

**Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Univ. - Professor Dr. med. Stefan Frantz**

**„Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten
auf die Progression einer
mittelgradigen und hochgradigen Aortenklappenstenose“**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Scharoch Taleh
aus Hamburg**

Würzburg, Dezember 2022



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

Korreferentin: Prof. Dr. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2023

Der Promovend ist Arzt

Meiner geliebten Ehefrau

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ätiologie der Aortenklappenstenose	1
1.2	Pathogenese der Aortenklappenstenose	2
1.3	Epidemiologie der Aortenklappenstenose	4
1.4	Diagnostik der Aortenklappenstenose	5
1.5	Klassifikation der Aortenklappenstenose	7
1.6	Thema und Fragestellung der Arbeit	8
2	Grundlagen der Echokardiographie	10
2.1	Ultraschall	10
2.2	Konventionelle Echokardiographie	12
2.2.1	B-Mode	12
2.2.2	M-Mode	12
2.2.3	Zweidimensionales Echo	13
2.3	Konventionelle Doppler-Echokardiographie	15
2.3.1	Das Doppler-Prinzip	15
2.3.2	Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler/kontinuierlich sendendes und empfangendes Doppler-Verfahren)	16
2.3.3	Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler)	16
2.3.4	Farbkodierte Dopplerechokardiographie (Duplexsonographie)	16
3	Material und Methoden	18
3.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	18
3.2	Analyse der körperlichen Untersuchungen	19
3.3	Follow-up	19
3.4	Endpunkt und Fragestellung	19
3.5	Echokardiographie	20
3.5.1	Standardisierte Echokardiographie	20
3.5.2	Allgemeine Echokardiographische Daten	20
3.5.3	Beurteilung der systolischen Funktion	22
3.5.4	Diastolische Funktion	24
3.5.5	Beurteilung von Herzklappenerkrankungen anhand geeigneter Parameter	25
3.5.6	Rechtsventrikulären Funktion	27
3.6	Blutentnahme zur Bestimmung von Routineblutparametern	27
3.7	Statistik	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Darstellung der Ergebnisse	29
4.1.1	Allgemeine Daten zum Baseline-Zeitpunkt	29
4.1.2	Allgemeine Daten zum Follow-up-Zeitpunkt	30
4.1.3	Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zum Baseline-Zeitpunkt	31
4.1.4	Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zum Follow-up-Zeitpunkt	33
4.1.5	Labordaten zum Baseline-Zeitpunkt	35
4.1.6	Labordaten zum Follow-up-Zeitpunkt	37
4.1.7	ROC-Kurven, Sensitivitäten und Spezifitäten zum Baseline-Zeitpunkt	39
4.1.8	Echokardiographische Daten	41

4.1.9	Statistische Auswertung der echokardiographischen Daten.....	43
4.1.10	Zusammenhang des AV-Pmean mit unterschiedlichen Merkmalen	48
5	Diskussion.....	50
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis.....	66
I.	Abkürzungsverzeichnis	
II.	Formel- und Abbildungsverzeichnis	
III.	Tabellenverzeichnis	
IV.	Danksagung	
V.	Eigene Veröffentlichungen	

Gender-Disclaimer

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung

1.1 Ätiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) bezeichnet eine Verengung der Ausflussbahn des linken Ventrikels (LV) auf der Höhe der Aortenklappe (AV). Man unterscheidet eine postentzündliche Genese (rheumatische und bakterielle Endokarditis), eine angeborene (bikuspide) und die am häufigsten vorkommende, degenerative Genese.

Das rheumatische Fieber war früher die Hauptursache der AS, dies wurde aber mit Besserung der antibiotischen und postinfektiösen Therapie durch degenerative Prozesse als Ursache für AS, vor allem in Europa und den USA, abgelöst [1, 2].

Bei der degenerativen AS gleichen viele Mechanismen und Risikofaktoren denen der Atherosklerose [3, 4], andere Studien zeigen aber auch Unterschiede [5].

Typische kardiale Risikofaktoren wie Nikotinabusus oder metabolisches Syndrom (Adipositas, arterielle Hypertonie [aHT], Hyperlipidämie und Insulinresistenz) führen zum Einbau von LDL (*low-density lipoprotein*) - Cholesterin (LDL-C) und hoch zytotoxischen Lipoprotein-(a)-Partikeln [Lp-(a)] in die AV.

Es kommt hier, u. a. auch bei der angeborenen bikuspiden Klappe, zur Schädigung der Endothelzellen durch erhöhten mechanischen Stress. Die Endothelzellen werden somit ‚aktiviert‘, dies führt zu Lipidakkumulation, Inflammation und schließlich zu Kalzifikation [6, 7].

Das Resultat ist die Aortenklappensklerose (Aks). Dies lässt sich auch als Aortenklappenverdickung und Kalzifikation ohne Entstehung eines Druckgradienten über der Aortenklappe (P_{\max} /maximaler Druckgradient oder P_{mean} /mittlerer Druckgradient) beschreiben.

Analog zur AAs zeigten Boudoulas et al. eine hohe Inzidenz von Koronararteriosklerose bei Patienten mit schwerer AS, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) unterzogen [8].

Als zentrale Frage ist aber unklar, weshalb nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit AAs eine rapid progressive Kalzifikation der Klappensegel erfährt. Eine logische Schlussfolgerung wäre, dass ein Eindämmen dieser Risikofaktoren (metabolisches Syndrom) die Progression der Aortenklappenerkrankung reduziert. Eine groß angelegte randomisierte, kontrollierte Studie [9] zeigte hierzu jedoch keinen Vorteil im Progress der Erkrankung durch Verringerung zum Beispiel eines der Risikofaktoren, mittels Blutfettwerte Reduktion mit einem Statinderivat.

Neuere Erkenntnisse zeigten kürzlich einen genetischen Risikofaktor, identifiziert

als ‚single nucleotide Polymorphismus‘ im Lp-(a)-Gen, das in starkem Zusammenhang mit der Aortenklappenkalzifizierung steht, die das Vorstadium einer AS ist [10].

Dass kürzlich der gleiche ‚single nucleotide Polymorphismus‘ als Risikofaktor für ein erhöhtes Lp-(a) und als Risikofaktor für eine KHK identifiziert wurde, stützt die These, dass ein gemeinsamer genetischer Defekt im Lipidmetabolismus der Pathogenese sowohl der Atherosklerose als auch der AS zugrunde liegt. Diese offensichtliche Divergenz zwischen den Ergebnissen der genetischen Studie und der Refraktärität der Statintherapie hängt laut Dorn et al. damit zusammen, dass die Häufigkeit des Risikoallels des Lp-(a) - Gens mit 5–6/100 zu gering ist [10, 11].

1.2 Pathogenese der Aortenklappenstenose

Die AV wird wie die Pulmonalklappe zu den Taschenklappen gezählt. Sie hat eine normale Klappenöffnungsfläche von circa 2–4 cm². Im Normalzustand ist sie zart und durchscheinend und besteht üblicherweise aus drei halbmondförmigen sogenannten Taschen. Sie liegt zwischen LV und der Aorta

(Hauptschlagader) und fungiert dort als Ventil, damit sauerstoffreiches Blut nur in eine Richtung fließt und nicht aus dem großen Blutkreislauf zurück ins Herz strömen kann.

Infolge einer sogenannten Sklerosierung der AV kommt es zur Fibrose und einer makroskopisch sichtbaren Verkalkung und Verdickung der Taschenklappen, wodurch die Öffnungsfläche abnimmt [12]. Dieser Prozess ist langsam progredient und führt zu einer durchschnittlichen Verkleinerung der Aortenklappenöffnungsfläche

(AVA = *aortic valve effective orifice area*) von circa 0,1 cm² pro Jahr [13]. Die Verkleinerung der Klappenöffnung führt zur Ausflussstörung des Blutes aus dem LV und damit zur Blutflussbeschleunigung. Unterhalb einer AVA von < 1,5 cm² kommt es zur Entstehung eines relevanten AV-P_{mean} zwischen dem LV und der Aorta ascendens (AoA) [14].

Der LV ist durch den erhöhten Druck, der aufgebracht werden muss, die sogenannte erhöhte Nachlast, einer ständigen Druckbelastung ausgesetzt. Die dadurch erhöhte Wandspannung der Herzmuskulatur führt zur Ausbildung von Kompensationsmechanismen wie der konzentrischen Hypertrophie, die zu einer Abnahme der Wandspannung führt und die Kontraktilität aufrecht erhält, was zur Erhaltung der LVEF (Linksventrikulären Ejektionsfraktion) beiträgt [6].

In der Regel ermöglicht die Druckkompensation die Erhaltung der normalen LVEF gegen hohe AV-P_{mean} von > 50 mmHg (Normalwert 1–2 mmHg). Die Patienten bleiben primär symptomfrei (z. B. bei der asymptomatischen hochgradigen AS). Die andauernde Hypertrophie führt aber nach einiger Zeit zur Erschöpfung der Kompensationsmechanismen, mit der Folge des myokardialen Remodellings. Dies zeigt sich durch eine erhöhte Kollagensynthese, eine interstitielle Fibrose und eine Myozytendegeneration. Das Remodelling der Herzmuskulatur führt zur irreversiblen Kontraktilitätsminderung im Sinne einer Herzmuskeldilatation mit Verdünnung der Ventrikelwand und einem diastolischen Dehnbarkeitsverlust.

Paradoxerweise nimmt bei einigen Patienten, die eine Low-Flow-/Low-Gradient-AS haben, mit Fortschreiten dieser Erkrankung der AV-P_{mean} ab und es zeigt sich eine grenzwertig normale Ejektionsfraktion (EF). Diese Patienten befinden

sich trotz erhaltener EF in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, da sie eine ausgeprägte longitudinale Funktionseinschränkung mit ausgeprägter subendokardialer Myokardfibrose im Rahmen des myokardialen Remodellings entwickelt haben (Low-flow-/Low-gradient-AS mit reduzierter EF: AVA < 1 cm², AV-Pmean < 40 mmHg, LVEF < 50 % und mit erhaltener EF: AVA < 1 cm², AV-Pmean < 40 mmHg, LVEF > 50 %) [15-20]. Erste Symptome machen sich dann vor allem unter Belastung bemerkbar.

Bei fortgeschrittener AS treten die Leitsymptome (Trias: Belastungsdyspnoe, Angina Pectoris (AP) und Synkopen) auf. In fortgeschrittenen Stadien kann der Patient linkskardial dekompensieren, mit Rückstau des Blutes in die Lungenvenen und Ausbildung einer Herzinsuffizienz.

Die durchschnittliche Lebenserwartung der an AS erkrankten Menschen korreliert deutlich mit dem Auftreten von Symptomen. Bei ausschließlich konservativer Therapie verringert sie sich mit stabiler AP auf fünf Jahre, mit dem Auftreten von Synkopen auf drei Jahre und mit dem Auftreten von Belastungsdyspnoe auf 2 Jahre [21].

Alle schweren AS insgesamt, unter Einbeziehung aller symptomatischen und asymptomatischen Patienten, haben bei Durchführung ausschließlich konservativer Behandlungsmethoden lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 18 % [22].

1.3 Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Krankhafte Veränderungen der AV sind die häufigsten Ursachen einer Herzklappenerkrankung, mit bedeutenden Auswirkungen sowohl für die medikamentöse als auch für die chirurgische Behandlung. In der Gesamtbevölkerung der über 65-Jährigen sind von der Afs circa ein Viertel der Erwachsenen betroffen, wobei die Inzidenz der AS bei 2–9 % liegt. Es lässt sich eine zunehmende Prävalenz von Afs und AS bei steigendem Alter beobachten. In der Altersgruppe der über 85-Jährigen wird sie für die Sklerose mit 48 % angegeben und bei der Stenose mit 4 % [23].

In anderen Studien, zum Beispiel der Helsinki Ageing Study, wurden bei 577 anscheinend gesunden Personen zwischen 75 und 86 Jahren in 53 % der Fälle AV-Kalzifikationen (unabhängig vom AV-Pmean) beobachtet. Die Prävalenz von mittelgradiger bis hochgradiger AS erhöhte sich von 2,5 %, bei den 75- bis 76-Jährigen, auf 8,1 % bei den 85- bis 86-Jährigen [24].

Nicht nur die AS, sondern auch die Afs ist eine progrediente Erkrankung. Faggiano et al. untersuchten hierzu über einen längeren Zeitraum 400 Personen [über 50 Jahre alt mit AV-Verdickung/Kalzifikation und einer maximalen Flussgeschwindigkeit über der AV [V_{\max} von ≤ 2 m/s (Klappensklerose ohne Stenose)] in einer Studie zur Progressionsrate von Afs. In einem Follow-up-Zeitraum von 44 ± 30 Monaten entwickelten 131 Patienten (32,7 %) eine AS; zusätzlich wurde eine Variante der rapid progressiven AS (V_{\max} -Anstiegsrate von 0,3 m/s/Jahr) in 24/400 Patienten beobachtet (6 %). Bei 100 Patienten mit einem längeren Follow-up (> 5 Jahre) entwickelte sich zu 44 % eine leichte AS, zu 14 % eine mittelgradige und zu 8 % eine schwere [25].

1.4 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Laut den aktuellen Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) sollte die Diagnostik der AS mit einer ausführlichen Anamnese beginnen, wobei besonderes Augenmerk auf Symptome wie AP, Dyspnoe, Synkopen etc. gelegt werden sollte.

Hierauf folgend kann die klinische Untersuchung mit einem typischen Auskultationsbefund, zur Diagnose einer AS und somit zur weiteren spezifischen Diagnostik führen.

Goldstandard zur Diagnostik ist die transthorakale Echokardiographie (TTE), mit ihr wird das Vorhandensein einer AS bestätigt. Hierdurch lässt sich der Grad der Klappenkalzifizierung, die LV-Funktion und die Wanddicke quantifizieren. Die TTE erkennt außerdem andere eventuell vorhandene Klappenpathologien und Aortenpathologien und bietet auch prognostische Informationen. Hinzu kommt die Doppler-TTE, die vorzugsweise als Diagnostik zur Beurteilung der

Schwere einer AS genutzt wird. Tabelle 1 zeigt die aktuelle Einteilung des Schweregrades der AS laut ESC, mittels Doppler.

Die Stress-TTE kann, prognostisch weiterführend, bei asymptomatischer schwerer AS genutzt werden, zur Demaskierung von Symptomen und zur Risikostratifizierung. Die Beurteilung erfolgt dabei anhand des Anstiegs des AV-Pmean und einer Änderung der LVEF durch die sportliche Aktivität. Die Dyspnoe als eines der Leitsymptome einer symptomatischen AS bei einem Stress-TTE, ist nur schwer zu interpretieren, denn es ist ein unspezifisches Symptom bei Patienten mit einer generell geringen sportlichen Aktivität, besonders im Alter. Daher wird es beim TTE nicht zur Beurteilung herangezogen. Dieses Verfahren ist zudem nur bei Patienten mit asymptomatischer AS möglich, bei Patienten mit symptomatischer Stenose ist es kontraindiziert.

Als weitere klassische Bildgebung für die Herzklappen wird die transösophageale Echokardiographie (TEE) genutzt. Zur Quantifizierung einer AS ist sie aber nur wenig hilfreich, denn die Beurteilung der Klappen ist vor allem bei einer Verkalkung schwierig.

Die TEE hat jedoch in anderen Bereichen an Bedeutung gewonnen. Sie bietet zum Beispiel zusätzliche Informationen zu Mitralklappen-Pathologien und ist wichtig bei der Beurteilung des Annulus-Durchmessers [Übergang zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT) und Aortenklappenebene] vor einer TAVI.

Neuere und kostspieligere Verfahren wie eine Cardio-Computertomographie (CT) oder eine Cardio-Magnetresonanztomographie (MRT) liefern zusätzliche Informationen zur Beurteilung einer dilatierten AoA und werden nur bei zusätzlicher Ektasie der AoA (> 4 cm) oder wenn die Bedingungen für eine TEE stark erschwert sind, empfohlen. Das Cardio-CT kann außerdem hilfreich sein zur Quantifizierung der Klappenoberfläche und zur Darstellung von Koronarkalk, letzteres ist hilfreich für das Aufstellen der Prognose [14].

1.5 Klassifikation der Aortenklappenstenose

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose, Einteilung durch Doppler-TTE

AVA: Aortenklappenöffnungsfläche

BSA: Körperoberfläche (*Body Surface Area*)

AV-Pmean: mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Velocity ratio (VR): Verhältnis zwischen der maximalen Geschwindigkeit im LVOT und der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe

v_{\max} : transvalvuläre maximale Flussgeschwindigkeit

	Aortensklerose	Leichte AS	Mittelgradige AS	Schwere AS
v_{\max} (m/s)	≤ 2,5 m/s	2,5–3	3,0–4,0	> 4,0
AV-Pmean (mmHg)	—	< 30	30–50	> 50
AVA (cm ²)	—	> 1,5	1,0–1,5	< 1,0
Aortenklappenöffnungsflächen-Index (AVA/BSA) [cm ² /m ²]	—	> 0,85	0,60–0,85	< 0,6
Geschwindigkeitsquotient (Velocity ratio = VR)	—	> 0,50	0,25–0,50	< 0,25

Modifiziert nach ESC-Guidelines [14, 26, 27]

Die Schwere der AS lässt in nahezu allen Fällen durch ein Doppler-TTE klassifizieren. In dieser Untersuchung wird von den Fachgesellschaften zur Einschätzung des Schweregrades der AS empfohlen, das AV-Pmean, die v_{\max} und die AVA zu bestimmen [28] (Abb. 1).

$$AVA = \frac{\text{Fläche}_{LVOT} \times V_{LVOT}}{VAS}$$

Formel a: Kontinuitätsgleichung zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche

AVA = Aortenklappenöffnungsfläche

Fläche_{LVOT} = Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes

VAS = maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (mittels CW-Doppler)

V_{LVOT} = maximale Geschwindigkeit im LVOT (mittels PW-Doppler)

1.6 Thema und Fragestellung der Arbeit

Obwohl die AS ein sehr häufiger Befund bei Patienten mit zusätzlichen Komorbiditäten zu sein scheint und das schlechte Outcome in der chirurgischen bzw. interventionellen Behandlung von Patienten mit AS und mehreren Komorbiditäten und Risikofaktoren allgemein bekannt ist, gibt es nur wenige Erkenntnisse darüber, ob die Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten die Progression der AS selbst beeinflusst.

Wilbert et al. gingen in einer retrospektiven Analyse von 180 Patienten dem Einfluss mehrerer kardiovaskulärer Komorbiditäten auf eine leichte AS nach. Folgende Risikofaktoren wurden untersucht: ≥ 60 Jahre, männlich, Nikotinabusus, aHT, hohes LDL-C und niedriges HDL (*high-density lipoprotein*)-Cholesterin, die laut der Studie im Zusammenhang stehen mit einer Erhöhung des Spitzendrucks über der AV (*aortic valve peak gradient*) [29]. Der Einfluss kardialer Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Progression des AV-Pmean bei Patienten mit mittlerer oder schwerer AS ist jedoch bis heute größtenteils unerforscht.

Die ESC-Guidelines zur Diagnose und Therapie von Herzklappenerkrankungen führen die rasche Progression der AS, die durch Echokardiographie diagnostiziert wurde, als einen prognostischen Indikator auf, der einen frühen AKE bei asymptomatischen Patienten rechtfertigt. Es fehlen hierzu aber jegliche Erkenntnisse über pathophysiologische oder mechanische Ursachen [30].

Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit die potenziellen Zusammenhänge der Progression einer AS, aus Messwerten zahlreicher TTEs zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, mit der Zahl an kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer AS verglichen. Der TTE Abstand betrug mindestens ein Jahr. In der Analyse flossen Werte wie die Laborparameter, die Medikationen und das Auftreten von acht kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren (aHT, DM, KHK, pAVK, CKD, cerebrovaskuläre Erkrankungen, BMI ≥ 30 kg/m² und Nikotinabusus) mit hinein.

Es folgte eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen, eine mit langsamer Progression ($AV-P_{\text{mean}} < 5 \text{ mmHg/Jahr}$) und eine mit schneller Progression ($AV-P_{\text{mean}} \geq 5 \text{ mmHg/Jahr}$).

2 Grundlagen der Echokardiographie

Die TTE ist eine nicht invasive Untersuchungsmethode mittels Ultraschall (Sonographie) zur Beurteilung des Herzens. Der Patient legt sich dabei in leichter Seitenlage mit gering erhöhtem Oberkörper hin, während mit einem kleinem Schallkopf von unterschiedlichen Positionen untersucht wird. Dabei werden Wellen mit hoher Frequenz ausgesendet, wodurch unterschiedliche Gebilde sichtbar gemacht werden. Veränderungen des Herzens sind dadurch darstellbar.

2.1 Ultraschall

In der Echokardiographie werden Schallwellen genutzt, deren Frequenz über 20 kHz liegt, sodass sie für das menschliche Gehör nicht vernehmbar sind. Sie werden als ‚Ultraschallwellen‘ bezeichnet.

Die Anzahl der Schwingungen des Schalls pro Sekunde wird als ‚Frequenz‘ bezeichnet. Die Schallgeschwindigkeit wird durch Multiplikation von Wellenlänge und Frequenz definiert. Sie variiert etwas durch die Gewebedichte, ist aber weitestgehend konstant bei näherungsweise 1540 m/s.

$$c = \lambda \times f \text{ [m/s]}$$

Formel b: Schallgeschwindigkeit

c = Schallgeschwindigkeit [m/s]

f = Frequenz [Hz=1/s]

λ = Wellenlänge [m]

[31]

Ultraschallwellen werden als *longitudinal compression waves* bezeichnet, dies bedeutet sie sind Wellen, bei denen die Partikelbewegung in die gleiche Richtung verläuft, in der sich die Welle ausbreitet [2]. Die Welle wird bei ihrer

Fortleitung durch die Komprimierbarkeit und Elastizität sowie durch die spezifische Dichte des Mediums beeinflusst. Sie wird bei Auftreffen auf das Medium sinuskurvenförmig ausgelenkt, da im Medium enthaltene Partikel geringfügig, aus ihrer Gleichgewichtslage gebracht werden und dadurch Bereiche mit komprimierter und solche mit aufgelockerter Partikeldichte entstehen. Die Periodizität dieser Vorgänge im Medium führt nun zur sinuskurvenförmigen Ausbreitung der Ultraschallwelle.

Erzeugt werden die Ultraschallwellen durch einen Wandler mit Hilfe des piezoelektrischen Effekts. Dabei wird ein kristalliner Stoff durch elektrische Impulse zur periodischen Schwingung gebracht. Diese Schwingungen pflanzen sich über ein Gel auf der Körperoberfläche im Körper fort. Die mechanischen Schwingungen, die im Körper reflektiert werden und zum Wandler zurückkommen, werden hier wieder in elektrische Impulse umgewandelt. Der Schallwandler fungiert hierbei als Sender und gleichzeitig als Empfänger, nach dem Prinzip des ‚Echoimpulsverfahrens‘, wobei das Absenden des Ultraschalls in Form von sehr kurzen Impulsen erfolgt und der Wandler die meiste Zeit auf Empfang geschaltet ist.

Durch die Reflexion der Schallwellen und ihrem Wiederauftreffen auf den Wandler kann der Abstand zum Reflexionsort wie auch die Amplitude ermittelt werden. Es entstehen abgestufte Grautöne, die mit der Amplitude der reflektierten Wellen korrelieren. Die Änderung der Impedanz eines Gewebes und seine akustischen Grenzflächen werden somit im Ultraschallbild dargestellt. Durch die Ausbreitung des Ultraschalls im Gewebe geht Energie verloren, über Absorption, Brechung, Streuung und Reflexion. Die Absorption wird in hohem Maße von der Ultraschallfrequenz bestimmt. Hohe Frequenzen werden stärker absorbiert und haben damit bei gleichbleibender Energie eine niedrigere Eindringtiefe als geringere Frequenzen. Dies bedingt, dass schallkopfnaher Strukturen, z. B. Schilddrüsen, mit hohen Frequenzen und schallkopferne Strukturen mit niedrigeren Frequenzen geschallt werden. Der Nachteil der niedrigeren Frequenzen ist eine niedrigere Auflösung als bei hohen Frequenzen.

Beim Ultraschall werden je nach Methode üblicherweise 1 bis 40 MHz verwendet.

Zur Anlotung beim TTE kommen Frequenzen von 2,25 – 5,0 MHz zum Einsatz [31].

2.2 Konventionelle Echokardiographie

2.2.1 B-Mode

Beim B-Verfahren (B steht für *brightness* = Helligkeit) werden, wie der Name schon sagt, die empfangenen Echosignale, je nach Intensität, als unterschiedlich starke Leuchtpunkte auf dem Bildschirm dargestellt. Dies allein gibt zwar noch keinen wesentlichen diagnostischen Aufschluss, bildet aber die Grundlage für das M-Bild und das 2D-Echo [31].

2.2.2 M-Mode

Das M-Bildverfahren (M für *motion* = Bewegung) ist eine Funktion, bei der dem B-Mode die Zeit zugeordnet wird. Die erfassten Leuchtpunkte werden mit einem standardmäßigen Vorschub von 10, 25 oder 50 mm/s aufgezeichnet. Das Verfahren eignet sich aufgrund seines hohen Auflösungsvermögens ideal zur Darstellung schnell beweglicher Strukturen, wie zum Beispiel Wandbewegungen von Gefäßen oder Herzklappen.

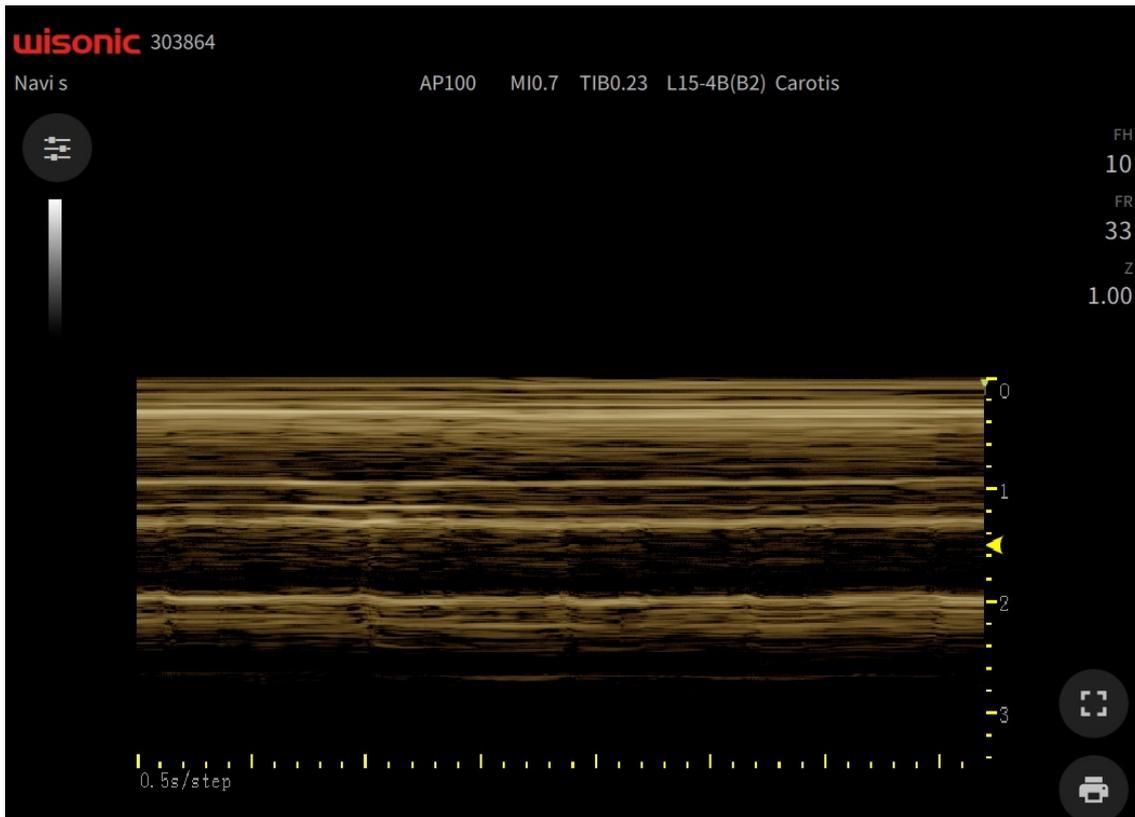


Abb. 1: M-Mode – A. Carotis interna

2.2.3 Zweidimensionales Echo

Mit dem B-Mode lässt sich ein zweidimensionales Bild darstellen, indem das Herz, abhängig von seinen reflektierten Schallwellen, Signalstärken in unterschiedlich starken Graustufen als Bildpunkte innerhalb des Ultraschalls abbildet.

Abhängig von der Bauweise des eingesetzten Ultraschallkopfes lassen sich unterschiedliche Abbildungen erzeugen.

- Parallelschanner (*Linear Array*) bestehen aus einer Abtastfläche mit vielen parallel und eng aneinandergereihten Quarzkristallen, dadurch entsteht ein rechteckiges Schnittbild.
- Sektorschanner besitzen im Vergleich zum Parallelschanner eine kleinere Schallquelle, mit der ein fächerförmiges Schallfeld erzeugt wird. Da das Schallfenster klein gehalten werden kann, sind auch schwer zugängliche Aufnahmen zwischen den Intercostalräumen (ICR), vor allem zu

Untersuchung des Herzen, gut durchführbar. Dieses Verfahren hat sich daher in der echokardiographischen Diagnostik durchgesetzt.

- Der Konvexscan ist eine Kombination aus Parallel- und Sektorscan, findet aber eher in der abdominellen Ultraschalldiagnostik Anwendung.

Die zweidimensionale Echokardiographie wird in der Regel gemeinsam mit dem M-Mode dargestellt, entweder nebeneinander wie auf Abb. 2 oder übereinander [31].

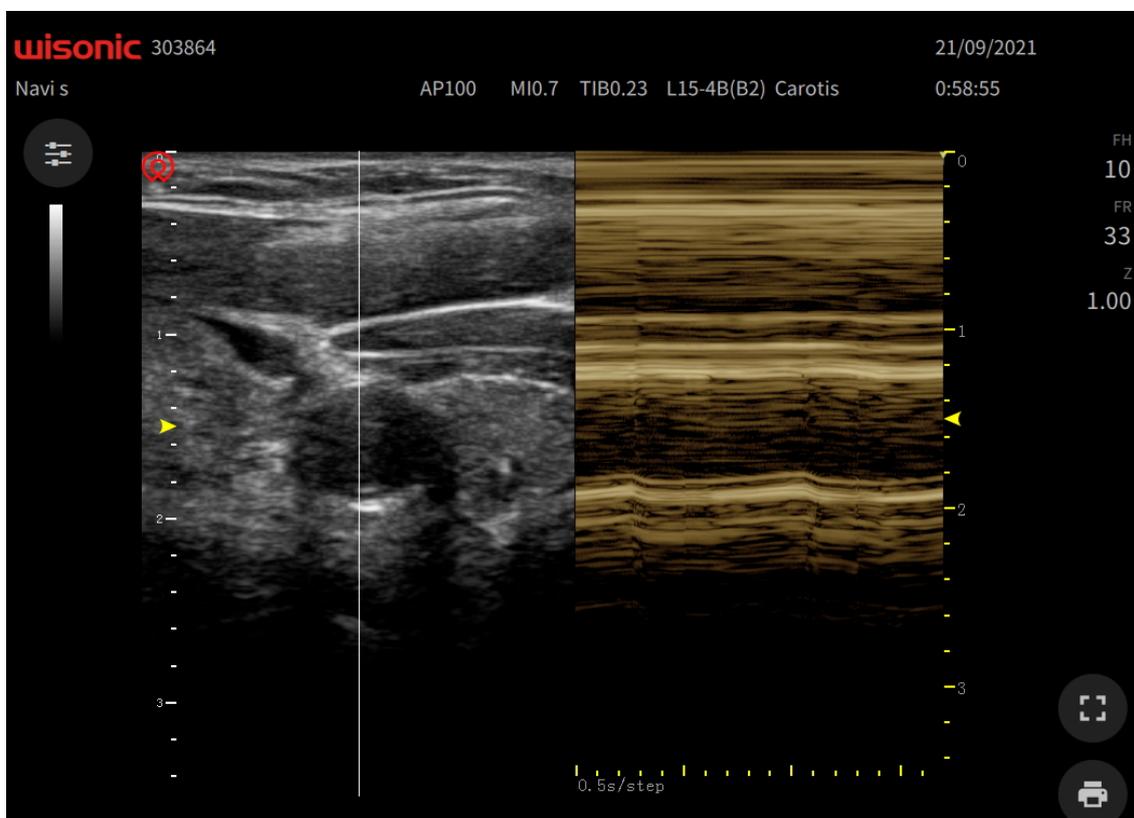


Abb. 2: 2D + M-Mode – A. Carotis interna

2.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

Mit der Doppler-TTE können anders als mit der konventionellen TTE Strömungsgeschwindigkeit, -richtung und -intensität des Blutflusses im Herzen und in großen Gefäßen gemessen und ausgewertet werden.

2.3.1 Das Doppler-Prinzip

Die Verschiebung der Frequenz eines ausgesendeten Signals gegenüber dem reflektierten Signal bezeichnet man als Doppler-Effekt. Bewegt sich ein Objekt, auf welches ein Signal trifft, so verändert sich die zum Schallkopf reflektierte und somit registrierte Frequenz von der ursprünglich ausgesendeten Frequenz nach Reflexion an dem Objekt. Diese Frequenzänderung entsteht durch die Streckendifferenz, bedingt durch die Bewegungen des reflektierenden Objektes (Reflektor). Entfernt sich der Reflektor, so muss die Schallwelle einen längeren Weg zurück zum Schallkopf zurücklegen als die vorherige Schallwelle. Der Zeitabstand zwischen den reflektierten Wellen sinkt und führt damit zur Frequenzreduktion. Die Frequenzverschiebung ist dabei proportional zur Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts [31] [32].

Das Doppler-Signal gibt gemischte Frequenzen wieder, da die Schallwelle mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten im Gewebe auf mehrere Grenzflächen trifft. Damit ergibt sich ein Dopplerfrequenzspektrum, dessen Intensität in abgestuften Grautönen dargestellt wird [31].

Es gibt drei Möglichkeiten, Geschwindigkeiten mit Hilfe von Ultraschall darzustellen:

- *Continuous-Wave-Doppler*
- *Pulsed-Wave-Doppler*
- Farbdoppler

2.3.2 *Continuous-Wave*-Doppler (CW-Doppler/kontinuierlich sendendes und empfangendes Doppler-Verfahren)

Das CW-Doppler-Verfahren beschreibt die kontinuierliche Aussendung und Registrierung von Ultraschallwellen durch zwei verschiedene Kristalle. Hierbei wird das eingegangene Signal analysiert und nach Frequenz und Amplitude in Relation zur Zeit dargestellt. Sich auf den Schallkopf zu bewegende Signalwellen, werden oberhalb der x-Achse dargestellt, Signale, die sich von ihm wegbewegen, unterhalb der x-Achse.

Der CW-Doppler lässt sich auch akustisch darstellen; hierbei ist die Frequenz des akustischen Signals ein Maß für die Geschwindigkeit der empfangenen Schallwelle [2].

2.3.3 Pulsed-wave-Doppler (PW-Doppler)

Dieses Verfahren ähnelt dem CW-Doppler-Verfahren durch Messung von Maximal-Geschwindigkeiten, nur dass hier Aussendung und Empfang der Ultraschallwelle von nur einem Kristall ausgeführt werden. Die Registrierung des Signals erfolgt nach festgesetzten Zeiten die abhängig sind von der Tiefe des zu untersuchenden Gewebes. Der zu messende Tiefenbereich ist somit durch Anpassung des Zeitintervalls wählbar [32]. Auch hier ist wie beim CW-Doppler-Verfahren eine graphische Darstellung im Spektrogramm sowie akustisch möglich.

2.3.4 Farbkodierte Dopplerechokardiographie (Duplexsonographie)

Bei der Duplexsonographie werden, im Vergleich zu den anderen Doppler-Sonographien, nicht Maximal-Geschwindigkeiten der anvisierten Objekte gemessen, sondern mittlere Geschwindigkeiten.

Die auf den Schallkopf zurückreflektierte Welle erfährt durch die Bewegung des anvisierten Objektes (Reflektor) eine Frequenzänderung (Doppler-Effekt).

Um eine mediane Geschwindigkeit zu erhalten, werden drei bis sieben dieser Phasenverschiebungen hintereinander registriert und hieraus die mittlere Geschwindigkeit abgeleitet [2, 32].

Die gemessenen Geschwindigkeiten werden farbkodiert und über ein B-Mode überlagert dargestellt. Bewegungen vom Schallkopf weg werden in der Farbe Blau dargestellt und Bewegungen zum Schallkopf hin haben definitionsgemäß die Farbe Rot.

Die Farbe Grün in den Untersuchungen entsteht bei falsch interpretierten Messungen aufgrund von hoher Standardabweichung der Einzelsignale mit stark variierenden Geschwindigkeiten. Dies ist ein Hinweis auf Turbulenzen und wird auch *Aliasing* genannt.

Die durch den Farb-Doppler errechneten Messwerte lassen sich im zum einen im Color-M-Mode sowie auch in der PW-Analyse darstellen [33].

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Die klinisch retrospektive Studie wurde an der Universität Würzburg durchgeführt. Sie schloss 402 Patienten ($78 \pm 9,4$ Jahre bei Follow-up, Altersbereich von 38 bis 100 Jahre) mit ein, die zwei echokardiographischen Untersuchungen mit einem Mindestabstand von einem Jahr im Zeitraum von April 2006 bis Februar 2016 erhielten und bei denen bei der Follow-up-Untersuchung eine erworbene mittelgradige AS oder höher diagnostiziert wurde.

Zudem wurde bei den Patienten die bei der Erstuntersuchung und beim Follow-up erhobene Gesundheitsstatus aus ärztlichen Briefen und Befunden herausgearbeitet. Es wurden dabei Ergebnisse der körperlichen Untersuchung sowie weitere anamnestische Parameter erhoben. Zusätzlich zu den oben genannten Daten flossen Laborwerte der Baseline sowie des Follow-ups in die Auswertung ein.

Anhand der Daten aus der echokardiographischen Auswertung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, abhängig von der Progression des AV-Pmean. Als Gruppe 1 wurde die Gruppe mit einer jährlichen Progression des AV-Pmean um weniger als 5 mmHg/Jahr definiert. Die Gruppe 2 umfasst die Patienten, bei denen die AV-Pmean-Progression größer oder gleich 5 mmHg/Jahr war.

Anschließend wurden die Prävalenzen für acht bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten verglichen: Nikotinabusus, aHT, Diabetes mellitus (DM), KHK, chronische Niereninsuffizienz (CKD), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrale ischämische Ereignisse und ein Body-Mass-Index (BMI) von $> 30 \text{ kg/m}^2$ zwischen diesen zwei Gruppen. Außerdem wurden zahlreiche Laborwerte der beiden Gruppen miteinander verglichen (siehe Kapitel 3.6).

3.2 Analyse der körperlichen Untersuchungen

Bei der Baseline-Untersuchung wurden aus den Arztbriefen Basisdaten wie Alter und Geschlecht des Patienten und vor allem Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine AS erhoben. Hierfür musste der aus den Arztbriefen erarbeitete Gesundheitszustand des Patienten zeitlich mit den erhobenen Baseline-Echokardiographie-Daten korreliert werden; die Informationen sollten in einem engen zeitlichen Bezug stehen, beispielsweise während eines Krankenhausaufenthalts des Patienten ermittelt worden sein.

Zu den erhobenen Daten gehörten der BMI, der sich aus den Daten für Gewicht und Größe berechnen lässt, Nikotinabusus, DM anamnestisch oder durch laborchemisch pathologische Blutzuckerwerte, koronare Herzerkrankung (KHK), aHT, berechnet durch Blutdruckmessung nach Riva und Rocci, pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen und die CKD, auch hier anamnestisch und meist auch laborchemisch bestimmt.

3.3 Follow-up

Zur erneuten Erhebung der Daten, wurde nach einer festgesetzten Follow-up-Zeit von mindestens einem Jahr nach der letzten echokardiographischen Untersuchung erneut eine TTE (Follow-up) und eine Analyse der aktuellen Arztbriefe und Laborwerte vorgenommen. Auch hier wurde auf einen direkten zeitlichen Zusammenhang beider Informationen geachtet.

3.4 Endpunkt und Fragestellung

Als Endpunkt diene die jährliche Zunahme des Pmean über der AV. Untersucht werden sollte, ob es bestimmte Risikofaktoren gibt, anhand derer sich eine Verschlechterung hin zu einer hochgradigen AS nach mindestens einem Jahr Beobachtungszeitraum prognostizieren lässt.

3.5 Echokardiographie

3.5.1 Standardisierte Echokardiographie

Die komplette TTE-Untersuchung aller Patienten wurde zum jeweiligen Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt zur Darstellung der im Folgenden beschriebenen Messwerte durchgeführt. Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte in 30° Oberkörperhochlage in Linksseitenlage. Die Erhebung TTE-Daten der Patienten erfolgte durch Geräte mit der Bezeichnung GE Vingmed Vivid VII, Horten Norwegen; 3,5 Mhz.

3.5.2 Allgemeine Echokardiographische Daten

Die morphologische Beurteilung des LVs geschah mittels M-Mode und zum Teil in 2D aus dem parasternalen Langachsenabschnitt auf Höhe linken zweiten ICR.

Die enddiastolische und endsystolische Hinterwanddicke, auf Höhe der Herzbasis, (LVPWd; LVPWs) sowie die enddiastolische und endsystolische Dicke des Septums (IVSd; IVSs) wurden dabei in Millimetern (mm) gemessen. Zudem wurden anhand des M-Modes der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDd) und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVEDs) sowie der Diameter des LVOT gemessen.

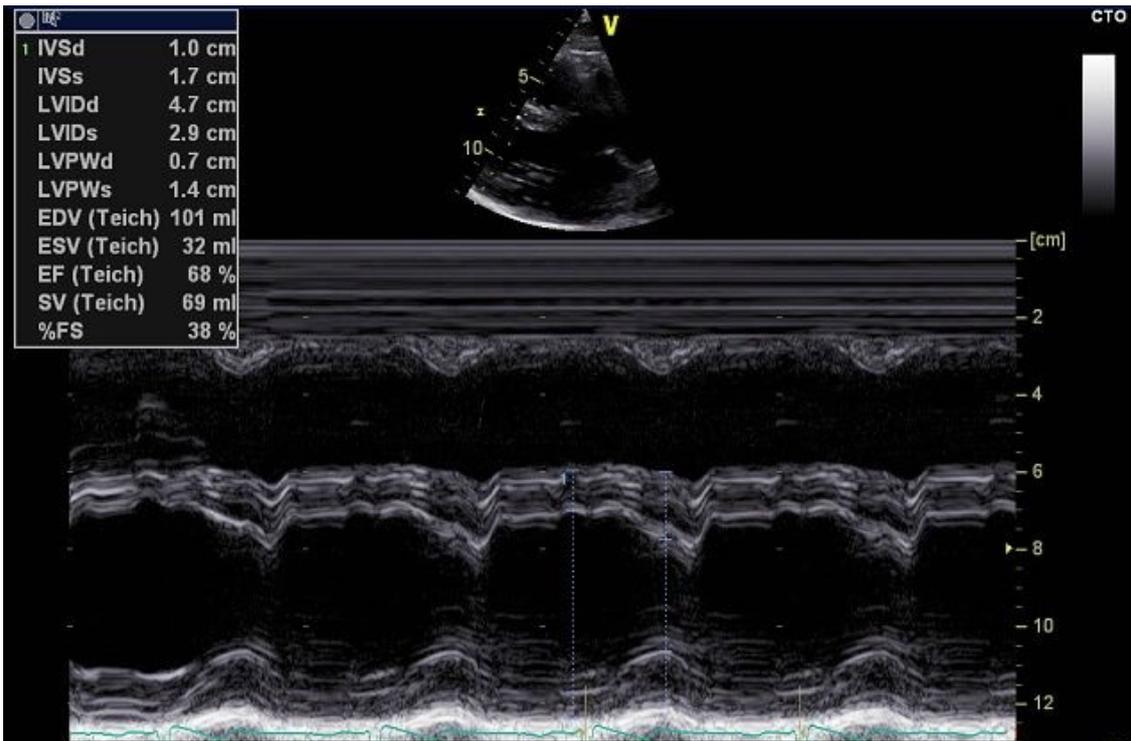


Abb. 3: M-Mode durch den LV

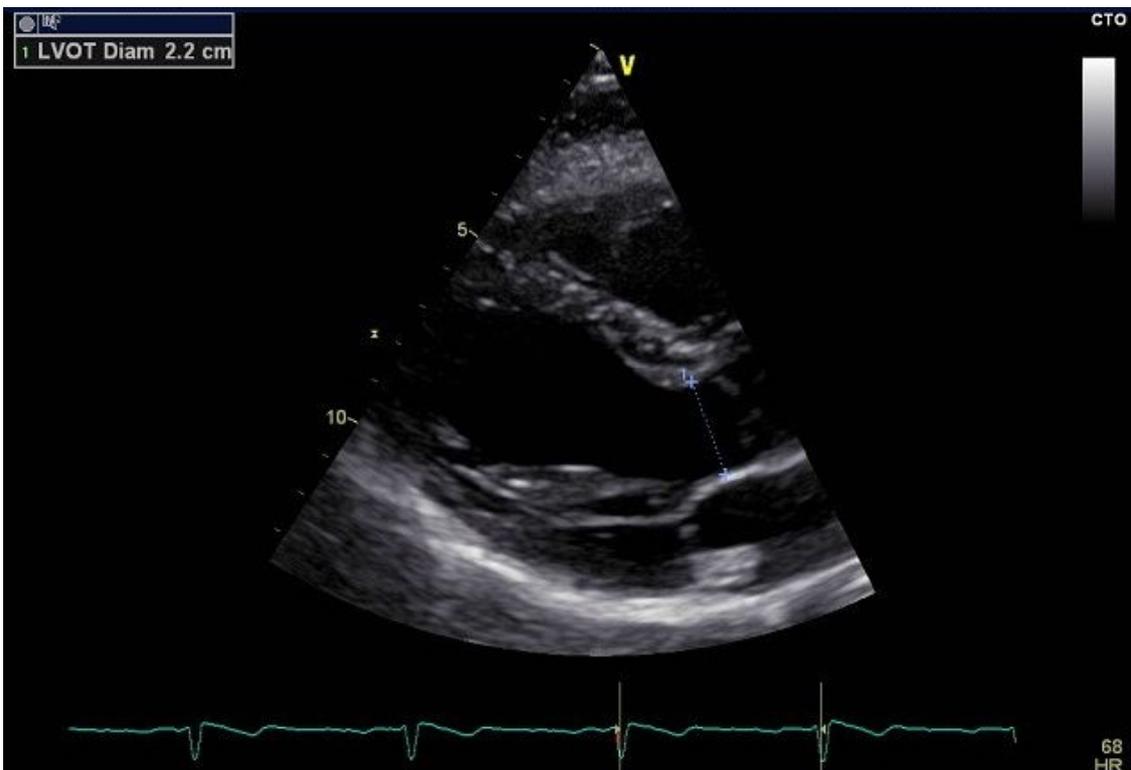


Abb. 4: Messung des LVOT aus 2D-Bild

Die morphologische Beurteilung des linken Vorhofs (LA) geschah im M-Mode oder in 2D ebenfalls im parasternalen Langachsenabschnitt in Höhe des

zweiten ICR links, senkrecht zu den Vorhofwänden. Gemessen wurde aber nur der Durchmesser des linken Vorhofs (LAD = *left atrium diameter*) am Ende der systolischen Herzaktion, wenn die Kammer in ihrer größten Ausdehnung ist.

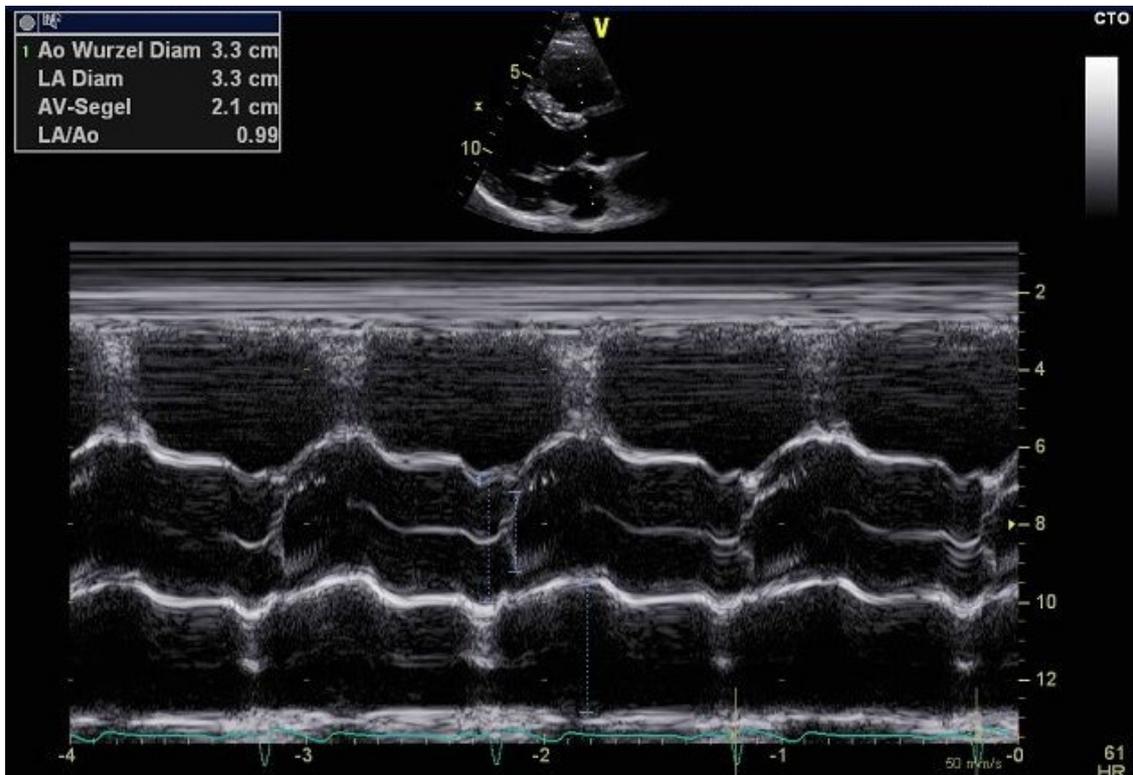


Abb. 5: LAD in parasternalen Langachse in M-Mode

3.5.3 Beurteilung der systolischen Funktion

Die systolische Funktion des Herzens wird durch die sogenannte EF (%) angegeben. Diese wird mittels endokardnaher Flächenmessung des LVs im apikalen 4-Kammer- sowie 2-Kammerblick nach der Simpson-Biplane-Scheibchensummationmethode, für die Diastole und Systole, berechnet.

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

Formel c: Ejektionsfraktion nach Simpson-Biplane [34, 35]

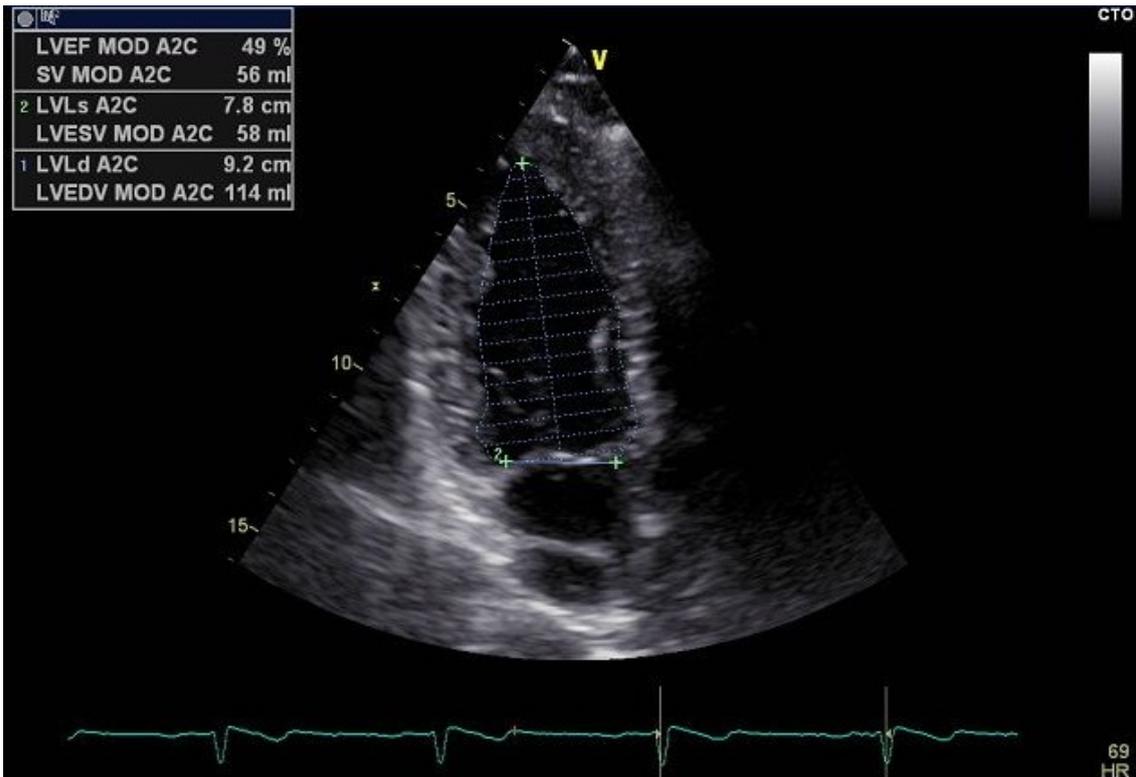


Abb. 6: EF Simpson – Apikaler 2-Kammerblick

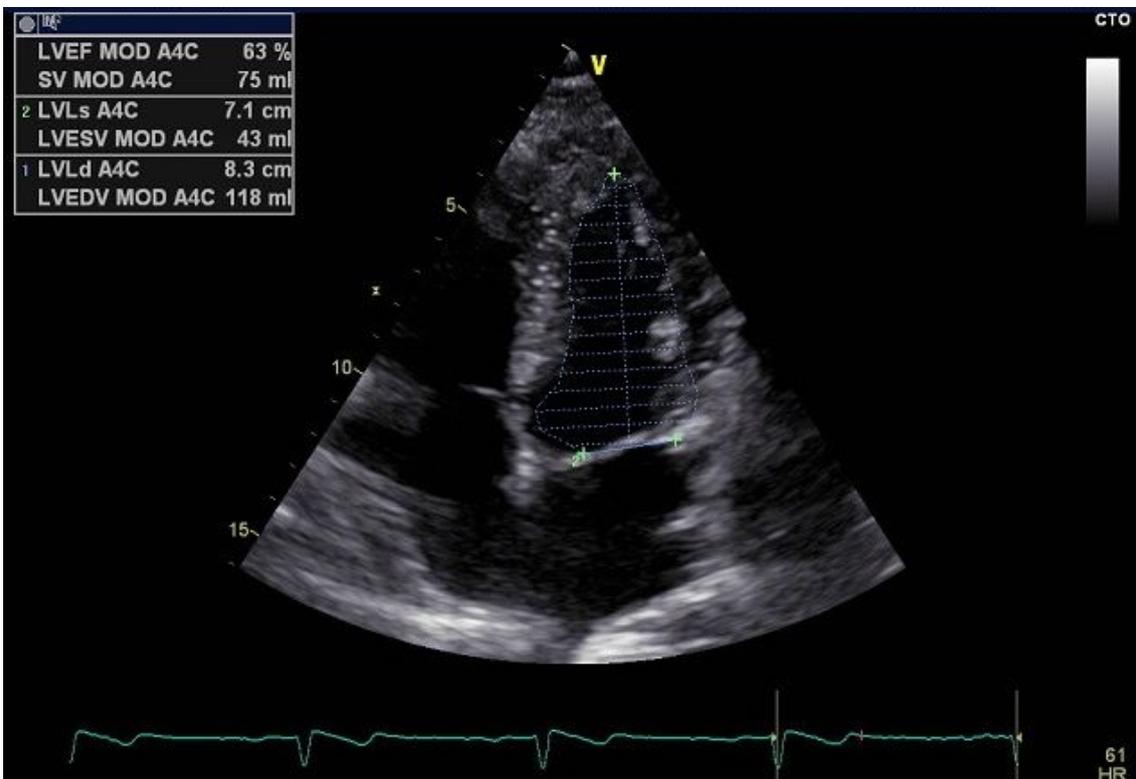


Abb. 7: EF Simpson – Apikaler 4-Kammerblick

Eine linksventrikuläre Pumpfunktion galt als normal ab einer EF von > 55 %.

3.5.4 Diastolische Funktion

Mit Hilfe des PW-Dopplers wurde, zur Beurteilung der diastolischen Funktion, das Pulsflussprofil über der Mitralklappe gemessen und anschließend der Quotient aus der hieraus erhaltenen frühen passiven diastolischen Füllung (E) mit der aktiven Vorhofkontraktion, der sogenannten späten diastolischen Füllung (A) gebildet.

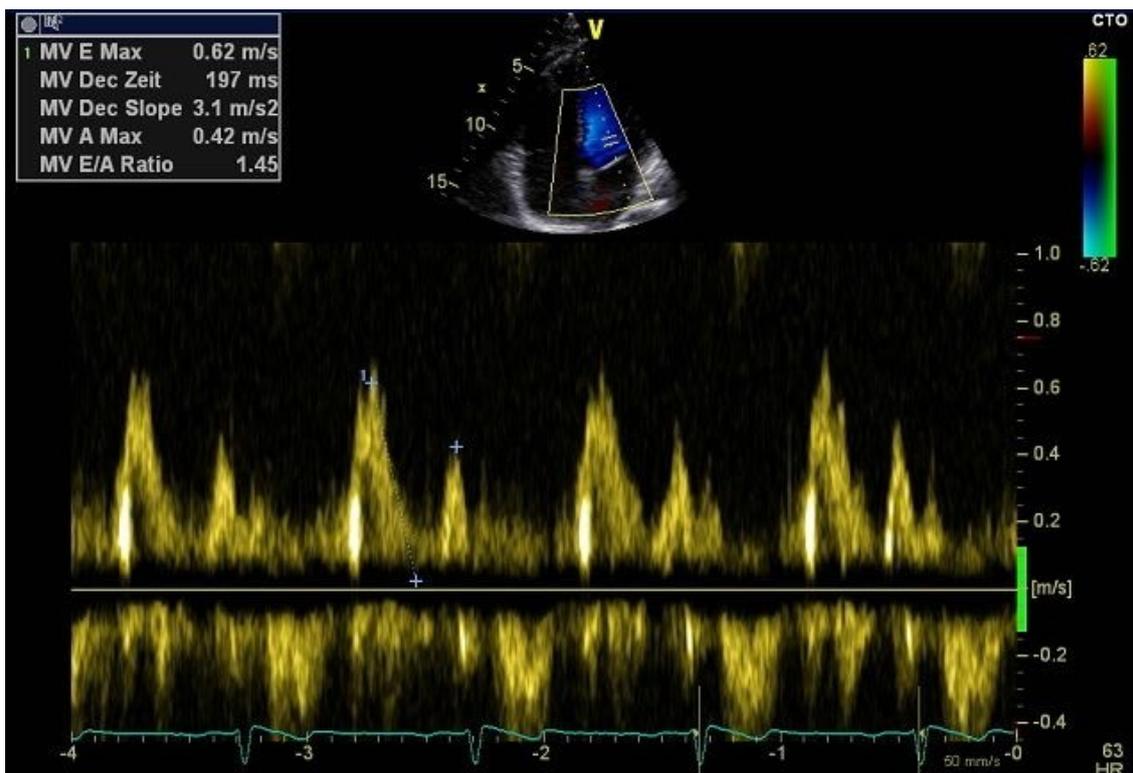


Abb. 8: Transmitrales Flussprofil mittels PW-Doppler

3.5.5 Beurteilung von Herzklappenerkrankungen anhand geeigneter Parameter

Um den Schweregrad der AS zu beurteilen, wurde diese nach dem Multi-Window-Verfahren quantifiziert. Hierzu musste sowohl das Flussprofil des LVOT anhand des gepulsten Dopplers (PW-Doppler) als auch das transaortale Flussprofil im apikalen 5-Kammerblick mittels CW-Doppler gemessen werden.

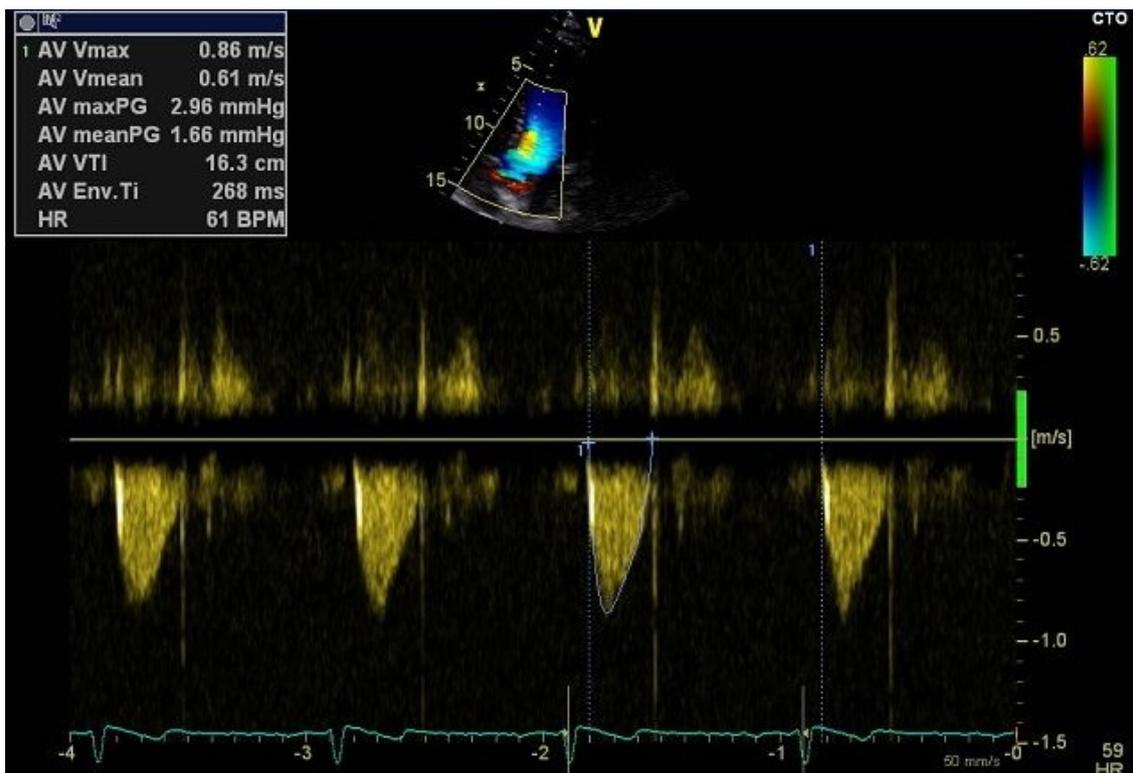


Abb. 9: CW-Doppler – Transaortales Flussprofil (AV meanPG = AV-Pmean)

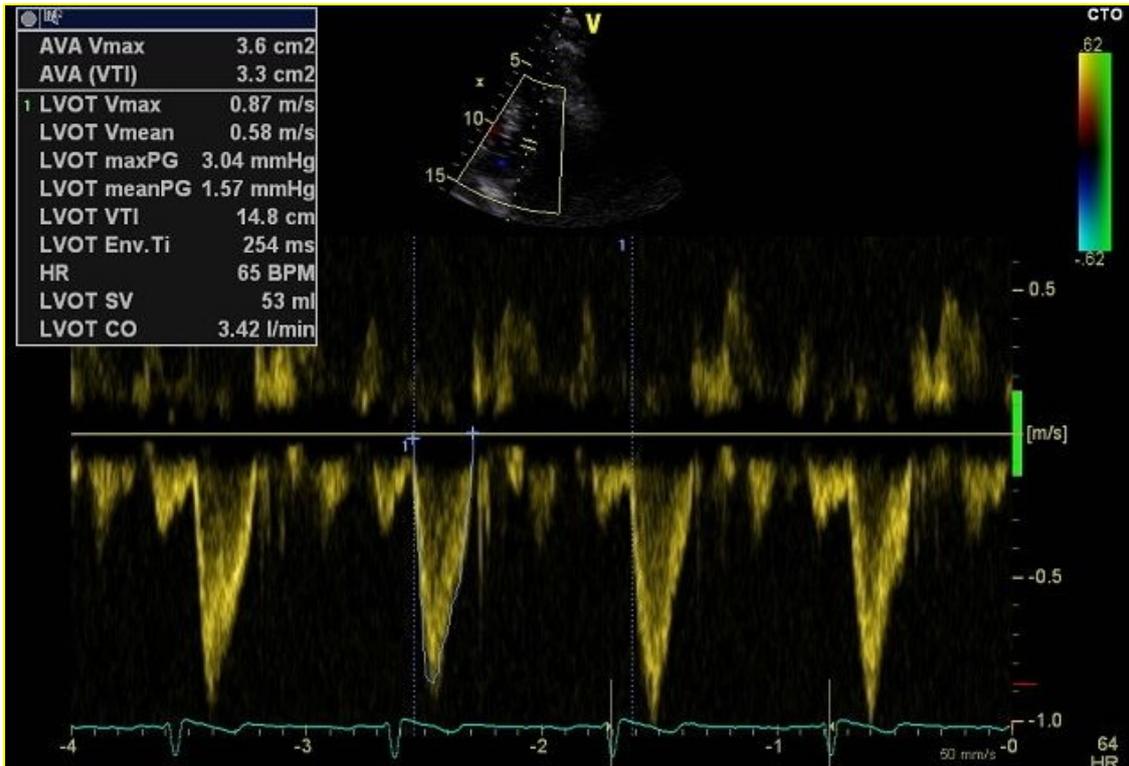


Abb. 10: PW-Doppler – Flussprofil des LVOT

Zur Detektion der maximalen und mittleren Geschwindigkeiten über der AV (AV- V_{\max} ; AV- V_{mean} [m/s]) erfolgte eine Messung antegraden transaortalen Flussprofils im CW- und im PW-Doppler. Der maximale und mittlere Druckgradient (AV- P_{\max} ; AV- P_{mean} [mmHg]) über der AV konnte anschließend über die Bernoulli-Gleichung errechnet werden (vereinfachte Bernoulli-Gleichung: $\Delta p = 4 \times v_2^2$).

Durch die Kontinuitätsgleichung (Formel a) mit den genannten Parametern und dem Diameter des LVOT aus dem B-Bild der parasternalen Längsachse wurde die AVA (effektive Querschnittsfläche [cm²]) bestimmt.

Diagnose und Klassifikation der AS wurden nach den Leitlinien der ESC in drei Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1) [14, 26, 27].

3.5.6 Rechtsventrikulären Funktion

Die rechtsventrikuläre Funktion wurde durch den enddiastolischen Diameter des rechten Ventrikels (RVDd [mm]) bestimmt. Zudem wurde mittels CW-Doppler die maximale Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit ($TR-V_{max}$) und der hieraus errechnete pulmonalarteriellen Druck (PAP [mmHg]) als weitere rechtsventrikuläre Parameter ermittelt.

3.6 Blutentnahme zur Bestimmung von Routineblutparametern

Im Rahmen der ambulanten und stationären Aufenthalte wurden Routineblutparameter durch Blutentnahmen erhoben. Aus den Ergebnissen wurden folgende Werte jeweils für Baseline und Follow-up bestimmt und miteinander verglichen: LDL-C, Gesamtcholesterin, Hämoglobin (Hb), Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), glomeruläre Filtrationsrate der Niere (GFR).

3.7 Statistik

Die statistische Analyse der Daten wurde durch das Programm SPSS V 24 (IBM Corp. Armonk, NY, United States) ausgewertet. Numerische Messparameter wurden als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung dargestellt. Nichtnumerische Parameter wie Ja-Nein-Aussagen zu Vorerkrankungen, Nikotinabusus etc. wurden nach der Anzahl (n) des jeweiligen Parameters beziehungsweise in Form der Häufigkeit angegeben. Stetige Variablen der demographischen Merkmale, Erkrankungsmerkmale und echokardiographische Merkmale (das heißt Progression versus keine Progression, männlich versus weiblich, unter 80 Jahre versus über 80 Jahre) wurden jeweils durch die Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

Die kategorialen Variablen wurden in Form von Prozentzahlen wiedergegeben und für Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test mit davon abgeleiteten Chi-Quadrat-Wert anhand von Kontingenztabellen verwendet. Unterschieden sich die Gruppen bezogen auf die absolute Häufigkeit voneinander, wurden sie anhand des exakten Tests nach Fisher einzeln gegeneinander verglichen.

Eine multivariable logische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um unabhängige Determinanten für eine schnellere Progression des AV-Pmean (≥ 5 mmHg/Jahr) in dieser Kohorte zu identifizieren, jeweils getrennt nach Alter und Geschlecht sowie für Alter und Geschlecht gemeinsam.

Eine *Odds Ratio* (OR) mit 95 % Konfidenzintervall (CI) wurde zur Beurteilung der unabhängigen Determinanten genutzt. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ galt bei allen Tests als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

Alle 402 Patienten (siehe Tabelle 2) mit einem Anteil von 233 (58 %) Männern und 169 (42 %) Frauen wurden abhängig von der echokardiographisch gemessenen Progression des AV-Pmean in zwei Gruppen eingeteilt (Kap. 3.1). In der Kohorte sind keine Patienten mit rheumatischer AS untersucht worden. Die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe erfolgte nicht randomisiert, sondern entsprechend des AV-Pmean.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung in der Kohorte

Geschlecht	Gesamte Kohorte		Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr		Schnelle Progression ≥ 5 mmHg/Jahr		Test
	n (total 402)	%	n (total 262)	%	n (total 140)	%	P
Männlich	233	58,0	152	58,0	81	57,9	0,980
Weiblich	169	42,0	110	42,0	59	42,1	

4.1 Darstellung der Ergebnisse

4.1.1 Allgemeine Daten zum Baseline-Zeitpunkt

Tabelle 3 zeigt die klinischen Charakteristika der gesamten Kohorte zum Baseline-Zeitpunkt. Die Risikofaktoren der eingeschlossenen Patienten zeigen bereits zu Beginn der Arbeit ein bestimmtes Bild. Mit Abstand der häufigste Risikofaktor ist die aHT mit 87,1 %, gefolgt von der Dyslipidämie mit 59 % und der KHK mit 43,8 %. Die LV-Pumpfunktion (LVEF) zeigt sich durchschnittlich bei 54,1% akzeptabel, der mittlere Druckgradient (AV-Pmean) zeigt zudem einen Wert von 24,5 mmHg. Das mittlere Alter der Kohorte lag zu Beginn bei 74 Jahren, der BMI zeigte sich im Durchschnitt übergewichtig [36].

Tabelle 3: Baseline – Klinische Charakteristika der Kohorte

AV = Aortenklappe (Aortic valve)

BMI = Body-Mass-Index

KHK = Koronare Herzerkrankung

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left ventricular ejection fraction)

pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit

AV-Pmean = Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (Mean trans-aortic pressure gradient).

Baseline-Risikofaktor	Gesamte Kohorte
Alter (Jahre)	74,2 ± 9,5
BMI (kg/m ²)	28,0 ± 4,7
Nikotinabusus (%)	146 (36,3 %)
aHT (%)	350 (87,1 %)
DM (%)	144 (35,8 %)
Dyslipidämie (%)	239 (59,5 %)
KHK (%)	176 (43,8 %)
Z.n. Myokardinfarkt (%)	88 (21,9 %)
CKD (%)	210 (53,3 %)
Cerebrovaskuläre Erkrankung (%)	59 (14,0 %)
pAVK (%)	93 (23,1 %)
Echo LVEF (%)	54,1 ± 11,26 (%)
Echo AV-Pmean (mmHg)	24,5 ± 14,64

4.1.2 Allgemeine Daten zum Follow-up-Zeitpunkt

Tabelle 4: Follow-up – Klinische Charakteristika der Kohorte

Risikofaktor	Follow-up	Baseline
Alter (Jahre)	77,7 ± 9,4	74,2 ± 9,5
BMI (kg/m ²)	26,0 ± 4,5	28,0 ± 4,7
Nikotinabusus (%)	145 (38,8 %)	146 (36,3 %)
aHT [%]	368 (91,5 %)	350 (87,1 %)
DM (%)	161 (40,2 %)	144 (35,8 %)
Dyslipidämie (%)	253 (63,1 %)	239 (59,5 %)
KHK (%)	228 (56,7 %)	176 (43,8 %)
Z.n. Myokardinfarkt (%)	121 (30,3 %)	88 (21,9 %)
CKD (%)	280 (71,2 %)	210 (53,3 %)
Cerebrovaskuläre Erkrankung (%)	91 (22,8 %)	59 (14,0 %)
pAVK (%)	141 (35,3 %)	93 (23,1 %)
Echo LVEF (%)	51,4 ± 12,4	54,1 ± 11,3 (%)
Echo AV-Pmean (mmHg)	37,0 ± 17,5	24,5 ± 14,5

In Tabelle 4 sind die klinischen Charakteristika zum Follow-up-Zeitpunkt dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die bereits zuvor dargestellten Baseline-Werte zum Vergleich mit aufgeführt.

Während sich der BMI im Mittel um zwei Punkte verringert hat, sind nahezu alle anderen Risikoparameter in der Patientenstichprobe angestiegen. Auch die Raucher bilden eine Ausnahme, da sie mit einem Punkt im Follow-up abgenommen haben.

In den Echoparametern kann die LVEF mit $M = 51,4 \pm 12,4$ in der Follow-up-Messung festgestellt werden. Sie hat im Mittel um 2,7 % abgenommen. Im Gegensatz dazu zeigt der AV-Pmean mit $M = 37 \pm 17,5$ in der Follow-up-Messung einen deutlichen Anstieg im Vergleich zur Baseline $M = 24,5 \pm 14,5$. Er hat im Mittel um 12,5 Punkte zugenommen.

4.1.3 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zum Baseline-Zeitpunkt

Die in Tabelle 5 aufgeführten prozentualen Anteile zum Vergleich der Gruppe der langsamen Progression mit der Gruppe der schnellen Progression sind ebenfalls in Abb. 11 dargestellt. Wie oben aufgeführt, erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen, eine mit langsam fortschreitender Progression des Pmean über der AV (< 5 mmHg/Jahr) und eine zweite Gruppe mit schnell fortschreitender Progression (≥ 5 mmHg/Jahr).

Auf diese Weise lassen sich hier signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bezüglich KHK ($p = 0,003$) und Myokardinfarkt (MI) ($p = 0,016$) erkennen. In beiden Vergleichen kann beobachtet werden, dass der Anteil der Patienten in der langsam progressiven Gruppe für die Risikofaktoren KHK und MI einen signifikant höheren Anteil aufweist als der Anteil der Patienten in der schnell progressiven Gruppe (KHK: 49,2 %, MI: 25,6 % vs. KHK: 33,6 %, MI: 15,0 %). Für die Anteile der CKD und pAVK kann ebenfalls ein Trend ($p < 0,1$) festgestellt werden. In der Gruppe der langsamen Progression zeigt sich ein erhöhter prozentualer Anteil von Patienten mit den Risikofaktoren pAVK und CKD im Vergleich zur schnell progressiven Gruppe.

29 % aller Patienten hatten einen BMI über 30. Bei 36 % aller Patienten zeigte sich ein DM, bei 44 % eine KHK, bei 22 % ein MI in der Anamnese, bei 87 % ein aHT, bei 23 % eine pAVK und bei 53 % eine CKD. 36 % der Patienten betrieben Nikotinabusus und 15 % aller Patienten hatten eine cerebrovaskuläre Erkrankung.

Zur Feststellung einer CKD war die Diagnosestellung zum Baseline-Zeitpunkt des Patienten, zu dem auch die erste echokardiographische Untersuchung stattgefunden hatte, von Bedeutung. Es fand keine weitere Einteilung in die einzelnen Stadien einer CKD statt. Die CKD wurde als GFR < 90 ml/min definiert.

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei Baseline

Komorbiditäten bei Baseline	Gesamte Kohorte		Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr		Schnelle Progression ≥ 5 mmHg/Jahr		Test
	n (total 402)	%	n (total 262)	%	n (total 140)	%	P
BMI ≥ 30 kg/m ²	89	29,4	55	28,1	34	31,8	0,510
Nikotinabusus	146	36,3	96	36,6	50	35,7	0,910
DM	144	35,8	101	38,5	43	30,7	0,130
KHK	176	43,8	129	49,2	47	33,6	0,003
Z. n. Myokardinfarkt	88	21,9	67	25,6	21	15,0	0,016
aHT	350	87,1	230	87,8	120	85,7	0,640
CKD	210	53,3	146	56,6	64	47,1	0,089
pAVK	93	23,1	68	26,0	25	17,9	0,080
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	59	14,7	34	13,0	25	17,9	0,240

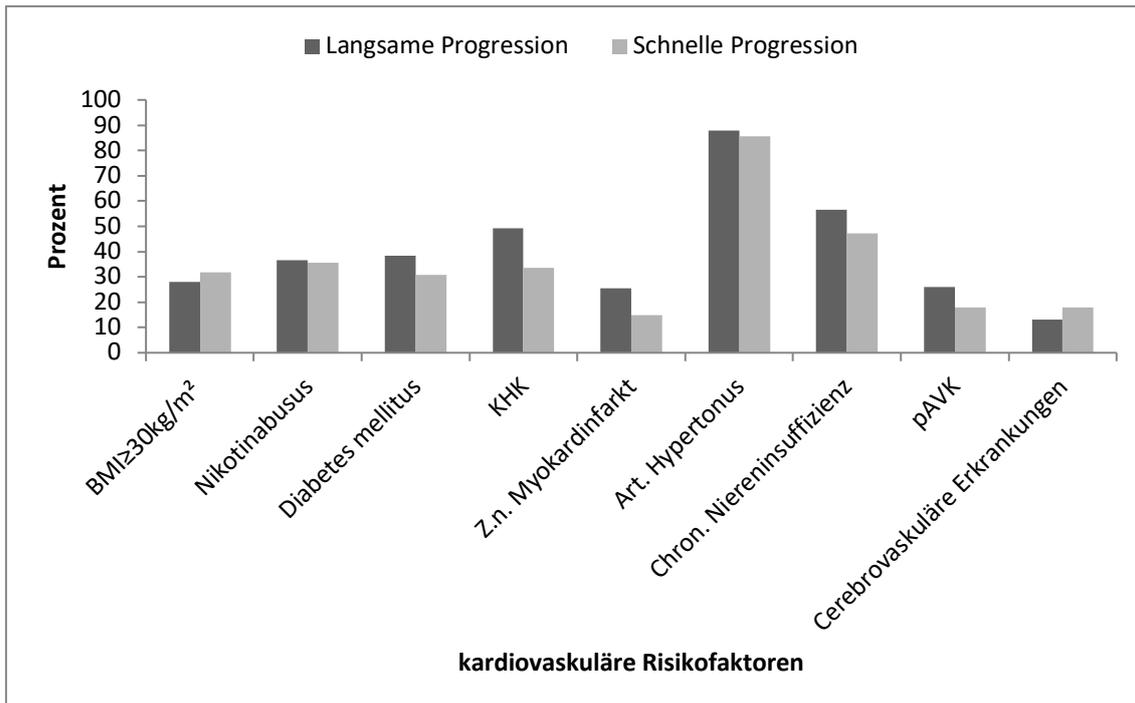


Abb. 11: Säulendiagramm. Baseline – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen als Anteil der Kohorte in Prozent

4.1.4 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zum Follow-up-Zeitpunkt

Tabelle 8 zeigt kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie die Begleiterkrankungen zum Follow-up-Zeitpunkt auf. Dadurch lassen sich die signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) innerhalb der KHK ($p = 0,027$), des DM ($p = 0,033$) und des MI ($p = 0,002$) erkennen. Beim Vergleich aller drei Variablen kann beobachtet werden, dass die Gruppe der langsamen Progression (KHK: 60,9 %, DM: 43,9 %, MI: 30,9 %) einen signifikant höheren Anteil an den genannten Variablen/Risikofaktoren aufweist als die Gruppe der schnellen Progression (KHK: 49,3 %, DM: 32,9 %, MI: 16,4 %).

Für den Anteil der cerebrovaskulären Erkrankungen kann ebenfalls dieser Trend ($p < 0,1$) festgestellt werden. Hier zeigt sich jedoch, im Vergleich zu den vorherigen signifikanten Risikofaktoren, ein umgekehrtes Muster. In der Gruppe der schnell fortschreitenden Progression findet sich ein höherer Anteil an

cerebrovaskulären Erkrankungen als in der Gruppe der langsam fortschreitenden Progression.

Zur besseren Veranschaulichung wird Tabelle 6 in Abb. 12 auch in Form eines Säulendiagramms illustriert dargestellt.

Tabelle 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei Follow-up.

Komorbiditäten bei Follow-up	Gesamte Kohorte		Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr		Schnelle Progression ≥ 5 mmHg/Jahr		Test
	n (total 402)	%	n (total 262)	%	n (total 140)	%	P
BMI ≥ 30 kg/m ²	145	38,7	96	39,3	49	37,4	0,700
Nikotinabusus	147	36,6	97	37	50	35,7	0,800
DM	161	40	115	43,9	46	32,9	0,033
KHK	228	56,9	159	60,9	69	49,3	0,027
Z. n. Myokardinfarkt	104	25,9	81	30,9	23	16,4	0,002
aHT	368	91,5	239	91,2	129	92,1	0,850
CKD	281	69,9	188	71,8	93	66,4	0,300
pAVK	141	35,1	93	35,5	48	34,3	0,830
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	79	19,7	44	16,8	35	25	0,065
Statintherapie	244	65,4	149	61,1	71	55	0,270

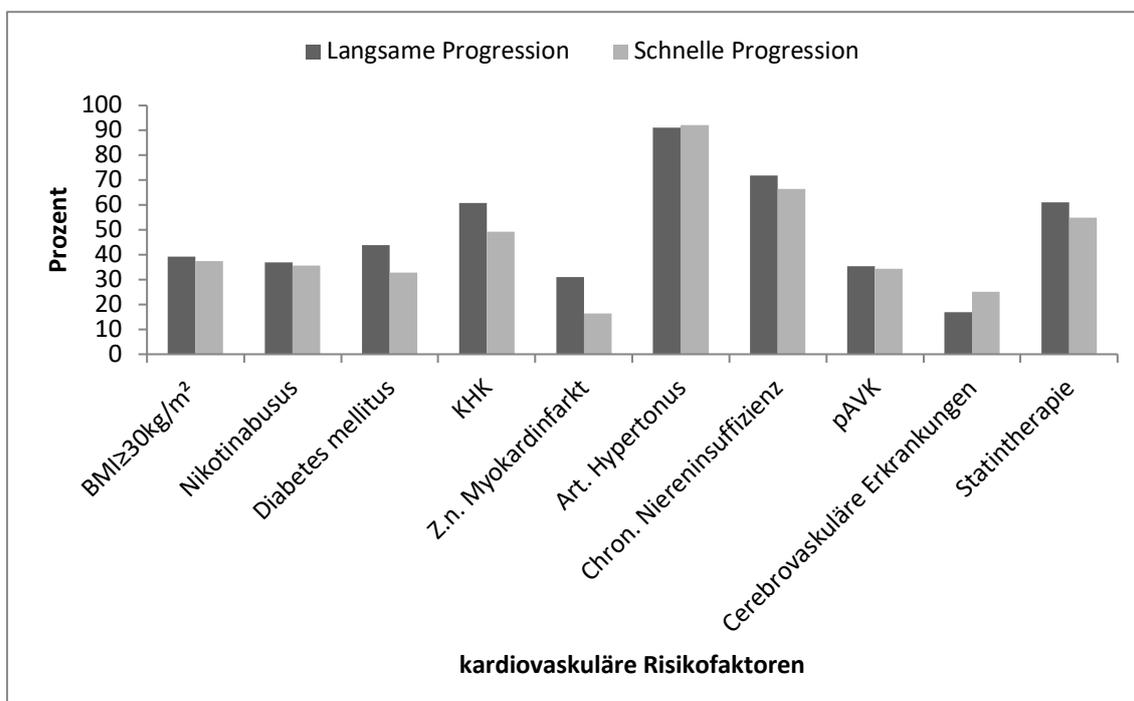


Abb. 12: Säulendiagramm. Follow-up – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen als Anteil der Kohorte in Prozent

4.1.5 Labordaten zum Baseline-Zeitpunkt

Tabelle 7: Laborchemische Daten zum Baseline-Zeitpunkt

CRP = C-reaktives Protein

LDL-Cholesterin = *Low-density Lipoprotein*-Cholesterin

Baseline-Laborparameter	Gesamte Kohorte (N=402)		Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr (N=262)		Schnelle Progression ≥ 5 mmHg/Jahr (N=140)		Teststatistik	
	M	± SD	M	± SD	M	± SD	T(df)	p
Kreatinin (mg/dl)	1,24	0,97	1,24	0,87	1,24	1,13	T(353): -0,005	0,996
CRP (mg/dl)	2,35	10,52	2,78	12,67	1,46	2,81	T(311): 1,036	0,301
Hämoglobin (g/dl)	13,50	7,49	13,19	5,39	14,07	10,30	T(359): -1,066	0,287
LDL-C (mg/dl)	108,12	36,16	103,91	34,83	115,64	37,59	T(291): -2,685	0,008
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189,03	41,92	185,02	41,15	196,33	42,72	T(288): -2,211	0,028

In den Untersuchungen der Laborparameter zum Baseline-Zeitpunkt konnte für das Gesamtcholesterin [mg/dl] ein signifikanter Unterschied für die Gruppe der langsamen wie der schnellen Progression festgestellt werden ($t(288) = -2,211$; $p = 0,028$). So zeigt sich in der Gruppe der schnellen Progression mit $M = 196,33 \pm 42,72$ ein erhöhter Gesamtcholesterin-Wert im Vergleich zur langsamen Progressionsgruppe mit $M = 185,02 \pm 41,15$.

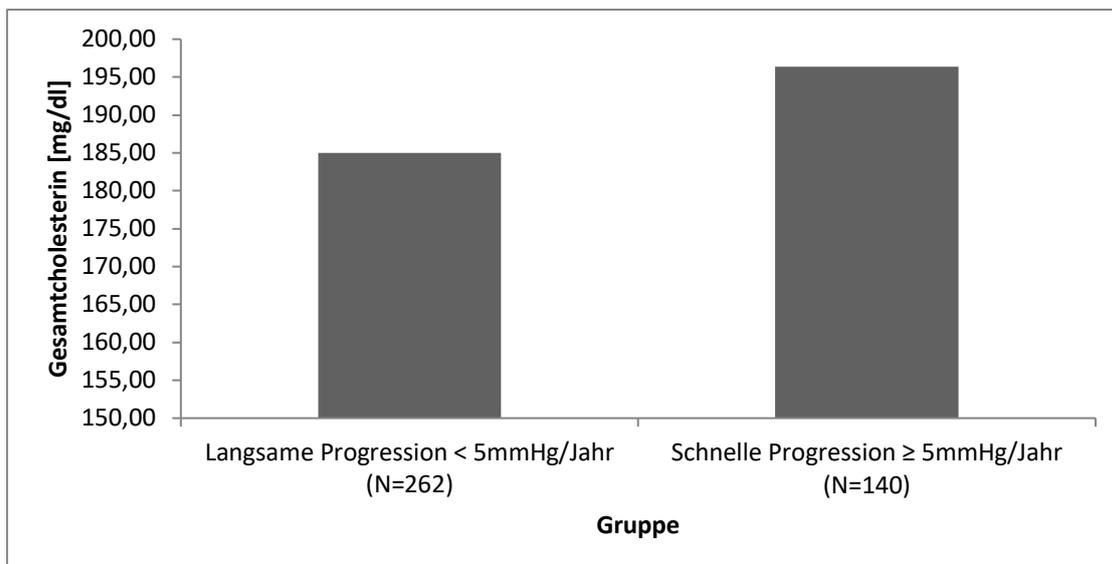


Abb. 13: Säulendiagramm. Baseline – Gesamtcholesterin langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean

Ebenfalls signifikant zeigte sich der Unterschied des LDL-C (mg/dl) für die Gruppe der langsamen bzw. schnellen Progression ($t(291) = -2,685, p = 0,008$). So zeigt sich hier in der Gruppe der schnellen Progression mit $M = 115,64 \pm 37,59$ ein erhöhter LDL-C-Wert im Vergleich zur langsamen Progressionsgruppe mit $M = 103,91 \pm 34,83$.

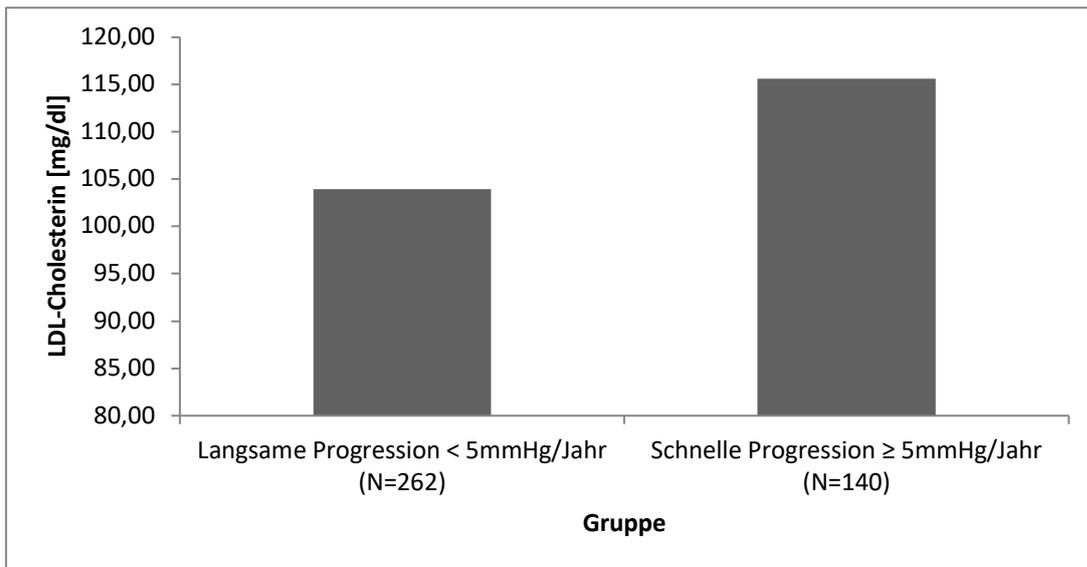


Abb. 14: Säulendiagramm. Baseline – LDL-C, langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean

Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Laborparameter CRP, Hb und Kreatinin.

4.1.6 Labordaten zum Follow-up-Zeitpunkt

Tabelle 8: Laborchemische Daten zum Follow-up-Zeitpunkt

Follow-up-Laborparameter	Gesamte Kohorte (N=402)		Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr (N=262)		Schnelle Progression ≥ 5 mmHg/Jahr (N=140)		Teststatistik	
	M	± SD	M	± SD	M	± SD	T(df)	p
Kreatinin (mg/dl)	2,19	6,81	2,47	8,34	1,65	1,63	T(332): 1,051	0,294
CRP (mg/dl)	2,15	4,58	2,53	5,46	1,48	2,22	T(308): 1,947	0,052
Hämoglobin (g/dl)	12,88	9,57	13,30	11,74	12,11	2,07	T(334): 1,084	0,279
LDL-C	97,00	36,61	90,87	34,42	107,57	38,04	T(224): -3,38	0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	176,80	43,97	168,66	40,94	190,98	45,68	T(231): -3,839	0,0001

Bei der Untersuchung der Laborparameter zum Follow-up-Zeitpunkt konnte für das Gesamtcholesterin (mg/dl) ein signifikanter Unterschied für die Gruppen der langsamen und schnellen Progression festgestellt werden ($t(231) = -3,839$, $p = 0,0001$). So zeigt sich in der Gruppe der schnellen Progression mit $M = 190,98 \pm 45,68$ ein erhöhter Gesamtcholesterin-Wert im Vergleich zur langsamen Progressionsgruppe mit $M = 168,66 \pm 40,94$.

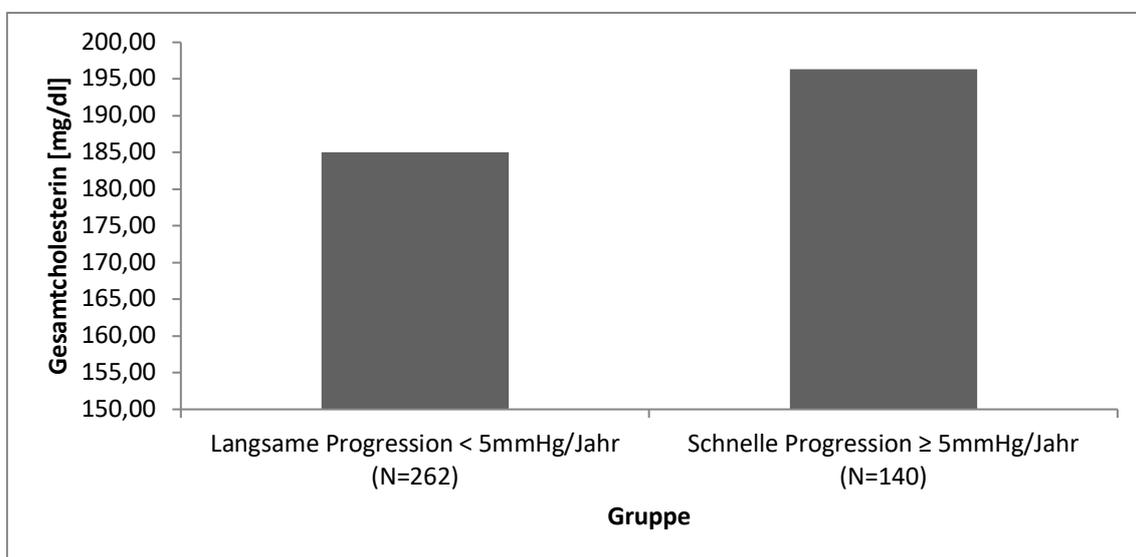


Abb. 15: Säulendiagramm. Follow-up – Gesamtcholesterin, langsame vs. schnelle Progression von Pmean

Ebenfalls signifikant zeigte sich der Unterschied des LDL-C (mg/dl) für die Gruppe der langsamen bzw. schnellen Progression ($t(224) = -3,38$, $p = 0,001$). So war in der Gruppe der schnellen Progression mit $M = 107,57 \pm 38,04$ ein

erhöhter LDL-C-Wert im Vergleich zur langsamen Progressionsgruppe mit $M = 90,87 \pm 34,42$ festzustellen.

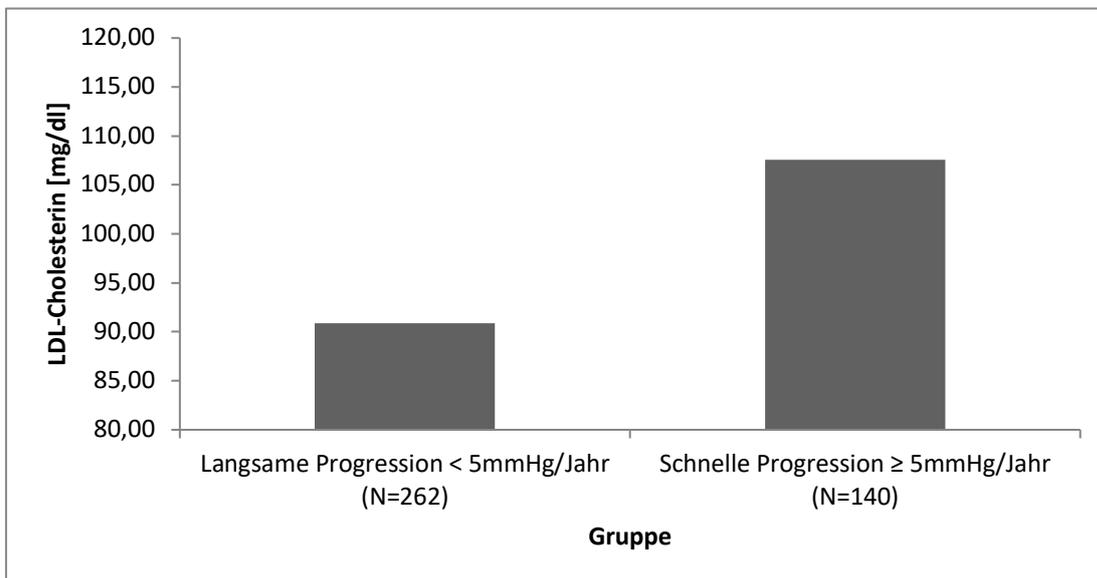


Abb. 16: Säulendiagramm. Follow-up – Gesamtcholesterin, langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean

Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Laborparameter CRP, Hb und Kreatinin.

4.1.7 ROC-Kurven, Sensitivitäten und Spezifitäten zum Baseline-Zeitpunkt

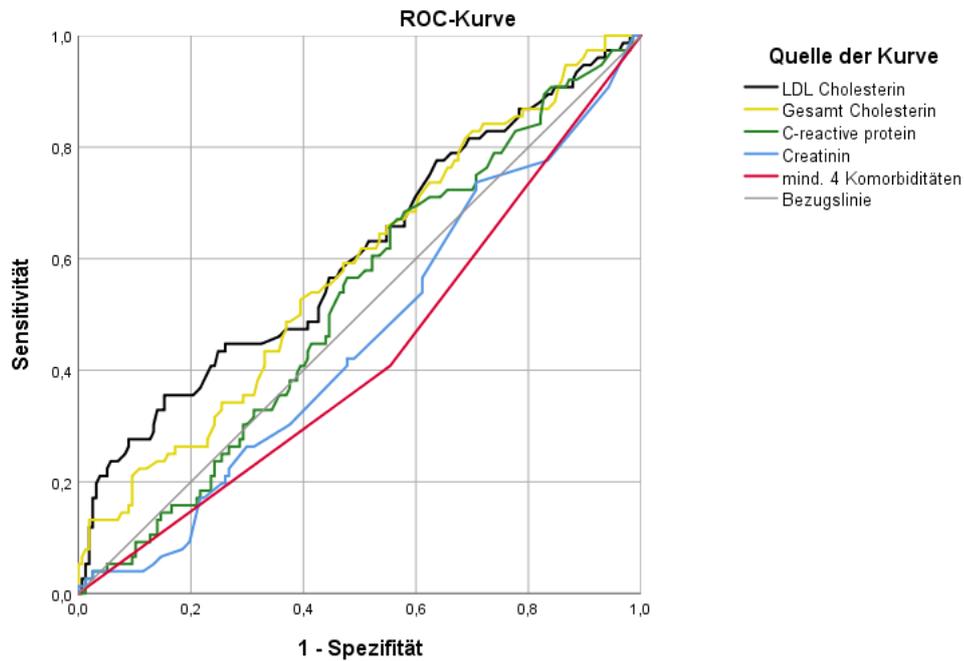


Abb. 17: ROC-Kurven verschiedener Laborparameter und Risikofaktoren

Tabelle 9: AUCs der zugehörigen ROCs aus Abb. 17

AUC (Fläche unter der Kurve)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche
Gesamtcholesterin	0,583
LDL-Cholesterin (LDL-C)	0,607
Kreatinin	0,455
CRP	0,524
Mind. 4 Komorbiditäten	0,427

Zur Bestimmung der Effizienz der Laborwerte und Risikofaktoren als prognostische Marker wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Dabei wurde die Richtig-Positiv-Rate gegen die Falsch-Positiv-Rate aufgetragen.

Je zuverlässiger die Vorhersagegüte, desto stärker weicht die Kurve von der

Winkelhalbierenden (Bezugslinie in Grau) ab. Diese Abweichungen lassen sich besser quantifizieren anhand der Fläche unterhalb der jeweiligen ROC-Kurve, die auch als AUC-Kurve (*Area Under the Curve*) bezeichnet wird. Sie werden jedoch nicht nur graphisch, sondern auch rechnerisch bestimmt. Hierfür wird das Integral der jeweiligen ROC-Kurve im Intervall 0 bis 1 berechnet. Ein Integral von 0,5 gibt eine Zufallsvorhersage an. Je mehr sich das Integral dem Wert 1 nähert, desto besser ist somit die Vorhersagegüte [37, 38].

Auffallend sind vor allem das LDL-C, das Gesamtcholesterin und das CRP als ROC-Kurven über der Bezugslinie.

Die Variable ‚LDL-Cholesterin (LDL-C)‘ wies mit $AUC = 0,607$ die beste Vorhersagekraft innerhalb der ROC-Analyse auf. Mit $AUC = 0,427$ steht die Variable „mindestens 4 Komorbiditäten“ für die niedrigste Vorhersagekraft der untersuchten Variablen.

Für die Variable ‚LDL-C‘ wurde zudem das optimale Verhältnis von richtig-negativen und richtig-positiven Werten, dem sogenannten Cut-Off, anhand der Kurven und der zugehörigen Tabelle bestimmt. Für den Wert zeigt sich eine Sensitivität von 0,447 und eine Spezifität von 0,739.

4.1.8 Echokardiographische Daten

Tabelle 10 zeigt die echokardiographischen Daten der zwei Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt und zum Follow-up-Zeitpunkt.

Die echokardiographischen Funktionsparameter zum Baseline-Zeitpunkt unterschieden sich in der langsam bzw. schnell progressiven Gruppe kaum. Dagegen wichen die LVEF und AV- V_{\max} aber mit signifikant höheren Werten in der schnell progressiven Gruppe im Vergleich zur langsam progressiven Gruppe deutlich ab.

Anders als zum Baseline-Zeitpunkt zeigten die echokardiographischen Follow-up-Messungen zahlreiche, überwiegend hochsignifikante Unterschiede zwischen der langsamen und der schnell progressiven Untersuchungsgruppe. Die intraventrikuläre Septumdicke (IVSd), die hintere linksventrikuläre Wanddicke (LVPWd), die AV- V_{\max} sowie AV- P_{\max} und AV- P_{mean} zeigten sich hochsignifikant höher und die LV-EF sehr signifikant höher in der schnell progressiven Gruppe.

Bezüglich der AVA unterschieden sich die beiden Gruppen im Follow-up durch hochsignifikante niedrigere Öffnungsflächen in der schnell progressiven Gruppe. Diese Unterschiede sind durch die Einteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen begründet, da als Merkmal für die schnell progressive Gruppe eine kleinere Klappenöffnungsfläche (über 5 mmHg/Jahr) gewählt wurde und für die langsam progressive Gruppe eine größere Klappenöffnungsfläche (unter 5 mmHg/Jahr).

Tabelle 10: Echokardiographische Daten im Vergleich von Baseline und Follow-up (Mittelwert \pm Standardabweichung)

LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm)

IVSd = Intraventrikuläre Septumdicke (mm)

LVPWd = Hintere (posteriore) linksventrikuläre Wanddicke (mm)

LV-EF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)

LAD = Linksatrialer Durchmesser (mm)

AVA VTI = Aortenklappenöffnungsfläche errechnet durch das *velocity time integral* (VTI) (cm²)

AV-V_{max} = maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (m/s)

AV-P_{max} = maximaler Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)

AV-P_{mean} = mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (mmHg)

Echokardiographische Messwerte	Gesamte Kohorte (N=402)	Langsame Progression < 5 mmHg/Jahr (N=262)	Schnelle Progression \geq 5 mmHg/Jahr (N=140)	Test
	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	P
LVEDD [mm]				
Baseline	47,9 \pm 8,6	48,4 \pm 8,9	47,0 \pm 7,9	0,110
Follow-up	47,86 \pm 8,5	48,2 \pm 8,9	47,2 \pm 7,7	0,230
IVSd [mm]				
Baseline	11,5 \pm 2,2	11,5 \pm 2,2	11,6 \pm 2,2	0,580
Follow-up	11,4 \pm 2,3	11,2 \pm 2,5	11,9 \pm 1,9	0,001
LVPWd [mm]				
Baseline	11,2 \pm 2,0	11,2 \pm 2,0	11,3 \pm 2,0	0,430
Follow-up	11,1 \pm 2,0	10,9 \pm 2,0*	11,7 \pm 1,8	<0,001
LV-EF [%]				
Baseline	53,8 \pm 11,5	52,8 \pm 11,5	55,7 \pm 11,2	0,020
Follow-up	51,4 \pm 12,4*	50,1 \pm 13,0*	53,9 \pm 10,7	0,002
LAD [mm]				
Baseline	41,5 \pm 6,6	41,4 \pm 6,9	41,8 \pm 6,0	0,620
Follow-up	42,7 \pm 6,6*	42,7 \pm 7,0*	42,79 \pm 5,9	0,860
AVA VTI [cm ²]				
Baseline	1,3 \pm 0,5	1,4 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	0,090
Follow-up	0,9 \pm 0,3*	1,0 \pm 0,2*	0,8 \pm 0,2*	<0,001
AV-V _{max} [m/s]				
Baseline	3,1 \pm 0,9	3,0 \pm 0,9	3,2 \pm 0,8	0,030
Follow-up	3,7 \pm 0,9*	3,4 \pm 0,8*	4,3 \pm 0,7*	<0,001
AV-P _{max} [mmHg]				
Baseline	40,9 \pm 22,5	39,75 \pm 23,3	43,2 \pm 20,72	0,140
Follow-up	57,6 \pm 25,9*	47,4 \pm 21,1*	76,6 \pm 23,3*	<0,001
AV-P _{mean} [mmHg]				
Baseline	25,0 \pm 14,5	24,3 \pm 15,1	26,3 \pm 13,1	0,200
Follow-up	37,0 \pm 17,5*	29,8 \pm 13,8*	50,3 \pm 15,9*	<0,001

* P<0,05 vs. Baseline

Die Betrachtung der morphologischen Parameter des LA und seines Ventrikels zeigt hingegen bei beiden Gruppen, bezogen auf den Durchmesser des LVs in der Enddiastole (LVEDD) und dem LAD, im Follow-up etwa identische Werte.

4.1.9 Statistische Auswertung der echokardiographischen Daten

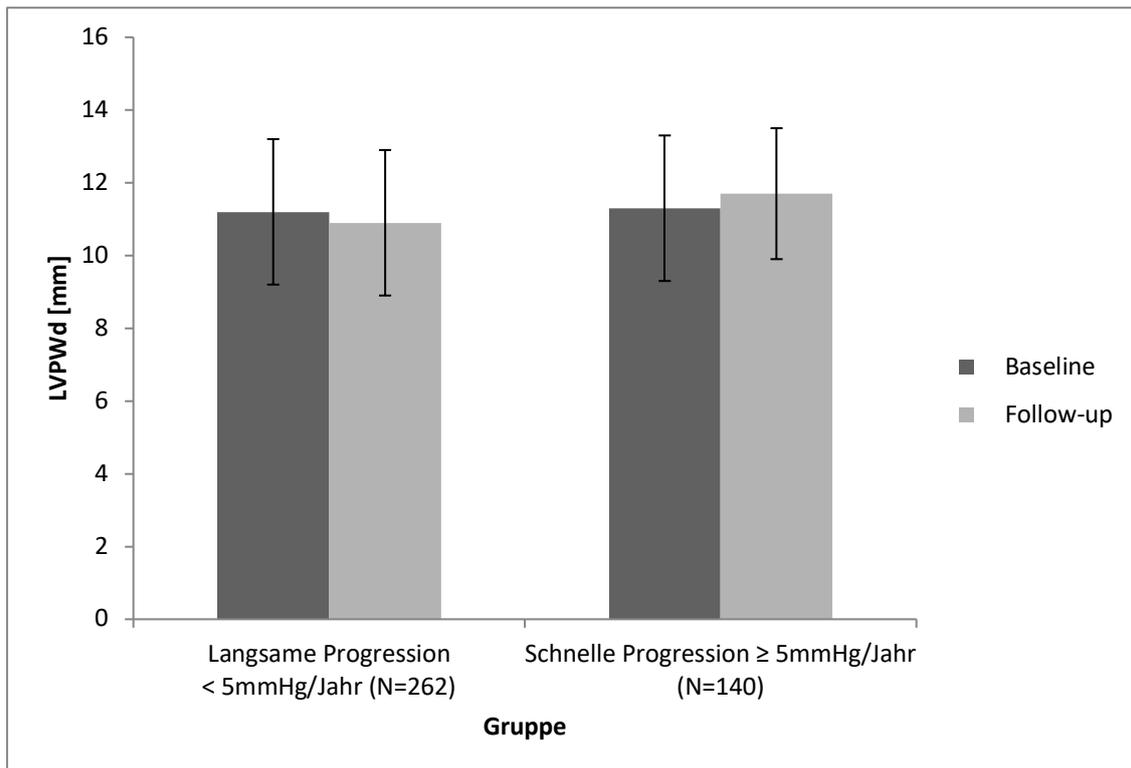


Abb. 18: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für LVPWd zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression

Bei der Untersuchung der echokardiographischen Daten konnte für das LVPWd (mm) ein signifikanter Unterschied für die Gruppen der langsamen bzw. schnellen Progression zum Follow-up-Zeitpunkt festgestellt werden ($p < 0,001$) (Abbildung 19). Zugleich wiesen beide Gruppen einen signifikanten Unterschied zur Baseline ($p < 0,050$) auf. Für die Gruppe der langsamen Progression zeigte sich mit $M = 1,00 \pm 0,20$ zwar ein niedrigerer Wert gegenüber der Baseline, die schnelle Progressionsgruppe hatte mit $M = 0,80 \pm 0,20$ jedoch den insgesamt geringsten Wert im LVPWd (mm).

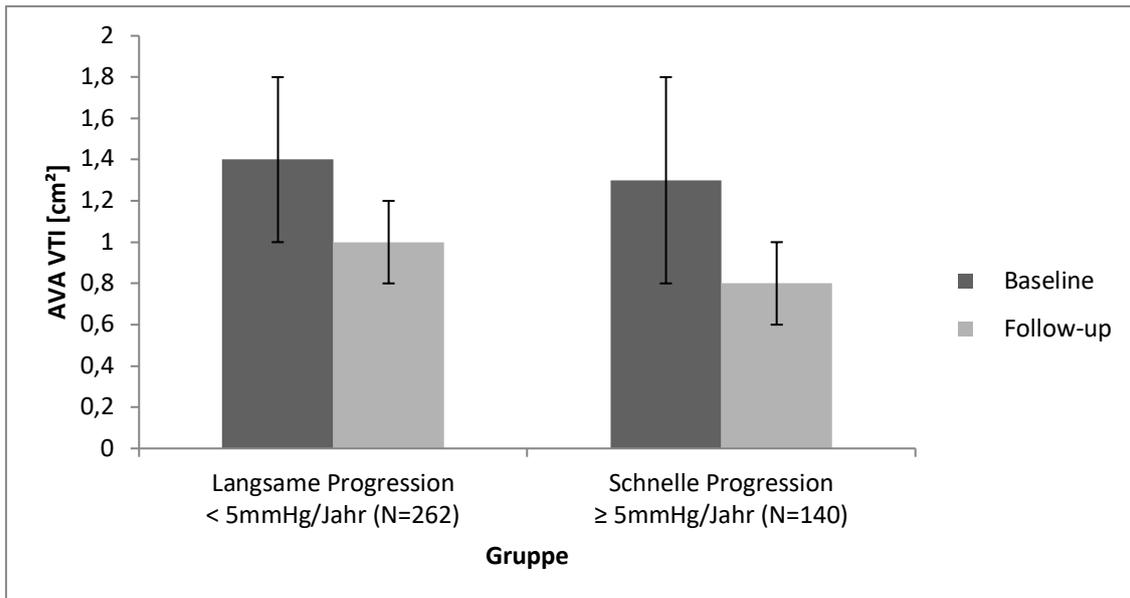


Abb. 19: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AVA VTI zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression

Bei der Untersuchung der echokardiographischen Daten für das AVA VTI (cm²) zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl für die Gruppe der langsamen als auch der schnellen Progression zum Follow-up-Zeitpunkt ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 20). Gleichzeitig war in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zur Baseline ($p < 0,050$) zu beobachten.

Für das Follow-up der Gruppe mit langsamer Progression zeigte sich mit $M = 1,00 \pm 0,20$ ein niedrigerer Wert gegenüber der Baseline, wohingegen die schnelle Progressionsgruppe bei der Follow-up-Untersuchung mit $M = 0,80 \pm 0,20$ den insgesamt geringsten Wert im AVA VTI (cm²) aufwies.

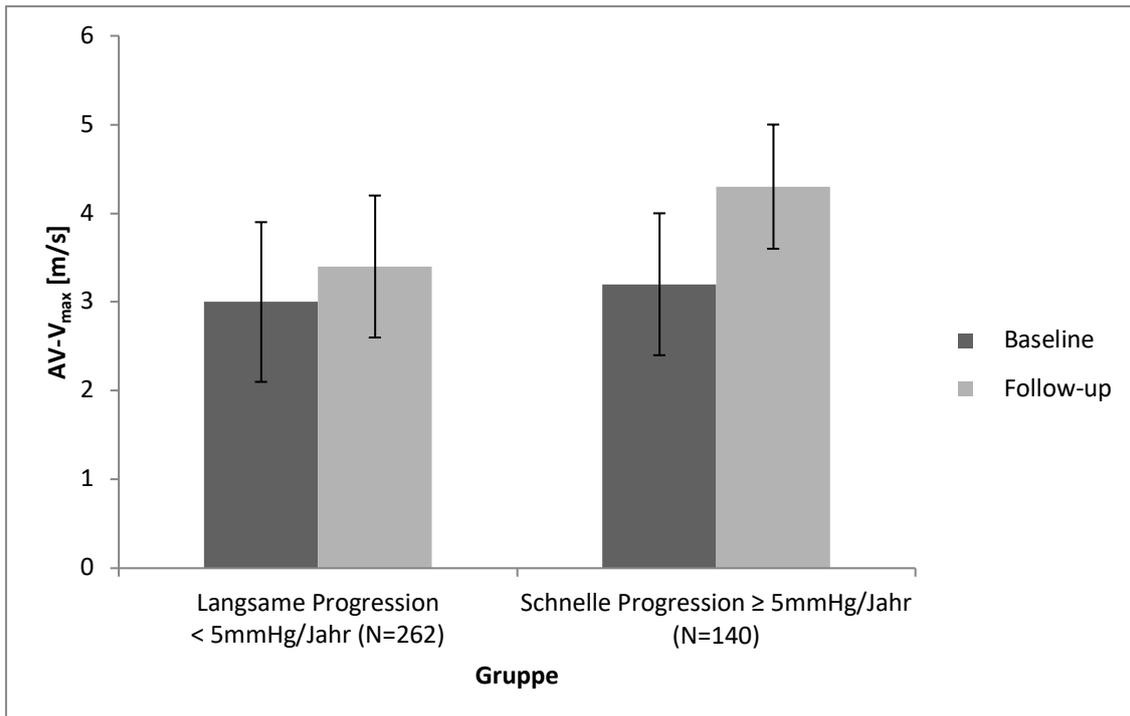


Abb. 20: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-V_{max} zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression

Die Untersuchung der echokardiographischen Daten für das AV-V_{max} (m/s) zeigte einen signifikanten Unterschied für die Gruppen der langsamen und schnellen Progression zum Follow-up-Zeitpunkt ($p < 0,001$) (Abbildung 21). Auch hier zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied zur Baseline ($p < 0,050$).

Für die Gruppe der langsamen Progression wurde im Follow-up mit $M = 3,40 \pm 0,80$ ein höherer Wert als zur Baseline gemessen. Die schnelle Progressionsgruppe zeigte im Follow-up ebenfalls mit $M = 4,30 \pm 0,70$ einen höheren Wert als zur Baseline und insgesamt den höchsten Wert im AV-V_{max} (m/s).

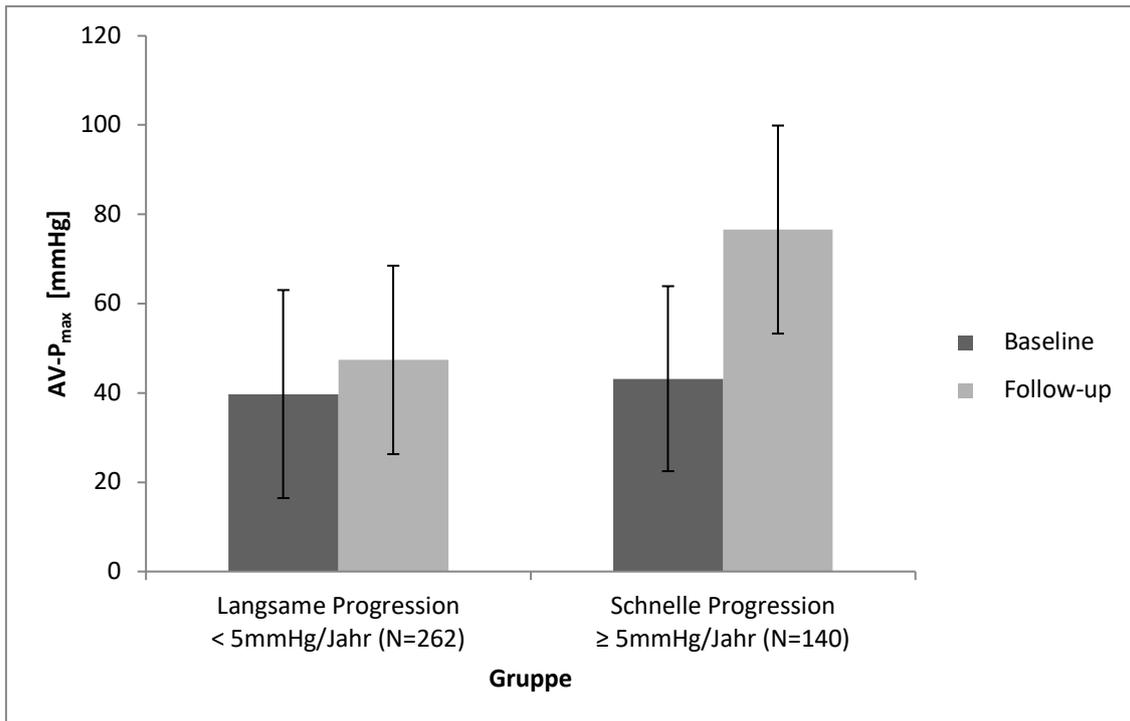


Abb. 21: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-P_{max} zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression

Die Untersuchung der echokardiographischen Daten konnte für das AV-P_{max} (mmHg) einen signifikanten Unterschied für die Gruppe der langsamen wie der schnellen Progression zum Follow-up-Zeitpunkt ($p < 0,001$) feststellen (Abbildung 22). Zugleich erwies sich für beide Gruppen ein signifikanter Unterschied zur Baseline ($p < 0,050$).

Für die Gruppe der langsamen Progression zeigte sich im Follow-up mit $M = 47,40 \pm 21,10$ ein höherer Wert als zur Baseline. Die schnelle Progressionsgruppe zeigte im Follow-up ebenfalls mit $M = 76,60 \pm 23,3$ einen höheren Wert als zur Baseline und insgesamt den höchsten Wert im AV-P_{max} (mmHg).

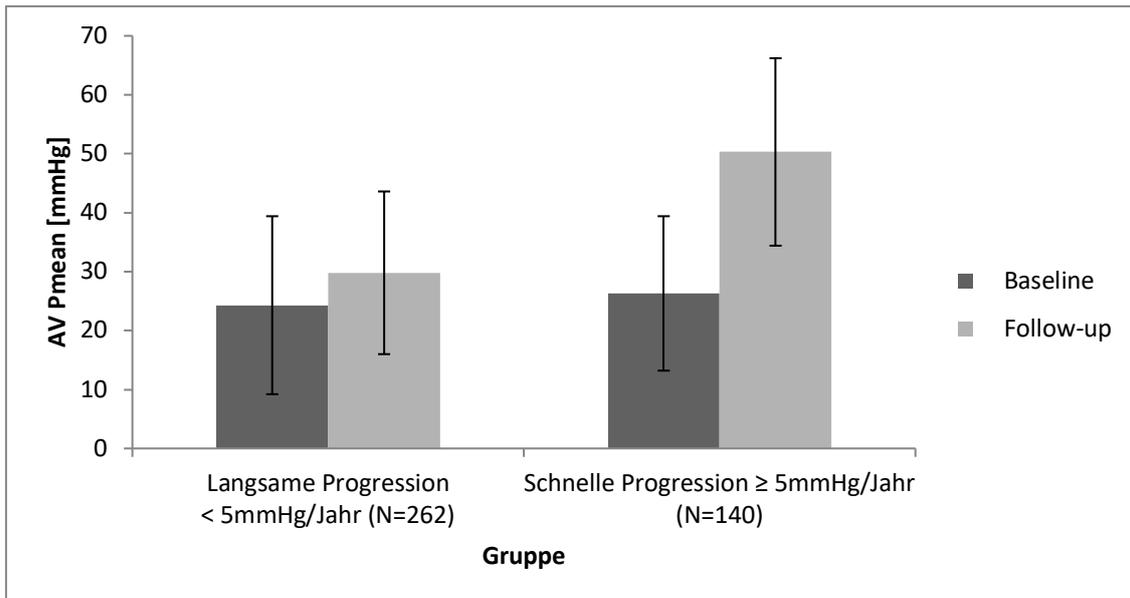


Abb. 22: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-Pmean zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression

Der Parameter AV-Pmean (mmHg) wies in der Untersuchung der echokardiographischen Daten einen signifikanten Unterschied für die Gruppen der langsamen wie auch der schnellen Progression zum Follow-up-Zeitpunkt auf ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 22).

Sowohl die langsame als auch die schnelle Gruppe zeigten einen signifikanten Unterschied zur Baseline ($p < 0,05$). Für die Gruppe der langsamen Progression war im Follow-up mit $M = 29,8 \pm 13,80$ ein höherer Wert gegenüber der Baseline zu erkennen. Die schnelle Progressionsgruppe zeigte im Follow-up ebenfalls mit $M = 50,3 \pm 15,90$ einen höheren Wert als zum Zeitpunkt der Baseline und insgesamt den höchsten Wert im AV-Pmean (mmHg).

4.1.10 Zusammenhang des AV-Pmean mit unterschiedlichen Merkmalen

Die ergänzende Tabelle 11 zeigt die Zusammenhänge (*Odds Ratios*) zwischen kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt sowie die *Odds Ratios* zwischen den Laborparametern, assoziiert mit schneller AV-Pmean-Progression nach Adjustierung jeweils an Alter und Geschlecht. Zusätzlich erfolgte eine Adjustierung an Alter plus Geschlecht gemeinsam.

Die Variable ‚Anzahl der Komorbiditäten‘ zeigt hier eine *Odds Ratio* < 1 (OR = 0,852 im volladjustierten Modell), was mit $p = 0,025$ eine signifikante Verringerung der Wahrscheinlichkeit eine schnelle Progression zu erreichen, darstellt. Die Cholesterin-Werte LDL (OR = 1,010) und HDL (OR = 1,015) zeigen jeweils mit höheren Werten dagegen eine signifikant erhöhte Möglichkeit auf schnellere Pmean-Progression. Für keine der anderen Variablen konnten signifikante *Odds Ratios* festgestellt werden (alle $p > 0,050$).

Eine höhere durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten und niedrigere Werte der Laborparameter LDL-C und HDL-C bleiben als Risikofaktoren für ein langsames Fortschreiten des Pmean, auch nach Adjustierung an Alter und Geschlecht, bestehen.

Tabelle 11: Odds Ratio der Laborparameter assoziiert mit schneller AV-Pmean-Progression nach Adjustierung mit Alter, Geschlecht sowie mit Alter und Geschlecht

CI = Konfidenzintervall

HbA1c = Hämoglobin A1c

HDL = High-density lipoprotein

LDL = Low-density lipoprotein

OR = Odds Ratio

AV-Pmean = mean trans-aortic pressure gradient

	OR adjustiert nach Alter (95 % CI)	P value	OR adjustiert nach Geschlecht (95 % CI)	P value	OR adjustiert nach Alter und Geschlecht (95 % CI)	P value
Anzahl der Komorbiditäten	0,866 (0,759-0,989)	0,034	0,858 (0,747-0,985)	0,029	0,852 (0,741-0,980)	0,025
LDL-Cholesterin	1,010 (1,003-1,016)	0,004	1,009 (1,003-1,016)	0,007	1,010 (1,003-1,016)	0,005
HDL-Cholesterin	1,015 (1,002-1,028)	0,027	1,015 (1,001-1,028)	0,034	1,015 (1,001-1,028)	0,035
HbA1c	0,946 (0,756-1,183)	0,624	0,946 (0,756-1,183)	0,626	0,941 (0,751-1,178)	0,594
Hämoglobin	1,028 (0,972-1,087)	0,335	1,027 (0,971-1,086)	0,346	1,028 (0,972-1,088)	0,332
C-Reaktives Protein	0,897 (0,804-1,001)	0,052	0,896 (0,803-1)	0,050	0,897 (0,804-1,001)	0,053
Kreatinin	0,971 (0,808-1,166)	0,750	0,967 (0,803-1,164)	0,719	0,970 (0,805-1,169)	0,752

5 Diskussion

Die AS bezeichnet eine Verengung der Ausflussbahn des LVs auf der Höhe der AV. Pathologische degenerative Veränderungen der AV sind die häufigsten Ursachen einer Herzklappenerkrankung in der westlichen Welt. Es wird vermutet, dass die Anzahl der betroffenen Patienten von 2,5 Millionen im Jahre 2000 auf bis zu 4,5 Millionen im Jahre 2030 ansteigen wird [39].

Viele betroffene Patienten werden aufgrund einer niedrigen Symptomwahrnehmung nicht diagnostiziert [40].

Patienten mit einer schweren AS haben ohne Klappenersatz eine schlechte Prognose. Bei konservativ behandelten Patienten liegt die Überlebensrate nach zwei Jahren bei 50 % und nach fünf Jahren bei 20 % [41]; dies hat bedeutende Auswirkungen sowohl für die medikamentöse als auch für die chirurgische Behandlung.

Eine schnelle Progression der AS, evaluiert anhand des AV-Pmean durch eine echokardiographische Untersuchung, ist ausschlaggebend für die klinische Indikationsstellung zum AKE bei Patienten mit mittlerer und schwerer AS. Es gibt jedoch nur wenige Erkenntnisse darüber, welche Einflussfaktoren die Progression der AS beeinflussen.

Die hier vorgestellte retrospektive Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf des AV-Pmean bei Patienten mit AS und der Prävalenz von kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren.

Es gibt viele pathogenetische Mechanismen und Risikofaktoren, die bei Patienten mit AS beobachtet werden können. Dazu zählen unter anderem aHT, Dyslipidämie, CKD, Anämie, cerebrovaskuläre Erkrankungen, DM, Krebs, COPD und pAVK [42].

Würden diese Daten auf eine klinische Studie übertragen, so könnte postuliert werden, die oben genannten Risikofaktoren seien, entsprechend ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge, verantwortlich für einen Progress des Pmean über der AV bei Patienten mit AS.

Allgemeine Daten

In der vorliegenden Arbeit ist die aHT prozentual mit Abstand die am häufigsten vorkommende Komorbidität bei AS, gefolgt von Dyslipidämie, NI und KHK sowie weiteren in Tabelle 4 genannten Risikofaktoren.

Beim Follow-Up verhält es sich sehr ähnlich, angefangen mit aHT, dicht gefolgt von NI, Dyslipidämie und KHK.

Es gibt Studien, in der sich die aHT mit schneller Progression der AS assoziiert zeigt [43], sodass bereits auf der Grundlage der allgemeinen Daten dieser Arbeit geschlussfolgert werden kann, dass eine adäquate Kontrolle und Blutdruckeinstellung bei Patienten mit AS eine Voraussetzung ist, um kardiovaskuläre Risiken und deren Komplikationen zu reduzieren [44].

Kritisch zu betrachten ist hier unter anderem die in dieser Arbeit vorgenommene Definition der Niereninsuffizienz (GFR < 90 ml/min) ohne weitere Unterteilung in Stadien. Die chronische Niereninsuffizienz ist weltweit mit etwa 9 % sehr häufig vertreten [45]. Die Prävalenz der AS ist daher bei CKD-Patienten hoch, was auf einen erhöhten Kalzifizierungsprozess bei chronisch Nierenerkrankten zurückzuführen ist [46].

Aufgrund der fehlenden Unterscheidung der Stadien kann nicht weiter differenziert werden, inwieweit das Ausmaß der Niereninsuffizienz einen Einfluss auf eine AS-Progression hat. Bruch et al. haben beispielsweise ein erhöhtes ereignisfreies Überleben bei Patienten mit schwerer AS und einer GFR > 42,8 ml/min/1.73m² festgestellt [47].

Nehmen wir die Häufigkeit der allgemein vorkommenden Komorbiditäten in der untersuchten Population, sowohl bei Baseline als auch bei Follow-up, als Kriterium zur Benennung von Einflussfaktoren für eine AS-Progression, so erscheinen vor allem die oben genannten vier Komorbiditäten als relevant. Das Alter lag im Mittel bei 74,2 Jahren zum Zeitpunkt der Baseline und bei 77,7 Jahren beim Follow-up.

Insgesamt ist somit ein hohes Patientenalter bei Patienten mit mindestens mittelgradiger AS festzustellen. Eine ähnliche Altersverteilung zeigte sich auch bei Bohbot et al. in einer etwa dreimal so großen Studienpopulation [48].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle Risikofaktoren in der untersuchten Population von Baseline zum Follow-up prozentual zugenommen haben. Eine Ausnahme stellen lediglich BMI und Nikotinabusus dar. Diese Risikofaktoren sind jedoch unter anderen Gesichtspunkten nicht außer Acht zu lassen. So wird zum Beispiel in einer Studie von 2012 für das Outcome von Patienten nach chirurgischem Klappenersatz nach AS deutlich, dass ein erhöhter BMI nicht zu einer Verschlechterung beitrug; im Gegenteil, übergewichtige Patienten hatten sogar einen Überlebensvorteil nach der OP und Untergewichtige zeigten ein erhöhtes Risiko für ein geringes Langzeitüberleben [49]. Dagegen konnte u. a. Nikotinabusus von S. Palta et al. als sehr wahrscheinlicher Katalysator einer AS-Progression bestimmt werden [50].

Statistik

Diese Arbeit basiert auf einer retrospektiven Studie mit einer Studienpopulation von 402 Patienten. Um den Beitrag anderer Risikofaktoren auf den Progress der AS identifizieren zu können, ist sie nicht groß genug. Zudem gibt es mit dem Studientyp einhergehende typische Nachteile, wie die zum Teil mangelhafte, fehlende oder fehlerhafte Datenqualität bei der Dokumentation von Vorerkrankungen oder fehlende Laborwerte.

Auch ein sogenannter *Recall Bias* ist nicht völlig auszuschließen, aber in dieser Arbeit eher zu vernachlässigen, da die hier relevanten Parameter der körperlichen Untersuchung ausschließlich in Krankenhäusern und zumeist aktuell erhoben wurden und zudem nur standardisierte Werte wie Körpergröße und Gewicht berücksichtigt wurden. Bewusst wurde für die vorliegende Arbeit auf andere Parameter der medizinischen körperlichen Untersuchung verzichtet, um statistische Fehler gering zu halten. Dies trifft auch auf die Erhebung der Laborwerte zu, die in unserem Krankenhaus standardisiert erhoben werden, sodass nur Standardparameter in die Erhebung eingeschlossen wurden.

Methodik

Die TTE ist das wichtigste Tool zur Erkennung einer AS [51]. Für die Therapie ist es daher von entscheidender Bedeutung, den Schweregrad einer AS korrekt zu beurteilen [52]. Für die Qualität der Erhebung der echokardiographischen Parameter spricht die Durchführung durch in der TTE erfahrene Ärzte.

Für die Beurteilung der AS wurde sich an die aktuellen internationalen Empfehlungen zur echokardiographischen Evaluation der AS gehalten.

Der Verlauf der AS wurde bewusst am AV-Pmean, dem stabilsten Parameter, gemessen [14], obgleich in einigen Fällen auch andere Parameter zur genaueren Beurteilung entscheidend sind. Darunter fallen unter anderem der Grad der Klappenkalzifizierung, die LV-Funktion, die LV-Hypertrophie sowie eine adäquate Blutdruckkontrolle während der Untersuchung [27]. Auch geschlechterspezifische AS-Einteilungen werden aktuell diskutiert [53].

Die echokardiographischen Standardparameter sind per se in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Werte der Doppler-TTE führen nämlich bereits bei geringster Veränderung des Anschallwinkels zu Messfehlern, beispielsweise bei der Bestimmung der AÖF. Zudem entstehen durch die Atemtätigkeit des Patienten während der Messungen Ungenauigkeiten. Zudem wurden die echokardiographischen Daten, auf die diese Arbeit zurückgreift, von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt, was ebenfalls eine vermehrte Messungenauigkeit zur Folge hat. Aus diesem Grund sind die echokardiographischen Daten auch in dieser Hinsicht nicht vollumfänglich objektivierbar, da die Messwerte in gewissen Grenzen untersucherabhängig sind.

Ergänzende und alternative Methoden zur Quantifizierung einer AS lassen sich unterteilen in praktische und bildgebende Verfahren. Zu den praktischen Methoden gehört zum einen die invasive Katheterisierung des Herzens. Sie wird unter anderem empfohlen bei Unstimmigkeiten zwischen der klinischen und der echokardiographischen Evaluation der AS oder vor AKE bei Patienten mit spezifischen Symptomen (in Anlehnung an die AHA-/ACC-Leitlinien). Zum anderen zählt hierzu die Stressechokardiographie. Sie wird bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener LVEF und schwerer AS

durchgeführt und dient dazu, Symptome bei asymptomatischen Patienten zu demaskieren und die Hochrisikogruppe herauszufiltern und einem frühzeitigen Klappenersatz zuzuführen [54, 55].

Eine alternative nichtinvasive Messmethode ist das Cardio-MRT, das zuverlässige Ergebnisse zeigt, jedoch kostenaufwendig und nicht ubiquitär verfügbar ist [56] [57].

Auch das Cardio-CT wird genutzt, zum Beispiel vor Klappenersatz zur Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten, und stellt ein Verfahren dar, mit dem eine Klappenkalzifizierung quantifiziert werden kann. Diesbezüglich erwies es sich in einer Studie als geeignetes Verfahren zur Prädiktion einer schweren AS [58].

Spezifische Daten

Die in der Arbeit erfolgte Gruppeneinteilung der Labordaten und Komorbiditäten anhand des AV-Pmean/Jahr in die Gruppe mit langsamer Progression (AV-Pmean < 5 mmHg) und die Gruppe mit schneller Progression (AV-Pmean \geq 5 mmHg) wurde für alle Zeitpunkte (Baseline und Follow-up) durchgeführt. Dies diente dazu rückwirkend, anhand der Ausgangsdaten, potenzielle Entscheidungsparameter zu identifizieren.

Insgesamt wiesen in dieser Arbeit 262 Patienten eine langsame Progression und 140 Patienten eine schnelle Progression auf. In beiden Fällen waren davon zu etwa 15 % mehr männliche Patienten betroffen. Zum Progress einer AS liegen unterschiedliche Ergebnisse vor: Manche Studien berichten von einem schnelleren Progress der AS bei Männern im Vergleich zu Frauen [59, 60]. Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Studien, die das Geschlecht nicht als statistisch signifikanten Prädiktor einer AS-Progression sehen [13, 61].

Relevante klinische Daten

Als relevante klinische Daten zum **Baseline-Zeitpunkt** haben sich die Risikofaktoren KHK und MI sowie pAVK und CKD erwiesen, die bei Patienten in der langsamen Gruppe auffällig höher lagen. Für KHK und MI war der Unterschied signifikant ($p < 0,05$: 49,2 % vs. 33,5 % für KHK, 25,6 % vs. 15 %

für MI), für pAVK und CKD war der Trend auffällig, jedoch nicht signifikant ($p < 0,1$: 56,6 % vs. 47,1 % für CKD und 26 % vs. 17,9 % für pAVK).

Andere Komorbiditäten aus Tabelle 5 zeigten keine relevanten Unterschiede.

Im **Follow-up** zeigten sich KHK, DM und MI mit signifikant höherem Anteil bei der langsamen Gruppe als bei der schnellen Gruppe (KHK 60,9 % vs. 49,3 %, $p = 0,027$, DM 43,9 % vs. 32,9 %, $p = 0,033$ und MI 30,9 % vs. 16,4 %, $p = 0,002$). Daraus schlussfolgern lässt sich, dass man die KHK und den MI bereits in den früheren Stadien der Erkrankung sicher als Marker einer langsamen Progression identifizieren kann. Die pAVK und CKD sind auch nicht zu vernachlässigen und bieten zumindest zusätzliche Hilfestellung in der frühzeitigen Prävention schneller Verläufe. Diese Ergebnisse stützen nochmals die Bedeutung von der KHK und dem MI als diagnostische Parameter, liefern uns aber einen zusätzlichen Parameter zur Verbesserung der Detektion schnell progressiver Verläufe.

Im Gegensatz dazu zeigten Maurinnen-Alvarez et al. kürzlich, dass die Progression einer milden zu einer schweren AS bei Patienten mit DM schneller erfolgte [62]. Ebenso konnten Deutscher et al. DM als Risikofaktor für eine AS-Progression bestätigen [63]. Zusätzlich hat eine retrospektive, in ‚Peer-Review‘ befindliche Studie aus Südkorea nachgewiesen, dass Hb1Ac-Werte zum Zeitpunkt der Baseline, unabhängig von der Diagnose eines DM, signifikant proportional zur AS-Progression sind. Ein schnelleres Fortschreiten der AS konnte bei Patienten mit einem höheren Hb1Ac-Ausgangswert festgestellt werden [64].

Paquin et al. stellen in einer kürzlich publizierten Studie eine beschleunigte AS-Progression bei Patienten nach MI fest, was sie mit einer erhöhten Kollagenproduktion und einer Verdickung der AV nach dem ischämischen Ereignis erklären und dies auch an Tierklappen nachweisen konnten [65]. Auch eine KHK konnte bei Peter et al. häufiger bei Patienten mit schneller Progression der AV festgestellt werden [66].

Anders als in dem Follow-up dieser Arbeit, jedoch in Übereinstimmung mit der Baseline-Erhebung, konnte eine Studie von 2020 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aortenklappenverkalkungen und dem

Vorhandensein einer pAVK aufzeigen [67]. Auf Basis der Annahme, dass die Aortenklappenkalzifizierung mit der AS assoziiert ist, so auch Paulsen et al. [68], lässt sich auch auf einen Zusammenhang von pAVK zu AS schließen.

Zusammenfassend zeigen sich somit zahlreiche atherosklerotische Risikofaktoren auch als Risikofaktoren einer AS-Progression.

Aber auch CKD, aHT und Adipositas lassen, wie oben erwähnt, in unterschiedlichen Studien relevante Auswirkungen auf den Progress einer AS erkennen.

Auch für die in dieser Arbeit nicht signifikanten Risikofaktoren konnte jedoch in anderen Studien mit anderer Datenlage ein Zusammenhang nachgewiesen werden. So zeigten beispielsweise Mohler et al., Stewart et al. sowie Palta et al. Nikotinabusus assoziiert mit AS-Progression in voneinander unabhängigen Studien [50, 69, 70].

Letztlich werden einige der vorliegenden Daten auch in Studien größeren Formats bestätigt. Eine Kohortenstudie mit circa 1,12 Millionen Personen, allesamt im Alter von 65 Jahren, durchgeführt mit Daten des Gesundheitswesens und einem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren, zeigte aHT, DM und Dyslipidämie als unabhängige und dosisabhängige Risikofaktoren der Entwicklung einer AS [71].

Labordaten

Die untersuchten Laborparameter zeigen in den Ergebnissen dieser Arbeit sowohl zum Zeitpunkt der Baseline als auch des Follow-Ups vor allem ein erhöhtes Gesamtcholesterin sowie LDL-C in der Gruppe der schnellen AS-Progression. Bedeutend ist dieser Punkt aufgrund der Tatsache, dass die Dyslipidämie als allgemein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor etwa 50 % der weltweiten erwachsenen Bevölkerung betrifft [72]. Wie anfangs erwähnt, entsteht die AS pathophysiologisch durch Lipidanreicherungen [73, 74]. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch zahlreiche Studien gestützt, die einen Zusammenhang zwischen erhöhten Lipoproteinspiegeln und dem Risiko für die Entstehung einer AS bestätigen [75-77].

Die Labordaten dieser Arbeit zeigten zu beiden Zeitpunkten und für beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Werte von CRP, Hb und Kreatinin. Auffällig erwies sich jedoch ein erniedrigtes, jedoch statistisch nicht signifikantes, CRP in der Gruppe mit schneller Progression zu beiden Zeitpunkten. Diese Beobachtung lässt sich bei uns, aufgrund des Signifikanzniveaus, nicht als Einflussfaktor für die AV-P_{mean}-Progression erklären. Bei der vorliegenden Arbeit wird vermutet, dass die bereits größtenteils multimorbiden Patienten, die der langsamen Gruppe zugeordnet werden können eine, durch ihre Multimorbidität, natürliche erhöhte entzündliche Aktivität aufweisen. Es wird davon ausgegangen, dass diese entzündliche Aktivität, der sogenannte Inflammationsstress, ein schnelles Fortschreiten der AS verhindert.

Demgegenüber wird in einer japanischen Studie aus dem Jahr 2008, durchgeführt von K. Imai et al. mit nur 135 Patienten, das CRP als Prädiktor des Schweregrades, der Progression und der Prognose einer asymptomatischen AS herausgestellt [78]. Auch in einer anderen Studie zeigten sich, im Gegensatz zu den Daten dieser Arbeit, signifikant erhöhte CRP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit schneller AS-Progression [79].

Echo-Ergebnisse

Auch bei den Ergebnissen der TTE erfolgte eine nachträgliche Gruppeneinteilung anhand des P_{mean}/Jahr für alle Zeitpunkte (Baseline/Follow-up). Es sollten rückwirkend anhand der Ausgangsdaten potenzielle Entscheidungsparameter identifiziert werden.

Zum Baseline-Zeitpunkt stellten sich bei den Patienten, die später eine schnelle Progression der AS zeigten, signifikant erhöhte LVEF und AV-V_{max} dar.

Im Follow-up waren deutlich mehr Unterschiede zu erkennen. Zu den hochsignifikanten echokardiographischen Unterschieden ($p \leq 0,001$), die sich in der schnellen Gruppe im Vergleich zur langsamen Gruppe erhöht zeigten, gehörten IVSd, LVPWd, AV-V_{max}, AV-P_{max} sowie AV-P_{mean}. Als höchst signifikant erwies sich in dieser Gruppe die LVEF ($p \leq 0,01$) [80].

Die echokardiographischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die Bedeutung des LVEF und des AV- V_{\max} bei Patienten mit AS. Eine ausführliche Echokardiographie bei diesen Patienten ist essenziell und ermöglicht neben der Diagnose und Quantifizierung einer AS auch eine Risikostratifizierung für die besonders Gefährdeten, die einem schnellen Progress der AS unterliegen. Patienten mit erhöhten Werten von LVEF und AV- V_{\max} und mittelgradiger AS sollten, auf Basis der vorliegenden Daten, engmaschiger untersucht und frühzeitig einer Intervention oder Operation zugeführt werden.

Bezüglich des AV- V_{\max} kamen auch J. S. Seo et al. zu einer ähnlichen Aussage für eine koreanische Kohorte mit 103 asymptomatischen Patienten mit leichter AS. Der Ausgangswert des AV- V_{\max} zeigte sich nach sechs Jahren im Follow-up in der Gruppe der schnellen Progression signifikant höher als in der Gruppe mit langsamer Progression [81]. Die LVEF erwies sich auch in anderen Studien zur AS als relevant. T. Taniguchi et al. untersuchten zum Beispiel die prognostische Bedeutung der LVEF bei Patienten mit schwerer AS. Es zeigte sich eine geringere Überlebenschance dieser Patienten, wenn die LVEF < 60 % war [82]. Eine ähnliche Schlussfolgerung findet sich auch in einer anderen Studie bei Patienten mit mittelschwerer AS, wo eine niedrige LVEF (< 60 %) und leichtgradige kardiale Symptome mit erhöhter Mortalität assoziiert sind [83]. Die Rolle der LVEF wird auch bei E. Minamino-Muta et al. bei Patienten mit schwerer AS deutlich. Konservativ behandelte Patienten, bei denen die LVEF ein Jahr nach der Diagnose einer schweren AS um mehr als 10 % abnahm, zeigten unter konservativer Behandlung schlechtere AS-bezogene klinische Ergebnisse als Patienten ohne Abnahme der LVEF [84].

Schlussfolgerung in Bezug auf den AV-Pmean-Progress

Anhand der Ergebnisse lässt sich sagen, dass der AV-Pmean-Fortschritt bei Patienten mit einer höheren Prävalenz von kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren deutlich langsamer ist als bei Patienten mit einer geringeren Prävalenz dieser Faktoren. Bei genauerer Betrachtung deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass die Prävalenz der KHK in der Tat die Komorbidität

mit den höchsten Auswirkungen auf die AV-Pmean-Progression sein könnte. Zudem zeigten sich aber auch andere Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen und pAVK bei AS-Patienten mit langsamer AV-Pmean-Progression häufig und bei Patienten mit schneller AV-Pmean-Progression tendenziell weniger häufig.

Zur Erklärung dieser Beobachtung können verschiedene mögliche Gründe aufgeführt werden. Es lässt sich vermuten, dass Myokardischämien, wie sie bei der KHK zum Beispiel nach MI mit nachfolgender Myokardfibrose auftreten, dazu führen, dass der Druck im LV nicht mehr hoch genug aufgebaut werden kann. Dies könnte verantwortlich sein für ein vermindertes AV-Pmean.

Folglich könnte eine niedrigere LVEF auch mit einer langsameren Progression von AV-Pmean verbunden sein (Tabelle 10). Obwohl die LVEF zu Beginn und bei der Nachkontrolle in der Gruppe der langsamen Progression, relativ gesehen, statistisch niedriger war als in der Gruppe der schnellen Progression ($P = 0,02$ und $P = 0,002$), ist der Unterschied laut den vorliegenden Daten eher zu vernachlässigen: 2,9 % bei der Baseline- und 3,8 % bei der Follow-up-Untersuchung und mit einem mittleren EF-Wert von über 50 % sowohl in der Gruppe der langsamen als auch in der Gruppe der schnellen Progression. Darüber hinaus betrug in der Baseline-Untersuchung die Prävalenz von $LVEF < 50 \%$ in der Gruppe der langsamen Progression 18,7 % gegenüber 14,3 % in der Gruppe der schnellen Progression ($P = 0,260$). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die AV-Pmean-Progressionsdifferenz durch die LVEF-Werte in dieser Studie beeinflusst wurde.

Es wurden in Hinblick auf den AV-Pmean-Progress keine relevanten Unterschiede durch Fettleibigkeit, aHT oder Nikotinabusus festgestellt. Diese Ergebnisse passen zu kürzlich veröffentlichten Ergebnissen, die auf eine relevante Prävalenz der KHK bei AS hinweisen [85]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen diese Arbeit berichteten Rosenhek et al. über einen schnelleren Progress der AS bei Patienten mit KHK [86]. In dieser Studie wurde jedoch eine Kohorte mit leichter und mittlerer AS bei deutlich jüngeren Patienten untersucht als in dieser Arbeit.

Arterielle Hypertonie zeigte sich jedoch beim Großteil der Patienten. Ein Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und dem Progress der AS wurde bereits in der Vergangenheit beschrieben [87, 88]; es ließen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der schnellen und langsamen Progressionsgruppe bezogen auf die Prävalenz der aHT finden. Hier sind zukünftig weitere Studien notwendig, um mögliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen für das Patientenoutcome zu ermitteln.

Da AS und KHK auch einen ähnlichen pathophysiologischen Hintergrund haben [3, 4], wäre es nicht verwunderlich, wenn sie auch ähnliche kardiale Komorbiditäten und Risikofaktoren aufweisen würden [70]. In der vorliegenden Arbeit hatte etwa die Hälfte der Patienten mit AS eine KHK; es gab jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer höheren Inzidenz der KHK und einem schnelleren Fortschritt von AV-Pmean. Dennoch fanden sich ein langsames Fortschreiten von AV-Pmean bei Patienten mit KHK sowie bei Patienten mit anderen kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren, unabhängig von Alter, Geschlecht und LVEF. Die Patienten in der Gruppe mit langsamerer Progression, mit einem Durchschnittsalter von 78 Jahren und fortgeschrittener AS, sind vermutlich aufgrund der zahlreichen kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren, einem Druckdefizit des Herzens ausgesetzt. Damit einhergehend führte das in dieser Subgruppe zu einem langsameren Fortschreiten der Krankheit, durch den fehlenden Druck und die fehlenden Scherkräfte auf die vorhandene stenotische AV. Eine verminderte myokardiale Kontraktionskraft und eine verminderte myokardiale Mikrozirkulation sowie erhöhte myokardiale Fibrosen und myokardiale Gefäßinsuffizienzen könnten für das beobachtete Phänomen des fehlenden Druckaufbaus verantwortlich sein. Dies kann jedoch nicht auf Grundlage der aktuellen Daten verifiziert werden. Die AS ist vor allem bei älteren Menschen ein häufiges Krankheitsbild [1, 89]. Der Großteil der vorliegenden Kohorte war beim Follow-up-TTE älter als 70 Jahre, wohingegen sich keine Korrelation zwischen Alter und Progressionsrate des AV-Pmean zeigte.

Interessanterweise legt die Geschlechteranalyse einige Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten nahe. Die Frauen in der Gesamtkohorte

hatten weniger kardiale Risikofaktoren und Komorbiditäten. Vor allem Nikotinabusus, KHK und pAVK lagen bei den weiblichen Patienten seltener vor als bei den männlichen.

Die Frauen waren zudem im Durchschnitt älter und hatten eine höhere LVEF. Diese Daten stimmen mit kürzlich vorgestellten Ergebnissen anderer Forschungsgruppen überein [90, 91]. Buja et al. verglichen Männer und Frauen mit schwerer AS, die sich einer TAVI unterzogen, und fanden heraus, dass die Frauen zwar älter waren und häufiger aHT hatten, aber seltener KHK, CKD und pAVK [92]. Trotz der genannten Unterschiede in der Prävalenz von Komorbiditäten und Risikofaktoren ließen sich keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten in der jährlichen Progression des AV-Pmean feststellen.

Meyer et al. haben erst kürzlich auf Geschlechtsunterschiede bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz entwickeln hingewiesen [93]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der genannten Studie, von Meyer et al., waren die Frauen in ihrer Patientenkohorte durchschnittlich älter. Männer entwickelten häufiger eine Herzinsuffizienz. Frauen hatten auch seltener einen Herzinfarkt und waren häufiger in der Gruppe der Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF), während Männer ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF) hatten. Diese Ergebnisse weisen einige Ähnlichkeiten mit den Resultaten dieser Arbeit auf. In Anlehnung an die Studie von Meyer et al. könnte angenommen werden, dass Frauen nicht nur weniger Komorbiditäten haben als Männer, sondern auch seltener eine relevante AS entwickeln. Frauen mit AS scheinen zwar auch eine höhere LVEF als Männer zu haben, doch könnten die Ergebnisse aufgrund von generellen geschlechtlichen Unterschieden bei der Herzmuskelmasse und dem Herzkammervolumen verzerrt sein. Für künftige Studien könnte es von Interesse sein zu analysieren, ob die oben genannten Unterschiede bezüglich des Patientengeschlechts, des natürlichen Verlaufs der AS sowie der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (HFpEF oder HFrEF) miteinander zusammenhängen.

In der vorliegenden Arbeit hatten Patienten mit raschem Fortschritt des AV-Pmean einen höheren LDL-C-Spiegel, unabhängig von Alter, Geschlecht und

LVEF; Letzterer erwies sich somit als unabhängiger Risikofaktor. Auch innerhalb der ROC-Analyse zeigte er mit AUC = 0,607 das beste Ergebnis bezüglich einer Funktion als prognostischer Marker einer schnellen AS-Progression. Im Einklang mit diesen Erkenntnissen zeigten frühere Studien auch höhere Werte von LDL-C als Risikofaktor für eine AS [94].

Bisherige Studien zur Reduktion dieses Risikofaktors durch eine Statintherapie konnten bis dato jedoch keinen positiven Nutzen auf die Klappenfunktion und die Klappenverkalkung nachweisen [9, 95, 96].

Thaigo et al. haben kürzlich diesbezüglich einen Bericht vorgestellt, der niedrigere Werte von AV-Pmean bei Patienten aufzeigte, die unter Statintherapie waren. Der Forschungsgruppe zufolge kann diesen Daten aufgrund der geringen Qualität der analysierten Studien keine große Aussagekraft zugesprochen werden, daher ist der Einfluss einer Statintherapie auf die AS weiterhin nicht sicher nachgewiesen [97].

Die CRP-Werte waren auch in der Gruppe der langsamen Progression hoch, was auf erhöhten entzündlichen Stress bei diesen Patienten hindeutet; dies lässt sich gut durch eine Korrelation des erhöhten Entzündungsstatus mit den höheren Komorbiditäten bei diesen Patienten erklären.

Zu guter Letzt darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es auch Ursachen für eine AS-Progression außerhalb der gewöhnlichen klinisch-diagnostischen Parameter geben kann. Eine große Studie, die *British OxValve Population Cohort Study*, zeigte einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und einer Herzklappenerkrankung. Als Begründung wurde angeführt, dass sozial schwächere Bevölkerungsgruppen für erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren exponiert sind, wie Nikotinabusus, Dyslipidämie und aHT, und gleichzeitig in geringerem Maße Screenings wahrnehmen und verspätet Behandlungen durchführen lassen [98].

Die Diagnose einer definitiven bikuspidalen AS kann mittels TTE nur schwer gestellt werden, sodass ein möglicher Einfluss einer bikuspidalen AV auf den Pmean-Verlauf in der vorliegenden Arbeit nicht beachtet werden konnte, da diese Patienten nicht in die Studien miteingeschlossen wurden. Selbst ein

geringer Anteil dieser Patientenuntergruppe kann durch den fehlenden Einschluss in die Auswertung zu verzerrten Ergebnissen führen.

Der aktuelle Kenntnisstand in der Risikostratifizierung von AS-Patienten, die einen schnellen Progress ihrer AV-Verengung erfahren, reicht trotz des Einsatzes hochentwickelter Labortechniken und der Durchführung einer körperlichen Untersuchung noch nicht aus, um gefährdeten Patienten frühzeitig den Verlauf vorherzusagen .

Wünschenswert sind künftige Risikoscores mit zusätzlichen Variablen, die eine bessere Stratifizierung des individuellen Profils von Risikopatienten ermöglichen und zur Entscheidung für eine geeignete Behandlung beitragen.

6 Zusammenfassung

Bei dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden insgesamt 402 Patienten (mittleres Alter $78 \pm 9,4$ Jahre, 58 % männlich) eingeschlossen. Zwischen April 2006 und Februar 2016 erfolgten zwei aufeinanderfolgende TTE im Abstand von mindestens einem Jahr; berücksichtigt wurden alle Patienten mit mindestens der Diagnose einer mittelgradigen AS zum Follow-up-Zeitpunkt. Laborparameter, Medikationen und das Auftreten von acht kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren (aHT, DM, KHK, pAVK, CKD, cerebrovaskuläre Erkrankungen, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ und Nikotinabusus) wurden hierzu analysiert.

Es folgte eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen, eine mit langsamer Progression ($\text{AV-Pmean} < 5 \text{ mmHg/Jahr}$) und eine mit schneller Progression ($\text{AV-Pmean} \geq 5 \text{ mmHg/Jahr}$). Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug $3,4 \pm 1,9$ Jahre. Die Patienten hatten im Durchschnitt $3,1 \pm 1,6$ kardiale Komorbiditäten und Risikofaktoren. Die Anzahl der Faktoren zeigte sich in der Gruppe der langsamen Progression erhöht (Anzahl kardialer Komorbiditäten und Risikofaktoren langsame Progressionsgruppe vs. schnelle Progressionsgruppe: $3,3 \pm 1,5$ vs. $2,9 \pm 1,7$; $P = 0,036$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit veranschaulichen, dass Patienten mit moderater oder schwerer AS und einer hohen Prävalenz von kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren, vor allem nach Myokardinfarkt, KHK und DM, generell eine langsamere Progression des Pmean über der AV zeigen im Vergleich zu Patienten mit einer geringen Prävalenz von kardialen Komorbiditäten und Risikofaktoren.

Eine höhere LDL-C-Konzentration im Blut ist ein Risikofaktor für eine schnelle AV-Pmean-Progression, während eine höhere CRP-Konzentration verbunden ist mit einer langsameren AV-Pmean-Progression. Dies zeigt eine starke Korrelation zwischen der Prävalenz von kardialen Komorbiditäten und Inflammationsstress.

Unter der Annahme einer klinischen Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich Patienten mit bekannter AS, die ein erhöhtes Risiko für einen

schnellen Progress der Stenose haben, besser identifizieren und herausfiltern und somit engmaschiger kontrollieren und auch frühzeitiger behandeln. Dieser mögliche Zeitvorteil ist von großer Bedeutung aufgrund der geringen Überlebensrate bei hochgradiger AS und der nachweislichen Reduktion von Mortalität und Morbidität bei frühzeitiger Überweisung in spezialisierte Zentren [40, 99].

7 Literaturverzeichnis

1. lung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
2. Sutherland, G.R.H., Liv; Claus, Piet; D'Hooge, Jan; Bijnens, Bart H., *Doppler Myocardial Imaging: A Textbook*. 2006: BSWK bvba.
3. Roberts, W.C., *The senile cardiac calcification syndrome*. Am J Cardiol, 1986. **58**(6): p. 572-4.
4. Sathyamurthy, I. and S. Alex, *Calcific aortic valve disease: Is it another face of atherosclerosis?* Indian Heart J, 2015. **67**(5): p. 503-6.
5. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 844-53.
6. Olszowska, M., *Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults*. Pol Arch Med Wewn, 2011. **121**(11): p. 409-13.
7. Rogers, F.J., *Aortic stenosis: new thoughts on a cardiac disease of older people*. J Am Osteopath Assoc, 2013. **113**(11): p. 820-8.
8. Boudoulas, K.D., et al., *The aortic stenosis complex: aortic valve, atherosclerosis, aortopathy*. J Cardiol, 2015. **65**(5): p. 377-82.
9. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
10. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 503-12.
11. Dorn, G.W., 2nd, *Shared genetic risk for sclerosis of valves and vessels*. N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 569-70.
12. Lee, Y.S. and Y.Y. Chou, *Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis*. Chin Med J (Engl), 1998. **111**(10): p. 934-9.
13. 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.
14. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
15. Krayenbuehl, H.P., et al., *Left ventricular systolic function in aortic stenosis*. Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 19-23.
16. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
17. Clavel, M.A. and P. Pibarot, *Assessment of low-flow, low-gradient aortic stenosis: multimodality imaging is the key to success*. EuroIntervention, 2014. **10 Suppl U**: p. U52-60.
18. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. **115**(22): p. 2856-64.
19. Adda, J., et al., *Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study*. Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(1): p. 27-35.
20. Annabi, M.S., et al., *Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(5): p. 475-485.
21. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.

22. Varadarajan, P., et al., *Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **82**(6): p. 2111-5.
 23. Faggiano, P., et al., *Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2006. **4**: p. 27.
 24. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
 25. Faggiano, P., et al., *Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(1): p. 99-101.
 26. Leye, M., et al., *Size-adjusted left ventricular outflow tract diameter reference values: a safeguard for the evaluation of the severity of aortic stenosis*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(5): p. 445-51.
 27. 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.
 28. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. *Circulation*, 2003. **108**(9): p. 1146-62.
 29. Aronow, W.S., et al., *Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons*. *American Journal of Cardiology*, 2001. **88**(6): p. 693-695.
 30. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. *Eur J Echocardiogr*, 2009. **10**(1): p. 1-25.
 31. Köhler, E. and M.-C. Tataru, *Klinische Echokardiographie Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM) ; 43 Tabellen*. 5., neu bearb. und erw. Aufl. ed. 2001, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XI, 811 S.
 32. Flachskampf, F.A. and C.E. Angermann, *Praxis der Echokardiografie: das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik ; 68 Tabellen ; [inklusive DVD]*. 2011: Thieme.
 33. Otto, C.M. and A.S. Pearlman, *Textbook of clinical echocardiography*. 1995, Philadelphia: W.B. Saunders.
 34. Lang, R., Badano L., , *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016. **17**(4): p. 412.
 35. Kunert, M. and L.J. Ulbricht, *Praktische Echokardiographie: Lehrbuch und CD-ROM mit Video-Atlas; mit 40 Tabellen; CD-ROM mit 127 Videosequenzen*. 2006: Deutscher Ärzteverlag.
 36. Weir, C.B. and A. Jan, *BMI Classification Percentile And Cut Off Points, in StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
37. Zweig, M.H. and G. Campbell, *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. *Clin Chem*, 1993. **39**(4): p. 561-77.
 38. Hilgers, R.-D., P. Bauer, and V. Scheiber, *Einführung in die medizinische Statistik*. 2007: Springer-Verlag.
 39. Coffey, S., et al., *Global epidemiology of valvular heart disease*. *Nat Rev Cardiol*, 2021. **18**(12): p. 853-864.

40. Thoenes, M., et al., *Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS)-review of current practice and future perspectives*. J Thorac Dis, 2018. **10**(9): p. 5584-5594.
41. Otto, C.M., *Timing of aortic valve surgery*. Heart, 2000. **84**(2): p. 211-8.
42. Faggiano, P., et al., *Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process*. Int J Cardiol, 2012. **159**(2): p. 94-9.
43. Chen, H.Y., J.C. Engert, and G. Thanassoulis, *Risk factors for valvular calcification*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019. **26**(2): p. 96-102.
44. Otto, C.M., et al., *2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2021. **143**(5): p. e72-e227.
45. Bikbov, B.P., C.A.; Levey, A.S.; Smith, M.; Abdoli, A.; Abebe, M.; Adebayo, O.M.; Afarideh, M.; Agarwal, S.K.; Agudelo-Botero, M.; et al. , *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2020. **395**(10225): p. 709-733.
46. Vavilis, G., et al., *Kidney Dysfunction and the Risk of Developing Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(3): p. 305-314.
47. Bruch, C., et al., *Prevalence and prognostic impact of comorbidities in patients with severe aortic valve stenosis*. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(1): p. 23-9.
48. Bohbot, Y., et al., *Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(6).
49. Smith, R.L., 2nd, et al., *Does body mass index affect outcomes for aortic valve replacement surgery for aortic stenosis?* Ann Thorac Surg, 2012. **93**(3): p. 742-6; discussion 746-7.
50. Palta, S., et al., *New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention*. Circulation, 2000. **101**(21): p. 2497-502.
51. Quiñones, M.A., et al., *Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2002. **15**(2): p. 167-84.
52. Delgado, V., et al., *How Do We Reconcile Echocardiography, Computed Tomography, and Hybrid Imaging in Assessing Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity?* JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(2): p. 267-282.
53. Guzzetti, E., et al., *Transvalvular Flow, Sex, and Survival After Valve Replacement Surgery in Patients With Severe Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(16): p. 1897-1909.
54. Dhoble, A., et al., *Cardiopulmonary responses to exercise and its utility in patients with aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2014. **113**(10): p. 1711-6.
55. Domanski, O., et al., *Cardiopulmonary exercise testing is a better outcome predictor than exercise echocardiography in asymptomatic aortic stenosis*. Int J Cardiol, 2017. **227**: p. 908-914.
56. Cawley, P.J. and C.M. Otto, *Prevention of calcific aortic valve stenosis-fact or fiction?* Ann Med, 2009. **41**(2): p. 100-8.
57. Myerson, S.G., *Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**(1): p. 7.
58. Cuff, 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.

59. Nassimiha, D., et al., *Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients > or = 60 years of age*. Am J Cardiol, 2001. **87**(6): p. 807-9, a9.
60. Bahler, R.C., et al., *Factors leading to progression of valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1999. **84**(9): p. 1044-8.
61. Roger, V.L., et al., *Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography*. Am Heart J, 1990. **119**(2 Pt 1): p. 331-8.
62. Mourino-Alvarez, L., et al., *Diabetes Mellitus and Its Implications in Aortic Stenosis Patients*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(12).
63. Deutscher, S., H.E. Rockette, and V. Krishnaswami, *Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis*. J Chronic Dis, 1984. **37**(5): p. 407-15.
64. In-Chang Hwang, S.K., Dachung Boo et al., *Impact of Glycemic Control on the Progression of Aortic Stenosis: a Common Data Model Cohort Study*, in *BMC Endocrine Disorders (in Review)*. 2022: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1173479/v1>.
65. Paquin, A., et al., *Progression of aortic stenosis after an acute myocardial infarction*. Open Heart, 2022. **9**(1).
66. Peter, M., et al., *Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease*. Chest, 1993. **103**(6): p. 1715-9.
67. Arita, Y., et al., *Association of aortic valve calcification with carotid artery lesions and peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study*. BMC Nephrol, 2020. **21**(1): p. 203.
68. Paulsen, N.H., et al., *Association between aortic valve calcification measured on non-contrast computed tomography and aortic valve stenosis in the general population*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016. **10**(4): p. 309-15.
69. Mohler, E.R., et al., *Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study*. Clin Cardiol, 1991. **14**(12): p. 995-9.
70. 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.
71. Yan, A.T., et al., *Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(12): p. 1523-1532.
72. Hedayatnia, M., et al., *Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population*. Lipids Health Dis, 2020. **19**(1): p. 42.
73. Banovic, M., L. Athithan, and G.P. McCann, *Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination*. Diab Vasc Dis Res, 2019. **16**(4): p. 310-323.
74. Garg, R., et al., *Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study*. J Nat Sci Biol Med, 2015. **6**(1): p. 163-8.
75. Arsenault, B.J., et al., *Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort*. Circ Cardiovasc Genet, 2014. **7**(3): p. 304-10.
76. Yu, B., et al., *Lipoprotein(a) Induces Human Aortic Valve Interstitial Cell Calcification*. JACC Basic Transl Sci, 2017. **2**(4): p. 358-371.
77. Yu, B., et al., *Pathological significance of lipoprotein(a) in aortic valve stenosis*. Atherosclerosis, 2018. **272**: p. 168-174.
78. Imai, K., et al., *C-Reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis*. Am Heart J, 2008. **156**(4): p. 713-8.
79. Sanchez, P.L. and A. Mazzone, *C-reactive protein in degenerative aortic valve stenosis*. Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 24.
80. Bortz, J. and N. Döring, *Forschungsmethoden für Human-und Sozialwissenschaftler*. Berlin ua: Springer, 2006.

81. Seo, J.S., et al., *Predictors of echocardiographic progression in patients with mild aortic stenosis*. Korean Circ J, 2011. **41**(11): p. 649-53.
82. Taniguchi, T., et al., *Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(2): p. 145-157.
83. Stassen, J., et al., *Moderate aortic stenosis: importance of symptoms and left ventricular ejection fraction*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022. **23**(6): p. 790-799.
84. Minamino-Muta, E., et al., *Decline in Left Ventricular Ejection Fraction During Follow-Up in Patients With Severe Aortic Stenosis*. JACC Cardiovasc Interv, 2019. **12**(24): p. 2499-2511.
85. Rapp, A.H., et al., *Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris*. Am J Cardiol, 2001. **87**(10): p. 1216-7; A7.
86. 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.
87. Antonini-Canterin, F., et al., *Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role?* Hypertension, 2003. **41**(6): p. 1268-72.
88. Bermejo, J., *The effects of hypertension on aortic valve stenosis*. Heart, 2005. **91**(3): p. 280-2.
89. Rezzoug, N., et al., *The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**(1): p. 7.
90. Hartzell, M., et al., *Effect of gender on treatment and outcomes in severe aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2011. **107**(11): p. 1681-6.
91. Sherif, M.A., et al., *Effect of gender differences on 1-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: results from a multicenter real-world registry*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(8): p. 613-20.
92. Buja, P., et al., *Comparison of variables in men versus women undergoing transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis (from Italian Multicenter CoreValve registry)*. Am J Cardiol, 2013. **111**(1): p. 88-93.
93. Meyer, S., et al., *Sex differences in new-onset heart failure*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(4): p. 342-50.
94. Langsted, A., et al., *PCSK9 R46L Loss-of-Function Mutation Reduces Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Risk of Aortic Valve Stenosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(9): p. 3281-7.
95. Panahi, Y., et al., *Atorvastatin therapy is not associated with slowing the progression of aortic stenosis: findings of a randomized controlled trial*. Clin Lab, 2013. **59**(3-4): p. 299-305.
96. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial*. Circulation, 2010. **121**(2): p. 306-14.
97. Thiago, L., et al., *Statins for aortic valve stenosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**: p. CD009571.
98. d'Arcy, J.L., et al., *Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study*. Eur Heart J, 2016. **37**(47): p. 3515-3522.
99. Carabello, B.A., *Introduction to aortic stenosis*. Circ Res, 2013. **113**(2): p. 179-85.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aHT	arterielle Hypertonie
AKE	Aortenklappenersatz
Aks	Aortenklappensklerose
AoA	Aorta ascendens
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV	Aortenklappe (Aortic Valve)
AV-Pmean	mittlerer Druckgradient der
Aortenklappe	
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
B-Mode	brightness-Mode (Ultraschall)
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body-surface-area
CI	Konfidenzintervall
CKD	chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CW	continuous-wave
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrates
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin 1 Ac
HDL-C	high-density-lipoprotein-
Cholesterin	
ICR	Intercostalraum
IVSd	Intraventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
LAD	Durchmesser des linken Vorhofs
LDL-C	low-density-lipoprotein-Cholesterin
Lp-(a)	Lipoprotein-(a)-Gen
LVEDD	LV enddiastolischer Durchmesser
LV	linker Ventrikel
LVPWd	hintere linksventrikuläre Wanddicke
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPWd	hintere linksventrikuläre Wanddicke
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztherapie
M-Mode	Motion-Mode (Ultraschall)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pmean	mittlerer Druckgradient
PW	pulsed-wave

TAVI
Aortenklappenimplantation
TTE
TEE
VR

transkatheter

transthorakale Echokardiographie
transösophageale Echokardiographie
Velocity ratio

II. Formel- und Abbildungsverzeichnis

Formel a: Kontinuitätsgleichung zur Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche	7
Formel b: Schallgeschwindigkeit	10
Abb. 1: M-Mode – A. Carotis interna	13
Abb. 2: 2D + M-Mode – A. Carotis interna.....	14
Abb. 3: M-Mode durch den LV.....	21
Abb. 4: Messung des LVOT aus 2D-Bild	21
Abb. 5: LAD in parasternaler Langachse in M-Mode.....	22
Abb. 6: EF Simpson – Apikaler 2-Kammerblick.....	23
Abb. 7: EF Simpson – Apikaler 4-Kammerblick.....	23
Abb. 8: Transmitrales Flussprofil mittels PW-Doppler	24
Abb. 9: CW-Doppler – Transaortales Flussprofil (AV meanPG = AV-Pmean)	25
Abb. 10: PW-Doppler – Flussprofil des LVOT	26
Abb. 11: Säulendiagramm. Baseline – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen als Anteil der Kohorte in Prozent	33
Abb. 12: Säulendiagramm. Follow-up – Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen als Anteil der Kohorte in Prozent	34
Abb. 13: Säulendiagramm. Baseline – Gesamtcholesterin langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean.....	35
Abb. 14: Säulendiagramm. Baseline – LDL-C, langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean	36
Abb. 15: Säulendiagramm. Follow-up – Gesamtcholesterin, langsame vs. schnelle Progression von Pmean.....	37
Abb. 16: Säulendiagramm. Follow-up – Gesamtcholesterin, langsame vs. schnelle Progression von AV-Pmean.....	38
Abb. 17: ROC-Kurven verschiedener Laborparameter und Risikofaktoren.....	39
Abb. 18: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für LVPWd zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression.....	43
Abb. 19: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AVA VTI zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression.....	44
Abb. 20: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-V _{max} zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression.....	45
Abb. 21: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-P _{max} zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression.....	46
Abb. 22: Säulendiagramm. Vergleich echokardiographischer Ergebnisse für AV-Pmean zwischen Baseline und Follow-up sowie langsamer und schneller Progression	47

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose, Einteilung durch Doppler-TTE.....	7
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung in der Kohorte	29
Tabelle 3: Baseline – Klinische Charakteristika der Kohorte	30
Tabelle 4: Follow-up – Klinische Charakteristika der Kohorte	30
Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei Baseline.....	32
Tabelle 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei Follow-up.	34
Tabelle 7: Laborchemische Daten zum Baseline-Zeitpunkt	35
Tabelle 8: Laborchemische Daten zum Follow-up-Zeitpunkt.....	37
Tabelle 9: AUCs der zugehörigen ROCs aus Abb. 18.....	39
Tabelle 10: Echokardiographische Daten im Vergleich von Baseline und Follow-up (Mittelwert ± Standardabweichung).....	42
Tabelle 11: Odds Ratio der Laborparameter assoziiert mit schneller AV-Pmean-Progression nach Adjustierung mit Alter, Geschlecht sowie mit Alter und Geschlecht	49

IV. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die durch direktes oder indirektes Wirken zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck danke ich ganz herzlich für die Übernahme der Doktorvaterschaft und dass sie mir eine Arbeitsstelle in ihrem Team an der Uniklinik Würzburg ermöglichten.

Herrn Dr. med. Kai Hu danke ich für die Einführung in die Arbeitsgruppe sowie die unverzichtbare Hilfe bei echokardiographischen und inhaltlichen Fragen.

Frau Dr. Dan Liu für ihre unverzichtbare Hilfe in statistischen Belangen.

Und ganz besonders bei meiner Frau ohne die diese Arbeit, durch ihre seelische und moralische Unterstützung, nie möglich gewesen wäre, und die mir zu jeder Zeit zur Seite stand und mich immer selbstlos unterstützte.

V. Eigene Veröffentlichungen

'Association between Comorbidities and Progression of Transvalvular Pressure Gradients in Patients with Moderate and Severe Aortic Valve Stenosis'

(Tim Salinger, Kai Hu, Dan Liu, Scharoch Taleh, Sebastian Herrmann, Daniel Oder, Daniel Gensler, Jonas Müntze, Georg Ertl, Kristina Lorenz, Stefan Frantz, Frank Weidemann et al.)

Permission to Print

<https://www.hindawi.com/journals/crp/2018/3713897/#copyright>

Copyright © 2018 Tim Salinger et al. This is an open access article distributed under the , which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.