

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**Quantifizierung des Einflusses einer mittelgradigen  
Aortenklappenstenose auf das Patientenoutcome bei  
vorbestehender Herzinsuffizienz**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Maximilian Becker  
aus Würzburg**

**Würzburg, Juli 2019**

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Thomas Wurmb

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:**

28.09.2020

**Der Promovend ist Arzt**

**Meinen lieben Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	AORTENKLAPPENSTENOSE	1
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	1
1.1.2	<i>Pathogenese [9]</i>	2
1.1.3	<i>Diagnostik [12]</i>	3
1.1.4	<i>Pathophysiologie und Klinik</i>	4
1.1.5	<i>Therapie und Prognose</i>	5
1.1.6	<i>Fragestellung der Arbeit</i>	6
1.2	GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	8
1.2.1	<i>Physikalische Grundlagen [23]</i>	8
1.2.2	<i>Konventionelle Echokardiographie</i>	8
1.2.2.1	M-Mode [23]	8
1.2.2.2	2D-Echokardiographie	9
1.2.3	<i>Konventionelle Doppler-Echokardiographie</i>	9
1.2.3.1	CW-Doppler	10
1.2.3.2	PW-Doppler	10
1.2.3.3	Farbdoppler	11
<b>2</b>	<b>METHODEN</b>	<b>12</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIVE	12
2.2	KLINISCHE DATEN	13
2.3	ECHOKARDIOGRAPHIE	13
2.3.1	<i>Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter</i>	14
2.3.2	<i>Systolische Funktionsparameter</i>	15
2.3.3	<i>Diastolische Funktionsparameter</i>	16
2.3.4	<i>Beurteilung von Herzklappenfehlern</i>	17
2.3.5	<i>Rechtsventrikuläre Echokardiographische Messparameter</i>	19
2.4	ENDPUNKTE	19
2.5	STATISTIK	20
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>21</b>
3.1	BASELINE-ZEITPUNKT	21
3.1.1	<i>Allgemeine Daten</i>	21
3.1.2	<i>Herzinsuffizienz-Medikation</i>	25
3.1.3	<i>Echokardiographische Daten</i>	26
3.2	ENDPUNKTE	29
3.2.1	<i>Gesamt- und ereignisfreies Überleben</i>	29

3.2.2	<i>Tod kardiovaskulärer Ursache</i> .....	31
3.2.3	<i>Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</i> .....	33
3.3	TELEFON FOLLOW-UP.....	35
3.4	COX-REGRESSION.....	37
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>40</b>
4.1	ALLGEMEINE DATEN.....	41
4.2	GESAMT- UND EREIGNISFREIES ÜBERLEBEN .....	42
4.3	TOD KARDIAL.....	44
4.4	HOSPITALISIERUNG WEGEN HERZINSUFFIZIENZ .....	45
4.5	TELEFON-FOLLOW-UP .....	46
4.6	COX-REGRESSION.....	47
4.7	LIMITATIONEN DER STUDIE .....	49
4.8	FAZIT.....	50
<b>5</b>	<b>STRUKTURIERTE ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ARVCM</b>	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
<b>ASE</b>	American Society of Echocardiography
<b>AVA</b>	Aortic valve area (engl. Aortenklappenöffnungsfläche)
<b>AVmax</b>	maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
<b>BMP</b>	Bone morphogenetic protein
<b>CI</b>	Confidence Interval (engl. Konfidenzintervall)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>HOCM</b>	Hypertrophe-obstruktive Kardiomyopathie
<b>LVOT</b>	Left ventricular outflow tract (engl. linksventrikulärer Ausflusstrakt)
<b>MACCE</b>	Major adverse cardiac and cerebrovascular event
<b>MAPSE</b>	Mitral annular plane systolic excursion
<b>OPG</b>	Osteoprotegerin (Decoyrezeptor des RANKL)
<b>Pmean</b>	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
<b>RANK(L)</b>	Receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B (Ligand)
<b>RCM</b>	Restriktive Kardiomyopathie
<b>SE</b>	Standard Error (engl. Standardfehler)
<b>sPAP</b>	Systolic pulmonary artery pressure
<b>TAPSE</b>	Tricuspid annular plane systolic excursion
<b>VTI</b>	Velocity time integral (engl. Geschwindigkeits-Zeit-Integral)

# 1 Einleitung

## 1.1 Aortenklappenstenose

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mit einer Prävalenz von 2 % bei über 65-Jährigen [1] stellt die Aortenklappenstenose heutzutage das am häufigsten erworbene Vitium des Erwachsenen dar [2]. Insbesondere bei über 75-Jährigen ist eine Häufigkeitszunahme an Herzklappenerkrankungen von über 184 % zu verzeichnen [3], wobei die Aortenklappenstenose einen Anteil von circa 42 % ausmachen [4]. Dieser Trend wird vorrangig auf die demographische Entwicklung mit steigender Lebenserwartung zurückgeführt [3], schließlich ist die Altersabhängigkeit der degenerativen Aortenklappenstenose unbestritten [5]. So beschreibt Eveborn et al. (2013) eine Prävalenz von 1,3 % bei den 60- bis 69-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung, bei den 80- bis 89-Jährigen hingegen sind es 9,8 % [6]. Im Gegenzug nimmt die Häufigkeit in den anderen Altersgruppen ab, was durch eine Verhinderung rheumatisch-bedingter Aortenklappenstenosen aufgrund konsequenter Antibiotika-Therapie bei Streptokokken-Infektionen begründet wird. Dies hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Verschiebung des Altersgipfels bei Herzklappenpatienten von 43 Jahren (1964) auf 78 Jahre (2005) geführt [4].

Ätiologisch kann die Aortenklappenstenose zunächst in die angeborene und erworbene Form unterteilt werden, wobei Letztere in der heutigen Zeit deutlich überwiegt. Wie Stewart et al. in der *Cardiovascular Health Study* beschreibt ist deren Auftreten mit unveränderbaren Risikofaktoren wie dem Alter und dem männlichen Geschlecht assoziiert, aber auch mit der Exposition gegenüber veränderbaren Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, hohes Lipoprotein(a) und LDL [7, 8]. Während die infektiöse Form z.B. im Rahmen einer Endokarditis oder eines rheumatischen Fiebers entsteht [9], kann die verkalkte Aortenklappenstenose auch angeborene, genetische Ursachen haben. Beispielsweise geht sie einher mit Syndromen wie z.B. Morbus Gaucher, Fallot-Tetralogie oder Turner-Syndrom oder es kommt zu familiärer Häufung im Rahmen von Genpolymorphismen z.B. am Interleukin-10-Gen,

Angiotensin-I-Konversions-Enzym, Östrogen- bzw. Vitamin-D-Rezeptor oder den Apolipoproteinen B und E2 [10].

### 1.1.2 Pathogenese [9]

Das Verständnis der Pathogenese der Aortenklappe hat sich in den letzten 20 Jahren grundlegend geändert. Lange Zeit ging man von einer unvermeidbaren, altersabhängigen und chronisch progrediente Degeneration mit passiver Kalkablagerung aus. Nach wie vor werden mechanische Faktoren als Promotor einer Klappenstenosierung angesehen. Dafür sprechen das circa zwei Jahrzehnte frühere Einsetzen von Symptomen bei bikuspidaler Aortenklappe [1] bzw. der Beginn der Plaquebildung der Aortensklerose an der mechanisch vermehrt beanspruchten aortalen Seite der Klappe [11]. Dennoch mehren sich die Hinweise, dass es sich um einen aktiv regulierten, chronisch-inflammatorischen Prozess des Matrixumbaus und der Verkalkung handelt. So fällt in stenotischen Aortenklappen histopathologisch eine Leukozyteninfiltration auf, die durch Zytokinproduktion zur Aktivierung von Myofibroblasten in ihren osteoblastenähnlichen Phänotyp führt. Die Fibrosierung der Aortenklappen wird im Zusammenhang mit einer Dysregulation des Systems von MMPs (*Matrix-Metallo-Proteinasen*) und TIMPs (*tissue inhibitors of metalloproteinase*) gesehen. Diese sind nicht nur zum Kollagenabbau, sondern über TGF $\beta$  auch zur extrazellulären Matrixakkumulation befähigt. Ebenso die Verkalkung scheint einen aktiv regulierten Prozess darzustellen. So konnte die Expression mehrerer Knochenmatrix-Proteine wie Bone morphogenetic protein und Alkalische Phosphatase als auch eine Hochregulation des RANKL/RANK-Systems (*Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand*) bzw. Herunterregulation des natürlichen Hemmstoffs Osteoprotegerin nachgewiesen werden. Da ein KHK-Progress und eine zunehmende Aortenklappenverkalkung häufig zeitgleich auftreten und bei beiden ähnliche histopathologische Vorgänge wie chronische Entzündung, Lipoprotein-Ablagerung und aktiver Verkalkung beobachtet wurden, wird eine vergleichbare Pathogenese vermutet [11]. Insgesamt weckt das zunehmend bessere Verständnis der Prozesse der Aortenklappenstenose



Hoffnungen für neue Therapieansätze. Bis dahin stehen jedoch noch zahlreiche Studien zu Klärung weiterer Details aus.

### 1.1.3 Diagnostik [12]

Zu Beginn jeder Diagnostik steht auch bei Verdacht auf eine Aortenklappenstenose eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung insbesondere im Hinblick auf typische Symptome wie Schwindel/Synkope, Angina pectoris bzw. Dyspnoe. Untersuchungsbefunde wie ein Pulsus parvus et tardus können vorkommen, typisch ist jedoch ein spindelförmiges Systolikum in der Auskultation im zweiten Interkostalraum rechts parasternal mit Fortleitung in die Carotiden, das im fortgeschrittenen Stadium auftritt. Im Anschluss sollte ein Elektrokardiogramm geschrieben werden, das Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie oder einer relativen Ischämie zeigen kann. Die Schlüsseldiagnostik stellt jedoch die meist gut verfügbare Echokardiographie dar. Mit ihrer Hilfe können Verdickung, Beweglichkeit und Kalzifikation der Klappen abgeschätzt, sowie die Funktion des Ventrikels im Hinblick auf Volumina, Kontraktilität und Hypertrophie beurteilt werden. Weiterhin kann durch Dopplermessung die transaortale Flussgeschwindigkeit (Avmax) bestimmt werden und über die Kontinuitätsgleichung die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) sowie über die Bernoulli-Formel auch der mittlere Druckgradient (Pmean) berechnet werden. Hieraus erfolgt nach den aktuellen ASE-Guidelines folgende Schweregradeinteilung [13] (siehe auch weiter unten):

	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
AVA [cm <sup>2</sup> ]	>1,5	1,0-1,5	<1,0
AVmax [m/s]	2,6-2,9	3,0-4,0	≥4,0
Pmean [mmHg]	<20	20-40	≥40
AVAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	>0,85	0,6-0,85	<0,6

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach den ASE-Guidelines

Diese Parameter sollten stets in Zusammenschau betrachtet werden. Insbesondere bei widersprüchlichen Werten sollte die Ejektionsfraktion und das

auf die Körperoberfläche bezogene Schlagvolumen (SVi) beachtet und im Zweifel eine Stress-Echokardiographie durchgeführt werden, um eine pseudohochgradige Aortenklappenstenose aufgrund einer ventrikulären Dysfunktion auszuschließen [14]. Sollten die Ergebnisse weiterhin uneindeutig bleiben, kann die Aortenklappenverkalkung mittels Mehrschicht-CT eingeteilt werden und die Wahrscheinlichkeit einer hochgradigen Aortenklappenstenose anhand geschlechtsabhängiger Grenzwerte abgeschätzt werden [15, 16]. Die Herzkatheteruntersuchung ist kein Bestandteil der Routine-Diagnostik mehr [14] und dient in erster Linie zum Ausschluss einer KHK vor Aortenklappenersatz [12].

#### **1.1.4 Pathophysiologie und Klinik**

Durch zunehmende Stenosierung der Aortenklappe kommt es zur Erhöhung der Nachlast. Die dadurch erhöhte Wandspannung kann der Ventrikel aufgrund des meist langsamen Progresses durch konzentrische Hypertrophie im Sinne des Laplace-Gesetzes lange Zeit kompensieren. Es entsteht ein zunehmender Druckgradient über der Aortenklappe. Schreitet die Stenosierung weiter voran, kommt es mit der Zeit zur Maladaptation, d.h. zur Fibrosierung und diastolischen Dysfunktion des Ventrikels. Hieraus resultiert eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und konsekutiv auch des pulmonal-kapillären Drucks. Erst im weiteren Verlauf kann die systolische Funktion nicht mehr aufrechterhalten werden, die Ejektionsfraktion und der Gradient über der Aortenklappe verringern sich (Low-Flow Low-Gradient Aortic Stenosis).

Die Aortenklappenstenose kann bis ins sechste bis achte Lebensjahrzent klinisch unauffällig verlaufen. Eine Ausnahme stellen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenstenose dar, die durchschnittlich zehn bis 20 Jahre früher Symptome entwickeln. Diese treten zunächst unter Belastung auf, da das Herzzeitvolumen nicht mehr adäquat gesteigert werden kann, später aber auch in Ruhe.

Zu den Kardinalsymptomen zählen Dyspnoe, Angina pectoris und Synkope. Die Atemnot erklärt sich in erster Linie durch Erhöhung des pulmonal-kapillären Drucks auf Basis einer diastolischen Dysfunktion. Diese wiederum lässt sich am

ehesten durch Zunahme der Wanddicke, verlangsamte aktive Relaxation auf Aktin-Myosin-Ebene und Veränderungen sowohl im Zytoskelett der Myozyten als auch der extrazellulären Matrix erklären. Die Angina pectoris fußt hingegen auf einem Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und –bedarf. Ersteres ist aufgrund der eingeschränkten Koronarreserve und einer im Verhältnis zur Hypertrophie verminderten Kapillardichte reduziert, wohingegen der Bedarf durch erhöhte Wandspannung und Herzfrequenz steigt. Der beschleunigte Herzschlag führt weiterhin zu einer verminderten diastolischen Füllungszeit der Koronarien, was die maßgebliche Komponente an der Ätiologie pectanginöser Beschwerden darstellt. Eine Synkope ist abschließend Ausdruck einer zerebralen Minderperfusion, die vorrangig bei Patienten auftritt, die aufgrund von Remodelling kleinere Herzen besitzen und damit einen reduzierten kardialen Auswurf haben [17]. Zusätzlich kann bei Belastung eine Hypotension aufgrund von Vasodilatation in der Arbeitsmuskulatur bei im fortgeschrittenen Stadium durch die Stenose fixiertem Herzzeitvolumen ursächlich sein [1].

#### **1.1.5 Therapie und Prognose**

Bei fortgeschrittener Aortenklappenstenose sollten aufgrund des erhöhten Synkoperisikos körperliche Belastungsspitzen vermieden werden [1]. Prinzipiell sollten eine Normovolämie mit nötigenfalls vorsichtiger Diurese sowie eine schonende Blutdruckeinstellung angestrebt werden. Wegen der Reduzierung des koronaren Blutflusses werden sowohl hypotensive als auch hypertensive Werte mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Deshalb wurde jüngst auf Basis der SEAS-Studie ein Blutdruck zwischen 130 und 139 mmHg systolisch und zwischen 70 und 90 mmHg diastolisch als adäquater Zielbereich bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Aortenklappenstenose angesehen [18]. Die Behandlung sollte stets in einschleichender Dosierung und engmaschiger Überwachung begonnen werden, da abhängig vom Stenosestadium die Gefahr einer Hypotension mit Synkopeneigung besteht [12]. Lediglich kleinere retrospektive Studien zeigten eine substantielle Zunahme des Herzauswurfs sowie eine Reduktion des pulmonal-kapillären Drucks unter ACE-Hemmer-

Therapie und sahen die Sorge vor Hypotension als unbegründet [19, 20]. Bei Auftreten von Vorhofflimmern, welches bei vorbestehender Aortenklappenstenose eine deutliche Symptomverschlechterung zur Folge haben kann, ist eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus indiziert [12].

Der Progress der degenerativen Aortenklappenstenose ist unaufhaltsam, aber von sehr variabler und individueller Geschwindigkeit. Im Mittel wird er mit einer Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche von  $0,1 \text{ cm}^2$  pro Jahr bzw. einer Zunahme der maximalen transaortalen Flussgeschwindigkeit von  $0,3 \text{ m/s}$  pro Jahr angegeben. Die Hoffnung, eine Progressverzögerung durch Statine infolge ähnlicher Pathogenese zur Atherosklerose erreichen zu können, wurde in verschiedenen Studien widerlegt [21]. So stellt die einzig effektive Therapie mit Prognoseverbesserung der Aortenklappenersatz dar [14, 22]. Dieser ist laut aktueller ESC-Leitlinie lediglich bei symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenosen indiziert, was in uneindeutigen Fällen einer weiterführenden Diagnostik mittels Stress-Echokardiographie und Calciumgehalt-Messung bedarf. Liegt hingegen eine asymptomatische, hochgradige Stenose vor, so ist die Operationsindikation nur bei systolischer Dysfunktion (LVEF  $< 50\%$ ) bzw. auffälligem Belastungstest gegeben, sofern die Stenose hierfür als wahrscheinlichste Ursache betrachtet wird. Der Ersatz einer mittelgradigen Aortenklappenstenose ist nur bei gleichzeitig indizierter Bypass-OP zu erwägen [14].

#### **1.1.6 Fragestellung der Arbeit**

Während eine hochgradige Aortenklappenstenose in vielen Fälle eine Indikation zum Klappenersatz darstellt, wird bei mittelgradiger Aortenklappenstenose lediglich eine engmaschige echokardiographische Kontrolle empfohlen. Es besteht schließlich weitgehender Konsens, dass diese von Patienten ohne Pumpfunktionsstörung gut kompensiert werden kann. Unklar bleibt jedoch, ob dies ebenso für Patienten mit LV-Dysfunktion gilt oder, ob diese als eigenständige Kohorte behandelt werden sollten.

Diese Arbeit hat deshalb zum Ziel den Einfluss der mittelgradigen Aortenklappenstenose auf das Outcome von Herzinsuffizienzpatienten zu untersuchen. Sie soll ergründen, ob die Nachlasterhöhung bereits im asymptomatischen, mittelgradigen Stadium eine signifikante Belastung des geschwächten Ventrikels darstellt und in wie weit sich dies auf die allgemeine und kardiale Mortalitätsrate sowie die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz auswirkt.

## **1.2 Grundlagen der Echokardiographie**

### **1.2.1 Physikalische Grundlagen [23]**

Ultraschall beschreibt eine periodische Ausbreitung von Schwingungen, d.h. Verdichtung und Verdünnung von Materie im Wechsel ab einer Frequenz von 20 kHz, also oberhalb des Hörbereichs. Hierbei kommt es jedoch nicht zur Verschiebung von Materie, sondern lediglich von Energie. Produziert wird diese durch piezoelektrische Kristalle im Ultraschallkopf, die durch Anlage einer Spannung ihre Konformation ändern und Schall emittieren. Im Umkehrschluss induzieren sie bei Auftreffen von Schall eine Spannung, deren Analyse die Grundlage der Bildentstehung darstellt. Die Geschwindigkeit mit der sich der Ultraschall ausbreitet hängt vom Medium ab. Im Mittel beträgt die Ausbreitungsgeschwindigkeit im Körper 1540 m/s, also circa fünfmal so schnell wie in Luft. Der Schall wird an Grenzflächen im Körper in Abhängigkeit u.a. der akustischen Schalleitungsfähigkeit (Impedanz), des Einfallswinkels und der Oberflächenbeschaffenheit des Gewebes reflektiert, gebrochen, gestreut oder er tritt unverändert hindurch. Die Abschwächung des Schalls in der Tiefe durch obige Phänomene ist umso stärker je höher die Frequenz ist. Darin besteht ein wesentliches physikalisches Dilemma des Ultraschalls und zwar, dass eine höhere Frequenz einerseits eine höhere Auflösung ermöglicht, andererseits hingegen die Eindringtiefe dadurch zunehmend sinkt. Die wieder auf den Schallkopf treffende Energie wird registriert und die Amplitude der Schallwelle in einer circa 30-stufigen Grauskala wiedergegeben. Mittels der zeitlichen Latenz zwischen Emission und Empfang des Signals lässt sich aufgrund der relativ einheitlichen Ausbreitungsgeschwindigkeit die Entfernung der Reflexion errechnen.

### **1.2.2 Konventionelle Echokardiographie**

#### **1.2.2.1 M-Mode [23]**

Der M-Mode oder „Motion mode“ ist einer der ältesten Anwendungen des Ultraschalls. Dieser wird hierbei eindimensional verwendet, was den Vorteil einer sehr hohen Pulsrepetitionsfrequenz und damit einer sehr guten zeitlichen

Auflösung birgt. Dies geht hingegen zu Lasten der räumlichen Orientierung, weshalb die Methode meist mit der 2D-Echokardiographie kombiniert wird. Gebräuchlich ist der M-Mode heutzutage noch für die Vermessung der Wandstärken, des atrialen und ventrikulären Durchmessers, der Klappenfunktion sowie der Auslenkung der AV-Klappenebene (MAPSE, TAPSE).

### **1.2.2.2 2D-Echokardiographie**

Der sogenannte B-Mode oder „brightness mode“ stellt die zweidimensionale Anwendung des obengenannten M-Modus dar. Auf einem Phased-Array-Schallkopf sind hunderte piezoelektrische Kristalle angeordnet, die nacheinander Ultraschallimpulse senden und empfangen, wodurch nach entsprechender Verarbeitung ein zweidimensionales Ultraschallbild entsteht [23]. Da ein Kristall erst wieder aktiviert wird, nachdem auch der letzte gesendet hat, ergibt sich eine geringere maximale Pulsrepetitionsfrequenz und damit zeitliche Auflösung als im M-Mode. Der B-Mode stellt die Basis der heutigen Ultraschalldiagnostik dar.

### **1.2.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie**

Der Doppler-Effekt geht zurück auf den Österreicher Christian Johann Doppler, der im Jahre 1842 in Salzburg das nach ihm benannte Phänomen entdeckte. Der Doppler-Effekt und seine Anwendung ist Standard der Herzfunktionsdiagnostik und heutzutage nicht mehr aus der Echokardiographie wegzudenken. Er ist definiert als die Frequenzverschiebung bei Bewegung der Schallquelle oder des Reflexionsortes und ist proportional zu dessen Geschwindigkeit. Zu beachten ist, dass diese Frequenzverschiebung nur wenige kHz, d.h. im Verhältnis zum Ultraschall relativ gering ausfällt. Sie ist somit fehleranfällig, was dem Untersucher hohe Sorgfalt abverlangt. Weiterhin ist der Effekt abhängig von der Ultraschallgeschwindigkeit  $f_0$ , der Schallleitungsgeschwindigkeit  $c$ , der Geschwindigkeit des Reflexionsortes  $v$  und

des Einfallswinkels  $\theta$  des Dopplerstrahls auf den zu messenden Blutstrom. Diese Einflussfaktoren werden in der Doppler-Gleichung beschrieben:

$$\Delta F = \frac{2f_0 v}{c} x \cos \theta$$

Von größter Bedeutung und leicht durch den Untersucher variabel ist hierbei der Cosinus des Einfallswinkels  $\theta$ . Dieser gibt bei paralleler Anordnung des Ultraschallstrahls mit dem Blutstrom, d.h.  $\cos 0^\circ = 1$  die exakte Geschwindigkeit wieder [23]. Bereits ab einer Abweichung von  $30^\circ$  ergibt sich eine Unterschätzung des Blutflusses von 17 %, bei senkrechtem Auftreffen kann bei hypothetisch exakt laminarem Blutfluss kein Dopplersignal mehr abgeleitet werden, da  $\cos 90^\circ = 0$ . Aus diesem Grund werden Vermessungen des Blutstroms von der Herzspitze aus vorgenommen [24]. Im Folgenden werden die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten des Doppler-Effekts vorgestellt.

#### **1.2.3.1 CW-Doppler**

Der continuous wave Doppler ist die einfachste Anwendung des Doppler-Effekts. Hierbei wird im B-Mode ein Strahl ausgewählt auf dem durch kontinuierliches Senden und Analyse der Frequenzverschiebung die Geschwindigkeiten gemessen werden. Charakteristisch ist, dass durch die kontinuierliche Funktionsweise keine räumliche Zuordnung der gemessenen Geschwindigkeit möglich ist. Es wird hingegen jeglicher Blutfluss im ausgewählten Ultraschallstrahl vermessen, was sich bei Auftragung in einem Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum durch eine ausgefüllte Kurve zeigt. Vorteil dieser Methode ist, dass auch sehr hohe Geschwindigkeiten zuverlässig gemessen werden können [23].

#### **1.2.3.2 PW-Doppler**

Der pulsed wave Doppler ist, wie der Name sagt, durch diskontinuierlichen bzw. gepulsten Ultraschall charakterisiert. Dies erlaubt durch Messung der zeitlichen Latenz eine räumliche Zuordnung des Echos, d.h. dass mittels einer Messzelle der gewünschte Bereich der Geschwindigkeitsmessung im B-Mode ausgewählt werden kann. Nachteil ist die aufgrund des gepulsten Betriebs limitierte



Pulsrepetitionsfrequenz und damit maximal messbare Geschwindigkeit. Dies fällt umso mehr ins Gewicht, je weiter die Messzelle von der Ultraschallquelle entfernt liegt [23].

### **1.2.3.3 Farbdoppler**

Der Farbdoppler entspricht einer flächenhaften pw-Doppleranalyse, wobei die Messwerte farbkodiert dem B-Bild überlagert werden. Definitionsgemäß werden Blutflüsse zum Schallkopf rot bzw. weg vom Schallkopf blau kodiert. Da aufgrund der Rechenleistung nicht jeder Punkt einzeln vermessen werden kann, kommt es mit Hilfe der Fourier-Transformation zur Autokorrelation, d.h. zur Mittelung von Werten zwischen den Messzellen. Außerdem sinkt aufgrund der Rechenkapazität die Bildrate mit zunehmender Größe des Doppler-Fensters. Da der Farbdoppler auf der Pulswellenanalyse basiert, zeigt sich auch hier eine Grenze der maximal erfassbaren Geschwindigkeit. Ein Überschreiten dieser, also ein Aliasing, wird durch eine grün-türkise Farbe wiedergegeben [23].

## **2 METHODEN**

### **2.1 Patientenkollektive**

In dieser klinisch retrospektiven Studie wurden 67 Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose der Öffnungsfläche 1,1 cm<sup>2</sup> bis 1,5 cm<sup>2</sup> aus dem Würzburger Aortenklappenstenose-Register mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 05/2005 und 08/2013 eingeschlossen. Die Kohorte umfasst 46 Männer und 21 Frauen im Alter zwischen 52 und 88 Jahren. Als Einschlusskriterien wurde eine aussagekräftige Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, eine dokumentierte Herzinsuffizienz der Stadien I bis IV sowie ein Alter über 50 Jahren definiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, Patienten nach Aortenklappenersatz, Patienten mit anderen höhergradigen Vitien sowie Patienten mit seltenen, hereditären Kardiomyopathien (Hypertroph obstruktiv, Restriktiv, Arrhythmogen rechtsventrikulär oder Non-compaction). Als primäre Endpunkte wurden der Tod jeglicher Ursache und der Tod aufgrund kardialer Ursache definiert. Der Nachbeobachtungszeitraum wurde auf maximal 3 Jahre festgelegt bzw. endete mit dem Erreichen eines primären Endpunktes. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg ohne ethisch-rechtliche Einwände votiert (AZ 111/03 Amendment 02). Als Vergleichskollektiv diente das INH-Register (interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) des Deutschen Herzinsuffizienz Zentrums Würzburg, aus dem 139 Patienten ausgewählt wurden, die in den Variablen Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion gut mit dem Aortenklappenstenose-Kollektiv übereinstimmten ( $p \gg 0,05$ ). So wurden jene Patienten des INH-Registers eingeschlossen, die älter als 65 Jahre sind sowie eine Ejektionsfraktion von 36 bis 50 % aufweisen. Diese beiden Kollektive wurden zu einem Datensatz zusammengefasst und mit Hilfe der Software IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Version 24.0. (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) ausgewertet.

## **2.2 Klinische Daten**

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt wurden sämtliche klinische Daten zum Baseline-Zeitpunkt, welcher der ersten echokardiographischen Dokumentation einer mittelgradigen Aortenklappenstenose entspricht, aus den Patientenakten des Universitätsklinikums Würzburg mit Hilfe des Patienten-Verwaltungssystem SAP GUI (ISH SAP Healthcare, Version 7.40; SAP AG, Walldorf, Deutschland) entnommen. Zunächst wurden allgemeine Daten zu Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht erfasst und daraus der BMI und die Körperoberfläche nach Dubois errechnet. Zudem wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Raucherstatus, Diabetes mellitus, familiäre Belastung, Hypertonie und Hypercholesterinämie eruiert. Die letzten beiden wurden entweder aus der Diagnoseliste übernommen oder aber bei entsprechender Therapie angenommen. Anschließend wurde nach weiteren Begleiterkrankungen wie KHK, pAVK, einem bereits abgelaufenen Herzinfarkt, COPD, einer bestehenden Tumorerkrankung oder einer Niereninsuffizienz, gemessen anhand der Glomeruläre Filtrationsrate, gesucht. Weiterhin wurden Kardinalsymptome einer Aortenklappenstenose, d.h. Dyspnoe, Synkope und Angina pectoris sowie eine bestehende Medikation durch  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Calciumantagonisten, Statine, Digitalis, Marcumar, Aspirin, Diuretikum, Aldosteronantagonisten sowie Ivabradin erfasst. An klinischen Befunden wurde der diastolische und systolische Blutdruck, eine Herzfrequenz- und Rhythmusanalyse mittels EKG sowie weitere Vitien (Aorten-, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz und Mitralstenose) aus dem Arztbrief dokumentiert, wobei die Vitien anschließend anhand echokardiographischer Bilder verifiziert wurden.

## **2.3 Echokardiographie**

Sämtliche Ultraschallaufnahmen wurden zum Baseline-Zeitpunkt in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums bzw. dem Deutschen Herzinsuffizienz Zentrum Würzburg durchgeführt. Als Gerät wurde hierzu das Vivid 7 und E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) mit 3,5 MHz

Sektorschallkopf verwendet. Die Daten wurden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) gespeichert und mittels EchoPAC-Software (Version 113, GE Healthcare, Norway) sorgfältig gemäß aktuellen Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) wie im Folgenden beschrieben analysiert [13, 25, 26].

### 2.3.1 Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter

Zur Vermessung der Wandstärken und der Herzhöhlen wurde der M-Mode aus der parasternal langen Achse auf Höhe der Aortenklappe sowie auf Höhe des Übergangs der Mitralsegelspitzen zu den Chordae tendineae abgeleitet. Hiermit wurde das interventrikuläre Septum (IVSd, IVSs), der linksventrikuläre Innendurchmesser (LVIDd, LVIDs) und die linksventrikuläre Hinterwand (LVPWd, LVPWs) diastolisch und systolisch vermessen. Daraus wurde die fraktionelle Verkürzung (FS) [%] nach folgender Formel berechnet:

$$FS = \frac{LVIDd - LVIDs}{LVIDd}$$

Die Ausdehnung des linken Vorhofs (LAs) wurde endsystolisch aus dem Schnitt auf Höhe der Aortenklappe beurteilt. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) wurde mesosystolisch in der parasternal langen Achse unter Zuhilfenahme eines Zooms exakt vermessen.

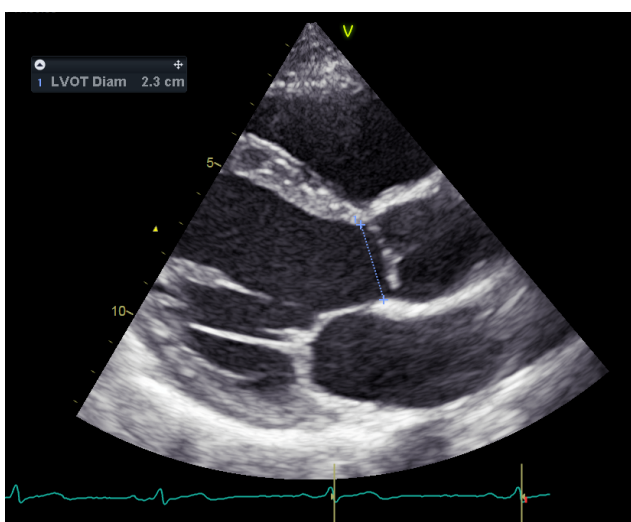


Abbildung 1: Vermessung des LVOT in der parasternalen langen Achse

### 2.3.2 Systolische Funktionsparameter

Einer der wichtigsten echokardiographischen Parameter zur Beschreibung einer systolischen Herzinsuffizienz stellt die Ejektionsfraktion dar. Hierzu wird sowohl im Vierkammer- als auch im Zweikammerblick das linksventrikuläre Kavum entlang der Endokardkonturen enddiastolisch und endsystolisch planimetriert und die lange Achse bestimmt. Aus der Fläche wird mittels Scheibchensummationsmethode nach Simpson biplan das enddiastolische (EDV) und endsystolische Volumen (ESV) berechnet. Daraus ergibt sich die Ejektionsfraktion (EF) [%] nach folgender Formel:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}$$

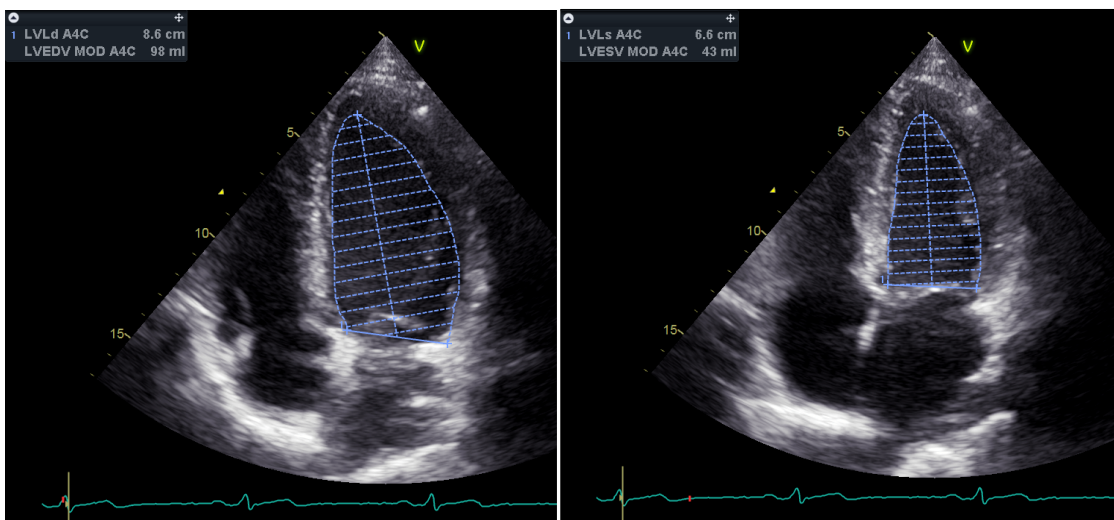


Abbildung 2: Berechnung der Ejektionsfraktion im Vierkammerblick (A4C)

Als weiterer morphologischer Parameter dient die MAPSE (mitral annular plane systolic excursion). Hierfür wird aus dem Vierkammerblick ein M-Mode über sowohl dem septalen als auch dem lateralen Mitralanulus abgeleitet und dessen Auslenkung über die Zeit aufgezeichnet. Diese werden nun im Standbild vermessen und daraus das arithmetische Mittel gebildet.

Um nicht nur Auskunft über die Kontraktion des Ventrikels, sondern über den tatsächlichen Blutfluss zu bekommen, muss das Schlagvolumen berechnet werden. Dessen Vermessung basiert auf der Grundlage, dass ein Volumen

durch das Produkt aus einer durchströmten Fläche und deren Fluss beschrieben werden kann. Hierzu wird im Vierkammerblick die Messzelle des PW-Dopplers in den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), möglichst parallel zu dessen longitudinaler Achse, gelegt und abgeleitet. Das aufgezeichnete Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) wird planimetriert und mit der Fläche des LVOT multipliziert. Die Formel hierzu lautet:

$$SV = VTI \times \left( \frac{dLVOT}{2} \right)^2 \times \pi$$

Hieraus wird zum Einen ersichtlich, dass der LVOT-Durchmesser quadriert in die Formel eingeht, weshalb die Vermessung in der parasternal langen Achse mit großer Genauigkeit unter Zoom erfolgen sollte, zum Anderen, dass dessen Fläche als kreisrund angenommen wird, obwohl sie in Wirklichkeit eher oval geformt ist. Dies hat jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Aussagekraft [27].

### **2.3.3 Diastolische Funktionsparameter**

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels, d.h. dessen Relaxationsfähigkeit zwischen den Auswurfphasen kann durch das E/A- und das E/E'-Verhältnis eingeschätzt werden. Ersteres bezeichnet die Relation der beiden diastolischen Füllungen, die zunächst passiv aufgrund des Druckgefälles vom Vorhof in den relaxierten Ventrikel (E = early) und anschließend aktiv durch Kontraktion des Vorhofs (A = atrial) erfolgen. Diese können im Vierkammerblick mittels PW-Dopplermesszelle auf Höhe der Mitralklappenöffnung visualisiert und im Geschwindigkeits-Zeit-Spektrum vermessen werden. Eine häufige Ausnahme stellt die Diagnose Vorhofflimmern dar, wo entsprechend keine aktive Vorhof-Kontraktion besteht und keine A-Welle abgeleitet werden kann. Zur Erfassung des E/E'-Verhältnisses wird im Vierkammerblick der Gewebedoppler eingestellt und zusätzlich der PW-Doppler über den basal septalen und lateralen Mitralanulus gelegt und dessen Geschwindigkeit während der frühen Diastole gemessen. Die beiden Werte werden gemittelt und ins Verhältnis zum frühen transmitralen Einstrom E gesetzt. Ergänzt werden können diese Messungen durch die Dezelerationszeit

(DT), also dem Geschwindigkeitsabfall der passiven Füllung, welche Hinweise auf die diastolische Funktion gibt. Diese kann durch Legen einer Tangente an den absteigenden Schenkel des E-Integrals bestimmt werden. Weiterhin kann im Vierkammerblick das auf die Körperoberfläche indexierte maximale linksatriale Volumen (LAVI) sowie die maximale systolische Regurgitationsgeschwindigkeit einer Trikuspidalinsuffizienz (TRVmax) bestimmt werden. Anhand dieser Werte kann anschließend der Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion mittels der Leitlinien der American Society of Echocardiography eingeteilt werden [26].

	Normal	Grad I	Grad II	Grad III
E/A-Verhältnis	≥0,8	≤0,8	>0,8 bis <2	>2
E/E'-Verhältnis	<10	<10	10-14	>14
DT [ms]	>200	>200	160-200	<160
LAVI [ml/m <sup>2</sup> ]	< 34	< oder >34	>34	>34
TRVmax [m/s]	<2,8	<2,8	>2,8	>2,8

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades der Diastolischen Dysfunktion nach den aktuellen ASE-Guidelines; LAVI = Left atrial maximum volume index, TRVmax = maximale Regurgiationsgeschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz

### 2.3.4 Beurteilung von Herzklappenfehlern

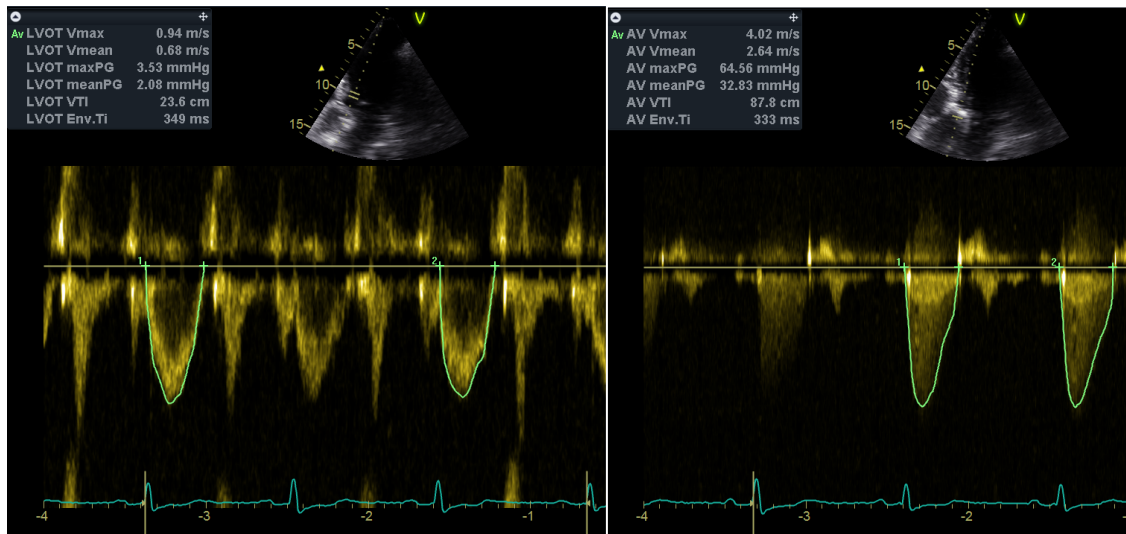
Die Vermessung der Aortenklappenöffnungsfläche basiert auf der Kontinuitätsgleichung, welche besagt, dass der Volumenfluss, also das Produkt aus Querschnittsfläche und Fluss, in einem System konstant bleibt.

$$AVA \times VTI_{AV} = A_{LVOT} \times VTI_{LVOT}$$

Nach entsprechender Umformung ergibt sich folgende Formel:

$$AVA = \frac{VTI_{LVOT} \times \left(\frac{dLVOT}{2}\right)^2}{VTI_{AV}} = \frac{SV}{VTI_{AV}}$$

Im Vierkammerblick (A4C) kann mittels PW-Doppler im LVOT bzw. CW-Doppler auf Aortenklappenebene das jeweilige Flussprofil und daraus das Geschwindigkeits-Zeit-Integral ( $VTI_{LVOT}$  bzw.  $VTI_{AV}$ ) abgeleitet werden.



**Abbildung 3: Vermessung des VTI mittels PW-Doppler im LVOT bzw. mittels CW-Doppler auf Aortenklappenebene**

Daraus kann nach obiger Formel nicht nur die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA), deren Indexierung auf die Körperoberfläche ( $AVA_i$ ), sondern auch die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe ( $AV_{max}$ ) bestimmt und mittels Bernoulli-Formel (vereinfachte Version:  $\Delta p = 4 v^2$ ) der Gradient ( $P_{mean}$ ) berechnet werden. Anhand dieser Werte kann die Aortenklappenstenose nach den ASE-Guideline in Schweregrade eingeteilt werden [13]. (bei Inkongruenz der Werte siehe Kapitel Diagnostik)



	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
AVA [cm <sup>2</sup> ]	>1,5	1,0-1,5	<1,0
AVmax [m/s]	2,6-2,9	3,0-4,0	≥4,0
Pmean [mmHg]	<20	20-40	≥40
AVAi [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	>0,85	0,6-0,85	<0,6

**Tabelle 3: Graduierung der Aortenklappenstenose nach ASE-Richtlinien**

Die Einteilung einer eventuell zusätzlich vorliegenden Aorteninsuffizienz erfolgte durch erfahrene Kardiologen anhand der Zusammenschau der Parameter Farbjetfläche, Druckhalbwegszeit des kontinuierlichen Dopplerprofils der Aorteninsuffizienz, proximaler Jetdurchmesser sowie linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser und dessen Volumen. Gleiches gilt für die Mitralinsuffizienz, wobei hier vorrangig die Farbjetfläche im linken Vorhof, die proximale Konvergenzzone und die Vena contracta betrachtet wurden.

### **2.3.5 Rechtsventrikuläre Echokardiographische Messparameter**

Die Vermessung des rechten Ventrikels beschränkte sich in dieser Studie auf die TAPSE sowie den pulmonalarteriellen Druck (sPAP). Ersteres entspricht der Vermessung der MAPSE, also der Ableitung der Auslenkung des Trikuspidalanulus während der Kontraktion aus einem im Vierkammerblick über die laterale, rechtsventrikuläre Klappenebene gelegten M-Mode. Für die Bestimmung des sPAP wurde mittels Farbdoppler ein Trikuspidalinsuffizienzjet aufgesucht und anschließend mittels CW-Doppler vermessen. Aus der maximalen Geschwindigkeit kann über die Bernoulli-Formel ( $\Delta p_{\max} = 4 v^2$ ) der maximale Gradient berechnet und nach Addition des geschätzten zentralvenösen Drucks der sPAP bestimmt werden.

## **2.4 Endpunkte**

Diese Studie hat zum Ziel, potentielle Outcome-Unterschiede zwischen Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne mittelgradige Aortenklappenstenose zu ergründen. Deshalb wurden als primäre Endpunkte die Gesamtmortalität im

Beobachtungszeitraum sowie der Tod kardialer Genese definiert. Letzterer wurde als positiv gewertet bei einer Todesursache durch akutes und chronisches Pumpversagen jeglicher Ursache, wie z.B. Ischämie, Rhythmusstörung oder erhöhte Nachlast. Als sekundärer Endpunkt gilt eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Beobachtungszeitraum im Sinne einer kardialen Dekompensation.

## **2.5 Statistik**

Wie eingangs erwähnt wurden die Patientendaten des MAKS-Kollektive mit Hilfe von Microsoft® Excel® für Mac 2011 erhoben, in IBM® SPSS® Statistics Version 24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) konvertiert und mit den Patientendaten des Vergleichskollektiv in Form einer pseudonymisierten SPSS-Datei fusioniert und ausgewertet. Es wurden kontinuierliche Daten als Mittelwert mit positiver und negativer Standardabweichung angegeben und kategoriale Variablen als Absolut- und Prozentwerte. Die Verteilung der Daten wurde graphisch und mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und kontinuierliche bzw. metrische Variablen mittels des ungepaarten t-Tests verglichen. Die Überlebenszeitanalyse wurde nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, wobei die Baseline-Echokardiographie als Beginn des Beobachtungszeitraums ( $t = 0$ ) bestimmt wurde. Die mittlere Überlebenszeit wurde mit Standardfehler und Konfidenzintervall angegeben. Die beiden Kollektive wurden durch den log-rank-Test auf Gruppenunterschiede getestet. Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit wurden durch uni- und anschließend multivariate Cox-Regression berechnet, wobei nur Variablen in die multivariate Analyse aufgenommen wurden, die in der univariaten Analyse einen p-Wert von 0,05 im log-rank-Test unterschritten. In diesem Zuge wurden auch nach Alter und Geschlecht adjustierte Graphen hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung der Endpunkte berechnet. Das Telefon-Follow-Up wurde mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummen-Tests analysiert. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde bei allen statistischen Tests als Signifikanzniveau definiert.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1 Baseline-Zeitpunkt**

#### **3.1.1 Allgemeine Daten**

Es wurden retrospektiv insgesamt 67 Patienten in das MAKS-Kollektiv und 139 Patienten in das INH-Vergleichkollektiv eingeschlossen. Das INH-Kollektiv wurde so gewählt, dass es in den Parametern Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion mit dem MAKS-Kollektiv übereinstimmt. So liegt das Durchschnittsalter bei 74 (INH) vs. 75 Jahren, 66 % (INH) vs. 69 % der Patienten sind männlich und die Patienten haben eine durchschnittliche Ejektionsfraktion von circa 39 %. Weitere Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Hinblick auf allgemeine Patienteneigenschaften, kardiovaskuläre Risikofaktoren, ausgewählte Vorerkrankungen sowie Symptomatik zwischen beiden Kollektiven sind in Tabelle 3 dargestellt. Hieraus wird deutlich, dass sie sich bei den Parametern Körperoberfläche, Body Mass Index (BMI) und Adipositas nicht unterscheiden. Erhöht zeigte sich hingegen der diastolische (77 vs. 71 mmHg) und systolische (140 vs. 125 mmHg) Blutdruck des MAKS-Kollektivs. Auch hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigten sich weiterhin Unterschiede bezüglich Hypertonus, Diabetes und Raucherstatus, wobei Letzterer aktive und ehemalige Raucher beschreibt. Betrachtet man sowohl weitere Vorerkrankungen wie COPD, pAVK, bestehendes Malignom, KHK als auch die Nierenfunktion im Sinne der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach MDRD und die Häufigkeit durchgemachter Bypassoperationen so unterscheiden sich die Kollektive nicht. Lediglich die Zahl durchgemachter Herzinfarkte war im INH-Kollektiv erhöht. Hinsichtlich der Symptomatik der Patienten zum Baseline-Zeitpunkt gaben ähnlich viele Patienten pektanginöse Beschwerden an oder hatten bereits eine Synkope erlitten. Ebenso zeigten prozentual nahezu gleich viele Patienten Zeichen einer kardialen Dekompensation zum Baseline-Zeitpunkt, d.h. Ödeme, Halsvenenstauung oder Rasselgeräusche bei der Auskultation. Signifikant unterschiedlich hingegen war die Verteilung der NYHA-Klassen. Während im MAKS-Kollektiv alle Stadien einigermaßen ähnlich

häufig verteilt waren, wurden im INH-Kollektiv besonders häufig die NYHA-Stadien II und III dokumentiert.

Anschließend wurden die Studienpatienten danach gruppiert, ob sie den Beobachtungszeitraum überlebt haben (n=145) oder verstorben sind (n=61). Diese beiden Kohorten wurden dann nach den gleichen Parametern verglichen. Unterschiede traten hierbei auf im Durchschnittsalter, BMI, pAVK und der glomerulären Filtrationsrate. So war die Kohorte der im Verlauf verstorbenen Patienten im Schnitt älter, hatte einen geringeren BMI, litt häufiger an peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zeigte eine niedrigere GFR nach MDRD.

		<b>INH (n=139)</b>	<b>MAKS (n=67)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Allgemein</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>74±6</b>	<b>75±8</b>	<b>0,8</b>
	<b>Männlich, n (%)</b>	<b>92 (66)</b>	<b>46 (69)</b>	<b>0,72</b>
	<b>Ejektionsfraktion [%]</b>	<b>38,9±2,6</b>	<b>38,7±7,7</b>	<b>0,8</b>
	Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,86±0,2	1,91±0,2	0,08
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,2±4	27,8±5	0,36
	Adipositas	36 (27%)	23 (34%)	0,26
	Syst RR [mmHg]	125±19	140±24	<0,001
	Diast RR [mmHg]	71±11	77±13	<0,001
<b>CVRF</b>	Hypertonus	113 (81%)	62 (93%)	0,035
	Diabetes	47 (34%)	40 (60%)	<0,001
	Hypercholesterinämie	94 (68%)	36 (54%)	0,053
	Familiäres Risiko	27 (19%)	12 (18%)	0,8
	Raucher (active & ex)	66 (49%)	20 (30%)	0,01
<b>Vorerkrankungen</b>	COPD	23 (17%)	9 (13%)	0,56
	pAVK	20 (14%)	10 (15%)	0,92
	Malignom	23 (17%)	9 (13%)	0,56
	KHK	97 (70%)	48 (72%)	0,78
	Z.n. Myokardinfarkt	78 (56%)	23 (34%)	0,003
	Z.n. Bypassoperation	32 (23%)	20 (30%)	0,37
	GFR-Clearance MDRD [ml/min]	62±24	61±30	0,76
<b>Symptome</b>	NYHA I	1 (0,7%)	16 (23,9%)	< 0,001
	NYHA II	80 (57,6%)	11 (16,4%)	
	NYHA III	55 (39,6%)	18 (26,9%)	
	NYHA IV	3 (2,2%)	22 (32,8%)	
	Dekompensation zu Baseline-Zeitpunkt	62 (47,7%)	31 (46,3%)	0,85
	Synkope	24 (17%)	8 (12%)	0,32
	Angina pectoris	35 (32%)	20 (30%)	0,35

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika des INH- und des MAKS-Kollektivs.

Werte sind absolute Zahlen sowie Prozentangaben in Klammern bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen. COPD = chronic obstructive pulmonary disease, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzerkrankung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MDRD = modification of diet in renal disease, NYHA = New York Heart Association.

		Überlebende (n=145)	Verstorbene (n=61)	p-Wert
<b>Allgemein</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>74±7</b>	<b>77±6</b>	<b>0,002</b>
	<b>Männlich, n (%)</b>	<b>96 (66%)</b>	<b>42 (69%)</b>	<b>0,71</b>
	<b>Ejektionsfraktion [%]</b>	<b>38,9±5</b>	<b>38,6±5</b>	<b>0,66</b>
	Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,88±0,19	1,86±0,23	0,45
	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28±4	26±5	0,025
	Adipositas	43 (30%)	16 (27%)	0,68
	Syst RR [mmHg]	131±22	126±21	0,13
	Diast RR [mmHg]	74±12	71±11	0,07
<b>CVRF</b>	Hypertonus	122 (84%)	53 (87%)	0,62
	Diabetes	61 (42%)	26 (43%)	0,94
	Hypercholesterinämie	95 (66%)	35 (57%)	0,27
	Familiäres Risiko	32 (22%)	7 (12%)	0,08
	Raucher (active & ex)	57 (40%)	29 (49%)	0,41
<b>Vorerkrankungen</b>	COPD	24 (17%)	8 (13%)	0,53
	pAVK	13 (43%)	17 (57%)	<0,001
	Malignom	23 (16%)	9 (15%)	0,84
	KHK	98 (68%)	47 (77%)	0,17
	Z.n. Myokardinfarkt	73 (50%)	28 (46%)	0,56
	Z.n. Bypassoperation	38 (26%)	14 (23%)	0,74
	GFR-Clearance MDRD [ml/min]	66±25	51±25	<0,001
<b>Symptome</b>	NYHA I	11 (8%)	6 (10%)	0,053
	NYHA II	73 (50%)	18 (30%)	
	NYHA III	46 (32%)	27 (44%)	
	NYHA IV	15 (10%)	10 (16%)	
	Dekompensation zu Baseline-Zeitpunkt	59 (43%)	34 (57%)	0,08
	Synkope	27 (19%)	5 (8%)	0,06
	Angina pectoris	38 (31%)	17 (33%)	0,80

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Überlebenden vs. den an jeglicher Ursache Verstorbenen. Werte sind absolute Zahlen sowie Prozentangaben in Klammern bzw. Mittelwerte ± Standardabweichung bei kontinuierlichen Variablen. COPD = chronic obstructive pulmonary disease, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzerkrankung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, MDRD = modification of diet in renal disease, NYHA = New York Heart Association.

### 3.1.2 Herzinsuffizienz-Medikation

Tabelle 5 zeigt die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz der Patienten in beiden Kollektiven zum Baseline-Zeitpunkt. Hieraus wird deutlich, dass es kaum Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Medikamente gibt. Lediglich Kalzium-Antagonisten sowie Marcumar wurden im MAKS-Kollektiv häufiger eingenommen. Gruppiert man die Patienten nach dem Outcome, so nahmen jene im Verlauf Verstorbene häufiger ein Diuretikum (Tabelle 6).

	<b>INH EF (n=139)</b>	<b>MAKS (n=67)</b>	<b>p-Wert</b>
β-Blocker	113 (81 %)	56 (84 %)	0,69
ACE-Hemmer	102 (73 %)	43 (64 %)	0,18
Sartan	23 (17 %)	11 (16 %)	0,98
Ca-Antagonist	20 (14 %)	19 (28 %)	0,017
Statin	78 (56 %)	40 (60 %)	0,63
Diuretikum	101 (73 %)	58 (87 %)	0,26
Digitalis	38 (27 %)	19 (28 %)	0,88
Marcumar	26 (19 %)	22 (32 %)	0,025
Aspirin	71 (51 %)	40 (60 %)	0,25
Aldosteronantagonist	44 (32 %)	21 (32 %)	0,96

Tabelle 6: Herzinsuffizienz-Medikation der beiden Kollektive zum Baseline-Zeitpunkt in Absolut- und Prozentwerten; ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme

	<b>Überlebende (n=145)</b>	<b>Verstorbene (n=61)</b>	<b>p-Wert</b>
β-Blocker	117 (81%)	52 (85%)	0,44
ACE-Hemmer	107 (74%)	38 (62%)	0,1
Sartan	21 (15%)	13 (21%)	0,23
Ca-Antagonist	25 (17%)	14 (23%)	0,34
Statin	82 (57%)	36 (59%)	0,74
Diuretikum	106 (73%)	56 (87%)	0,03
Digitalis	42 (29%)	15 (25%)	0,52
Marcumar	36 (25%)	12 (20%)	0,42
Aspirin	77 (53%)	34 (56%)	0,73
Aldosteronantagonist	45 (31%)	20 (33%)	0,81

Tabelle 7: Herzinsuffizienz-Medikation der Patienten gruppiert nach Outcome zum Baseline-Zeitpunkt in Absolut- und Prozentwerten; ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme

### 3.1.3 Echokardiographische Daten

Die folgende Tabelle 7 gibt die Mittelwerte der in beiden Kollektiven während der echokardiographischen Baseline-Untersuchung erhobenen Messwerte wieder. Wie bereits erwähnt wurde das INH-Vergleichskollektiv so gewählt, dass kein Unterschied hinsichtlich der Ejektionsfraktion (EF) zum MAKS-Kollektiv besteht. Hingegen ist ersichtlich, dass sowohl der linksventrikuläre Durchmesser als auch das linksventrikuläre Volumen im MAKS-Kollektiv signifikant kleiner sind. Unterschiede ergaben sich auch in den diastolischen Parametern E-Welle, Dezelerationszeit, E'-Welle und E/E'-Verhältnis, sodass von einer schlechteren diastolischen Funktion der Patienten im MAKS-Kollektiv ausgegangen werden muss. Auch war bei Ihnen seltener ein Sinusrhythmus bzw. häufiger Vorhofflimmern zu detektieren. Die AVA sowie die AVmax bestätigen das Vorliegen einer mittelgradigen Aortenklappenstenose im MAKS-Kollektiv. Lediglich der Mittelwert des mittleren Druckgradient  $P_{mean}$  unterschreitet den Definitionsbereich, wobei hierbei Messwerte in Ruhe abgebildet sind, die im Falle von Uneindeutigkeit durch eine Stressechokardiographie überprüft wurden.



	INH (n=139)	MAKS (n=67)	p-Wert
LVEF [%]	38,9±2,6	38,7±7,7	0,82
LVD (ED) [mm]	57,7±8	55,4±8	0,06
LVD (ES) [mm]	46±5	42±8	0,012
IVS (ED) [mm]	11,7±2,6	11,5±1,4	0,41
PW (ED) [mm]	11,1±2,4	11,3±1,8	0,57
LVVED [ml]	138±51	116±47	0,005
LVVES [ml]	86±34	73±37	0,021
E-Welle [cm/s]	78±34	94±32	0,002
E/A-Verhältnis	1,36±1	1,30±0,7	0,73
Dezelerationszeit [ms]	232±105	197±79	0,025
E'-Welle [cm/s]	8±5	5±2	<0,001
E/E'-Verhältnis	13,7±11	18,6±7	0,01
TPmax [mmHg]	35±13	34±15	0,57
LA (ES) [mm]	45±6	45±5	0,76
HF (EKG) [1/s]	76±20	77±17	0,56
Sinusrhythmus	95 (69 %)	32 (48 %)	0,007
Vorhofflimmern	31 (22 %)	25 (37 %)	0,023
AVA [cm <sup>2</sup> ]	–	1,248	
Pmean [mmHg]	–	17,22	
AVmax [m/s]	–	3,29	
TAPSE [mm]	–	15,65	
MAPSE mittel [mm]	–	7,47	
Global Strain [%]	–	8,94	
Strain Rate [1/s]	–	0,54	

**Tabelle 8: Echokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt**

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung;

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ED = enddiastolisch, ES = endsystolisch, LVD = linksventrikulärer Durchmesser, IVS = interventrikuläres Septum, PW = posteriore Wand, LVV = linksventrikuläres Volumen, E-Welle = frühdiastolischer Einstrom in den linken Ventrikel, E' = Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenannulus während der frühdiastolischen Füllung, TPmax = max. Gradient über Trikuspidalklappe, LA = linker Vorhof, HF = Herzfrequenz, AVA (engl. Aortic valve area) = Aortenklappenöffnungsfläche, Pmean = mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, AVmax = maximale transaortale Geschwindigkeit, Stroke Volume Index = Schlagvolumen indiziert auf die Körperoberfläche, TAPSE (engl. tricuspid annular plane systolic excursion) = Auslenkung des Trikuspidalannulus in der Systole, MAPSE mittel (engl. mitral annular plane systolic excursion) = Mittelwert der septalen und lateralen Auslenkung des Mitralkanulus in der Systole, sPAP (engl. systolic pulmonary artery pressure) = berechneter pulmonalarterieller Druck

Gruppiert man die Studienpatienten wiederum nach deren Outcome und analysiert sie nach den gleichen Parametern ergeben sich die Durchschnittswerte, die in Tabelle 8 aufgelistet sind. Die Kohorte der verstorbenen Patienten zeigen signifikant schlechtere Werte in den Variablen E-Welle, E/A-Verhältnis, Dezelerationszeit, E/E'-Verhältnis und TPmax. Alle diese Werte beschreiben die Diastole, was auf eine höhergradige diastolische Dysfunktion im Vergleich zu den Patienten, die im Beobachtungszeitraum nicht verstorben sind, hindeutet.

	<b>Überlebende (n=145)</b>	<b>Verstorbene (n=61)</b>	<b>p-Wert</b>
LVEF [%]	38,9±5	38,6±5	0,66
LVD (ED) [mm]	57±8	56±9	0,26
LVD (ES) [mm]	46±9	44±9	0,23
IVS (ED) [mm]	12±2	12±2	0,84
PW (ED) [mm]	11±2	11±2	0,32
LVVED [ml]	127±50	133±52	0,47
LVVES [ml]	80±36	83±35	0,64
E-Welle [cm/s]	77±31	100±35	<0,001
E/A-Verhältnis	1,18±0,8	1,78±1	0,001
Dezelerationszeit [ms]	229±102	194±79	0,026
E'-Welle [cm/s]	6,8±4	6,5±4	0,67
E/E'-Verhältnis	14±10	19±9	0,04
TPmax [mmHg]	32±12	38±15	0,02
LA (ES) [mm]	45±6	46±6	0,04
HF (EKG) [1/s]	76±19	78±19	0,51
Sinusrhythmus	92 (64%)	35 (57%)	0,35
Vorhofflimmern	39 (27%)	17 (28%)	0,88

**Tabelle 9: Echokardiographische Daten zum Baseline-Zeitpunkt**

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ED = enddiastolisch, ES = endsystolisch, LVD = linksventrikulärer Durchmesser, IVS = interventrikuläres Septum, PW = posteriore Wand, LVV = linksventrikuläres Volumen, E-Welle = frühdiastolischer Einstrom in den linken Ventrikel, E' = Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenannulus während der frühdiastolischen Füllung, TPmax = max. Gradient über Trikuspidalklappe, LA = linker Vorhof, HF = Herzfrequenz

## 3.2 Endpunkte

### 3.2.1 Gesamt- und ereignisfreies Überleben

Die Abbildung 4 zeigt die Überlebenszeitanalyse über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren stratifiziert nach den Kollektiven MAKS und INH. Es wurden hierbei Todesursachen jeglicher Genese berücksichtigt. Zensierungsstriche im MAKS-Kollektiv entsprechen einem Aortenklappenersatz (AVR), der als Endpunkt gewertet wurde. Hieraus wird eine ähnliche Entwicklung im ersten Beobachtungsjahr ersichtlich, wohingegen sich die Kurven ab dem 2. Beobachtungsjahr im Verlauf trennen. Der Unterschied ist als eindeutiger Trend zu beschreiben, kann das statistische Signifikanzniveau mit  $p = 0,075$  aber nicht erreichen. Es traten im INH-Kollektiv 36 Ereignisse (26%) bei 139 beobachteten Patienten und 25 Ereignisse (37%) bei 67 beobachteten Patienten im MAKS-Kollektiv auf. Das ereignisfreie Überleben, auch als ‚Personen unter Risiko‘ bezeichnet, d.h. jene Patienten, die ohne Klappenersatz (AVR) überlebt haben, lag demnach im MAKS-Kollektiv bei 57% und im INH-Kollektiv bei 74%. Die mittlere Überlebenszeit liegt beim Vergleichskollektiv bei 912 Tagen [SE:  $\pm 28$  Tage; CI: 856 bis 967 Tage], beim MAKS-Kollektiv hingegen bei 835 Tagen [SE:  $\pm 44$  Tage; CI: 749 bis 921 Tage].

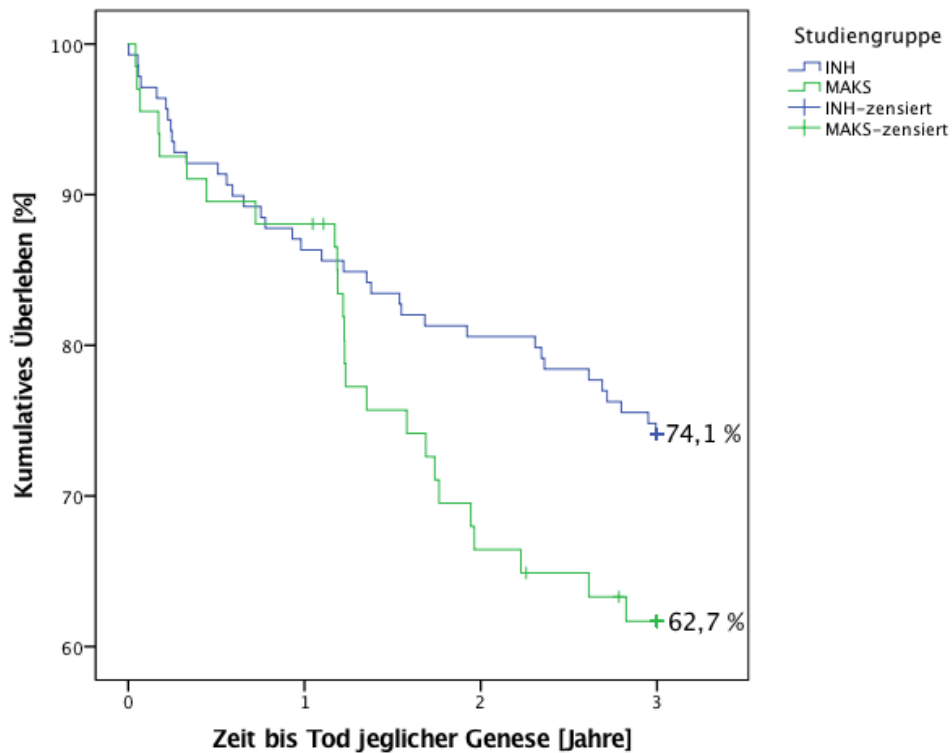


Abbildung 4: Überlebenszeit im Hinblick auf Tod jeglicher Genese

<b>MAKS-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	8 (12%)	22 (33%)	25 (37%)
Zensierungen (AVR)	0	2 (3%)	4 (6%)
Personen unter Risiko	59 (88%)	43 (64%)	38 (57%)
mittlere Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	835 Tagen [SE: ±44 Tage; CI: 749 bis 921 Tage]		
<b>INH-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	19 (14%)	27 (19%)	36 (26%)
Personen unter Risiko	120 (86%)	112 (81%)	103 (74%)
mittlere Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	912 Tagen [SE: ±28 Tage; CI: 856 bis 967 Tage]		

Tabelle 7: Datentabelle Gesamtmortalität

### 3.2.2 Tod kardiovaskulärer Ursache

Der Abbildung 5 sind die Unterschiede der Überlebenszeitanalyse zwischen den beiden Kollektiven im Hinblick auf Todesursachen kardialer Genese zu entnehmen. Die zusätzlichen Zensierungsstriche im Kurvenverlauf entsprechen Todesfällen jeglicher Genese und AVR, die für die Berechnung der mittleren Überlebenszeit berücksichtigt wurden. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren zeigt sich eine deutliche Divergenz der Kurven, die das Signifikanzniveau mit  $p = 0,035$  erreicht. Das MAKS-Kollektiv zeigt eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Unterschied zum Vergleichskollektiv. So waren im MAKS-Kollektiv 14 Ereignisse (21%) bei 67 beobachteten Patienten zu verzeichnen, wohingegen im INH-Kollektiv 15 Patienten (11%) von 139 beobachteten Patienten verstarben. Die mittlere Überlebenszeit lag im MAKS-Kollektiv bei 928 Tagen [SE:  $\pm 38$  Tagen; CI: 852 bis 1003 Tage] und im Vergleichskollektiv bei 1011 Tage [SE:  $\pm 19$  Tage; CI: 973 bis 1049 Tage].

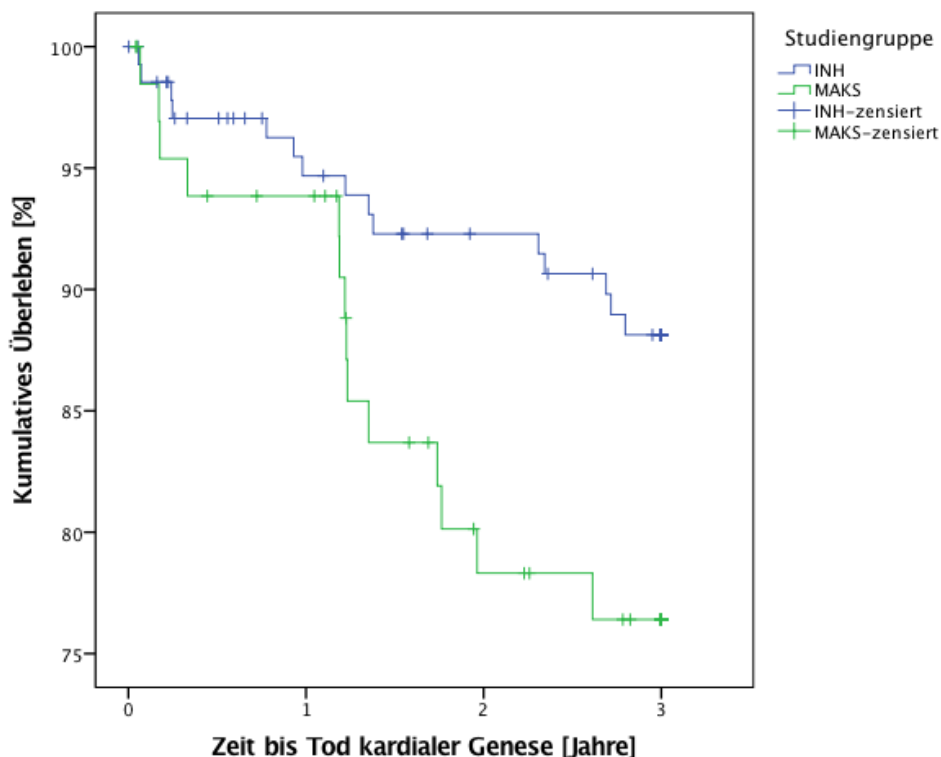


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf Tod kardialer Ursache

<b>MAKS-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	4 (6%)	13 (19%)	14 (21%)
Zensierungen	4	11	15
Personen ohne kardiovaskulären Tod	63 (94%)	54 (81%)	53 (79%)
mittlere Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	928 Tage [SE: ±38 Tagen; CI: 852 bis 1003 Tage]		
<b>INH-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	7 (5%)	10 (7%)	15 (11%)
Zensierungen	12	17	21
Personen ohne kardiovaskulären Tod	132 (95%)	129 (93%)	124 (89%)
mittlere Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	1011 Tage [SE: 19 Tage; CI: 973 bis 1049 Tage]		

**Tabelle 8: Datentabelle Tod kardial**

### 3.2.3 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Abbildung 6 zeigt für beide Kollektive den Patientenanteil ohne Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (HF) seit dem Baseline-Zeitpunkt über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Es zeigt sich, wenn auch leicht versetzt, ein ähnlicher Verlauf der Kurven deren Divergenz das Signifikanzniveau mit  $p = 0,57$  nicht erreicht. So traten im MAKS-Kollektiv bei 17 von 67 beobachteten Patienten (25 %) eine Hospitalisierung erfordernde kardiale Dekompensation auf, beim INH-Kollektiv waren es 43 von 139 Patienten (31 %). Die mittlere Beobachtungszeit bis zur ersten HF-Hospitalisierung lag im MAKS-Kollektiv bei 890 Tagen [SE:  $\pm 41$  Tage; CI: 810 bis 970 Tage] und im INH-Kollektiv bei 838 Tagen [SE:  $\pm 33$  Tage; CI: 772 bis 903 Tage].

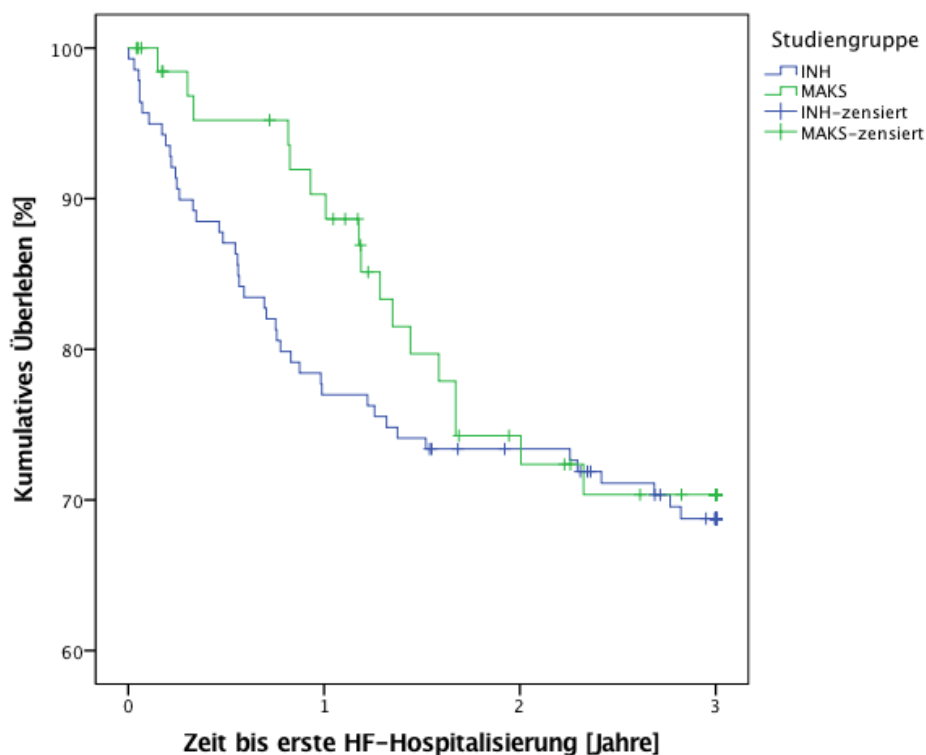


Abbildung 6: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Verlauf

<b>MAKS-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	6 (8%)	15 (22%)	17 (25%)
Zensierungen	6	13	17
Personen unter Risiko	55 (82%)	39 (58%)	33 (49%)
mittlere ereignisfreie Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	890 Tagen [SE: ±41 Tage; CI: 810 bis 970 Tage]		
<b>INH-Kollektiv</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>
Ereignisse	32 (23%)	37 (27%)	43 (31%)
Zensierungen	0	4	11
Personen unter Risiko	107 (77%)	98 (71%)	85 (61%)
mittlere ereignisfreie Überlebenszeit [Standardfehler; Konfidenzintervall]	838 Tagen [SE: ±33 Tage; CI: 772 bis 903 Tage]		

**Tabelle 9: Datentabelle erstmalige HF-Hospitalisierungen ab Baseline**



### 3.3 Telefon Follow-Up

Nach einem Beobachtungszeitraum von circa 3 Jahren wurden die Patienten entweder telefonisch oder persönlich zu ihren Beschwerden im Hinblick auf neu aufgetretene Synkopen bzw. Angina pectoris seit dem Baseline-Zeitpunkt sowie ihrem aktuellen NYHA-Stadium befragt. Es konnten bei 92 der 139 Patienten im INH-Kollektiv und bei 23 von 67 Patienten im MAKS-Kollektiv ein derartiges Follow-Up durchgeführt werden. Ein Großteil der Patienten ohne Follow-Up ist im Beobachtungszeitraum verstorben. Lediglich zu pektanginösen Beschwerden im INH-Kollektiv lagen nicht ausreichend Daten vor. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 10 aufgelistet.

Hierbei fällt auf, dass das NYHA-Stadium zum Follow-Up in beiden Kollektiven im Durchschnitt geringer als zum Baseline-Zeitpunkt eingestuft wurde, wobei dieser Trend nur im MAKS-Kollektiv mit  $p=0,021$  das Signifikanzniveau erreicht. Im MAKS-Kollektiv war weder hinsichtlich Synkope noch Angina pectoris ein wesentlicher Unterschied erkennbar. Im INH-Kollektiv hingegen ereigneten sich im Beobachtungszeitraum signifikant weniger Synkopen als zu Baseline ( $p=0,007$ ).

	<b>Baseline</b>	<b>Follow-Up</b>	<b>INH-Kollektiv (n=92)</b>	<b>MAKS-Kollektiv (n=23)</b>	
Synkope	nein	ja	5	3	
	ja	nein	18	3	
	ja	ja	2	0	
	nein	nein	67	17	
			z-Wert	-2,711	0
			p-Wert	0,007	1,0
	<b>Baseline</b>	<b>Follow-Up</b>	<b>INH-Kollektiv (n=3)</b>	<b>MAKS-Kollektiv (n=23)</b>	
Angina	nein	ja	<i>zu wenige Daten</i>	4	
	ja	nein		6	
	ja	ja		3	
	nein	nein		10	
			z-Wert	-0,632	
			p-Wert	0,527	
	<b>Baseline</b>	<b>Follow-Up</b>	<b>INH-Kollektiv (n=92)</b>	<b>MAKS-Kollektiv (n=23)</b>	
NYHA	niedriger	höher	16	4	
	höher	niedriger	27	13	
	gleichbleibend		49	6	
	Mittelwert Baseline		2,43	2,69	
	Mittelwert Follow-Up		2,21	2,09	
			z-Wert	-1,568	-2,299
		p-Wert	0,117	0,021	

**Tabelle 10: Baseline- und Follow-Up-Daten zur Entwicklung der Symptomatik der Patienten im INH- und MAKS-Kollektiv**

### 3.4 Cox-Regression

In der Cox-Regression wurde untersucht, ob sich unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität und den Tod kardialer Genese zeigen. Wie Tabelle 11 und 12 zeigen war dies für beide Endpunkte bei Alter zum Baseline-Zeitpunkt, BMI und pAVK der Fall. Zusätzlich stellte eine Niereninsuffizienz, also eine GFR (MDRD) unterhalb von 60 ml/min, einen Risikofaktor im Hinblick auf die Gesamtmortalität dar. Die mittelgradige Aortenklappenstenose zeigte keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität oder den Tod kardialer Genese.

#### GESAMTMORTALITÄT

	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter Baseline</b>	1,05 (1,01-1,10)	<b>0,02</b>
<b>Body Mass Index</b>	0,93 (0,87-0,99)	<b>0,02</b>
<b>Niereninsuffizienz (GFR &lt; 60 ml/min)</b>	2,18 (1,28-3,71)	<b>0,004</b>
<b>pAVK</b>	3,20 (1,75-5,86)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>MAKS</b>	1,59 (0,94-2,68)	0,085

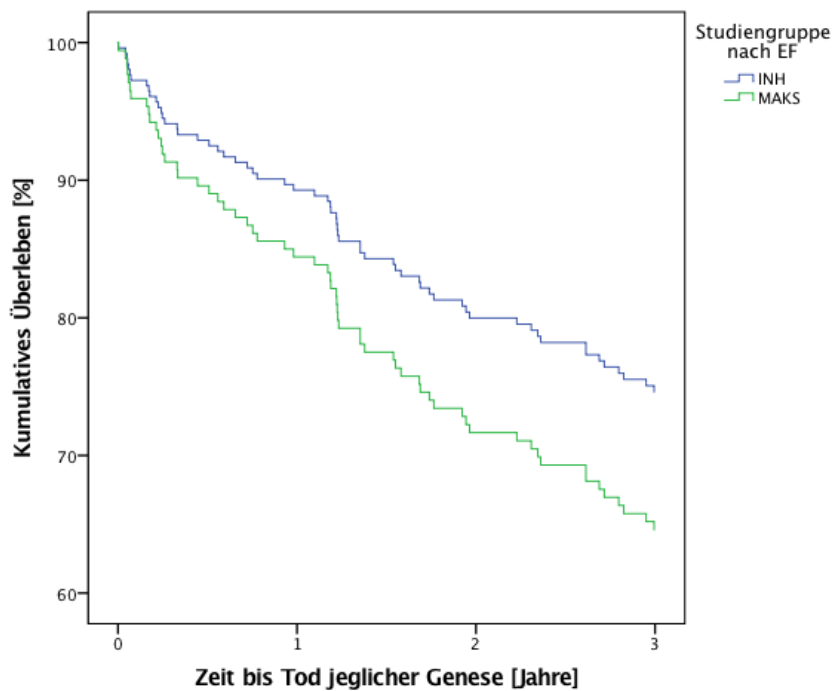
Tabelle 11: Prädiktoren Gesamtmortalität

#### TOD KARDIAL

	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Alter Baseline</b>	1,10 (1,03-1,17)	<b>0,004</b>
<b>Body Mass Index</b>	0,92 (0,83-1,01)	0,08
<b>pAVK</b>	5,14 (2,32-11,37)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>MAKS</b>	1,73 (0,81-3,68)	0,157

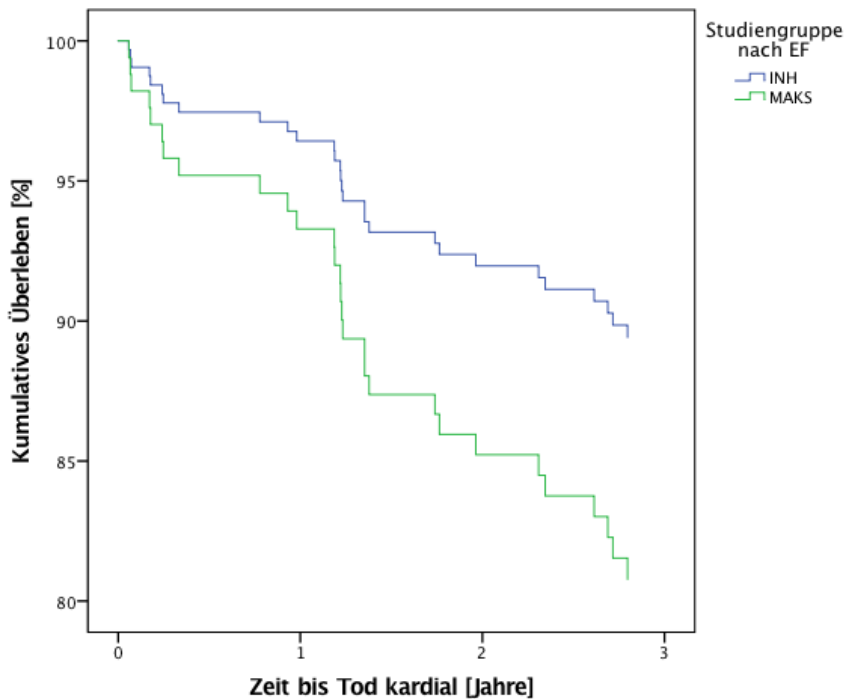
Tabelle 12: Prädiktoren Tod kardial

Im Folgenden wurden weiterhin die Endpunkt-Analysen adjustiert für Alter und Geschlecht berechnet.



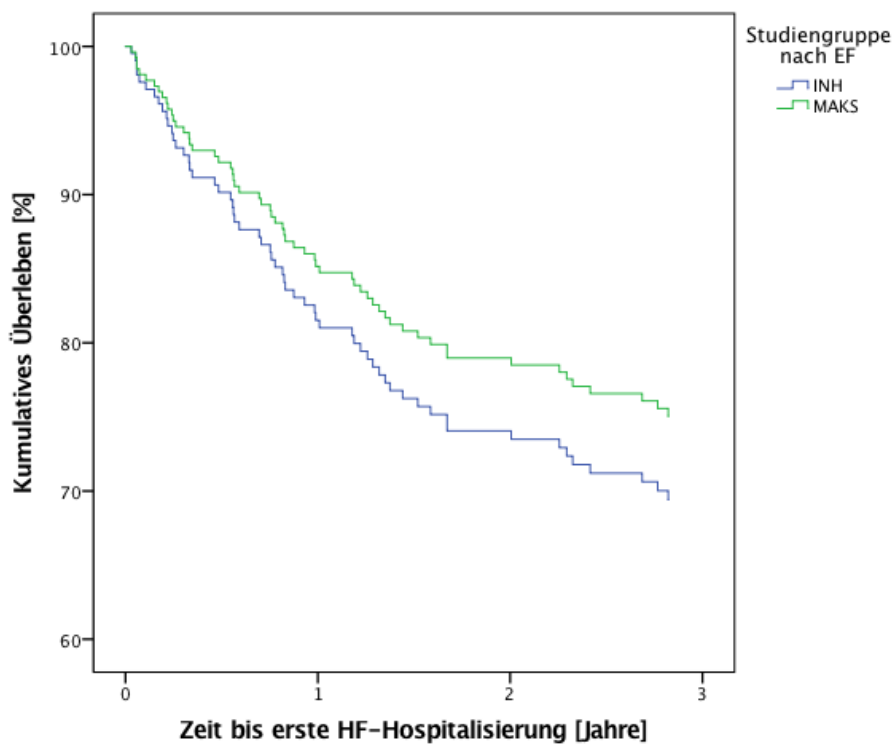
**Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf Tod jeglicher Ursache (adjustiert nach Alter und Geschlecht)**

Abbildung 7 zeigt die Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung aller Todesursachen adjustiert für Alter und Geschlecht. Der Kurvenverlauf ist zwar divergent, der Unterschied mit einem p-Wert = 0,127 jedoch nicht signifikant.



**Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse im Hinblick auf Tod kardial (adjustiert für Alter und Geschlecht)**

Abbildung 8 zeigt die Überlebenszeitanalyse für kardiale Todesursachen adjustiert für Alter und Geschlecht, wobei der p-Wert nunmehr 0,085 beträgt und somit das Signifikanzniveau knapp verfehlt.



**Abbildung 9: Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Verlauf (adjustiert für Alter und Geschlecht)**

Abbildung 9 zeigt die HF-Hospitalisierungsrate adjustiert für Alter und Geschlecht, wobei auch hier mit einem p-Wert von 0,41 kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.

## 4 Diskussion

Sowohl die Herzinsuffizienz als auch die Aortenklappenstenose zeigen ein altersabhängiges Auftreten. In Zeiten alternder Bevölkerungsstrukturen ist demnach von einer weiter ansteigenden Prävalenz beider Entitäten auszugehen. Es besteht weithin Einigkeit, dass mit dem Auftreten von Symptomen wie Synkope, Dyspnoe oder Angina pectoris sowohl bei Herzinsuffizienz-Patienten als auch bei solchen mit Aortenklappenstenose eine Verschlechterung der Prognose einhergeht [28, 29]. Die aktuelle leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie zielt in erster Linie auf eine medikamentöse Nachlastsenkung ab, kann jedoch bei gleichzeitigem Bestehen einer Aortenklappenstenose keinen Einfluss auf deren Komponente nehmen.

Für diese besteht heutzutage lediglich eine operative Therapieindikation ab einem hochgradigen Stadium, sofern typische Symptome einer Aortenklappenstenose mit oder ohne Provokation durch einen Belastungstest bestehen sowie ohne Symptome bei einer Ejektionsfraktion  $< 50\%$ . Auch ein Klappenersatz im Rahmen anderer herzchirurgischer Eingriffe wird in den ESC-Richtlinien bei hochgradiger Aortenklappenstenose empfohlen, im mittelgradigen Stadium soll sie in Betracht gezogen werden [14]. Andernfalls stellt letztere nur eine Indikation zur engmaschigen Überwachung dar. Die günstige Prognose der mittelgradigen Aortenklappenstenose insbesondere bei komorbider Herzinsuffizienz wird heutzutage in Studien wie beispielweise von Yeheoor [30] oder van Gils [31] hingegen in Frage gestellt. Auch unsere Daten geben Anlass, diese Benignität zu hinterfragen. Pathophysiologische Grundlage dieser Hypothese ist, dass insbesondere bei vorbestehender Herzinsuffizienz auch eine mittelgradige Stenose sowohl eine diastolische Dysfunktion fördert als auch durch erhöhten systolischen LV-Druck, gesteigerte Wandspannung und reduzierte Koronarperfusion eine systolische Dysfunktion verstärken kann. Ebenfalls denkbar ist eine Dilatation des linken Ventrikels und das konsekutive Auftreten einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. Dies unterstreicht die Interaktion beider Krankheitsbilder und lässt eine deutlich reduzierte Prognose bei gleichzeitigem Bestehen vermuten. Diese Annahme wird in der internationalen, randomisierten TAVR-UNLOAD-Studie untersucht [32], die

weiterhin einen eventuellen Benefit durch zusätzlichen Aortenklappenersatz bei mittelgradiger Stenose neben optimaler Herzinsuffizienztherapie überprüfen soll.

#### **4.1 Allgemeine Daten**

Wie eingangs beschrieben geht man heutzutage von einer ähnlichen Ätiologie bei Arteriosklerose und Aortenklappenstenose aus. Die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in beiden Kollektiven, insbesondere eines begleitenden Hypertonus, sowie die hohe Anteil an Patienten mit KHK als Komorbidität unterstützen diese Hypothese. Ähnlich hohe Werte hat auch Yechoor bei seiner Studie an Veteranen mit mittelgradiger Aortenklappenstenose erhoben [30]. Auch in unseren Daten spiegelt sich die bereits schon mehrfach erwähnte Altersabhängigkeit der Aortenklappenstenose wider, d.h. dass das Durchschnittsalter der Studienpatienten relativ hoch ist. Damit einher geht auch ein bereits zum Baseline-Zeitpunkt reduzierter Gesundheitszustand der Kollektive, was daran zu erkennen ist, dass vor Studienbeginn circa die Hälfte aller Patienten einmal kardial dekompensiert war. Weiterhin zeigen zu Beginn viele Patienten Symptome im Sinne einer Synkope oder Angina pectoris. Auffällig ist ebenfalls das signifikant häufigere Auftreten der NYHA Klasse 4 im MAKS-Kollektiv, was für eine möglicherweise durch die zusätzliche Nachlast bedingtes Fortschreiten der Herzinsuffizienz bei diesen Patienten spricht. Auch die höhere Prävalenz an Vorhofflimmern, woraus die häufigere Medikation durch Marcumar folgt, drückt eine höhere Krankheitslast aus. Auch aus Sicht der Echokardiographie zeigt das MAKS-Kollektiv zum Baseline-Zeitpunkt im Hinblick auf E-Welle, Dezelerationszeit und E/E'-Verhältnis eine im Vergleich zum INH-Kollektiv fortgeschrittenere diastolische Dysfunktion. Die mit Ausnahme von Kalzium-Antagonisten gleiche Häufigkeit von Herzmedikamenten in beiden Kollektiven kann im Sinne einer einheitlich Medikation nach aktuellen Leitlinien interpretiert werden.

## 4.2 Gesamt- und ereignisfreies Überleben

Abbildung 4 (S. 30) zeigt eine eindeutige Divergenz der Überlebenskurven des INH- und des MAKS-Kollektivs nach 3 Jahren, sofern alle Todesursachen berücksichtigt werden. 36% aller Patienten sind im Aortenklappenstenose-Kollektiv im Vergleich zu 26% im INH-Herzinsuffizienzkollektiv nach 3 Jahren verstorben. In anderen Worten lag das ereignisfreie Überleben, also ohne AVR, im MAKS-Kollektiv bei 57% und bei 74% im INH-Kollektiv. Das statistische Signifikanzniveau kann dieser Unterschied jedoch nicht erreichen. Dies ist jedoch möglicherweise durch die geringe Patientenzahl und limitierte Beobachtungsdauer bedingt. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu früheren Studien, wie z.B. von Horstkotte et al. aus dem Jahre 1988. Er stellte bei Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose ein Überleben von 80% nach 10 Jahren fest [33], obwohl er alle Ätiologien in die Studie einschloss, also ebenso eine rheumatische und bikuspidale Genese der Stenose. Neuere Studien hingegen können diese Ergebnisse nicht wiederholen, sondern zeigen eine gegensätzliche Tendenz. Im Jahre 2017 beobachtete van Gils bei Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose und LV-Dysfunktion ein schlechtes Outcome bzw. eine Letalität von 25% nach 3 Jahren [31]. Sein Kollektiv zeigte in vielen Baseline-Eigenschaften, insbesondere im Hinblick auf Alter, KHK, LVEF und AVA, starke Ähnlichkeiten zu unseren Patienten. Im Jahre 2006 untersuchten Yechoor et al. retrospektiv 104 Veteranen, die jeweils eines der Definitionskriterien einer mittelgradigen Aortenklappenstenose aufwiesen: AVA 1,0-1,5 cm<sup>2</sup>, Pmean 25 – 40 mmHg oder Vmax 3-4 m/s. Die Veteranen zeigten mit einem Durchschnitt von 74±10 Jahren ein ähnliches Altersspektrum sowie Komorbiditätenspektrum im Vergleich zur unseren Patienten, hingegen mit 49 ± 12% eine bessere Ejektionsfraktion. Dennoch registrierte er bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten 61% Todesfälle. Auch Kearny et al. führte in Australien eine Untersuchung an 147 Veteranen, darunter 34 mit mittelgradiger Aortenklappenstenose durch. In dieser Subgruppe registrierte er ein ereignisfreies Überleben von 62% nach 3 Jahren [34]. Rosenhek et al. untersuchte 176 Patienten von denen 68% eine Aortenklappen-Spitzengeschwindigkeit von mehr als 3 m/s besaßen. Dieses Kollektiv



unterscheidet sich deutlich durch einen jüngeren Altersdurchschnitt ( $58 \pm 19$  Jahren), bessere systolische Funktion ( $EF > 50\%$ ) und weniger Komorbiditäten von unseren Patienten. Allerdings stellte auch er lediglich ein ereignisfreies Überleben von 70% nach 3 Jahren bei Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose fest [35]. Ein ähnliches Patientenkollektiv wies auch die Studie von Otto et al. auf (Altersdurchschnitt  $63 \pm 10$  Jahre,  $EF > 50\%$  bei 93 % der Patienten, deutlich weniger Komorbiditäten). Auch er fand in der Subgruppe mit  $V_{max}$  zwischen 3 und 4 m/s eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66% nach 2 Jahren, sofern auf einen Aortenklappenersatz verzichtet wurde [36]. Obwohl unsere Patienten einen hohen Altersdurchschnitt (75 Jahre), eine deutliche LV-Dysfunktion ( $EF$  im Mittel 39%) sowie zahlreiche Komorbiditäten aufweisen, zeigt der Vergleich mit anderen, ähnlich angelegten Studien, dass sie keineswegs eine Übersterblichkeit aufweisen. Die aufgezeigten Daten unterstreichen, dass die Diagnose einer mittelgradigen Aortenklappenstenose also mit einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht. Es ist aber davon auszugehen, dass dies nicht alleine durch die erhöhte Nachlast einer verengten Aortenklappenstenose bedingt ist, sondern ebenso durch ihr altersbedingtes Auftreten im Patientenkollektiv vorherrschenden nebenbefundlichen Krankheitslast. Zu diesem Schluss kommen auch Rosenhek [35] und Gohlke-Bahrwolf [37] in ihren Publikationen. Um den spezifischen Einfluss der mittelgradigen Aortenklappenstenose auf das Patientenoutcome zu quantifizieren ist der Endpunkt der Gesamtmortalität zu unpräzise bzw. müssten derartige Beobachtungen bei Patienten unter standardisierten Bedingungen, d.h. unter bestmöglichem Ausschluss derartiger Störgrößen durchgeführt werden. Diesem Anspruch wird am ehesten die prospektive SEAS-Studie (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) von Rossebø et al. gerecht [38]. Sie beobachtete 1873 Patienten über 52 Monate, darunter 815 mit leichter und 948 mit mittelgradiger Aortenklappenstenose. Von Bedeutung ist, dass sämtliche Komorbiditäten mit Ausnahme von Hypertonus und Aortenklappenstenose ausgeschlossen wurden, die Ejektionsfraktion mit 67% im Normbereich lag und eine halbjährliche klinische und jährliche echokardiographische Kontrolle vorgenommen wurden. Nach vier Jahren wurde

hierbei ein Gesamtüberleben von 88% bei Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose registriert, das sich nicht signifikant von jenen im leichtgradigen Stadium unterschied. Das ereignisfreie Überleben hingegen lag bei jener Subgruppe bei 68,5% und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen von Rosenhek et al [35]. Patienten mit guter Pumpfunktion scheinen also die mittelgradige Aortenklappenstenose gut kompensieren zu können. Demnach ist zu schlussfolgern, dass die Beeinflussung der Prognose durch die mittelgradige Aortenklappenstenose insbesondere bei begleitender Herzinsuffizienz von Bedeutung ist.

### **4.3 Tod kardial**

Wie in Abbildung 5 (S. 31) erkennbar unterscheiden sich die Kollektive nach 3 Jahren signifikant im Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität. Der Anteil an Patienten ohne kardiovaskulärem Tod lag nach 3 Jahren im MAKS-Kollektiv bei 79% und im INH-Kollektiv bei 89%. Dieser Unterschied erreicht im Vergleich zum Endpunkt allgemeiner Tod das statistische Signifikanzniveau. Diese Tatsache könnte dafür sprechen, dass sich die beiden Kollektive signifikant auf kardialer Ebene unterscheiden und die mittelgradige Aortenklappenstenose demnach einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Überlebenschancen darstellt. Allerdings ist das Ergebnis aufgrund der kleinen Patientenzahl lediglich als Hinweis zu werten. Außerdem ist nicht außer Acht zu lassen, dass sich die Kollektive trotz vieler Ähnlichkeiten im Hinblick auf Hypertonus, Diabetes und diastolischer Dysfunktion deutlich unterscheiden. Eine weitere Erklärung für den Unterschied wäre, dass ein Teil der Patienten im MAKS-Kollektiv einen Progress der Aortenklappenstenose zum hochgradigen Stadium erfuhren. In diesem Fall wäre allerdings nach den ESC-Leitlinien eine Indikation zum Aortenklappenersatz gegeben, was nur in 4 Fällen durchgeführt wurde und somit nicht als einzige Ursache gewertet werden sollte. Das wesentlich häufigere Auftreten der NYHA-Klasse 4 im MAKS-Kollektiv kann jedoch auch ursächlich durch die Aortenklappenstenose bedingt sein. Weiterhin war es retrospektiv nicht immer zweifelsfrei möglich die Ursache des Herzversagens ausfindig zu machen. Wie bereits beschrieben treten aufgrund

ähnlicher Risikofaktoren die Aortenklappenstenose und die koronare Herzerkrankung, wie auch bei unseren Patienten mit ca. 72%, häufig komorbide auf. So wie die Stenose durch Hypertrophiereiz und Wandspannung wirkt sich auch die KHK negativ auf das Gleichgewicht aus O<sub>2</sub>-Angebot und O<sub>2</sub>-Bedarf aus und der letztlich ausschlaggebende Faktor ist schwer festzustellen. Wegweisend wäre dementsprechend die bereits zitierte SEAS-Studie, die nur Patienten ohne Komorbiditäten mit Ausnahme des Hypertonus beobachtete [38]. Hier konnte ein Überleben ohne kardiovaskulären Tod von 94,1% bei 948 Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose gezeigt werden. Allerdings lag die Ejektionsfraktion mit durchschnittlich 67% im Normbereich, sodass die Ergebnisse nur bedingt übertragbar sind. Livanainen et al. hingegen stellte an einer sehr kleinen Kohorte von 26 Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose und guter Pumpfunktion (Fractional Shortening = 35%) ein Überleben ohne kardiovaskulären Tod von 65% fest [39]. Diese inkonsistenten Ergebnisse zeigen die Schwierigkeit den isolierten Einfluss einer mittelgradigen Aortenklappenstenose auf das Outcome zu quantifizieren. Dieser kann demnach am ehesten in Form einer Interventionsstudie wie TAVR UNLOAD [32] geprüft werden, deren Notwendigkeit durch oben genannte Daten unterstrichen wird.

#### **4.4 Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz**

Abbildung 6 (S. 33 ) zeigt den Anteil der Patienten ohne erstmalige Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Beobachtungszeitraum für beide Kollektive. Hier wird sowohl graphisch, als auch durch den p-Wert von 0,57 deutlich, dass zwischen den Patientengruppen kein Unterschied besteht. Es wurden 25% des MAKs-Kollektivs und 31% des INH-Kollektivs innerhalb des Beobachtungszeitraums wegen kardialer Dekompensation hospitalisiert. Den kombinierten Endpunkt aus HF-Hospitalisierung, AVR und Tod jeglicher Ursache erreichten 51% der Patienten mit Aortenklappenstenose und 39% des INH-Vergleichskollektivs.

Auch van Gils kam in seiner bereits erwähnten, vergleichbaren Studie zu ähnlichen Ergebnissen [31]. Er registrierte bei 23% seiner Studienpopulation mit

mittelgradiger Aortenklappenstenose und systolischer Herzinsuffizienz eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz nach drei Jahren. Ebenso erreichten 47% seiner Patienten den obigen, kombinierten Endpunkt nach 3 Jahren. Ein deutlich schlechteres Outcome stellte Sonaglioni et al. fest [40]. Auch in seiner Untersuchung erreichten 53,5% der 56 Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose diesen kombinierten Endpunkt, allerdings bereits nach einem Jahr, obwohl die Teilnehmer eine durchschnittliche LVEF in Ruhe von 60% aufwiesen. Mangla et al. beobachtete 692 Herzinsuffizienz-Patienten (HF<sub>r</sub>EF) ohne Stenose, von denen nach drei Jahren 23% mindestens einmalig wegen ihrer Grunderkrankung hospitalisiert werden mussten [41]. Die Hospitalisierungsrate unterscheidet sich also nicht wesentlich von unseren Daten und jenen von van Gils et al. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich also vermuten, dass die mittelgradige Aortenklappenstenose keinen messbaren Einfluss auf die Häufigkeit einer kardialen Dekompensation bei gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz hat. Möglicherweise ist dies auch der heutigen modernen leitliniengerechten Herzinsuffizienz-Therapie zu verdanken. Um die Ergebnisse noch belastbarer zu machen, sollten sie jedoch in einer prospektiv-randomisierten Studie reevaluiert werden.

#### **4.5 Telefon-Follow-Up**

Nach durchschnittlich drei Jahren wurden die Patienten entweder persönlich oder telefonisch nach ihrer Herzinsuffizienz-Symptomatik befragt. Hinsichtlich Angina pectoris und Synkope konnte kein Unterschied im Vergleich zum Baseline-Zeitpunkt festgestellt werden. Auffallend ist jedoch, dass sich die NYHA-Stadien in beiden Kollektiven im Schnitt besserten. Im MAKS-Kollektiv ist dieser Unterschied sogar signifikant. Dies steht im Einklang zur obigen Hypothese, dass die mittelgradige Aortenklappenstenose keinen relevanten Einfluss auf die Herzinsuffizienz-Symptomatik der Patienten hat bzw. dass die Weiterentwicklung der heutigen Herzinsuffizienz-Therapie sich positiv auf das Beschwerdebild der Patienten auswirkt. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass derartige Follow-up-Daten lediglich von wenigen Patienten erhoben werden konnten. Bei allen anderen Patienten kann keine Aussage zur

Entwicklung einer Herzinsuffizienz-Symptomatik gemacht werden bzw. ob sie im Beobachtungszeitraum einen primären Endpunkt erreicht haben.

#### **4.6 COX-Regression**

Die COX-Regression hatte zum Ziel, Prädiktoren zu finden, die Risikofaktoren für die Mortalität darstellen und diese zu quantifizieren. Das statistische Verfahren war jedoch aufgrund einer geringen Ereigniszahl hinsichtlich allgemeiner und kardialer Mortalität nur mit Einschränkungen durchführbar. So erreichte die mittelgradige Aortenklappenstenose weder hinsichtlich des allgemeinen noch des kardialen Todes das Signifikanzniveau. Weitere potentielle Faktoren wie echokardiographische Parameter konnten nicht getestet werden, da diese im Vergleichskollektiv nicht ausreichend erhoben wurden. Hingegen waren die Variablen Alter, niedriger BMI, Niereninsuffizienz (GRF MDRD < 60 ml/min) und pAVK unabhängig mit erhöhter, allgemeiner Mortalität assoziiert. In der Studie von van Gils et al. ergaben sich das männliche Geschlecht, eine NYHA-Klasse III oder IV sowie eine transaortale Geschwindigkeit (AVmax) als prädiktiv für den kombinierten Endpunkt aus allgemeinem Tod, AVR und HF-Hospitalisierung [31]. Auch Rosenhek et al. identifizierten eine AVmax über 3 m/s sowie zusätzlich eine mittel- bis stark verkalkte Aortenklappe und KHK als Risikofaktor für ein reduziertes, als allgemeiner Tod oder AVR definiertes Outcome [35]. Ebenfalls Otto et al. kamen zu dem Schluss, dass in ihrem Kollektiv mit mehrheitlich guter Pumpfunktion die AVmax zum Baseline-Zeitpunkt, aber auch deren Veränderung über die Zeit sowie die per Fragebogen evaluierte Leistungsfähigkeit mit dem Endpunkt aus allgemeinem Tod oder AVR assoziiert waren [36]. Dieses Ergebnis ist demnach ähnlich zu jenem von van Gils et al [31]. Im Gegensatz dazu steht die Untersuchung von Capoulade et al., in der sich Hypertonus, Diabetes, COPD und Niereninsuffizienz als klinische Prädiktoren sowie die LVEF und der Stroke Volume Index (SVI) als echokardiographische Prädiktoren für die Gesamtmortalität herausstellten [42]. Wie sich also zeigt, sind die Ergebnisse der multivariaten COX-Regression in Publikationen sehr unterschiedlich, was nicht zuletzt auch auf das sehr

heterogene Kollektiv von Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose zurückzuführen ist. Um die klinische Anwendung der Ergebnisse zu vereinfachen und eine Risikostratifizierung der Patienten zu ermöglichen schlagen drei Autoren ein Scoring System vor. Jenes von Sato et al. wurde auf Basis der Daten eines japanischen Aortenklappenstenose-Kollektivs mit guter Pumpfunktion entwickelt und beinhaltet die sieben Faktoren NYHA III/IV, männliches Geschlecht, Serum-Albumin-Spiegel  $\leq 4$  g/dl, AVmax  $\geq 4,5$  m/s, Alter  $\geq 75$  Jahre, chronische Nierenerkrankung und Anämie. Es zeigt mit einer ROC AUC von 0,78 eine sehr gute Assoziation zwischen dem Summenscore und der 3-Jahres-Mortalität [43]. Cioffi et al. schlägt einen echokardiographischen Risikoscore für den kombinierten Endpunkt aus allgemeinem Tod, AVR und kardialer Hospitalisierung vor, den er mit Hilfe von Daten von Patienten mit asymptomatischer, mehrheitlich hochgradiger Aortenklappenstenose und guter Pumpfunktion berechnete. Er setzt sich aus dem Verkalkungsgrad der Aortenklappen, AVmax und dem linksventrikulären Masseverhältnis, also der Relation aus gemessener und erwarteter LV-Masse, zusammen und sagte Ereignisse zu 84% in seiner Original-Kohorte und 77% in seiner Validierungskohorte vorher [44]. Am ehesten vergleichbar zu unseren Patienten hingegen ist das Kollektiv von Holme et al. mit asymptomatischer und leicht- bis mittelgradiger Aortenklappenstenose. Er analysierte eine Subgruppe der bereits erwähnten SEAS-Studie, die nur Patienten mit einem arteriellen Hypertonus als Begleiterkrankung einschloss. Sein vorgeschlagener Score umfasst Alter, Geschlecht, Raucherstatus, linksventrikulärer Masseindex, Bilirubin, Herzfrequenz und den natürlichen Logarithmus des CRP-Wertes. Der Score hat mit einem ROC AUC-Wert von 0,76 gute Diskriminierungseigenschaften und identifizierte Patienten im oberen Score-Drittel mit 4-fachem Mortalitätsrisiko innerhalb von 5 Jahren [45]. Es wird also deutlich, dass die erwähnte Scoring-Systeme zwar Risikovariablen mit prognostischer Bedeutung fanden, diese aber zwischen den Studien sehr schwanken und oftmals einer weiteren externen Validierung bedürfen. Insofern können sie unterstützend in der klinischen Routine eingesetzt werden, ersetzen jedoch nicht die klinische Expertise des behandelnden Arztes.

## 4.7 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt und weist demnach die mit diesem Studientyp möglicherweise einhergehenden Schwächen, wie z.B. die Stichprobenverzerrung, auf. Auch wurde die Baseline-Echokardiographie und das weitere Follow-up der beiden Kollektive an zwei benachbarten aber unabhängigen Referenzzentren durchgeführt. Insofern wurden möglicherweise unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe in der Einschätzung der erhobenen klinischen und echokardiographischen Daten angewendet, auch wenn diese stets durch erfahrene Kardiologen getroffen wurde. Einschränkend muss auch erwähnt werden, dass es sich um kleine Patientenzahlen handelt und die Graduierung als mittelgradige Aortenklappenstenose und damit der Einschluss ins MAKs-Kollektiv vornehmlich über die gemessene Klappenöffnungsfläche erfolgte. Die Berechnung basiert u.a. auf der Messung des LVOT-Diameters, der hierbei quadriert eingeht und somit im Falle von Ungenauigkeiten zu deutlichen Verzerrungen führen kann. Wünschenswert wäre ebenso eine Indexierung der AVA zur Körperoberfläche gewesen, um das Verhältnis der Stenose zum Körpervolumen einfließen zu lassen. Weitere Parameter wie  $P_{mean}$  und  $AV_{max}$  wurden insbesondere im vorliegenden Kollektiv mit systolischer Dysfunktion häufig mittels Stressechokardiographie auf Kongruenz geprüft, allerdings kann eine fehlerfreie Indikation hierzu retrospektiv nicht sicher garantiert werden. Weiterhin fand u.a. Hachicha in seiner Studie heraus, dass ein begleitender Hypertonus die Messung der genannten Parameter beeinflusst [46-48]. Eine prädiagnostische Blutdruck-Einstellung erfolgte jedoch nicht zwingend. Abschließend wäre zusätzlich zum klinischen Follow-up eine Follow-up-Echokardiographie wünschenswert gewesen, um einen Progress zur hochgradigen Stenose auszuschließen und die Entwicklung der Herzfunktion im Zeitverlauf besser beurteilen zu können.

## 4.8 Fazit

Auch wenn der prognostische Einfluss einer mittelgradigen Aortenklappenstenose bei erhaltener Pumpfunktion als gering einzuschätzen ist [38], lassen diese Daten sowie der Vergleich mit anderen Studien vermuten, dass deren Einfluss bei komorbider LV-Dysfunktion nicht zu vernachlässigen ist. Um zu beleuchten, ob dieser Outcome-Unterschied durch die erhöhte Nachlast oder durch die häufigen Begleiterkrankungen bedingt ist, sollte dieser Sachverhalt erneut in einem Kollektiv ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ähnlich der SEAS-Studie [38] bzw. in Form einer Interventionsstudie untersucht werden. Letztere führte beispielsweise Samad et al. an 1634 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz durch, wovon 1090 eine mittelgradige Aortenklappenstenose besaßen. Hiervon wurden 287 Patienten operiert, wobei er bei diesen Patienten eine Reduktion der Mortalität innerhalb von 5 Jahren um 35% durch alleinigen Klappenersatz bzw. um 71% bei kombinierter Klappen- und Bypassoperation zeigen konnte [22]. Auch die multizentrische, prospektiv-randomisierte TAVR-UNLOAD-Studie, deren Ergebnisse bis 2020 erwartet werden, versucht die Sicherheit und das Outcome-Benefit eines Klappenersatzes bei mittelgradiger Aortenklappenstenose und LV-Dysfunktion zu untersuchen [32, 49]. Angenommen die Ergebnisse zeigen in dieselbe Richtung wie bei Samad et al. gilt es weitere Fragen zu beantworten, um zu klären welche Patienten am ehesten von einer Intervention profitieren würden. Hier könnte ein Scoring-System hilfreich sein, das Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko identifiziert. Es gibt hierfür bereits mehrere Vorschläge. Drei davon sind im Kapitel COX-Regression erwähnt, jedoch konnte sich bisher keines klinisch etablieren. Jenes von Holme et al. wurde an asymptomatischen Patienten mit leicht- und mittelgradiger Aortenstenose entwickelt und passt am ehesten zu unserem Patientenkollektiv. Es enthält 7 Faktoren, wobei Patienten im oberen Score-Drittel seiner Studienpopulation ein 4-faches Mortalitätsrisiko innerhalb von 5 Jahren aufwiesen. Allerdings wurde dieser Score auf Basis der SEAS-Studie etabliert, schloss also lediglich Patienten mit arteriellem Hypertonus als Begleiterkrankung ein [45]. Für die klinische Entscheidungsfindung stellen sich hingegen noch weitere Fragen. Welche



Parameter sprechen für einen schnellen Progress der Stenose? Welche Komorbiditäten hat der Patient? Wie ist sein Gefäßstatus bzw. welche Erfolgswahrscheinlichkeit besteht für den Eingriff [50]? Abschließend sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass eine Erweiterung des Indikationsspektrums für einen Aortenklappenersatz auf mittelgradige Aortenklappenstenose auch gesundheitsökonomische Fragestellungen birgt, d.h. ob eine frühzeitige Intervention ebenso kosteneffizienter im Vergleich zu engmaschiger echokardiographischer Kontrolle ist [51].

## 5 Strukturierte Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist eine altersabhängige Erkrankung, d.h. bei der aktuellen demographischen Entwicklung ist mit einem weiteren Prävalenzanstieg in den nächsten Jahren zu rechnen. Es besteht weithin Konsens, dass das Auftreten von Symptomen bei Vorliegen einer hochgradigen Stenose ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist. Insofern sollte ein Klappenersatz in Erwägung gezogen werden, bevor es zu irreversiblen, linksventrikulären Funktionsstörungen gekommen ist. Die SEAS-Studie hingegen konnte zeigen, dass Patienten ohne systolische Herzinsuffizienz eine mittelgradige Aortenklappenstenose gut kompensieren können. Die vorliegende Studie hatte nun zum Ziel zu untersuchen, ob dies auch bei gleichzeitig bestehender LV-Dysfunktion gilt oder ob diese Patienten als eigenständiges Kollektiv betrachtet werden sollten.

In dieser retrospektiven Analyse wurden 67 Patienten des Würzburger Aortenklappenstenose-Registers im mittelgradigen Stadium mit systolischer Herzinsuffizienz (MAKS-Kollektiv) eingeschlossen. Als Vergleichskollektiv dienten 139 Herzinsuffizienz-Patienten des benachbarten DZHI ohne Stenose (INH-Kollektiv). Der Vergleich des Outcomes nach drei Jahren zeigte tendenziell eine höhere Gesamtmortalität im MAKS-Kollektiv, konnte das statistische Signifikanzniveau aber nicht erreichen. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität war das Outcome allerdings signifikant schlechter. Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Kein Unterschied zeigte sich hingegen im Hinblick auf die Häufigkeit einer kardialen Dekompensation. Das durchschnittliche NYHA-Stadium des MAKS-Kollektivs besserte sich im Beobachtungszeitraum sogar signifikant.

Diese Ergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit anderen Studien, zeigen also, dass die Benignität der mittelgradigen Aortenklappenstenose in Frage gestellt werden sollte. Unklar bleibt jedoch bisher, ob die mittelgradige Aortenklappenstenose alleine für die vermeintliche Verschlechterung der Prognose verantwortlich ist oder die häufig auftretenden Komorbiditäten eine ebenso entscheidende Rolle spielen. Um zu ergründen, ob diese Patienten von

einem frühzeitigeren Klappenersatz profitieren würden, kann diese Studie nur als Grundlage dienen und muss weiter durch eine Interventionsstudie wie durch Samad et al. [22] oder die TAVR-UNLOAD-Studie [32] untersucht werden. Bis es jedoch in den Leitlinien zu einer eventuellen Indikationserweiterung für die AVR auch ohne komorbide koronare Herzerkrankung kommt müssen noch viele weitere Fragen geklärt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Kasper, D.L., et al., *Harrisons Innere Medizin*. 2013, ABW Wissenschaftsverlag: Berlin. p. 2069-2091.
2. Franke, A. and H.P. Kuhl, [*Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis*]. *Herz*, 2006. **31**(7): p. 644-9.
3. *Presstext DGK 01/2018*. 2018 29.05.2018; Available from: <http://dgk.org/daten/PA-Herzklappe-17012018.pdf>.
4. Horstkotte, D. and C. Piper, [*Management of patients with heart valve diseases in 2008. What has changed in the last three decades?*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133 Suppl 8**: p. S280-4.
5. Thaden, J.J., V.T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, *The global burden of aortic stenosis*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**(6): p. 565-71.
6. Eweborn, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study*. *Heart*, 2013. **99**(6): p. 396-400.
7. 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.
8. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(6): p. 503-12.
9. Kaden, J.J., [*Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis*]. *Herz*, 2006. **31**(7): p. 620-8.
10. Anger, T., et al., [*Gene polymorphisms leading to calcified and stenotic aortic valves*]. *Herz*, 2006. **31**(7): p. 635-43.
11. 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.

12. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 8. Aufl. ed. 2011, Heidelberg: Springer.
13. 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.
14. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
15. Clavel, M.A., et al., *The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(24): p. 2329-38.
16. Cueff, C., et al., *Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction*. *Heart*, 2011. **97**(9): p. 721-6.
17. Carabello, B.A., *The symptoms of aortic stenosis: a step closer to understanding their cause*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(2): p. 147-9.
18. O'Gara, P.T., *Management of Hypertension in Patients With Mild to Moderate Aortic Stenosis: Navigating the SEAS*. *Circulation*, 2016. **134**(6): p. 469-71.
19. Boon, N.A. and P. Bloomfield, *The medical management of valvar heart disease*. *Heart*, 2002. **87**(4): p. 395-400.
20. Greenberg, B.H. and B.M. Massie, *Beneficial effects of afterload reduction therapy in patients with congestive heart failure and moderate aortic stenosis*. *Circulation*, 1980. **61**(6): p. 1212-6.

21. Zhao, Y., et al., *The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: A meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2016. **246**: p. 318-24.
22. Samad, Z., et al., *Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(28): p. 2276-86.
23. Flachskampf, F.A., *Kursbuch Echokardiografie unter Ber\*ucksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien*. 6., vollst\*andig \*uberarbeitete und erweiterte Auflage ed. 2017, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag. 321 Seiten.
24. Armstrong, W.F., T. Ryan, and H. Feigenbaum, *Feigenbaum's echocardiography [includes 4 fully narrated lectures plus 1300+ echo clips]*. 7. ed. 2010, Philadelphia [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins. XV, 785 S.
25. 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*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
26. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. **29**(4): p. 277-314.
27. Clavel, M.A., et al., *Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(3): p. 248-57.
28. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. *Lancet*, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
29. Kasper, D.L., et al., *Harrisons Innere Medizin*. 2013, ABW Wissenschaftsverlag: Berlin. p. 2041.

30. Yechoor, P., et al., *The natural history of moderate aortic stenosis in a veteran population*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(6): p. 1550-3.
31. van Gils, L., et al., *Prognostic Implications of Moderate Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(19): p. 2383-2392.
32. Spitzer, E., et al., *Rationale and design of the Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left ventricle in patients with ADvanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial*. Am Heart J, 2016. **182**: p. 80-88.
33. Horstkotte, D. and F. Loogen, *The natural history of aortic valve stenosis*. Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 57-64.
34. Kearney, L.G., et al., *Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up*. Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1226-31.
35. Rosenhek, R., et al., *Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography*. Eur Heart J, 2004. **25**(3): p. 199-205.
36. Otto, C.M., et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome*. Circulation, 1997. **95**(9): p. 2262-70.
37. Gohlke-Barwolf, C., et al., *Natural history of mild and of moderate aortic stenosis-new insights from a large prospective European study*. Curr Probl Cardiol, 2013. **38**(9): p. 365-409.
38. 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.
39. Iivainen, A.M., et al., *Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly*. Am J Cardiol, 1996. **78**(1): p. 97-101.

40. Sonaglioni, A., et al., *Exercise stress echocardiography with tissue Doppler imaging in risk stratification of mild to moderate aortic stenosis*. Int J Cardiovasc Imaging, 2015. **31**(8): p. 1519-27.
41. Mangla, A., et al., *Comparison of predictors of heart failure-related hospitalization or death in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction*. Am J Cardiol, 2013. **112**(12): p. 1907-12.
42. Capoulade, R., et al., *Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis*. Heart, 2016. **102**(12): p. 934-42.
43. Sato, K., et al., *Comprehensive Risk Stratification of Japanese Patients With Aortic Stenosis--A Proposal of a New Risk Score From the CHART-2 Study*. Circ J, 2015. **79**(7): p. 1631-8.
44. Cioffi, G., et al., *Prognostic stratification by conventional echocardiography of patients with aortic stenosis: the "CAIMAN-ECHO score"*. Echocardiography, 2013. **30**(4): p. 367-77.
45. Holme, I., et al., *A risk score for predicting mortality in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis*. Heart, 2012. **98**(5): p. 377-83.
46. Hachicha, Z., J.G. Dumesnil, and P. Pibarot, *Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(11): p. 1003-11.
47. Baumgartner, H. and C.M. Otto, *Aortic stenosis severity: do we need a new concept?* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(11): p. 1012-3.
48. Kadem, L., et al., *Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis*. Heart, 2005. **91**(3): p. 354-61.
49. Steiner, J., et al., *Mechanical Intervention for Aortic Valve Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(24): p. 3026-3041.



50. Stewart, W.J., *Aortic Stenosis Is Still Very Tricky, Especially When it Is Moderate*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(19): p. 2393-2396.
51. Iribarne, A., et al., *Outcomes with moderate aortic stenosis and impaired left ventricular function: prelude to a randomized trial?* J Thorac Dis, 2017. **9**(10): p. 3529-3532.

## 7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen:

- Herr Prof. Dr. Frank Weidemann für die Vergabe des Dissertationsthemas und alle konstruktiven, hilfreichen Ratschläge
- Herr PD Dr. Peter Nordbeck für die engagierte und verständnisvolle Betreuung während der Ausarbeitung und des Verfassens der Dissertationsschrift sowie für das Korrekturlesen
- Herr PD Dr. Sebastian Herrmann für die Vergabe des Dissertationsthemas
- Herr Prof. Dr. Stefan Störk für die freundliche Überlassung des INH-Vergleichskollektivs
- Frau Larissa Buravezky für die mühevolle und professionelle Einarbeitung in die Echokardiographie
- Frau Dr. Dan Liu für die Unterstützung während der Auswertung
- Allen Mitarbeitern der echokardiographischen Abteilung für die gute Zusammenarbeit und allzeit offene Ohren
- Meiner Familie und meinen Freunden für die endlose Motivation und Unterstützung