

Diplomarbeit

Paradoxe Low-Flow/Low-Gradient Aortenklappenstenose Vergleich der PLR- versus Dobutaminstressechokardiographie

eingereicht von

Gabriel Honnef

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Landeskrankenhaus Graz Süd-West

Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Departmentleiter Dr.med. Wolfgang Weihs

Priv.-Doz. Dr.med. Albrecht Schmidt

Graz, 30.05.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 30.05.2017

Gabriel Honnef eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Departmentleiter Dr. Wolfgang Weihs für die Bereitstellung des Themas und der Studie bedanken. Ebenfalls bedanken möchte ich mich für die gute Unterstützung vor und während der Diplomarbeit und die verlässliche Erreichbarkeit bei Fragen jeglicher Art.

Er hat großen Anteil daran, dass mein Einstieg in die Wissenschaft vor allem von guten Erfahrungen geprägt war. Er war stets nicht nur an der Studie, sondern auch an meinem Verständnis der Materie interessiert und ich möchte ihm hier für die unzähligen Erklärungen und seine Zeit danken.

Dankend erwähnen möchte ich ebenfalls Priv.-Doz. Dr. Albrecht Schmidt bzw. das Team der Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin am LKH Süd-West, Standort West dafür, dass sie sich im stressigen Ambulanzalltag die Zeit genommen haben ein paar Extraminuten für die Studie zu finden.

Ein weiteres Dankschön ergeht an meine Familie, allen voran meiner Mutter Elisabeth und meinem Vater Gerhard, für die Unterstützung und Nachsicht während des Studiums und der Arbeit selbst. Ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute stehe und der, der ich heute bin.

Zusammenfassung

Einleitung Die Aortenklappenstenose (AS) betrifft ca. 10% aller Personen über dem 80. Lebensjahr und hat eine Mortalität von ca. 50% über 2 Jahre, wenn es nicht zu einem chirurgischen Klappenersatz kommt. Die Versorgung der Patienten stützt sich vor allem auf eine periodische echokardiographische Überwachung, auch mit Hilfe von Stresstests, um den richtigen Zeitpunkt für eine chirurgische Intervention zu erkennen.

Bei symptomatischen Patienten mit (paradoxe) low-flow/low-gradient (LF-LG) AS (=AVA<1,0 cm², Pmean<40 mmHg, LVEF >50%) gibt es mehrere Ansätze um den Schweregrad der Erkrankung zu evaluieren. Eine davon ist die Dobutaminstressechokardiographie (DSE). Ziel der Stressechokardiographie ist die Erhöhung des Schlagvolumens (SV), um eine "Pseudostenose" auszuschließen.

Das Ziel der Studie war der Vergleich der standartmäßigen DSE mit einer Echokardiographie während „passive leg raising“ (PLR) bei PatientInnen mit (paradoxe) LF-LG AS, um mögliche Vorteile aufzeigen zu können.

Methoden In einer prospektiven Studie wurde bei den PatientInnen zusätzlich zu ihren geplanten Untersuchungen eine Echokardiographie während PLR durchgeführt. Ein Teil der PatientInnen wurde in Ruhe, mittels DSE und während PLR untersucht (Gruppe B), beim anderen Teil der PatientInnen wurde lediglich eine Echokardiographie in Ruhe und nach PLR durchgeführt (Gruppe A). Es wurden bei allen 3 Untersuchungsmethoden das SV, die Flussrate, der Pmean, die Vmax und die AVA gemessen und anschließend miteinander verglichen.

Ergebnisse Die Zwischenauswertung mit 20 PatientInnen (11 Gruppe A, 9 Gruppe B) zeigte, dass durch den PLR im Durchschnitt eine SV-Steigerung von 13,4% und eine Flussratensteigerung von 20,1% erreicht werden konnten.

14 PatientInnen erreichten während PLR eine Flussratensteigerung von >10%, was die Berechnung der „projected valve area“ (proj. AVA) ermöglichte. Für 8 der PatientInnen ergab die Echokardiographie und anschließende Berechnung der proj. AVA während PLR einen Wert über 1,0 cm² entsprechend einer Pseudostenose.

Während DSE schafften es alle, bis auf eine/n PatientIn von 9 auf eine Steigerung von > 10%.

Diskussion Es konnte gezeigt werden, dass der PLR im Durchschnitt zu dem gewünschten Flussratenanstieg von >10% geführt hat und somit die Berechnung der proj. AVA ermöglicht.

Auf Grund der kleinen Fallzahl bedarf es jedoch weitere Untersuchungen um eine fundierte Aussage treffen zu können.

Abstract

Introduction Aortic valve stenosis (AS) affects approximately 10% of all patients older than 80 years and it has a mortality of 50% over 2 years without intervention.

The main focus in patient care is on a periodic reevaluation of the disease by means of TTE and stress echocardiography to determine the appropriate time for surgical intervention.

For patients with (paradoxical) low-flow/low-gradient (LF-LG) AS (=AVA<1,0 cm², Pmean<40 mmHg,

LVEF >50%), there are several options evaluating the severity of their disease.

One of them is the dobutamin stress echocardiography (DSE). Its main purpose is to increase the stroke volume (SV) and exclude a „pseudo stenosis“.

The goal of the clinical trial was to compare the normally used DSE with a transthoracic echography (TTE) during passive leg raising (PLR) in patients with (paradoxical) LF-LG AS, and to show the benefits of the respective methods.

Methods In a prospective study patients undergoing a planned TTE or DSE also received a TTE during PLR. One group of the patients underwent a standard TTE and a TTE during PLR (group A), while the other group had a TTE, a TTE during PLR as well as a DSE (group B).

During each method of evaluation, we measured the SV, FR, Pmean, Vmax and AVA in order to compare them.

Results The interim analysis with 20 patients (11 in group A, 9 in group B) showed that the PLR could increase the SV by 13,4% and the flow rate (FR) by 20,1%.

14 patients had a FR increase of more than 10% which made it possible to calculate the projected AVA.

For 7 of these patients the TTE during PLR showed a projected AVA of over 1,0 cm² and therefore a pseudo stenosis.

Discussion With this study we were able to show that the PLR can, on average, increase the FR by over 10%, thereby facilitating the calculation of the projected AVA.

Because of the small number of patients in this interim analysis, more research is needed to be able to make a valid statement about the feasibility of the PLR in such settings.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	3
ABSTRACT	5
INHALTSVERZEICHNIS.....	7
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
TABELLENVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG.....	10
1.1 DIE AORTENKLAPPENSTENOSE	10
1.1.1 <i>Epidemiologie und Risikofaktoren</i>	10
1.1.2. <i>Ätiologie</i>	12
1.1.3. <i>Schweregrad</i>	13
1.1.4. <i>Pathophysiologie und Symptome</i>	14
1.1.5. <i>Diagnostik</i>	17
1.1.6. <i>Therapie</i>	19
1.1.7. <i>Low-Flow/Low-Gradient Aortenklappenstenose</i>	25
1.2. PASSIVE LEG RAISING (PLR).....	35
2. MATERIAL UND METHODEN	36
2.1. ZIELSETZUNG	36
2.2. STUDIENAUFBAU UND MATERIAL	37
2.2.1. <i>Zweidimensionale- und Dopplerechokardiographie</i>	38
2.2.2. <i>Passive Beinehochlagerung</i>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
2.2.3. <i>Stressechokardiographie</i>	40
2.3. PATIENTINNENKOLLEKTIV.....	40
2.4. AUSWERTUNG	41
2.5. DATENSCHUTZ	41
3. ERGEBNISSE – RESULTATE.....	42

3.1. SCHLAGVOLUMEN UND FLUSSRATE.....	42
3.2. MITTLERER DRUCKGRADIENT (PMEAN)	46
3.3. MAXIMALE TRANSVALVULÄRE FLUSSGESCHWINDIGKEIT (VMAX).....	47
3.4. KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE (AVA)	48
3.5. PROJECTED AORTIC VALVE AREA (PROJ. AVA).....	49
4. DISKUSSION	50
5. LIMITATIONEN.....	53

Glossar und Abkürzungen

AST/AS	Aortenklappenstenose
AVA	Klappenöffnungsfläche
Pmean	Mittlerer Druckgradient
Vmax	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
SV	Schlagvolumen
FR	Flussrate / Flowrate
TPR	totaler peripherer Widerstand
TEE	Transösophageale Echokardiographie
LGAS	Low gradient AS
PLGAS	Paradoxe low gradient AS
TAVI	Perkutaner Aortenklappenersatz
AVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz
BAV	Ballon-Aorten-Klappenplastik
PLR	Passive leg raising
LF-LG AS	Low-flow/low-gradient Aortenklappenstenose
DSE	DobutaminStressechokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Proj. AVA	projected aortic valve area

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Symptombeginn AS(1)	16
Abbildung 2 Statin- / ACE-Therapie bei AS(18).....	21
Abbildung 3 Management AS (2)	23
Abbildung 4 BAV (23).....	24
Abbildung 5 LF-LG AS(2, 25)	27
Abbildung 6 Paradoxe LF-LG AS(2, 25); TR=Trikuspidalklappeninsuffizienz ; VHF=Vorhofflimmern ; RV=rechter Ventrikel.....	29
Abbildung 7 Fallbeispiel	31
Abbildung 8 Fallbeispiel	31
Abbildung 9 Fallbeispiel	32
Abbildung 10 Fallbeispiel	33
Abbildung 11 PLR Durchführung (26)	35
Abbildung 12 SV in ml	43
Abbildung 13 Flussrate in ml/s	44
Abbildung 14 SV ANstieg bei PLR in ml.....	44
Abbildung 15 FR Anstieg bei PLR in ml/s.....	45
Abbildung 16 Durchschnittlicher SV/FR Anstieg in Prozent bei PLR und DSE.....	45
Abbildung 17 Pmean Anstieg bei PLR in mmHg	46
Abbildung 18 Vmax Anstieg bei PLR in m/s	47
Abbildung 19 AVA Anstieg bei PLR in cm ²	48
Abbildung 20 AVA bzw. proj. AVA während PSL in cm ²	49
Abbildung 21 Proj. AVA während PLR und DSE	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Risikofaktoren AST (8).....	11
Tabelle 2 Schweregrad AST (8)	14
Tabelle 3 Unterschied zwischen echter und paradoxer LGAS(2).....	28
Tabelle 4 Echokardiographische Parameter, die für das Vorliegen einer "echten" paradoxen LF/LG AS sprechen.....	34

1. Einleitung

1.1 Die Aortenklappenstenose

In entwickelten Ländern ist die AS (Aortenklappenstenose) inzwischen die häufigste aller Herzklappenerkrankungen. Da die Erkrankung vor allem eine Manifestation des Alters ist und die Bevölkerung durchschnittlich immer älter wird, nimmt auch die Prävalenz der AS rapide zu.

Die symptomatische, schwere Erkrankung führt unweigerlich zum Tod, wenn sie unbehandelt bleibt. Auf der anderen Seite kann durch eine rechtzeitige chirurgische Intervention ein gutes Langzeitüberleben erreicht werden.

Am häufigsten tritt die kalzifizierende Form der AS bei älteren PatientInnen auf (2-7% der PatientInnen über 65). Weitaus seltener kommt es zur kongenitalen Form bei jüngeren PatientInnen und auch die rheumatische AS kommt auf Grund der guten Therapieoptionen immer weniger vor. (1-3)

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Veränderungen der Aortenklappe sind recht häufig bei älteren PatientInnen zu finden. In der Cardiovascular Health Study wurden 5201 Frauen und Männer über 65 untersucht und 26% davon hatten eine sklerosierte Aortenklappe (eine Verdickung oder Kalzifizierung der Aortenklappe, ohne signifikante Obstruktion).

2 % aller PatientInnen hatten eine AS, wobei betroffene Männer leicht überwiegen.

Es zeigte sich ein klarer Anstieg der Prävalenz von sklerosierten Aortenklappen mit dem Alter: 20% bei PatientInnen im Alter zwischen 65 und 75 bzw. 48% bei PatientInnen über 85 Jahren.(4) (1)

Die Zahl der Patienten mit AS nimmt ständig zu, was vor allem auf das höhere Durchschnittsalter, die gestiegene Lebenserwartung und die verbesserte Diagnostik mittels Echokardiographie zurück zu führen ist.

Heutzutage lässt sich die AS, was die Überlebensrate und die zu erwartende Lebensqualität betrifft, bis ins hohe Alter (bis über das 80. Lebensjahr hinaus) mit sehr guten Resultaten operieren. Zusätzlich steht die perkutane transfemorale Klappenimplantation (TAVI) als Alternative für Patienten, die keine geeigneten Operationskandidaten sind, zur Verfügung.

Unter den erworbenen AS ist die degenerative Form weitaus die häufigste, sie ist für die meisten der AS bei PatientInnen über 65 Jahren verantwortlich.

Die rheumatische AS ist auf Grund der guten Behandlungsmöglichkeiten in der heimischen Bevölkerung selten geworden.

Die kongenitale AS kommt bei circa 1% der Bevölkerung vor und betrifft häufiger Knaben als Mädchen, sie geht häufig mit Herzmissbildungen einher.

Alter und Geschlecht sind demnach die größten Risikofaktoren, jedoch gibt es genügend Beweise dafür, dass die AS keine reine Alterserscheinung ist.

Dank der Beschreibung der Histologie der AS durch die Gruppe von Otto stellt sich immer klarer heraus, dass die AS das Endstadium eines chronisch entzündlichen Prozesses ist und sich initial als sklerosierte Aortenklappe zeigt.

Die entzündlichen Komponenten, die sich in einer sklerosierten Aortenklappe finden, ähneln stark denen eines arteriosklerotischen Plaques, welche im weiteren Verlauf zu einer Versteifung der Klappe führen.

Mehrere Arbeiten legen den Schluss nahe, dass bei der AS dieselben Risikofaktoren gelten wie bei der Arteriosklerose.(5-7)

Besonders hervorzuheben sind hier Tabakkonsum, Hypercholesterinämie, chronischer Hypertonus Niereninsuffizienz und Hyperkalziämie.(6)

Risikofaktor	Risikosteigerung
Alter	Doppeltes Risiko / 10 Jahre
Männliches Geschlecht	Doppeltes Risiko
Aktiver Raucher	35 %
Chronischer Hypertonus	20 %

Tabelle 1 Risikofaktoren AS (8)

1.1.2. Ätiologie

1.1.2.1. Kongenitale Aortenklappenstenose

Die meisten Fälle von kongenitalen AS werden in früher Kindheit entdeckt und behandelt. Gelegentlich wird die Erkrankung erst im Erwachsenenalter diagnostiziert.

Die angeborene AS unterscheidet sich in einigen Ausprägungen von der erworbenen. Als erstes anatomisch, bei den kongenitalen AS können eine, zwei oder drei Taschenklappen angelegt sein. Unter den letalen AS bei Kindern ist die Form mit nur einer Taschenklappe die häufigste, welche schon im Alter von weniger als einem Jahr zu einer schweren Obstruktion führt. Die betroffenen Kinder überleben quasi nie beschwerdefrei bis ins Erwachsenenalter.

Eine weitere Form der kongenitalen AS ist die Missbildung mit zwei Taschenklappen, die bikuspidale Aortenklappe.

Die dritte Form präsentiert sich mit drei, meist unterschiedlich großen, Klappen und hier kann es zusätzlich zu Verwachsungen der Kommissuren kommen.

Diese Veränderungen der Klappe gehen oft mit anderen Missbildungen am Herzen einher, wie zum Beispiel mit einer Aortenisthmusstenose, einem offenen Ductus arteriosus oder mit einem Ventrikelseptumdefekt.

Kinder mit dieser Erkrankung sterben entweder in der Kindheit oder entwickeln Symptome, die zu einem chirurgischen Klappenersatz führen.

Zweitens, Angina und Herzversagen sind unüblich bei PatientInnen mit kongenitalen AS, wo hingegen der plötzliche Herztod bei symptomfreien PatientInnen häufiger vorkommt.

Selbst wenn viele dieser Klappenmissbildungen keine Stenose zur Folge haben, fördern sie doch die Entstehung von Turbulenzen im Blutfluss und auch eine Fibrosierung und Verkalkung.(1)

1.1.2.2. Erworbene Aortenklappenstenose

Die häufigste Form ist hier und im Allgemeinen die kalzifizierende AS. Sie ist für die Mehrzahl der AS bei PatientInnen über 70 Jahren verantwortlich.

Auf den Aortenklappen lassen sich zumeist ausgedehnte Verkalkungen finden, welche die Klappenränder aussparen, sich aber auch auf den Anulus der Mitralis und das Ventrikelseptum erstrecken können. In der Regel gibt es keine Verwachsungen der Kommissuren.

Dachte man früher es handle sich hierbei um eine rein degenerative Erkrankung, so geht man heutzutage vermehrt von einer, der Arteriosklerose sehr ähnlichen, Krankheitsentwicklung mit den gleichen Risikofaktoren aus.

Die rheumatische AS ist in unseren Breiten sehr selten geworden. Bei ihr findet man Verwachsungen der Kommissuren und eine Verdickung der Klappenränder. Außerdem ist eine rheumatische AS oft nicht nur stenotisch, sondern zusätzlich insuffizient. (1, 2, 7)

1.1.3. Schweregrad

Der Schweregrad einer AS wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Aortenklappenöffnungsfläche (AVA)
- mittlerer systolischer Gradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta (Pmean)
- maximale Geschwindigkeit über der stenosierten AS anhand des Continuous Wave (CW)-Dopplers (Vmax)

Alle Parameter können nicht-invasiv anhand der Dopplerechokardiographie (DE) ermittelt werden.

Weitere echokardiographische Parameter für Diagnose und Management einer AS sind die Morphologie der Aortenklappe, der linke Ventrikel (Hypertrophie, globale und regionale systolische Funktion, Füllungsdrücke), die Funktion des rechten Ventrikels (pulmonale Hypertonie, systolische Funktion), etwaige weitere Klappenerkrankungen und die Aorta.(8)

Anhand dieser Parameter wird die AS in drei Schweregrade eingeteilt:

	AVA	Pmean	Vmax
Leichte AST	>1,5 cm ²	<25 mmHg	<3,0 m/s
Mittelgradige AST	>1,0-1,5 cm ²	25-40 mmHg	3,0-4,0 m/s
Schwere AST	<1,0 cm ²	>40 mmHg	>4,0 m/s

Tabelle 2 Schweregrad AST (8)

Voraussetzung für die Korrelation einer AVA <1,0 cm² und einem Pmean >40 mm HG bzw. einer Vmax >4,0 m/s ist ein normales Schlagvolumen, mit einer Flussrate von >250 ml/s im linksventrikulären Ausflusstrakt.

Eine Sonderstellung bei der Schweregradbeurteilung nimmt die (paradoxe) low-flow/low-gradient AS (LF-LG AS) ein, welche in Punkt 1.1.7. behandelt wird.

1.1.4. Pathophysiologie und Symptome

1.1.4.1 Kalzifizierung

Die Aortenklappenöffnungsfläche (normal > 3 cm²) muss stark abnehmen (unter 1,5 cm²), bevor es zu hämodynamischen Auswirkungen kommt. Selbst PatientInnen mit schwere AS können auf Grund von Kompensationsmechanismen noch beschwerdefrei sein. (8)

Bei der kalzifizierenden AS werden die Klappentaschen zunehmend dicker, fibrosiert und kalzifiziert, was zu einer Versteifung und konsekutiv zu einer Einengung der Aortenklappenöffnungsfläche führt.

Viele Daten weisen drauf hin, dass diese Veränderung, ähnlich wie bei der Arteriosklerose, vor allem auf mechanischen Stress, endotheliale Schäden und Entzündungen zurück zu führen sind.

Als initiales Event zur Entstehung der AS wird heute eine endotheliale Schädigung auf Grund von erhöhtem mechanischen Stress an der Klappe gesehen.(5, 7)

Endotheliale Verletzungen können dazu führen, dass Lipide in das Endothelium eindringen und dort in entzündlichen Arealen akkumulieren.

Diese, auch für die Arteriosklerose typischen, oxidierten Lipoproteine sind hoch zytotoxisch und können zu starken inflammatorischen Prozessen bzw. anschließend zur Mineralisierung der Klappe führen.(9)

Diese Entzündungsprozesse führen zu einer Einwanderung von Immunzellen und einer Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, welche in weiterer Folge die fibrosierenden und kalzifizierenden Prozesse in der Aortenklappe fördern. (5, 7, 10) Der Schweregrad der Kalzifizierung, welcher mittels Computer Tomographie bestimmt werden kann, korreliert mit der Progression der Erkrankung und der Entwicklung von Symptomen und gilt daher als guter Parameter zur Schweregradeinschätzung. (11)

1.1.4.2. Linksventrikuläre Hypertrophie

Die AS verursacht eine Nachlasterrhöhung, welche zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels führt. Diese Druckbelastung und der daraus entstehende Stress für die Wand des Ventrikels führen zu einer Vergrößerung der Myozyten und einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels.

Dadurch ist der linke Ventrikel zunächst in der Lage, den Gradienten an der Klappe zu überwinden und das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten.(7, 8)

Jedoch ist die Hypertrophie ein zweischneidiges Schwert, einerseits förderlich um das Schlagvolumen aufrecht zu erhalten, andererseits aber auch kontraproduktiv.

Da die Vergrößerung des linken Ventrikels die diastolische Funktion einschränkt, kommt es zu einer Abnahme des Blutflusses in den Koronarien, damit zu einer Abnahme der koronaren Reserven und einem Anstieg der Mortalität.(1, 12)

1.1.4.3. Symptome

PatientInnen mit AS werden in der Regel erst symptomatisch wenn die Klappenöffnungsfläche unter $1,0 \text{ cm}^2$ liegt und ein mittlerer systolischer Gradient von unter 40 bis 50 mmHg vorhanden ist.

Die normale Aortenklappenöffnungsfläche muss also um zwei Drittel schrumpfen, bis die meisten PatientInnen Symptome entwickeln. Dies führt zu einer relativ langen Latenzzeit, wobei ab dem Beginn von schweren Symptomen, wie Angina Pectoris Beschwerden oder Herzinsuffizienzzeichen, die Mortalitätsrate um 25% pro Jahr steigt. (1, 8)

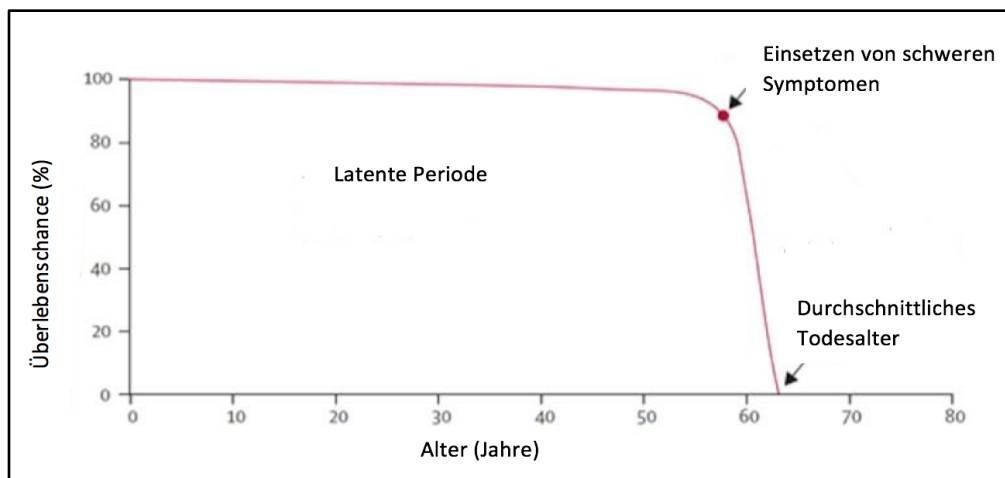


Abbildung 1 Symptombeginn AS(1)

Eines der häufigsten schweren Symptome der AS ist die Synkope. Hierbei handelt es sich um einen kurzzeitigen Bewusstseinsverlust mit rascher Reorientierung, bei dem es auch zu krampfartigen Zuckungen kommen kann (konvulsive Synkope).

Auch wenn sie wahrscheinlich unabhängig von einer bestehenden Hypertrophie ist, so ist der genau Mechanismus der Synkope bei PatientInnen mit AS immer noch ungeklärt.

Bei PatientInnen mit AS treten Synkopen normalerweise bei Belastung auf. Bei gesunden Personen steigt der Blutdruck während einer Belastung, wobei der Blutdruck sich aus dem Schlagvolumen (SV) mal dem totalen peripheren Widerstand (TPR) ergibt.

Bei gesunden Menschen fällt der TPR während einer Belastung, wohingegen der Blutdruck steigt weil das SV mehr steigt als der TPR sinkt.

Eine Theorie ist, dass die physiologische Erhöhung der SV unter Belastung bei PatientInnen mit AS durch die verengte Öffnungsfläche limitiert ist und dass es in Folge durch den Abfall des TPR zu einer Minderperfusion im Hirn und Synkope kommt. (13)

Andere Quellen gehen davon aus, dass der hohe intraventrikuläre Druck während einer Belastung bei PatientInnen mit AS einen Barorezeptorreflex auslöst welcher zu Druckabfällen und Synkopen führt. (14)

Außerdem kommt es bei manchen PatientInnen zu ventrikulären Arrhythmien welche durch belastungsinduzierte Ischämien hervorgerufen werden und zu Synkopen führen können. Diese Patientengruppe hat ein besonders hohes Risiko für postoperative Arrhythmien und sollte ausführlich auf die Notwendigkeit eines ICDs getestet werden. (15)

Ein weiteres klassisches Symptom der AS ist die Angina Pectoris. Durch die Hypertrophie des Ventrikels kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung mit Abnahme des koronaren Blutflusses und zunehmender Ischämie. (12, 16)

Diese Abnahme der koronaren Reserven führen zu zunehmenden ischämischen Schäden im Myokard welche wiederum die Pumpleistung schwächen und den Teufelskreislauf vorantreiben.

Außerdem zeigen PatientInnen mit AS häufig Herzinsuffizienzsymptome, welche auf ein reduziertes SV zurück zu führen sind.

Diese ersten Anzeichen können leicht übersehen werden, da es sich am Anfang eher um subtile Symptome wie erniedrigte Belastbarkeit, Atemnot unter Anstrengung und ähnliches handelt. Es ist nicht ungewöhnlich, dass die PatientInnen ihre Aktivitäten unter ihre Belastungsgrenze herunterschrauben und so eine genaue Überprüfung ihrer früheren Aktivitäten nötig machen. (16)

Im späteren Verlauf der Erkrankung kommt es dann zu zunehmenden Ödemen, Dyspnoe und Leistungsabfall bis hin zum Vollbild einer Herzinsuffizienz mit akutem Herzversagen.

1.1.5. Diagnostik

Eine gute Anamnese über mögliche Symptome (Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Angina Pectoris) stehen am Anfang einer jeder Untersuchung und können einen ersten Verdacht unterstreichen.

Auch das klassische spindelförmige Systolikum über dem Aortenareal mit möglicher Ausstrahlung in die Karotiden sollte zu weiteren Untersuchungen in diese Richtung führen. Das Herzgeräusch kann aber auch fehlen und ist zwar spezifisch für eine schwere AS aber nicht sensitiv.(2, 8, 16)

Sowohl EKG also auch Röntgen sind für die Diagnostik bei PatientInnen mit Verdacht auf AS weder spezifisch noch sensitiv. Bei beiden Untersuchungen finden sich bei höher gradigen Stenosen meist Zeichen einer Linksherzhypertrophie. Diese Zeichen können jedoch auch fehlen.(1, 8)

1.1.5.1. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist der klinische Standard bei Evaluierung von PatientInnen mit bekannter oder vermuteter AS. Die Darstellung der Klappe zeigt den Schweregrad der Obstruktion, den Grad der Klappenkalzifizierung, die Segelbewegungen und die Anatomie des Aortenbogens.

Außerdem kann die Reaktion des linken Ventrikels auf die chronische Druckbelastung und andere hämodynamische Auswirkungen evaluiert werden.

Bei schlechter Bildqualität auf Grund von Endokarditis, Thrombosen, etc sollte auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) in Betracht gezogen werden. Hierbei wird der Schallkopf mittels eines Echoskops über den Ösophagus in die Nähe des Herzens gebracht um eine bessere Bildqualität und Beurteilbarkeit zu erreichen.(1, 2)

Auch der Stressechokardiographie (SE) wird, gerade bei der Beurteilung von (paradoxen) LF-LG AS und schwerer asymptomatischer AS, eine große Bedeutung zugesprochen.

Die ESC Guidelines erwähnen außerdem die dreidimensionalen TEE bzw transthorakale Echokardiographie (TTE), gerade bei der Beurteilung von komplexen Klappenerkrankungen.(2, 8)

Die hämodynamischen Standardparameter umfassen unter anderem die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V_{max}) über der Aortenklappe, den mittleren transvalvulären Druckgradient (P_{mean}) und die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA).

Diese Messwerte wurden mehrfach validiert, mit invasiven Messwerten verglichen und vor allem dienen sie als gute Richtwerte für das klinische Outcome.

V_{max} ist sowohl der am besten reproduzierbare Parameter, als auch der beste Anhaltspunkt für das klinische Outcome. Er wird in der Systole mittels CW-Doppler gemessen und hilft unter anderem bei der Einteilung des Schweregrades der AS.(1, 16)

Der P_{mean} wird bestimmt indem man eine Hüllkurve über das CW-Dopplersignal legt und mittels einer vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnet: (16)

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

Die Berechnung der AVA erfolgt mittels Kontinuitätsgleichung:

$$AVA = CSA (LVOT) \times VTI(LVOT) / VTI (AS)$$

Wobei CSA für cross section area (=Querschnittsfläche) des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT) und VTI für velocity-time integral steht.

Anhand dieser Parameter lässt sich, wie in Tabelle 2 beschrieben, eine Einteilung der AS treffen. Diese Einteilung ist besonders für das Management des Patienten/der Patientin und eine mögliche Operationsindikation wichtig.(1, 16)

1.1.5.2. Andere diagnostische Möglichkeiten

Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) vom Herz spielen im Vergleich zur Echokardiographie eine untergeordnete Rolle. Sie können jedoch zusätzliche Informationen über die ascendierende Aorta bringen, wenn diese vergrößert ist.

Das CT kann bei der Quantifizierung der AVA und der koronaren Kalzifizierung hilfreich sein, was wiederum die Prognosestellung erleichtert.

Außerdem ist das Kardio-CT zu einem wichtigen Werkzeug in der Beurteilung des Aortenbogens der Kalzifizierung und der ascendierenden Aorta geworden und ist damit wichtig zur Vorbereitung auf einen perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI).

Die Verwendung eines Herzkatheters zur Beurteilung der Druck- und Flowverhältnisse ist auf Grund seiner Risiken nur dann indiziert, wenn die nicht-invasiven Diagnosemöglichkeiten versagt haben. (2)

1.1.6. Therapie

Die hochgradige AS ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden, vor allem, wenn Symptome wie Atemnot, Angina Pectoris oder Synkopen auftreten. Weitere Risikofaktoren sind eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion oder eine ausgeprägte Linksherzhypertrophie. In diesen Fällen wird von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft ein Klappenersatz empfohlen. Heutzutage lässt sich die AS, was die Überlebensrate und die zu erwartende Lebensqualität betrifft, bis ins hohe Alter (bis über das 80. Lebensjahr hinaus) mit sehr guten Resultaten operieren. Zusätzlich steht die TAVI

als Alternative für PatientInnen, die keine geeigneten Operationskandidaten sind, zur Verfügung. (2)

1.1.6.1. Konservative Therapie

Die schwere, symptomatische AS ist eine bis hin zum Tode führende Obstruktion des Ausflusstraktes des linken Ventrikels, die eine effektive mechanische Erleichterung in Form eines Klappenersatzes braucht. Bis jetzt konnte keine effektive medikamentöse Behandlung für diese Erkrankung gefunden werden.

Jedoch weisen viele Daten daraufhin, dass die Veränderung an der Klappe bei kalzifizierender AS, ähnlich wie bei der Arteriosklerose, vor allem auf mechanischen Stress, endotheliale Schäden und Entzündungen zurück zu führen sind.(1, 5)

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden Medikamente zur Behandlung der Arteriosklerose auch auf ihre Wirksamkeit bei PatientInnen mit AS getestet.

Hierbei wurden vor allem die Arteriosklerose typischen Medikamente, wie Statine und ACE-Hemmer untersucht.

Die meisten Publikationen zu diesem Thema stützten sich auf nicht-randomisierte, retrospektive Studien, welche viele gut bekannte Limitationen aufweisen.(17)

Die Gruppe um Rosenhek und andere Studien konnten jedoch zeigen, dass Statine das Fortschreiten von milden, moderaten und sogar schweren AS signifikant verlangsamen können.

Im gleichen Versuch wurde jedoch kein signifikanter Nutzen für die Gabe von ACE-Hemmer bei PatientInnen mit AS gefunden.(18)

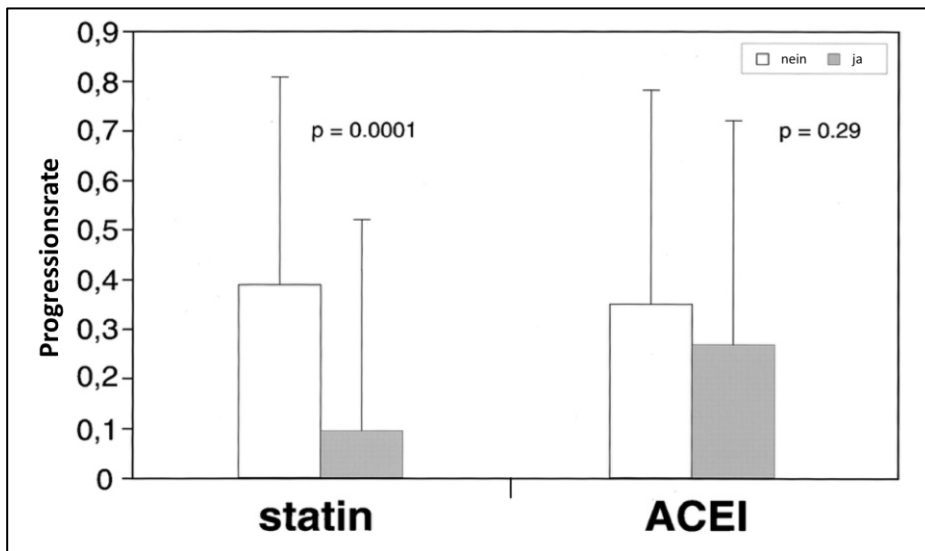


Abbildung 2 Statin- / ACE-Therapie bei AS(18)

1.1.6.2. Aortenklappenersatz

Die eindeutigste Indikation für den chirurgischen Aortenklappenersatz (AVR) ist sicherlich bei PatientInnen mit schwerer Aortenklappenstenose und Symptomen gegeben.

Diese PatientInnen haben ohne Behandlung eine sehr schlechte Prognose, wobei dreiviertel aller PatientInnen in den ersten 3 Jahren nach Symptombeginn versterben.

Diese Zahlen und die weitaus akzeptierte Tatsache, dass die Mortalität jener PatientInnen um 25% pro Jahr steigt, macht eine möglichst genaue und schnelle Diagnose und Symptomobjektivierung nötig.(1)

Dadurch ergeben sich folgende Operationsindikationen:

- Eine symptomatische schwere Aortenstenose (Herzinsuffizienzzeichen, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen, Belastungsdyspnoe)
- Verminderte Ejektionsfraktion bei eingeschränkter Ventrikelfunktion (OP-Indikation ist hier auch bei weitgehend asymptomatischem Patienten gegeben)
- Bei zusätzlich vorliegender koronarer Herzkrankheit, wenn eine Bypassoperation notwendig wird und eine mindestens mittelgradige Aortenstenose vorliegt.

Weil jedoch auch asymptomatische PatientInnen ein hohes Risiko haben schnell Symptome zu entwickeln und rasch zu versterben, geht die Behandlungsstrategie immer mehr in Richtung einer frühzeitigen Operation.

Operationsindikation bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS, wenn:

- eine pathologische Reaktion auf Belastung auftritt (klinisch positiver Test, arterieller Blutdruck steigt nicht an oder fällt sowie geringe Belastungsfähigkeit)
- bei schwerer Verkalkung der Aortenklappe eine maximale Geschwindigkeit von > 4 m/s in der Aorta oder eine rasche Progredienz (Zunahme der Geschwindigkeit von $> 0,3$ m/s pro Jahr) auftritt
- bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $< 50\%$ (ist selten bei asymptomatischen Patienten)
- bei schwerer Hypertrophie (Wanddicke des linken Ventrikels > 15 mm) ohne arterielle Hypertonie

(2)

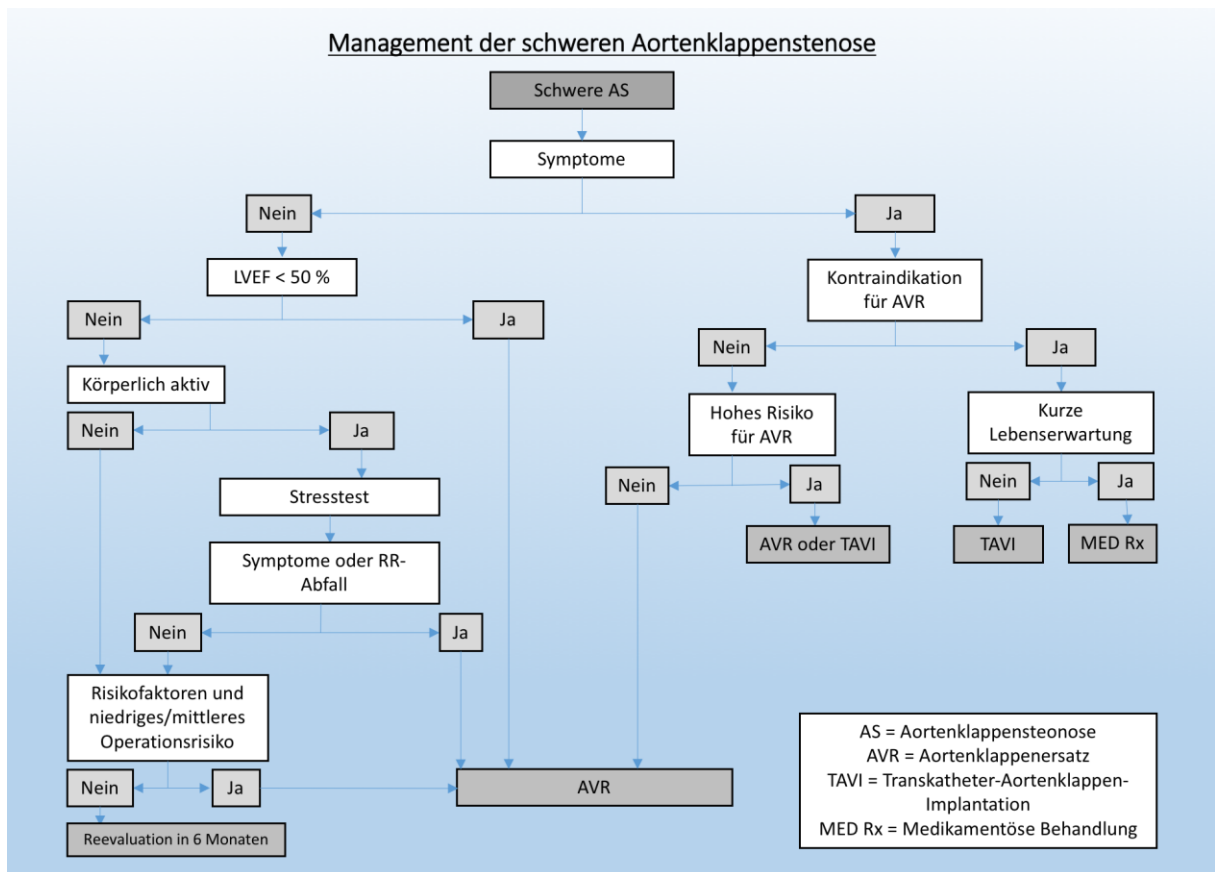


Abbildung 3 Management AS (2)

1.1.6.3. Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

Obwohl die AVR nachgewiesener Weise sowohl die Symptome verbessert, als auch die Mortalität senkt, gibt es einige PatientInnenkollektive wo dieser invasive Zugang nicht möglich ist. Diese PatientInnen haben auf Grund verschiedener Komorbiditäten ein zu hohes Operationsrisiko und können somit keiner definitiven Versorgung ihrer Aortenklappenstenose zugeführt werden.

Gründe für ein hohes Operationsrisiko bei AVR sind unter anderem hohes Alter, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder ausgeprägte Koronarinsuffizienz.

Bei solchen PatientInnen wird oft eine weniger invasive Methode, die TAVI, bevorzugt.

Hierbei handelt es sich um einen Klappenersatz, welcher die erkrankte Klappe mit einer bioprothetischen Klappe, welche über einen Katheter entweder transfemorale oder

transapikal eingebracht wird, ersetzt. Momentan sind zwei Produkte, die Edwards SAPIEN- und die CoreValve-Klappe im Einsatz.(1, 2, 19, 20)

Die PARTNER Studie konnte zeigen, dass PatientInnen mit hohem Operationsrisiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz mit TAVI eine um 20% erhöhte Einjahresüberlebensrate hatten und ihre Symptome sich verbesserten.(21)

Hierdurch ergibt sich auch die Empfehlung in den ESC Guidelines, bei PatientInnen mit hohem Risiko bei AVR oder Kontraindikation, eine TAVI als alternative Therapie in Betracht zu ziehen. (2)

Um PatientInnen bei denen eine TAVI geplant ist besser selektieren und evaluieren zu können, wird momentan vor allem die Echokardiographie und die Angiographie verwendet. Außerdem hat sich herausgestellt, dass die multislice Computertomographie (MSCT) weitere Informationen über Klappe, die Aorta, die periphere Gefäßanatomie und die Kalzifikation bringen kann.(22)

1.1.6.4. Ballon-Aorten-Klappenplastik (BAV)

Die BAV wurde ursprünglich als definitive Versorgungsmöglichkeit der AS entwickelt und wurde erstmals 1985 durchgeführt.

Das Verfahren ist gut als Operationsmethode bei kindlichen Aortenklappenstenosen etabliert, jedoch spielt die BAV bei kalzifizierten AS bei älteren PatientInnen eine sehr untergeordnete Rolle. (23)

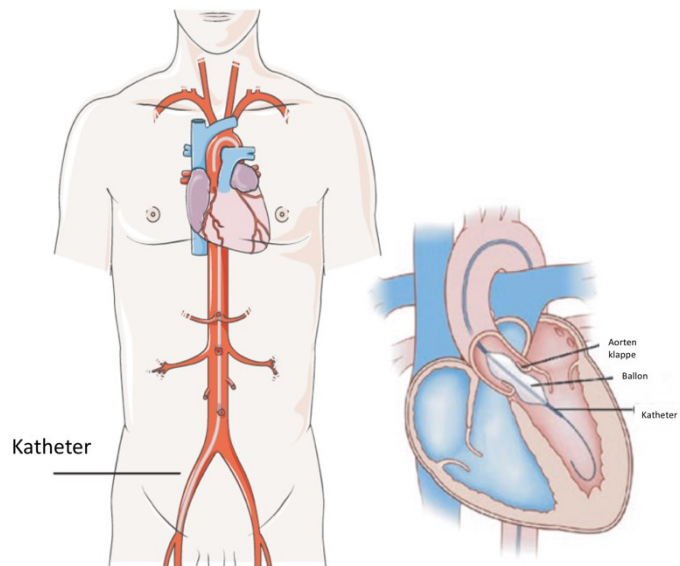


Abbildung 4 BAV (23)

Gründe dafür sind die geringe Wirksamkeit, die hohe Komplikationsrate (ca 10%) und die hohe Rate an Restenosen, welche sich in den ersten 6-12 Monaten nach dem Eingriff bilden. Somit konnte kein Vorteil im Langzeitüberleben für PatientInnen nach BAV gefunden werden. (2)

Aus diesem Grund wird die BAV heutzutage hauptsächlich als palliative Maßnahme bei PatientInnen mit zu hohem Operationsrisiko, als Überbrückung für einen AVR oder TAVI bei hämodynamisch instabilen PatientInnen oder bei PatientInnen welche eine dringende nicht-kardiale Operation benötigen (z.B. onkologische PatientInnen) verwendet.(24)

Bei der BAV wird mittels eines Katheters ein Ballon in die stenosierte Aortenklappe eingebracht um dann via Balloninflation eine Klappenplastik durchzuführen.

Eine weitere Indikation für eine BAV welche immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist die Triagierung von PatientInnen bei denen die Diagnose AS nicht gesichert ist oder um mögliche Risiken für die definitive AS-Versorgung zu evaluieren.

Hierbei liegt das Augenmerk vor allem drauf ob die Symptome der PatientInnen sich nach der BAV verbessern, was die Diagnose schwere AS bestätigen würde, oder nicht.(23)

1.1.7. Low-Flow/Low-Gradient Aortenklappenstenose

Das weitere Vorgehen und vor allem die Operationsindikation bei PatientInnen mit AS hängt von einer möglichst genauen Schweregradeinteilung der Erkrankung ab.

Die ESC Guidelines 2012 empfehlen einen Aortenklappenersatz bei PatientInnen mit schwerer AS (siehe 1.1.3.) und Symptomen, linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF <50%) und/oder PatientInnen welche eine andere Herzoperation benötigen.(2)

Ein großer Teil der PatientInnen mit AS (bis zu 50%) haben allerdings eine low-gradient-AS, was bedeutet, dass sie zwar eine AVA unter $1,0 \text{ cm}^2$ aber auch einen niedrigen Druckgradienten (<40 mmHg) haben was eine Einteilung in schwere oder moderate AS schwierig macht.

Diese Diskrepanz macht es besonders schwer dieses Patientenkollektiv richtig einzustufen und vor allem die richtige Indikation zu einem chirurgischen Klappenersatz zu stellen, wenn die PatientInnen Symptome oder eine LVEF <50% haben.(25)

AS mit einem niedrigen Schlagvolumen bzw. einer niedrigen Flussrate werden als low-flow/low-gradient AS bezeichnet und folgendermaßen definiert:

- AVA < $1,0 \text{ cm}^2$
- $P_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$
- LVEF < 50%

Die große diagnostische Herausforderung bei LF-LG AS ist die Unterscheidung zwischen echter-schwerer AS (diese PatientInnen profitieren von einer AVR) und einer pseudo-schweren AS, bei der die PatientInnen nicht unbedingt von einem Klappenersatz profitieren.(25, 26)

Bei diesem Patientenkollektiv empfehlen die Guidelines eine Dobutamin-Stressechokardiographie (DSE), um den Schweregrad der Stenose und die linksventrikulären Reserven zu ermitteln.(2)

Das DSE-Protokoll variiert etwas von dem bei ischämischen Herzerkrankungen. Die maximal angestrebte Dobutamindosis ist niedriger (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und die Dauer jeder Stufe (5,10,15 und 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ist länger (5-8 min), um das Schlagvolumen, den Gradienten und die AVA in einer hämodynamisch stabilen Situation beurteilen zu können.

Außerdem sollten Betablocker am Tag der DSE pausiert werden, wenn der Anwender es für sicher hält. (27)

Eine echte schwere AS liegt dann vor, wenn während der DSE ein Gradient von über 40 mmHg und einer AVA von unter 1,0 cm^2 gemessen wird.

Eine pseudo-Stenose wird über einen Gradienten unter 40 mmHg und einer AVA über 1,0 cm^2 definiert.(2, 28)

Etwa ein Drittel aller PatientInnen mit klassischer LF-LG AS habe keine oder nur sehr geringe linksventrikuläre Flowreserven, welche als eine Erhöhung des Schlagvolumens <20% während dem DSE definiert ist.(29)

Diese PatientInnen haben ein signifikant höheres Operationsrisiko und auf Grund der fehlenden Flowerhöhung ist es oft auch mit der DSE (AVA und Gradient bleiben unter den Grenzwerten) nicht möglich, den Schweregrad klar zu definieren.(25)

Um bei der DSE valide Aussagen über den Schweregrad treffen zu können, ist es normalerweise nötig, den Flow zumindest >250 mL/s zu erhöhen, was bei PatientInnen ohne Flowreserven oft nicht möglich ist.

Bei diesem Patientenkollektiv ist es sinnvoll die „projected AVA“(proj.AVA) bei normalem Flow zu berechnen. Mit diesem Parameter lässt sich abschätzen, wie groß die AVA wäre, wenn die/der PatientIn normale Flowraten bei der DSE erreicht hätte.(29, 30)

Eine proj. AVA<1,0 cm^2 zeigt hierbei eine echte-schwere AS an. Um die proj. AVA korrekt berechnen zu können braucht es allerdings eine Erhöhung der Flowrate über der Aortenklappe von mindestens 10-15%.

Die TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) Studie konnte zeigen, dass die proj. AVA eine bessere Aussagekraft über den Schweregrad der Stenose und das Outcome bei PatientInnen mit LF-LG AS hat, als die normale AVA.(29, 30)

Wenn auch eine Steigerung von mindestens 10-15% nicht erreicht werden kann, ist es oft unmöglich, mittels DSE zwischen einer Pseudostenose und einer fixierten AS mittels DSE zu unterscheiden.

Bei diesem Patientenkollektiv empfiehlt es sich mittels MDCT (multidetector computer tomography) den Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe zu bestimmen.

Der Aortenklappen-Kalzifizierungsscore kann in diesen schwierigen Fällen gute Erkenntnisse über den Schweregrad und die Progression der Stenose liefern. (31)

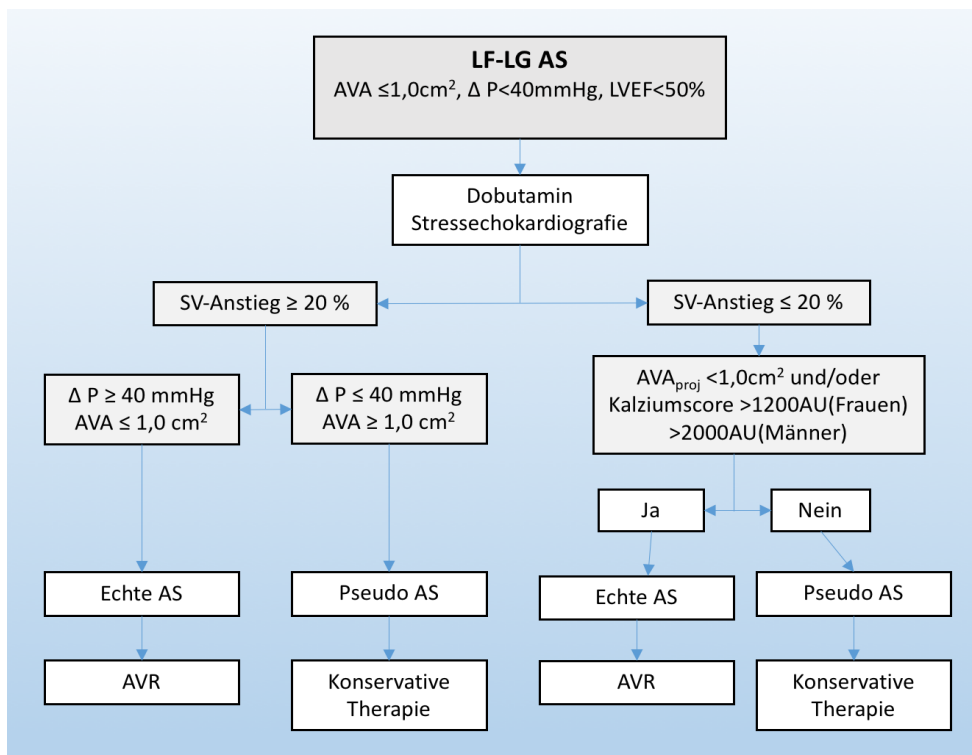


Abbildung 5 LF-LG AS(2, 25, 28)

1.1.7.1. Paradoxe LF-LG AS

Wenn das erniedrigte Schlagvolumen die Folge einer reduzierten LVEF (<50%) ist, spricht man von einer echten LF-LG AS. Das Schlagvolumen kann aber auch bei normaler LVEF durch kleine linksventrikuläre Volumina bei hypertrophiertem Ventrikel (im Sinne eines Remodellings) verursacht werden. In diesem Fall spricht man von einer sogenannten paradoxen LF-LG AS. Weitere Ursachen für einen niedrigen Fluss über der Aortenklappe sind Mitralvitien und eine verminderte Füllung des linken Ventrikels bei Vorliegen einer restriktiven oder konstriktiven Störung.

Dies trifft auf ca. 25% aller PatientInnen mit AS und erhaltener LVEF zu. (25)

LGAS	PLGAS
<ul style="list-style-type: none">• AVA < 1,0 cm²• Pmean < 40 mmHg• LVEF < 50 %	<ul style="list-style-type: none">• AVA < 1,0 cm²• Pmean < 40 mmHg• LVEF ≥ 50 %• SV_{ind.} <35 mL/m²

Tabelle 3 Unterschied zwischen echter und paradoxer LGAS(2)

Wie bei der klassischen LF-LG AS sollte ermittelt werden, ob es sich um eine fixierte/echte-schwere AS oder eine Pseudostenose handelt.

Einige Studien empfehlen auch hier die Anwendung einer DSE um die zwei Entitäten voneinander zu unterscheiden und einen besseren Überblick über die Funktion der Klappe zu bekommen. (32)

Hierbei kommt dasselbe DSE-Protokoll zum Zuge wie bei der klassischen LF-LG AS.

Ähnlich wie bei der klassischen LF-LG AS haben auch hier ca. ein Drittel der PatientInnen eine Pseudostenose.(32)

Da PatientInnen mit paradoxer LF-LG AS häufig eine restriktive linksventrikuläre Physiologie aufweisen und bei diesem Patientenkollektiv eine DSE nicht durchgeführt werden sollte bzw. nicht aussagekräftig ist, wird hier oft die Messung des Kalzifizierungsgrades der Aortenklappe mittels Echokardiographie oder MDCT bevorzugt.(32, 33)

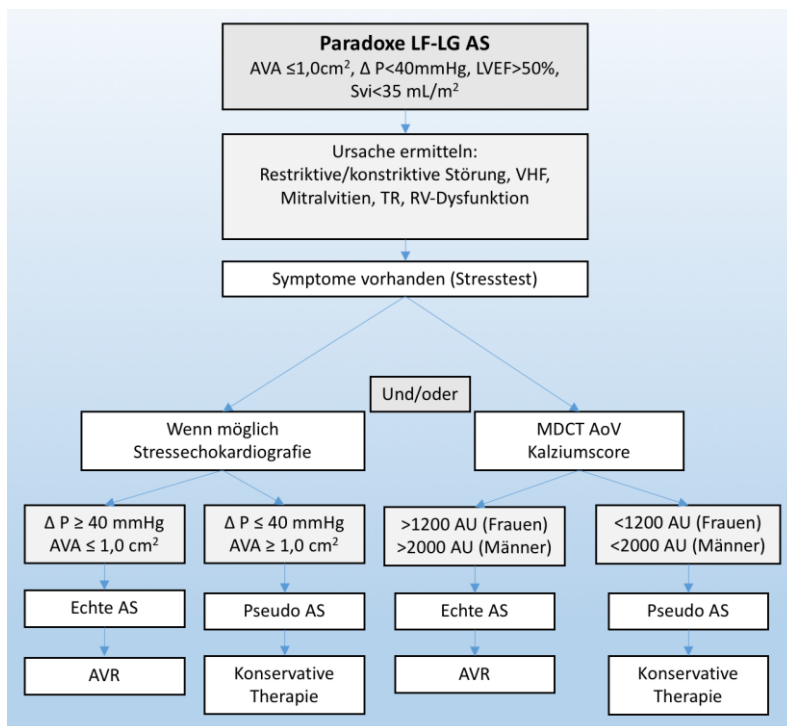


Abbildung 6 Paradoxe LF-LG AS(2, 25, 28); TR=Trikuspidalklappeninsuffizienz ; VHF=Vorhofflimmern ; RV=rechter Ventrikel

Prinzipiell lässt sich sagen, dass PatientInnen mit paradoxer LF-LG AS ein schlechteres Outcome haben als PatientInnen mit einer AS mit hohem Gradienten.

Ihre Überlebenschancen sind jedoch höher als jene von PatientInnen mit klassischer LF-LG AS.

Das schlechtere Outcome dieser Entität erklärt sich vor allem dadurch, dass diese PatientInnen häufiger alte Menschen oder Frauen sind bzw. einen Hypertonus, eine restriktive linksventrikuläre Physiologie, Vorhofflimmern und eine kleinere Aortenwurzel haben.

Diese Faktoren führen zu einem erhöhten Operationsrisiko, jedoch kann auch hier die Überlebensrate durch einen Klappenersatz signifikant erhöht werden.(25, 34)

Ein Aortenklappenersatz sollte bei symptomatischen PatientInnen mit fixierter paradoxer LF-LG AS, welche durch DSE und/oder MDCT verifiziert wurde, in Erwägung gezogen werden. (2) Da gerade diese Patientengruppe häufig einen arteriellen Hypertonus aufweist und dieser häufig zum LF-LG Status bzw. den Symptomen beiträgt, sollte als erstes eine antihypertensive Therapie eingeleitet/optimiert werden. Danach müssen die

echokardiographischen Parameter, Symptome und Indikationen für einen Klappenersatz neu erhoben werden.(2, 25)

Auf Grund der gehäuften Komorbiditäten in diesem Patientenkollektiv (vor allem restriktive LV Physiologie) suggerieren neue Studien, dass die TAVI bei PatientInnen mit paradoxer LF-LG AS gegenüber einem klassischem AVR überlegen sein könnte.

Die PARTNER-1 Cohort A Studie konnte zeigen, dass PatientInnen mit paradoxer LF-LG AS welche mittels TAVI behandelt wurden eine bessere Einjahresmortalität hatten als jene mit klassischem Aortenklappenersatz. (35)

Weitere Studien sind nötig um eine eindeutige Aussage über die Überlegenheit der TAVI über die AVR treffen zu können. In der Zwischenzeit sollte die TAVI bevorzugt werden, vor allem bei PatientInnen mit erhöhtem Operationsrisiko.(25)

1.1.7.2. Fallbeispiel paradoxe LF/LG AS

Anamnese

Eine 81-jährige Patientin wird zur weiteren Beurteilung einer auswärts diagnostizierten Aortenstenose zugewiesen. Sie klagt über zunehmende Atemnot, bei bereits mäßiger Belastung. Eine Angina Pectoris oder Synkopen werden negiert.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen eine langjährige arterielle Hypertonie sowie ein oral eingestellter Diabetes mellitus Typ II.

Im EKG finden sich ein normokarder Sinusrhythmus 55/min, ein Linkslagetyp, diskrete Hinweise auf eine Linkshypertrophie mit unspezifischen Erregungsrückbildungsstörungen.

Echokardiographie

Im parasternalen biplanen Schnitt zeigt sich ein kleiner gut kontraktile linker Ventrikel (LVEDD 37 mm). Die Aortenklappe ist hochgradig sklerosiert und weist eine deutlich verminderte Separation der Klappentaschen auf.

Zwischen einer bi- oder trikuspiden Klappe kann aufgrund der Verkalkung nicht mehr unterschieden werden (Abb. 7).

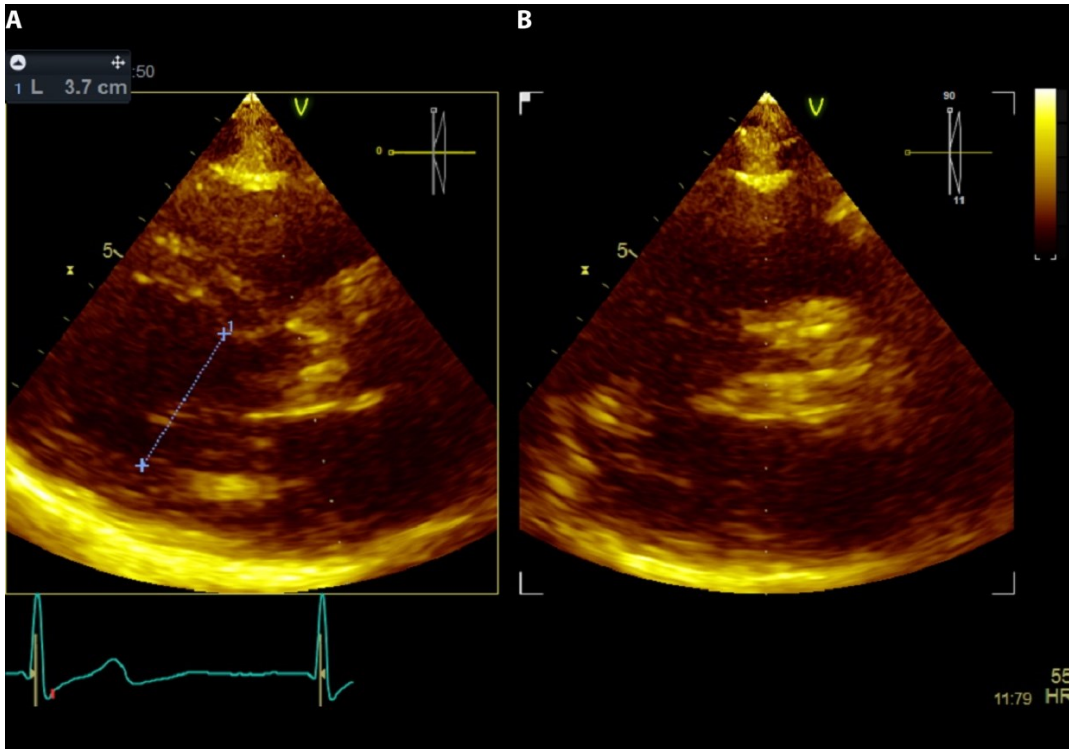


Abbildung 7 Fallbeispiel

Die Quantifizierung der Aortenstenose erbringt folgende Parameter:

V_{max} 3,1 m/s, P_{mean} 30 mmHg, Öffnungsfläche 0,5 cm² (Abb 8).

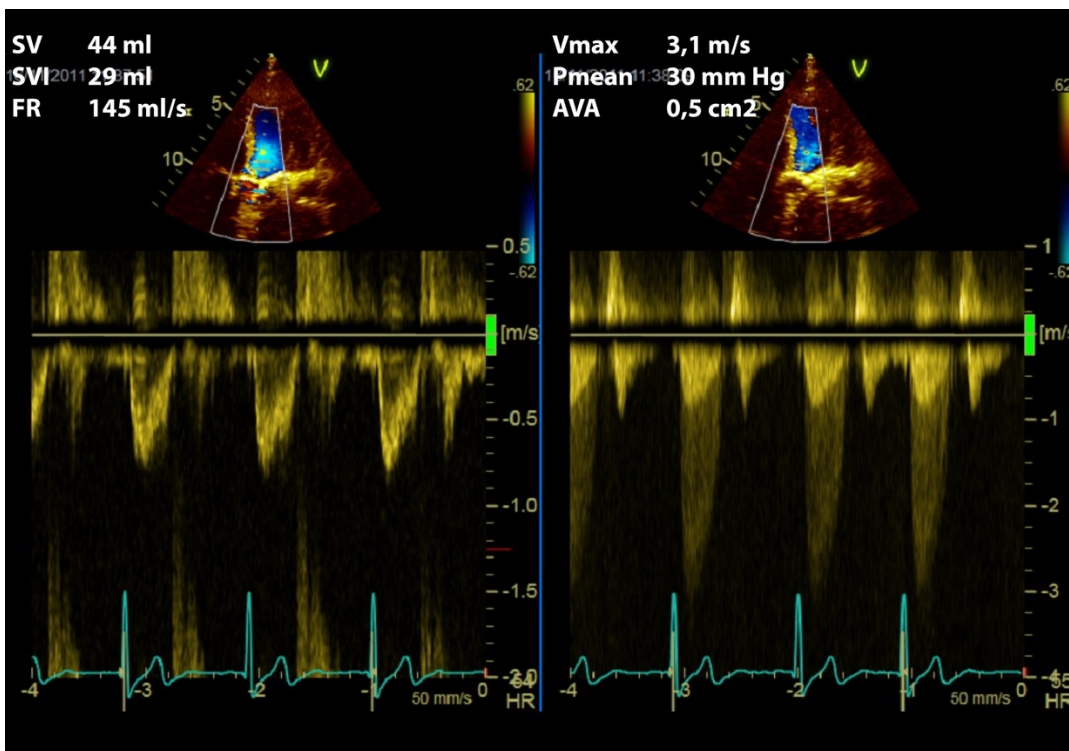


Abbildung 8 Fallbeispiel

Unter Miteinbeziehung der normalen systolischen Linksventrikelfunktion mit einer LVEF von 69% (Abb. 9) liegt definitionsgemäß eine paradoxe LF-LG AS vor.

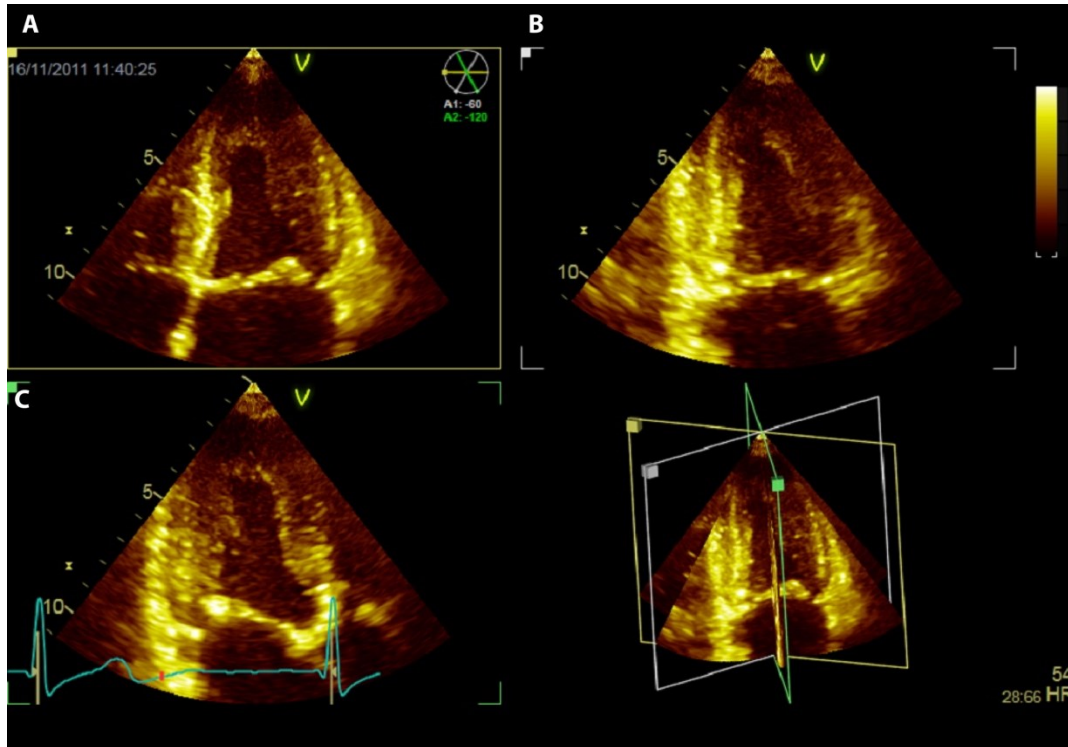


Abbildung 9 Fallbeispiel

Hierfür empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Die erhobenen Parameter (LVOT-Weite, Geschwindigkeit im LVOT, maximale Geschwindigkeit über der stenosierten Klappe) sollten noch einmal überprüft werden.

Bei sehr kleinen Patienten (Körpergröße < 135 cm, BMI < 22 kg/m², Körperoberfläche $< 1,5$ m²) sollte der Index der Klappenöffnungsfläche berechnet werden.

Außerdem muss die Ursache für den erniedrigten Fluss im LVOT erkannt werden.

Sehr häufig findet sich ein vermindertes Schlagvolumen durch sehr kleine linksventrikuläre Volumina. Auch im vorliegenden Fall ist der linke Ventrikel deutlich hypertrophiert und weist kleine Diameter (LVEDD 37 mm) und Volumina (LVEDV 60 ml) auf. Dadurch ist das

Schlagvolumen mit 44 ml bzw. 29 ml/m² beträchtlich reduziert.

Der Cutoff für ein reduziertes Schlagvolumen liegt bei 35 ml/m².

Es errechnet sich auch eine erniedrigte Flussrate von 145 ml/s (normal >250 ml/s).

Um die hämodynamische Bedeutung der Aortenstenose beurteilen zu können, sollte auf zusätzliche Parameter abseits der Gradienten und Öffnungsfläche der Aortenklappe geachtet werden (Tab. 4).

Im vorliegenden Fall liegt eine gute systolische Linksventrikelfunktion vor, jedoch auch eine beträchtliche Linkshypertrophie (Abb. 9).

Wenngleich die systolische Linksventrikelfunktion visuell eindeutig als normal befundet werden kann, zeigt sich im sogenannten Speckle Tracking ein reduzierter longitudinaler Strain, in typischer Weise in den basalen Segmenten (Abb. 10D).

Die linksventrikulären Füllungsdrücke sind anhand der Dopplerparameter mit Sicherheit erhöht (Abb. 10A und 10B). Das spiegelt sich auch im deutlich vergrößertem linken Vorhof und der erhöhten Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz wieder (Abb 10C).

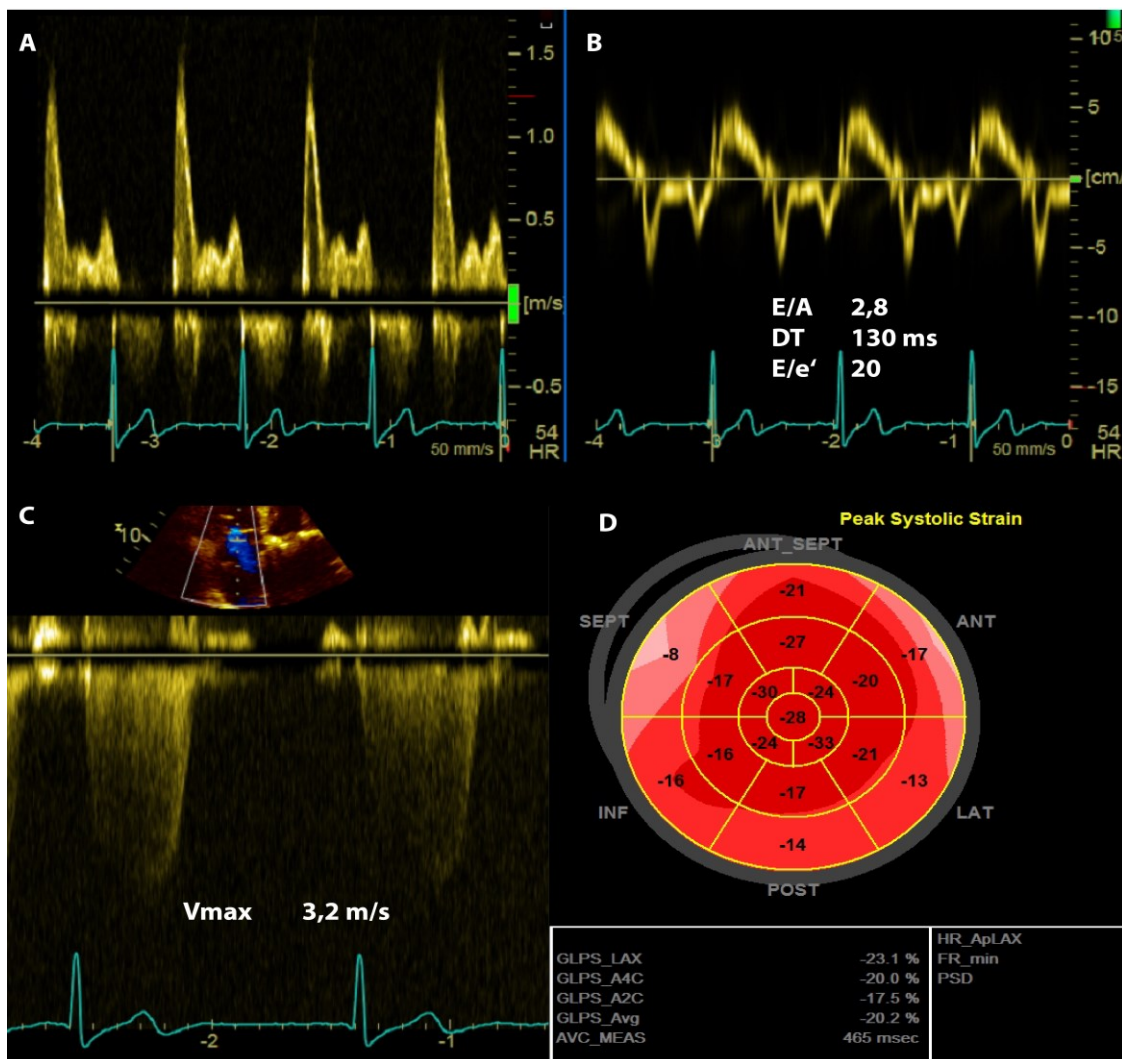


Abbildung 10 Fallbeispiel

Alle Parameter sind jedoch prinzipiell auch mit dem Bild einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFPEF) vereinbar. Um das weitere Prozedere, insbesondere einen Aortenklappenersatz, festlegen zu können, kann daher eine Stressechokardiographie veranlasst werden.

Im vorliegenden Fall gelingt es, die Flussrate mittels Dobutamin auf 275 ml/s zu steigern. Die Gradienten steigen dabei massiv an (V_{max} 5,0 m/s, P_{mean} 57 mmHg), während die Öffnungsfläche mit 0,6 cm² deutlich unter 1,0 cm² bleibt. Eine Alternative zur Stressechokardiographie ist das Kalzium-Scoring der Aortenklappe in der kardialen Computertomographie.

In Zusammenschau aller Befunde kann im vorliegenden Fall von einer echten hochgradigen paradoxen Low-flow-low-gradient-Aortenstenose gesprochen und ein Klappenersatz veranlasst werden.

Parameter
<ul style="list-style-type: none">• stark verkalkte Klappe• LVEDD < 47 mm• LVEDVI < 55 ml/m²• hochgradige Linkshypertrophie<ul style="list-style-type: none">○ relative wall thickness ration > 0,5• valvuloarteriell Impedanz > 4,5• restriktive LV-Füllung• longitudinaler strain < -16%

Tabelle 4 Echokardiographische Parameter, die für das Vorliegen einer "echten" paradoxen LF/LG AS sprechen.

1.2. Passive leg raising (PLR)

Der „passive leg raising test“ ist eine Methode um, vor allem bei PatientInnen mit akutem Kreislaufversagen, heraus zu finden, ob sich ihr Schlagvolumen durch die Gabe von Volumen steigern lassen würde. (36)

PLR ahmt eine sogenannte „fluid challenge“ nach, indem es durch das Anheben der Beine zu einer Verschiebung von ca 300 ml venösen Blutes aus der unteren Region des Körpers zum rechten Herzen führt.(37)

Jedoch wird durch das Manöver keine Flüssigkeit infundiert, somit sind die hämodynamischen Effekte schnell reversibel und es besteht kein Risiko den Patienten / die Patientin mit Flüssigkeit zu überladen.(36, 37)

Der PLR hat außerdem den Vorteil, im Gegensatz zu atemabhängigen Tests, auch bei spontan atmenden PatientInnen bzw. bei PatientInnen mit Arrhythmien, niedrigem Tidalvolumen oder schlechter Lungencompliance verlässliche Ergebnisse zu liefern.(38)

Eine Studie um Xavier Monnet konnte zeigen, dass die hämodynamischen Effekte vom PLR eine gute Aussagekraft haben, um das Ansprechen von PatientInnen auf eine Vorlasterhöhung einschätzen zu können. Bei einer Erhöhung von >10% des Schlagvolumens durch den PLR konnten sie eine Erhöhung des aortalen Blutflusses um >15% durch Volumengabe mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 94% voraussagen.(36) Damit konnte auch gezeigt werden, dass der PLR eine gute Methode ist, um risikofrei eine Erhöhung des Schlagvolumens hervorzurufen.

Der PLR sollte immer aus einer Sitzposition mit 45° erhöhtem Oberkörper starten. Daraufhin wird der/die PatientIn in eine liegende Position gebracht und die Beine werden angehoben. Der hämodynamische Effekt des PLR sollte zumindest in der ersten Minute nach Beginn in einem Anstieg des Schlagvolumens zu sehen sein.(38)

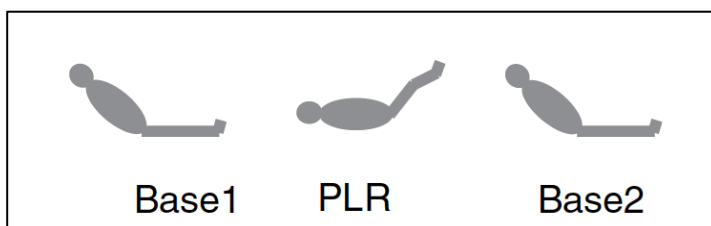


Abbildung 11 PLR Durchführung (26)

2. Material und Methoden

2.1. Zielsetzung

Die Steigerung des Schlagvolumens durch die Erhöhung der Vorlast durch den PLR ist bei kritisch kranken Patienten mit Hypotension/Schock zur Beurteilung der Volumenreagibilität („fluid responsiveness“) etabliert. Bei Anwendung des PLR gelingt es in der Regel bei Vorliegen einer positiven Volumenreagibilität, das Schlagvolumen um 10-15% zu steigern. Bei PatientInnen mit (paradoxe) LF-LG AS würde eine Steigerung des Schlagvolumens bzw. der Flowrate um >10% möglicherweise ausreichen, um zumindest die projektierte AVA zu errechnen. Bisher liegen jedoch keine Daten zur Stressechokardiographie mittels PLR bei PatientInnen mit (paradoxe) LF-LG AS vor.

Die Vorteile des PLR gegenüber der herkömmlichen Stressechokardiographie mit Dobutamin oder Fahrradergometer liegen in der einfachen, zeitsparenden und risikolosen Durchführung.

Gerade bei PatientInnen mit paradoxe LF-LG AS kann häufig durch, zum Beispiel restriktive Funktionsstörungen und andere Komorbiditäten keine Stressechokardiographie mit Dobutamin durchgeführt werden. Hier könnte der PLS eine sichere und nebenwirkungsarme Alternative darstellen.

Die erhobenen Daten sollten nach Auswertung eine Aussage über die diagnostischen Möglichkeiten dieser Form der Stressechokardiographie bei diesem speziellen Patientenkollektiv zulassen.

2.2. Studienaufbau und Material

Die Studie wurde mit patientensensitiven Daten durchgeführt. Daher war vor Beginn der Untersuchung ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz notwendig. Dieses wurde ohne Einwände erteilt (28-372 ex 15/16).

Es handelt sich um eine prospektive Studie, die an der klinischen Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin des LKH Süd-West Standort West in Graz durchgeführt wurde.

Bei der Zwischenauswertung wurden 20 PatientInnen über 18 Jahre (Alter von 50 bis 90 Jahren), bei denen eine LF-LG AS oder eine paradoxe LF-LG AS diagnostiziert wurde und aus klinischen Gründen eine transthorakale Echokardiographie oder Stressechokardiographie notwendig war, in die Studie aufgenommen.

Die PatientInnen wurden auf die Notwendigkeit der Untersuchung hingewiesen und erhielten einen Aufklärungsbogen über den Eingriff. Es wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien durch die/den StudienleiterIn oder StudienmitarbeiterIn bzw. alternativ den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin überprüft. Bei zutreffenden Einschlusskriterien wurde die/der PatientIn um die Einwilligung zur Studienteilnahme gebeten.

Die Einschlusskriterien waren:

- Männer und Frauen >18 a mit low flow/low gradient Aortenstenose ($AVA \leq 1,0\text{cm}^2$, $P_{\text{mean}} \leq 40\text{ mmHg}$)

Die Ausschlusskriterien umfassten:

- mittel- und höhergradige Aorteninsuffizienz
- mittel- und höhergradige Mitralinsuffizienz
- instabile Angina pectoris
- akute oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Schrittmacherrhythmus
- gebärfähige Frauen
- fehlende Möglichkeit, die Beinhochlagerung durchzuführen (z.B. Coxarthrose)
- fehlende Einverständniserklärung

2.2.1. Zweidimensionale- und Dopplerechokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung wird an einem Vivid E9-Ultraschallgerät der Fa. General Electric (GE Healthcare) mit einer multiplanen/3-D-fähigen Sektorschallsonde (S4, 1,7 – 3,3 MHz, Fa. GE) durchgeführt.

Die Patienten werden in linkslateraler Seitenlage mit erhöhtem Oberkörper (ca. 45%) gelagert. Es wird eine komplette Standarduntersuchung mit Darstellung aller verfügbaren Schnitte von den parasternalen und apikalen Positionen vorgenommen. Eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung erfolgte in jedem Fall mittels dreier EKG-Elektroden.

Folgende Bilder- und Bildschleifen werden digital archiviert (EchoPac PC Version 201, 2016):

- parasternaler Längsschnitt (2D, Farbdoppler)
- parasternale Querschnitte in Höhe linker Ventrikel, Mitralklappe und Aortenklappe (2D), gegebenenfalls M-Mode
- parasternaler rechtsventrikulärer Einflusstrakt (2D, Farbdoppler)
- apikaler Vier- bzw. Fünfkammerblick (2D, Farbdoppler)
- apikaler Zwei- und Dreikammerblick (2D)
- pw-Dopplersignal im LVOT sowie cw-Dopplersignal über der Aortenklappe/-stenose
- pw-Dopplersignal des tranmitralen Einstromes
- Tissuedopplersignal der Mitralanulus
- fokussierter rechtsventrikulärer Schnitt mit Tissuedopplersignal des Trikuspidalanulus
- cw-Dopplersignal der Trikuspidalinsuffizienz (falls vorhanden)
- Vena cava inferior + Atemmaneuver (M-Mode)

Im Anschluss an die Untersuchung werden offline an der Workstation (EchoPac PC Version 201, 2016) folgende Messungen vorgenommen:

- linksventrikuläre Volumina (enddiastolisch, endsystolisch) und Auswurffraktion anhand der modifizierten Simpson-Methode (Scheibchenmethode)
- max. Geschwindigkeit über der Aortenklappe/-stenose in m/s anhand des cw-Dopplersignals
- mittlerer Gradient über der Aortenklappe/-stenose in mm Hg anhand des cw-Dopplersignals, Berechnung mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung ($P_{\text{mean}} = 4 \times V_{\text{mean}}^2$)
- Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) in cm^2 anhand der Kontinuitätsgleichung $AVA = (LVOT\text{-Diameter}^2 \times 0,785) \times VTI_{pw\ LVOT} / VTI_{cw\ AS}$
- Schlagvolumen im ml anhand des LVOT-Diameters und der $VTI_{pw\ LVOT}$
Schlagvolumen = $(LVOT\text{-Diameter}^2 \times 0,785) \times VTI_{pw\ LVOT}$
- Flussrate in ml/s anhand des Schlagvolumens und der Ejectiontime
Flussrate = $SV\ (\text{ml}) \times 1000 / \text{Ejectiontime}\ (\text{ms})$

Nach der ersten Echokardiographie werden die in die Studie eingeschlossene PatientInnen in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem welche Untersuchungen für sie geplant und von Nöten sind:

Gruppe A: Echokardiographie → PLR

Gruppe B: Echokardiographie → PLR → Stressechokardiographie

2.2.2. PLR

Die passive Beinhochlagerung erfolgt nach der Standarduntersuchung. Dazu werden die PatientInnen in Rückenlage gebracht. Der Oberkörper ist dabei flach und die Beine werden händisch auf ca. 45° angehoben. Wichtig ist dabei, dass der/die PatientIn vor dem Manöver in einer semi-aufrechten Position (Oberkörper ca. um 45° erhöht) war, um zusätzliches Blutvolumen aus dem Beckenbereich rekrutieren zu können. Nach einer Minute werden die oben beschriebenen Messungen erneut durchgeführt.

2.2.3. Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie erfolgt während dem Manöver der passiven Beinhochlagerung. Die PatientInnen erhalten eine intravenöse Leitung an der linken oberen Extremität (Introcan Safety® 3, 20G, Fa. Braun AG Deutschland). Es wird eine kontinuierliche Monitorisierung (Datex Ohmeda S/5) mit EKG und O₂-Sättigung vorgenommen. Nicht-invasive Blutdruckmessungen erfolgen alle 2 Minuten.

Ein 12-Ableitungs-EKG wird in Ruhe, am Ende jeder Stufe und nach Erholung durchgeführt. Anschließend wird über eine 50 ml-Motorspritze kontinuierlich Dobutamin infundiert (Beginn mit 2,5 µg/kg/min und Steigerung alle 5 Minuten auf 5-10-20 µg/kg/min). Ein vorzeitiger Abbruch erfolgt bei Erreichen der Zielfrequenz (+ 20/min bzw. >100/min), Auftreten signifikanter Arrhythmien, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg >200 mmHg systolisch oder Symptomen (Atemnot, Angina Pectoris).

Am Ende der maximalen Belastung werden die oben beschriebenen digitalen Aufzeichnungen und offline-Messungen wiederholt.

2.3. Patientenkollektiv

Die StudienteilnehmerInnen wurden aus der kardiologischen Ambulanz im LKH Süd-West, Standort West rekrutiert. Alle PatientInnen hatten eine (paradoxe) LF-LG AS und erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien bzw. lagen bei ihnen keine Ausschlusskriterien vor. Es wurden sowohl PatientInnen eingeschlossen, bei denen lediglich eine Echokardiographie geplant war (Gruppe A), als auch PatientInnen bei denen eine DSE durchgeführt wurde (Gruppe B). Der Untersuchungszeitraum betrug Juni 2016 bis März 2017.

Das Durchschnittsalter der 20 PatientInnen betrug 77,05 Jahre, in Gruppe A (TTE+PLR) lag der Durchschnitt bei 78,5 Jahren in Gruppe B (TTE+PLR+DSE) bei 76 Jahren. Der/die jüngste PatientIn war zum Zeitpunkt der Untersuchung 50 Jahre alt, der/die älteste 90 Jahre. Es wurden 11 Frauen und 9 Männer in die Zwischenauswertung eingeschlossen.

Die PatientInnen hatten im Durchschnitt eine Herzinsuffizienz der NYHA-Stufe 2-3. Außerdem lagen einige Risikofaktoren vor, wobei arterieller Hypertonus mit 95% der häufigste war. 40% der PatientInnen hatten eine koronare Herzkrankheit, 20% einen Diabetes mellitus und 10% eine Vorhofflimmerarrhythmie.

In der Zwischenauswertung der Studie wurden 20 PatientInnen eingeschlossen. 11 davon waren in Gruppe A und 9 in Gruppe B.

Unter den 20 untersuchten PatientInnen hatten 12 eine LVEF von über 50%, dementsprechend eine paradoxe LF-LG AS und 8 eine LVEF von unter 50% und somit eine klassische LF-LG AS.

Die Untersuchungen wurden von jeweils mindestens einem/einer erfahrenen und auf Echokardiographie spezialisierten Facharzt/Fachärztin durchgeführt und die Messungen wurden von einem/einer weiteren nachkontrolliert.

2.4. Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel® 2017 für MacOS. Die Grafiken wurden mit Microsoft® Excel® 2017 für MacOS erstellt.

Es handelt sich hier um eine Zwischenauswertung der Studie.

2.5. Datenschutz

Alle Datensätze der TeilnehmerInnen wurden mit einer laufenden Nummer pseudonymisiert und in einer Datenbankliste gespeichert. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf diese Daten. Sie liegen auf einem PC mit Zugangsbeschränkung auf der klinischen Abteilung für Kardiologie am LKH Süd-West Standort West.

3. Ergebnisse – Resultate

In der Zwischenauswertung wurden 20 PatientInnen in die Studie eingeschlossen.

11 davon waren in der Gruppe A, erhielten dementsprechend eine TTE in Ruhe und während PLR und 9 waren in Gruppe B, welche zusätzlich einer DSE zugeführt wurden.

3.1. Schlagvolumen und Flussrate

Der PLR schaffte es im Durchschnitt das Schlagvolumen um 13,38% und die FR um 20,05% zu erhöhen.

Das entspricht einer Steigerung von über 10% des Schlagvolumens bei 9 von 20 PatientInnen und einer Steigerung der FR um über 10% bei 13 von 20 PatientInnen.

Das Maximum des SV lag bei 96 ml, was bei dieser/diesem PatientIn einer Steigerung von 48% entsprach.

Die höchste erreichte FR lag bei 287 ml/s was bei dieser/diesem PatientIn eine Steigerung von 55% bedeutete.

Von den PatientInnen, bei denen das SV und/oder die FR nach PLR nicht um mindestens 10% anstiegen und bei denen eine DSE gemacht wurde, stieg nur einer/e von 4 PatientInnen mit dem SV an. Die FR stieg bei 3 von 4 PatientInnen um über 10% an.

Die DSE steigerte das SV im Durchschnitt um 18,8 % und die Flussrate um 50,3%.

Bei 8 der 9 PatientInnen, die einer DSE zugeführt wurden, konnte ein Anstieg der FR von über 10% erreicht werden.

Bis auf diese/n eine/n PatientIn, stieg die FR während der DSE um mindestens 25%.

Die höchste erreichte FR lag bei 377 ml/s was bei dieser/diesem PatientIn eine Steigerung von 95% bedeutete.

Die gewünschte FR von 250 ml/s konnte bei 7 PatientInnen während DSE erreicht werden, wobei auch bei den 2 anderen PatientInnen die FR nur leicht unter 250 ml/s blieb.

Das SV konnte bei 5 von 9 PatientInnen um mindestens 10% gesteigert werden.

Hierbei lag das Maximum bei 91 ml, was bei dieser/diesem PatientIn einer Steigerung von 69% entsprach.

Der Schlagvolumenindex (SVI) in Ruhe lag im Durchschnitt bei 32,4 ml/m², wobei 8 PatientInnen einen SVI von über 35 ml/m² aufwiesen.

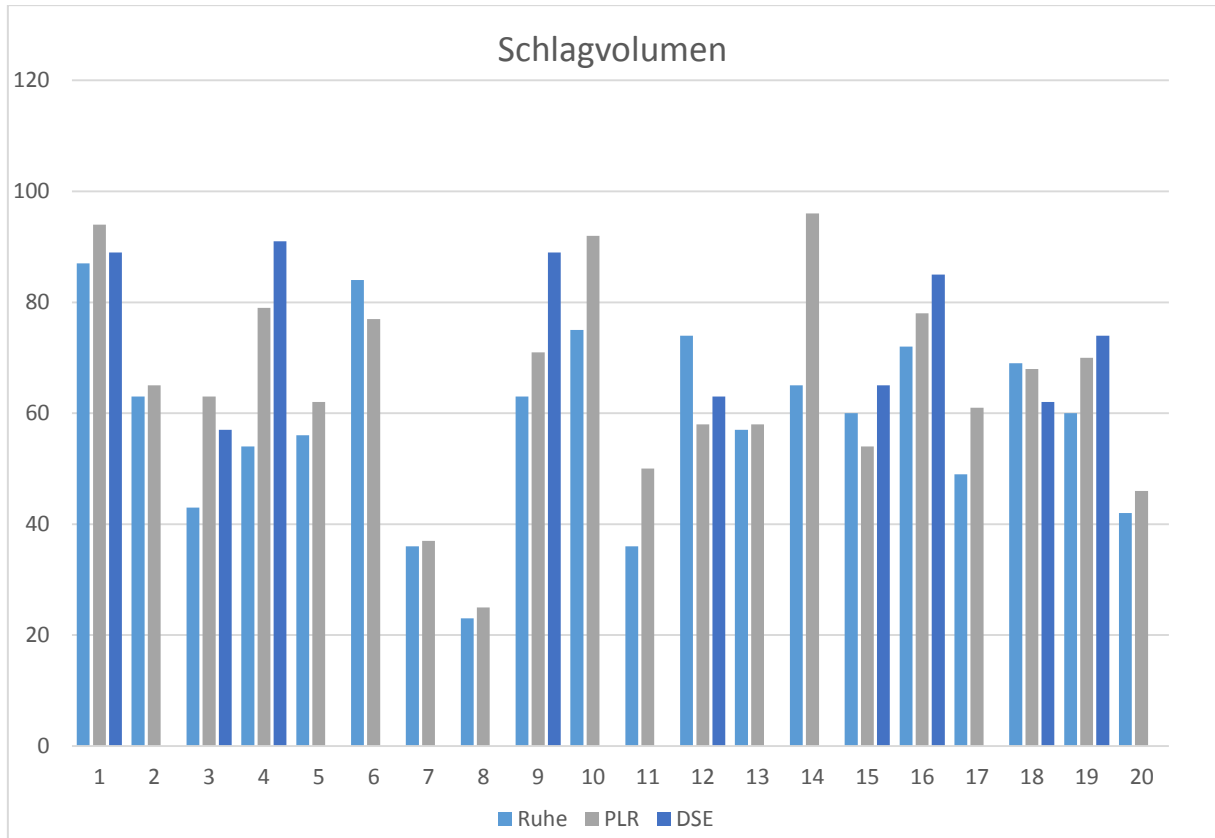


Abbildung 12 SV in ml

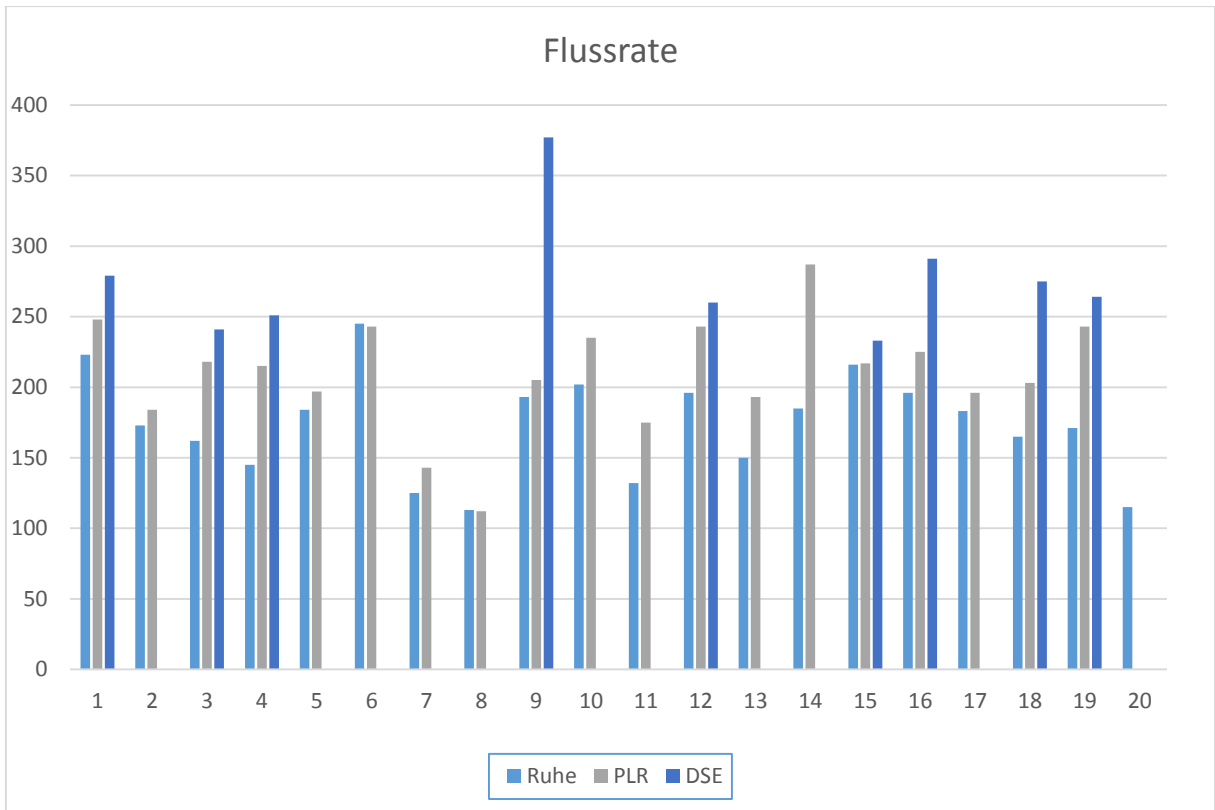


Abbildung 13 Flussrate in ml/s

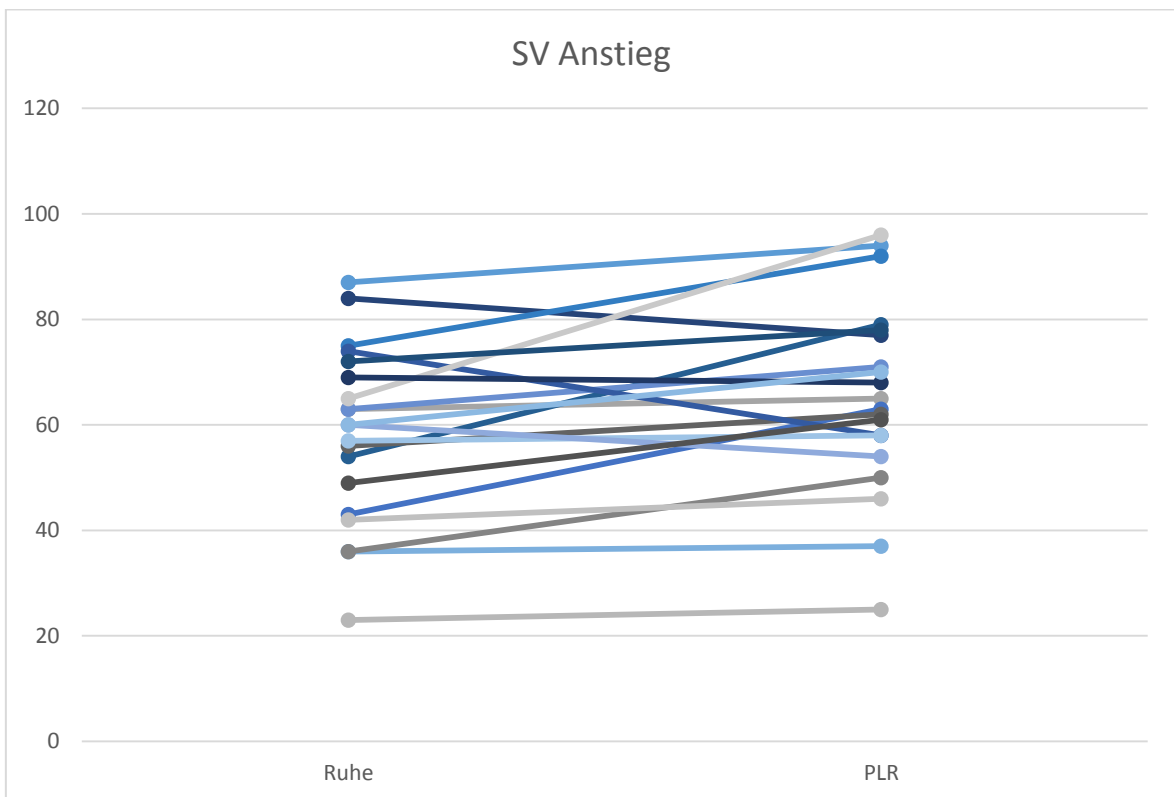


Abbildung 14 SV Anstieg bei PLR in ml

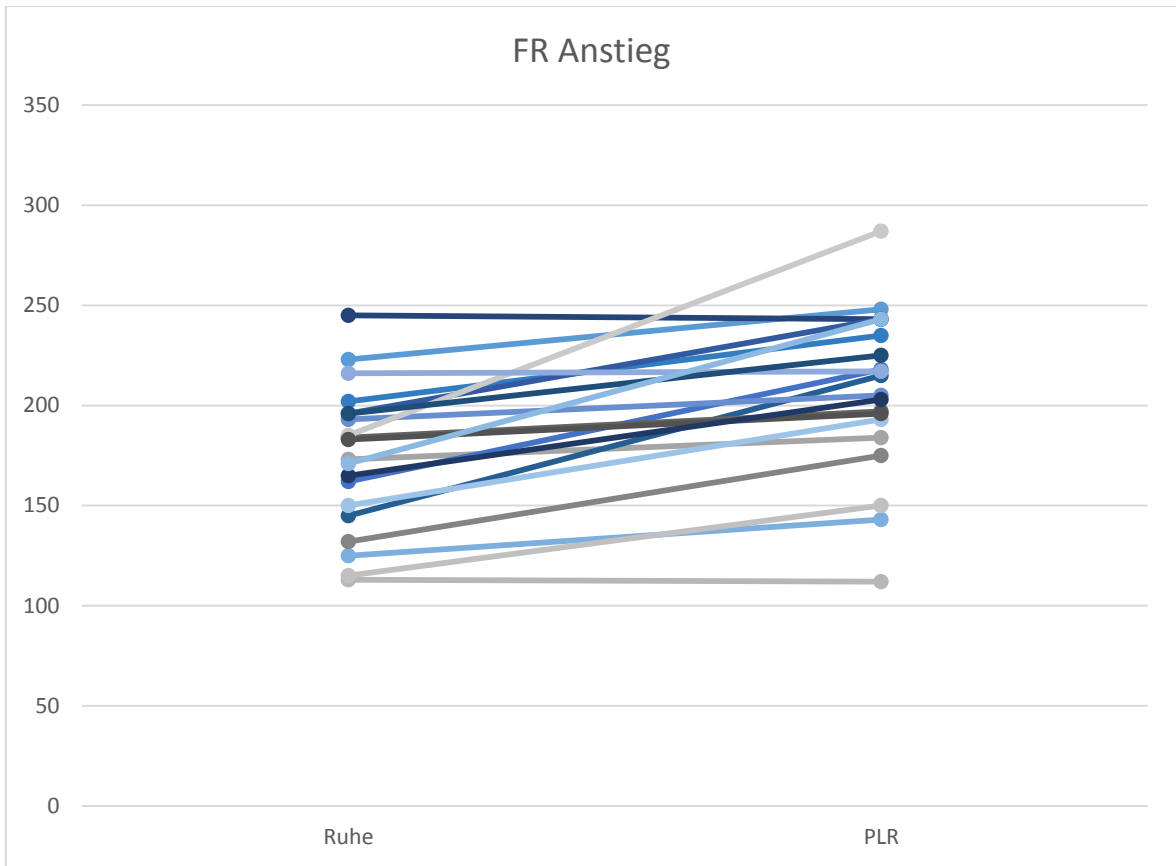


Abbildung 15 FR Anstieg bei PLR in ml/s

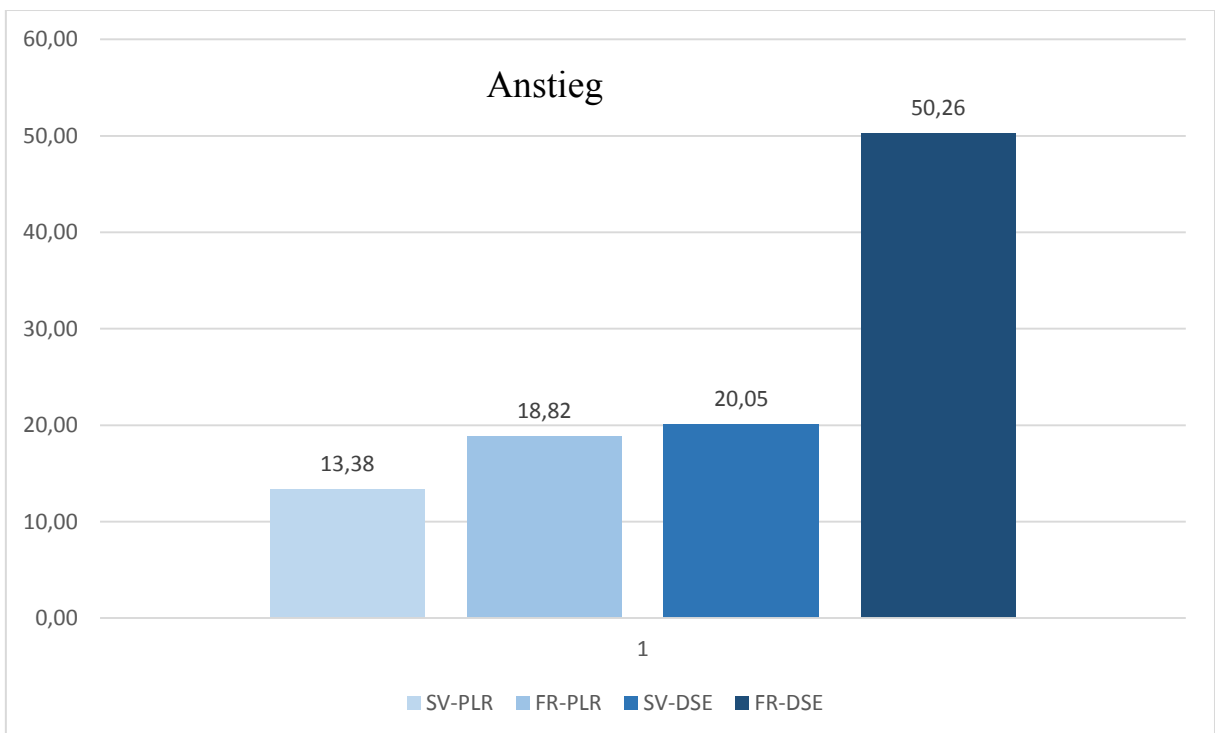


Abbildung 16 Durchschnittlicher SV/FR Anstieg in Prozent bei PLR und DSE

3.2. Mittlerer Druckgradient (Pmean)

Der Pmean stieg im Durchschnitt um 23,6% beim PLR und um 65,7% bei der DSE an.

Dabei wurde ein Maximum von 51 mmHg bzw. 57 mmHg erreicht.

3 der 20 PatientInnen erreichten während dem PLR einen Pmean von über 40 mmHg und 4 von 9 während der DSE.

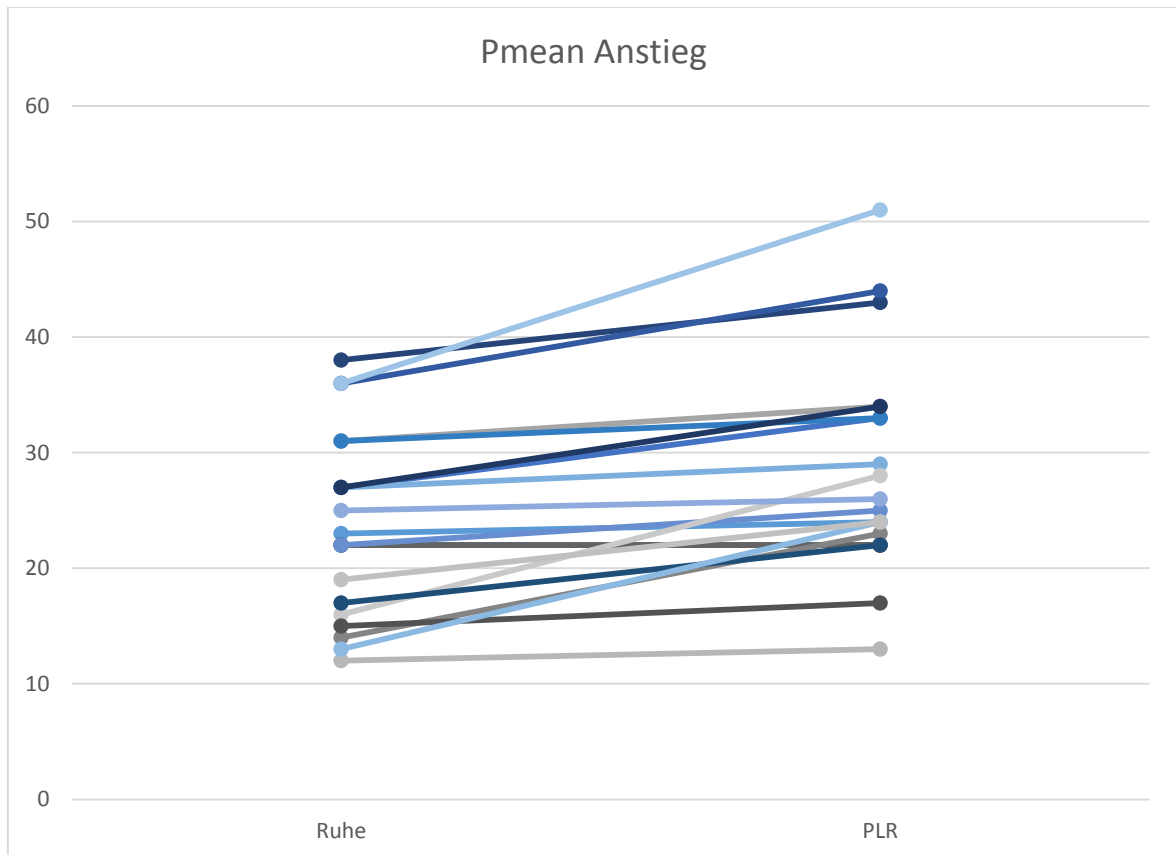


Abbildung 17 Pmean Anstieg bei PLR in mmHg

3.3. Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (Vmax)

Die Vmax stieg im Durchschnitt um 10,4% beim PLR und um 32,1% bei der DSE an. Dabei wurde ein Maximum von 4,2 m/s bzw. 5,1 m/s erreicht.

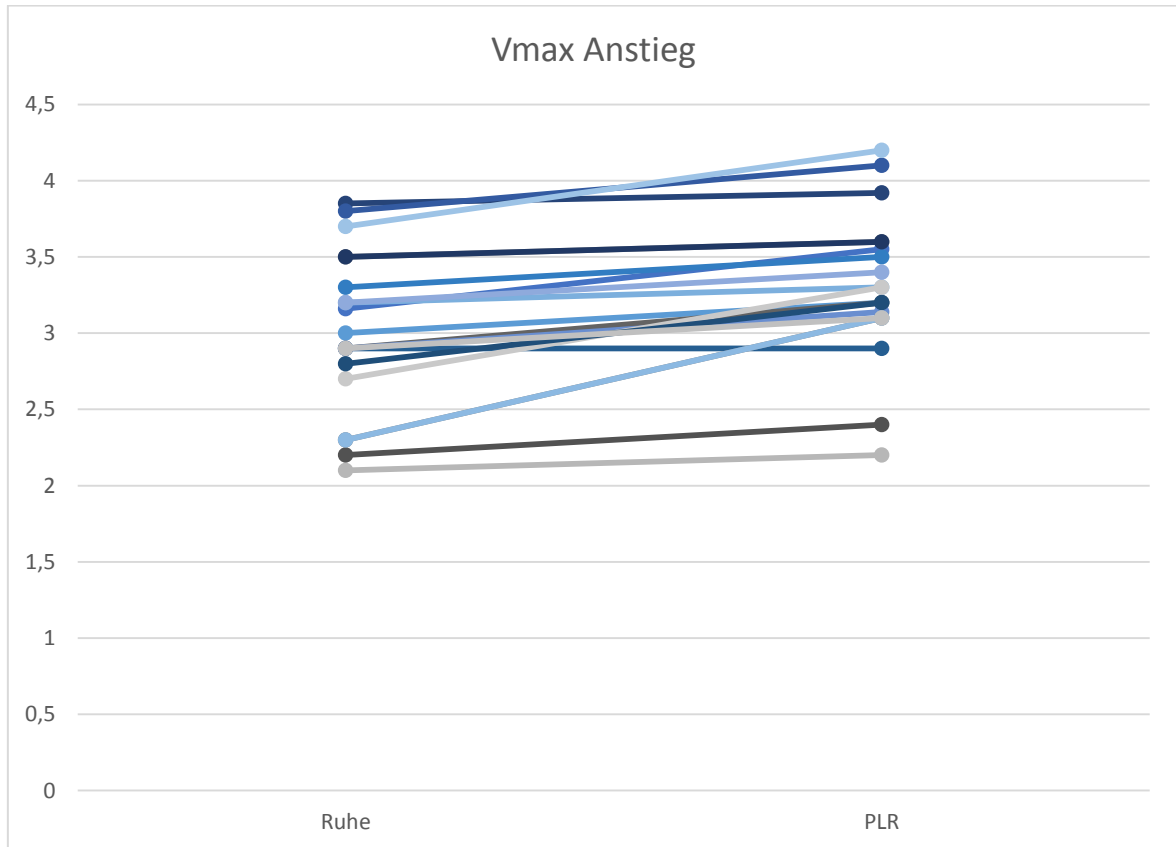


Abbildung 18 Vmax Anstieg bei PLR in m/s

3.4. Klappenöffnungsfläche (AVA)

Die AVA stieg im Durchschnitt um 10% beim PLR und um 19,3% bei der DSE an.

Dabei wurde ein Maximum von 1,1cm² bzw. 1,1 cm² erreicht.

4 der 20 PatientInnen erreichten während dem PLR eine AVA von über 1,0 cm².

Während der DSE erreichten 3 der 9 PatientInnen eine AVA von über 1,0 cm².

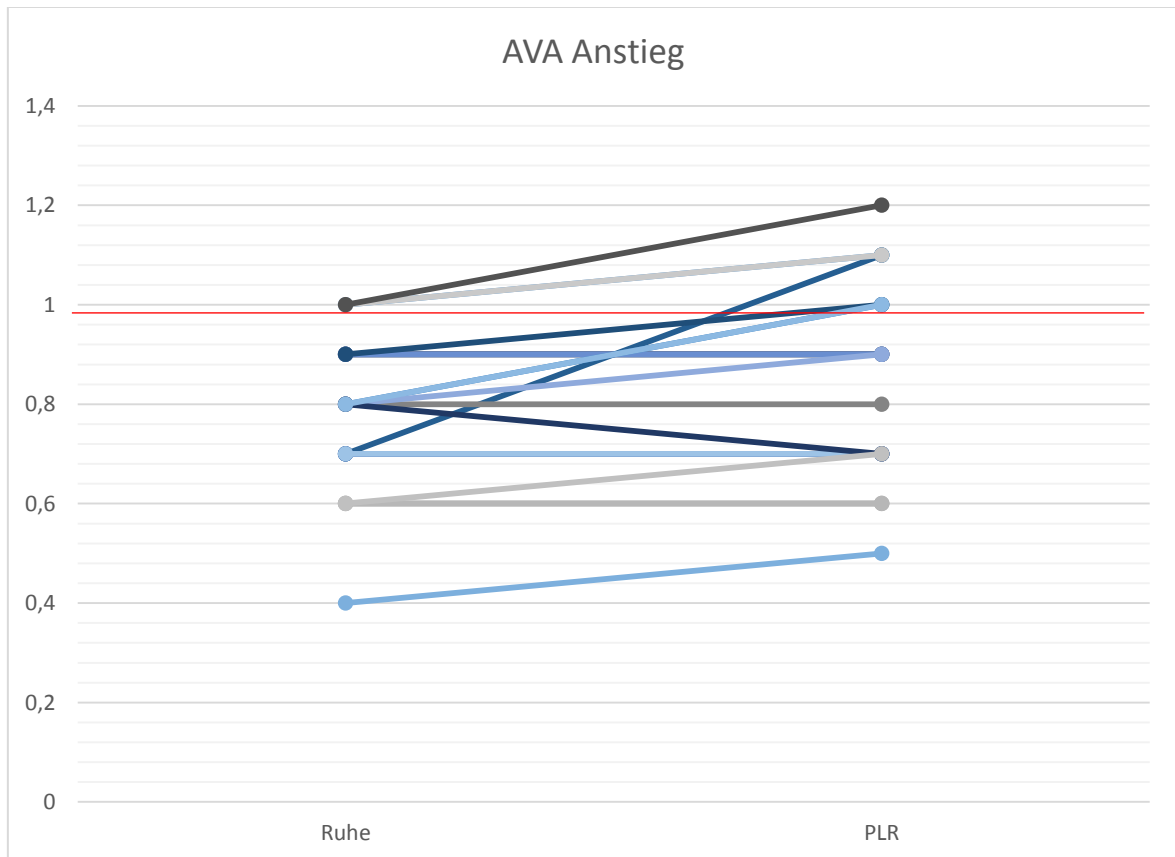


Abbildung 19 AVA Anstieg bei PLR in cm²

3.5. Projected aortic valve area (proj. AVA)

Die proj. AVA konnte bei 14 PatientInnen während PLR berechnet werden, da diese einen FR-Anstieg von über 10% zeigten.

Die proj. AVA stieg im Vergleich zur Ruhe AVA bei diesen 14 PatientInnen im Durchschnitt um 34,7% an.

8 dieser PatientInnen hatten während dem PLR eine proj. AVA von über 1,0 cm², entsprechend einer Pseudostenose.

Bei 6 der 14 PatientInnen wurde außerdem eine DSE gemacht, wobei sich die Aussagen bezüglich einer proj. AVA > 1,0 cm² nur in einem Fall widersprachen (proj. AVA bei PLR: 1,3 cm² ; bei DSE 0,997 cm²).

Der durchschnittliche Anstieg der proj. AVA bei DSE lag bei 14,5%.

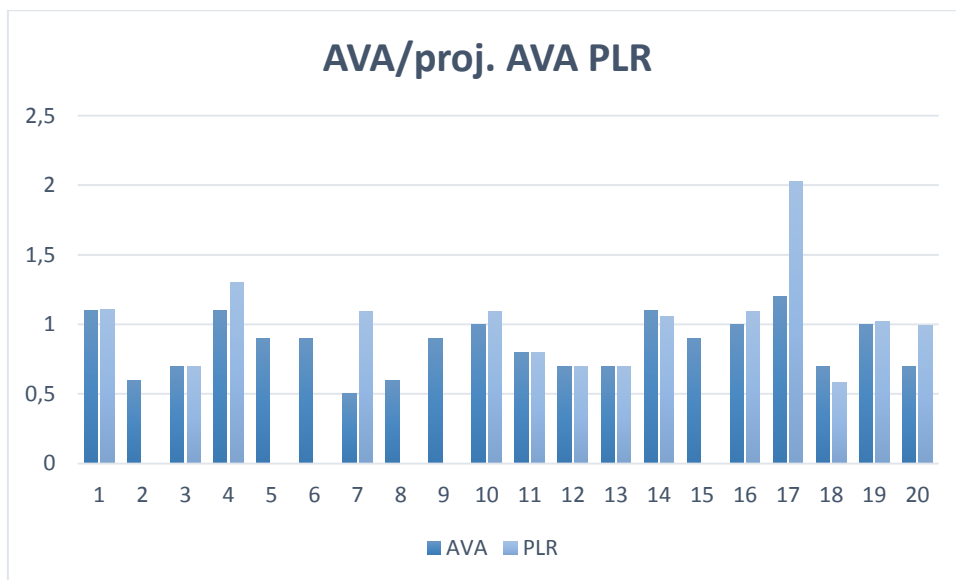


Abbildung 20 AVA bzw. proj. AVA während PLR in cm²

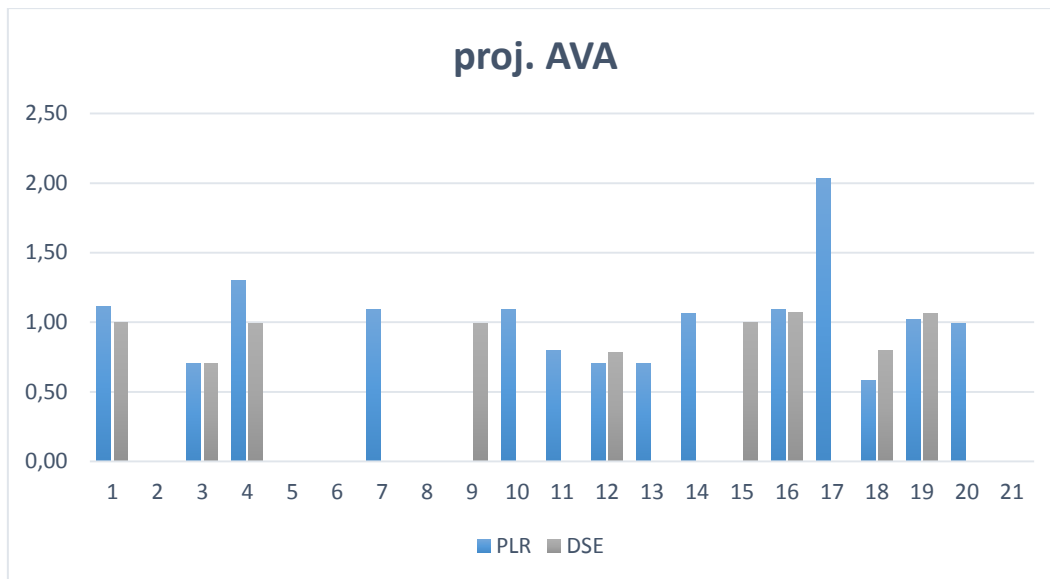


Abbildung 21 Proj. AVA während PLR und DSE

4. Diskussion

Da die Möglichkeit des PLR in der Beurteilung von Aortenklappen und im Besonderen, von (paradoxen) LF-LG AS unseres Wissens nach noch nicht erforscht wurde, handelt es sich hier um eine Machbarkeitsstudie.

Die ursprünglich angestrebten 50 ProbandInnen konnten auf Grund des Zeitdrucks leider nicht rekrutiert werden und so stellt diese Arbeit eine Zwischenauswertung da.

Die Gruppe um Monnet konnte zeigen, dass ein Anstieg des aortalen Blutflusses (mit TTE gemessen) von >10% ein sehr guter Prädiktor dafür ist, ob der/die PatientIn positiv auf Volumen reagieren würde.(36)

Eine weitere Studie konnte beweisen, dass auch ein SV-Anstieg von >10% (mit TTE gemessen) eine sehr gute Aussagekraft in Bezug auf das Ansprechen auf Volumen hat und in einem Großteil der PatientInnen mittels PLR erreicht werden kann.

Dabei hatten 14 der 34 PatientInnen während PLR sogar ein SV >15%.(39)

Auch in einigen andere Studien konnten diese Ergebnisse repliziert werden, wobei sich die Messmethoden und Cutoff-Werte immer wieder unterscheiden.

Die validierten Messwerte, welche nachweislich zu einer guten Voraussagbarkeit der „fluid responsiveness“ führen, waren hierbei das SV, der Herzindex, das endtidales CO und der aortale Blutfluss, der arterielle Druck war diesen Parametern leicht unterlegen.(40)

Keine dieser Studien beschäftigte sich jedoch mit der Messung der Flussrate während PLR. Für unser Studiensetting sind die oben genannten Parameter leider relativ schlecht, bis gar nicht geeignet um die Machbarkeit des PLR in der Beurteilung von (paradoxen) LF-LG AS einschätzen zu können.

Da das Hauptziel unserer Studie darin lag, eine FR-Steigerung zu erreichen, die es uns möglich macht die proj. AVA auszurechnen, lag hier das Hauptaugenmerk wobei auch eine Änderung des Schlagvolumens meist mit einer Änderung der Flussrate einhergeht und dieser Parameter somit auch als Prädiktor geeignet ist.

Die TOPAS Studie konnte zeigen, dass die proj. AVA anderen Parametern überlegen ist, um eine validierte Aussage treffen zu können, ob es sich um eine echte-schwere LF-LG AS oder eine Pseudostenose handelt.

Somit stellt sie, vor allem bei PatientInnen welche während DSE keine FR >250 ml/s erreichen, eine sehr gute Möglichkeit da, um diese PatientInnen richtig einteilen zu können. Die zwei Parameter, die in die Berechnung der proj. AVA einfließen, sind die FR und die AVA (jeweils in Ruhe und während Belastung).

Gerade die Steigerung der FR ist hier der entscheidende Faktor um auf die proj. AVA hochrechnen zu können.

In der TOPAS Studie zeigte sich bei den PatientInnen mit LF-LG AS während DSE ein FR-Anstieg von 11 bis 93% und 3 der 23 PatientInnen zeigten einen FR-Anstieg von unter 15%. Die Autoren beschrieben, dass sich die Aussagekraft der Studie verbesserte, wenn diese 3 PatientInnen exkludiert wurden. Es findet sich jedoch keine dezidierte Aussage über den idealen Cutoff-Wert der FR zur Berechnung der proj. AVA.(29)

Eines der Hauptziele unserer Studie war es zu zeigen, dass es rein mit PLR möglich ist, eine ausreichende FR-Steigerung zu erreichen um die proj. AVA berechnen zu können.

In dieser Zwischenauswertung konnte im Durchschnitt während PLR eine FR-Steigerung von 20,05% erzielt werden. 13 der 20 PatientInnen erreichten während PLR eine FR von über 10%, was uns die Berechnung der poj. AVA ermöglichte.

Der Vergleich mit dem Goldstandard DSE stellte sich in dieser Zwischenauswertung als schwierig da, weil nur 9 PatientInnen zusätzlich zu TTE und PLR einer DSE zugeführt wurden.

8 dieser 9 PatientInnen erreichten eine FR von über 10 bzw. sogar 15% und die eigentlich gewünschte FR von 250 ml/s konnte bei 7 dieser PatientInnen erreicht werden.

Diese erhobenen Werte korrelieren gut mit den Daten der TOPAS Studie und zeigen, dass die DSE dem PLR überlegen ist und bei fast allen PatientInnen zu einer definitiven Diagnose führt.

Da sich vor allem die Diagnostik und Reevaluierung von PatientInnen mit paradoxer LF-LG AS als schwierig darstellt und gerade diese PatientInnen oft eine restriktive Ventrikelfunktion und andere Risikofaktoren für eine DSE haben, stellt der PLR möglicherweise zumindest eine gute Möglichkeit als Pretest oder zusätzliche Entscheidungshilfe da.

Es konnte in dieser Zwischenauswertung gezeigt werden, dass der PLR bei den meisten PatientInnen zu einem ausreichenden Anstieg der FR führt und somit die Berechnung der proj. AVA ermöglicht.

Außerdem waren sowohl die FR-Werte, als auch die proj. AVA-Werte von den PatientInnen während PLR und denen während DSE vergleichbar und es kam zu keinen groben Abweichungen.

Dies lässt den Schluss zu, dass der PLR durchaus eine äußerst risiko- und nebenwirkungsarme Möglichkeit in der Beurteilung von PatientInnen mit (paradoxe) LF-LG AS darstellt.

Um eine genaue Aussage treffen zu können, ob der PLR mit dem Goldstandard DSE vergleichbare diagnostische Möglichkeiten bietet werden weitere Studien bzw. ein größeres Patientenkollektiv benötigt.

5. Limitationen

Die Zwischenauswertung der Studie zeigte vergleichbare Resultate, hinsichtlich der Messwerte während DSE, mit anderen publizierten Studien, auch wenn die Vergleichbarkeit durch das kleine Patientenkollektiv eingeschränkt ist. Auch der SV-Anstieg während PLR korreliert mit anderen Studien auf dem Gebiet.

Es wurde zu Beginn mit einer Fallzahl von 50 PatientInnen gerechnet, diese konnte im zeitlichen Rahmen bis zu dieser Zwischenauswertung noch nicht erreicht werden. Grund dafür kann der personelle Aufwand im Rahmen der Routinearbeit sein, der nicht immer abdeckbar war. Eine Weiterführung der Studie und Folgearbeiten mit größeren Kollektiven können dies verbessern.

Da es sich hier um eine Machbarkeitsstudie handelt und einige Ansätze der Studie so noch nicht von anderen Studien untersucht wurden, gibt es leider teilweise keine vergleichbaren Daten. So gibt es zum Beispiel keine Studie, die die Auswirkungen des PLR auf die FR untersucht hat und der ideale Cutoff-Wert der FR bei der Berechnung der proj. AVA lässt einigen Spielraum offen.

Eine Limitation stellt ebenfalls die fehlende Möglichkeit zur Ergebniskontrolle da.

Erstens wurde nicht bei allen PatientInnen eine DSE durchgeführt und so gibt es in der Zwischenauswertung nur eine sehr kleine Gruppe an PatientInnen bei denen die Werte während PLR mit dem Goldstandard verglichen werden konnten.

Zweitens gab es in der Studie keine Möglichkeit, die gemessenen und errechneten Werte intraoperativ oder pathologisch kontrollieren zu können, wobei die Mess- und Referenzwerte, die in dieser Studie verwendet wurden mehrfach durch andere Studien validiert sind.

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* (London, England). 2009;373(9667):956-66.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006). 2013;14(3):167-214.
3. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72.
4. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
7. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-63.
8. Mitarbeiter GHu. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2016 ed2011. 1004 S p.
9. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(5):1218-22.
10. 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(4):523-32.
11. Cowell SJ, Newby DE, Burton J, White A, Northridge DB, Boon NA, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clin Radiol*. 2003;58(9):712-6.
12. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982;307(22):1362-6.
13. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1969;23(5):647-58.
14. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet* (London, England). 1984;2(8412):1113-6.
15. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, Block M, Reinhardt L, Garcia-Alberola A, et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation*. 1997;96(2):500-8.
16. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2141-51.
17. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1180-2.
18. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291-5.
19. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic

- stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1080-90.
20. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
 21. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
 22. Zamorano JL, Goncalves A, Lang R. Imaging to select and guide transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1578-87.
 23. Malkin CJ, Judd J, Chew DP, Sinhal A. Balloon aortic valvuloplasty to bridge and triage patients in the era of trans-catheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;81(2):358-63.
 24. Kogoj P, Devjak R, Bunc M. Balloon aortic valvuloplasty (BAV) as a bridge to aortic valve replacement in cancer patients who require urgent non-cardiac surgery. *Radiol Oncol*. 2014;48(1):62-6.
 25. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-57.
 26. Magne J, Mohty D. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis: a distinct disease entity. *Heart*. 2015;101(13):993-5.
 27. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of E. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41.
 28. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-92.
 29. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006;113(5):711-21.
 30. Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):380-6.
 31. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97(9):721-6.
 32. Clavel MA, Ennezat PV, Marechaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):175-83.
 33. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329-38.

34. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel MA, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(23):2594-603.
35. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S, et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation*. 2013;127(23):2316-26.
36. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1402-7.
37. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):85-90.
38. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19:18.
39. Preau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2010;38(3):819-25.
40. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935-47.