

Aus der Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**„Stellenwert der Dobutamin-Stress-Echokardiographie bei der
Unterscheidung einer hochgradigen von einer pseudo-hochgradigen
Aortenklappenstenose und Bestimmung deren echokardiographischer
Prädiktoren“**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Enzensberger

aus Kaufbeuren

Würzburg, April 2023

Referent: Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck

Koreferentin: Prof. Dr. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Die Aortenklappenstenose</i>	1
1.1.1	Prävalenz und Ätiologie der Aortenklappenstenose	1
1.1.2	Pathogenese der Aortenklappenstenose	3
1.1.3	Beurteilung des Schweregrades	5
1.2	<i>Thema und Fragestellung</i>	8
1.2.1	Thema	8
1.2.2	Fragestellung	9
2	Physikalische Grundlagen der Echokardiographie	9
2.1	<i>Ultraschall</i>	9
2.1.1	Schwächung von Schallwellen in Materie	10
2.1.1.1	Absorption	10
2.1.1.2	Reflexion und Brechung	10
2.1.1.3	Streuung und Divergenz	11
2.1.2	Bilderzeugung	11
2.2	<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	12
2.2.1	M-Mode	12
2.2.2	2-D-Echokardiographie	14
2.2.3	3-D-Echokardiographie	15
2.3	<i>Konventionelle Doppler Echokardiographie</i>	16
2.3.1	Dopplereffekt	16
2.3.2	Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)	18
2.3.3	Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)	20
2.3.4	Farbdoppler	21
2.4	<i>Gewebedoppler Echokardiographie</i>	23
2.4.1	Allgemeine Grundlagen	23
2.4.2	Myokardfunktion und Myokardgeschwindigkeiten	24
2.4.3	Strain	26
2.4.4	Strain Rate	28
2.5	<i>Echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe</i>	28
2.6	<i>Stressechokardiographie</i>	31
2.6.1	Prinzip der Stressechokardiographie	31
2.6.2	Belastung in der Stressechokardiographie	32
2.6.3	Indikationen und Kontraindikationen der Stressechokardiographie	32
2.6.4	Stressechokardiographie bei Aortenklappenstenose	33
3	Methoden	34
3.1	<i>Patientenkollektiv und Studiendesign</i>	34
3.2	<i>Follow Up</i>	35
3.3	<i>Echokardiographie</i>	36
3.3.1	Allgemeine echokardiographische Daten	36
3.3.2	Evaluation des Schweregrads der AS mithilfe der Standard transthorakalen Echokardiographie	39

3.3.3 Low-dose Dobutamin-Stressechokardiographie	41
3.3.4 Datenanalyse	42
4 Ergebnisse	42
4.1 Klinische Ausgangsdaten	42
4.2 Allgemeine echokardiographische Charakteristika	45
4.3 Dobutamin-Stress-Echokardiographie	48
4.4 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS	56
4.5 Ergebnisse des klinischen Follow Up	58
5 Diskussion	58
5.1 Nutzen der DSE bei Patienten mit einer LGAS mit reduzierter oder erhaltener LVEF	59
5.2 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS bei Patienten mit erhaltener LVEF	61
5.3 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS bei Patienten mit reduzierter LVEF	62
6 Limitationen dieser Studie	63
7 Auswirkungen auf die Klinik	64
8 Zusammenfassung	65
9 Literaturverzeichnis	66
10 Abbildungsverzeichnis	70
11 Abkürzungsverzeichnis	70

Anhang

Danksagung
Lebenslauf

Gender-Hinweis

Die in dieser Dissertation verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf alle Geschlechter. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

1 Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Prävalenz und Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika [1] und die kalzifizierende AS ist die häufigste Form weltweit [2]. Die Prävalenz nimmt ständig zu, da die Lebenserwartung der Bevölkerung kontinuierlich steigt. [1] Die Prävalenz in der Population der > 65-Jährigen liegt bei 2-4%, und bei 25%, wenn man ihren Vorläufer, die Aortenklappensklerose miteinschließt [3]. Weitere Ursachen der AS sind die angeborene AS, die besonders in der jüngeren Bevölkerung dominiert, und das rheumatische Fieber, das vor allem in Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung relevant ist [1]. Patienten mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe haben ein erhöhtes Risiko, eine AS zu entwickeln. Sie entwickeln eine AS ein bis zwei Jahrzehnte früher als diejenigen mit einer trikuspiden Aortenklappe [2]. Die AS ist die dritthäufigste kardiale Erkrankung bei Erwachsenen. Sie kommt direkt nach der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und der arteriellen Hypertonie [2-4]. Die Diagnose der AS hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und die weitere Prognose der Patienten [5]. Patienten mit einer hochgradigen symptomatischen AS haben ohne Therapie eine mittlere Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren [6].

Es handelt sich bei der kalzifizierenden AS um eine chronisch progrediente Erkrankung bei dieser die Patienten lange Zeit symptomlos bleiben [1]. Die Taschen der Aortenklappe sind im Gesunden zart und durchscheinend, wohingegen sie bei stenotischen Klappen verdickt und teils diffus, teils fokal verkalkt sind [7]. Der Kalk auf den Aortenklappentaschen ist meist vor allem auf der Seite der Aorta und weniger auf der Seite zum Ventrikel hin zu finden. Das deutet darauf hin, dass der Prozess der Kalzifizierung etwas mit den mechanischen Scherkräften zu tun hat, welche auf die Klappe einwirken. Auf der Seite der Aorta bilden sich Turbulenzen, welche sich als Scherkräfte auf das Endothel auswirken und spielen somit eine Rolle bei der Entstehung der AS [8]. Es handelt sich insgesamt bei der kalzifizierenden AS um einen aktiven Prozess in Form von Lipidablagerungen, Infiltration von Leukozyten sowie einer Aktivierung von Myofibroblasten, der schließlich zu einer Verkalkung und Verdickung der Klappentaschen führt [7]. Man nennt das Resultat auch

Aortenklappensklerose, also eine Verdickung und Kalzifizierung der Aortenklappe ohne entstehenden Druckgradienten über der Klappe.

Beeinflusst wird die Erkrankung durch verschiedene Risikofaktoren, wie angeborene Klappenfehler oder das Alter. Weitere Risikofaktoren die im Zusammenhang mit der AS stehen, sind das männliche Geschlecht, Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, Adipositas und der Diabetes mellitus; somit die typischen kardialen Risikofaktoren [4]. Einige Erkenntnisse deuten auch auf eine genetische Komponente hin, daher besteht auch ein erhöhtes familiäres Risiko [2]. Die kalzifizierende AS hat ein ähnliches Risikoprofil und eine ähnliche Histopathologie wie die Atherosklerose, doch muss sie als einzigartiger Prozess angesehen werden [8]. Es müssen auch andere Faktoren an der Entstehung einer AS beteiligt sein, da nur ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer hochgradigen AS ebenfalls an einer KHK leiden [9]. Die genauen Risikofaktoren, die das Krankheitsgeschehen beeinflussen und wie sie die Kalzifizierung bedingen oder beschleunigen, sind noch nicht vollkommen geklärt [3]. Es ist auch unklar, warum nicht alle, sondern nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit Aortenklappensklerose ein rasches Fortschreiten der Kalzifikation und somit eine progrediente Verengung der Aortenklappe erfahren. Olszowska et al. schlug vor, dass eine Reduktion der bekannten Risikofaktoren, wie die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus und/oder die arterielle Hypertonie den Progress verlangsamen könnte und dass in diesem Zusammenhang noch weitere Studien notwendig wären [4]. Rossebo et. al. betrachtete hierzu die Therapie der Hypercholesterinämie mittels Simvastatin- und Ezetimib-Gabe. Sie kamen jedoch zu dem Schluss, dass die rasche Progredienz der AS dadurch nicht beeinflusst wird, jedoch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse gesenkt werden kann [10]. Insgesamt besteht der Konsens, dass es keine medikamentöse Therapie gibt, die den Verlauf der AS beeinflussen kann. Wie bereits genannt, haben Statine keinen Einfluss auf den Progress der Klappenstenose gezeigt und Studien, die weitere Stoffwechselwege untersuchen laufen noch [11]. Moura et al. meinten hierzu, dass die AS zwar eine ähnliche Pathogenese im Vergleich zu kardiovaskulären Erkrankungen habe, jedoch möglicherweise der Unterschied in der Bildung von Knochenformationen besteht [12]. Insgesamt sind hier weitere Studien notwendig, um die ursächlichen Faktoren einer Progredienz der Aortenklappensklerose in eine AS zu klären.

Das rheumatische Fieber als Ursache der AS ist in den Industrieländern nicht mehr relevant, da es durch Streptokokken verursacht wird und mit einer antibiotischen

Therapie behandelt werden kann. In Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung ist das rheumatische Fieber allerdings immer noch ein Risikofaktor für die Entstehung einer AS [2].

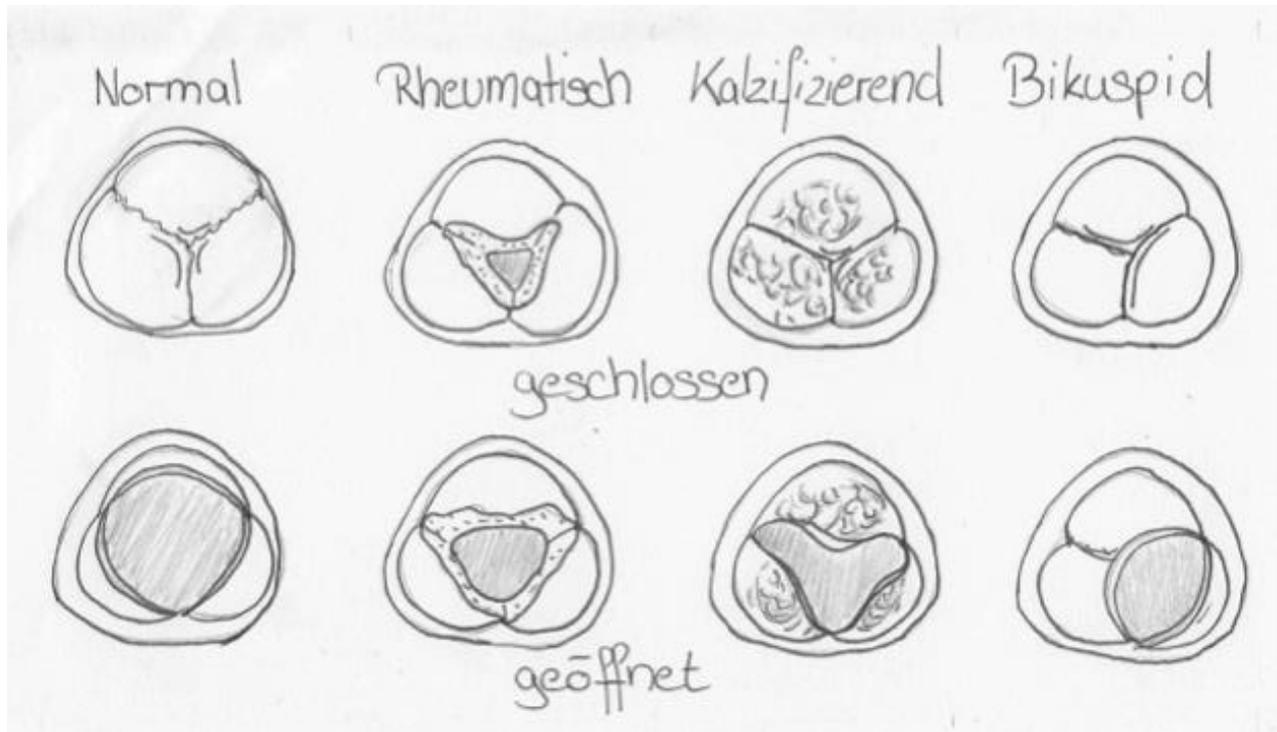


Abbildung 1: Ätiologie der AS: 1. normale Aortenklappe, 2. rheumatisch veränderte Klappe, 3. kalzifizierende AS, 4. bikuspidale Aortenklappe, adaptiert nach [13]

1.1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose

Bereits 1904 beschrieb Mönckeberg die Fibrose und Verkalkung der Aortenklappe und bezeichnete sie als einen degenerativen Prozess [14]. Für lange Zeit wurden degenerative Veränderungen der Aortenklappe als Ursache für die AS gehalten. Mittlerweile gilt als gesichert, dass es sich bei der kalzifizierenden AS um einen aktiv regulierten Prozess der Biomineralisierung und des Matrixumbaus handelt [2, 7].

Inflammatorische Zellen sind vorherrschend in frühen Aortenklappenläsionen. T-Lymphozyten und Monozyten wandern zunächst in das Endothel ein. Monozyten wandeln sich zu Makrophagen um und lassen zusammen mit den T-Lymphozyten Zytokine frei. Diese wirken wiederum auf Fibroblasten, welche den zellulären Matrixumbau und die zelluläre Proliferation stimulieren. Eine bestimmte Untergruppe der Fibroblasten der Aortenklappe differenziert sich zu Myofibroblasten, welche die Eigenschaften glatter Muskelzellen besitzen. Das Angiotensin Converting Enzyme

(ACE) initiiert zusammen mit dem Kofaktor Apolipoprotein B die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, das wiederum über den Angiotensin-1-Rezeptor, der von den Myofibroblasten exprimiert wird, die Umwandlung der Myofibroblasten in einen osteoblastischen Phänotyp bewirkt. Dieser ist in der Lage kalzifizierende Knoten und Knochenformationen zu bilden. Makrophagen nehmen oxidiertes Low density Lipoprotein (LDL) auf und wandeln sich daraufhin in Schaumzellen um. Oxidiertes LDL ist assoziiert mit inflammatorischen und wachstumsstimulierenden Eigenschaften. Bei Kontakt des oxydierten LDLs mit Myofibroblasten des osteoblastischen Typs konnte in vitro eine vermehrte Produktion von kalzifizierenden Knoten gezeigt werden [15, 16]. Die kalzifizierende AS wird also durch die typischen Merkmale einer chronischen Entzündung geprägt, wie die Leukozyteninfiltration und die vermehrte Ausschüttung von Zytokinen und die Hochregulation bestimmter Zytokin-Rezeptoren. Es resultiert daraus ein Umbau der extrazellulären Matrix und eine ausgeprägte Verkalkung der Klappen [14].

Die Aortenklappe, die zu den Taschenklappen zählt, liegt zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Sie sorgt dafür, dass das Blut nur aus dem linken Ventrikel in die Aorta gelangt und nicht zurück. Wenn sich durch Verkalkung und Verdickung der Taschen die Klappe verengt und somit die Öffnungsfläche abnimmt, entsteht ein Abflusshindernis [17, 18].

Durch die Abflussbehinderung des Blutes bei einer AS, kommt es zu einer Beschleunigung des Blutflusses und zu einem erhöhten intracavitären Druck. Dies führt zu einem Druckgradienten zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel. Geschieht dies plötzlich, beispielsweise durch entzündliche Prozesse und/oder durch eine schwere Obstruktion, dilatiert der linke Ventrikel und es folgt eine Reduktion des Schlagvolumens (SV) [16]. Bei einem akuten Ereignis ist das Herz nicht an die plötzliche erhöhte Belastung gewöhnt und kann somit keine Kompensationsmechanismen entwickeln. Die kalzifizierende AS ist allerdings eine chronische Erkrankung und ist somit ein schleichender Prozess. Es treten verschiedene Kompensationsmechanismen in Kraft, um das SV trotz des erhöhten Drucks konstant zu halten und um damit eine ausreichende Perfusion der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten. Dies geschieht zuallererst durch eine konzentrische Hypertrophie des Myokards. Begleitet wird sie durch eine Vermehrung der umgebenden Strukturen, wie die Kapillaren, die Nerven und das Gewebe. Diese reaktive Fibrosierung als Folge der vermehrten Kollagenynthese durch

Myofibroblasten ist teilweise reversibel bei zeitnahe Klappenersatz. Durch diese Anpassungen können hohe transaortale Druckgradienten (>50 mmHg) meist über mehrere Jahre ohne Reduktion des Schlagvolumens kompensiert werden. In dieser Phase sind die Patienten in der Regel völlig asymptomatisch. Bei progredienter Abnahme der Klappenöffnungsfläche und weiterer Zunahme des transaortalen Druckgradienten steigt auch der transmurale Druck im linken Ventrikel an. Durch die Dicke der Wand, aufgrund der Myokardhypertrophie und des daraus resultierenden erhöhten Sauerstoffbedarfs, reicht die Durchblutung aus den Koronararterien nicht mehr aus, um den Bedarf, vor allem unter Belastung, zu decken. Die Folge davon ist eine subendokardiale Ischämie mit irreversibler Bildung von Fibrose und das Auftreten von Symptomen wie beispielsweise Angina pectoris-Beschwerden, vor allem bei Belastung. Bei wiederholter Ischämie kommt es zur Apoptose der Myozyten und daraufhin zur Abnahme des Schlagvolumens und auch zur Abnahme des transaortalen Druckgradienten mit Dilatation des linken Ventrikels und Abnahme der Hypertrophie [2]. Im weiteren Verlauf nimmt die Stenosierung der Aortenklappe weiter zu. Dadurch bedingt kommt es zu einer massiv erhöhten myokardialen Nachlast des linken Ventrikels und zu einer Progredienz der typischen klinischen Symptomatik wie beispielsweise Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und kardial bedingten Synkopen. Sobald Symptome auftreten, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer hochgradigen AS bei 15-50% [1].

1.1.3 Beurteilung des Schweregrades

Laut der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie ist für die Diagnostik der AS die Echokardiographie mit Dopplermessungen der Goldstandard der bildgebenden Verfahren zur Quantifizierung des Schweregrades der AS. Jedoch steht allen bildgebenden Verfahren, wie in allen Fachbereichen der Medizin, eine Anamnese und klinische Untersuchung voran. Hierbei sollte explizit nach der typischen Symptom-Trias (Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen) gefragt werden [1, 11].

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten gibt ein Systolikum bei der Auskultation des Herzens oder das Entwickeln von Symptomen den Anstoß, eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchzuführen. Die Identifikation der Präsenz und des Stadiums der AS beinhaltet die Bewertung der Aortenklappenanatomie und der -

Morphologie, den hämodynamischen Schweregrad der Stenose, die Antwort des linken Ventrikels auf den erhöhten Druck und die Symptome des Patienten [2]. Außerdem können durch die TTE weitere Klappenerkrankungen oder Aortenpathologien festgestellt werden. Falls der Schweregrad in der Echokardiographie nicht eindeutig zu bestimmen ist oder weitere ergänzende Informationen notwendig sind, wird die Durchführung einer Stress-Echokardiographie oder einer Herz-Computertomographie (Cardio-Computertomographie, CCT) empfohlen [11].

Als Parameter der Schweregradbestimmung haben sich vor allem die Klappenöffnungsfläche (Aortic-valve-area, AVA, normal 2,5-4,5 cm²), der mittlere transvalvuläre Gradient (Pressure gradient, PG) und die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit erwiesen [19].

Eine hochgradige AS liegt bei einer maximalen Ausstromgeschwindigkeit (V_{max}) von ≥ 4 m/s, einem PG ≥ 40 mmHg und einer AVA ≤ 1 cm² vor.

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose, adaptiert nach [2, 20]: Einteilung mittels TTE

Max. Ausstromgeschwindigkeit = V_{max} = transvalvuläre maximale Flussgeschwindigkeit; Mittlerer Gradient = PG = mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe; Klappenöffnungsfläche = AVA = gemessene Öffnungsfläche der Aortenklappe; Auf Körperoberfläche bezogene Klappenöffnungsfläche = Indexed AVA = AVA/BSA = Aortenklappenöffnungsfläche/Körperoberfläche; Geschwindigkeitsquotient = Velocity Ratio (VR) = das Verhältnis der max. Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und der max. Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

Schweregrad	Aortensklerose	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
V_{max} (m/s)	≤ 2.5	2.6-2.9	3-4	≥ 4
PG (mmHg)	-	10-19	20-39	≥ 40
AVA (cm²)	-	1.6-2.0	1.1-1.5	≤ 1.0
Auf Körperoberfläche bezogene AVA (cm²/m²)	-	>0.85	0.6-0.85	≤ 0.6
VR	-	>0.5	0.25-0.5	<0.25

Der Großteil der Patienten mit einer hochgradigen AS hat einen hohen PG (≥ 40 mmHg), doch es gibt auch eine Gruppe an Patienten, die einen PG < 40 mmHg und eine niedrige Ausflussgeschwindigkeit (low-flow) trotz einer AVA < 1 cm² haben. Diese Form der AS nennt man hochgradige, low-flow, low-gradient AS (LF-, LGAS). Diese wird unterteilt in zwei Subtypen: einerseits die „klassische“ LF-, LGAS mit einer

reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF < 50%) und andererseits die „paradoxe“ LF-, LGAS mit einer erhaltenen LVEF ($\geq 50\%$) [2].

5-10% der AS-Population haben eine AS mit niedrigem PG bei niedrigem transvalvulären Fluss und reduzierter LVEF (=„klassische“ LF-, LGAS). Sie haben typischerweise einen dilatierten linken Ventrikel (LV) und eine reduzierte globale systolische LV-Funktion. Begleitet wird diese Form oft von einer Kardiomyopathie, meist ischämisch bedingt. Patienten mit einer „klassischen“ LF-, LGAS haben entweder eine hochgradige Stenose mit einer begleitenden oder einer konsekutiven reduzierten globalen LV-Funktion und daher einem niedrigen Schlagvolumen (=„wahre“ AS) oder aber sie haben eine leicht- bis mittelgradige AS auf der Basis eines insuffizient pumpenden LV. Die Aortenklappe kann aufgrund der reduzierten Funktion des LV nicht genügend geöffnet werden und erscheint als hochgradige AS (=„pseudo“-AS) [21].

Ungefähr 35% der Patienten mit einer AS haben einen niedrigen PG bei niedrigem transvalvulären Fluss und erhaltener LVEF (=„paradoxe“ LF-, LGAS). Es handelt sich vor allem um ältere weibliche Patientinnen (>75 Jahre). Diese Patientinnen zeigen typischerweise einen stark hypertrophierten LV mit einem kleinen LV-Cavum. Der Pathomechanismus ist relativ komplex. Es handelt sich um eine doppelte Nachlast des LV. Dies ist bedingt durch die Stenose an sich und die in > 90% der Fälle vorhandene arterielle Hypertonie. Es folgt ein Verlust des Windkesselleffekts der Aorta und so eine weitere Erhöhung der Nachlast. Außerdem typisch und bedeutend ist die besonders longitudinal reduzierte Myokardfunktion. Sie ist auch die Ursache dafür, dass die Patienten trotz erhaltener LVEF ausgeprägte Symptome der Herzinsuffizienz zeigen und prädestiniert für rezidivierende kardiale Dekompensationen sind [21].

Belastungstests wie die Ergometrie und die Stressechokardiographie sind hilfreich um die „wahre“ AS von der „pseudo“-AS zu unterscheiden. Sie können außerdem wichtige Informationen für die Wahl des Operationszeitpunktes und die weitere Prognose geben. Die Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) können zusätzliche Informationen bei begleitender Ektasie der Aorta ascendens (> 4cm) oder bei extrem schwierigen echokardiographischen Schallbedingungen liefern. Dies ist vor allem häufig der Fall bei Patienten mit bikuspider Aortenklappenanlage oder begleitender Bindegewebserkrankung. Die Bestimmung natriuretischer Peptide wie des Brain Natriuretic Peptide (BNP) und dessen Vorläufer des N-terminalen-prä-BNPs (NT-pro-

BNP) haben große Relevanz in Bezug auf die myokardiale Funktion und die Prognose der AS, besonders im Zusammenhang mit dem symptomfreien Überleben und dem Outcome bei Patienten mit einer hochgradigen AS [1, 16].

1.2 Thema und Fragestellung

1.2.1 Thema

Die Unterscheidung von Patienten mit hochgradiger LGAS von Patienten mit pseudo-hochgradiger LGAS ist eine diagnostische Herausforderung. Zweck dieser Arbeit war es, die Abgrenzung dieser Patienten voneinander mittels konventioneller TTE sowie low-dose Dobutamin-Stress-Echokardiographie (DSE) zu untersuchen und die Auswirkungen auf das klinische Outcome zu erörtern.

Die low-dose DSE ist eine wichtige Methode, um eine hochgradige LGAS von einer pseudo-hochgradigen AS abzugrenzen [22, 23]. Bei Patienten mit einer pseudo-hochgradigen LGAS sind die Taschen der Aortenklappe noch relativ flexibel, aber die AVA wurde zu klein berechnet. Grund dafür sind Ungenauigkeiten in der Standardformel zur Berechnung der AVA bei einer niedrigen Ausstromgeschwindigkeit, oder weil die kontraktile Reserve nicht ausreicht, um die Klappe vollständig zu öffnen [24]. Die Unterscheidung zwischen einer hochgradigen und einer pseudo-hochgradigen LGAS ist von großer Bedeutung, da Patienten mit einer hochgradigen LGAS im Gegensatz zu Patienten mit einer pseudo-hochgradigen LGAS von einem Aortenklappenersatz (AKE) profitieren könnten [25]. Außerdem hat sich gezeigt, dass unter konservativer Behandlung die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einer pseudo-hochgradigen LGAS signifikant höher war als bei Patienten mit einer hochgradigen LGAS [26]. Die Richtlinien empfehlen daher einen AKE bei einer hochgradigen AS, bei einer pseudo-hochgradigen/mittelgradigen AS jedoch nur, falls die Patienten sich einer Operation am Herzen zwecks anderer Erkrankungen unterziehen [1]. Somit gibt es keine Indikation eines AKE bei isolierter pseudo-hochgradiger AS [23].

In dieser klinisch retrospektiven Studie analysierten wir die echokardiographischen Prädiktoren für symptomatische Patienten mit hochgradiger und mit pseudo-hochgradiger low-gradient AS, sowohl mit erhaltener LVEF ($\geq 50\%$) als auch mit reduzierter LVEF ($< 50\%$).

1.2.2 Fragestellung

1. Kann die DSE bei Patienten mit einer LGAS zur Unterscheidung zwischen hochgradiger (TS-) und pseudo-hochgradiger (PS-) LGAS mit erhaltener oder reduzierter LVEF beitragen?
2. Gibt es echokardiographische Prädiktoren für eine hochgradige und eine PS-LGAS?
3. Unterscheiden sich die echokardiographischen Prädiktoren für eine TS- und eine PS-LGAS zwischen den Gruppen mit erhaltener und reduzierter LVEF?

2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

2.1 Ultraschall

Die Sonographie beruht auf der Aussendung von Ultraschallwellen und dem Empfangen der reflektierten Wellen (Echos). Als Ultraschall werden Schallwellen bezeichnet, deren Frequenz von > 20 kHz über der menschlichen Hörschwelle liegen [27]. Schallwellen sind mechanische Schwingungen, die sich longitudinal in der Materie fortbewegen. Ein entscheidender Parameter für diese Bildgebung ist die Schallleitfähigkeit der unterschiedlichen Gewebe [28].

Schallwellen werden durch die Größen Wellenlänge (λ), Frequenz (f) und Amplitude (A) definiert. Als Wellenlänge bezeichnet man den Abstand zwischen zwei Wellenbergen, gemessen wird in Metern (m). Die Frequenz ist die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde, die Einheit ist Hertz (Hz) oder $1/s$. Die Amplitude einer Schallwelle ist die Schwingungsweite, also der maximale Abstand von der Mittellage bis zum Peak. Die Intensität einer Welle wird mittels Amplitude bestimmt [27].

Die Schallgeschwindigkeit c mit der Einheit m/s ergibt sich aus dem Produkt der Wellenlänge λ [m] und der Frequenz f [s^{-1}] [16].

$$c = \lambda \times f$$

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen hängt vor allem von der Dichte und Kompressibilität des jeweiligen Gewebes ab. In der Luft ist sie am niedrigsten (330 m/s) und im Knochen am höchsten (3300 m/s). Für Weichgewebe wie Wasser, Fett, Muskulatur und Leber liegt die Schallgeschwindigkeit bei ungefähr 1500 m/s [27].

Die typischen in der Echokardiographie verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen zwischen 2 und 7 MHz [29].

Wenn die Schallwellen durch biologisches Gewebe treten, werden sie durch Absorption, Reflexion und Brechung, Streuung und Divergenz abgeschwächt [27].

2.1.1 Schwächung von Schallwellen in Materie

2.1.1.1 Absorption

Schallwellen bringen Atome zum Schwingen und dadurch entsteht Reibung. Durch diese wird die kinetische Energie der Wellen in Wärme umgewandelt (Absorption) und die Amplitude nimmt längs der Ausbreitungsrichtung ab. Die Schwächung der Ultraschallwellen erfolgt exponentiell und hängt von der Dichte des Materials und der Frequenz ab [27]. Die Absorption ist bei hohen Frequenzen höher als bei niedrigen. Mit höheren Frequenzen wird bei geringer Eindringtiefe eine bessere räumliche Auflösung erreicht als mit niedrigen Frequenzen [28]. Je niedriger die Frequenz, umso größer ist die Eindringtiefe, das heißt je tiefer eine Organstruktur liegt, desto niedriger muss die Frequenz des Schallkopfes sein. Man muss deshalb bei jeder Ultraschalluntersuchung zwischen erforderlicher Eindringtiefe und gutem Auflösungsvermögen abwägen [27].

2.1.1.2 Reflexion und Brechung

Wenn eine Schallwelle auf eine Grenzfläche zwischen Geweben mit verschiedenen akustischen Eigenschaften stößt, wird sie teilweise zurückgeworfen (Reflexion) und/oder ändert die Richtung (Brechung). Die Intensität hängt davon ab, wie sehr sich die Schallleitungsfähigkeit (akustische Impedanz) der beiden Gewebe unterscheidet [27].

Trifft eine Ultraschallwelle auf eine akustische Grenzfläche zwischen zwei Medien unterschiedlicher Impedanz kommt es zur Reflexion, wobei die zurückgeworfene Energie umso höher ist, je unterschiedlicher die Impedanzen sind. Der Ein- und der Ausfallwinkel sind jeweils gleich groß. Wenn die Schallwelle senkrecht auf eine Grenzfläche trifft, so wird ein Teil der Energie zur Schallquelle zurückgeworfen, ein weiterer Teil wird nicht reflektiert, sondern gebrochen [29].

An Grenzflächen zu Luft, Gas, Knochen oder kalkdichten Konkrementen findet eine Totalreflexion statt, es findet also eine nahezu 100-prozentige Reflexion statt. Die Ultraschallwelle kann diese Strukturen nicht durchdringen, es kann also kein Bild erzeugt werden [28]. Hieraus resultiert dorsal dieser Grenzflächen eine Schallauslöschung (dorsaler Schallschatten) [27].

Besondere Bedeutung hat der Impedanzunterschied zwischen Luft und Gewebe beim Aufsetzen des Ultraschallkopfes auf die Haut. Deshalb wird ein Kontaktgel auf die Haut aufgebracht um kleinste Lufteinschlüsse zu vermeiden, sonst würde es bereits bei dieser Grenzfläche zur vollständigen Reflexion kommen [27, 28].

2.1.1.3 Streuung und Divergenz

Schallwellen werden in alle Raumrichtungen abgelenkt (Streuung), wenn sie auf Strukturen treffen, die kleiner als ihre Wellenlänge sind. Der Kontrast nimmt daraufhin ab und man sieht einen hellen Schleier [27].

Mit zunehmender Entfernung von der Schallquelle läuft das Strahlenbündel immer weiter auseinander (Divergenz). Dies ist ein weiterer Grund für die Schwächung der Ultraschallwellen [27].

2.1.2 Bilderzeugung

Der piezoelektrische Effekt ist die Basis für die Aussendung und das Empfangen von Ultraschallwellen. Wenn man an Piezokristalle (Kristalle mit polaren Achsen), die im Schallkopf angeordnet sind, eine elektrische Wechselspannung anlegt, deformieren sich diese periodisch. Es entstehen der Spannungsfrequenz angepasste synchrone mechanische Schwingungen. Umgekehrt verformen ankommende Schallwellen die Piezokristalle und dies führt zu elektrisch messbaren Potentialänderungen. Piezoelektrische Elemente dienen somit sowohl als Sender als auch als Empfänger [27, 28].

Der Piezokristall im Ultraschallkopf sendet einen kurzen Impuls von 0,3-0,6 μ s Dauer und dient daraufhin als Empfänger für die ankommenden Echos [27]. Die Zeit zwischen dem Senden eines Signals und dem Empfangen der Wellen wird bei bekannter Ausbreitungsgeschwindigkeit für das Maß des zurückgelegten Weges benutzt. Man kann so den Abstand zwischen der reflektierenden Struktur und der Schallquelle bestimmen [29]. Wenn man eine genaue Ortsbestimmung vornehmen möchte, müssen alle Echos wieder am Schallkopf angekommen sein, bevor das nächste Signal gesendet wird (Puls-Echo-Prinzip) [27].

Die oben genannten Ursachen der Schwächung von Schallwellen, sind die Grundlagen der Bildgebung [27].

Die einzelnen Impulse, die am Schallkopf ankommen und in ein elektrisches Signal, das proportional zur Amplitude und zur Laufzeit ist, umgewandelt werden, stellen sich bildlich durch abgestufte Grautöne dar [16]. Das elektromagnetische Rohsignal, das

der Schallkopf weiterleitet, hat einen dynamischen Bereich („dynamic range“) von 120 dB (1:1000000) und wird durch logarithmische Kompression auf einen Bereich von ungefähr 30 dB (1:32) komprimiert. Das Verhältnis von der schwächsten zur stärksten Amplitude kann nicht linear proportional auf dem Bildschirm wiedergegeben werden, da das menschliche Auge nur 30 Grauwerte auseinanderhalten kann [29].

2.2 Konventionelle Echokardiographie

Die konventionelle Echokardiographie kann in drei verschiedene Verfahren unterteilt werden. Einmal die M-Mode-Echokardiographie, die zweidimensionale (2-D-) Echokardiographie und die dreidimensionale (3-D-) Echokardiographie [30].

2.2.1 M-Mode

Das älteste noch gebräuchliche echokardiographische Verfahren ist die M-Mode-Technik (M steht für Motion = Bewegung). Sie wurde 1954 zum ersten Mal von Dr. Edler und Dr. Hertz beschrieben [30]. Der Ultraschallkopf erzeugt einen Schallstrahl. Dieser arbeitet mit hoher Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) vom 1000-5000/s und damit mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung (≤ 1 ms) [29]. Die PRF ist diejenige Frequenz, mit der einzelne Pulse nacheinander ausgesendet werden können und ergibt sich aus der Laufzeit eines Pulses bis zur gewünschten Tiefe und der gleichen Laufzeit für die Reflexion. Die Laufzeit errechnet sich aus der Eindringtiefe und der Geschwindigkeit des Pulses in das Gewebe. [30]

$$PRF = 2x \frac{\text{Eindringtiefe [m]}}{\text{Ultraschallgeschwindigkeit in Gewebe [m/s]}}$$

Das entspricht bei einer Eindringtiefe von 0,1 m und einer Geschwindigkeit in Gewebe von ungefähr 1500 m/s eine Pulsrepetitionsfrequenz von 0,000133 s pro Puls oder 7500 Pulse/s [30].

Entlang des Ultraschallstrahls entsteht eine eindimensionale Information über Dimensionen des Herzens wie die Myokarddicke und der Herzhöhlendiameter oder sehr schnelle Bewegungen (z.B. Herzklappenbewegungen) [30]. Die Strukturen, die im Verlauf des Ultraschallstrahls reflektiert werden, werden entlang einer vertikalen Achse angezeigt, wobei die Zeit auf der horizontalen Achse dargestellt wird [29]. Es werden also bei der M-Mode-Technik die Dynamik der eindimensionalen, linearen Ultraschallinformationen der Herzstrukturen über die Zeit abgebildet [30]. Zur

zeitlichen Orientierung im Herzzyklus wird gleichzeitig ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet [16].

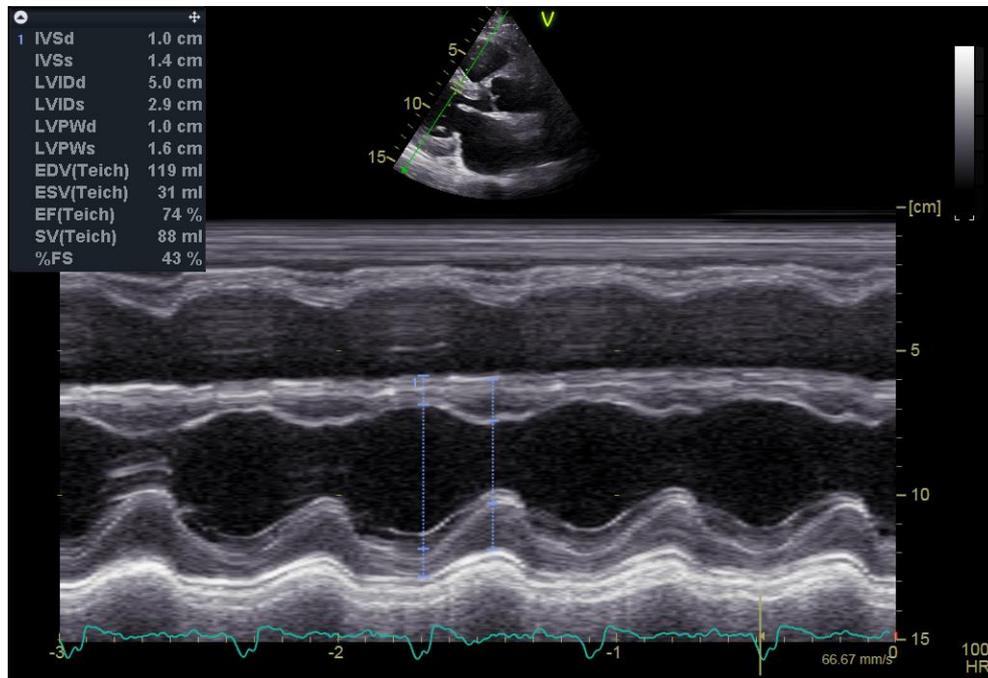


Abbildung 2: M-Mode des linken Ventrikels, Beispiel eines Herzgesunden (Parasternaler Langachsenschnitt); (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

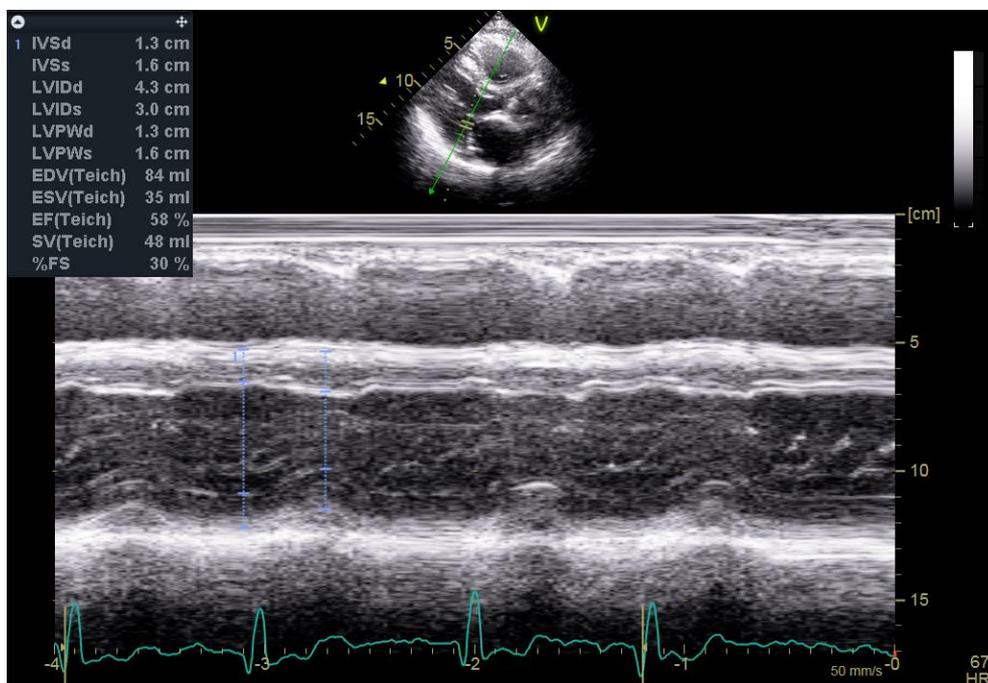


Abbildung 3: M-Mode des linken Ventrikels, Beispiel eines Patienten mit AS (Parasternaler Langachsenschnitt); (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

Das M-Mode-Verfahren ist nahezu völlig von der 2D-Echokardiographie abgelöst worden [29]. Die Hauptindikation für die M-Mode-Technik ist die Funktionsanalyse der Klappen [27].

2.2.2 2-D-Echokardiographie

Bei der 2-D-Echokardiographie (auch B-Mode) werden anstatt eines einzigen Strahls, wie beim M-Mode, viele Einzelstrahlen („scanlines“) ausgesandt und erzeugen so ein zweidimensionales Schnittbild. Anfangs liegt die Bildinformation als Angabe der Helligkeit eines speziellen Punktes in einer bestimmten Tiefe vor [29]. Die reflektierten Ultraschallwellen werden also als Leuchtpunkte dargestellt [16]. Zuletzt erscheint das konstruierte Bild auf dem Bildschirm in mit den der Signalstärke korrelierenden Graustufen [29]. Das 2-D-Verfahren erlaubt die Beurteilung der kardialen Strukturen. Dabei liegt vor allem die morphologische Beurteilung im Vordergrund [27]. Sie ermöglicht die Differenzierung normaler kardialer Strukturen von pathologischen Veränderungen. Es können außerdem die Herzhöhlen anhand ihrer Durchmesser und Volumina bewertet werden; sowohl visuell als auch durch Messungen in Abhängigkeit von der Herzzyklusphase [30].



Abbildung 4: 2-D-Untersuchung, Beispiel eines Herzgesunden (Apikaler Vierkammerblick); (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

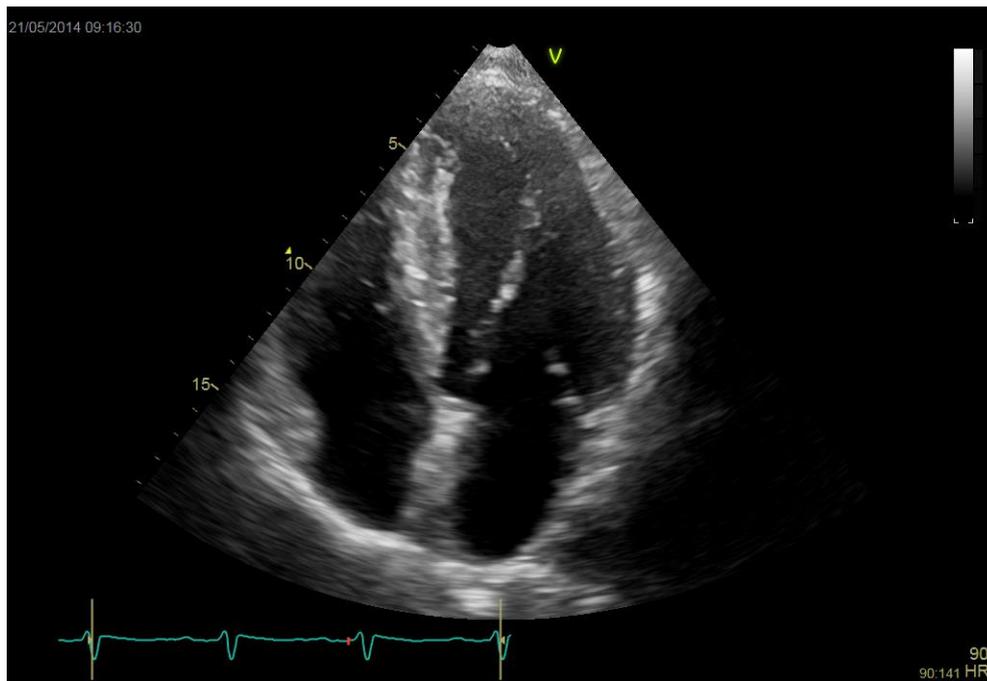


Abbildung 5: 2-D-Untersuchung, Beispiel eines Patienten mit Aortenklappenstenose (Apikaler Vierkammerblick); (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

Es gibt für die 2-D-Echokardiographie verschiedene Schallköpfe. Bei dem Linearscanner sind die Piezokristalle linear aufgereiht und es wird ein rechteckiges Bild erzeugt [16]. Beim Sektorscanner bzw. Phased-Array Scanner wird ein Kreissektor mit einem Öffnungswinkel von 90° erzeugt. Es werden 128-256 Kristalle in zeitlich und räumlich gestaffelter Art nacheinander aktiviert [29, 30].

2.2.3 3-D-Echokardiographie

Man unterscheidet zwischen 3-D-Rekonstruktion und Echtzeit-3-D-Echokardiographie. Bei der 3-D-Rekonstruktion werden mehrere 2-D-Bilder in Schnittebenen bekannter Orientierung aufgenommen und zu einem dreidimensionalen Datensatz zusammengefügt. Die Offline-3-D-Rekonstruktion arbeitet nicht in Echtzeit. Ein 3-D-Herzzyklus besteht aus mehreren 2-D-Bildern verschiedener Einzelherzzyklen. Bei der Echtzeit-3-D-Echokardiographie erzeugt ein Matrix-Array-Schallkopf statt einer Schnittebene mehrmals pro Sekunde ein pyramidenförmiges „Beschallungsvolumen“ [29]. Während der Untersuchung können die Echtzeit-3-D-Datensätze beliebig rotiert und geschnitten werden. Dieses Verfahren wird aber durch die eingeschränkte räumliche und zeitliche Auflösung von ca. 15-25 Bildern/s limitiert.

Hier liegt auch der Vorteil der 3-D-Rekonstruktion, da sie eine höhere räumliche Auflösung hat, wenn sie aus genügend Bildebenen rekonstruiert wurde [30].

2.3 Konventionelle Doppler Echokardiographie

2.3.1 Dopplereffekt

Im Gegensatz zur konventionellen transthorakalen Echokardiographie lassen sich in der Doppler-Echokardiographie durch die Frequenzverschiebung Geschwindigkeiten, Bewegungsrichtungen und Bewegungsintensitäten von Objekten messen [16, 31]. 1842 beschrieb der australische Physiker Johann-Christian Doppler ein Phänomen: wenn ein Zug in die Richtung einer bewegungslosen Person fährt nimmt sie den Ton höher wahr, als wenn der Zug sich entfernt. Die Frequenz, die von dem sich bewegenden Objekt ausgeht, ist immer konstant. Bei der Bewegung einer Schallquelle, werden die Wellen, die ausgesendet werden, komprimiert. Die Schallquelle sendet eine Welle aus, bewegt sich und sendet die nächste Welle, d.h. die Spitzen der Schallwellen sind, wenn sie den Empfänger erreichen, näher beieinander. Dadurch ist die Wellenlänge verkürzt und die Frequenz erhöht. Da das Produkt aus Frequenz und Wellenlänge konstant ist, geschieht bei Entfernung der Schallquelle das Gegenteil. Die Wellenlänge vergrößert sich und dadurch muss die Frequenz abnehmen [31]. Diese Frequenzverschiebung wird Dopplershift genannt und bezeichnet den Unterschied zwischen der ausgesandten und der reflektierten Frequenz. Der Dopplershift ist proportional zur Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts [16, 29].

Dies wird durch die Dopplergleichung beschrieben, wobei v die Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts, c die Schallgeschwindigkeit im entsprechenden Medium, f_D die Frequenzverschiebung und f_0 die von der Schallquelle erzeugte Grundfrequenz darstellt [29].

$$v = \frac{1}{2} c \times \frac{f_D}{f_0}$$

Die durch den Dopplereffekt erzeugte Frequenzverschiebung zwischen dem ausgesandten und dem empfangenen Ultraschall kann durch Echogeräte detektiert werden. Durch mathematische Analyse kann das Frequenzspektrum errechnet

werden, also diejenigen Frequenzen, deren Summation das betrachtete zeitlich veränderte Signal wiedergibt [32].

Dopplerverfahren messen nur die Geschwindigkeitskomponente auf den Schallkopf zu oder von ihm weg, alle anderen Geschwindigkeiten werden in Schallstrahlrichtung und nicht in der realen Flussrichtung gemessen und deshalb niedriger als die wirkliche Geschwindigkeit angegeben.

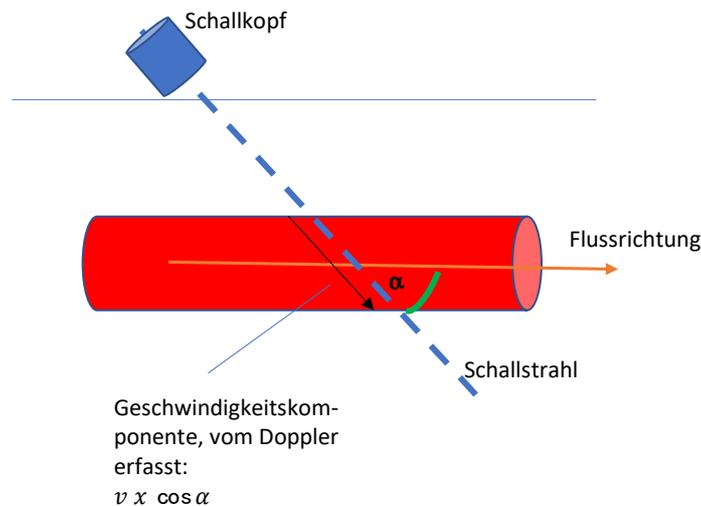


Abbildung 6: Dopplerwinkelabweichung, adaptiert nach [29, 32]

Das Echogerät kann nur den Teilvektor in Richtung des Dopplerstrahls messen und unterschätzt somit die wahre Geschwindigkeit um den Faktor, der dem Kosinus des Winkels α entspricht [29]. Man muss diesen Winkel berücksichtigen, weil die maximale Frequenzverschiebung nur dann entsteht, wenn der Dopplerstrahl parallel zur Flussrichtung ist ($\cos 0^\circ = 1$). Bei einem sich senkrecht zum Schallstrahl bewegenden Reflektor ist der Winkel 90° und kann vom Doppler nicht erfasst werden ($\cos 90^\circ = 0$) [29, 31, 32]. Die Unterschätzung der Geschwindigkeit ist bis zu einem Winkel von 20° kleiner als 6% und darf ignoriert werden, aber ab einem Winkel von 30° wird die Unterschätzung bis zu 13% verstärkt [31].

Wenn man dies alles kombiniert, ergibt sich folgende Gleichung zur Berechnung des Doppler-Shifts f_D :

$$f_D = 2f_0 \times \frac{v \times \cos \alpha}{c}$$

Die Frequenzverschiebung f_D ist direkt proportional zur ausgesandten Grundfrequenz f_0 , zur Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts v und dem Kosinus des Winkels zwischen Schallstrahl und den sich bewegenden Elementen $\cos \alpha$; sie ist indirekt proportional zur Schallgeschwindigkeit im Gewebe [16, 29].

Es gibt drei verschiedene Dopplerverfahren zur Messung von Geschwindigkeiten, die sich gegenseitig ergänzen: der kontinuierliche Doppler (Continuous-Wave-Doppler, CW-Doppler), der gepulste Doppler (Pulsed-Wave-Doppler, PW-Doppler) und der Farbdoppler [32].

2.3.2 Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)

Beim CW-Doppler handelt es sich um einen linearen, kontinuierlichen Dopplerstrahl. Die Ultraschallsignale werden aus einem Kristall gesendet und simultan von einem anderen Kristall empfangen, es werden also zwei Schallwandler gleichzeitig kombiniert [16, 32]. Im 2-D-Bild kann die Orientierung des Schallstrahls eingeblendet werden, so kann die Position des Strahls gesteuert und auch korrigiert werden [29]. Es werden alle Geschwindigkeiten im Verlauf des Schallstrahls registriert, dadurch werden alle Zwischengeschwindigkeiten zwischen 0 und der jeweiligen Maximalgeschwindigkeit mitbeachtet [29, 32]. Der Nachteil des CW-Dopplers ist jedoch, dass die räumliche Auflösung fehlt [31]. Der Schallstrahl wird kontinuierlich ausgesendet und empfangen. Dadurch können keine Aussagen zur genauen Lokalisation der gemessenen Flussgeschwindigkeiten gemacht werden [29, 32]. Das empfangene Signal wird in einem Sono- bzw. Spektrogramm in Bezug zur Zeit dargestellt, wobei die Signale, die sich auf den Schallkopf zu bewegen oberhalb der Nulllinie und diejenigen, die sich vom Schallkopf weg bewegen unterhalb der Nulllinie aufgetragen werden [16].

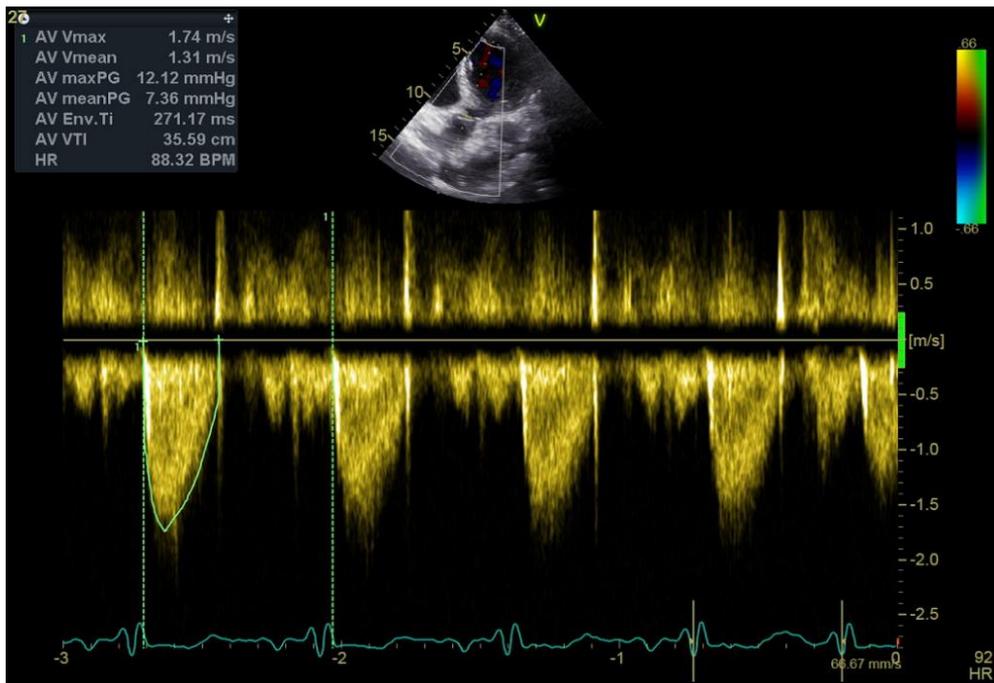


Abbildung 7: Kontinuierliches Dopplerprofil (CW-Doppler) einer Aortenklappe eines Herzgesunden; (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

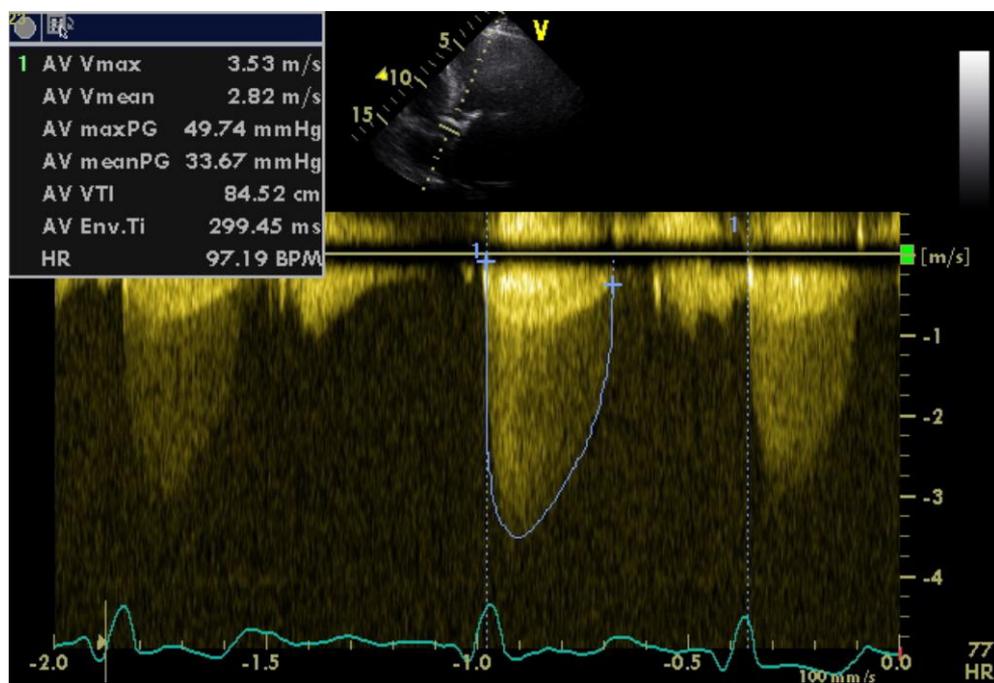


Abbildung 8: Kontinuierliches Dopplerprofil (CW-Doppler) einer AS; (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

Der Untersucher kann vor allem bei dieser Methode von der akustischen Wiedergabe der Dopplerverschiebungsfrequenz profitieren. Mit wachsender Geschwindigkeit steigt auch die Tonhöhe an [32].

2.3.3 Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)

Im Gegensatz zum CW-Doppler wird bei dieser Methode kein kontinuierliches Signal ausgesandt, sondern Ultraschall-Wellenpakete (3-6 Wellen) von einem einzigen Kristall. Der Schallkopf sendet das Wellenpaket aus und wartet auf dessen Rückkehr, wodurch die Zeit berechnet werden kann, die die Schallwellen brauchen, um zum Schallkopf zurückzukehren. Dadurch wird eine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeiten möglich [29, 31, 32]. Die Wartezeit ist abhängig von der zu messenden Tiefe [16, 31]. Gemessen wird nur in einem bestimmten Bereich, der im 2-D-Bild als „sample volume“ (Messzelle) eingeblendet ist.

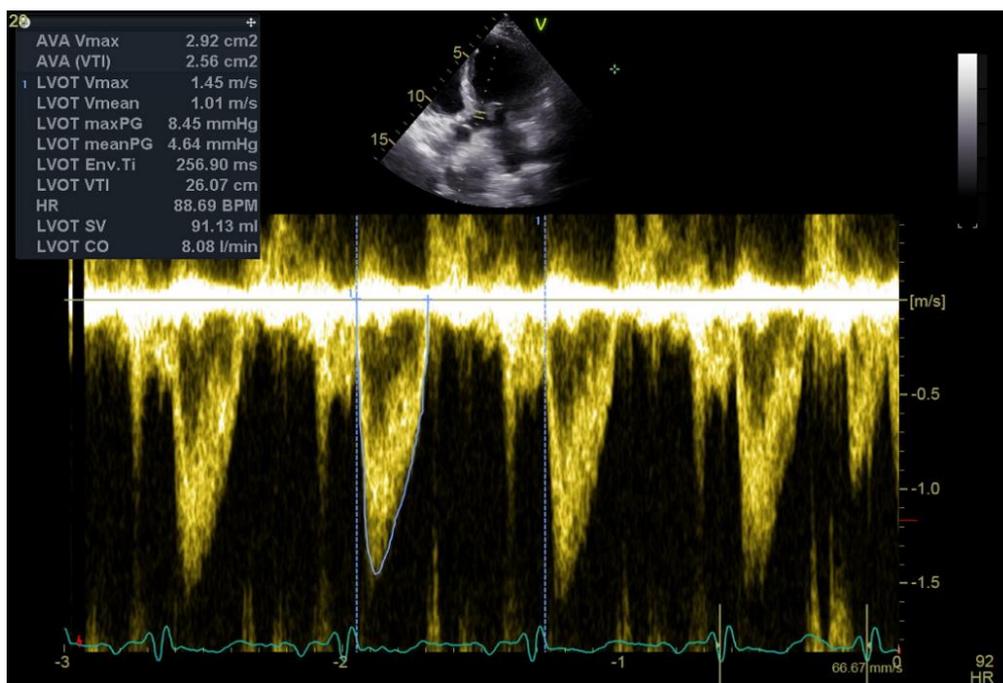


Abbildung 9: Gepulstes Dopplerspektrum (PW-Doppler) aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt eines Herzgesunden; (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

Geschwindigkeitsberechnung auf der Autokorrelation, einem anderen Verfahren als beim PW- und CW-Doppler. Die Daten sind stärker gemittelt [29, 32].

Ein Wellenpaket wird ausgesendet, fließt entlang der Scanlinie und kehrt zum Schallkopf zurück. Das nächste Paket wird mit leicht phasenverschobener Frequenz zum ersten Paket losgeschickt, da sich der Reflektor bewegt hat. Das zweite Wellenpaket kehrt vor dem ersten zurück, das bedeutet, dass sich das Objekt auf den Schallkopf zubewegt; das zweite Wellenpaket kommt nach dem ersten am Schallkopf an, der Reflektor bewegt sich vom Schallkopf weg. Um den Mittelwert der Frequenzverschiebung zu bestimmen, werden die Signale von allen Wellenpaketen in Beziehung gebracht. Über ein grauskaliertes 2-D-Schnittbild wird der in Farbe kodierte berechnete Mittelwert gelegt. Flussgeschwindigkeiten in rot-gelb bewegen sich auf den Schallkopf zu, blaue entfernen sich. Ein laminarer Fluss wird durch einen einheitlichen Farbton dargestellt, Turbulenzen durch ein vielfarbiges, unorganisiertes Muster (Mosaik). Mosaik erscheint bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten oder bei pathologischen Blutflüssen, beispielsweise bei Klappeninsuffizienzen, Stenosen und Septumdefekten [29, 31].

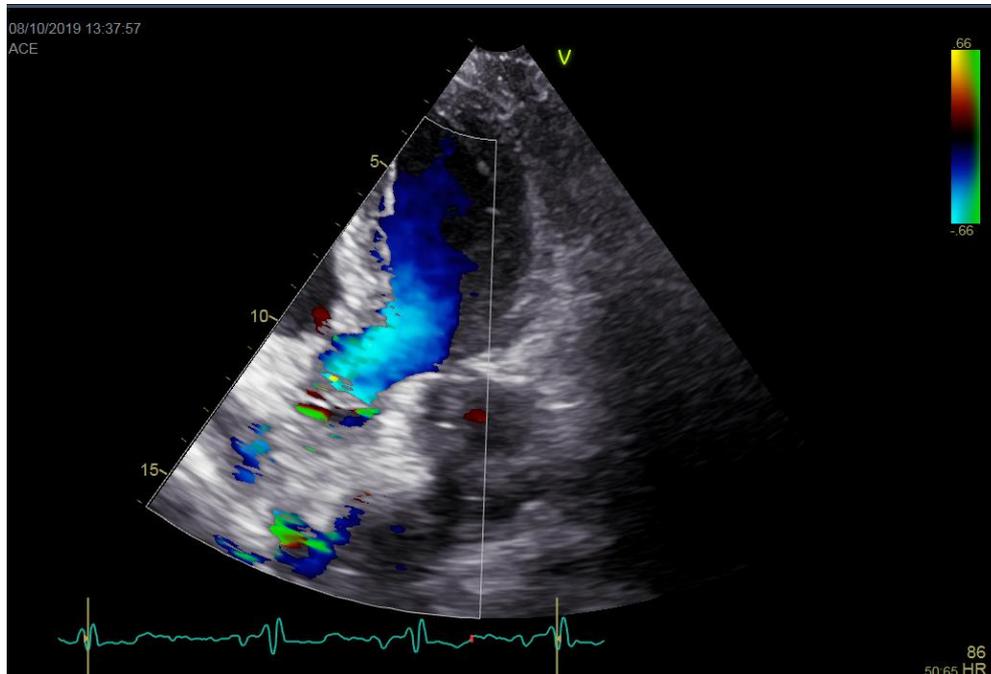


Abbildung 11: Farbdoppler eines Herzgesunden; (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

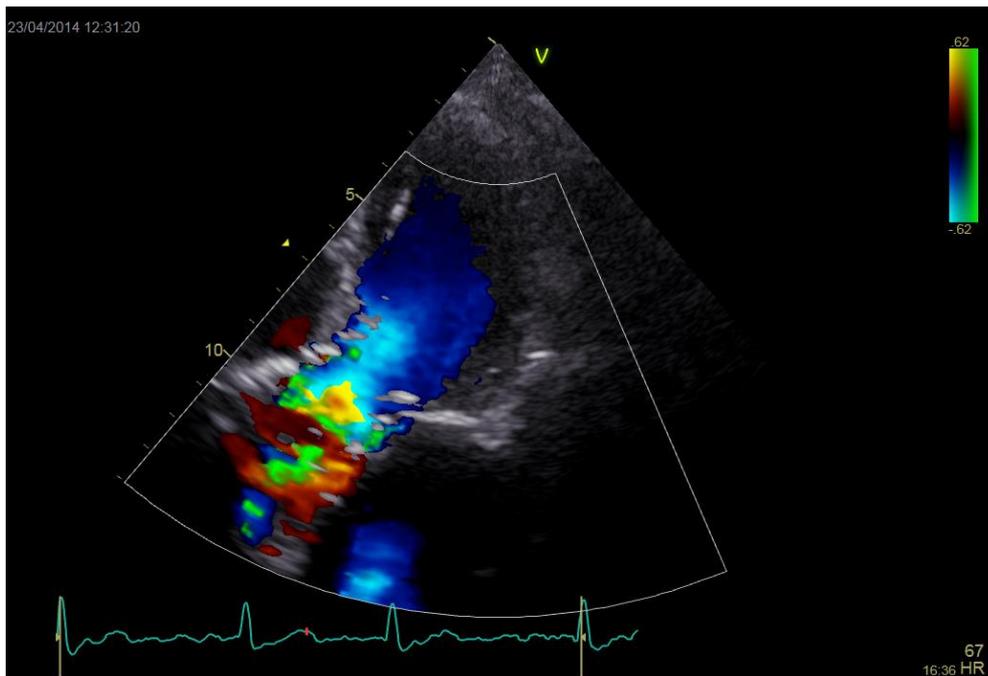


Abbildung 12: Farbdoppler einer AS; (Urheberin ist Dr. Dan Liu aus der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck des Universitätsklinikums Würzburg)

2.4 Gewebedoppler Echokardiographie

2.4.1 Allgemeine Grundlagen

Der Gewebedoppler arbeitet mit der gleichen Dopplertechnik, die auch benutzt wird, um Blutflussgeschwindigkeiten darzustellen [32]. Der Unterschied liegt in der Benutzung unterschiedlicher Filter [29]. Der Blutfluss erreicht Geschwindigkeiten von 100–150 cm/s und liegt damit weit über den Geschwindigkeiten des Myokards, die 5–15 cm/s betragen. Durch den Einsatz bestimmter Filter können Signale mit niedriger Frequenzverschiebung, zum Beispiel dem Arbeitsmyokard, von Signalen des Blutes abgegrenzt werden. Letztere kennzeichnen sich durch schwache Amplituden mit hohen Frequenzverschiebungen [16, 32]. So können auch ein langsamer Blutfluss im Herzen oder Blutkoagel mit dargestellt werden [16]. Man kann somit Blutfluss- und Gewebedopplersignale allein durch unterschiedliche Einstellungen von Filtern trennen [32].

Es stehen zwei Varianten des Gewebedopplers zur Verfügung. Zum einen der Spektraldoppler und zum anderen der Farbdoppler [32].

Der Spektraldoppler besitzt eine sehr hohe zeitliche Auflösung (über 250 samples/s), dafür aber eine schlechte räumliche Auflösung. Er eignet sich gut, um eine Abbildung

des Geschwindigkeitsspektrums zu erhalten und vor allem, um Spitzengeschwindigkeiten in großen Arealen zu messen [16, 32, 33].

Der Farbdoppler wird vor allem verwendet, um mittlere Geschwindigkeiten zu messen, im Gegensatz zu dem Spektraldoppler, welcher Spitzengeschwindigkeiten darstellt. Er besitzt sowohl eine hohe zeitliche (150 frames/s) als auch eine hohe räumliche Auflösung [16, 33].

Die Messungen werden in Echtzeit entweder im M-Mode oder als 2D-Bild angezeigt [33]. Meistens ist eine Auswertung der Aufnahmen erst im Nachhinein möglich, da die Farbmuster zu komplex für das menschliche Auge sind, um sie direkt zu verstehen [16, 32]. Genauso wie bei der Messung von Flussgeschwindigkeiten des Blutes werden die Bewegungen des Myokards auf den Schallkopf zu in den Farben rot bis gelb und vom Schallkopf weg in blau bis grün dargestellt [33].

Bei Dopplerverfahren können Bewegungen nur auf den Schallkopf zu und von ihm weg erfasst werden, weshalb nur die Komponenten gemessen werden, welche parallel zum Schallkopf verlaufen. Es sind damit nur bestimmte Schallfenster vorgegeben: die longitudinale Funktion wird von apikal, die zirkumferentielle (laterale und septale Wand des LV) und die radiale (septale und posteriore Wand des LV) Funktion wird von parasternal gemessen [32].

2.4.2 Myokardfunktion und Myokardgeschwindigkeiten

Die Verformungen des Myokards können von verschiedenen Bezugssystemen aus analysiert werden. Im Herzultraschall richtet sich das System an der Längsachse des Herzens aus. Man unterscheidet vier verschiedene Komponenten der Myokardverformung: die longitudinale Verkürzung, die radiale Verdickung, die zirkumferentielle Verkürzung und eine Rotation des gesamten Ventrikels um die Längsachse: an der Herzbasis im und an der Spitze gegen den Uhrzeigersinn [32].

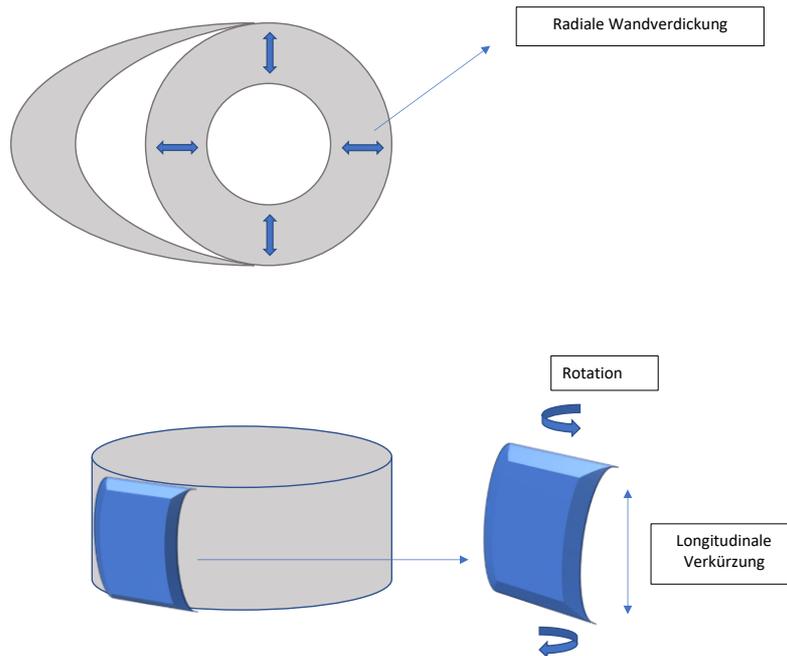


Abbildung 13: Verformungskomponenten des Myokards, adaptiert nach [32]

Die Herzspitze ist normalerweise mehr fixiert als die Herzbasis, deshalb bewegt sich die Basis in der Systole auf die Spitze zu und entfernt sich in der Diastole wieder [33]. Die höchsten Geschwindigkeiten der longitudinalen Geschwindigkeitsprofile werden an der Basis gemessen und nehmen in Richtung Herzspitze ab [32, 33]. Die von parasternal gemessenen radialen Geschwindigkeitsprofile zeigen ebenfalls einen Gradienten. Die höchsten Geschwindigkeiten zeigen sich in der Nähe des Endokards und nehmen in Richtung des Epikards immer weiter ab [33].

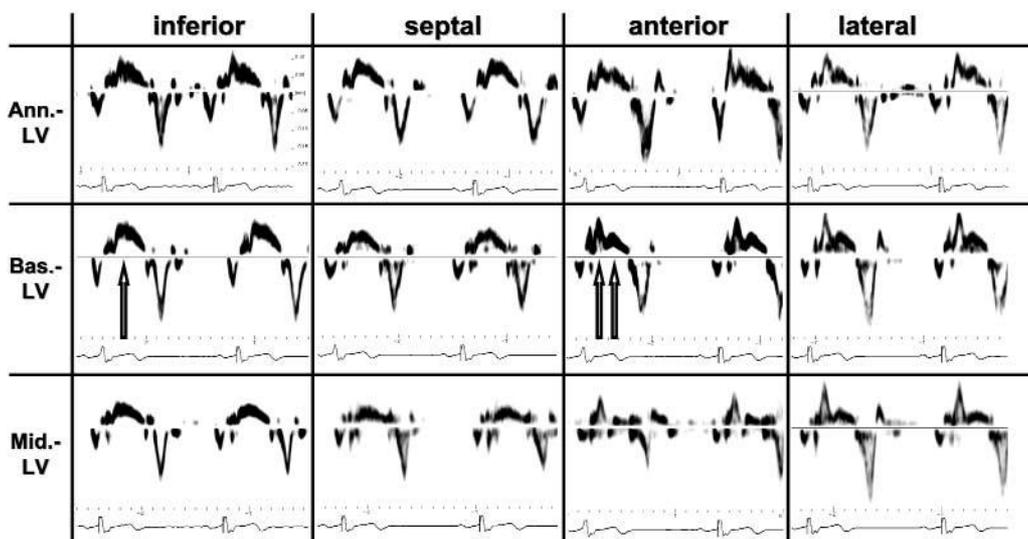


Abbildung 14: Typische Gewebedopplerkurven der vier linksventrikulären Wände [33]

Die longitudinal linksventrikulär gemessenen Geschwindigkeitsprofile variieren je nach Segment. In den inferioren und septalen Abschnitten des LV kann man in den Geschwindigkeitsdopplerkurven einen einzigen systolischen Peak erkennen (siehe Pfeil in Abbildung 14), im Gegensatz dazu einen doppelten Peak in den anterioren und lateralen Kurven in der Auswurfphase, einen frühen Spitzenwert und einen zweiten kurz darauf (siehe Doppel-Pfeil in Abbildung 14) [33].

Die longitudinalen Geschwindigkeiten des rechten Ventrikels (RV) sind in vergleichbaren Wandabschnitten höher als die im LV [16, 33].

Insgesamt ist das Geschwindigkeitsprofil im Hinblick auf die Funktion einer bestimmten Myokardregion nur eingeschränkt aussagekräftig, da die Geschwindigkeitsmessungen auch von bestimmten Parametern abhängig sind, beispielsweise der Anschlagwinkel, die Bewegung des Herzens, eine gedrehte Herzachse und die globalen Translationsbewegungen, unter anderem bei der Atemexkursion [16, 32, 33].

Die verschiedenen Geschwindigkeiten werden zwar lokal gemessen, geben aber eine gesammelte Information über die Bewegung des Herzens, inklusive bestimmter Störfaktoren, wieder. Dadurch ist eine Zuordnung von pathologisch veränderten Messwerten zu bestimmten Myokardarealen nur begrenzt möglich [32]. Außerdem kann mit der Messung der Geschwindigkeiten nicht die Deformation des Myokards gezeigt werden. [33] Es wurden zwei zusätzliche Parameter entwickelt, um die eigentliche Verformung bestimmter Myokardsegmente darzustellen: der Strain stellt die lokale Verkürzung oder Verlängerung eines bestimmten Myokardareals dar und die Strain-Rate (SR) die dazugehörige Ableitung des Strains nach der Zeit, also die lokale Verkürzungs- oder Verlängerungsgeschwindigkeit [32].

2.4.3 Strain

Der Strain ist definiert als die Verformung eines Objektes bezogen auf die Ausgangsform und ist eine dimensionslose Größe [32, 34].

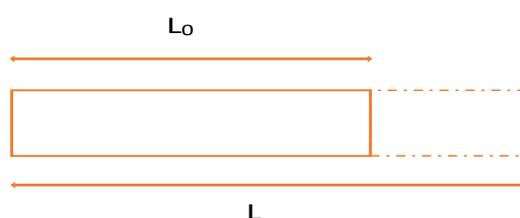


Abbildung 15: Verkürzung oder Verlängerung eines eindimensionalen Objektes, adaptiert nach [34]

Bei einem eindimensionalen Objekt ist die einzig mögliche Verformung eine Verkürzung oder Verlängerung (siehe Abbildung 15), in diesem Zusammenhang ist der Strain also die lokale Verkürzung oder Verlängerung eines Myokardareals [32].

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Für den Strain wird das Symbol ε benutzt, für die Länge des Objekts vor der Verformung L_0 und für die Länge nach der Verformung L . Dies bedeutet also laut der oben genannten Gleichung, dass eine Verlängerung einen positiven Wert und eine Verkürzung einen negativen Wert für den Strain wiedergibt [34].

Der momentane Strain kann berechnet werden, wenn man nicht nur die Länge eines Objektes vor und nach der Verformung kennt, sondern auch während der Verlängerung oder Verkürzung. [34]

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

In dieser Gleichung wird der Strain ε zum Zeitpunkt t , also der momentane Strain, mithilfe der Länge des Objektes zum Zeitpunkt t ($L(t)$) und mithilfe der Länge des Objektes zum Ursprungszeitpunkt t_0 ($L(t_0)$), beschrieben. Die momentane Verformung wird also relativ zur Ursprungslänge wiedergegeben und wird als „Langrangian strain“ beschrieben [34, 35].

Die Deformation kann aber auch in Bezug auf die Länge zu einem beliebigen Zeitpunkt bestimmt werden. Das bedeutet, der Referenzwert ändert sich im Verlauf und bleibt im Gegensatz zur initialen Länge nicht konstant. Dies beschreibt den „Natural Strain“ [34].

$$\varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t \frac{L(t + dt) - L(t)}{L(t)}$$

N steht für den Natural Strain und dt für ein unendlich kleines Zeitintervall [16, 34].

Es existiert eine feste nicht-lineare Beziehung zwischen dem Langrangian und dem Natural Strain. Wenn der Strain zwischen 5 – 10% beträgt, also klein ist, liefern sowohl

der Lagrangian als auch der Natural Strain ähnliche Werte. Wenn die Deformation allerdings größer ist, beispielsweise während des Herzzyklus, wird der Unterschied signifikant. Der Natural Strain wird bei Messungen am Herzen bevorzugt, da seine Messungen nicht so sehr von der Länge zum Ursprungszeitpunkt abhängig sind [34]. Der Strain kann sehr gut zur Einschätzung LV-Funktion genutzt werden [16, 32].

2.4.4 Strain Rate

Die SR gibt die Geschwindigkeit der Deformation wieder und hat die Einheit s^{-1} . Sie kann aus dem Geschwindigkeitsgradienten zweier benachbarter Punkte (Punkte A und B mit den Geschwindigkeiten v_A und v_B und der Entfernung L) berechnet werden [35].

$$SR = \frac{v_A - v_B}{L}$$

Die SR kann für jedes beliebige Myokardsegment gemessen werden, solange die Deformation parallel zum Schallstrahl verläuft. Bei radialer Verformung spricht man von Verdickung/Verdünnung. Verdickt sich ein Segment, ist die SR laut Definition positiv, bei Verdünnung negativ. Longitudinale Deformation wird in Verlängerung (positive SR) und Verkürzung (negative SR) eingeteilt. In der Systole verkürzt sich das Myokard longitudinal, negative SR in longitudinaler Richtung, und verdickt sich radial, positive SR in radialer Auslenkungsrichtung. In der Diastole verlängert das Myokard sich in longitudinaler Richtung, positive SR in longitudinaler Richtung, und verdünnt sich in radialer, negative SR in radialer Richtung [16, 35]. Bei chronotroper und inotroper Stimulation des Herzmuskels kann eine Zunahme der SR beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass ein Bezug zwischen der Kontraktilität und der SR besteht [32].

2.5 Echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe

Die Aortenklappe wird in ihrer langen Achse im parasternalen und apikalen Langachsenschnitt dargestellt, wobei man die Schnittebene so ausrichtet, dass der maximale Aortendurchmesser und der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) beurteilt werden können. Die kurze Achse der Aortenklappe kann im parasternalen basalen und im subkostalen basalen Kurzachsenschnitt dargestellt werden. Die Aortenklappe und die Aortenwurzel werden tangential im apikalen und subkostalen Fünfkammerblick

aufgezeigt. Die Anatomie der Segel und die Öffnung der Aortenklappe können gut in der parasternalen Darstellung beurteilt werden. Hier kann im M-Mode auch die Öffnungsamplitude des rechts- und akoronaren Segels gemessen werden und Veränderungen der Klappe aufgezeigt werden, wie beispielsweise ein diastolisches Flattern bei Aortenklappeninsuffizienz (AI) [29].

Zur Funktionsbeurteilung der Klappe gehören Doppleruntersuchungen. In der parasternalen langen und kurzen Achse sowie in der apikalen langen Achse erfolgen Farbdoppleruntersuchungen, wobei es vor allem um den Nachweis eines Insuffizienzjets in der Diastole im Ausflusstrakt bei AI geht. Hier kann man dann auch den Schweregrad einer möglichen AI einschätzen. In der apikalen langen Achse und/oder im apikalen Fünfkammerblick werden die gepulste und die kontinuierliche Doppleruntersuchung durchgeführt. Mit dem kontinuierlichen Doppler misst man die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe (normalerweise zwischen 1 und 1,5 m/s). Damit möchte man bei dieser Untersuchung eine morphologisch nicht visualisierbare Obstruktion auf Höhe des Ausflusstraktes (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HOCM) oder supralvalvulär (zum Beispiel eine kongenitale Membran) ausschließen [29].

Mit dem Kontinuitätsprinzip kann man auf Höhe der Aortenklappe das linksventrikuläre SV aus dem Doppler- und 2D-Bild bestimmen. Das Kontinuitätsprinzip beruht auf der Erhaltung von Masse in einem geschlossenen System, das heißt, wenn in einem geschlossenen System eine inkompressible Flüssigkeit fließt, so ist der Volumentransport pro Zeit Q (=Fluss in ml/s) an jedem Querschnitt des Systems gleich und entspricht somit dem Produkt aus Querschnittsfläche A (in cm^2) und dem Produkt der mittleren Flussgeschwindigkeit v (in cm/s) [29].

$$Q = v \times A$$

Die Messung des Aortenrings erfolgt am besten mit einem 3D-Schallkopf, da man so gleichzeitig einen Kurzachsenschnitt darstellen kann und den Langachsenschnitt mittig im Aortenring positionieren kann. Der Aortenring wird als rund angenommen und kann daher durch Messung des Durchmessers d in der parasternalen langen Achse berechnet werden [29].

$$A = \pi \times \left(\frac{d}{2}\right)^2$$

oder

$$A = \frac{\pi^2}{4}$$

Um das Herzzeitvolumen (HZV) zu berechnen multipliziert man das SV mit der Herzfrequenz (HF) [29].

Einen Überblick über die echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe bietet die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Echokardiographische Beurteilung der Aortenklappe [29]

Struktur/Parameter	Charakterisierung	Mindestanforderung
Klappenanatomie	Trikuspid/bikuspid (welche Kommissur ist fusioniert?)	Trikuspidale oder bikuspidale Klappe
Morphologische Läsionen	Degenerative Veränderungen/Verkalkungen?, Öffnungsbehinderung?, Vegetationen (Klappenendokarditis), Abzess? Zusatzstrukturen?, Prolaps, Durchschlagen eines Segels (welches)?, Ringdilatation (Durchmesser des Rings und der Aortenwurzel)?,	Öffnungsbehinderung, Durchmesser der Aortenwurzel, Zusatzstrukturen
Funktion (Dopplermessungen)	Max. transvalvuläre Geschwindigkeit (bei Erhöhung: max. und mittlerer Gradient, max. systolische Geschwindigkeit im LVOT)	Max. transvalvuläre Geschwindigkeit
Wenn eine AS vorliegt	Max. und mittlerer Gradient, AVA (Planimetrie und Kontinuitätsprinzip)	Max. und mittlerer Gradient, Klappenöffnungsfläche (v.a. bei

		eingeschränkter Ventrikelfunktion)
Wenn eine AI vorliegt	Schweregradabschätzung, Mechanismus	Versuch der Einschätzung des Schweregrads aus dem parasternalen Jetdurchmesser und der Größe des linken Ventrikels

2.6 Stressechokardiographie

2.6.1 Prinzip der Stressechokardiographie

In der Stressechokardiographie werden Wandbewegungsveränderungen des linken Ventrikels unter Belastung untersucht. Etabliert ist dieses Verfahren vor allem in der Stufendiagnostik und Beurteilung der KHK. Bei Vitien und Kardiomyopathien ist die Diagnostik mittels Stressechokardiographie noch nicht standardisiert [29].

Bei Belastung reagiert das gesunde Herz mit einem Anstieg der HF, einem Anstieg des Blutdrucks und einer Steigerung der Kontraktion. Dadurch steigt die LVEF und die Wandbewegung wird gesteigert. Die Größe des LV nimmt bei gleichbleibender Form ab, außerdem nimmt die endokardiale Einwärtsbewegung gemeinsam mit der Wanddicke zu [29, 36].

Wandbewegungsstörungen (WBST) treten bei Sauerstoffunterversorgung, also eingeschränkter Myokarddurchblutung, beispielsweise bei Koronarstenosen, auf. In der Stressechokardiographie kann sich eine sich unter Belastung entwickelnde regionale Ischämie durch WBST zeigen. Man beurteilt im Stressecho die endokardiale Einwärtsbewegung in der Systole, die allerdings zusätzlich zur myokardialen Kontraktion auch von Bewegungen des Herzens beeinflusst wird, sowie die systolische Verdickung des Myokards und die regionalen Verformungsparameter. Wenn eine Ischämie während der Belastung auftritt kommt es im ischämischen Areal zuerst zu einer Hypokinesie, also einer verminderten Wandbewegung und -verdickung. Ist die Ischämie hochgradiger kommt es zu einer Akinesie, also einem Stillstand des Myokards oder zu einer paradoxen Wandbewegung (Dyskinesie) [29].

Tabelle 2: Wandbewegung in der Stressechokardiographie[37]

Wandbewegung in Ruhe	Wandbewegung bei Belastung	Diagnose
Normokinesie	Normokinesie	Normale Wandbewegungen
Normokinesie	Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie	Ischämie
Akinesie, Dyskinesie	Akinesie, Dyskinesie	Nekrose

2.6.2 Belastung in der Stressechokardiographie

Mit dem Ziel WBST, die unter Belastung auftreten, zu detektieren und einem gewissen Segment zuzuordnen, werden vor, während und nach der Belastung die lokale und die globale linksventrikuläre Wandbewegung untersucht [29].

Bei der Stressechokardiographie werden zwei verschiedene Belastungsformen unterschieden: die ergometrische Belastung (Fahrrad oder Laufband) und die pharmakologische Belastung (Dobutamininfusion i.v.). Bei der ergometrischen Belastung erfolgt die Untersuchung ähnlich wie beim Belastungs-EKG mit einem Stufenprotokoll. Die pharmakologische Belastung erfolgt mithilfe des Katecholamins Dobutamin, das die Inotropie des Herzens, die Herzfrequenz und den Blutdruck steigert. Die pharmakologische Belastung wird vor allem bei Patienten bevorzugt, die sich physikalisch nicht oder nur eingeschränkt belasten können, beispielsweise Patienten mit orthopädischen Beschwerden, einer arteriellen Verschlusskrankheit oder bei eingeschränkter Lungenfunktion. Außerdem ist bei der DSE die Bildgewinnung leichter, da die Patienten in Ruhe in Linksseitenlage bessere Schallbedingungen bieten und die belastungsbedingte Tachypnoe fehlt [29, 36].

2.6.3 Indikationen und Kontraindikationen der Stressechokardiographie

Es gibt hauptsächlich vier Indikationen für die Stressechokardiographie. Erstens bei der Diagnostik der KHK, falls das Belastungs-EKG nicht zu verwerten ist oder als zusätzliche Untersuchung. Zweitens um die Auswirkungen einer koronarangiographisch nachgewiesenen Koronarstenose zu identifizieren. Drittens um das Risiko vor einer Operation oder nach einem Herzinfarkt einschätzen zu können und viertens um das Myokard zu untersuchen, welches in der Ruheeckokardiographie bereits WBST aufweist [29]. Obwohl die Stufendiagnostik der KHK immer noch eine der wichtigsten Indikationen für die Stressechokardiographie darstellt, wird die

Technologie auch zur Diagnostik bei anderen Krankheitsbildern verwendet. Die Stressechokardiographie kann beispielsweise zur Risikoeinschätzung bei asymptomatischen Patienten mit einer AS verwendet werden oder zur Objektivierung der Symptomatik bei AS-Patienten beitragen. Außerdem wird die DSE benutzt, um die hochgradige (true-severe, TS-) AS von der pseudo-hochgradigen (pseudo-severe, PS-) AS bei Patienten mit einer low-flow low-gradient AS zu unterscheiden [32, 38]. Sie wird außerdem zur Detektion anderer Vitien und Kardiomyopathien genutzt [29, 38]. Ein großer Vorteil des Herzultraschalls ist, dass sowohl EKG und Klinik unter Belastung beurteilt werden können, aber auch die lokale und globale Pumpfunktion des Herzens untersucht werden kann [36].

Die Kontraindikationen für die Stressechokardiographie überschneiden sich mit denen für andere Belastungstests. Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt samt der instabilen Angina pectoris und des Myokardinfarktes eine Kontraindikation dar. Ebenso sind eine schwer einstellbare Hypertonie eine stattgehabte ventrikuläre Tachykardie oder ein stattgefundenes Kammerflimmern Kontraindikationen für eine DSE [29]. Zusätzlich zählen sehr schlechte Schallbedingungen, die die Aussagekraft des Ergebnisses beeinflussen können, als Kontraindikationen [37].

2.6.4 Stressechokardiographie bei Aortenklappenstenose

Bei Patienten mit AS wurde der Einfluss des transvalvulären Flusses auf die AVA häufig untersucht, da vermutet wurde, dass die AVA unter Dobutamin/Belastung zunimmt. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einer AS die Klappe verzögert öffnet und frühestens enddiastolisch die maximale Öffnung erreicht ist. Falls die Taschenklappen noch eine gewisse Restflexibilität aufweisen, können die verdickten Klappen bei Steigerung des transvalvulären Flusses schneller geöffnet werden. Dies bezeichnet man auch als flussinduzierte Zunahme der AVA. Allerdings kann die maximale AVA nicht gesteigert werden, sondern nur die mittlere systolische Öffnungsfläche.

Zur Diagnostik einer KHK bei Patienten mit AS hat die Stressechokardiographie einen untergeordneten Stellenwert, da es aufgrund der linksventrikulären Hypertrophie, des gesteigerten systolischen Drucks und der verlängerten Ejektionszeit zu WBST kommen kann, auch wenn keine KHK vorliegt.

Die Unterscheidung zwischen einer klappenbedingten Herzinsuffizienz oder einer myokardialen Ursache ist bei Patienten mit AS ebenfalls eine Herausforderung. Bei

Patienten mit einer AS, einer eingeschränkten ventrikulären Funktion und einem niedrigen valvulären Gradienten ist die Differenzierung zwischen einem niedrigen transvalvulären Gradienten bei hochgradiger AS und dadurch konsekutiv eingeschränkter Pumpfunktion oder einer primär nicht valvulär bedingten myokardialen Dysfunktion mit „Pseudo“-AS schwierig. In diesem Fall kann die Stressechokardiographie zur Ursachenklärung herangezogen werden. Es liegt eine höhergradige AS vor, wenn unter Dobutamin der primär niedrige transvalvuläre Gradient zunimmt, die AVA allerdings gleichbleibt ($< 1 \text{ cm}^2$). Bei einer „Pseudo“-AS kommt es unter Dobutamin zu einer Steigerung des Flusses und zu einer Zunahme der AVA ($> 1 \text{ cm}^2$) ohne dass der Gradient stark ansteigt. Entscheidend ist die Untersuchung in diesem Zusammenhang für die Entscheidung für oder gegen einen AKE. Die Patienten mit einer „echten“ hochgradigen AS profitieren von einem AKE [32].

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Diese klinisch retrospektive Studie wurde an der Universität Würzburg durchgeführt. Es wurden insgesamt 130 Patienten (mittleres Alter 78 ± 8 Jahre, 63,8% männlich) mit einer symptomatischen LGAS, die sich zwischen Januar 2011 und Dezember 2016 sowohl einer TTE als auch einer DSE unterzogen haben, in die Studie miteingeschlossen. Die Patienten mussten eine AVA-indexed-to-body surface area ($AVA_i = \frac{AVA}{KOF}$, AVA im Verhältnis zur Körperoberfläche (KOF)) $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und einen mittleren transaortalen Druckgradienten (PG_{mean}) $< 40 \text{ mmHg}$ aufweisen. Zudem musste eine AVA $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vorhanden sein, um als hochgradig eingestuft zu werden und ein mittlerer transaortaler Druckgradient $< 40 \text{ mmHg}$ gemessen werden, um als low-gradient zu gelten. Beide Werte wurden in der TTE bestimmt.

Patienten, die mittels Routine-TTE zwischen 2011 und 2016 eine hochgradige AS diagnostiziert bekommen haben und zudem eine $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und einen $PG_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$ aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen. Dann wurden die Patienten ($n=130$) in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten mit einer LGAS und einer $LVEF \geq 50\%$ ($n=63$) und Patienten mit einer LGAS und einer $LVEF < 50\%$ ($n=67$). Beide Gruppen erhielten eine DSE, in der die projizierte AVA (AVA_{proj}) berechnet wurde. Daraufhin wurden die Patienten wieder in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten

mit einer hochgradigen LGAS (TS-LGAS) mit einer $AVA_{proj} \leq 1 \text{ cm}^2$ und Patienten mit einer pseudo-hochgradigen LGAS (PS-LGAS) mit einer $AVA_{proj} > 1 \text{ cm}^2$.

Alle Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis für die Diagnostik, die Datenspeicherung und deren Analyse. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch eine unabhängige Ethikkommission an der Universität Würzburg genehmigt [39].

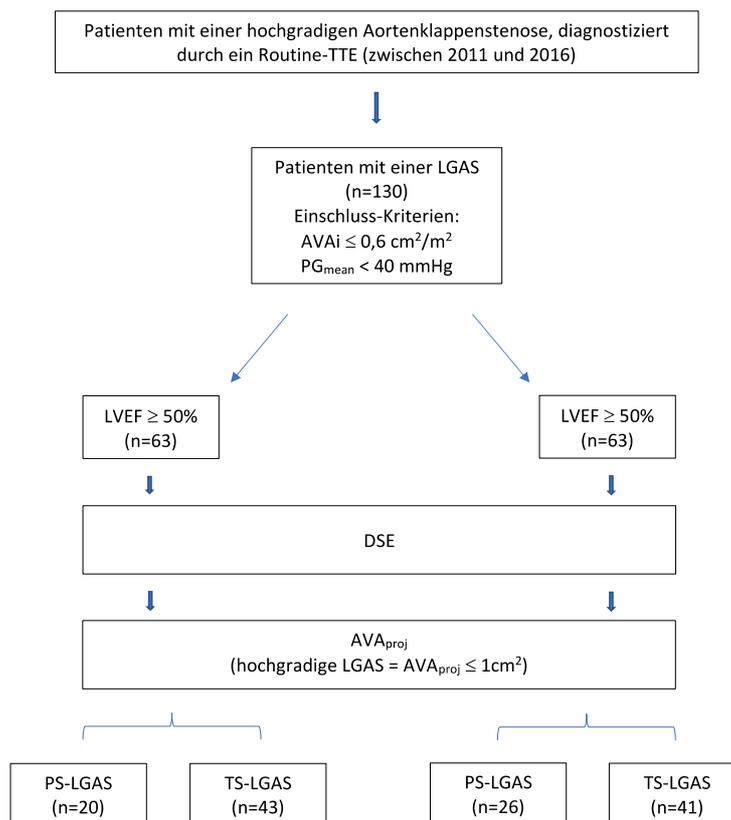


Abbildung 16: Studienprotokoll (adaptiert nach [39])

3.2 Follow Up

Das klinische Follow Up fand frühestens ein Jahr, durchschnittlich 18 Monate (12-27), nach der DSE statt. Es fand ein Telefoninterview oder eine klinische Untersuchung statt [39]. Es wurde gefragt, ob der Patient in der Zwischenzeit einen AKE erhalten hat und falls ja, ob minimal-invasiv (TAVI = transcatheter aortic valve implantation = Transkatheter-Aortenklappenimplantation), konventionell oder ob andere Operationen durchgeführt wurden. Zudem wurde der Zeitpunkt der Intervention erfragt. Es folgten Fragen nach dem Allgemeinbefinden und speziell nach aktuellen Symptomen wie

beispielsweise Angina pectoris, Dyspnoe und Synkopen. Es wurde ebenfalls das aktuelle NYHA-Stadium (Klassifikation der New York Heart Association) bestimmt, mit Fragen nach Belastungsdyspnoe in Ruhe und bei geringer und hoher Belastung (Treppensteigen möglich? Ohne Stehenbleiben? Wie viele Stockwerke? Alltagstätigkeiten möglich?). Es wurde ebenfalls nach Krankenhausaufenthalten und deren Ursache gefragt und welche Medikation eingenommen wird.

3.3 Echokardiographie

3.3.1 Allgemeine echokardiographische Daten

Die echokardiographische Untersuchung wurde mit einem GE Vingmed Vivid 7 oder E9, Horton, Norwegen durchgeführt und die Standarduntersuchungen zu den strukturellen und funktionellen Parametern des Herzens wurden laut den aktuellen ASE Guidelines erhoben [39, 40].

Der größte und muskelstärkste Hohlraum des Herzens ist der LV, der kegelförmig aufgebaut ist mit einer halbkugeligen, apikalen Kappe. Seine Aufgabe ist es, oxygeniertes Blut in den systemischen Kreislauf zu pumpen. Um die Wanddicke und die Muskelmasse des LV beurteilen zu können, werden im M-Mode und in 2D in der parasternalen langen oder kurzen Achse die enddiastolische und endsystolische Septum- und Hinterwanddicke bestimmt. Anhand dieser beiden genannten Wanddicken und des im M-Mode gemessenen enddiastolischen Durchmessers des LV kann mittels der anschließend genannten Formel die linksventrikuläre Muskelmasse berechnet werden [29].

$$LV \text{ Muskelmasse} = 0,8 \times 1,04 [(LVEDD + PW + IVS)^3 - LVEDD^3] + 0,6$$

*Formel zur Berechnung der Masse des linken Ventrikels in Gramm,
die Messungen werden in cm angegeben: IVS: enddiastolische Ventrikelseptumdicke, LVEDD: enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser, PW: enddiastolische Hinterwanddicke; adaptiert nach [29]*

Um den linksventrikulären Massenindex (LVMI) zu erhalten, wird das Ergebnis ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt [41]. Wenn der Normalbereich überschritten wird, wird es grundsätzlich als Hypertrophie des LV bezeichnet. Bei der AS findet man meist eine konzentrische Wandverdickung, teilweise septal betont, und eine erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse [29].

Zur Bestimmung der globalen systolischen Pumpfunktion wird als wichtigster globaler Funktionsparameter die LVEF bestimmt, dessen Bestimmung die Messung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina voraussetzt. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten diese Volumina zu bestimmen, hier wurde die Simpson-Biplane-Scheibchen-Summationsmethode angewandt, bei der man im apikalen Vier- und Zweikammerblick enddiastolisch und endsystolisch die Ventrikelkonturen endokardnah umfährt und das Echogerät die Volumina berechnet. Die LVEF berechnet sich aus der Differenz aus dem enddiastolischen und endsystolischen Volumen des LV geteilt durch das enddiastolische Volumen und wird in Prozent (%) angegeben [29, 39].

$$EF = \left[\left(\frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \right) \times 100 \right]$$

Formel zur Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Simpson-Biplane: EF: Ejektionsfraktion, LVEDV: enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, LVESV: endsystolisches linksventrikuläres Volumen; adaptiert nach [29]

Am Ende der Diastole befinden sich durchschnittlich 100ml im LV. In der Systole werden davon über 60% pro Schlag ausgeworfen, dies ist die Ejektionsfraktion. Aufgefüllt wird dies wieder in der Diastole durch die Mitralklappe [29].

Zusätzlich wurden als sensible Parameter der linksventrikulären globalen Kontraktion und Relaxation die Verkürzung der longitudinalen linksventrikulären Achse gemessen [29]. Im M-Mode im Vierkammerblick wurden der septale und laterale Mitralsegelinsertionspunkt und seine apikale Verlagerung von Enddiastole zu Endsystole (MAPSE) und analog dazu die apikobasale Verschiebung des Trikuspidalanulus (TAPSE) gemessen [39]. In der Systole findet eine Verkürzung der langen Achse des LV statt, vor allem in den basalen zwei Dritteln. Man erkennt diesen Effekt an der apikalen Verlagerung des Mitralsrings in der Systole und der Rückbewegung in der Diastole, diese beträgt normalerweise > 1cm [29].

Mit dem Gewebedoppler wurden die maximale systolische longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit (TDI-s`) und die maximale frühdiastolische Elongationsgeschwindigkeit (e`) der septalen und lateralen Wand aufgezeichnet, durch eine basale in der Nähe des Mitralsegels [42]. Diese Daten wurden erhoben, da

sie für die globale Kontraktion und Relaxation des LV aussagekräftig sind und frühzeitig pathologische Veränderungen anzeigen können [29, 39].

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des RV und der Trikuspidalklappe, ist der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) [43].

Der sPAP wird über die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe und dem geschätzten Druck im rechten Vorhof mittels der vereinfachten Bernoulli-Gleichung hergeleitet. Wobei Δp_{max} die maximale Druckdifferenz $p_2 - p_1$ angibt, mit p_1 als Druck vor und p_2 als Druck nach der Klappe, und V_{max} die maximale Flussgeschwindigkeit $V_2^2 - V_1^2$ beschreibt, mit V_1 als maximale Geschwindigkeit im Ausflusstrakt und V_2 als maximale Geschwindigkeit über der Klappe [29, 39].

$$\Delta p_{max} = 4 \times V_{max}^2$$

Die diastolische Funktion des LV wurde mittels der ASE-Guidelines für die Beurteilung der diastolischen Funktion bewertet [44].

Das Speckle Tracking wurde mit der EchoPAC Software (GE, Horton, Norwegen) gemacht [45]. Speckle Tracking ist eine vom Gewebedoppler verschiedene Bildverarbeitungstechnik, mit der man Myokardreflexionsmuster von Standbild zu Standbild räumlich verfolgen kann. Diese Technik dient der Analyse lokaler Bewegungsgeschwindigkeiten des Myokards, ohne dass man dabei vom Anlotwinkel abhängig ist. Im echokardiographischen Bild weist das Myokard durch die sogenannten „speckles“, ein gewisses Fleckmuster auf. Diese entstehen durch lokale Reflexionen sowie durch Schallwelleninterferenz. Während der Myokardbewegung, also beispielsweise der Längsverkürzung, ändert sich die Lage der „speckles“. Diese Bewegungsmuster können durch elektronische Bildbearbeitung in aufeinanderfolgenden Bildern detektiert und ausgewertet werden. Die Gewebegeschwindigkeit in bestimmten Bereichen ergibt sich durch die Ortsverschiebung geteilt durch den zeitlichen Abstand von Bild 1 zu Bild 2. Man kann aus den Geschwindigkeitsdaten Informationen zu dem Strain, der regionalen Verformung, und der SR, der Verformungsrate, gewinnen. Sowohl die Verformung als auch die Verformungsrate sind Parameter der regionalen Funktion des Myokards. Beide beschreiben die prozentuale Verkürzung oder Elongation, wie bereits oben beschrieben [29, 39].

$$\varepsilon_{(t)} = \frac{(L_{(t)} - L_0)}{L_0}$$

Formel zur Berechnung der Verformung (Strain): ε : Verformung (Strain), L_0 : Ausgangslänge, $L_{(t)}$: Länge zum Zeitpunkt t ; adaptiert nach [29]

Die Verformung des Myokards kann in der Verformungsbildgebung während des Herzzyklus in drei unterschiedlichen, zueinander senkrecht stehenden Richtungen betrachtet werden. Zum einen longitudinal, von der Basis in Richtung Apex, radial/transversal, also senkrecht zum Endokard und zirkumferenziell, entlang der Wandkrümmung des Myokards. Klinisch, und auch in unserer Studie, ist vor allem die Messung des longitudinalen Strains üblich. Der longitudinale Spitzen-Strain jedes einzelnen Segments und der globale longitudinale Strain wurden hier gemessen, indem die durchschnittlichen Strains und SR der 18 einzelnen Segmente beurteilt wurden [29, 39].

3.3.2 Evaluation des Schweregrads der AS mithilfe der Standard transthorakalen Echokardiographie

Die Diagnose und Klassifikation der AS wurde gemäß der EAE/ASE Leitlinien gestellt. Um den Schweregrad einer AS zu bestimmen sind drei Basisparameter notwendig: die Flussgeschwindigkeit über der AS, der mittlere Druckgradient über der AS und die AVA - berechnet mittels der Kontinuitätsgleichung.

Zur Bestimmung der Geschwindigkeiten über der Aortenklappe wurde im CW-Dopplerprofil eine Planimetrie des antegraden transaortalen Flusssignals durchgeführt, das heißt die Umfahrung des antegraden Flusssignals. Um genaue Messwerte, vor allem der maximalen Flussgeschwindigkeit, zu erhalten wird die Verwendung mehrerer akustischer Fenster (apikal und rechtsparasternal oder suprasternal) empfohlen, denn bei hohen Flussgeschwindigkeiten entstehen hohe Frequenzen, somit wird sowohl optisch als auch akustisch nach den höchsten Frequenzen gesucht. Der mittlere Druckgradient beschreibt den Druckunterschied zwischen dem LV und der Aorta in der Systole. Aus den oben genannten Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe wurde mittels der Bernoulli-Gleichung der maximale und der mittlere Druckgradient berechnet.

$$\Delta P = 4 \times v^2$$

*Vereinfachte Bernoulli-Gleichung zur Berechnung der transaortalen Druckgradienten: ΔP : Druckgradient, v^2 :
Flussgeschwindigkeit; adaptiert nach [20, 29]*

Die AVA wurde mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung berechnet. Diese Gleichung sagt aus, dass das komplette Schlagvolumen, das aus dem LVOT ausgeworfen wird, durch die AS fließen muss. Das bedeutet also, dass das Produkt aus durchströmter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit an beiden Lokalisationen, also dem Ausflusstrakt und in der AS, gleich ist. Für die Kontinuitätsgleichung sind ebenfalls drei Basisparameter notwendig: die Flussgeschwindigkeit über der AS gemessen mittels CW-Doppler, der LVOT-Durchmesser und die Flussgeschwindigkeit im LVOT gemessen mittels PW-Doppler.

Der Durchmesser des LVOT wurde in der parasternalen langen Achse bestimmt und dieser Wert wurde auch verwendet, um die AVA während der DSE zu bestimmen. Es wird von der inneren Kante bis zur inneren Kante des septalen Endokards und dem vorderen Mitralklappensegel in der mittleren Systole gemessen.

Mittels CW-Doppler wurde der äußerste Rand des Geschwindigkeitsspektrums über der Aortenklappe gemessen, um die Maximalgeschwindigkeit (v_{\max}), den maximalen und den mittleren transaortalen Druckgradienten (PG_{mean} und PG_{\max}) und das Zeit-Geschwindigkeits-Integral (VTI) der Aortenklappe (AV VTI) zu erhalten. Mittels PW-Doppler wurde ebenfalls der äußerste Rand des Geschwindigkeitsspektrums über der Aortenklappe gemessen und damit erhielten wir die subvalvuläre v_{\max} (LVOT v_{\max}), das Zeit-Geschwindigkeits-Integral (VTI) und das SV. Die AVA wurde mittels der Kontinuitätsgleichung und den Geschwindigkeits-Zeit-Integralen (VTI) automatisch mit der passenden Formel berechnet [13, 20, 29, 39, 46].

$$AVA = \frac{3,14}{4} \times (LVOT \text{ Durchmesser})^2 \times \frac{(LVOT \text{ VTI})}{(AV \text{ VTI})}$$

Berechnung der AVA mittels der Kontinuitätsgleichung: AVA: Aortenklappenöffnungsfläche, LVOT-Durchmesser: Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes, LVOT VTI: Zeit-Geschwindigkeits-Integral des linksventrikulären Ausflusstraktes, AV VTI: Zeit-Geschwindigkeits-Integral der Aortenklappe; adaptiert nach [39]

3.3.3 Low-dose Dobutamin-Stressechokardiographie

Zur Unterscheidung zwischen einer hochgradigen und einer pseudo-hochgradigen AS kann die low-dose DSE herangezogen werden. Sie gibt Informationen über die Veränderungen des mittleren Druckgradienten und die AVA während des Anstiegs der Flussrate, zusätzlich liefert sie eine Aussage über das Maß der kontraktiven Myokardreserve, die anhand der Veränderungen des SV oder der EF angegeben wird. Das Protokoll der DSE beginnt meist mit einer Dobutamin-Infusionsrate von 2,5 bis 5 µg/kg/min. Die Dosis wird alle 3 bis 5 Minuten um die Basis-Dosis gesteigert bis zu einer Maximaldosis von 20 µg/kg/min. Gestoppt wird die Infusion wenn die Maximaldosis erreicht ist, ein positives Ergebnis erreicht wurde, sich die HF mehr als 10 bis 20 Schläge pro Minute in Abhängigkeit zur Baseline gesteigert hat, oder 100 Schläge pro Minute überschritten hat oder die Patienten symptomatisch wurden, einen Blutdruckabfall erlitten haben oder eine signifikante Arrhythmie entwickelten. Als positive Ergebnisse gelten eine Zunahme der AVA > 1,0 cm² bei einem mittleren Druckgradienten < 40 mmHg, was auf eine pseudo-hochgradige AS hindeutet oder ein Anstieg des mittleren Gradienten auf > 40 mmHg wobei die AVA bei ≤ 1,0 cm² bleibt, ungeachtet der Flussrate, was auf eine hochgradige AS hindeutet. Außerdem das Fehlen einer kontraktiven Reserve mit einer AVA < 1,0 cm² und einem mittleren Gradienten < 40 mmHg, was ein Prädiktor für eine hohe perioperative Sterblichkeit ist und auf ein schlechtes Langzeit-Outcome hindeutet [20, 47].

In unserer Studie wurde die Dobutamin-Infusion mit einer Dosis von 5 µg/kg/min gestartet und dann in 3 Minuten-Intervallen gesteigert (10, 15 und 20 µg/kg/min). Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden in Ruhe und am Ende jedes Intervalls aufgezeichnet. Die kontraktile Reserve wurde definiert als eine Steigerung des SV um 20% oder mehr [24]. Die projizierte AVA_{proj} wurde mit einer vereinfachten Methode berechnet, indem die folgende Formel angewandt wurde:

$$\text{vereinfachte AVA}_{proj} = AVA_{rest} + VC_{simpl} \times (250 - Q_{rest})$$

$$VC_{simpl} = \frac{(AVA_{peak} - AVA_{rest})}{(Q_{peak} - Q_{rest})}$$

Die AVA_{rest} widerspiegelt die die AVA in Ruhe im DSE und die AVA_{peak} ist die AVA bei größter Belastung im DSE. Der Volumentransport pro Zeit (Q) wurde berechnet,

indem das SV durch die LVEF geteilt wurde. Q_{rest} ist Q in Ruhe und Q_{peak} ist Q bei größter Belastung in der DSE. VC_{simpl} ist die Compliance der Klappe und wurde mit oben genannter Formel berechnet. Die hochgradige LGAS (TS-LGAS) wurde definiert als eine $AVA_{proj} \leq 1\text{cm}^2$ [39].

3.3.4 Datenanalyse

Die numerischen Messwerte wurden mit einem Durchschnittswert \pm Standardabweichung oder einem Mittelwert angegeben. Die Verteilung aller Variablen wurde mittels Skewness, Kurtosiswert und Q-Q Plots getestet. Die klinischen und echokardiographischen Werte der Patientengruppen mit erhaltener oder reduzierter LVEF und die Daten der Gruppen mit einer PS-LGAS oder einer TS-LGAS wurden jeweils verglichen, indem der unabhängige „Student´s T-Test“ oder der „Mann-Whitney U-Test“ benutzt wurden. Mit dem „Chi square Test“ oder dem „Fisher´s exact Test“ wurden die nicht numerischen Größen geprüft und in Prozent angegeben. Um Prädiktoren für eine TS-LGAS von Prädiktoren für eine PS-LGAS zu unterscheiden, wurden multivariable logistische Regressionsmodelle verwendet. Um die diagnostische Funktion zu bestimmen, wurde eine Odds Ratio (OR) mit einem 95% Konfidenzintervall benutzt. Es wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

Die Daten wurden mithilfe von Frau Dr. Dan Liu (Mitglied der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Peter Nordbeck, Universitätsklinikum Würzburg) mit der Software IBM SPSS, Version 23 für Windows ausgewertet [39].

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Ausgangsdaten

Durch Analyse der Arztbriefe konnten die klinischen Daten wie Gewicht und Körpergröße, die notwendig waren um den BMI (Body-Mass-Index) zu berechnen, erhoben werden. Außerdem konnten in den vorhandenen Arztbriefen die Vorerkrankungen wie Malignome, ein stattgehabter Schlaganfall/TIA (Transischämische-Attacke), Lungenerkrankungen oder eine Niereninsuffizienz und die kardialen Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, kardiovaskuläre Grunderkrankungen wie KHK, Familienanamnese, Lebensalter und männliches Geschlecht analysiert werden. Ebenfalls wurden die Patienten mit einer bestehenden Herzinsuffizienz in eine der vier

Klassen nach NYHA eingeteilt. Außerdem wurden einzelne Laborwerte wie Kreatinin, die eGFR und das C-reaktive Protein (CRP) aus dem Labor, das zum Zeitpunkt der ersten TTE im Rahmen der Studie gemacht wurde, übernommen. Es wurde außerdem erhoben, ob ein AKE, eine TAVI oder eine sonstige Operation (OP) stattgefunden hat. Die Patienten wurden in zwei Untergruppen unterteilt: die eine Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ (n=63) und die andere Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ (n=67). Wie in Tabelle 3 gezeigt, sind die Patienten in beiden Gruppen ähnlichen Alters und mit einem Durchschnittsalter > 78 Jahre eher der älteren Generation angehörig. Die Anzahl an männlichen Patienten ist in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ signifikant höher als in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ (82,1% vs. 44,4%, $p < 0,001$). In Hinblick auf den BMI zeigt sich kein signifikanter Unterschied, jedoch sind die Werte beider Gruppen oberhalb der oberen Grenzen des Normbereichs und gehören somit zur präadipösen Gruppe [48]. Eine Prävalenz der NYHA Stadien III–IV wurde bei 79,1% der Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ und bei 55,5% der Patienten mit einer LVEF $\geq 50\%$ festgestellt ($p = 0,003$). Insgesamt betrachtet befinden sich $> 50\%$ der Studienpopulation in diesen beiden fortgeschritteneren NYHA-Stadien. Wenn man nun die Vorerkrankungen näher betrachtet, ergab sich eine ähnliche Verteilung von Vorhofflimmern, arterieller Hypertonie, chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien III – V und von Malignomen in beiden Gruppen. Die Prävalenz von Diabetes (52,2% vs. 33,3%, $p = 0,030$) und von KHK (71,6% vs. 49,2%, $p = 0,009$) ist in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ signifikant höher als in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$. Bei der Betrachtung einzelner Laborergebnisse (Kreatinin, eGFR und CRP) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Follow-Up erfolgte in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ nach durchschnittlich 20 Monaten, in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ durchschnittlich bereits nach 16 Monaten. In beiden Gruppen erhielten ähnlich viele Patienten einen AKE (LVEF $\geq 50\%$ 30,2% AKE und 34,9% TAVI; LVEF $< 50\%$ 26,9% AKE und 32,8% TAVI) [39].

Tabelle 3: Klinische Ausgangsdaten

- Auflistung der klinischen Daten, Vorerkrankungen und Laborwerte anhand Analyse der Arztbriefe sowie der Laborbefunde; BMI: Body-Mass-Index, NYHA: New York Heart Association, eGFR: estimated glomerular filtration rate, AKE: Aortenklappenersatz, TAVI: transcatheter aortic valve implantation; adaptiert nach [39]

	Insgesamt (n=130)	LVEF \geq 50% (n=63)	LVEF $<$ 50% (n=67)	p-Wert
--	------------------------------	--	--	---------------

Alter (Jahre)	78 ± 8	79 ± 6	77 ± 8	0,117
Geschlecht männlich (n(%))	83 (63,8)	28 (44,4)	55 (82,1)	< 0,001
BMI (kg/m²)	27 ± 4	27 ± 4	27 ± 4	0,807
NYHA Klasse (n(%))				
I	10 (7,7)	10 (15,9)	0(0)	
II	32 (24,6)	18 (28,6)	14 (20,9)	
III	75 (57,7)	30 (47,6)	45 (67,2)	
IV	13 (10,0)	5 (7,9)	8 (11,9)	
Vorerkrankungen (n(%))				
Vorhofflimmern	59 (45,4)	28 (44,4)	31 (46,3)	0,835
Arterielle Hypertonie	114 (87,7)	55 (87,3)	59 (88,1)	0,895
Diabetes mellitus	56 (43,1)	21 (33,3)	35 (52,2)	0,030
Adipositas	28 (21,5)	16 (25,4)	12 (17,9)	0,299
Nikotinabusus	24 (18,5)	9 (14,3)	15 (22,4)	0,234
Hyperlipoproteinämie	68 (52,3)	29 (46,0)	39 (58,2)	0,165
KHK	79 (60,8)	31 (49,2)	48 (71,6)	0,009
Chronische Niereninsuffizienz Stadium III-V	80 (61,5)	38 (60,3)	42 (62,7)	0,781
Lungenerkrankungen	35 (26,9)	13 (20,6)	22 (32,8)	0,117
Malignome	18 (13,8)	9 (14,3)	9 (13,4)	0,888
Schlaganfall/TIA	16 (12,3)	9 (14,3)	7 (10,4)	0,506
Laborergebnisse				
Kreatinin (mg/dl)	1,15 (0,99-1,70)	1,10 (0,93-1,53)	1,27 (1,00 – 1,81)	0,040
eGFR (ml/min/1,73qm)	57 (39-74)	57 (41-74)	57 (36-72)	0,633
C-reaktives Protein (mg/dl)	0,48 (0,18-1,04)	0,47 (0,14-0,97)	0,53 (0,29-1,29)	0,130
Klinisches Outcome				

Follow-Up-Zeitpunkt (Monate)	18 (12-27)	20 (12-30)	16 (12-27)	0,226
Tod (n(%))	28 (21,5)	10 (15,9)	18 (26,9)	0,128
AKE/TAVI (n(%))	37 (28,5)/ 44 (33,8)	19 (30,2)/ 22 (34,9)	18 (26,9)/ 22 (32,8)	0,813
OP innerhalb von 30 Tagen (n(%))	35 (43,2)	18 (46,3)	16 (40,0)	0,565

4.2 Allgemeine echokardiographische Charakteristika

Die durchschnittliche LVEF war $60 \pm 6\%$ in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ und $46 \pm 4\%$ in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$. Der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser (LVEDD), die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke (IVSd), die enddiastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVPWd) sowie die septale und laterale MAPSE und die TAPSE zeigten in den beiden Gruppen signifikante Unterschiede (alle $p < 0,05$), wobei der LVEDD, die IVSd und die LVPWd in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ signifikant erhöht waren und die septale und laterale MAPSE und die TAPSE in dieser Gruppe signifikant erniedrigt waren. Der Durchmesser des linken Vorhofs (LAD) sowie der Durchmesser des rechten Ventrikels (RVD) und die Fläche des rechten Vorhofs zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen, wobei hervorzuheben ist, dass die Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ einen größeren rechten Ventrikel und einen größeren linken Vorhof aufwiesen. Wenn man insgesamt die Rechtsherzfunktion betrachtet (RVD, RAA, TAPSE und sPAP) zeigte sich hier bei keinem der Werte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Wie bereits erwähnt zeigten sich der rechte Ventrikel (basal 37 mm vs. 34 mm, mittig 32 mm vs. 30 mm) und auch der rechte Vorhof (21 cm^2 vs. 19 cm^2) in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ vergrößert, die TAPSE war in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ erniedrigt im Vergleich zur Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ (14,6 mm vs. 18,5 mm) und der sPAP zeigte sich in beiden Gruppen nahezu gleich. Es wurden außerdem die echokardiographischen Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion betrachtet (E, DT, E' und E/E'). Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen, wobei mehr Patienten in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ eine diastolische Funktionsstörung Grad II (46,3% in der Gruppe LVEF $< 50\%$ und 44,4% in der Gruppe LVEF $\geq 50\%$) und

Grad III (20% in der Gruppe LVEF < 50% und 13% in der Gruppe LVEF ≥ 50%) aufwiesen als in der Gruppe mit einer LVEF ≥ 50%. Auch bei Betrachtung der Insuffizienzen der Mitral-, der Aorten- und der Trikuspidalklappe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Hier fiel allerdings auf, dass begleitende mittelgradige oder hochgradige Insuffizienzen aller drei Klappen vermehrt in der Gruppe mit einer LVEF < 50% auftraten (MR: 29,9% vs. 20,6%, AR: 17,9% vs. 17,5%, TR: 29,9% vs. 27,0%).

AV V_{max} (maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe gemessen mittels CW-Doppler), PG_{mean} (durchschnittlicher Druckgradient transvalvulär), LVOT V_{max} (maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt), AV Geschwindigkeits-Ratio und das Schlagvolumen (SV) waren signifikant kleiner, während die Zva (valvuloarterielle Impedanz) signifikant größer in der Gruppe mit einer LVEF < 50% im Gegensatz zur Gruppe mit einer LVEF ≥ 50% war (alle $p < 0,05$). AVA VTI (AVA berechnet mittels Geschwindigkeits-Zeit-Integral) war vergleichbar in beiden Gruppen ($0,86 \pm 0,14 \text{ cm}^2$ vs. $0,84 \pm 0,16 \text{ cm}^2$, $p=0,538$). Die Parameter, die die linksventrikuläre longitudinale systolische Funktion angeben, inklusive der septalen und lateralen TDI-s` (systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralrings gemessen mittels Gewebedoppler), genauso wie der globale und regionale longitudinale Strain (LS) am basalen Septum waren in der Gruppe mit einer LVEF < 50% signifikant geringer als in der Gruppe mit einer LVEF ≥ 50%. [39]

Tabelle 4: Allgemeine echokardiographische Daten

- LVEDD: enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser, IVSd: enddiastolische interventrikuläre Septumdicke, LVPWd: enddiastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke, LAD: Durchmesser des linken Vorhofs, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MAPSE: systolische Mitralklappenaußenlenkung, TAPSE: systolische Trikuspidalklappenaußenlenkung, RVD: rechtsventrikulärer Durchmesser, RAA: endsystolische Fläche des rechten Vorhofs, E: maximale transmitrale Blutflussgeschwindigkeit während der frühen Füllungsphase, DT: frühdiastolische Dezelerationszeit, E': frühdiastolische Mitralannulusgeschwindigkeit, E/E': Quotient aus der max. transmitralen Blutflussgeschwindigkeit während der frühen Füllungsphase und der frühdiastolischen Mitralannulusgeschwindigkeit, MR: Mitralklappeninsuffizienz, AR: Aortenklappeninsuffizienz, TR: Trikuspidalklappeninsuffizienz, SPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt, AVA_VTI: AVA berechnet mittels Geschwindigkeits-Zeit-Integral, AV: Aortenklappe, V_{max} : Maximalgeschwindigkeit gemessen mittels CW-Doppler, PG_{mean} : durchschnittlicher transvalvulärer Druckgradient, SVi: auf die Körperoberfläche bezogenes Schlagvolumen, Zva: valvuloarterielle Impedanz, TDI-s': systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralrings gemessen mittels Gewebedoppler, GLS: globaler longitudinaler Strain; adaptiert nach [39]

	Insgesamt (n=130)	LVEF ≥ 50% (n=63)	LVEF < 50% (n=67)	p-Wert
LVEDD (mm)	50 ± 7	45 ± 5	55 ± 6	<0,001

IVSd (mm)	11,2 ± 1,3	10,7 ± 1,1	11,7 ± 1,3	< 0,001
LVPWd (mm)	10,8 ± 1,2	10,4 ± 1,0	11,2 ± 1,2	< 0,001
LAD (mm)	44 ± 6	43 ± 7	46 ± 4,2	0,002
LVEF (%)	47 ± 15	60 ± 6	46 ± 4	< 0,001
Septale MAPSE (mm)	6,8 ± 2,5	8,2 ± 2,2	5,4 ± 1,9	< 0,001
Laterale MAPSE (mm)	8,4 ± 3,1	10,2 ± 2,7	6,8 ± 2,4	< 0,001
TAPSE (mm)	16,5 ± 4,9	18,5 ± 4,6	14,6 ± 4,4	< 0,001
RVD_basal (mm)	35 ± 7	34 ± 7	37 ± 7	0,011
RVD_mid (mm)	31 ± 8	30 ± 8	32 ± 7	0,165
RAA (cm²)	20 ± 7	19 ± 7	21 ± 7	0,284
E (cm/s)	101 ± 37	105 ± 41	97 ± 31	0,238
DT (ms)	194 ± 83	212 ± 88	176 ± 74	0,013
E` (cm/s)	5,0 ± 2,2	5,2 ± 2,1	4,9 ± 2,2	0,374
E/E`	21 ± 9	21 ± 10	22 ± 8	0,354
Diastolische Funktion (n(%))				
Normal	1 (0,8)	1 (1,6)	0	
Grad I	34 (26,2)	21 (33,3)	13 (19,4)	
Grad II	59 (45,4)	28 (44,4)	31 (46,3)	
Grad III	36 (27,7)	13 (20,6)	20 (29,9)	
Mittelgradige oder hochgradige MR (n(%))	33 (25,4)	13 (20,6)	20 (29,9)	0,228
Mittelgradige oder hochgradige AR (n(%))	23 (17,7)	11 (17,5)	12 (17,9)	0,946
Mittelgradige oder hochgradige TR (n(%))	37 (28,5)	17 (27,0)	20 (29,9)	0,717
sPAP (mmHg)	43 ± 17	43 ± 18	43 ± 16	0,944

LVOT (mm)	22,4 ± 1,6	21,7 ± 1,4	23,1 ± 1,4	< 0,001
AV V_{max} (m/s)	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,4	0,004
AV PG_{mean} (mmHg)	29,4 ± 6,1	31,0 ± 5,7	27,9 ± 6,2	0,003
LVOT V_{max} (m/s)	0,74 ± 0,14	0,82 ± 0,12	0,67 ± 0,12	< 0,001
AV Geschwindigkeits Ratio	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,20 ± 0,04	< 0,001
AVA_VTI (cm²)	0,85 ± 0,15	0,86 ± 0,14	0,84 ± 0,16	0,538
Indexed AVA_VTI (cm²/m²)	0,45 ± 0,08	0,47 ± 0,07	0,44 ± 0,08	0,012
SVi (ml/m²)	34,6 ± 9,2	40,0 ± 9,2	29,5 ± 5,6	< 0,001
Zva (mmHg/ml/m²)	4,7 ± 1,4	4,2 ± 1,0	5,2 ± 1,5	< 0,001
Septale TDI-s` (cm/s)	3,8 ± 1,3	4,4 ± 1,2	3,2 ± 1,0	< 0,001
Laterale TDI-s` (cm/s)	4,6 ± 1,5	5,2 ± 1,4	4,1 ± 1,5	< 0,001
Longitudinaler Strain (%)				
GLS_4ch	11,4 ± 4,8	14,9 ± 3,9	8,2 ± 2,9	< 0,001
GLS_2ch	11,6 ± 4,7	14,7 ± 3,9	8,6 ± 3,2	< 0,001
GLS_3ch	11,5 ± 4,8	14,7 ± 4,0	8,7 ± 3,4	< 0,001
GLS_Durchschnitt	11,5 ± 4,5	14,7 ± 3,6	8,5 ± 2,8	< 0,001
Basale septale LS	8,3 ± 4,0	10,1 ± 3,6	6,6 ± 3,6	< 0,001

4.3 Dobutamin-Stress-Echokardiographie

Die Ergebnisse der DSE der Patienten mit einer LVEF ≥ 50% und einer LVEF < 50% sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt. Es wurden bei 43 von 63 Patienten (68,3%) aus der Gruppe mit einer LVEF ≥ 50% und bei 41 von 67 Patienten (61,2%) aus der Gruppe mit einer LVEF < 50% mittels DSE eine hochgradige LGAS (TS-LGAS) diagnostiziert.

In Tabelle 6 wurden die allgemeinen low-dose DSE Daten zwischen der Patientengruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ und der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ verglichen. Die kontraktile linksventrikuläre Reserve ($\Delta SV \geq 20\%$) zeigte keinen signifikanten Unterschied, jedoch war sie in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ höher (65,7% vs. 50,8%). Wie bereits oben genannt, wurden der Blutdruck und die HF sowohl in Ruhe (SBP (systolischer Blutdruck) in Ruhe, DBP (diastolischer Blutdruck) in Ruhe, HF in Ruhe) als auch am Ende jedes Intervalls (Spitzen-SBP, Spitzen DBP, Spitzen-HF) aufgezeichnet. Hier zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, aber es fiel auf, dass die systolischen- und die diastolischen Blutdruckwerte in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ durchschnittlich niedriger ausfielen als in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$. Der diastolische Spitzen-Blutdruck und auch die Spitzen-HF zeigten einen signifikanten Unterschied zu den jeweiligen Parametern in Ruhe, und zwar in beiden Gruppen. Die Spitzen-LVEF zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen (45% in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ vs. 71% in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$) und auch verglichen mit der LVEF in Ruhe. Das linksventrikuläre SV (LVSV) in Ruhe als auch das Spitzen-LVSV zeigten einen signifikanten Unterschied, wobei die SV in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ deutlich niedriger waren. Die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe gemessen mittels CW-Doppler (AV Vmax) und die Spitzen-AV Vmax zeigten einen signifikanten Unterschied mit einer niedrigeren Geschwindigkeit in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$. Auch der durchschnittliche transvalvuläre Druckgradient (PGmean) sowohl in Ruhe als auch der Spitzen-PGmean zeigten einen signifikanten Unterschied, genauso wie die maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT Vmax) sowohl in Ruhe als auch die Spitzen-LVOT Vmax, die AV-Geschwindigkeits Ratio in Ruhe und die Spitzen-AV-Geschwindigkeits Ratio. Zusammengefasst bedeutet dies, dass die AV Vmax, PGmean, LVOT Vmax, AV Geschwindigkeits Ratio und AVA_VTI (AVA berechnet mittels des Zeit-Geschwindigkeits-Integrals) während der DSE signifikant anstiegen. Sowohl in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$, als auch in der mit einer LVEF $< 50\%$ (alle $p < 0,05$, Tabelle 5, Tabelle 6). Der systolische Blutdruck blieb unverändert, während sich der diastolische Spitzen-Blutdruck in beiden Gruppen während der DSE verringerte [39].

In Tabelle 7 wurden die beiden Gruppen (LVEF $\geq 50\%$ und LVEF $< 50\%$) nochmals jeweils in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit einer pseudo-hochgradigen LGAS (PS-LGAS) und Patienten mit einer hochgradigen LGAS (TS-LGAS). Die Spitzen- AV

Vmax war sowohl in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ als auch in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ in der Gruppe mit einer TS-LGAS signifikant größer als in der Gruppe mit einer PS-LGAS ($4,5 \pm 0,5$ vs. $4,2 \pm 0,5$ m/s, $4,2 \pm 0,5$ vs. $3,7 \pm 0,4$ m/s) und stieg in der TS-LGAS-Gruppe auch signifikant an (29 vs. 18 %, 26 vs. 13 %). Auch der Spitzen-PGmean war in beiden Gruppen in der Gruppe mit einer TS-LGAS signifikant größer (50 ± 11 vs. 43 ± 11 mmHg, 46 ± 12 vs. 35 ± 8 mmHg). Ein signifikanter Anstieg zeigte sich jedoch nur in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ in der Gruppe mit einer TS-LGAS (50 vs. 30 %). Die AV Geschwindigkeits Ratio stieg während der DSE in beiden Gruppen (LVEF $\geq 50\%$ und LVEF $< 50\%$) in der Gruppe mit einer PS-LGAS signifikant an (in Ruhe: $0,25 \pm 0,04$ vs. Spitzenwert: $0,29 \pm 0,05$, $p < 0,001$), wohingegen sie in der Gruppe mit einer TS-LGAS unverändert blieb (in Ruhe: $0,23 \pm 0,04$ vs. Spitzenwert: $0,24 \pm 0,05$, $p=0,531$). Die AVA_VTI in Ruhe war in beiden Gruppen in der Gruppe mit einer TS-LGAS signifikant kleiner als in der Gruppe mit einer PS-LGAS ($0,86 \pm 0,14$ vs. $0,97 \pm 0,14$ cm², $0,81 \pm 0,18$ vs. $0,94 \pm 0,22$ cm²). Die AVA_VTI stieg während der DSE in beiden Gruppen signifikant in der Gruppe mit einer PS-LGAS an (LVEF $\geq 50\%$: in Ruhe: $0,97 \pm 0,14$ vs. Spitzenwert: $1,23 \pm 0,24$ cm², $p < 0,001$; LVEF $< 50\%$: in Ruhe $0,94 \pm 0,22$ vs. Spitzenwert $1,12 \pm 0,28$ cm², $p=0,005$). In der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ stieg die AVA_VTI ebenfalls in der Gruppe mit einer TS-LGAS signifikant an (in Ruhe: $0,86 \pm 0,14$ vs. Spitzenwert: $0,96 \pm 0,20$ cm², $p=0,001$). Die MAPSE in Ruhe (septal: $7,9 \pm 2,2$ vs. $9,5 \pm 2,2$ mm, $p=0,009$; lateral: $9,8 \pm 2,6$ vs. $11,6 \pm 2,2$ mm, $p=0,011$) war in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ signifikant kleiner in der Gruppe mit einer TS-LGAS als in der Gruppe mit einer PS-LGAS. Der sPAP in Ruhe (46 ± 15 vs. 37 ± 14 mmHg, $p=0,031$) war in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ signifikant höher in der Gruppe mit einer TS-LGAS als in der Gruppe mit einer PS-LGAS. Alle Patienten mit einer AVAi $\leq 0,3$ cm²/m² in Ruhe wurden mittels DSE als TS-LGAS identifiziert (n=5), beziehungsweise in der Gruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ wurden ebenfalls 100%, 65,5% und 57,1% der Patienten mit einer AVAi in Ruhe von 0,31-0,4, 0,41-0,5 und 0,51-0,6 cm²/m² als TS-LGAS identifiziert. In der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ wurden 78,9%, 65,5% und 25,0% der Patienten mit einer AVAi in Ruhe von 0,31-0,4, 0,41-0,5 und 0,51-0,6 cm²/m² als TS-LGAS identifiziert. Eine AVAi $\leq 0,4$ cm²/m² in der Patientengruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$, deutete in hohem Maße auf eine TS-LGAS hin (Spezifität 100% und Sensitivität 23%) [39].

- AS: Aortenklappenstenose, LV: linker Ventrikel/linksventrikulär, SV: Schlagvolumen, SBP: systolischer Blutdruck, DBP: diastolischer Blutdruck, HF: Herzfrequenz, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVSV: linksventrikuläres Schlagvolumen, AV Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe gemessen mittels CW-Doppler, PGmean: durchschnittlicher transvalvulärer Druckgradient, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVOT Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, AVA_VTI: Aortenklappenöffnungsfläche berechnet mittels Geschwindigkeits-Zeit-Integral, AVAproj: projizierte Aortenklappenöffnungsfläche; adaptiert nach [39]

	Insgesamt (n=130)	LVEF ≥ 50% (n=63)	LVEF < 50% (n=67)	p-Wert
Hochgradige AS (n(%))	84 (64,6)	43 (68,3)	41 (61,2)	0,400
Pseudo- hochgradige AS (n(%))	46 (35,4)	20 (31,7)	26 (38,8)	
LV Flussreserve (ΔSV ≥ 20%) (n(%))	76 (58,5)	32 (50,8)	44 (65,7)	0,085
SBP in Ruhe(mmHg)	126 ± 21	131 ± 21	120 ± 20	0,002
Spitzen- SBP(mmHg)	125 ± 28	132 ± 29	118 ± 25	0,007
Δ SBP (%)	0 (- 14 bis 12)	- 1 (- 15 bis 13)	0 (- 13 bis 8)	0.658
DBP in Ruhe (mmHg)	66 ± 13	66 ± 13	65 ± 19	0,820
Spitzen - DBP (mmHg)	58 ± 14*	58 ± 15*	58 ± 13*	0,739
Δ DBP (%)	- 11 (- 23 bis 0)	- 8 (- 21 bis 0)	- 13 (- 24 bis 0)	0.955
HF in Ruhe (Schläge/min)	70 ± 12	67 ± 11	72 ± 12	0,006
Spitzen - HF (Schläge/min)	92 ± 20*	94 ± 19*	91 ± 20*	0,385
Δ HF (%)	29 (13 bis 50)	40 (18 bis 61)	20 (9 bis 44)	0,001
LVEF in Ruhe (%)	47 ± 16	61 ± 8	34 ± 8	< 0,001

Spitzen LVEF (%)	58 ± 17*	71 ± 8*	45 ± 12*	< 0,001
Δ LVEF (%)	24 (12 bis 36)	16 (8 bis 25)	34 (20 bis 51)	< 0,001
LVSV in Ruhe (ml)	68 ± 17	74 ± 16	62 ± 16	< 0,001
Spitzen-LVSV (ml)	79 ± 20*	85 ± 20*	73 ± 19*	< 0,001
Δ LVSV (%)	23 (3 bis 41)	20 (- 2 bis 38)	27 (4 bis 42)	0,069
AV V_{max} in Ruhe (m/s)	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,3 ± 0,3	0,001
Spitzen - AV V_{max} (m/s)	4,2 ± 0,6*	4,4 ± 0,5*	4,0 ± 0,5*	< 0,001
Δ AV V_{max} (%)	23 (11 bis 32)	27 (15 bis 34)	22 (8 bis 32)	0,148
PG_{mean} in Ruhe (mmHg)	30 ± 6	32 ± 6	29 ± 6	0,003
Spitzen - PG_{mean} (mmHg)	45 ± 12*	48 ± 11*	42 ± 12*	0,005
Δ PG_{mean} (%)	45 (22 bis 67)	48 (29 bis 75)	44 (19 bis 66)	0,685
LVOT v_{max} in Ruhe (m/s)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	< 0,001
Spitzen – LVOT v_{max} (m/s)	1,0 ± 0,3*	1,1 ± 0,2*	0,9 ± 0,2*	< 0,001
Δ LVOT v_{max} (%)	34 (9 bis 49)	36 (14 bis 52)	25 (4 bis 43)	0,063
AV Geschwindigkeits Ratio in Ruhe	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,20 ± 0,04	< 0,001
Spitzen – AV Geschwindigkeits Ratio	0,24 ± 0,06*	0,25 ± 0,06*	0,22 ± 0,04*	0,001

Δ AV Geschwindigkeits Ratio (%)	5 (- 9 bis 19)	11 (-6 bis 18)	2 (- 11 bis 21)	0,479
AVA_VTI in Ruhe (cm²)	0,88 ± 0,18	0,89 ± 0,15	0,86 ± 0,21	0,301
Spitzen – AVA_VTI (cm²)	0,98 ± 0,27*	1,04 ± 0,24*	0,92 ± 0,27*	0,009
Δ AVA_VTI (%)	11 (- 2 bis 28)	15 (3 bis 29)	4 (- 9 bis 25)	0,047
Flussrate in Ruhe	0,22 ± 0,05	0,24 ± 0,04	0,21 ± 0,05	0,003
Spitzen-Flussrate	0,33 ± 0,10	0,36 ± 0,10	0,30 ± 0,08	< 0,001
Δ Flussrate (%)	46 (28 bis 62)	49 (33 bis 71)	45 (20 bis 60)	0,151
AVA_{proj} (cm²)	0,90 ± 0,19	0,89 ± 0,14	0,91 ± 0,25	0,588

* p < 0,05 vs. Respektive Parameter in Ruhe

Tabelle 6: DSE-Daten von Patienten mit pseudo-hochgradiger und hochgradiger LGAS

- AV V_{max}: maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe gemessen mittels CW-Doppler, PG_{mean}: durchschnittlicher transvalvulärer Druckgradient, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt, LVOT V_{max}: maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, AVA_VTI: Aortenklappenöffnungsfläche berechnet mittels Geschwindigkeits-Zeit-Integral, MAPSE: systolische Mitralklappenauslenkung, TAPSE: systolische Trikuspidalklappenauslenkung, sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, AVA_{proj}: projizierte Aortenklappenöffnungsfläche; adaptiert nach [39]

	LVEF ≥ 50%		LVEF < 50%	
	PS-LGAS (n=20)	TS-LGAS (n=43)	PS-LGAS (n=26)	TS-LGAS (n=41)
AV V_{max} in Ruhe (m/s)	3,5 ± 0,4	3,6 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,3
Spitzen – AV V_{max} (m/s)	4,2 ± 0,5	4,5 ± 0,5*	3,7 ± 0,4	4,2 ± 0,5*
Δ AV V_{max} (%)	18 (13 bis 31)	29 (17 bis 36)*	13 (2 bis 24)	26 (11 bis 33)*
PG_{mean} in Ruhe (mmHg)	31 ± 7	32 ± 6	28 ± 6	29 ± 6
Spitzen – PG_{mean} (mmHg)	43 ± 11	50 ± 11*	35 ± 8	46 ± 12*

Δ PG_{mean} (%)	39 (16 bis 63)	54 (36 bis 77)	30 (4 bis 49)	50 (28 bis 84)*
LVOT V_{max} in Ruhe (m/s)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1*
Spitzen – LVOT V_{max} (m/s)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2*
Δ LVOT V_{max} (%)	38 (22 bis 60)	34 (11 bis 50)	36 (10 bis 51)	23 (3 bis 41)
AV Geschwindigkeits Ratio in Ruhe	0,25 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,19 ± 0,04*
Spitzen – AV Geschwindigkeits Ratio	0,29 ± 0,05	0,24 ± 0,05*	0,26 ± 0,07	0,19 ± 0,04*
Δ AV Geschwindigkeits Ratio (%)	17 (5 bis 26)	4 (- 12 bis 16)*	14 (- 2 bis 36)	- 4 (- 16 bis 11)*
AVA_VTI in Ruhe (cm²)	0,97 ± 0,14	0,86 ± 0,14*	0,94 ± 0,22	0,81 ± 0,18*
Spitzen AVA_VTI (cm²)	1,23 ± 0,24	0,96 ± 0,20*	1,12 ± 0,28	0,80 ± 0,19*
Δ AVA_VTI (%)	20 (10 bis 45)	14 (- 1 bis 25)*	24 (- 1 bis 39)	0 (- 11 bis 11)*
Septale MAPSE in Ruhe (mm)	9,5 ± 2,2	7,9 ± 2,2*	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,6
Spitzen – septale MAPSE (mm)	10,2 ± 2,7	9,2 ± 2,6	6,2 ± 2,3	6,2 ± 2,2
Δ septale MAPSE (%)	4 (- 7 bis 18)	17 (0 bis 33)	17 (0 bis 37)	25 (0 bis 50)
Laterale MAPSE in Ruhe (mm)	11,6 ± 2,2	9,8 ± 2,6*	7,1 ± 2,3	6,4 ± 2,4
Spitzen – laterale MAPSE (mm)	12,8 ± 3,4	11,2 ± 2,7	9,5 ± 3,2	8,6 ± 3,3
Δ laterale MAPSE (%)	12 (0 bis 27)	12 (0 bis 28)	33 (9 bis 61)	37 (0 bis 75)

TAPSE in Ruhe (mm)	18,2 ± 3,9	17,9 ± 5,0	14,9 ± 4,9	14,0 ± 5,4
Spitzen – TAPSE (mm)	18,8 ± 5,6	18,5 ± 5,3	16,4 ± 6,0	14,7 ± 5,5
Δ TAPSE (%)	5 (- 19 bis 23)	0 (- 8 bis 17)	12 (- 8 bis 20)	8 (- 8 bis 18)
sPAP in Ruhe (mmHg)	42 ± 16	41 ± 14	37 ± 14	46 ± 15*
Spitzen – sPAP (mmHg)	55 ± 16	54 ± 15	43 ± 17	57 ± 15*
Δ sPAP (%)	30 (11 bis 51)	34 (12 bis 54)	15 (0 bis 29)	18 (10 bis 40)
AVA_{proj} (cm²)	1,06 ± 0,04	0,84 ± 0,11*	1,21 ± 0,22	0,83 ± 0,19*

* p < 0,05 vs. PS-LGAS

Wie oben beschrieben, zeigt Tabelle 7, dass die MAPSE in Ruhe (sowohl die septale als auch die laterale MAPSE in Ruhe) in der Gruppe mit einer LVEF ≥ 50% in der Gruppe mit einer TS-LGAS im Vergleich zur Gruppe mit einer PS-LGAS signifikant kleiner war. Es wurde deshalb nochmals gesondert der Mitralklappenring betrachtet. Eine signifikante Mitralklappenringverkalkung (MAC) wurde bei 80 von 130 Patienten (61,5%) gefunden. Wie in Abbildung 17 gezeigt, war die septale MAPSE in Ruhe in der Gruppe mit einer TS-LGAS signifikant kleiner als in der Gruppe mit einer PS-LGAS mit einer LVEF ≥ 50% ohne signifikante MAC (8,3 ± 2,1 mm vs. 10,5 ± 2,0 mm, p=0,005). Die laterale MAPSE war ebenfalls signifikant kleiner in der Patientengruppe mit einer TS-LGAS verglichen mit der Gruppe mit einer PS-LGAS mit einer LVEF ≥ 50% sowohl mit (10,7 ± 2,4 mm vs. 12,3 ± 1,9 mm, p=0,042), als auch ohne signifikante MAC (8,4 ± 2,2 mm vs. 10,5 ± 2,3 mm, p=0,048) [39].

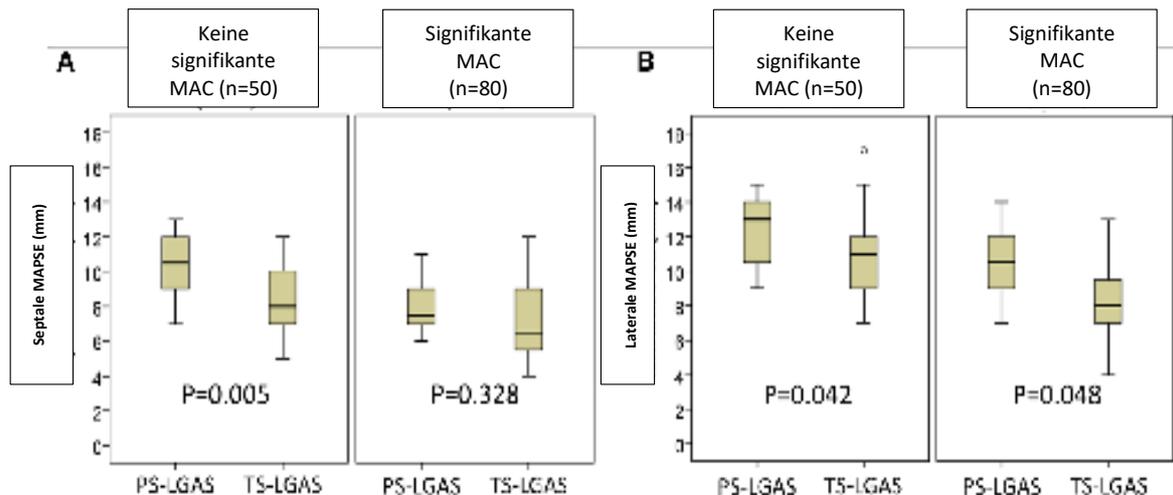


Abbildung 17: Septale (A) und laterale (B) MAPSE bei Patienten mit einer LGAS mit und ohne MAC; adaptiert nach [39]

4.4 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS

Parameter, die signifikante Prädiktoren für eine TS-LGAS sind, mit einer statistischen Differenz ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen mit einer PS-LGAS und einer TS-LGAS entweder in der Untergruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ oder in der Untergruppe mit einer LVEF $< 50\%$ (Tabelle 6, Tabelle 7), wurden in multivariablen binären Regressionsmodellen getestet. Multivariable logische Regressionsmodelle (**Fehler! V erweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) zeigten, dass die AVA, berechnet mittels des AVA_VTI, ein unabhängiger Parameter für eine TS-LGAS ist. Dies ist sowohl der Fall in der Patientengruppe mit einer LVEF $\geq 50\%$ als auch in der Gruppe mit einer LVEF $< 50\%$ nach Anpassung an Alter und Geschlecht (LVEF $\geq 50\%$: Odds Ratio (OR) 0,45, $p=0,004$; LVEF $< 50\%$: OR 0,55, $p=0,005$). Außerdem waren eine kleinere septale und laterale MAPSE (angepasste OR 0,72-0,75, $p=0,013$ -0,016) und eine verringerte septale TDI-s` (angepasste OR 0,53, $p=0,010$) mit einer TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $\geq 50\%$ signifikant. Ein höherer sPAP und eine kleinere AV Geschwindigkeits Ratio waren hingegen mit einer TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ assoziiert (sPAP: OR 1,43, $p=0,045$; AV Geschwindigkeits Ratio: OR 0,21, $p=0,035$) [39].

Tabelle 7: Ruheparameter der linksventrikulären longitudinalen Funktion von Patienten mit einer PS- und TS-LGAS

- MAPSE: systolische Mitralklappenaußenlenkung, TDI-s`: systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralrings gemessen mittels Gewebedoppler; adaptiert nach [39]

	LVEF ≥ 50%		LVEF < 50%	
	PS-LGAS (n=20)	TS-LGAS (n=43)	PS-LGAS (n=26)	TS-LGAS (n=41)
Septale MAPSE (mm)	9,5 ± 2,2	7,9 ± 2,2*	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,6
Laterale MAPSE (mm)	11,6 ± 2,2	9,8 ± 2,6*	7,1 ± 2,3	6,4 ± 2,4
Septale TDI- s´ (cm/s)	5,0 ± 1,3	4,1 ± 1,1*	3,3 ± 1,1	3,0 ± 0,9
Laterale TDI- s´ (cm/s)	5,5 ± 1,4	5,2 ± 1,4	4,1 ± 1,4	4,1 ± 1,6
Globaler longitudinaler Strain (GLS)	14,4 ± 3,6	14,9 ± 3,7	9,0 ± 2,5	8,3 ± 3,0

*p < 0,05 vs. PS-LGAS

Tabelle 8: OR der echokardiographischen Parameter für hochgradige LGAS

- MAPSE: systolische Mitralklappenaußenlenkung, TDI-s´: systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitrals rings gemessen mittels Gewebedoppler, SPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, AVA_VTI: : Aortenklappenöffnungsfläche berechnet mittels Geschwindigkeits-Zeit-Integral; adaptiert nach [39]

	LVEF ≥ 50% (n=63)			LVEF < 50% (n=67)		
	An Alter und Geschlecht angepasste OR	95% Konfide nzinter vall	p-Wert	An Alter und Geschlecht angepasste OR	95% Konfide nzinter vall	p-Wert
Septale MAPSE (pro 1 mm Steigerung)	0,72	0,56- 0,93	0,013	0,98	0,72- 1,34	0,906
Laterale MAPSE (pro 1 mm Steigerung)	0,75	0,59- 0,95	0,016	0,92	0,74- 1,15	0,473

Septale TDI-s´ (pro 1 cm/s Steigerung)	0,53	0,33-0,86	0,010	0,73	0,44-1,21	0,219
sPAP (pro 10 mmHg Steigerung)	0,95	0,70-1,28	0,732	1,43	1,01-2,04	0,045
AVA_VTI (pro 0,1 cm² Steigerung)	0,45	0,26-0,78	0,004	0,55	0,36-0,83	0,005
AV Geschwindigkeits Ratio (pro 0,1 Steigerung)	0,29	0,06-1,29	0,286	0,21	0,05-0,90	0,035

4.5 Ergebnisse des klinischen Follow Up

Während des klinischen Follow Up starben 28 Patienten (21,5%), 10 (15,9%) in der Patientengruppe mit einer LVEF \geq 50% (3 mit einer TS-LGAS (konservative Therapie) und 7 Patienten mit einer PS-LGAS (2 mit konservativer Therapie, 3 mit chirurgischem AKE und 2 mit TAVI)) und 18 (26,9%) in der Gruppe mit einer LVEF $<$ 50% (10 mit einer TS-LGAS (6 mit konservativer Therapie, 1 mit chirurgischem AKE und 3 mit TAVI) und 8 mit einer PS-LGAS (6 mit konservativer Therapie, 1 mit chirurgischem AKE und 1 mit TAVI)) [39].

5 Diskussion

Die AS ist die häufigste Herzklappenerkrankung in der westlichen Welt und die Prävalenz in der Welt steigt ständig an. Der Schweregrad der AS wird allgemein anhand echokardiographischer Parameter definiert. Die hochgradige AS hat eine berechnete AVA \leq 1cm², eine AVAi \leq 0,6 cm²/m², einen mittleren transvalvulären Druckgradienten \geq 40mmHg und eine transvalvuläre Spitzen-Geschwindigkeit von $>$ 4 m/s. Die hochgradige LF-, LGAS bildet eine Subgruppe. Die Patienten haben eine hochgradige AS, erfüllen aber die klassischen echokardiographischen Kriterien nicht, da sie nicht in der Lage sind, einen ausreichenden Fluss durch die Aortenklappe zu

leiten. Hier wird zwischen einer LF-, LGAS mit reduzierter LVEF und einer LF-, LGAS mit erhaltener LVEF unterschieden. Eine weitere diagnostische Herausforderung ist die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer TS-LGAS und einer PS-LGAS. Auf der Grundlage der hydraulischen Gleichung von Gorlin und Gorlin ist die AVA direkt proportional zum Fluss und umgekehrt proportional zur Geschwindigkeit, weshalb die AVA künstlich unterschätzt werden kann, was zur Diagnose einer schweren AS führt. Bei einer TS-LGAS verursacht die hochgradig reduzierte AVA eine chronische Erhöhung der Nachlast und kann zu einer Kardiomyopathie führen, wenn die Klappe nicht rechtzeitig ersetzt wird. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einer PS-LGAS nur eine mittelgradige AS mit einer begleitenden Kardiomyopathie, die zu einem Low-Flow-Zustand und somit zur fälschlichen Diagnose einer hochgradigen AS führt. Folglich profitieren Patienten mit einer TS-LGAS von einem AKE, wohingegen Patienten mit einer PS-LGAS oft eine klinische Verbesserung erfahren, wenn die Ursache der zugrundeliegenden Kardiomyopathie behandelt wird. Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, die beiden Formen voneinander zu unterscheiden [46, 49, 50].

Die Haupteigenschaften dieser Arbeit sind:

1. Die DSE scheint sehr hilfreich beim Erkennen und Definieren einer TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $\geq 50\%$ zu sein [39].
2. Die AVA gemessen in Ruhe in der TTE ist ein unabhängiger Prädiktor für eine TS-LGAS sowohl bei Patienten mit einer LVEF $\geq 50\%$ als auch bei Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ [39].
3. Eine verringerte MAPSE sowie die reduzierte TDI-s´ sind mit einer TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $\geq 50\%$ assoziiert, wohingegen ein erhöhter sPAP und eine verringerte AV Geschwindigkeits Ratio unabhängig mit einer TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $< 50\%$ assoziiert sind [39].

5.1 Nutzen der DSE bei Patienten mit einer LGAS mit reduzierter oder erhaltener LVEF

Patienten mit einer LF-, LGAS können entweder eine erniedrigte LVEF ($< 50\%$) haben (klassische LF-, LGAS), diese machen ca. 5 - 10% der Patienten mit einer AS aus oder sie haben eine erhaltene LVEF ($\geq 50\%$, paradoxe LF-, LGAS), ca. 10 – 25% der Patienten mit einer AS. Die klassische LF-, LGAS hat eine AVA $< 1,0 \text{ cm}^2$, einen mittleren transvalvulären Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ und eine LVEF $< 50\%$. Um diese Definition erfüllen zu können, ist es wichtig, den Durchmesser des LVOT und die

Flussgeschwindigkeit im LVOT korrekt zu messen, da sich hieraus das SV berechnen lässt und er ebenfalls zur Berechnung der AVA mittels Kontinuitätsgleichung benötigt wird. Hier ergeben sich also einige mögliche Fehlerquellen, da die korrekte Berechnung des LVOT-Durchmessers die größte intra- und inter-Beobachter-Variabilität aufweist. Außerdem ist der LVOT häufig nicht kreisförmig, wie jedoch in der Kontinuitätsgleichung angenommen, und somit wird die AVA hierdurch möglicherweise unterschätzt. Die paradoxe LF-, LGAS wird definiert als $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$, mittlerem transvalvulärem Druckgradienten $< 40 \text{ mmHg}$ und einer $LVEF \geq 50\%$. Diese Patienten haben, trotz erhaltener LVEF, eine reduzierte transvalvuläre Flussrate bei einem kleineren LV mit ausgeprägtem konzentrischem LV-Remodeling. Es besteht also eine normale Auswurfaktion/LVEF bei kleinem enddiastolischem Volumen, was zu einem kleinen SV und zu einem niedrigen Gradienten führt. Ein niedriges SV führt somit zu einer niedrigen Spitzengeschwindigkeit und einem niedrigem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe trotz $AVA < 1,0 \text{ cm}^2$. Aufgrund des reduzierten transvalvulären Flusses könnte sich hinter der angenommenen hochgradigen LGAS bei $AVA < 1 \text{ cm}^2$ eigentlich eine pseudo-hochgradige LGAS verstecken. Wie bei der klassischen LF-, LGAS ist die Unterschätzung des LVOT-Durchmessers der häufigste Fehler bei der Bestimmung der AVA. Außerdem kann bei Patienten mit einer paradoxen LF-, LGAS eine systemische arterielle Hypertonie, die bei Patienten mit einer erniedrigten LVEF meist absent ist, die Schwere der AS verfälschen. Deshalb sollte die Bestimmung des Schweregrades bei normotonen Blutdruckverhältnissen durchgeführt werden. Die DSE wird bereits zur Einteilung des Schweregrads einer AS bei Patienten mit einer LGAS und reduzierter LVEF empfohlen [22, 23]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die DSE ebenfalls zur Unterscheidung zwischen einer PS-LGAS und einer TS-LGAS bei Patienten mit einer $LVEF > 50\%$ beitragen kann (Tabelle 6). Diese Erkenntnisse überschneiden sich mit denen der Studie von Clavel et al [64], die gezeigt hat, dass die DSE hilfreich sein kann, um eine TS-LGAS von einer PS-LGAS bei Patienten mit paradoxer LGAS zu unterscheiden. Man sollte jedoch bedenken, dass diese Patienten bei häufig stark ausgeprägtem konzentrischem linksventrikulärem Remodeling mit kleinem linksventrikulärem Hohlraum und eingeschränkter linksventrikulärer Füllung ein erhöhtes Risiko für eine hämodynamische Verschlechterung während der DSE aufweisen [25, 39, 46, 47]. In unserer Kohorte hatten 20 von 63 Patienten (31,7%) eine LGAS mit erhaltener LVEF und einer paradoxen low-flow LGAS (SVi (Schlagvolumen indexiert auf die

Körperoberfläche) $\leq 35 \text{ ml/m}^2$). Wir verglichen weitere zugehörige Parameter genauso wie die Ergebnisse aus der DSE zwischen den beiden Untergruppen (low-flow vs. normal-flow LGAS). Die Daten haben uns gezeigt, dass der LV bei den Patienten mit einer low-flow LGAS kleiner war als bei den Patienten mit einer normal-flow LGAS (linksventrikuläre end-diastolische Dimension $43 \pm 4 \text{ mm}$ vs. $46 \pm 5 \text{ mm}$, $p=0,021$). Außerdem scheint die Identifikation einer hochgradigen AS bei Patienten mit einer low-flow LGAS genauso wie bei Patienten mit einer normal-flow LGAS durch die DSE möglich zu sein. Zukünftige Studien mit größeren Patienten-Kohorten könnten diese Ergebnisse untermauern [39].

5.2 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS bei Patienten mit erhaltener LVEF

In Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zeigt diese Studie, dass eine reduzierte MAPSE auf eine TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $> 50\%$ hindeutet [51, 52]. Eine kürzlich erschienene Studie demonstriert ebenfalls, dass bei 205 asymptomatischen Patienten mit einer AS und einer LVEF $\geq 50\%$ die MAPSE in Zusammenhang mit der AVA (Spearman $r=0,18$, $p=0,02$) steht [53]. In der Studie von Rydberg und Kollegen wurde dargestellt, dass die MAPSE, aber nicht die LVEF von dem Grad der AS beeinflusst wurden [52]. Bei Patienten mit einer LGAS mit erhaltener LVEF zeigt sich wie oben bereits erwähnt ein ausgeprägtes konzentrisches Remodeling des LV mit kleinem linksventrikulären Hohlraum und beeinträchtigter Längsverkürzung, dies führt zu einer verminderten Pumpleistung und damit zu einem niedrigen SV, einer niedrigen Flussrate und einem niedrigen transvalvulärem Gradienten trotz der erhaltenen LVEF. Bei Patienten mit einer LGAS und erhaltener LVEF, kann die LVEF im normalen Bereich bleiben, da der linksventrikuläre end-diastolische Druck und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen jeweils hoch sind und damit eine LVEF $> 50\%$ aufrechterhalten werden kann. Unter diesen Umständen kann der LV kein weiteres Volumen aufnehmen, da die maximale Sarkomer-Länge bereits erreicht ist und der steife, hypertrophierte Ventrikel keine weitere Füllung zulässt. Diese Patienten hatten eine schwere Myokard-Fibrose. Die EF wird vor allem durch die Radialfunktion bestimmt, die auch bei subendokardialer Fibrose noch lange Zeit kompensiert werden kann [51, 54, 55]. Dies könnte erklären warum die MAPSE, als Parameter für die linksventrikuläre hämodynamische Belastung, der sensitivste Marker für eine TS-LGAS bei Patienten mit einer LVEF $> 50\%$ ist. Die longitudinale Mitralringverschiebung ist empfindlich für die Erkennung

linksventrikulärer Dysfunktionen, da diese sich auf die subendokardialen Fasern bezieht, in denen die Fibrose bei Patienten mit einer AS beginnt [51]. Die TDI-s´ ist ebenfalls ein Parameter, der die longitudinale Dysfunktion des LV wiedergibt und auch dieser ist bei Patienten mit einer TS-LGAS und einer LVEF $\geq 50\%$ reduziert [39].

5.3 Echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS bei Patienten mit reduzierter LVEF

Patienten mit einer LGAS und einer reduzierten LVEF haben sowohl eine AS als auch eine Herzinsuffizienz. Zusätzlich zur AS und der Herzinsuffizienz führen ventrikuläres Remodeling (Myozytenhypertrophie und Myokardfibrose) und eine systolische und diastolische Dysfunktion zu einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck und/oder einem erhöhten linksatrialem Druck. Dies hat wiederum einen Einfluss auf die Pulmonalgefäße und führt so zu einer pulmonalvenösen Stauung und zu einer pulmonalen Hypertonie, welche als „WHO Gruppe II – Pulmonale Hypertonie“ bezeichnet wird [56, 57].

Die prospektive Kohorten-Studie von Ben-Dor et al zeigte, dass der Großteil der Patienten mit einer hochgradigen AS eine pulmonale Hypertonie hatte und dass es eine Beziehung zwischen der EF und der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit einer hochgradigen AS gibt. Dies ist nachzuvollziehen, da die häufigste Ursache für eine pulmonale Hypertonie die Erkrankung des linken Herzens ist. Außerdem zeigte sich in der Studie, dass Patienten mit einer hochgradigen AS und erhöhtem sPAP eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufweisen. Nach AKE zeigte sich postoperativ eine signifikante Abnahme des sPAP [58]. In einer anderen Studie wurde berichtet, dass sowohl eine kleinere AVA als auch eine reduzierte LVEF für eine pulmonale Hypertonie bei einer Kohorte von 626 Patienten mit hochgradiger AS verantwortlich waren [59]. In Übereinkunft mit den oben genannten Ergebnissen fanden wir heraus, dass ein erhöhter sPAP ein unabhängiger Faktor für eine hochgradige AS bei Patienten mit einer LGAS und reduzierter LVEF ist. Außerdem zeigte sich, dass eine kleinere AV Geschwindigkeits Ratio mit dem Vorhandensein einer hochgradigen AS bei Patienten mit einer LGAS und reduzierter LVEF verknüpft ist. Dieser Parameter wird nur in den EAE/ASE-Leitlinien vorgeschlagen und dort heißt es, dass ein Wert $< 0,25$ auf eine hochgradige AS hindeutet [13]. In unserer Kohorte reichten während der DSE die Werte von 0,23 bis 0,24 bei Patienten mit einer TS-LGAS und einer LVEF $> 50\%$. Bei Patienten mit einer TS-LGAS und einer LVEF $< 50\%$ war die AV Geschwindigkeits Ratio 0,19 sowohl in Ruhe als auch während der DSE. Eine weitere

kürzlich erschienene Studie erwähnte, dass Geschwindigkeits Ratios nicht den Schweregrad einer AS definieren, aber das Outcome bei Patienten mit einer TS-LGAS und erhaltener LVEF voraussagen könnten [60]. Unsere Ergebnisse deuten an, dass die AV Geschwindigkeits Ratio ein unabhängiger Prädiktor für eine TS-LGAS bei Patienten mit einer reduzierten LVEF ist [39].

6 Limitationen dieser Studie

Diese retrospektive Studie fand nur in einem Zentrum statt und die Anzahl der Patienten in den einzelnen Untergruppen war relativ klein, obwohl es sich um die häufigste Herzklappenerkrankung in Nordamerika und Europa handelt. Die Ergebnisse könnten ebenfalls durch die Patient-Selection-Bias beeinflusst worden sein, da sie aus der kardiologischen Ambulanz des Klinikums Würzburg aus dem Klinikalltag gewonnen wurden. Zukünftige Studien mit einem größeren Patientenkollektiv könnten die Ergebnisse dieser Studie bestätigen [39].

Aufgrund des retrospektiven Charakters und somit des beobachtenden Designs können kausale Zusammenhänge nicht eindeutig nachgewiesen werden und es kann auch zu Stichprobenverzerrungen kommen [61, 62].

In unserer Studie wurde zudem nur die berechnete AVA_{proj} aus der DSE genutzt, um den Schweregrad der AS festzulegen [63].

Die Echokardiographie und speziell die DSE erfordern eine gewisse Erfahrung und sind ebenfalls zu gewissen Teilen untersucherabhängig. Außerdem hängt die Messung an sich ebenfalls von den Patienten und den Untersuchungsverhältnissen sowie den Schallbedingungen ab. Auch in den unterschiedlichen Messverfahren sind wie oben genannt bestimmte Messfehler nicht auszuschließen.

Weitere bildgebende Verfahren könnten bei der Diagnose der hochgradigen AS hilfreich sein. Die makroskopische Einschätzung der Klappe, während eines AKE oder die Messung des Aortenklappen-Calcium-Scores mittels kardialer Mehrschicht-Spiral-Computertomographie könnten zusätzliche Sicherheit und Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen TS- und PS-AS geben [64]. Bei unserem Patientenkollektiv wurde aufgrund fehlender CT-Daten, um den Aortenklappen-Calcium-Score zu bestimmen, der Schweregrad der AS nur mit der projizierten AVA bestimmt.

Diese Limitationen unserer Studie sollten bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden [39].

7 Auswirkungen auf die Klinik

Es wird bereits in den ESC/EACTS Guidelines empfohlen, eine DSE durchzuführen, wenn der Schweregrad nicht sicher diagnostisch eingeordnet werden konnte. Dies könnte vor allem bei Patienten mit einer LF-, LGAS mit reduzierter EF zutreffen [65]. Auch in der Studie von Lichte et al. (2001) wird dies hervorgehoben, da eine positive inotrope Wirkung mittels DSE bei der genauen Beurteilung des Schweregrades bei Patienten mit einer LF-, LGAS und reduzierter LVEF hilfreich sein kann. In dieser Fallstudie wird nochmals betont, dass bei Patienten mit einer symptomatischen hochgradigen AS mit niedrigem transvalvulärem Druckgradienten und reduzierter LVEF, die einen AKE erhielten, wenn invasiv nach der Gorlin-Formel oder echokardiographisch eine $AVA \leq 0,8 \text{ cm}^2$ berechnet wurde, eine hohe perioperative Mortalität bestand. Es zeigte sich intraoperativ bei einigen dieser Patienten nicht die zuvor berechnete hochgradige AS. Somit zeigte sich nochmal die Wichtigkeit der exakten Bestimmung des Schweregrades und die Unterscheidung von Patienten mit hochgradiger und pseudo-hochgradiger AS in diesem Patientenkollektiv. Dies kann mit Hilfe der DSE erfolgen [66]. Clavel et al. (2013) zeigte, dass die in der DSE gemessene AVAproj besser den aktuellen Stenosegrad sowie das klinische Outcome bei Patienten mit einer LF-LGAS mit erhaltener LVEF beschreibt. Jedoch wird in dieser Studie empfohlen weitere Studien zur besseren Risiko-Benefit-Einschätzung durchzuführen [64].

Zusammen mit diesen und anderen Studien, legen die Ergebnisse unserer Arbeit nahe, dass die DSE die Einschätzung des Schweregrads bei einer AS sowohl bei Patienten mit einer LGAS und reduzierter LVEF als auch bei Patienten mit einer LGAS und erhaltener LVEF ermöglicht [25, 39, 64, 66].

Hagendorff et al. weisen jedoch darauf hin, dass für die Durchführung einer Stress-Echokardiographie mehrere Anforderungen, wie beispielsweise eine adäquate Sonographie-Geräteausstattung, sowie die die technischen als auch die personellen Kapazitäten, auch zur Behandlung von Akutkomplikationen wie zum Beispiel einer Reanimation, vorhanden sein müssen. Das DSE-durchführende Personal muss ausreichend geschult sein, auch in der korrekten Auswertung des Bildmaterials und zusätzlich kommt noch die Anatomie und somit die Schallbarkeit des Patienten. Zusammenfassend vertreten Hagendorff et al. somit die Meinung, dass die DSE eine hohe Aussagekraft in Hinblick auf Diagnose und Prognose hat, jedoch hiermit auch hohe Anforderungen, sowohl an die praktischen Fähigkeiten als auch an die Erfahrung

des Untersuchers geknüpft sind [67]. Man muss also auch bedenken, dass die DSE vielleicht nicht in jeder Klinik oder Praxis durchgeführt werden kann.

In unserer Studie untersuchten wir, ob es bestimmte echokardiographische Prädiktoren für eine TS-LGAS gibt und welche diese sind. Eine reduzierte MAPSE und reduzierte TDI-s´ sprechen für eine TS-LGAS bei Patienten mit erhaltener LVEF, während ein erhöhter sPAP und eine verringerte AV Geschwindigkeits Ratio auf eine TS-LGAS bei Patienten mit einer reduzierten LVEF hindeuten. Diese Ergebnisse gewähren zusätzliche Hilfestellung bei der Entscheidung welche Diagnostik und Therapie für Patienten mit einer LGAS in Frage kommen, vor allem bei Patienten, welche Kontraindikationen für einen Belastungstest wie die DSE aufweisen. Patienten mit nicht eindeutigen echokardiographischen Ergebnissen sollten zur Feststellung des Schweregrads der AS mit alternativen bildgebenden Verfahren, wie der Messung des Aortenklappen-Calcium-Scores mittels Mehrschicht-Spiral-CT untersucht werden [39].

8 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, zu eruieren, ob die DSE zur Unterscheidung einer TS- von einer PSAS beitragen kann. Ebenfalls untersuchten wir, ob es bestimmte echokardiographische Prädiktoren für eine TS- und eine PSAS gibt und ob die LVEF bei Patienten mit einer LGAS eine entscheidende Rolle spielt.

Methoden: Es wurde bei 130 Patienten mit einer asymptomatischen AS im Uniklinikum Würzburg zwischen Januar 2011 und Dezember 2016 sowohl eine TTE als auch eine DSE durchgeführt. Mittels TTE wurden verschiedene echokardiographische Daten erhoben und falls die Patienten eine $AVA_i \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und eine $PG_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$ aufwiesen, wurden sie in die Studie eingeschlossen. Sie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob sie eine LGAS mit einer $LVEF \geq 50\%$ oder $< 50\%$ aufwiesen. Bei allen Patienten wurde in der DSE die AVA_{proj} berechnet und sie wurden daraufhin in zwei Untergruppen aufgeteilt, Patienten mit einer $AVA_{\text{proj}} \leq 1 \text{ cm}^2$ wurden der Gruppe mit einer hochgradigen LGAS (TS-LGAS) und Patienten mit einer $AVA_{\text{proj}} > 1 \text{ cm}^2$ der Gruppe mit einer pseudo-hochgradigen LGAS (PS-LGAS) zugeteilt. Alle Patientendaten wurden manuell ausgewertet. Das klinische Follow Up fand frühestens ein Jahr nach der DSE statt und bestand aus einem Telefoninterview oder einer klinischen Untersuchung.

Ergebnisse: Die DSE ist zur Diagnose einer TS-LGAS bei Patienten mit einer erhaltenen LVEF von großem Nutzen. Die in der TTE gemessene AVA ist ein

unabhängiger Prädiktor für eine TS-LGAS bei Patienten mit erhaltener und reduzierter LVEF. Eine verringerte MAPSE und eine reduzierte TDI-s´ sprechen bei Patienten mit erhaltener LVEF für eine TS-LGAS. Bei Patienten mit reduzierter LVEF weisen ein erhöhter sPAP und eine verringerte AV Geschwindigkeits Ratio auf eine TS-LGAS hin. Bei Zweifeln können weitere bildgebende Verfahren zur Diagnosefindung hinzugezogen werden.

9 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16006.
3. Lerman, D.A., S. Prasad, and N. Alotti, *Calcific Aortic Valve Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches*. Eur Cardiol, 2015. **10**(2): p. 108-112.
4. Olszowska, M., *Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults*. Pol Arch Med Wewn, 2011. **121**(11): p. 409-13.
5. Rayner, J., et al., *Aortic valve disease*. International Journal of Clinical Practice, 2014. **68**(10): p. 1209-1215.
6. Dulgheru, R., et al., *Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis: Viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(2): p. e004352.
7. Kaden, J.J., *[Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis]*. Herz, 2006. **31**(7): p. 620-8.
8. Goldberg, S.H., et al., *Insights into degenerative aortic valve disease*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(13): p. 1205-13.
9. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
10. Rossebø, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
11. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2022. **75**(6): p. 524.
12. Moura, L.M., et al., *The role of statins in aortic stenosis. Myth or reality?* Rev Port Cardiol, 2007. **26**(1): p. 51-62.
13. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.

14. Kaden, J.J., K.K. Haase, and M. Borggreffe, [*Calcific aortic valve stenosis: degeneration or atherosclerosis?*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2001. **126**(14): p. 405-7.
15. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies*. *Circulation*, 2005. **111**(24): p. 3316-26.
16. Rau, D., *Risikostratifizierung der Aortenstenose von über 80-jährigen Patienten mittels echokardiographischer Parameter*. 2012.
17. Khawaja, M., et al., *Aortic Stenosis Phenotypes and Precision Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023. **10**(7).
18. Lee, Y.S. and Y.Y. Chou, *Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis*. *Chin Med J (Engl)*, 1998. **111**(10): p. 934-9.
19. Franke, A. and H.P. Kühl, *Diagnose und Schweregradbeurteilung bei Aortenklappenst.* *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 2006. **31**(7): p. 644-649.
20. Baumgartner, H., et al., *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. **30**(4): p. 372-392.
21. Herrmann, S., et al., [*Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management*]. *Herz*, 2013. **38**(3): p. 261-8.
22. Grayburn, P.A., *Assessment of low-gradient aortic stenosis with dobutamine*. *Circulation*, 2006. **113**(5): p. 604-6.
23. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. **148**(1): p. e1-e132.
24. Nishimura, R.A., et al., *Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory*. *Circulation*, 2002. **106**(7): p. 809-13.
25. Clavel, M.A., et al., *Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(4): p. 380-6.
26. Fougères, E., et al., *Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(19): p. 2426-33.
27. Reiser, M., F.-P. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. 2017.
28. Thurn, P., et al., *Einführung in die radiologische Diagnostik*. 1998.
29. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiographie*. Vol. 6. Auflage. 2017: Georg Thieme Verlag KG.
30. Bartel, T. and S. Müller, *Echokardiographie Lehrbuch und Atlas*. 2007.
31. Seeberger, M. and H. Zerkowski, *Die Echokardiographie im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich*. 2007: Steinkopff Verlag Darmstadt.
32. Flachskampf, F.A., *Praxis der Echokardiographie - Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik*. 2007: Georg Thieme Verlag KG.
33. Weidemann, F., et al., *Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function*. *Basic Res Cardiol*, 2001. **96**(6): p. 595-605.
34. D'hooge, J., et al., *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations*. *Eur J Echocardiogr*, 2000. **1**(3): p. 154-70.

35. Kowalski, M., et al., *Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects*. *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(8): p. 1087-97.
36. Senior, R., et al., *Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography*. *Heart*, 2005. **91**(4): p. 427-36.
37. Picano, E., *Stress echocardiography*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004. **2**(1): p. 77-88.
38. Shah, B.N., et al., *Stress echocardiography in contemporary clinical cardiology: practical considerations and accreditation*. *Echo Res Pract*, 2018. **5**(1): p. E1-E6.
39. Liu, D., et al., *Value of low-dose dobutamine stress echocardiography on defining true severe low gradient aortic stenosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018. **34**(12): p. 1877-1887.
40. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(10): p. 1091-110.
41. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. **16**(3): p. 233-70.
42. Chahal, N.S., et al., *Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population-based study*. *Eur J Echocardiogr*, 2010. **11**(1): p. 51-6.
43. Tello, K., et al., *Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension*. *Int J Cardiol*, 2018. **266**: p. 229-235.
44. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. *Eur J Echocardiogr*, 2009. **10**(2): p. 165-93.
45. Liu, D., et al., *Predictive value of assessing diastolic strain rate on survival in cardiac amyloidosis patients with preserved ejection fraction*. *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e115910.
46. Sharma, N., A.K. Sachedina, and S. Kumar, *Low-flow, Low-gradient Severe Aortic Stenosis: A Review*. *Heart Int*, 2023. **17**(1): p. 8-12.
47. Alluri, K., B.A. Carabello, and R. Nekkanti, *Imaging Strategies for Evaluating Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis with Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*. *Curr Cardiol Rep*, 2019. **21**(9): p. 94.
48. Mensink, G.B., et al., *[Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 786-94.
49. Gorlin, R. and S.G. Gorlin, *Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I*. *Am Heart J*, 1951. **41**(1): p. 1-29.

50. Choudhary, K.V., et al., *Differentiating Pseudo Versus True Aortic Stenosis in Patients Without Contractile Reserve: A Diagnostic Dilemma*. Cureus, 2021. **13**(3): p. e14086.
51. Herrmann, S., et al., *Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(4): p. 402-12.
52. Rydberg, E., et al., *Left atrioventricular plane displacement but not left ventricular ejection fraction is influenced by the degree of aortic stenosis*. Heart, 2004. **90**(10): p. 1151-5.
53. Matos, J.D., et al., *Relation of the Mitral Annular Plane Systolic Excursion to Risk for Intervention in Initially Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis and Preserved Systolic Function*. Am J Cardiol, 2017. **120**(11): p. 2031-2034.
54. Ross, J., *Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy*. J Am Coll Cardiol, 1985. **5**(4): p. 811-26.
55. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. **115**(22): p. 2856-64.
56. Fang, J.C., et al., *World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(9): p. 913-33.
57. Pellegrini, P., et al., *Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure*. Chest, 2014. **145**(5): p. 1064-1070.
58. Ben-Dor, I., et al., *Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2011. **107**(7): p. 1046-51.
59. Kapoor, N., P. Varadarajan, and R.G. Pai, *Echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis*. Eur J Echocardiogr, 2008. **9**(1): p. 31-3.
60. Jander, N., et al., *Velocity ratio predicts outcomes in patients with low gradient severe aortic stenosis and preserved EF*. Heart, 2014. **100**(24): p. 1946-53.
61. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research*. Anesth Analg, 2015. **121**(4): p. 1043-1051.
62. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. Anesth Analg, 2015. **121**(4): p. 1034-1042.
63. Annabi, M.S., et al., *Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(5): p. 475-485.
64. Clavel, M.A., et al., *Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): p. 175-83.
65. Rana, M., *Aortic Valve Stenosis: Diagnostic Approaches and Recommendations of the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease -A Review of the Literature*. Cardiol Cardiovasc Med, 2022. **6**(3): p. 315-324.
66. Lichte, S., G. Meinhardt, and U. Sechtem, *[Aortic stenosis with low transvalvular pressure gradients and impaired left ventricular function. Dobutamine stress echocardiography helps in therapy planning]*. Med Klin (Munich), 2001. **96**(12): p. 730-4.

67. Hagendorff, A., et al., *Stress-Echokardiografie*. Aktuelle Kardiologie, 2020. **9**: p. 50 - 59.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der AS: 1. normale Aortenklappe, 2. rheumatisch veränderte Klappe, 3. kalzifizierende AS, 4. bikuspidale Aortenklappe [adaptiert nach 9]

Abbildung 2: M-Mode des linken Ventrikels, Beispiel eines Herzgesunden (Parasternaler Langachschnitt)

Abbildung 3: M-Mode des linken Ventrikels, Beispiel eines Patienten mit Aortenklappenstenose (Parasternaler Langachschnitt)

Abbildung 4: 2-D-Untersuchung, Beispiel eines Herzgesunden (Apikaler Vierkammerblick)

Abbildung 5: 2-D-Untersuchung, Beispiel eines Patienten mit Aortenklappenstenose (Apikaler Vierkammerblick)

Abbildung 6: Dopplerwinkelabweichung [adaptiert nach 22, 25]

Abbildung 7: Kontinuierliches Dopplerprofil (CW-Doppler) einer Aortenklappe eines Herzgesunden

Abbildung 8: Kontinuierliches Dopplerprofil (CW-Doppler) einer Aortenklappenstenose

Abbildung 9: Gepulstes Dopplerspektrum (PW-Doppler) aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt eines Herzgesunden

Abbildung 10: Gepulstes Dopplerspektrum (PW-Doppler) aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt eines Patienten mit Aortenklappenstenose

Abbildung 11: Farbdoppler eines Herzgesunden

Abbildung 12: Farbdoppler einer Aortenklappenstenose

Abbildung 13: Verformungskomponenten des Myokards [adaptiert nach 25]

Abbildung 14: Typische Gewebedopplerkurven der vier linksventrikulären Wände [26]

Abbildung 15: Verkürzung oder Verlängerung eines eindimensionalen Objektes [adaptiert nach 27]

Abbildung 16: Studienprotokoll

Abbildung 17: Septale (A) und laterale (B) Mitralklappen auslenkung in der Systole (MAPSE) bei Patienten mit einer low-gradient Aortenstenose (LGAS) mit und ohne Mitralklappenringverkalkung (MAC)

11 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AI/AR	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AV	Aortic valve/Aortenklappe
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CCT	Herz-Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CW	Continuous-Wave
DBP	Diastolischer Blutdruck
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion

EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Globaler longitudinaler Strain
HF	Herzfrequenz
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HZV	Herzzeitvolumen
Indexed AVA/AVAi	Auf die Körperoberfläche bezogene Aorten-Klappenöffnungsfläche
IVSd	Enddiastolische interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Durchmesser des linken Vorhofs
LDL	Low density Lipoprotein
LF-, LGAS	Low-flow low-gradient Aortenklappenstenose
LGAS	Low-gradient Aortenklappenstenose
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPWd	Enddiastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke
MAC	Mitralklappenringverkalkung
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MI/MR	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie
NT-pro-BNP	Vorläufer des BNP
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PG	Mittlerer transvalvuläre Druckgradient
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PS-	Pseudo-severe/Pseudo-hochgradige-
PW	Pulsed-Wave
RAA	Fläche des rechten Vorhofs enddiastolisch
RV	Rechter Ventrikel
RVD	Durchmesser des rechten Ventrikels
SBP	Systolischer Blutdruck
sPAP	Systolischer Druck der Pulmonalarterie
SR	Strain Rate
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TDI-s`	Maximale systolische longitudinale Verkürzungsgeschwindigkeit
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TI/TR	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TS-	True-severe/Hochgradige-
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Vmax	Maximale Ausstromgeschwindigkeit/

VR
VTI
WBST
2-D-
3-D-

maximale transvalvuläre
Flussgeschwindigkeit
Velocity Ratio/Geschwindigkeitsquotient
Zeit-Geschwindigkeits-Integral
Wandbewegungsstörungen
Zwiedimensionale-
Dreidimensionale-

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei Herr Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck für die sehr gute Betreuung und Unterstützung bedanken. Danke für die Möglichkeit, die Echokardiographie zu erlernen, erste Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten zu erlangen und an einem Kongress teilnehmen zu können. Die Zusammenarbeit, die vielen Ratschläge und die ermunternden Worte waren sehr hilfreich.

Vielen Dank auch an Dr. Kai Hu und Dr. Dan Liu, die mich einarbeiteten und während der ganzen Zeit, unterstützten. Dank ihnen hat es immer sehr viel Spaß gemacht, an der Studie zu arbeiten und sie konnten mir mit ihrem Wissen zu den Themen Echokardiographie und dem Schreiben wissenschaftlicher Arbeiten sehr weiterhelfen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mich die ganze Zeit über motivierten und sowohl moralisch als auch finanziell unterstützten, bei meinem Bruder, mit dem ich über die medizinischen Themen diskutieren konnte und der genauso begeistert von der Medizin ist wie ich, bei meiner Oma, die immer hinter mir stand und an mich glaubte, und bei meinem Mann, der immer für mich da war, bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich beim ganzen Team unter Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bedanken.