

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

**„Risikostratifizierung der Aortenstenose von
über 80-jährigen Patienten mittels
echokardiographischer Parameter“**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Daniel Matthias Rau

aus Weingarten

Würzburg, August 2012

Referent: Prof. Dr. Frank Weidemann

Koreferent: Dr. Christian Ritter

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Der Promovend ist Arzt.

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DIE AORTENKLAPPENSTENOSE	1
1.1.1	PRÄVALENZ UND ÄTIOLOGIE	1
1.1.2	PATHOGENESE	1
1.1.3	SCHWEREGRADBEURTEILUNG	3
1.2	THEMA UND FRAGESTELLUNG	4
1.2.1	THEMA	4
1.2.2	FRAGESTELLUNG	5
2	<u>PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE</u>	5
2.1	GRUNDLAGEN DES ULTRASCHALLS	5
2.2	DIE KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	7
2.2.1	M-MODE	7
2.2.2	ZWEIDIMENSIONALE ECHOKARDIOGRAPHIE	7
2.2.3	RINGMOTION	8
2.3	DIE KONVENTIONELLE DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	8
2.3.1	DOPPLER-PRINZIP	8
2.3.2	CONTINUOUS-WAVE-DOPPLER (CW-DOPPLER)	9
2.3.3	PULSED-WAVE-DOPPLER (PW-DOPPLER)	10
2.3.4	FARBDOPPLER	10
2.4	GEWEBEDOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	11
2.4.1	GRUNDLAGEN	11
2.4.2	GESCHWINDIGKEITEN DES MYOKARDS	11
2.4.3	STRAIN RATE	12
2.4.4	STRAIN	13
3	<u>METHODEN</u>	15
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN	15
3.2	ANALYSE DER KÖRPERLICHEN UNTERSUCHUNG	16
3.3	FOLLOW UP	17
3.4	RISIKOSTRATIFIZIERUNG BEZÜGLICH OPERATION	18
3.5	ENDPUNKTE	19
3.6	ECHOKARDIOGRAPHIE	19
3.6.1	STANDARDISIERTE ECHOKARDIOGRAPHIE	19
3.6.1.1	<i>Allgemeine Echokardiographische Daten</i>	20
3.6.1.2	<i>Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion</i>	20
3.6.1.3	<i>Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion</i>	21
3.6.1.4	<i>Beurteilung von Herzklappenerkrankungen anhand geeigneter Parameter</i>	22
3.6.1.5	<i>Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion</i>	23
3.6.2	DER GEWEBEDOPPLER	24
3.6.2.1	<i>Akquirierung der Gewebedoppler Daten und Auswertung der akquirierten Daten der einzelnen Myokardsegmente</i>	24
3.6.2.2	<i>Ringmotion</i>	27

3.7	BLUTENTNAHME ZUR BESTIMMUNG VON CREATININ UND Hb	27
3.8	STATISTIK	28
<hr/>		
4	ERGEBNISSE	28
<hr/>		
4.1	GRUPPENEINTEILUNG	28
4.2	DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	29
4.2.1	ALLGEMEINE PATIENTENBEZOGENE DATEN	29
4.2.2	RISIKOFAKTOREN UND BEGLEITERKRANKUNGEN	29
4.2.3	SYMPTOME DER AORTENSTENOSE	32
4.2.4	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	33
4.2.5	ALLGEMEINE STUDIENDATEN UND ENDPUNKTE	35
4.2.6	ECHOKARDIOGRAPHISCHE DATEN	39
4.2.7	GEWEBEDOPPLERDATEN	41
4.2.8	STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ECHOKARDIOGRAPHISCHEN UND GEWEBEDOPPLERDATEN	44
4.2.8.1	<i>ROC Kurven, Sensitivitäten und Spezifitäten</i>	44
4.2.8.2	<i>Kaplan Meier Überlebenskurven</i>	49
4.2.8.3	<i>Korrelation von Ringmotion und Strainrate</i>	53
4.2.8.4	<i>Darstellung der einzelnen Patienten als Säulendiagramm</i>	53
<hr/>		
5	DISKUSSION	56
<hr/>		
5.1	SYMPTOME	56
5.2	ALLGEMEINE STUDIENDATEN	56
5.3	KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE	57
5.4	GEWEBEDOPPLER	59
5.5	SCHLUSSFOLGERUNG	60
<hr/>		
6	LIMITATIONEN DER STUDIE	61
<hr/>		
7	ZUSAMMENFASSUNG	62
<hr/>		
8	LITERATURVERZEICHNIS	64
<hr/>		
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69

ANHANG

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1 Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Prävalenz und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) ist mit ca. 43% die häufigste Herzklappenerkrankung bei Erwachsenen.^{1,2} Die Stenose kommt dabei ätiologisch entweder congenital durch eine bicuspide Anlage mit aufgesetzter Kalzifizierung, durch das rheumatische Fieber oder durch altersbedingte Sklerosierung zu Stande.² Mit mehr als 90 % ist bei älteren Patienten dabei die kalzifizierende (früher senile oder degenerative) AS die häufigste Ursache.² Bei der Population der > 65 Jährigen besteht in ca. 30 % eine Aortenklappensklerose, in ca. 2% besteht eine hochgradige, in 5% eine mittelgradige und in 9% eine geringgradige AS.¹⁻⁴ Ungefähr 80% der Patienten mit einer symptomatischen Aortenstenose sind männlich.⁴ Die Prävalenz der AS nimmt deutlich zu, da die Lebenserwartung der Bevölkerung stetig steigt.^{1,5} Zudem ist die AS die zweithäufigste Indikation für einen herzchirurgischen Eingriff.^{6,7} Die kalzifizierende Aortenstenose, ist so bedeutsam, da sogar bei Abwesenheit einer Diagnose einer Koronararterienerkrankung eine Assoziation mit einer 50 %igen Risikosteigerung für einen kardiovaskulären Tod und einen Myokardinfarkt besteht.^{2,8-10}

Das rheumatische Fieber, welches durch Streptokokken verursacht wird, ist heutzutage nur noch in Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung relevant, da es in den Industrieländern durch eine Antibiotikatherapie behandelbar ist. In den Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung jedoch ist das rheumatische Fieber ein wesentlicher Risikofaktor.⁷

1.1.2 Pathogenese

Für die Pathogenese der Aortenklappenstenose wird im Moment ein neues Konzept entwickelt, welches entzündliche und proliferative Prozesse umfasst. T-Lymphozyten und Makrophagen lassen Zytokine frei nachdem sie ins Endothel migriert sind. Diese Zytokine stimulieren dann Fibroblasten, welche wiederum die zelluläre Proliferation

und extrazellulären Matrixumbau initiieren. Eine Untergruppe von Fibroblasten wandelt sich in Myofibroblasten mit Eigenschaften glatter Muskelzellen um. LDL (Low density Lipoprotein) wird ins subendotheliale Gewebe verbracht, dort oxidiert und von Makrophagen aufgenommen. Diese wandeln sich dann zu Schaumzellen um. Das Angiotensin Converting Enzym mit dem Kofaktor Apolipoprotein B bewirkt die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Dieses wiederum bewirkt über den Angiotensin I Rezeptor die Umwandlung von Myofibroblasten in einen osteoblastischen Phänotyp, der dann wiederum kalzifizierende Knoten und Knochenformationen bildet.^{2,8} Durch diesen chronischen Prozess kommt es dann zu einer fibrotischen Verdickung und Verkalkung der Klappentaschen.¹¹

Die Risikofaktoren für die kalzifizierende Aortenstenose entsprechen denen für die Artherosklerose. Dies wurde für die LDL-Cholesterin Konzentrationserhöhung im Serum, das LP(a), den Diabetes mellitus, den Nikotinabusus und die Hypertension beschrieben.^{2,5} Außerdem besteht eine Verbindung von inflammatorischen Markern und Komponenten des metabolischen Syndroms.^{2,12} Auch Genpolymorphismen scheinen den Schweregrad der AS zu beeinflussen.⁵ Die Mechanismen jedoch, über die die Risikofaktoren die Krankheit beeinflussen, sind noch nicht vollständig geklärt.⁷

In einem genetischen Mausmodell wurde des weiteren gezeigt, dass die Hypercholesterinämie zu einer hämodynamisch relevanten Aortenstenose führt und dass diese Erkenntnis wohl auch für den Menschen von Bedeutung ist.¹³ Außerdem wurde in einer retrospektiven Studie nachgewiesen, dass durch eine konsequente HMG-CoA Reduktase – Therapie die Progression der AS verlangsamt werden konnte.^{12,14,15} Dieses Ergebnis wurde auch in einem Tiermodell nachgewiesen.¹⁶ Es besteht zudem eine hohe Prävalenz bei Patienten mit M. Paget des Knochens und bei Patientin mit Niereninsuffizienz im Endstadium.² Zudem wurden genetische Polymorphismen mit der Erkrankung in Verbindung gebracht. Des Weiteren wurde eine familiäre Clusterung nachgewiesen.¹⁷

Durch die Verengung der Aortenklappe kommt es zu einem Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel (LV) und Aorta ascendens. Experimentell geschaffene plötzliche, schwere Obstruktion führt zu einer Dilatation des LV und zu einer Reduzierung des Schlagvolumens.⁴ Bei Patienten mit kalzifizierender AS entsteht die Obstruktion jedoch über Jahre hinweg. Die Auswurfraction des linken Ventrikels wird dabei durch die

konzentrische Hypertrophie des LV, durch die Replikation von Sarkomeren, konstant gehalten.^{2,4,18} Dabei wurde eine umgekehrte Korrelation zwischen Wandstress und Ejektionsfraktion bei Patienten mit AS beschrieben.² Durch diesen Kompensationsmechanismus wird der myokardiale, systolische Wandstress nahezu normal gehalten. Auf diese Weise kann ein großer transaortaler Druckgradient von > 50 mmHg ohne Reduzierung des Schlagvolumens oder ohne eine LV Dilatation über viele Jahre toleriert werden.⁴

Die Patienten sind am Anfang dieser Erkrankung komplett asymptomatisch (als asymptomatische hochgradige AS bezeichnet). Da die Aortenklappenstenose allerdings eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wird die Aortenöffnungsfläche jedoch immer geringer und der Druckgradient zwischen dem LV und der Aorta ascendens steigt immer weiter an, was in einer Abnahme der kontraktilen Reserve des Myokards gipfelt. Dieser Anstieg des Druckgradienten ist ab einem gewissen Punkt nicht mehr mit den natürlichen Kompensationsmechanismen beherrschbar. Die Patienten registrieren dies vor allem durch Symptome bei Belastung.⁷ Im weiteren Verlauf bestehen die Kardinalsymptome Dyspnoe, Angina pectoris und Synkope auch in Ruhe.⁴ Dies ist vor allem die Folge der nicht mehr ausreichenden Kompensationsmechanismen, was sich in einer Abnahme des Druckgradienten und einer Abnahme der LV-Hypertrophie widerspiegelt. Das Risiko eines plötzlichen Versterbens an einer kardialen Dekompensation aufgrund der AS ist in diesem Stadium der Erkrankung sehr hoch.⁷ Die mittlere Überlebenszeit nach Entwicklung von Symptomen liegt dabei zwischen zwei und fünf Jahren.¹⁹

1.1.3 Schweregradbeurteilung

Für die Diagnostik der Aortenstenose ist laut der aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie derzeit die Echokardiographie mit Dopplermessungen der Goldstandard für die bildgebenden Verfahren zur Quantifizierung des Schweregrades der Aortenklappenstenose.¹ Es kann zum einen die Geschwindigkeit der Progression mit der diese Erkrankung verläuft abgeschätzt werden (Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe $AV_{MAX} > 0,3$ m/s innerhalb eines Jahres). Zum anderen können Belastungstests in Form der Ergometrie und der

Stressechokardiographie wichtige Informationen für die Wahl des Operationszeitpunktes und für die Prognose geben und zudem auch für die Beurteilung der kontraktiven Reserve bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose herangezogen werden.¹ Die Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie wird derzeit nur bei begleitender Ektasie der Aorta ascendens (> 4 cm) oder bei extrem schwierigen Schallbedingungen im Echo empfohlen.¹ Dies kommt vor allem gehäuft bei Patienten mit bikuspidaler Klappenanlage und/oder begleitender Bindegewebserkrankung vor. Auch die Bestimmung neuer Parameter, wie kardiale Biomarker in Form des BNP (Brain Natriuretic Peptide) und dessen Vorläufer des NT-pro-BNP, haben laut den aktuellen Leitlinien in Bezug auf myokardiale Funktion und Prognose bei der Aortenstenose, ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz, eine immer größere Relevanz und könnten sich dabei in Zukunft als hilfreich erweisen. Jedoch sind hierzu noch weitere Studien vor allem für die Risikostratifizierung bei der Indikationstellung für den Aortenklappenersatz erforderlich.¹

1.2 Thema und Fragestellung

1.2.1 Thema

Das Ziel dieser klinisch retrospektiven Studie ist es, den Verlauf der Aortenklappenstenose bei über 80-jährigen Patienten zu analysieren und herauszufinden, inwiefern die kardiale Funktion auf den weiteren Verlauf Einfluss nimmt. Um dies zu gewährleisten, werden die Patienten mittels Echokardiographie und im Speziellen mittels Gewebedopplertechnik untersucht. Auf diese Weise können die Parameter für Strain-, Strain-Rate und Myokardgeschwindigkeiten und dadurch die Deformationseigenschaften des linken und rechten Ventrikels ermittelt werden. Die Echokardiographie ist bei der Untersuchung der linksventrikulären Funktion eine geeignete Untersuchungsmethode.²⁰ Die genaue Quantifizierung der myokardialen Funktion ist durch die hohe zeitliche Auflösung der Gewebedopplertechnik gewährleistet.^{21,22} Um den klinischen Verlauf der Erkrankung feststellen zu können und um Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten bestmöglich herauszuarbeiten,

wurden am follow up Zeitpunkt nach ungefähr 2 Jahren Telefoninterviews mit den Patienten geführt und zudem ein aktueller Untersuchungsbericht des Hausarztes herangezogen.

1.2.2 Fragestellung

1. Können anhand der Baseline Untersuchungen bei über 80-jährigen Patienten mit einer Aortenstenose verschiedene Krankheitsverläufe detektiert werden?
2. Ist es aufbauend auf den Baseline Untersuchungen möglich verschiedene Patientengruppen herauszuarbeiten?
3. Gibt es Messwerte bzw. Parameter mit denen man schon zu einem frühen Zeitpunkt eine Aussage über den späteren Verlauf treffen kann?

2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

2.1 Grundlagen des Ultraschalls

Als Ultraschall werden Schallwellen mit einer für den Menschen nicht wahrnehmbaren Frequenz von 20 kHz bezeichnet.²³ Die Frequenz einer Schallwelle bezeichnet dabei die Schwingungen pro Sekunde, die eine Schallwelle ausführt. Sie wird in der Einheit Hertz (Hz) bzw. s^{-1} angegeben. Durch das Produkt der Wellenlänge λ [m] und der Ultraschallfrequenz f [s^{-1}] ergibt sich die Schallgeschwindigkeit c [m/s]²³:

$$c = \lambda \times f$$

Die Bewegungsrichtung im Medium verläuft parallel zur Verschiebung der Partikel des Mediums. Dies ist als „longitudinal compression waves“ definiert. Die Fortleitung der Welle wird von den stoffspezifischen Eigenschaften, speziell durch die Elastizität des Mediums und durch die spezifische Dichte beeinflusst. Die Welle breitet sich sinuskurvenförmig aus, da durch das Auftreffen der akustischen Welle auf das Medium,

einzelne Partikel um weniger als 1 μm aus Ihrer Gleichgewichtslage disloziert werden und sich auf diese Weise Areale mit erhöhter und Areale mit verminderter Partikeldichte bilden. Die Sinuskurve entsteht nun durch den periodischen Ablauf dieser Vorgänge. Die Geschwindigkeit der Schallwellen im menschlichen Körper beträgt bei der diagnostischen Ultraschalluntersuchung durchschnittlich 1540m/s.^{23,24}

Bei der diagnostischen Ultraschalluntersuchung wird ein piezoelektrisches Kristall verwendet, welches sowohl Ultraschallwellen generiert als auch empfängt. Dieses Kristall besteht aus einem Material, welches sich beim Anlegen einer elektrischen Spannung deformiert. Wenn diese Spannung periodisch angelegt wird, beginnt auch das Kristall periodisch zu schwingen. Diese mechanischen Schwingungen werden bei der diagnostischen Anwendung durch akustische Ankopplung mittels eines Gels auf die Umgebung übertragen. Trifft umgekehrt eine Ultraschallwelle auf das Kristall wird eine elektrische Spannung generiert. Um dies zu gewährleisten wird das sogenannte Echoimpulsverfahren angewendet, bei dem der Wandler nach Emission eines Impulses auf Empfang umschaltet, um eintreffende Signale zu empfangen. Um Signale empfangen zu können, muss die Ultraschallwelle also gesendet, aber auch wieder empfangen werden. Die Ultraschallwellen müssen die reflektierenden Grenzflächen überwiegend senkrecht treffen, um vom Schallwandler wieder empfangen zu werden. Falls die Winkelabweichung zu stark ist, kehren die Schallwellen nicht zum Schallwandler zurück und können somit nicht zum Aufbau des Ultraschallbildes beitragen. Daraus folgt, dass der optimale Schallwinkel 90° beträgt.²³

Wenn das Piezokristall die reflektierten Wellen empfängt, wird ein elektrisches Signal erstellt, das proportional zur Amplitude und der Laufzeit ist. Die Laufzeit gibt dabei die Entfernung zum Reflektionsort an. Die einzelnen Impulse werden abhängig von ihrer Amplitude bildlich durch abgestufte Grautöne dargestellt.²⁵ Somit stellt das Ultraschallbild die akustischen Grenzflächen und Impedanzänderungen eines Gewebes in Grautönen dar.⁷

Das Ultraschallfeld verliert im Gewebe durch Absorption, Reflexion, Brechung und Streuung an Energie, so dass die Eindringtiefe auf ungefähr 200 Wellenlängen limitiert ist.^{23,26} Der Energieverlust ist also bei höheren Frequenzen stärker, als bei niedrigeren Frequenzen. Hohe Ultraschallfrequenzen haben bei gleicher Impulslänge den Vorteil

einer hohen bildlichen Auflösung, besitzen aber nur eine geringe Eindringtiefe. Niedrige Frequenzen hingegen erlauben eine höhere Eindringtiefe, beinhalten aber den Nachteil einer weniger hohen räumlichen Auflösung.²³ Im Rahmen der Echokardiographie werden üblicherweise Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz verwendet. In der transthorakalen Echokardiographie Erwachsener haben sich zur Anlotung Frequenzen zwischen 2,25 und 5 MHz bewährt.²³

2.2 Die konventionelle Echokardiographie

2.2.1 M-Mode

Die empfangenen Signale werden beim M-Mode (M für Motion = Bewegung) als Leuchtpunkte in Graustufen über einen definierten Vorschub von 10, 25 oder 50 mm/sek als Funktion der Zeit aufgezeichnet. Zusätzlich wird zur zeitlichen Orientierung im Herzzyklus ein EKG aufgezeichnet. Aufgrund seiner hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung ist dieses Verfahren vor allem zur Beurteilung sich schnell bewegender Strukturen wie Herzklappen o.ä. geeignet.^{7,23}

2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie

Bei diesem Verfahren wird der B-Mode angewendet. Durch diesen ist es möglich ein zweidimensionales Bild darzustellen. Die reflektierten Schallwellen werden auch bei dieser Technik als Leuchtpunkte dargestellt. Das Gewebe wird auf dem Monitor durch mit der Signalstärke korrelierende Graustufen dargestellt. Für dieses echokardiographische Verfahren sind verschiedene Schallköpfe vorhanden. Der Linearscanner, bei dem die Piezokristalle linear aufgereiht sind, erzeugt ein rechteckiges Bild. Beim Sektorscanner bzw. Phased-Array Scanner hingegen, bei dem die Piezokristalle kreisförmig bzw. parallel mit zeitlich versetzter Aktivität der Piezokristalle angeordnet sind, entsteht ein sektorförmiges Bild.^{7,23}

2.2.3 Ringmotion

Die Ringmotion ist ein Messverfahren, bei dem man im M-Mode das Ausmaß der Klappenringbewegung misst. In dieser Studie wurde die Ringmotion im Bereich der Mitralklappe im lateralen Anteil und im medialen Anteil und in der lateralen Wand des rechten Ventrikels im Bereich der Trikuspidalklappe in mm gemessen. Dabei legt man die Achse des M-Modes im 4-Kammerblick durch den Klappenring der jeweiligen Klappe. Diese Daten geben Auskunft über die systolische longitudinale Funktion des Myokards.

2.3 Die Konventionelle Doppler-Echokardiographie

Durch die Frequenzverschiebung (auch als Doppler-Effekt bezeichnet) ist es in der Doppler-Echokardiographie möglich, Geschwindigkeiten, Bewegungsrichtungen und Bewegungsintensitäten von Objekten zu messen.^{7,23,25}

2.3.1 Doppler-Prinzip

Bei einem sich bewegenden Objekt verändert sich die vom Empfänger wahrgenommene Frequenz der Welle. Bewegt sich der Sender auf den Empfänger zu, wird die Frequenz höher, bewegt er sich vom Empfänger weg, wird die Frequenz tiefer. Die Frequenzverschiebung zwischen dem ausgesandten und dem reflektierten Signal wird als Doppler-Effekt bezeichnet. Diese Frequenzverschiebung ist der Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts proportional.^{23,25}

Im Gewebe wird der Ultraschall von mehreren Grenzflächen reflektiert, so dass sich ein Dopplerfrequenzspektrum ergibt. Die Intensität des Spektrums wird auf dem Bildschirm in abgestuften Grautönen dargestellt, wobei die X-Achse als Zeitachse definiert wird und auf der Y-Achse die Dopplerverschiebung bzw. diese meist gleich umgerechnet in Geschwindigkeit dargestellt wird.²³

Dopplerverfahren messen lediglich die Geschwindigkeitskomponente in Richtung auf den Schallkopf zu oder von ihm weg. Geschwindigkeiten anderer Richtungen werden in

Schallstrahlrichtung und deswegen zu langsam gemessen.²⁵ Die Berechnung der Geschwindigkeit berücksichtigt den Winkel $\cos\phi$.⁷ Der optimale Anschallwinkel beträgt $\cos\phi = 0^\circ$, da bei diesem Winkel die reale Geschwindigkeit gemessen wird. Bei einem Winkel von $\cos\phi = 90^\circ$ würde der Reflektor nicht erfasst und ergibt die Geschwindigkeit = 0.^{7,23,25}

Der Doppler-Shift f_D ist der Sendefrequenz f_0 , der Geschwindigkeit der reflektierenden bewegten Elemente v und dem Kosinus des Winkels zwischen Schallfeld und den sich bewegenden Elemente direkt proportional, zur Schallleitungsgeschwindigkeit im Gewebe C umgekehrt proportional²³:

$$f_D = 2f_0 \times \frac{v \times \cos\phi}{C}$$

Zur Messung von Geschwindigkeiten von Objekten sind drei verschiedene Dopplerverfahren vorhanden, die sich gegenseitig ergänzen: Continuous-Wave-Doppler, Pulsed-Wave-Doppler und Farbdoppler.²⁵

2.3.2 Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)

Beim CW-Doppler werden zwei Schallwandler gleichzeitig als Kombination verwendet. Einer dieser beiden Schallwandler sendet einen linearen, kontinuierlichen Ultraschallstrahl.²⁵ Der andere Schallwandler empfängt kontinuierlich. Mit dieser Methode kann man alle Geschwindigkeiten im Herz auch über 2 m/s zuverlässig messen. Eine Lokalisation des Ursprungs der gemessenen Geschwindigkeit ist jedoch nicht möglich.²⁴ Das empfangene Signal wird, in Bezug zur Zeit, in einem Sono- bzw. Spektrogramm dargestellt. Sich auf den Schallkopf zu bewegende Signale werden oberhalb der Nulllinie und vom Schallkopf weg bewegende Signale unterhalb dieser dargestellt.⁷ Besonders bei dieser Methode ist die akustische Wiedergabe der Dopplerverschiebungsfrequenz hilfreich. Die Tonhöhe steigt dabei mit der gemessenen Geschwindigkeit an.⁷

2.3.3 Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)

Auch beim PW-Doppler werden Geschwindigkeiten gemessen und entweder graphisch in einem Spektrogramm oder akustisch dargestellt. Im Unterschied zum CW-Doppler wird kein kontinuierliches Signal gesendet. Vielmehr werden Signal-Pakete gesandt und nach einer definierten Wartezeit, welche abhängig von der zu messenden Tiefe (Strecke zur zu messenden Tiefe und zurück) ist, wieder empfangen. Dieser Zyklus von Senden über Warten zum Empfangen wird immer wieder wiederholt und als pulse-repetition frequency bezeichnet. Mit dieser Methode ist es möglich, Geschwindigkeiten in einer bestimmten Tiefe zu messen. Das gemessene Areal wird dabei als „sample volume“ bezeichnet.^{25,26}

2.3.4 Farbdoppler

Bei der Farbdopplerechokardiographischen Untersuchung wird vom Schallwandler abwechselnd ein Signal zum Aufbau eines B-Bildes und eine Zeile für die Dopplerinformation jeweils gesendet und empfangen.²³ Entlang der Scanlinie werden viele „sample volumes“ ausgewertet, wodurch es möglich wird ein 2D-Bild zu erstellen. Um eine mediane Geschwindigkeit zu erhalten, werden mehrere Signale (normalerweise 8) entlang der Scanlinie gesendet und die Phasenverschiebungen ermittelt. Dies wird als „burst length“ bezeichnet.^{7,26} Die Geschwindigkeit wird farbkodiert und dann über das B-Bild gelegt.⁷ Im Gegensatz zum Spektraldoppler wird beim Farbdoppler die Autokorrelation zur Analyse verwendet. Hierbei wird die mittlere Frequenzverschiebung in einer Messzeile ermittelt. Der empfangene Signalpuls wird mit dem direkt vorherigen Signalimpuls verglichen. Falls es eine Phasenverschiebung gibt, hat sich der Reflektor bewegt.²⁵ Den Geschwindigkeiten auf den Schallkopf zu wird ein roter, denen vom Schallkopf weg ein blauer Farbton zugewiesen. Kommt es zu einer starken Variabilität der Geschwindigkeiten und der Richtungen, wie es bei Turbulenzen (Aliasing) üblich ist, wird dies mit grüner Farbe dargestellt.²⁶

Die mittels Farbdoppler erhaltenen Daten können sowohl in einer flächenhaften PW-Analyse, als auch im Color-M-Mode dargestellt werden. Hierbei werden die Geschwindigkeiten farbkodiert dargestellt.⁷

2.4 Gewebedoppler-Echokardiographie

2.4.1 Grundlagen

Für den Gewebedoppler nutzt man die gleichen Prinzipien wie für den konventionellen Doppler. Dabei profitiert man zum einen von den Geschwindigkeitsunterschieden zwischen der Geschwindigkeit des Blutflusses (100 - 150 cm/s) und der des Myokards (5 - 15 cm/s). Zum anderen ist die Amplitude des vom Myokard reflektierten Dopplersignals signifikant höher als die des Blutflusses. Um die Signale des Myokards zu erhalten wird ein Filter genutzt, der die hohen Geschwindigkeiten mit kleiner Amplitude herausfiltert.²² Akzidentiell können allerdings auch ein langsamer Blutfluss und Blutkoagel abgebildet werden.⁷

Für den Gewebedoppler steht zum einen der Spektraldoppler zur Verfügung. Dieser verfügt über eine sehr gute zeitliche Auflösung mit über 250 samples/s, dafür aber über eine schlechte räumlichen Auflösung. Der Spektraldoppler erlaubt die Messung von Spitzengeschwindigkeiten in relativ großen „regions of interest“.²²

Zum anderen kann der Farbdoppler verwendet werden, welcher eine hohe zeitliche mit 150 frames/s und hohe räumliche Auflösung hat. Mit diesem Doppler werden mittlere Geschwindigkeiten gemessen.²² Da die komplexen Informationen des Farbmusters nicht gleich vom menschlichen Auge erfasst werden können, ist eine Nachbearbeitung bei diesem Verfahren notwendig. In dieser Farbdopplerbildschleife sind die gesamten Geschwindigkeitsinformationen der Schnittebene enthalten. Diese können später ausgewertet werden.^{25,27} Der Farb-Doppler wird in Echtzeit angezeigt und über das M-Mode- oder das 2D- Bild gelegt.²²

Da bei Dopplerverfahren die Geschwindigkeit immer in der Richtung auf den Schallkopf zu und von diesem weg gemessen werden, sind nur parallel zum Schallkopf verlaufende Komponenten messbar. Es ergeben sich also vorgegebene Schallfenster: von apikal werden die longitudinalen Messungen durchgeführt, von parasternal die radialen Messungen.²⁵

2.4.2 Geschwindigkeiten des Myokards

Um die Geschwindigkeit eines bestimmten Myokardabschnittes zu messen, legt man

eine 6-8 mm großes „sample volume“ in die Mitte des zu untersuchenden Abschnittes.²² Es ergibt sich eine typische Kurvenform für den zu untersuchenden Abschnitt.⁷ Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten des Herzens mit seinem relativ fixierten Apex und der sich auf diesen zubewegenden Klappenebene, sind die Geschwindigkeiten des Myokards an der Basis (Klappenebene) am höchsten und am Apex am niedrigsten. Für die von parasternal gemessenen radialen Geschwindigkeiten ergibt sich ein transmuraler Geschwindigkeitsgradient mit den höchsten Geschwindigkeiten im Bereich des Endokards und den niedrigsten im äußeren Drittel der Wand. Die Geschwindigkeitsprofile des LV sind sehr heterogen für die verschiedenen LV-Wände. Außerdem sind in vergleichbaren Wandabschnitten die longitudinalen Geschwindigkeiten des RV höher als die des LV.²²

Das Geschwindigkeitsprofil kann allerdings über die Funktion einer untersuchten Myokardregion nur eingeschränkt eine Aussage machen. Dies liegt daran, dass die gemessene Geschwindigkeit zum einen vom Anschallwinkel, zum anderen von der Herzbewegung, der Kontraktion in angrenzenden Myokardbereichen und der kardialen Rotation beeinflusst werden kann.²⁷ Weiterhin ist die Messung der Myokardbewegung zwar sensitiv, aber unspezifisch für bestimmte Erkrankungen und interindividuell sowie altersabhängig sehr variabel.^{7,25} Da mit der Geschwindigkeit die Deformation des Myokards nicht dargestellt werden kann, und diese die Myokardfunktion besser darstellt, wurden die Strain rate und der Strain, welcher das Integral der Zeit der Strain rate darstellt, entwickelt.^{22,28}

2.4.3 Strain Rate

Die Strain Rate ist ein örtlicher und eindimensionaler Parameter.⁷ Durch die Strain Rate wird die Geschwindigkeit beschrieben, mit der sich ein Objekt verformt. Ihre Einheit ist s^{-1} .^{21,29} Berechnet wird sie aus dem Geschwindigkeitsgradienten zweier benachbarter Punkte im Myokard mit den Geschwindigkeiten v_1 und v_2 , und der Distanz L zwischen den Punkten 1 und 2:

$$SR = \frac{(v_1 - v_2)}{L}$$

Wenn sich ein Segment in radialer Richtung verdickt, ergibt sich definitionsgemäß eine positive SR. Umgekehrt wird die SR negativ, wenn sich ein Segment in radialer Richtung verdünnt.²² Die auf diese Weise bestimmten SR-Parameter sind äquivalent zu den Werten, welche durch die Messung des lokalen radialen myokardialen Geschwindigkeitsgradienten ermittelt werden.³⁰ Für longitudinale Parameter sind positive Werte für die Wandverlängerung und negative Werte für die Wandverkürzung festgelegt.²² Die SR kann für jedes Segment des Myokards bestimmt werden, in dem die Verformung des Myokards parallel zum Schallstrahl ist.³¹ Dass ein Zusammenhang zwischen Strain rate und Myokardkontraktilität anzunehmen ist, wird in einigen Studien beschrieben.^{32,33}

2.4.4 Strain

Regionalen Strain, welcher als die Verformung eines Objektes im Verhältnis zu seiner normalen Größe durch eine auf das Objekt einwirkende Kraft definiert ist, erhält man durch das Integral der Zeit der SR.^{22,29,31} Lokale radiale Verdickung und lokale longitudinale Verlängerung werden definitionsgemäß mit positiven Werten angegeben, Verschmälerung und Verkürzung mit negativen Werten. Diese Werte können über die Zeit durch den kardialen Zyklus gemessen werden.²² Je nach Ausgangswerten kann der Strain auf verschiedene Arten berechnet werden. Der Lagrangian Strain wird in Relation zur initialen Länge definiert, wobei $L(t)$ die Länge zur Zeit t und $L(t_0)$ die initiale Länge sind³¹:

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

Für den Natural strain wird die jeweils augenblicklich existierende Länge in Relation gesetzt.³¹ dt beschreibt dabei ein unendlich kleines Zeitintervall, N den Natural Strain und SR die Strainrate.²⁹:

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

Natural strain und Lagrangian Strain stehen in einer fixierten, nicht linearen Beziehung zueinander.²⁹ Wenn die zeitliche Auflösung der SR-Datengewinnung ausreichend hoch ist und die Rate der Deformation konstant im Verhältnis zur Zeit bleibt, kann der Lagrangian Strain aus dem Natural Strain errechnet werden.^{29,31}

Die Werte des Lagrangian und des Natural Strains sind bei kleinen Werten um 5-10% nahezu gleich. Durch die großen Deformationen während des kardialen Zyklus wird der Unterschied jedoch signifikant. Da die gemessenen Werten beim Natural Strain nicht so sehr abhängig von der Definition der initialen Länge L_0 sind, wurde dieser als Standard für die Untersuchung des Herzens vorgeschlagen.^{29,34} Nach heutigem Wissenstand ist der Strain ein zuverlässiger Parameter für die Einschätzung der LV-Funktion des Herzens.^{7,25} Für jeden Punkt in der Myokardwand kann eine radiale (senkrecht zum Epikard, aus dem Ventrikel nach aussen zeigend), longitudinale (zur Herzbasis und weg vom Apex zeigend, tangential zum Epikard, senkrecht auf der radialen Achse stehend) und zirkumferentielle (sowohl zur radialen als auch zur longitudinalen Achse senkrecht) Verformung unterschieden werden.^{7,29}

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Diese klinisch retrospektive Studie wurde an der Universität Würzburg durchgeführt. Es wurden 118 Patienten (39 Männer und 79 Frauen) eingeschlossen, deren Erstuntersuchung zwischen 2006 und 2008 stattfand. Einschlusskriterien waren eine hochgradige Aortenklappenstenose und ein Alter von über 80 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 84.6 (± 4) Jahre. Bei diesen Patienten wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt und ausgewertet. Zudem wurde die damals aktuelle gesundheitliche Situation aus Arztbriefen herausgearbeitet, so dass für die Patienten die Ergebnisse einer körperlichen Untersuchung (KÖ-U), eines Ruhe-Elektrokardiogramms (EKG) sowie die aktuelle Medikation erfasst wurden. Nach einem Zeitraum von durchschnittlich 641 ± 224.2 Tagen wurde mit den Patienten ein Telefoninterview durchgeführt und zudem der jeweilige Hausarzt kontaktiert, um den aktuellen Gesundheitszustand der Patienten genau dokumentieren zu können. Aufgrund der echokardiographischen Daten wurden die Patienten in 5 Gruppen eingeteilt (Tabelle 1). Die Gruppen 2a und 2b stellen hierbei eine Untergruppe von Gruppe 2 dar. Gruppe 1 ist eine Referenzgruppe mit Patienten mit einer mittelgradigen Aortenstenose. Als Gruppe 2a werden in dieser Studie die Patienten mit einer hochgradigen AS, einem hohen Gradienten und einer AÖF $> 0.6 \text{ cm}^2$ bezeichnet. Im Gegensatz dazu haben die Patienten aus Gruppe 2b zwar auch eine hochgradige AS und einen hohen Gradienten, jedoch eine AÖF $< 0.6 \text{ cm}^2$. Zusammen ergeben diese beiden Untergruppen die Gruppe 2. In Gruppe 3 werden Patienten mit einer Hochgradigen AS, einem mittleren Gradienten unter 40 mmHg und einer EF über 55% eingeteilt. Gruppe 4 schließlich umfasst Patienten mit den gleichen Kriterien wie Gruppe 3, allerdings mit einer EF unter 55%.

Tabelle 1 Einteilung der Patienten in 5 Gruppen anhand echokardiographischer Parameter

Gruppe	Aortenstenose	Mittlerer Gradient	EF	Aortenöffnungsfläche
1	Mittelgradig	< 40mmHg		$\geq 1.0 \text{ cm}^2$
2a	Hochgradig	$\geq 40 \text{ mmHg}$	$\geq 55 \%$	$> 0.6 \text{ cm}^2$
2b	Hochgradig	$\geq 40 \text{ mmHg}$	$\geq 55 \%$	$< 0.6 \text{ cm}^2$
3	Hochgradig	<40 mmHg	$\geq 55 \%$	
4	Hochgradig	<40 mmHg	<55 %	

Gruppe 1: Moderate AS

Gruppe 2a: Hochgradige AS, Hoher Gradient, AÖF $> 0.6 \text{ cm}^2$

Gruppe 2b: Hochgradige AS, Hoher Gradient, AÖF $< 0.6 \text{ cm}^2$

Gruppe 3: Hochgradige AS, Niedriger Gradient, Normale EF

Gruppe 4: Hochgradige AS, Niedriger Gradient, Niedrige EF

Um den Einfluss der Aortenklappenstenose auf die Myokardfunktion exakt zu beurteilen wurden Patienten mit einem Myokardinfarkt als Begleiterkrankung ausgeschlossen. Zudem mussten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen aufgrund eines Umzuges oder Arztwechsels kein Follow up ermittelbar war. Außerdem wurden auch Patienten auf persönlichen Wunsch ausgeschlossen. Es verblieben damit 98 Patienten in der Studie (35 Männer und 63 Frauen).

3.2 Analyse der körperlichen Untersuchung

Bei der Analyse der Arztbriefe wurden vor allem die Daten der körperlichen Untersuchung wie Gewicht und Größe und die Blutdruckmessung nach Riva und Rocci erhoben. Aus den Daten für Gewicht und Größe wurde der BMI berechnet. Zudem wurden über die Arztbriefe kardiale Symptome wie Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel und Synkopen und Vorerkrankungen wie chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, familiäre kardiovaskuläre Faktoren und Hyperlipoproteinämie ermittelt. Außerdem wurde eine Niereninsuffizienz dokumentiert. Nach der körperlichen Untersuchung erfolgte die Einteilung in die 4 Klassen nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Ein Ruhe-EKG aus dem Zeitraum der ersten Untersuchung wurde

ausgewertet um Herzfrequenz, Rhythmusstörungen, Erregungsrückbildungsstörungen und eventuelle weitere kardialen Erkrankungen zu dokumentieren.

3.3 Follow Up

Um diese Daten erneut anamnestisch erheben zu können wurde nach der Follow up Zeit ein Telefoninterview durchgeführt. Falls dies nicht möglich war bzw. auch teilweise ergänzend wurden aktuelle Untersuchungsergebnisse des Hausarztes per Fragebogen angefragt. Um die Einheitlichkeit dieser Erhebungen zu gewährleisten, wurde ein einheitlicher, standardisierter Fragebogen für beide Verfahren verwendet. Der Fragebogen, der dem Hausarzt zugesandt wurde, umfasste zunächst die Frage, ob der Patient verstorben sei und, falls dies zutraf, auch das Todesdatum und die Todesursache. Letztere Fragen wurden auch den Angehörigen gestellt, falls der Patient bereits verstorben war. Ansonsten war der Fragebogen für die Befragung des Hausarztes und der Patienten identisch. Wenn der Patient nicht verstorben war, folgte die Frage nach einem Aortenklappenersatz. Ebenfalls wurde hierbei auch das OP-Datum abgefragt. Daraufhin folgten die Fragen nach den aktuellen Symptomen (Dyspnoe, Angina pectoris, Synkope, Schwindel, COPD, Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie) mit ankreuzbaren Feldern für ja und nein. Danach wurde das aktuelle NYHA-Stadium abgefragt. Es folgte die Frage nach der Zeitdauer, seit der die AS symptomatisch ist. Um weitere Risikofaktoren abzuklären, wurde wiederum mit ankreuzbaren Feldern für ja und nein nach einem Nikotinabusus und nach einer familiären Belastung gefragt. Abschließend wurde noch die aktuelle Medikation abgefragt. Ein Muster des Fragebogens ist in Abbildung 1 dargestellt.

Fragebogen AS Nicht OP

Datum:

Name und Vorname:
Geburtsdatum:
Telefonnummer:

Aktuelles Befinden:
 Beschwerden? Ja Nein
 Seit wann?

RR:
Größe:
Gewicht:

Schwindel: ja nein
Synkope: ja nein
Angina p.: ja nein
Dyspnoe: ja nein
 Wenn ja: in Ruhe
 bei geringer Belastung
 bei starker Belastung

NYHA:
 1 keine B.
 2 2 Stockwerke/>200m
 3 1 Stockwerk/<200m
 4 B. in Ruhe

Risikofaktoren:
 Nikotin
 Familie

Vorerkrankungen (mit Beginn):
 (v.a. pAVK)
 falls nicht schon in Tabelle vermerkt:
 COPD
 Hypertonus
 DM
 HLP
 NIS

Krankenhausaufenthalte seit Echo:

Aktuelle Medikation:

Abbildung 1 Follow Up Fragebogen

3.4 Risikostratifizierung bezüglich Operation

Anhand der aktuellen Daten wurde zum Baselinezeitpunkt eine Risikostratifizierung mittels EuroSCORE durchgeführt. Für die Verwendung des EuroSCORE sprach dabei die von N. Barnett et al. nachgewiesene Vorhersage der Mortalität und die benutzerfreundliche Handhabung.³⁵ Zudem wurde der EuroSCORE durch Nashef et. al. zur Risikobeurteilung von Klappenersatzoperationen validiert.^{1,36,37} Um diesen Score errechnen zu können wurden patientenbezogene Faktoren wie das Geschlecht, das Alter, das Vorhandensein einer COPD mit langjähriger Bronchodilatatoranwendung,

das Vorhandensein einer extrakardialen Arteriopathie, das Vorhandensein einer neurologischen Dysfunktion, stattgehabte kardiale Operationen, das Serum-Kreatinin, das Vorhandensein einer akuten Endokarditis und/oder ein kritischer präoperativer Status erhoben. Zudem wurden, falls vorhanden, auch die kardialen Faktoren einer instabilen Angina pectoris, einer linksventrikulären Dysfunktion, eines Myokardinfarktes in den vorangegangenen 90 Tagen und/oder eines pulmonalarteriellen Hypertonus von >60 mmHg registriert. Abschließend kamen noch Faktoren bezüglich der Operation wie eine Notfall-OP, kardiale Operationen die über eine isolierte Bypass Operation hinaus gehen, Operationen an der thorakalen Aorta und eine Septumruptur nach Infarkt hinzu. Diese Faktoren wurden dann mit einer bestimmten Gewichtung in die Berechnung einbezogen.³⁸ Für die Berechnung wurde ein standardisierter EuroSCORE Rechner der offiziellen EuroSCORE Internetseite (<http://euroscore.org>) verwendet. Der EuroSCORE wurde 1995 entwickelt um das Risiko einer Herzoperation zu stratifizieren. Damals wurden jedoch vor allem Bypass Operationen durchgeführt.³⁹ Dies führt zu einer Überschätzung des Operationsrisikos bei isolierten Aortenklappenersatzoperationen.^{39,40}

3.5 Endpunkte

Der kardiale Tod, der operative Aortenklappenersatz und eine Hospitalisierung bezüglich eines kardialen Grundes, sowie ein Tod jeder Ursache, eine Steigerung der NYHA Klasse, das Auftreten eines neuen Symptoms und eine Progression wurden als Endpunkte festgelegt.

3.6 Echokardiographie

3.6.1 Standardisierte Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung wurde in Linksseitenlage bei 30° Oberkörperhochlage durchgeführt. Die Echokardiographiedaten wurden dabei mit einem GE Vingmed Vivid VII, Horten, Norwegen; 3.5Mhz erhoben, um sie mit dem

Workstation Programm EchoPac Version 6.0 auszuwerten.

3.6.1.1 Allgemeine Echokardiographische Daten

Aus dem parasternalen Langachschnitt wurde über den M-Mode die basisnahe enddiastolische und endsystolische Dicke der Hinterwand (LVPWs u. LVPWd) und des Septums (IVSs u. IVSd) [mm] auf Höhe des 2. ICR links gemessen. Zudem wurden aus dem M-Mode der enddiastolische Durchmesser (LVDd), der endsystolische (LVDs) Durchmesser, der Durchmesser des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT), der der Aortenwurzel (Ao-Root) und der des linken Atriums (LA) ermittelt. Aus den Werten von LVDd und LVDs wurde die Verkürzungsfraction [Fractional Shortening (FS)] mit dem Normwert $FS > 25\%$ berechnet [$FS = (LVDd - LVDs) / LVDd$]. (Abbildung 2)

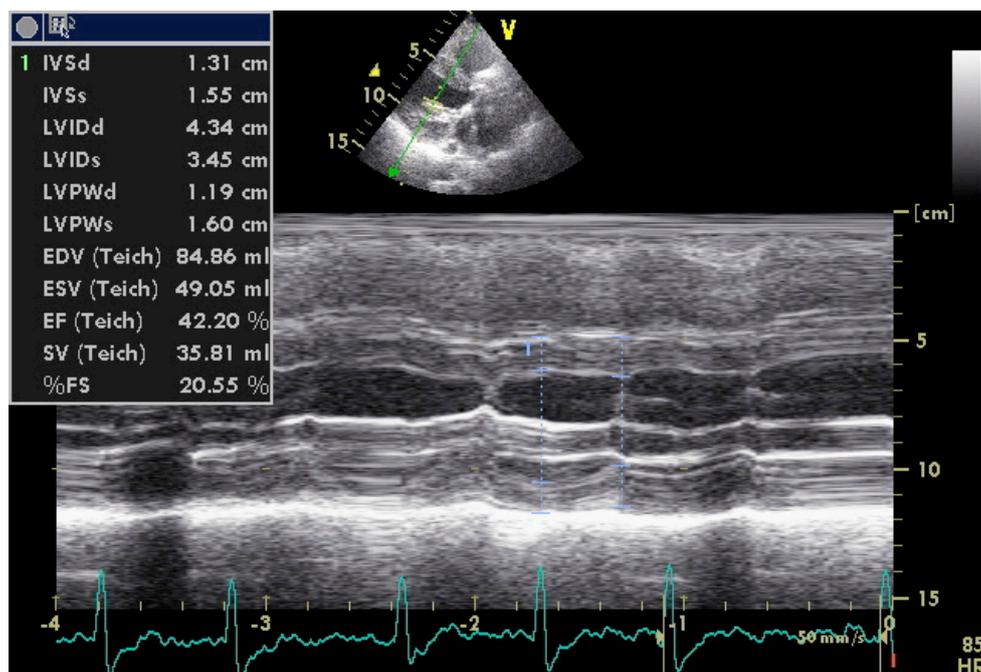


Abbildung 2 M-Mode durch die Mitte des linken Ventrikels

3.6.1.2 Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion

Um die systolische Funktion zu beurteilen wurde die Ejektionsfraktion (EF [%]) nach der Simpson-Biplane-Scheibchensummationsmethode durch endokardnahe Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des linken Ventrikels im apikalen 4- und 2-Kammerblick ermittelt. ($EF = \{LVEDV - LVESV / LVEDV\} * 100$ in %). (Abbildung 3) Dabei wurde eine $EF > 55\%$ als normale Pumpfunktion definiert. Um

Myokardischämien ausschließen zu können, wurde in der parasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln und im apikalen 2-, 3- und 4-Kammerblick nach dem 18 Segment Modell nach Wandbewegungsstörungen gesucht.

3.6.1.3 Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion

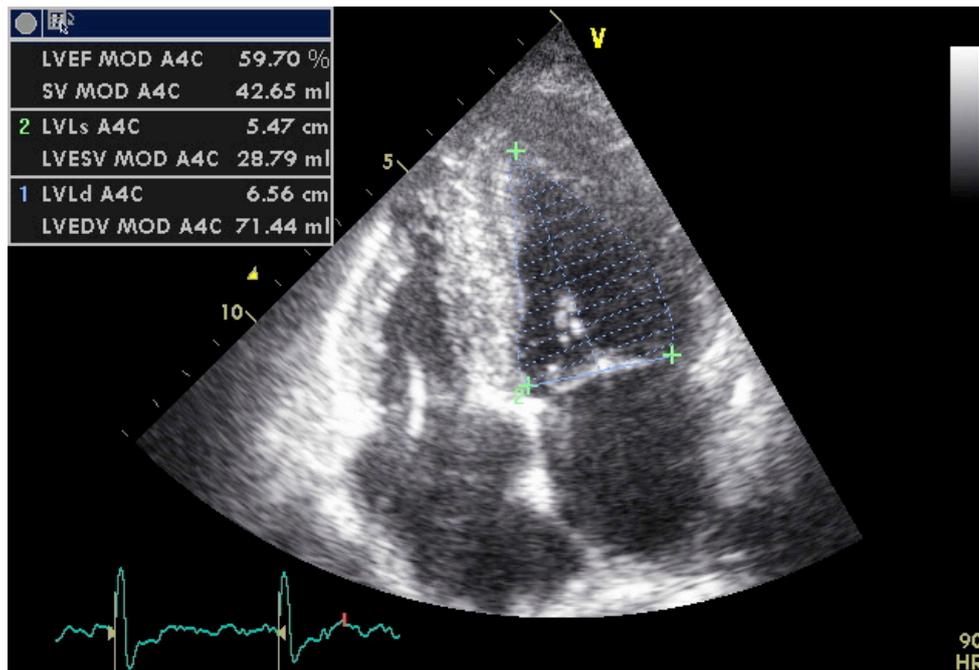


Abbildung 3 Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des linken Ventrikels

Um die diastolische Funktion beurteilen zu können, wurde mit dem Pulsdoppler (PWD) über der Mitralklappe das Pulsflussprofil gemessen und die daraus erhaltene frühe diastolische Füllung (E) mit der späten diastolischen Füllung (A) ins Verhältnis gesetzt (E/A). (Abbildung 4) Durch Messen des höchsten Punktes von E entlang des Verlaufes bis zur Basis, wurde die Dezelerationszeit ermittelt. Aus dem gepulsten Spektralgewebedoppler (PW-TVI) des basalen septalen und basalen lateralen Mitralannulusringes wurde das Geschwindigkeitsprofil gemessen. Die aus diesem Profil gemessene frühe diastolische Bewegung (E') (Abbildung 5) wurde mit der E-Welle des frühen transmitralen Einstromprofils ins Verhältnis E/E' gesetzt, wobei septaler und lateraler Mitralannuluswert gemittelt wurden.

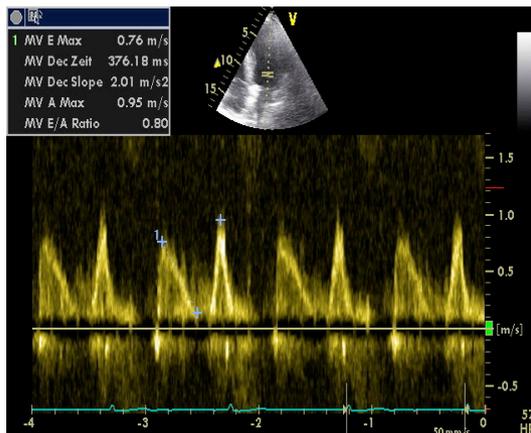


Abbildung 4 Bestimmung E/A

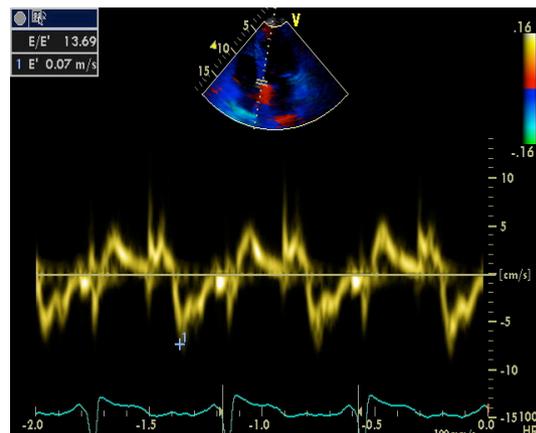


Abbildung 5 Bestimmung E'

Nach den in Tabelle 2 aufgelisteten Kriterien erfolgte nun die Einteilung der diastolischen Funktion in 4 Gruppen⁷:

Tabelle 2 Einteilung der diastolischen Funktion

	Normal	Relaxationsstörung	Pseudonormalisierung	Restriktion
E/A-Welle	>1	<1	1-2	>2
DT-Zeit [ms]	100-240	>240	160-240	<160
IVRT [ms]	60-110	>110	60-110	<60

3.6.1.4 Beurteilung von Herzklappenerkrankungen anhand geeigneter Parameter

Die Aortenklappenstenose wurde nach dem multi window Verfahren quantifiziert. Zum Einen wurde im apikalen 5-Kammerblick das transaortale Flussprofil mittels CW-Doppler, zum Anderen wurde mit dem PW-Doppler das Flussprofil des linksventrikulären Ausflusstraktes gemessen. (Abbildung 6 und 7) Um die maximalen und mittleren Geschwindigkeiten $AV-V_{max}$ und $AV-V_{mean}$ [m/s] zu erhalten, wurde eine Planimetrie des antegraden transaortalen Flusssignals im CW-Dopplerprofil und im PW-Dopplerprofil durchgeführt. Über die Bernouille Gleichung (vereinfacht: $\Delta p = 4 \times v_2^2$) wurden daraus der maximale ($AV-P_{max}$) und der mittlere Druckgradient ($AV-P_{mean}$) [mmHg] errechnet. Über die Kontinuitätsgleichung ($AÖF = \{TVI1/TVI2\} \times A1$) wurde

mit den obigen Parametern und dem Durchmesser des LVOT die Aortenöffnungsfläche errechnet.

Die Aortenklappenstenose wurde nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology in 3 Schweregrade eingeteilt (Tabelle 3).¹ Zudem wurde nach den aktuellen Leitlinien nach Begleiterkrankungen an Mitral-, Aorten-, Trikusoidal-, und Pulmonalklappe gescreent.¹

Tabelle 3 Einteilung des Schweregrades der Aortenstenose¹

	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
AÖF	> 1,5 cm ²	1,0 - 1,5 cm ²	< 1 cm ²

AÖF = Aortenöffnungsfläche

3.6.1.5 Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion

Für die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (RVDD [mm]) bestimmt. Um den pulmonalarteriellen Druck bestimmen zu können, wurde die maximale Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TR-V_{max}) mit dem CW-Doppler mit Berücksichtigung des zentralvenösen Druckes bestimmt. (Abbildung 8)

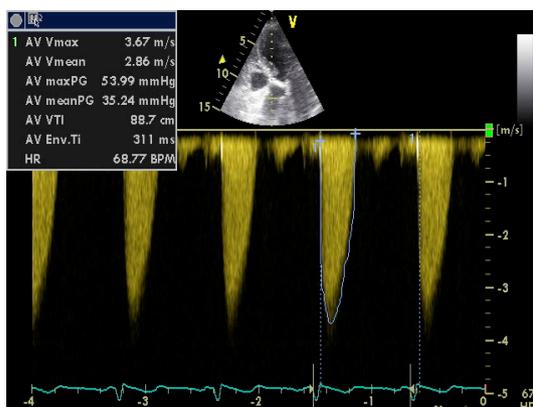


Abbildung 6 Transaortales Flussprofil

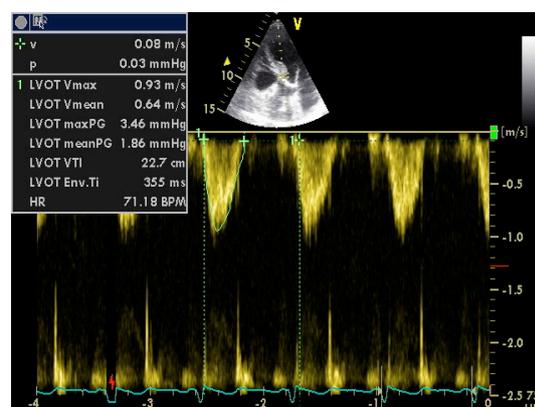


Abbildung 7 Flussprofil des LVOT

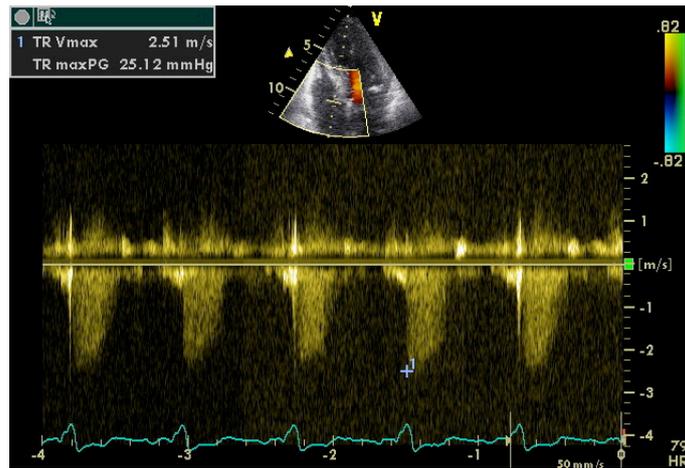


Abbildung 8 Bestimmung des PAP mittels CW-Doppler

3.6.2 Der Gewebedoppler

3.6.2.1 Akquirierung der Gewebedoppler Daten und Auswertung der akquirierten

Daten der einzelnen Myokardsegmente

Unter 2.4.1 wurden schon die Grundlagen des Gewebedopplers beschrieben. Die Untersuchung wurde bei dieser Studie innerhalb der echokardiographischen Untersuchung mit einem 2D-Farb-Gewebe-Doppler durchgeführt. (Abbildungen 9 und 10) Für einen Loop wurden dabei drei Herzzyklen, mit einer Bildrate von 170-180 Bildern pro Sekunde (fps=frames per second) aufgezeichnet.⁷ Diese Loops wurden expiratorisch, mit angehaltenem Atem und in einer Sektorgröße von 30° erstellt. Wie oben bereits beschrieben wurden die Bilder später an einer Workstation ausgewertet. Um Antialiasing zu vermeiden wurde die Pulsrepetitionfrequenz (PRF) angepasst. Die Speicherung erfolgte analog zu den konventionellen Echokardiographieaufnahmen. Es wurden in dieser Studie insgesamt 1416 Segmente untersucht.

Über den parasternalen Längsachsenschnitt wurden die Parameter für die radiale Funktion, der posteriore Strain, die posteriore Strain-Rate sowie das posteriore Geschwindigkeitsprofil des linken Ventrikels aus den basalen bis mittventrikulären Segmenten gemessen. Über den apikalen Vierkammerblick wurden diese Parameter für die longitudinale Funktion aus dem Septum und aus der lateralen Wand des linken, sowie des rechten Ventrikel in den jeweils basalen und mittventrikulären Segmenten

gemessen. Die Messung wurde dabei entlang des Myokards durchgeführt. Die Region of interest (ROI) wurde zum einen nach der Richtung des Schallkopfes, zum anderen an die jeweilige Dicke des Myokards angepasst, um keine epi- und endokardialen Anteile zu erfassen. Die Richtungsanpassung ist dabei wichtig, um den Winkelfehler möglichst gering zu halten. Damit die ROI immer genau im Myokard lag, musste die Position selbiger den kompletten Zyklus über angepasst werden (tracken). Zudem wurde darauf geachtet die ROI bei jedem Patienten in der gleichen Myokardregion zu positionieren (Abbildungen 11 und 12). Um keine falschen Werte durch eventuelle Artefakte zu erhalten, wurden die Messwerte für Strain und Strain-Rate über drei Herzzyklen gemittelt, ohne eine Kurvenglättung durchzuführen. Aus den Profilen für Geschwindigkeit (TVI [cm/s]) und Strain-Rate (SR [s^{-1}]) wurden die maximalen systolischen Werte (SR_s , TVI_s) ermittelt. Die Werte für den maximalen systolischen Strain (S_{MAX} [%]), den endsystolischen Strain (S_{END} [%]) und den eventuellen postsystolischen Strain (S_{PS} [%]) wurden im Strain Kurvenprofil gemessen. Für die Bestimmung der Zeitpunkte der Aortenklappenöffnung (AVO) und –schluss (AVC) wurde das transaortale Flussprofil des CW-Dopplers, für die Bestimmung der Zeitpunkte für die Mitralklappenöffnung (MVO) und –schluss (MVC) wurde das transmitrale Einflussprofil im PW-Doppler herangezogen. Damit bei der automatischen Übertragung der Zeitmarker auf die Strain- und Strain-Rate-Profile kein zu großer Fehler bezüglich der einzelnen Herzzyklusphasen auftrat, musste der Herzfrequenzunterschied für die CW-, PW- und Gewebedoppler Aufnahmen geringer als 10 % sein.

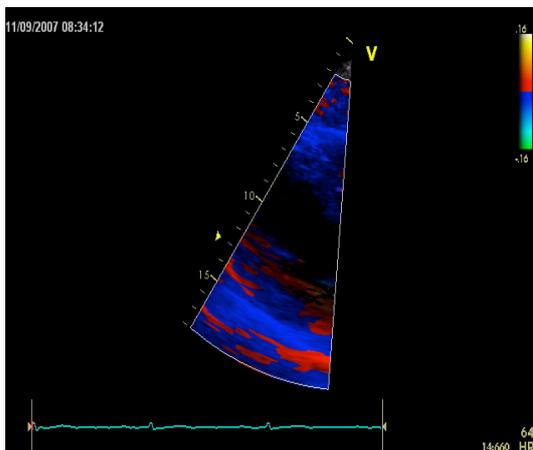


Abbildung 9 Gewebedoppler radial

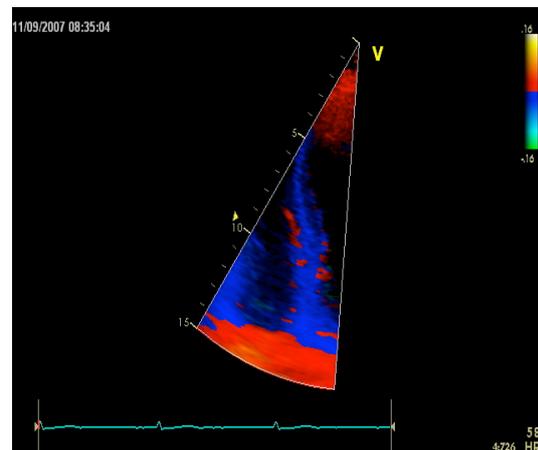


Abbildung 10 Gewebedoppler longitudinal

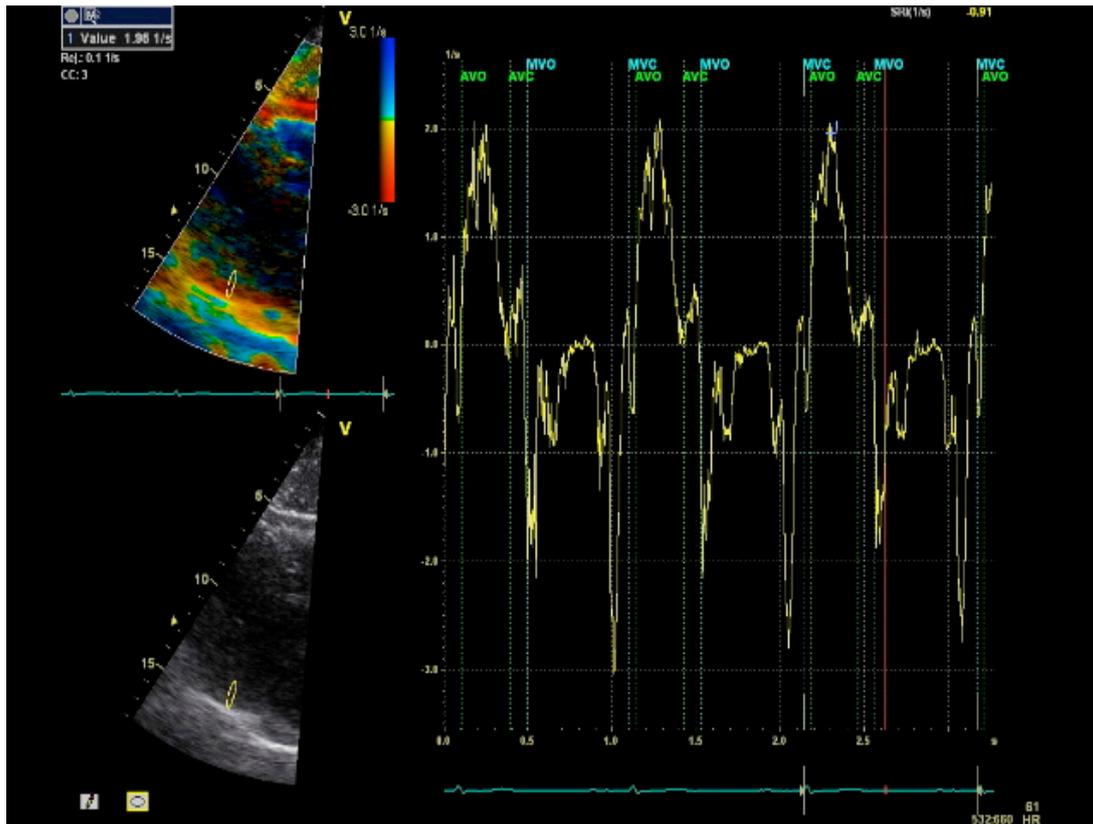


Abbildung 11 Bestimmung SR

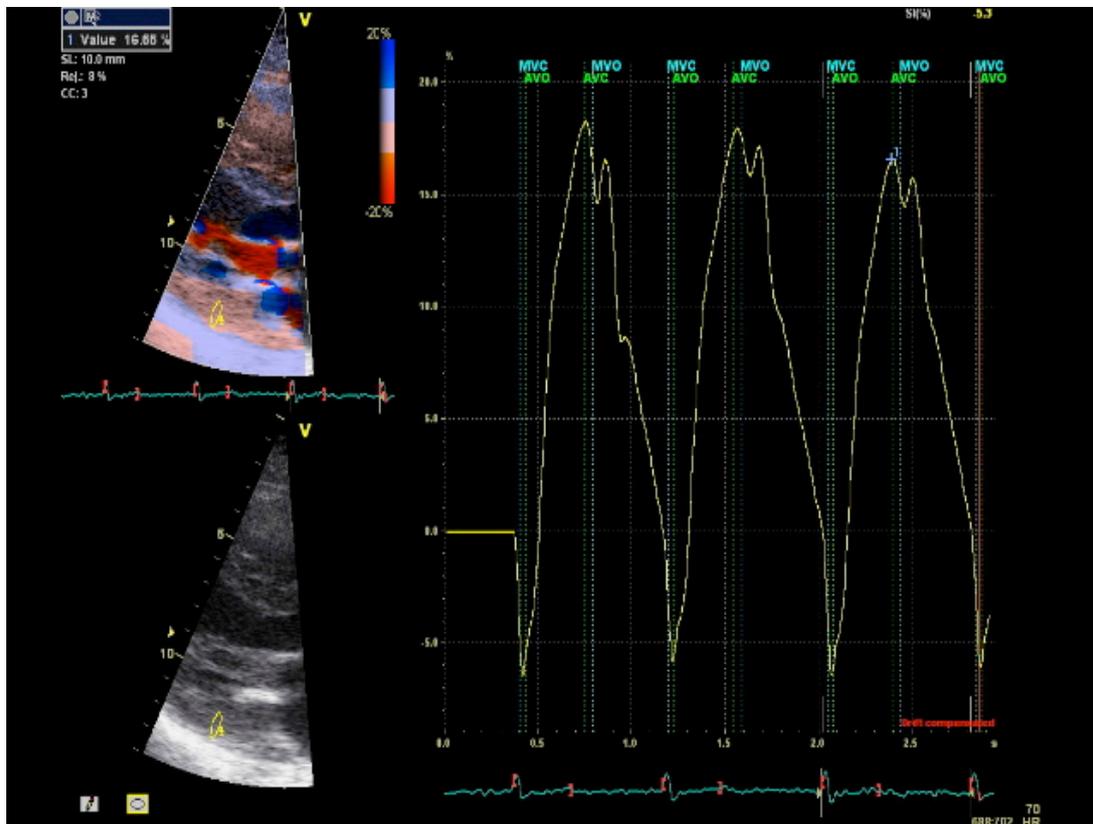


Abbildung 12 Bestimmung Strain

3.6.2.2 Ringmotion

Die septale und laterale Mitralanulusbewegung (Ringmotion [mm]) wurde im M-Mode ermittelt um die linksventrikuläre longitudinale myokardiale Funktion, also die Verkürzung bzw. Deformation des Ventrikels, bestimmen zu können. Um auch die rechtsventrikuläre longitudinale myokardiale Funktion zu quantifizieren wurde auch die Trikuspidalanulusbewegung (TAPSE = tricuspidal annular plane systolic excursion) im M-Mode gemessen. Der M-Mode wurde aus den Daten des Gewebedopplers emuliert, da diese winkelangepasst erzeugt wurden, und so der Messfehler möglichst gering gehalten wird. Zusätzlich wurde noch eine manuelle Winkelanpassung bei der Auswertung durchgeführt. (Abbildung 13)

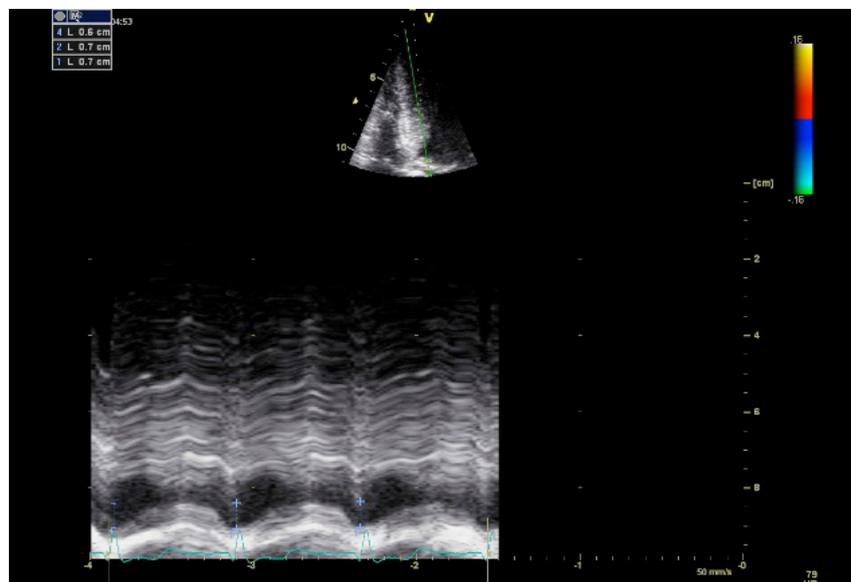


Abbildung 13 Bestimmung der Ringmotion des septalen Mitralringes

3.7 Blutentnahme zur Bestimmung von Creatinin und Hb

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes der Patienten wurden die Routineblutentnahmen durchgeführt. Aus den Ergebnissen wurden die Werte für das Creatinin und das Hb erfasst.

3.8 Statistik

Die Auswertung der Daten wurde mit der Software Statistica 7.1 und SPSS 8.0 ausgewertet. Numerische Messparameter sind als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung angegeben. Nicht-numerische Parameter (Ja-Nein Aussagen bezüglich Vorerkrankungen, NYHA Klassen o.ä.) sind nach Häufigkeit bzw. nach Anzahl des jeweiligen Parameters angegeben (n). Um die einzelnen Gruppen vergleichen zu können, wurde ein ANOVA-Test für unabhängige Stichproben mit Duncans post-hoc Analyse durchgeführt. Die Unabhängigkeit der nicht numerischen Parameter wurde aufgrund teilweise zahlenmäßig weniger beobachteter Ereignisse mittels exaktem Fisher Chi Quadrat Test geprüft. Eine Korrelationsanalyse wurde mittels Spearman Test berechnet. Um die Korrelation von Ringmotion und Strainrate darzustellen wurde ein Scatterplot angefertigt. Die Sensitivität und Spezifität verschiedener Parameter wurde durch Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven dargestellt und berechnet. Das Überleben der einzelnen Patientengruppen wurde in Kaplan Meier Kurven dargestellt. Um die statistische Verteilung der Messparameter und die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen darzustellen, wurden Boxplots erzeugt.

Als signifikant wurde ein p-Wert < 0.05 angesehen, ein r-Wert > 0.6 bzw. -0.6 als signifikante Korrelation.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppeneinteilung

Die 118 in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach den Parametern der Baseline-Echokardiographie in die im Methodikteil (Punkt 3.1) genannten 5 Gruppen eingeteilt. Nach Ausschluss der Patienten mit dem oben genannten Ausschlusskriterien beträgt die Anzahl der Patienten in Gruppe 1 $n=25$, Gruppe 2a $n=31$, Gruppe 2b $n=15$, Gruppe 3 $n=13$ und Gruppe 4 $n=14$. Insgesamt also $n = 98$ Patienten. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand dieser Gruppen dargestellt.

4.2 Darstellung der Ergebnisse

4.2.1 Allgemeine patientenbezogene Daten

In Tabelle 4 sind die allgemeinen Daten zum Baselinezeitpunkt dargestellt. Zwischen den einzelnen Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters, des Geschlechtes, des Body-Mass-Indexes (BMI) und des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach RIVA-ROCCI.

Tabelle 4 Allgemeine patientenbezogene Daten zum Baselinezeitpunkt

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=46)	Gruppe 2b (n=15)	Gruppe 3 (n=13)	Gruppe 4 (n=14)
Alter	84.7	84.0	85.4	84.7	84.4
[Jahre]	(±4.3)	(±3.5)	(±3.7)	(±4.1)	(±4.2)
Geschlecht (männlich/weiblich)	9/18	14/33	3/12	6/7	7/9
[n]	(0.3/0.7)	(0.3/0.7)	(0.2/0.8)	(0.5/0.5)	(0.4/0.6)
Body mass index	26.6	26.3	26.5	25.9	24.9
[kg/m ²]	(±4.6)	(±3.8)	(±3.8)	(±1.9)	(±3.1)
Systolischer Blutdruck	149.4	148.3	146.5	144.4	134.9
[mmHg]	(±34.0)	(±29.1)	(±30.3)	(±35.9)	(±21.2)
Diastolischer Blutdruck	74.5	77.5	70.0	70.5	74.3
[mm Hg]	(±12.0)	(±13.1)	(±14.7)	(±13.7)	(±12.3)
Herzfrequenz	69.2	74.9	76.2	75.9	78.6
[/min]	(±13.9)	(±12.4)	(±14.3)	(±24.5)	(±11.3)

4.2.2 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Tabelle 5 stellt die krankheitsbezogenen Risikofaktoren, die NYHA Einteilung und die Begleiterkrankungen zum Baselinezeitpunkt dar. Bezüglich der Verteilung der Patienten in den einzelnen NYHA Klassen waren signifikant mehr Patienten der Gruppe 4 in NYHA Klasse III eingeteilt als in Gruppe 1 ($p < 0,05$). Außerdem wurde ein

Vorhofflimmern signifikant bei mehr Patienten in Gruppe 4 diagnostiziert als in den anderen Gruppen. Im Gegensatz zu anderen Studien in denen das Vorhofflimmern bei 9,1% der Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung auftrat, ist es in allen Gruppen auffallend häufig vorhanden.⁴¹ Es haben signifikant weniger Patienten einen Diabetes mellitus in den Gruppen 2 und 2b als in Gruppe 4. Ansonsten bestanden bezüglich der krankheitsbezogenen Risikofaktoren, der NYHA Einteilung und den Begleiterkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 5 NYHA Klassen, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen zum Baselinezeitpunkt

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=46)	Gruppe 2b (n=15)	Gruppe 3 (n=13)	Gruppe 4 (n=14)
Durchschnittliche NYHA Klasse [n]	2.4 (±1.0)	2.5 (±0.9)	2.3 (±1.0)	2.7 (±0.9)	3.3 (±0.5)
NYHA Klasse I [n]	5 (20,0%)	9 (19,6%)	4 (26,7%)	1 (7,7%)	0 (0%)
NYHA Klasse II [n]	8 (32,0%)	12 (26,1%)	3 (20,0%)	4 (30,8%)	1 (7,1%)
NYHA Klasse III [n]	8 (32,0%)	20 (43,5%)	6 (40,0%)	6 (46,2%)	11 (78,6%)
NYHA Klasse IV [n]	5 (20,0%)	5 (10,6%)	1 (6,7%)	2 (15,4%)	4 (28,6%)
Koronare Herzkrankheit [n]	5 (20,0%)	17 (36,2%)	4 (26,7%)	3 (23,1%)	6 (42,9%)
Bypass [n]	2 (8,0%)	5 (10,9%)	2 (13,3%)	1 (7,7%)	2 (14,3%)
Pulmonaler Hypertonus [mmHg]	19 (76,0%)	30 (65,2%)	12 (80,0%)	8 (61,5%)	11 (78,6%)
Renale Insuffizienz [n]	8 (32,0%)	15 (32,6%)	3 (20,0%)	3 (23,1%)	7 (50,0%)

Fortsetzung Tabelle 5					
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 2b	Gruppe 3	Gruppe 4
	(n=25)	(n=46)	(n=15)	(n=13)	(n=14)
COPD [n]	3 (12,0%)	4 (8,7%)	2 (13,3%)	3 (23,1%)	3 (21,4%)
Arterielle Hypertension [n]	19 (76,0%)	32 (69,6%)	7 (46,7%)	9 (69,2%)	12 (85,7%)
Diabetes mellitus [n]	9 (36,0%)	12 (26,1%) [✦]	3 (20,0%) [✦]	5 (38,5%)	9 (64,3%)
Hyperlipoproteinämie [n]	13 (52,0%)	20 (43,5%)	4 (26,7%)	9 (69,2%)	8 (57,1%)
Herzkrankheit in der Familie [n]	6 (24,0%)	7 (15,2%)	2 (13,3%)	4 (30,8%)	1 (7,1%)
Aktueller Nikotinabusus [n]	5 (20,0%)	10 (21,7%)	2 (13,3%)	4 (30,8%)	2 (14,3%)
EuroScore für Aortenstenose [%]	14.9 (±8.5)	12.9 (±9.8)	15.7 (±7.0)	17.1 (±15.3)	22.6 (±13.2)
Additiver EuroScore	8.7 (±2.0)	8.2 (±2.1)	8.8 (±1.4)	8.7 (±2.9)	10.0 (±2.1)

(□) p < 0,05 gg. Gruppe 2 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(♦) p < 0,05 gg. Gruppe 2b Fisher Chi-Quadrat Analyse

(■) p < 0,05 gg. Gruppe 3 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(✦) p < 0,05 gg. Gruppe 4 Fisher Chi-Quadrat Analyse

Tabelle 6 Blutwerte Baselineuntersuchung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 2b	Gruppe 3	Gruppe 4
	(n=25)	(n=46)	(n=15)	(n=13)	(n=14)
Hämoglobin [mg/dl]	12.4 (±1.6)	12.1 (±1.8)	11.8 (±1.7)	12.5 (±1.7)	12.4 (±1.8)
Creatinin [mg/dl]	1.3 (±1.1)	1.4 (±0.9)	1.1 (±0.4)	1.1 (±0.2)	1.6 (±1.0)

(#) p < 0,05 gg. Gruppe 2 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 gg. Gruppe 2b ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(^) p < 0,05 gg. Gruppe 3 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(°) p < 0,05 gg. Gruppe 4 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Es bestanden zum Baselinezeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Blutwerte für das Hämoglobin und Creatinin. (Tabelle 6)

4.2.3 Symptome der Aortenstenose

Um eine genaue Aussage über den Krankheitsverlauf der AS zu erhalten wurden in Tabelle 7 die Patienten ausgeschlossen, die einer AKE Operation zugeführt wurden. Bezüglich der Häufigkeit der Symptome in den einzelnen Gruppen zum Baselinezeitpunkt und zum Kontrollzeitpunkt (siehe Tabelle 7) fällt ein Unterschied zwischen dem Baselinezeitpunkt und dem Kontrollzeitpunkt auf. Die Häufigkeit der Angina pectoris nimmt in den Gruppen 1, 2b und 4 ab und bleibt in den Gruppen 2 und 3 gleich. Synkopen traten in Gruppe 3 nicht auf. In den anderen Gruppen war zum Baselinezeitpunkt bei 7,7% (Gruppe 2b) bis 15% (Gruppe 4) der Patienten eine Synkope bekannt. In Gruppe 2b traten keine neuen Synkopen auf. In Gruppe 1 traten bei 8,7% der Patienten neue Synkopen auf, in Gruppe 4 bei 7,7% und in Gruppe 2 bei 3,0% der Patienten. Die Häufigkeit von Synkopen nimmt vom Baselinezeitpunkt zum Kontrollzeitpunkt hin in allen Gruppen ab. Bezüglich der oben genannten Symptome besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Häufigkeit des Vertigo nimmt in Gruppe 2b ab und in den anderen Gruppen zu. Zum Kontrollzeitpunkt ist die Häufigkeit signifikant höher in Gruppe 1 als in Gruppe 3. Die anderen Symptomhäufigkeiten in dieser Gruppe, sowie die Häufigkeit der Symptome in den anderen Gruppen zeigen keine signifikante Veränderungen im Verlauf.

Tabelle 7 Symptome zum Baselinezeitpunkt und zum Kontrollzeitpunkt

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 2b (n=13)	Gruppe 3 (n=8)	Gruppe 4 (n=13)
Baselinezeitpunkt:					
Angina pectoris [n]	8 (34,8%)	7 (20,0%)	1 (7,7%)	1 (12,5%)	5 (38,5%)
Synkope [n]	3 (13,0%)	4 (11,4%)	1 (7,7%)	0 (0%)	2 (15,4%)
Vertigo [n]	3 (13,0%)	6 (17,1%)	3 (23,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Kontrollzeitpunkt:					
Angina pectoris [n]	4 (17,4%)	7 (20,0%)	0 (0%)	1 (12,5%)	1 (7,7%)
Neue Synkope [n]	2 (8,7%)	1 (3,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,7%)
Vertigo [n]	7 (30,4%)♦	8 (22,9%)	0 (0%)	1 (12,5%)	3 (23,1%)

(□) p < 0,05 gg Gruppe 2 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(♦) p < 0,05 gg. Gruppe 2b Fisher Chi-Quadrat Analyse

(■) p < 0,05 gg. Gruppe 3 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(♣) p < 0,05 gg. Gruppe 4 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(#) p < 0,05 gg. Gleiche Gruppe im Verlauf Fisher Chi-Quadrat Analyse

4.2.4 Medikamentöse Therapie

In Tabelle 8 ist die medikamentöse Therapie der Patienten zum Baselinezeitpunkt dargestellt. Die medikamentöse Therapie nimmt mit dem Grad der Erkrankung zu.

Tabelle 8 Medikamente zum Baselinezeitpunkt

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=46)	Gruppe 2b (n=15)	Gruppe 3 (n=13)	Gruppe 4 (n=14)
Medikament (n):					
Beta Blocker	17 (68%)	26 (56,5%)	6 (40,0%)	8 (61,5%)	9 (64,3%)
ACE Inhibitor	11 (44,4 %)	17 (37,0%)	6 (40,0%)	4 (30,8%)	5 (35,7%)
ATII Blocker	4 (16,0%)	6 (13,0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	1 (7,1%)
Aldosteron Antagonist	1 (4,0%) [✦]	2 (4,3%) [✦]	1 (6,7%)	0 (0%)	4 (28,6%)
CSE-Hemmer	10 (40,0%)	17 (37,0%)	2 (13,3%)	6 (46,2%)	6 (42,9%)
Calcium Antagonist	11 (44,0%) [■]	10 (21,7%)	4 (26,7%)	1 (7,7%)	3 (21,4%)
Diuretikum	17 (68,0%)	31 (67,4%)	10 (66,7%)	8 (61,5%)	13 (92,9%)
Digitalis	6 (24,0%)	5 (10,9%)	1 (6,7%)	3 (23,1%)	4 (28,6%)
Marcumar	7 (28,0%) [□]	4 (8,7%)	3 (20,0%)	2 (15,4%)	2 (14,3%)
Acetylsalicylsäure	7 (28,0%) [✦]	22 (47,8%)	6 (40,0%)	6 (46,2%)	11 (78,6%)
Heparin	5 (20,0%)	5 (10,9%)	0 (0%) [✦]	0 (0%)	4 (28,6%)

(□) p < 0,05 gg Gruppe 2 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(♦) p < 0,05 gg. Gruppe 2b Fisher Chi-Quadrat Analyse

(■) p < 0,05 gg. Gruppe 3 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(✦) p < 0,05 gg. Gruppe 4 Fisher Chi-Quadrat Analyse

4.2.5 Allgemeine Studiendaten und Endpunkte

Die Allgemeinen Studiendaten sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die maximale Krankheitsdauer betrug 10 Jahre, die minimalste 98 Tage. Das Follow Up Gespräch wurde, wie weiter oben schon beschrieben, nach durchschnittlich 641 ± 224 Tagen durchgeführt (Min: 1 Jahr, Max: 4,9 Jahre).

Bei 67% der Patienten aus Gruppe 2b trat ein primärer Endpunkt auf. Die wenigsten Endpunkte ergaben sich in Gruppe 1. Kein signifikanter Unterschied ergab sich in der Anzahl der Endpunkte in den Gruppen 2, 3 und 4. Die numerische Verteilung der primären Endpunkte ist in den Abbildungen 14, 15 und 16 in Säulendiagrammen dargestellt. Gruppe 2a und 2b sind dabei in Abbildung 14 zu Gruppe 2 zusammengefasst und in Abbildung 15 direkt gegenüber gestellt. Auffallend ist der große Anteil kardial Verstorbener in Gruppe 2b, welcher sich auch in der Tabelle wiederfindet. 53,3% der Patienten aus Gruppe 2b starben an einem kardialen Tod (8 von 15), dies sind ca. 15% mehr Patienten als in Gruppe 3 und 4 und anteilmäßig mehr als doppelt so viele Patienten wie in Gruppe 2a (Abbildung 16). Signifikant am wenigsten Patienten, die an einem kardialen Tod gestorben sind, fanden sich in Gruppe 1 ($p < 0,05$ gegen alle anderen Gruppen). Rechnet man die Patienten heraus, die einen Aortenklappenersatz (AKE) erhalten haben erhöht sich der prozentuale Anteil an kardial verstorbenen Patienten sogar auf 61,5% (Tabelle 10). Schränkt man die Analyse bezüglich verstorbener Patienten nicht auf eine Ursache ein so versterben ebenfalls die meisten Patienten anteilmäßig aus Gruppe 2b. Ebenfalls sind in diesem Fall die wenigsten Patienten in Gruppe 1 verstorben. Rechnet man hierbei die Patienten mit einer Aortenklappenersatzoperation heraus besteht nur noch eine Signifikanz gegenüber den Gruppen 2, 2b und 4, nicht aber gegenüber Gruppe 3. Alle Patienten die in Gruppe 2b verstorben sind, sind an einer kardialen Ursache gestorben.

Einem Aortenklappenersatz wurden anteilmäßig am meisten Patienten aus Gruppe 3 zugeführt (38,5%). Aus den Gruppen 1 und 4 wurden am wenigsten Patienten operiert. 23,9% der Patienten aus Gruppe 2 wurden operiert. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Gruppen 1 und 3.

Die meisten Patienten wurden anteilmäßig in den Gruppen 1 und 2b aufgrund eines kardialen Grundes rehospitalisiert (Höchstwert 20% bzw. 17,4% ohne AKE-Patienten). Am wenigsten Patienten wurden aus Gruppe 3 rehospitalisiert (7,7%; 0% ohne AKE-Patienten). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 2, 3 und 4.

Anteilmäßig am meisten sekundäre Endpunkte ergeben sich für die Gruppen 1 und 2, anteilmäßig am wenigsten Endpunkte für Gruppe 2b.

Bezüglich der Steigerung der NYHA Klasse bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ein neues Symptom der AS entwickelten anteilmäßig am wenigsten Patienten in Gruppe 2b. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Progredienz der Erkrankung wurde über das subjektive Empfinden der Patienten ermittelt. Der höchste Anteil einer Krankheitsprogredienz fand sich in Gruppe 1 und der niedrigste in Gruppe 2b.

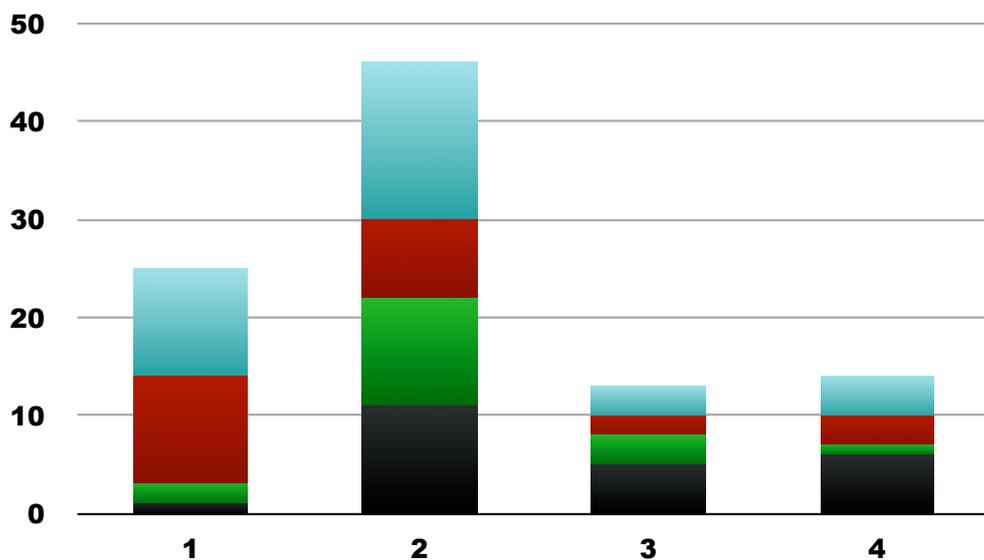


Abbildung 14 Numerische Verteilung der Endpunkte Progress (rot), Aortenklappenersatz (grün) und kardialer Tod (schwarz) in den 4 Hauptgruppen. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt (hellblau).

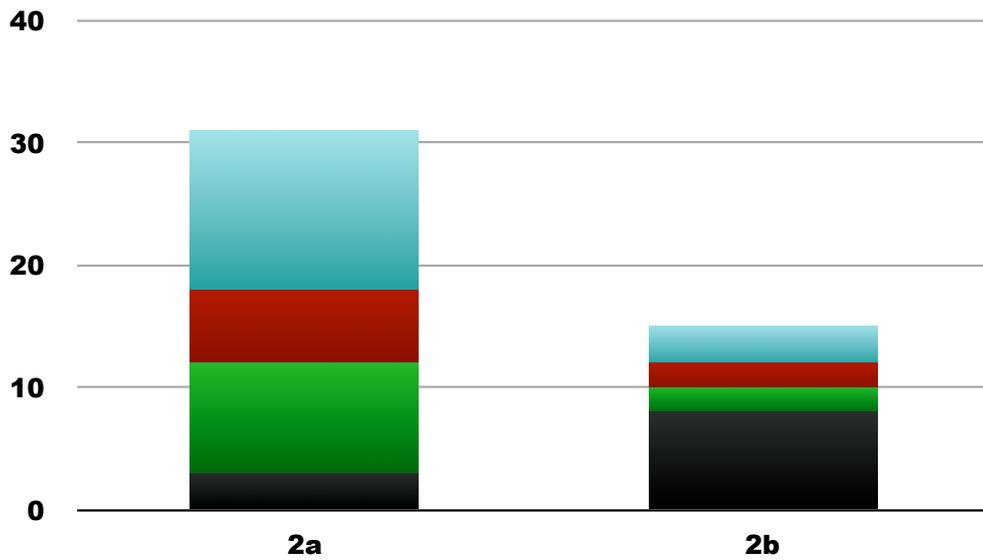


Abbildung 15 Numerische Verteilung der Endpunkte Progress (rot), Aortenklappenersatz (grün) und kardialer Tod (schwarz) in den beiden Untergruppen von Gruppe 2. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt (hellblau).

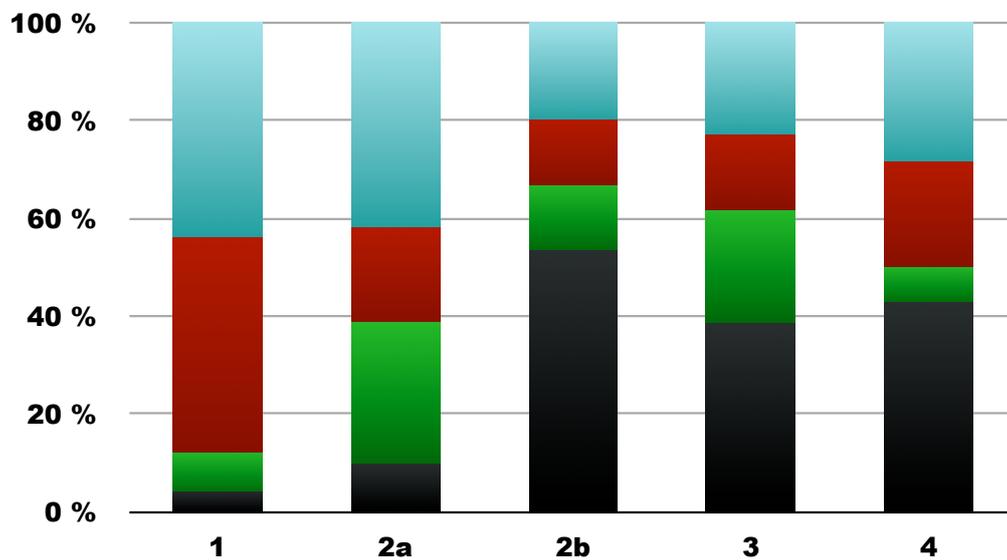


Abbildung 16 Prozentuale Verteilung der Endpunkte Progress (rot), Aortenklappenersatz (grün) und kardialer Tod (schwarz) in allen Gruppen mit Aufteilung von Gruppe 2 in ihre Untergruppen. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt (hellblau).

Tabelle 9 Allgemeine Studiendaten einschließlich operierter Patienten

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 2b	Gruppe 3	Gruppe 4
	(n=25)	(n=46)	(n=15)	(n=13)	(n=14)
Krankheit seit [Tage]	981.7 (±807.2)	816.3 (±298.1)	933.5 (±189.6)	2120.2 (±3448.4)	745.2 (±570.0)
Follow up Zeit [Tage]	630.0 (±151.0)	624.0 (±160.7)	574.0 (±102.0)	1028.0 (±186.8)	713.0 (±297.4)
Aortenklappenersatz	2 (8,0%)	11 (23,9%)	2 (13,3%)	5 (38,5%)	1 (7,1%)
■					
Primärer Endpunkt	3 (12,0%)	22 (47,8%)	10 (66,7%)	8 (61,5%)	7 (50,0%)
□◆■❖					
Primärer Endpunkt: Tod aufgrund kardialen Grundes	1 (4,0%)	11 (23,9%)	8 (53,3%)	5 (38,5%)	6 (42,9%)
□◆■❖					
Rehospitalisation wegen kardialem Grund	5 (20,0%)	6 (13,0%)	3 (20,0%)	1 (7,7%)	2 (14,2%)
Sekundärer Endpunkt	13 (52,0%)	23 (50,0%)	4 (26,7%)	5 (38,5%)	7 (50,0%)
Tod, jede Ursache	2 (8,0%)	18 (39,1%)	8 (53,3%)	5 (38,5%)	9 (64,3%)
□◆■❖					
Steigerung der NYHA Klasse	6 (24,0%)	6 (13,0%)	3 (20,0%)	2 (15,4%)	2 (14,2%)
Neues Symptom	8 (32,0%)	12 (26,1%)	2 (13,3%)	3 (23,1%)	4 (28,6%)
Progression	11 (44,0%)	14 (30,4%)	3 (20,0%)	4 (30,8%)	4 (28,6%)

(□) p < 0,05 gg Gruppe 2 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(◆) p < 0,05 gg. Gruppe 2b Fisher Chi-Quadrat Analyse

(■) p < 0,05 gg. Gruppe 3 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(❖) p < 0,05 gg. Gruppe 4 Fisher Chi-Quadrat Analyse

Tabelle 10 Allgemeine Studiendaten ohne operierte Patienten

	Gruppe 1 (n=23)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 2b (n=13)	Gruppe 3 (n=8)	Gruppe 4 (n=13)
Primärer Endpunkt	1 (4,3%)	11 (31,4%)	8 (61,5%)	3 (37,5%)	6 (46,2%)
	□◆■+				
Primärer Endpunkt: Tod aufgrund kardialen Grundes	1 (4,3%)	11 (31,4%)	8 (61,5%)	3 (37,5%)	6 (46,2%)
	□◆■+				
Rehospitalisation wegen kardialem Grund	4 (17,4%)	3 (8,6%)	2 (15,4%)	0 (0%)	1 (7,7%)
Sekundärer Endpunkt	13 (56,5%)	15 (42,9%)	3 (23,1%)	3 (37,5%)	6 (46,2%)
Tod, jede Ursache	2 (8,7%)	17 (48,6%)	8 (61,5%)	3 (37,5%)	9 (69,2%)
	□◆+				
Steigerung der NYHA Klasse	6 (26,1%)	4 (11,4%)	2 (15,4%)	1 (12,5%)	1 (7,7%)
Neues Symptom	8 (34,8%)	8 (22,9%)	2 (15,4%)	2 (25,0%)	3 (23,1%)
Progression	11 (47,8%)	8 (22,9%)	2 (15,4%)	2 (25,0%)	3 (23,1%)

(□) p < 0,05 gg. Gruppe 2 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(◆) p < 0,05 gg. Gruppe 2b Fisher Chi-Quadrat Analyse

(■) p < 0,05 gg. Gruppe 3 Fisher Chi-Quadrat Analyse

(+) p < 0,05 gg. Gruppe 4 Fisher Chi-Quadrat Analyse

4.2.6 Echokardiographische Daten

Tabelle 11 gibt die Daten der systolischen Funktion der echokardiographischen Untersuchung zum Baselinezeitpunkt wieder. Die Ejektionsfraktion ist in Gruppe 4 signifikant niedriger als in den anderen Gruppen, zwischen denen kein signifikanter Unterschied besteht.

Tabelle 11 Systolische echokardiographische Parameter

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=46)	Gruppe 2b (n=15)	Gruppe 3 (n=13)	Gruppe 4 (n=14)
<i>Echocardiography (systolic):</i>					
Ejektionsfraktion [%]	63.7 ±10.3 [°]	60.4 ±8.2 [°]	60.3 ±7.8 [°]	62.5 ±7.3 [°]	35.1 ±12.1
End-systolischer Durchmesser des linken Ventrikels [mm]	31.0 ±6.7 [°]	29.1 ±6.7 [°]	30.7 ±6.4 [°]	28.0 ±5.6 [°]	36.9 ±8.8
Aortenöffnungsfläche [cm ²]	1.2 ±0.2# ^{^°}	0.8 ±0.2*	0.6 ±0.1 ^{^°}	0.9 ±0.1	0.8 ±0.1
Mittlerer aortaler Gradient [mmHg]	26.0 ±11.0#*	54.8 ±19.7* ^{^°}	68.1 ±24.3 ^{^°}	25.2 ±3.9	24.9 ±6.3
Maximaler aortaler Gradient [mmHg]	40.8 ±14.1#*	82.1 ±26.0* ^{^°}	98.8 ±29.0 ^{^°}	46.2 ±8.8	41.8 ±12.3
Systolischer pulmonal- arterieller Druck [mmHg]	39.6 ±10.3	40.8 ±15.0	47.0 ±21.1	38.3 ±13.6	44.2 ±16.2
AV Vmax [m/s]	3.1 ±0.6#*	4.5 ±0.7* ^{^°}	4.9 ±0.7 ^{^°}	3.4 ±0.3	3.2 ±0.5
Links ventrikulärer Ausflusstrakt [mm]	21.5 ±1.3	21.4 ±1.4	20.8 ±0.9	21.7 ±1.1	22.3 ±2.1

(#) p < 0,05 gg. Gruppe 2 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 gg. Gruppe 2b ANOVA Duncan's post hoc Analyse

([^]) p < 0,05 gg. Gruppe 3 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

([°]) p < 0,05 gg. Gruppe 4 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Der End-systolische Durchmesser des linken Ventrikels ist in Gruppe 3 signifikant am geringsten (p<0.05), während zwischen den anderen Gruppen kein signifikanter Unterschied besteht. Die AÖF ist in Gruppe 1 signifikant größer und in Gruppe 2b signifikant geringer als in allen anderen Gruppen. Die Gruppen 2, 3 und 4 unterscheiden sich nicht signifikant. Der mittlere aortale Gradient, der maximale aortale Gradient und die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (AV Vmax) sind in Gruppe 2

signifikant höher als in den Gruppen 1,3 und 4, jedoch signifikant niedriger als in Gruppe 2b, welche gegenüber allen anderen Gruppen signifikant höhere Werte aufweist. Bezüglich des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt ist in Gruppe 2b am geringsten und in Gruppe 4 am größten. Bezüglich dieses Parameters besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

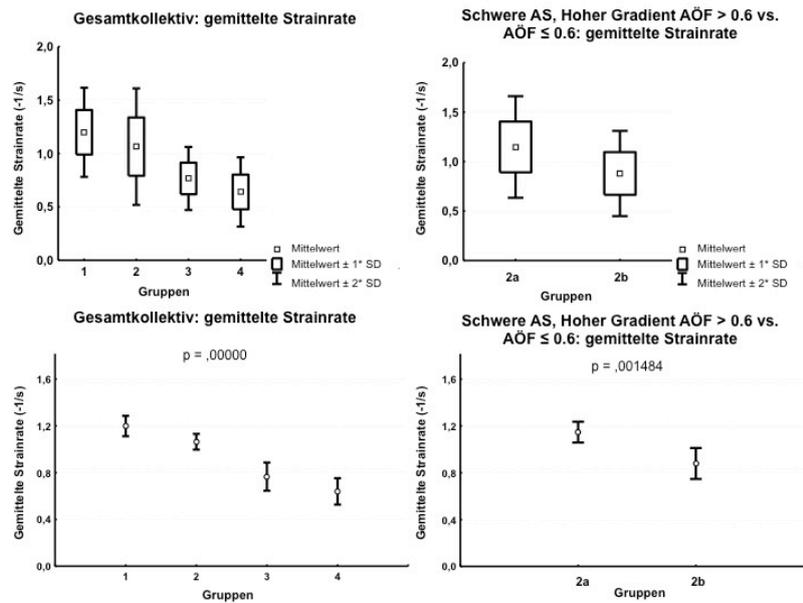


Abbildung 17 Statistischer Vergleich der gemittelten Strainrate in den verschiedenen Gruppen

SD = Standardabweichung

Oben: Vergleich der Standardabweichungen, unten: Vergleich Standardfehler

4.2.7 Gewebedopplerdaten

Die mittels Gewebedoppler erhobenen Messparameter (Tabelle 12) nehmen mit einem Fortschreiten der AS ab. Alle Messparameter sind bei den Patienten aus Gruppe 1 am höchsten. In Gruppe 4 sind alle Messparameter am niedrigsten. Eine Ausnahme aus diesem Trend zeigen die Messwerte des Strain und der Ringmotion des rechten Ventrikels auf. Diese beiden Werte sind in Gruppe 3 jeweils höher als in Gruppe 2b. In Abbildung 17 ist der statistische Vergleich aller Gruppen bezüglich einer aus der septalen und longitudinalen gemittelten Strainrate dargestellt. Hierbei liegt ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) zwischen den Gruppen mit einem hohen

Gradienten (30 mmHg; Gruppen 1 und 2) gegenüber den Gruppen mit einem niedrigen Gradienten (<30mmHg; Gruppen 3 und 4), sowie zwischen Gruppe 2a und 2b vor.

Tabelle 12 Gewebedopplerdaten

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=46)	Gruppe 2b (n=15)	Gruppe 3 (n=13)	Gruppe 4 (n=14)
Radial strain [%]	37.68 ±13.42 [^] ^o	31.54 ±11.08 ^o	29.67 ±11.67	25.54 ±9.22	23.94 ±8.67
Radial strain rate [s ⁻¹]	1.93 ±0.44 ^{*^} ^o	1.72 ±0.40 ^{*^} ^o	1.54 ±0.51 ^o	1.37 ±0.29	1.22 ±0.37
Septal longitudinal strain [%]	18.89 ±5.55 ^{*^} ^o	17.64 ±5.20 ^{*^} ^o	14.93 ±5.31 ^o	12.99 ±6.01	10.35 ±3.38
Septal longitudinal strain rate [s ⁻¹]	1.20 ±0.19 ^{*^} ^o	1.21 ±0.31 ^{*^} ^o	0.94 ±0.29 ^o	0.82 ±0.18 ^o	0.67 ±0.17
Lateral longitudinal lateral strain [%]	17.56 ±6.24 ^{*^} ^o	15.22 ±5.02 ^o	13.64 ±5.11 ^o	12.22 ±4.39	9.47 ±3.81
Lateral longitudinal strain rate [s ⁻¹]	1.20 ±0.27 ^{*^} ^o	1.00 ±0.30 ^{*^} ^o	0.82 ±0.27 ^o	0.70 ±0.16	0.61 ±0.19
Right ventricular longitudinal strain [%]	29.81 ±7.90 ^o	28.39 ±7.66 ^o	25.93 ±9.38 ^o	27.20 ±7.55 ^o	19.94 ±6.41
Right ventricular longitudinal strain rate [s ⁻¹]	2.25 ±0.49 [^] ^o	2.14 ±0.47 [^] ^o	2.15 ±0.69 [^] ^o	1.73 ±0.50	1.61 ±0.48
Ringmotion longitudinal septal [mm]	9.56 ±1.53 ^{*^} ^o	8.51 ±1.64 ^{*^} ^o	7.2 ±1.26 ^o	6.31 ±0.95 ^o	5.13 ±1.31
Ringmotion longitudinal lateral [mm]	10.52 ±1.87 ^{*^} ^o	9.38 ±1.82 ^{*^} ^o	8.33 ±1.54 [^] ^o	6.92 ±1.26	6.38 ±1.67
Ringmotion right ventricular [mm]	15.96 ±3.59 ^o	16.26 ±4.91 ^{*^} ^o	13.60 ±4.01	14.25 ±3.41 ^o	11.06 ±2.74

(#) p < 0,05 gg. Gruppe 2 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(*) p < 0,05 gg. Gruppe 2b ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(^) p < 0,05 gg. Gruppe 3 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

(°) p < 0,05 gg. Gruppe 4 ANOVA Duncan's post hoc Analyse

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, kann durch die EF keine signifikante Unterscheidung zwischen einer mittelgradigen AS und einer schweren AS mit niedrigem Gradienten und noch guter kardialer Funktion erreicht werden. Aus den Abbildungen 17 (siehe oben), 18 und 19 ist ersichtlich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Parameter Ringmotion und Strainrate gibt.

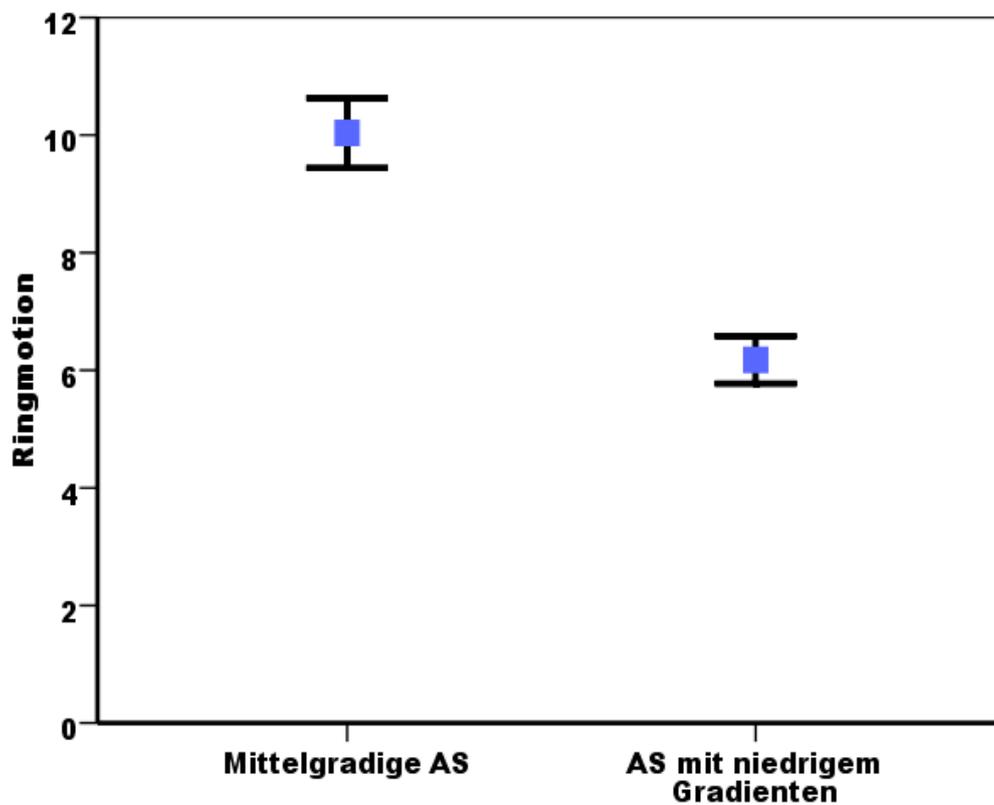


Abbildung 18 Vergleich Moderate AS gg. Schwere AS mit niedrigem Gradienten in Bezug auf die Ringmotion.

Blaues Viereck: Mittelwert, T-Balken: Mittelwert \pm 2facher Standardfehler

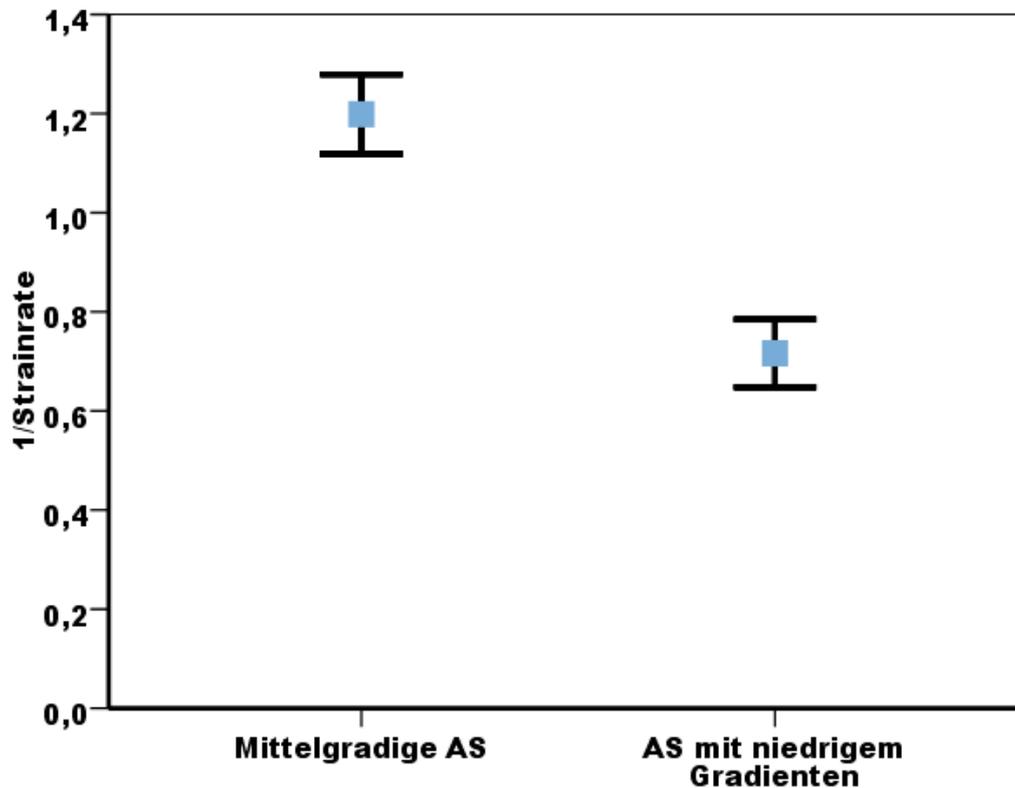


Abbildung 19 Vergleich Moderate AS gg. Schwere AS mit niedrigem Gradienten in Bezug auf die Strainrate.

Blaues Viereck: Mittelwert, T-Balken: Mittelwert \pm 2facher Standardfehler

4.2.8 Statistische Auswertung der echokardiographischen und Gewebedopplerdaten

4.2.8.1 ROC Kurven, Sensitivitäten und Spezifitäten

Um herauszufinden, welche Werte einen kardialen Tod am besten voraussagen können, wurden die einzelnen Werte statistisch in Bezug auf das Eintreten des kardialen Todes untersucht.

Da die EF in den Leitlinien als Goldstandard verankert ist um die Herzfunktion einschätzen zu können, wurde zunächst dieser Wert statistisch ausgewertet.¹ (Abbildung 20). Die Sensitivität dieses Wertes bei einer EF von $<50\%$ liegt bei $37,5\%$ und bei einer EF $< 30\%$ bei 25% . Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt bei $4,7\%$ bei einer EF von

unter 30%. Der negative Vorhersagewert (NPV) beträgt für die EF unter 50% 82.8% und für eine EF unter 30 % 94,8%. Das Risiko an einem kardialen Tod zu versterben, ist bei einer EF < 50% 1,92 mal höher als bei einer EF > 50%.

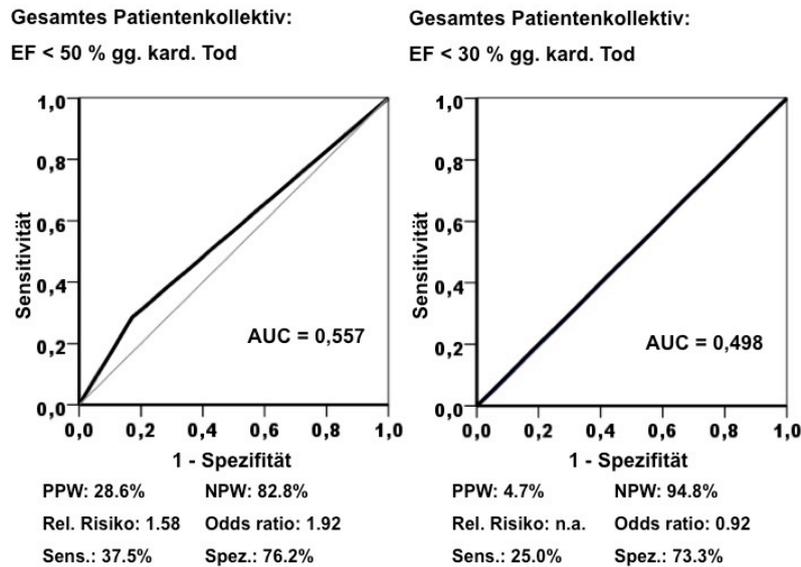
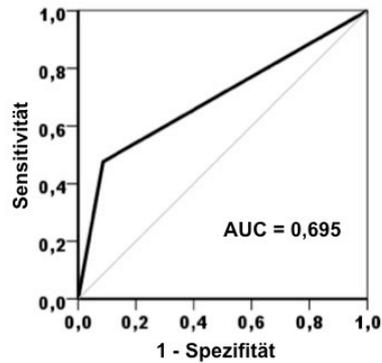


Abbildung 20 ROC Kurven der Ejektionsfraktion (EF) < 50% und EF < 30% in Relation gegen kardialen Tod. STEMI ausgeschlossen.

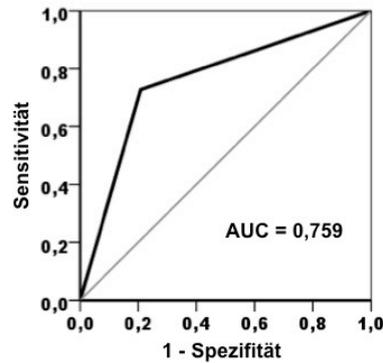
Des Weiteren wurden die Daten der Aortenöffnungsfläche <math><0.6 \text{ cm}^2</math>, der Ringmotion unter 8 mm und der Strainrate unter

Gesamtes Patientenkollektiv:
Aortenöffnungsfläche < 0.6 cm² gg.
kard. Tod



PPW: 47.6% NPW: 91.4%
Rel. Risiko: 3.88 Odds ratio: 9.64
Sens.: 66.7% Spez.: 82.8%

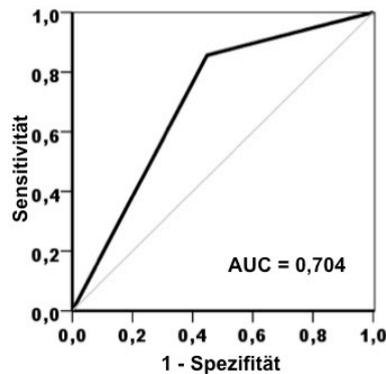
Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:
Aortenöffnungsfläche < 0.6 cm² gg. kard.
Tod



PPW: 72.7% NPW: 79.2%
Rel. Risiko: 4.51 Odds ratio: 10.13
Sens.: 61.5% Spez.: 86.4%

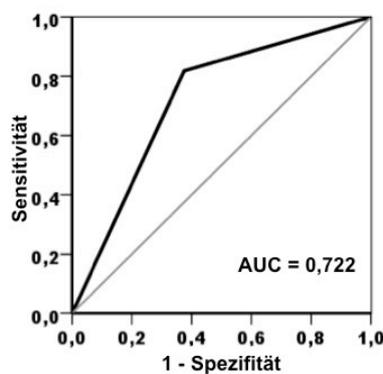
Abbildung 21 ROC Kurven der Aortenöffnungsfläche (AÖF) < 0.6 cm² des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod. STEMI ausgeschlossen.

Gesamtes Patientenkollektiv:
Ringmotion septal < 8 mm gg. kard. Tod



PPW: 85.7% NPW: 55.2%
Rel. Risiko: 4.77 Odds ratio: 7.38
Sens.: 40.9% Spez.: 91.4%

Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:
Ringmotion septal < 8 mm gg. kard. Tod



PPW: 81.8% NPW: 62.5%
Rel. Risiko: 4.25 Odds ratio: 7.5
Sens.: 50.0% Spez.: 88.2%

Abbildung 22 ROC Kurven der septalen Ringmotion (RM) < 8 mm des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod.

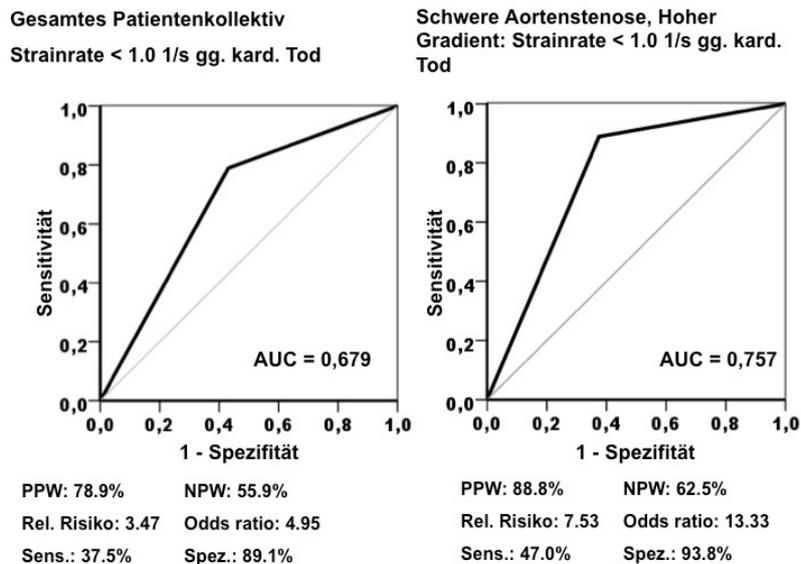


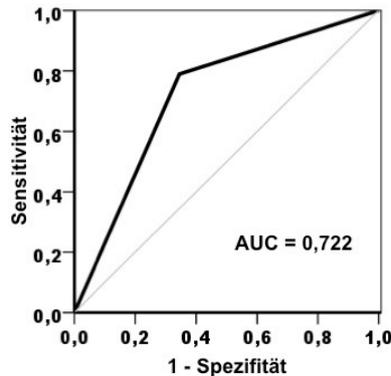
Abbildung 23 ROC Kurven der Strainrate (SR) < 1.0 s⁻¹ des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod. STEMI ausgeschlossen.

Die errechnete Spezifität liegt dabei bei allen getesteten Parametern bei über 80% und erreicht bei dem Parameter Strainrate < 1.0 s⁻¹ einen Wert von 93.8% in der Patientengruppe mit schwerer AS und einem hohen Gradienten. Ebenfalls liegt der positive Vorhersagewert in Bezug auf die Parameter Ringmotion septal < 8 mm und Strainrate < 1.0 s⁻¹ jeweils um 80%. Bezogen auf die Patientengruppe mit schwerer AS und einem hohen Gradienten haben die Patienten mit einer Strainrate < 1.0 s⁻¹ ein 13,3 mal höheres Risiko an einem kardialen Tod zu versterben als Patienten mit einer Strainrate > 1.0 s⁻¹. Dieses Risiko ist höher als bei einer AÖF < 0.6 cm (Odds Ratio: 10.13) und als bei einer Ringmotion septal < 8 mm.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auch eine ROC Kurve für die Kombination der Werte der septalen Ringmotion < 8 mm und der mittleren Strainrate < 1.0 s⁻¹ für das gesamte Studienkollektiv und für Patienten mit hohem Gradienten und schwerer AS erzeugt. Die statistische Auswertung ergab einen Wert von 0.775 für die Area under the curve (AUC), eine Spezifität von 94,7%. Das Risiko an einem kardialen Tod zu sterben ist demnach bei Patienten mit schwerer AS und hohem Gradienten und einer Ringmotion < 8 mm, sowie einer mittleren Strainrate < 1.0 s⁻¹ 24 mal höher als bei Patienten mit einer Ringmotion septal > 8 mm und einer Strainrate > 1.0 s⁻¹ und schwerer AS sowie hohem Gradienten. (Abbildung 24)

Gesamtes Patientenkollektiv:

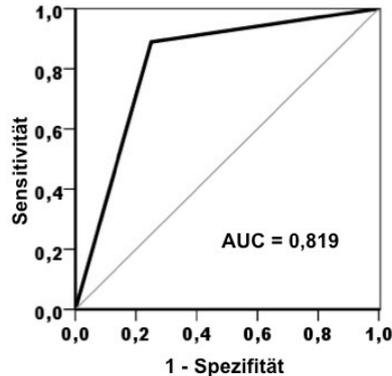
Kombination Ringmotion septal < 8 mm und gemittelte Strainrate < 1.0 1/s gg. kardialen Tod



PPW: 79.0% NPW: 66.7%
 Rel. Risiko: 4.63 Odds ratio: 7.5
 Sens.: 44.1% Spez.: 90.4%

Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:

Kombination Ringmotion septal < 8 mm und gemittelte Strainrate < 1.0 1/s gg. kardialen Tod

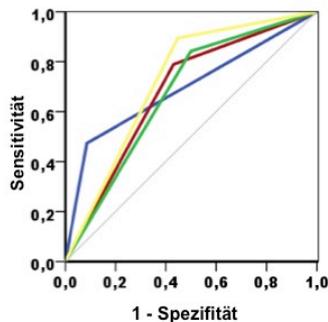


PPW: 88.8% NPW: 75%
 Rel. Risiko: 10.86 Odds ratio: 24
 Sens.: 57.1% Spez.: 94.7%

Abbildung 24 ROC Kurven der Kombination einer septalen Ringmotion < 8 mm und der gemittelten Strainrate < 1.0 s⁻¹ des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod. STEMI ausgeschlossen.

Gesamtes Patientenkollektiv:

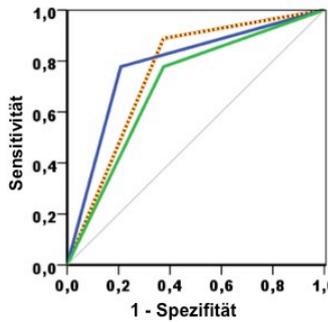
AÖF < 0.6 cm², gemittelte Strainrate, gemittelte Ringmotion und Ringmotion septal gg. kardialen Tod



AUC AÖF = 0,694
 AUC gemittelte RM = 0,671
 AUC gemittelte SR = 0,679
 AUC RM septal = 0,723

Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:

AÖF < 0.6 cm², gemittelte Strainrate, gemittelte Ringmotion und Ringmotion septal gg. kardialen Tod



AUC AÖF = 0,785
 AUC gemittelte RM = 0,701
 AUC gemittelte SR = 0,757
 AUC RM septal = 0,757

Abbildung 25 Kombination der beschriebenen ROC Kurven in einem Diagramm. Blau: AÖF < 0.6 cm², Rot: gemittelte Strainrate < 1.0 s⁻¹, grün: gemittelte Ringmotion < 9mm, gelb: gemittelte Ringmotion septal < 8mm.

Zur besseren Veranschaulichung wurden in Abbildung 25 zudem die verschiedenen ROC Kurven in einem Diagramm zusammengefasst. Aus dieser Abbildung kann man die höhere Güte der Werte für eine Ringmotion septal < 8 mm gegenüber einer

gemittelten Ringmotion < 9 mm in Bezug auf das Ereignis des kardialen Todes ablesen. Diese spiegelt sich auch im Vergleich der Sensitivität (37% RM ges. < 9 mm; 40,9% RM sept < 8 mm) und der Spezifität (87,9% RM ges. < 9 mm; 91,4% RM sept < 8 mm) sowie im positiven (81% RM ges. < 9 mm; 85,7% RM sept < 8 mm) und negativen prädiktivem Wert (50% RM ges. < 9 mm; 55,2% RM sept < 8 mm) wieder.

4.2.8.2 Kaplan Meier Überlebenskurven

Um die Überlebensraten der einzelnen Gruppen sowie die Unterscheidung in den Lebensraten innerhalb der Gruppe an Patienten mit einer schweren AS und einem hohen Gradienten vergleichen zu können, wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven erzeugt. Diese Überlebenskurven wurden auf das Ereignis des kardialen Todes bezogen. Um möglichst nur kardiale Todesursachen aufgrund der AS zu erfassen, wurden dabei Patienten, welche an einem STEMI (ST-Hebungs Infarkt) verstorben waren, ausgeschlossen. Auch Patienten, die einem AKE zugeführt wurden, wurden aus diesen Berechnungen ausgeschlossen.

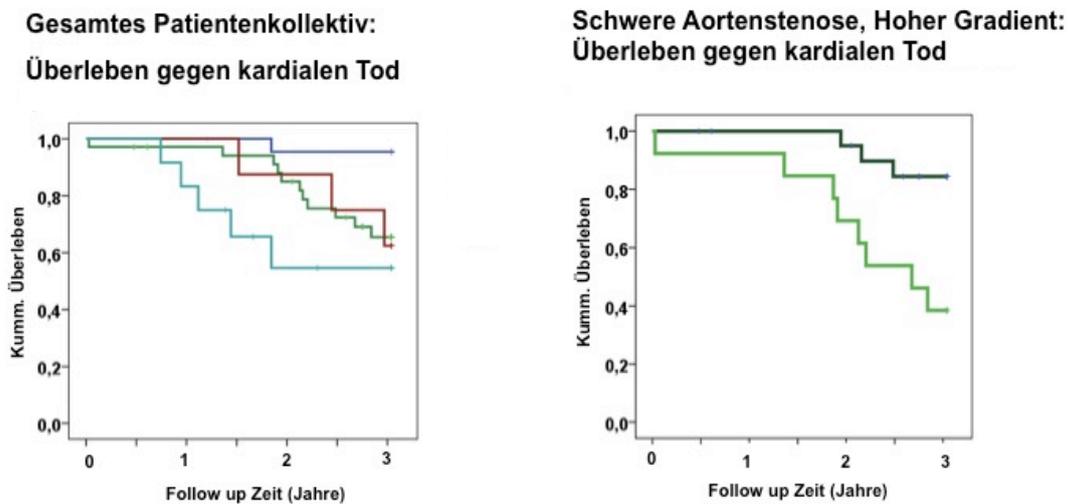


Abbildung 26 Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Links: Gesamtes Patientenkollektiv (Gruppe 1: dunkelblau, Gruppe 2: grün, Gruppe 3: rot, Gruppe 4: hellblau; rechts: Gruppen 2a (dunkelgrün) und 2b (hellgrün).

Aus den Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abbildung 26 ist ersichtlich, dass die Patienten aus Gruppe 4 am frühesten an einem kardialen Tod versterben. Verglichen mit den anderen Gruppen haben die Patienten der Gruppe 4 auch die niedrigste

Überlebensrate. Die signifikant höchste Überlebensrate ergibt sich für die Patienten in Gruppe 1. Die Patienten der Gruppe 1 überleben zudem am längsten. Die Patienten aus den Gruppen 2 und 3 haben eine vergleichbare Überlebensrate (3 etwas geringer als 2), welche zwischen denen der Gruppe 1 und 4 liegt. Die Patienten der Gruppe 2a (Hochgradige AS, Hoher Gradient, AÖF > 0.6 cm²) haben eine höhere Überlebensrate als die Patienten aus Gruppe 2b (Hochgradige AS, Hoher Gradient, AÖF < 0.6 cm²).

Die Kaplan Meier Kurven bezüglich der Ejektionsfraktion < 50% stellen gegenüber den Kurven mit einer Ejektionsfraktion > 50% nur einen geringen Unterschied bezüglich des Überlebens nach 3 Jahren im gesamten Patientenkollektiv dar. Noch geringer fällt dieser Unterschied aus wenn man Kaplan Meier Kurven bezüglich der EF innerhalb der Gruppe 2 erzeugt. Für die weiter unten aufgeführten Parameter ergibt sich ein deutlich größerer Unterschied bezüglich des Überlebens. Eine Prognose bezüglich eines kardialen Todes bzw. eines Überlebens ist somit mit dem Parameter EF am wenigsten voraussagbar (Abbildung 27).

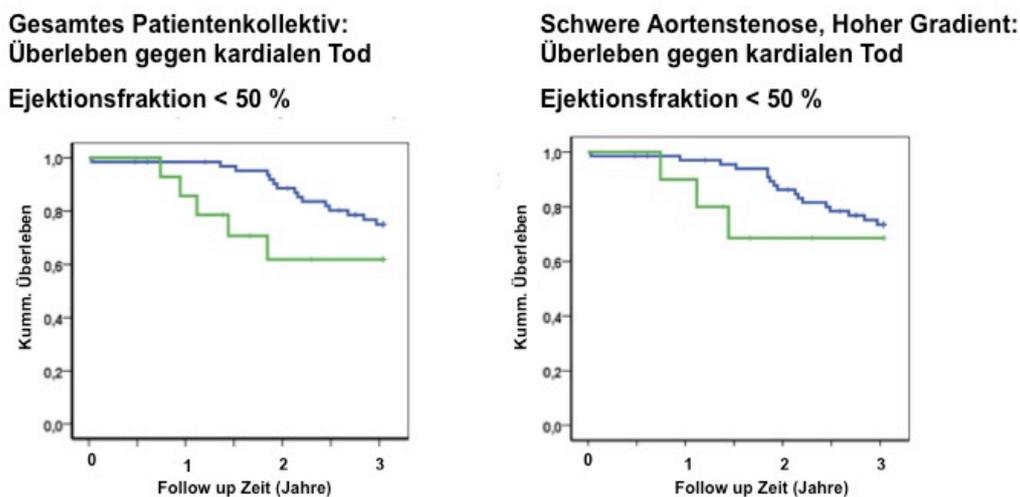


Abbildung 27 Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer EF > 50% (blau) gegen Patienten mit einer EF < 50% (grün) Links: Gesamtes Patientenkollektiv, rechts: Gruppen 2a und 2b.

Bei den Patienten mit einer schweren AS und einem hohen Gradienten, ist die Überlebensrate für diejenigen Patienten mit einer AÖF $< 0.6 \text{ cm}^2$ geringer als für die Patienten mit einer AÖF $> 0.6 \text{ cm}^2$ (Abbildung 28).

Eine vergleichbare Situation ergibt sich, wenn man die Kaplan-Meier Überlebenskurven des Gesamtkollektives für Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion $> 8 \text{ mm}$ und für Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion $< 8 \text{ mm}$ gegenüberstellt (Abbildung 29).

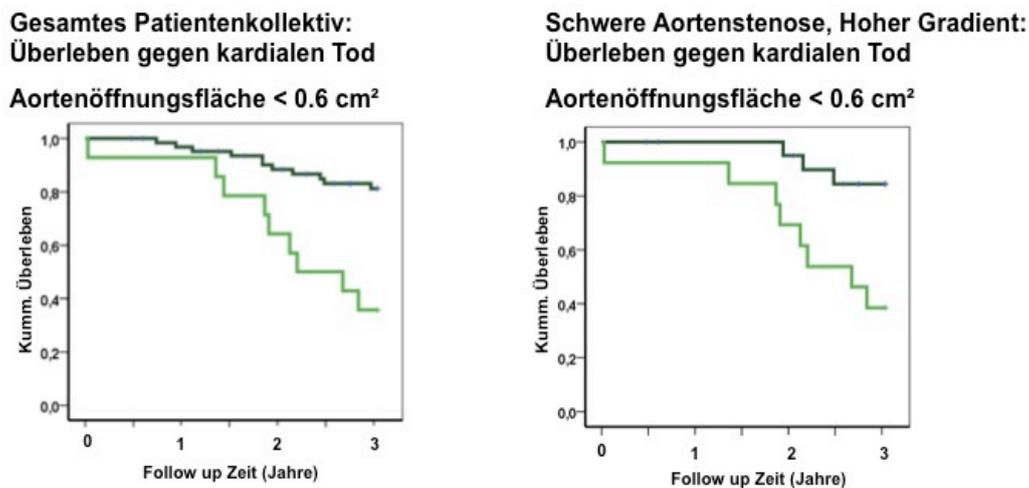
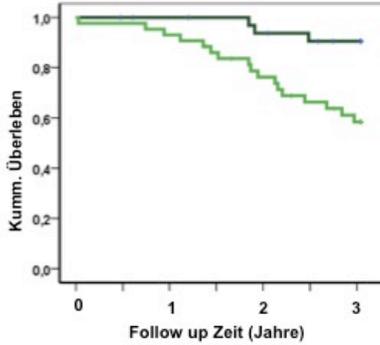


Abbildung 28 Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer AÖF $> 0.6 \text{ cm}^2$ (dunkelgrün) gegen Patienten mit einer AÖF $< 0.6 \text{ cm}^2$ (hellgrün)

Links: Gesamtes Patientenkollektiv, rechts: Gruppen 2a und 2b.

Bezüglich der Kaplan Meier Überlebenskurven für die Parameter Ringmotion septal und mittlere Strainrate sind die Überlebensraten für Patienten mit Werten der Ringmotion unter 8 mm und der Strainrate von unter 1.0 s^{-1} jeweils geringer als für Patienten mit einer Ringmotion über 8 mm bzw. einer Strainrate über 1.0 s^{-1} (Abbildung 30). In den Abbildungen bezüglich der Patienten mit einer schweren AS und einem hohen Gradienten wird eine Verstärkung dieses Trends deutlich.

**Gesamtes Patientenkollektiv:
Überleben gegen kardialen Tod**
Ringmotion longitudinal septal < 8 mm



**Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:
Überleben gegen kardialen Tod**
Ringmotion longitudinal septal < 8 mm

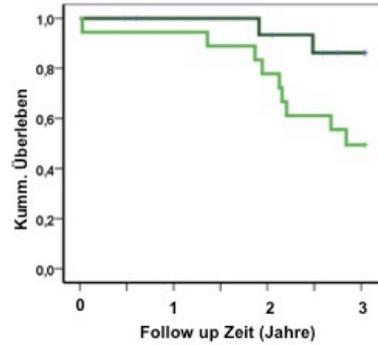
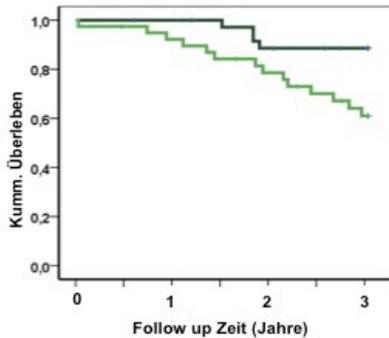


Abbildung 29 Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion > 8 mm gegen Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion < 8 mm.

Links: Gesamtes Patientenkollektiv, rechts: Gruppen 2a und 2b.

**Gesamtes Patientenkollektiv:
Überleben gegen kardialen Tod**
Strainrate ≤ 1.0 -1/s verglichen mit
Strainrate > 1.0 -1/s



**Schwere Aortenstenose, Hoher Gradient:
Überleben gegen kardialen Tod**
Strainrate ≤ 1.0 -1/s verglichen mit
Strainrate > 1.0 -1/s

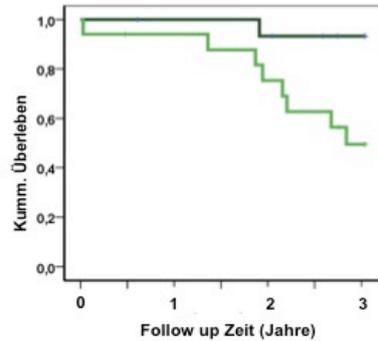


Abbildung 30 Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer gemittelten Strainrate > 1.0 s⁻¹ (dunkelgrün) gegen Patienten mit einer gemittelten Strainrate < 1.0 s⁻¹ (hellgrün).

Links: Gesamtes Patientenkollektiv, rechts: Gruppen 2a und 2b.

4.2.8.3 Korrelation von Ringmotion und Strainrate

Korrelation gemittelte Ringmotion – gemittelte Strainrate $R=0.73$; $p<0.0001$

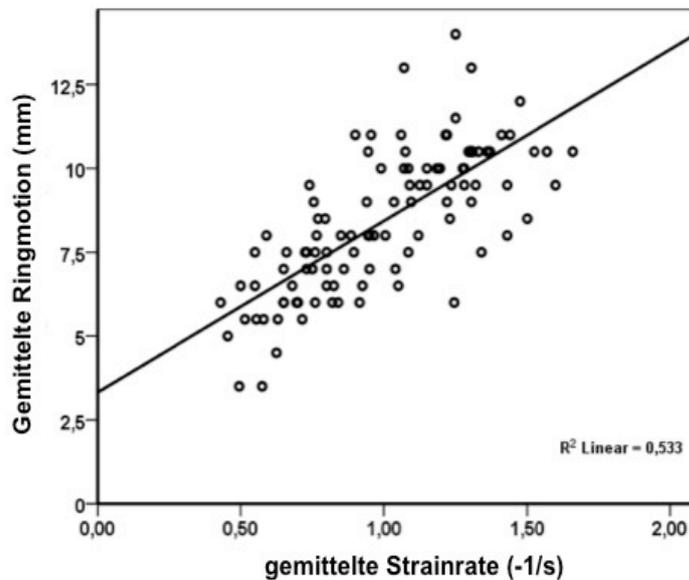


Abbildung 31 Korrelation gemittelte Ringmotion mit gemittelter Strainrate.

R = Korrelationskoeffizient
 R^2 = Determinationskoeffizient

In Abbildung 31 ist die Korrelation zwischen der mittleren Ringmotion und der mittleren Strainrate aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient beträgt hierbei $r=0.73$ bei einer Signifikanz von $p < 0.0001$, der Determinationskoeffizient beträgt 0,533. Es besteht also ein positiver linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen.

4.2.8.4 Darstellung der einzelnen Patienten als Säulendiagramm

In den Abbildungen 32 -34 wurden die Patienten mit einem kardialen Tod, mit einem kardialen Ereignis und die Patienten ohne ein solches Ereignis anhand von Säulen dargestellt. Die einzelne Säule gibt dabei den jeweiligen Wert der mittleren Ringmotion, der mittleren Strainrate oder der Aortenöffnungsfläche eines Patienten wieder. Die Säulen wurden dann der Größe nach angeordnet. Die rote Linie steht für den Wert, der

für die statistischen Berechnungen herangezogen wurde (RM: 8 mm, SR: 1.0 s^{-1} , AÖF: 0.6 cm^2). Die Verteilung der schwarzen Balken (repräsentieren die an einem kardialen Tod gestorbene Patienten) zeigt einen Trend zu den niedrigen Werten hin und vor allem auch, dass diese meist eine RM unter 8 und eine Strainrate unter 1.0 haben. Betrachtet man Abbildung 34, in der die AÖF dargestellt ist, wird deutlich, dass fast alle Patienten kardial verstorben sind, die unter dem Cut-Off Wert (0.6 cm^2) liegen. Andererseits gibt es aber einige kardial verstorbene Patienten, die nicht von diesem Cut-off Wert erfasst werden. In den Abbildungen 32 und 33 werden anteilmäßig und numerisch mehr Patienten mit einem kardialen Tod und kardialen Ereignis vom Cut-off Wert erfasst.

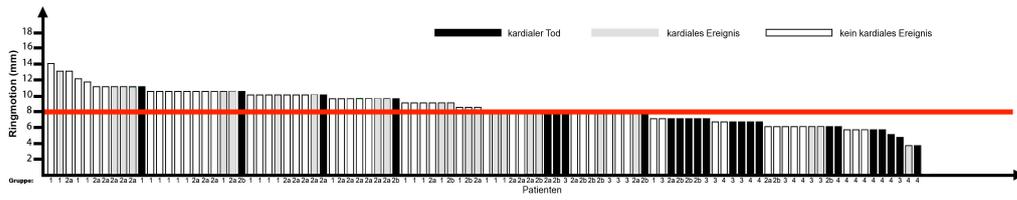


Abbildung 32 Darstellung aller Patienten als Säule. Die Höhe der Säule spiegelt den individualen Messwert der longitudinalen septalen Ringmotion des Patienten wieder.

Schwarze Säule = kardialer Tod

Graue Säule = kardiales Ereignis

Weißer Säule = kein Ereignis

Rote Linie = Cut off Wert, der für die Berechnung der ROC Kurven herangezogen wurde.

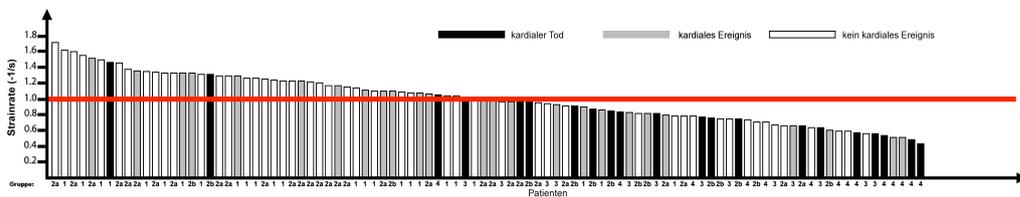


Abbildung 33 Darstellung aller Patienten als Säule. Die Höhe der Säule spiegelt den individualen Messwert der gemittelten Strainrate des Patienten wieder.

Schwarze Säule = kardialer Tod

Graue Säule = kardiales Ereignis

Weißer Säule = kein Ereignis

Rote Linie = Cut off Wert, der für die Berechnung der ROC Kurven herangezogen wurde.

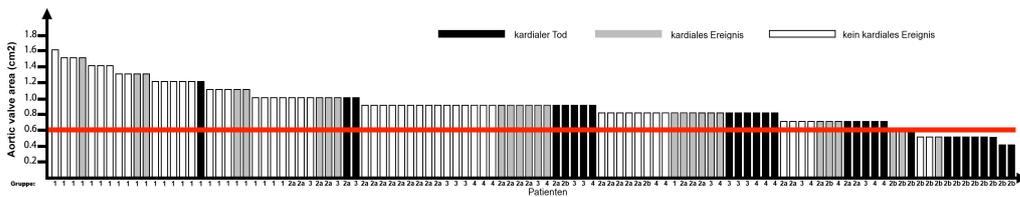


Abbildung 34 Darstellung aller Patienten als Säule. Die Höhe der Säule spiegelt den individualen Messwert der Aortenöffnungsfläche des Patienten wieder.

Schwarze Säule = kardialer Tod

Graue Säule = kardiales Ereignis

Weißer Säule = kein Ereignis

Rote Linie = Cut off Wert, der für die Berechnung der ROC Kurven herangezogen wurde.

5 Diskussion

5.1 Symptome

Die konventionelle Echokardiographie ist die bevorzugte Methode um den Schweregrad der AS einzuschätzen.⁴² Nach dem aktuellen Wissenstand werden für die Einschätzung eine AS zu operieren, neben den klinischen Symptomen und der Patientenhistorie vor allem die echokardiographischen Parameter EF^{1,43,44}, der mittlere Transvalvuläre Gradient^{1,42,45} und die AÖF herangezogen¹.

Aus dem Schweregrad der Aortenstenose kann jedoch nicht alleine bezüglich der Symptomatik geschlussfolgert werden. So ergibt der Vergleich der Symptome zum Baselinezeitpunkt und zum Kontrollzeitpunkt, trotz bekannter chronisch fortschreitender Erkrankung, keine eindeutige Zunahme an Symptomen. Dies wurde auch schon in anderen Studien deutlich und stimmt mit der Erkenntnis überein, dass die Patienten mit fortschreitender Erkrankung ihr Aktivitätslevel signifikant einschränken.^{1,7} Damit einher geht auch die Erkenntnis, dass es keinen signifikanten Unterschied des NYHA Stadiums innerhalb der Gruppen mit einer schweren AS gibt. Lediglich Gruppe 1 hat anteilmäßig signifikant weniger Patienten der NYHA Gruppe III im Gegensatz zu Gruppe 4. Anteilmäßig die meisten Patienten in NYHA Stadium I fanden sich in Gruppe 2b. Die jeweils meisten Patienten aus den verschiedenen Gruppen befanden sich im Stadium NYHA III. Somit können die einzelnen Gruppen bezüglich des NYHA Stadiums zum Großteil nicht signifikant gegeneinander abgegrenzt werden. Ein weiterer Grund dafür, dass die Symptomatik nicht zunimmt, stellen die verstorbenen Patienten dar. Diese werden in der Symptomatik nicht abgebildet und sind zumeist die Patienten die initial schon Symptome entwickelt hatten.

5.2 Allgemeine Studiendaten

Als die wichtigste Erkenntnis aus den allgemeinen Studiendaten weist Gruppe 2b den größten Anteil kardial verstorbenen Patienten auf (53,3%). Dieser Wert ist damit höher als die Rate an kardial verstorbenen Patienten aus den Gruppen 3 und 4 mit einer weiter fortgeschrittenen AS und einem reduzierten Gradienten. Noch auffälliger ist, dass alle Patienten aus der Gruppe 2b an einer kardialen Ursache verstorben sind. Ebenso weist diese Gruppe anteilmäßig die meisten primären Endpunkte (66,7%) und die meisten

Rehospitalisierungen aufgrund eines kardialen Ereignisses auf (20%). Es verstirbt somit über die Hälfte der Patienten bei denen zwar die AÖF verringert ist, der Gradient und die EF jedoch nicht reduziert sind. Das höchste Risiko an einem plötzlichen kardialen Tod zu sterben haben Patienten mit einer kritischen AS von $< 0.6 \text{ cm}^2$. Aus diesen Daten ist klar ersichtlich, dass die Gruppe 2b eine Hochrisikogruppe bezüglich eines kardialen Versterbens darstellt.

Eine Aortenklappenersatzoperation wurde anteilmäßig am häufigsten in Gruppe 3 durchgeführt (38,5%). Operiert werden die meisten Patienten erst in einem späten Stadium, wenn nämlich der Gradient über der Aortenklappe reduziert ist. Zudem ist der prozentuale Euroscore der Gruppe 4, wenngleich nicht signifikant, gering höher als der der Gruppe 2b. Wie weiter oben erläutert ist der Euroscore nicht zur Risikoeinschätzung des Operationsrisikos der AS entwickelt worden. Zudem werden in diesen Score Parameter wie die EF einbezogen werden, die, wie im Ergebnisteil erläutert, ein nicht geeigneter Parameter zur Risikoeinschätzung sind. Auffällig ist der Anstieg des Euroscore im Krankheitsverlauf. Überdies ist die AS eine bekanntermaßen fortschreitende Erkrankung.¹ Es sollte also das Ziel sein die an einer AS erkrankten Patienten früh einem Aortenklappenersatz zuzuführen. Vor allem sollte dies bei der Hochrisikogruppe 2b erfolgen, um diese im besten Fall vor einem kardialen Tod bewahren zu können.

5.3 Konventionelle Echokardiographie

Wie oben bereits dargestellt wird der Schweregrad der AS aktuell echokardiographisch meist nach der AÖF und dem mittleren Gradienten über der Aortenstenose eingeteilt. Eine EF $< 50\%$ bei hochgradiger AS stellt eine Indikation für eine Operation dar.¹ Betrachtet man die Daten der Standardechokardiographie dieser Studie, fällt vor allem auch im Hinblick auf die wie oben aus den allgemeinen Studiendaten herausgearbeiteten Hochrisikogruppe 2b auf, dass eine signifikante Unterscheidung dieser Gruppe von Gruppe 2 mittels EF und Gradienten nicht vorgenommen werden kann. Zudem kann mittels der systolischen echokardiographischen Messwerte auch eine moderate AS nicht von einer schweren AS unterschieden werden. Lediglich Gruppe 4 und damit ein weit fortgeschrittenes Stadium der AS unterscheidet sich signifikant von den anderen Gruppen. Dieses Ergebnis wird auch durch die Studienergebnisse von

Hachicha et al bestätigt, welche bei Patienten mit noch normaler EF ein schlechteres klinisches und funktionales Langzeitergebnis für Patienten mit einem mittleren Gradienten von <40 mmHg beschreiben als für Patienten mit einem höheren Gradienten.^{19,46,47} Zusammenfassend kann man mit den Daten der Standardchokardiographie eine fortgeschrittene, hochgradige AS mit niedrigem Gradienten von einer hochgradigen AS mit hohem Gradienten und von einer moderaten AS unterscheiden. Eine weitere Unterteilung der hochgradigen AS mit hohem Gradienten ist allerdings nicht möglich. Gerade dies wäre jedoch wichtig, um die Hochrisikopatienten erkennen zu können.

Eine Erklärung für diese Ergebnisse könnte sein, dass eine gering verminderte AÖF noch durch eine Hypertrophie und damit eine Druckerhöhung im Ventrikel kompensiert werden kann. Erst wenn diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, sinkt auch die EF. Da es sich bei der EF um einen Parameter handelt, der eine Volumenänderung registriert, kann es zu einer Verminderung der LV-Funktion kommen, welche aufgrund eines gesteigerten intraventrikulären Druckes nicht registriert wird. Gestützt werden diese Überlegungen durch die in dieser Studie gewonnenen Daten des mittleren und des maximalen aortalen Druckgradienten, welche sich in den Gruppen 2 und 2b jeweils signifikant von allen anderen Gruppen unterscheiden. In Gruppe 2b ist der Druckgradient signifikant am höchsten. In Gruppe 3 ist der Gradient noch immer, wenngleich nicht signifikant, höher als bei einer moderaten AS. Erst in Gruppe 4, und damit in einem weit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung, nimmt der Druckgradient wieder Werte an, die auf bzw. leicht unter dem Niveau der Werte der moderaten AS liegen. Vergleichbare Ergebnisse liefern auch die Messwerte der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (AV Vmax). Es wird deutlich, dass bei einer noch guten Herzfunktion ein sehr hoher Druck über der Aortenklappe aufgebaut wird. Diese Druckerhöhung ermöglicht es trotz der Stenose noch ein normales Volumen auszuwerfen, die EF also noch in einem normalen Bereich zu halten, obwohl das enddiastolische Volumen zunimmt. Sobald die Herzfunktion den erforderlichen Druck jedoch nicht mehr aufrecht erhalten kann, sinken der Druckgradient und die Flussgeschwindigkeit und somit auch die EF. Dieses Abnehmen der Herzfunktion wird auch deutlich, wenn man die Messwerte des linksventrikulären Ausflusstraktes heranzieht. In Gruppe 4 ist dessen Durchmesser größer als in allen anderen Gruppen und spiegelt damit eine Funktionsminderung des Ventrikels aufgrund eines hohen Afterloads wieder. In Gruppe 2 ist der LVOT am geringsten weit. Dies könnte die

maximal gesteigerte Herzfunktion durch Hypertrophie widerspiegeln. Ferner ist durch die Kompensationsmechanismen auch der Wandstress erhöht. Wenn dieser Wandstress nicht mehr kompensiert werden kann bildet sich eine Fibrose aus.^{7, 48} Diese Fibrose wiederum geht mit einem schlechten Outcome und einer erhöhten Arrhythmieneigung einher.^{7, 49-51} Dies könnte mitunter eine Erklärung für das Versterben der Patienten geben, die die Kompensationsmechanismen am meisten ausreizen.

Zudem kann eine pathologische von einer physiologischen LV Hypertrophie mittels konventioneller Echokardiographie nicht unterschieden werden. Jedoch kann gerade die pathologische Hypertrophie zu einer strukturellen Änderung des Myokards führen und so die systolische und die diastolische Funktion beeinträchtigen.⁵²⁻⁵⁴ Zudem kann ein Wandel zu einem Herzversagen in einem frühen Stadium nicht erkannt werden.^{55,56}

5.4 Gewebedoppler

Mit dem Gewebedoppler können frühe myokardiale Abnormalitäten erkannt werden.¹ In einer Studie fanden Strotmann et al. gegenüber Hypertoniepatienten eindeutig verminderte Strain Rate - Werte bei Patienten mit hochgradiger AS. Dies führten sie auf eine fortgeschrittene Erkrankung und die damit verbundene Funktionseinschränkungen zurück.⁵⁷ Hermann et al. fand heraus, dass die strukturellen Schäden am Myokard zunehmen und das klinische Langzeitergebnis schlechter wird, je mehr die longitudinale Strain Rate eingeschränkt ist.⁷ Die in dieser Studie gewonnenen Daten liefern eine Bestätigung dieser Theorie. Mittels der Daten der Ringmotion und der systolischen Strainrate kann eine moderate AS von einer AS mit niedrigem Gradienten signifikant unterschieden werden. (siehe Abbildungen 18 und 19 im Ergebnisteil)

Wie in dieser Studie wurde auch in anderen Studien schon erarbeitet, dass die routinemäßig verwendeten Parameter der linksventrikulären EF nicht sensitiv genug sind, um eine myokardiale Dysfunktion zu erkennen.⁵⁸ Im Gegensatz dazu kann der Gewebedoppler sogar eine geringgradige Dysfunktion aufdecken.⁵⁹ Überdies fanden Derumeaux et al heraus, dass der Gewebedoppler bezüglich myokardialer Dysfunktion bei Linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) mit Drucküberladung sensitiver als die konventionelle Echokardiographie ist.^{60,61} Der Wert dieses Verfahrens wurde noch in einigen weiteren Studien bestätigt. Darauf aufbauend fanden Neilan et al. in einer

experimentellen Studie am Mausmodell heraus, dass abnormale Gewebedoppler und Strain Rate Daten eine spätere kardiale Dysfunktion voraussagen können, auch wenn die konventionellen Echokardiographiedaten noch normal sind.⁶² Jedoch wurde dieses Erkenntnis noch nicht auf eine klinische Studie übertragen, weshalb größere multizentrische Studien auf klinischer Basis gefordert werden, um den klinischen Wert sowie die Genauigkeit der Gewebedopplerdaten und die Bedeutung für Risikopatienten zu evaluieren.⁵⁸ Diese klinische Anwendung soll im Folgenden herausgearbeitet werden. Wie bereits erläutert, stellt Gruppe 2b eine Hochrisikogruppe bezüglich eines kardialen Versterbens dar. Gruppe 2 hingegen hat im Vergleich zu den Low Gradient AS Gruppen diesbezüglich kein erhöhtes Risiko. Aus diesem Grund erscheint es relevant, aus den High Gradient AS Patienten die Risikopatienten herauszufiltern. Zum einen kann dies anhand der AÖF durchgeführt werden. Die Aortenstenose kann zur klinischen Entscheidungsfindung allerdings nicht alleine über die AÖF eingeteilt werden.¹ Wie weiter oben dargestellt, ist es aufgrund der allgemeinen echokardiographischen Daten nicht möglich, Gruppe 2 und Gruppe 2b signifikant zu unterscheiden. Zieht man nun die in dieser Studie gewonnenen Daten der Strainrate und der Ringmotion heran (siehe Ergebnisteil), wird deutlich, dass eine signifikante Unterscheidung dieser Gruppen vor allem anhand der gemittelten Strainrate (Mittelwert der longitudinalen septalen Strainrate und der longitudinalen lateralen Strainrate) und der longitudinalen septalen Ringmotion signifikant realisiert werden kann. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch schon Studien, die Untersuchungen bezüglich einer Myokardfibrose durchführten.^{7,58} Dabei bestätigen sich auch die Erkenntnisse, dass der longitudinale septale Strain und die Strain Rate mit der im M-Mode gemessenen septalen Ringmotion korreliert.⁷ Die Ringmotion hat sich bereits in mehreren Studien als genaues und reproduzierbares Messverfahren bewährt.⁶³⁻⁶⁵

5.5 Schlussfolgerung

Aufgrund der Zusammenschau der Ergebnisse kann die Vermutung angestellt werden, dass es in der Hochrisikogruppe aufgrund der hohen myokardialen Belastung zur Aufrechterhaltung eines hohen aortalen Gradienten und einer normalen EF relativ zu den anderen Gruppen zu einer stärkeren strukturellen Veränderung des Myokards kommt. Das hohe Risiko entsteht dabei allem Anschein nach aus der Kombination eines

Myokards mit noch guter Funktion und einer stark verminderten AÖF (cut off Wert in dieser Studie <0.6). Um zu dieser speziellen Konstellation zu kommen, könnte man vermuten, dass die AÖF sich schnell verkleinern muss, um noch solche deutlichen Kompensationsmechanismen zu erreichen. Eine Gruppe mit einem solchen schnellen Verlauf der AS wurde auch schon von Rosenhek et al. beschrieben. Diese Gruppe fiel durch ein hohes Risiko eines kardialen Todes bzw. der Notwendigkeit einer OP innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose auf.⁴³ Wird die AÖF im Verlauf nur langsam geringer, würde demnach eine Low Gradient AS erreicht. Die Low Gradient AS Patienten haben ein geringeres Risiko eines kardialen Todes gegenüber Gruppe 2b. Die Vermutung liegt nahe, dass dies aufgrund der geringeren Wandbelastung (wallstress) der Fall ist. Genau diese Gruppe von Patienten kann mithilfe der mittels Gewebedoppler ermittelten Strain Rate und des Strains sowie der im M-Mode gemessenen Ringmotion signifikant von Patienten mit einer AS und geringerem Risiko eines kardialen Todes/Ereignisses unterschieden werden. Auf diese Weise wird es möglich diesen Patienten eine möglichst frühe spezifische Therapie, wie den operativen Aortenklappenersatz zukommen zu lassen. Hierbei sollten dann auch noch klinische Parameter zur Einschätzung des Operationsrisikos herangezogen werden.^{66,67}

6 Limitationen der Studie

Mit der Erkenntnis dieser Studie, dass es innerhalb der Patienten mit einer AS mit hohem Gradienten eine Risikogruppe bezüglich eines kardialen Todes gibt, ist diese Studie für Patienten mit einer AS von enormer Bedeutung. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung sollten jedoch noch Studien mit größeren Patientenkollektiven folgen. Außerdem sollte ein noch längeres Follow up durchgeführt werden, um bei möglichst allen Patienten einen Endpunkt zu erhalten.

Eine Limitation dieser Studie wird alleine schon durch das Messverfahren der Echokardiographie dargestellt, da diese Methode anfällig für Messungenauigkeiten aufgrund des Anschallwinkels ist. Schon alleine durch die verschiedenen Schallbedingungen bei den einzelnen Patienten sind nicht immer exakt gleiche Anschallwinkel möglich. Dies gilt insbesondere für die Untersuchungen des Gewebedopplers, da eine genaue parallele Ausrichtung auf das Myokard notwendig ist,

um Messfehler bezüglich der Strainrate und des Strain minimal zu halten. Diese Messfehler können nicht komplett korrigiert werden und es ergeben sich unter anderem Messfehler bei der AÖF Bestimmung mittels CW- und PW-Doppler. Um diese Messfehler dennoch korrigieren zu können, wurde ein "cross-correlation postprocessing" der Rohdaten vorgenommen, welches sich in anderen Studien bewährt hat.^{27,59} Um die Atembewegung des Patienten auszugleichen und dadurch entstehende Artefakte zu vermeiden, wurden technische Maßnahmen wie das Aliasing und die Translation verwendet, welche jedoch die Auswertung beeinflussen können. Um die Messfehler bei der Strain Rate und dem Strain so gering wie möglich zu halten, wurde in dieser Studie das Tissue Tracking angewendet, bei der eine manuelle Winkelkorrektur, eine geeignete Frame Rate (Bildrate) und Pulsrepetitionfrequenz vorgenommen werden können. Da das Follow Up telefonisch durchgeführt wurde, konnten die geschilderten Symptome der Patienten nicht quantifiziert werden. So kann es zu Ungenauigkeiten z.B. bei der NYHA Klassen Einteilung oder der Symptompräsenz kommen. Ältere Menschen neigen dazu, sich weniger zu bewegen und schieben die Symptome Ihrer Krankheit auf das Alter, so dass es sein kann, dass diese Symptome trotz gezielter Fragen im Interview nicht geschildert werden. Aus diesem Grund wurde zusätzlich zu diesem Interview auch der Hausarzt kontaktiert, um ein möglichst genaues Follow Up Ergebnis zu erzielen.

7 Zusammenfassung

Diese klinisch prospektiv durchgeführte Studie hat das Ziel bei über 80 jährigen Patienten mit moderater und hochgradiger AS echokardiographische Parameter zu identifizieren, die die langfristige Prognose für diese Patienten quantifizieren können.

Methoden: Während eines stationären Aufenthaltes der 118 Patienten wurde eine echokardiographische Standarduntersuchung, sowie in deren Rahmen auch eine Gewebedoppleruntersuchung durchgeführt. Diese Daten wurden später manuell ausgewertet. Zudem wurden während dieses Aufenthaltes die Anamnese und die körperliche Untersuchung durchgeführt und Laborparameter gewonnen. Nach mindestens 300 Tagen und maximal 1796 Tagen wurde eine telefonische Follow Up Untersuchung durchgeführt.

Ergebnisse: Alle Patienten wurden aufgrund des Schweregrades der AS, der AÖF, dem Druckgradienten über der Aortenklappe und der EF in 5 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 stellt dabei eine Gruppe mit einer moderaten AS dar. Die Gruppen 2 und 2b unterscheiden sich lediglich bezüglich der AÖF. Gruppen 3 und 4 haben eine hochgradige AS mit einem niedrigem Gradienten. Gruppe 4 ist mittels der Standardchokardiographiedaten von einer moderaten EF signifikant unterscheidbar. Besser kann man eine Niedrig Gradient AS jedoch mit der mittels Gewebedoppler ermittelten Strainrate und der Ringmotion von einer mittelgradigen AS unterscheiden. Die Patienten aus Gruppe 2b wiesen das höchste Risiko eines kardialen Todes auf. Es stellte sich heraus, dass diese Patienten mittels Ringmotion und Strainrate signifikant von den Patienten mit einem niedrigeren Risiko unterschieden werden können.

Zusammenfassung: Aus diesen Daten kann man schließen, dass die Detektion des Grades der AS zusammen mit der Ringmotion und der Strainrate signifikante Vorteile gegenüber der Risikoquantifizierung über die EF und den Druckgradienten über der Aortenklappe alleine erbringen. Dies liefert wiederum eine bessere Einschätzung bezüglich der Dringlichkeit und Planung eines Zeitpunktes für einen operativen Aortenklappenersatz, da alleine mit den Parametern der EF und des Gradienten die eigentlichen Hochrisikopatienten nicht ausreichend erfasst werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.
2. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of cardiovascular medicine, Volume 2, eighth edition, 2008
3. Steward BF, Siscovick D., Lind B, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4
4. Harrison T.H., Kasper D.L., Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition 2001
5. Anger T, Ekici A, Daniel W.G., et al. Genpolymorphismus bei der verkalkten Aortenklappenstenose. *Herz* 7.06; 635-641; B 2296
6. Kleikamp G, Maleszka A, Zittermann A, et al. Standardtherapie der Aortenklappenstenose.
7. Herrmann S. Quantifizierung der myokardialen Funktion und des Metabolismus bei Patienten mit Aortenklappenstenose vor und im Verlauf nach Aortenklappenersatz Würzburg 2009
8. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111:3316. 2005.
9. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al: Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 95:132. 2005.
10. Taylor HA, Jr., Clark BL, Garrison RJ, et al: Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol* 95:401, 2005.
11. Kaden J et al. Patogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose. *Herz* 7.06; 620-628; B 2296
12. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229-36.
13. Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Young SG, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006;114:2065-9.
14. Shavelle, D. M., J. Takasu, et al. (2002). "HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium." *Lancet* 359(9312): 1125-1126.
15. Bellamy, M. F., P. A. Pellikka, et al. (2002). "Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community." *J Am Coll Cardiol* 40(10): 1723-1730.

16. Rajamannan, N. M., M. Subramaniam, et al. (2002). "Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve." *Circulation* 105(22): 2660-2665.
17. Probst, V., S. Le Scouarnec, et al. (2006). "Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France." *Circulation* 113(6): 856-860.
18. Carabello, B. A. (2002). "Clinical practice. Aortic stenosis." *N Engl J Med* 346(9): 677-682.
19. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
20. Devereux RB, Reichek N., et al. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
21. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013-9.
22. Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, et al. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001;96:595-605.
23. Köhler E, Tataru MC. et al. *Klinische Echokardiographie – Lehrbuch und Video-Atlas (CD-ROM)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001.
24. Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, et al. *Doppler Myocardial Imaging – A Textbook*. Leuven University Press, Leuven Belgium 2002.
25. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zurechokardiographischen Diagnostik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002.
26. Otto, C. M. and A. S. Pearlman. *Textbook of clinical echocardiography*. Philadelphia, W.B. Saunders. 1995
27. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, et al. Strain and Strain Rate Imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function – Review article. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802
28. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial Strain by doppler echocardiography – Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164.
29. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional Strain and Strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000; 1: 154-170.
30. Fleming AD, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by doppler imaging. *The British Journal of radiology* 1994; 67: 679-688.

- ³¹. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural Strain and Strain Rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-1097.
- ³². Strotmann J, Janerot-Sjöberg B, Kimme P et al. The combined effect of acute betablockade and pacing induced heart rate variation on normal longitudinal and circumferential regional myocardial function: a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 2001; 1: 184-95.
- ³³. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
- ³⁴. D'hooge J, Jamal F, Kukulski T, Kowalski M, Heimdal A, Thoen J, Suetens P, Rademakers FE, Bijnens B, Sutherland GR. Calculation of strain values from strain rate curves: how should this be done? *Eur Heart J* 2000
- ³⁵ N. Ad, S. D. Barnett, et al. (2007). "The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor." *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6(2): 192-195.
- ³⁶. Roques, F., S. A. Nashef, et al. (1999). "Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients." *Eur J Cardiothorac Surg* 15(6): 816-822; discussion 822-813.
- ³⁷. Roques, F., S. A. Nashef, et al. (2001). "Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program." *J Heart Valve Dis* 10(5): 572-577; discussion 577-578.
- ³⁸. Nashef, S. A., F. Roques, et al. (1999). "European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)." *Eur J Cardiothorac Surg* 16(1): 9-13.
- ³⁹. Osswald, B. R., V. Gegouskov, et al. (2009). "Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement." *Eur Heart J* 30(1): 74-80.
- ⁴⁰. Wendt, D., B. R. Osswald, et al. (2009). "Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement." *Ann Thorac Surg* 88(2): 468-474; discussion 474-465.
- ⁴¹. Curt D. Furberg, Bruce M. Psaty, Teri A. Manolio, Julius M. Gardin, Vivienne E. Smith, Pentti M. Rautaharju and The CHS Collaborative Research Group: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study), *The American Journal of Cardiology*, Volume 74, Issue 3, 1 August 1994, Pages 236-241
- ⁴². Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, for the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature Standards Committee of the American Society of Echocardiography. 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;15:167–184.

43. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–617.
44. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–3295.
45. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142–151.
46. Quere JP, Monin JL, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:1738-44.
47. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
48. Weidemann, F., S. Herrmann, et al. (2009). "Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis." *Circulation* 120(7): 577-584.
49. Karagueuzian, H. S. (2011). "Targeting cardiac fibrosis: a new frontier in antiarrhythmic therapy?" *Am J Cardiovasc Dis* 1(2): 101-109.
50. Morita, N., A. A. Sovari, et al. (2009). "Increased susceptibility of aged hearts to ventricular fibrillation during oxidative stress." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297(5): H1594-1605.
51. Wu, T. J., J. J. Ong, et al. (1998). "Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry." *J Am Coll Cardiol* 32(1): 187-196.
52. Medugorac, I. (1980). "Myocardial collagen in different forms of heart hypertrophy in the rat." *Res Exp Med (Berl)* 177(3): 201-211.
53. Weber, K. T., J. S. Janicki, et al. (1990). "Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension." *Am J Cardiol* 65(14): 1G-7G.
54. Hess, O. M., J. Schneider, et al. (1981). "Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. Special reference to normalized viscoelastic data." *Circulation* 63(2): 360-371.

55. Maron, B. J., A. Pelliccia, et al. (1995). "Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy." *Circulation* 91(5): 1596-1601.
56. Aoyagi, T., A. M. Fujii, et al. (1993). "Transition from compensated hypertrophy to intrinsic myocardial dysfunction during development of left ventricular pressure-overload hypertrophy in conscious sheep. Systolic dysfunction precedes diastolic dysfunction." *Circulation* 88(5 Pt 1): 2415-2425.
57. Strotmann J.M, Lengenfelder B, Blondelot J, et al. Functional Differences of Left Ventricular Hypertrophy Induced by Either Arterial Hypertension or Aortic Valve Stenosis in press 2008
58. Weidemann, F. and J. M. Strotmann (2006). "Detection of subclinical LV dysfunction by tissue Doppler imaging." *Eur Heart J* 27(15): 1771-1772.
59. Hatle, L. and G. R. Sutherland (2000). "Regional myocardial function--a new approach." *Eur Heart J* 21(16): 1337-1357.
60. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002;105:1602-8.
61. Wandt, B., L. Bojo, et al. (1999). "Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy." *Heart* 82(2): 192-198.
62. Hoglund, C., M. Alam, et al. (1988). "Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study." *Acta Med Scand* 224(6): 557-562.
63. Wigstrom, L., L. Lindstrom, et al. (1995). "M-mode magnetic resonance imaging: a new modality for assessing cardiac function." *Clin Physiol* 15(4): 397-407.
64. Alam, M., C. Hoglund, et al. (1992). "Haemodynamic significance of the atrioventricular plane displacement in patients with coronary artery disease." *Eur Heart J* 13(2): 194-200.
65. Per Kvidal, Prof. Reinhold Bergström, Lars-Gunnar Hörte and Elisabeth Ståhle: Observed and relative survival after aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 35, Issue 3, 1 March 2000, Pages 747-756
66. Levy F, Garayalde E, Quere JP, Ianetta-Peltier M, Peltier M, Tribouilloy C. Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 15;98(6):809-11. Epub 2006 Jul 28.
67. D'Hooge, J., E. Konofagou, et al. (2002). "Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 49(2): 281-286.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Follow Up Fragebogen	18
Abbildung 2	M-Mode durch die Mitte des linken Ventrikels.....	20
Abbildung 3	Planimetrie der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des linken Ventrikels.....	21
Abbildung 4	Bestimmung E/A.....	22
Abbildung 5	Bestimmung E'	22
Abbildung 6	Transaortales Flussprofil.....	23
Abbildung 7	Flussprofil des LVOT	23
Abbildung 8	Bestimmung des PAP mittels CW-Doppler.....	24
Abbildung 9	Gewebedoppler radial	25
Abbildung 10	Gewebedoppler longitudinal	25
Abbildung 11	Bestimmung SR	26
Abbildung 12	Bestimmung Strain.....	26
Abbildung 13	Bestimmung der Ringmotion des septalen Mitralringes.....	27
Abbildung 14	Numerische Verteilung der Endpunkte in den 4 Hauptgruppen. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt.	36
Abbildung 15	Numerische Verteilung der Endpunkte in den beiden Untergruppen von Gruppe 2. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt.	37
Abbildung 16	Prozentuale Verteilung der Endpunkte in allen Gruppen mit Aufteilung von Gruppe 2 in ihre Untergruppen. Zudem Darstellung der Patienten ohne Endpunkt.	37
Abbildung 17	Statistischer Vergleich der gemittelten Strainrate in den verschiedenen Gruppen.....	41
Abbildung 18	Vergleich Moderate AS gg. Schwere AS mit niedrigem Gradienten in Bezug auf die Ringmotion.	43
Abbildung 19	Vergleich Moderate AS gg. Schwere AS mit niedrigem Gradienten in Bezug auf die Strainrate.....	44
Abbildung 20	ROC Kurven der Ejektionsfraktion (EF) < 50% und EF < 30% in Relation gegen kardialen Tod. STEMI ausgeschlossen.....	45

Abbildung 21	ROC Kurven der Aortenöffnungsfläche (AÖF) < 0.6 cm ² des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod.	46
Abbildung 22	ROC Kurven der septalen Ringmotion (RM) < 8 mm des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod.	46
Abbildung 23	ROC Kurven der Strainrate (SR) < 1.0 s ⁻¹ des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod.	47
Abbildung 24	ROC Kurven der Kombination einer septalen Ringmotion < 8 mm und der gemittelten Strainrate < 1.0 s ⁻¹ des Gesamtkollektivs und der Gruppen 2a und 2b in Relation gegen kardialen Tod.	48
Abbildung 25	Kombination der beschriebenen ROC Kurven in einem Diagramm. ..	48
Abbildung 26	Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Links: Gesamtes Patientenkollektiv rechts: Gruppen 2a und 2b.	49
Abbildung 27	Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer EF > 50% gegen Patienten mit einer EF < 50%.	50
Abbildung 28	Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer AÖF > 0.6 cm ² gegen Patienten mit einer AÖF < 0.6 cm ²	51
Abbildung 29	Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion > 8 mm gegen Patienten mit einer longitudinalen septalen Ringmotion < 8 mm.	52
Abbildung 30	Kaplan Meier Überlebenskurven bezüglich eines kardialen Todes. Getestet wurden Patienten mit einer gemittelten Strainrate > 1.0 s ⁻¹ gegen Patienten mit einer gemittelten Strainrate < 1.0 s ⁻¹	52
Abbildung 31	Korrelation gemittelte Ringmotion mit gemittelter Strainrate.	53
Abbildung 32	Darstellung aller Patienten als Säule. Messwert longitudinale septale Ringmotion.	55
Abbildung 33	Darstellung aller Patienten als Säule. Messwert gemittelte Strainrate.	55
Abbildung 34	Darstellung aller Patienten als Säule. Messwert Aortenöffnungsfläche.	55

Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Frank Weidemann für die sehr gute Betreuung und Unterstützung. Danke für die Möglichkeit die Echokardiographie zu erlernen und zu vertiefen. Besonders hilfreich waren die vielen konstruktiven Gespräche.

Vielen Dank auch Herrn Dr. Sebastian Herrmann, der mich hervorragend einlernte und von dem ich stets Unterstützung und Rat bekam. Durch das freundschaftliche Verhältnis machte es auch zu späten Stunden noch Spaß an dieser Studie zu arbeiten. Danke auch für die Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Markus Niemann und Dr. Kai Hu, in denen ich stets Ansprechpartner bei Fragen und Problemen hatte.

Nicht zuletzt auch vielen Dank meinen Eltern und meiner Großmutter für ihre finanzielle sowie moralische Unterstützung.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name:	Daniel Rau
Adresse:	Schießplatzstr. 4 88250 Weingarten Deutschland Tel:
Geburtsdatum:	03.03.1985
Geburtsort:	Bad Soden am Taunus
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Facharztausbildung:

01.03.2011 bis heute	Assistenzarzt der Radiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg
----------------------	--

Medizinstudium:

11.2010	erfolgreiches Bestehen des zweiten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
09.2006	erfolgreiches Bestehen des ersten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
10.2004	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Würzburg

Praktisches Jahr:

24.05.2010 bis 18.07.2010	3. Tertial, 2. Hälfte: Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg
29.03.2010 bis 23.05.2010	3. Tertial, 1. Hälfte: Chirurgie, Concord Hospital Sydney, Australien
07.12.2009 bis 28.03.2010	2. Tertial: Innere Medizin, Spital Saanen, Schweiz
17.08.2009 bis 06.12.2009	1. Tertial: Radiologie, Universitätsklinik Würzburg

Famulaturen:

25.03.2009 bis 07.04.2009	Radiologie, Universitätsklinik Würzburg
09.03.2009 bis 24.03.2009	Plastische Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg
03.03.2008 bis 01.04.2008	Transfusionsmedizin, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz
23.07.2007 bis 21.08.2007	Kardiologie, Universitätsklinik Würzburg
26.02.2007 bis 27.03.2007	Orthopädie, König-Ludwig-Haus Würzburg

Schulbildung:

06.2004	erfolgreiches Bestehen des Abiturs
Leistungskurse:	Biologie, Politik und Wirtschaft
08.2001 bis 06.2004	gymnasiale Oberstufe an der Immanuel-Kant-Schule, Kelkheim

Weingarten, 21.08.2012