

Evaluation von echokardiographischen Prädiktoren für die Entwicklung einer hochgradigen Aortenklappenstenose

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Carina Kirsten Uehre

aus Neuwied

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer
2. Gutachter: PD Dr. Florian Recker

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2025

Aus der Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Anatomie und Funktion der Aortenklappe	7
1.2 Kalzifizierende Aortenklappenstenose	10
1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie	11
1.2.2 Pathologische Anatomie und Physiologie	14
1.2.3 Hämodynamik	15
1.2.4 Graduierung des Schweregrads	17
1.2.5 Symptomatik	20
1.2.6 Diagnostik	21
1.2.7 Therapie	28
1.2.7.1 Operativer und minimalinvasiver Aortenklappenersatz	28
1.2.7.2 Medikamentöse Therapie	32
1.3 Fragestellung	33
2. Methoden	34
2.1 Studiendesign	34
2.1.1 Einschlusskriterien	35
2.1.2 Ausschlusskriterien	36
2.1.3 Studienpopulation	36
2.1.4 Klinischer Endpunkt	37
2.1.5 Echokardiographische Parameter	37
2.1.6 Patientendaten und klinische Parameter	38
2.2 Datenerfassung	39
2.3 Statistische Analyse	39
3. Ergebnisse	40
3.1 Gesamtpopulation der Studie	40

3.2 Echokardiographische und klinische Eigenschaften der Gesamtpopulation bei Studienbeginn	40
3.3 Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation bei Folgeuntersuchung	43
3.4 Klinische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung	44
3.5 Echokardiographische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung	45
3.6 Univariate- und multivariate Regressionsanalyse	52
3.7 Analyse der Receiver Operating Charakteristika Kurve	53
4. Diskussion	54
5. Zusammenfassung	62
6. Abbildungsverzeichnis	63
7. Tabellenverzeichnis	64
8. Literaturverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappensklerose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AoK	Aortenklappe
AS	Aortenklappenstenose
AV $V_{\max}$	Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
d (Ab)	Aortenbulbusdiameter
EKG	Elektrokardiogramm
HI	Herzinsuffizienz
IVSd	Interventrikuläres Septum, diastolisch
IVSs	Interventrikuläres Septum, systolisch
LCC	Linkskoronares Klappensegel
LDL	Low-density-Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT	Linksventrikulärer Auswurftrakt
MPG/ P_{mean}	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
MMPs	Matrix-Metalloproteasen
NCC	Akoronares Klappensegel
$P_{\max}$	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RCC	Rechtskoronares Klappensegel
SV	Schlagvolumen
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1. Einleitung

Zunächst soll ein Überblick über die Anatomie und Funktionalität der Aortenklappe und die Aortenklappenstenose gegeben werden. Anschließend wird die Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Erkrankung betrachtet, bevor die Fragestellung erläutert wird.

Die primär degenerative Aortenklappenstenose (AS) ist die weltweit am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung und basiert auf einem progressiven fibrotisch-kalzifizierenden Umbau sowie einer Verdickung der Segelklappen und der damit einhergehenden Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Die damit verbundene Einschränkung der Klappenbewegung führt zu einer verringerten Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) und kompensatorischer linksventrikulärer Druckerhöhung. Langfristig hat dies eine linksventrikuläre Hypertrophie und letztlich eine Dekompensation mit reduziertem Blutfluss und den damit einhergehenden Symptomen zur Folge (Christ, 2022; Lorell und Carabello, 2000; Nkomo et al., 2006). Die Mortalität einer nicht behandelten Aortenklappenstenose beträgt innerhalb von zwei Jahren nach dem Auftreten von Symptomen 50 % (Feldman et al., 2021). Zu den klassischen Symptomen einer hämodynamisch signifikanten AS gehören Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und Symptome der Herzinsuffizienz. Dabei ist die vorherrschende Ursache der degenerativen AS die senile Variante im Rahmen einer progredienten kalzifizierenden Aortenklappenstenose mit degenerativ-sklerotischen Prozessen. Diese treten gehäuft nach dem 60. Lebensjahr auf und führen langfristig zu einer Verengung der Klappenöffnung (Christ, 2022). Bei der Erkrankung handelt es sich um einen aktiven Krankheitsprozess von Entzündung, Kalziumablagerungen und Verknöcherung, wobei es erhebliche Unterschiede in der Entstehung und im Verlauf gibt (Owens et al., 2010). Die degenerativ erworbene AS zeigt sich fast ausnahmslos als valvuläre Stenose. Eine weitere Form der AS stellt die kongenitale Klappenanomalie mit uni- oder bikuspiden Aortenklappensegeln und Verkalkungen dar, welche überwiegend bei jüngeren Patient*innen auftritt. Sekundäre Aortenklappenstenosen entstehen im Rahmen von rheumatoiden Veränderungen und sind gekennzeichnet durch fibrotisch verdickte und verkleinerte Klappentaschen (Christ, 2022). Darüber hinaus wird zwischen valvulärer AS

(gehäuft als degenerative AS), subvalvulärer (muskulöser) AS mit verkleinerter linksventrikulärer Ausflussbahn und supra- und subvalvulärer (membranöser) AS durch Verengung der Aorta ascendens unterschieden (Wilkenshoff und Kruck, 2011).

Obgleich die kalzifizierende Aortenklappenstenose zu den drei häufigsten kardialen Erkrankungen mit steigender Tendenz in Industrieländern zählt, gibt es bislang keine konservative kurative Therapie, welche dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirkt (Go et al., 2013; Nkomo et al., 2006). Der gegenwärtig kurative Therapieansatz umfasst einen minimal-invasiven oder operativen Klappenersatz, welcher die Heilung der AS anstrebt. Um die Mortalität der Erkrankung möglichst gering zu halten, sollte die Stenose so früh wie möglich diagnostiziert werden. Bei einer fortgeschrittenen, hämodynamisch signifikanten AS deuten klassische Symptome auf die Erkrankung hin. Dennoch kann es zu einem subtileren Erscheinungsbild ohne charakteristische Symptomatik kommen, beispielsweise lediglich zu einer Abnahme der Belastungsfähigkeit. Daher ist eine frühzeitige Diagnose, im besten Falle vor dem Auftreten von Symptomen, von großer Bedeutung (Christ, 2022). Die Echokardiographie ist der Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose und des Schweregrades der AS, sowie weiterer Pathologien der Herzfunktion und Morphologie. Als schnell durchführbare, kostengünstige und nicht invasive Bildgebung unterstreicht die Echokardiographie damit ihre Relevanz in der frühzeitigen Diagnostik und Identifizierung prognostischer Parameter der kalzifizierenden Aortenklappenstenose (Otto et al., 2021, Vahanian et al., 2022). In dieser Studie soll die Analyse klinischer und echokardiographischer Parameter von 153 Patient*innen Aufschluss über mögliche Prädiktoren für die progressive Entwicklung einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose und über eine frühzeitig präventive Behandlung geben.

1.1 Anatomie und Funktion der Aortenklappe

Abbildung 1 zeigt die Anatomie des Herzens und die Richtung des Blutflusses. Das rechte Herz pumpt sauerstoffarmes Blut in den Lungenkreislauf (kleiner Körperkreislauf) und das linke Herz pumpt das in der Lunge mit Sauerstoff angereicherte Blut in den großen Körperkreislauf zu den Organen. Um die richtige Strömungsrichtung des Blutes zu sichern, gibt es insgesamt vier Herzklappen, welche die vier Binnenräume (zwei Vorhöfe

und Herzkammern) mit den zu- und abführenden Gefäßen verbinden. Dabei wird zwischen zwei Arten, abhängig von ihrer Funktion und Aufbau, unterschieden. Die Segelklappen trennen auf beiden Herzseiten Vorhof und Kammer, die Taschenklappen trennen die Kammern und das jeweils abgehende Gefäß. Zu den Segelklappen gehören die Trikuspidalklappe (rechtes Herz) und die Mitralklappe (linkes Herz). Zu den sogenannten Taschenklappen gehören die Pulmonalklappe (angrenzend zur Pulmonalarterie und dem kleinen Körperkreislauf) und die Aortenklappe (Schwegler und Lucius, 2022).

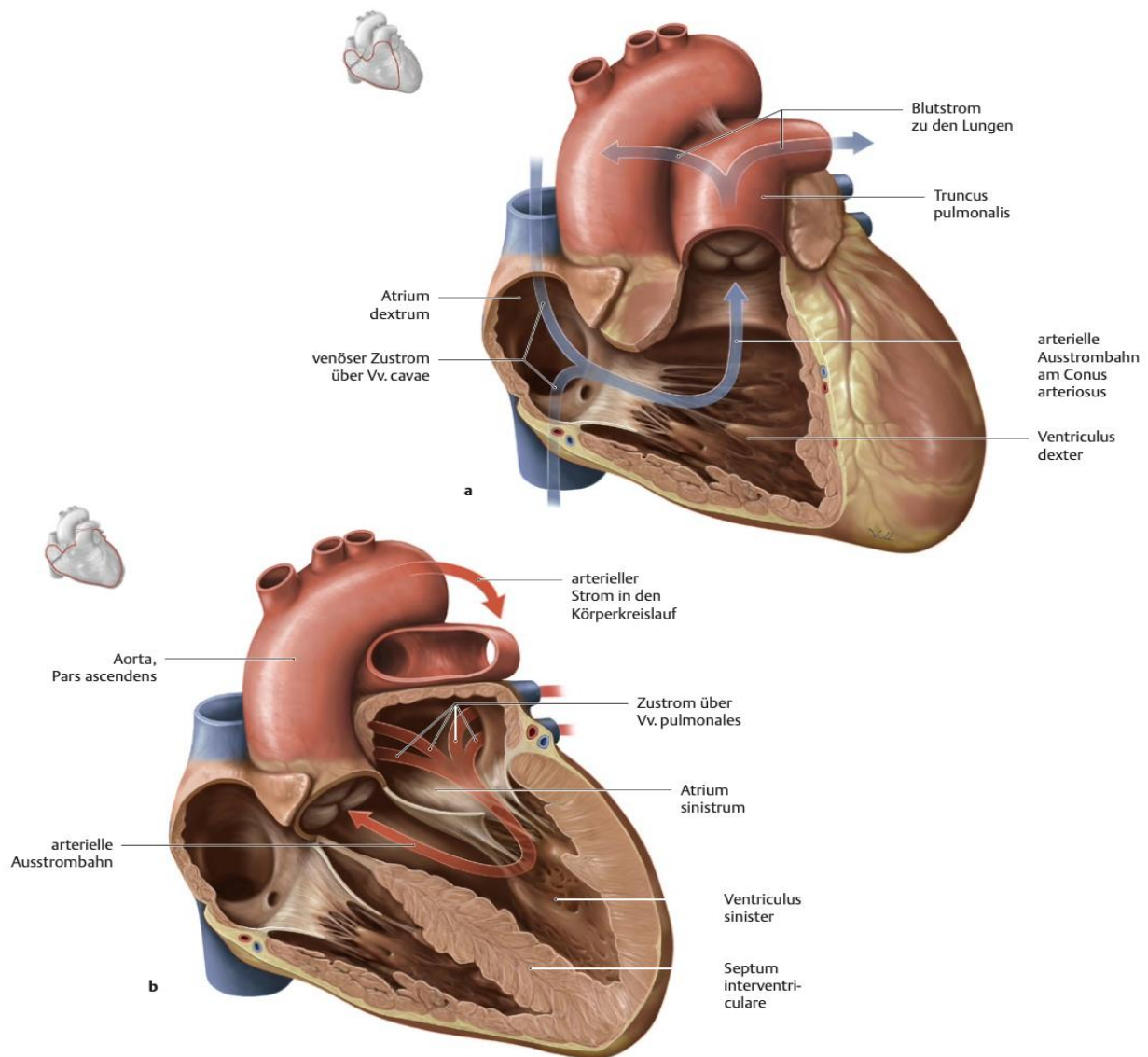


Abb. 1: Blutstrom im Herzen (überarbeitet und gekürzt; Schünke et al., 2018). Blutstrom im rechten Herzen (a): Ansicht von ventral; rechter Vorhof und rechter Ventrikel aufgeschnitten. Venöses Blut strömt über die V. cava superior und inferior in den rechten

Vorhof. Von dort strömt es bei geöffneter Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel. Im rechten Ventrikel wird es in die Ausflussbahn umgeleitet und strömt bei geöffneter Pulmonalklappe (hier geschlossen dargestellt) in die Lungen, wo es arterialisiert wird. Blutstrom im linken Herzen (b): Ansicht von ventral und links. Alle Herzhöhlen sind an ihrer Vorderseite aufgeschnitten. Arteriell Blut strömt von den Lungen (bei geöffneter Mitralklappe) entlang der Einflussbahn in den linken Ventrikel. Dort wird es auf die Ausflussbahn umgelenkt und bei geöffneter Aortenklappe (hier geschlossen dargestellt) in die Aorta (Pars ascendens), um von dort im gesamten großen Körperkreislauf - zuerst in die Aa. coronariae - verteilt zu werden.

Die Aortenklappe (AoK; Valva aortae) liegt zwischen der linken Herzkammer und dem Beginn der Aorta ascendens in der Ausflussbahn des Blutes. Die drei halbmondförmigen Taschen (Valvulae semilunaris) bestehen aus Bindegewebe mit Endokardüberzug. Jeweils ein feiner Knoten (Nodulus valvulae semilunaris) und ein seitlicher dünner Randsaum (Lunula valvulae semilunaris) jeder Taschenklappe schlagen beim Klappenverschluss aneinander und verdichten somit die Klappenöffnung. Abbildung 2 zeigt schematisch die Anatomie einer trikuspiden Aortenklappe im geschlossenen und geöffneten Zustand. Die Sinus aortae sind leichte Ausbuchtungen der Gefäßwand, aus welchen unmittelbar hinter den Taschenklappen die Koronargefäße (Aa. coronariae dextra und sinistra) entspringen. Insgesamt führen die Sinus aortae zu einer Querschnittsvergrößerung (Bulbus aortae) (Schünke et al., 2018).

Übersteigt in der Ventrikelsystole der intraventrikuläre Druck durch Myokardkontraktion den Arteriendruck, öffnen sich die halbmondförmigen Taschenklappen und Blut strömt durch die Aorta ascendens in den großen Körperkreislauf. Fällt der Druck zum Ende der Systole und Beginn der Ventrikeldiastole, kommt es kurzzeitig zu einer Blutflussumkehr von der Aorta in den linken Ventrikel. Dabei fließt das Blut in die Ausbuchtungen der Taschenklappen, führt zu einem Schluss der Aortenklappe und verhindert fast vollständig einen Blutrückstrom von der Aorta in den linken Ventrikel (Schünke et al., 2018). Somit fungiert die Aortenklappe als Ein-Wegeventil und verhindert, dass das Blut zurück in den linken Ventrikel sickert (Patel und Kirtane, 2016). Strukturelle Veränderungen wie Verkalkungen oder Vernarbungen der Aortenklappe führen langfristig zu einer Minderbeweglichkeit der Klappen Segel und damit zu einer eingeschränkten Funktion. Die zwei wesentlichen Dysfunktionen der Aortenklappe sind die Aortenklappeninsuffizienz (AI) und die am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung: Die

Aortenklappenstenose (Schünke et al., 2018; Nkomo et al., 2006). Bei einer AI kommt es zu einem Blutrückstrom in den linken Ventrikel durch einen unvollständigen Klappenverschluss, wohingegen bei der AS die Segelklappen nicht mehr ausreichend öffnen und der Blutstrom in die Aorta eingeschränkt ist (Schünke et al., 2018).

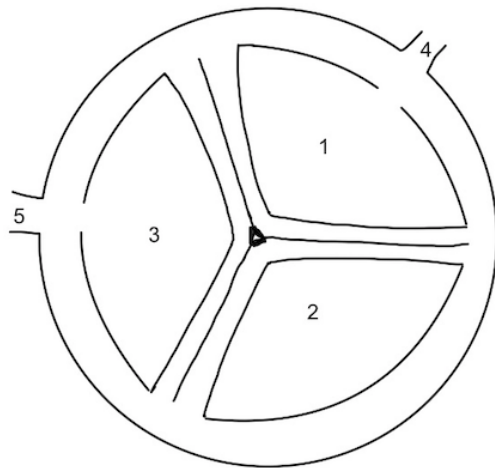


Abb. 2a

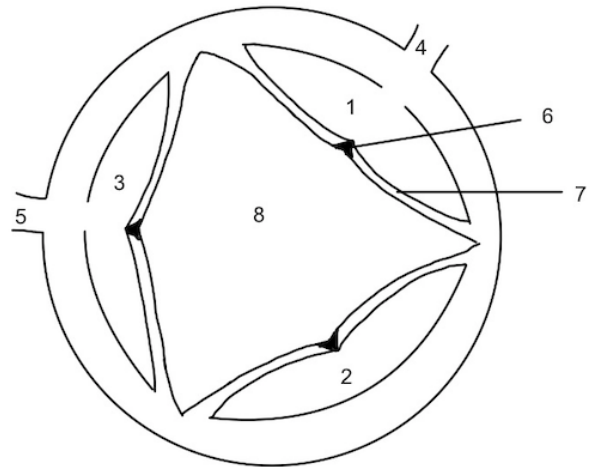


Abb. 2b

Abb. 2: Anatomie der Aortenklappe geschlossen (Abb.2a) und geöffnet (Abb.2b) (eigene Darstellung in Anlehnung an Schünke et al., 2018). 1: Valvulae semilunaris dextra (Rechtskoronare Tasche); 2: Valvulae semilunaris posterior (Akoronare Tasche); 3: Valvulae semilunaris sinistra (Linkskoronare Tasche); 4: Arteria coronaria dextra (rechte Koronararterie); 5: Arteria coronaria sinistra (linke Koronararterie); 6: Nodulus valvulae semilunaris (dextra); 7: Lanula valvulae semilunaris (dextra); 8: Aortenklappenöffnungsfläche.

1.2 Kalzifizierende Aortenklappenstenose

Als kalzifizierende Aortenklappenstenose wird ein Krankheitsbild der Aortenklappe bezeichnet, welches von einer Aortenklappensklerose bis zu einer manifesten Stenose mit signifikanter Funktionseinschränkung reicht und entsprechend alle Stadien der Krankheitsentwicklung umfasst. Die präklinische Phase der kalzifizierenden Aortenklappenstenose stellt die Aortenklappensklerose mit fokaler Klappenverkalkung und verdickung, ohne signifikante kardiale Funktionseinschränkung dar. Im Laufe der Jahre entwickelt sich die Aortenklappensklerose zur relevanten Stenose mit eingeschränkter Bewegung der Taschenklappe (Otto et al., 2021; Rajamannan et al., 2011). Besonders ältere Menschen sind von der Erkrankung betroffen. In der Altersgruppe der 18 bis 44-Jährigen beträgt die Wahrscheinlichkeit an einer kalzifizierenden

Aortenklappenstenose zu erkranken circa 0,3 % und steigt in der Altersgruppe der 75-Jährigen und Älteren auf über 11,7 % an (Nkomo et al., 2006).

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die AS ist nach der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste Herzerkrankung in Industrieländern, während die primär degenerative AS die häufigste Herzklappenerkrankung weltweit ist (Go et al., 2013; Nkomo et al., 2006). Ein Blick auf die geographische Verteilung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zeigt Heterogenität und einen Clustereffekt, der wahrscheinlich auf genetische Merkmale zurückzuführen ist (Probst et al., 2016). Eine gepoolte Analyse epidemiologischer Daten aus Industrieländern durch Osnabrugge et al. (2013) ergab, dass die Prävalenz für Patient*innen ≥ 75 Jahre, eine hochgradige AS zu entwickeln, bei 3,4 % lag und 75 % der Erkrankten von Symptomen betroffen sind. Auf der Grundlage demographischer Prognosen und aktuellen Prävalenzraten wird erwartet, dass sich die Zahl an erkrankten Patient*innen ≥ 70 Jahre mit AS in den nächsten 50 Jahren verdoppeln oder verdreifachen wird. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es keine ausreichenden Präventionsstrategien gibt, um das Fortschreiten der AKS zu einer manifesten AS abzuwenden (Danielsen et al., 2014; Osnabrugge et al., 2013; Jung und Vahanian, 2012). In der westlichen Welt ist die bikuspidale Klappenanlage die Hauptursache für eine AS bei jüngeren Patient*innen (Geiger und Zechner, 2018). Die sekundär erworbene rheumatoide Form der AS ist in Entwicklungsländern und ressourcenarmen Gebieten gehäuft anzutreffen und unterscheidet sich daher in der Epidemiologie von der primär degenerativen AS (Demirbağ et al., 2013; Sliwa et al., 2010).

Zu den häufigen Komorbiditäten bei Patient*innen mit AS gehören Diabetes mellitus Typ 2, chronische Nierenerkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Dyslipidämie und Anämie (Faggiano et al., 2012). Die Studie von Feldman et al. (2021) zeigt die häufigsten kardiovaskulären Komorbiditäten bei Patienten mit schwerer AS: Arterielle Hypertonie, kardiale Arrhythmien, Herzinsuffizienz und periphere Gefäßerkrankungen. In der Untersuchung von Rahami et al. (2018) wird die signifikante Assoziation zwischen arterieller Hypertonie und dem Risiko für die Entwicklung einer AS oder AI verdeutlicht:

Bei einer Blutdruckerhöhung von 20 mmHg erhöhte sich das Risiko für das Auftreten einer AS um circa 40 %. Besonders in jüngeren Gruppen wurden starke Assoziationen gefunden. Nach Lindman et al. (2016) könnte ein Kaskadenzyklus aus Arteriosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und arterieller Hypertonie zu mechanischem Stress und Kalzifikationen führen. Dennoch ist der kausale Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Auftreten einer AS noch nicht bewiesen und sollte weiterhin im Fokus der Forschung liegen (Rahami et al., 2018).

Die häufigsten nicht-kardialen Komorbiditäten sind Anämien, Elektrolytstörungen, Lungenerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Koagulopathien und Demenz. Modifizierbare Risikofaktoren sind insbesondere Adipositas, ungesunder Lebensstil und geringe Schlafqualität (Huang et al., 2022). Außerdem steigt die Inzidenzrate der kalzifizierenden Aortenklappenstenose mit zunehmendem Alter. Obwohl das Alter der Patient*innen möglicherweise nur ein Marker für die Dauer der Exposition gegenüber Risikofaktoren sein kann, ist es nach Owens et al. (2010) plausibel, dass komplexe altersbedingte metabolische und zelluläre Veränderungen die Entstehung einer kalzifizierenden Aortenklappenstenose fördern. Es besteht zudem ein erhöhtes genetisches Risiko für die Entwicklung einer AS. In der Studie von Thanassoulis et al. (2013) wurde festgestellt, dass genetische Variationen im LPA-Locus mit dem Auftreten von Verkalkungen und AS in Verbindung stehen. Darüber hinaus scheinen genetische Polymorphismen von Wachstumsfaktoren und Interleukin-10 die Entstehung der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zu beeinflussen (Ortlepp et al., 2004). In Abbildung 3 (B) ist schematisch die Morphologie einer kalzifizierenden Aortenklappe im geschlossenen und geöffneten Zustand dargestellt. Vergleichend zu einem schematischen Normalbefund (A) ist deutlich zu erkennen, dass die AÖF (1) erheblich verkleinert ist.

Angeborene Klappenanomalien, wie eine bikuspid- oder unikuspid Aortenklappe, sind prädisponierend für eine progrediente Klappenschädigung, da die abnorme Scherbelastung des Blutflusses die Verkalkung der Aortenklappe und Dilatation der Aortenwurzel begünstigt (Christ, 2022; Campbell, 1968). Abbildung 3 (C) zeigt schematisch den Aufbau einer bikuspiden Aortenklappe mit zwei funktionellen, ungleichgroßen Klappensegeln und auch hier ist im Vergleich zum Normalbefund (A) eine deutlich reduzierte AÖF (1) zu erkennen. Während der Embryonalentwicklung kommt es

zur unvollständigen Separation der Kommissuren (Michelena et al., 2014). Bei der bikuspiden Klappenanlage treten in der Regel in der Kindheit keine Symptome auf, die Erkrankung manifestiert sich erst im Erwachsenenalter. Die genetische Ursache ist nicht bekannt und es gibt variable Vererbungsmuster, allerdings haben 20 – 30 % der erkrankten Patient*innen auch eine positive Familienanamnese von bikuspiden Klappenanlagen (Nishimura, 2014). Hauptursache für eine sekundäre AS ist die rheumatoide Herzerkrankung, die auf rheumatisches Fieber zurückzuführen ist, welches wiederum durch eine unbehandelte Streptokokkeninfektion der Gruppe A verursacht wird. Die pathologische Klappenmorphologie zeigt das typische Merkmal der Fusion zweier Klappensegel (Demirbağ et al., 2013; Sliwa et al., 2010).

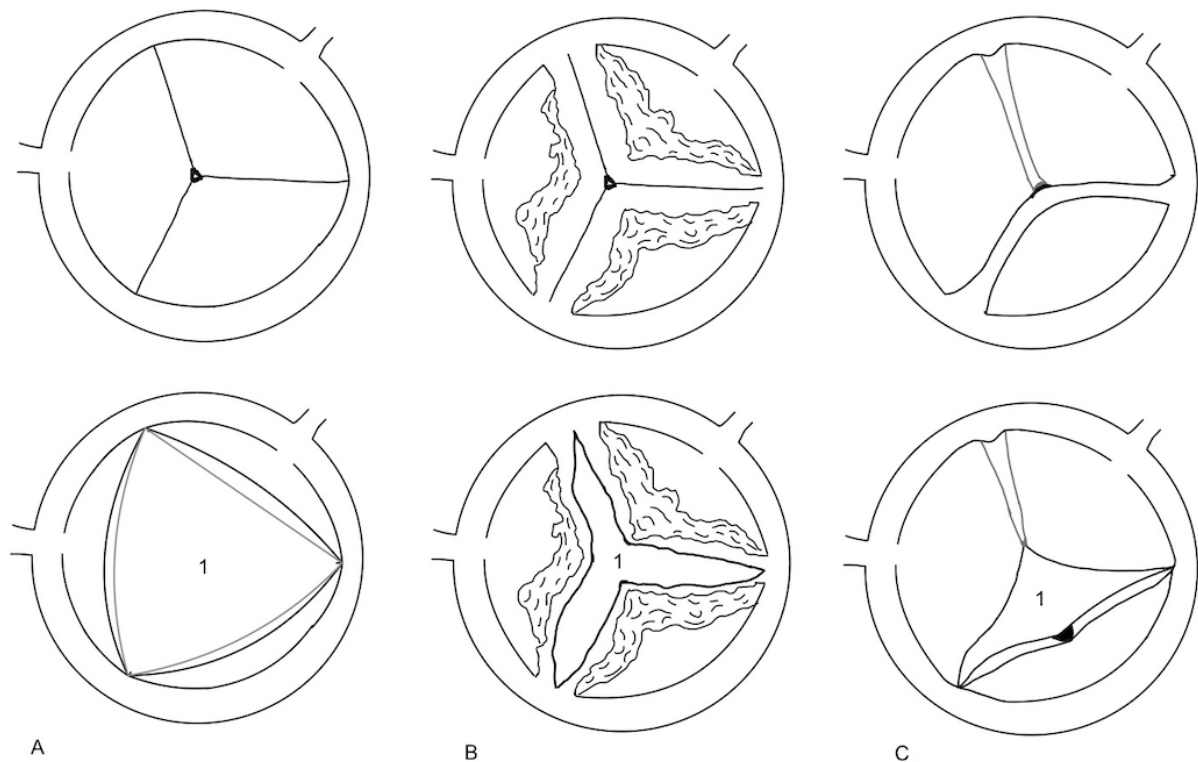


Abb. 3: Ätiologie der Aortenklappenstenose: Morphologie Normalbefund (A), der kalzifizierenden Aortenklappenstenose (B) und bikuspiden Klappe (C) im geschlossenen und geöffneten Zustand (eigene Darstellung in Anlehnung an Baumgartner et al., 2009). 1: Aortenklappenöffnungsfläche.

1.2.2 Pathologische Anatomie und Physiologie

Die Pathophysiologie der Kalzifikation, die zur Entwicklung einer AS führt, ist ein komplexer Prozess. Histologisch werden die Klappensegel in drei Schichten unterteilt. Die Ventrikularis (auf der Seite des Ventrikels) besteht vorrangig aus elastinreichen Fasern, wohingegen die zur Aorta gerichtete Fibrosa hauptsächlich Fibroblasten und Kollagenfasern enthält. Zwischen Ventrikularis und Fibrosa liegt die Spongiosa, die aus Fibroblasten, mesenchymalen Zellen und einer lockeren, mukopolysaccharidreichen Matrix besteht. Das Gebilde aus allen drei Schichten sorgt für Zugfestigkeit und Biegsamkeit, um eine wiederholte, kontinuierliche Bewegung zu gewährleisten (Freeman und Otto, 2005). Anfängliche subendotheliale, plaqueartige Läsionen auf Seite der Fibrosa zeigen vermehrte Akkumulation von Lipoproteinen, einschließlich Lipoprotein(a) und LDL (Low-density-Lipoprotein), die Oxidation von LDL und mikroskopische Verkalkung (O'Brien et al, 1996; Olsson et al., 1999). Die Studie von Kaden et al. (2005) hat ergeben, dass auch die Expression und Aktivierung von Matrix-Metalloproteasen (MMPs) im Zusammenhang mit dem Matrixumbau der kalzifizierenden Aortenklappenstenose steht. Die Einwanderung von Leukozyten erhöht die Proliferation von Myofibroblasten, deren Sekretion von $\text{TNF}\alpha$ und damit die Expression von MMPs. Histopathologisch tragen die sogenannten Schaumzellen, bestehend aus Makrophagen, der Pathogenese der Arteriosklerose bei, indem sie oxidativ modifiziertes LDL aufnehmen (Ollson et al., 1999). Die anfänglichen Läsionen entstehen wahrscheinlich auf Basis einer erhöhten mechanischen Belastung und Destruktion des Endothels. Die höchste mechanische Belastung liegt auf der Aortenseite im Flexionsbereich der Klappensegel. Das akoronare Segel ist häufig zuerst von Läsionen betroffen (vgl. Abb. 2). Die wahrscheinlichste Ursache hierfür ist, dass die Scherspannung über dem akoronaren Segel durch einen geringeren diastolischen Blutfluss niedriger ist als über dem rechten und linken Segel (Beppu et al., 1993; Pachulski et al., 1993). Nach Mohler III (2001) findet mit fortschreitender Erkrankung eine aktive Knochenbildung statt. 83 % der untersuchten Aortenklappen (nach Entfernung bei Klappenersatz) wiesen dystrophische Merkmale auf, und 13 % enthielten lamellares und endochondrales Knochengewebe. Eine anfängliche Endothelverletzung oder -dysfunktion führt zur Immunzellinfiltration und myofibroblastischer Differenzierung (Yutzey et al., 2014). Bei chronischer

Niereninsuffizienz (CKD) sind Hyperphosphatämie, ein erhöhter Anteil von Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 und Hyperparathyreoidismus wesentliche Faktoren für den Prozess der Verkalkung, da es zu komplexen Interaktionen zwischen Promotoren und Inhibitoren kommt (Dube et al., 2021). Fortschreitende Kalzifikation der Klappensegel bedingt eine Verdickung und Bewegungseinschränkung und führt folglich zu einer verkleinerten AÖF während der Systole (Lindman et al., 2016). Das Resultat ist eine Obstruktion des LVOT und eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit (Pawade et al., 2019). In der Studie von Patel et al. (2023) wiesen bikuspidale Aortenklappen bei hochgradiger AS wesentlich mehr Fibrosierung auf als trikuspidale Aortenklappen bei hochgradiger AS, insbesondere bei Frauen. Abbildung 4 veranschaulicht den Progress der Sklerose einer Aortenklappe bis zur manifesten Kalzifikation und Stenosierung. Auf der rechten Seite sind massive Verkalkungen und Lipidveränderungen zu erkennen.

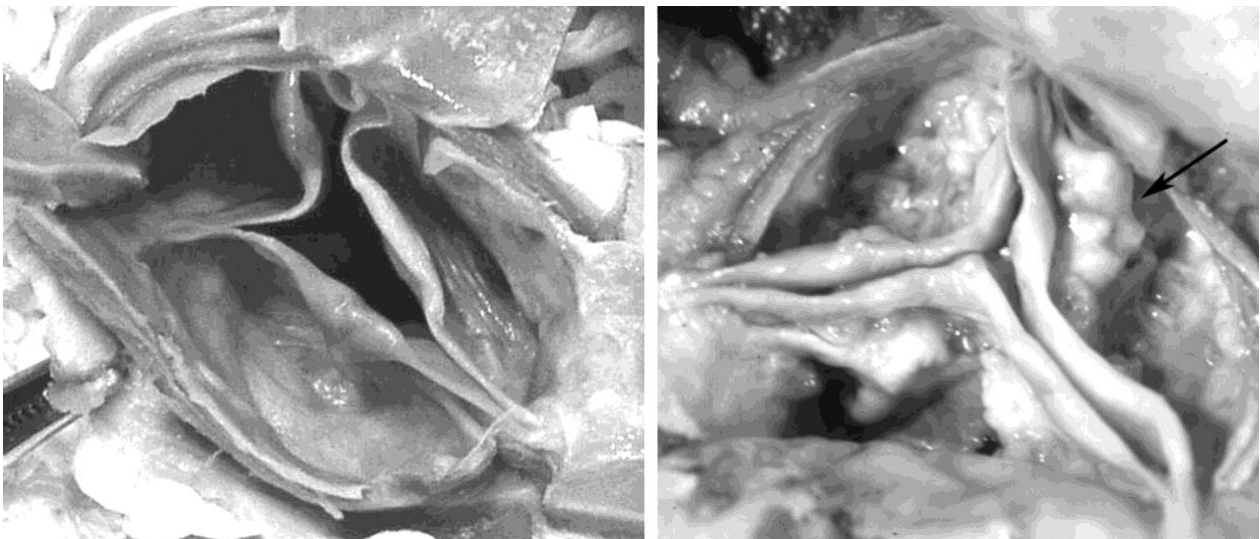


Abb. 4: Grobpräparat einer geringfügig erkrankten Aortenklappe (links) und einer hochgradig stenotischen Aortenklappe (rechts). Bei der stark stenotischen Klappe sind auf der Aortenseite der Segelklappen auffällige lipo-kalzifizierte Veränderungen zu erkennen (Pfeil), wobei die Kommissuren verschont bleiben (überarbeitet; Freeman und Otto, 2005).

1.2.3 Hämodynamik

Im Wesentlichen besteht die pathologische Hämodynamik der AS aus der Dysbalance zwischen Klappenobstruktion, aufgrund der verringerten AÖF, sowie zunehmender Druckbelastung und der Fähigkeit des Herzens die steigende Belastung zu bewältigen.

Der Anstieg des systolischen Blutdrucks erzeugt ein mechanisches Signal für die Reexpression unreifer fetaler Gene, die zu einem unkoordinierten Herzwachstum führen. Es wird angenommen, dass dies eher auf eine Hypertrophie der Kardiomyozyten als auf eine Hyperplasie zurückzuführen ist, da diese nach der Geburt eine terminale Differenzierung durchlaufen. Die steigende Anzahl von Sarkomeren führt zu einer Verbreiterung der Myozyten und Verdickung der Herzwand, um die Wandspannung bei steigendem systolischem Blutdruck zu regulieren. Das Myozytenwachstum wird von myokardialer Fibrose und Ausbildung neuer Kapillar- und Nervengeflechte begleitet (Lorell und Carabello, 2000). Die LVH führt jedoch zu einer insgesamt verringerten Koronargefäßdichte und einem erhöhten transmuralen Druck. Der erhöhte koronare Gefäßwiderstand führt zu einer Verringerung der koronaren Flussreserve (Julius et al., 1997, Rajappan et al., 2002). Eine Verringerung der AÖF auf $\leq 2,0 \text{ cm}^2$ (Normwert rund $3,5 \text{ cm}^2$) bedingt demnach zunächst eine linksventrikuläre Nachlasterhöhung und infolgedessen eine konzentrische Hypertrophie des Muskelgewebes (Christ, 2022). Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, ist nicht nur die maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit ($AV \ V_{\max}$), sondern auch der mittlere Druckgradient ($MPG/\Delta P_{\text{mean}}$) und die AÖF für die Einstufung des Schweregrads von Relevanz. Bei geringgradiger AS bleiben die Drücke in den Ventrikeln und pulmonalen Kapillaren unter Ruhebedingungen weitgehend normal. Ursächlich ist die progressive Hypertrophie über einen gewissen Zeitraum, welche ein suffizientes Herz-Zeit-Volumen ermöglicht. Der Anstieg der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz und die gesteigerte Herzfrequenz sind ebenfalls erste Kompensationsmechanismen. Bei körperlicher Anstrengung und Progredienz der AS kann jedoch der myokardiale Sauerstoffbedarf nicht gedeckt werden und es kommt zu einer belastungsabhängigen subendokardialen Ischämie bei reduziertem Koronarperfusionsdruck und verminderter Koronarreserve (Christ, 2022). Die verringerte koronare Flussreserve ist der Hauptfaktor für die entstehende Myokardischämie und Auslöser von Symptomen. Bei anhaltender Ischämie kommt es zur Apoptose von Myozyten und zur Entstehung einer myokardialen Fibrose in den subendokardialen und mittleren Wandschichten, welche nach einem Aortenklappenersatz nicht reversibel ist (Julius et al., 1997).

1.2.4 Graduierung des Schweregrads

Gemäß der European Society of Cardiology erfolgt die Graduierung der AS anhand der AV $V_{\max}$, des ΔP_{mean} und der AÖF in drei Schweregrade: Leichtgradig, mittelgradig und hochgradig (Geiger und Zechner, 2018). Die normale Klappenöffnungsfläche bei Erwachsenen beträgt 3,0 – 4,0 cm² (Baumgartner et al., 2009). In Tabelle 1 sind die Cut-off-Werte der genannten Parameter zusammengefasst.

Tab. 1: Empfehlung zur Klassifizierung des Schweregrads von Aortenklappenstenosen. AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; ΔP_{mean} : Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe.

Parameter	Quantifizierung der Aortenklappenstenose		
	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig
AV $V_{\max}$ (m/s)	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	> 4,0
AÖF (cm ²)	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
ΔP_{mean} (mmHg)	< 30	30 - 50	> 50

Eine spezifischere Einstufung der AS erfolgt durch Miteinbeziehung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) neben der AV $V_{\max}$ und des ΔP_{mean} . Hierfür findet die Guideline der American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) eine Klassifizierung der AS in grundlegend vier Stadien (Otto et al., 2021) (vergleiche Tabelle 2).

Stadium A sind Patient*innen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer AS. Dazu zählt beispielsweise eine bikuspidale Aortenklappe oder der Beginn einer Aortenklappensklerose. Die AV $V_{\max}$ ist nicht erhöht und es besteht keine Symptomatik. Patient*innen in Stadium B zeigen eine fortschreitende hämodynamische Obstruktion mit progressiver Kalzifikation der Aortenklappe. Folglich sind hier die AV $V_{\max}$ und der ΔP_{mean} bereits erhöht, es zeigen sich jedoch keine relevanten Symptome.

Stadium C inkludiert stark verkalkte Segelklappen oder angeborene AS mit hoher Bewegungseinschränkung, folglich einer schweren AS mit einer AV $V_{\max}$ > 4 m/s, ΔP_{mean} > 40 mmHg und einer stark verkleinerten AÖF < 1 cm² (Otto et al., 2021). Zudem wird zwischen Stadium C1 und C2 unterschieden: In C1 liegt eine beginnende Hypertrophie sowie linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei normaler LVEF vor. Letzteres ist

hingegen in Stadium C2 auf $< 50\%$ verringert. Beide Stadien zeigen allerdings keine signifikante Symptomatik (Otto et al., 2021).

Stadien D1 – D3 (vergleiche Tabelle 2) beinhalten alle hochgradigen AS mit relevanter Symptomatik. Dabei wird einerseits zwischen einer AS mit hohem ΔP_{mean} von > 40 mmHg und AÖF < 1 cm² bei normalem (oder erhöhtem) Blutfluss (LVEF $> 50\%$; vergleiche Tabelle 2, Stadium D1) und der Low-Flow-Low-Gradient AS andererseits unterschieden. Die meisten Patient*innen mit hochgradiger AS weisen Ersteres auf: Ein erhöhter Druckgradient und verkleinerte AÖF, unabhängig von normwertiger oder eingeschränkter LVEF $< 50\%$ (vergleiche Tabelle 1, Stadium D2) (Otto et al., 2021). Es sollten jedoch mögliche Ursachen für einen erhöhten Blutfluss, wie Fieber, Hyperthyreose oder Schwangerschaft ausgeschlossen werden, da diese zu erhöhten Gradienten führen können (Geiger und Zechner, 2018). Ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patient*innen zeigt jedoch einen geringeren mittleren Druckgradienten (ΔP_{mean} von < 40 mmHg) bei ebenfalls verkleinerter AÖF (< 1 cm²). Es wird zwischen zwei Subtypen der Low-Flow-Low-Gradient AS differenziert: Bei der „paradoxen“ Low-Flow-Low-Gradient AS ist trotz reduziertem Schlagvolumen (SV) die LVEF $> 50\%$ erhalten, wohingegen die klassische Low-Flow-Low-Gradient AS bei reduziertem SV auch eine geringere LVEF aufweist $< 50\%$ (vergleiche Tabelle 2) (Otto et al., 2021). Mittels Dobutamin-Stressechokardiographie sollten bei Verdacht auf eine Low-Flow-Low-Gradient AS die Änderung der Flussgeschwindigkeiten und Druckgradienten über der AoK und der AÖF unter Belastung genauer untersucht werden, um die kontraktiven Reserven zu bewerten (Geiger und Zechner, 2018). Die hämodynamischen Parameter sind wie Tabelle 2 (Stadien D1 – D3) zu entnehmen stark erhöht, die Segelklappen zeigen eine starke Kalzifikation und Bewegungseinschränkung. Neben der Hypertrophie und diastolischen Dysfunktion (vergleiche Stadium C, Tabelle 2) besteht häufig eine pulmonale Hypertension und eine damit verbundene Symptomatik wie belastungsabhängige Dyspnoe, Angina, Synkopen oder auch eine Herzinsuffizienz. In Tabelle 2 sind die genannten Stadien der AS aufgezeigt (Otto et al., 2021).

Tab. 2: Stadien der valvulären Aortenklappenstenose (überarbeitet und gekürzt; Otto et al., 2021). AS: Aortenklappenstenose; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; ΔP_{mean} : Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe; LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie; LV Dysfunktion: Linksventrikuläre Dysfunktion; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV: Linker Ventrikel; SV: Schlagvolumen; HI: Herzinsuffizienz; AI: Aortenklappeninsuffizienz; AKS: Aortenklappenverkalkung; AoK: Aortenklappe.

Stadium	Definition	Klappenanatomie	Hämodynamik	Hämodynamische Konsequenzen	Symptome
A	Erhöhtes Risiko	Bikuspid (oder andere kongenitale Anomalie) AKS	AV $V_{\max} < 2$ m/s	Keine	Keine
B	Progressive AS	Leicht - mäßige Kalzifikation mit leichter Bewegungseinschränkung; Rheumatisch veränderte AoK	Leicht: AV $V_{\max}$ 2,0 – 2,9 m/s; $\Delta P_{\text{mean}} < 20$ mmHg Mäßig: AV $V_{\max}$ 3,0 – 3,9 m/s; $\Delta P_{\text{mean}} 20 – 39$ mmHg	Evtl. frühe diastolische LV Dysfunktion Normale LVEF	Keine
C	Asymptomatisch hochgradige AS				
C1	Asymptomatisch hochgradige AS	Schwere Kalzifikation mit starker Bewegungseinschränkung	AV $V_{\max} \geq 4$ m/s; $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg AÖF $\leq 1,0$ cm ²	Diastolische LV Dysfunktion Mäßige LVH Normale LVEF	Keine
C2	Asymptomatisch hochgradige AS mit LV Dysfunktion	Schwere Kalzifikation mit starker Bewegungseinschränkung	AV $V_{\max} \geq 4$ m/s; $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg AÖF $\leq 1,0$ cm ²	LVEF < 50 %	Keine
D	Symptomatisch hoch-gradige AS				
D1	Symptomatisch hochgradige AS	Schwere Kalzifikation mit starker Bewegungseinschränkung	AV $V_{\max} \geq 4$ m/s; $\Delta P_{\text{mean}} \geq 40$ mmHg AÖF $\leq 1,0$ cm ² AÖF vergrößert bei kombinierter AS/AI	Diastolische LV Dysfunktion LVH Evtl. pulmonale Hypertension	Belastungsabhängige Dyspnoe Angina Synkope
D2	Symptomatisch hochgradige low-flow/low-gradient AS	Schwere Kalzifikation mit starker Bewegungseinschränkung	AÖF $\leq 1,0$ cm ² mit AV $V_{\max} < 4$ m/s; $\Delta P_{\text{mean}} < 40$ mmHg Dobutamin Stress-Echokardiographie: AÖF $\leq 1,0$ cm ² mit AV $V_{\max} \geq 4$ m/s	Diastolische LV Dysfunktion LVH LVEF < 50 %	Herzinsuffizienz Angina Synkope
D3	Symptomatisch hochgradige low-gradient AS mit normaler LVEF	Schwere Kalzifikation mit starker Bewegungseinschränkung	AÖF $\leq 1,0$ cm ² ; AV $V_{\max} < 4$ m/s; $\Delta P_{\text{mean}} < 40$ mmHg Schlagvolumen-Index < 35 ml/m ² (bei normotensivem Blutdruck)	Erhöhte relative LV-Wanddicke Verkleinerter LV mit geringem SV Restriktive diastolische Füllung	Herzinsuffizienz Angina Synkope

1.2.5 Symptomatik

Typisch für die AS ist ein jahrelang weitgehend asymptomatischer Verlauf mit suffizienter Kompensation, bis die symptomatische hämodynamische Dekompensation abrupt einsetzt. Die Symptomatik einer manifesten AS äußert sich in verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, Schwindel und der klassischen Trias: Dyspnoe, Angina und Synkopen (Christ, 2022). Mehr als 50 % der Patient*innen mit schwerer AS zeigen pektanginöse Beschwerden. Angina pectoris Symptome treten wahrscheinlich aufgrund einer verminderten koronaren Flussreserve auf, selbst wenn angiographisch normale Koronargefäße beurteilt werden. Dies würde auch erklären, weshalb sich pektanginöse Beschwerden nach einem Aortenklappenersatz häufig zurückbilden können (Julius et al., 1997). Schwindel, Kurzatmigkeit oder Müdigkeit sind Ausdruck der Unfähigkeit des Herzens, die zusätzliche Arbeit aufgrund des erhöhten Drucks adäquat zu leisten (Patel und Kirtane, 2016). Äußert sich bei Patient*innen die Symptomatik der Obstruktion, verschlechtert sich die Prognose ohne Operation erheblich (Christ, 2022). Abbildung 5 zeigt, dass vor dem Auftreten der Symptomatik eine lange Latenzzeit mit asymptomatischem Verlauf besteht. Währenddessen sind Morbidität und Mortalität gering. Bei dem Vorliegen einer mittelgradigen AS (vergleiche Tabelle 1 und Tabelle 2) nimmt die Progression der Symptomatik zu, mit einer Erhöhung der AV $V_{\max}$ um 0,3 m/s und des ΔP_{mean} um circa 7 mmHg, sowie einer Reduktion der AÖF um circa 0,1 cm² (Spes und Klauss, 2022). Zusammengefasst wird die AS in einer asymptomatischen Phase zu Beginn der Erkrankung mit erhöhter Arbeitslast durch eine verringerte AÖF kompensiert und das Auftreten von Symptomen ist ein Indikator für eine linksventrikuläre Dekompensation. Aufgrund hoher Prävalenzen von Komorbiditäten ist die Symptombeurteilung nicht immer eindeutig und sicher (Saikrishnan et al., 2014). Beispielsweise zeigt sich Dyspnoe sowohl bei Patient*innen mit AS als auch mit CKD, sowie bei Anämien oder pulmonaler Stauung (Salerno et al., 2017).

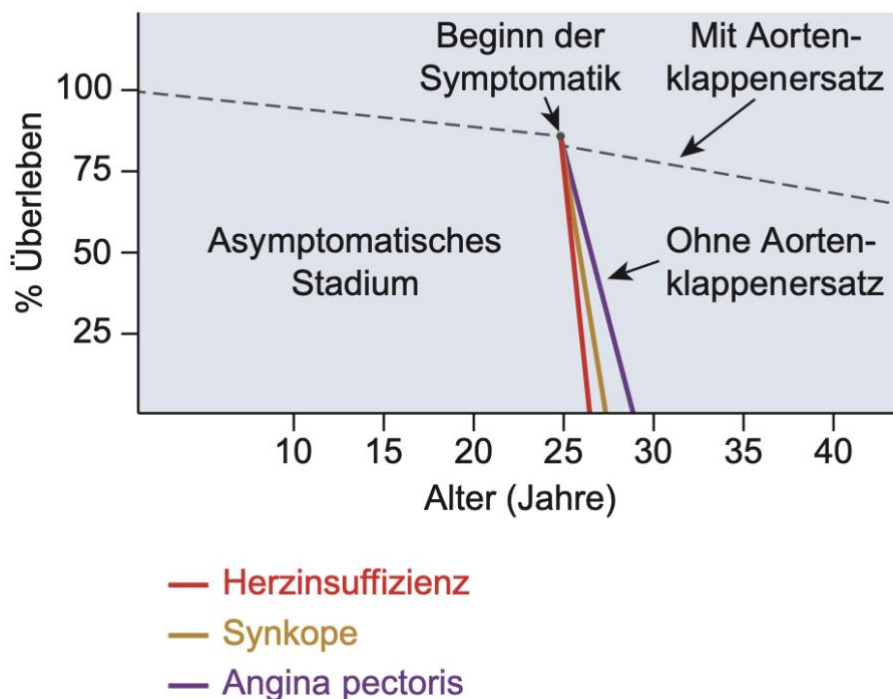


Abb. 5: Verlauf der Aortenstenose (Spes und Klauss, 2022).

1.2.6 Diagnostik

Grundsätzlich sind eine initiale vollständige körperliche Untersuchung und eine Herzauskultation Teil einer adäquaten Diagnostik. Typische Auskultationsbefunde bei AS sind ein spindelförmiges Holosystolikum im zweiten Interkostalraum parasternal rechts und am Erb'schen Punkt im dritten Interkostalraum parasternal links mit einer Fortleitung des Strömungsgeräusches in den Aortenbogen und in die Karotiden. Der zweite Herzton kann fehlen oder durch die verlängerte aortale Ejektionsphase paradox gespalten sein. Sind die Klappensegel noch teilmobil, kann frühsystolisch ein sogenannter Ejektionsklick auskultiert werden. Bei Hypertrophie assoziierter Relaxationsstörung kann auch ein vierter Herzton als Korrelat der atrialen Füllung zu hören sein (Christ, 2022). Bei hochgradiger AS kann dieser auch vollkommen fehlen und ist als „stille“ AS nicht mehr auskultierbar, da das Schlagvolumen signifikant reduziert ist (Spes und Klauss, 2022; Christ, 2022). Generell gilt: Je länger das Systolikum in der Auskultation der AoK, desto schwerer die Obstruktion bei kompensierter AS (Christ, 2022). Die LVH bei fortgeschrittener AS äußert sich durch einen hebenden, lateralisierten Herzspitzenstoß im

fünften Interkostalraum medioklavikulär links (Christ und Sagmeister, 2019). Auch ein langsamer Pulsanstieg, der sogenannte Parvus et tardus, kann ein Anhaltspunkt für die Verdachtsdiagnose AS sein (Spes und Klauss, 2022). Im Elektrokardiogramm (EKG) sind neben Erregungsleitungsstörungen häufig Anzeichen einer LVH auf Grund hoher linkspräkordialen R-Zacken (Sokolow-Index $\geq 3,5\text{mV}$) zu finden. Darüber hinaus sind ST-Veränderungen im EKG auf eine subendokardiale Ischämie zurückzuführen, ebenso wie ein Linkstyp oder überdrehter Linkstyp der Herzachse (Christ, 2022). Eine T-Negativierung kann ebenfalls auf eine subendokardiale Ischämie hindeuten. Bei akuten pektanginösen Symptomen sollten außerdem ein Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte und Myokardmarker bestimmt werden, um andere Diagnosen wie einen Myokardinfarkt auszuschließen (Spes und Klauss, 2022). Zur weiteren Diagnostik gehört die Kontrolle der Natriuretischen Peptide. Diese geben Aufschluss über das symptomfreie Überleben bei hochgradiger AS mit geringem oder normalen Fluss, sowie über Patient*innen mit asymptomatischer AS und hohem Risiko, welche von einem Aortenklappenersatz profitieren könnten (Vahanian et al., 2022).

Die zu Beginn konzentrische LVH ist in der Röntgenprojektion kaum sichtbar; erst im weiteren Verlauf ist eine Abrundung der Herzspitze, die sogenannte Holzschuh-Konfiguration, ein erstes Zeichen der AS. Des Weiteren sind eine poststenotische Erweiterung der Aorta ascendens, eine Einengung des Retrokardialraums und signifikante Verkalkungen der Klappensegel typische Merkmale einer fortgeschrittenen AS (Christ, 2022).

Entscheidend für die Diagnosestellung der AS ist die (Doppler-) Echokardiographie. Diese ist der Goldstandard und ermöglicht die visuelle Darstellung der Klappenmorphologie und der Bewegungseinschränkungen (Christ, 2022). Im Normalfall ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) hinreichend. Wenn die Schall- oder Bildqualität unzureichend ist, wird eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt (Geiger und Zechner, 2018). Die Klappensegel sind in der Regel verdickt, echodicht und zeigen eine aufgehobene oder reduzierte Klappenseparation in verschiedenen Anlotebenen. Eine LVH ist ebenso wie eine eingeschränkte Kontraktilität des linken Ventrikels im Spätstadium typisch. Zusätzlich kann auch der linke Vorhof vergrößert sein. Poststenotisch ist häufig eine Dilatation der Aortenwurzel/Aorta ascendens zu beobachten (Wilkenshoff und Kruck, 2011). Bei dem Vorhandensein einer bikuspiden

Klappenanlage (siehe Abb. 2B) sollte darauf geachtet werden, dass die der Herzklappe während der Systole identifiziert wird, da sie bei Vorliegen einer Raphe in der Diastole mit einer trikuspiden Klappenanlage verwechselt werden kann (Geiger und Zechner, 2018). Weiterhin können assoziierte Klappenerkrankungen wie Mitralklappeninsuffizienz oder pulmonale Hypertonie dargestellt werden (Christ, 2022). Ferner werden diastolische und systolische linksventrikuläre Funktion, Diameter Ausflusstrakt, Erweiterung der Aorta, Grad der Verkalkung und die Wanddicken (IVSs und IVSd) erfasst (Spes und Klauss, 2022).

Neben der visuellen Beurteilung der Aortenklappe stellt der Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler), welcher die Geschwindigkeit des Jets über der Aortenklappe misst, eine entscheidende Rolle bei der Evaluation dar (Currie, 1985). Die Doppler-Sonographie wird zur Quantifizierung von Blutfluss und intrakardialen Druckverhältnissen verwendet, indem der Doppler-Schallkopf in konstanter Frequenz Ultraschallwellen aussendet. Wird die Ultraschallwelle von Erythrozyten im Blut reflektiert, kommt es gemäß des Doppler-Effektes zur Frequenzänderung und die Geschwindigkeit der Erythrozyten wird errechnet (Christ und Sagmeister, 2019). Basierend auf der Bernoulli-Gleichung wird mithilfe der Flussbeschleunigung der mittlere transvalvuläre Druckgradient (ΔP_{mean}) ermittelt. Unter zusätzlicher Verwendung der Geschwindigkeit im LVOT und dem Diameter des LVOT wird mittels Kontinuitätsgleichung die AÖF berechnet (Currie, 1985). Der Diameter des LVOT (d) wird in der parasternal langen Achse, parallel zur Aortenklappenebene und vor dem Aortenklappenostium, gemessen. Zur Erfassung der AV V_{max} wird der CW-Doppler so positioniert, dass Blutfluss und Dopplersignal möglichst parallel laufen, meist mittels Pencilsonde parasternal rechts oder im apikalen Fünfkammerblick. Die Spitze der Kurve zeigt die AV V_{max} , die Hüllkurve dient der Erfassung des Zeitintervalls bis zur AV V_{max} und des ΔP_{mean} des maximalen transvalvulären Druckgradienten (P_{max}). Moderne Echokardiographiegeräte erfassen den ΔP_{mean} und P_{max} durch das Umfahren der Hüllkurve automatisch. Abbildung 6 zeigt beispielhaft eine CW-Doppler Messung bei einer AS mit erhöhten Werten (Geiger und Zechner, 2018).

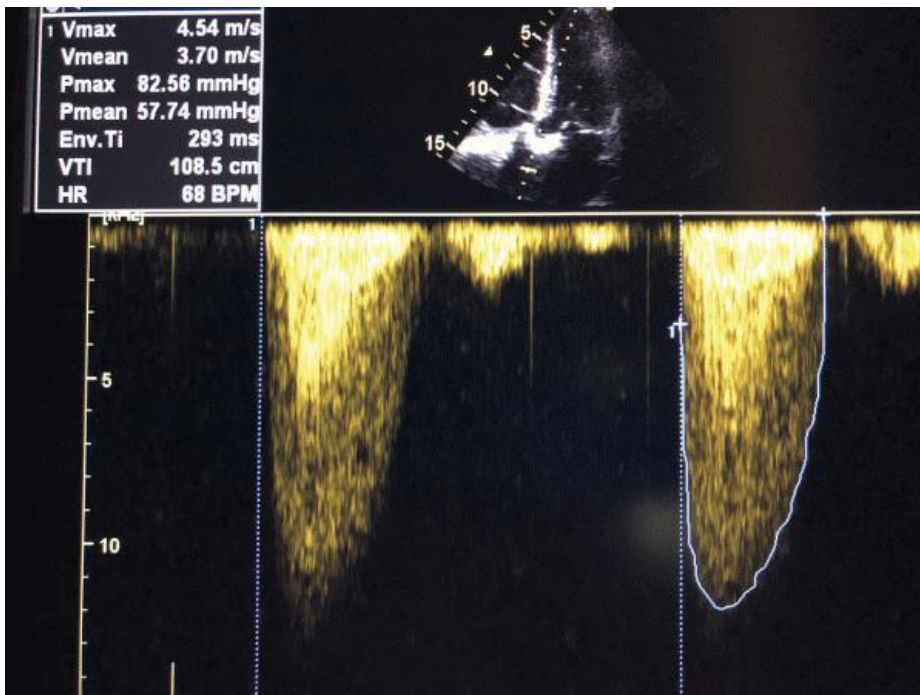


Abb. 6: CW-Doppler: Aortenklappenstenose (vergleiche Geiger und Zechner, 2018). $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; V_{mean} : Mittlere transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; $P_{\max}$: Maximaler transvalvulärer Druckgradient; P_{mean} : Mittlerer transvalvulärer Druckgradient; Env. Ti: Hüllkurve Geschwindigkeits-Zeitintervall; VTI: Geschwindigkeits-Zeitintervall; HR: Herzfrequenz.

Mithilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung kann der maximale Druckgradient auch wie folgt berechnet werden:

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

Der Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) misst die Flussbeschleunigung über der Aortenklappe im apikalen Fünf- oder Dreikammerblick. Wichtig ist dabei, dass eine laminare Strömungskurve dargestellt wird. Die Messung des Zeitintervalls erfolgt auch hier durch das Umfahren der Hüllkurve (Geiger und Zechner, 2018). Abbildung 7 zeigt die schematische Diagnostik mit CW- und PW-Doppler zur Berechnung der AÖF und des ΔP_{mean} .

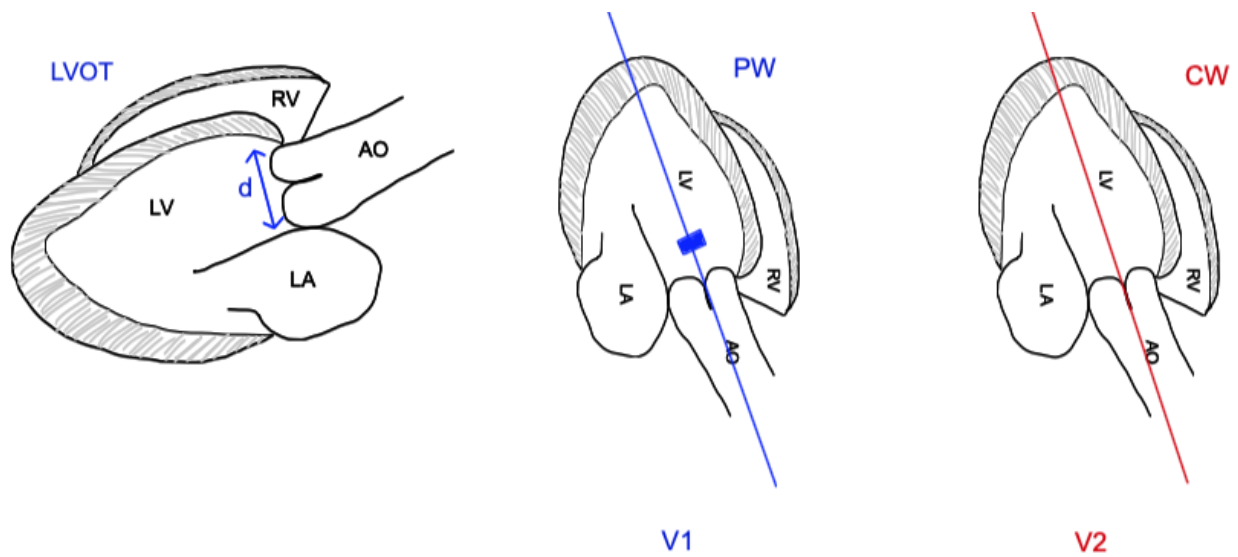


Abb. 7: Berechnung der AÖF nach der Kontinuitätsgleichung (eigene Darstellung in Anlehnung an Wilkenshoff und Kruck, 2011). LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt; PW: Pulsed-wave-Doppler; CW: Continuous-wave-Doppler; AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; d: Aortendiameter; LA: Linkes Atrium; LV: Linker Ventrikel; RV: Rechter Ventrikel; AO: Aorta.

Neben der AV $V_{\max}$ und des ΔP_{mean} ist die AÖF entscheidend für die Quantifizierung des Stenosegrades der AS. Hierfür wird, wie in Abbildung 7 dargestellt, mithilfe des Aortenbulbusdiameter (d) zunächst die Fläche des LVOT berechnet:

$$A1 = \pi \times r^2 = \left(\frac{d}{2}\right)^2.$$

Die Kontinuitätsgleichung ergibt sich aus der in Abbildung 8 dargestellten Strömungsmechanik:

$$A1 \times V1 = A2 \times V2.$$

Wird diese umgeformt kann so die Aortenklappenöffnungsfläche berechnet werden:

$$AÖF = A2 = \frac{V1}{V2} \times A1.$$

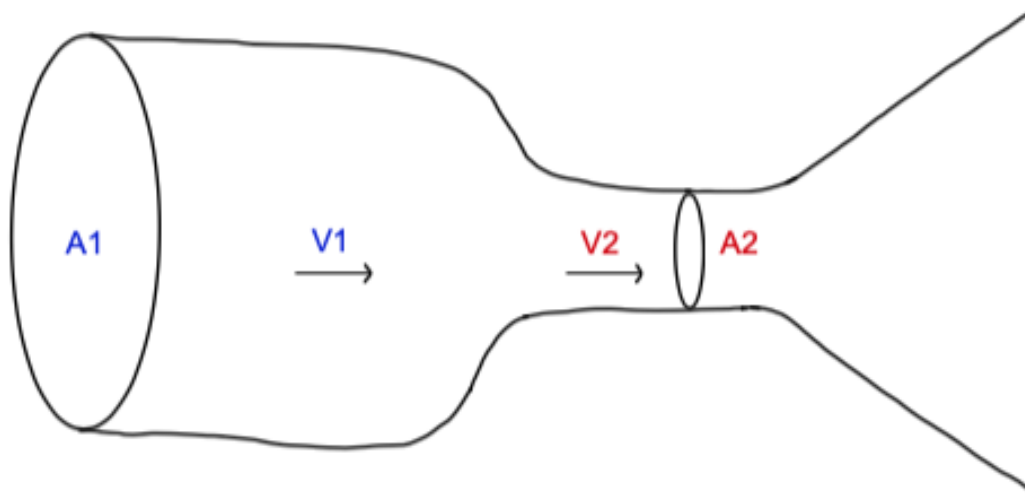


Abb. 8: Schematische Darstellung der Kontinuitätsgleichung, nach der in der Echokardiographie die AÖF bei AS berechnet werden kann (eigene Darstellung in Anlehnung an Christ, 2022). A1: Fläche des LVOT; A2: Fläche Aortenstenose; V1: PW-Doppler-Flussgeschwindigkeit; V2: CW-Doppler-Flussgeschwindigkeit.

Ist eine Doppler-Echokardiographie nicht möglich oder unzureichend, kann die AÖF auch mithilfe der Planimetrie bestimmt werden. Dabei wird die Fläche der Klappenöffnung in der kurzen Achse auf Höhe der Herzbasis visuell erfasst. Allerdings ist diese Methode bei stark verkalkten Klappensegeln fehleranfällig (Geiger und Zechner, 2018).

Patient*innen mit geplanter Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) unterziehen sich vor Klappenersatz einer koronaren Computertomographie, da eine genaue Kenntnis der Klappenanatomie, der Aortenwurzel und Aorta ascendens notwendig ist. Dies sollte unbedingt zur Diagnostik vor Klappenersatz gehören, um das Ausmaß der Kalzifikation und die Machbarkeit des Eingriffes beurteilen zu können. Ein chirurgischer Klappenersatz kann bei ungünstiger Anatomie die bevorzugte Therapieoption sein (Spitzer et al., 2020; Vahanian et al., 2022).

Die invasive Diagnostik mithilfe der Herzkatheter-Untersuchung ermöglicht eine objektive Beurteilung der Ventrikelfunktion und Druckverhältnisse, jedoch besteht zusätzlich neben der invasiven Methodik ein erhöhtes Risiko für systemische Embolien bei der Darstellung der Aortenklappe (Christ, 2022).

Nach Otto et al. (2021) ist bei hochgradiger AS ohne Symptomatik (Stadium C) ein Belastungstests ebenfalls nützlich, um hämodynamische Veränderungen während der Belastung zu bewerten und das Fehlen von Symptomen zu bestätigen oder um

Symptome aufzudecken. Im Gegensatz dazu sollte bei symptomatischer hochgradiger AS (Stadium D) aufgrund des Risikos einer hämodynamischen Überlastung kein Belastungstest durchgeführt werden.

Die Leitlinien der American Heart Association von 2020 und die Leitlinien der European Society of Cardiology von 2021 empfehlen bei hochgradiger AS generell und je nach Schweregrad sowie anderen Komorbiditäten regelmäßige Folgeuntersuchungen durchzuführen. Eine TTE zur Reevaluierung ist auch bei asymptomatischen AS-Patient*innen obligatorisch, da es sich um eine progressive Erkrankung handelt. Die Entwicklung von Symptomen erfolgt oftmals in einem schleichenden Prozess und diese werden möglicherweise von Patient*innen nicht als solche identifiziert. Die Progressionsrate der AV $V_{\max}$ Zunahme beträgt im jährlichen Durchschnitt ca. 0,3 m/s, die des ΔP_{mean} 7 mmHg und die Abnahme der AÖF ca. 0,1 cm² (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022). Nach Otto et al. (2021) ist die Zunahme des hämodynamischen Schweregrads unvermeidbar und muss unter Berücksichtigung der Symptomatik regelmäßig kontrolliert werden. Wenn bei bekannter AS ein veränderter Auskultationsbefund oder neue Symptome auftreten, ist eine TTE in jedem Fall indiziert. Auch bei Patient*innen mit einem elektiven operativen oder minimalinvasiven Eingriff (z.B. eine Entbindung oder nicht herzchirurgische Operation) oder akutem Handlungsbedarf (Blutung oder Anämie) muss eine erneute TTE durchgeführt werden, da die hämodynamische Anforderung steigt. Die Kenntnis über den aktuellen Schweregrad der AS ist von Bedeutung, da die Belastungsbedingungen optimiert werden und das Herz-Zeit-Volumen aufrechterhalten wird (Otto et al., 2021). Generell sollte bei asymptomatischer, nicht operationspflichtiger AS in Abständen von drei bis sechs Monaten eine regelmäßige Kontrolluntersuchung erfolgen. Die European Society of Cardiology empfiehlt regelmäßige Kontrolluntersuchungen in Abständen von maximal sechs Monaten bei hochgradiger AS. Alle Patient*innen mit mittelgradiger AS sollten einmal im Jahr und jüngere Patient*innen mit leichtgradiger AS alle zwei bis drei Jahre zu Verlaufskontrollen (Vahanian et al., 2022). Dazu gehören eine ausführliche Anamnese über neu aufgetretene Symptome wie Angina, Belastungsdyspnoe, Synkopen oder Schwindel, Zeichen der Herzinsuffizienz, sowie standardmäßig eine Echokardiographie und ein EKG. Besonderer Fokus sollte dabei auf den ΔP_{mean} gelegt werden, da dieser

einen prädiktiven Wert über das Auftreten von Symptomen hat. Je höher der Druckgradient, desto wahrscheinlicher treten Symptome auf (Spes und Klauss, 2022). Wichtig ist auch zu erwähnen, dass die Sterblichkeitsrate bei Frauen mit AS höher ist als bei Männern und ist Resultat einer späteren Diagnosestellung und selteneren Überweisung für einen Klappenersatz (Vahanian et al., 2022).

1.2.7 Therapie

Die Behandlung der AS besteht grundsätzlich aus zwei Therapieansätzen: Einer medikamentösen Therapie der Symptome und einem Ersatz der Herzklappe durch eine mechanische oder biologische Prothese (Christ, 2022). Es gibt jedoch keine wirksame pharmakologische Therapie gegen das Fortschreiten der Erkrankung, sodass die einzige derzeitige Therapieoption der symptomatischen AS der chirurgische oder kathetergestützte Aortenklappenersatz ist (Peeters et al., 2018). Die mediane Lebenserwartung bei hochgradiger AS mit Ruhedyspnoe und dem Auftreten von Synkopen beträgt ohne operative Therapie etwa zwei Jahre (Christ, 2022). Feldman et al. (2021) belegen, dass die Mortalität einer unbehandelten AS nach dem Auftreten von Symptomen bei 50 % liegt. Eine Vielzahl an Patient*innen zeigt keine Symptomatik, weshalb die Aortenklappe nicht zwingend ersetzt werden muss (Patel und Kirtane, 2016). Bei asymptomatischer AS besteht nur selten eine rapide Progression der Erkrankung (1 – 2 %), sodass bei allgemein guter Prognose regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden sollten, um frühzeitig eine Progression zu erkennen (Feldman et al., 2021; Spes und Klauss, 2022).

1.2.7.1 Operativer und minimalinvasiver Aortenklappenersatz

Beim operativen Klappenersatz durch offene Kommissurotomie erfolgt der Zugang zum Herzen durch eine mediane Sternotomie. Während der Operation wird das Herz an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, eine kardioplege Lösung infundiert und die Kunstklappe implantiert. Eine Alternative zum konventionellen operativen Aortenklappenersatz ist die minimalinvasive TAVI. Der Zugang erfolgt über die Femoralarterie in der Leiste oder transapikal durch die Herzspitze. Bei diesem Verfahren wird die verkalkte Aortenklappe zunächst durch Valvuloplastie „gesprengt“ und eine

biologische Prothese, die an einem Stent befestigt ist, eingesetzt (Christ, 2022). Gemäß den aktuellen Leitlinien der American Heart Association von 2020 erfordert die Entscheidung, welches Verfahren für einen Aortenklappenersatz am besten geeignet ist, eine umfassende Bewertung einer Vielzahl von Parametern und sollte im interdisziplinären Team individuell beraten werden. Dazu gehören allgemeine Patientendaten (Alter, Komorbiditäten) und Verfahrensfaktoren wie das zu erwartende perioperative Risiko, die Anatomie oder die Erfahrung des Operateurs (Otto et al., 2021). Entsprechend der Leitlinien der European Society of Cardiology von 2021, wird die TAVI bei hohem Lebensalter (> 75 Jahren), ausgeprägter Gebrechlichkeit, früheren Herzoperationen oder höherem operativem Risiko dem chirurgischen Klappenersatz vorgezogen. Der Grund hierfür ist die nicht gänzlich ergründete Haltbarkeit der Herzklappen bei TAVI. Derzeit liegt diese bei fünf Jahren; es wird mehr Zeit benötigt, um die Haltbarkeit von ≥ 10 Jahren zu ermitteln. Bei jüngerem Alter (< 75 Jahren) mit einer hohen Lebenserwartung (> 20 Jahren) und bei asymptomatischer, hochgradiger AS mit zusätzlicher Indikation (z.B. rasche Progression) wird der operative Klappenersatz durch offene Kommissurotomie bevorzugt. Dabei sollte beachtet werden, dass die Lebenserwartung sowohl vom absoluten Alter als auch von der Gebrechlichkeit abhängt und es Unterschiede zwischen Frauen und Männern gibt (Otto et al., 2021; Vahanian et al., 2022). Die TAVI wird ebenso bevorzugt bei Patient*innen mit Folgeschäden einer Brustkorbbestrahlung, mit Porzellanaorta und bei Thoraxdeformationen oder Skoliose. Ebenfalls bei hoher Wahrscheinlichkeit eines Patienten-Prothesen-Mismatches im Falle einer sehr geringen AÖF (Vahanian et al., 2022). Aufgrund des Mangels an Studien gelten die Empfehlungen nicht für Patient*innen mit bikuspidaler Klappenanatomie. Ebenso wird bei ungeeigneter Anatomie für den iliofemorale Zugang, einem Thrombus in der Aorta oder dem linken Ventrikel, ungünstiger Klappenmorphologie für TAVI (z.B. hohes Risiko einer Koronarobstruktion bedingt durch niedrige Koronarostien oder starker Kalzifikation) und ungeeignete Messung des Aortenrings für TAVI-Prothesen, der chirurgische Klappenersatz bevorzugt. Der Vorteil des operativen Eingriffs ist die Möglichkeit, zusätzliche kardiale Pathologien chirurgisch behandeln zu können. Dazu zählen die Bypassanlage bei signifikanter Koronarer Herzerkrankung, eine Septumhypertrophie mit nötiger Myektomie, eine signifikante Aortenwurzeldilatation oder Dilatation der Aorta ascendens, sowie hochgradige Vitien der anderen Herzklappen (Sundt und Jneid, 2021;

Vahanian et al., 2022). Generell sollten alle Patient*innen mit Klappenersatz sich einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung unterziehen, um Dysfunktionen und einen eventuell nötigen Prothesenwechsel frühzeitig zu erkennen (Christ, 2022).

Eine sichere Indikation (Klasse I) für den Aortenklappenersatz ist die symptomatische AS, unabhängig von der Myokardfunktion, da mit Beginn der Symptomatik ein ungünstiger natürlicher Verlauf besteht (Christ, 2022; Spes und Klauss, 2022). Des Weiteren sollte bei hochgradiger, symptomatischer AS und koronarer Herzerkrankung der operative Herzklappenersatz und eine koronare Revaskularisierung mit Bypassversorgung durchgeführt werden (Spes und Klauss, 2022). Wie Feldman et al. (2021) zeigen, ist die Prognose bei symptomatischer AS deutlich schlechter, sodass auch bei Patient*innen im höheren Alter ein Ersatz der Aortenklappe indiziert ist. Auch bei asymptomatischer, hochgradiger AS mit verminderter Ventrikelfunktion (LVEF < 50 %) (vergleiche Tabelle 2 C2), Symptomen im Belastungstest oder im Rahmen einer zusätzlich notwendigen Herzoperation ist ein Klappenersatz indiziert (Christ, 2022). Ein Ersatz der Aortenklappe sollte bei asymptomatischer AS in Erwägung gezogen werden, wenn eine hochgradige AS bei geringem perioperativem Risiko und guter Belastbarkeit oder rasche Progression der AV $V_{\max}$ (> 3 m/s/Jahr) besteht.

Die Frühletalität bei elektivem Aortenklappenersatz liegt bei etwa 2 – 8 %, wohingegen bei Notfalloperationen die Letalität auf 10 – 25 % ansteigt. Im Allgemeinen besteht ein erhöhtes Operationsrisiko bei signifikanter Herzinsuffizienz (NYHA III, IV), begleitender koronarer Herzkrankheit, ventrikulären Arrhythmien, schwerer Aorteninsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und im fortgeschrittenen Lebensalter. Grundsätzlich liegt die Langzeitprognose nach Aortenklappenersatz in der 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 % und in der 15-Jahres-Überlebensrate bei 50 %. Bei kombinierter koronarer Herzkrankheit und pulmonaler Hypertonie (pulmonal-arterieller Druck > 30 mmHg) verschlechtert sich die Prognose deutlich (Spes und Klauss, 2022).

Entscheidend ist auch die Wahl zwischen einer mechanischen oder biologischen Herzklappe. Mechanische Kunstklappen haben den Vorteil, dass sie in der Regel lebenslang haltbar sind und daher meist bei jüngeren Patient*innen verwendet werden. Ein Nachteil ist die Notwendigkeit der lebenslangen oralen Antikoagulation mit Cumarinderivaten, um die Bildung von Thromben zu vermeiden. Biologische Herzklappen werden aus dem Perikard von Rinderherzen gefertigt oder dem Schwein entnommen.

Vorteil derer ist die kurzfristige Einnahme von Antikoagulanzen, allerdings ist die Haltbarkeit eingeschränkt, da nach circa 15 – 20 Jahren die Degeneration des Gewebes einsetzt (Christ, 2022). Im Alter von < 50 Jahren sollte gemäß den ACC/AHA Leitlinien 2020 eine mechanische Herzklappe verwendet werden, die aktuelle ESC (European Society of Cardiology) Empfehlung von 2021 befürwortet dies bei einem Alter unter 60 Jahren. Zwischen 60 und 65 Lebensjahren werden beide Prothesenarten empfohlen und das individuelle Patientenprofil ist primär entscheidend. Ab dem Alter von > 65 Jahren wird eine biologische Klappenprothese empfohlen, ebenso wie bei Patient*innen mit dem Wunsch keine Antikoagulation zu erhalten, die bereits mit NOAKs behandelt werden, eine adäquate Antikoagulation nicht gewährleistet werden kann oder Kinderwunsch besteht (Spes und Klauss, 2022). Homografts, antibiotikakonservierte Transplantate von Organspendern, werden seltener für den Klappenersatz verwendet. Möglich ist auch die Verwendung von Autografts, bei denen die Aortenklappe durch die Pulmonalklappe ersetzt wird und an ihrer Stelle ein Homograftimplantat folgt (Ross-Operation). Hintergrund ist die bessere Haltbarkeit des Homografts im rechtsventrikulären Niederdrucksystem angesichts der geringeren Druckverhältnisse (Christ, 2022).

Die Auswahl erfolgt durch Abwägung des Blutungsrisikos (Antikoagulation bei mechanischer Prothese), dem Risiko von strukturellen Schädigungen (bei Bioprothesen) und Parametern wie Alter, zu erwartende Lebensdauer und eventuelle Klappen-Reinterventionen. Ebenfalls muss der individuelle Wunsch der Patient*innen beachtet werden. Der Herzklappenersatz geht mit Anpassungen und Einschränkungen wie mögliche lebenslange Antikoagulation mit notwendigem Monitoring (Cumarin-Derivate), deren Nebenwirkungen, Ernährungsaufgaben, bis hin zur Einschränkung von sportlicher Aktivität (Spes und Klauss, 2022).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patient*innen mit symptomatischer AS eine sichere Indikation (Klasse I) zum Aortenklappenersatz besteht. Bei asymptomatischer AS werden, wie bereits erläutert, weitere Parameter der Hämodynamik und Komorbiditäten für die Indikation oder Erwägung ergänzend beurteilt (Spes und Klauss, 2022).

1.2.7.2 Medikamentöse Therapie

Gemäß den Empfehlungen der European Society of Cardiology von Vahanian et al. (2022) sollten Patient*innen mit arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz, abhängig vom NYHA-Stadium (New York Heart Association), medikamentös behandelt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Senkung der Vorlast bei LVH mit ACE-Hemmern (Christ, 2022). Bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II – IV) mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ($< 40\%$) wird eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und Betablockern angewandt. Bei bestehender Symptomatik oder einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ kann ein Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist und im weiteren Verlauf ein Angiotensin-Rezeptor-Neprilisyn-Inhibitor verwendet werden (Baenkler et al., 2021). Zu beachten ist, dass bei ausgeprägter Linksherzinsuffizienz die periphere Vasodilatation durch ACE-Hemmer bei hochgradiger AS möglicherweise nicht durch eine Erhöhung des Schlagvolumens kompensiert wird, was zu einer erheblichen Hypotonie führen kann und vermieden werden sollte (Spes und Klauss, 2022). Der Zielblutdruck sollte bei gleichzeitiger AS und arterieller Hypertonie bei 130 – 139 mmHg systolisch und 80 – 90 mmHg diastolisch betragen. In diesem Zusammenhang wird die Behandlung mit einer niedrigen Startdosis begonnen und langsam gesteigert (Basile et al., 2021). Aktuelle Studien zeigen durch die Einnahme von ACE-Hemmern einen kardioprotektiven Effekt bezüglich myokardialer Fibrosierung (Spes und Klauss, 2022). Die konservative antihypertensive Therapie einer noch asymptomatischen AS wirkt lediglich dem Fortschreiten der LVH entgegen (Christ, 2022). Dennoch verdeutlicht die Studie von Nazarzadeh et al. (2019) die Bedeutung der antihypertensiven Therapie, denn eine lebenslange Exposition gegenüber einem um circa 20 mmHg erhöhten systolischen Blutdruck mit kongenitaler Ursache erhöht das Risiko eine AS zu entwickeln um das Dreifache. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Rahami et al. (2018), in der das Risiko bei kongenitaler und erworbener Hypertonie um circa 40 % anstieg.

Alle Patient*innen mit AKS sollten eine medikamentöse Therapie mit Statinen auf der Grundlage des Standard Risiko Scores zur Primär- und Sekundärprävention der Arteriosklerose erhalten. Im Stadium B und C zeigt die Therapie mit Statinen zur Vorbeugung der hämodynamischen Progression jedoch keinen Nutzen, allerdings wird das Auftreten von ischämischen Ereignissen in aktuellen Studien um 20% reduziert (Otto

et al., 2021). Die Untersuchung von Freeman und Otto (2005) zeigte die Ähnlichkeit der histopathologischen und klinischen Merkmale zwischen der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung und Arteriosklerose. Beide Erkrankungen wiesen ein ähnliches Ausmaß an Akkumulation von Lipoproteinen, Lipidoxidation und inflammatorische Veränderungen auf. Daher hat sich eine Therapie mit Statinen als nützlich erwiesen, auch wenn es weitere Unterschiede gibt. Bei Arteriosklerose überwiegt die Proliferation von glatten Muskelzellen, während bei der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung primär Fibroblasten und Myofibroblasten proliferieren. Die Überschneidung von histopathologischen und klinischen Faktoren bekräftigt indessen die medikamentöse Therapie mit Statinen (Freeman und Otto, 2005).

Wurde bereits ein Aortenklappenersatz durchgeführt, kann eine Therapie mit Renin-Angiotensin-System-Blockern (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern, sogenannte Sartane) in Betracht gezogen werden. In Beobachtungs- und Registerstudien zeigen Patient*innen nach TAVI und medikamentöser Therapie eine geringere 1-Jahres-Mortalitätsrate (relative Risikoreduktion von 20 – 50 %), als Patient*innen ohne pharmakologische Therapie (Otto et al., 2021). Die Studie von Basile et al. (2021) zeigt sowohl vor als auch nach Klappenersatz ein verbessertes klinisches Ergebnis.

1.3 Fragestellung

Da die primär degenerative Aortenklappenstenose die weltweit am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung und in Industrieländern nach der arteriellen Hypertonie und koronaren Herzerkrankung die dritthäufigste kardiale Erkrankung ist, liegt die Bedeutung einer optimierten präventiven Therapie und Diagnostik auf der Hand (Go et al., 2013; Nkomo et al., 2006). Der demographische Wandel der Bevölkerung mit zunehmendem Anteil älterer Menschen (> 80 Jahre) äußert sich mit insbesondere steigender Inzidenz der Aortenklappenstenose. Bedenklich ist das Fehlen einer kurativen konservativen Therapie. Die medikamentöse konservative Therapie hat bei hochgradiger symptomatischer AS einen rein palliativen Charakter. Einzig der Aortenklappenersatz ist ein kurativer Therapieansatz. Die eingeschränkte perioperative Prognose bei Patient*innen mit koronarer Herzerkrankung und reduzierter LV-Funktion unterstreicht auch die Relevanz einer präventiven Therapie der AS. Dazu gehört insbesondere eine frühzeitige und regelmäßige kardiologische Kontrolle (Spes und Klauss, 2022).

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel dieser Arbeit, echokardiographische Prädiktoren für die Entwicklung, beziehungsweise den Progress einer Aortenklappenstenose bei Patient*innen mit vorbestehender Sklerose der Aortenklappe zu identifizieren. Dabei werden neben möglichen echokardiographischen Parametern auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Medikation bei der Erstuntersuchung berücksichtigt. Erweist sich einer der analysierten Parameter als signifikant, könnte das Risiko eine hochgradige Aortenklappenstenose zu entwickeln, in Zukunft und mit weiterer Forschung reduziert werden, wenn dieser Parameter frühzeitig im Fokus von Folgeuntersuchungen steht. Darüber hinaus kann die Identifizierung von Prädiktoren für das Fortschreiten der Erkrankung einen neuen Forschungsansatz für konservative und medikamentöse Therapieoptionen darstellen.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv echokardiographische und klinische Parameter von Patient*innen mit einer zu Beginn bestehenden Aortenklappensklerose, mit Parametern, welche im Verlauf entweder im Stadium der Aortenklappensklerose verblieben (AKS-Gruppe) oder den Progress zur Aortenklappenstenose zeigten (AS-Gruppe), verglichen. Zwischen den Jahren 2009 und 2021 wurden 153 Patient*innen aus der Datenbank des Herzzentrums der Universitätsklinik Bonn identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden echokardiographische Parameter anhand von echokardiographischen Aufnahmen und klinische Parameter anhand von Befunden und Patient*innenangaben (Medikation, Anamnese etc.) ermittelt. Dazu wurden Parameter der Ausgangs- sowie der Nachuntersuchung beider Gruppen verglichen und ihr prädiktiver Wert für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose bewertet. Eine Übersicht des Studiendesigns ist in Abbildung 9 dargestellt.

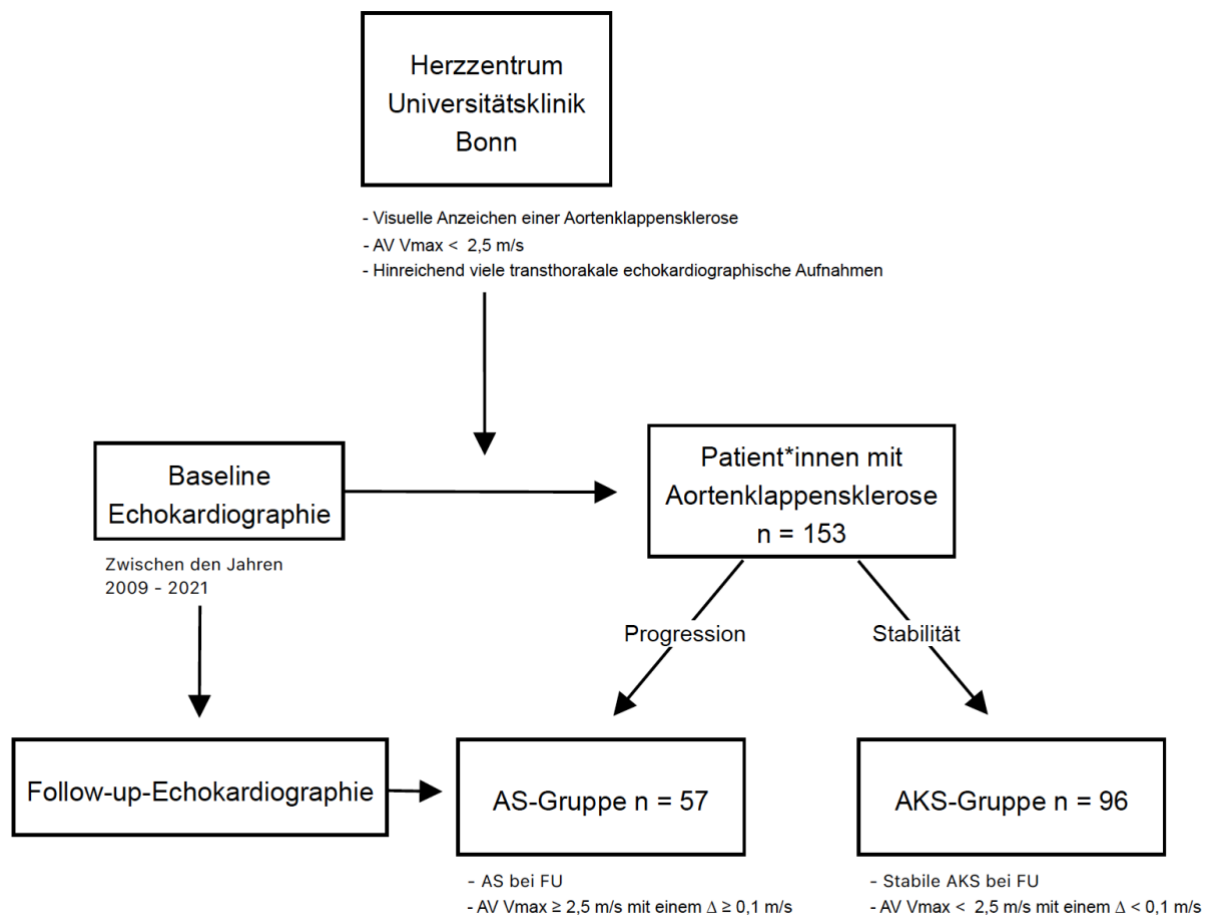


Abb. 9: Flussdiagramm der Studie. AV V_{max}: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; Baseline-Echokardiographie: Erstuntersuchung; FU: Follow-up-Echokardiographie/Folgeuntersuchung; AS: Aortenklappenstenose; AKS: Aortenklappensklerose.

2.1.1 Einschlusskriterien

Das Aufnahmekriterium der Studie waren mindestens zwei echokardiographische transthorakale Aufnahmen, um den Progress der sklerosierten Aortenklappe im Verlauf zu untersuchen. Zudem sollte bei der Erstuntersuchung keine funktionelle Beeinträchtigung der Aortenklappe vorliegen. Dies wurde definiert als eine maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit (AV V_{max}) unter 2,5 m/s in der transthorakalen Echokardiographie.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss aus der Studie führten fehlende oder unvollständige echokardiographische Aufnahmen zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Des Weiteren wurden Patient*innen mit einem Aortenklappenersatz oder einer bikuspiden Aortenklappe von der Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Studienpopulation

Tabelle 3 zeigt die Einteilung der Studienpopulation von 153 Patient*innen je nach Krankheitsverlauf und ohne Randomisierung in zwei Gruppen:

Tab. 3: Einteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen. Baseline-Echokardiographie: Erstuntersuchung; Follow-up-Echokardiographie: Folgeuntersuchung; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit.

Gruppeneinteilung	Baseline-Echokardiographie	Follow-up-Echokardiographie
Aortenklappensklerose-Gruppe (AKS-Gruppe)	AV $V_{\max} < 2,5$ m/s	AV $V_{\max} < 2,5$ m/s
Aortenklappenstenose-Gruppe (AS-Gruppe)	AV $V_{\max} < 2,5$ m/s	AV $V_{\max} \geq 2,5$ m/s

Der Progress zu einer hämodynamisch relevanten Aortenklappenstenose wurde als Anstieg der maximalen Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe von $\geq 2,5$ m/s mit einem Delta von mindestens $0,1$ m/s ($\Delta \geq 0,1$ m/s) definiert (AS-Gruppe). Eine maximale Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe von $\leq 2,5$ m/s mit einem Delta $< 0,1$ m/s ($\Delta < 0,1$ m/s) entsprach der Aortenklappensklerose, einer stabilen kalzifizierenden Aortenklappenstenose (AKS-Gruppe). Die Beurteilung über das Vorliegen einer Aortenklappensklerose klassifizierten erfahrene Ärzt*innen.

2.1.4 Klinischer Endpunkt

Der primäre Endpunkt in der Studie war der Fortschritt einer Aortenklappensklerose zu einer Aortenklappenstenose, definiert als eine Erhöhung der maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit AV $V_{\max}$ auf $\geq 2,5$ m/s in der Follow-up-Echokardiographie.

2.1.5 Echokardiographische Parameter

Folgende echokardiographische Parameter wurden in der transthorakalen Echokardiographie mit dem Archivierungs – und Befundungsprogramm „Philips IntelliSpace PACS“ untersucht und in Übereinstimmung nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography bewertet (Mitchell et al., 2019):

- LVOT: Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes
- d (Ab): Aortenbulbusdiameter
- AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche anhand der Kontinuitätsgleichung und durch Planimetrie
- Dicke des linken, rechten und nicht-koronaren Aortenklappensegels (gemessen an der dicksten Stelle des jeweiligen Segels)
- MPG/ P_{mean} : Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
- $P_{\max}$: Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
- AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit über der Aortenklappe
- Zeit bis zum Erreichen der AV $V_{\max}$
- Grad der Aortenklappeninsuffizienz
- Schlagvolumen
- Dauer der Systole
- Visuelle Anzeichen von Verkalkung der Aortenklappe und der einzelnen Segel (unterteilt in leichte und schwere Verkalkung als binärer Parameter) und der Segelspitzen (binäre Variable mit den Kategorien „ja“ und „nein“)
- Verminderung der Beweglichkeit vom linken, rechten und akoronaren Aortenklappensegel (binäre Variable mit den Kategorien „ja“ und „nein“)

- Grad der Mitralklappeninsuffizienz
- Grad der Aortenklappeninsuffizienz
- LVH: linksventrikuläre Hypertrophie
- Diastolische (IVSd) und systolische (IVSs) interventrikuläre Septumdicke
- Grad der diastolischen Dysfunktion
- E/e': Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
- LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- Linksventrikuläres enddiastolisches und endsystolisches Volumen
- Linksatriales enddiastolisches und endsystolisches Volumen
- Herzfrequenz

2.1.6 Patientendaten und klinische Parameter

Neben echokardiographischen Parametern wurden auch klinische Patientendaten, wie Komorbiditäten, Medikation und Voroperationen, sowie weitere Informationen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Baseline-Echokardiographie) erfasst. Dazu gehören im Einzelnen:

- Alter
- Geschlecht (als binäre Variable mit den Kategorien „0: Weiblich“ und „1: Männlich“ gewertet)
- Gewicht
- BMI: Body-Mass-Index

Folgende Parameter wurden als binäre Variable mit den Kategorien „ja“ und „nein“ gewertet:

- CKD: Chronische Niereninsuffizienz
- Dialysepflicht
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Dyslipidämie
- KHK: Koronare Herzerkrankung
- Erfolgte Herzoperation
- Nikotinabusus

- Arterielle Hypertension
- Diabetes Typ 1 oder 2
- Insulin-abhängiger Diabetes
- Erfolgtter Apoplex
- Vorhofflimmern
- Medikation mit:
 - OAK/DOAKs: Orale Antikoagulanzen/Direkte orale Antikoagulanzen
 - MAPT: Mono-antithrombozytäre-Therapie
 - DAPT: Duale-antithrombozytäre-Therapie

2.2 Datenerfassung

Für jeden Patient*in wurden retrospektiv 76 echokardiographische Parameter (je 38 Parameter in der Erst- und Nachuntersuchung) mithilfe des Archivierungs- und Befundungsprogramms „Philips IntelliSpace PACS“ erfasst. Pro Patient*in wurden zwei TTE's mit möglichst vollständigen Aufnahmen für die benötigten Messungen ausgewertet. Dazu zählten die parasternale lange und kurze Achse mit Darstellung der Aortenklappe, der apikale Vierkammerblick und der Fünfkammerblick mit CW-und PW-Doppler.

Insgesamt wurden 19 klinische Parameter der Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mithilfe von Arztbriefen, Untersuchungsbefunden und Aufnahmebögen aus dem Krankenhausinformationssystem „Orbis“ der Universitätsklinik Bonn retrospektiv entnommen und gespeichert.

Die Datenerhebung, -speicherung und -auswertung erfolgte in pseudonymisierter Form, ein Ethikvotum war aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht notwendig.

2.3 Statistische Analyse

Die Daten werden bei Normalverteilung als Mittelwert und $\pm$ Standardabweichung angegeben, oder als Median und Interquartilsbereich (IQR) (Quartil 1/Quartil 3), wenn sie nicht normal verteilt sind. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mithilfe des Kolmogorov- Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft und bei diesen wurde für den Vergleich zwischen zwei Gruppen je nach Bedarf ein Student's t-Test oder ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde die Varianzanalyse (ANOVA) oder der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zur Ermittlung von Zusammenhängen wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten verwendet. Der χ^2 -Test wurde für die Analyse kategorischer Variablen verwendet. Um den prognostischen Wert der Aortenklappensegeldicke für die Vorhersage des Fortschreitens der Erkrankung zu bewerten, wurden ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristic; Grenzwertoptimierungskurve) erstellt und die optimalen Cut-off-Werte ermittelt. Unter Berücksichtigung des Youden-Index (Youden-Index = 0,64) wurde eine Segeldicke $> 0,26$ cm für die statistische Analyse verwendet. Schließlich wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, welche univariate Prädiktoren mit einem p-Wert $< 0,05$ einschloss. Ebenso wurde eine Analyse der ROC-Kurve durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für das Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zu bewerten.

Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese bei $p < 0,05$ verworfen werden konnte. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 27.0.0.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtpopulation der Studie

Insgesamt wurden 153 Patient*innen im Zeitraum der Jahre 2009 – 2021, welche alle Einschlusskriterien der Studie erfüllten, identifiziert. Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, betrug das durchschnittliche Alter der Studienpopulation $73 \pm 8,2$ Jahre; 66 % der Patient*innen waren männlich.

3.2 Echokardiographische und klinische Eigenschaften der Gesamtpopulation bei Studienbeginn

Zu Beginn der Studie betrug bei der transthorakalen Echokardiographie in der Erstuntersuchung der Mittelwert der maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit (AV $V_{\max}$) $1,7 \pm 0,4$ m/s, der mittlere Druckgradient (MPG) $6,7 \pm 3,0$ mmHg und die mittlere Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) $1,9 \pm 0,7$ cm². Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug $53,7 \pm 11,8$ %. 53,6 % der

Patient*innen litten an einer begleitenden leicht- bis mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz und 90,3 % an einer begleitenden leicht- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. In der Gesamtpopulation erfüllte zu Beginn der Studie niemand die Kriterien einer leicht- bis hochgradigen Aortenklappenstenose.

Die häufigste Komorbidität war die arterielle Hypertonie (86,3 %), gefolgt von der koronaren Herzerkrankung (58,8 %), einer Dyslipidämie (56,9 %), der chronischen Niereninsuffizienz (24,2 %), von denen 5,2 % ein terminales dialysepflichtiges Nierenversagen hatten, und Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit 22,2 %. Insgesamt waren 30,9 % aktive Raucher. Knapp die Hälfte litt bei Erstuntersuchung an Vorhofflimmern (49,7 %) und 9,8 % hatten bereits einen Apoplex. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei $27,0 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Bei der Medikation nahmen 51,6 % aller Patient*innen orale Antikoagulanzen oder direkte orale Antikoagulanzen ein, 33,6 % erhielten eine mono-antithrombozytäre-Therapie und 16,3 % eine duale-antithrombozytäre-Therapie. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tab. 4: Klinische und echokardiographische Eigenschaften der Gesamtpopulation. Die Werte sind als Mittelwert $\pm$ SD oder als prozentualer Anteil von n (Patient*innenanzahl) angegeben. $\pm$ SD: Standardabweichung; n: Anzahl (%); BMI: Body-Mass-Index; pAVK: Peripher arterielle Verschlusskrankheit; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; KHK: Koronare Herzerkrankung; MAPT: Mono-antithrombozytäre-Therapie; DAPT: Duale antithrombozytäre-Therapie; OAK: Orale Antikoagulanzen; DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen; AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; MPG: Mittlerer Druckgradient; $P_{\max}$: Maximaler Druckgradient; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Gesamtpopulation n = 153	
Klinische Parameter bei Erstuntersuchung	
Alter, $\pm$ SD (Jahre)	73,5 $\pm$ 8,2
BMI, $\pm$ SD (kg/m ²)	27,0 $\pm$ 4,6
Männliches Geschlecht, n (%)	102 (66,7)
pAVK, n (%)	19 (12,4)
CKD, n (%)	37 (24,2)
Dialysepflicht, n (%)	8 (5,2)
Diabetes mellitus Typ 1/2, n (%)	34 (22,2)
Dyslipidämie, n (%)	87 (56,9)
Nikotinabusus, n (%)	47 (30,9)
Vorhofflimmern, n (%)	76 (49,7)
KHK, n (%)	90 (58,8)
Erfolgter Apoplex, n (%)	15 (9,8)
MAPT, n (%)	51 (33,6)
DAPT, n (%)	25 (16,3)
OAK/DOAK, n (%)	79, (51,6)
Echokardiographische Parameter bei Erstuntersuchung	
AÖF nach Kontinuitätsgleichung $\pm$ SD (cm ²)	1,9 $\pm$ 0,7
MPG $\pm$ SD (mmHg)	6,7 $\pm$ 3,0
$P_{\max}$ $\pm$ SD (mmHg)	13,0 $\pm$ 5,6
AV $V_{\max}$ $\pm$ SD (m/s)	1,7 $\pm$ 0,4
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)	
- Grad 0	71 (46,4)
- Grad I	65 (42,5)
- Grad II	17 (11,1)
- Grad III	-
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)	
- Grad 0	15 (9,8)
- Grad I	91 (59,5)
- Grad II	42 (27,4)
- Grad III	5 (3,3)
LVEF $\pm$ SD (%)	53,7 $\pm$ 11,8

Echokardiographische Parameter bei Erstuntersuchung	
Aortenklappenstenose, n (%)	
- Keine	153 (100)
- Geringgradig	-
- Mittelgradig	-
- Hochgradig	-

3.3 Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation bei Folgeuntersuchung

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der echokardiographischen Folgeuntersuchung. Die mittlere AV $V_{\max}$ betrug $2,3 \pm 0,8$ m/s, der MPG $12 \pm 9,8$ mmHg und die mittlere AÖF $23,6 \pm 17,7$ cm². Der maximale Druckgradient $P_{\max}$ betrug im Mittel $23,6 \pm 17,7$ mmHg. 56,2 % zeigten eine leicht- bis mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz und 94,8 % eine leicht- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel $54,5 \pm 11,7$ %. Bei insgesamt 37,3 % der Patient*innen zeigte sich nach einem mittleren Zeitraum zwischen Erst- und Folgeuntersuchung von 1464 ± 953 Tagen eine leicht- bis hochgradige Aortenklappenstenose.

Tab. 5: Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation bei Folgeuntersuchung. Die Werte sind als Mittelwert $\pm$ SD oder als prozentualer Anteil von n (Patient*innenanzahl) angegeben. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; MPG: Mittlerer Druckgradient; $P_{\max}$: Maximaler Druckgradient; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation n = 153 bei Folgeuntersuchung	
Zeit bis zur Folgeuntersuchung $\pm$ SD (Tage)	1463 $\pm$ 953
Aortenklappenstenose, n (%)	
- Keine	96 (62,7)
- Geringgradig	19 (12,4)
- Mittelgradig	29 (19,0)
- Hochgradig	9 (5,9)
AÖF nach Kontinuitätsgleichung $\pm$ SD (cm ²)	1,6 $\pm$ 0,8
MPG $\pm$ SD (mmHg)	12,1 $\pm$ 9,8
$P_{\max}$ $\pm$ SD (mmHg)	23,6 $\pm$ 17,7
AV $V_{\max}$ $\pm$ SD (m/s)	2,3 $\pm$ 0,8
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)	
- Grad 0	67 (43,8)
- Grad I	73 (47,7)
- Grad II	13 (8,5)
- Grad III	-

Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation n = 153 bei Folgeuntersuchung	
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)	
- Grad 0	8 (5,2)
- Grad I	93 (60,8)
- Grad II	49 (32,0)
- Grad III	3 (2,0)
LVEF $\pm$ SD (%)	54,5 $\pm$ 11,7

3.4 Klinische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung

Insgesamt entwickelten 57 von 153 Patient*innen mit AKS zu Beginn der Studie innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von vier Jahren eine AS, wohingegen 96 Patient*innen eine stabile AKS ohne Funktionseinschränkung aufwiesen. In Tabelle 6 sind die klinischen Parameter beider Gruppen (AKS-Gruppe und AS-Gruppe) dargestellt. Die AS-Gruppe war insgesamt jünger (70,1 $\pm$ 10,5 Jahre vs. AKS-Gruppe: 75,0 $\pm$ 6,0 Jahre; $p = 0,001$) und wies zu Beginn der Studie eine höhere Rate von CKD (35,1 % vs. 7,71 %; $p = 0,015$) und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (10,5 % vs. 2,1 %; $p = 0,023$) auf. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie ($p = 0,93$), Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ($p = 0,34$), Dyslipidämie ($p = 0,06$) oder Nikotinabusus ($p = 0,1$) waren nicht signifikant mit dem Fortschreiten der Aortenklappensklerose verbunden. Sowohl die Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAKS/DOAKS) ($p = 0,25$) als auch mit Thrombozytenaggregationshemmern (MAPT: $p = 0,52$; DAPT: $p = 0,09$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Progressionsrate der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung.

Tab. 6: Klinische Parameter bei Erstuntersuchung in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung. Die Werte sind als Mittelwert $\pm$ SD oder als prozentualer Anteil von n (Patient*innenanzahl) angegeben. $\pm$ SD: Standardabweichung; n: Anzahl (%); BMI: Body-Mass-Index; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; CKD: Chronische Niereninsuffizienz; KHK: Koronare Herzerkrankung; MAPT: Mono-antithrombozytäre-Therapie; DAPT: Duale-antithrombozytäre-Therapie; OAK: Orale Antikoagulanzen; DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen.

	AS-Gruppe n = 57	AKS-Gruppe n = 96	p-Wert
Klinische Parameter bei Erstuntersuchung			
Alter, $\pm$ SD (Jahre)	70,1 $\pm$ 10,5	75,0 $\pm$ 6,0	0,001
BMI, $\pm$ SD (kg/m ²)	26,9 $\pm$ 5,4	27,0 $\pm$ 4,1	0,41
Männliches Geschlecht, n (%)	41 (71,9)	61 (63,5)	0,29
pAVK, n (%)	8 (14,0)	11 (11,5)	0,64
CKD, n (%)	20 (35,1)	17 (17,7)	0,015
Dialysepflicht, n (%)	6 (10,5)	2 (2,1)	0,023
Arterielle Hypertonie, n (%)	49 (86,0)	83 (86,5)	0,93
Diabetes mellitus Typ 1/2, n (%)	15 (26,3)	19 (19,8)	0,34
Dyslipidämie, n (%)	27 (47,4)	60 (39,2)	0,06
Nikotinabusus, n (%)	22 (38,6)	25 (26,3)	0,11
Vorhofflimmern, n (%)	26 (45,6)	50 (52,1)	0,44
KHK, n (%)	31 (54,4)	59 (61,5)	0,39
Erfolgreicher Apoplex, n (%)	8 (14,0)	7 (4,6)	0,17
MAPT, n (%)	17 (30,4)	34 (35,4)	0,52
DAPT, n (%)	13 (22,8)	12 (12,5)	0,09
OAK/DOAK, n (%)	26 (45,6)	53 (55,2)	0,25

3.5 Echokardiographische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung

Tabelle 7 zeigt die echokardiographischen Parameter bei Studienbeginn und Folgeuntersuchung für beide Gruppen. Bereits bei der Erstuntersuchung zeigte die AS-Gruppe eine signifikant höhere maximale Strömungsgeschwindigkeit (AS-Gruppe AV $V_{\max}$: 1,9 $\pm$ 0,3 m/s und AKS-Gruppe AV $V_{\max}$: 1,6 $\pm$ 0,32 m/s; $p < 0,001$), einen höheren maximalen Druckgradienten (AS-Gruppe $P_{\max}$: 16,6 $\pm$ 5,6 mmHg und AKS-Gruppe $P_{\max}$:

$10,9 \pm 4,4$ mmHg; $p < 0,001$) und einen höheren mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe (AS-Gruppe MPG: $8,7 \pm 3,3$ mmHg und AKS-Gruppe MPG: $5,5 \pm 2,0$ mmHg; $p < 0,001$). Darüber hinaus wurde eine signifikant höhere Rate an Verkalkung des linkskoronaren Klappensegels (AS-Gruppe: 49,1 % und AKS-Gruppe 11,5 %; $p < 0,001$) und des rechtskoronaren Klappensegels (AS-Gruppe: 78,6 % und AKS-Gruppe: 28,4 %; $p < 0,001$), sowie eine Verdickung aller drei Klappensegel mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ bei verminderter Mobilität aller drei Klappensegel LCC, RCC und NCC ($p < 0,001$) festgestellt. Des Weiteren wies die AS-Gruppe eine signifikant höhere Rate an begleitender fortgeschrittener Aortenklappeninsuffizienz auf (AI-Grad II AS-Gruppe: 19,3% und AKS-Gruppe: 6,3 %; $p < 0,001$). Signifikanz zeigten ebenfalls der Diameter des linksventrikulären Ausflusstraktes ($p = 0,037$), die Aortenklappenöffnungsfläche berechnet nach der Kontinuitätsgleichung ($p = 0,017$) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen ($p = 0,044$) bei der Erstuntersuchung. In der Folgeuntersuchung war sowohl die Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,012$), der Diameter der Aorta ascendens ($p = 0,001$), die Aortenklappenöffnungsfläche planar und nach Kontinuitätsgleichung ($< 0,001$), die Zeit bis zur maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit ($< 0,001$), die linksventrikuläre Hypertrophie ($p = 0,024$), als auch die intraventrikuläre diastolische Septumdicke ($p = 0,009$) signifikant. Die mittlere Zeit bis zur Folgeuntersuchung unterschied sich nicht signifikant zwischen der AS-Gruppe und der AKS-Gruppe (AS-Gruppe: 1547 ± 996 Tage vs. AKS-Gruppe: 1414 ± 929 Tage; $p = 0,4$). Abbildung 10 zeigt den Verlauf beider Gruppen und die Schweregradeinteilung der AS-Gruppe. In dieser zeigten 19 Patient*innen eine leichtgradige AS (33,3 %), 29 Patient*innen eine mittelgradige AS (50,9 %) und 9 Patient*innen eine hochgradige AS (5,9 %). Die AS-Gruppe wies bei der Folgeuntersuchung einen mittleren MPG von $22,4 \pm 8,9$ mmHg, einen $P_{\max}$ von $42,9 \pm 14,3$ mmHg und eine AV $V_{\max}$ von $3,2 \pm 0,5$ m/s auf (vgl. Tab. 7). Im Gegensatz dazu lag in der AKS-Gruppe der mittlere MPG bei $5,9 \pm 2,5$ mmHg, der $P_{\max}$ $13,2 \pm 12,4$ mmHg und die AV $V_{\max}$ $1,7 \pm 0,3$ m/s. Der direkte Vergleich zwischen beiden Gruppen ist in Abbildung 11 dargestellt.

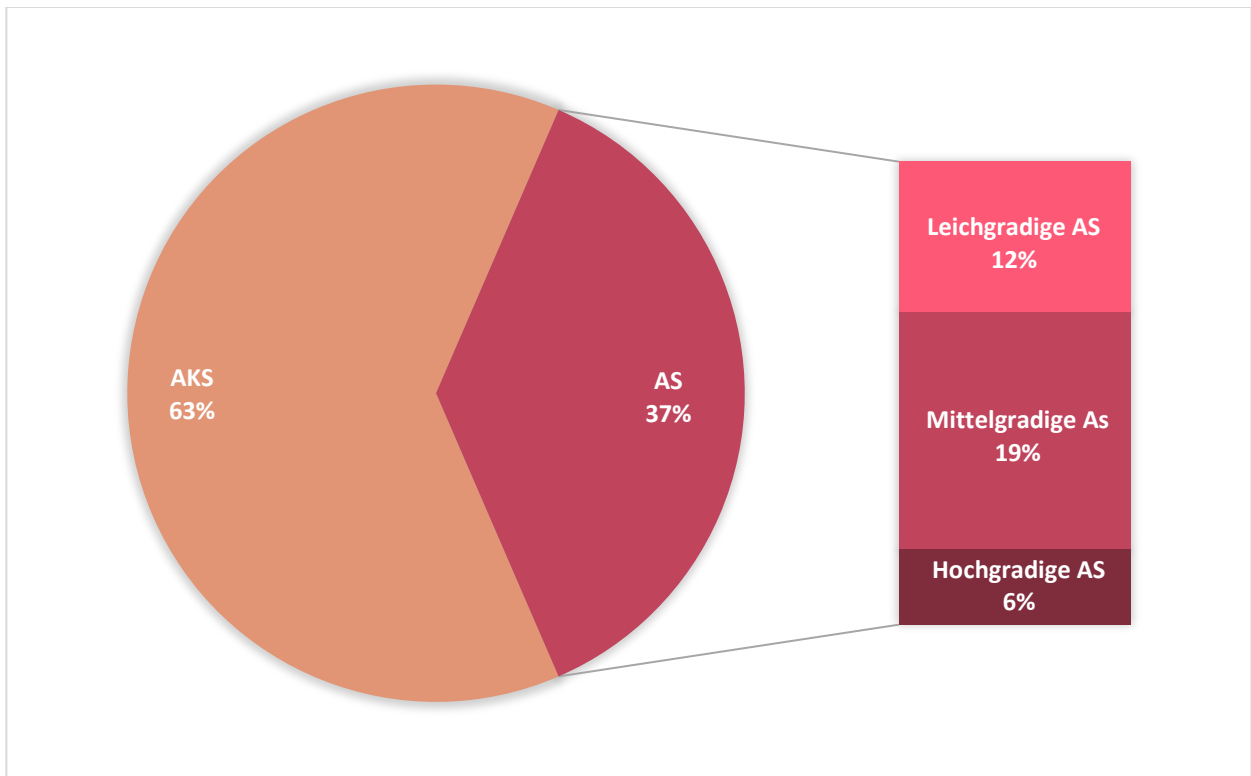


Abb. 10: Prävalenz der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung bei Patient*innen mit präexistenter Aortenklappensklerose. AKS: Aortenklappensklerose; AS: Aortenklappenstenose.

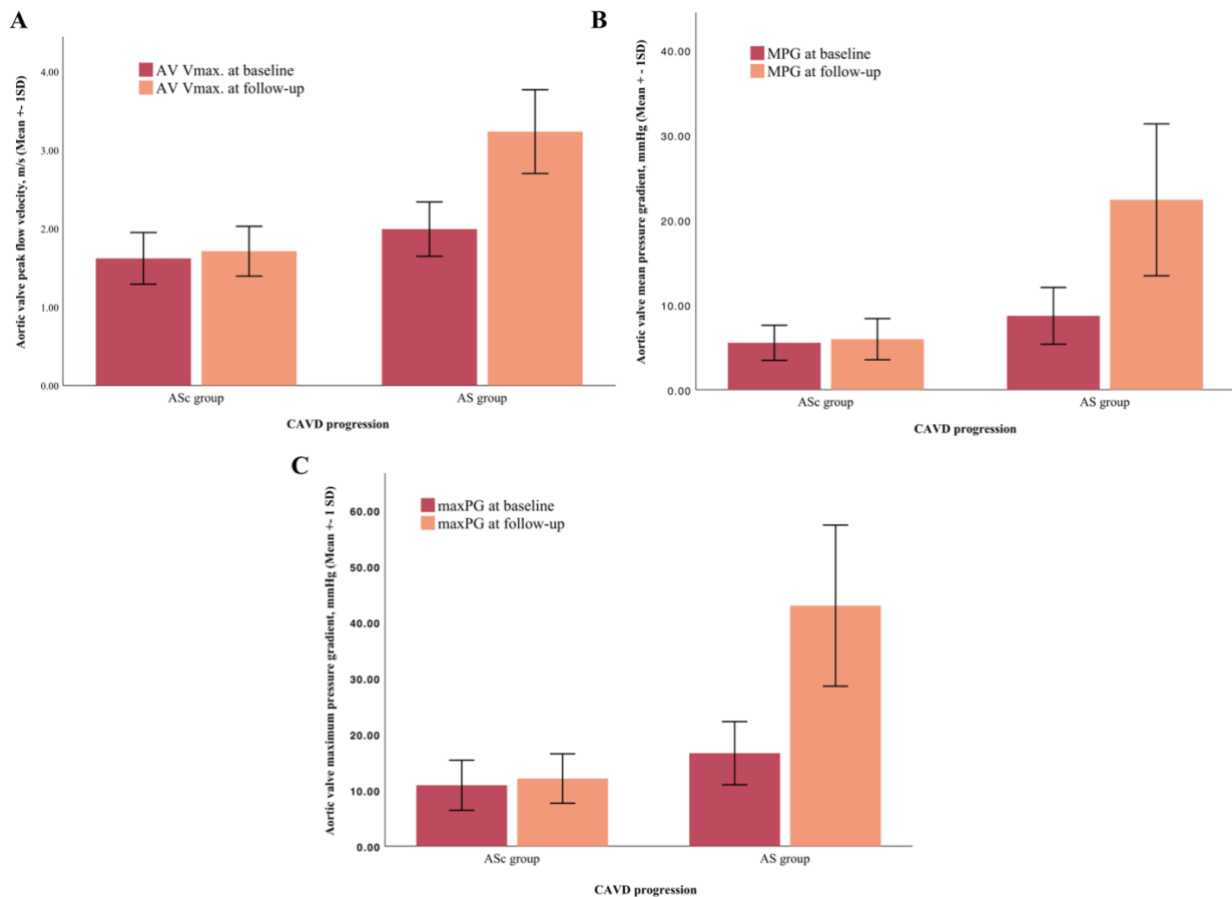


Abb. 11: Vergleich zwischen den echokardiographischen Parametern bei Studienbeginn und bei Folgeuntersuchung in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung (Shamekhi et al., 2023). A: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit im Mittel $\pm$ SD (AV V_{max}, m/s); B: Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe im Mittel $\pm$ SD (MPG, mmHg); C: Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe im Mittel $\pm$ SD (P_{max}, mmHg). Rote Säulen: Parameter zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Baseline-Echokardiographie). Orangene Säulen: Parameter zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung (follow-up-Echokardiographie). ASc group: Aortenklappensklerose-Gruppe (AKS-Gruppe); AS group: Aortenklappenstenose-Gruppe (AS-Gruppe); CAVD progression: Progression der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung.

Tab. 7: Echokardiographische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung bei Erst- und Folgeuntersuchung. Die Werte sind als Mittelwert $\pm$ SD oder als prozentualer Anteil von n (Patient*innenanzahl) angegeben. $\pm$ SD: Standardabweichung; n: Anzahl (%); AS: Aortenklappenstenose; AKS: Aortenklappensklerose; LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt; NCC: Akoronares Segel; RCC: Rechtskoronares Segel; LCC: Linkskoronares Segel; AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; MPG: Mittlerer Druckgradient; $P_{\max}$: Maximaler Druckgradient; LVEDV: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LAEDV: Linksatriales enddiastolisches Volumen; LAESV: Linksatriales endsystolisches Volumen; LVH: Linksventrikuläre Hypertrophie; IVSd: Intraventrikuläre diastolische Septumdicke; IVSs: Intraventrikuläre systolische Septumdicke; E/e': Linksventrikulärer enddiastolischer Druck.

	AS-Gruppe n = 57	AKS-Gruppe n = 96	p-Wert
Echokardiographische Parameter bei Erstuntersuchung			
LVOT Diameter $\pm$ SD (cm)	2,2 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2	0,037
Aortenbulbusdiameter $\pm$ SD (cm)	3,0 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,3	0,32
Aorta ascendens Diameter $\pm$ SD (cm)	2,6 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,4	< 0,001
Segelklappendicke NCC $\pm$ SD (cm)	0,31 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,05	< 0,001
Segelklappendicke LCC $\pm$ SD (cm)	0,29 $\pm$ 0,06	0,23 $\pm$ 0,05	< 0,001
Segelklappendicke RCC $\pm$ SD (cm)	0,33 $\pm$ 0,07	0,24 $\pm$ 0,05	< 0,001
AÖF planar $\pm$ SD (cm ²)	1,7 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,5	< 0,001
AÖF nach Kontinuitätsgleichung $\pm$ SD (cm ²)	1,7 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,6	0,017
MPG $\pm$ SD (mmHg)	8,7 $\pm$ 3,3	5,5 $\pm$ 2,0	< 0,001
$P_{\max}$ $\pm$ SD (mmHg)	16,6 $\pm$ 5,6	10,9 $\pm$ 4,4	< 0,001
AV $V_{\max}$ $\pm$ SD (m/s)	1,9 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,32	< 0,001
Zeit bis zur maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit $\pm$ SD (ms)	94,2 $\pm$ 26,0	88,8 $\pm$ 25,1	0,10
Schlagvolumen $\pm$ SD (ml)	55,6 $\pm$ 18,4	57,2 $\pm$ 40,7	0,39
Systolische Dauer $\pm$ SD (s)	0,3 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,04	0,12
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)			< 0,001
- Grad 0	25 (43,9)	46 (47,9)	
- Grad I	21 (36,8)	44 (45,8)	
- Grad II	11 (19,3)	6 (6,3)	
- Grad III	-	-	
Verkalkung NCC, n (%)	25 (43,9)	20 (20,8)	0,003
Verkalkung LCC, n (%)	28 (49,1)	11 (11,5)	< 0,001
Verkalkung RCC, n (%)	44 (78,6)	27 (28,4)	< 0,001
Verkalkung anulus, n (%)	48 (84,2)	94 (97,9)	0,002
Verkalkung Segelspitzen, n (%)	48 (84,2)	85 (88,5)	0,44

	AS-Gruppe n = 57	AKS-Gruppe n = 96	p-Wert
Echokardiographische Parameter bei Erstuntersuchung			
Eingeschränkte Mobilität NCC, n (%)	14 (24,6)	4 (4,2)	< 0,001
Eingeschränkte Mobilität LCC, n (%)	10 (17,5)	2 (2,1)	< 0,001
Eingeschränkte Mobilität RCC, n (%)	16 (28,6)	8 (8,3)	< 0,001
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)			0,60
- Grad 0	7 (12,3)	8 (8,3)	
- Grad I	30 (52,6)	61 (63,5)	
- Grad II	18 (31,6)	24 (25,0)	
- Grad III	2 (3,5)	3 (3,1)	
Herzfrequenz (bpm)	73 (64/87,2)	68 (60/81,7)	0,17
LVH, n (%)	31 (54,4)	54 (56,3)	0,682
IVSd ± SD (cm)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,37
IVSs ± SD (cm)	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	0,45
E/e' ± SD	16,3 (10,8/23,3)	12,2 (10,2/19,0)	0,08
Ejektionsfraktion (%)	52,3 (12,2)	54,5 (11,5)	0,13
LVEDV (ml)	101,0 (86,8/126,9)	101,4 (75,2/117,8)	0,13
LVESV (ml)	47,9 (39,4/58,6)	47,8 (28,9/58,6)	0,044
LAEDV (ml)	37,9 (22,1/70,1)	35,6 (22,2/63,8)	0,69
LAESV (ml)	60,6 (41,2/89,5)	55,5 (41,2/84,9)	0,54
Diastolische Dysfunktion, n (%)			0,46
- Grad 0	20 (35,7)	33 (34,4)	
- Grad I	24 (42,9)	33 (34,4)	
- Grad II	5 (8,9)	17 (17,7)	
- Grad III	7 (12,5)	13 (13,5)	
Echokardiographische Parameter bei Folgeuntersuchung			
Zeit bis zur Folgeuntersuchung ± SD (Tage)	1547 ± 996	1414 ± 929	0,40
Aortenklappenstenose, n (%)			< 0,001
- Keine	-	96 (100)	
- Geringgradig	19 (33,3)	-	
- Mittelgradig	29 (50,9)	-	
- Hochgradig	9 (5,9)	-	
LVOT Diameter ± SD (cm)	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	0,06
Aortenbulbusdiameter ± SD (cm)	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4	0,47
Aorta ascendens Diameter ± SD (cm)	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,001
Segelklappendicke NCC ± SD (cm)	0,38 ± 0,09	0,27 ± 0,06	< 0,001
Segelklappendicke LCC ± SD (cm)	0,37 ± 0,08	0,25 ± 0,06	< 0,001
Segelklappendicke RCC ± SD (cm)	0,40 ± 0,08	0,27 ± 0,06	< 0,001
AÖF planar, cm ²	0,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5	< 0,001

	AS-Gruppe n = 57	AKS-Gruppe n = 96	p-Wert
Echokardiographische Parameter bei Folgeuntersuchung			
AÖF nach Kontinuitätsgleichung $\pm$ SD (cm ²)	1,0 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,6	< 0,001
MPG $\pm$ SD (mmHg)	22,4 $\pm$ 8,9	5,9 $\pm$ 2,4	< 0,001
P _{max} $\pm$ SD (mmHg)	42,9 $\pm$ 14,3	13,2 $\pm$ 12,4	< 0,001
AV V _{max} $\pm$ SD (m/s)	3,2 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,3	< 0,001
Zeit bis zur maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit $\pm$ SD (ms)	98,2 $\pm$ 25,9	84,4 $\pm$ 24,3	< 0,001
Schlagvolumen $\pm$ SD (ml)	53,3 $\pm$ 20,0	54,7 $\pm$ 20,6	0,69
Systolische Dauer $\pm$ SD (s)	0,3 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,05	0,16
Aortenklappeninsuffizienz, n (%)			0,14
- Grad 0	42 (43,8)	25 (43,9)	
- Grad I	49 (51,0)	24 (42,1)	
- Grad II	8 (14,0)	5 (5,2)	
- Grad III	-	-	
Verkalkung NCC, n (%)	44 (77,2)	35 (36,5)	< 0,001
Verkalkung LCC, n (%)	49 (86,0)	26 (27,1)	< 0,001
Verkalkung RCC, n (%)	51 (91,1)	46 (48,4)	< 0,001
Verkalkung anulus, n (%)	56 (98,2)	93 (96,9)	0,61
Verkalkung Segelspitzen, n (%)	55 (96,5)	88 (91,7)	0,24
Eingeschränkte Mobilität NCC, n (%)	42 (73,7)	8 (8,3)	< 0,001
Eingeschränkte Mobilität LCC, n (%)	35 (61,4)	4 (4,2)	< 0,001
Eingeschränkte Mobilität RCC, n (%)	47 (83,9)	20 (20,8)	< 0,001
Mitralklappeninsuffizienz, n (%)			0,012
- Grad 0	6 (10,5)	2 (2,1)	
- Grad I	30 (52,6)	63 (65,6)	
- Grad II	18 (31,6)	31 (32,3)	
- Grad III	3 (5,3)	-	
Herzfrequenz (bpm)	70 (63,5/76)	68 (58,2/81)	0,19
LVH, n (%)	44 (77,2)	57 (59,4)	0,024
IVSd $\pm$ SD (cm)	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	0,009
IVSs $\pm$ SD (cm)	1,7 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3	0,08
Ee', $\pm$ SD	16,5 (11,9/23,9)	15,3 (11/23,6)	0,20
Ejektionsfraktion (%)	52,6 (13,5)	55,6 (10,4)	0,07
LVEDV (ml)	96,6 (76,6/130,2)	96,7 (72,4/122,9)	0,59
LVESV (ml)	44,9 (28,0/65,2)	40,8 (29,5/56,1)	0,53
LAEDV (ml)	55,4 (32,0/70,9)	40,3 (25,4/64)	0,06
LAESV (ml)	70,7 (45,5/97,5)	62,2 (46,3/82,6)	0,14

	AS-Gruppe n = 57	AKS-Gruppe n = 96	p-Wert
Echokardiographische Parameter bei Folgeuntersuchung			
Diastolische Dysfunktion, n (%)			0,12
- Grad 0	19 (33,3)	24 (25,0)	
- Grad I	25 (43,9)	32 (33,3)	
- Grad II	4 (7,0)	16 (16,7)	
- Grad III	9 (15,8)	24 (25,0)	

3.6 Univariate- und multivariate Regressionsanalyse

Zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren für die Progression der Erkrankung wurde eine multivariate Regressionsanalyse, die auch univariate Prädiktoren mit einem p-Wert < 0,05 einschloss, durchgeführt. In Tabelle 8 ist zu erkennen, dass in der univariaten Regressionsanalyse die chronische Niereninsuffizienz (p = 0,017), dialysepflichtige Niereninsuffizienz (p = 0,04), mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz (p = 0,03), starke Aortenklappenverkalkung (p < 0,001), reduzierte Klappenmobilität (p < 0,001) und die Segelklappendicke > 0,26 cm (p < 0,001) mit dem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert sind. In der multivariaten Regressionsanalyse wurden eine starke Klappenverkalkung (OR (95 % KI): 4,8 (1,5 – 15,9); p = 0,009) und eine Segelklappendicke > 0,26 cm (OR (95 % KI): 16,6 (5,4 – 50,7); p < 0,001) bei Studienbeginn als die einzigen unabhängigen Prädiktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose identifiziert. Nicht-unabhängig voneinander waren die chronische Niereninsuffizienz (p = 0,06), dialyseabhängige Niereninsuffizienz (p = 0,19), mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz (p = 0,5) und die reduzierte Klappenmobilität (p = 0,15) mit dem Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung assoziiert.

Tab. 8: Univariate- und multivariate Regressionsanalyse. OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

	Univariate Analyse OR (95 % KI)	p-Wert	Multivariate Analyse OR (95 % KI)	p-Wert
Männliches Geschlecht	2,8 (0,7 – 2,9)	0,28	-	-
Chronische Niereninsuffizienz	2,5 (1,8 – 5,3)	0,017	3,3 (0,9 – 11,8)	0,06
Dialysepflicht	5,5 (1,0 – 28,3)	0,04	5,5 (0,4 – 70,6)	0,19
Ejektionsfraktion	0,9 (0,9 – 1,1)	0,25	-	-
Diabetes mellitus Typ 1/ 2	1,4 (0,6 – 3,1)	0,35	-	-
pAVK	1,2 (0,4 – 3,3)	0,64	-	-
Vorhofflimmern	0,8 (0,4 – 1,4)	0,43	-	-
Arterielle Hypertonie	0,9 (0,4 – 2,5)	0,93	-	-
Nikotinabusus	1,7 (0,8 – 3,5)	0,11	-	-
Dyslipidämie	0,5 (0,3 – 1,0)	0,07	-	-
Mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz	3,3 (1,1 – 10,2)	0,03	1,6 (0,3 – 2,6)	0,5
Segelklappendicke > 0,26 cm	23,2 (9,2 – 58,5)	< 0,001	16,6 (5,4 – 50,7)	< 0,001
Starke Klappenverkalkung	13,9 (5,1 – 38,0)	< 0,001	4,8 (1,5 – 15,9)	0,009
Reduzierte Klappenmobilität	6,1 (2,8 – 13,5)	< 0,001	2,0 (0,7 – 5,8)	0,15

3.7 Analyse der Receiver Operating Charakteristika Kurve

Abbildung 12 zeigt die Receiver Operating Charakteristika Kurve, das heißt den prädiktiven Wert für den Progress der Kalzifikation der verschiedenen echokardiographischen Parameter im Vergleich. Die starke Klappenverkalkung (AUC 0,87 (95 % KI; 0,81 – 0,93); $p < 0,001$) zeigt die stärkste Assoziation mit dem Fortschreiten der Erkrankung.

Der MPG (AUC 0,79), $P_{\max}$ (AUC 0,78) und die AV $V_{\max}$ (AUC 0,78) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigen einen ähnlichen prädiktiven Aussagewert. Den niedrigsten prädiktiven Aussagewert zeigt die Ejektionsfraktion mit einer AUC von 0,56.

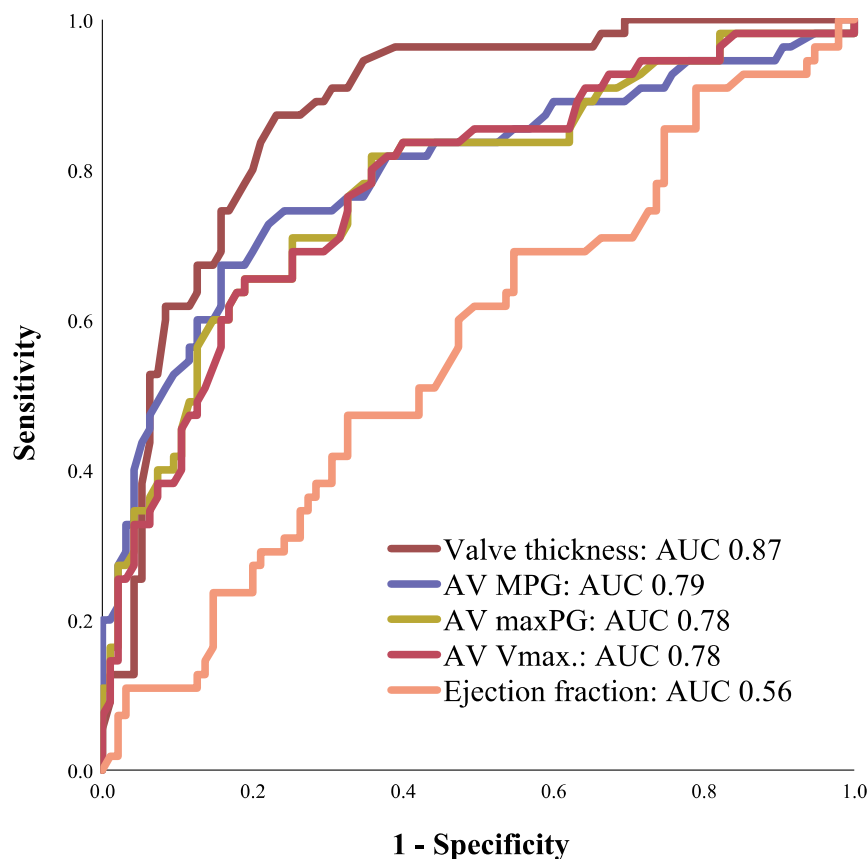


Abb. 12: Analyse der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve für den prädiktiven Aussagewert der Segelklappendicke, des mittleren Druckgradienten (MPG), des maximalen Druckgradienten ($P_{\max}$), der maximalen transvalvulären Strömungsgeschwindigkeit (AV $V_{\max}$) und der Ejektionsfraktion (Shamekhi et al., 2023). AV MPG: Mittlerer Druckgradient; AV $\max$ PG: Maximaler Druckgradient; AV $V_{\max}$: Maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit; Ejection fraction: Ejektionsfraktion; Valve thickness: Segelklappendicke; AUC: Fläche unter der Kurve.

4. Diskussion

Die Aortenklappenstenose ist nach der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste kardiale Erkrankung in Industrieländern. Die degenerative Variante der AS ist die häufigste Herzklappenerkrankung weltweit, was die Bedeutung einer präventiven Therapie und frühzeitigen Diagnosestellung mittels Echokardiographie unterstreicht (Go et al., 2013; Nkomo et al., 2006). Auch im Hinblick auf das zunehmende Alter der Bevölkerung durch den demographischen Wandel und den aktuellen Prävalenzraten für die Entwicklung einer AS, mit einer Verdopplung oder Verdreifachung der Erkrankten Patient*innen > 70 Jahre in den nächsten 50 Jahren, sollte der Entwicklung

von bisher fehlenden Präventionsstrategien genügend Aufmerksamkeit geschenkt werden (Danielsen et al., 2014; Osnabrugge et al., 2013; lung und Vahanian 2012). Die hämodynamischen Auswirkungen der AS betreffen, wie in 1.2.3 verdeutlicht, bei einer dauerhaften Druckerhöhung das gesamte Myokard. Die resultierende LVH und reduzierte Koronarreserve bedingen langfristig eine belastungsabhängige subendokardiale Ischämie mit den typischen Symptomen wie Dyspnoe, Synkopen und pektanginöse Beschwerden (Christ, 2022). Eine symptomatische AS stellt damit eine enorme Einschränkung der Lebensqualität und auch der Lebenszeit dar.

Die Kernaussagen dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei einem Drittel der 153 Patient*innen kam es zu einer Progression der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.
2. Typische kardiovaskuläre Risikofaktoren spielten beim Fortschreiten der Aortenklappensklerose eine untergeordnete Rolle, lediglich die chronische Niereninsuffizienz und terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz waren signifikant mit dem Progress der Erkrankung assoziiert.
3. Eine starke Segelklappenverkalkung, verminderte Klappenmobilität, die Dicke der Segelklappen und eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz waren signifikant mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbunden.
4. Eine fortgeschrittene Segelklappendicke von $> 0,26$ cm und eine starke Klappenverkalkung waren unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose.

Das durchschnittliche Alter in der Kohorte von 153 Patient*innen betrug 73 Jahre und es zeigte sich eine Progressionsrate von 37 % innerhalb der Nachbeobachtungszeit von vier Jahren. 12 % der Patient*innen entwickelten eine leichtgradige AS, 19 % eine mittelgradige AS und 6 % eine hochgradige AS (vergleiche Abbildung 10). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Faggiano et al. (2003) anhand einer Kohorte von 400 Patient*innen mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren. Dort entwickelten in der Nachbeobachtungszeit von ebenfalls vier Jahren 32,7 % der Patient*innen einen gewissen Grad der AS. 2,5 % der Patient*innen entwickelten eine hochgradige AS, 5,2 % eine mittelgradige AS und 25 % eine leichtgradige AS. Eine der größten prospektiven

Studien mit über 2000 Patient*innen und einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren ergab in einem Untersuchungszeitraum von 8 Jahren eine Prävalenz der Progression von 16 % (Cosmi et al., 2002). Trotzdem zeigten sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse für die Prävalenz der Krankheitsprogression. Die Metaanalyse (22 Studien) von Coffey et al. (2014) ergab eine Progressionsrate von 1,8 – 1,9 % pro Jahr zu Beginn der Studie.

Die einzigen klinischen Faktoren, welche mit dem Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung in der Studie verbunden waren, sind die chronische Niereninsuffizienz und die terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit einer statistischen Signifikanz in der univariaten Regressionsanalyse: CKD mit einem p-Wert von 0,017 und Dialysepflicht mit einem p-Wert von 0,04. Diese Ergebnisse sind erwartungskonform, da der Zusammenhang zwischen CKD beziehungsweise terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Ereignissen gesichert ist (Perk et al., 2012). Bereits vorliegende Untersuchungen von Samad et al. (2017) aus der echokardiographischen Datenbank der Duke University wiesen ähnliche Ergebnisse auf: Erhöhte Prävalenz an einer mindestens leichtgradigen AS zu erkranken bei Patient*innen mit CKD (9,5 %) gegenüber Patient*innen ohne Nierenfunktionsstörung (3,5 %). Des Weiteren zeigte die Studie ein erhöhtes Risiko bei terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Ursächlich ist ein verändertes Milieu bei verminderter Nierenfunktion, welches das Fortschreiten der AS begünstigt (Rattazzi et al., 2013). Der gestörte Mineralstoffwechsel und die chronische Entzündung bei CKD beschleunigen den Progress der Arteriosklerose bis zur Verkalkung der Aortenklappe (Raggi et al., 2020). Die Studie von Rivera et al. (2023) zeigte sogar, dass Patient*innen mit CKD nach Herzklappenersatz ein erhöhtes Gesamtrisiko in Bezug auf 30-Tage-Sterblichkeit, langfristige (fünf-Jahres) Sterblichkeit und ein erhöhtes perioperatives Gesamtrisiko aufwiesen. Alle anderen untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten keinen signifikanten Zusammenhang. Dazu zählte das männliche Geschlecht, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, pAVK, Vorhofflimmern und Dyslipidämie. Die oben genannten Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen zwar die Annahme der Assoziation von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten der kalzifizierenden Aortenklappenstenose, allerdings konnte kein signifikanter

Zusammenhang für das Fortschreiten der Kalzifikation zur manifesten AS und traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten wie dem männlichen Geschlecht oder ein fortgeschrittenes Alter und Arteriosklerose und der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung konnte in der Vergangenheit durch verschiedene Studien bestätigt werden und begünstigt die Hypothese, dass beide Erkrankungen einen ähnlichen Entstehungsprozess haben (Lindroos et al., 1994; Stewart et al., 1997). Messika-Zeitoun et al. (2007) zeigte in einer prospektiven Analyse von 70 Patient*innen mit kalzifizierender Aortenklappenstenose ähnliche Ergebnisse: Der Fortschritt zur manifesten AS stand in keinem Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren, Alter und männlichem Geschlecht.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Dyslipidämien und dem Fortschritt der kalzifizierenden Aortenklappenstenose gab es unterschiedliche Resultate. Einerseits zeigten prospektive Studien wie ASTRONOMER (Effekt of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin), SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) und SEAS (Simvastatin and Ezetimib in Aortic Stenosis), dass es weder einen Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Werten noch eine positive Wirkung von Statinen auf den Progress der Kalzifikation gab (Chan et al., 2010; Cowell et al., 2005; Rossebø et al., 2008). In der Studie ASTRONOMER erhielten 269 asymptomatische Patient*innen mit leicht- bis mittelgradiger AS und ohne Dyslipidämie als Komorbidität, entweder ein Placebo oder das Lipidsenkende Medikament Rosuvastatin 40 mg täglich über einen Zeitraum von dreieinhalb Jahren. Die Ergebnisse zeigten, dass die Cholesterinsenkende Therapie den Progress der AS nicht verringerte und Statine nicht zur Therapie bei alleiniger Indikation der Aortenklappenstenose empfohlen werden (Chan et al., 2010). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie SALTIRE, bei der 155 Patient*innen entweder ein Placebo oder den Lipidsenker Atorvastatin 80 mg täglich in einem Zeitraum von 25 Monaten einnahmen. Es kam trotz erhöhter Lipidsenkender Therapie zu einem Fortschreiten der Kalzifikation und Stenosierung der Aortenklappe (Cowell et al., 2005). Vergleichbare Ergebnisse bestätigte auch die Studie SEAS, bei der 1873 Patient*innen mit asymptomatischer leicht- bis mittelgradiger AS

teilnahmen. Dabei erhielten die Probanden entweder ein Placebo oder die Lipidsenker Simvastatin 40 mg und Ezetimib 10 mg in einer Nachbeobachtungszeit von über vier Jahren. Der primäre Endpunkt war hier jedoch anders als in den zuvor genannten prospektiven Studien nicht nur der Progress der AS, sondern auch weitere kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt, ischämischer oder hämorrhagischer Apoplex, Angina pectoris, Herzinsuffizienz). Es zeigte sich, dass die Therapie mit Simvastatin und Ezetimib zwar die Häufigkeit der ischämischen Ereignisse verringerte, nicht jedoch in Zusammenhang mit einer Aortenklappenstenose (Rossebø et al., 2008). Auf der anderen Seite lieferten die Ergebnisse von Nazazardeh et al. (2020) einen signifikanten Zusammenhang zwischen lebenslanger Exposition von hohen LDL-Werten und dem Auftreten der AS und folglich einem möglichen Nutzen von Statinen oder anderen LDL senkenden Medikamenten. Allerdings ist Letztere eine mendelsche Randomisierungsstudie und unterliegt der Einschränkung, dass keine zuverlässige Assoziation zwischen Genotyp und symptomatischen Phänotyp (symptomatische AS) hergestellt werden konnte.

Eine starke Aortenklappenverkalkung ($p < 0,001$), reduzierte Klappenmobilität ($p < 0,001$), fortgeschrittene Segelklappendicke $> 0,26$ cm ($p < 0,001$) und mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz ($p = 0,03$) waren signifikant mit dem Progress der AS verbunden. Die starke Klappenverkalkung (OR (95 % KI): 4,8 (1,5 – 15,9); $p = 0,009$) und eine Segelklappendicke $> 0,26$ cm (OR (95 % KI): 16,6 (5,4 – 50,7); $p < 0,001$) waren die einzigen beiden unabhängigen Prädiktoren und die starke Klappenverkalkung zeigte den größten prädiktiven Wert mit einer AUC von 0,87 in der Analyse der ROC-Kurve. Die Studie von Cheng et al. (2017) bestätigt den Zusammenhang zwischen fortgeschrittener Segelklappendicke durch Verkalkung und Mobilitätseinschränkung und der Aortenklappenstenose. Die Ergebnisse der Untersuchung von Pestiaux et al. (2023) ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Verkalkung und Verdickung der Klappensegel. Dabei wurde der Volumenanteil, Größe und Anzahl der verkalkten Partikel bei hochgradiger AS quantifiziert. Zu beachten ist allerdings, dass bei der Studie von Pestiaux et al. (2023) eine ex vivo 3D-Mikro-Computertomographie zur Datenerfassung verwendet wurde. Ungeachtet dessen unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz über Kenntnisse und Einordnung der Segelklappendicke in Zusammenhang mit dem

Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung. Die Kalzifizierung und Verdickung der Klappensegeln ist ein Merkmal für einen Gewebeumbau und kann als Vorläuferzeichen der AS eingeordnet werden. Darüber hinaus könnten lokale Verdickungen ein Anhaltspunkt für zukünftige Kalzifizierung sein (Cosmi et al., 2002; Cujek und Pollick, 1988). Insgesamt betrachtet gibt es aktuell allerdings wenige Studien, die sich konkret auf den Zusammenhang zwischen Klappendicke als prädiktiven Wert und dem Fortschreiten der AS beziehen. Zudem findet sich kaum Literatur über die Dicke von nicht verkalkten Klappensegeln. Daher sind größere, prospektive Studien nötig, um retrospektive Ergebnisse wie in dieser Studie einzuordnen und Prädiktoren zu identifizieren. Die fortgeschrittene Segelklappendicke ($> 0,26$ cm) ist bedingt durch aktive Entzündungsprozesse und der zunehmenden Verkalkung und Ablagerungen. Eine starke Klappenverkalkung als größter prädiktiver Wert ist auf die zuvor erläuterte Pathogenese und Hämodynamik der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung zurückzuführen und steht als einheitlicher Krankheitsprozess in direktem Zusammenhang mit der Segelklappendicke: Fortschreitende Aortenklappenverkalkung bedingt eine Segelklappenverdickung mit Bewegungseinschränkung (reduzierte Klappenmobilität) und führt insgesamt zu einer verkleinerten Aortenklappenöffnungsfläche. Die Obstruktion des LVOT mit erhöhter Blutflussgeschwindigkeit resultiert in einer enormen hämodynamischen Belastung des Herzens und den daraus resultierenden Folgen (Lindman et al., 2016; Pawade et al., 2019).

Durch das Fehlen einer wirksamen medikamentösen Therapie ist der operative oder minimal-invasive Aortenklappenersatz bislang die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung der AS. Jedoch birgt sowohl der operative Eingriff als auch der minimal-invasive Klappenersatz durch TAVI ein perioperativ erhöhtes Risiko und ist gegebenenfalls mit der dauerhaften Einnahme von oralen Antikoagulanzen verbunden (Spes und Klauss, 2016). Die Studie von Messas et al. (2023) gibt einen Ausblick auf künftige, neuartige Therapieansätze. Bei einer Kohorte von 40 Patient*innen mit symptomatisch hochgradiger AS wurde eine nicht-invasive Ultraschalltherapie durchgeführt und mögliche lebensbedrohliche Ereignisse unter Therapie beobachtet. Der Wirkmechanismus der Ultraschalltherapie besteht aus der Erzeugung von Stoßwellen, welche eine mechanische Erweichung des verkalkten Klappengewebes bewirken. Die

Ergebnisse der Studie zeigten eine verbesserte Klappenfunktion (zehnprozentige Zunahme der AÖF und siebenprozentige Abnahme des MPG) und erwies sich insgesamt als sichere nicht-invasive Therapie. Es sind weitere Studien mit größeren Kohorten nötig, um die therapeutische Wirksamkeit der nicht-invasiven Ultraschalltherapie zu bestätigen und Risiken zu identifizieren.

Neben der Einschätzung von Risikofaktoren und hämodynamischen Parametern, ist deren Erfassung durch die in 1.2.6 beschriebene Diagnostik von hoher Bedeutung. Eine frühzeitige und zuverlässige Identifikation von Patient*innen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer AS ist maßgebend. Dabei stellt die Transthorakale Echokardiographie den Goldstandard für eine schnelle und kostengünstige Untersuchung dar (Otto et al., 2021). Allerdings bleibt unklar, ob ein standardisiertes und systematisches echokardiographisches Screening – ohne akute Symptomatik oder konkreten Verdacht auf eine Aortenklappenerkrankung – in der Praxis die bestehenden Kapazitäten der medizinischen Versorgung überfordern würde. Allerdings bleibt unklar, ob ein standardisiertes und systematisches echokardiographisches Screening – ohne akute Symptomatik oder konkreten Verdacht auf eine Aortenklappenerkrankung – in der Praxis die bestehenden Kapazitäten der medizinischen Versorgung überfordern würde. Empfehlenswert ist in jedem Falle eine echokardiographische Untersuchung bei Verdacht auf eine Herzklappenerkrankung. Diese ist essenziell für die Früherkennung der AS. Mit dem Fortschritt der Technologie sind inzwischen auch kleinere, mobile Ultraschallgeräte verfügbar und könnten als standardmäßiges Instrument in einer medizinischen Versorgungseinrichtung ohne kardiologischen Schwerpunkt, die Diagnostik erleichtern und beschleunigen (Hammadah et al., 2020; Narula et al., 2018). Ungeachtet dessen ist eine präzise Identifizierung von Klappenverkalkungen unerlässlich. Aufgrund der variablen Schallqualität und der vom Untersucher abhängigen Erfahrung kann die präzise objektive Quantifizierung der Verkalkung variieren und der Schweregrad in frühen Stadien der AKS und AS leicht unterschätzt werden (Otto et al., 2021). Einen Ausblick auf künftige Diagnostikoptionen liefert die Studie von Holste et al. (2023). In einer retrospektiven Analyse von 5257 Untersuchungen nutzten die Autoren einen Deep-Learning-Algorithmus, der eine sehr hohe Genauigkeit bei der Erkennung einer hochgradigen Aortenklappenstenose erreichte. Dies könnte die medizinische Versorgung in Zukunft

durch automatisierte Screening-Verfahren entlasten und die Früherkennung der AS verbessern. Die einzige alternative Untersuchungsmethode zur genaueren Quantifizierung des Verkalkungsgrades ist die Computertomographie. Allerdings ist diese mit einer erhöhten Strahlenbelastung verbunden, weshalb eine strenge Indikationsstellung zwingend erforderlich ist (Kim et al., 2009).

Eine wesentliche Einschränkung der Studie ist die eher geringe Stichprobe von 153 Patient*innen und der retrospektive Charakter, welcher maßgeblich für die Stichprobenfehler verantwortlich sind. Die Indikationen für die Erstuntersuchung sind von unterschiedlicher Ursache, genauso wie nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Grund für eine Folgeuntersuchung eine symptomatische AS war. Des Weiteren liegen keine Daten über funktionelle Ergebnisse oder das Überleben vor und folglich keine genauen Kenntnisse über das Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenstenose in der Studienpopulation vor. Zudem wurden die TTE-Untersuchungen von unterschiedlichen Ärzt*innen durchgeführt, weshalb Schwankungen in der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers und einer subjektiven Bewertung nicht ausgeschlossen werden können. Zumal die Untersuchungen in einer Zeitspanne von zwölf Jahren (2009 – 2021) aufgenommen wurden, weshalb die Qualität der echokardiographischen Geräte und demnach die Qualität der echokardiographischen Bilder in der Studienpopulation unterscheiden kann. Darüber hinaus hängt die Bildqualität stark von der individuellen Schallbarkeit der Patient*innen ab. So können Adipositas, Lungenerkrankungen oder Narbengewebe durch frühere Operationen das Schallfenster einschränken und die Darstellung erschweren (Hagendorff et al., 2021). Ebenfalls ist anzumerken, dass einige Parameter mit binären Variablen in den Kategorien „ja“ und „nein“ eingeordnet wurden. Die Koronare Herzerkrankung, Dialysepflicht oder die Einnahme von Medikamenten sind eindeutiger in binären Variablen zu kategorisieren als beispielsweise der Parameter Nikotinabusus: Hierbei wird nicht beachtet wie lange Patient*innen im Vorfeld der Erstuntersuchung geraucht haben oder, seit wann kein Nikotinkonsum besteht. Die Studie von Larsson et al. (2017) unterscheidet beispielsweise in der Rauchintensität, Nichtraucher*innen und ehemaligen Raucher*innen, die 10 Jahre oder länger mit dem Rauchen aufgehört haben. Dabei zeigten Patient*innen mit ehemaligem Nikotinabusus (> 10 Jahre) ein ähnliches Risiko wie Nichtraucher*innen.

Diese Studie sollte dementsprechend als hypothesengenerierend eingeordnet werden. Um die gewonnenen Ergebnisse zu bestätigen, sollten größere Meta-Studien mit prospektivem Charakter durchgeführt werden, welche mit quantitativen echokardiographischen Daten Erkenntnisse über bestehende und neu erforschte Medikation liefern, welche mit einem verlangsamten Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung verbunden sind und in weiteren Studien getestet werden könnten, um die konservativ kurative Therapieansätze der AS weiterzuentwickeln.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war die Identifikation von signifikanten echokardiographischen und klinischen Parametern für das Fortschreiten der kalzifizierenden Aortenklappensklerose zu einer manifesten Aortenklappenstenose. Es wurden echokardiographische und klinische Parameter von 153 Patient*innen untersucht, um die Prävalenz und den Progress der kalzifizierenden Aortenklappenstenose zu bewerten und so Patient*innen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose zu identifizieren. Bei einem Drittel der Kohorte kam es zur Progression der Erkrankung, wobei klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren eine untergeordnete Rolle spielten. Die chronische und dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz, starke Segelklappenverkalkung, verminderte Klappenmobilität und Segelklappendicke waren signifikante Faktoren. Einzig eine Segelklappendicke von $> 0,26$ cm und starke Klappenverkalkung waren unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose. Eine eindeutige Vorhersage über das Fortschreiten der Aortenklappensklerose zu einer Aortenklappenstenose kann bislang nicht getroffen werden. Zusätzliche Forschung und Datenanalysen mit großen prospektiven Studien sind nötig, um weitere Assoziationen mit Risikofaktoren und deren Einfluss auf den Fortschritt der Erkrankung aufzuzeigen. Die Identifizierung von Prädiktoren ist dabei bedeutend, um mögliche Forschungsätze für konservative und medikamentöse Therapieoptionen erfassen zu können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erhebung von einfachen echokardiographischen Parametern, die Identifikation von Patient*innen mit besonders erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose unterstützen kann.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Blutstrom im Herzen	8
Abbildung 2:	Anatomie der Aortenklappe geschlossen (Abb.2a) und geöffnet (Abb.2b)	10
Abbildung 3:	Ätiologie der Aortenstenose: Morphologie Normalbefund (A), der kalzifizierenden AS (B) und bikuspiden Klappe (C) im geschlossenen und geöffneten Zustand	13
Abbildung 4:	Grobpräparat einer geringfügig erkrankten Aortenklappe (links) und einer hochgradig stenotischen Aortenklappe (rechts)	15
Abbildung 5:	Verlauf der Aortenstenose	21
Abbildung 6:	CW-Doppler: Aortenklappenstenose	24
Abbildung 7:	Berechnung der AÖF nach der Kontinuitätsgleichung	25
Abbildung 8:	Schematische Darstellung der Kontinuitätsgleichung, nach der in der Echokardiographie die AÖF bei AS berechnet werden kann	26
Abbildung 9:	Flussdiagramm der Studie	35
Abbildung 10:	Prävalenz der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung bei Patient*innen mit präexistenter Aortenklappensklerose	47
Abbildung 11:	Vergleich zwischen den echokardiographischen Parametern bei Studienbeginn und bei Folgeuntersuchung in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung	48
Abbildung 12:	Analyse der Receiver Operating Charakteristika (ROC) Kurve für den prädiktiven Aussagewertes der Segelklappendicke, des mittleren Druckgradienten (MPG), des maximalen Druckgradienten ($P_{\max}$), der maximale transvalvuläre Strömungsgeschwindigkeit ($AV V_{\max}$) und der Ejektionsfraktion	54

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfehlung zur Klassifizierung des Schweregrads von Aortenklappenstenosen	17
Tabelle 2:	Stadien der valvulären Aortenklappenstenose	19
Tabelle 3:	Einteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen	36
Tabelle 4:	Klinische und echokardiographische Eigenschaften der Gesamtpopulation	42
Tabelle 5:	Echokardiographische Parameter der Gesamtpopulation bei Folgeuntersuchung	43
Tabelle 6:	Klinische Parameter bei Erstuntersuchung in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung	45
Tabelle 7:	Echokardiographische Parameter in Abhängigkeit vom Progress der kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung bei Erst- und Folgeuntersuchung	49
Tabelle 8:	Univariate- und multivariate Regressionsanalyse	53

8. Literaturverzeichnis

Baenkler H, Bals R, Goldschmidt H, Hahn J, Hinterseer M, Knez A, Möhling M, Pfeiffer A, Schäfer J, Schmidt HHJ, Seiler F, Spranger J, Voll RE, Witzens-Harig M, Zidek W. Kurzlehrbuch Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2021

Basile C, Fucile I, Lembo M, Manzi MV, Ilardi F, Franzone A, Mancusi C. Arterial Hypertension in Aortic Valve Stenosis: A Critical Update. J Clin Med 2021; 10: 5553

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M, American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 1-23

Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. Am J Cardiol 1993; 71: 322-327

Campbell M. Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves. Br Heart J 1968; 30: 606-616

Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation 2010; 121: 306-314

Cheng CL, Chang HH, Huang PJ, Wang WC, Lin SY. Ex vivo assessment of valve thickness/calcification of patients with calcific aortic stenosis in relation to in vivo clinical outcomes. J Mech Behav Biomed Mater 2017; 74: 324-332

Christ J. Basics Kardiologie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2022

Christ J, Sagmeister V. Basics Kardiologie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2019

Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, Lazam S, Oberti P, Michelena HI, Jaffe A, Enriquez-Sarano M. Association of B- type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1297-1307

Coffey S, Cox B, Williams MJ. Prävalenz, Inzidenz, Progression und Risiken der Aortenklappensklerose: eine systematische Übersicht und Metaanalyse. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2852-2861

Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2345-2347

Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-2397

Cujec B, Pollick C. Isolated thickening of one aortic cusp: preferential thickening of the noncoronary cusp. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 430-432

Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, Smith HC, Hagler DJ, Tajik AJ. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71: 1162-1169

Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavík study. *Int J Cardiol* 2014; 176: 916-922

Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41: 1-10

Dube P, DeRiso A, Patel M, Battepati D, Khatib-Shahidi B, Sharma H, Gupta R, Malhotra D, Dworkin L, Haller S, Kennedy D. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Diversity in the Vessel Wall. *Biomedicines* 2021; 9: 404

Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, Piazza R, Huang G, Nicolosi GL. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 99-101

Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, Rossi A, Nistri S, Dini FL, Lorusso R, Tomasi C, Cas LD. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *Int J Cardiol* 2012; 159: 94-99

Feldman DR, Romashko MD, Koethe B, Patel S, Rastegar H, Zhan Y, Resor CD, Connors AC, Kimmelstiel C, Allen D, Weintraub AR, Wessler BS. Comorbidity Burden and Adverse Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018978

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316-3326

Geiger H, Zechner P. Echostandards Klappenstenosen. *J Kardiol* 2018; 25: 322-331

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245

Hagendorff A, Bogeholz N, Herzer A, Kreidel F, Peters G, Reinthal M, Scheffel F, Strach K, Vogt A, Wahl A. Echokardiographie. München: Urban & Fischer/Elsevier GmbH, 2021

Hammadah M, Ponce C, Sorajja P, Cavalcante JL, Garcia S, Gössl M. Point-of-care ultrasound: Closing guideline gaps in screening for valvular heart disease. *Clinical Cardiology* 2020; 43: 1368-1375

Holste G, Oikonomou EK, Mortazavi BJ, Coppi A, Faridi KF, Miller EJ, Forrest JK, McNamara RL, Ohno-Machado L, Yuan N, Gupta A, Ouyang D, Krumholz HM, Wang Z, Khera R. Severe aortic stenosis detection by deep learning applied to echocardiography. *Eur Heart J* 2023; 44: 4592-4604

Huang N, Zhuang Z, Liu Z, Huang T. Observational and Genetic Associations of Modifiable Risk Factors with Aortic Valve Stenosis: A Prospective Cohort Study of 0.5 Million Participants. *Nutrients* 2022; 14: 2273

Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* 2012; 98: iv7-iv13

Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; 95: 892-898

Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 2017; 130: 253-263

Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Fischer CS, Vocke DC, Kiliç R, Sarikoç A, Piñol R, Hagl S, Lang S, Brueckmann M, Borggrefe M. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 80-87

Kim KP, Einstein AJ, Berrington de González A. Coronary Artery Calcification Screening: Estimated Radiation Dose and Cancer Risk. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1188-1194

Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J Intern Med* 2017; 282: 332-339

Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16006

Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 865-870

Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-479

Messas E, Ijsselmuiden A, Trifunović-Zamaklar D, Cholley B, Puymirat E, Halim J, Karan R, van Gameren M, Terzić D, Milićević V, Tanter M, Pernot M, Goudot G. Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: a cohort study. *Lancet* 2023; 402: 2317-2325

Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, Breen JF, Maalouf J, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 642-648

Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, Bossé Y, Limongelli G, Bossone E, Benson DW, Lancellotti P, Isselbacher EM, Enriquez-Sarano M, Sundt TM 3rd, Pibarot P, Evangelista A, Milewicz DM, Body SC; BAVCon Investigators. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation* 2014; 129: 2691-2704

Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Richtlinien für die Durchführung einer umfassenden transthorakalen echokardiographischen Untersuchung bei Erwachsenen: Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1-64

Mohler III ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522-1528

Narula J, Chandrashekar Y, Braunwald E. Time to Add a Fifth Pillar to Bedside Physical Examination: Inspection, Palpation, Percussion, Auscultation, and Insonation. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 346-350

Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Smith Byrne K, Canoy D, Raimondi F, Ayala Solares JR, Otto CM, Rahimi K. Systolic Blood Pressure and Risk of Valvular Heart Disease: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 788-795

Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, Dehghan A, Canoy D, Hassaine A, Ayala Solares JR, Salimi-Khorshidi G, Smith GD, Otto CM, Rahimi K. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3913-3920

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-e185

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011

O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 523-532

Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218-1222

Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiß S, Huster J, Dronskowski R, Langebartels G, Autschbach R, Zerres K, Weber C, Hanrath P. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 514-522

Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1002-1012

Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143: e35-e71

Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141-2151

Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010; 105: 701-708

Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Heart* 1993; 69: 237-240

Patel A, Kirtane AJ. Aortic Valve Stenosis. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 623

Patel KP, Lin A, Kumar N, Esposito G, Grodecki K, Lloyd G, Mathur A, Baumbach A, Mullen MJ, Williams MC, Newby DE, Treibel TA, Dweck MR, Dey D. Influence of cusp morphology and sex on quantitative valve composition in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 24: 1653-1660

Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1835-1848

Peeters FECM, Meex SJR, Dweck MR, Aikawa E, Crijns HJGM, Schurgers LJ, Kietselaer BLJH. Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2018; 39: 2618-2624

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701

Pestiaux C, Pyka G, Quirynen L, De Azevedo D, Vanoverschelde JL, Lengelé B, Vancraeynest D, Beauloye C, Kerckhofs G. 3D histopathology of stenotic aortic valve

cusps using ex vivo microfocus computed tomography. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1129990

Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaafar P, Nguyen JM, Chaventré A, Le Marec H, Schott JJ. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation* 2006; 113: 856-860

Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, Bover J, Rodriguez M, Ketteler M, Sinha S, Salcedo C, Gillotti K, Padgett C, Garg R, Gold A, Perelló J, Chertow GM. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. *Circulation* 2020; 141: 728-739

Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, Woodward M, Dwyer T, MacMahon S, Otto CM. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J* 2018; 39: 3596-3603

Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011; 124: 1783-1791

Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-476

Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2968-2976

Rivera FB, Cu MVV, Cua SJ, De Luna DV, Lerma EV, McCullough PA, Kazory A, Collado FMS. Aortic Stenosis and Aortic Valve Replacement Among Patients with Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Cardiorenal Med* 2023; 13: 74-90

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdtts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-1356

Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: a review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation* 2014; 120: 244-253

Salerno FR, Parraga G, McIntyre CW. Why is your patient still short of breath? Understanding the complex pathophysiology of dyspnea in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2017; 30: 50-57

Samad Z, Sivak JA, Phelan M, Schulte PJ, Patel U, Velazquez EJ. Prevalence and Outcomes of Left-Sided Valvular Heart Disease Associated With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006044

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Lernatlas der Anatomie – Innere Organe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018

Schwegler J, Lucius R. *Der Mensch: Anatomie und Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2022

Shamekhi J, Uehre C, Al-Kassou B, Weber M, Sugiura A, Wilde N, Mauri V, Veulemans V, Kelm M, Baldus S, Nickenig G, Zimmer S. Echocardiographic Progression of Calcific Aortic Valve Disease in Patients with Preexisting Aortic Valve Sclerosis. *Rev Cardiovasc Med* 2023; 24: 293

Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J* 2010; 31: 719-727

Spes C, Klauss V. Facharztprüfung Kardiologie: in Fällen, Fragen und Antworten. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2022: 33-40

Spitzer E, Mylotte D, Lauten A, O'Sullivan CJ. Editorial: TAVI and the Challenges Ahead. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 149

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634

Sundt TM, Jneid H. Guideline Update on Indications for Transcatheter Aortic Valve Implantation Based on the 2020 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for Management of Valvular Heart Disease. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1088–1089

Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund T, Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen TW, Nöthen MM, Cupples LA, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rotter JJ, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 503-512

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski

W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022; 43: 561-632

Wilkenshoff U, Kruck I. Handbuch der Echokardiographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011

Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, Giachelli CM, Hofmann-Bowman MA, Mortlock DP, Rogers MB, Sadeghi MM, Aikawa E. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 2387-2393