, die durch ein *remodeling* (eng.) entsteht.(Vahanian, Alfieri et al. 2012) Diese kann sich durch ischämische (beispielsweise aufgrund eines lokalen Myokardschaden nach Myokardinfarkt) oder nicht-ischämische Kardiomyopathien (langjähriger Hypertonus, kongenitale Kardiomyopathien) entwickeln.(Asgar, Mack et al. 2015) Nicht nur führt die LV-Dilatation zu einer Verschiebung der apikalen und lateralen Papillarmuskelpuppen, die mit einer verminderten Koaptation der Klappensegel einhergeht. Vielmehr wird durch die Abflachung und Dilatation des Mitralklappenringes, das abgestimmte geometrische Verhältnis von LV und Mitralklappenring verzerzt.(Hung, Papakostas et al. 2004) Dabei steigt die MI mit der Schwere der LV-Dilatation an. (Girdauskas, Pausch et al. 2019) Es ist wichtig anzumerken, dass der Grad der MI vor allem von dem dynamischen Charakter des Herzzyklus abhängt, welcher in der Früh- und Spätsystole graviender ist als in der Mittelphase der Systole. (Pierard and Carabello 2010) Darüber hinaus kann die MI auch nach dem Ausmaß der Klappenbeweglichkeit und Segelpathologie unterteilt werden, welche im Rahmen der Carpentier Klassifikation in drei Haupttypen geschieht. Der Typ 1 beschreibt eine MI mit einer regulären Klappenbewegung, dessen Pathologie in einer Mitralklappenringdilatation oder Klappenperforation liegt. Der Typ 2 ist die MI mit einer übermäßigen Klappenbewegung, welche durch einen Riss des Papillarmuskels oder der Chorda tendinae entstehen kann, welche funktionell in einen Mitralklappenprolaps mündet. Der Typ 3 wird in zwei Subtypen unterteilt, welchen beiden aber gemeinsam ist, dass sie durch eine eingeschränkte Klappenbeweglichkeit gekennzeichnet sind. Der Typ 3a zeigt eine restriktive Klappenbeweglichkeit während der Diastole und der Systole, welche durch systemische Erkrankungen entstehen kann, wie dem rheumatischen Fieber. Außerdem sind hier intakte Papillarmuskeln vorzufinden. Der Typ 3b wiederum zeichnet sich

lediglich in der Systole durch eine eingeschränkte Beweglichkeit aus. Ebenda liegt die Pathologie in der linksventrikulären Dysfunktion und einer Deformation von Papillarmuskeln und weniger in der Klappenstruktur.(Douedi and Douedi 2023)

2.2.2. Klinik

Aus der Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz lässt sich auf die Klinik schließen. Allgemein ist anhand der Klinik durchaus auf die Schwere der MI zuschließen, wobei leichte Formen meist asymptomatisch verlaufen und mit einer guten Prognose verbunden sind.(Enriquez-Sarano and Sundt 2010) Während eine akute MI dramatisch verlaufen und oftmals in einen kardiogenen Schock münden kann, ist die chronische MI gekennzeichnet durch eine lange Anfangsphase der Asymptomatik. Die akute MI, die im Rahmen eines Papillarmuskelabrisses oder eines fulminanten Verlaufs bei Endokarditis mit Klappenzerstörung entstehen kann, kann Symptome aufweisen, wie eine signifikante Ruhedyspnoe, schaumiger Auswurf oder Symptome eines akuten Koronarsyndroms. Die Klinik der chronischen MI ist vor allem stadienabhängig, wobei sie erstmals durch eine vermehrte Müdigkeit, Belastungsdyspnoe und nächtliches Husten bemerkbar werden kann. In höheren Stadien können Synkopen, Zyanose, Hepatomegalie und Flüssigkeitsansammlungen auftreten, wie Anasarka oder Pleura- und Perikardergüsse. (Douedi and Douedi 2023)

2.2.3. Diagnostik

Zu Beginn der Diagnostik steht die körperliche Untersuchung mit der Erfassung der klinischen Symptome und Auskultation des Herzens. Im Rahmen dieser kann im Bereich der Herzspitze ein mittelsystolisches Klicken gehört werden, welches von einem spätsystolischem Herzgeräusch begleitet wird.(Bouknight and O'Rourke 2000) Das Elektrokardiogramm kann weitere Informationen liefern, die auf eine MI hinweisen könnten, aber im Allgemeinen unspezifisch sind. Hier ist vor allem der Nachweis von Arrhythmien zu nennen, wie das Vorhofflimmern oder T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF). Auf Basis dieser Befunde kann bei weitreichendem Verdacht auf eine MI die Indikation für eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie gestellt werden. Neben der Größe des LA, LV, der LV-Funktion und der Morphologie der Mitralklappe, können weitere quantitative Werte erhoben werden. Dazu gehört die Vena contracta, die den kleinsten Durchmesser im Regurgitationsjet darstellt und bei einem Wert von mehr als 7 mm den Verdacht auf eine höhergradige MI erhärten kann. Weiterhin ist das Regurgitationsvolumen bestimmbar, welche Auskunft gibt über die Differenz zwischen dem Einfluss und Ausfluss der Mitralklappe und somit die Undichtigkeit

der Klappe darstellen kann. So kann ab einem regurgitanten Volumen von 30 ml pro Schlag auf eine MI geschlossen werden. Außerdem ist die EROA zu bestimmen, die die Fläche des effektiven Regurgitationsvolumen angibt. Diese ist ab 0,20 cm² als pathologisch zu werten. Bei echokardiographischer Bestätigung einer MI kann mittels kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ein weiteres Diagnostikum dazu gezogen werden, mit dem vor allem Rückschlüsse auf die Schwere der MI gezogen werden kann. (Bouknight and O'Rourke 2000, Douedi and Douedi 2023) Letztlich kann auch die Bestimmung von Labormarkern in der Blutuntersuchung weitere Informationen liefern, vor allem in Bezug auf die Prognose. Hier ist das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) zu nennen, welche getriggert durch eine erhöhte Wandspannung, von den Myozyten ausgeschüttet wird und primär als Biomarker für eine Herzinsuffizienz genutzt wird. So konnte dargelegt werden, dass bei Patienten mit MI das BNP signifikant erhöht ist und mit den echokardiographischen Messparametern, wie der Vena contracta und dem Regurgitationsvolumen korreliert. (Erolu and Akalin 2022)

2.2.4. Therapie

Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz stützt sich auf drei wesentliche Säulen: die medikamentöse Therapie, die operative Therapie und die interventionelle Therapie. Hier müssen jedoch mehrere Faktoren berücksichtigt werden, damit dem Patienten die optimale Therapie angeboten werden kann. Dazu gehört die Ätiologie der MI, die Ejektionsfraktion, das Auftreten und die Schwere von Symptomen, aber auch Begleiterkrankungen, wie eine Hypertonie oder ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern.

Die medikamentöse Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz wird auf der Grundlage des Auftretens von Symptomen und der linksventrikulären systolischen Funktion eingeleitet. Diese Therapie zielt nicht darauf ab, die Ursache der Mitralklappeninsuffizienz zu behandeln, sondern konzentriert sich auf die Linderung der Symptome. Während bei asymptomatischen Patienten mit regelrechter linksventrikulärer systolischer Funktion und einer normotonen Blutdrucklage keine medikamentöse Therapie angezeigt ist, sollte jene jedoch bei Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion angesetzt werden. (Otto, Nishimura et al. 2021) Neben einer Behandlung von Begleiterkrankungen, wie einer arteriellen Hypertonie und einer koronaren Herzkrankheit, wird versucht eine Besserung der Symptome einer Herzinsuffizienz zu erreichen und die linksventrikuläre Pumpfunktion zu steigern. Hier haben sich vor allem ACE-Hemmer und Beta-Blocker bewährt, welche einen hemmenden Einfluss auf das linksventrikuläre

remodeling ausüben sollen. Anders als lange angenommen, stellt sich die Reduktion der Nachlast in Langzeitstudien jedoch nicht als prognostisch relevant dar.(McCutcheon and Manga 2018) Zur symptomatischen Therapie sind außerdem Diuretika, Aldosteron-Antagonisten und Nitrate zu empfehlen.(Varma, Krishna et al. 2017)

Im Gegensatz dazu stellt die sekundäre MI mit reduzierter linksventrikulärer EF die Indikation zur leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz dar, welche stadiengerecht eingeleitet werden sollte. Diese beinhaltet ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorantagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren, Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten.(Otto, Nishimura et al. 2021) So stellte sich die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan (Entresto[®]) im Hinblick auf die Mortalität als prognostisch günstiger dar als der Einsatz von ACE-Hemmer. (Velazquez, Morrow et al. 2019) Der Einsatz von Spironolacton konnte sich jedoch nicht bewähren gegenüber der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen.(Pitt, Pfeffer et al. 2014) Das Auftreten von Rhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, sollte frühzeitig mit Antiarrhythmika behandelt werden.(Kirchhof, Camm et al. 2020) Im Rahmen der AFFIRM-Studie konnte im Gegensatz zur Frequenzkontrolle, keine Reduktion des primären Endpunktes durch die Rhythmuskontrolle erzielt werden.(Deferm, Bertrand et al. 2019) Dennoch konnte bei Patienten nach Ablation und Wiederherstellung eines Sinusrhythmus eine verbesserte diastolische Funktion festgestellt werden, weshalb eine frühzeitige antiarrhythmische Therapie, für den Verlauf durchaus zweckdienlich sein kann.(Van Gelder, Crijns et al. 1996) Es muss jedoch angemerkt werden, dass die alleinige medikamentöse Therapie bei symptomatischen Patienten zu keiner anhaltenden Besserung führt. So beträgt die 5-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse abhängig von dem effektiven Regurgitationsvolumen, circa 33-36 %.(Enriquez-Sarano, Avierinos et al. 2005) Die Indikation zur operativen Therapie sollte bei allen asymptomatischen Patienten mit einer MI und einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion frühzeitig geprüft werden, da diese eine verbesserte Überlebensrate im Gegensatz zur medikamentösen Therapie verspricht und zum anderen das Auftreten von Symptomen und Begleiterkrankungen das perioperative Risiko erhöht. (El Sabbagh, Reddy et al. 2018) Operativ wird hier angestrebt, die Klappenfunktion zu optimieren und die Dichtigkeit der Mitralklappe wiederherzustellen. Daraus resultierend wird mit dem Ersatz bzw. der Reparatur der insuffizienten Mitralklappe versucht, der persistierenden Volumenbelastung des linken Ventrikels und dem daraus folgenden *remodeling* entgegenzuwirken.

Zum einen steht hier die Mitralklappenrekonstruktion zur Verfügung. Im Rahmen dieser wird versucht die Koaptation der Mitralklappensegel wiederherzustellen und die annuläre Dilatation

zu korrigieren.(Douedi and Douedi 2023) Dieses wird dadurch erreicht, dass ein Ring in den Klappenannulus eingenäht wird, wodurch Anulus und Mitralklappensegel wieder zusammengebracht werden.(Varma, Krishna et al. 2017) Zur Rekonstruktion der Mitralklappe gehören die Korrektur von Pathologie und Rupturen der Chorda tendinae und der Papillarmuskeln.(Sundermann, Falk et al. 2012)

Bei Patienten, bei denen eine Mitralklappenrekonstruktion nicht zur Heilung führen würde, muss die Indikation für einen Mitralklappenersatz erwogen werden. Ebenso wird dieser bei Pathologien der Mitralklappe angewendet, deren Ätiologie auf einen Defekt des Mitralklappenapparats zurückzuführen ist, wie etwa bei einer Endokarditis oder einem Papillarmuskelabriss. (Douedi and Douedi 2024) Grundsätzlich steht hier der mechanische und der biologische Klappenersatz zur Verfügung. Während mechanische Klappen bei Patienten unter 65 Jahren bevorzugt werden, sind bei Patienten über 70 Jahren die biologischen Klappenprothesen Mittel der Wahl. Diese Differenzierung ist im Wesentlichen auf die Vor- und Nachteile der Klappenersätze zurückzuführen. Während mechanische Klappen eine deutlich längere Haltbarkeit aufweisen, ist durch die zwingende lebenslange Antikoagulation das Risiko für Blutungen deutlich erhöht. Biologische Klappenprothesen wiederum besitzen aufgrund der kürzeren Haltbarkeit ein höheres Risiko für Reoperationen. Da bei diesen aber keine langfristige Antikoagulation notwendig ist, können hiervon Patienten mit einer geringen Therapietreue profitieren.(Yu, Qiao et al.2022) Heutzutage herrscht allgemeiner Konsens darüber, dass die Mitralklappenrekonstruktion dem Mitralklappenersatz vorzuziehen ist.(Walkes and Reardon 2004) So geht der Klappenersatz mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen und Prothesen-Patienten-Mismatch einher. Anders aber als lange angenommen, sind keine erkennbaren Unterschiede der beiden Verfahren hinsichtlich der Rückbildung des *remodeling* des linken Ventrikels bzw. der 1-Jahres-Überlebensrate zu erkennen.(Varma, Krishna et al. 2017) Außerdem können zwar durch beide Verfahren die Klappenfunktion wiederhergestellt werden, jedoch sind Klappendysfunktionen aufgrund von ventrikulären Erkrankungen wie einer Kardiomyopathie, dadurch nicht therapierbar. (Treede, Schirmer et al. 2012) Darüber hinaus kann als invasive Maßnahme die Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie ergriffen werden. So konnte nicht nur eine anhaltende Steigerung der linksventrikulären Pumpleistung und eine Reduktion des Schweregrades der MI erreicht werden, sondern auch günstige Auswirkungen im Hinblick auf Lebensqualität und Mortalität erzielt werden. (Cleland, Daubert et al. 2005) Die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie sollte jedoch nicht bei einer isolierten MI ergriffen werden, sondern erst bei dem Auftreten von weiteren Befunden, wie einem Linksschenkelblock, Vorhofflimmern oder einer Herzinsuffizienz ab NYHA II.(Nesser, Breithardt et al. 2004)

Im Rahmen des interventionellen Therapieansatzes stehen mittlerweile ebenfalls sowohl der Mitralklappenersatz als auch die Mitralklappenreparatur zur Verfügung. Im Kontext der kathetergestützten Interventionen hat sich das Edge-to-Edge-Verfahren (engl. *transcatheter edge-to-edge repair*, TEER) als effektive Therapieoption etabliert, welche der Mitralklappenreparatur zuzurechnen ist. Mithilfe eines Katheters wird über einen venösen Zugang, das Device transeptal in den linken Vorhof geschoben. Anhand eines oder mehrerer Clips werden die Mitralklappensegel gefasst, wodurch ein sogenanntes *double-orifice* (eng.) entsteht. Dadurch wird die Klappenkoaptation verbessert und so die Ausprägung der MI reduziert. (Treede, Schirmer et al. 2012) So ist dieses kathetergestützte Verfahren nicht nur der chirurgischen Therapie hinsichtlich perioperativer Komplikationen überlegen, sondern auch der alleinigen medikamentösen Therapie. (Feldman, Foster et al. 2011, Lindenfeld, Abraham et al. 2021) Es konnte in Studien beobachtet werden, dass die Mortalität der Patienten, welche mit dem *edge-to-edge* Device MitralClip® behandelt wurden, innerhalb von 24 Monaten 29,1 % betrug, während die Kontrollgruppe eine Mortalität von 46,1 % aufwies. Gleichzeitig wurde auch eine signifikant niedrigere Rate von Krankenhauseinweisungen infolge von Symptomen bei Herzinsuffizienz festgestellt. (Lindenfeld, Abraham et al. 2021)

2.3. Tendyne™-System

2.3.1. Prinzip

Das Tendyne™-System besteht zum einen aus der Tendyne-Klappenprothese mit dem dazugehörigen apikalen Pad, das einer Scheibe ähnelt und dem Lieferungssystem. Die Klappenprothese besitzt eine Doppelrahmenkonstruktion, welche durch einen verstellbaren Halteband, dem sogenannten *tether* mit dem apikalen Pad verbunden ist. (Dahle 2020) Der *tether* ermöglicht eine Regulierung der Zugkraft, wodurch die Prothese optimal fixiert werden kann. Der innere Rahmen, welcher aus drei porzinen Gewebeblättchen besteht, ist sowohl in einer Standard- als auch in einer Low-Profile-Konfiguration erhältlich. (Moat, Duncan et al. 2016) Die effektive Öffnungsfläche beträgt hier je nach Größe 3,2 cm² bzw. 2,2 cm². (Dahle 2020) Der innere Rahmen ist zugleich in einem Nitinol-Rahmen genäht, welcher von einer Polyethylenterephthalat (PET)-Schicht überzogen ist und dem Klappenannulus anliegt. (Moat, Duncan et al. 2016) Der äußere Rahmen wiederum, welcher in einer D-Form Konfiguration konstruiert ist, wodurch die inhärente Mitralklappenanatomie imitiert wird, dient einerseits der Verdichtung und der Wahrung der aortomitralen Kontinuität. (Beller, Rogers et al. 2018, Dahle 2020)

Andererseits aber auch als Orientierung in den bilddiagnostischen Kontrollen, da eben jener Ring mit röntgenstrahlenabsorbierenden Markierungen ausgestattet ist.(Dahle 2020) Das apikale Pad, das der epikardiale Ventrikelspitze aufliegt, ist aus Polyetheretherketon (PEEK) angefertigt ist und von einer Velourpolyester- Schicht überzogen ist, fördert das Einwachsen in das Gewebe.(Moat, Duncan et al. 2016) Des Weiteren sind auch hier zwei Größen vorhanden, von einem Durchmesser von 34-36 mm bzw. 25-26 mm. Mithilfe des Pads wird der apikale Zugang abgedichtet. (Dahle 2020) Das Tendyne-Lieferungssystem, besteht aus einem 36-French-Katheter, welcher der Prothesenimplantation dient und mit einem Rückholungssystem ausgestattet ist. Dieses ermöglicht eine Reposition des Ventils nach Implantation oder sogar die Entfernung der Prothese. (Beller, Rogers et al. 2018)

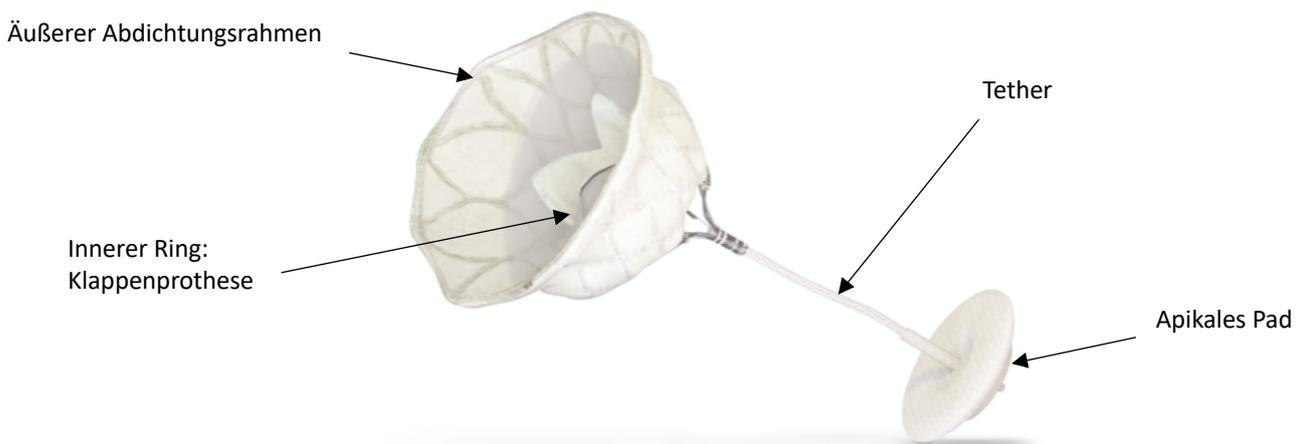


Abbildung 2: Tendyne™-System. Modifiziert nach www.cardiovascular.abbott

Die Indikation für einen Mitralklappenersatz durch das Tendyne™-System sollte durch ein interdisziplinäres Team gestellt werden, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen, Radiologen, Kardioanästhesisten und Intensivpflegern.(Duncan, Dahle et al. 2022) Essentiell ist dabei eine umfangreiche präoperative Diagnostik zur Bestimmung des bestmöglichen apikalen Zuganges und der Prothesenimplantation. Hierzu gehört die Durchführung eines kontrastverstärkten Computertomogramms des Herzens. Dieses dient zur Beurteilung der Klappengeometrie und der linksventrikulären Verhältnisse. Wichtige Parameter, die zu bestimmen sind, sind linksventrikuläre Ausflusstrakt und die Relation zwischen Aorten- und Mitralklappe.(Beller, Rogers et al. 2018) Für die operative Implantation ist weder eine extrakorporale Zirkulation noch eine

ventrikuläre Stimulation notwendig.(Gossl, Thourani et al. 2022) Der Eingriff findet unter Vollnarkose statt, welcher begonnen wird mit einer 4-6 cm lange Minithorakotomie links.(Badhwar, Sorajja et al. 2019) Daraufhin wird unter Berücksichtigung der Ergebnisse der präoperativen Diagnostik und einem mechanischen Abtasten, die Herzspitze visualisiert.(Beller, Rogers et al. 2018) Der Zugang in den Apex wird dabei so gewählt, dass jener senkrecht zur Ebene des Mitralklappenringes liegt. Zunächst wird ein Führungsdraht bis in den linken Vorhof vorgeschoben, worüber wiederum ein Ballon-Katheter eingeführt wird, der sicherstellt, dass sich der weiche Führungsdraht nicht in dem subvalvulären Apparat der Mitralklappe verwickelt.(Moat, Duncan et al. 2016) Anschließend wird die 34-French-Schleuse eingeschoben, bis die Mitte des Mitralklappenringes erreicht wird.(Perpetua and Reisman 2015) Diese wird zusätzlich mit Pledges ausgestatteten Tabaksbeutelnähten an der Ventrikelwand befestigt.(Beller, Rogers et al. 2018) Über die Schleuse wird nun mithilfe des Lieferungssystem, die Tendyne Prothese bis in das linke Vorhof vorgeschoben, wobei empfohlen wird, dass diese bis max. 80 % expandiert sein sollte, da eine vollständig entfaltete Prothese womöglich nicht durch den Klappenring zurückgezogen werden könnte. Durch Drehen der Prothese wird die optimale Position der Prothese erreicht, um die aortomitrale Kontinuität herzustellen und eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes zu verhindern. Nach korrekter Positionierung wird die Prothese in Richtung des linken Ventrikels zurückgezogen, so dass die intraanulare Ebene erreicht wird und sich vollständig entfalten kann.(Moat, Duncan et al. 2016) Wie schon aufgeführt, kann selbst nach vollständiger Implantation, die Prothese neu positioniert oder entfernt werden. Nach Entfernung des Liefersystems, wird die Prothese unter Spannung des *tethers* mit dem apikalen Pad befestigt. Diese verringert nicht nur das Risiko für eine paravalvulären Leckage, sondern auch für eine Dislokation der Prothese.(Beller, Rogers et al. 2018)

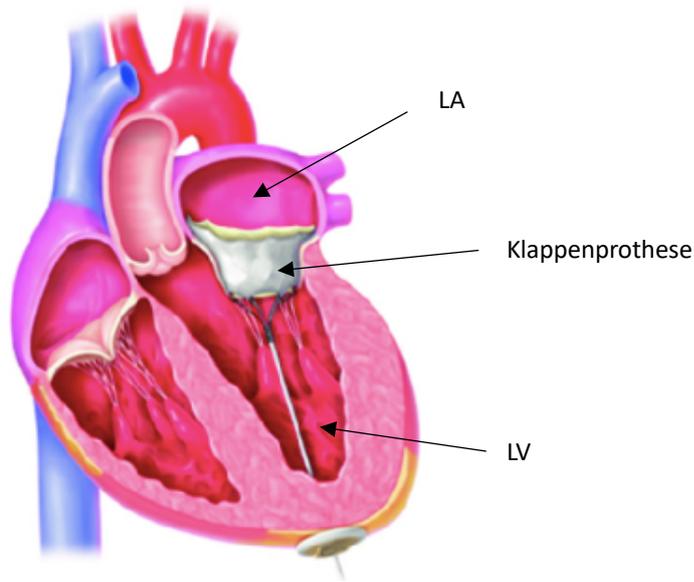


Abbildung 3: Tedyne™-System postinterventionell. Modifiziert nach www.cardiovascular.abbott

Mit Hilfe eines Spannungsmessgerätes wird die Spannung des *tethers* eingestellt. Nach Befestigung des apikalen Pads, wird die Funktion in der Fluoroskopie überprüft. Wichtig anzumerken ist, dass die hier aufgeführten Manöver unter ständiger transösophagealer echokardiographischer Kontrolle (TEE) stattfinden. (Perpetua and Reisman 2015) Postoperativ findet bei fehlenden Kontraindikationen eine antikoagulatorische Therapie mit Warfarin statt. (Gossl, Thourani et al. 2022)

2.3.2. Klinische Evaluation

Nachdem im Herbst 2014 in London (Royal Brompton Hospital, Großbritannien) die ersten drei Patienten die Implantation des Tedyne™-Systems erhalten haben, wurden die ersten retrospektiven Studien zu den klinischen Resultaten durchgeführt. (Moat, Duncan et al. 2016) So wurden zwischen 2014 bis 2016 30 Patienten mit mittelgradiger- oder hochgradiger MI (Grad 3-4), welche eine Tedyne-Prothese erhalten haben, im Rahmen einer Machbarkeitsstudie untersucht. Bei 28 von 30 Patienten (93,3%) konnte die Tedyne-Prothese implantiert werden. Dabei wurden bei 96,42% keine verbleibende Mitralklappeninsuffizienz (Grad 0) mehr bestimmt. Im Rahmen des 30-Tage-Follow-up verstarb ein Patient, welches auf eine Pneumonie zurückzuführen war. 75 % der Patienten berichteten von keinen bzw. leichten bestehenden Symptomen, welche auf NYHA I-II einzuordnen sind. Bemerkenswert war die Beobachtung, dass nach der *BARC Classification* (Bleeding Academic Research Consortium) bei 6,7% (2/30) eine Blutung vom Typ 2 und bei 3,3% (1/30) vom Typ 4 festgestellt wurden. (Muller, Farivar et al. 2017, Beller, Rogers et al. 2018)

Eine im Jahre 2022 veröffentlichte Studie untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit und Komplikationen des Tendyne™-Systems. Infolgedessen wurden 20 Patienten (mittleres Alter 78 ± 6 Jahre) rekrutiert, mit präinterventionell bestimmten NYHA-Stadien von III oder IV bei 16 Patienten (80%). Bei allen Patienten konnte die Tendyne-Prothese erfolgreich implantiert werden, was ausnahmslos die Beseitigung der MI zur Folge hatten. Prozedurbedingt kam es weder zu einem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine noch zu einem letalen Ausgang. In einem 365-Tage-Follow-up wurden acht Todesfällen (40 %) dokumentiert, wobei vier Fälle eine kardiovaskuläre Genese vorausgingen. Es wurden bei fünf Patienten (25 %) Ereignisse von Blutungen festgestellt, welche bei einem Patienten, aufgrund einer mesenterialen Ischämie, letal endete. Bei 11 von 12 Patienten (92 %) wurde echokardiographisch die einwandfreie Funktion der Prothese festgestellt. Lediglich ein Patient wies ein paravalvuläres Leck auf, welche eine Re-Intervention zur Folge hatte. Ebenfalls konnten bei 11 von 12 Patienten (92 %) eine klinische Besserung festgestellt werden, mit der Einordnung in NYHA I und II.(Gossl, Thourani et al. 2022)

Im Rahmen der Markteinführung wurden eine Studie mit einer Kohorte von 100 Patienten (mittleres Alter $75,4 \pm 8,1$ Jahre) präsentiert. Bei 97 von 100 Patienten (97%) konnte die Prothese einwandfrei implantiert werden, wobei es keine Fälle gab, die eine mechanische Kreislaufunterstützung oder den Übergang in eine chirurgische Intervention zur Folge hatte. Die perioperative Mortalität betrug hier 0 %. Bei lediglich einer Intervention (1 %) zeigte sich ein größeres Blutungsereignis (*major bleeding*). Der 30-Tage-Follow-up, welcher bei 76 Patienten vollständig durchgeführt werden konnte, dokumentierte bei 98,7 % keine bzw. eine milde bestehende MI. Während präinterventionell bei 62,5 % der Patienten NYHA-Stadien von III oder IV dargeboten wurde, sank diese im 30-Tage-Follow-up auf 24,9 %. Die Ergebnisse des *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire quality-life-of-score* (KCCQ) verzeichneten ebenfalls eine Besserung von 50.5 zu 58. (Beller, Rogers et al. 2018, Badhwar, Sorajja et al. 2019, Hensey, Brown et al. 2021)

Die größte multizentrische Studie, welche 108 Patienten (mittleres Alter 75 ± 7 Jahre) untersuchte, die zwischen Januar 2020 und April 2021 mit der Tendyne-Prothese behandelt wurden, ist die TENDER-Studie (TENDyne European experience registry study). Präinterventionell wiesen 86 Patienten (80 %) Symptome der NYHA-Stadien III oder IV auf. 95 % der Patienten litten unter einer MI von Grad 3 oder 4. Die Implantation gelang bei 104 Patienten (96 %), wobei 101 Patienten (96 %) keine relevante MI zum Ende der Intervention aufwiesen. Acht der zehn Interventionen (80%) mit einer paravalvulären Leckage wurden als mild eingeordnet. Drei Interventionen (3%) erforderten den Übergang in eine offen-chirurgische Operation, wobei bei

zwei Fällen (2%), diese auf schwere Blutungen zurückzuführen sind und schlussendlich zu einer periprozeduralen Mortalität von 2% führten. Im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes wurden sieben weitere Todesfälle verzeichnet, sodass die prozedurbedingte Mortalität 8% betrug. Außerdem entwickelten sich bei zwölf Patienten (11%) Blutungsereignisse nach BARC in den Stadien 2,3 und 5. Der 30-Tage-Follow-up bestätigte bei 86 Patienten (80%) den Interventionserfolg. Die Mortalität stieg auf 13%, wobei diese bei 8% auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind. 68% der Patienten (95%) mit erfolgreicher Implantation wiesen fortlaufend keine MI mehr auf. Bei 90 Patienten konnte eine Einordnung in die NYHA-Stadien erfolgen, welche bei 66 Patienten (73%) in den Stadien I oder II geschah.(Wild, Kreidel et al. 2022)

Eine weitere vielversprechende prospektive Studie ist die gegenwärtig laufende The SUMMIT (*Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Using the Tendyne Mitral Valve System for the Treatment of Symptomatic Mitral Regurgitation*). Patienten mit einer symptomatischen MI werden dabei 1:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit dem MitralClip® - System zugeführt oder mit dem Tendyne™-System.(Hensey, Brown et al. 2021) Die Ergebnisse der eben genannten Studien sind vielversprechend und zeigen die hohe Erfolgsrate des Tendyne™-System, im Hinblick auf die erfolgreiche Implantationsrate, der Reduzierung der MI und der mit einhergehenden Besserung der klinischen Symptomen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Studien neben dem retrospektiven Format, bis dato geringe Größen von untersuchten Kohorten aufwiesen.

2.4. Das epikardiale Fettvolumen

2.4.1. Anatomie und Funktion

Das epikardiale Fett (EF) beschreibt das viszerale Fettgewebe, welches sich zwischen dem Myokard, also der Herzmuskulatur und dem Epikard bzw. dem viszeralen Blatt des Perikards befindet. Das EF kann bis zu 80% der Herzoberfläche bedecken und befindet sich größtenteils in den atrioventrikulären und interventrikulären Rillen. Es wird zum einen in das myokardiale EF unterteilt, welches direkt dem Myokard aufliegt und das perikoronare EF, welches die Koronarterien umgibt. Wie das Myokard, wird auch das EF von den Koronarterien versorgt, da sie keine trennende Faszie besitzen, wodurch sie die gleiche Mikrozirkulation teilen. Gleichzeitig stammen beide Strukturen embryologisch aus dem splanchnischen Mesoderm.(Villasante

Fricke and Iacobellis 2019, Doukbi, Soghomonian et al. 2022, Iacobellis 2022, Patel, Hwang et al. 2022) Histologisch sind in dem EF neben den Adipozyten, die kleiner sind als Adipozyten im subkutanen Fettgewebe, verschiedene Zellentitäten zu differenzieren. Dazu gehören Nervenzellen, Immunzellen und stromale Zellen. Hauptsächlich wird das EF als weißes Fettgewebe klassifiziert, wobei es sich zu Beginn aus braunem Fettgewebe entwickelt. (Villasante Fricke and Iacobellis 2019, Iacobellis 2022)

Die Funktionen des EF sind vielfältig und essenziell. Einerseits übt das EF die Funktion als mechanischen Schutz aus, welches das Herz und die Koronararterien vor Kollisionen und Scherkräften schützen soll. (Doukbi, Soghomonian et al. 2022) Andererseits übt das EF die Funktion eines endokrinen und immunologischen Organs aus. Wie schon aufgeführt besitzt das EF zu Beginn des Lebens, die Aktivität von braunem Fettgewebe. Dieses dient vor allem den Neugeborenen der Thermogenese, wodurch dem Myokard in ungünstigen Situationen der Hypoxie, Wärme geliefert wird. Mit zunehmendem Alter, bedingt durch Umwelt- und Stoffwechselfaktoren, ändert sich neben der Funktion auch die Struktur. Zum einen verdrängen weiße Adipozyten, die braunen Adipozyten und zum anderen wird die Funktion der Thermogenese, durch die der Energiespeicherung ersetzt. Durch das *adipocyte fatty acid binding protein* wird das Myokard durch intrazelluläre Prozesse mit Fettsäuren versorgt. (Iacobellis 2022) Der Transport von diesen Botenstoffen können sowohl über parakrine als auch über vasokrine Mechanismen zum Myokard gelangen. Die parakrine Sekretion erfolgt von dem periadventitiellen EF durch Diffusion über die Gefäßwände in das Lumen der Koronararterien. Bei atherosklerotischen Umbildungen aber steht vor allem die vasokrine Sekretion im Vordergrund, in welcher die Botenstoffe direkt in die Vasa vasorum der Gefäßwände abgegeben werden. (Iacobellis and Bianco 2011) Als endokrines Organ werden eine Vielzahl von bioaktiven Molekülen ausgeschüttet, wobei dieses in einem stetigen Zusammenspiel von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Botenstoffen geschieht. So werden vor allem bei oxidativen Stress Adiponec-tin und Adrenomedullin ausgeschüttet, welche als antiinflammatorische und antiatherogene Hormone ein kardioprotektives Milieu schaffen. (Iacobellis 2022) Auf der anderen Seite stehen mit den entzündlichen Adipokinen, wie *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interleukin-6* (IL-6) und *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), Hormone entgegen, welche die Atherogenese begünstigen und ein entzündliches Milieu schaffen. (Iacobellis and Bianco 2011) Die Präsenz bzw. die Abwesenheit von den Adipokinen, welche das EF ausschüttet, kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen oder reduzieren. So begünstigt TNF- α die Apoptose in Endothelzellen, wodurch gleichzei-

tig weniger Stickstoffmonoxid (NO) ausgeschüttet wird, welches eine Vasodilatation der Gefäße bewirkt. Ähnliches gilt auch für das Leptin, welches neben der Thrombozytenaggregation und damit die Bildung von Thrombosen, auch die Entstehung von Sauerstoffradikalen fördert. Bedeutend in der Pathogenese der kardialen Fibrose nimmt auch das Activin A ein. Gegenätzlich dazu hat sich das Adiponectin bewiesen. So hemmt es nicht nur die Transformation von Makrophagen in Schaumzellen, welches den Beginn des atherosklerotischen Prozesses bildet. Ebenso unterdrückt es die Proliferation von glatten Muskelzellen in den Blutgefäßen, welche mit einer Endothelschädigung einhergehen würde. (Lau, Dhillon et al. 2005, Patel, Hwang et al. 2022) Insgesamt konnte nachgewiesen werden, dass die Dicke und Menge des EF in einem proportionalen Zusammenhang stehen zur linksventrikulären Hypertrophie und der diastolischen Dysfunktion. (Iacobellis and Bianco 2011) Ebenso kann die Menge des EF vor allem bei Patienten, welche schon an kardiovaskuläre Vorerkrankungen leiden, wie einer Herzinsuffizienz, zusätzlich als Risikofaktor auftreten. (Iacobellis 2022)

2.4.2. Erfassung des epikardialen Fettvolumens

Grundsätzlich stehen diverse Diagnostikverfahren zur Verfügung, welche die Ermittlung des EF ermöglichen. Das einfachste und kostengünstigste Diagnostikum ist dabei die Echokardiographie. Das EF lässt sich in dieser als echogener Randsaum zwischen der epikardialen Fläche des Myokards und dem viszeralen Blatt des Perikards ermitteln, welche sich jedoch bei Entzündungen durchaus echodicht darstellen lässt. (Iacobellis 2022) Die umfassendste Ermittlung des EF geschieht dabei am Ende der Systole, wenn das Myokard zum Zentrum hin kontrahiert und das EF so zum Vorschein kommt. Neben den Vorteilen der geringen Kosten und der Verfügbarkeit, sind jedoch auch Nachteile der echokardiografischen Ermittlung anzumerken. Zum einen ist hier die Variabilität der Ergebnisse festzustellen, welche von dem Untersuchungsgerät und vom Untersuchenden abhängig sein können. Daneben ist auch kritisch zu bewerten, dass mit der Echokardiographie lediglich die eindimensionale Messung an einer bestimmten Stelle des EF durchgeführt wird, weshalb nicht immer die Variabilität der Verteilung des EF erfasst werden kann. So ist diese im distalen Abschnitt des rechten Ventrikels größer als in der Mitte des rechten Ventrikels. (Iacobellis and Willens 2009, Iacobellis and Bianco 2011) Eine genauere Ermittlung des EF lässt sich mit der kardialen Mehrzeiler -Computertomographie (Kardio-CT) durchführen, welche jedoch auch mit mehr Kosten und Aufwand verbunden ist. Dabei sind Aufnahmen sowohl mit iodhaltigen Kontrastmittelverstärkung als auch ohne möglich. Im Gegensatz zur Echokardiographie, ist unter Zuhilfenahme des Kardio-CT eine dreidimensionale Darstellung des EF möglich, welche jene über das komplette Herz hin erfasst.

Durch Softwarefunktionen wird dabei eine halbautomatisch bis vollautomatische Ermittlung möglich.(Iacobellis 2022) Das Instrument, welches sich hier zur Hilfe genommen wird ist die *CT-Attenuation* bzw. CT-Dämpfung. Dieses wird in den *Hounsfield-Units* (HU) angegeben, welche eine quantitative Maßeinheit für die Abschwächung der Röntgenstrahlen für die verschiedene Inhalte und Gewebe im menschlichen Körper ist. Dabei wird Wasser als 0 HU definiert, während Luft bei -1000 HU liegt und Knochen in einem Rahmen von 1000-2000 HU detektiert werden kann. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Gewebe mit einer höheren Radiodichte die Röntgenstrahlen stärker absorbieren und dadurch hyperdens erscheinen. Die hypodensen Darstellungen wiederum weisen eine geringere Absorption der Röntgenstrahlen auf.(DenOtter and Schubert 2023) Abhängig von den Computertomographen und den Untersuchungsprotokollen, wird das Intervall für das EF in dem offenen Bereich zwischen -200 HU und -30 HU definiert.(Rodrigues, Morais et al. 2016) Anhand der HU-Werte lassen sich so Rückschlüsse auf die Dichte des EF ziehen. Die Werte können zusätzlich je nach Entzündungen des EF oder dem Einsatz von Kontrastmittel variieren.(Iacobellis 2022) Ein Nachteil des Kardio-CT stellt jedoch die Strahlenbelastung für den Patienten dar.(Greif, Becker et al. 2009) Eine Sonderform des Kardio-CT ist die 18 F-Fluorodeoxyglukose-Positionenemissionstomographie-CT. Unter Verabreichung eines radioaktiven markierten Tracers lassen sich metabolische und entzündliche Prozesse im EF nachweisen. Diese kostspielige und rar vorhandene Untersuchungsmethode ist jedoch nicht Teil der Standarddiagnostik im klinischen Alltag.(Iacobellis 2022) Das Kardio-MRT hat sich als Goldstandard in der nichtinvasiven Erfassung des EF erwiesen. Neben dem Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung, können mithilfe der T1- und T2 Wichtungen das EF spezifischer erfasst werden.(Abate, Burns et al. 1994, Niemann, Alkadhi et al. 2015)

Auf der Basis der hier aufgeführten Diagnostikmittel kann das EF bestimmt werden. Dabei geschah jenes bislang manuell, worüber das EF händisch abgegrenzt werden musste. Dies stellt als Makel dar, dass neben dem Zeitaufwand auch eine Variabilität der Ergebnisse je nach Untersucher zu beobachten ist. Im Hinblick darauf werden im Rahmen der künstlichen Intelligenz maschinelle Algorithmen entwickelt um das EF genormt und schneller bestimmen zu können.(Zhang, Sun et al. 2021) Dafür werden vor allem *Convolutional Neural Networks* (CNN) verwendet, eine Form der *Deep-Learning-Modelle*. Einem Netzwerk werden mehrere Scans vorgelegt, auf denen die Bereiche von Interesse segmentiert wurden. Anhand dieser vorgelegten Segmentierungen trainiert das Netzwerk die Segmentierung, indem es selbstständig Gewichtungen festlegt.(Commandeur, Goeller et al. 2019, Zhang, Sun et al. 2021)

2.5. Ziel der Arbeit

Der transapikale Mitralklappenersatz mit dem TendyneTM-System stellt eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz dar. Nichtsdestotrotz kam es bei diesem Verfahren zu peri- und postinterventionellen Komplikationen in Form von Blutungen. Als eine Ursache wurde die Dicke bzw. Beschaffenheit des Zuganges des apikalen Ventrikelabschnitts diskutiert. (Baldus, v. Bardeleben et al. 2020) So wurden auch bei anderen transapikalen Interventionen mit einem Zugang von ≥ 6 French ein signifikantes Aufkommen von Blutungskomplikationen beobachtet. (Rihal 2011)

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht Patienten, bei denen mit dem transapikalen TendyneTM-System behandelt wurden und zum anderen Patienten, welchen über einen transapikalen Zugangsweg das TAVI-System implantiert wurde. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist es möglich eine in der präinterventionellen Planung einsetzbare Methodik zu entwickeln, mit der die Schichten der Herzspitze quantifiziert werden können?
2. Können aus dem Volumen und Verhältnis von apikalen EF, Myokard und Cavum Rückschlüsse auf mögliche periinterventionelle Blutungskomplikationen gezogen werden?
3. Wie unterscheiden sich das Auftreten von Blutungskomplikationen sowie das Volumen und das Verhältnis der einzelnen Schichten an der Herzspitze zwischen der TAVI- und der TendyneTM-Kohorte?

3. Material & Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Für die retrospektive Studie wurden 46 Patienten eingeschlossen, welche zwischen Oktober 2018 und August 2022 in der Klinik für Herz-und Thoraxchirurgie und in der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Köln mit einem transapikalen Klappenersatz behandelt wurden. In gleichem Maße wurden davon 23 Patienten das Tendyne™-System implantiert und 23 Patienten mittels transapikalen Aortenklappenersatz therapiert. Die Entscheidung für einen interventionellen Klappenersatz wurde durch ein interdisziplinäres Herz-Team getroffen, bestehend aus interventionellen Kardiologen, Kardioanästhesisten und Herzchirurgen. Im Rahmen dieser wurden vor allem Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko betrachtet, welche anhand etablierter Risikoscores wie dem EuroSCORE oder dem STS-Score bewertet wurden. Nach der Entscheidung zur Intervention fand bei den Patienten eine klinische, echokardiographische und computertomographische Datenerfassung statt, welche in der institutionellen Datenbank festgehalten wurde. Diese umfassten neben den patientenspezifischen Angaben wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, kardiovaskulären Risikofaktoren und Labordiagnostika, auch die computertomographische Untersuchung. Die präinterventionelle CT-Untersuchung nimmt eine Schlüsselrolle bei der Vorbereitung und Planung ein, indem sie detaillierte Informationen über die morphologischen Strukturen und den Dimensionen liefert. Dazu werden neben nativen ebenso kontrastmittelgestützte Aufnahmen durchgeführt, welche zur Verbesserung der Bildqualität nach einem EKG-getriggerten Protokoll angefertigt werden und unter Zuhilfenahme von Atemmanövern.

3.2. Datenerhebung

Die Erhebung der demographischen, diagnostischen und klinischen Parametern der Patienten fand zwischen 2021 und 2024 statt. Die initiale Datenspeicherung erfolgte während der stationären Aufenthalte der Patienten und wurde in das Krankenhaus-Informationssystem Orbis® (Orbis SE, Saarbrücken, Deutschland) integriert. Die CT-Scans, die an einer Multi-Modality-Workstation (Siemens Healthineers AG, Forchheim, Deutschland) verarbeitet wurden, wurden im DICOM-Format gespeichert. DICOM steht für „*Digital Imaging and Communications in Medicine*“ (eng.) und dient der Speicherung von Bildern sowie dem Transfer oder der Kommunikation zwischen verschiedenen Bildverarbeitungssystemen.(Larobina 2023)

3.3. Softwareüberblick

3.3.1. ITK-SNAP 3.8.0

In der Anfangsphase der Studie kam zur Volumenquantifizierung der Herzspitze das Softwareprogramm ITK-SNAP 3.8.0 zum Einsatz. ITK-SNAP stellt eine Software dar, die in den 2000er Jahren von einer Forschungsgruppe um Dr. Paul A. Yushkevich am *Penn Image Computing and Science Laboratory* an der Universität von Pennsylvania entwickelt wurde. Das Ziel hinter der Entwicklung dieser Softwareplattform bestand darin, anatomische Strukturen in CT- und MRT-Bildern zu identifizieren, zu segmentieren und zu visualisieren. Hierbei wurde bewusst angestrebt, eine nutzerfreundliche Plattform zu schaffen, die auch Anwender mit begrenzten mathematischen und radiologischen Kenntnissen effektiv nutzen können. Das Spektrum der Funktionalitäten erstreckt sich dabei von der manuellen Segmentierung bis hin zur Konstruktion von dreidimensionalen Modellen mithilfe von semiautomatischen Tools. Obwohl ITK-SNAP grundsätzlich für die Segmentierung aller Körperstrukturen geeignet ist, wird insbesondere die Segmentierung von Gehirnstrukturen in der Mehrheit der wissenschaftlichen Arbeiten und Publikationen hervorgehoben. Es geschieht vor allem im Kontext der Neurobildgebung. Dies resultiert aus dem ursprünglichen Entwicklungsziel, nämlich der Segmentierung des Nucleus Caudatus und der lateralen Ventrikel. (Yushkevich, Piven et al. 2006) Im Rahmen der diagnostischen und visuellen Analyse von Herz-CTs findet ITK-SNAP in der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Köln breite Anwendung.

Die Anwendung ist als Open-Source-Software frei im Internet verfügbar und kann kostenlos heruntergeladen werden. Weitere Details finden sich auf der Website <http://www.itk-snap.org/pmwiki/pmwiki.php>. Neben einer Benutzeranleitung und Verweisen auf Publikationen mit Beteiligung der Software wird ebenfalls der Quellcode angegeben, mit dem der Nutzer spezifische Funktionen erweitern und anpassen kann.

3.3.1.1. Programmübersicht

Nach Öffnen der Software und dem Hochladen der CT-Datei wird dem Benutzer die Anwenderoberfläche angezeigt. Diese wird unterteilt in das Bildfenster, die Hauptmenüleiste und die Toolbox (siehe Abbildung 4).

Die Datei wird rechts im Bildfenster in den drei Schnittebenen (axial, sagittal und koronar) dargestellt. Dem Anwender stehen zur Durchsicht des CT-Scans verschiedene Funktionen zur

Verfügung. Unter Zuhilfenahme eines Reglers ist es möglich durch die Schichten der jeweiligen Schnittebenen zu gelangen. Daneben kann jedoch auch der Cursor genutzt werden, mit welchem manuell die genaue Struktur von Interesse in der jeweiligen Schnittebene festgelegt werden kann, welche synchronisiert in den anderen Schnittebenen aktualisiert wird.

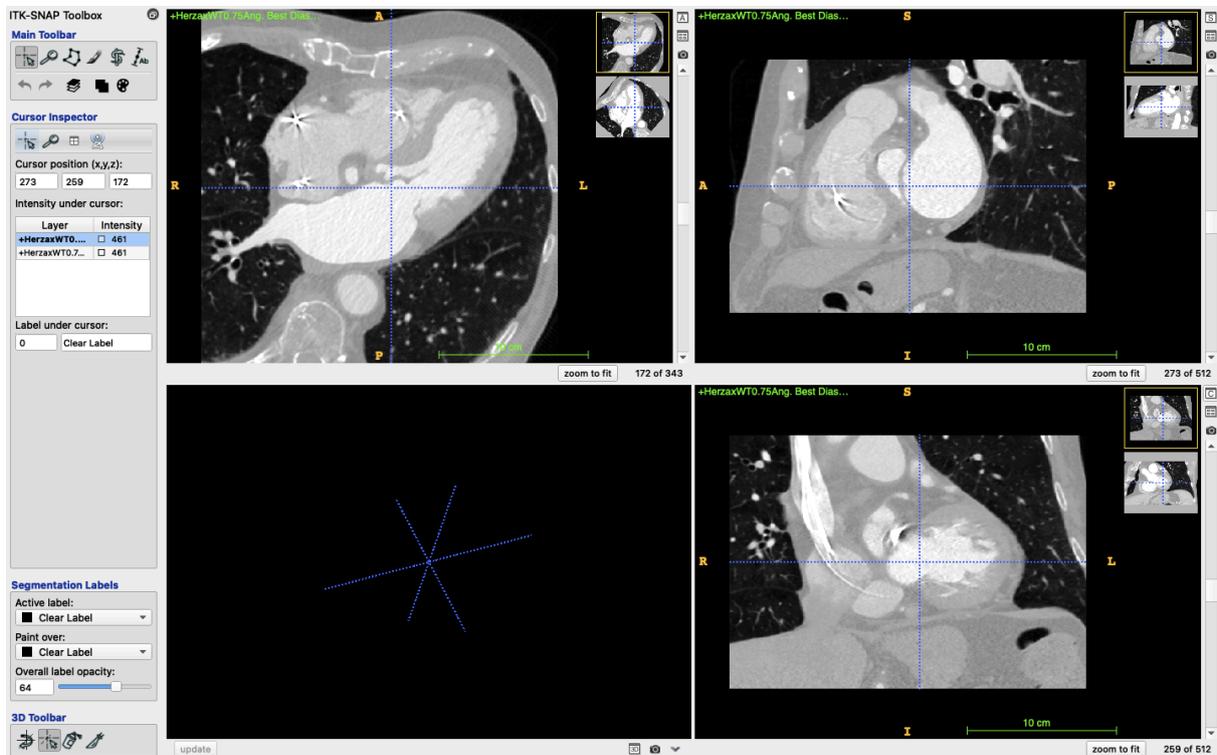


Abbildung 4: ITK-SNAP, Anwenderoberfläche.

Oben links in der Anwenderoberfläche befindet sich die Hauptmenüleiste. Über die jeweiligen Menüpunkte können neue Dateien geöffnet oder gespeichert werden (siehe Abbildung 5).

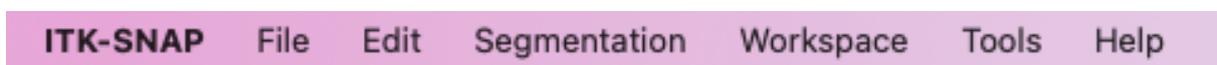


Abbildung 5: ITK-SNAP, Hauptmenüleiste.

Im Rahmen der Quantifizierung und Segmentierung ist hier vor allem das *Segmentation*-Menü relevant. Zum einen ermöglicht dieser Menüpunkt den Zugriff auf den *Label-Editor*, über den sogenannte Layer definiert werden können. Dies ermöglicht die farbliche Festlegung einer bestimmten Struktur und somit die Segmentierung. Zum anderen bietet das Menü die Funktionen *Volumes and Statistics* an. Über diese werden die einzelnen Layer quantifiziert, indem das Volumen in mm^3 angegeben wird.

Die Palette auf der linken Seite der Anwenderoberfläche beinhaltet die Toolbox, welche die Werkzeuge enthält, mit welchen der Anwender die CT-Bilder bearbeiten kann. Diese werden weiterhin in drei Submenüs unterteilt. Die Wichtigsten sollen im Folgenden genauer erklärt werden.

Die *Main Toolbar* enthält die Instrumente, mit denen die CT-Bilder oder ROIs (Regions of interest) präzise segmentiert und bearbeitet werden können (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: ITK-SNAP, Main-Toolbar.

Crosshair Mode: Durch dessen Einsatz besteht die Möglichkeit, die Position des Cursors innerhalb der drei Schnittebenen gezielt zu verändern. Ebenso kann die Position des Cursors durch die direkte numerische Eingabe der Koordinaten innerhalb der x-, y- und z-Achse festgelegt werden.

Polygon Mode: Der Anwender kann durch das Setzen von Punkten entlang der gewünschten Kontur ein Polygon erstellen, das dann zur Definition der zu segmentierenden Fläche verwendet wird, um so ein ROI darzustellen. Die Punkte können dabei flexibel gesetzt werden, die dann automatisch miteinander verbunden werden.

Paintbrush Mode: Es werden vorgefertigte Pinselformen bereitgestellt, durch die die ROIs semiautomatisch erstellt werden können. Dieses geschieht durch das direkte Markieren der gewünschten Struktur.

Annotation Mode: Es können Anmerkungen innerhalb des Bildes gesetzt werden in Form von Linien oder Wörtern. Linien können in Form von Messungen zwischen zwei definierten Punkten genutzt werden.

Das darauffolgende relevante Submenü ist das *Segmentation Labels*. Während über den *Label-Editor*, der sich in der Hauptmenüleiste befindet, die Labels farblich bestimmt und differenziert

werden können, dient das *Segmentation Labels*-Menü dazu, das Label festzulegen, das der Anwender für die aktuelle Bearbeitung verwenden möchte. Die Festlegung des Labels ist eine grundlegende Voraussetzung, um dann mit den Werkzeugen der *Main Toolbar* die eigentliche Segmentierung durchzuführen.

Das letzte Submenü ist die *3D-Toolbar*. Nach der Durchführung der Segmentierung generiert die Software automatisch ein 3D-Modell, welches in der linken unteren Ecke der 4-Bilder-Ansicht dargestellt wird. Mithilfe der Werkzeuge in der *3D-Toolbar* können Anwender die Ansicht des 3D-Modells anpassen, indem dieses rotiert oder skaliert wird. Ebenso besteht die Möglichkeit, bestimmte Strukturen von Interesse innerhalb des 3D-Modells zu bearbeiten und zu markieren.

3.3.2. IntelliSpace Portal 11

Im weiteren Verlauf der Studie und Evaluation des ITK-SNAP 3.8.0 wurde als zusätzliche Plattform zur Quantifizierung der Herzspitze das IntelliSpace Portal 11 (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) herangezogen. Das IntelliSpace Portal 11, das im Jahr 2019 veröffentlicht wurde, stellt eine Applikationsplattform dar, die im Rahmen des medizinischen Alltags für die Visualisierung, Diagnostik und klinische Bearbeitung eingesetzt werden kann. Hierbei wird eine Effizienzsteigerung und Präzision bei der klinischen Bearbeitung durch eine Vielzahl von Tools angestrebt, insbesondere durch die Fähigkeit der Software zur Anpassung und Automatisierung. Dieses umfasst auch quantitative Analysen und die Segmentierung von Strukturen. Besonders hervorzuheben ist, dass das IntelliSpace Portal zeiteffizient ist und sich nahtlos in den klinischen Alltag integrieren lässt, wodurch in kurzer Zeit relevante Informationen durch die verfügbaren Werkzeuge gewonnen werden können. Ein Nachteil besteht darin, dass die Software nicht als Open-Source-Modalität verfügbar ist, sondern größtenteils über medizinische Einrichtungen lizenziert wird. So wird beispielsweise die Software beim Kauf eines Philips-Computertomographen bereitgestellt. (Wijnen, Brouwers et al. 2021)

3.3.2.1. Programmübersicht

Nach dem Öffnen des IntelliSpace Portal 11 wird dem Benutzer der Zugriff auf das PACS erteilt, über welches Patienten gesucht und verfügbare CT-Scans aufgerufen werden können. PACS steht für „*Picture Archiving and Communication System*“ (eng.) und bezeichnet eine Technologie, die der Erfassung, Speicherung und Kommunikation von digitalen Bilddaten in der medizinischen Bildgebung dient. (Jorwekar, Dandekar et al. 2015) Nach Selektion eines

bestimmten CT-Scans öffnet sich die Benutzeroberfläche bzw. der *CT-Viewer*. Im *CT-Viewer* befindet sich das Bildfenster, das die drei Schnittebenen des CT-Scans zeigt: axial, sagittal und koronal. Dabei ist eines der Schnittebenen das Hauptbild, während die anderen beiden Schnittebenen in den Nebensichtfenstern angezeigt werden. Links befindet sich das Kontextmenü mit den Werkzeugen zur grundlegenden Bearbeitung der CT-Bilder, aufgeteilt in zwei Abschnitte. Hier werden die relevantesten Werkzeuge näher erläutert.

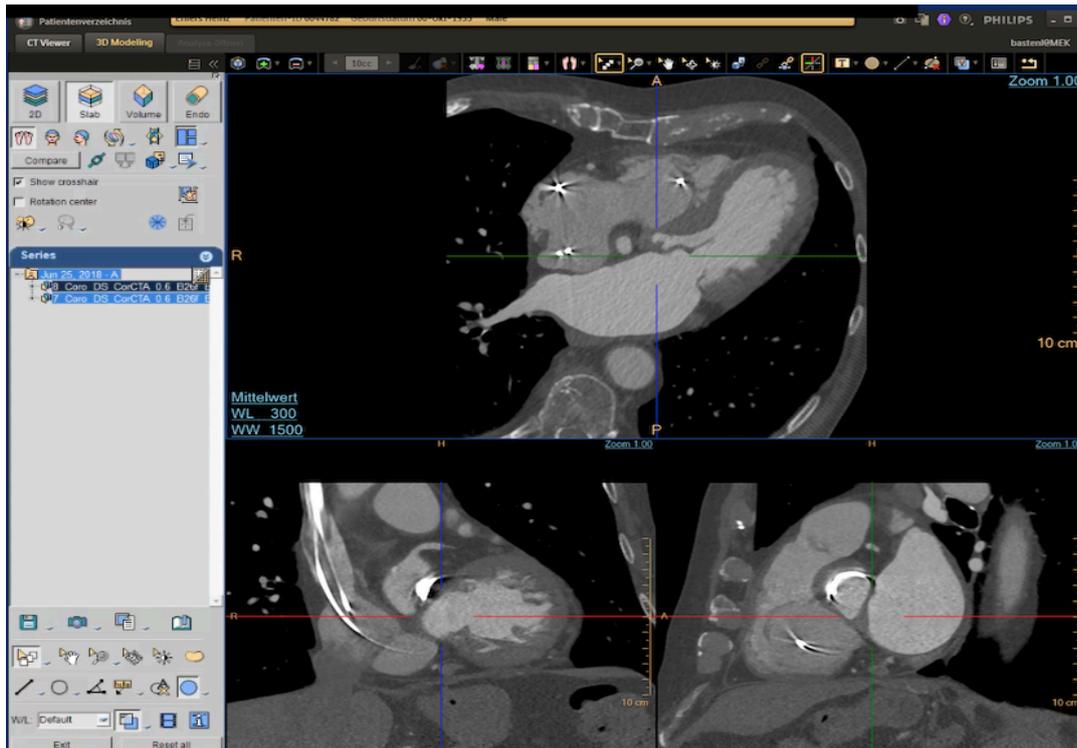


Abbildung 7: IntelliSpace Portal 11, CT-Viewer.

Der erste Abschnitt beinhaltet das *Analyse*-Menü, das dem Benutzer ermöglicht, weitere Bearbeitungsmodi für spezifischere Fragestellungen aufzurufen. Der Standardmodus, der zu Beginn der Bearbeitung angezeigt wird, ist der *2D-Modus*. Dem folgen weitere Bildbearbeitungswerkzeuge. Diese bieten dem Benutzer zwei Tools an, aus denen gewählt werden kann, ob das Mausrad als Scroll-Werkzeug zur Anpassung der Fenstereinstellungen oder zum Navigieren zwischen den Schnittebenen verwendet werden soll. Durch die Auswahl eines weiteren Elements kann die Schnittebene des Hauptbildes ausgewählt werden, wobei die Kacheln durch das Bild eines menschlichen Kopfes visualisiert werden.

In diesem Abschnitt kann auch das Anzeigelay-out je nach Anforderung geändert werden, in welchem die Schnittebenen im Bildfenster angezeigt werden sollen.

Das *Planar-Werkzeug* ermöglicht das Platzieren eines Fadenkreuzes in den Bildfenstern, welches an den Enden der Geraden frei rotiert werden kann.



Abbildung 8: IntelliSpace Portal 11, Analyse-Menü 1.

Im unteren Abschnitt befinden sich nun die Anzeigewerkzeuge, sowie Werkzeuge zur Speicherung von Dateien bzw. zur Erstellung von Bildschirmaufnahmen. Des Weiteren stehen Werkzeuge zum Verschieben bzw. Schwenken des Hauptbildes zur Verfügung. Schließlich werden dem Benutzer eine Reihe von Messwerkzeugen angeboten, darunter Abstandsmessungen zwischen zwei festgelegten Punkten oder Messungen von Kurvenlinien. Ebenso können Winkel zwischen zwei Linien angezeigt werden.

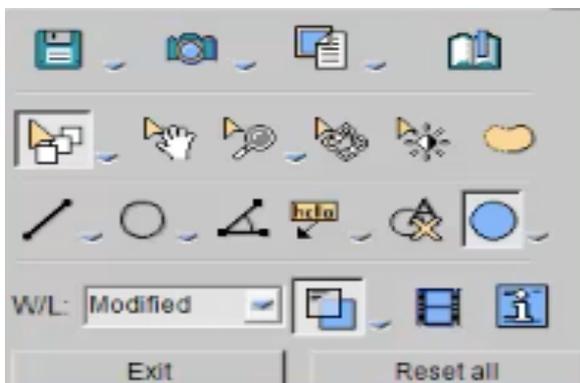


Abbildung 9: IntelliSpace Portal 11, Analyse Menü 2.

Zur weiteren Bearbeitung öffnet der Benutzer durch das *Analyse-Menü*, die Liste der weiteren Applikationen. Hier ist nun das *3D-Modellierungstool* relevant.

Nach der Aktivierung des *3D-Modellierungstools* öffnet sich für den Benutzer in einem separaten Fenster eine weitere Benutzeroberfläche. Diese besteht ebenfalls aus einem Bildfenster, einer Hauptmenüleiste und einem Kontextmenü.

Das Bildfenster zeigt nicht nur die drei Schnittebenen des CT-Scans in axialer, sagittaler und koronaler Ansicht, sondern auch ein zusätzliches Bildfenster zur Darstellung eines 3D-Modells

der durchgeführten Segmentierung. Daneben wird in einem weiteren Darstellungsfenster dieses Modell innerhalb seiner anatomischen Strukturen dargestellt.

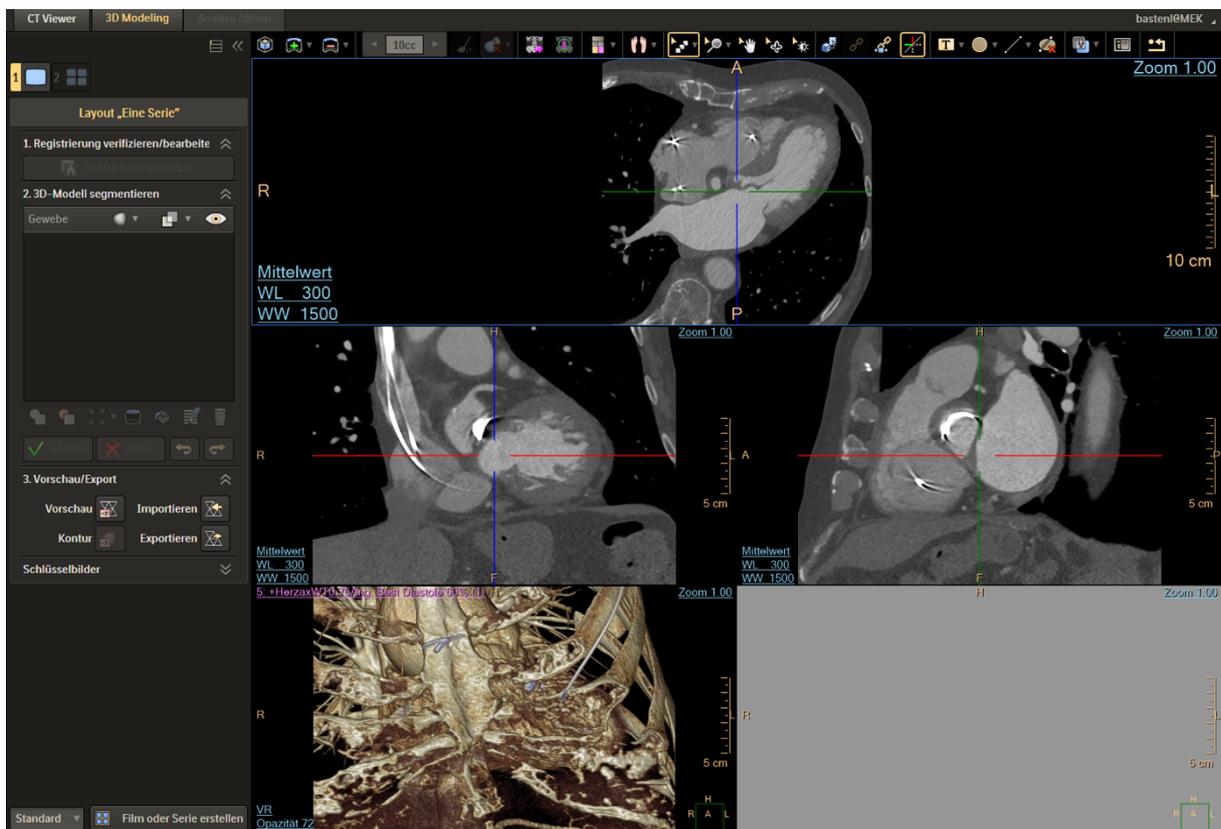


Abbildung 10: IntelliSpace Portal 11, 3D-Modellierungstool

Die Hauptmenüleiste ist horizontal oben platziert und bietet ähnliche Bildbearbeitungswerkzeuge wie im grundlegenden Bearbeitungsmodus an. Zusätzlich stehen hier Segmentierungswerkzeuge zur Verfügung, darunter das automatisierte Segmentierungsstadium. Dieses identifiziert die elementaren anatomischen Strukturen des CT-Scans und teilt sie einer farblichen Überlagerung zu.



Abbildung 11: IntelliSpace Portal 11, Hauptmenüleiste im 3D-Modellierungstool.

Die Wichtigsten sollen im Folgenden genauer erklärt werden.

- 1 *Freihandfläche Plus*: Die Fläche außerhalb des markierten Bereichs wird entfernt.
- 2 *Freihandfläche Minus*: Die Fläche innerhalb des markierten Bereichs wird entfernt.
- 3 *Schwelwert-Tool*: Durch Klicken und Halten des Mausekzes wird ein bestimmtes Volumen

des Gewebes sichtbar gemacht. Das manuelle Segmentierungsstadium, auch als *paintbrushmode* bezeichnet, ermöglicht dem Benutzer, ROI's zu segmentieren und bei Bedarf zu vergrößern oder zu verkleinern, wobei initial angrenzende Gewebestrukturen automatisch berücksichtigt werden. Der *paintbrushmode* besitzt dabei die Form einer Ellipse.

4 *Automatisches Schwellwert-Tool*: Durch Anklicken eines bestimmten Bereichs auf dem Gewebe wird eine automatische Segmentierung des gesamten Bildes initiiert, basierend auf den HU-Werten.

5 *Layout-Tool*: Reihenfolge der Schnittebenen und Bestimmung des Layoutdesigns in vertikal oder horizontal.

6 *Hauptbildansicht*: Festlegung welche Schnittebene die Hauptbildansicht einnimmt.

7 *Scrollen-Tool*: Änderung der Schicht innerhalb der Schnittebenen mittels Mausekranz.

8 *Zoomen*: Vergrößerung eines bestimmten Bereichs per Mausklick.

9 *Verschieben*: Verschieben des gesamten Bildes einer Schnittebene im Fenster durch Halten des Mausklicks.

10 *Rollen/Drehen*: Verschieben des gesamten Bildes einer Schnittebene im Fenster durch Halten des Mausklicks.

11 *Fadenkreuz*: Ermöglicht es dem Benutzer, innerhalb der Ebenen ein Fadenkreuz anzusetzen.

12 *Text-Tool*: Einfügen eines Textfelds innerhalb der Schnittebenen.

13 *Kreis*: Einfügen eines Kreises zur Markierung.

14 *Gerade Linie*: Einfügen einer geraden Linie zur Markierung.

15 *Gerade Linie löschen*: Löschen einer gesetzten geraden Linie.

Die vertikale Menüleiste auf der linken Seite der Benutzeroberfläche umfasst das Kontextmenü mit dem Submenü des *3D-Modell Segmentieren*. Hier werden die verschiedenen Gewebestrukturen mit ihren farblichen Überlagerungen dargestellt. Die Farben können durch Auswahl in einer Farbpalette je nach Gewebeart angepasst werden. Für jedes Gewebe steht die Maskenoption zur Verfügung, um die farblichen Überlagerungen im Bildfenster ein- und auszublenden.



Abbildung 12: IntelliSpace Portal 11, 3D-Modell segmentieren.

Unter den *Gewebeeigenschaften* können die einzelnen Segmentierungen differenziert werden und ihre Volumina in cm^3 , sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen der *Hounsfield-Units* aufgerufen werden. Durch das automatisierte Segmentierungsstadium werden die Gewebestrukturen identifiziert und entsprechend ihrer anatomischen Nomenklatur benannt.



Abbildung 13: IntelliSpace Portal 11, Gewebeeigenschaften.

Im Kontextmenü werden ebenfalls die Anzeigewerkzeuge zur Speicherung von Dateien und zur Erstellung von Bildschirmaufnahmen angeboten, sowie Optionen zum Exportieren und Importieren von weiteren Dateien oder Studien aus dem klinikinternen PACS.

3.4. Volumetrie der Herzspitze

Zu Beginn der Analyse werden die akquirierten Daten im DICOM-Format in die Software ITK-SNAP 3.8.0 importiert.

Anschließend werden die Datensätze mit Kontrastmittelunterstützung in drei Schnittebenen (axial, sagittal und koronal) im Bildfenster angezeigt. Mithilfe des Werkzeugkastens wird die Bildintensität der Schnittbilder durch das Kurvenwerkzeug zur Kontrasteinstellung so angepasst, dass insbesondere das EF sichtbar wird.

Über den Cursor, worüber alle drei Schnittebenen miteinander verbunden sind, wird durch das Bewegen in einer Schnittebene, die Ansicht der anderen Schnittebenen synchronisiert. Dies ist Voraussetzung für das Anlegen des Fadenkreuzes. Um den Bereich an der Herzspitze zu identifizieren, wird das Bild rotiert, sodass die Gerade des Fadenkreuzes exakt durch die Mitte der Mitralklappenannulus verläuft. Gleichzeitig wird angestrebt, das Schnittbild zu lokalisieren, auf dem die Enddiastole dargestellt wird.

Es wird bewusst vermieden, die anatomische Herzspitze zu verwenden, da diese je nach Patienten variieren kann. Im Rahmen des Tendyne™-Systems wird das Anlegen des *tethers* ebenfalls so konzipiert, wodurch eine optimale Fixierung an der Ventrikelspitze gewährleistet wird. Vor Beginn der Segmentierung wird über dem *Label-Editor* dem Myokardgewebe, dem Cavum und dem EF jeweils ein Label zugeteilt, wodurch die farbliche Differenzierung möglich ist (siehe Abbildung 14).

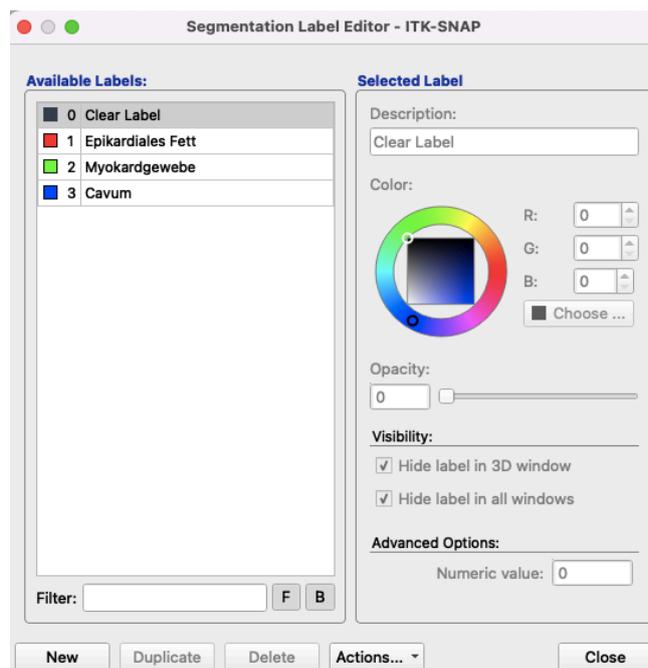


Abbildung 14: ITK-SNAP, Segmentation Label Editor.

Entlang des Balkens des Fadenkreuzes vom Myokardgewebe in Richtung der Mitralklappenannulus wird mithilfe des *Annotation Mode* eine Strecke von 1,5 cm markiert. Dieser Bereich soll repräsentativ sein für den Bereich, bis zu dem die verschiedenen Schichten anschließend segmentiert werden sollen. Da es in der Literatur keine Vorarbeiten zu dem Thema gibt, wurden die 1,5 cm zu dem derzeitigen Stand empirisch gewählt und sollten vielmehr als erste Orientierung dienen.

Da die Software in unserem Bereich von Interesse keine adäquate automatische Segmentierung durchführen kann, muss diese manuell durchgeführt werden. Dafür muss in jedem Schnittbild die jeweilige Schicht unter Zuhilfenahme des *Polygon Mode* markiert werden. Die Fläche innerhalb der gesetzten Punkte wird anschließend in der Farbe des Layers koloriert, welche für den aktuellen Bearbeitungsstatus festgelegt wurde. Dieses muss anschließend für jede einzelne Schicht wiederholt werden.

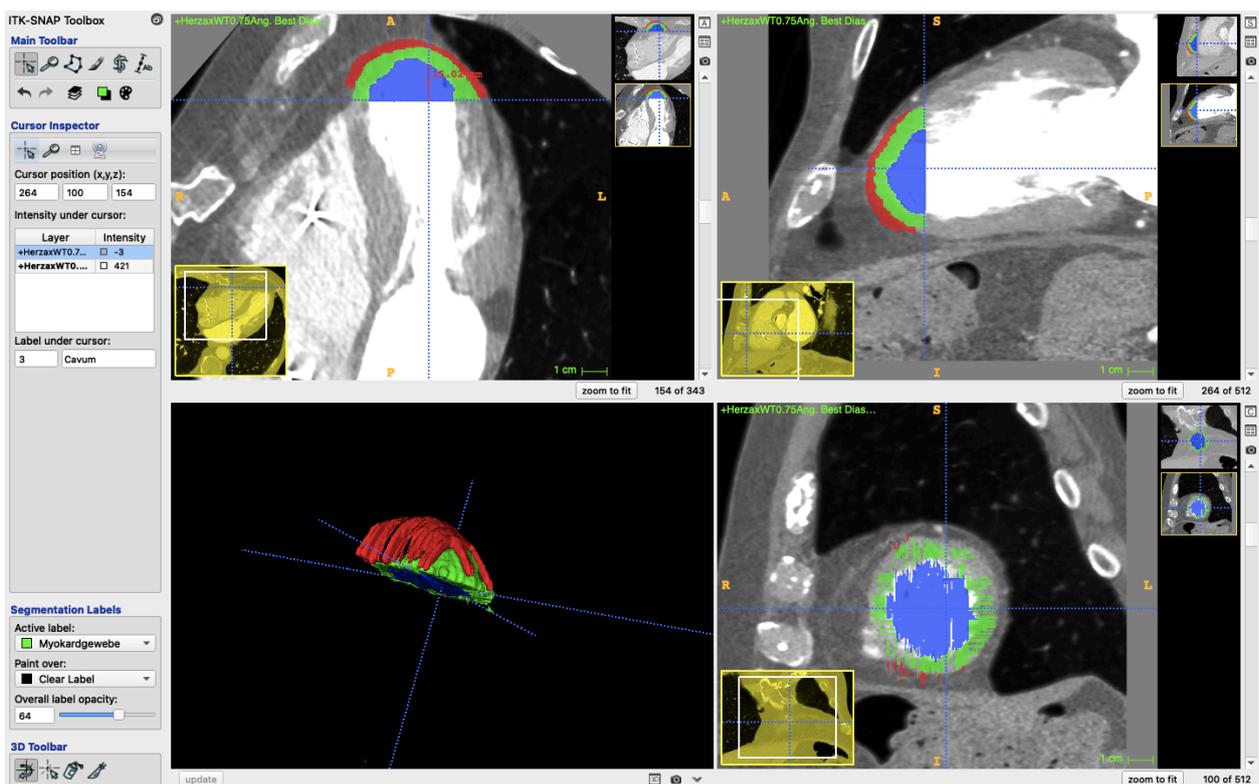


Abbildung 15: ITK-SNAP, exemplarische Herzspitzensegmentierung.

Nachdem das Myokardgewebe, das Cavum und auch das EF markiert wurden, wird über die Funktion des *Volumes and Statistics* die jeweiligen Volumina der Layer und somit der einzelnen Schichten in mm^3 angezeigt (Abbildung 16). Dabei findet die Berechnung durch die Multiplikation jeder einzelnen Scheibe mit ihrer Dicke statt, gefolgt von der Addition aller Ergebnisse. (Secchi, Asteria et al. 2022)

Label Name	Voxel Count	Volume (mm3)	Intensity Mean ± SD axWT0.75Ang. Best Diastole	Intensity Mean ± SD axWT0.75Ang. Best Diastole
0 Clear Label	89604085	9.762e+06	-261.0599±465.6847	nan±nan
1 Epikardiales Fett	70354	7665	92.0030±158.8897	nan±nan
2 Myokardgewebe	147724	1.609e+04	70.7588±146.1388	nan±nan
3 Cavum	93229	1.016e+04	78.0923±151.5709	nan±nan

Abbildung 16: ITK-SNAP, Volumes and Statistics.

Die Vorbereitung für die Segmentierung der CT-Datensätze über das IntelliSpace Portal verläuft ähnlich. Zunächst müssen die jeweiligen CT-Datensätze auch im DICOM-Format in die Software importiert werden. Anschließend wird das *3D-Modellierungstool* aktiviert, damit die Datensätze in der Bildübersicht in den drei Schnittebenen (axial, sagittal und koronal) dargestellt werden. Wie im ITK-SNAP wird nach der ähnlichen Herangehensweise unter Nutzung eines Fadenkreuzes der Bereich von Interesse lokalisiert und markiert. Hierbei ist zu beachten, dass im Gegensatz zu ITK-SNAP das Bild nicht rotiert werden muss; stattdessen kann das Fadenkreuz gedreht werden, um diesen Bereich zu lokalisieren. Ebenso wird hier eine Strecke von 1,5 cm entlang der Gerade des Fadenkreuzes vom Myokardgewebe zum Mitralklappenannulus markiert. Nach der optimalen Einstellung werden den jeweiligen Schichten eine farbliche Überlagerung zugeordnet, um diese farblich zu differenzieren.

Zunächst wird die jeweilige Schicht mittels des *paintbrushmode* farblich markiert. Die Segmentierung beschränkt sich jedoch nicht nur auf die jeweilige Schnittebene, sondern teilweise auf weitere Schnittebenen automatisch weitergeführt. Im Modus der *3D-Modellierungstool* wird gleichzeitig ein 3D-Modell erstellt, um den Bereich von Interesse vollständig visualisieren und vergleichen zu können. Im Rahmen der anschließenden Quantifizierung der Segmentierungen, können durch die jeweiligen *Gewebeeigenschaften* die Volumina in cm^3 abgerufen werden.

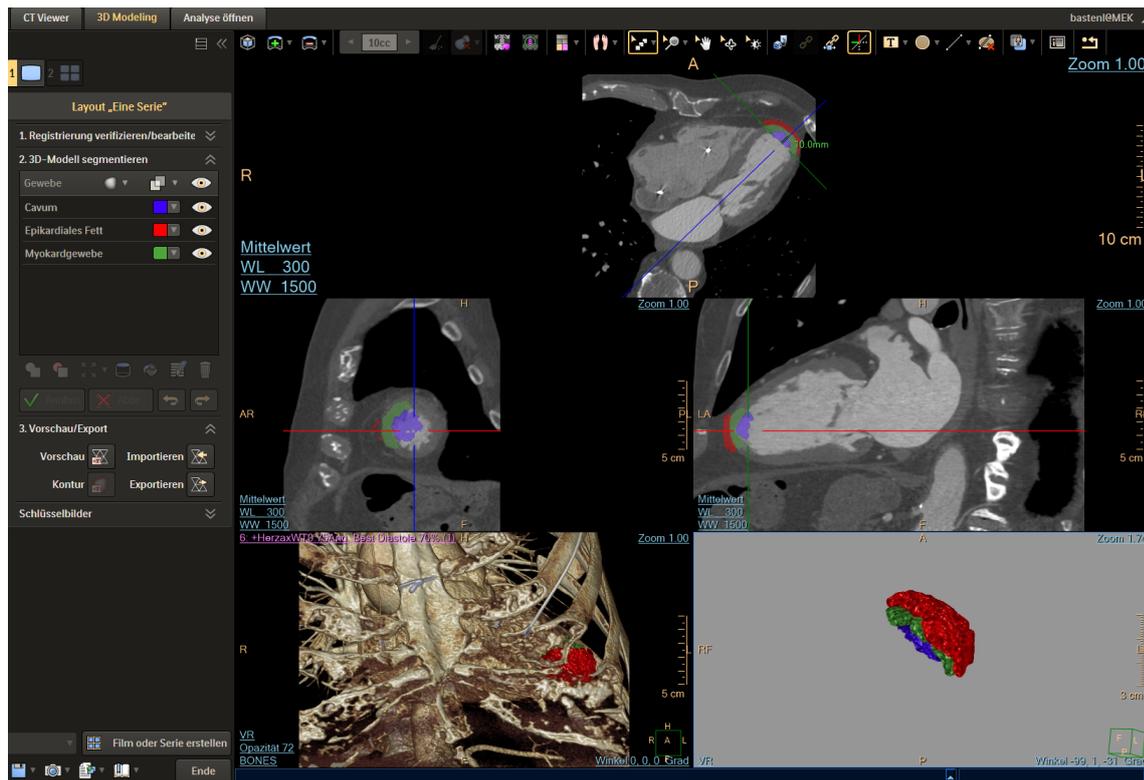


Abbildung 17: IntelliSpace Portal 11, exemplarische Herzspitzen-Segmentierung.

Nachdem der handwerkliche Teil der Analyse abgeschlossen wurde, musste der Bereich von Interesse an der Herzspitze klar definiert werden. Wie bereits angeführt, liegen in der Literatur keine Empfehlungen darüber vor, wie weit der relevante Bereich reichen sollte oder in welchem Ausmaß das Gewebe von der Herzspitze bis zum Annulus markiert und segmentiert werden sollte. Als ersten Anhaltspunkt erfüllte die Strecke von 1,5 cm ihren Zweck und bot Raum zur Korrektur, da sie eindeutig zu groß festgelegt war. Bei einer Länge von 1,5 cm wird einerseits ein zu großer Bereich der Herzscheidewand in die Myokardsegmentierung einbezogen, welches jedoch für uns keine Relevanz im Kontext des Tendyne™-Systems besitzt. Zum anderen wird bei dieser festgelegten Länge das EF des rechten Ventrikels miteingeschlossen. Diese Erkenntnisse ermutigten uns, die Länge um 1/3 zu reduzieren und die Strecke auf 1 cm festzulegen. Die anschließenden Analysen und Segmentierungen der Schichten bei mehreren Patienten bestätigten die Validität des Segmentierungsausmaßes in Bezug auf seine Relevanz bei Komplikationen während der Implantation des Tendyne™-Systems.

3.5. Erhebung postoperativer Komplikationen

Im Zuge der Untersuchung wurde der Versuch gewagt, die Resultate der umfassenden volumetrischen Auswertung der Schichten der Herzspitze im Kontext von perioperativen Komplikationen zu analysieren. Die Analyse konzentriert sich vorrangig auf prozedurale Komplikationen, insbesondere Blutungen, die unmittelbar während des Eingriffes auftraten (≤ 24 Stunden nach dem Indexverfahren), sowie auf Mortalitätsereignisse.

Die Blutungskomplikationen wurden dabei anhand der VARC-2-Kriterien und den VARC-3-Kriterien bewertet und eingeteilt. Die VARC-2-Kriterien bezeichnen das Ziel, welche von der *Valve Academic Research Consortium* (VARC) herausgegeben wurden, klinische Endpunkte im Rahmen von TAVI-Implantationen auszuwählen und zu definieren. Dabei werden insbesondere Blutungskomplikationen differenziert und definiert. (Kappetein, Head et al. 2012)

Periprozedurale Blutungen werden gemäß dieser Kriterien in *minor bleeding*, *major bleeding* und *life-threatening bleeding* (eng.) unterteilt, welche im Folgenden näher erläutert werden sollen. (Kappetein, Head et al. 2012)

Life-threatening bleeding:

- Blutungen wurden definiert als solche, die entweder einen tödlichen Ausgang hatten, lebenswichtige Organe betrafen, zu einem Abfall des Hämoglobins um 5 g/dL führten oder in die Indikation zur Transfusion von ≥ 4 Erythrozytenkonzentraten mündeten.

Major bleeding:

- Blutungen wurden charakterisiert durch einen Hämoglobinspiegelabfall von 3 g/dL oder die Notwendigkeit einer Transfusion von 2-3 Erythrozytenkonzentraten.

Minor bleeding:

- Blutungen, die nicht den Kriterien entsprechen für eine *life-threatening bleeding* oder *major bleeding*. (Albertain, Arafat et al. 2022)

Das VARC-3-Manuskript, das 2021 veröffentlicht wurde, enthält aktualisierte und modifizierte Definitionen für verschiedene klinische Endpunkte und Komplikationen im Zusammenhang mit Herzklappeninterventionen. Diese Aktualisierungen umfassen unter anderem wiederholte Hospitalisierungen, Klappendysfunktionen oder eben auch Blutungskomplikationen.

Die Blutungskomplikationen wurden dafür in Typ 1-4 unterschieden.

Typ 1:

- Offensichtliche Blutung, die eine Krankenhausaufnahme oder erhöhte Versorgung erfordert ohne die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention.
- Indikation zur Transfusion von einem Erythrozytenkonzentrat.

Typ 2:

- Blutungen wurden charakterisiert durch einen Hämoglobinspiegelabfall von >3 g/dL oder die Notwendigkeit einer Transfusion von 2-4 Erythrozytenkonzentraten.

Typ 3:

- Offensichtliche Blutung in einem lebenswichtigen Organ, die eine chirurgische Intervention zur Blutungskontrolle notwendig macht.
- Blutungen, die einen Hämoglobinspiegelabfall von ≥ 5 g/dL oder die Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 5 Erythrozytenkonzentraten erfordern.

Typ 4:

- Eine Blutung, die zum Tod führt, bestätigt entweder durch klinischen Verdacht oder Autopsie.(Varc-3 Writing, Genereux et al. 2021)

3.6. Statistische Analyse

Die Datenerfassung und graphische Darstellung von Diagrammen und Boxplots wurde mit Microsoft Excel® 2023 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS Statistics 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten) durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen erfolgte die Darstellung entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR). Kategoriale Variablen wurden durch absolute Häufigkeiten zusammen mit den entsprechenden relativen Prozentsätzen angegeben. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen den Patientengruppen wurde unter Verwendung des t-Tests für normalverteilte Daten durchgeführt, während bei nicht-normalverteilten Parametern der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz kam. Für die Analyse kategorialer Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde für alle durchgeführten statistischen Tests als signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Präoperative Charakteristika

Im Rahmen der Studie wurden im Gesamtkollektiv 46 Patienten erfasst, welche zwischen Oktober 2018 und August 2022 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie und in der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Köln mit einem transapikalen Klappenersatz behandelt wurden. Die Gegenüberstellung der jeweiligen Gruppen in Bezug auf die präoperative Charakteristika wird in Tabelle 1 dargestellt. Diese verteilen sich im gleichen Maße auf Patienten, die mittels transapikaler TAVI (TA-TAVI) (n=23, 50,0%) oder dem Tendyne™-System (n=23, 50,0%) behandelt wurden. Die Größe der Patientenkohorte war begrenzt, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich 23 Patienten mit dem Tendyne™-System behandelt worden waren und entsprechend äquivalent 23 TA-TAVI-Patienten eingeschlossen wurde. Ebenso war der Anteil der Frauen in den jeweiligen Gruppen nahezu ähnlich, führend in dem TA-TAVI Kollektiv (n=11 vs. 10; 47,0% vs. 43,0%; p = 0,088). So waren die TA-TAVI versorgten Patienten zum Zeitpunkt der Intervention im Schnitt jünger als die Patienten, welche durch das Tendyne Verfahren therapiert wurden ($77,8 \pm 6,2$ vs. $78,6 \pm 8,1$; p = 0,358). Der Blick auf den mittleren BMI-Wert der Tendyne Patientengruppe offenbart ein leichtes Übergewicht und einen höheren Wert als der Durchschnitt der TA-TAVI Patientengruppe ($24,9 \pm 5,3$ vs. $26,5 \pm 4,1$; p = 0,128). Jedoch ist die Fläche der Körperoberfläche weitgehend übereinstimmend ($1,8 \pm 0,1$ vs. $1,9 \pm 0,1$; p = 0,149). Im Vergleich zu der TA-TAVI Gruppe erzielte das Patientenkollektiv der Tendyne Gruppe sowohl im Euro Score I und II als auch in der Bewertung des STS-Scores durchschnittlich höhere Werte. Im Durchschnitt wurden in der TA-TAVI Patientengruppe Werte von 22,2 % im Euro Score I und 5,6 % im Euro Score II ermittelt, während in dem Tendyne Patientenkollektiv Werte von 29,7 % bzw. 7,9 % erzielt wurden ($22,2 \pm 20,1$ vs. $29,7 \pm 20$; p = 0,104); ($5,6 \pm 5,5$ vs. $7,9 \pm 6,1$; p = 0,095). Ähnlich zeigt sich die Tendenz einer höheren Risikobewertung durch den STS-Score, mit 5,7 % in der Tendyne Gruppe und 3,0 % in der TA-TAVI Gruppe ($5,1 \pm 3,3$ vs. $5,7 \pm 4$; p = 0,301). Der Anteil der Patienten, welche eine sofortige Intervention zum Klappenersatz benötigten, lag in beiden Kollektiven im einstelligen Prozentbereich (n=1 vs. 2; 4,0% vs. 8,0%; p = 0,500). Es konnten bei den demografischen und hier aufgeführten klinischen Daten Unterschiede zwischen dem TA-TAVI und dem Tendyne Patientenkollektiv festgestellt werden, jedoch ohne den Nachweis einer statistischen Signifikanz (p > 0,05).

Tabelle 1: Präoperative Charakteristika.

Präoperative Charakteristika	TA-TAVI (n = 23)	Tendyne (n = 23)	p-Wert
Alter bei Intervention (Jahre)	77,8 ± 6,2	78,6 ± 8,1	0,358
Weibliches Geschlecht, n (%)	11 (47)	10 (43)	0,088
Körperoberfläche (m ²)	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,149
Body mass Index (kg/m ²)	24,9 ± 5,3	26,5 ± 4,1	0,128
Euro Score I (%)	22,2 ± 20,1	29,7 ± 20	0,104
Euro Score II (%)	5,6 ± 5,5	7,9 ± 6,1	0,095
STS-Score (%)	5,1 ± 3,3	5,7 ± 4	0,301
Dringlichkeit der Intervention, n (%)	1 (4,3)	2 (8,6)	0,5

4.2. Komorbiditäten

Im Folgenden werden die vor der Intervention bestehenden Komorbiditäten der behandelten Patienten genauer untersucht. So waren bereits 86,0 % des Gesamtkollektivs an einer arteriellen Hypertonie erkrankt, wobei nur ein Patient in der TA-TAVI-Gruppe keinen erhöhten Blutdruck hatte (n=22 vs. 18; 95,0% vs. 78,0%; p = 0,093). Das Vorliegen einer Hyperlipidämie wurde in der Tendyne-Gruppe nur um 4 Prozentpunkte häufiger beobachtet als in der TA-TAVI-Gruppe (n=9 vs. 10; 39,0% vs. 43,0%; p = 0,093). Ähnlich verhält es sich mit der leicht höheren Anzahl von Erkrankten an Diabetes mellitus in der Tendyne-Gruppe im Vergleich zu den TA-TAVI-Patienten, wobei in beiden Kollektiven jeweils nur zwei Patienten insulinpflichtig waren (n=5 vs. 6; 21,0% vs. 26,0%; p = 0,119). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich beim Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit sowie bei den NYHA-Stadien III und IV. Bereits 78,0 % des TA-TAVI-Patientenkollektivs litt an einer KHK, während diese nur bei 52,0 % der Tendyne-Gruppe diagnostiziert wurde (n=18 vs. 12; 78,0% vs. 52,0%; p = 0,029). Anders wiederum wiesen im Tendyne-Kollektiv 21 Patienten ein NYHA-Grad III-IV auf, während dies nur bei 14 Patienten in der TA-TAVI-Gruppe der Fall war (n=14 vs. 21; 60,0% vs. 91,0%; p = 0,018). Während mehr als ein Drittel des TA-TAVI-Patientenkollektivs vor der Intervention mit einer Thrombozytenaggregationshemmung behandelt wurde, erhielten nur 26,0 % der mit dem Tendyne-System versorgten Patienten dieselbe Therapie (n=8 vs. 34; 6,0% vs. 26,0%; p = 0,411). Während in der TA-TAVI-Gruppe 6 Patienten eine mittelgradig reduzierte Ejektionsfraktion aufwiesen, betrug die Anzahl der Patienten in der Tendyne-Gruppe nur 3 (n=6 vs. 3; 26,0% vs.

13,0%; $p = 0,230$). Wiederum war der Anteil an Patienten mit einer hochgradig reduzierten Ejektionsfraktion in beiden Kollektiven identisch ($n=2$ vs. 2 ; $8,0\%$ vs. $8,0\%$; $p = 0,696$). Als statistisch signifikant erwiesen sich das Vorliegen einer pAVK sowie eine Vorbehandlung mittels PCI/Stent. In dem TA-TAVI-Kollektiv litten bereits präinterventionell 15 Patienten an einer pAVK, während dies nur bei 5 Patienten der Tendyne-Gruppe festgestellt wurde ($n=15$ vs. 5 ; $65,0\%$ vs. $21,0\%$; $p = 0,003$). Ebenso waren in der Tendyne-Gruppe nur halb so viele Patienten vor der Klappenintervention mit einer perkutanen Koronarintervention behandelt worden, wie im TA-TAVI-Kollektiv, in dem 14 Patienten diese Vorbehandlung erhielten ($n=14$ vs. 7 ; $60,0\%$ vs. $30,0\%$; $p = 0,037$). Ohne signifikanten Unterschied verhält sich das Erleiden eines Myokardinfarkts präinterventionell ($n=5$ vs. 1 ; $21,0\%$ vs. $4,0\%$; $p = 0,093$), der Zustand nach einem Apoplex ($n=1$ vs. 2 ; $4,0\%$ vs. $8,0\%$; $p = 0,500$), einer neurologischen Dysfunktion ($n=5$ vs. 6 ; $21,0\%$ vs. $26,0\%$; $p = 0,119$) und Vorhofflimmern ($n=12$ vs. 17 ; $52,0\%$ vs. $73,0\%$; $p = 0,111$). Während $65,0\%$ der TA-TAVI-Gruppe an chronischer Niereninsuffizienz litten, war der Anteil in der Tendyne-Gruppe mit $86,0\%$ höher ($n=15$ vs. 20 ; $65,0\%$ vs. $86,0\%$; $p = 0,083$). Rund 12 Patienten des Tendyne Kollektivs hatten bereits eine herzchirurgische Vorbehandlung erhalten, während rund 12 Patienten in der TA-TAVI Gruppe herzchirurgisch voroperiert worden waren. Mit einem p -Wert von $0,014$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet ($n=4$ vs. 12 ; $17,0\%$ vs. $52,0\%$; $p = 0,014$). Die Anzahl der Patienten, die wiederum mit Stimulationseinheiten wie einem Schrittmacher, ICD oder CRT-D behandelt wurden, war in beiden Kollektiven mit jeweils 4 Patienten identisch ($n=4$ vs. 4 ; $17,0\%$ vs. $17,0\%$; $p = 0,650$). Statistisch signifikant wurde bei $82,0\%$ der Tendyne-Gruppe eine Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert, während diese bei keinem Patienten der TA-TAVI-Gruppe festgestellt wurde ($n=1$ vs. 23 ; $4,3\%$ vs. $100,0\%$; $p = <0,001$). Zusätzlich litten 14 Patienten in der Tendyne-Gruppe an einer Aortenklappenstenose, während diese bei 23 Patienten in der TA-TAVI-Gruppe führend war ($n=23$ vs. 14 ; $100,0\%$ vs. $60,0\%$; $p = 0,014$).

Tabelle 2: Komorbiditäten.

Komorbiditäten	TA-TAVI (n = 23)	Tendyne (n = 23)	p-Wert
Arterielle Hypertonie, n (%)	22 (95,6)	18 (78,2)	0,093
Hyperlipidämie, n (%)	9 (39,1)	10 (43,4)	0,090
Diabetes mellitus, n (%)	5 (21,7)	6 (26,0)	0,119
- insulinpflichtig	2 (8,6)	2 (8,6)	0,696
Koronare Herzkrankheit, n (%)	18 (78,2)	12 (52,1)	0,029

Thrombozytenaggregationshemmende Prämedikation, n (%)	8 (34,7)	6 (26,0)	0,411
Aspirin, n (%)	8 (100,0)	6 (100,0)	
Clopidogrel, n (%)	7 (87,5)	2 (33)	
NYHA Grad III-IV, n (%)	14 (60,8)	21 (91,3)	0,018
Ejektionsfraktion mittelgradig reduziert, n (%)	6 (26,0)	3 (13,0)	0,230
Ejektionsfraktion hochgradig reduziert, n (%)	2 (8,6)	2 (8,6)	0,696
pAVK, n (%)	15 (65,2)	5 (21,7)	0,003
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	5 (21,7)	1 (4,3)	0,093
Z.n. PCI/Stentimplantation, n (%)	14 (60,8)	7 (30,4)	0,037
Vorhofflimmern, n (%)	12 (52,1)	17 (73,9)	0,111
Z.n. Apoplex, n (%)	1 (4,3)	2 (8,6)	0,500
Neurologische Dysfunktion, n (%)	5 (21,7)	6 (26,0)	0,119
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	15 (65,2)	20 (86,9)	0,083
Grad 1	0	1	
Grad 2	0	0	
Grad 3	8	10	
Grad 4	5	9	
Grad 5	2	0	
- dialysepflichtig	3	2	0,500
Herzchirurgische Voroperation, n (%)	4 (17,3)	12 (52,1)	0,014
Vorbestehender Schrittmacher/ICD/CRT-D, n (%)	4 (17,3)	4 (17,3)	0,650
Aortenklappenstenose, n (%)	23 (100)	14 (60,8)	0,014
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)	1 (4,3)	23 (100,0)	<0,001

4.3. Intraoperative Charakteristika

Im Zuge der Untersuchung wurden ausgewählte Variablen während der Klappenersatz-Eingriffe genauer analysiert. Im Durchschnitt betrug die Dauer einer transapikalen TAVI 87 Minuten, die deutlich kürzer war als die Implantationsdauer des Tendyne-Systems ($87 \pm 19,6$ vs. $183,9 \pm 80,8$). Im Gesamtkollektiv wurde der interventionelle Eingriff nur in einem Fall der Tendyne-Implantation in einen offenen herzchirurgischen Eingriff konvertiert ($n=0$ vs. 1 ; $0,0\%$ vs. $4,0\%$; $p = 0,500$). Während in dem TA-TAVI-Kollektiv bei einem Eingriff die Unterstützung durch eine Herz-Lungen-Maschine erforderlich war, kam diese in der Tendyne Gruppe dreimal zum Einsatz ($n=1$ vs. 3 ; $4,0\%$ vs. $13,0\%$; $p = 0,321$). Ohne signifikanten Unterschied fand bei $17,0\%$ der Eingriffe zur Tendyne-Implantation eine Valvuloplastie statt, während diese nur bei zwei Eingriffen der TA-TAVI-Gruppe durchgeführt wurde ($n=2$ vs. 4 ; $8,0\%$ vs. $17,0\%$; $p = 0,403$). In dem TA-TAVI Kollektiv wurden zwei Fälle eines Mismatches zwischen

Prothese und Patient vermerkt, die bei den Tendyne-Implantationen nicht auftraten (n=2 vs. 0; 8,0% vs. 0,0%; p = 0,256). Eine Fehlpositionierung der Klappenprothese trat bei den Tendyne-Implantationen nicht auf, während sie bei dem TA-TAVI-Kollektiv in 4,3 % der Fälle beobachtet wurde (n=1 vs. 0; 4,3% vs. 0,0%; p = 0,500).

Tabelle 3: Intraoperative Charakteristika.

Intraoperative Charakteristika	TA-TAVI (n = 23)	Tendyne (n = 23)	p-Wert
Prozedurdauer (min)	87 ± 19,6	183,9 ± 80,8	
Konversion zu offenem Verfahren, n (%)	0 (0,0)	1 (4,3)	0,500
Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, n (%)	1 (4,3)	3 (13,0)	0,321
Valvuloplastie, n (%)	2 (8,6)	4 (17,3)	0,403
Klappenfehlplatzierung, n (%)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,55
Prothesen-Patienten-Mismatch, n (%)	2 (8,6)	0 (0,0)	0,256

4.4. Blutungskomplikationen und Mortalität

Die Blutungskomplikationen im Rahmen der Interventionen wurden gemäß den VARC-2- und VARC-3-Kriterien differenziert. Insgesamt erlitten bei den Tendyne-Prozeduren 11 Patienten intraoperative Blutungskomplikationen nach den VARC-2-Kriterien. Demgegenüber stehen 7 Fälle solcher Blutungskomplikationen in der TA-TAVI-Kohorte (n=7 vs. 11; 30,0% vs. 47,0%). In der weiteren Differenzierung dieser Blutungskomplikationen wurde in beiden Kollektiven jeweils nur ein Fall von *minor bleeding* dokumentiert (n=1 vs. 1; 4,0% vs. 4,0%). Während die Häufigkeit von *major bleeding* mit 5 Patienten in der Tendyne-Gruppe und 4 Patienten in der TA-TAVI-Gruppe nahezu übereinstimmt, fällt die Differenz bei den *life-threatening bleeding* deutlicher aus (n=4 vs. 5; 17,0% vs. 21,0%). Während der Implantation des Tendyne-Systems erlitten 5 Patienten Blutungskomplikationen, die der Definition einer *life-threatening bleeding* entsprechen, während in der TA-TAVI-Gruppe nur zwei Patienten von Blutungen dieses Ausmaßes betroffen waren (n=2 vs. 5; 8,0% vs. 21,0%). Das Ergebnis der Gesamtbewertung von *major bleeding* und *life-threatening bleeding* wurde jedoch mit einem p-Wert von 0,117 als statistisch nicht signifikant bewertet (n=6 vs. 10; 26,0% vs. 43,0%; p = 0,117).

Tabelle 4: Blutungskomplikationen und Mortalität.

Blutungskomplikationen und Mortalität	TA-TAVI (n = 23)	Tendyne (n = 23)	p-Wert
Minor bleeding, n (%)	1 (4,3)	1 (4,3)	0,177
Major bleeding, n (%)	4 (17,3)	5 (21,7)	
Life-threatening bleeding, n (%)	2 (8,6)	5 (21,7)	
Major/life-threatening bleeding, n (%)	6 (26,0)	10 (43,4)	
Blutungskomplikationen nach VARC 3, n (%)	7 (30,4)	11 (47,8)	
Typ 1	1 (4,3)	1 (4,3)	
Typ 2	3 (13,0)	4 (17,3)	
Typ 3	3 (13,0)	3 (13,0)	
Typ 4	0 (0,0)	3 (13,0)	
Mortalität postinterventionell < 24 h, n (%)	1 (4,3)	4 (17,3)	

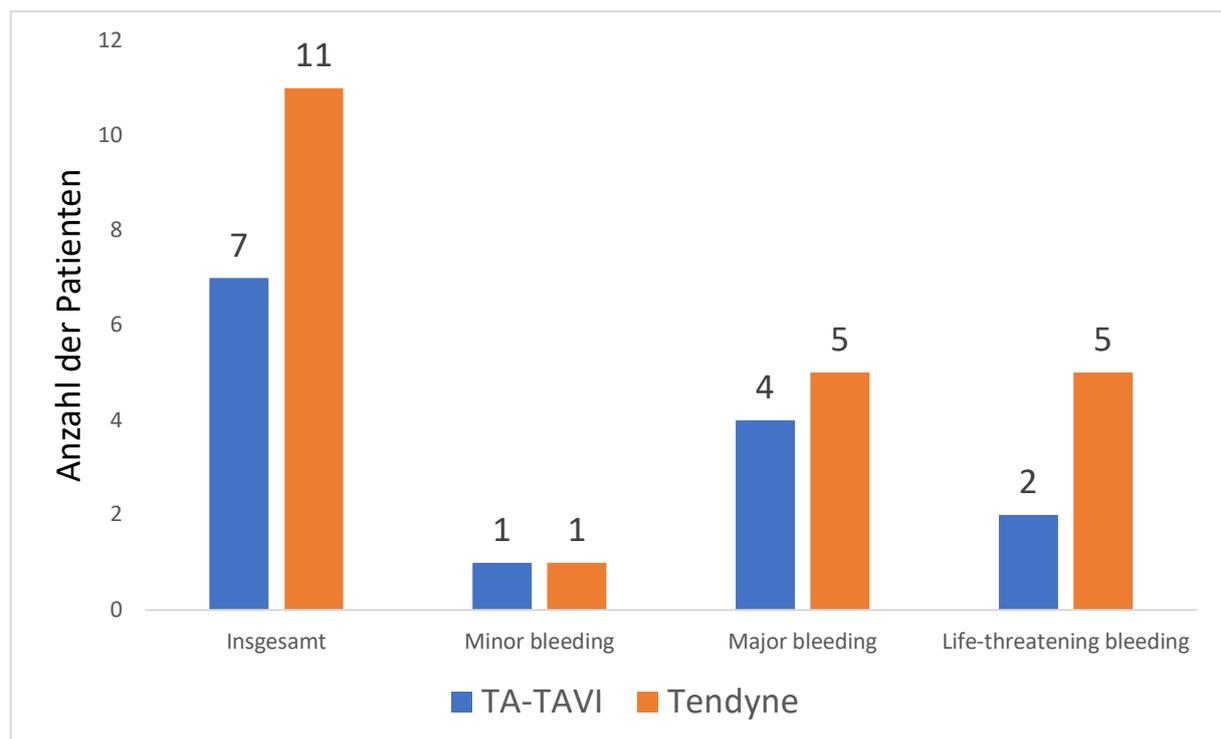


Diagramm 1: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien zwischen TA-TAVI und Tendyne.

Die VARC-3-Kriterien identifizieren ebenfalls bei 11 Patienten der Tendyne-Gruppe und 7 Patienten der TA-TAVI-Kohorte perioperative Blutungskomplikationen (n=7 vs. 11; 30,0% vs. 47,0%). Darüber hinaus werden diese je nach Schweregrad der Blutungen in Typ 1-4 differen-

ziert. In beiden Kollektiven wurde jeweils bei einem Patienten eine Blutung des Typs 1 beobachtet (n=1 vs. 1; 4,0% vs. 4,0%). Intraoperative Blutungskomplikationen des Typs 2 wurden im Tendyne-Kollektiv bei 4 Patienten und im TA-TAVI-Kollektiv bei 3 Patienten verzeichnet (n=3 vs. 4; 13,0% vs. 17,0%). Die Anzahl der Blutungskomplikationen des Typs 3 ist in beiden Kollektiven identisch, mit jeweils 3 dokumentierten Fällen (n=3 vs. 3; 13,0% vs. 13,0%). Während in der TA-TAVI-Gruppe keine Blutungskomplikationen des Typs 4 während der Intervention auftraten, wurden solche Komplikationen bei 3 Patienten im Tendyne-Kollektiv festgestellt (n=0 vs. 3; 0,0% vs. 13,0%). Die Mortalität innerhalb von 24 Stunden nach der Intervention zeigt mit einem p-Wert von 0,173 keinen statistisch signifikanten Unterschied. So verstarben 4 Patienten innerhalb eines Tages nach der Tendyne-Implantation, während nur ein Patient im Rahmen des TAVI-Eingriffs innerhalb dieses Zeitraums verstarb.

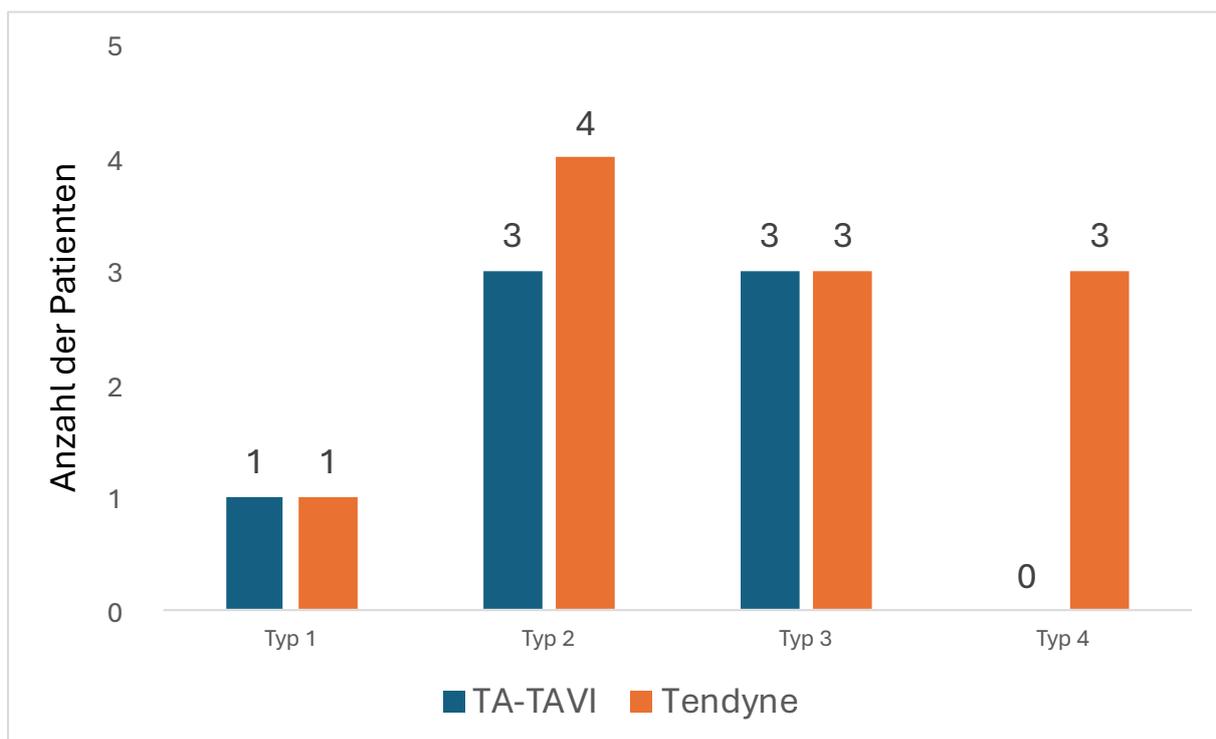


Diagramm 2: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen gemäß den VARC-3-Kriterien zwischen TA-TAVI und Tendyne.

4.5. Volumetrische Daten der Herzspitze

Die volumetrischen Daten in cm³, die im Bereich der Herzspitze segmentiert und quantifiziert wurden und im Rahmen der CT-Auswertung erhoben wurden, sind im Folgenden in Tabelle 5 dargestellt. Vor der TAVI-Implantation wies das durchschnittliche Volumen des Cavums bei den 23 Patienten einen Wert von 4,2 cm³ auf. Im Durchschnitt lag das Volumen des epikardialen Fetts bei denselben Patienten bei 2,5 cm³. Das mittlere Volumen des Myokardgewebes lag wiederum bei 10,2 cm³ für die entsprechenden Patienten. Im Vergleich dazu zeigten die Patienten der Tendyne-Gruppe ein größeres mittleres Volumen des Cavums von 5,1 cm³ und ein erhöhtes durchschnittliches Volumen des epikardialen Fetts von 4,2 cm³. Im Gegensatz dazu fällt das mittlere Volumen des Myokardgewebes bei den Patienten des Tendyne-Kollektivs mit 8 cm³ geringer aus.

Tabelle 5: Volumetrische Daten der Herzspitze

Volumetrische Daten der Herzspitze	TA-TAVI (n = 23)	Tendyne (n = 23)	<i>p</i> -Wert
Cavum (cm ³)	4,2 ± 1,2	5,1 ± 1,2	0,01
Epikardiales Fett (cm ³)	2,5 ± 1	4,2 ± 3,1	0,009
Myokardgewebe (cm ³)	10,2 ± 5,7	8 ± 1,9	>0,999
Quotient Cavum/Epikardiales Fett	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7	0,208
Quotient Cavum/Myokardgewebe	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,001
Quotient Epikardiales Fett/Myokardgewebe	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3	0,002

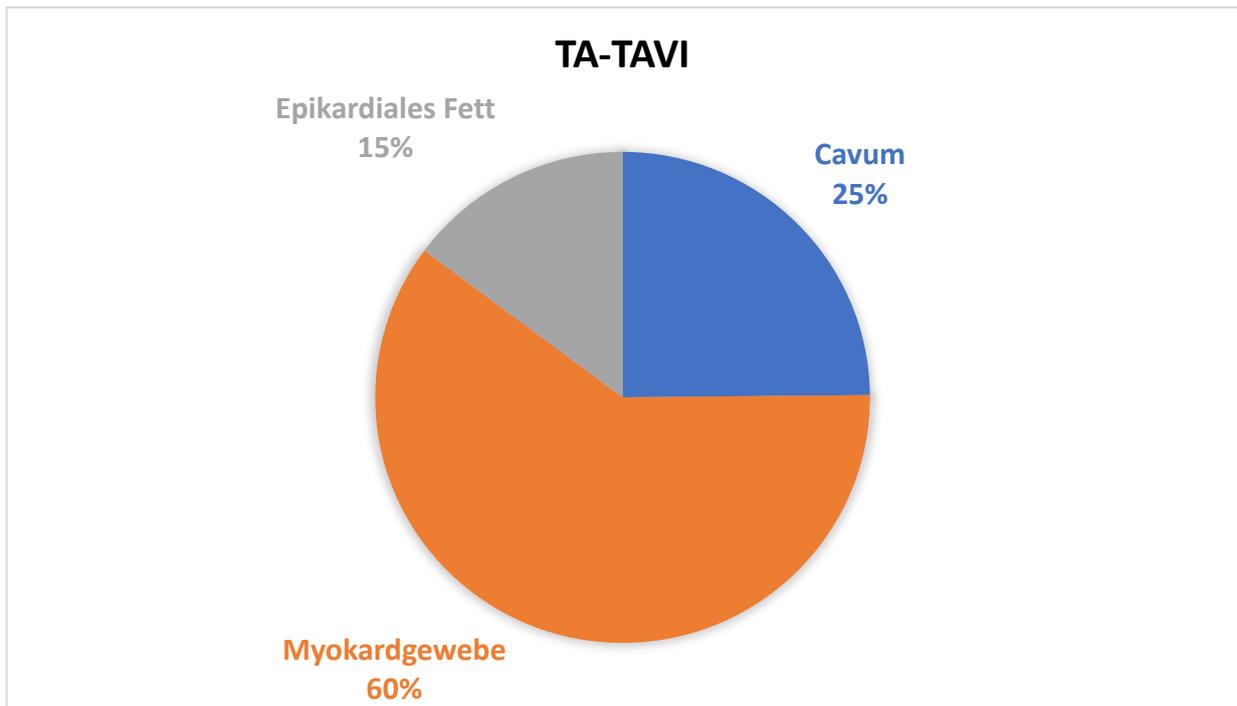


Diagramm 3: Visualisierung des durchschnittlichen prozentualen Anteils von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im TA-TAVI Kollektiv.

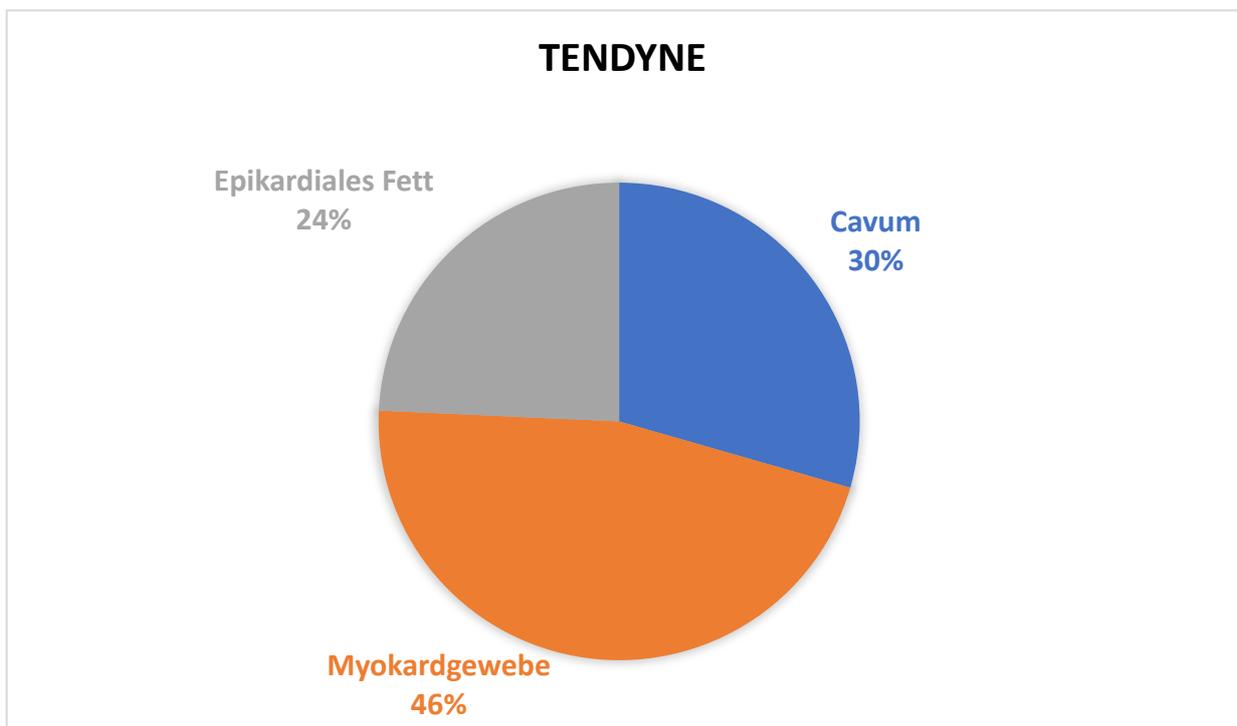


Diagramm 4: Visualisierung des durchschnittlichen prozentualen Anteils von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im Tendyne-Kollektiv.

Der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven im durchschnittlichen Volumen des Cavums ist statistisch signifikant, wie durch einen p-Wert von 0,01 bestätigt ($4,2 \pm 1,2$ vs. $5,1 \pm 1,2$; p

= 0,01). Darüber hinaus ist die Differenz im Volumen des epikardialen Fetts signifikant, die durch einen p-Wert von 0,009 belegt wird ($2,5 \pm 1$ vs. $4,2 \pm 3,1$; $p = 0,009$). Hinsichtlich des mittleren Volumens des Myokardgewebes weist das Tendyne-Kollektiv keinen signifikant geringeren Wert auf ($10,2 \pm 5,7$ vs. $8 \pm 1,9$; $>0,999$).

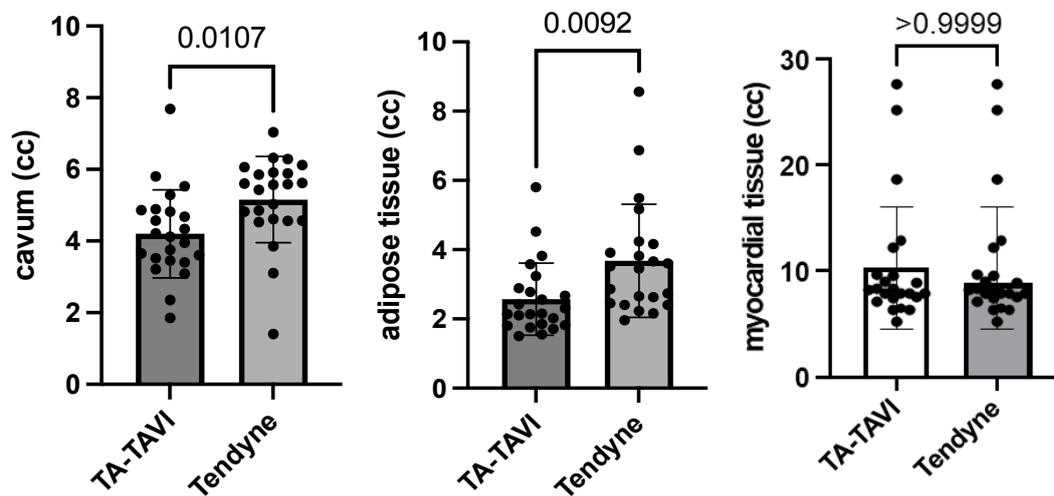


Diagramm 5: Darstellung der Volumina von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im TA-TAVI Kollektiv im Vergleich zum Tendyne Kollektiv. Adipose tissue (Epikardiales Fettvolumen); Myocardial tissue (Myokardgewebe); CC (Kubikzentimeter).

Zusätzlich wurde das Verhältnis der einzelnen Schichten und Volumina zueinander analysiert. Das Verhältnis von Cavum zu epikardialem Fett beträgt im TA-TAVI-Kollektiv 1,8, wohingegen es in der Tendyne-Gruppe bei 1,5 liegt ($1,8 \pm 0,8$ vs. $1,5 \pm 0,7$; $p = 0,208$). Der Vergleich des Cavum zum Myokardgewebe zeigt bei den Tendyne-Patienten einen signifikant höheren Wert von 0,7 im Vergleich zu 0,5 in der TA-TAVI-Gruppe ($0,5 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,2$; $p = 0,001$). Ebenfalls ist das Verhältnis von epikardialem Fett zu Myokardgewebe in dem Tendyne-Kollektiv mit einem Wert von 0,5 signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Weiterhin wurden die Volumina der einzelnen Schichten der Herzspitze des Gesamtkollektivs im Rahmen der Differenzierung von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien untersucht. Graphisch wird dies durch ein Boxplot veranschaulicht, wobei die Box die 25. und 75. Perzentilgrenzen umreißt und der Median durch eine horizontale Linie innerhalb der Box angezeigt wird. So beträgt der Median der Cavumvolumina $4,27 \text{ cm}^3$ bei Patienten ohne Blutungskomplikationen, während dieser bei Patienten mit *minor bleeding* auf $5,22 \text{ cm}^3$ ansteigt. Die Patienten mit *major bleeding* und *life-threatening bleeding* zeigen nahezu übereinstimmende Mediane, mit Werten von $4,89 \text{ cm}^3$ und $4,86 \text{ cm}^3$.

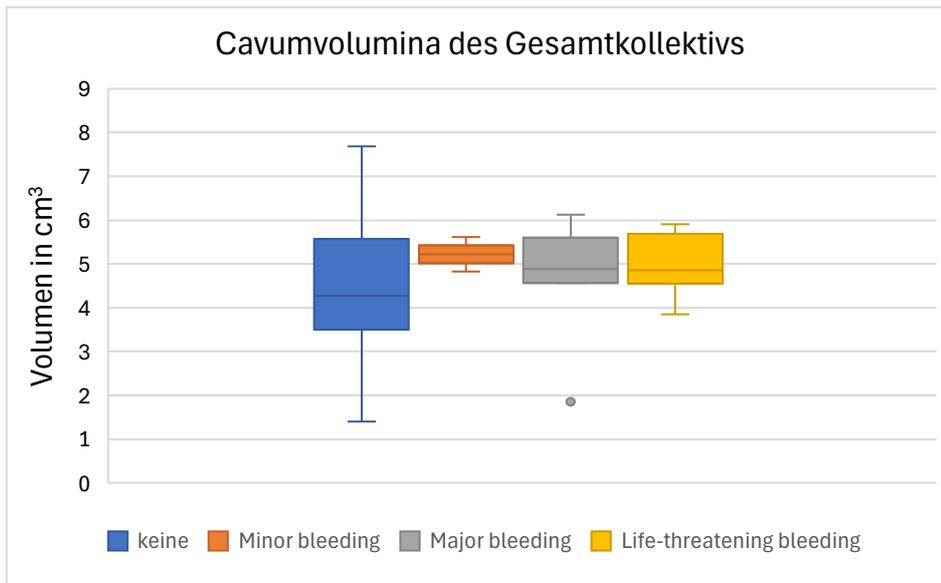


Diagramm 6: Darstellung der Cavumvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Bei den Patienten, die während der Interventionen keine Blutungskomplikationen aufwiesen, wurde der Median des epikardialen Fettvolumens auf 2,66 cm³ bestimmt. Bei den Patienten, die *minor bleeding* erlitten, lag der Median des epikardialen Fettvolumens hingegen bei 2,42 cm³. Der höchste Median wurde bei den Patienten mit *major bleeding* verzeichnet, welcher 3,58 cm³ betrug. Im Gegensatz dazu sank der Median bei den Patienten mit *life-threatening bleeding* auf 2,63 cm³.

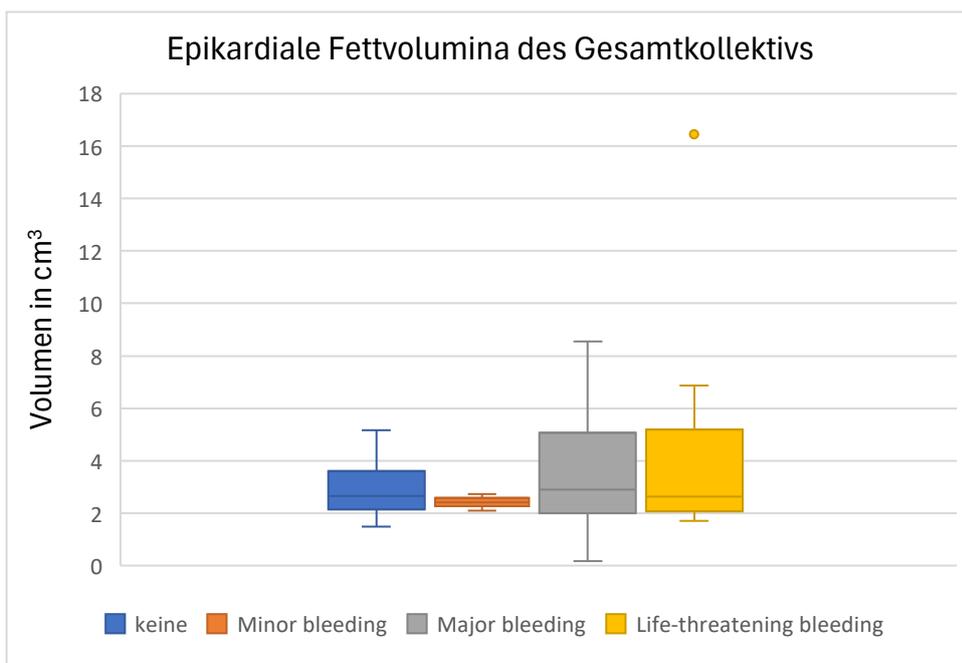


Diagramm 7: Darstellung der epikardialen Fettvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Bei den Patienten ohne Blutungskomplikationen wurde ein Median des Myokardgewebes an der Herzspitze von 8,11 cm³ ermittelt. Während der Median des Myokards bei den Patienten mit *minor bleeding* auf 9,22 cm³ ansteigt, zeigt sich bei den Patienten mit *major bleeding* ein Rückgang auf 7,84 cm³. Das Kriterium des *life-threatening bleeding* zeigt einen Median von 8,23 cm³.

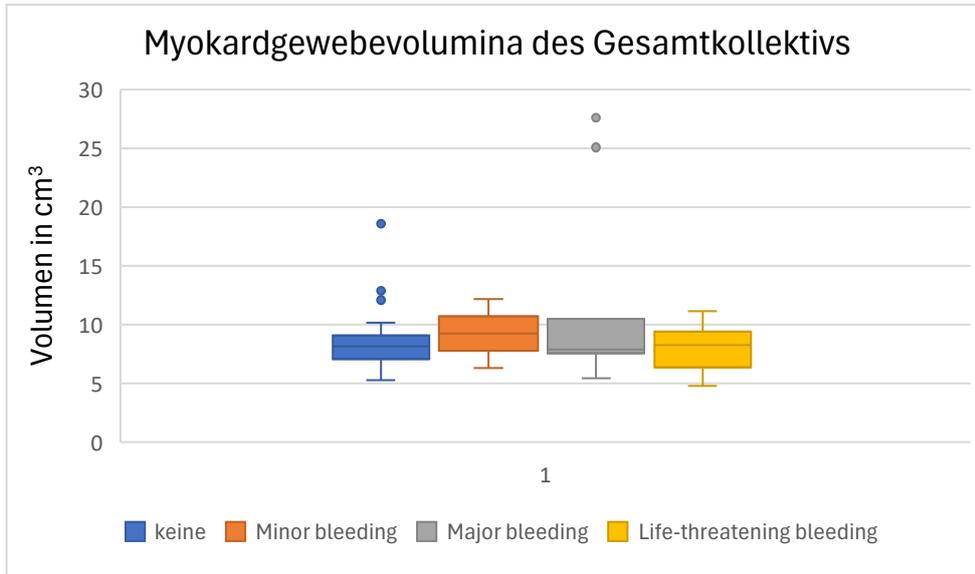


Diagramm 8: Darstellung der Myokardgewebevolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Cavumvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Cavum	keine	Minor bleeding	Major bleeding	Life-threatening bleeding
Minimum (cm ³)	1,4	4,82	1,85	3,85
Maximum (cm ³)	7,69	5,62	6,12	5,91
Median (cm ³)	4,275	5,22	4,89	4,86

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der epikardialen Fettvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Epikardiales Fett	keine	Minor bleeding	Major bleeding	Life-threatening bleeding
Minimum (cm ³)	1,5	2,1	1,85	1,71
Maximum (cm ³)	5,17	2,74	8,56	16,45
Median (cm ³)	2,66	2,42	3,58	2,63

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Myokardgewebevolumin des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.

Myokardgewebe	keine	Minor bleeding	Major bleeding	Life-threatening bleeding
Minimum (cm ³)	5,25	6,27	5,44	4,78
Maximum (cm ³)	18,58	12,17	27,6	11,11
Median (cm ³)	8,11	9,22	7,84	8,23

5. Diskussion

5.1. Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methodik erprobt, um die Herzsichten an der Herzspitze zu segmentieren und deren Volumen systematisch zu quantifizieren. Diese Methodik soll insbesondere bei der Planung des kathetergestützten Klappenersatzes, wie beispielsweise des Tendyne™-Systems, Anwendung finden. Sie soll es einem Benutzer ermöglichen, auch ohne umfangreiche Expertise in bildgebender Diagnosetechnologie präzise Planungen vorzunehmen. Zur Durchführung der Evaluation kamen zwei Softwareprogramme zum Einsatz: ITK-SNAP und IntelliSpace Portal 11. Beide Programme wurden bislang überwiegend für allgemeine radiologische Fragestellungen verwendet und nicht speziell für die Analyse der Herzsichten optimiert. Im Rahmen der Untersuchung wurde zunächst das ITK-SNAP zur Entwicklung dieser Methodik verwendet. Nach der Durchführung einer exemplarischen Analyse von sechs CT-Datensätzen wurden die Limitationen der Software aufgedeckt. So hat sich die manuelle Handsegmentierung als eine deutliche Schwachstelle der Software offenbart. Nicht nur die mangelnde Bildqualität einiger Schnittbilder erschwert das präzise Segmentieren der Schichten per Hand, sondern auch die Tatsache, dass die Software keine einheitlichen Segmentierungen erzeugt, indem die Segmentierung von einer Schicht auf die nächste Schicht automatisch übertragen wird. Zusätzlich stellt der Zeitfaktor eine weitere Herausforderung dar. Allein das Segmentieren der Schichten in bis zu 120 Schnittbildern erfordert etwa 1,5 Stunden und ist daher im hektischen Klinikalltag nicht realisierbar. Die begrenzte Leistungsfähigkeit der Software bei der Erfassung objektiver Messwerte spricht schließlich gegen eine weitere Nutzung dieser Anwendung, weshalb die Analyse mit dem IntelliSpace Portal 11 durchgeführt werden musste. Die vorhandene Literatur zeigt, dass die Volumetrie der Herzspitze bislang im Kontext des Phänomens der anatomischen apikalen Wandverdünnung Anwendung fand. Johnson et al. untersuchten bei 64 Patienten im Rahmen einer CT-Angiographie die linksventrikuläre Wandverdünnung. In etwa einem Drittel der Fälle konnte am dünnsten Punkt der Herzspitze kein Myokard differenziert werden. Dadurch ließ sich auch eine eindeutige Abgrenzung des epikardialen Fetts vom intraventrikulären Kontrastmittel nicht realisieren. Während in unserer Untersuchung die Herzspitze als der Bereich definiert wurde, an dem eine Tangente zur Ventrikelwand vertikal ist, um den Halteapparat des Tendyne-Systems zu simulieren, bezeichneten Johnson et al. die Herzspitze als den tiefsten Punkt des linken Ventrikels, also den Bereich der Kammer, der am weitesten vom Mitralklappenannulus entfernt ist. Zu bemerken ist auch, dass wir in unserer Untersuchung das Volumen der Schichten in cm^3 quantifiziert haben, wobei in der Studie von

Johnson et al. hingegen lediglich die Länge der Wandverdünnung gemessen wurde.(Johnson, Johnson et al. 2009) Die Literatur bot uns jedoch keine spezifischen Hinweise zur Definition des Umkreises der Herzspitze, weshalb die von uns festgelegte Länge von 1 cm subjektiv festgelegt wurde. Doch Ko et al. bestätigten in ihrer Studie zur Messung der Wanddicke des linken Ventrikels unseren Ansatz, die Bestimmung der Herzspitze und ihres Umkreises in der Enddiastole vorzunehmen. (Ko, Hwang et al. 2019)

Die bilddiagnostische Forschung im Bereich des Herzens hat sich bereits seit längerer Zeit intensiv mit der Segmentierung und Quantifizierung, insbesondere des epikardialen Fetts, beschäftigt. Entsprechend unseren Beobachtungen stellten Rebelo et al. bereits fest, dass die übliche manuelle Segmentierung in der klinischen Praxis mit deutlichen Nachteilen verbunden ist, die auch bei unserer Anwendung eines manuellen Verfahrens offensichtlich wurden. Zum einen wird darauf hingewiesen, dass die manuellen Methoden einen erheblichen zeitlichen Aufwand erfordern. In der Regel dauert die Segmentierung des epikardialen Fetts zwischen 10 und 26 Minuten pro Patient. In unserer Untersuchung wurde für die Segmentierung der Schichten von Myokardgewebe, epikardialem Fett und Cavum sogar bis zu 45 Minuten benötigt. Zum anderen ist der Prozess durch Intra- und Inter-Observer-Variabilität beeinflusst, was die Validität der Ergebnisse beeinträchtigt. Einflussfaktoren wie körperliche Erschöpfung und nachlässig Durchführung der Segmentierung können zu erheblichen Fehlern führen.(Rebelo 2022)

Vor dem Hintergrund dieser Herausforderungen wurden neue Methoden entwickelt, die in die klinische Praxis integriert werden sollen und einen automatisierten oder halbautomatisierten Ansatz verfolgen. Shahzad et al. entwickelten erstmals eine vollständig automatisierte Methode zur Segmentierung des epikardialen Fetts, die auf einer atlasbasierten Technik basiert. Dazu wurden verschiedene Referenzatlanten registriert und deren Konturen in 3D-Oberflächen konvertiert. Diese Oberflächen werden dann mit den CT-Daten des Patienten kombiniert, um eine präzise Segmentierung des epikardialen Fetts zu erreichen.(Shahzad, Bos et al. 2013) Jedoch wiesen Rebelo et al. darauf hin, dass selbst die fortschrittlichsten automatisierten Methoden in mehr als 80% der Fälle anatomisch inkorrekte Segmentierungen erzeugten, welche bei den Segmentierungen durch erfahrene Experten nicht beobachtet wurden.(Rebelo 2022)

Doch sowohl Sander et al. als auch Shaaf et al. betonten, dass die Segmentierung der apikalen Herzsichten besonders komplex und fehleranfällig ist, unabhängig davon, ob ein manueller oder automatisierter Ansatz angewendet wurde.(Sander, de Vos et al. 2020, Shaaf, Jamil et al. 2022)

Norlén et al. stellten fest, dass trotz der Nachteile des manuellen Ansatzes die Segmentierung durch Experten nach wie vor als der Goldstandard gilt.(Norlen, Alven et al. 2016) So wird auch

bei Rebelo et al. und bei Commandeur et al. in der Evaluierung von automatischer Segmentierungsmethoden, die manuelle Segmentierung als Referenzwert angesehen.(Commandeur, Goeller et al. 2018, Rebelo 2022) Umso bemerkenswerter ist, dass in der Literatur keine systematische Anleitung zur manuellen Segmentierung der Herzschichten dokumentiert ist, wie sie in unserer Untersuchung erarbeitet und getestet wurde. Wie Sander et al. und Rebelo et al. aufgezeigt haben, stellt sich der hybride Ansatz, bei dem die automatische Segmentierung der Herzschichten mit einer nachträglichen manuellen Korrektur durch einen Experten kombiniert wird, als die effizienteste Methode dar. Dies ermöglicht sowohl erhebliche Zeitersparnisse als auch eine höhere Korrektheit der Segmentierungsergebnisse.(Sander, de Vos et al. 2020, Rebelo 2022)

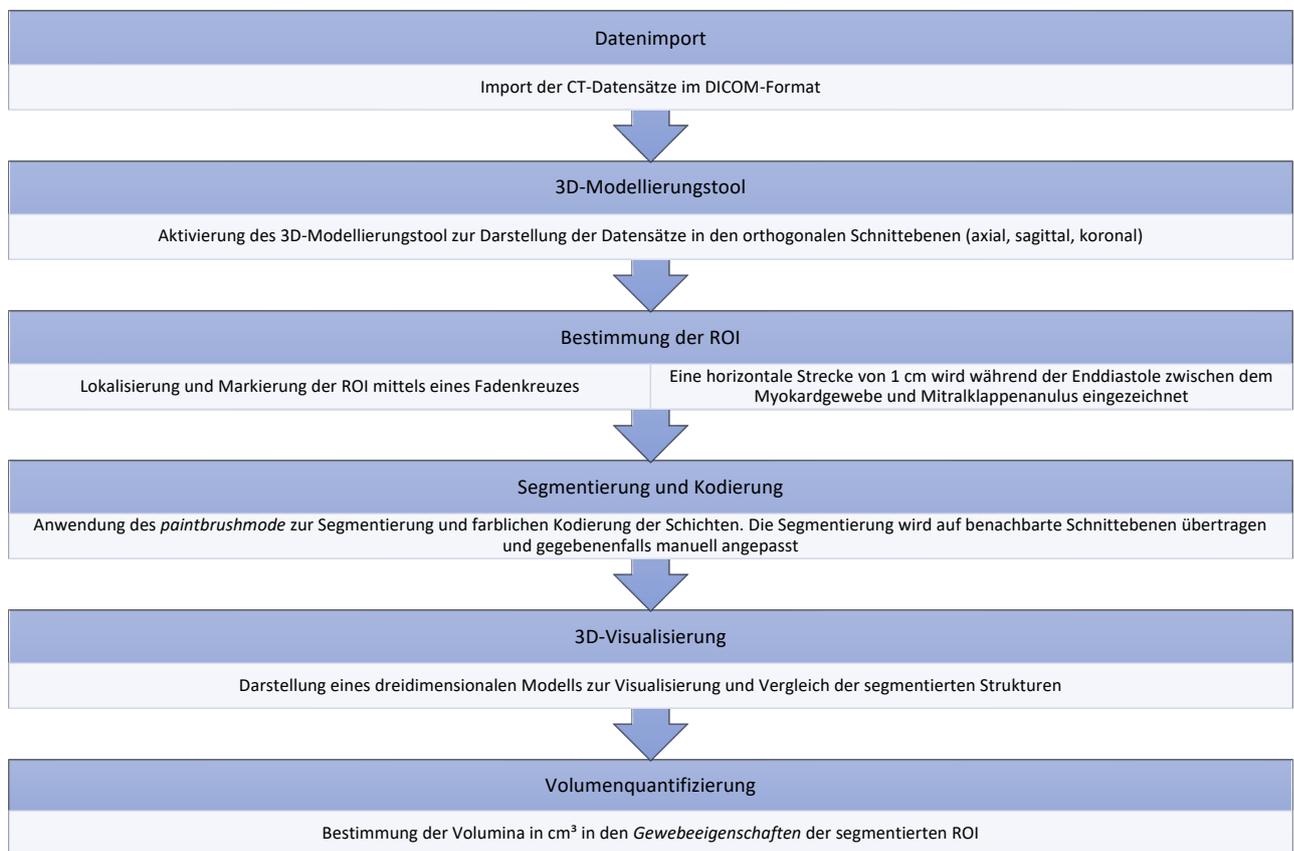


Abbildung 18: Exemplarische Quantifizierung der Herzspitze über das IntelliSpace Portal 11.

5.2. Blutungskomplikationen und Volumetrie

Im Rahmen der Evaluierung der Ergebnisse des TendyneTM-Systems wurden bereits Studien durchgeführt, die sich mit den periprozeduralen Blutungskomplikationen befassen, die in unserer Untersuchung analysiert wurden. Hell et al. untersuchten die Komplikationen bei 195 Patienten, die mit dem Tendyne-System behandelt wurden. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung, die eine detaillierte Differenzierung der Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien in *minor*, *major* und *life-threatening bleeding* vornahm, wurde in ihrer Studie lediglich das Auftreten von *major bleeding* erfasst. In der Studie wurde bei 14 % (n=27) der Patienten während der Interventionen *major bleeding* festgestellt, während in unserer Untersuchung dieser Anteil mit 21 % (n=5) höher war. In der vorgelegten Studie wurde eine periprozedurale Mortalität von lediglich 1 % (n=2) verzeichnet, wohingegen in unserer Untersuchung ein deutlich höherer Anteil von 17 % (n=4) festgestellt wurde. (Hell, Wild et al. 2024) Wilde et al. untersuchten ebenfalls eine Kohorte von 17 Patienten und berichteten über eine kumulierte Inzidenz von *major* und *life-threatening bleeding* von 5,9 % (n=1), welche deutlich niedriger im Vergleich zu den 43 % (n=10) war, die in unserer Untersuchung festgestellt wurden. (Wilde, Tanaka et al. 2024)

Leider ist die Datenlage in der Literatur hinsichtlich der Komplikationen, insbesondere der Blutungskomplikationen und deren Differenzierung beim transapikalen Mitralklappenersatz, begrenzt. Deshalb ist es wertvoll, diese Aspekte auch im Kontext des kathetergestützten Aortenklappenersatzes über den transapikalen Zugang zu untersuchen. Bleiziffer et al. untersuchten Blutungskomplikationen beim TA-TAVI in einer Kohorte von 143 Patienten, ohne eine detaillierte Differenzierung vorzunehmen. In ihrer Studie trat bei 7 % (n=10) der Patienten periprozedural eine apikale Blutung auf. Im Gegensatz dazu betrug die Inzidenz von Blutungen in unserer Untersuchung gemäß den VARC-2-Kriterien 30 % (n=7). Ebenfalls wird berichtet, dass das Auftreten apikaler Blutungen mit einer signifikant erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert ist. Es wird bereits vermutet, dass die Quelle dieser Blutungen in potenziell brüchigem Gewebe zu finden ist. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass es gegenwärtig keine diagnostischen Mittel gibt, das in der Lage ist, dieses Gewebe präzise zu identifizieren. (Bleiziffer, Piazza et al. 2011) Ziegelmueller et al. bestätigen in ihrer Übersichtsarbeit die Korrelation zwischen brüchigem Gewebe, apikalen Blutungskomplikationen und einer erhöhten Mortalitätsrate. (Ziegelmueller, Lange et al. 2015) Higgins et al. führten eine umfassende Studie durch, in der zwei Kohorten von jeweils 89 Patienten untersucht wurden, die im Jahr 2005 bzw. 2012 mittels eines

transapikalen Aortenklappenersatzes behandelt wurden. In dieser Studie erfolgte eine Differenzierung der Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien. In der Kohorte von 2005 traten *minor bleeding* in 1,1 % (n=1), *major bleeding* in 11 % (n=10) und *life-threatening bleeding* in 8,9 % (n=8) der Fälle auf. Im Vergleich dazu wies die Kohorte von 2012 eine reduzierte Komplikationsrate auf, mit *minor bleeding* bei 1,1 % (n=1) sowie jeweils 2,2 % (n=2) *major bleeding* und *life-threatening bleeding* der Patienten auf. In unserer Untersuchung wurden *minor bleeding* in 4 % (n=1), *major bleeding* in 17 % (n=4) und *life-threatening bleeding* in 8 % (n=2) der Fälle dokumentiert. (Higgins, Ye et al. 2012) In der Studie von Albabtain et al. wurden Prädiktoren für Blutungskomplikationen in Abhängigkeit vom Zugangsweg bei der TAVI-Prozedur untersucht. Bei transapikalen Verfahren traten keine *minor bleeding* auf, während *major bleeding* in 9,5 % (n=2) und *life-threatening bleeding* in 4,7 % (n=1) der Fälle verzeichnet wurden. Diese Komplikationsraten lagen somit in allen Kategorien unter den Werten, die in unserer Untersuchung beobachtet wurden. Ebenso wurde in dieser Studie die Annahme bestätigt, dass Blutungskomplikationen mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert sind. (Albabtain, Arafat et al. 2022) Aguirre et al. untersuchten den Einfluss der Erfahrung der Operateure auf die Mortalität und Komplikationsrate bei der TA-TAVI. Die Ergebnisse zeigten, dass die Mortalität in den Kohorten mit zunehmender Erfahrung und Lernzuwachs der Operateure signifikant zurückging. Im Gegensatz dazu blieb die Rate an Blutungskomplikationen weitgehend unverändert, unabhängig vom Erfahrungsgrad des Operateurs. (Aguirre, Waskowski et al. 2014) Francica et al. berichteten in ihrer aktuellen Studie über eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse bei der TA-TAVI. Nach den VARC-3-Kriterien wurden folgende Blutungskomplikationen festgestellt: Typ 1 in 1,3 % (n=2), Typ 2 in 1,3 % (n=2), Typ 3 in 0,6 % (n=1), während Typ 4-Komplikationen nicht beobachtet wurden. Auch hier wurden in unserer Untersuchung höhere Raten an Blutungskomplikationen dokumentiert. Nach den VARC-3-Kriterien traten Typ 1-Komplikationen in 4 % (n=1), Typ 2-Komplikationen in 13 % (n=3) und Typ 3-Komplikationen in 23 % (n=3) der Fälle auf, während keine Typ-4-Komplikationen beobachtet wurden. (Francica, Tonelli et al. 2022)

In der Literatur variieren die Definitionen und Klassifikationen von Blutungen häufig, was die Vergleichbarkeit der Anzahl und Schweregrade von Blutungskomplikationen erheblich erschwert. (Albabtain, Arafat et al. 2022) Im Vergleich zu unseren Ergebnissen zeigen die hier aufgeführten Studien häufig niedrigere Raten von Blutungskomplikationen. Es ist jedoch anzumerken, dass die Autoren in der Regel nur schwerwiegende Blutungskomplikationen als solche klassifizieren, die eine kardiopulmonale Unterstützung, eine Sternotomie oder eine erneute Exploration erfordern. (Bleiziffer, Piazza et al. 2011)

Wie von Bleiziffer et al. und Ziegelmueller et al. postuliert, könnte die Ursache für Blutungen beim transapikalen Klappenersatz in der potenziellen Fragilität des Gewebes in diesem Bereich liegen.(Bleiziffer, Piazza et al. 2011, Ziegelmueller, Lange et al. 2015) Wong et al. weisen ebenfalls darauf hin, dass bei der hämostatischen Kontrolle des Apex im Kontext der TA-TAVI eine Vermeidung von übermäßigem epikardialen Fett ratsam ist.(Wong, Ye et al. 2010) Ungeachtet dessen gibt es in der Literatur keine Studien, die einen Versuch zur Quantifizierung der Gewebsfragilität, auf Basis einer volumetrischen Analyse der Herzschichten, unternommen haben. In unserer Untersuchung wurde die volumetrische Analyse der Herzschichten im Rahmen eines Vergleichs zwischen einer Gruppe von Patienten, die mit dem Tendyne™-System behandelt wurden, und einer Gruppe, die eine transapikale TAVI erhalten hat, durchgeführt. Ebenso existiert in der bestehenden Literatur bislang keine Studie, die einen direkten Vergleich der beiden aufgeführten Kohorten hinsichtlich präoperativer Charakteristika und intraoperativer Komplikationen bietet. Unabhängig von der Differenzierung der Blutungskomplikationen zeigten die Daten eine höhere Inzidenz dieser Komplikationen in der Tendyne-Kohorte im Vergleich zur TA-TAVI-Kohorte, wenngleich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Diese Beobachtung rechtfertigt eine vertiefte Analyse der Volumetrie der Herzschichten. Trotz des Fehlens statistischer Signifikanz zeigte die TA-TAVI-Kohorte eine größere Menge an Myokardgewebe im Vergleich zur Tendyne-Gruppe ($10,2 \pm 5,7$ vs. $8 \pm 1,9$; $>0,999$). Dieses Phänomen wird von Chambers bestätigt, der feststellt, dass die in der TA-TAVI-Kohorte häufig beobachtete Aortenklappenstenose (78%; n=18) zu einer Drucküberlastung des linken Ventrikels führt. Diese Drucküberlastung induziert eine konzentrische Umgestaltung des linken Ventrikels, die schließlich zu einer Hypertrophie des Ventrikels führt.(Chambers 2006) Dieses konzentrische Remodeling des linken Ventrikels wird ebenfalls umfassend von Clavel et al. beschrieben.(Clavel and Pibarot 2014) Zusätzlich berichten Pibarot et al., dass im Rahmen der Pathophysiologie der Aortenklappenstenose eine Reduktion des Volumens des linksventrikulären Cavums beobachtet wird.(Pibarot and Dumesnil 2012) Chambers und Clavel et al. erklären, dass die Reduktion des Volumens des Cavums als kompensatorischer Mechanismus fungiert, um den durch die Aortenklappenstenose induzierten erhöhten intrakavitären Druck zu stabilisieren.(Chambers 2006, Clavel and Pibarot 2014) Diese Beobachtung wird durch unsere Untersuchung bestätigt, in der das durchschnittliche Volumen des Cavums am Apex in der TA-TAVI-Kohorte signifikant geringer war als in der Tendyne-Kohorte ($4,2 \pm 1,2$ vs. $5,1 \pm 1,2$; $p = 0,01$). Die Patienten der Tendyne-Kohorte wiesen in unserer Untersuchung signifikant häufiger eine Mitralklappeninsuffizienz auf (82 %; n=19). Szymczyk et al. und Ma-

lahfji et al. berichten, dass die Mitralklappeninsuffizienz durch die resultierende Volumenbelastung zu einer Hypertrophie der vorhandenen Kardiomyozyten führt, was in der Folge die linksventrikuläre Myokardmasse vergrößert. Mit zunehmendem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz steigt die linksventrikuläre Masse entsprechend an. Dieser Prozess des *remodeling* führt jedoch zu einer exzentrischen Hypertrophie. (Szymczyk, Wierzbowska-Drabik et al. 2008, Malahfji, Kitkungvan et al. 2023) Obwohl das Volumen des Myokardgewebes in der Tendyne-Kohorte im Durchschnitt geringer ist als in der TA-TAVI-Kohorte, wäre es von Interesse zu klären, ob das durchschnittliche Myokardvolumen am Apex in der Tendyne-Kohorte im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht ist. Dies könnte Hinweise auf das Vorliegen einer exzentrischen Hypertrophie geben. Ähnlich verhält es sich bei der Analyse des durchschnittlichen Cavumvolumens, welches in der Tendyne-Kohorte signifikant größer war als in der TA-TAVI-Kohorte. Diese Beobachtung wird ebenfalls von Chaudhari et al. und Hagendorff et al. bestätigt, die zeigen, dass eine Mitralklappeninsuffizienz mit einer Zunahme des intrakavitären Durchmessers im linken Ventrikel assoziiert ist. (Hagendorff, Knebel et al. 2021, Chaudhari and Chokkalingam Mani 2024) Die wissenschaftliche Datenlage zur Beziehung zwischen Klappenvitien und epikardialem Fett ist bislang unzureichend. Coisne et al. berichteten, dass das epikardiale Fett eine signifikante Assoziation mit dem Fortschreiten des linksventrikulären *remodeling* bei Aortenklappenstenose aufweist. (Coisne, Ninni et al. 2019) In unserer Untersuchung zeigte sich ein signifikant höheres durchschnittliches Volumen des epikardialen Fetts in der Tendyne-Kohorte im Vergleich zur TA-TAVI-Kohorte, mit einem p-Wert von 0,009 ($2,5 \pm 1,0$ vs. $4,2 \pm 3,1$; $p = 0,009$). Park et al. erläutern in ihrer Übersichtsarbeit, dass epikardiales Fett im Verlauf einer koronaren Bypass-Operation entfernt werden kann. (Park, Jung et al. 2010) Bei der Analyse der präoperativen Charakteristika zeigt sich, dass in der Tendyne-Kohorte signifikant häufiger herzchirurgische Voroperationen durchgeführt wurden ($n=4$ vs. 12 ; 17 vs. 52% ; $p = 0,014$). Es könnte von Vorteil sein, die herzchirurgischen Voroperationen detaillierter zu differenzieren. Die Tendyne-Gruppe zeigt bereits ein signifikant erhöhtes Volumen an epikardialem Fett, und es besteht die Hypothese, dass bei einem Fehlen dieser Voroperationen das durchschnittliche Volumen des epikardialen Fetts möglicherweise noch höher ausgefallen wäre. Bei der Bewertung unserer Ergebnisse im Kontext der aktuellen Datenlage muss jedoch berücksichtigt werden, dass die wissenschaftliche Literatur häufig eine umfassende Analyse des gesamten Herzens beinhaltet, ohne sich speziell auf die Herzspitze zu konzentrieren, wie in unserer Untersuchung. Shapiro et al. berichten von einer variablen Verteilung der hypertrophen Masse im linken Ventrikel, während Massera et al. feststellen, dass die maximale Wanddicke

in der Basalregion am höchsten ist und sich in Richtung der mittelventrikulären und apikalen Segmente verringert.(Shapiro and McKenna 1983, Massera, McClelland et al. 2019)

5.3. Limitationen

Die Interpretation und Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchungen müssen aufgrund einiger Limitationen relativiert werden. Da der Bereich von Interesse in den Herzschichten manuell festgelegt wurde, kann dies zu potenziellen Ungenauigkeiten führen, was sich auf die Quantifizierung des Volumens auswirken kann. Zudem kann die Bildqualität durch Artefakte und Bildrauschen, etwa durch Übergewicht, die Genauigkeit der Segmentierung beeinträchtigen. Ein weiterer Punkt ist, dass die manuelle Segmentierung der Herzschichten nur von einer einzigen Person durchgeführt wurde. Daher kann die Interobservervariabilität nicht beurteilt werden, jedoch besteht die Möglichkeit, dass personenbezogene Fehler bei jeder Segmentierung konsistent sind.

Die Studie hat einen retrospektiven Charakter und fokussiert sich monozentrisch ausschließlich auf Patienten, die am Universitätsklinikum Köln einen transapikalen Mitral- oder Aortenklappenersatz erhalten haben. Nicht nur war die Anzahl der Probanden in beiden beobachteten Kohorten recht begrenzt, sondern es wurde auch kein Vergleichskollektiv aus gesunden Probanden untersucht, welches die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientengruppen einschränkt. Überdies wurden die Eingriffe von Operationsteams mit unterschiedlicher Erfahrung und Lernkurve durchgeführt, welches intraoperative Ereignisse und Komplikationen in den Kohorten beeinflussen kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Xiling, Z., et al., *Transcatheter Mitral Valve Repair or Replacement: Competitive or Complementary?* J Clin Med, 2022. **11**(12).
2. Shah, S.N. and S. Sharma, *Mitral Stenosis*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
3. Douedi, S. and H. Douedi, *Mitral Regurgitation*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
4. Tersalvi, G., et al., *Sex Differences in Epidemiology, Morphology, Mechanisms, and Treatment of Mitral Valve Regurgitation*. Medicina (Kaunas), 2023. **59**(6).
5. Aluru, J.S., et al., *Valvular Heart Disease Epidemiology*. Med Sci (Basel), 2022. **10**(2).
6. Lipiecki, J., M. Kuzemczak, and T. Siminiak, *Transcatheter treatment of functional mitral valve regurgitation*. Trends Cardiovasc Med, 2021. **31**(8): p. 487-494.
7. Hensey, M., et al., *Transcatheter Mitral Valve Replacement: An Update on Current Techniques, Technologies, and Future Directions*. JACC Cardiovasc Interv, 2021. **14**(5): p. 489-500.
8. Wild, M.G., et al., *Transapical mitral valve implantation for treatment of symptomatic mitral valve disease: a real-world multicentre experience*. Eur J Heart Fail, 2022. **24**(5): p. 899-907.
9. Wong, D.R., et al., *Technical considerations to avoid pitfalls during transapical aortic valve implantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(1): p. 196-202.
10. Sanchez Vaca, F. and B. Bordoni, *Anatomy, Thorax, Mitral Valve*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
11. Schubert, S.A., et al., *Mitral Valve Repair: The French Correction Versus the American Correction*. Surg Clin North Am, 2017. **97**(4): p. 867-888.
12. Carpentier, A.F., et al., *The "physio-ring": an advanced concept in mitral valve annuloplasty*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(5): p. 1177-85; discussion 1185-6.
13. Di Mauro, M., et al., *Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve*. Int J Cardiol, 2013. **163**(3): p. 242-248.
14. Van Mieghem, N.M., et al., *Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(8): p. 617-26.
15. Ho, S.Y., *Anatomy of the mitral valve*. Heart, 2002. **88 Suppl 4**(Suppl 4): p. iv5-10.
16. Sanchez Vaca, F. and B. Bordoni, *Anatomy, Thorax, Mitral Valve*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
17. Gunnal, S.A., R.N. Wabale, and M.S. Farooqui, *Morphological study of chordae tendinae in human cadaveric hearts*. Heart Views, 2015. **16**(1): p. 1-12.
18. Beigel, R., et al., *The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(12): p. 1251-65.
19. Donal, E. and V. Panis, *Interaction between mitral valve apparatus and left ventricle. Functional mitral regurgitation: A brief state-of-the-art overview*. Adv Clin Exp Med, 2021. **30**(10): p. 991-997.
20. Enriquez-Sarano, M., C.W. Akins, and A. Vahanian, *Mitral regurgitation*. Lancet, 2009. **373**(9672): p. 1382-94.
21. Burton, L.V. and K. Beier, *Papillary Muscle Rupture*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
22. Gasser, S., H. Reichensperner, and E. Girdauskas, *Genomic analysis in patients with myxomatous mitral valve prolapse: current state of knowledge*. BMC Cardiovasc Disord, 2018. **18**(1): p. 41.
23. Yuan, S.M. and H. Jing, *Marfan's syndrome: an overview*. Sao Paulo Med J, 2010. **128**(6): p. 360-6.

24. Bowen, J.M., et al., *Ehlers-Danlos syndrome, classical type*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017. **175**(1): p. 27-39.
25. Grayburn, P.A., A. Sannino, and M. Packer, *Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials*. JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(2): p. 353-362.
26. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
27. Asgar, A.W., M.J. Mack, and G.W. Stone, *Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(12): p. 1231-1248.
28. Hung, J., et al., *Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target*. Circulation, 2004. **110**(11 Suppl 1): p. II85-90.
29. Girdauskas, E., et al., *Minimally invasive mitral valve repair for functional mitral regurgitation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **55**(Suppl 1): p. i17-i25.
30. Pierard, L.A. and B.A. Carabello, *Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment*. Eur Heart J, 2010. **31**(24): p. 2996-3005.
31. Enriquez-Sarano, M. and T.M. Sundt, 3rd, *Early surgery is recommended for mitral regurgitation*. Circulation, 2010. **121**(6): p. 804-11; discussion 812.
32. Bouknight, D.P. and R.A. O'Rourke, *Current management of mitral valve prolapse*. Am Fam Physician, 2000. **61**(11): p. 3343-50, 3353-4.
33. Erolu, E. and F. Akalin, *Mitral Regurgitation and Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels in Children: A Modification of Adult Criteria*. Tex Heart Inst J, 2022. **49**(4).
34. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2021. **143**(5): p. e35-e71.
35. McCutcheon, K. and P. Manga, *Left ventricular remodelling in chronic primary mitral regurgitation: implications for medical therapy*. Cardiovasc J Afr, 2018. **29**(1): p. 51-65.
36. Varma, P.K., et al., *Ischemic mitral regurgitation*. Ann Card Anaesth, 2017. **20**(4): p. 432-439.
37. Velazquez, E.J., et al., *Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure*. N Engl J Med, 2019. **380**(6): p. 539-548.
38. Pitt, B., et al., *Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1383-92.
39. Kirchhof, P., et al., *Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2020. **383**(14): p. 1305-1316.
40. Deferm, S., et al., *Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(19): p. 2465-2476.
41. Van Gelder, I.C., et al., *Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation*. Arch Intern Med, 1996. **156**(22): p. 2585-92.
42. Enriquez-Sarano, M., et al., *Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2005. **352**(9): p. 875-83.

43. El Sabbagh, A., Y.N.V. Reddy, and R.A. Nishimura, *Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(4): p. 628-643.
44. Sundermann, S.H., V. Falk, and S. Jacobs, *Mitral valve reconstruction - timing, surgical techniques and results*. Swiss Med Wkly, 2012. **142**: p. w13715.
45. Douedi, S. and H. Douedi, *Mitral Regurgitation*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
46. Yu, J., E. Qiao, and W. Wang, *Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: A systematic review and meta-analysis*. Clin Cardiol, 2022. **45**(7): p. 701-716.
47. Walkes, J.C. and M.J. Reardon, *Status of mitral valve surgery*. Curr Opin Cardiol, 2004. **19**(2): p. 117-22.
48. Treede, H., et al., *A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(1): p. 78-84.
49. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
50. Nesser, H.J., O.A. Breithardt, and B.K. Khandheria, *Established and evolving indications for cardiac resynchronisation*. Heart, 2004. **90 Suppl 6**(Suppl 6): p. vi5-9.
51. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
52. Lindenfeld, J., et al., *Association of Effective Regurgitation Orifice Area to Left Ventricular End-Diastolic Volume Ratio With Transcatheter Mitral Valve Repair Outcomes: A Secondary Analysis of the COAPT Trial*. JAMA Cardiol, 2021. **6**(4): p. 427-436.
53. Dahle, G., *Current Devices in TMVI and Their Limitations: Focus on Tendyne*. Front Cardiovasc Med, 2020. **7**: p. 592909.
54. Moat, N.E., A. Duncan, and C. Quarto, *Transcatheter mitral valve implantation: Tendyne*. EuroIntervention, 2016. **12**(Y): p. Y75-7.
55. Beller, J.P., et al., *Early clinical results with the Tendyne transcatheter mitral valve replacement system*. Ann Cardiothorac Surg, 2018. **7**(6): p. 776-779.
56. Duncan, A., et al., *Multicenter Clinical Management Practice to Optimize Outcomes Following Tendyne Transcatheter Mitral Valve Replacement*. Struct Heart, 2022. **6**(1): p. 100025.
57. Gossel, M., et al., *Early outcomes of transcatheter mitral valve replacement with the Tendyne system in severe mitral annular calcification*. EuroIntervention, 2022. **17**(18): p. 1523-1531.
58. Badhwar, V., et al., *Mitral regurgitation severity predicts one-year therapeutic benefit of Tendyne transcatheter mitral valve implantation*. EuroIntervention, 2019. **15**(12): p. e1065-e1071.
59. Perpetua, E.M. and M. Reisman, *The Tendyne transcatheter mitral valve implantation system*. EuroIntervention, 2015. **11 Suppl W**: p. W78-9.
60. Muller, D.W.M., et al., *Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(4): p. 381-391.
61. Iacobellis, G., *Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology*. Nat Rev Cardiol, 2022. **19**(9): p. 593-606.
62. Villasante Fricke, A.C. and G. Iacobellis, *Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(23).

63. Doukbi, E., et al., *Browning Epicardial Adipose Tissue: Friend or Foe?* Cells, 2022. **11**(6).
64. Patel, K.H.K., et al., *Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022. **322**(2): p. H129-H144.
65. Iacobellis, G. and A.C. Bianco, *Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features.* Trends Endocrinol Metab, 2011. **22**(11): p. 450-7.
66. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(5): p. H2031-41.
67. Iacobellis, G. and H.J. Willens, *Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications.* J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(12): p. 1311-9; quiz 1417-8.
68. DenOtter, T.D. and J. Schubert, *Hounsfield Unit*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
69. Rodrigues, E.O., et al., *A novel approach for the automated segmentation and volume quantification of cardiac fats on computed tomography.* Comput Methods Programs Biomed, 2016. **123**: p. 109-28.
70. Greif, M., et al., *Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(5): p. 781-6.
71. Abate, N., et al., *Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers.* J Lipid Res, 1994. **35**(8): p. 1490-6.
72. Niemann, M., et al., *[Epicardial fat: Imaging and implications for diseases of the cardiovascular system]*. Herz, 2015. **40 Suppl 3**: p. 282-90.
73. Zhang, L., et al., *Development of artificial intelligence in epicardial and pericoronary adipose tissue imaging: a systematic review.* Eur J Hybrid Imaging, 2021. **5**(1): p. 14.
74. Commandeur, F., et al., *Fully Automated CT Quantification of Epicardial Adipose Tissue by Deep Learning: A Multicenter Study.* Radiol Artif Intell, 2019. **1**(6): p. e190045.
75. Baldus, S., et al., *Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren.* Der Kardiologe, 2020. **14**(5): p. 339-363.
76. Rihal, C.S., *The left ventricular apex opening and closing a new port into the human heart.* JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(8): p. 875-6.
77. Larobina, M., *Thirty Years of the DICOM Standard.* Tomography, 2023. **9**(5): p. 1829-1838.
78. Yushkevich, P.A., et al., *User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability.* Neuroimage, 2006. **31**(3): p. 1116-28.
79. Wijnen, N., et al., *Comparison of segmentation software packages for in-hospital 3D print workflow.* J Med Imaging (Bellingham), 2021. **8**(3): p. 034004.
80. Jorwekar, G.J., K.N. Dandekar, and P.K. Baviskar, *Picture Archiving and Communication System (PACS): Clinician's Perspective About Filmless Imaging.* Indian J Surg, 2015. **77**(Suppl 3): p. 774-7.
81. Secchi, F., et al., *Quantification of epicardial adipose tissue in obese patients using an open-bore MR scanner.* Eur Radiol Exp, 2022. **6**(1): p. 25.
82. Kappetein, A.P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(15): p. 1438-54.
83. Albabtain, M.A., et al., *Risk of Bleeding after Transcatheter Aortic Valve Replacement: impact of Preoperative Antithrombotic Regimens.* Braz J Cardiovasc Surg, 2022. **37**(6): p. 836-842.

84. Varc-3 Writing, C., et al., *Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research*. J Am Coll Cardiol, 2021. **77**(21): p. 2717-2746.
85. Johnson, K.M., H.E. Johnson, and D.A. Dowe, *Left ventricular apical thinning as normal anatomy*. J Comput Assist Tomogr, 2009. **33**(3): p. 334-7.
86. Ko, S.M., S.H. Hwang, and H.J. Lee, *Role of Cardiac Computed Tomography in the Diagnosis of Left Ventricular Myocardial Diseases*. J Cardiovasc Imaging, 2019. **27**(2): p. 73-92.
87. Rebelo, A.F.F., António Miguel ; Fonseca, José M. , *MD Automatic epicardial fat segmentation and volume quantification on non-contrast Cardiac Computed Tomography*. Computer Methods and Programs in Biomedicine Update, 2022. **2**.
88. Shahzad, R., et al., *Automatic quantification of epicardial fat volume on non-enhanced cardiac CT scans using a multi-atlas segmentation approach*. Med Phys, 2013. **40**(9): p. 091910.
89. Sander, J., B.D. de Vos, and I. Isgum, *Automatic segmentation with detection of local segmentation failures in cardiac MRI*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 21769.
90. Shaaf, Z.F., et al., *Automatic Left Ventricle Segmentation from Short-Axis Cardiac MRI Images Based on Fully Convolutional Neural Network*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(2).
91. Norlen, A., et al., *Automatic pericardium segmentation and quantification of epicardial fat from computed tomography angiography*. J Med Imaging (Bellingham), 2016. **3**(3): p. 034003.
92. Commandeur, F., et al., *Deep Learning for Quantification of Epicardial and Thoracic Adipose Tissue From Non-Contrast CT*. IEEE Trans Med Imaging, 2018. **37**(8): p. 1835-1846.
93. Hell, M.M., et al., *Transapical Mitral Valve Replacement: 1-Year Results of the Real-World Tendyne European Experience Registry*. JACC Cardiovasc Interv, 2024. **17**(5): p. 648-661.
94. Wilde, N., et al., *Characteristics and outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve replacement with the Tendyne system*. Clin Res Cardiol, 2024. **113**(1): p. 1-10.
95. Bleiziffer, S., et al., *Apical-access-related complications associated with trans-catheter aortic valve implantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **40**(2): p. 469-74.
96. Ziegelmueller, J.A., R. Lange, and S. Bleiziffer, *Access and closure of the left ventricular apex: state of play*. J Thorac Dis, 2015. **7**(9): p. 1548-55.
97. Higgins, J., et al., *Transapical aortic valve implantation: The Vancouver experience*. Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(2): p. 138-44.
98. Aguirre, J., et al., *Transcatheter aortic valve replacement: experience with the transapical approach, alternate access sites, and concomitant cardiac repairs*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(4): p. 1417-22.
99. Francica, A., et al., *Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Real-World Early and Mid-Term Outcome of a Third-Level Centre*. J Clin Med, 2022. **11**(14).
100. Chambers, J., *The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors*. Heart, 2006. **92**(3): p. 420-3.
101. Clavel, M.A. and P. Pibarot, *Assessment of low-flow, low-gradient aortic stenosis: multimodality imaging is the key to success*. EuroIntervention, 2014. **10 Suppl U**: p. U52-60.
102. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(19): p. 1845-53.

103. Szymczyk, E., et al., *Mitral valve regurgitation is a powerful factor of left ventricular hypertrophy*. Pol Arch Med Wewn, 2008. **118**(9): p. 478-83.
104. Malahfji, M., et al., *Differences in Myocardial Remodeling and Tissue Characteristics in Chronic Isolated Aortic and Mitral Regurgitation*. Circ Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(3): p. e014684.
105. Hagedorff, A., et al., *Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness*. Clin Res Cardiol, 2021. **110**(11): p. 1704-1733.
106. Chaudhari, S.S. and B. Chokkalingam Mani, *Mitral Valve Insufficiency*, in StatPearls. 2024: Treasure Island (FL).
107. Coisne, A., et al., *Epicardial fat amount is associated with the magnitude of left ventricular remodeling in aortic stenosis*. Int J Cardiovasc Imaging, 2019. **35**(2): p. 267-273.
108. Park, M.J., et al., *Assessment of Epicardial Fat Volume With Threshold-Based 3-Dimensional Segmentation in CT: Comparison With the 2-Dimensional Short Axis-Based Method*. Korean Circ J, 2010. **40**(7): p. 328-33.
109. Shapiro, L.M. and W.J. McKenna, *Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 1983. **2**(3): p. 437-44.
110. Massera, D., et al., *Prevalence of Unexplained Left Ventricular Hypertrophy by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in MESA*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(8): p. e012250.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mitralklappe im Ventrikellängsschnitt.....	12
Abbildung 2: Tendyne™-System.....	20
Abbildung 3: Tendyne™-System postinterventionell.....	22
Abbildung 4: ITK-SNAP, Anwenderoberfläche.....	31
Abbildung 5: ITK-SNAP, Hauptmenüleiste.....	31
Abbildung 6: ITK-SNAP, Main-Toolbar.....	32
Abbildung 7: IntelliSpace Portal 11, CT-Viewer.....	34
Abbildung 8: IntelliSpace Portal 11, Analyse-Menü 1.....	35
Abbildung 9: IntelliSpace Portal 11, Analyse Menü 2.....	35
Abbildung 10: IntelliSpace Portal 11, 3D-Modellierungstool.....	36
Abbildung 11: IntelliSpace Portal 11, Hauptmenüleiste im 3D-Modellierungstool.....	36
Abbildung 12: IntelliSpace Portal 11, 3D-Modell segmentieren.....	38
Abbildung 13: IntelliSpace Portal 11, Gewebeeigenschaften.....	38
Abbildung 14: ITK-SNAP, Segmentation Label Editor.....	39
Abbildung 15: ITK-SNAP, exemplarische Herzspitzensegmentierung.....	40
Abbildung 16: ITK-SNAP, Volumes and Statistics.....	41
Abbildung 17: IntelliSpace Portal 11, exemplarische Herzspitzen-Segmentierung.....	42
Abbildung 18: Exemplarische Quantifizierung der Herzspitze über das IntelliSpace Portal 11.....	60

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative Charakteristika.....	46
Tabelle 2: Komorbiditäten.....	47
Tabelle 3: Intraoperative Charakteristika.....	49
Tabelle 4: Blutungskomplikationen und Mortalität.....	50
Tabelle 5: Volumetrische Daten der Herzspitze.....	52
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Cavumvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.....	56

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der epikardialen Fettvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.	56
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Myokardgewebervolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.	57

7.3. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien zwischen TA-TAVI und Tendyne.	50
Diagramm 2: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Blutungskomplikationen gemäß den VARC-3-Kriterien zwischen TA-TAVI und Tendyne.	51
Diagramm 3: Visualisierung des durchschnittlichen prozentualen Anteils von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im TA-TAVI Kollektiv.	53
Diagramm 4: Visualisierung des durchschnittlichen prozentualen Anteils von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im Tendyne-Kollektiv.	53
Diagramm 5: Darstellung der Volumina von Cavum, epikardialem Fett und Myokardgewebe im TA-TAVI Kollektiv im Vergleich zum Tendyne Kollektiv.	54
Diagramm 6: Darstellung der Cavumvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.	55
Diagramm 7: Darstellung der epikardialen Fettvolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.	55
Diagramm 8: Darstellung der Myokardgewebervolumina des Gesamtkollektivs im Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen gemäß den VARC-2-Kriterien.	56

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

S. Gerfer, **R. Güngör**, H. Wienemann, I. Djordjevic, K. Eghbalzadeh, M. Adam, S. Baldus, T. Wahler, L. Conradi, E. Kuhn. Impact of Cardio-anatomical Characteristics on Bleeding Complications of Transapical Transcatheter Intervention. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2025 Feb 16. 73(S 01): S1-S7.1DOI: 10.1055/s-0045-1804054.