

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

**Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**

**„Myokardialer Strain und Mitralklappenringbewe-  
gung als echokardiographische  
Verlaufs- und Prognoseparameter bei Patienten  
mit Aortenklappenstenose“**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Robin Jeroen Kettner**

**aus Fockbek**

**Würzburg, April 2012**



**Referent:** Prof. Dr. med. Frank Weidemann

**Koreferent:** Dr. med. habil. Christian Ritter

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

**Tag der mündlichen Prüfung:  
28. Juni 2013**

**Der Promovend ist Arzt**

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIE .....	1
1.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE .....	1
1.2.1	<i>Prognose</i> .....	2
1.3	DIAGNOSTIK .....	2
1.3.1	<i>Beurteilung des Schweregrades</i> .....	2
1.4	THERAPIE .....	3
1.5	THEMA UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT .....	3
1.5.1	<i>Fragestellung</i> .....	5
<b>2</b>	<b>PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE .....</b>	<b>6</b>
2.1	ULTRASCHALL .....	6
2.2	KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHIE .....	7
2.2.1	<i>M-Mode</i> .....	7
2.2.2	<i>Zweidimensionale Echokardiographie</i> .....	7
2.3	KONVENTIONELLE DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE .....	7
2.3.1	<i>Das Doppler-Prinzip</i> .....	8
2.3.2	<i>Continuous-Wave-Doppler</i> .....	8
2.3.3	<i>Pulsed-Wave-Doppler</i> .....	9
2.3.4	<i>Farbkodierte Dopplersonographie (Duplexsonographie)</i> .....	9
2.4	GEWEBEDOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE .....	10
2.4.1	<i>Allgemeines</i> .....	10
2.4.2	<i>Myokardgeschwindigkeiten</i> .....	10
2.4.3	<i>Strain</i> .....	11
2.4.4	<i>Strain Rate</i> .....	12
<b>3</b>	<b>METHODEN .....</b>	<b>13</b>
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENABLAUF .....	13
3.2	KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG UND RUHE-ELEKTROKARDIOGRAMM .....	15
3.3	ECHOKARDIOGRAPHIE .....	15
3.3.1	<i>Standardechokardiographiemessungen</i> .....	15
3.3.2	<i>Gewebedoppler</i> .....	19
3.4	STATISTIK .....	20
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>21</b>
4.1	EINTEILUNGSKRITERIEN .....	21

4.2	ALLGEMEINE DATEN .....	21
4.3	ECHOKARDIOGRAPHIE .....	26
4.3.1	<i>Allgemeine echokardiographische Daten</i> .....	26
4.3.2	<i>Gewebedoppler</i> .....	29
4.3.3	<i>Mitralklappenringbewegung</i> .....	31
4.4	RINGBEWEGUNG UND MYOKARDIALE DEFORMATION .....	33
4.5	ENDPUNKTE .....	34
4.5.1	<i>Endpunktverteilung</i> .....	34
4.5.2	<i>Primäre Endpunkte</i> .....	36
4.5.3	<i>Kardial bedingter Tod</i> .....	37
4.5.4	<i>Aortenklappenersatz</i> .....	37
4.6	DIE MITRALKLAPPENRINGBEWEGUNG ALS PROGNOSEPARAMETER .....	39
4.6.1	<i>Die Ejektionsfraktion</i> .....	43
4.6.2	<i>Zum Vergleich: Die Aortenöffnungsfläche</i> .....	44
4.7	DER AORTALE DRUCKGRADIENT IM KRANHEITSVERLAUF.....	45
4.7.1	<i>Aortaler Druckgradient und Mitralklappenringbewegung</i> .....	46
4.8	MITRALKLAPPENRINGBEWEGUNG UND AORTALER DRUCKGRADIENT BEI AORTENKLAPPENERSATZ.....	48
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>53</b>
5.1	ALLGEMEINE DATEN .....	55
5.2	ECHOKARDIOGRAPHIE .....	56
5.2.1	<i>Allgemeine echokardiographische Daten</i> .....	56
5.2.2	<i>Gewebedoppler</i> .....	58
5.2.3	<i>Mitralklappenringbewegung</i> .....	59
5.3	RINGBEWEGUNG UND MYOKARDIALE DEFORMATION .....	60
5.4	ENDPUNKTE .....	61
5.4.1	<i>Die Mitralklappenringbewegung als Prognoseparameter</i> .....	63
5.4.2	<i>Zum Vergleich: Die Ejektionsfraktion</i> .....	64
5.4.3	<i>Zum Vergleich: Die Aortenöffnungsfläche</i> .....	64
5.5	DER AORTALE DRUCKGRADIENT IM KRANHEITSVERLAUF.....	65
5.5.1	<i>Aortaler Druckgradient und Mitralklappenringbewegung</i> .....	65
5.6	MITRALKLAPPENRINGBEWEGUNG UND AORTALER DRUCKGRADIENT BEI AORTENKLAPPENERSATZ.....	66
5.7	LIMITATIONEN DER STUDIE.....	68
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKE	Aortenklappenersatz
Ao-Root	aus dem Englischen von: <i>aortic root</i> Aortenwurzel
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AP	Angina Pectoris
AS	Aortenklappenstenose
AV <sub>MAX</sub>	maximale Geschwindigkeit durch die Aortenklappe
AV <sub>MITT</sub>	mittlere Geschwindigkeit durch die Aortenklappe
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
EF	Ejektionsfraktion
FS	aus dem Englischen von: <i>fractional shortening</i> <i>Verkürzungsfraktion</i> $FS=(LVDd-LVDs)/LVDd$
Gradient <sub>MAX</sub>	maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
Gradient <sub>MITT</sub>	mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IVSs	aus dem Englischen von: <i>endsystolic interventricular septum</i> Stärke des Septums am Ende der Systole
IVSd	aus dem Englischen von: <i>enddiastolic interventricular septum</i> Stärke des Septums am Ende der Diastole
KHK	Koronare Herz-Krankheit
LA	linkes Atrium
LVDd	aus dem Englischen von: <i>enddiastolic left ventricular diameter</i> Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVDs	aus dem Englischen von: <i>endsystolic left ventricular diameter</i> Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels

LVOT	aus dem Englischen von: <i>left ventricular outflow tract</i> Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes
LVPWd	aus dem Englischen von: <i>enddiastolic left ventricular posterior wall thickness</i> Hintere Wandstärke des linken Ventrikels am Ende der Diastole
LVPWs	aus dem Englischen von: <i>endsystolic left ventricular posterior wall thickness</i> Hintere Wandstärke des linken Ventrikels am Ende der Systole
MAD	aus dem Englischen von: <i>mitral annulus displacement</i> Mitralklappenringbewegung
MG	mittlerer systolischer Gradient über der Aortenklappe
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PWD	aus dem Englischen von: <i>posterior wall diameter</i> Hintere Wandstärke des linken Ventrikels
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RM	aus dem Englischen von: <i>ring motion</i> Mitralklappenringbewegung
ROI	aus dem Englischen von: <i>region of interest</i> örtlicher Zielbereich einer Messung
SR <sub>MAX</sub>	maximal systolische Strain Rate
Strain <sub>MAX</sub>	maximal systolischer Strain
V <sub>max</sub>	maximale Flussgeschwindigkeit

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa. Sie zeigt eine zunehmende Inzidenz und liegt bei über 65-jährigen mit einer Prävalenz von 2-7% vor.<sup>1</sup> Sie ist die Hauptursache für den operativen Herzklappenersatz. 25% der über 65-jährigen und 35% der über 70-jährigen leiden an ihrer Frühform, der Aortensklerose.

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Es existieren drei Formen der Aortenklappenstenose: Die inzwischen selten gewordene, rheumatische Form als Komplikation des Rheumatischen Fiebers, die angeborene Form und die erworbene, kalzifizierende Form, die im Folgenden betrachtet wird.<sup>2</sup> Sie ist die mit Abstand häufigste Form der Aortenklappenstenose. Als ihre Ursache wurde lange Zeit ein altersbedingter, passiver Degenerationsprozess betrachtet. Inzwischen haben zahlreiche Studien ergeben, dass ihr ein aktiver Prozess zugrunde liegt, der durch eine lokale Entzündungsreaktion, Lipidablagerungen und Kalzifikation charakterisiert ist, und der viele Ähnlichkeiten mit der Atherosklerose aufweist.<sup>3</sup> Diese Ähnlichkeit zeichnete sich zuletzt auch bezüglich der seit Jahren kontrovers diskutierten Risikofaktoren ab.<sup>1</sup> Der Prozess besteht aus einer an der Basis der Klappentaschen beginnenden Fibrosierung und Biomineralisierung der extrazellulären Matrix und führt so zu einer Minderbeweglichkeit der Taschen, zwischen denen auf diese Weise die Perfusion abnimmt. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der effektiven Klappenöffnungsfläche.<sup>3,4</sup> Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe (AÖF) beträgt 2-3 cm<sup>2</sup>.<sup>5</sup> Diese muss stark abnehmen (<1,5 cm<sup>2</sup>), bevor es zu hämodynamischen Auswirkungen kommt. So bleiben Patienten trotz abnehmender AÖF lange Zeit symptomlos, während sich durch die chronisch progrediente Verengung der Aortenklappe ein transaortaler Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens aufbaut. Die Herzmuskulatur reagiert in der Regel mit der schleichenden Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie, die sie zunächst befähigt, den wachsenden Gradienten zu überwinden und so das Herz-Zeit-Volumen (HZV) aufrecht zu halten.<sup>6</sup> Während die systolische Funktion lange erhalten werden kann, zieht dieser Anpassungsvorgang jedoch oftmals eine diastolische Dysfunktion nach sich, die eine Lungenstauung mit der Entwicklung von Dyspnoe zur Fol-



ge hat. Auch führt die Hypertrophie des linken Ventrikels zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf, der in Verbindung mit einer nachlastbedingten, erhöhten Wandspannung zu einer relativen Koronarinsuffizienz mit Angina-Pectoris-Symptomatik führen kann.

### **1.2.1 Prognose**

Trotz höhergradiger Aortenklappenstenose können Patienten jahrelang asymptomatisch bleiben. Die gängige Lehrmeinung besagt, dass Symptome in der Regel erst bei einer AÖF < 1,0 cm<sup>2</sup> oder einem mittleren systolischen Gradienten (MG) > 40 bis 50 mm Hg entstehen.<sup>2</sup> Das Auftreten von Symptomen hat derweil entscheidenden Einfluss auf den natürlichen Verlauf. Asymptomatische Patienten haben eine gute Prognose mit einer Inzidenz für den plötzlichen Herztod von unter 1%.<sup>7, 8</sup> Mit dem Auftreten von Symptomen verschlechtert sich die Prognose allerdings deutlich auf eine durchschnittliche Lebenserwartung von 2 bis 3 Jahren.<sup>9-11</sup> Hieraus leitet sich eine Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung ab.

Der Aortenklappenersatz geht mit einer Verbesserung der Symptomatik einher und verlängert die Überlebenszeit.<sup>12-15</sup>

## **1.3 Diagnostik**

Anamnese und körperliche Untersuchung bleiben essentielle Bestandteile bei der Diagnosestellung der Aortenklappenstenose und werden häufig den ersten Hinweis liefern. Die *European Society of Cardiology* schreibt der Echokardiographie darüber hinaus die Schlüsselrolle bei der Erhärtung eines Verdachts zu.<sup>1</sup> Sie sichert die Existenz einer Stenose und quantifiziert den Grad der Verkalkung sowie die Wandstärke und Funktionalität des linken Ventrikels.

### **1.3.1 Beurteilung des Schweregrades**

Die Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades einer Aortenklappenstenose werden kontrovers diskutiert und sind Thema der aktuellen Forschung. Die gängige Einteilung bedient sich dreier Parameter: transaortale Flussgeschwindigkeit (Strömungsgeschwindigkeit durch die Klappe), Aortenöffnungsfläche (AÖF) und mittlerer Druckgradient (MG) über der Klappe.<sup>2, 3</sup> Es werden neben dem Frühstadium der Aortensklerose drei Stadien unterschieden:<sup>3</sup>

- Leicht (AÖF>1,5 cm<sup>2</sup>, MG<25 mm Hg, Flussgeschwindigkeit<3 m/s)
- Mittel (AÖF 1-1,5 cm<sup>2</sup>, MG 25-40 mm Hg, Flussgeschwindigkeit 3-4 m/s)
- Schwer (AÖF<1 cm<sup>2</sup>, MG>40 mm Hg, Flussgeschwindigkeit>4 m/s)

## 1.4 Therapie

Der Aortenklappenersatz ist die Therapie der Wahl für die hochgradige Aortenklappenstenose.<sup>1</sup> Sie ist die am häufigsten operierte Klappenerkrankung in Europa.<sup>16</sup> Nach erfolgreichem Klappenersatz verbessern sich Symptomatik und Lebensqualität der Patienten und ihre Lebenserwartung normalisiert sich nahezu.<sup>13</sup> Aktuelle Studien untersuchen den kathetergeführten Aortenklappenersatz, der ohne die Risiken einer offenen Operation durchführbar ist.<sup>17</sup>

Alternative Therapie-Optionen werden untersucht. So existiert die Möglichkeit zur kathetergeführten Ballonvalvuloplastie, welche in der Pädiatrie große Bedeutung genießt. Aufgrund der bei Erwachsenen niedrigen Erfolgsrate bei hoher Komplikations- und Restenose-Rate ist ihre Bedeutung bei der erworbenen Aortenklappenstenose stark limitiert. Die mittel- und langfristige Prognose entspricht bei dieser Therapie dem natürlichen Verlauf.

Etwaige Vorteile einer medikamentösen Therapie sind trotz ausgiebiger Forschung aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse noch ungeklärt. Es konnte noch keine medikamentöse Behandlung gesichert werden, die eine Verhinderung oder Verzögerung des Krankheitsprozesses in den Klappentaschen bewirkt hätte.<sup>3</sup> Vor dem Hintergrund seiner Ähnlichkeit mit dem der Arteriosklerose wird jedoch eine Modifikation ihrer Risikofaktoren im Sinne einer sekundären Prävention auch bei der Aortenklappenstenose empfohlen.<sup>1</sup>

## 1.5 Thema und Fragestellung der Arbeit

Die Beurteilung des Krankheitsstadiums nach den oben erwähnten Parametern ist Gegenstand aktueller Diskussion. Es gilt: je kleiner die Aortenöffnungsfläche, und je höher der Gradient, desto schwerwiegender die Stenose. Es ist jedoch bekannt, dass diese Logik keine allgemeine Gültigkeit besitzt.<sup>1, 3, 6, 18-20</sup> Beobachtungen legen nahe, dass der

Gradient in bestimmten Fällen entweder nicht zunimmt, oder nach einer Phase der Zunahme im Verlauf der Erkrankung mit abnehmender Auswurfleistung des Herzens einhergehend ebenfalls wieder abnimmt. Auch können Begleiterkrankungen des Myokards die ventrikuläre Funktion einschränken, sodass trotz hochgradig stenosierter AÖF kein hoher Gradient aufgebaut werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass bei niedrigem HZV selbst bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) und einer auf Basis der AÖF als schwerwiegend zu betrachtenden Aortenklappenstenose nicht zwangsläufig auch ein hoher MG vorliegen muss.<sup>19-23</sup> So existieren durchaus Patienten mit niedrigem MG trotz hochgradig reduzierter AÖF. Diese stellen eine besondere Herausforderung an den Untersucher in Hinblick auf ihre optimale Therapie dar und werden in der vorliegenden Studie auf Parameter untersucht, die eine leichtere Einordnung ermöglichen könnten.

Die *European Society of Cardiology* stellt fest, dass der MG vom HZV abhängig ist und dass daher die AÖF der theoretisch beste Parameter zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose ist.<sup>1</sup> Die Bestimmung der AÖF unterliegt jedoch einer potentiellen Ungenauigkeit und ist daher in der Praxis weniger robust als die Berechnung des MG.<sup>1, 24-29</sup> Folglich soll sie nicht als alleinige Größe für klinische Entscheidungen dienen, sondern in Kombination mit HZV, MG und ventrikulärer Funktion betrachtet werden.<sup>1</sup>

Ein verbreiteter Parameter zur Einschätzung der ventrikulären Funktion ist die EF. Sie ist ein Parameter vor allem der radialen Myokardfunktion und in ihrer Messung besonders anfällig für Untersucher-abhängige Abweichungen.<sup>30, 31</sup> Inhalt dieser Studie ist die Suche nach einem klinisch leicht zu messenden, reproduzierbaren Parameter der ventrikulären Funktion, der das Vorhandensein eines niedrigen Gradienten ursächlich klären kann. Kernelement im Progress der Erkrankung ist das zur Hypertrophie führende Remodeling des linken Ventrikels und die mit ihr einhergehende Fibrosierung des Myokards.<sup>32, 33</sup> Daher erschien die Suche nach dem Parameter in diesem Bereich aussichtsreich. Der Fibrosierungsprozess setzt subendokardial ein und reduziert primär die longitudinale Funktion des Myokards.<sup>33</sup> Dieser Prozess lässt sich mittels Gewebedoppler echokardiographisch messen. So konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Fibrosierung die Fähigkeit des Myokards zur Deformation abnimmt, quantifizierbar durch die Gewebe-Doppler-Parameter Strain und Strain Rate, deren Berechnung weiter unten erläutert wird.<sup>34-37</sup> Dabei wurden auch Anhaltspunkte für einen Zusammenhang von myokardialen Strain und longitudinaler Mitralklappenringbewegung gefunden. Das Aus-

maß der Ringbewegung schien darüber hinaus eine prognostische Aussagekraft bei Aortenklappenersatz zu haben.<sup>35, 36</sup>

Ein möglicher Zusammenhang und die prognostische Aussagekraft der Mitralklappenringbewegung sollen in dieser Studie verifiziert werden. Darüber hinaus soll die Hypothese untersucht werden, dass anhand der Mitralklappenringbewegung Aussagen zum Krankheitsstadium im Allgemeinen und zur Bedeutung eines niedrigen Gradienten im Speziellen möglich sind. Dazu werden Patienten gradientenabhängig bezüglich ihrer Prognose und longitudinaler Funktion in Form von myokardialen Strain und mitraler Ringbewegung untersucht.

### **1.5.1 Fragestellung**

1. In welchem Zusammenhang stehen die echokardiographischen Funktionsparameter myokardialer Strain und Mitralklappenringbewegung?
2. Besitzt die Mitralklappenringbewegung prognostische Aussagekraft, und lassen sich mit ihr Aussagen zum Krankheitsstadium treffen?
3. Kann die Mitralklappenringbewegung helfen, die Ursachen eines niedrigen transaortalen Gradienten bei Patienten mit Aortenklappenstenose zu differenzieren?

## 2 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

### 2.1 Ultraschall

Die Echokardiographie bedient sich der Ultraschallwellen und ihrer physikalischen Eigenschaften, um anatomische Strukturen des Herzens darzustellen. Ultraschallwellen sind Wellen mit Frequenzen über 20 kHz und damit für das menschliche Ohr nicht wahrnehmbar.<sup>38</sup> Als „longitudinal compression waves“ verläuft ihre Bewegungsrichtung im Medium parallel zu der Verschiebung der Partikel des Mediums.<sup>39</sup> Die Eigenschaften des Mediums in Form von Elastizität/Komprimierbarkeit und Dichte beeinflussen die Fortleitung der Welle. Der Kontakt der Welle mit dem Medium disloziert einzelne Partikel geringgradig ( $< 1 \mu\text{m}$ ) aus ihrer Gleichgewichtslage. So entstehen Regionen mit komprimierter und mit aufgelockerter Partikeldichte. Diese periodische Komprimierung und Dekomprimierung des Mediums führt zu einer sinuskurvenförmigen Ausbreitung der Welle.<sup>39</sup>

Schallwellen sind über ihre Frequenz und Wellenlänge definiert. Die Frequenz gibt Auskunft über die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde und wird in der Einheit „Hertz“ (Hz), gleichbedeutend mit „1/s“, ausgedrückt. Wellenlänge und Frequenz multiplizieren sich zur Geschwindigkeit des Schalls:<sup>38</sup>

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

c : Geschwindigkeit  
 $\lambda$  : Wellenlänge [m]  
f : Frequenz [ 1/s]

Die physikalische Basis der diagnostischen Ultraschalluntersuchung ist das piezoelektrische Prinzip: Dabei werden Ultraschallwellen durch einen piezoelektrischen, d.h. polar gebauten Kristall, sowohl erzeugt als auch nach Reflektion registriert. Nach Anlage eines elektrischen Feldes am Piezokristall erzeugt die elektrische Spannung eine Deformation des Kristalls, wodurch eine zur Spannung proportionale Druckwelle entsteht. Umgekehrt bewirkt eine Schallwelle durch ihr Auftreffen auf den Piezokristall eine Verformung desselben und eine zur Schallwelle proportionale Änderung des elektrischen Potentials.<sup>38, 39</sup>

Die durch den Kristall erzeugten Ultraschallwellen breiten sich im umgebenden Medium entsprechend der Schallgeschwindigkeit aus. Diese beträgt im menschlichen Körper ca. 1540 m/s.<sup>40</sup> Nach Reflexion der Wellen werden ihre Amplitude und der Abstand ihres Reflektionsorts ermittelt.<sup>40</sup> Abhängig von ihrer Amplitude werden die einzelnen Impulse bildlich durch abgestufte Grautöne dargestellt. Das Ultraschallbild gibt somit die akustischen Grenzflächen und Impedanz-Änderungen eines Gewebes wieder. Die Frequenz bestimmt dabei die Eindringtiefe der Wellen ins Gewebe. In der Regel werden Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz verwendet. Hohe Ultraschallfrequenzen dringen nur gering in ein Medium ein, ermöglichen jedoch eine hohe bildliche Auflösung; niedrige Frequenzen erlauben eine größere Eindringtiefe zum Preis einer niedrigeren Auflösung.<sup>38</sup>

## **2.2 Konventionelle Echokardiographie**

### **2.2.1 M-Mode**

Im M-Mode wird die Bewegung eines Objektes eindimensional gemessen und in Relation zur Zeit gesetzt. Die eingegangenen Signale werden als Punkte auf einer Zeitachse mit Bezug zu einem gleichzeitig aufgezeichneten Elektrokardiogramm dargestellt. Der M-Mode bietet aufgrund seiner hohen zeitlichen Auflösung optimale Bedingungen zur Beurteilung schnell beweglicher Strukturen wie z.B. Herzklappen.<sup>38,40</sup>

### **2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie**

In der zweidimensionalen Echokardiographie, auch B-Mode genannt, werden reflektierte Schallwellen zweidimensional dargestellt. Unterschiedlich starke Graustufen geben die Signalstärke wieder. Es stehen unterschiedliche Schallköpfe zur Verfügung: Linear aufgereichte Piezokristalle ergeben ein rechteckiges Bild (Linearscanner), kreisförmig aufgereichte Kristalle ergeben ein sektorförmiges Bild (Sektorscanner).<sup>38</sup>

## **2.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie**

Die Doppler-Echokardiographie unterscheidet sich von der konventionellen Echokardiographie durch ihre Fähigkeit, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von Objekten bestimmen zu können.

### 2.3.1 Das Doppler-Prinzip

Befindet sich das angeschallte Medium in Relation zum Schallkopf in Bewegung, so verändert sich bei der Reflexion die Frequenz der Schallwelle. Diese Frequenzänderung beruht auf der durch die Reflektorbewegung entstehenden Streckendifferenz. Bewegt sich der Reflektor vom Schallkopf weg, muss jede reflektierte Welle eine längere Distanz zurücklegen als ihre vorhergehende Welle. Dadurch wächst das Zeitintervall zwischen zwei reflektierten Wellen, was eine Verringerung der Frequenz zur Folge hat. Die Frequenzänderung ist zum Ausmaß der Reflektorbewegung proportional und wird Doppler-Effekt genannt. Dabei bedingen sowohl die Geschwindigkeit des reflektierenden Objektes als auch die ausgesandte Wellenfrequenz den Doppler-Effekt.<sup>38, 40</sup> Dies lässt sich mathematisch mittels der Doppler-Gleichung ausdrücken:<sup>38</sup>

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

Die gemessene Geschwindigkeit ist vom Anschallwinkel abhängig, daher wird die tatsächliche Geschwindigkeit unter Einbeziehung des Winkels  $\cos\phi$  errechnet.

Bei einem Anschallwinkel von  $0^\circ$  wird die reale Geschwindigkeit gemessen, ein Anschallwinkel von  $90^\circ$  ergibt die gemessene Geschwindigkeit null.<sup>39</sup>

Da eine Ultraschallwelle in der klinischen Praxis immer durch mehrere Objekte mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten reflektiert wird, gibt das Doppler-Signal im Allgemeinen gemischte Frequenzen wieder. Nach Analyse der Frequenz können die gemessenen Geschwindigkeiten im Flussdiagramm als Kurve oder akustisch dargestellt werden.<sup>40</sup> Es existieren drei Möglichkeiten, um Geschwindigkeit mittels Ultraschall darzustellen: Continuous-Wave-Doppler, Pulsed-Wave-Doppler und Farbdoppler. Obwohl sie die gleichen physikalischen Parameter messen, ist ihre Funktionsweise unterschiedlich.

### 2.3.2 Continuous-Wave-Doppler

Der Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) sendet und empfängt kontinuierlich und mit zwei piezoelektrischen Kristallen gleichzeitig Ultraschallwellen. Dabei ist ein Kristall nur für das Senden, der andere nur für das Empfangen zuständig. Die gemessenen Maximal-Geschwindigkeiten werden in Bezug zur Zeit in einem Spektrogramm darge-

stellt. Dabei werden Partikel, die sich in Richtung des Schallkopfes bewegen, oberhalb der Nulllinie dargestellt und Partikel, die sich vom Schallkopf entfernen, unterhalb. Stellt man den Doppler-Effekt akustisch dar, ist die gemessene Frequenz ein Maß für die Geschwindigkeit. Mit dem CW-Doppler sind verlässliche Aussagen über Richtung der Schallwellen und des Doppler-Effekts auch bei hohen Geschwindigkeiten über 2m/s möglich, allerdings ohne örtliche Zuordnung.<sup>39</sup>

### **2.3.3 Pulsed-Wave-Doppler**

Auch der Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) misst Maximal-Geschwindigkeiten. Allerdings dienen seine Piezokristalle sowohl als Sender als auch als Empfänger und können Ultraschallsignale daher nur in bestimmten Zeitfenstern empfangen. Der PW-Doppler kann auf einen bestimmten Tiefenbereich justiert werden, indem das Zeitfenster verändert wird. Es kann zwischen graphischer Darstellung im Spektrogramm und akustischer Darstellung gewählt werden.<sup>39</sup>

### **2.3.4 Farbkodierte Dopplersonographie (Duplexsonographie)**

Die Duplexsonographie gibt mittlere Geschwindigkeiten der angeschallten Objekte wieder: Durch seine Bewegung verursacht der Reflektor gemäß dem Doppler-Effekt eine Frequenzänderung der reflektierten Welle. Mit dem PW-Doppler werden drei bis sieben dieser Frequenzänderungen aufgezeichnet und die ihnen zugrunde liegenden Geschwindigkeiten berechnet. Die mediane Geschwindigkeit wird farbcodiert dem B-Mode überlagert dargestellt. Dabei wird Bewegung in Richtung des Schallkopfes rot dargestellt, Bewegung vom Schallkopf weg blau. Grüne Signale stehen für eine hohe Standardabweichung der Messung durch stark variierende Geschwindigkeiten der Einzelsignale. Diese entstehen durch falsch interpretierte Messungen von Frequenzen, die höher als die halbe Pulsrepetitionfrequenz sind. In diesen Fällen werden zu wenige Punkte der einzelnen Schwingungen erfasst um eine kontinuierliche Welle zu berechnen (Alias-Effekt).<sup>39-41</sup>



## 2.4 Gewebedoppler-Echokardiographie

### 2.4.1 Allgemeines

Der Gewebedoppler benutzt die gleiche Technik wie der konventionelle Doppler, misst jedoch durch Verwendung eines Tiefpassfilters nur langsame Geschwindigkeiten. Während schnell fließendes Blut (100-150 cm/s) nicht gemessen wird, kommt das langsame Myokard (5-15 cm/s) gut zur Darstellung. Langsam fließendes Blut kann daher das Ergebnis beeinflussen.<sup>39, 42</sup> Gemessen wird stets parallel zur Richtung des Schallstrahls. Longitudinale Messungen werden von apikal durchgeführt, radiale Messungen von parasternal und möglichst senkrecht zur Herzwand. Die Messungen des Gewebedopplers können im Spektrogramm oder farbcodiert wiedergegeben werden. Beide Verfahren bieten Vor- und Nachteile.

Der Farb-Gewebedoppler wird im M-Mode oder zweidimensional dargestellt, misst mittlere Geschwindigkeiten und bietet eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung. Er ist in der Lage, Gewebegeschwindigkeiten an beliebigen Punkten des zweidimensionalen Schallgebietes zu messen, erfordert dafür jedoch eine nachträgliche Datenauswertung.<sup>40, 43</sup>

Wird der Gewebedoppler im Spektralverfahren angewandt, kann die Auswertung der Daten zeitgleich erfolgen, allerdings nur im eindimensionalen Strahl. Dieses Verfahren hat eine schlechtere räumliche Auflösung und misst Spitzengeschwindigkeiten.<sup>42</sup>

### 2.4.2 Myokardgeschwindigkeiten

Gewebegeschwindigkeiten werden in einem einstellbaren Zielbereich gemessen, genannt *region of interest* (ROI). Die Länge der ROI wird bei radialen Messungen an die Breite des Myokards angepasst, sodass kein Epikard tangiert wird. Bei longitudinalen Messungen wird ihre Länge auf 10-12 mm justiert. Messungen von Myokardgeschwindigkeiten des linken Ventrikels ergeben charakteristische Bilder, wobei die Schnelligkeit des Myokards je nach Lokation unterschiedlich ist. An der fixierten Herzspitze bzw. im Bereich des Epikards werden niedrigere Geschwindigkeiten gemessen als an der Herzbasis bzw. im Bereich des Endokards. Generell weist der linke Ventrikel niedrigere Geschwindigkeiten auf als der rechte.<sup>39, 42</sup> Die Geschwindigkeitsmessung des Myokards unterliegt dem Einfluss der Bewegung des Herzens als Ganzem, der Körperbewegung und ferner des Anschallwinkels beziehungsweise einer etwaigen gedrehten

Herzachse. Diese Einflussfaktoren können zu einer falschen Geschwindigkeitsmessung führen.<sup>43</sup>

Die zwei Parameter Strain und Strain Rate dagegen können die lokale Deformation des Myokards als Maß für die regionale Kontraktilität messen und bleiben dabei von oben genannten Parametern weithin unbeeinflusst.<sup>42,44</sup>

### 2.4.3 Strain

Strain steht für die Verformung eines Objektes, und zwar für das Ausmaß der Verformung im Verhältnis zur ursprünglichen Größe des sich verformenden Objektes. In einem eindimensionalen Modell, wie es bei einer Messung im M-Mode mittels Gewebedoppler vorliegt, bedeutet dies Längenänderung im Verhältnis zu Ursprungslänge. Somit ist Strain dimensionslos und wird in der Regel in Prozent angegeben, mit positiven Werten bei einer Verlängerung des Objektes und negativen Werten bei einer Verkürzung. Kennt man die Länge des Objektes nicht nur nach Abschluss einer Deformation, sondern auch zu jedem Zeitpunkt während der Deformation, kann der gegenwärtige Strain berechnet werden. Er gibt die momentane Längenänderung im Verhältnis zur Ursprungslänge wieder und wird als *Lagrangian Strain* bezeichnet.<sup>45</sup>

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

$L(t)$  = Länge eines Objektes zum Zeitpunkt  $t$

$L(t_0)$  = Länge eines Objektes initial

$SL(t)$  = Lagrangian Strain

Setzt man die momentane Längenänderung nicht wie beim Lagrangian Strain ins Verhältnis zur Ausgangslänge, sondern zu der Länge, die das Objekt zu einem unmittelbar vorhergehenden Zeitpunkt besaß, erhält man den *natural Strain*. Mathematisch bedient man sich dazu eines gegen null tendierenden Zeitintervalls:

$$\Delta SN(t) = \frac{L(t + \Delta t) - L(t)}{L(t)}$$

$\Delta t$  = gegen null tendierendes Zeitintervall

$\Delta SN(t)$  = Deformation in diesem Zeitintervall

Addiert man nun alle Deformationen der nahezu unendlich kleinen Zeitintervalle, erhält man den *Natural Strain*:

$$SN(t) = \int_{t_0}^t dSN(t) \quad SN(t) = \text{Natural Strain zum Zeitpunkt } t$$

Es konnte gezeigt werden, dass Lagrangian und Natural Strain in einem nichtlinearen Verhältnis zueinander stehen und über eine Exponentialfunktion ineinander umgerechnet werden können. Bei kleineren Deformationsprozessen fallen ihre Werte ähnlich aus, im Herzzyklus mögliche höhere Verformungsgrade ergeben allerdings Unterschiede. Bei der Gewebedoppler-Untersuchung des Herzens wird üblicherweise der Natural Strain verwendet, da die gemessenen Werte bei ihm nicht von der Messung der ursprünglichen Länge  $L_0$  abhängig sind.<sup>40, 45</sup>

Myokardialer Strain ist ein zuverlässiger Parameter für die Einschätzung der linksventrikulären Funktion.<sup>40, 46</sup>

#### 2.4.4 Strain Rate

Strain Rate beschreibt die Geschwindigkeit einer Deformation und wird in der Einheit  $[s^{-1}]$  angegeben. Sie ist gleichbedeutend mit Strain pro Zeiteinheit. Durch Messen der eindimensionalen Geschwindigkeiten zweier Punkte im Myokard wird wie beim Strain ihre konsekutive Distanzänderung berechnet. Diese Distanzänderung entspricht einer Deformation und wird ins Verhältnis zur Zeit gesetzt.

$$SR = \frac{(v1 - v2)}{L}$$

SR = Strain Rate  
V1 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 1  
V2 = Geschwindigkeit Myokardpunkt 2  
L = Abstand zwischen Punkt 1 und 2

Es wird stets nur diejenige Geschwindigkeit und Deformation gemessen, die in Richtung des Schallstrahles stattfindet. Wie beim Strain gilt auch für die Strain Rate, dass positive Werte eine Verlängerung des Objektes und negative Werte eine Verkürzung anzeigen.<sup>45</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass die Strain Rate ein Maß für die Kontraktilität des Myokards ist.<sup>47, 48</sup>

Die Erhebung der besprochenen Parameter sowie aller sonstigen echokardiographischen Parameter wird im folgenden Methodik-Teil erläutert.

## 3 Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Studienablauf

In dieser klinisch prospektiven Studie wurden im Zeitraum 01/2006 bis 04/2008 insgesamt 140 Patienten ( $71,6 \pm 7$  Jahre, Altersbereich von 38 bis 79 Jahren) mit Aortenklappenstenose rekrutiert. Berücksichtigt wurden alle Patienten, bei denen im Rahmen eines Klinikaufenthaltes echokardiographisch eine Aortenklappenstenose festgestellt wurde, unabhängig davon, ob es sich um die Erstdiagnose handelte oder ob sie vorbekannt war. Das Ausmaß der Stenose reichte von geringgradig ( $n=3$ ) über mittelgradig ( $n=68$ ) bis hochgradig ( $n=69$ ). In der untersuchten Kohorte befanden sich 92 Männer und 48 Frauen. Bei allen Patienten wurden zu Beginn der Studie Untersuchungen mittels Echokardiographie durchgeführt, zusätzlich eine körperliche Untersuchung sowie ein Ruhe-Elektrokardiogramm. Die Untersuchungen erfolgten an der Universitätsklinik Würzburg. Die Patienten wurden in sechs Gruppen unterteilt. Ziel der Einteilung war es, anhand der Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien darzustellen. Die Kriterien für die Gruppeneinteilung beruhen auf unserer klinischen Erfahrung und orientieren sich an den *Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease*<sup>3</sup> des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association*. Sie wurden so gewählt, dass die resultierenden Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien wiedergeben könnten. Es ist nicht festgelegt, ob die Stadien eine Chronologie des Krankheitsverlaufs wiedergeben, oder ob sich einzelne Stadien parallel zueinander entwickeln.

- Gruppe 1: AÖF =  $1 \text{ cm}^2$ - $1,5 \text{ cm}^2$
- Gruppe 2: AÖF  $< 1 \text{ cm}^2$ , hohe EF ( $\geq 50\%$ ), hoher MG ( $\geq 40 \text{ mm Hg}$ )
- Gruppe 3: AÖF  $< 1 \text{ cm}^2$ , hohe EF ( $\geq 50\%$ ), niedriger MG ( $< 40 \text{ mm Hg}$ )
- Gruppe 4: AÖF  $< 1 \text{ cm}^2$ , niedrige EF (EF $< 50\%$ ), niedriger MG ( $< 40 \text{ mm Hg}$ )
- Gruppe 5: AÖF  $\leq 0,6 \text{ cm}^2$
- Gruppe 6: Ischämie

So besteht die erste Gruppe aus Patienten mit Aortenklappenstenose zweiten Grades, die Gruppen zwei bis fünf aus Patienten mit Aortenklappenstenose dritten Grades. Die

sechste Gruppe kann als Sondergruppe betrachtet werden. Sie schließt ungeachtet der sonstigen, zur Einteilung verwendeten Parameter alle Patienten mit bekannter Koronarer Herzkrankheit ein, bei denen durch Wandbewegungsstörung im untersuchten Sektor kein repräsentativer Strain gemessen werden kann.

Die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) der einzelnen Patienten misst in Gruppe eins  $1\text{ cm}^2$ - $1,5\text{ cm}^2$  und in Gruppe zwei bis fünf unter  $1\text{ cm}^2$ . Die Gruppe 5 grenzt sich darüber hinaus ab durch Aortenöffnungsflächen kleiner/gleich  $0,6\text{ cm}^2$ . Zur weiteren Differenzierung der Gruppen 2 bis 4 wurden die Ejektionsfraktion (EF) und der mittlere Druckgradient (MG) über der Aortenklappe hinzugezogen: Einteilungskriterium für Gruppe 2 war eine hohe EF bei hohem MG ( $EF \geq 50\%$ ;  $MG \geq 40\text{ mm Hg}$ ), für Gruppe 3 ebenfalls eine hohe EF, jedoch bei niedrigem MG ( $EF \geq 50\%$ ;  $MG < 40\text{ mm Hg}$ ). Einteilungskriterium für Gruppe 4 war eine niedrige EF bei niedrigem MG ( $EF < 50\%$ ;  $MG < 40\text{ mm Hg}$ ). Dieser Einteilung liegt die in 1.4 dargestellte Beobachtung zugrunde, nach der der mittlere Druckgradient im Verlauf der Erkrankung wieder abnehmen kann. Gruppe 2 und 3 stellen daher Patienten mit noch ausreichender EF dar und unterscheiden sich damit von Gruppe 4, deren EF eingeschränkt ist. Gruppe 2 und 3 unterscheiden sich ferner untereinander durch die Fähigkeit, eben diesen Druckgradienten aufzubauen. So ist die Überlegung, dass die Gruppe 3 zwar wie Gruppe 2 noch eine formal ausreichend hohe EF besitzt, in ihrer Kontraktilität jedoch schon weiter eingeschränkt ist, sodass kein adäquater Druck mehr entsteht. Ähnlich ist die Unterscheidung der Gruppen 3 und 4: Beide bauen keinen hohen Gradienten mehr auf, jedoch ist bei Gruppe 3 die EF noch hoch, bei Gruppe 4 bereits eingeschränkt.

Im Verlauf der Studie wurde der Gesundheitszustand der Patienten nach  $2,0 \pm 0,6$  Jahren kontrolliert. Relevant war dabei, ob ein Patient einen Endpunkt erreicht hatte. Als primäre Endpunkte galten der kardial bedingte Tod\* sowie eine stattgefundene Aortenklappenersatzoperation. In einigen Fällen wurde auf Wunsch der Patienten trotz Indikation auf eine Operation verzichtet. Als sekundärer Endpunkt galt eine klinische Verschlechterung, definiert durch folgende Ereignisse: Tod des Patienten, Rehospitalisierung aufgrund eines kardial bedingten Geschehens, Zunahme der NYHA Klasse oder Auftreten eines neuen, für die Erkrankung typischen Symptomes (Angina Pectoris, Schwindel, Synkope, Dyspnoe).

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis für die echokardiographische Diagnostik, die Datenspeicherung und deren spätere Analyse. Die Studie wurde gemäß der revidierten Deklaration von Seoul 2008 durchgeführt und durch ein unabhängiges Ethikkommissionsvotum genehmigt.

\* Der Tod eines Patienten galt als kardial bedingt, wenn die Akten unserer Klinik bzw. die Befragung des Hausarztes keine deutlichen Hinweise auf eine andere Ursache lieferten.

## **3.2 Körperliche Untersuchung und Ruhe-Elektrokardiogramm**

Die 140 Patienten der Studie wurden einer Aufnahmeuntersuchung unterzogen. Diese beinhaltete eine kardiale und pulmonale Auskultation und eine Messung des Blutdrucks nach Riva-Rocci. In einer ausführlichen Anamnese wurde gezielt nach Vorerkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, positive kardiovaskuläre Familienanamnese) und Symptomen gefragt (Synkope, Dyspnoe, Angina Pectoris und Schwindel) Die Belastbarkeit der Patienten wurde den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) entsprechend in vier Stadien eingeteilt. Ferner wurde die aktuelle medikamentöse Therapie sowie Körpergewicht und -länge und der daraus resultierende Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Es wurde ein Ruhe-EKG nach Herzfrequenz, Rhythmus, Erregungsrückbildungsstörungen, Blockbildern und gegebenenfalls weiteren pathologischen Veränderungen ausgewertet und dokumentiert.

## **3.3 Echokardiographie**

### **3.3.1 Standardechokardiographiemessungen**

Bei allen Patienten wurden in einer echokardiographischen Untersuchung in Linksseitenlage bei 30° Oberkörperhochlage die im Folgenden beschriebenen Parameter erhoben. Als Untersuchungsapparat diente ein GE Vingmed Vivid VII, Horten, Norwegen; 3,5 Mhz. Die Auswertung der hiermit gewonnenen Daten wurde mit der Software EchoPac Version 6.0 vorgenommen.

### ***3.3.1.1 Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter***

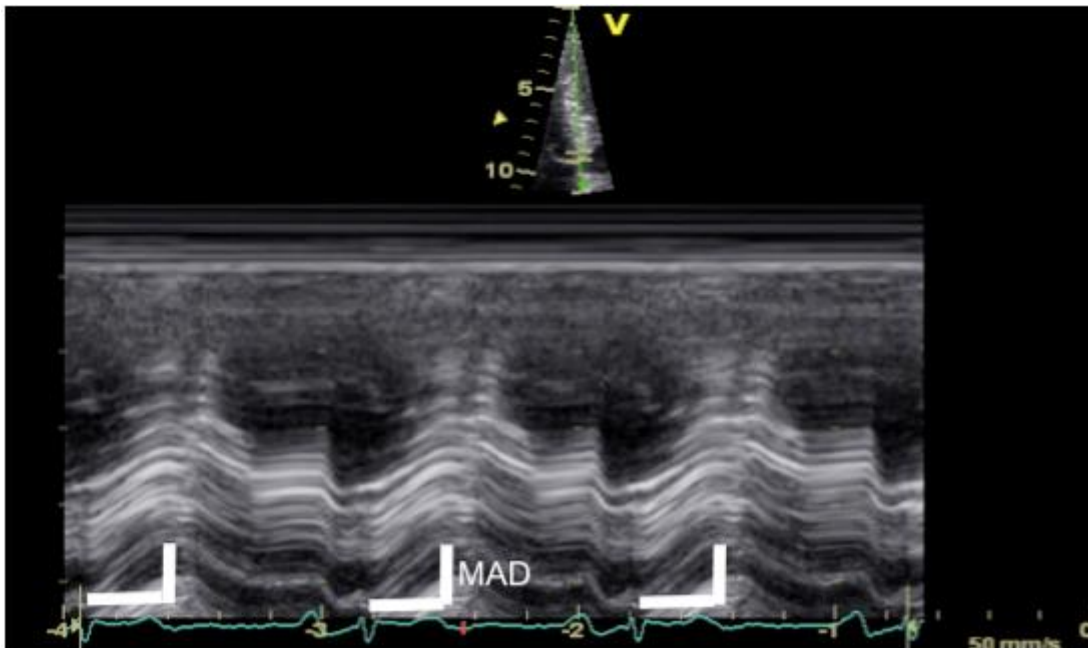
Für die Beurteilung der Morphologie des linken Ventrikels wurde der M-Mode verwendet und in Höhe des 2. Interkostalraumes links basisnah endsystolisch und enddiastolisch die Breite der Hinterwand (LVPWs; LVPWd) und des Septums (IVSs; IVSd) in Millimeter (mm) gemessen. Ferner wurden der Diameter des linken Ventrikels (LVDs; LVDd) und des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT) dokumentiert sowie die Verkürzungsfraction (FS) berechnet:  $FS = (LVDd - LVDs) / LVDd$ ; Normwert:  $FS > 25\%$ . Darüber hinaus wurde in dieser Schnittebene der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao-Root) und der Diameter des linken Vorhofs (left atrium=LA) gemessen.

### ***3.3.1.2 Systolische Funktionsparameter***

Die globale Funktion wurde anhand der Ejektionsfraction (EF; in [%]) beurteilt. Diese wurde im apikalen 4- und 2-Kammerblick durch Bestimmung der endsystolischen und enddiastolischen Volumina des linken Ventrikels nach der Simpson-Biplane-Scheibchensummationsmethode mittels endokardnaher Planimetrie errechnet:  $EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV * 100$

### 3.3.1.2.1 *Mitralklappenringbewegung*

Die Mitralklappenringbewegung (MAD; aus dem Englischen von *mitral annulus displacement*) als Parameter der longitudinalen systolischen Funktion wurde im M-Mode gemessen. Dazu wurde der septale und laterale Teil des Klappenringes in der longitudinalen Herzachse parallel zum Myokard und in jeweils drei Herzzyklen gemessen. Die mediane Messung wurde in Millimetern dokumentiert. (Abbildung 1)



**Abbildung 1: Messung der Mitralklappenringbewegung im Septum** (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Sebastian Herrmann)

### 3.3.1.3 *Diastolische Funktionsparameter*

Mittels Pulsdoppler (PW-Doppler) wurden die Blutflussprofile über der Mitralklappe in der frühen (E) und späten (A) diastolischen Füllung gemessen und zueinander ins Verhältnis gesetzt (E/A). Die Dauer des entschleunigenden Schenkels der E-Welle (höchster Punkt der E-Welle bis zur Basis der E-Welle) wurde gemessen und als Dezelerationszeit (DT) dokumentiert, ferner wurde die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) gemessen. Mittels Gewebedoppler wurde zudem die Geschwindigkeit des lateralen und septalen Mitralklappenringes ( $E'$ ) gemessen und anschließend das Verhältnis aus frühem transmitralem Einstromprofil und gemittelter Mitralklappenring-Geschwindigkeit



berechnet ( $E/E'$ ). Anhand dieser Parameter erfolgte die Einteilung der diastolischen Funktion nach den in Tabelle 1 definierten Kriterien.

Tabelle 1: Kriterien zur Einteilung der diastolischen Funktion				
Kriterium	Normal	Relaxationsstörung	pseudonormal	Restriktion
E/A-Welle	>1	<1	1-2	>2
DT [ms]	100-240	>240	160-240	<160
IVRT [ms]	60-110	>110	60-110	<60

### 3.3.1.4 Parameter zur Beurteilung von Herzklappenfehlern

Zur Beurteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose wurde die Aortenöffnungsfläche (AÖF) verwendet. Dafür wurden zunächst das transaortale Flussprofil mittels des kontinuierlichen Dopplers als auch das Flussprofil des linksventrikulären Ausflusstraktes mittels des gepulsten Dopplers bestimmt. Durch Planimetrie des transaortalen Flusssignals im kontinuierlichen sowie im gepulsten Dopplerprofil wurden die maximalen und mittleren Geschwindigkeiten ( $AV_{MAX}$ ;  $AV_{MITT}$ ; in [m/s]) bestimmt sowie mittels der Bernoulli-Gleichung der daraus resultierende maximale und mittlere Druckgradient ( $Gradient_{MAX}$ ;  $Gradient_{MITT}$ ; in [mm Hg]) errechnet. Mittels der Kontinuitätsgleichung konnte nun unter Einbeziehung des linksventrikulären Ausflusstrakt-Diameters die AÖF als die effektive Querschnittsfläche in  $cm^2$  bestimmt werden.

Die offiziellen und klinisch gebräuchlichen Parameter zur Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.<sup>1</sup>

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose nach Herold et. al. <sup>2</sup>			
Kriterium	Leicht	Mittelgradig	schwer
$AV_{MAX}$ , (m/s)	<3,0	3,0-4,0	>4,0
$Gradient_{MITT}$ , (mm Hg)	<25	25-50	>50
AÖF ( $cm^2$ )	>1,5	1,0-1,5	<1,0

Alle Patienten wurden darüber hinaus mittels Farbdoppler auf Aorten- und Mitralinsuffizienz untersucht. Das Ausmaß der Aorteninsuffizienz wurde gemäß den offiziellen Kriterien anhand von Regurgitationsjet und dessen proximalem Durchmesser sowie der

Druckhalbwegszeit ermittelt.<sup>1</sup> Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde ebenfalls anhand des proximalen Durchmessers des Regurgitationsjets und unter Einbeziehung des pulmonalvenösen Einstromprofils bestimmt.

### **3.3.2 Gewebedoppler**

#### ***3.3.2.1 Aufnahme und Auswertung der Gewebedoppler Daten***

Mit einem 2D-Colour-Gewebe-Doppler wurden für alle 140 Patienten vier definierte Myokard-Regionen auf regionale Deformationseigenschaften (Strain und Strain Rate) untersucht. Die 560 Segmente wurden endexpiratorisch mit einer Sektorgröße von 30° und einer Bildrate von 180 Bildern pro Sekunde bei angehaltenem Atem über die Dauer von drei Herzzyklen aufgenommen. Um einen Alias-Effekt zu vermeiden, wurde die Pulsrepetitionsfrequenz angepasst.

#### ***3.3.2.2 Auswertung der Myokardsegmente***

Die myokardiale Deformation wurde anhand von Strain und Strain Rate quantifiziert. Ihre Untersuchung gliedert sich nach der Ausrichtung im Koordinatensystem des Herzens in longitudinale und radiale Betrachtung. Die longitudinale Funktion wurde im apikalen Vierkammerblick anhand von basalen bis mittventrikulären Myokardsegmenten im Septum sowie den lateralen freien Wänden des linken und rechten Ventrikels untersucht. Die radiale Funktion wurde im parasternalen Langachsenschnitt ebenfalls in basalen bis mittventrikulären Segmenten der linken Ventrikel-Hinterwand untersucht. Dabei wurde das zu untersuchende Segment in einer justierbaren *region of interest* (ROI) genau an die Größe des Myokards angepasst mit besonderem Augenmerk darauf, dass sie keine Berührungspunkte zu Epikard, Endokard oder Papillarmuskel besaß. Ferner wurde sie in Richtung des Schallkopfes ausgerichtet, um den Winkelfehler zu minimieren. Durch gegebenenfalls manuelles Nachjustieren (tracken) der ROI in den einzelnen Schnittbildern der Aufnahme konnte eine korrekte Lage zu allen Zeiten des Herzzyklus gewährleistet werden.

In den sich so ergebenden Aufzeichnungen wurden die maximale systolische Strain Rate ( $SR_{MAX}$ ) sowie der maximal systolische Strain ( $Strain_{MAX}$ ) ermittelt. Ihre Werte wurden über drei Herzzyklen ohne Kurvenglättung gemittelt, um eventuelle Artefakte in einem Herzzyklus zu eliminieren. Systole und Diastole wurden anhand von Mitral- und Aortenklappenverhalten markiert. Die Zeitpunkte der Öffnung und Schließung von Aorten-

beziehungsweise Mitralklappe wurden über das transaortale beziehungsweise transmitrale Flussprofil ermittelt und auf das Strain- und Strain Rate-Profil übertragen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Abweichung der Herzfrequenz bei den jeweiligen Aufnahmen nicht mehr als 10% betrug.

### **3.4 Statistik**

Die Daten wurden mittels der Software SPSS 18 ausgewertet. Sie sind für intervallskalierte Messparameter als Mittelwerte mit positiver und negativer Standardabweichung angegeben und für ordinalskalierte und dichotome Parameter wie beispielsweise die NYHA-Klasse oder das Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein bestimmter Vorerkrankungen in Form von Häufigkeit bzw. Anzahl (n) des jeweiligen Parameters. Zum Vergleich der Gruppen dieser Studie wurde für intervallskalierte Parameter unabhängig von ihrer Verteilung ein ANOVA-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes wurde anschließend zusätzlich eine Post-hoc-Analyse nach Duncan (bei gleichen Varianzen) beziehungsweise nach Tamhane-T2 (bei ungleichen Varianzen) durchgeführt. Für den Vergleich der NYHA Stadien sowie sämtlicher Symptom- und Vorerkrankungsparameter wurde Pearsons Chi-Quadrat-Test anhand von Kontingenztabellen mit resultierendem Chi-Quadrat-Wert verwendet. Unterschieden sich die Gruppen bezüglich der Auftretenshäufigkeit voneinander, wurden sie für den entsprechenden Parameter zusätzlich einzeln gegeneinander nach Fishers exaktem Test verglichen. Zur Vermeidung der Alpha-Fehler-Kumulierung wurde hier eine Alpha-Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen. Zur Berechnung des Zusammenhangsmaßes wurde für ordinale Parameter anhand von Kendalls Tau-c-Test der  $\tau$ -Wert ( $\tau$ ) beziehungsweise für dichotome Parameter der Vierfelder-Korrelationskoeffizient Phi ( $\Phi$ ) berechnet. Ein globaler p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant bei allen statistischen Tests angesehen und ein  $\tau$ - beziehungsweise  $\Phi$ -Wert  $> 0,6$  bzw.  $-0,6$  als eine signifikante Korrelation.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Einteilungskriterien

Alle 140 Patienten wurden in sechs Gruppen eingeteilt, abhängig von ihrer Aortenöffnungsfläche (AÖF), Ejektionsfraktion (EF) und ihres mittleren Druckgradienten (MG) über der Aortenklappe. Die genauen Grenzwerte für die Einteilung sind in Abschnitt 3.1 erläutert. Unabhängig dieser Parameter werden in Gruppe 6 alle Patienten geführt, die nach einem Myokardinfarkt in der Vergangenheit ohnehin eine reduzierte Funktion des linken Ventrikels haben.

- Gruppe 1: AÖF = 1 cm<sup>2</sup>-1,5cm<sup>2</sup>
- Gruppe 2: AÖF < 1 cm<sup>2</sup>, hohe EF (≥50%), hoher MG (≥40 mm Hg)
- Gruppe 3: AÖF < 1 cm<sup>2</sup>, hohe EF (≥50%), niedriger MG (<40 mm Hg)
- Gruppe 4: AÖF < 1 cm<sup>2</sup>, niedrige EF (EF<50%), niedriger MG (<40 mm Hg)
- Gruppe 5: AÖF ≤ 0,6 cm<sup>2</sup>
- Gruppe 6: Ischämie

### 4.2 Allgemeine Daten

Zunächst sollen die Gruppen vor dem Hintergrund allgemeiner Daten miteinander verglichen werden. Eingangs werden Parameter metrischen Skalenniveaus verglichen, anschließend dichotome Parameter, unterteilt nach den Bereichen Symptome, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren.

Tabelle 3 gibt allgemeine metrische Daten der sechs Gruppen wieder. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Gewicht, Größe, BMI, und Blutdruck. Gleiches gilt für die gemessenen Kreatinin- und Hämoglobin-Werte. Einzig bezüglich des Euroscores unterscheiden sich einzelne Gruppen voneinander: Gruppe 1 zeigt hier bezüglich des prozentualen Euroscores signifikant niedrigere Werte als Gruppe 4. Gleiches gilt für Gruppe 2, die sich darüber hinaus in gleicher Weise auch von Gruppe 6 unterscheidet. Bei Betrachtung des additiven Euroscores treten mehr Unterschiede zwischen den Gruppen zu Tage: Die Gruppen 1 bis 3 haben einen niedrigeren Score als Gruppe 4 und 6, Gruppe 2 zusätzlich einen niedrigeren Score als Grup-

pe 5. Generell ist ein deutlicher Trend zu höheren Euroscores bei den höheren Gruppen zu erkennen. Die Gruppen 4, 5 und 6 liegen auf vergleichbar hohem Niveau, die ersten drei Gruppen liegen deutlich darunter, wobei interessanterweise eine kontinuierliche Zunahme nur dadurch verhindert wird, dass Gruppe 1 mit den Aortenklappenstenosen mittleren Grades einen höheren Euroscore aufweist als Gruppe 2 mit den hochgradigen Stenosen.

Tabelle 3: **Allgemeine Daten zum Baseline-Zeitpunkt** (Mittelwert und Standardabweichung)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
Alter (Jahre)	70,6±8,5	72,4±8,6	71,4±8,5	72,0±6,2	75,0±5,4	70,3±5,4
Gewicht (kg)	89±26	81±14	76±14	82±13	76±12	80±21
Größe (cm)	167±9	170±8	166±9	172±8	171±7	169±13
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32,3±8,4	27,8±4,7	26,9±6,9	27,5±4,8	25,9±2,9	28,4±7,6
EuroScore (%)	6,6±7,5*	5,2±2,8*°	8,1±7,9	15,3±11,4	13,8±15,8	14,0±10,3
EuroScore, addiert	5,3±2,8^§	4,6±2,4^#§	5,5±3,0^§	8,3±3,0	7,1±3,8	8,0±2,8
Blutdruck systolisch (mm Hg)	142±32	148±29	136±36	120±21	106±64	129±30
Blutdruck diastolisch (mm Hg)	82±18	80±7	80±16	66±15	86±11	69±14
Kreatinin (mg/dl)	1,4±1,2	1,0±,2	1,3±1,5	1,4±1,0	1,3±,5	1,4±,8
Hämoglobin (mg/dl)	12,6±1,8	13,6±1,8	12,7±2,3	13,8±1,8	13,7±2,4	12,8±1,8
Verlaufskontrolle (Tage)	740±222	708±253	669±214	722±233	761±224	723±199

(\*) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse

(°) p<0,05 vs. Gruppe 6 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse

(^ ) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(#) p<0,05 vs. Gruppe 5 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(§) p<0,05 vs. Gruppe 6 ANOVA Duncans post hoc Analyse

Tabelle 4 gibt eine Übersicht bezüglich der Symptome wieder. Im Gruppenvergleich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei Betrachtung der NYHA Klassen fällt allerdings eine Tendenz der höheren Gruppen zu höherer NYHA Einstufung auf: Während in Gruppe 1 die ersten beiden NYHA Klassen dominieren, so sind es in Gruppe 2 die mittleren. In Gruppe 3 dominiert die zweithöchste und in Gruppe 4 die höchste Klasse. Gleiches gilt für Gruppe 6. Die Gruppe 5 ist die einzige, die sich in dieser Hinsicht relativ ausgeglichen präsentiert, mit einer leichten Häufung in NYHA Klasse 3.

Ähnlich sieht die Verteilung der Dyspnoe-Symptomatik aus: Sie nimmt von Gruppe 1 bis Gruppe 5 zu.

Auch Angina-Pectoris-Beschwerden treten tendenziell mit steigender Gruppenzahl häufiger auf, ausgenommen der hervorstechende Wert in der Gruppe mit hoher EF und hohem Druck-Gradienten.

In derselben Gruppe lässt sich eine erhöhte Neigung zu Schwindel erkennen, welcher insgesamt jedoch seltener als erstgenannte Symptome auftritt. Noch seltener kommt es zur Synkope, am häufigsten noch in der Gruppe mit niedrigem Druckgradienten bei ebenfalls niedriger EF.

Die arterielle Hypertonie ist in allen Studiengruppen ähnlich repräsentiert.

Tabelle 4: Allgemeine Symptome zum Baseline-Zeitpunkt (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
NYHA1	12 (33%)	5 (20%)	3 (13%)	2 (8%)	2 (22%)	2 (10%)
NYHA2	13 (36%)	7 (28%)	7 (30%)	6 (23%)	2 (22%)	5 (24%)
NYHA3	7 (19%)	8 (32%)	9 (39%)	8 (31%)	3 (33%)	6 (29%)
NYHA4	4 (11%)	5 (20%)	4 (17%)	10 (38%)	2 (22%)	8 (38%)
Angina pectoris [n]	9 (25%)	13 (52%)	7 (30%)	9 (36%)	3 (38%)	8 (38%)
Schwindel [n]	4 (11%)	6 (24%)	3 (13%)	3 (12%)	0 (0%)	3 (14%)
Synkope [n]	3 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)	1 (5%)
Art. Hypertonie [n]	27 (75%)	19 (79%)	19 (83%)	20 (77%)	7 (78%)	13 (62%)

In Tabelle 5 und 6 werden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen dargestellt. Es zeigen sich vor dem Hintergrund der Definition von Gruppe 6 verständliche, signifikante Unterschiede bezüglich Koronarer Herzkrankheit und Myokard-Infarkte in der Anamnese.

Bei 38% aller Patienten konnte ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden, bei 51% eine Hypercholesterinämie, bei 75% eine arterielle Hypertonie, bei 56% eine Koronare Herzkrankheit und bei 32% eine Niereninsuffizienz. Entscheidend für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz war die Diagnosestellung in einem früheren oder dem gleichen Klinikaufenthalt des Patienten, in dem auch die echokardiographische Untersuchung stattgefunden hat. Dabei wurde nicht zwischen den einzelnen Stufen einer Niereninsuffizienz differenziert. Eine Niereninsuffizienz bestand folglich ab einer glomerulären Filtrationsrate GFR<90ml/min. 34% der Patienten waren Raucher und 26% wiesen eine positive Familienanamnese auf.

Tabelle 5: **Risikofaktoren** (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS <sup>o</sup> 2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS <sup>o</sup> 3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS <sup>o</sup> 3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
Diabetes mellitus	7 (19%)	10 (40%)	13 (57%)	14 (54%)	3 (33%)	6 (29%)
Hypercholesterinämie	19 (53%)	18 (72%)	7 (30%)	15 (58%)	3 (33%)	10 (48%)
Raucher	10 (28%)	8 (32%)	6 (26%)	12 (46%)	2 (22%)	10 (48%)
+Familienanamnese	10 (28%)	9 (36%)	8 (35%)	7 (27%)	1 (11%)	2 (10%)

Tabelle 6: **Begleiterkrankungen zum Baseline-Zeitpunkt** (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS <sup>o</sup> 2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS <sup>o</sup> 3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS <sup>o</sup> 3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
Vorhofflimmern	3 (8%)*	6 (24%)	9 (39%)	12 (46%)	2 (22%)	3 (14%)
KHK	10 (28%) <sup>o</sup>	12 (48%)	7 (30%) <sup>o</sup>	14 (54%)	5 (56%)	21 (100%)
Infarkt	5 (14%) <sup>o</sup>	4 (16%) <sup>o</sup>	3 (14%) <sup>o</sup>	6 (23%)	1 (11%)	13 (65%)
Arterielle Hypertonie	27 (75%)	19 (79%)	19 (83%)	20 (77%)	7 (78%)	13 (62%)
Pulmonale Hypertonie	18 (50%)	12 (48%)	15 (65%)	18 (69%)	6 (67%)	13 (62%)
COPD	3 (8%)	3 (12%)	5 (22%)	5 (19%)	0 (0%)	4 (19%)
Diabetes mellitus	7 (19%)	10 (40%)	13 (57%)	14 (54%)	3 (33%)	6 (29%)
Niereninsuffizienz	11 (31%)	3 (12%)	10 (43%)	10 (38%)	3 (33%)	8 (38%)

(\*) p&lt;0,05 vs. Gruppe 4 Exakter Chi-Quadrat-Test nach Fisher

(°) p&lt;0,05 vs. Gruppe 6 Exakter Chi-Quadrat-Test nach Fisher



Tabelle 7: **Begleitmedikation** (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS°2	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup>	<b>Gruppe6</b> Ischämie
	<b>(n=36)</b>	<b>(n=25)</b>	<b>(n=23)</b>	<b>(n=26)</b>	<b>(n=9)</b>	<b>(n=21)</b>
β-Blocker	22 (61%)	16 (64%)	15 (65%)	15 (58%)	2 (22%)	15 (71%)
Alpha-Blocker	4 (11%)	3 (12%)	2 (9%)	2 (8%)	0 (0%)	1 (5%)
ACE	18 (50%)	11 (44%)	13 (57%)	14 (54%)	2 (22%)	11 (52%)
ATII-Blocker	7 (19%)	6 (24%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (22%)	2 (10%)
Aldosteron-Antagonist	3 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	3 (12%)	3 (33%)	4 (19%)
CSE	15 (42%)	14 (56%)	6 (26%)	16 (62%)	1 (11%)	9 (43%)
Ca-Antg	15 (42%)	9 (36%)	2 (9%)	4 (15%)	1 (11%)	3 (14%)
Diuretikum	24 (67%)	18 (72%)	16 (70%)	21 (81%)	6 (67%)	16 (76%)
Digitalis	5 (14%)	3 (12%)	8 (35%)	11 (42%)	3 (33%)	8 (38%)
Marcumar	4 (11%)	5 (20%)	5 (22%)	9 (35%)	2 (22%)	4 (19%)
ASS	18 (50%)	12 (48%)	8 (35%)	16 (62%)	4 (44%)	11 (52%)
Amiodaron	1 (3%)	1 (4%)	2 (9%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Heparin	2 (6%)	4 (16%)	4 (17%)	6 (23%)	2 (22%)	2 (10%)

## 4.3 Echokardiographie

### 4.3.1 Allgemeine echokardiographische Daten

Tabelle 8 gibt allgemeine echokardiographische Daten wieder. Bezüglich der systolischen Funktion unterscheiden sich die Gruppen 1, 2 und 3 deutlich durch höhere Werte für EF und FS von den restlichen Gruppen. Bezüglich der Gruppen 2, 3 und 4 liegen diese Unterschiede in der Natur der Patientenzuteilung der Gruppen, da ihre Merkmale eine EF von  $\geq 50\%$  beziehungsweise  $< 50\%$  sind.

Die diastolischen Funktionsparameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Tendenziell lässt sich erkennen, dass das Verhältnis E zu E' auf ins-

gesamt hohem Niveau mit steigender Gruppenzahl stetig zunimmt und ferner, dass das Verhältnis von E zu A in den höheren Gruppen größer ist. Dementsprechend sind in diesen Gruppen auch restriktive Störungen häufiger. Relaxationsstörungen hingegen sind in diesen Gruppen seltener. Insgesamt lag bei 61% aller Patienten eine Relaxationsstörung vor.

Bei Betrachtung der morphologischen Parameter des linken Ventrikels und seines Atriums fallen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Während Gruppe 1 (mittelgradige Aortenklappenstenosen) und Gruppe 3 (hohe EF bei niedrigem Gradienten) eine geringe Herzmasse aufweisen, hebt sich Gruppe 4 (ebenfalls niedriger Gradienten bei allerdings niedriger EF) in diesem Aspekt durch den Höchstwert ab. Ähnlich sieht es bei den Diametern des linken Ventrikels aus, vor allem endsystolisch: Während die erstgenannten Gruppen im unteren Normbereich liegen (26-42 mm) fällt Gruppe 4 als einzige oberhalb dieses Bereichs auf. Interessant in dieser Hinsicht sind die identischen Werte der beiden Gruppen mit niedrigem Gradienten bezüglich der Wandstärken (PWD, IVSD). Das Atrium ist in Gruppe 1 an der oberen Normgrenze, in allen anderen Gruppen deutlich vergrößert (Norm: <40 mm).

Die üblicherweise zur Beschreibung der Aortenklappenstenose verwendeten Parameter Aortenöffnungsfläche (AÖF) und mittlerer Gradient ( $\text{Gradient}_{\text{MITT}}$ ) präsentieren sich gemäß den Einteilungskriterien: Hohe Druckgradienten finden sich in Gruppe 2 (hohe EF, hoher Gradient), aber auch in Gruppe 5 ( $\text{AÖF} \leq 0,6 \text{ cm}^2$ ). Dieselben Gruppen heben sich bei der maximalen Flussgeschwindigkeit  $\text{AV}_{\text{MAX}}$  durch hohe Werte ab.

Bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von Aorten- und Mitralinsuffizienz zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Tendenziell lässt sich erkennen, dass Aorteninsuffizienzen vor allem in Gruppe 5 ( $\text{AÖF} \leq 0,6 \text{ cm}^2$ ) und 2 (hohe EF, hoher Gradient) auftreten, Mitralinsuffizienzen hingegen in Gruppe 5 und 4 (niedrige EF, niedriger Gradient).

Tabelle 8: **Echokardiographische Daten** (Mittelwert±Standardabweichung; Anzahl)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
<b>Systolische Funktion</b>						
EF (Simpson), (%)	63±11*°	66±7*°	62±8*°	40±7	53±15	43±17
FS, (%)	41±11 <sup>^#§</sup>	36±9 <sup>^#§</sup>	37±9 <sup>^#§</sup>	22±10	28±12	25±12
<b>Diastolische Funktion</b>						
E / A - Verhältnis	1,2±1,2	1,0±0,6	1,1±0,6	1,5±1,1	1,5±0,7	1,4±0,8
E / E' - Verhältnis	19±8	21±8	25±9	25±20	25±7	28±13
Dezeleration, (ms)	279±88	284±95	248±97	233±88	244±92	213±80
Relaxationsstörung, (n)	27 (75%)	15 (60%)	16 (70%)	11 (42%)	5 (56%)	12 (57%)
pseudonormal, (n)	5 (14%)	9 (36%)	4 (17%)	4 (15%)	2 (22%)	3 (14%)
restriktive Störung, (n)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	1 (11%)	3 (14%)
<b>Linker Ventrikel &amp; Atrium</b>						
LVM, (g)	289±68 <sup>~*</sup>	343±57 <sup>+</sup>	289±62 <sup>*</sup>	378±111	330±95	331±92
PWD, (mm)	12±1 <sup>~</sup>	13±1 <sup>°</sup>	13±2	13±2	13±3	12±2
IVSD, (mm)	12±2	13±1	13±2	13±2	13±3	12±3
LVEDD, (mm)	29±7*°	33±8*°	31±7*°	44±13	38±13	42±11
LVEDD, (mm)	48±6	49±5	47±5*	55±10	49±10	53±10
LVOT, (mm)	22±2	22±2	22±1	23±2	22±2	22±1
Aortenwurzel, (mm)	33±5	32±4	31±5	34±4	29±4	34±3
LA, (mm)	40±7 <sup>°^#§</sup>	42±9	46±8	46±8	46±6	45±6
<b>Rechter Ventrikel</b>						
PAP, (mm Hg)	34±12	34±12	39±15	45±22	46±17	39±14
<b>Aortenstenose Parameter</b>						
AÖF, (cm <sup>2</sup> )	1,3±0,1 <sup>~+*§</sup>	0,9±0,1 <sup>§°</sup>	0,9±0,1 <sup>§</sup>	0,9±0,1 <sup>§°</sup>	0,6±0,0 <sup>°</sup>	1,1±0,3
AV <sub>MAX</sub> , (m/s)	3,5±0,6 <sup>-§</sup>	4,6±0,4 <sup>+*°</sup>	3,6±0,4 <sup>§</sup>	3,3±0,7 <sup>§</sup>	5,1±0,8 <sup>°</sup>	3,0±0,9
Gradient <sub>MAX</sub> , (mm Hg)	49±19 <sup>~</sup>	84±15 <sup>+*°</sup>	52±12 <sup>*</sup>	40±15	96±43	38±22
Gradient <sub>MITT</sub> , (mm Hg)	28±12 <sup>~</sup>	55±12 <sup>+*°</sup>	28±6 <sup>*</sup>	22±7	59±31	23±15
<b>Weitere Klappenvitien</b>						
Aorteninsuffizienz, (n)	23 (64%)	21 (84%)	17 (74%)	20 (77%)	8 (89%)	16 (76%)
Mitralinsuffizienz, (n)	26 (72%)	14 (56%)	17 (74%)	24 (92%)	8 (89%)	17 (81%)

(~) p<0,05 vs. Gruppe 2 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse

(+) p<0,05 vs. Gruppe 3 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse

(\*) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse

- (§)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 5 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse
- (°)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 6 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse
- (€)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 3 ANOVA Duncans post hoc Analyse
- (^)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 4 ANOVA Duncans post hoc Analyse
- (#)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 5 ANOVA Duncans post hoc Analyse
- (§)  $p < 0,05$  vs. Gruppe 6 ANOVA Duncans post hoc Analyse

### 4.3.2 Gewebedoppler

Tabelle 9 gibt mittels Gewebedoppler gemessene Daten wieder. Es wurden der maximale systolische Strain und die maximale systolische Strain Rate gemessen, jeweils in radialer Ausrichtung in der posterioren Wand und in longitudinaler Ausrichtung septal, lateral und im rechten Ventrikel. Zusätzlich wurde das Mittel aus septaler und lateraler Messung berechnet.

Die Gruppen zeigen bezüglich der Gewebedoppler-Parameter viele signifikante Unterschiede. Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass alle getesteten Parameter mit zunehmender Gruppenzahl abnehmende Messwerte aufweisen. Dabei unterscheiden sich die ersten beiden Gruppen in vielen Parametern signifikant von den folgenden Gruppen, Gruppe 3 unterscheidet sich noch teilweise von den folgenden Gruppen, und ab Gruppe 4 bestehen keine signifikanten Unterschiede mehr.

Die genauere Betrachtung der einzelnen Gruppen im Vergleich liefert weitere Erkenntnisse: Gruppe 1 (mittelgradige Aortenklappenstenosen) grenzt sich in allen Parametern signifikant von den Gruppen 3 bis 6 ab (Ausnahme: Gruppe 3:  $SR_{MAX}$  des rechten Ventrikels) und bezüglich der septalen Strain Rate und des Strain-Mittelwertes außerdem von Gruppe 2. In Gruppe 1 wurden für alle bis auf zwei Parameter Höchstwerte gemessen.

Gruppe 2 unterscheidet sich in allen Gewebedoppler-Parametern signifikant von den Gruppen 4 bis 6 (s. Tab. 9), in vier Parametern außerdem von Gruppe 3, darunter wiederum die septale Strain Rate sowie der Strain-Mittelwert. Generell fallen alle gemessenen Werte höher aus als in den folgenden Gruppen.

Neben den bereits erwähnten Unterschieden zu den Gruppen 1 und 2 unterscheidet sich Gruppe 3 weniger deutlich von den nachfolgenden Gruppen. Eine signifikante Unterscheidung von Gruppe 4 ist lediglich anhand der radial gemessenen Strain Rate und abermals des Strain Mittelwerts möglich.

Bei Betrachtung der Gruppe 4 fallen keine Unterschiede mehr zu den nachfolgenden Gruppen auf. Die Gruppen 4, 5 und 6 ähneln sich bezüglich sämtlicher im Gewebedoppler gemessener Parameter.

Die Ischämie-Gruppe hat in nahezu allen gemessenen Parametern den niedrigsten Wert.

Tabelle 9: Systolische Gewebedoppler Daten (Mittelwert und Standardabweichung)

	<b>Gruppe1</b> AS <sup>o</sup> 2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS <sup>o</sup> 3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS <sup>o</sup> 3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS <sup>o</sup> 3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
SR radial posterior (/s)	1,7±0,4 ε <sub>Λ</sub> #§	1,5±0,5 <sup>^</sup> #§	1,4±0,3 <sup>^</sup> #§	0,9±0,4	0,9±0,2	0,9±0,4
SR longitudinal septal (/s)	1,3±0,2 δε <sub>Λ</sub> #§	1,1±0,3 ε <sub>Λ</sub> #§	0,9±0,3 <sup>§</sup>	0,8±0,3	0,7±0,2	0,7±0,3
SR longitudinal lateral (/s)	1,2±0,3 +* <sup>§</sup> o	1,1±0,4* <sup>§</sup> o	0,9±0,2 <sup>o</sup>	0,7±0,3	0,6±0,1	0,6±0,2
SR rechter Ventrikel (/s)	1,9±0,5 Λ#§	2,0±0,5 <sup>^</sup> #§	1,7±0,7 <sup>§</sup>	1,4±0,5	1,4±0,6	1,2±0,4
SR MW (septal/lateral) (/s)	1,3±0,2 +* <sup>§</sup> o	1,1±0,3* <sup>§</sup> o	0,9±0,2 <sup>o</sup>	0,8±0,2	0,7±0,2	0,6±0,2
Strain radial posterior (%)	39±17 +* <sup>§</sup> o	34±14* <sup>§</sup> o	26±9 <sup>§</sup>	18±10	15±7	18±10
longitudinal septal Strain (%)	23±6 ε <sub>Λ</sub> #§	20±5 <sup>^</sup> #§	17±6 <sup>§</sup>	13±5	15±8 <sup>§</sup>	11±8
longitudinal lateral Strain (%)	19±5 ε <sub>Λ</sub> #§	16±5 <sup>ε</sup> Λ#§	12±5	10±5	9±5	9±4
Strain MW (septal/lateral) (/s)	21±4 δε <sub>Λ</sub> #§	18±5 <sup>ε</sup> Λ#§	15±4 <sup>^</sup> #§	12±4	12±6	10±5
Strain rechter Ventrikel (%)	30±8 ε <sub>Λ</sub> #§	31±11 <sup>ε</sup> Λ#§	23±10	20±9	23±10	19±9

(~) p<0,05 vs. Gruppe 2 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse  
 (+) p<0,05 vs. Gruppe 3 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse  
 (\*) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse  
 (\$) p<0,05 vs. Gruppe 5 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse  
 (°) p<0,05 vs. Gruppe 6 ANOVA Tamhanes-T2 post hoc Analyse  
 (δ) p<0,05 vs. Gruppe 2 ANOVA Duncans post hoc Analyse  
 (ε) p<0,05 vs. Gruppe 3 ANOVA Duncans post hoc Analyse  
 (Λ) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Duncans post hoc Analyse  
 (#) p<0,05 vs. Gruppe 5 ANOVA Duncans post hoc Analyse  
 (§) p<0,05 vs. Gruppe 6 ANOVA Duncans post hoc Analyse

### 4.3.3 Mitralklappenringbewegung

Tabelle 10 gibt mittels M-Mode gemessene longitudinale Ringbewegungen des septalen und lateralen Teils der Mitralklappe sowie des lateralen Teils der Trikuspidalklappe wieder. Das Hauptaugenmerk soll auf den linken Ventrikel gerichtet sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ringbewegung ähnlich der Gewebedoppler-Parameter mit steigender Gruppenzahl abnimmt. Dabei unterscheiden sich die ersten vier Gruppen signifikant voneinander (Ausnahme: nicht signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4 in der septalen Messung). Zwischen den Gruppen 4, 5 und 6 bestehen erneut keine größeren Unterschiede - ab Gruppe 4 ist die Ringbewegung maximal reduziert.

Tabelle 10: **Ringbewegung** (Mittelwert±Standardabweichung)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
<b>Linker Ventrikel, Mitralklappe</b>						
septal [mm]	11,0 ± 2 δ€ <sub>Λ#§</sub>	9,5 ± 2 € <sub>Λ#§</sub>	7,6 ± 3	6,1 ± 2	6,3 ± 2,2	6,1 ± 2,2
lateral [mm]	11,4 ± 2 € <sub>Λ#§</sub>	10,1 ± 2 € <sub>Λ#§</sub>	8,5 ± 2 <sub>Λ§</sub>	6,5 ± 2	7,1 ± 2,1	6,6 ± 3,1
Mittelwert [mm]	11,2 ± 2 δ€ <sub>Λ#§</sub>	9,8 ± 2 € <sub>Λ#§</sub>	8,0 ± 2 <sub>Λ§</sub>	6,3 ± 2	6,7 ± 2,1	6,3 ± 2,6
<b>Rechter Ventrikel, Trikuspidalklappe</b>						
lateral [mm]	21,4 ± 5 € <sub>Λ#§</sub>	21,2 ± 5 € <sub>Λ#§</sub>	15,8 ± 6	14,3 ± 3	13,4 ± 5,5	14,4 ± 4,0

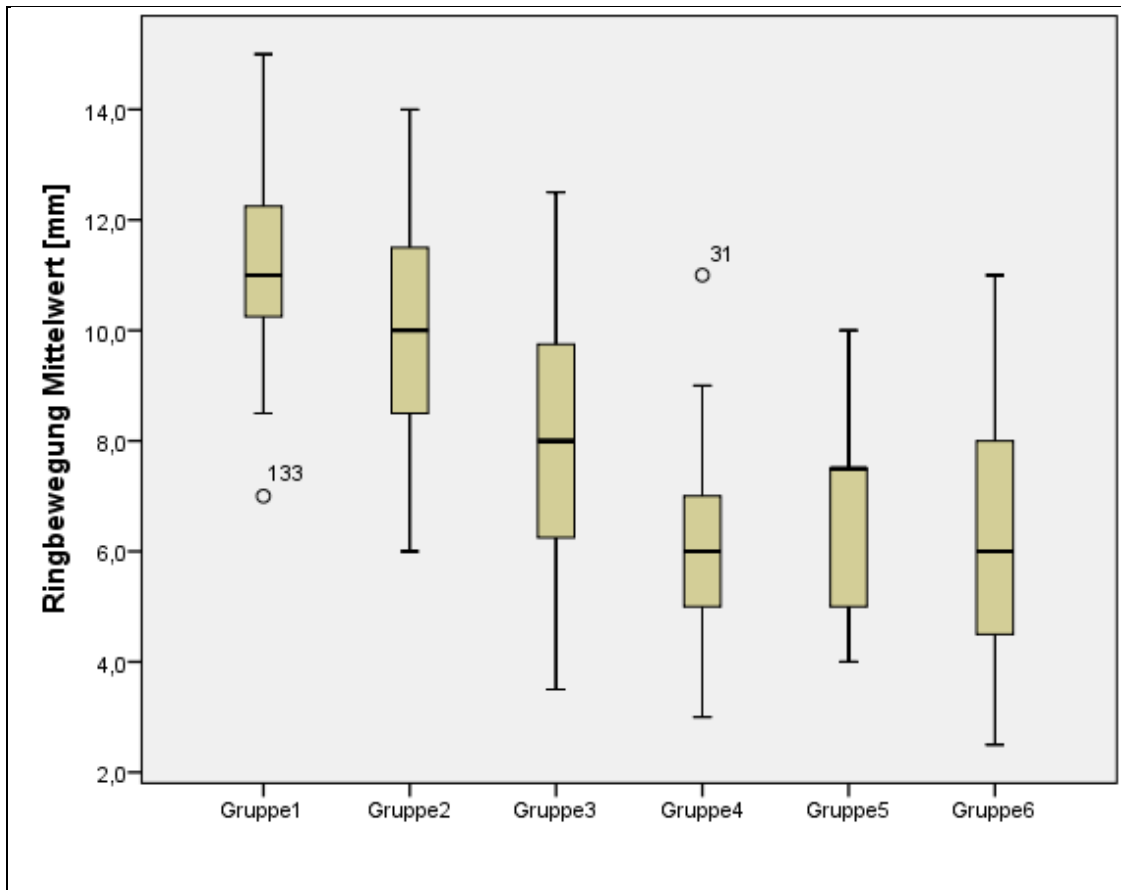
(δ) p<0,05 vs. Gruppe 2 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(€) p<0,05 vs. Gruppe 3 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(<sup>^</sup>) p<0,05 vs. Gruppe 4 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(#) p<0,05 vs. Gruppe 5 ANOVA Duncans post hoc Analyse

(§) p<0,05 vs. Gruppe 6 ANOVA Duncans post hoc Analyse



**Abbildung 2: Mitralklappenringbewegung in Abhängigkeit von der Studiengruppe**

**Tabelle 11: Statistik: Mittelwert (septal & lateral) der Mitralklappenringbewegung [mm]**

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm² (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
Mittelwert	11,21	9,78	8,04	6,29	6,72	6,34
Standartabweichung	1,85	2,23	2,40	1,74	2,12	2,57
Standartfehler	0,31	0,45	0,50	0,34	0,71	0,56
95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert:						
Untergrenze	10,58	8,86	7,01	5,58	5,09	5,17
Obergrenze	11,83	10,70	9,08	6,99	8,35	7,51

#### 4.4 Ringbewegung und myokardiale Deformation

Es konnte in 4.3.2 und 4.3.3 bereits gezeigt werden, dass sowohl die Beweglichkeit der Mitralklappe als auch die Deformations-Fähigkeit des Myokards in Form von Strain und Strain Rate gruppenabhängig unterschiedlich ausfallen. Dieses Ergebnis lässt weiterhin die in 1.5 formulierte Überlegung zu, nach der neben Strain und Strain Rate auch die Mitralklappenringbewegung einen Parameter für die longitudinale Funktion darstellen könnte: Es soll daher in diesem Abschnitt der Zusammenhang von myokardialen Strain und mitraler Ringbewegung beleuchtet werden. Dazu werden jeweils die Mittelwerte aus septaler und lateraler Messung verwendet.

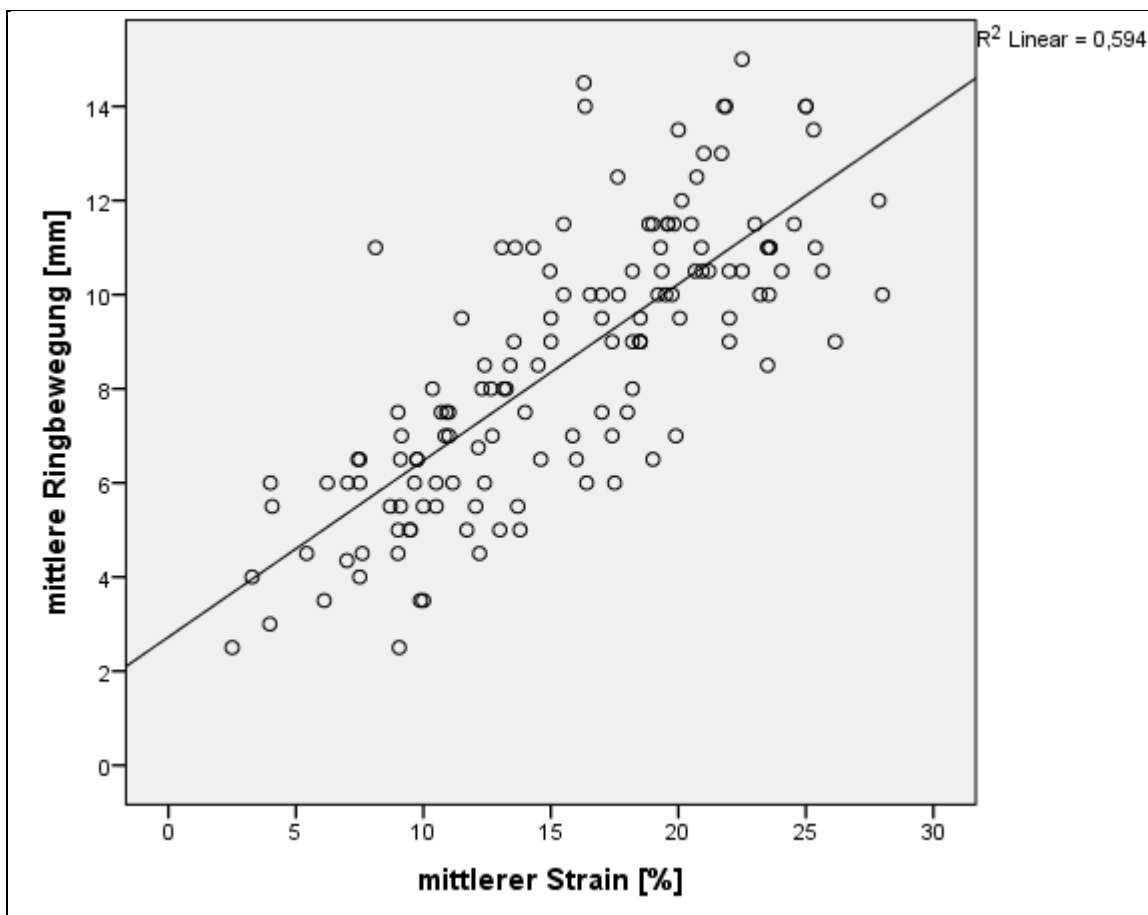


Abbildung 3: Zusammenhang von mitraler Ringbewegung und Strain

Abbildung 3 zeigt ein Streudiagramm für den myokardialen Strain und die Mitralklappenringbewegung. Es besteht ein linearer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von  $\tau = 0,77$ . Dieser ist auf dem Niveau von  $p < 0,0001$  zweiseitig signifikant.

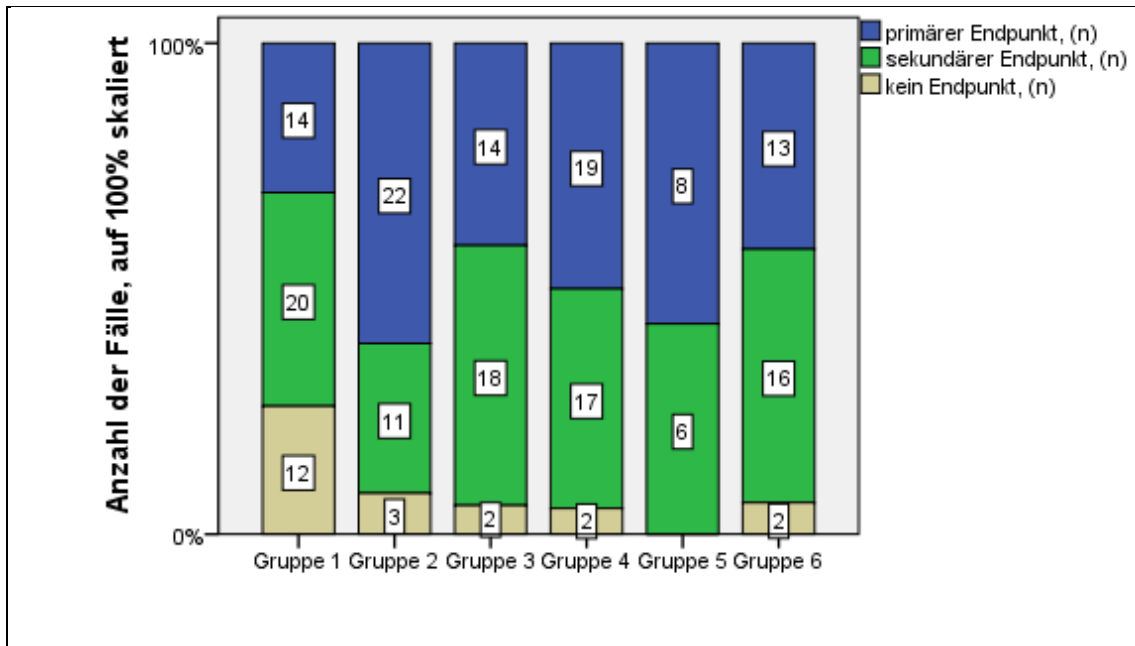


## **4.5 Endpunkte**

Ziel der Patientenaufteilung in sechs Gruppen war die Charakterisierung von Krankheitsstadien. Wie in 3.1 schon genauer beschrieben, könnten die Gruppen eins bis fünf in ihrer Reihenfolge möglicherweise mit der Chronologie der Pathogenese einhergehen. Dafür spricht, dass die Deformationsfähigkeit des Myokards, wie in 4.3.2 gezeigt, sowohl in longitudinaler wie in radialer Richtung mit zunehmender Gruppennzahl abnimmt. In gleicher Weise verhält sich auch die Mitralklappenringbewegung, wie in Abbildung 2 und Tabelle 11 gezeigt. Diese signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen rücken die Frage nach dem jeweiligen Outcome in den Mittelpunkt, deren Beantwortung Ziel dieses Abschnitts ist.

### **4.5.1 Endpunktverteilung**

Zu Beginn der Studie wurden Endpunkte definiert. Als primäre Endpunkte galten der kardial bedingte Tod sowie eine stattgefunden Aortenklappenersatzoperation. Der Tod eines Patienten galt als kardial bedingt, wenn die Akten unserer Klinik bzw. die Befragung des Hausarztes keine deutlichen Hinweise auf eine andere Ursache lieferten. Sekundäre Endpunkte wurden definiert durch folgende Ereignisse: Tod des Patienten (unabhängig von seiner Ursache), Rehospitalisierung des Patienten aufgrund eines kardial bedingten Geschehens, Zunahme der NYHA Klasse oder Auftreten eines neuen, für die Erkrankung typischen Symptomes (Angina Pectoris, Schwindel, Synkope, Dyspnoe). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Endpunktverteilung auf die Gruppen. Die Tabelle gibt die absolute Anzahl der Patienten wieder und skaliert sie auf 100%. Doppelnennungen (primärer und sekundärer Endpunkt) sind möglich. Die im Fließtext erwähnten Prozentwerte sind berechnet und gehen aus der Tabelle nicht hervor.

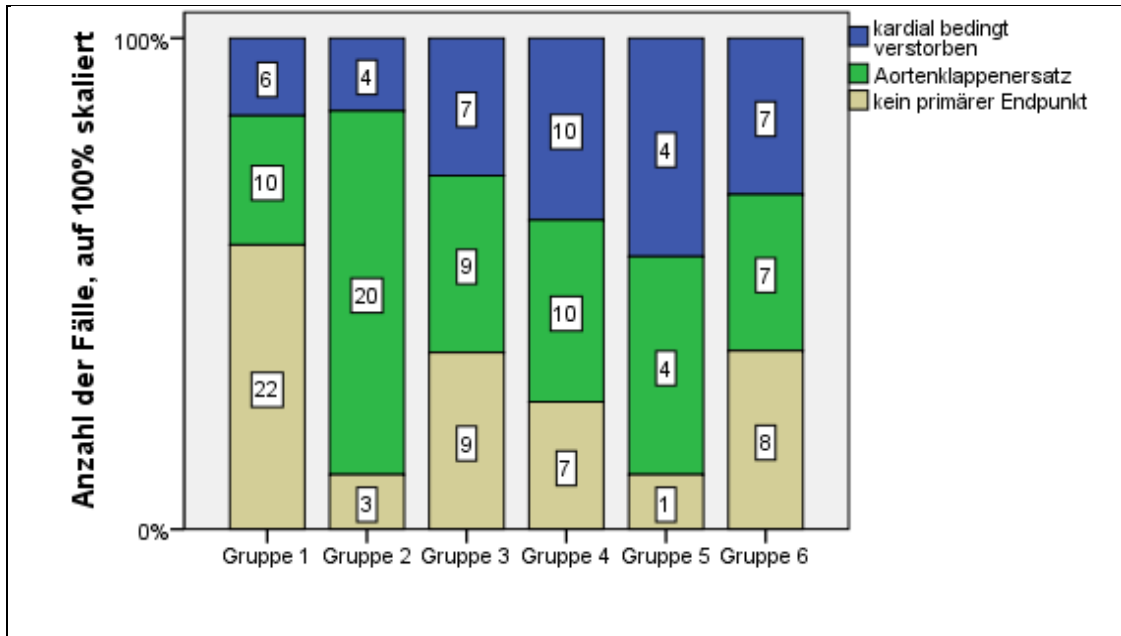


**Abbildung 4: Endpunktverteilung nach Studiengruppen**

Die Patienten mit mittelgradigen Stenosen aus Gruppe 1 heben sich dadurch ab, dass über ein Viertel von ihnen keinen Endpunkt erreicht hat. Die hochgradigen Stenosen hingegen erreichen nur Werte um die 8%, abnehmend von Gruppe 2 bis 5. Es zeigt sich ferner, dass die Gruppen 1 bis 5 eine mit der Gruppennzahl zunehmende Auftretenswahrscheinlichkeit für einen primären Endpunkt haben, mit der überraschenden Ausnahme der Gruppe 2. Diese Gruppe erreicht mit 88% einen deutlich höheren Wert als die übrigen Gruppen. Vor diesem Hintergrund wird interessant, welche Ereignisse im Einzelnen zum Erreichen eines primären Endpunktes geführt haben. Die zwei Möglichkeiten „Kardial bedingter Tod“ und „Aortenklappenersatz“ unterscheiden sich maßgeblich durch zwei Eigenschaften: Erstere zieht unweigerlich einen sekundären Endpunkt nach sich (Tod allgemein) und lässt damit die Auftretenshäufigkeit des primären Endpunktes relativ zu der des zweiten Endpunktes geringer ausfallen. Eine separate Betrachtung von primären und sekundären Endpunkten erscheint daher sinnvoll. Ein weiterer Unterschied besteht in der Ursache der Endpunkte: Während der kardial bedingte Tod Folge eines natürlichen Prozesses ist, unterliegt der Aortenklappenersatz der Einschätzung und Entscheidung eines Menschen. Die beiden primären Endpunkte sollen daher im Folgenden getrennt voneinander beleuchtet werden.

#### 4.5.2 Primäre Endpunkte

Abbildung 5 schlüsselt die primären Endpunkte auf. Die Tabelle gibt die absolute Anzahl der Patienten wieder und skaliert sie auf 100%. Doppelnennungen (kardial bedingt verstorben und Aortenklappenersatz) sind möglich. Die im Fließtext erwähnten Prozentwerte sind berechnet und gehen aus der Tabelle nicht hervor.



**Abbildung 5: Verteilung der primären Endpunkte nach Studiengruppen**

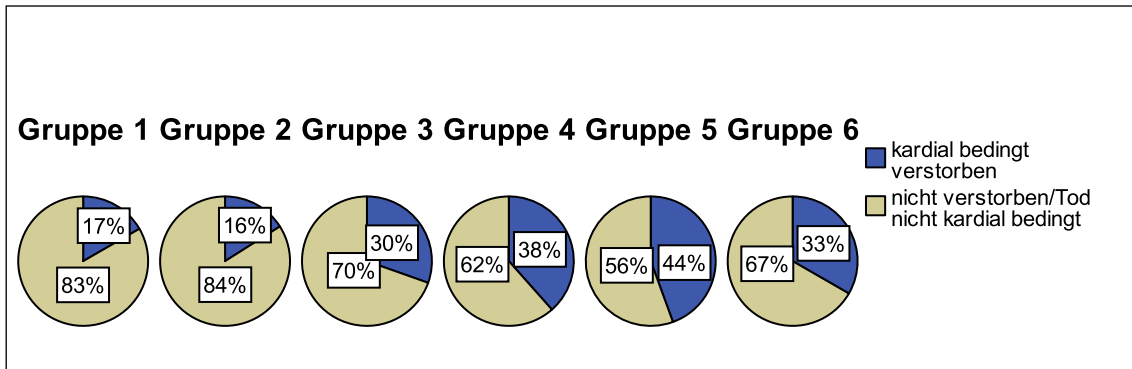
Es wird ersichtlich, dass die Gründe für das Erreichen eines primären Endpunktes gruppenabhängig unterschiedlich ausfallen. So ist das Verhältnis der Endpunkte in den drei höheren Gruppen eins zu eins, in den drei niedrigen Gruppen überwiegt der Aortenklappenersatz. Am deutlichsten wird dies in der Gruppe 2 (hohe EF, hoher Gradient), in der 80% der Patienten einer Aortenklappenersatz-OP zugeführt wurden, während nur 16% eines kardial bedingten Todes starben. Mit Ausnahme dieser Gruppe ist der AKE-Anteil von Gruppe eins bis fünf ansteigend.

Ähnlich steht es um den kardial bedingten Tod. Dieser wird in Gruppe 1 und 2 mit circa 16% am seltensten erreicht, in den Gruppen 3 bis 5 tritt er zunehmend häufiger auf.

Folgerichtig nimmt der Anteil der Patienten ohne primären Endpunkt bis einschließlich Gruppe 5 ab. Erneut bildet Gruppe 2 die Ausnahme, in der zugunsten des Aortenklappenersatzes nur 12% keinen primären Endpunkt erreichen.

### 4.5.3 Kardial bedingter Tod

Da einige Patienten in obiger Statistik doppelt geführt werden, indem sie sowohl einen Aortenklappenersatz erhalten haben als auch kardial bedingt verstorben sind, soll der kardial bedingte Tod nochmals gesondert betrachtet werden.

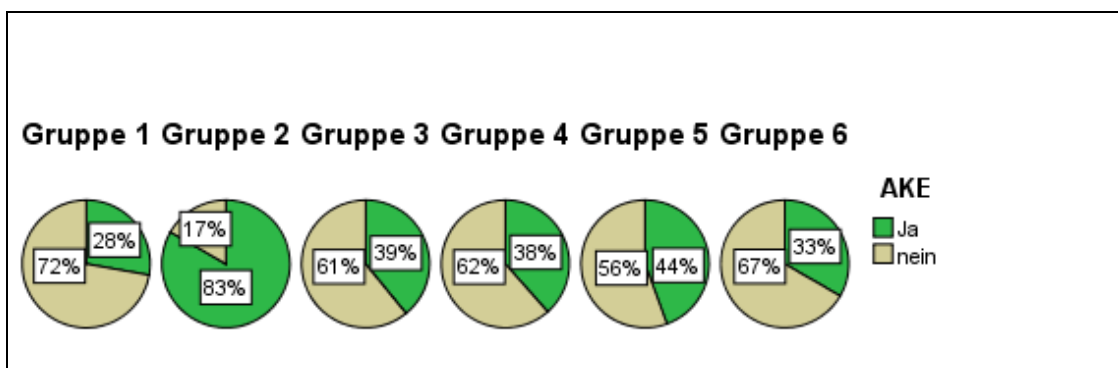


**Abbildung 6: Verteilung des kardial bedingten Todes nach Studiengruppen**

Auf diese Weise fällt die ungleiche Verteilung noch mehr ins Auge. Die ersten beiden Gruppen stellen mit 17% und 16% die geringste Auftretenshäufigkeit für den kardial bedingten Tod. Von Gruppe 2 auf Gruppe 3 (Mittlerer Gradient  $\geq 40$  vs.  $< 40$ ) erhöht sie sich auf knapp das Doppelte, um dann weiter anzusteigen bis zu Gruppe 5, die mit 44% zur Hochrisikogruppe avanciert.

### 4.5.4 Aortenklappenersatz

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit des Aortenklappenersatzes (AKE) für alle Gruppen.



**Abbildung 7: Verteilung des Aortenklappenersatzes (AKE) nach Studiengruppen**

Insgesamt wurde bei 43% der Patienten eine AKE-Operation durchgeführt. Am seltensten wurde der AKE bei den mittelgradigen Stenosen durchgeführt (28%). Patienten mit hochgradiger Stenose und hohem MG wurden mit Abstand am häufigsten einer AKE-

Operation zugeführt (83%). Die Gruppen mit niedrigem MG erfuhren gleich oft AKE. Die Gruppe mit maximal stenosierter AÖF erhielt in knapp der Hälfte der Fälle einen AKE.

Tabelle 12: Aortenklappenersatz (AKE) (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)*	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)
kein AKE	26 (72%)	4 (17%)	14 (61%)	16 (62%)	5 (56%)	14 (67%)
AKE	10 (28%)	20 (83%)	9 (39%)	10 (39%)	4 (44%)	7 (33%)

\*Über einen Patienten konnte keine Information bezüglich eines AKE ermittelt werden.

Tabelle 13 zeigt die Auftretenshäufigkeit des kardial bedingten Todes getrennt nach Patienten mit und ohne Aortenklappenersatz im Verlauf.

Tabelle 13: Aortenklappenersatz (AKE) & Überleben (Anzahl und Prozentwerte)

	<b>Gruppe1</b> AS°2  (n=36)	<b>Gruppe2</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient ≥40 (n=25)*	<b>Gruppe3</b> AS°3, EF≥50, Mittlerer Gradient <40 (n=23)	<b>Gruppe4</b> AS°3, EF<50, Mittlerer Gradient <40 (n=26)	<b>Gruppe5</b> AS°3, AÖF ≤0,6cm <sup>2</sup> (n=9)	<b>Gruppe6</b> Ischämie (n=21)	
kein AKE	nicht verstorben/ Tod nicht kardial bedingt	22 (85%)	2 (50%)	9 (64%)	7 (44%)	1 (20%)	8 (57%)
	kardial bedingt verstorben	4 (15%)	2 (50%)	5 (36%)	9 (56%)	4 (80%)	6 (43%)
AKE	nicht verstorben/ Tod nicht kardial bedingt	8 (80%)	18 (90%)	7 (78%)	9 (90%)	4 (100%)	6 (86%)
	kardial bedingt verstorben	2 (20%)	2 (10%)	2 (22%)	1 (10%)	0	1 (14%)

\*Über einen Patienten konnte keine Information bezüglich eines AKE ermittelt werden.

Zur Beurteilung einer kardial bedingten Todesursache wurden nach Möglichkeit die Epikrise des Patienten und ansonsten das Urteil des Hausarztes herangezogen. Im Zweifelsfall galt ein Tod als nicht kardial bedingt.

Bei Betrachtung des kardial bedingten Todes in Abhängigkeit von der Durchführung eines Aortenklappenersatzes zeigt sich für die Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose kaum ein Unterschied. Von hochgradigen Patienten mit hohem MG hingegen starben die Hälfte aller Patienten ohne AKE einen kardial bedingten Tod, mit AKE nur 10%. Die Patienten mit niedrigem Gradienten wurden ähnlich oft einer AKE-OP zugeordnet. Insgesamt scheinen beide Gruppen von einem Klappenersatz profitiert zu haben, da mit AKE in beiden Gruppen ein niedrigerer Prozentsatz kardial bedingt verstorben ist. Das absolute Risiko sank in Gruppe 3 um 14% und in Gruppe 4 um 46%. Dies führt zu einer relativen Risikoreduktion durch AKE von 39% für Gruppe 3 und beachtlichen 82% für Gruppe 4. So starben in Gruppe 3 mit AKE mehr Patienten einen kardial bedingten Tod als in Gruppe 4, ohne AKE hingegen in Gruppe 4 mehr als in Gruppe 3. Ähnlich ist die Situation bei den maximal stenosierten Klappen: Vier der fünf nicht operierten Patienten verstarben (80%), hingegen überlebten alle vier Patienten, an denen ein Klappenersatz vorgenommen wurde.

Alle hochgradigen Stenose-Patienten mit niedrigem aortalen Druckgradienten zusammen betrachtet (unabhängig ihrer EF) zeigten bei natürlichem Verlauf (=kein AKE) eine Auftretenswahrscheinlichkeit für den kardial bedingten Tod von 47%. Diese setzt sich zusammen aus 36% für Patienten mit hoher EF (Gruppe 3) und 56% für Patienten mit niedriger EF (Gruppe 4).

#### **4.6 Die Mitralklappenringbewegung als Prognoseparameter**

In 4.3.2 und 4.5.3 konnte gezeigt werden, dass sowohl die Auftretenswahrscheinlichkeit des kardial bedingten Todes als auch die echokardiographisch gemessene longitudinale Funktion des Myokards gruppenabhängig unterschiedlich ausfällt. Es erscheint vor dem in 4.4 dargestellten Zusammenhang zwischen mitraler Ringbewegung und longitudinaler myokardialer Funktion daher interessant, die Ringbewegung als abhängige Variable des kardialen Todes zu untersuchen.

Dazu wurden die Patienten unabhängig ihrer ursprünglichen Gruppenzugehörigkeit in zwei neue Gruppen aufgeteilt: „kardial bedingt verstorben“ respektive „nicht verstor-

ben/Tod nicht kardial bedingt“. Letzterer Gruppe gehören also alle Patienten an, die entweder nicht gestorben sind oder deren Todesursache nicht kardialer Genese war.

Es ergibt sich für diese zwei Gruppen bezüglich der vorliegenden Stichprobe eine Mittelwert-Differenz von ca. 2 mm, was einer prozentualen Abweichung vom gemeinsamen Mittelwert um 25% entspricht:

**Tabelle 14: Mitralklappenringbewegung Mittelwert [mm] (septal & lateral), kardialer Tod**

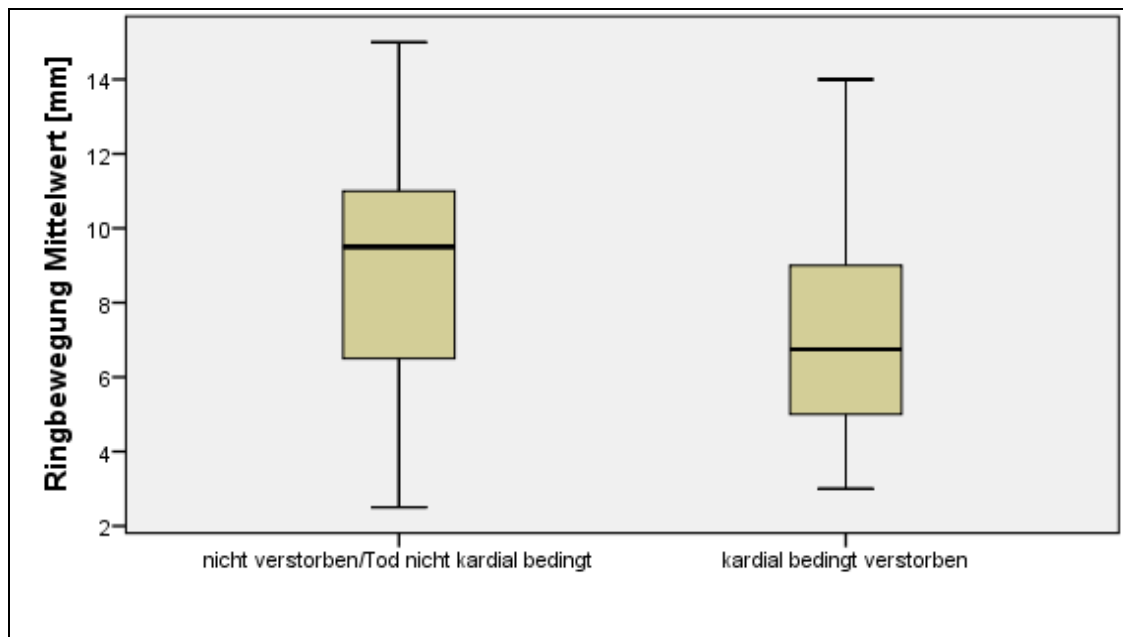
	Ursache (Tod) kardial?	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Mittlere Ringbewegung gesamt [mm]	kardial bedingt verstorben	38	7,022	2,4619	0,3994
	nicht verstorben / Tod nicht kardial bedingt	102	9,051	2,8754	0,2847

Dieses Ergebnis ist mit  $T=-4,1$  auf einem Niveau von  $p<0,0001$  signifikant:

**Tabelle 15: T-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit**

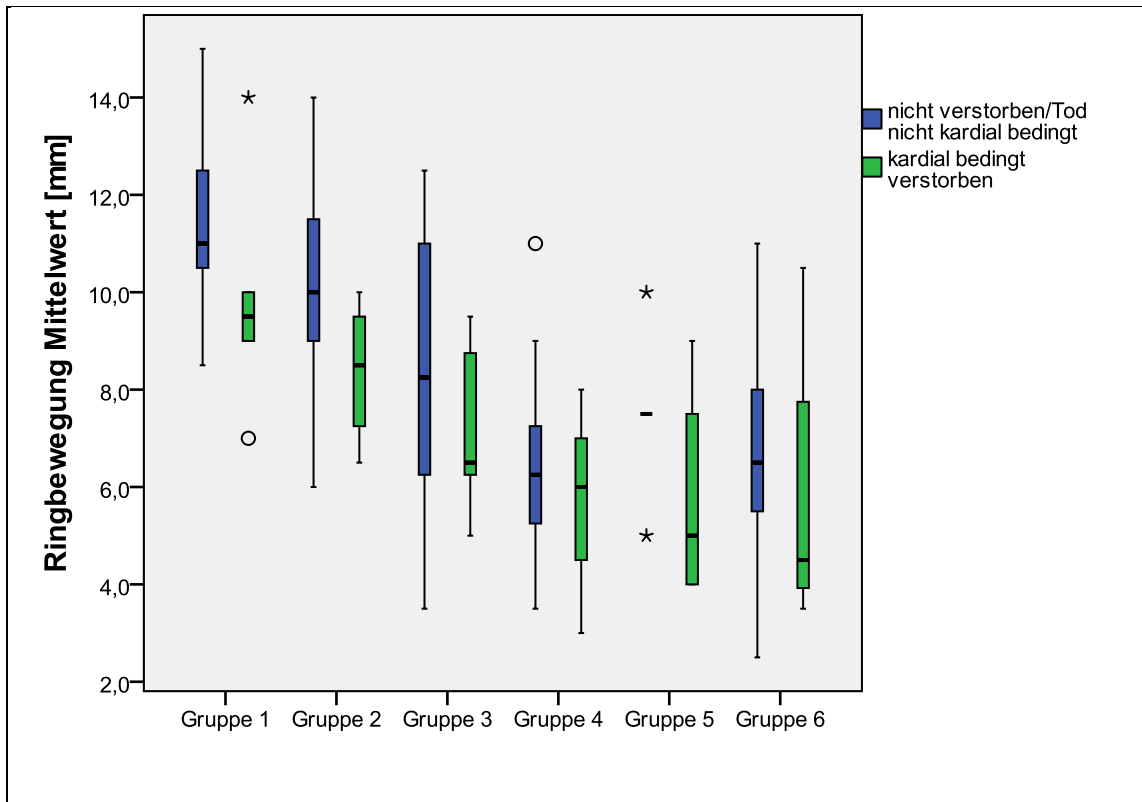
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
Ringbewegung gesamt [mm]	-4,1	77	0,000	-2,03	0,49	-3,00	-1,05

Dies lässt sich mittels eines Boxplot-Diagrammes graphisch darstellen:



**Abbildung 8: Mitralklappenringbewegung und kardial bedingter Tod**

Innerhalb der Gesamtstichprobe ist also bezüglich der Ringbewegung ein Unterschied zwischen den kardial Verstorbenen und den nicht kardial Verstorbenen zu verzeichnen. Da die Ringbewegung gruppenabhängig verschieden ist, erscheint eine Betrachtung der einzelnen Gruppen interessant. Diese ist in Abbildung 9 wiedergegeben.



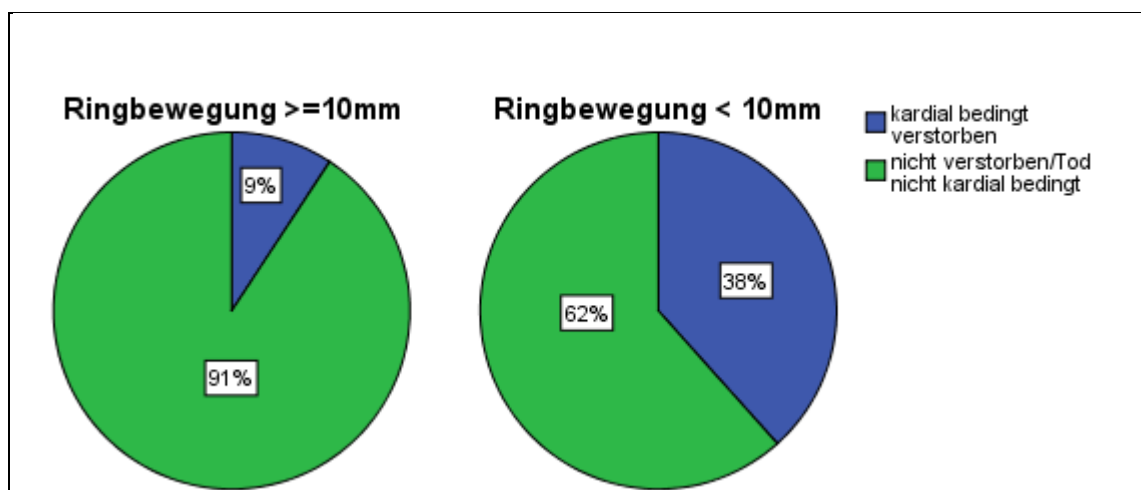
**Abbildung 9: Mitralklappenringbewegung & kardial bedingter Tod nach Gruppen**

So wird erkennbar, dass die Unterschiede tendenziell auf dem jeweiligen Niveau der Studiengruppe erhalten bleiben. Am deutlichsten fallen sie bei allerdings nunmehr deutlich kleinerer Stichprobengröße in Gruppe 1 und 2 aus. Für Gruppe 1 sind diese Unterschiede signifikant.

Auffällig ist außerdem, dass die Mehrzahl der kardial bedingt Verstorbenen eine Ringbewegung von weniger als 10 mm aufweist. Nimmt man diese Grenze als Kriterium und setzt die so geschaffenen Gruppen ins Verhältnis zum kardial bedingten Tod, wird ihre Bedeutung ersichtlich (Tabelle 16; Abbildung 10).



Tabelle 16: Ringbewegung Mittelwert (septal & lateral) <10mm, kardial bedingter Tod			
	nicht verstorben/ Tod nicht kardial bedingt	kardial bedingt verstorben	Gesamt
Ringbewegung gesamt ≥10mm (n)	49 (91%) (48%)	5 (9%) (13%)	54 (100%)
Ringbewegung gesamt <10mm (n)	53 (62%) (52%)	33 (38%) (87%)	86 (100%)
Gesamt	102 (100%)	38 (100%)	140



**Abbildung 10: Mitralklappenringbewegung <10 mm & kardial bedingter Tod**

Nur 9% der Patienten mit einer Mitralklappenringbewegung über oder gleich 10 mm sind kardial bedingt gestorben. Ist die Ringbewegung hingegen unter 10 mm, beträgt die Zahl der Verstorben über das Vierfache, nämlich 38%. Von allen kardial bedingt Verstorbenen besaßen ca. 87% eine Mitralklappenringbewegung unter 10 mm.

#### 4.6.1 Die Ejektionsfraktion

Bisher gilt die Ejektionsfraktion (EF) als wichtiger Prognoseparameter bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Zum Vergleich sei sie daher an dieser Stelle mittels eines T-Tests ebenfalls betrachtet. Es ergibt sich eine Mittelwert-Differenz von ca. 6 Prozentpunkten, was einer prozentualen Abweichung vom gemeinsamen Mittelwert um 11% entspricht:

**Tabelle 17: EF [%], kardialer Tod**

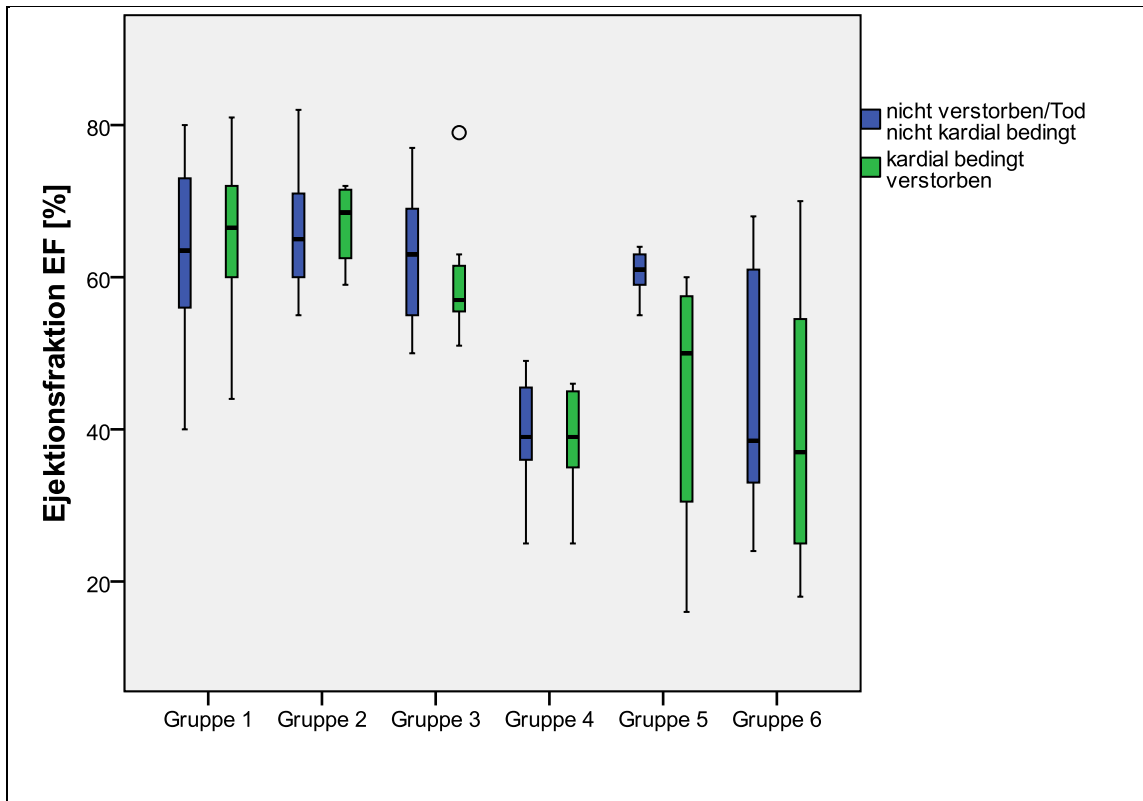
	Überleben	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EF [%]	kardial bedingt verstorben	38	50,68	16,923	2,745
	nicht verstorben / Tod nicht kardial bedingt	102	56,91	13,771	1,364

Dieser Unterschied der Mittelwerte ist mit  $T=-2,0$  auf einem Niveau von  $p<0,05$  signifikant:

**Tabelle 18: T-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit**

	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
EF [%]	-2,0	56	0,047	-6,23	3,07	-12,37	-0,09

Betrachtet man allerdings nur die EF der mittelgradigen Stenosen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte. Der Mittelwert liegt bei den kardial Verstorbenen sogar höher als bei den nicht kardial Verstorbenen.



**Abbildung 7: Ejektionsfraktion & kardial bedingter Tod nach Gruppen**

Betrachtet man die mittelgradigen Aortenklappenstenosen und unterzieht man die beiden Untergruppen „kardial bedingt verstorben“ und „nicht kardial bedingt verstorben“ einem T-Test bezüglich ihrer Mitralklappenringbewegung, so ergibt sich ganz im Gegensatz zur EF eine auf dem Niveau von 0,05 signifikante Mittelwertsdifferenz von 1,7 mm ( $T=2,1$ ).

#### 4.6.2 Zum Vergleich: Die Aortenöffnungsfläche

Da das Ausmaß der Aortenklappenstenose unter anderem anhand ihrer Öffnungsfläche ermittelt wird, erschien es nachvollziehbar, wenn die Mortalität mit abnehmender Öffnungsfläche stiege. Dies sei an dieser Stelle ebenfalls anhand eines T-Tests untersucht und anhand Abbildung 8 dargestellt.

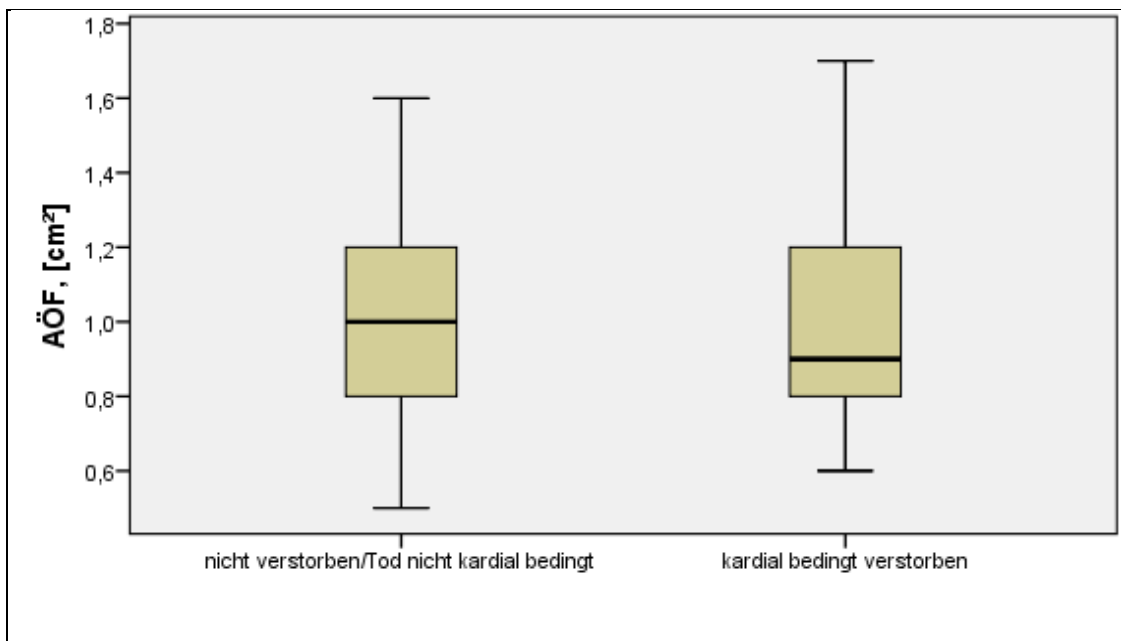
**Tabelle 19: AÖF [cm<sup>2</sup>], kardialer Tod**

	Überleben	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Aortenöffnungs- fläche AÖF [cm <sup>2</sup> ]	kardial bedingt verstorben	38	0,97	0,25	0,04
	nicht verstorben / Tod nicht kardial bedingt	102	1,02	0,25	0,03

Es besteht kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte:

**Tabelle 20: T-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit**

	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untergrenze	Obergrenze
AÖF [cm <sup>2</sup> ]	-1,0	138	0,30	-0,05	0,05	-0,15	0,05



**Abbildung 8: Aortenöffnungsfläche (AÖF) & kardial bedingter Tod**

Auch innerhalb der Studiengruppen bestehen in dieser Hinsicht keine signifikanten Unterschiede. Die Öffnungsfläche der Aortenklappe korrelierte bei Patienten mit mittel- und hochgradiger Aortenklappenstenose über eine mittlere Follow-Up-Zeit von 718 ( $\pm 222$ ) Tagen nicht mit der Mortalität.

#### **4.7 Der aortale Druckgradient im Krankheitsverlauf**

Nach unseren Beobachtungen nimmt der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei einem bedeutenden Teil der Patienten mit zunehmender Stenosierung zunächst zu, um anschließend infolge der fortschreitenden Herzinsuffizienz wieder abzunehmen. In diesen Fällen gehen daher Anfangs- und Endstadium der Erkrankung beide mit einem niedrigen Gradienten einher. So hatten 102 Patienten dieser Stichprobe einen relativ

niedrigen Gradienten von 40 mm Hg oder weniger. Von diesen sind 32 kardial bedingt gestorben (31%). Insgesamt sind von den 140 Patienten der Studie 38 kardial bedingt verstorben – dies entspricht 27%. Um die Rolle des Gradienten einordnen zu können, müssten die Patienten mit niedrigem Gradienten nach oben geschilderter Überlegung allerdings differenziert betrachtet werden, und zwar anhand der zwei Gruppen „Frühstadium“ und „Spätstadium“. Solches ist in dieser Stichprobe am ehesten durch die Unterteilung in mittel- und hochgradige Stenosen möglich:

So hatten von den mittelgradigen Stenosen der Stichprobe (Gruppe 1, n=36) 31 Patienten einen mittleren Gradienten von 40 mm Hg oder weniger. Von diesen sind 5 kardial bedingt verstorben; dies entspricht 16%. Ein Gradient über 40 mm Hg lag hier bei nur 5 Patienten vor, von welchen wiederum einer verstorben ist, also 20%. Die Gesamtsterblichkeit bei Vorliegen einer mittelgradigen Stenose lag bei 17%.

Von den Patienten mit hochgradiger Stenose (Gruppe 2 bis 5, n=83) hatten 53 einen mittleren Gradienten von 40 mm Hg oder weniger. Von diesen sind 20 kardial bedingt verstorben; dies entspricht 38%. Ein Gradient über 40 mm Hg lag hier bei 30 Patienten vor, von welchen wiederum fünf verstorben sind, also 17%, und damit weniger als die Gesamtsterblichkeit der hochgradigen Gruppe (30%) und auch weniger als die Gesamtsterblichkeit von 27% aller hoch- und mittelgradigen Patienten.

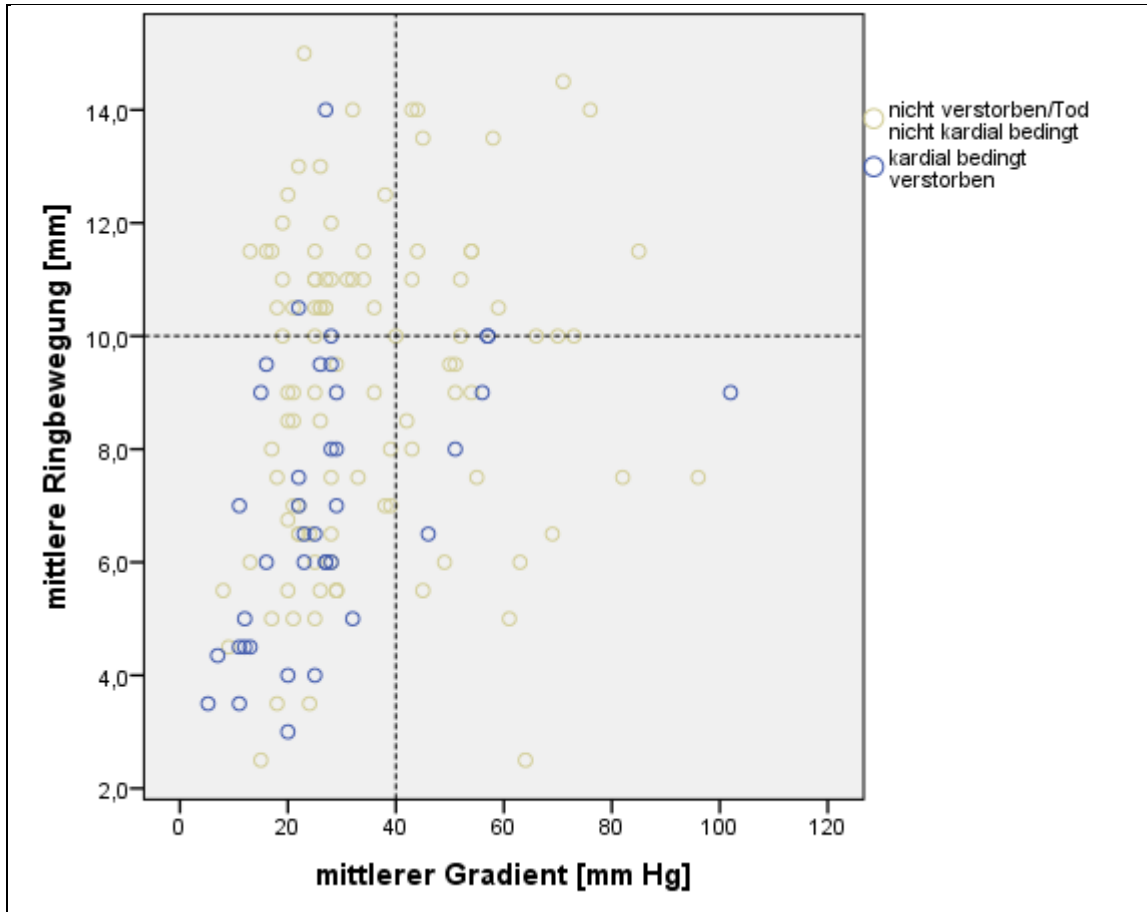
Diese Zahlen unterstützen oben dargelegte Annahme, dass ein niedriger Gradient im Spätstadium wieder vermehrt auftritt und dass er dann für eine schlechtere Prognose steht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein niedriger Druckgradient über der Aortenklappe sowohl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für den kardial bedingten Tod einhergehen kann (38% vs. 27%) als auch mit einer niedrigeren (16% vs. 27%). Ausschlaggebend dabei ist das Krankheitsstadium, für dessen Einschätzung der Druckgradient selbst jedoch keinen zuverlässigen Parameter darstellt. Um dieses einzuschätzen, wurde hier die Öffnungsfläche der Aortenklappe betrachtet.

#### **4.7.1 Aortaler Druckgradient und Mitralklappenringbewegung**

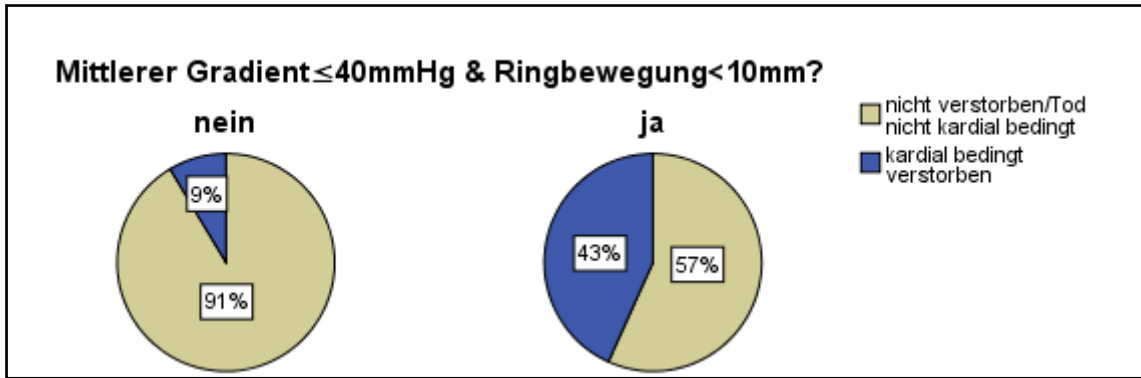
Kombiniert man nun diese Erkenntnis mit den in 4.4 und 4.6 dargelegten Beobachtungen, nach denen eine Mitralklappenringbewegung unter 10 mm mit einer deutlich eingeschränkten myokardialen Funktion und einer höheren Letalität einhergeht (=spätes

Krankheitsstadium), so erhält man einen effektiven Indikator für die Prognose eines Patienten. (Abbildung 9)

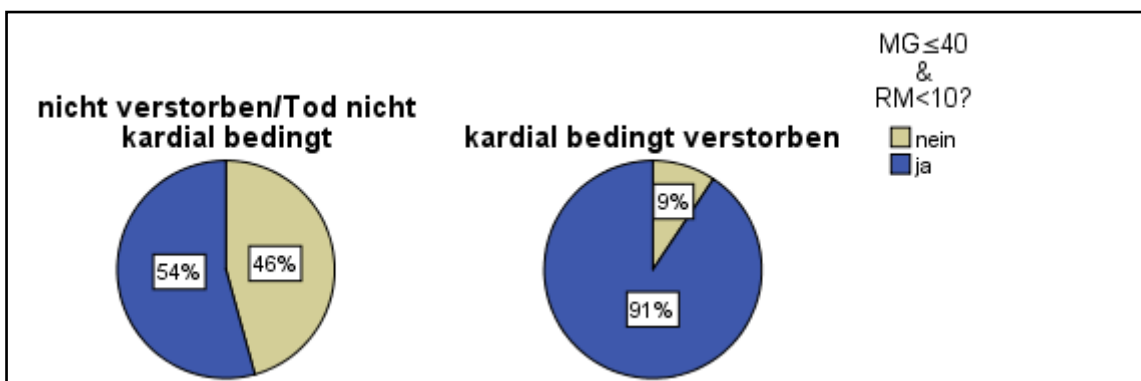


**Abbildung 9: Mitralklappenringbewegung/mittlerer Gradient & kardial bedingter Tod**

Von allen Patienten mit einem mittleren Gradienten  $\leq 40$  mm Hg ( $n=102$ ) unterscheiden sich die beiden Gruppen „kardialer Tod“ und „kein kardialer Tod“ hinsichtlich ihrer Mitralklappenringbewegung mit einer mittleren Differenz von 2,1 mm bei  $T=-3,7$  auf einem Niveau von  $p<0,0001$  signifikant.



**Abbildung 10: Mitralklappenringbewegung/mittlerer Gradient & kardial bedingter Tod**



**Abbildung 11: 12nt**

Bezogen auf die 140 Patienten dieser Studie zeigen die Abbildung 10 und 11 den kardial bedingten Tod im Verhältnis zum kombinierten Parameter aus einer Mitralklappenringbewegung  $< 10$  mm und einem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe  $\leq 40$  mm Hg. Waren diese Bedingungen erfüllt, so starben 43% der Patienten einen kardial bedingten Tod. Waren sie nicht erfüllt, starben nur 9%. Bei Betrachtung aller kardial bedingt Verstorbener zeigt sich, dass 91% der Patienten beide Bedingungen erfüllten. Ob ein niedriger aortaler Druckgradient also als Zeichen für ein frühes oder aber spätes Krankheitsstadium zu interpretieren ist, zeigt sich an der Mitralklappenringbewegung.

#### **4.8 Mitralklappenringbewegung und aortaler Druckgradient bei Aortenklappenersatz**

Wie in 4.7.1 dargestellt, kann die Mitralklappenringbewegung über die Bedeutung eines niedrigen aortalen Druckgradienten entscheiden. Daraus ergäben sich in einem vereinfachten, idealisierten Modell drei Krankheitsstadien: Zunächst wäre der mittlere Druck-

gradient über der Aortenklappe trotz hoher Kontraktilität des Myokards (=hoher myokardialer Strain & hohe Mitralklappenringbewegung) aufgrund einer noch großen Aortenöffnungsfläche (AÖF) gering (→ niedriger Gradient, hohe Ringbewegung). Im nächsten Stadium stiege der Gradient aufgrund der abnehmenden AÖF bei noch erhaltener myokardialer Funktion (→ hoher MG). Im weiteren oder möglicherweise alternativen Verlauf käme es zu einer Einschränkung der myokardialen Funktion, sodass bei weiterhin verkleinerter AÖF kein hoher Gradient mehr aufgebaut werden könnte (→ niedriger Gradient, niedrige RM).

Im Folgenden seien die Patienten entsprechend dieser drei Stadien in Gruppen unterteilt und bezüglich des kardial bedingten Todes betrachtet. Als Grenzwerte sollen weiterhin 40 mm Hg für den Gradienten und 10 mm für die Ringbewegung gelten. (Tabelle 21)

**Tabelle 21: Stadien nach mittlerem Gradienten (MG) und mitraler Ringbewegung (RM), kardialer Tod**

	nicht verstorben/Tod nicht kardial bedingt (n)	kardial bedingt verstorben (n)	Gesamt (n)
MG < 40 mm Hg; RM ≥ 10 mm	32 (85%)*	6 (15%)*	38
MG ≥ 40 mm Hg	33 (85%)*	6 (15%)*	39
MG < 40 mm Hg; RM < 10 mm	37 (59%)	26 (41%)	63
Gesamt	102 (73%)	38 (27%)	140

(\*) p<0,05 vs. Gruppe „MG<40 mm Hg; RM<10 mm“ Exakter Chi-Quadrat-Test nach Fisher

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus 4.7.1 unterscheidet sich die die Gruppe mit niedrigem Gradienten und niedriger Ringbewegung von den anderen hinsichtlich des kardial bedingten Todes. Ihr entstammen 68% aller kardial Verstorbenen. Dieses Ergebnis stützt die vorangegangene Überlegung zu den Krankheitsstadien.

Die beiden ersten Gruppen unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht voneinander. Eine genauere Betrachtung berücksichtigt, inwieweit die Patienten der drei Gruppen im Verlauf der Studie einer Aortenklappen-Ersatz-Operation zugeführt wurden. (Tabelle 22)



**Tabelle 22: Stadien nach mittlerem Gradienten (MG) und mitraler Ringbewegung (RM), Aortenklappenersatz (AKE)**

	kein AKE (n)	AKE (n)	Gesamt (n)
MG < 40 mm Hg; RM ≥ 10 mm	28 (74%)*	10 (26%)*	38
MG ≥ 40 mm Hg	8 (21%)	30 (79%)	38
MG < 40 mm Hg; RM < 10 mm	43 (68%)*	20 (32%)*	63
Gesamt	79 (57%)	60 (43%)	139

(\*)  $p < 0,05$  vs. Gruppe „MG ≥ 40 mm Hg“ Exakter Chi-Quadrat-Test nach Fisher

So wird ersichtlich, dass besonders die Patienten mit hohem aortalen Druckgradienten einen Aortenklappen-Ersatz erhielten. Im Folgenden soll die Sterblichkeit unter Berücksichtigung dieses Parameters erneut betrachtet werden.

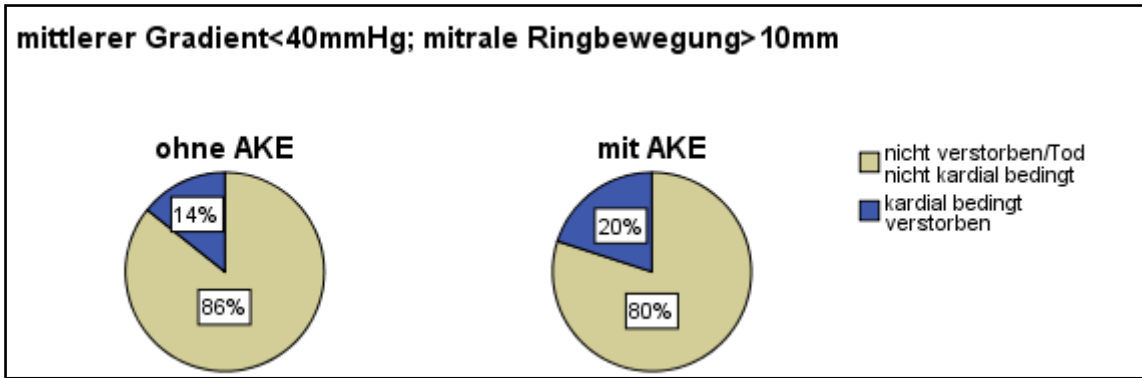


Abbildung 16

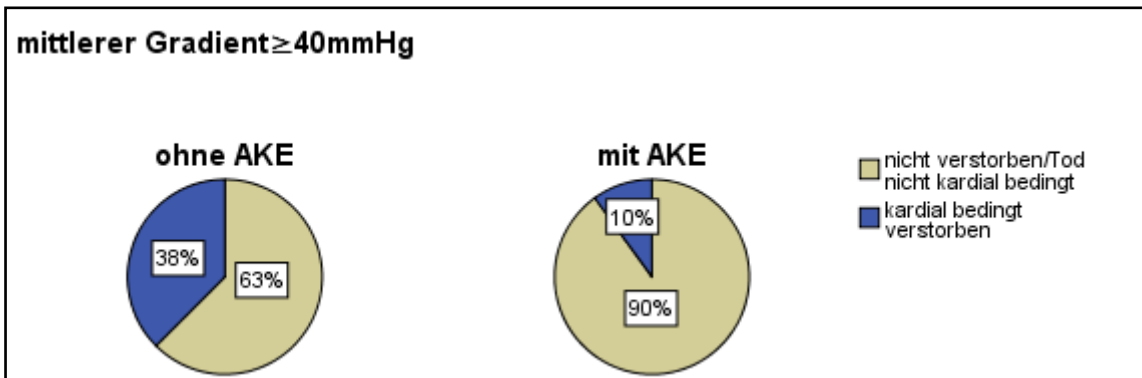


Abbildung 17

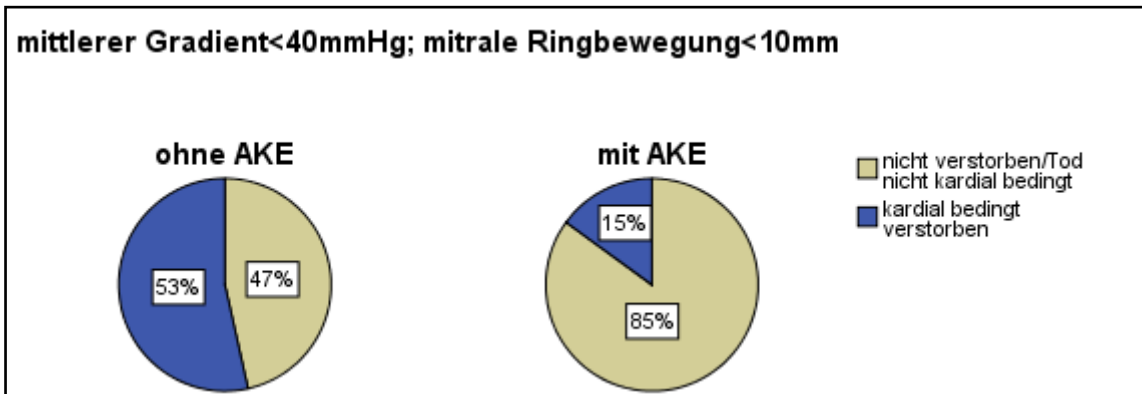


Abbildung 18

Es zeigt sich, dass gerade diese Patienten mit hohem Gradienten von einer AKE-Operation profitiert haben könnten (geringster Wert für den kardial bedingten Tod). Bekamen sie keinen Klappenersatz, verstarben sie in 38% der Fälle, im Gegensatz zu 10% mit Klappenersatz, bei allerdings sehr geringer Gesamt-Fallzahl der Verstorbenen. Die durchschnittliche NYHA-Klasse fiel nach AKE um 0,7 von 2,5 auf 1,8 während die Anzahl der Patienten mit der Einstufung NYHA1 von 17% auf 52% stieg. Es muss an

dieser Stelle allerdings berücksichtigt werden, dass ein Auswahl-Bias vorliegen könnte (s.u.).

In der ersten Gruppe – mit niedrigem Gradienten bei hoher Ringbewegung – bewirkte es hingegen kaum einen Unterschied, ob eine AKE-Operation stattfand oder nicht. Mit AKE verstarben prozentual gesehen sogar geringfügig mehr Patienten als ohne, allerdings wiederum bei sehr geringer Gesamt-Fallzahl der Verstorbenen. Die durchschnittliche NYHA-Klasse fiel nach AKE um 0,2 von 2,2 auf 2 und es gab kaum Verschiebungen in der Einstufung.

In der Gruppe mit niedrigem Gradienten und niedriger Ringbewegung liegen größere Fallzahlen vor. Sie zeigen eindrucksvoll, dass die Patienten von einer AKE-Operation profitiert haben könnten. So verstarben ohne neue Klappe 53% der Patienten, mit Klappe nur 15%. Die durchschnittliche NYHA-Klasse blieb ohne AKE bei 2,8 und viel mit AKE um 0,8 von 3 auf 2,2 während die Anzahl der Patienten mit der Einstufung NYHA1 und NYHA2 von 0% beziehungsweise 25% auf jeweils 31% stieg. Daraus wird ersichtlich, dass diese Gruppe ebenfalls wie schon Gruppe 2 ( $MG \geq 40$ ) von einer AKE-Operation profitiert haben könnte, allerdings wurde diese deutlich seltener durchgeführt (32% vs. 79%).

Die statistische Untersuchung dieser Zusammenhänge unterliegt einem unvermeidlichen Auswahl-Bias, da Patienten abhängig von ihrem Gesamtzustand für tauglich befunden werden, eine AKE-Operation zu überstehen. Patienten mit einem zu schlechten Gesamtzustand werden daher keiner OP zugeführt. Auch lehnten einige Patienten eine Operation ab. Dieser Umstand könnte gleichermaßen Einfluss haben auf den hohen Anteil der Verstorbenen in Gruppe 3 *ohne* AKE und auf den niedrigen Anteil der Verstorbenen in Gruppe 2 *mit* AKE.

## 5 Diskussion

Die Einteilung der Patienten mit Aortenklappenstenose nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert.

Gängige Einteilungskriterien waren lange Zeit die Öffnungsfläche der Aortenklappe (AÖF) allein oder in Abhängigkeit von der Körperoberfläche. Die Grenzwerte schwankten dabei von  $\leq 0,5 \text{ cm}^2$  bis  $\leq 1 \text{ cm}^2$  beziehungsweise von  $0,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bis  $0,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ .<sup>6</sup> Die Öffnungsfläche ist allerdings nicht als starrer Parameter zu sehen, da ihr Ausmaß aufgrund der variablen Dehnbarkeit der Klappe bei variablen Herz-Zeit-Volumina der Funktion des linken Ventrikels unterliegt.<sup>24-29</sup> Daher fand als weiterer Parameter der mittlere systolische Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta Anerkennung, und schließlich setzte sich eine Kombination dieser Parameter als Einteilungskriterium durch. So gab z.B. die 1998 veröffentlichte Leitlinie der *American Heart Association* (AHA) und des *American College of Cardiology* (ACC) eine  $\text{AÖF} \leq 1 \text{ cm}^2$  und einen  $\text{MG} > 50 \text{ mm Hg}$  als Grenzwerte für die hochgradige Aortenstenose aus.<sup>50</sup> Diese Einteilung barg eine Inkonsistenz, die auch durch die aktuelle AHA/ACC Leitlinie mit korrigierten Grenzwerten von  $\text{AÖF} < 1 \text{ cm}^2$  und  $\text{MG} \geq 40 \text{ mm Hg}$  und Hinzunahme der maximalen Flussgeschwindigkeit ( $V_{\max}$ )  $> 4 \text{ m/s}$  nicht bereinigt werden konnte.<sup>3, 20, 23</sup> Obwohl die Diskrepanz der Parameter bezüglich der Einschätzung des Stenosegrades auf diese Weise reduziert wurde, bleibt eine größere Inkonsistenz bestehen. Darüber hinaus präsentieren sich die Grenzwerte der Fachliteratur uneinheitlich.<sup>2, 3</sup>

Laut Carabello et al. kann die AÖF nach der gorlinschen Formel (Torricelli-Gesetz) bei normalem Herzminutenvolumen und einem mittleren Gradienten von  $41 \text{ mm Hg}$  lediglich  $0,8 \text{ cm}^2$  betragen und eine AÖF von  $1 \text{ cm}^2$  dürfte lediglich einen  $\text{MG}$  von  $26 \text{ mm Hg}$  aufbauen.<sup>18</sup> So existiert im klinischen Alltag eine bedeutende Zahl Patienten mit einer  $\text{AÖF} < 1 \text{ cm}^2$  und einem  $\text{MG} < 40 \text{ mm Hg}$ .<sup>20</sup> Auch konnte gezeigt werden, dass bei niedrigem Herzzeitvolumen (HZV) selbst bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) und einer auf Basis der AÖF als schwerwiegend zu betrachtenden Aortenklappenstenose (AS) nicht zwangsläufig auch ein hoher  $\text{MG}$  vorliegen muss.<sup>19, 21, 22</sup>

Diese Patienten stellen eine besondere Herausforderung bezüglich der für sie optimalen Therapie dar. Die Schwierigkeit besteht in der Einschätzung des Schweregrades der AS, welche ausschlaggebend für die Behandlung ist. Zwei Möglichkeiten stehen als Erklä-

nung für die Symptomatik zur Auswahl: Entweder das Ausmaß der AS wurde in Übereinstimmung mit der berechneten AÖF zu Recht als schwerwiegend kategorisiert –dann benötigen diese Patienten dringend einen Aortenklappenersatz (AKE) und werden dadurch in der Regel profitieren. Oder es besteht eine Komorbidität des Myokards, die zu einer reduzierten Auswurfleistung führt und damit zu einer geringeren Dehnbarkeit der an sich nur mittelgradig betroffenen Aortenklappe<sup>26</sup> – in diesen Fällen könnte die AÖF aufgrund ihrer Berechnung mittels des Kontinuitätsprinzips und der ihm eigenen Grenzen zu niedrig gemessen sein und eine schwerwiegende Stenose anzeigen, welche dann möglicherweise zu Unrecht als Ursache der Symptomatik betrachtet würde.

In beiden Fällen kann die Inkongruenz der Parameter zu Fehleinschätzungen der Symptomatik des Patienten und damit zu einer suboptimalen Behandlung führen. Daher ist es notwendig, bei Vorliegen einer niedrig berechneten AÖF in Kombination mit einem niedrigen MG weiter zu differenzieren. Zur Verifizierung eines niedrigen Gradienten kann eine Belastungsuntersuchung hilfreich sein, zum Beispiel mittels Stressechokardiographie.

Diese Studie untersucht Patienten mit Aortenklappenstenose anhand von Gruppen, die nach den Kriterien AÖF, MG und EF charakterisiert sind. Die Patienten wurden nach ihrer AÖF in hochgradig und mittelgradig betroffene unterteilt. Die Patienten mit hochgradigen Stenosen wurden ferner nach hohem und niedrigem MG gegliedert, und schließlich wurden alle Patienten mit niedrigem MG bezüglich hoher und niedriger EF unterschieden. Diese Aufteilung trägt dem Ziel der Studie Rechnung, die oben angedeuteten Stadien zu unterscheiden.

Es ist bekannt, dass das Myokard auf eine erhöhte Nachlast mit einem Remodeling reagiert.<sup>2</sup> Die sich entwickelnde konzentrische Hypertrophie befähigt das Herz, die erhöhte Nachlast zu kompensieren.<sup>51</sup> Gleichzeitig kann sie zu einer Abnahme des Ventrikelvolumens führen. Es konnte ferner gezeigt werden, dass das Myokard im Verlauf fibrosiert, was letztendlich zu einer Abnahme der longitudinalen Funktion und einer zunehmenden Herzinsuffizienz führt.<sup>6</sup> Diese stellt eine Komorbidität und damit eine mögliche Erklärung für die oben beschriebene Konstellation einer niedrig berechneten AÖF in Kombination mit einem niedrigen MG dar. Ferner konnte gezeigt werden, dass die myokardiale Fibrose zu einer Reduktion der Deformationseigenschaften in Form des spitzensystolischen Strains führt und eng mit diesem korreliert.<sup>34</sup> In der gleichen Studie

stellte sich die longitudinale Mitralklappenringbewegung ebenfalls als Parameter zur Einschätzung der longitudinalen myokardialen Funktion heraus. Es ist daher denkbar, dass anhand des systolischen Strains und der Mitralklappenringbewegung zwischen den zwei oben beschriebenen Konstellationen differenziert werden kann.

Diese Studie beleuchtet den systolischen Strain und die Mitralklappenringbewegung vor dem Hintergrund der verschiedenen Konstellationen, die sich aus den allgemein akzeptierten Parametern zur Einschätzung des Krankheitsstadiums bei Patienten mit Aortenklappenstenose ergeben:<sup>2, 3, 6</sup>

## **5.1 Allgemeine Daten**

Die allgemeinen Patientendaten bestätigen die in zahlreichen früheren Studien herausgearbeitete Parallelität der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Aortenklappenstenose und der Arteriosklerose. Der arterielle Hypertonus stellte sich dabei als häufigste Begleiterkrankung heraus.

Im Gruppenvergleich zeigt die Symptomausprägung der Patienten zum Baseline-Zeitpunkt eine deutliche Zunahme mit zunehmender Gruppenzahl. Der Euroscore wächst mit der Gruppenzahl stetig an mit der Ausnahme der Gruppe 2: Diese fällt durch den niedrigsten Euroscore auf. Ähnlich präsentiert sich die NYHA-Klassifikation: Es herrscht eine klare Tendenz zu höheren NYHA-Klassen je höher die Gruppenzahl. Speziell die Dyspnoe-Symptomatik nimmt mit der Gruppenzahl deutlich zu. Diese ungleiche Präsentation der Symptomatik stützt prinzipiell die These, nach der die einzelnen Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien repräsentieren. Die ebenfalls deutliche Zunahme der Prävalenz von Vorhofflimmern als Marker für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium stimmt hiermit überein.

Interessant ist vor diesem Hintergrund der hohe Wert für Angina-Pectoris (AP)-Beschwerden in Gruppe 2. Man könnte spekulieren, dass diejenigen Patienten, die einen hohen MG aufbauen, auch eine hohe Wandspannung haben und durch konsekutive Minderdurchblutung des Myokards zu Angina-Pectoris-Beschwerden neigen. Diese Beobachtung lässt Raum für die Überlegung, dass sich Patienten mit Aortenklappenstenose im Verlauf der Erkrankung nach einer anfänglich einheitlichen Phase, gekennzeichnet durch einen zunehmenden MG, in zwei Sparten aufteilen könnten: Eine mit weiter zunehmendem MG und eine mit abnehmendem oder stagnierendem MG auf-

grund eingeschränkter myokardialer Funktion. Die erstere Sparte präsentierte sich demnach eher mit AP-Beschwerden, letztere eher mit Dyspnoe und später Synkope.

Ebenfalls auffallend ist der niedrige Blutdruck in Gruppe 4 und Gruppe 5. Ganz im Gegensatz zu Gruppe 5, in der sich eine maximal stenosierte AÖF als Erklärung anbietet, ein hohes HZV und damit einen hohen Blutdruck zu verhindern, unterscheidet sich Gruppe 4 in dieser Hinsicht nicht von Gruppe 2 und 3. Der niedrige Blutdruck muss hier also anderweitig bedingt sein, möglicherweise durch eine fortgeschrittene Funktionsstörung des linken Ventrikels.

## **5.2 Echokardiographie**

### **5.2.1 Allgemeine echokardiographische Daten**

Die allgemeinen echokardiographischen Daten zeichnen charakteristische Bilder der Patienten aller Gruppen. Die Gruppen 2 und 3 teilen definitionsgemäß die Eigenschaft der normalen Ejektionsfraktion (EF), welche sie gemeinsam von der vierten Gruppe abhebt. Die erste Gruppe mit den mittelgradigen Stenosen reiht sich erwartungsgemäß in die Gruppe mit erhaltener EF ein. Bei ihnen liegt daher nach aktueller Leitlinie eine normale linksventrikuläre systolische Globalfunktion vor.<sup>52</sup>

Innerhalb der Gruppe 1 mit mittelgradigen Stenosen war über ein Drittel der Patienten zum Baseline-Zeitpunkt symptomfrei. Aus klinischer Sicht liegt in dieser Gruppe daher zu höchstens zwei Dritteln eine Herzinsuffizienz vor.<sup>53, 54</sup> Entsprechend wurde nur bei einem Viertel der Patienten ein Aortenklappenersatz (AKE) vorgenommen. Fractional Shortening (FS) und EF sind nicht eingeschränkt, aortale Flussgeschwindigkeit ( $AV_{MAX}$ ) und Druckgradient entsprechen der mittelgradigen Stenose-Einstufung und die ventrikulären Wandstärken sind weniger hypertroph als die der anderen Gruppen. Diese Gruppe präsentiert sich insgesamt mit einer suffizienten Herzfunktion.

Die drei folgenden Gruppen unterscheiden sich neben ihrer definitionsgemäß kleineren AÖF durch die Eigenschaft, dass kaum ein Patient zum Baseline-Zeitpunkt symptomfrei war.

Gruppe 2 (hohe EF, hoher MG) imponiert mit intakten Kompensationsmechanismen und einem funktional noch suffizienten Herzen. Mit erhaltener FS und der im Gruppenvergleich höchsten EF gelten für knapp die Hälfte der Patienten die NYHA-Klassen 1 und 2 und außerdem der niedrigste Euroscore der Studie. Diese noch gute Globalfunktio-

on wird auf Kosten eines hohen aortalen Druckgradienten einschließlich einer hohen  $AV_{MAX}$  und einer linksventrikulären Hypertrophie mit großer Herzmasse ( $343g \pm 57$ ) erreicht. Dieser Anpassungsvorgang führt zu einer erhöhten Schlagarbeit und zieht ferner die Entwicklung diastolischer Füllungsstörungen nach sich (96%). Es ist anzunehmen, dass hier die koronare Flussreserve weitestgehend ausgeschöpft ist. So zeigten 75% der symptomatischen Patienten dieser Gruppe eine Angina-Pectoris-Symptomatik. Metaphorisch könnte man von einem sich aufopfernden Herzen sprechen, das sich für das höhere Ziel der Organismusfunktionalität einer enormen Belastung aussetzt.

Die dritte und vierte Gruppe teilen die Eigenschaft des niedrigen aortalen Druckgradienten. Darüber hinaus zeichnet sie eine relativ niedrige Flussgeschwindigkeit ( $AV_{MAX}$ ) aus, der sie signifikant von Gruppe 2 unterscheidet. Gruppe 4 prägt darüber hinaus die niedrige EF. Die Gruppen 3 und 4 gehören damit der schwer einzuschätzenden „Low-Gradient“-Gruppe an, die erst in jüngster Zeit als Sonderform der schwerwiegenden Stenose-Patienten aufgefallen ist und nicht zur herkömmlichen Einteilung der Aortenstenose passt, da sie durch ein vermindertes HZV trotz hochgradiger Stenose und teilweise erhaltener EF mit einem niedrigen Gradienten einhergeht.<sup>19-23</sup> Die Gruppe 3 könnte eine Vorstufe repräsentieren und im weiteren Verlauf eine niedrigere EF entwickeln, was in einer longitudinalen Studie zu untersuchen wäre. Bezüglich des Gradienten unterscheiden sich die Gruppen 3 und 4 konsequenterweise nicht von Gruppe 1. Ließe man die Aortenöffnungsfläche außer Acht und zöge man nur die Parameter der maximalen aortalen Flussgeschwindigkeit und des mittleren Gradienten heran, so ließe sich das Patientenkollektiv der Gruppen 3 und 4 nach den gängigen Kriterien eher mittelgradigen Aortenklappenstenosen zuordnen. Vor dem Hintergrund des schlechten Outcomes dieser Gruppen zeigt sich hier einmal mehr, dass Druckgradient und Flussgeschwindigkeit nicht immer für eine adäquate Einordnung der Aortenklappenstenose geeignet sind.<sup>18, 19</sup>

Gruppe 3 unterscheidet von Gruppe 1 auf signifikantem Niveau neben der AÖF allein der Durchmesser des linken Vorhofs (LA). In allen anderen echokardiographischen Parametern besteht eine verblüffende Ähnlichkeit, sodass eine Aussage über den Stenose-Grad exklusiv auf Basis der berechneten AÖF fehlerträchtig erscheint. Das unterschiedliche Outcome und Symptommuster der beiden Gruppen gibt der Einteilung zwar Recht. Dennoch liegt nahe, dass gerade die Fälle im Grenzbereich von  $AÖF=1 \text{ cm}^2$  hier einer



Fehleinschätzung unterliegen können. In Kombination mit dem scheinbar entwarnenden, niedrigen Gradienten könnte eine falsch gemessene AÖF einen möglicherweise dringend notwendigen Klappenersatz verzögern.

Dagegen unterscheidet sich Gruppe 4 in den allgemeinen echokardiographischen Parametern deutlich von Gruppe 1 und folglich auch von Gruppe 3. Wie Gruppe 2 imponiert auch sie durch ein stark hypertrophes Bild des Herzens, einschließlich der größten Herzmasse. Allerdings hebt sie sich durch vergleichsweise sehr hohe linksventrikulären Durchmesser ab, ferner durch eine eingeschränkte globale Pumpfunktion (EF=40%, FS=22%). Dieser dilatierte Ventrikel baut keinen adäquaten Druck mehr auf und die Flussgeschwindigkeit bleibt trotz Stenose niedrig. Die im Gruppenvergleich größte Herzmasse stellt eine Erklärung für den hohen Anteil der KHK dar (54%), der stark vergrößerte Vorhof (46 mm) geht mit einem hohen Anteil an Vorhofflimmern einher (46%). 38% der Patienten aus Gruppe 4 sind in Ruhe symptomatisch und sorgen für den höchsten Euroscore (15,3). Der Blutdruck ist vergleichsweise niedrig. Es entsteht das Bild eines „erschöpften Herzens“, das vor Schwäche im dilatierten Zustand verbleibt und von starker Symptomatik begleitet einer ungünstigen Prognose entgegensieht.

### **5.2.2 Gewebedoppler**

Die Gewebedoppler-Daten bestätigen die Ergebnisse von Kowalski et al. aus dem Jahr 2003, nach denen der Strain bei Aortenklappenstenose generell erniedrigt ist, und ferner dass er in Kombination mit KHK stärker erniedrigt ist.<sup>46</sup> Darüber hinaus konnten weitere Studien zeigen, dass der longitudinale Strain trotz erhaltener EF erniedrigt sein kann.<sup>55, 56</sup> Diese Abnahme der longitudinalen Funktion geht der Abnahme der EF voraus, da letztere in ihrer Bestimmung primär durch die radiale Funktion geprägt ist, welche durch Kompensationsmechanismen länger erhalten bleibt.

Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose und Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und niedrigem aortalen Druckgradienten unterscheiden sich in dieser Studie bezüglich der Gewebedoppler-Parameter Strain und Strain Rate signifikant voneinander.

Die Betrachtung der Ergebnisse lässt eine kontinuierliche Abnahme der Deformationsfähigkeit über die ersten vier Gruppen erkennen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Gruppen nicht nur unterschiedliche Krankheitsstadien wiedergeben, sondern

dass sie darüber hinaus die chronologische Reihenfolge der Stadien anzeigen. Gewissheit würde hier jedoch nur eine longitudinale Studie geben.

Die mittelgradige Gruppe und die Gruppe mit hohem Gradienten unterscheiden sich bezüglich der Gewebedoppler-Parameter kaum signifikant voneinander. Dennoch ist eine Tendenz zu erkennen, in der letztere niedrigere Werte aufweist, sodass prinzipiell ein höherer Fibrosierungsgrad vermutet werden kann.

Dahingegen unterscheiden sich die Gruppen mit niedrigem Gradienten in allen Gewebedoppler-Parametern signifikant von den mittelgradigen Stenosen und in den meisten Parametern auch von der Gruppe mit hohem Druckgradienten, darunter auch der niedrigere Strain Mittelwert. Es ist hier daher von einem höheren Fibrosierungsgrad auszugehen.<sup>34-37, 57</sup>

Diese Vermutung wird unterstützt durch Strain und Strain Rate des rechten Ventrikels, welche ebenfalls deutlich niedriger ausfallen. Der nur wenig betroffene rechte Ventrikel der Patienten mit einem hohen aortalen Gradienten lässt darauf schließen, dass im Vergleich zu den Gruppen mit niedrigem Gradienten ein früheres Krankheitsstadium vorliegt.

Diese Gruppen (mit niedrigem Gradienten) unterscheiden sich kaum mehr signifikant voneinander. Die Tendenz lässt derweil erkennen, dass die Funktion bei niedriger EF stärker eingeschränkt ist, sodass Gruppe 4 bezüglich der Deformationsfähigkeit vergleichbare Werte wie Patienten mit ischämischer Myokarderkrankung aufweist. Ihnen schließt sich die Gruppe mit höchstgradig stenosierter Aortenklappe an. Diese vier Gruppen stellen die am stärksten von Fibrose betroffenen Patienten dar.

### **5.2.3 Mitralklappenringbewegung**

Schon Leonardo da Vinci untersuchte die Funktionsweise des Herzens und beschrieb in einer systematischen Versuchsreihe an lebenden Tieren eine „Kontraktion der langen Achse“.<sup>58</sup>

1932 beschrieben Hamilton und Rompf die Prinzipien der Herzfunktion – in Tierexperimenten untersucht – als eine „cephalo-kaudale Bewegung des atrioventriculären Septums“.<sup>59</sup>

Seither war die longitudinale Verkürzung des Herzens immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen zur linksventrikulären Funktion. In mehreren Studien bestätigten sich die früheren Ergebnisse, und es konnte gezeigt werden, dass sich der

Ring der Mitralklappe mit jeder Systole dem Apex cordis annähert, um sich in der Diastole wieder von ihm zu entfernen.<sup>60, 61</sup>

Die Bewegung des Mitralklappenringes ist in dieser Studie als Parameter der longitudinalen Funktion des Myokards untersucht worden. Die Ergebnisse bestätigen ihn in dieser Rolle.

Ähnlich der Gewebedoppler-Parameter unterscheiden sich die ersten vier Gruppen bezüglich der Mitralklappenringbewegung signifikant voneinander. Zwar überschneiden sich die Bereiche der gemessenen Ringbewegung, dennoch ist eine klare Abnahme über die Gruppen zu erkennen. In Übereinstimmung mit den Gewebedoppler-Parametern ist der rechte Ventrikel in Gruppe 2 weniger betroffen. Auch bezüglich der Ringbewegung gilt, dass sich die letzten drei Gruppen kaum mehr voneinander unterscheiden. Die mittelgradigen Stenosen grenzen sich gegenüber den hochgradigen Stenosen mit niedrigem aortalen Druckgradienten durch signifikant höhere Werte bei der Mitralklappenringbewegung ab (in Millimetern:  $11,2 \pm 2$  vs.  $8,0 \pm 2$  bzw.  $6,3 \pm 2$ ). Die Mitralklappenringbewegung kann folglich behilflich sein, diese beiden Gruppen voneinander zu differenzieren.

### **5.3 Ringbewegung und myokardiale Deformation**

Die Deformation des Myokards als Maß der regionalen Kontraktilität wird durch den myokardialen Strain wiedergegeben. Stellt man sich die lokale Deformation im Sinne eines einzelnen, sich kontrahierenden Segments von Myofibrillen vor, und multipliziert man diese Kontraktion mit den daran longitudinal angrenzenden, bis zur Herzspitze reichenden Segmenten, so entsteht das Bild eines sich longitudinal kontrahierenden Muskelschlauchs, an dessen basalem Ende sich der Ring der Mitralklappe befindet. Dieser Ring wird mit jeder Kontraktion in Richtung Herzspitze gezogen und mit jeder Relaxation wieder in Richtung Basis entlassen. Das Ausmaß der Bewegung stünde dann für die Summation der lokalen Deformationen und wäre ein leicht zu messender Parameter für die longitudinale Funktion des Myokards.

Im Einklang mit dieser Überlegung ergab die Untersuchung auf Korrelation von Strain und mitraler Ringbewegung eine auf höchstem Niveau starke Korrelation. Dieses Ergebnis bestätigt die Mitralklappenringbewegung als Parameter der longitudinalen Funktion.

## 5.4 Endpunkte

Als primäre Endpunkte galten der kardial bedingte Tod und eine Aortenklappenersatz-OP (AKE). Die zwei Möglichkeiten unterscheiden sich bezüglich ihrer Ursache: Während der kardial bedingte Tod Folge eines natürlichen Prozesses ist, unterliegt der Aortenklappenersatz in seiner Indikationsstellung der Entscheidung durch den Arzt anhand von klinischen und technischen Parametern, die zum Teil mit den hier bestimmten in Beziehung stehen. Die beiden primären Endpunkte wurden daher getrennt voneinander untersucht.

Die hohe Zahl Patienten ohne Endpunkt (primär und sekundär) bei den mittelgradigen Stenosen steht in Einklang mit der in 4.2 erläuterten, niedrigen Symptompräsenz. Dagegen existiert aus Gruppe 5 kein Patient ohne Endpunkt. Mit anderen Worten hat sich der Zustand aller Patienten aus Gruppe 5 verschlechtert und/oder sie haben einen AKE erhalten.

Das Risiko, nach aktueller Behandlungsroutine während der Studiendauer kardial bedingt zu versterben, lag gruppenabhängig in unterschiedlichen Bereichen. Hochrisikogruppe war diejenige mit maximal stenosierter AÖF. Das niedrigste Risiko hatten die Gruppen mit mittelgradigen Stenosen sowie die mit hochgradigen Stenosen und hohem MG. Im Vergleich zu letzterer hatten die Gruppen mit niedrigem MG ein doppelt (Gruppe 3) beziehungsweise 2,4-faches (Gruppe 4) Risiko. Diese Beobachtung deckt sich den Ergebnissen Hachichas et al. aus dem Jahre 2007 und weiterer Studien.<sup>11, 21, 23</sup> Unberücksichtigt bleibt dabei allerdings die Heterogenität der Gruppen bezüglich der erhaltenen Therapie.

Die Therapie ist gruppenabhängig ebenfalls sehr unterschiedlich. Nach Richtlinie der ACC/AHA<sup>3</sup> hat das Vorhandensein von Symptomen mehr Relevanz für die Entscheidung zu einem AKE als die AÖF oder der MG. Innerhalb dieser Studie wurden vor allem die Patienten einer AKE-Operation zugeführt, die eine hochgradige Stenose mit hohem MG präsentierten (80%). Dies war auch die Gruppe mit der niedrigsten Symptompräsenz. Sie erhielten mehr als doppelt so häufig eine Klappenprothese als die hochgradigen Stenose-Patienten mit niedrigem MG. Diese seltenere Zuweisung letztgenannter Patienten zum operativen Klappenersatz sowie die schlechtere Prognose decken sich mit den Ergebnissen von Barasch et al. aus dem Jahre 2008.<sup>23</sup> Das Outcome der Gruppe 2 scheint der häufigen Indikationsstellung Recht zu geben: Die Hälfte der Pati-

enten ohne AKE verstarben, mit AKE hingegen nur ein Zehntel. Während also Gruppe 2 bei der allgemeinen Endpunktverteilung mit 88% noch mit dem höchsten Wert für primäre Endpunkte auffällt, stellt sie gleichermaßen den niedrigsten Wert für den kardial bedingten Tod (16%). Die Erklärung hierfür sind die herausstechenden 80% Patienten mit Aortenklappenersatz. Offenbar werden Patienten durch die Kombination aus hoher EF und hohem Gradienten zu aussichtsreichen Kandidaten für einen Aortenklappenersatz. Die vergleichsweise seltene Indikationsstellung bei den Patienten mit niedrigem MG hingegen erscheint zweifelhaft: In beiden Untergruppen wiesen die operierten Patienten deutlich niedrigere Sterberaten auf als die nicht-operierten (22% vs. 36% bzw. 10% vs. 56%), das relative Risiko eines kardial bedingten Todes sank durch AKE in Gruppe 3 (hohe EF) um 39% und in Gruppe 4 (niedrige EF) um 82%. Allem Anschein nach profitieren beide Gruppen von einem Aortenklappenersatz, und zwar unabhängig von ihrer EF. Bei allerdings geringer Fallzahl drücken die Zahlen aus, dass eine erhaltene EF bei Verzicht auf einen Klappenersatz zwar mit einer besseren Prognose verbunden ist. Findet jedoch ein Klappenersatz statt, so scheinen sogar am stärksten diejenigen Patienten davon zu profitieren, die vorher eine eingeschränkte EF zeigten.

Die Betrachtung des natürlichen Verlaufs (kein AKE) offenbart, dass hochgradige Stenose-Patienten mit niedrigem aortalen Druckgradienten eine schlechte Prognose haben (47% verstarben einen kardial bedingten Tod). Dies gilt insbesondere für Patienten mit niedriger EF (Gruppe 4: 56% kardial bedingt verstorben).

Von dieser Überlegung zur EF unberührt entsteht die Erkenntnis, dass ein niedriger aortaler Druckgradient für den Untersucher die Gefahr birgt, einer Fehleinschätzung zu unterliegen. Offenbar wird die Indikation zum Aortenklappenersatz vor allem auf Basis des Gradienten gestellt, und zwar umso häufiger, je höher der Gradient ist. Diese Studie zeigt, dass eine derartige Herangehensweise unter Umständen nicht differenziert genug ist, und dass durchaus Patienten existieren, die trotz eines niedrigen Gradienten von einem Klappenersatz profitieren können.

Generell wird in dieser Studie deutlich, dass die herkömmliche Bestimmung des Schweregrads von Aortenklappenstenosen der Komplexität der unterschiedlichen Verläufe nicht gerecht wird: Nach der herkömmlichen Bestimmung geht der Schweregrad der Erkrankung grundsätzlich mit einer Zunahme des aortalen Druckgradienten einher. Eine Beurteilung auf Basis dieser Annahme übergeht jedoch eine gewichtige Gruppe

von Patienten, deren Krankheitsverlauf trotz niedrigem Gradienten mit einer schlechten myokardialen Funktion, starker Symptomatik und ungünstiger Prognose einhergeht.

Diese Diversität eines niedrigen Gradienten gewinnt durch die Schwierigkeiten bei der genauen Bestimmung der Aortenöffnungsfläche noch an Bedeutung.<sup>24-29</sup> Besonders in Fällen mit niedrigem kardialen Auswurf (Gruppe 4, evtl. Gruppe 3) läuft der Untersucher Gefahr, eine zu niedrig bemessene Aortenöffnungsfläche anzunehmen. In diesen Fällen besteht die Chance auf die Existenz einer kontraktiven Reserve, die bei adäquater Therapie einen positiven Einfluss auf die Prognose haben könnte. Für eine Detektion dieser Fälle bietet sich eine medikamentöse Stressechokardiographie mit Dobutamin an. Eine Zunahme des Gradienten unter Belastung gäbe Aufschluss über die hämodynamische Relevanz der Stenose.

#### **5.4.1 Die Mitralklappenringbewegung als Prognoseparameter**

Die Heterogenität der Gruppen bezüglich Symptomatik, echokardiographisch ermittelter Funktion und Outcome unterstützt die These, nach der die Gruppen unterschiedliche Krankheitsstadien repräsentieren. Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob diese Stadien in einem Kontinuum kardialer Adaptation chronologisch aufeinander folgen, oder ob sie sich parallel zueinander entwickeln und dabei qualitativ unterscheiden. Sie wären dann in Form der Gruppen als voneinander unabhängige Stadien repräsentiert. Die von Gruppe 1 bis 4 kontinuierlich zunehmende Auftretenswahrscheinlichkeit des kardial bedingten Todes sowie die kontinuierlich abnehmenden Werte der longitudinalen Herzfunktion in Form von Strain, Strain Rate und mitraler Ringbewegung sprechen allerdings eher für ein Kontinuum. Dies könnte jedoch nur in einer longitudinal aufgebauten Studie geklärt werden.

In jedem Fall ist die Mitralklappenringbewegung als möglicher Prognoseparameter besonders interessant. Sie wurde daher in 4.6 als abhängige Variable des kardial bedingten Todes untersucht. Dabei konnte für das Gesamtkollektiv der Studie ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, der tendenziell auch innerhalb der einzelnen Gruppen erhalten blieb. Dieser Zusammenhang konnte für die EF und die AÖF nur eingeschränkt beziehungsweise gar nicht gefunden werden. Bezüglich der Ringbewegung fiel ferner der Wert von 10 mm als prognostisch aussagekräftige Grenze auf: Ab einer Ringbewegung von 10 mm verstarben nur 9% der Patienten, lag sie darunter, verstarben 38%. Von allen kardial bedingt Verstorbenen wiesen 87% eine Ringbewegung <10 mm auf.

Eine Mitralklappenringbewegung unter 10 mm als Prognoseparameter für den kardial bedingten Tod hatte somit in dieser Studie eine Spezifität von 48%, eine Sensitivität von 87%, einen positiven prädiktiven Wert von 38% und einen negativen prädiktiven Wert von 91%.

Gerade vor dem Hintergrund der Ungenauigkeiten bei der Bestimmung von EF<sup>30, 31</sup> und AÖF<sup>24-29</sup> gewinnt die Mitralklappenringbewegung durch diese Zahlen an prognostischer Bedeutung.

#### **5.4.2 Zum Vergleich: Die Ejektionsfraktion**

Die Ejektionsfraktion (EF) wurde in 4.6.1 als abhängige Variable des kardial bedingten Todes untersucht. Die resultierenden Gruppen unterscheiden sich mit  $p=0,047$  bei einer Mittelwertsdifferenz von 6%. Dieses Ergebnis bestätigt prinzipiell die vorherrschende Meinung, nach der die EF einen Vorhersagewert für Krankheitsprogression und damit für das Outcome besitzt.<sup>1</sup> Allerdings fallen sowohl Mittelwertsdifferenz als auch Signifikanzniveau im Vergleich mit der Mitralklappenringbewegung schwach aus, und bei Betrachtung nur der mittelgradigen Stenosen besteht überhaupt kein signifikanter Unterschied. Die Mitralklappenringbewegung präsentiert sich bezüglich des Outcomes als aussagekräftigerer Parameter als die EF. Dieses Ergebnis lässt weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben wünschenswert erscheinen. Gerade für Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose könnte sich die Mitralklappenringbewegung als ein aussagekräftiger Verlaufs-Parameter erweisen.

#### **5.4.3 Zum Vergleich: Die Aortenöffnungsfläche**

Ebenso wie die Ejektionsfraktion wurde die Aortenöffnungsfläche (AÖF) als abhängige Variable des kardial bedingten Todes betrachtet. Überraschenderweise ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dieses Ergebnis gilt für das gesamte Patientenkollektiv wie auch für hoch- und mittelgradige Stenosen separat betrachtet. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den aktuellen europäischen Versorgungsleitlinien, nach denen absolute Grenzwerte der AÖF nicht Grundlage klinischer Entscheidungen sein sollten.<sup>1</sup>

## **5.5 Der aortale Druckgradient im Krankheitsverlauf**

Nach unseren Beobachtungen nimmt der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe bei einem bedeutenden Teil der Patienten mit zunehmender Stenosierung zunächst zu, um anschließend in Folge der fortschreitenden Herzinsuffizienz wieder abzunehmen. In diesen Fällen gehen daher Anfangs- und Endstadium der Erkrankung beide mit einem niedrigen Gradienten einher und eine Einschätzung des Krankheitsstadiums gestaltet sich schwierig. Unter dieser Prämisse müsste ein niedriger Gradient daher anhand der zwei Gruppen „Frühstadium“ und „Spätstadium“ differenziert betrachtet werden. Dies ist hier zunächst anhand einer auf der Aortenöffnungsfläche basierenden Unterteilung in mittel- und hochgradige Stenosen erfolgt.

Betrachtet wurden alle Patienten mit aortalen Druckgradienten kleiner 40 mm Hg. Es zeigte sich eine im Vergleich zum Gesamtkollektiv geringere Auftretenswahrscheinlichkeit des kardial bedingten Todes für mittelgradige Stenosen (16% vs. 27%) und eine höhere für hochgradige Stenosen (38% vs. 27%). Auch der Vergleich innerhalb der jeweiligen Schweregrade deutet auf eine Bedeutung des Gradienten hin: Bei mittelgradigen Stenosen ( $AÖF \geq 1\text{cm}^2$ ) war ein niedriger Gradient mit einer günstigeren Prognose bezüglich des kardial bedingten Todes vergesellschaftet als ein hoher (16% vs. 20%). Bei hochgradigen Stenosen ( $AÖF < 1\text{cm}^2$ ) stand ein niedriger Gradient hingegen für eine schlechtere Prognose als ein hoher (38% vs. 17%). Ein niedriger Druckgradient über der Aortenklappe kann also sowohl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für den kardial bedingten Tod einhergehen als auch mit einer niedrigeren. Ausschlaggebend dabei ist das Krankheitsstadium, das bei dieser Betrachtung durch die Aortenöffnungsfläche definiert wurde. Diese unterliegt einer potenziellen Ungenauigkeit<sup>1, 24, 25, 27-29</sup> und hatte in dieser Studie bei einer mittleren Follow-Up-Zeit von 718 ( $\pm 222$ ) Tagen wie in Kapitel 4.6.2 beschrieben selbst keinen Einfluss auf die Sterblichkeit.

### **5.5.1 Aortaler Druckgradient und Mitralklappenringbewegung**

Die bivalente Bedeutung eines niedrigen aortalen Gradienten stellt eine Herausforderung an den Untersucher dar. Er kann einerseits Zeichen einer eingeschränkten myokardialen Funktion sein. Andererseits kann auch ein funktionstüchtiges Myokard mit einem niedrigen Gradienten imponieren, wenn die Aortenöffnungsfläche nur groß genug ist. Unter Berücksichtigung der Mitralklappenringbewegung als Parameter der longitudina-



len Funktion lassen sich beide Fälle unabhängig von EF und AÖF differenzieren. Selbstverständlich liefert jedoch die AÖF weiterhin richtungsweisenden Erkenntnisgewinn, sodass eine kombinierte Einschätzung auf Basis von AÖF und mitraler Ringbewegung ideal erscheint. Es zeigte sich, dass die Kombination von einem niedrigen Gradienten mit einer geringen Ringbewegung prognostisch sehr ungünstig wirkt. Die hier verwendeten Grenzwerte von 10 mm bezüglich der Ringbewegung und 40 mm Hg bezüglich des Gradienten sind flexibel. Ein noch deutlicheres Ergebnis wäre entstanden, wenn letzterer bei 30 mm Hg gesetzt worden wäre.

Prinzipiell gilt, dass die Mitralklappenringbewegung durch ihre prognostische Aussagekraft einen klinisch leicht zu messenden Parameter darstellt, der die Interpretation eines niedrigen aortalen Druckgradienten erleichtert.

## **5.6 Mitralklappenringbewegung und aortaler Druckgradient bei Aortenklappenersatz**

Die in 4.6 und 5.5.1 dargelegte Rolle der Mitralklappenringbewegung bei niedrigem aortalen Gradienten ließe in einem vereinfachten Krankheitsmodell, wie in 4.8 detailliert beschrieben, drei Stadien zu: 1. niedriger Druckgradient und hohe Mitralklappenringbewegung, 2. hoher Druckgradient, 3. niedriger Gradient und niedrige Mitralklappenringbewegung. Es kann in dieser Studie nicht geklärt werden, ob Stadium 3 auf Stadium 2 folgt oder sich parallel entwickelt. Davon unabhängig wurden beide Stadien in 4.8 bezüglich des kardial bedingten Todes mit und ohne Aortenklappenersatz (AKE) verglichen.

Ohne Rücksicht auf stattgefundene AKE-OP zeigte die Gruppe mit niedrigem Gradienten und niedriger Ringbewegung in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus 4.7.1 die höchste Auftretenswahrscheinlichkeit des kardial bedingten Todes. Dass die beiden ersten Gruppen sich in dieser Hinsicht nicht voneinander unterscheiden, überrascht zunächst. Vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl (jeweils sechs Verstorbene) ist dieses Ergebnis eingeschränkt interpretierbar, jedoch könnte es darauf hinweisen, dass es prognostisch bereits günstig ist, wenn nur einer der beiden Parameter einen bestimmten Grenzwert überschreitet. In dieser Hinsicht wäre eine zweite Betrachtung bei längerer Follow-Up-Zeit interessant.

Diese Zahlen unterliegen jedoch u.a. dem Einfluss einer etwaigen AKE-Operation auf den Krankheitsverlauf. Eine genauere Betrachtung berücksichtigt, dass vor allem die Patienten mit hohem Gradienten im Verlauf der Studie einer AKE-Operation zugeführt wurden. Nach Filterung der nicht-operierten Patienten unterscheiden sich auch die ersten beiden Gruppen bezüglich der Letalität: Es wird ersichtlich, dass die Gruppe mit hohem Gradienten ohne AKE eine deutlich schlechtere Prognose hat als die Gruppe mit niedrigem Gradienten und hoher Ringbewegung. Findet hingegen eine AKE-Operation statt, profitieren die Patienten mit hohem Gradienten sowohl bezüglich der Letalität als auch der Symptomatik deutlich mehr davon als die Patienten mit niedrigem Gradienten und hoher Ringbewegung.

Dieser Profit durch AKE gilt gleichermaßen für die dritte Patienten-Gruppe. Es profitieren also offenbar zum einen Patienten mit hohem Gradienten und zum anderen Patienten mit niedrigem Gradienten in Kombination mit niedriger Ringbewegung von einem AKE. Vor diesem Hintergrund erscheint es besonders interessant, dass letztere deutlich seltener einer AKE-OP zugeführt wurden als Patienten mit hohem Gradienten. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sie fast so selten einen Aortenklappenersatz erhielten wie diejenigen Patienten der ersten Gruppe, die mit ihnen zwar den niedrigen Gradienten teilten, nicht aber die niedrige Ringbewegung.

Im Rahmen des Untersuchungszeitraumes dieser Studie mit einer mittleren Follow-Up-Zeit von 718 ( $\pm 222$ ) Tagen verdeutlicht diese Betrachtungsweise für Patienten mit Aortenklappenstenose und niedrigem Gradienten, dass eine relativ gute longitudinale Funktion – wiedergegeben durch die Mitralklappenringbewegung – für ein Abwarten bezüglich einer AKE-OP spricht. Sie legt außerdem nahe, dass selbst eine eingeschränkte Funktion nach AKE wieder regenerieren kann, und deckt sich damit mit dem Ergebnis früherer Studien.<sup>35, 62</sup> Sie verdeutlicht darüber hinaus, dass gerade diese Patienten zeitnah einer AKE-OP zugeführt werden sollten, da sie bei konservativer Therapie eine schlechte Prognose erwartet.

Generell wird ersichtlich, dass bei Patienten mit Aortenklappenstenose neben der Berücksichtigung von Aortenklappenöffnungsfläche, Gradienten und Symptomatik vor allem auch auf die Myokardfunktion geachtet werden sollte.

## 5.7 Limitationen der Studie

Die Erkenntnisse dieser Studie sind über eine Dauer von ca. 2 Jahren (718 ±222 Tage) entstanden. Später einsetzende Auswirkungen der gemessenen Parameter können folglich nicht erkannt werden. Besonders für die mittelgradigen Stenose-Patienten könnte eine längere Follow-Up-Zeit weitere wertvolle Erkenntnisse liefern.

Das Patientenkontingent dieser Studie wurde neben dem Vorliegen einer Aortenklappenstenose durch eine Altersobergrenze von 79 Jahren definiert. Die Erkenntnisse gelten somit nicht automatisch auch für ältere Patienten.

Die Statistik um den Aortenklappenersatz (AKE) unterliegt einem natürlichen Auswahl-Bias, da die Entscheidung für oder gegen eine AKE-Operation nicht automatisiert abläuft, sondern anhand von zahlreichen klinischen, technischen und soziokulturellen Größen getroffen wird. Entscheidend wird dabei immer eine in Zahlen nicht zu fassende Gesamtsituation des Patienten sein. Die Entscheidung für oder gegen eine AKE-Operation entsteht u.a. anhand von Kriterien, die gleichermaßen Einfluss auf die Untersuchungsgröße haben können.

Echokardiographische Untersuchungen unterliegen immer einer Messungenauigkeit. Alle Dopplerverfahren sind abhängig vom Anschallwinkel, der rückwirkend nur bedingt korrigiert werden kann, so zum Beispiel bei der Doppler-abhängigen Bestimmung der Aortenöffnungsfläche. Für genaue Werte der Parameter Strain und Strain Rate ist eine Anlotung des Myokards in seiner Kontraktionsrichtung notwendig, was aufgrund individueller Schallbedingungen Patienten-abhängig unterschiedlich gut gelingt. Darüber hinaus kann die Messung durch den Alias-Effekt oder atembedingt beeinflusst werden. Geschwindigkeitsmessungen von Gewebe können ferner durch Gesamtbewegungen des Organs und Wechselwirkungen mit umliegendem Gewebe beeinflusst werden. Durch situationsabhängige Wahl von Bildrate, Winkelkorrektur und Geschwindigkeitsfiltern können diese Einflussfaktoren vor allem für Strain- und Strain Rate Imaging gering gehalten werden. Langsam fließendes Blut kann den Tiefpassfilter umgehen und so zu einer Beeinflussung der gemessenen Gewebegeschwindigkeit führen.

## 6 Zusammenfassung

Ursprung dieser Studie ist die oftmals ungewisse Einschätzung des Krankheitsstadiums bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Bisherige Strategien bedienen sich vor allem dreier Parameter:<sup>2,3</sup> Geschwindigkeit des aortalen Blutflusses, Fläche der Aortenklappe (AÖF) und mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe (MG). Dabei gilt: je kleiner die Aortenöffnungsfläche, und je höher der Gradient, desto schwerwiegender die Stenose. Es ist jedoch bekannt, dass diese Logik Inkonsistenzen birgt.<sup>1, 3, 6, 18-20</sup> Beobachtungen legen nahe, dass der Gradient in bestimmten Fällen entweder nicht zunimmt, oder nach einer Phase der Zunahme im Verlauf der Erkrankung mit abnehmender Auswurfleistung des Herzens einhergehend ebenfalls wieder abnimmt. Dies erschwert die Interpretation des Parameters, da Früh- und Spätstadium der Erkrankung bei isolierter Betrachtung nicht voneinander zu unterscheiden wären.

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des niedrigen Gradienten bezüglich Prognose und myokardialer Funktion anhand der Gewebedoppler-Parameter Strain und Strain Rate, sowie die Beleuchtung der Mitralklappenringbewegung als Parameter zur Einschätzung des Krankheitsstadiums.

**Methoden:** 140 Patienten mit hoch- und mittelgradiger Aortenklappenstenose wurden untersucht. Dabei wurde eine konventionelle Echokardiographie durchgeführt und mittels Gewebedoppler die myokardiale Funktion quantifiziert. Zusätzlich wurde die longitudinale Bewegung des Mitralklappenringes gemessen. Nach einer Follow-Up-Zeit von 2 Jahren wurde der Zustand der Patienten bezüglich Symptomatik und den primären Endpunkten „kardial bedingter Tod“ und „Aortenklappenersatz“ (AKE) kontrolliert.

**Ergebnisse:** Alle Patienten wurden in sechs Gruppen aufgeteilt und dabei auf Basis der AÖF grundsätzlich nach mittelgradigen (Gruppe 1, n=36) und hochgradigen (Gruppe 2 bis 5) Stenosen unterschieden.<sup>2, 3</sup> Die hochgradigen Gruppen wurden ferner nach MG ( $\geq 40$  mm Hg) und Ejektionsfraktion (EF;  $\geq 50\%$ ) differenziert: Gruppe 2: hoher MG (n=25); Gruppe 3: niedriger MG, hohe EF (n=23); Gruppe 4: niedriger MG, niedrige EF (n=26). Gruppe 5 erhielt alle Patienten mit extrem kleiner AÖF ( $\leq 6$  cm<sup>2</sup>; n=9), Gruppe 6 erhielt alle Patienten mit ischämisch bedingter Wandbewegungsstörung.

Zum Untersuchungszeitpunkt waren Patienten mit zunehmender Gruppenzahl häufiger symptomatisch und wiesen höhere NYHA-Klassen auf.

Echokardiographisch imponierten alle Gruppen mit kardialer Hypertrophie.

Die Gewebedoppler-Parameter Strain und Strain Rate zeigten eine kontinuierliche Abnahme der longitudinalen Funktion für die ersten vier Gruppen. Unabhängig von der EF lagen bei niedrigem MG signifikant niedrigere Werte vor als bei mittelgradigen Stenosen und hochgradigen Stenosen mit hohem MG.

Die Mitralklappenringbewegung präsentierte sich als Maß der longitudinalen Funktion und nahm ebenfalls über die Gruppen kontinuierlich ab. Sie stand in starker Korrelation zum myokardialen Strain ( $\tau = 0,77$ ;  $p < 0,0001$ ). Die Gruppen mit niedrigem MG hatten signifikant niedrigere Werte als die mit hohem MG oder mittelgradiger Stenose. Die Mitralklappenringbewegung kann folglich behilflich sein, diese Gruppen voneinander zu differenzieren. Eine Ringbewegung  $\geq 10$  mm wirkte prognostisch günstig.

Das Risiko, nach aktueller Behandlungsroutine während der Studiendauer kardial bedingt zu versterben, war für Patienten mit maximal stenosierter AÖF am höchsten und für mittelgradige sowie hochgradige Patienten mit hohem MG am geringsten. Ein niedriger Gradient verdoppelte das Risiko gegenüber einem hohen Gradienten.

Allerdings wurden Patienten mit hohem MG auch doppelt so häufig einer AKE-OP zugeführt (80%). Diese seltenere Indikationsstellung bei niedrigem Gradienten erscheint vor dem Hintergrund des großen Benefits (relative Risikoreduktion für den kardial bedingten Tod durch AKE: 39% (Gruppe 3) bzw. 82% (Gruppe 4)) fragwürdig. Die Betrachtung des natürlichen Verlaufs (kein AKE) offenbart, dass hochgradige Stenose-Patienten mit niedrigem aortalen Druckgradienten eine schlechte Prognose haben.

Die Betrachtung aller Patienten mit niedrigem MG über der Aortenklappe zeigte, dass dieser sowohl mit einer besonders guten als auch einer besonders schlechten Prognose einhergehen kann, und dass die Mitralklappenringbewegung in beiden Fällen unterschiedlich ausfällt. Sie kann daher die Interpretation eines niedrigen MG erleichtern.

**Fazit:** Die herkömmliche Bestimmung des Schweregrads von Aortenklappenstenosen wird der Komplexität der möglichen Verläufe nicht gerecht: Nach dieser geht der Schweregrad der Erkrankung grundsätzlich mit einer Zunahme des aortalen Druckgradienten einher. Eine Beurteilung auf Basis dieser Annahme übergeht jedoch offenbar eine gewichtige Gruppe von Patienten. Diese ist durch ein fortgeschrittenes Krankheits-

stadium mit schlechter myokardialer Funktion, starker Symptomatik und ungünstiger Prognose trotz eines niedrigen Gradienten charakterisiert.

Diese Diversität eines niedrigen Gradienten gewinnt durch die Schwierigkeiten bei der genauen Bestimmung der Aortenöffnungsfläche noch an Bedeutung.<sup>1, 24-29</sup> Besonders in Fällen mit niedrigem kardialen Auswurf läuft der Untersucher Gefahr, eine zu niedrig bemessene Aortenöffnungsfläche anzunehmen. In diesen Fällen besteht die Chance auf die Existenz einer kontraktiven Reserve, die bei adäquater Therapie einen positiven Einfluss auf die Prognose haben könnte.

Eine Fokussierung auf den aortalen Druckgradienten zur Klärung einer Indikation zum Aortenklappenersatz birgt darüber hinaus die Gefahr, einer Fehleinschätzung zu unterliegen. Ein niedriger Gradient muss dann sehr differenziert betrachtet werden, da durchaus Patienten existieren, die trotz eines niedrigen Gradienten von einem Klappenersatz profitieren können.

Die Mitralklappenringbewegung ist ein klinisch leicht zu messender Parameter zur Einschätzung der longitudinalen Funktion und erleichtert durch seine prognostische Aussagekraft die Interpretation eines niedrigen aortalen Druckgradienten.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Valvular TFM. 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;28:230-268
2. Herold G, Mitarbeiter. Innere medizin 2010, gerd herold: Köln. 153-213. 2010
3. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Riegel B. Acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Developed in collaboration with the society of cardiovascular anesthesiologists: Endorsed by the society for cardiovascular angiography and interventions and the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231
4. Kaden JJ. [pathogenesis of calcific aortic valve stenosis]. *Herz*. 2006;31:620-628
5. H L. Lehrbuch anatomie, 7. Auflage. Urban&fischer, münchen jena. 2006
6. Hurst JW, et al. Hurst's the heart. 2011;13th ed.
7. 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
8. 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
9. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl E:57-64
10. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61:123-130
11. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38:61-67
12. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation*. 1997;95:2395-2400
13. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:747-756
14. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990;82:124-139
15. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kubler W. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66:1105-1110

16. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-1243
17. Hara H, Schwartz RS. Transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74:1513-1517
18. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2002;346:677-682
19. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043-1048
20. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: Haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96:1463-1468
21. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856-2864
22. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: Implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:281-289
23. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, Norales A, Reichek N. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: Pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis*. 2008;17:81-88
24. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R, Kraft CD, Otto CM. Dependence of gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:827-835
25. Cannon SR, Richards KL, Crawford M. Hydraulic estimation of stenotic orifice area: A correction of the gorlin formula. *Circulation*. 1985;71:1170-1178
26. Kadem L, Rieu R, Dumesnil JG, Durand LG, Pibarot P. Flow-dependent changes in doppler-derived aortic valve effective orifice area are real and not due to artifact. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:131-137
27. Rifkin RD. Physiological basis of flow dependence of gorlin formula valve area in aortic stenosis: Analysis using an hydraulic model of pulsatile flow. *J Heart Valve Dis*. 2000;9:740-751
28. Segal J, Lerner DJ, Miller DC, Mitchell RS, Alderman EA, Popp RL. When should doppler-determined valve area be better than the gorlin formula?: Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:1294-1305
29. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, Karsch KR. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995;91:1196-1204



30. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *Am Heart J.* 2003;146:388-397
31. de Simone G, Galderisi M. Quantitation of left ventricular mass and function: Balancing evidence with dreams. *Ital Heart J.* 2002;3:562-570
32. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn WP, Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003;107:984-991
33. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, Gillijns H, Herijgers P, Flameng W, Carmeliet P, Van de Werf F, Pinto YM, Janssens S. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation.* 2005;112:1136-1144
34. Derumeaux G, Mulder P, Richard V, Chagraoui A, Nafeh C, Bauer F, Henry JP, Thuillez C. Tissue doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation.* 2002;105:1602-1608
35. Herrmann S. Quantifizierung der myokardialen funktion und des metabolismus bei patienten mit aortenklappenstenose vor und im verlauf nach aortenklappenersatz. [Http://opus.Bibliothek.Uni-wuerzburg.De/volltexte/2009/3718/](http://opus.Bibliothek.Uni-wuerzburg.De/volltexte/2009/3718/). 2008
36. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlohner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:577-584
37. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Stork S, Waller C, Beer M, Breunig F, Wanner C, Voelker W, Ertl G, Bijnens B, Strotmann JM. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J.* 2007;28:3020-3026
38. Köhler E, Tataru MC, al. e. Klinische echokardiographie - lehrbuch und video-atlas (cd-rom). Georg thieme verlag, stuttgart. 2001
39. Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, al. e. Doppler myocardial imaging - a textbook. Leuven university press, leuven belgium. 2002
40. Flachskampf F. Praxis der echokardiographie - das referenzwerk zur echokardiographischen diagnostik. Georg thieme verlag, stuttgart. 2002
41. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hirama M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue doppler imaging: In vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:717-724
42. Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, Bijnens B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic research in cardiology.* 2001;96:595-605
43. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:788-802

44. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158-1164
45. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2000;1:154-170
46. Kowalski M, Herbots L, Weidemann F, Breithardt O, Strotmann J, Davidavicius G, D'Hooge J, Claus P, Bijnens B, Herregods MC, Sutherland GR. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: A new approach to the quantitation of regional myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1085-1092
47. Strotmann JM, Janerot-Sjoberg B, Kimme P, Frohlich B, Voigt JU, Schreckenberger AB, Hatle L, Sutherland GR. The effect of pacing-induced heart rate variation on longitudinal and circumferential regional myocardial function after acute beta-blockade--a cardiac ultrasound study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2000;1:184-195
48. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijnens B, Rademakers FE. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2002;283:H792-799
49. Rahimtoola SH. Perspective on valvular heart disease: An update. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1-23
50. Acc/aha guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the american college of cardiology/american heart association. Task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1486-1588
51. Ross J, Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976;18:255-264
52. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). . Nationale versorgungsleitlinie chronische herzinsuffizienz - langfassung. Version 1.X. 2009 [cited: 23.07.2011]. Available from: [Http://www.Versorgungsleitlinien.De/themen/herzinsuffizienz](http://www.Versorgungsleitlinien.De/themen/herzinsuffizienz). 2009
53. Hoppe UC, Erdmann E. [guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the executive committee of the german society of cardiology--heart and circulation research, compiled on behalf of the commission of clinical cardiology in cooperation with pharmaceutical commission of the german physicians' association]. *Z Kardiologie*. 2001;90:218-237
54. Deutsche gesellschaft für allgemeinmedizin und familienmedizin (degam). Herzinsuffizienz. Düsseldorf: Degam; (degam-leitlinie; 9). 2006
55. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, Versteegh MI, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30:3037-3047

56. Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:877-884
57. Herrmann S, Stork S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlohner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:402-412
58. Keele KD. Leonardo da vinci's corpus of anatomical studies. *Hist Med.* 1980;8:4-5
59. Hamilton WF, Rompf JH. Movements of the base of the ventricle and relative constancy of the cardiac volume. *Am j physiol* 102, pp. 559–565. 1932
60. Høglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand.* 1988;224:557-562
61. Lundback S. Cardiac pumping and function of the ventricular septum. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986;550:1-101
62. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Function and structure of the failing left ventricular myocardium in aortic valve disease before and after valve replacement. *Basic research in cardiology.* 1991;86 Suppl 3:175-185

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. med. Frank Weidemann, da er es mir ermöglichte, diese Studie durchzuführen, sowie dem Betreuer dieser Arbeit Dr. med. Sebastian Herrmann, der mir dabei stets zur Seite stand.

Ferner möchte ich Klaus Graeber und Julian Küspert für ihre Korrekturarbeit danken. Sie halfen mir, das Geschriebene mit dem nötigen Abstand zu betrachten und kritisch zu reflektieren.

Meinen Vertrauten (im weitesten Sinne) für Toleranz und Rückenwind, wenn das Leben arbeitsreich war, und ebenso für die wunderbare Zerstreuung, wenn es das nicht war, sowie generell für ihre pure Gesellschaft.

Ich danke meinen Eltern für ihre großartige Unterstützung jeglicher Art, für ihr uneingeschränktes Vertrauen und ihre allgegenwärtige Liebe.