

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Titel der Doktorarbeit:

**Assoziation zwischen thorakaler Aortenverkalkung und regionaler Aortenfunktion
bei Patienten mit Aortenklappenstenose III. Grades**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Annabelle Ullrich

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Bernhard

Veröffentlichte Originalarbeiten:

-keine-

Zusammenfassung

Die Aorta verändert ihre Physiomechanik im Alter. Diese altersabhängigen Prozesse sind durch Zunahme von Steifigkeit und Abnahme von Elastizität gekennzeichnet. Parallel zu diesen Prozessen zeigen sich in der Aorta regionale Verkalkungen, die auf dem Boden von Atherosklerose entstehen. Die regionalen Verkalkungen betreffen sowohl die Aortenwand, als auch die Aortenklappe. Die Veränderungen des Blutflusses, die durch die Aortenklappenstenose oder durch die Steifigkeitszunahme bedingt sind, wurden bereits vielfach untersucht. Der Zusammenhang zwischen regionaler Verkalkung der thorakalen Aorta und den einzelnen Parametern, die den Blutfluss über der Aorta charakterisieren, wie Flussgeschwindigkeit und Wandschubspannung, ist zu großen Teilen unklar.

Für diese Arbeit wurde die Hypothese formuliert, dass die regionale Aortenverkalkung mit zusätzlich eingeschränkter regionaler Aortenfunktion bei Menschen mit Aortenklappenstenose assoziiert ist.

In die vorliegende Beobachtungsstudie wurden zwischen 2020 und 2022 $n=68$ Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose sowie 117 gesunde Probanden, die als Vergleichskohorte dienten, eingeschlossen. Die Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose erhielten präinterventionell vor ihrer Behandlung eine Computertomographie, welche im Folgenden zwecks Bestimmung der Kalklast der thorakalen Aorta analysiert wurde. Das gesamte Probandenkollektiv erhielt eine Blutentnahme zur Analyse plasmaseitiger Faktoren, einen oralen Glucosetoleranztest, eine nicht-invasive Pulswellenmessung, eine transthorakale Echokardiographie, eine Magnetresonanztomographie sowie eine Spiroergometrie.

Es konnte festgestellt werden, dass

- A. Aortenklappenstenose mit erhöhter Pulswellengeschwindigkeit assoziiert ist.
- B. aortale Verkalkung mit allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter und männlichem Geschlecht assoziiert ist.
- C. sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen fokaler Verkalkung der thorakalen Aorta und der regionalen Flussgeschwindigkeit zeigt.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass sich nicht vom Ausmaß der aortalen Verkalkung auf ihre funktionellen Eigenschaften wie die Elastizität gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit schließen lässt.

Summary

With age, the aorta undergoes changes in its biomechanical properties. These age-related processes are characterized by increased stiffness and decreased elasticity. Concurrently, regional calcifications develop in the aorta due to atherosclerosis. These regional calcifications affect both the aortic wall and the aortic valve. The changes in blood flow due to aortic valve stenosis or increased stiffness have already been studied extensively. The relationship between regional calcification of the thoracic aorta and the individual parameters that characterize blood flow across the aorta, such as flow velocity and wall shear stress, remains largely unclear.

This study hypothesized that regional aortic calcification is associated with additional compromised regional aortic function in people with aortic valve stenosis.

Between 2020 and 2022, $n=68$ patients with severe aortic valve stenosis and 117 healthy subjects, who served as a comparison cohort, were enrolled in this observational study. The patients with severe aortic valve stenosis underwent computed tomography prior to their treatment, which was then analyzed to determine the calcium burden of the thoracic aorta. All participants underwent blood sampling for plasma factor analysis, an oral glucose tolerance test, non-invasive pulse wave measurement, transthoracic echocardiography, magnetic resonance imaging, and spirometry.

It was found that

- A. aortic valve stenosis is associated with elevated pulse wave velocity.
- B. aortic calcification is associated with general cardiovascular risk factors such as age and male sex.
- C. there is no significant correlation between focal calcification of the thoracic aorta and regional flow velocity.

In conclusion, it can be stated that the degree of aortic calcification does not predict its functional properties, such as elasticity, when assessed by pulse wave velocity.

Abkürzungsverzeichnis

AIX	Augmentationsindex
AK	Aortenklappe
Ao	Aorta
AS	Aortenklappenstenose
ASc	Aortensklerose
ASCVD	Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen
AVA	<i>Aortic Valve Area</i>
Ave WSS	<i>Average Wall shear stress</i>
BAV	Ballonaortenvalvuloplastie
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CAVD	Kalzifizierende Aortenklappenerkrankung
cfPWV	carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit
CMR	<i>Cardiovascular Magnetic Resonance</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Lung Disease</i>
CT	Computertomographie

DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DP	<i>diastolic pressure</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FACS	<i>Fluorescence Activated Cell Sorting</i>
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HU	Hounsfield-Einheit
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule 1</i>
KOF	Körperoberfläche
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	linksatrial
LAV	linksatriales Volumen
LAVi	LAV-Index
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	LV-enddiastolisches Volumen
LVEDVi	LVEDV-Index

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	LV-endsystolisches Volumen
LVESVi	linksventrikulärer endsystolischer Volumen-Index
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
Max WSS	<i>Maximum Wall shear stress</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PESA	<i>Progression of Early Subclinical Atherosclerosis</i>
PW	<i>pulsed wave</i>
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
ROIs	<i>Regions of Interest</i>
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SP	<i>systolic pressure</i>
SSFP	<i>Steady-State-Free-Precession</i>
SV	Schlagvolumen
TAC	<i>Thoracic Aortic Calcification</i>

TAVI	Transfemorale Aortenklappenintervention
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
VICs	<i>Valve interstitial cells</i>
VSMCs	<i>Vascular smooth muscle cells</i>
WSS	Wandschubspannung

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
1.1	Die alternde Aorta	1
1.1.1	Aortale Steifigkeit	1
1.1.2	Arteriosklerose und Gefäßverkalkung	2
1.1.3	Kalzifizierung der thorakalen Aorta	3
1.2	Aortenklappenstenose	4
1.2.1	Epidemiologie	4
1.2.2	Pathophysiologie	4
1.2.3	Klinik	6
1.2.4	Therapie	6
1.3	Hämodynamik	8
1.3.1	Flussgeschwindigkeit	8
1.3.2	Wandschubspannung	8
1.4	Aktuelle Wissenslücke und Hypothese dieser Dissertation	9
II.	Material und Methoden	10
2.1	Studiendesign	10
2.2	Labor	12
2.3	Echokardiographie	13
2.4	Nicht-invasive Pulswellenmessung	13
2.5	MRT	14
2.5.1	4D Flow	14
2.5.2	Quantifizierung funktioneller Parameter des Herzens per MRT	15
2.6	Computertomographie (CT)	16
2.7	Statistische Auswertung	18
III.	Ergebnisse	19
3.1	Charakterisierung des Studienkollektivs	19
3.2	Regionale Verteilung von Aortenalk	20
3.3	Aortale Flusseigenschaften	27
3.4	Druckverhältnisse der Aorta	32
3.5	Wandschubspannung	34
3.6	Innerer Durchmesser der Aorta	39
IV.	Diskussion	42
4.1	Schlüsselaussagen der Studie	42
4.2	Regionale Verteilung von Aortenalk	42
4.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	44

4.4	Aortale Flussgeschwindigkeiten	44
4.5	Druckverhältnisse der Aorta.....	46
4.6	Wandschubspannung	47
4.7	Innerer Durchmesser der Aorta	48
4.8	Limitationen	50
V.	Literaturverzeichnis	51
VI.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	59
VII.	Danksagung	

I. Einleitung

1.1 Die alternde Aorta

1.1.1 Aortale Steifigkeit

Die Aorta stellt neben ihrer Funktion als Leitsystem des Blutes über ihre Windkesselfunktion eine Kontinuität des Blutflusses sicher. Grundlegend ist hierbei die Elastizität ihrer Wand, durch die sie kurzzeitig einen Anteil des systolischen Volumenstroms speichern und in der Diastole wieder abgeben kann (Humphrey and Tellides, 2019). Altersbedingte Prozesse bewirken Änderungen in Struktur und Funktion der Aorta. Es kommt zu einer Verdickung der Gefäßwand, während die elastischen und kollagenen Anteile der Gefäß-Media zunehmend degenerieren und zu einer Versteifung der Gefäßwand führen (Humphrey and Tellides, 2019). Makroskopisch kann sich dies durch eine Erweiterung sowie die Elongation der Aorta äußern (Ohyama et al., 2018). Durch die Zunahme von Länge und Lumendurchmesser nimmt der Anteil elastischer Fasern an der Aortenwand ab und die Fasern sind einer höheren Spannung ausgesetzt, sodass sie zunehmend mit dem steiferen Kollagen quervernetzt werden (Powell et al., 1992).

Die Steifigkeit der großen Arterien ist ein Prädiktor vielfältiger kardiovaskulärer Erkrankungen (Chirinos et al., 2019). Durch eine erhöhte Steifigkeit erreicht der starke Pulsdruck tiefere vaskuläre Strukturen von Organen, die einen geringeren vaskulären Widerstand aufweisen, was als Ursache mechanischer Schädigung dieser Gefäße vermutet und daher auch in Zusammenhang mit einer Einschränkung der Organfunktion gesehen wird (Briet et al., 2012, Mitchell et al., 2011). Darüber hinaus führt eine erhöhte Steifigkeit zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit, welche wiederum die reflektierten Pulswellen und somit auch den zentralen systolischen Nettodruck erhöht. Die hierdurch erhöhte systolische Arbeit des Herzens stellt ein erhöhtes Risikopotenzial für Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Ereignisse dar (Vlachopoulos et al., 2010). Denn die zunehmende Versteifung der großen Arterien erhöht die linksventrikuläre Nachlast und geht somit ebenfalls mit linksventrikulärer Hypertrophie und eingeschränkter Koronarperfusion einher (Ohyama et al., 2016). Die Auswirkungen von erhöhter Aortensteifigkeit zeigten sich auch in mikrovaskulären Stromgebieten stark perfundierter Organe, wie dem Gehirn, wobei die Aortenversteifung

mutmaßlich mit einer Umgestaltung und Störung der Mikrozirkulation in Zusammenhang steht (Mitchell et al., 2005).

1.1.2 Arteriosklerose und Gefäßverkalkung

Ebenfalls mit Zellalterung in Verbindung gebracht wird die Atherosklerose (Wang and Bennett, 2012). Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache der westlichen Welt darstellen und hohe Behandlungskosten verursachen, so verursachten sie im Jahr 2023 in Deutschland 13,1% der Krankheitskosten (Destatis, 2024), geht auch von der Atherosklerose eine große Belastung des Gesundheitssystems aus (Rana et al., 2021). Insbesondere sind auch atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) wie die koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, der ischämische Schlaganfall und das Aortenaneurysma von hoher Relevanz. Atherosklerose gilt daher als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und bedarf daher grundsätzlich einer Abklärung (Hata et al., 2022).

Nach Wang & Bennett führen eine zunehmende Endothelzell dysfunktion und Überaktivierung verschiedener Mechanismen, alters- sowie hypertoniebedingt, zur vermehrten Expression von Oberflächenmolekülen, wie ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) und VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), und erhöhen die Permeabilität der Gefäßwand. Konsekutiv haften vermehrt Lipid- und Entzündungszellen am Endothel. Makrophagen phagozytieren diese Lipide, bilden Schaumzellen und bedingen durch Freisetzung inflammatorischer Zytokine ein entzündliches Milieu. *Vascular smooth muscle cells* (VSMCs) können Kollagen synthetisieren, welches eine faserige Kappe um den Lipidkern schließt und so zunächst atherosklerotische Plaques stabilisieren kann (Wang and Bennett, 2012). VSMCs können neben ihrem kontraktilem Phänotypen auch einen osteogenen bzw. chondrogenen Phänotyp annehmen und auf diese Weise zur Gefäßverkalkung beitragen (Durham et al., 2018). Alternde Gefäße enthalten weniger VSMCs, sodass Plaques an Stabilität verlieren, was für Plaquerupturen und Thrombosen prädisponiert (Wang and Bennett, 2012).

1.1.3 Kalzifizierung der thorakalen Aorta

Die thorakale Aorta, welche Gegenstand unserer Beobachtungen ist, ist häufig im Rahmen systemischer Arteriosklerose betroffen und stellt einen häufigen Nebebefund thorakaler Schnittbildgebung dar (Desai et al., 2018).

Die genaueste Diagnostik und Abschätzung der aortalen Verkalkung sowie der Plaque-Morphologie gelingt mittels Computertomographie (Desai et al., 2018). Prinzipiell ist diese zu gewissen Anteilen auch mittels Echokardiographie möglich, was den Vorteil des Verzichts auf ionisierende Strahlung bietet, jedoch artefaktbedingt oft nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit ermöglicht (Bertrand et al., 2016).

Es konnte bereits ein vermehrtes Auftreten von *Thoracic Aortic Calcification* (TAC) bei Patienten mit embolischen Schlaganfällen beobachtet werden, sodass angenommen wurde, dass aortale Plaques die Thrombus-Ablagerung begünstigen, welche im Folgenden embolisieren können (Amarenco et al., 1992).

Die Feststellung von TAC hat aktuell keine direkte therapeutische Relevanz, jedoch beeinflusst sie beispielsweise als mögliche Embolusquelle die Prognose im Rahmen der weiteren Erkrankungen eines Patienten (Amarenco et al., 1994). Das Vorliegen einer TAC kann im Rahmen der systemischen Atherosklerose einen Hinweis auf das Vorliegen weiterer relevanter Verkalkungslokalisationen liefern, wie beispielsweise der Koronarsklerose. So berichteten Ichikawa *et al.* über einen Zusammenhang zwischen ASCVD und der Quantifizierung von TAC, welcher im Vergleich zur Quantifizierung von Koronarsklerose jedoch unterlegen war (Ichikawa et al., 2024). Ein kausaler Zusammenhang zwischen TAC und Koronarsklerose konnte zuvor jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden (Desai et al., 2018). Das gemeinsame Auftreten könnte letztlich durch die zum Großteil gemeinsamen Risikofaktoren begründet sein. Ist die TAC deutlich fortgeschritten, wie im Fall der Porzellanaorta, kann diese Erkenntnis entscheidend für die Verfahrenswahl bei Interventionen sein (Bapat et al., 2012).

Es gibt derzeit keine Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen altersbedingter Steifigkeitszunahme und aortaler Kalzifizierung untersucht haben.

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie

Die kalzifizierende, auch „degenerative“, Aortenklappenstenose (AS) ist epidemiologisch betrachtet von großer Relevanz. Sie stellt innerhalb Europas die häufigste behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung dar (Vahanian et al., 2022). Ihre Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter (Eveborn et al., 2013). Anhand eines älteren (>75 Jahre) Patientenkollektivs ergab sich in den Beobachtungen von Osnabrugge *et al.* eine Prävalenz von AS von ca. 12% sowie von schwerer AS von ca. 3% (Osnabrugge et al., 2013). In Anbetracht des demographischen Wandels ist die Aortenklappenstenose somit von zunehmender Bedeutung.

Shu *et al.* beschrieben in ihrer Arbeit eine zunehmende Prävalenz der Kalzifizierenden Aortenklappenerkrankung (CAVD) in Europa und Nordamerika innerhalb eines 30-jährigen Zeitraums von 1990-2019 um insgesamt 86%, wobei hier die die CAVD-Prävalenz nach dem 65. Lebensjahr stark anstieg und somit auch mit dem zunehmend hohen Alter der Bevölkerung assoziiert war (Shu et al., 2023).

Strange *et al.* berichteten von einer 5-Jahres-Mortalitätsrate von 56 % bei mittelschwerer Aortenklappensklerose (AS) sowie von 67 % bei schwerer AS (Strange et al., 2019). Zudem konnten Coffey *et al.* in einer Metanalyse feststellen, dass sich das Risiko für koronare Ereignisse durch eine Aortensklerose um 68 % erhöht, während die Gesamtmortalität um 36 % erhöht wird (Coffey et al., 2014).

So hat die kalzifizierende Aortenklappenstenose, ebenso wie das weitere Spektrum der kardiovaskulären Erkrankungen, eine hohe Bedeutung für das Gesundheitssystem.

1.2.2 Pathophysiologie

Eine kalzifizierende Aortenklappenstenose zeichnet sich durch eine hämodynamisch relevante Beeinträchtigung aus. Sie ist somit abzugrenzen von einer Aortensklerose (ASc), die einer Verdickung bzw. Verkalkung der Aortenklappe ohne relevante Behinderung des Blutflusses entspricht (Coffey et al., 2014). Eine schwere Aortenklappenstenose kann morphologisch und funktionell charakterisiert werden. Dazu gehören eine verbliebene Klappenöffnungsfläche (KÖF) von $< 1 \text{ cm}^2$, ein erhöhter

Druckgradient über der Klappe von $> 40\text{mmHg}$ sowie eine maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe von $> 4\text{ m/s}$ (Members et al., 2012). Bei einer Einschränkung der Pumpfunktion des linken Ventrikels können auch trotz einer KÖF von $< 1\text{ cm}^2$ ein erniedrigter Druckgradient und erniedrigte Flussgeschwindigkeit vorliegen (Joseph et al., 2017).

Die Aortenklappenstenose wird im Kontext degenerativer Veränderungen an der Klappe gesehen (Hanna et al., 2022). Zudem ist mittlerweile eine komplexere Pathogenese bekannt, wobei ein auf zellulärer Ebene durch interstitielle Klappenzellen (*valve interstitial cells*, VICs) regulierter Prozess ein Zusammenspiel aus entzündlichen und fibrotischen Faktoren koordiniert (Rutkovskiy et al., 2017). Ähnlich der Arteriosklerose beschrieben Zheng *et al.* 2020 eine initiale Endothelschädigung durch mechanische Beanspruchung oder andere Risikofaktoren mit folgender Lipidinfiltration, die in eine sich ausbreitende Inflammation mündet. Aktivierte VICs produzieren demnach vermehrt Kollagen, was schließlich zu einer Fibrose mit zunehmender Klappenverdickung führt. VICs können zudem osteoblastisch wirken und im Folgenden zur Klappenverkalkung beitragen (Zheng et al., 2020).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Aortenklappenstenose die Stickstoffmonoxid-Bioverfügbarkeit im Blut reduzieren und somit zur systemischen Endotheldysfunktion beitragen kann, wobei die Endothelfunktion mittels transfemoraler Aortenklappenintervention (TAVI) wiederhergestellt werden konnte (Quast et al., 2024).

Einen angeborenen Risikofaktor für die Aortenklappenstenose, insbesondere im jüngeren Alter, stellt eine bikuspidale Aortenklappe dar. Nach Roberts & Ko benötigten Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe grundsätzlich 10 bis 20 Jahre früher einen kardiovaskulären Eingriff als Patienten mit triskuspidaler Aortenklappe (Roberts and Ko, 2005). Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe machten einen Anteil von bis zu 25% aller Patienten über 80 Jahren mit Aortenklappenersatz aus, während die Prävalenz einer bikuspidalen Aortenklappe bei nur 1-2% der betrachteten Population lag (Vincent et al., 2021). Darüber hinaus lässt sich ein Zusammenhang von Aortenklappenstenose mit allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren nachweisen. In einer von Yan *et al.* an über 65-Jährigen durchgeführten Studie erwiesen sich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose (Yan et al., 2017).

Zudem wird vermutet, dass Aortenklappenstenose und Arteriosklerose mit Alter, männlichem Geschlecht, Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Homocysteinspiegel ähnliche Risikofaktoren besitzen und ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen zeigen, sodass ein sich ähnelnder pathogenetischer Prozess angenommen werden kann (Agmon et al., 2001).

1.2.3 Klinik

Klinisch stellen sich insbesondere leichtgradige Aortenklappenstenosen häufig zunächst inapparent dar (Kanwar et al., 2018). Im Verlauf kann sich durch die Stenose ein Ungleichgewicht aus Bedarf und Versorgung des Organismus entwickeln. Typische Beschwerden im Verlauf sind Belastungsdyspnoe, Schwindel, Synkopen sowie Angina pectoris (Kanwar et al., 2018).

Nach eingängiger Verdachtsdiagnose ist zunächst, nach einem bei Auskultation möglicherweise hörbaren Systolikum, die Echokardiographie die wichtigste Methode zur Bestätigung einer Aortenklappenstenose, sie bietet Möglichkeiten zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose sowie zur Beurteilung weiterer funktioneller Herzparameter (Members et al., 2012). In Ergänzung dazu können Belastungstests bei asymptomatischen Patienten sinnvoll sein (Kanwar et al., 2018). Präinterventionell wird die Diagnostik durch eine Computertomographie (CT) zur genauen Darstellung der Klappe ergänzt (ebenda).

1.2.4 Therapie

Während die medikamentöse Therapie von vorhandenen Komorbiditäten als wichtig erachtet wird, existiert derzeit keine Pharmakotherapie, die zur Behandlung und effektiven Prävention einer AS geeignet wäre (Lindman et al., 2013).

Die Therapie einer Aortenklappenstenose stellen hauptsächlich der operative Aortenklappenersatz und die (TAVI) dar. Ihre Indikation wird leitliniengerecht mit Evidenzgrad B (Nishimura et al., 2014) gestellt bei

1. symptomatischen Patienten mit schwerer AS mit
 - a) verminderter systolischer Öffnung der Aortenklappe

- b) einer Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe von > 4 m/s oder einem mittleren Druckgradienten von > 40 mmHg über der Aortenklappe
 - c) Symptomen von Herzinsuffizienz, Synkope, Belastungsdyspnoe, Angina pectoris oder einer Präsynkope
- II. asymptomatischen Patienten mit schwerer AS mit
- a) einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50 %
 - b) verringerter systolischer Öffnung der Aortenklappe
 - c) einer Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe von > 4 m/s oder einem mittleren Druckgradienten von > 40 mmHg.

Der operative Aortenklappenersatz stellt den Goldstandard zur Therapie der Aortenklappenstenose dar (Sündermann and Falk, 2014). Er kann mit biologischen Prothesen, die im Gegensatz zur mechanischen Klappe keine dauerhafte Antikoagulation erfordern, oder mechanischen Prothesen erfolgen. Aufgrund der längeren Haltbarkeit mechanischer Aortenklappen werden diese häufiger bei jüngeren Patienten gewählt, wobei insgesamt eine Bewegung zur grundsätzlich vermehrten Verwendung von Bioprothesen beobachtet wurde (Brown et al., 2009).

Ein insbesondere in einem älteren Patientenkollektiv genutzter Aortenklappenersatz ist die minimal-invasive transkatheterale Aortenklappen-Intervention. Sie führt bei richtiger Patientenauswahl zu einer mindestens einem operativen Aortenklappenersatz gleichwertigen Senkung der Sterblichkeit (Joseph et al., 2017). Hierbei wird eine bioprothetische Aortenklappe, die transfemoral in die stenotische Klappe stentmontiert wird, eingesetzt. Es konnte unter anderem bereits durch Leon *et al.* (2010) bei Hochrisikopatienten eine Mortalitätssenkung in der Behandlung der Aortenklappenstenose durch TAVI im Vergleich zum operativen Aortenklappenersatz gezeigt werden, sodass die TAVI für multimorbide Patienten mit hohem Operationsrisiko eine adäquate Alternative (Evidenzgrad B) darstellt (Leon et al., 2010, Nishimura et al., 2014).

Neben dem Aortenklappenersatz kommt in palliativen Konstellationen bzw. als Überbrückung bis zum definitiven Klappenersatz gegebenenfalls auch eine Ballonaortenvalvuloplastie (BAV) zum Einsatz, falls ein Ersatz der Aortenklappe aufgrund von Komorbiditäten nicht möglich ist (Doguet et al., 2010).

1.3 Hämodynamik

1.3.1 Flussgeschwindigkeit

Zur Messung der Aortensteifigkeit wurde bereits in einem Expertenkonsensdokument die carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) als Goldstandard beschrieben (Van Bortel et al., 2012).

Nach Vlachopoulos *et al.* wurde bereits vielfach festgehalten, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (PWV) einen Risikofaktor sämtlicher kardiovaskulärer Ereignisse und mit ihnen einhergehender erhöhter Mortalität darstellt. Dieser Zusammenhang war insbesondere bei bereits kardiovaskulär vorerkrankten Personen verstärkt (Vlachopoulos et al., 2010). Darüber hinaus schlägt die europäische Leitlinie für arterielle Hypertonie die PWV zur Beurteilung subklinischer Endorganschäden vor (Williams et al., 2018). Dies lässt die Gefäßsteifigkeit als potenzielles Behandlungsziel zur kardiovaskulären Prävention erkennen.

1.3.2 Wandschubspannung

Die Wandschubspannung (WSS) beschreibt die auf die aortale Gefäßwand tangential wirkende gerichtete Kraft pro Fläche. Klinische Relevanz zeigte sich durch ihren Zusammenhang mit verschiedenen pathophysiologischen Prozessen. Zum einen betrifft dies die Entwicklung atherosklerotischer Plaques; hierbei ist zu unterscheiden zwischen physiologischer WSS, die grundsätzlich eine atheroprotektive Wirkung hat und einer insbesondere oszillatorischen und turbulenten pathologischen WSS, welche durch erhöhten oxidativen Stress, Förderung von Lipidauflagerungen am Gefäßendothel und Makrophagenaktivierung atherogen wirken kann (Malek et al., 1999). Zum anderen war erhöhte WSS mit einem schnelleren Progress von Aortenaneurysmen (Soulat et al., 2022) sowie einem höheren Aortendissektionsrisiko assoziiert (Williams et al., 2022). Innerhalb der thorakalen Aorta wird die WSS in hohem Maße durch die Aortenklappe sowie den Verlauf der Aorta beeinflusst, sodass die WSS durch chirurgische Eingriffe an der Aortenklappe und thorakalen Aorta stark beeinflusst werden kann (Goudot and van Kampen, 2023). Insgesamt lässt sich festhalten, dass die WSS im Zusammenhang mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen von Bedeutung und ihre Messung daher von großem Interesse ist.

1.4 Aktuelle Wissenslücke und Hypothese dieser Dissertation

Während die Auswirkungen der Aortenklappenstenose auf die Parameter Flussgeschwindigkeit und WSS bereits genauer untersucht wurden, ist der Zusammenhang zwischen aortaler Verkalkung und diesen funktionalen Aortenparametern und ihrem wechselseitigen Einfluss auf einer aortoregionalen Ebene noch unklar.

Die folgende Hypothese wurde formuliert: Die regionale Aortenverkalkung ist mit eingeschränkter regionaler Aortenfunktion bei ASIII-Patienten assoziiert.

II. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Einheitlichkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten, falls nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet, gleichermaßen für alle Geschlechter. In der vorliegenden Beobachtungsstudie wird eine mögliche Assoziation von Hämodynamik und Physiomechanik in der Entwicklung von aortaler Erkrankung untersucht. Aus dieser Beobachtung können Behandlungsstrategien für Patienten mit Aortenerkrankungen entstehen. Die Beobachtungen werden in einer prospektiven Kohortenstudie erhoben, in der verschiedene aortale Krankheitsbilder, nämlich Aortenklappenstenosen (AS) der Grade II-III und aortale Aneurysmen, sowie ein gesundes Vergleichskollektiv eingefasst sind. Die Studie fand in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki (2013) statt, zudem wurde sie von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Ethiknummer 2018-222_1 genehmigt. Sie wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (TRR 259, Förderkennzeichen 397484323) unterstützt. Die Registrierung der Studie erfolgte bei www.clinicaltrials.gov unter der ID NCT05603520. Von allen Studienteilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und es erfolgte eine Aufklärung zur Studienteilnahme und der Möglichkeit eines Studienrücktritts. Die Teilnahme stand ausschließlich volljährigen Personen offen. Ausschlusskriterien waren eine bestehende Schwangerschaft, mechanische Herzklappen sowie generelle Kontraindikationen für *Cardiovascular Magnetic Resonance* (CMR)-Untersuchungen. Zudem führten chronisch-entzündliche Systemerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen sowie eine aktive immunsuppressive Therapie zum Studienausschluss.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Aortenklappenstenose bzw. gesund (Vergleichskohorte)	Alter < 18
Unterschriebene Einverständniserklärung	Schwangerschaft
	Mechanische Herzklappe

	Generelle Kontraindikationen gegen CMR-Untersuchungen
	Chronisch-entzündliche Systemerkrankungen
	Autoimmunerkrankungen
	Krebserkrankungen
	Immunsuppressive Therapie
	Kardiovaskuläre Erkrankungen (ausschließlich bei der gesunden Vergleichskohorte)

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Im Zeitraum von Mai 2020 bis März 2022 wurden insgesamt 209 Probanden bzw. Patienten in die Studie B03 TRR259 aufgenommen, wobei hierunter 117 gesunde Probanden und 92 Patienten mit Aortenklappenstenose oder Aortenaneurysmen waren, von denen wiederum 81 Patienten an einer Aortenklappenstenose Grad III erkrankt waren. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie rekrutiert und in die Patienten-Gruppen ASII, ASIII und Aortenaneurysma eingeteilt, wobei sich die folgende Arbeit ausschließlich mit den Patienten der Gruppe ASIII befasst. Die Patienten erhielten während ihres Krankenhausaufenthaltes vor ihrer TAVI oder im Rahmen des prä-TAVI-Screenings eine Blutentnahme inklusive Proben für *Biosampling* und Analysen mittels *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS), einen oralen Glucosetoleranztest, eine nicht-invasive Pulswellenmessung, eine transthorakale Echokardiographie, eine CMR sowie eine Spiroergometrie. Zudem wurde regelhaft im prä-TAVI-Screening ein CT an den ASIII-Patienten zum Zweck der genaueren Interventionsplanung angefertigt. Dieses wurde im Rahmen der Studie nachträglich ausgewertet, um die Kalklast der Aorta zu quantifizieren. Die gesunden Probanden wurden ebenfalls über die Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie rekrutiert und einbestellt. An ihnen wurden mit Ausnahme der CT die gleichen oben genannten Untersuchungen durchgeführt. Sowohl das AS-Patientenkollektiv als auch die gesunden Probanden wurden zudem für Nachfolgeuntersuchungen nach 1, 5 und 10 Jahren eingeplant, bei denen die

durchgeführten Untersuchungen wiederholt werden sollten. Endpunkte der Studie sind die Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit als Maß für die Aortenversteifung sowie sekundär auch eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion.

Eine Aortenklappenstenose wurde gemäß der *European Society of Cardiology* definiert und klassifiziert (siehe Tabelle 2) (Vahanian et al., 2022).

	AVA (cm ²)	Peak velocity (m/s)	Mean gradient (mmHg)
ASI	≥1.5	2,5-3	<20
ASII	1-1,5	3-4	20-40
ASIII	<1	>4	>40

Tabelle 2: Klassifizierung der Aortenklappenstenose gemäß *European Society of Cardiology*. AVA (*Aortic Valve Area*). *Mean gradient* (mmHg) als durchschnittlicher Druck über der Aortenklappe).

Die gesunden Probanden wurden im Rahmen der Studie als frei von kardiovaskulären Erkrankungen und von Erkrankungen des Immunsystems definiert. In dieser Arbeit werden ausschließlich die gesunden Probanden ab einem Alter von 65 Jahren betrachtet, um sich dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit AS anzunähern und starke Alter-Bias zu vermeiden.

2.2 Labor

Die Blutentnahmen erfolgten bei den AS-Patienten im Rahmen der klinischen Routinediagnostik ohne zusätzliche Venenpunktion zu Studienzwecken und bei den gesunden Probanden morgens im Nüchternzustand. Die Venenpunktion erfolgte mit dem im UKD standardmäßig eingesetzten BD Vacutainer® Blutentnahme-System (System des Herstellers Becton Dickinson Vacutainer®, Plymouth, Vereinigtes Königreich). Die laborchemische Probenauswertung wurde standardisiert im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD durchgeführt.

Zusätzlich wurden bei der Venenpunktion Proben zum *Bio-Sampling* entnommen, aufbereitet und bei -80°C eingefroren sowie Proben für durchflusszytometrische Messungen mittels FACS bereitgestellt.

2.3 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten transthorakal unter standardisierten Bedingungen durch einheitliche Schnittführung, Messungen in den gleichen Herzzyklen und Elektrokardiogramm (EKG) -Triggerung durch geschulte Ärzte mit dem GE Vivid E95 von GE HealthCare (Horten, Norwegen).

Parameter der Herzfunktion wurden mittels *pulsed wave* (PW)-Doppler anhand der Dezelerationszeit, der linksventrikulären diastolischen Funktion durch das E/A-Verhältnis, das Verhältnis von passiver früher Füllung des linken Ventrikels durch die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel während der Diastole (E-Welle) zur aktiven Füllung des Ventrikels durch Vorhof-Kontraktion (A-Welle), sowie des enddiastolischen Drucks durch die E/E'-Ratio, das Verhältnis der Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E-Welle) zur Geschwindigkeit der Myokardbewegung nahe dem Mitralklappenannulus (e'-Welle) zwecks Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks, erhoben.

Die Herzmorphologie wurde charakterisiert durch das Vorhandensein einer bi- oder trikuspiden Aortenklappe, die Größe des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), sowie die Klappenöffnungsfläche. Zur Beurteilung der Klappenfunktion erhoben wir zudem den mittleren Druckgradienten von Aorten- und Mitralklappe sowie den maximalen Druckgradienten von Aorten- und Trikuspidalklappe und diagnostizierten Insuffizienzen oder Stenosen von Aorten-, Mitralk- und Trikuspidalklappe. Ferner wurde die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (*peak velocity*, V_{max}) ermittelt.

2.4 Nicht-invasive Pulswellenmessung

Zur Validierung zentraler und peripherer hämodynamischer Parameter und zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde die nicht-invasive Pulswellenmessung mit dem AtCor SphygmoCor CVMS von AtCor Medical (Sydney, Australien) durchgeführt.

Nach digitaler Messung des Blutdrucks mit einer Oberarmmanschette erfolgte die Messung der Pulswellen mittels Gerätesensor an der Arteria radialis über Applanationstonometrie. Durch die Gerätesoftware wurde im Anschluss die

Pulswellenanalyse und Berechnung des zentralen Aortendrucks sowie der Augmentation der Pulswelle (Augmentationsindex, AIX) durchgeführt.

Zusätzlich wurde EKG-unterstützt die Pulswellengeschwindigkeit über das Anlegen eines Gerätesensors auf den Hals im Bereich der Arteria carotis sowie im Anschluss auf die Leiste im Bereich der Arteria femoralis gemessen. Durch die vorherige Messung der räumlichen Differenz mittels Ausmessens des Abstandes vom tastbaren Carotispuls bis zum tastbaren Femoralispuls und Berechnung der zeitlichen Differenz der Pulswelle dieser beiden Messpunkte durch das Gerät ermittelte die Software die Pulswellengeschwindigkeit. Diese lässt Rückschlüsse auf die Gefäßsteifigkeit der Aorta zu und gilt so als Indikator des kardiovaskulären Risikos (Vlachopoulos et al., 2010).

2.5 MRT

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde ein 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph vom Typ Achieva des Herstellers Philips (Best, Niederlande) der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des UKD verwendet. Die CMR-Untersuchung sowie die Vorbereitungen führten examinierte Medizinisch-Technische Radiologieassistenten unter Aufsicht eines durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und *European Society of Cardiology* (ESC) Level III zertifizierten Kardiologen durch. Die Dauer der CMR-Untersuchung betrug ca. 45 Minuten. Die CMR-Untersuchung erfolgte ohne die Gabe von Kontrastmittel.

Die Analyse der CMR-Bilder wurde mithilfe des Programms CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) durchgeführt.

2.5.1 4D Flow

Zur genaueren Darstellung des aortalen Blutflusses wurden die Messungen im 4D Flow zusätzlich zu den drei räumlichen Ebenen um die Zeit als vierte Dimension erweitert.

Zunächst musste hierzu die Aorta aus den Bilddaten hervorgehoben und rekonstruiert werden. Der gewählte Startpunkt der Aorta entsprach ihrem Ursprung aus der Aortenwurzel, der Endpunkt für die Rekonstruktion befand sich am Übergang von Aorta thoracalis zur Aorta abdominalis auf Diaphragma-Ebene. Im nächsten Schritt erfolgte die

Segmentierung der Aorta thoracalis. Hierzu dienten 6 Messpunkte, *Flows* genannt, die innerhalb des Lumens der Aorta als Querschnitt waagerecht zum Blutfluss festgelegt wurden. *Flow* 1 befand sich hierbei unmittelbar stromabwärts der Aortenklappe, *Flow* 2 mittig in der Aorta horizontalis, *Flow* 3-5 wurden in regelmäßigen Abständen innerhalb der Aorta descendens platziert und *Flow* 6 wurde zwischen *Flow* 1 und 2 gelegt.

An diesen Messpunkten erfolgten die Untersuchungen der Blutflussgeschwindigkeit. Dazu gehörten die maximalen und minimalen Aortendurchmesser der einzelnen *Flows*, die Spitzenflussgeschwindigkeit (*Peak velocity*), der Regurgitationsfluss, die maximale und durchschnittliche Wandschubspannung (*Maximum und average Wall shear stress*, Max WSS bzw. Ave WSS).

Zusätzlich wurde der Energieverlust (*Energy Loss* in mW, Milliwatt) zwischen Aorta ascendens und descendens bestimmt.

An *Flow* 1 und 6 wurde anhand der Strecke mit der größten Verschiebung des Blutflusses zur Gefäßmitte die Strömungsverdrängung (*Flow Displacement*) gemessen.

Eine Verwirbelung und Helizität des Blutflusses wurde visuell beurteilt und in die Grade 0 (keine erkennbare Verwirbelung des Blutflusses), Grad 1 (Verwirbelung des Blutflusses beträgt $< 360^\circ$) und Grad 2 (Verwirbelung des Blutflusses beträgt $> 360^\circ$) eingeteilt.

2.5.2 Quantifizierung funktioneller Parameter des Herzens per MRT

Es erfolgte die vollständige Darstellung des Ventrikels mittels Erstellung von *Cine-Steady-State-Free-Precession* (SSFP)-Aufnahmen in Längsachsen- (Zwei-, Drei-, Vier-Kammerblick) und Kurzachsen-Orientierung (Wiederholungszeit/kürzeste Echozeit = 3,2/1,6 ms, Flipwinkel = 60° , rekonstruierte Voxelgröße/räumliche Auflösung = $8 \times 1,2 \times 1,2$ mm³, Phasen: 30, eine Atempause pro Schicht).

Das Programm CVI42 berechnete anhand seiner Vorprogrammierung aus den kurzachsigen SSFP-Bildern mittels automatischer, computergestützter Konturerkennung alle linksventrikulären Volumina und Funktionen. Bei Nicht-Korrektheit oder Nicht-Erkennen der Konturen wurde eine manuelle Korrektur vorgenommen. Eine Bestimmung der biplanaren Linker Ventrikel (LV)-Volumina und,-Funktionen, sowie der linksatrialen (LA) Volumina mittels Vier- und Zweikammerblick durch die Aufnahme sogenannter Längsachsen-Schnitte war ebenfalls möglich. Das myokardiale Volumen konnte

automatisiert ermittelt werden und über die Erstellung eines 3D-Modells des LV, in Kombination mit einer Gewebe-Charakterisierung (automatische Analyse der T1- und T2-Gewichtung) eine Aussage über die Linksventrikuläre Masse (LVM) getroffen werden. Zur zuverlässigen Beurteilung des LV-endsdiastolischen Volumens (LVEDV), LV-endsystolischen Volumens (LVESV), Schlagvolumens (SV) und LA-Volumens (LAV) wurden diese in Relation zur Körperoberfläche (KOF), berechnet nach $KOF = 0,007184 \times \text{Größe (cm)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$, gesetzt und somit der LVEDV-Index (=LVEDVi), der linksventrikuläre endsystolische Volumen-Index (LVESVi), der Schlagvolumen-Index sowie der LAV-Index (LAVi) gebildet. Die Flussraten ließen sich aus dem Integral der Volumen-Kurven berechnen.

2.6 Computertomographie (CT)

Vor der TAVI wurde bei den Patienten bereits vor der Studienteilnahme eine CT durchgeführt. Diese diente präinterventionell der Darstellung der anatomischen Verhältnisse und somit der genaueren OP-Planung. Im Rahmen der Studie wurden Einverständniserklärungen zur Nutzung auch dieser Patientendaten eingeholt, sodass die Computertomogramme für die Studie nutzbar waren.

Die CT-Aufnahmen erfolgten mit dem SIEMENS SOMATOM® Definition Edge von Siemens Healthineers (Forchheim, Deutschland).

Die CT wurde EKG-getriggert nativ sowie mit intravenösem Kontrastmittel in einem Scanbereich von der Aorta ascendens bis zu den Leistenarterien mit einer Schichtdicke von 0,5–1 mm gefahren. Als Kontrastmittel dienten 60-90 ml Accupaque von GE Healthcare (Chicago, USA), welches mit einer Flussrate von 4–6 ml/s injiziert wurde.

Die weitere Bildverarbeitung erfolgte mit der kostenlosen quelloffenen Software Horos v3.3.6 (The Horos Project, 2019).



Abbildung 1: Sagittales Einzelbild eines CT's eines 81-jährigen männlichen ASIII-Patienten von der Aortenwurzel bis zur Aortenbifurkation.

Ziel war die Quantifizierung der Verkalkung der thorakalen Aorta in ihren einzelnen Abschnitten. Zur Gliederung der thorakalen Aorta wurden zunächst softwarespezifische *Regions of Interest* (ROIs) erstellt, um die Aorta in die Bereiche Aortenklappe, Aorta ascendens, Aorta horizontalis und Aorta descendens einzuteilen und so das Untersuchungsgebiet zu definieren.

Im Folgenden wurden die Kalk-Plaques visuell identifiziert, anhand ihrer Hounsfield-Einheit (HU) überprüft und über das Programm in ihrer Gesamtheit markiert. Der Richtwert für den Hounsfield-Schwellenwert wurde bei 100 HU gesetzt (Nute, Le Roux et al. 2015). Mittels Horos wurde aus diesen Angaben die Verkalkungsfläche berechnet. Des Weiteren wurden auch die einzelnen Verkalkungsvolumina mittels Horos errechnet, in einer 3D-Darstellung rekonstruiert und zusätzlich visualisiert.

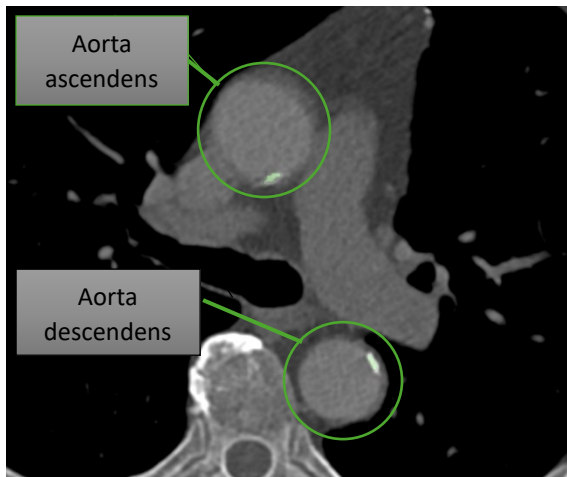


Abbildung 2: Axialer Einzelausschnitt eines CT's eines 83-jährigen männlichen ASIII-Patienten. Markiert sind wandständige kalzifizierte Plaques mittels ROI's in der Aorta ascendens und Aorta descendens.

Mithilfe des quelloffenen Horos *Plugins* „Export ROIs Version 2.0“ wurden die Horos-Analysedaten in Excel exportiert. Dort erfolgte die weitere Analyse der Volumina und Flächen der einzelnen Plaques sowie des Kalkvolumens in einem gesamten Aortenabschnitt.

2.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit der Software SPSS Statistics in der Version 29.0.0 (IBM, Armonk, New York, USA) aggregiert. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorow-Smirnow-Test bzw. Shapiro-Wilk-Test sowie der visuellen Beurteilung von Histogrammen. Gruppenvergleiche erfolgten mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, wobei die entsprechende Effektstärke nach Pearson errechnet wurde. Die Korrelation wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten gemessen.

Als Maß für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert $< 0,05$ definiert, ein p-Wert von $< 0,001$ wurde als hochsignifikant beschrieben. Alle Tests auf Signifikanz wurden zweiseitig durchgeführt.

III. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Diese Arbeit umfasst zwei Kohorten, die zum einen durch eine Patientengruppe mit diagnostizierter AS gebildet wird, bestehend aus 68 Patienten, die eine CT erhielten (ca. 62% männlich mit einem Durchschnittsalter von 80 ± 6 Jahren), und zum anderen durch eine Kontrollgruppe 31 gesunder, über 65 Jahre alter Probanden (ca. 61% männlich mit einem Durchschnittsalter von 69 ± 3 Jahren). AS-Patienten, die keine CT im Vorfeld der TAVI erhielten oder deren Kalkmessung nicht möglich war, z.B. aufgrund von Artefakten durch bereits vorhandenen Aortenklappenersatz, werden in dieser Arbeit nicht betrachtet. Weitere Details sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

	ASIII-Patienten (n= 68)	Gesunde 65+-Jährige (n= 31)
Körpergröße (cm)	$\mu = 169,7 (\pm 8,5)$	$\mu = 171,3 (\pm 9,8)$
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)	$\mu = 26,4 (\pm 3,8)$	$\mu = 25,5 (\pm 3,8)$
Alter (Jahre)	$\mu = 79,7 (\pm 5,7)$	$\mu = 68,8 (\pm 3,4)$
Männlich, n (%)	61,8	61,3
High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 54,8 (\pm 16,4)$	$\mu = 62,3 (\pm 18,2)$
Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 83,3 (\pm 30,1)$	$\mu = 131,1 (\pm 28,6)$
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$\mu = 151,0 (\pm 37,9)$	$\mu = 206,2 (\pm 31,4)$
Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) (%)	$\mu = 6,1 (\pm 1,1)$	$\mu = 5,5 (\pm 0,4)$
Blutdruck nach Riva-Rocci (RR) systolisch (mmHg)	$\mu = 136,9 (\pm 26,0)$	$\mu = 135,1 (\pm 26,6)$
RR diastolisch (mmHg)	$\mu = 72,7 (\pm 9,7)$	$\mu = 80,5 (\pm 8,9)$

Tabelle 3: Charakterisierung des Studienkollektivs. Mittelwerte einzelner somatischer Merkmale und Blutwerte des Studienkollektivs separiert nach ASIII-Patienten und der gesunden über 65 Jahre alten Vergleichskohorte.

3.2 Regionale Verteilung von Aortenalk

Die folgende Tabelle zeigt die ermittelte Kalk-Verteilung innerhalb der Aorta in der ASIII-Kohorte genauer.

Kalkvolumen der Aortenklappe (cm ³)	$\mu = 0,91 (\pm 0,83)$
Kalkvolumen der Aorta ascendens (cm ³)	$\mu = 0,57 (\pm 2,07)$
Kalkvolumen der Aorta horizontalis (cm ³)	$\mu = 1,03 (\pm 1,04)$
Kalkvolumen der Aorta descendens (cm ³)	$\mu = 1,31 (\pm 2,13)$
Kalkvolumen thorakale Aorta insgesamt (cm ³)	$\mu = 3,83 (\pm 4,20)$

Tabelle 4: Regionale Verteilung des Aortenalks. Auflistung der Mittelwerte der Kalkvolumens innerhalb der thorakalen Aorta in ASIII-Patienten ($n = 68$) mit Standardabweichung.

Die aortale Verkalkung zeigte weder über die gesamte Aorta gemessen, noch innerhalb der einzelnen Aortenabschnitte eine Normalverteilung der Werte (Shapiro-Wilk $p < 0,001$) in der Stichprobe, was sich auch visuell im folgenden Histogramm (Abbildung 3) beispielhaft anhand der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta bestätigen lässt. Zu beachten bleibt hierbei, dass die hohe Standardabweichung aufgrund einzelner Ausreißer die Streuung verzerrt und somit zu dem niedrigen p-Wert im Shapiro-Wilk-Test beiträgt.

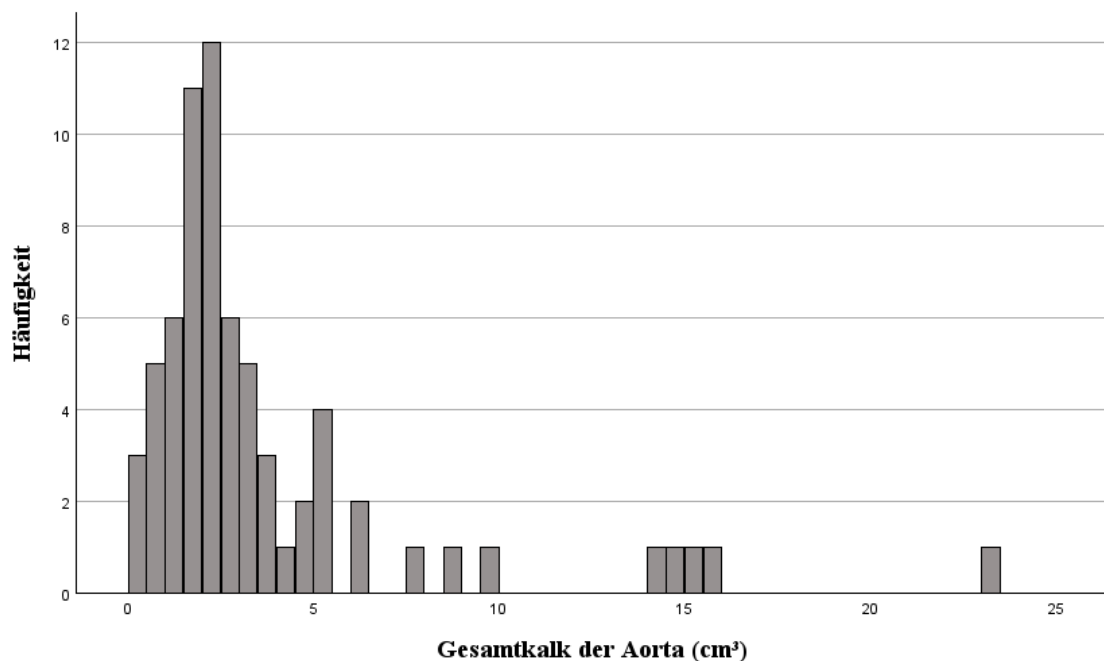


Abbildung 3: Histogramm des Gesamtkalkvolumens innerhalb der ASIII-Kohorte. Der Normalverteilungstest mittels Shapiro-Wilk ist mit $p < 0,001$ negativ.

Den größten Anteil an der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta hatte die Aorta descendens, während die Aorta ascendens die geringste Verkalkung aufwies. Über den Verlauf der thorakalen Aorta betrachtet, nahm die Verkalkung stromabwärts somit zu.

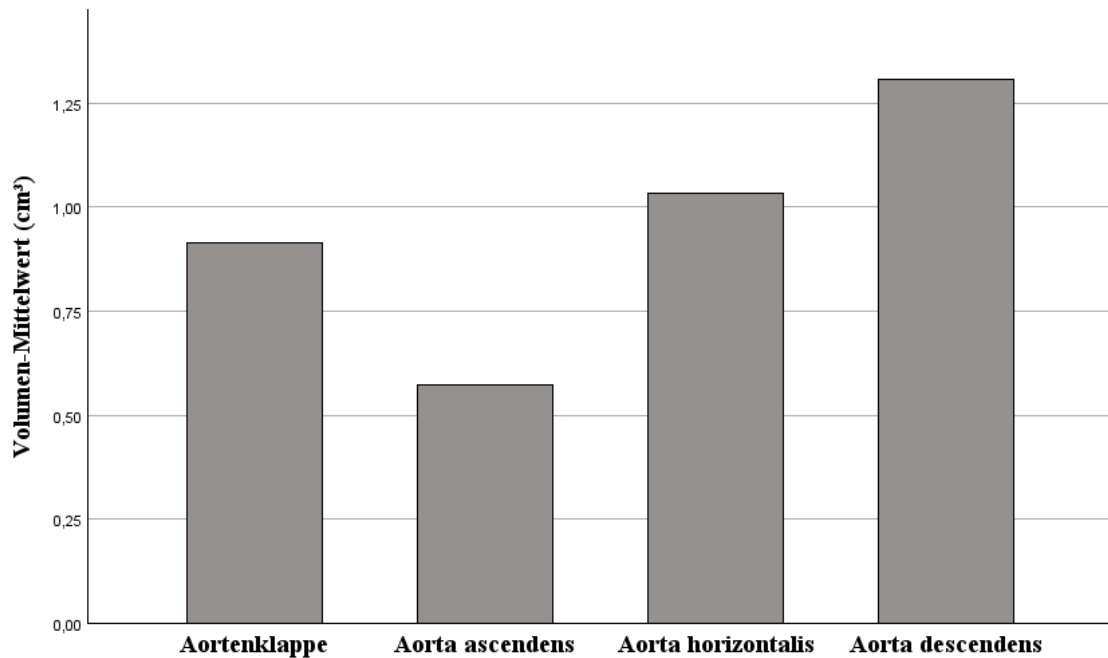


Abbildung 4: Balkendiagramm: Verteilung des Kalkvolumens innerhalb der Aorta bei ASIII-Patienten ($n=68$).

Der Vergleich der thorakalen Verkalkung zwischen Männern und Frauen mit ASIII ergab bei den Männern eine signifikant höhere Verkalkung (Effektstärke von $r=0,289$ bei $p=0,017$). Gleichzeitig war hier allerdings auch der Körpergrößenunterschied und damit anatomisch einhergehend auch die Gesamtlänge der Aorta (Sun et al., 2022) sowie die Ausprägung einzelner, in der Tabelle 5 aufgeführter kardiovaskulärer Risikofaktoren beider Gruppen signifikant unterschiedlich. So war das Gesamtcholesterin der Frauen mit einer Effektstärke von $r=0,324$ ($p=0,008$) hochsignifikant geringer.

	ASII Frauen (n=26)	ASII Männer (n=42)	Mann Whitney U
Kalkvolumen Aorta thoracalis (cm³)	$\mu = 2,2 (\pm 1,4)$	$\mu = 4,8 (\pm 5,0)$	$r = 0,289 (p = 0,017) *$
Körpergröße (cm)	$\mu = 162,6 (\pm 5,5)$	$\mu = 174,0 (\pm 7,0)$	$r = 0,697 (p < 0,001) *$
BMI (kg/m²)	$\mu = 25,3 (\pm 3,8)$	$\mu = 27,0 (\pm 3,6)$	$r = 0,157 (p = 0,202)$
Alter (Jahre)	$\mu = 80,2 (\pm 5,7)$	$\mu = 79,4 (\pm 5,7)$	$r = 0,09 (p = 0,751)$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 91,5 (\pm 32,4)$	$\mu = 78,3 (\pm 27,8)$	$r = 0,191 (p = 0,115)$
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 166,6 (\pm 39,1)$	$\mu = 141,3 (\pm 34,2)$	$r = 0,324 (p = 0,008) *$
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$\mu = 5,9 (\pm 0,84)$	$\mu = 6,2 (\pm 1,2)$	$r = 0,126 (p = 0,307)$
HbA1c (%)	$\mu = 139,4 (\pm 21,3)$	$\mu = 135,4 (\pm 28,7)$	$r = 0,068 (p = 0,599)$
RR systolisch (mmHg)	$\mu = 71,7 (\pm 9,2)$	$\mu = 73,3 (\pm 10,0)$	$r = 0,057 (p = 0,66)$

Tabelle 5: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie thorakaler Aortenverkalkung zwischen Männern und Frauen. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.

Beim Vergleich der einzelnen Verkalkungslokalisationen zwischen weiblichen und männlichen ASII-Patienten ergab sich ein signifikant höheres Kalkvolumen der Aortenklappe (Effektstärke $r = 0,43$ mit $p < 0,001$) und der Aorta horizontalis bei Männern (Effektstärke = $0,25$ und $p = 0,04$). Insgesamt zeigte sich bei den Männern eine deutlich größere Standardabweichung sowohl der Gesamtverkalkung der Aorta als auch jedes einzelnen Aortenabschnitts.

	ASIII Frauen (n=26)	ASIII Männer (n=42)	Mann Whitney U
Kalkvolumen Aortenklappe (cm³)	$\mu = 0,54 (\pm 0,50)$	$\mu = 1,14 (\pm 0,92)$	$r = 0,43 (p < 0,001)$ *
Kalkvolumen Aorta ascendens (cm³)	$\mu = 0,09 (\pm 0,13)$	$\mu = 0,87 (\pm 2,59)$	$r = 0,18 (p = 0,13)$
Kalkvolumen Aorta horizontalis (cm³)	$\mu = 0,67 (\pm 0,48)$	$\mu = 1,22 (\pm 1,21)$	$r = 0,25 (p = 0,04)$ *
Kalkvolumen Aorta descendens (cm³)	$\mu = 0,90 (\pm 0,89)$	$\mu = 1,56 (\pm 2,59)$	$r = 0,02 (p = 0,87)$

Tabelle 6: Vergleich des Kalkvolumens einzelner Aortenabschnitte zwischen Männern und Frauen.

In allen Abschnitten wiesen Männer eine höhere Aortenverkalkung auf, signifikant in der Aortenklappe und der Aorta horizontalis. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.

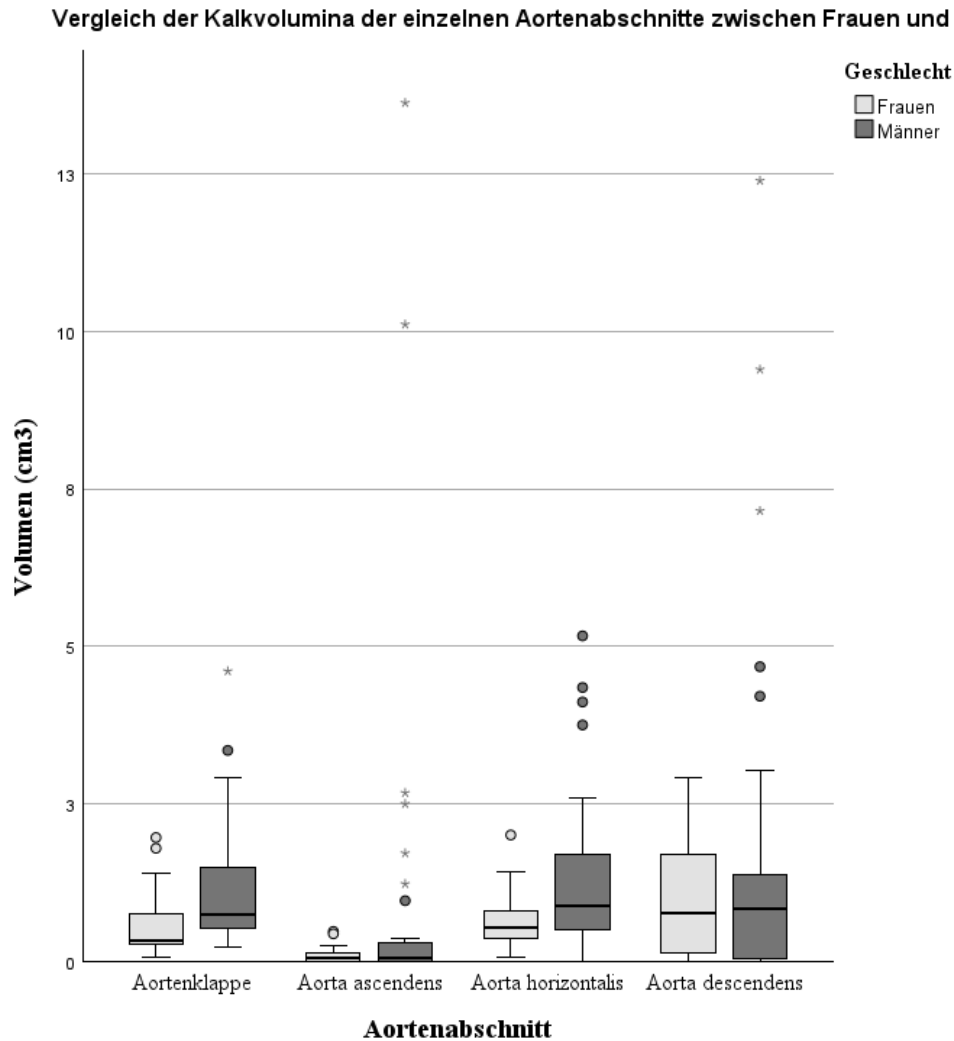


Abbildung 5: Boxplots: Vergleich des Kalkvolumens der einzelnen Aortenabschnitte zwischen Männern und Frauen in der ASIII-Kohorte. Veranschaulicht werden hier die deutlichen Ausreißer in Aorta ascendens und descendens innerhalb der männlichen Gruppe.

Vergleicht man den prozentualen Anteil der Aortenabschnitte am gesamten Kalkvolumen der thorakalen Aorta zwischen den Geschlechtern, um so Hinweise auf ein unterschiedliches Kalkverteilungsmuster zu erhalten, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

	ASIII Frauen (n=26)	ASIII Männer (n=42)	Mann Whitney U
Anteil am Gesamtkalk Aortenklappe	$\mu = 0,28 (\pm 0,18)$	$\mu = 0,38 (\pm 0,26)$	$r = 0,17 (p = 0,17)$

Anteil am Gesamtkalk Aorta ascendens	$\mu = 0,05 (\pm 0,06)$	$\mu = 0,09 (\pm 0,17)$	$r = 0,05 (p = 0,71)$
Anteil am Gesamtkalk Aorta horizontalis	$\mu = 0,34 (\pm 0,17)$	$\mu = 0,29 (\pm 0,17)$	$r = 0,14 (p = 0,27)$
Anteil am Gesamtkalk Aorta decedens	$\mu = 0,33 (\pm 0,25)$	$\mu = 0,24 (\pm 0,22)$	$r = 0,15 (p = 0,20)$

Tabelle 7: Anteil der einzelnen Aortenabschnitte am Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta verglichen zwischen Frauen und Männern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Kalkverteilung.

Im Vergleich zur gesunden 65+-Kohorte wiesen die ASIII-Patienten signifikant erhöhte Parameter ihres kardiovaskulären Risikoprofils auf. Hierzu gehörten das LDL-Cholesterin (Effektstärke von $r = 0,588$ mit $p < 0,001$), das Gesamtcholesterin (Effektstärke von $r = 0,566$ mit $p < 0,001$) sowie ein erhöhter HbA1c-Wert (Effektstärke von $r = 0,334$ mit $p = 0,001$). Während sich der systolische Blutdruck beider Gruppen nicht relevant unterschied, war der diastolische Blutdruck der ASIII-Patienten mit einem Mittelwert von $\mu = 72,7$ mmHg hochsignifikant geringer verglichen mit der gesunden 65+-Kohorte ($r = 0,363$ $p < 0,001$).

	ASIII-Patienten (n= 68)	Gesunde 65+- Jährige (n= 31)	Mann Whitney U
Körpergröße (cm)	$\mu = 169,7 (\pm 8,5)$	$\mu = 171,3 (\pm 9,8)$	$r = 0,104 (p = 0,306)$
BMI (kg/m²)	$\mu = 26,4 (\pm 3,8)$	$\mu = 25,5 (\pm 3,8)$	$r = 0,141 (p = 0,167)$
Alter (Jahre)	$\mu = 79,7 (\pm 5,7)$	$\mu = 68,8 (\pm 3,4)$	$r = 0,688 (p < 0,001)$ *
Männlich, n (%)	61,8	61,3	$r = 0,005 (p = 0,964)$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 54,8 (\pm 16,4)$	$\mu = 62,3 (\pm 18,2)$	$r = 0,182 (p = 0,072)$
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$\mu = 83,3 (\pm 30,1)$	$\mu = 131,1 (\pm 28,6)$	$r = 0,588 (p < 0,001)$ *
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$\mu = 151,0 (\pm 37,9)$	$\mu = 206,2 (\pm 31,4)$	$r = 0,566 (p < 0,001)$ *

HbA1c (%)	$\mu = 6,1 (\pm 1,1)$	$\mu = 5,5 (\pm 0,4)$	$r = 0,334 (p = 0,001)$ *
RR systolisch (mmHg)	$\mu = 136,9 (\pm 26,0)$	$\mu = 135,1 (\pm 26,6)$	$r = 0,01 (p = 0,924)$
RR diastolisch (mmHg)	$\mu = 72,7 (\pm 9,7)$	$\mu = 80,5 (\pm 8,9)$	$r = 0,363 (p < 0,001)$ *

Tabelle 8: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen ASIII-Patienten und der gesunden über 65-jährigen Vergleichsgruppe. Es zeigten sich in der ASIII-Gruppe mehrere signifikant höhere Risikofaktoren. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.

Betrachtet man die Ausprägung aortaler thorakaler Verkalkung in Abhängigkeit von den oben betrachteten kardiovaskulären Risikofaktoren, lässt sich eine positive Korrelation zwischen aortaler Verkalkung und zunehmendem Alter feststellen, welche jedoch statistisch nicht signifikant war ($r_s = 0,214$; $p = 0,080$). Als statistisch signifikant erwies sich die negative Korrelation zwischen aortalem Kalkvolumen und dem diastolischen Blutdruckwert ($r_s = -0,288$; $p = 0,027$), was sich bereits im oben genannten Vergleich gesunder Teilnehmer mit kranken Teilnehmern zeigte. Die Blutparameter der verschiedenen Cholesterin-Klassen sowie der HbA1c-Wert und der BMI wiesen innerhalb der ASIII-Gruppe keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der aortalen Verkalkung auf.

	Kalkvolumen Aorta gesamt (cm³)
BMI (kg/m²)	$r_s = 0,187 (p = 0,133)$
Alter (Jahre)	$r_s = 0,214 (p = 0,080)$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,114 (p = 0,354)$
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,038 (p = 0,760)$
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,081 (p = 0,511)$
HbA1c (%)	$r_s = -0,049 (p = 0,699)$
RR systolisch (mmHg)	$r_s = -0,02 (p = 0,879)$
RR diastolisch (mmHg)	$r_s = -0,288 (p = 0,027)$ *

Tabelle 9 Korrelation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta bei den ASIII-Patienten (n= 68). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Alter und Verkalkung sowie zwischen diastolischem Blutdruckwert, welche bei letzterem auch signifikant war. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

3.3 Aortale Flusseigenschaften

Patienten mit ASIII zeigten im Vergleich zu dem gesunden 65+-Kollektiv signifikant höhere Flussgeschwindigkeiten in der Aorta. Dies betraf die mittels nichtinvasiver Pulswellenmessung ermittelte Pulswellengeschwindigkeit (Effektstärke $r=0,324$ mit $p=0,006$), die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe (Effektstärke $r=0,724$ mit $p<0,001$) sowie die Spitzenflussgeschwindigkeit in der Aorta ascendens (Effektstärke $r=0,384$ mit $p=0,01$) im CMR. Im weiteren Aortenverlauf bestand kein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Ausprägung der regionalen Flussgeschwindigkeit der Aorta.

	ASIII-Patienten (n= 68)	Gesunde 65+- Jährige (n= 31)	Mann Whitney U
PWV (m/s) (n= 46)	$\mu = 10,70 (\pm 3,32)$	$\mu = 8,56 (\pm 2,59)$	$r= 0,324$ ($p=0,006$) *
Vmax Aortenklappe (AK) (m/s) (n= 50)	$\mu = 4,08 (\pm 0,84)$	$\mu = 1,13 (\pm 0,28)$	$r= 0,724$ ($p<0,001$) *
Aorta (Ao) ascendens Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 229,88 (\pm 150,21)$	$\mu = 160,08 (\pm 102,99)$	$r= 0,384$ ($p=0,01$) *
Ao horizontalis Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 192,44 (\pm 142,77)$	$\mu = 188,39 (\pm 134,95)$	$r= 0,019$ ($p=0,903$)
Ao descendens 1 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 124,50 (\pm 116,11)$	$\mu = 140,45 (\pm 107,27)$	$r= 0,243$ ($p=0,103$)
Ao descendens 2 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 115,20 (\pm 75,32)$	$\mu = 145,00 (\pm 101,17)$	$r= 0,216$ ($p=0,148$)
Ao descendens 3 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 143,60 (\pm 111,71)$	$\mu = 150,22 (\pm 98,40)$	$r= 0,209$ ($p=0,161$)

Tabelle 10: Vergleich einzelner Flussgeschwindigkeiten zwischen ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sowie die Pulswellengeschwindigkeit über der Aorta sind bei den ASIII-Patienten signifikant höher. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p<0,05$.

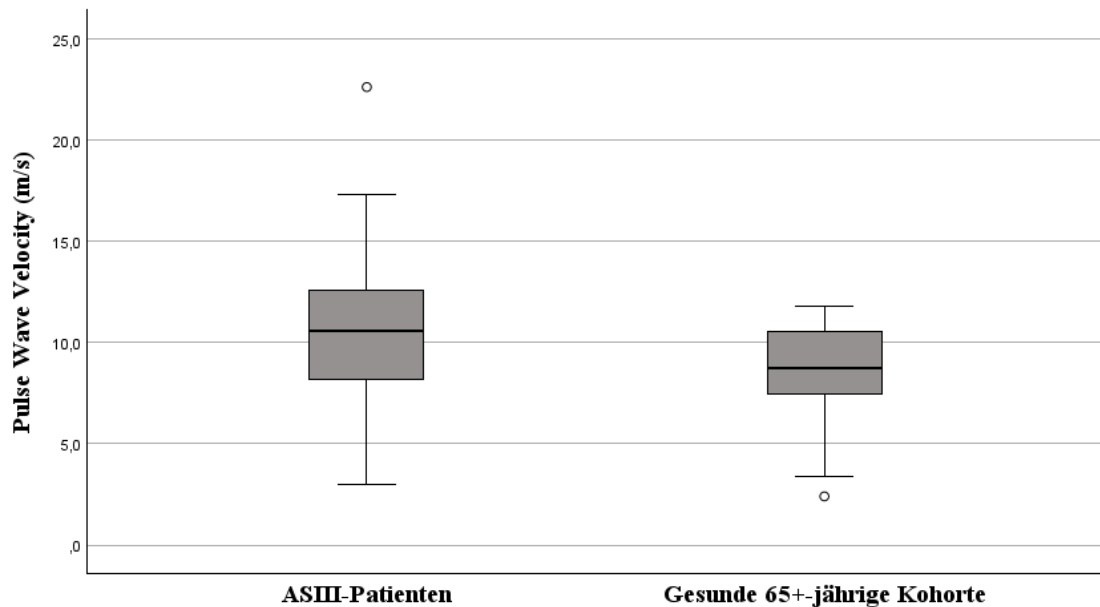


Abbildung 6: Boxplot: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit über der Aorta der ASIII-Patienten mit der gesunden 65+-jährigen Kohorte.

Zwischen den bereits oben beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren im Blutbild und der Pulswellengeschwindigkeit war kein klarer Zusammenhang nachweisbar. Die Pulswellengeschwindigkeit stieg mit zunehmendem Alter der ASIII-Patienten nicht-signifikant an (Korrelationskoeffizient $r_s = 0,269$ und $p = 0,071$).

	PWV (m/s) ($n = 46$)
BMI (kg/m²)	$r_s = 0,095$ ($p = 0,534$)
Alter (Jahre)	$r_s = 0,269$ ($p = 0,071$)
Männlich, n (%)	$r_s = 0,039$ ($p = 0,799$)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = -0,024$ ($p = 0,874$)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,037$ ($p = 0,806$)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	$r_s = 0,057$ ($p = 0,709$)
HbA1c (%)	$r_s = 0,274$ ($p = 0,065$)
RR systolisch (mmHg)	$r_s = -0,211$ ($p = 0,159$)

Tabelle 11: Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit der ASIII-Patienten mit einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Bei genauerer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Flussgeschwindigkeiten und dem Ausmaß der aortalen Verkalkung ließ sich für den thorakalen Gesamtkalkgehalt

mit der Flussgeschwindigkeit über die Aorta kein Zusammenhang feststellen. Gleiches galt für den Zusammenhang zwischen der Aortenklappenverkalkung und der Pulswellengeschwindigkeit. Die maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe stieg jedoch signifikant mit zunehmender Aortenklappenverkalkung (Korrelationskoeffizient $r_s = 0,518$ mit $p < 0,001$).

	AK Kalkvolumen (cm ³)	Kalkvolumen thorakal gesamt (cm ³)
PWV (m/s) (n= 46)	$r_s = -0,006$ ($p = 0,966$)	$r_s = -0,025$ ($p = 0,870$)
Vmax Aortenklappe (m/s) (n= 64)	$r_s = 0,518$ ($p < 0,001$) *	$r_s = 0,192$ ($p = 0,182$)

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Aortenklappenverkalkung bzw. Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta mit der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta bzw. mit der maximalen Geschwindigkeit über der Aortenklappe (Vmax AK). Die Verkalkung der Aortenklappe ist positiv assoziiert mit ihrer maximalen Flussgeschwindigkeit ($p < 0,001$). Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

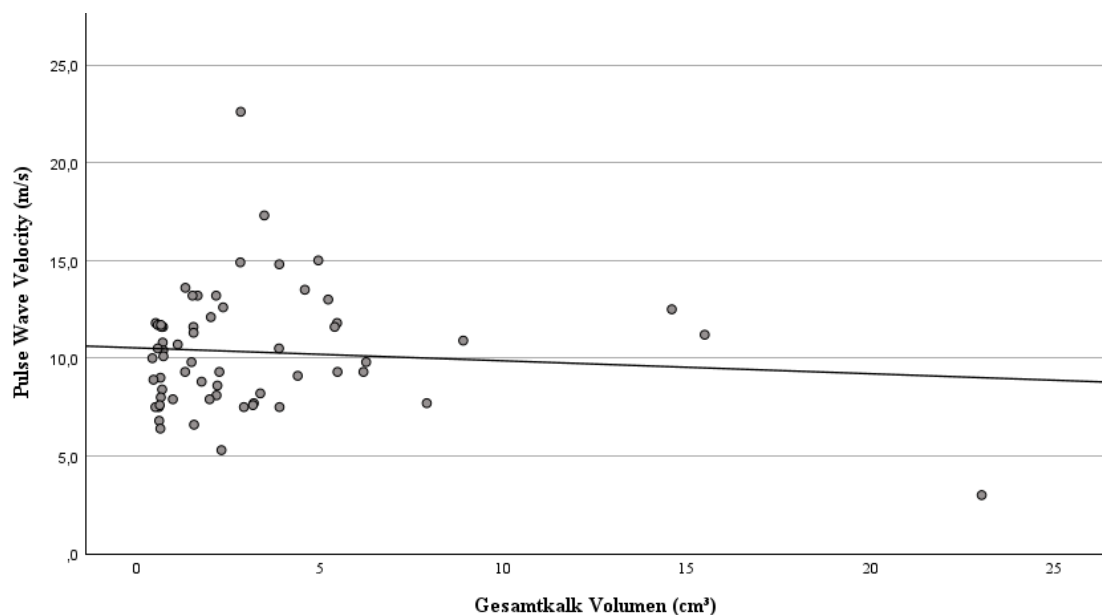


Abbildung 7: Kein Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb der Aorta und ihrer thorakalen Gesamtverkalkung in ASIII-Patienten (n= 46) ($r_s = -0,025$ und $p = 0,870$).

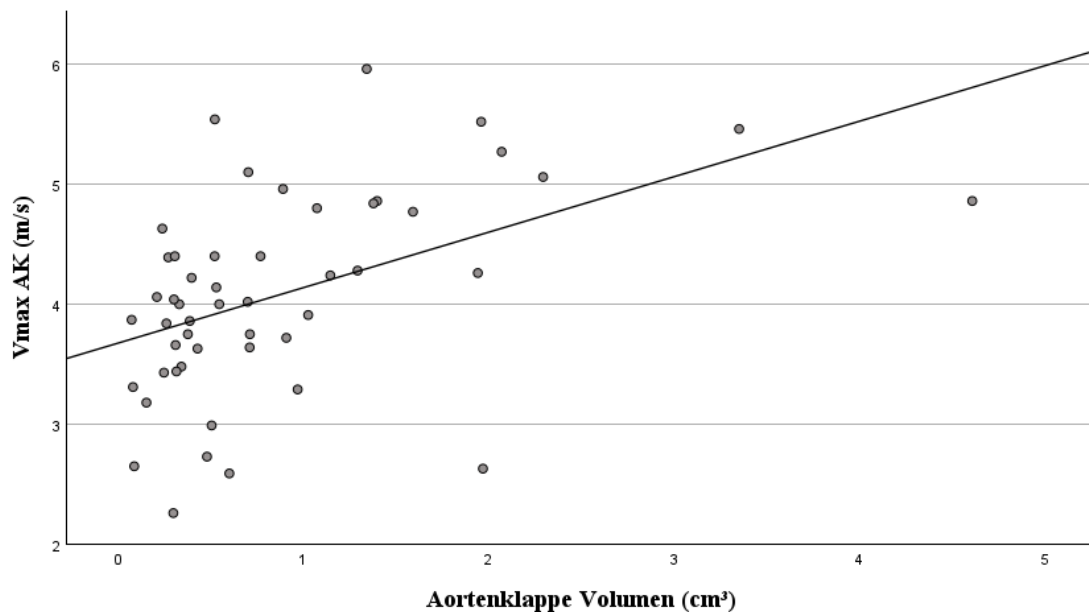


Abbildung 8: Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe steigt mit zunehmender Aortenklappenverkalkung in ASIII-Patienten ($n=64$). $V_{\max}$ (maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe).

Zur genaueren Differenzierung und regionalen Beurteilung erfolgte ein Vergleich für die einzelne Verkalkung der Aortenklappe, der Aorta ascendens, der Aorta horizontalis und der Aorta descendens.

Hierbei zeigten die Spitzenflussgeschwindigkeiten jedes Aortenabschnitts eine negative Korrelation mit dem Ausmaß der Aortenklappenverkalkung, die für die Spitzenflussgeschwindigkeiten der Abschnitte Aorta horizontalis, Aorta descendens 1 und 3 auch statistisch signifikant waren (Korrelationskoeffizienten siehe Tabelle 13). Für die Verkalkung der weiteren Aortenabschnitte konnte kein Zusammenhang zwischen regionaler Verkalkung der Aorta mit entsprechender regionaler Spitzenflussgeschwindigkeit gefunden werden.

	Aortenklappe Kalkvolumen (cm³)	Aorta ascendens Kalkvolumen (cm³)	Aorta horizontalis Kalkvolumen (cm³)	Aorta decendens Kalkvolumen (cm³)	Aorta thorakal gesamt Kalkvolumen (cm³)
Aorta ascendens Peak	$r_s = -0,333$ ($p = 0,096$)	$r_s = 0,128$ ($p = 0,532$)	$r_s = 0,091$ ($p = 0,657$)	$r_s = 0,270$ ($p = 0,183$)	$r_s = 0,006$ ($p = 0,978$)

Velocity (cm/s)					
Aorta horizontalis Peak Velocity (cm/s)	$r_s = -0,448$ ($p = 0,028$) *	$r_s = 0,310$ ($p = 0,140$)	$r_s = 0,179$ ($p = 0,402$)	$r_s = 0,178$ ($p = 0,405$)	$r_s = -0,005$ ($p = 0,981$)
Aorta descendens 1 Peak Velocity (cm/s)	$r_s = -0,443$ ($p = 0,024$) *	$r_s = 0,230$ ($p = 0,258$)	$r_s = 0,161$ ($p = 0,432$)	$r_s = 0,052$ ($p = 0,801$)	$r_s = -0,079$ ($p = 0,701$)
Aorta descendens 2 Peak Velocity (cm/s)	$r_s = -0,366$ ($p = 0,066$)	$r_s = 0,111$ ($p = 0,588$)	$r_s = 0,179$ ($p = 0,382$)	$r_s = 0,235$ ($p = 0,249$)	$r_s = 0,004$ ($p = 0,983$)
Aorta descendens 3 Peak Velocity (cm/s)	$r_s = -0,430$ ($p = 0,028$) *	$r_s = 0,129$ ($p = 0,530$)	$r_s = -0,237$ ($p = 0,244$)	$r_s = 0,058$ ($p = 0,779$)	$r_s = -0,121$ ($p = 0,557$)

Tabelle 13: Korrelation des Kalkvolumens der einzelnen Aortenabschnitte mit den regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten über der Aorta von ASIII-Patienten ($n = 24$). Die Verkalkung der Aortenklappe war negativ mit der regionalen Verkalkung von Aorta horizontalis und Aorta descendens assoziiert. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

Geschlechterspezifisch zeigten sich weder für die PWV noch für die regionalen Flussgeschwindigkeiten klare Unterschiede zwischen den einzelnen Flussgeschwindigkeiten.

	ASIII Frauen ($n = 26$)	ASIII Männer ($n = 42$)	Mann Whitney U
PWV (m/s) ($n = 46$)	$\mu = 11,65$ ($\pm 3,9$)	$\mu = 10,24$ ($\pm 3,0$)	$r = 0,135$ ($p = 0,360$)
Vmax AK (m/s) ($n = 50$)	$\mu = 3,94$ ($\pm 0,6$)	$\mu = 4,25$ ($\pm 0,9$)	$r = 0,236$ ($p = 0,095$)

Ao ascendens Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 243,34 (\pm 177,0)$	$\mu = 221,47 (\pm 136,4)$	$r = 0,041 (p = 0,833)$
Ao horizontalis Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 202,24 (\pm 137,94)$	$\mu = 186,55 (\pm 150,0)$	$r = 0,079 (p = 0,698)$
Ao descendens 1 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 102,42 (\pm 44,2)$	$\mu = 138,30 (\pm 144,1)$	$r = 0,052 (p = 0,792)$
Ao descendens 2 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 119,0 (\pm 87,4)$	$\mu = 112,84 (\pm 69,7)$	$r = 0,031 (p = 0,874)$
Ao descendens 3 Peak Velocity (cm/s) (n= 24)	$\mu = 185,32 (\pm 150,5)$	$\mu = 117,52 (\pm 73,0)$	$r = 0,083 (p = 0,673)$

Tabelle 14: Vergleich der einzelnen Flussgeschwindigkeiten zwischen den weiblichen und männlichen ASIII-Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.4 Druckverhältnisse der Aorta

Betrachtet man die erhobenen Druckparameter, ließ sich bei der ASIII-Gruppe ein signifikant höherer linksventrikulärer enddiastolischer Druck laut E/E'-Ratio im Vergleich zur gesunden 65+-jährigen Vergleichskohorte (Effektstärke $r = 0,524$ mit $p < 0,001$) feststellen. Ergänzend dazu zeigten sich die Drücke über den Herzklappen des linken Herzens in der ASIII-Gruppe signifikant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe (siehe Tabelle). Auch der Augmentationsindex (AIX) der ASIII-Patienten stieg im Verhältnis zu den Gesunden, dies jedoch nicht signifikant (Effektstärke von 0,204 mit $p = 0,056$).

	ASIII-Patienten (n= 46)	Gesunde 65+- Jährige (n= 28)	Mann Whitney U
RR radial systolisch (mmHg)	$\mu = 136,9 (\pm 26,0)$	$\mu = 135,1 (\pm 26,6)$	$r = 0,01 (p = 0,924)$

RR radial diastolisch	$\mu = 72,7 (\pm 9,7)$	$\mu = 80,5 (\pm 8,9)$	$r = 0,363 (p < 0,001)$ *
AIX (%)	$\mu = 31,66 (\pm 11,9)$	$\mu = 26,79 (\pm 9,6)$	$r = 0,204 (p = 0,056)$
Aortic Systolic Pressure (mmHg)	$\mu = 127,97 (\pm 19,0)$	$\mu = 126,66 (\pm 17,3)$	$r = 0,033 (p = 0,759)$
Aortic Diastolic Pressure (mmHg)	$\mu = 73,61 (\pm 9,6)$	$\mu = 80,00 (\pm 9,5)$	$r = 0,296 (p = 0,005)$ *
E/E'-Ratio	$\mu = 12,99 (\pm 4,6)$	$\mu = 8,34 (\pm 2,2)$	$r = 0,524 (p < 0,001)$ *
E/A-Verhältnis	$\mu = 1,09 (\pm 0,9)$	$\mu = 1,03 (\pm 0,4)$	$r = 0,163 (p = 0,147)$
Mitralklappe dPmean (mmHg)	$\mu = 2,56 (\pm 1,0)$	$\mu = 1,25 (\pm 0,4)$	$r = 0,555 (p < 0,001)$ *
Aortenklappe dPmax (mmHg)	$\mu = 72,00 (\pm 29,4)$	$\mu = 6,48 (\pm 2,6)$	$r = 0,708 (p < 0,001)$ *
Aortenklappe dPmean (mmHg)	$\mu = 44,35 (\pm 18,7)$	$\mu = 3,78 (\pm 1,4)$	$r = 0,763 (p < 0,001)$ *

Tabelle 15: Vergleich der erhobenen Druckparameter zwischen den ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die ASIII-Gruppe wies einen erhöhten Druck über der Aortenklappe sowie E/E'-Ratio auf ($p < 0,001$). Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

Bei der Verkalkung der Aortenklappe zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Druck über der Aortenklappe und der Verkalkung der Aortenklappe (Korrelationskoeffizient $r = 0,588$ mit $p < 0,001$). Die Gesamtverkalkung der Aorta wies abgesehen von einem signifikanten Abfall des diastolischen Blutdrucks keine weiteren klaren Zusammenhänge mit den aortalen Druckverhältnissen auf.

	AK Kalkvolumen (cm³)	Kalkvolumen Aorta thoracalis gesamt (cm³)
RR radial systolisch (mmHg) (n= 59)	$r_s = -0,180 (p = 0,173)$	$r_s = -0,020 (p = 0,879)$
RR radial diastolisch (mmHg) (n= 59)	$r_s = -0,085 (p = 0,521)$	$r_s = -0,288 (p = 0,027)$ *
AIX (%) (n= 59)	$r_s = -0,169 (p = 0,201)$	$r_s = -0,059 (p = 0,659)$
Aortic systolic pressure (SP) (mmHg) (n= 59)	$r_s = -0,229 (p = 0,08)$	$r_s = -0,102 (p = 0,444)$

Aortic diastolic pressure (DP) (mmHg) (<i>n</i> = 59)	$r_s = -0,044$ ($p = 0,738$)	$r_s = -0,311$ ($p = 0,017$) *
E/E'-Ratio (<i>n</i> = 53)	$r_s = -0,027$ ($p = 0,862$)	$r_s = 0,146$ ($p = 0,338$)
E/A-Verhältnis (<i>n</i> = 45)	$r_s = 0,009$ ($p = 0,947$)	$r_s = 0,045$ ($p = 0,748$)
Mitralklappe dPmean (mmHg) (<i>n</i> = 62)	$r_s = 0,066$ ($p = 0,612$)	$r_s = 0,137$ ($p = 0,289$)
Aortenklappe dPmax (mmHg) (<i>n</i> = 57)	$r_s = 0,588$ ($p < 0,001$) *	$r_s = 0,212$ ($p = 0,110$)
Aortenklappe dPmean (mmHg) (<i>n</i> = 37)	$r_s = 0,564$ ($p < 0,001$) *	$r_s = 0,160$ ($p = 0,235$)

Tabelle 16: Korrelation der erhobenen Druckparameter mit der Verkalkung der Aortenklappe sowie der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta (*n*= 46). Die Verkalkung der Aortenklappe war positiv assoziiert ($p < 0,001$) mit dem Druck über der Aortenklappe (dPmax und dPmean). Die Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta zeigt eine negative Assoziation mit dem diastolischen Blutdruck. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

3.5 Wandschubspannung

Vergleicht man die Wandschubspannung bei den ASIII-Patienten mit den Werten der gesunden 65+-Jährigen, ließ sich bei den ASIII-Patienten eine signifikant höhere WSS der Aorta ascendens im Durchschnitt und in der Spitze feststellen. Klare Unterschiede in den weiteren Aortenabschnitten zeigten sich nicht.

	ASIII-Patienten (<i>n</i> = 24)	Gesunde 65+- Jährige (<i>n</i>= 19)	Mann Whitney U
Ao ascendens Max WSS (Pa)	$\mu = 0,198$ ($\pm 0,08$)	$\mu = 0,141$ ($\pm 0,04$)	$r = 0,462$ ($p = 0,002$) *
Ao horizontalis Max WSS (Pa)	$\mu = 0,170$ ($\pm 0,11$)	$\mu = 0,158$ ($\pm 0,06$)	$r = 0,061$ ($p = 0,678$)
Ao descendens 1 Max WSS (Pa)	$\mu = 0,114$ ($\pm 0,05$)	$\mu = 0,378$ ($\pm 0,06$)	$r = 0,195$ ($p = 0,187$)
Ao descendens 2 Max WSS (Pa)	$\mu = 0,109$ ($\pm 0,05$)	$\mu = 0,123$ ($\pm 0,04$)	$r = 0,208$ ($p = 0,158$)
Ao descendens 3 Max WSS (Pa)	$\mu = 0,123$ ($\pm 0,04$)	$\mu = 0,134$ ($\pm 0,05$)	$r = 0,099$ ($p = 0,501$)

Ao ascendens Ave WSS (Pa)	$\mu = 0,188 (\pm 0,04)$	$\mu = 0,078 (\pm 0,03)$	$r = 0,357 (p = 0,016)$ *
Ao horizontalis Ave WSS (Pa)	$\mu = 0,118 (\pm 0,09)$	$\mu = 0,110 (\pm 0,06)$	$r = 0,018 (p = 0,905)$
Ao descendens 1 Ave WSS (Pa)	$\mu = 0,076 (\pm 0,04)$	$\mu = 0,091 (\pm 0,05)$	$r = 0,163 (p = 0,270)$
Ao descendens 2 Ave WSS (Pa)	$\mu = 0,070 (\pm 0,04)$	$\mu = 0,079 (\pm 0,03)$	$r = 0,211 (p = 0,153)$
Ao descendens 3 Ave WSS (Pa)	$\mu = 0,077 (\pm 0,04)$	$\mu = 0,087 (\pm 0,04)$	$r = 0,145 (p = 0,326)$

Tabelle 17: Vergleich der Wandschubspannung zwischen den ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die ASIII-Gruppe wies innerhalb der Aorta ascendens eine erhöhte WSS auf. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

Die Wandschubspannung ließ sich innerhalb der ASIII-Gruppe mit einer erniedrigten Aortenklappenverkalkung in Zusammenhang bringen (siehe Tabelle 18), welcher für die Aorta descendens auch klar signifikant war. Mit dem Kalkgehalt über die gesamte thorakale Aorta konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, jedoch ging die aortale Verkalkung grundsätzlich eher mit einer niedrigeren WSS einher (siehe Tabelle 18).

	AK Kalkvolumen (cm ³)	Kalkvolumen thorakal gesamt (cm ³)
Ao ascendens Max WSS (Pa)	$r_s = -0,358$ ($p = 0,065$)	$r_s = -0,139$ ($p = 0,490$)
Ao horizontalis Max WSS (Pa)	$r_s = -0,389$ ($p = 0,055$)	$r_s = -0,029$ ($p = 0,889$)
Ao descendens 1 Max WSS (Pa)	$r_s = -0,561$ ($p = 0,002$) *	$r_s = -0,107$ ($p = 0,597$)
Ao descendens 2 Max WSS (Pa)	$r_s = -0,538$ ($p = 0,004$) *	$r_s = -0,157$ ($p = 0,436$)
Ao descendens 3 Max WSS (Pa)	$r_s = -0,449$ ($p = 0,019$) *	$r_s = -0,149$ ($p = 0,459$)
Ao ascendens Ave WSS (Pa)	$r_s = -0,308$ ($p = 0,119$)	$r_s = -0,152$ ($p = 0,450$)
Ao horizontalis Ave WSS (Pa)	$r_s = -0,428$ ($p = 0,033$) *	$r_s = -0,123$ ($p = 0,559$)
Ao descendens 1 Ave WSS (Pa)	$r_s = -0,447$ ($p = 0,019$) *	$r_s = -0,058$ ($p = 0,776$)
Ao descendens 2 Ave WSS (Pa)	$r_s = -0,551$ ($p = 0,003$) *	$r_s = -0,239$ ($p = 0,230$)
Ao descendens 3 Ave WSS (Pa)	$r_s = -0,441$ ($p = 0,021$) *	$r_s = -0,148$ ($p = 0,461$)

Tabelle 18: Korrelation der Wandschubspannung mit der Verkalkung der Aortenklappe sowie der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta bei ASIII-Patienten ($n = 24$). Die Verkalkung der Aortenklappe war negativ assoziiert mit WSS über Aorta descendens. Die Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta zeigte keinen Zusammenhang mit der WSS. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

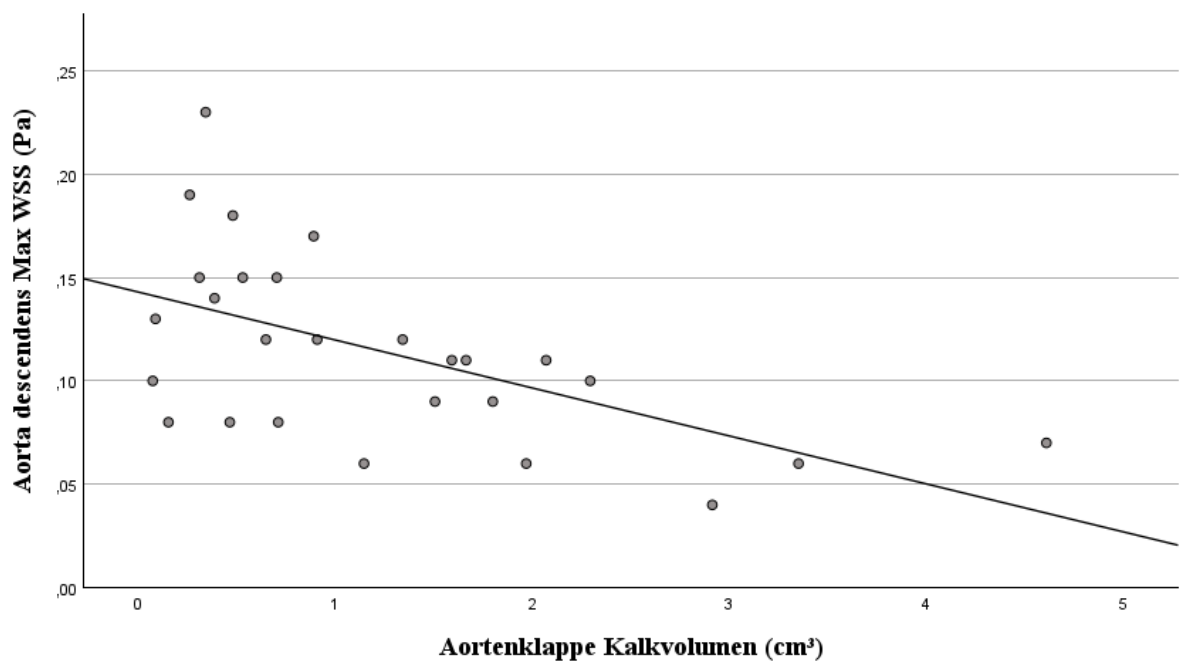


Abbildung 9: Eine geringe Aortenklappenverkalkung ist mit höherer maximaler Wandschubspannung assoziiert. Wandschubspannung WSS in Pa.

Betrachtet man die regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten gemeinsam mit den Wandschubspannungen, zeigte sich hier für die einzelnen Aortenregionen ein positiver signifikanter Zusammenhang.

	Ao ascendens <i>Peak Velocity</i> (cm/s)	Ao horizontalis <i>Peak Velocity</i> (cm/s)	Ao descendens 1 <i>Peak Velocity</i> (cm/s)	Ao descendens 2 <i>Peak Velocity</i> (cm/s)	Ao descendens 3 <i>Peak Velocity</i> (cm/s)
Ao ascendens Max WSS (Pa)	$r_s = 0,671$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,542$ ($p = 0,006$)	$r_s = 0,416$ ($p = 0,035$)	$r_s = -0,609$ ($p = 0,001$)	$r_s = 0,326$ ($p = 0,104$)
Ao horizontalis Max WSS (Pa)	$r_s = 0,745$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,785$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,747$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,639$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,615$ ($p = 0,001$)
Ao descendens 1 Max WSS (Pa)	$r_s = 0,580$ ($p = 0,002$)	$r_s = 0,769$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,652$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,624$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,666$ ($p < 0,001$)
Ao descendens 2 Max WSS (Pa)	$r_s = 0,602$ ($p = 0,001$)	$r_s = 0,765$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,602$ ($p = 0,001$)	$r_s = 0,570$ ($p = 0,002$)	$r_s = 0,544$ ($p = 0,004$)
Ao descendens 3 Max WSS (Pa)	$r_s = 0,727$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,614$ ($p = 0,001$)	$r_s = 0,460$ ($p = 0,018$)	$r_s = 0,495$ ($p = 0,010$)	$r_s = 0,392$ ($p = 0,047$)
Ao ascendens Ave WSS (Pa)	$r_s = 0,750$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,639$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,548$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,655$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,454$ ($p < 0,001$)
Ao horizontalis Ave WSS (Pa)	$r_s = 0,775$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,780$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,763$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,689$ ($p < 0,001$)	$r_s = 0,755$ ($p < 0,001$)

Ao descendens 1 Ave WSS (Pa)	$r_s = 0,727 (p < 0,001)$	$r_s = 0,806 (p < 0,001)$	$r_s = 0,747 (p < 0,001)$	$r_s = 0,761 (p < 0,001)$	$r_s = 0,818 (p < 0,001)$
Ao descendens 2 Ave WSS (Pa)	$r_s = 0,734 (p < 0,001)$	$r_s = 0,767 (p < 0,001)$	$r_s = 0,694 (p < 0,001)$	$r_s = 0,742 (p < 0,001)$	$r_s = 0,775 (p < 0,001)$
Ao descendens 3 Ave WSS (Pa)	$r_s = 0,781 (p < 0,001)$	$r_s = 0,637 (p < 0,001)$	$r_s = 0,611 (p < 0,001)$	$r_s = 0,708 (p < 0,001)$	$r_s = 0,662 (p < 0,001)$

Tabelle 19: Korrelation der regionalen Flussgeschwindigkeiten mit den jeweiligen regionalen Wandschubspannungen bei ASIII-Patienten ($n=24$). Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang.

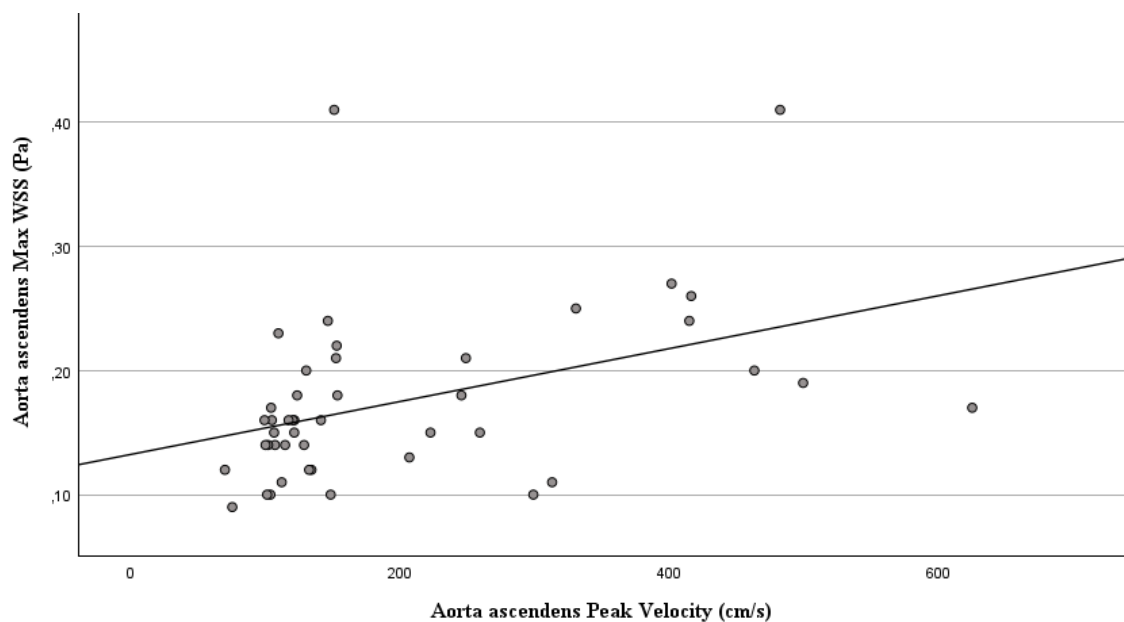


Abbildung 10: Die maximale Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta ascendens ist positiv assoziiert mit der maximalen Wandschubspannung. Maximale Wandschubspannung Max WSS (Pa); Maximale Spitzenflussgeschwindigkeit als Peak Velocity (cm/s).

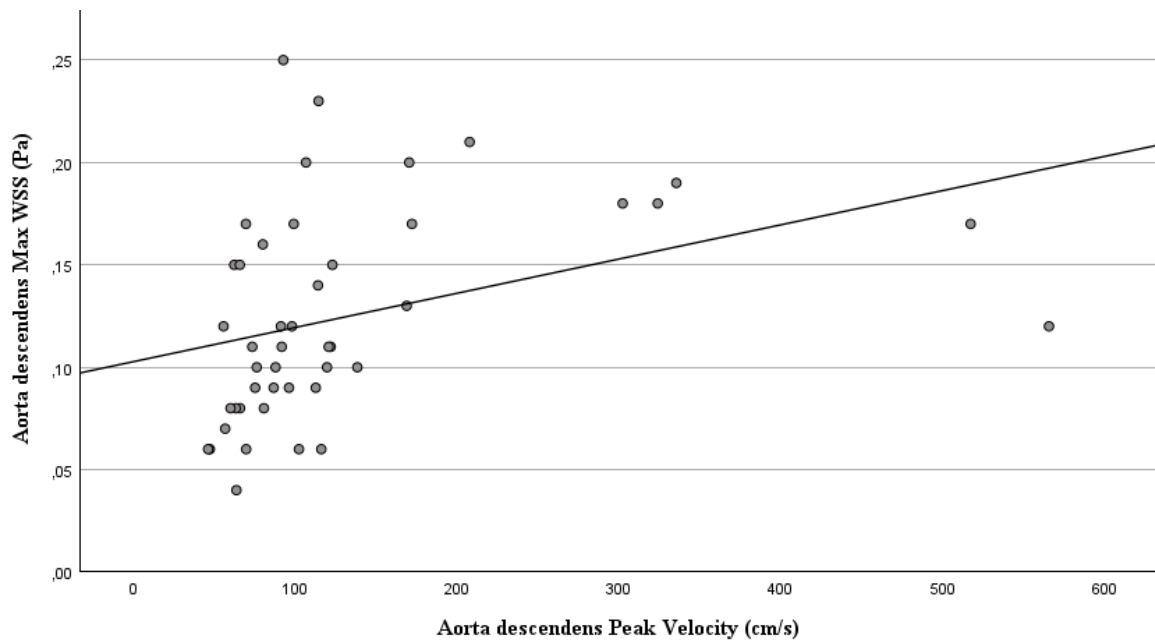


Abbildung 11: Die maximale Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta descendens ist positiv assoziiert mit ihrer maximalen Wandschubspannung. Maximale Wandschubspannung Max WSS (Pa); Maximale Spitzenflussgeschwindigkeit als Peak Velocity (cm/s).

3.6 Innerer Durchmesser der Aorta

Eine zunehmende Aortenklappenverkalkung ist signifikant positiv mit einem erhöhten inneren Aortendurchmesser assoziiert. Dies galt sowohl für die Anulus- und Bulbusregion (siehe Tabelle 20), als auch für die Aorta ascendens ($r_s = 0,378$ mit $p = 0,005$), den Aortenbogen ($r_s = 0,429$ mit $p = 0,001$) und die Aorta descendens ($r_s = 0,298$ mit $p = 0,029$). Ein Zusammenhang zwischen regionaler Aortenverkalkung und lokalem innerem Aortendurchmesser zeigte sich nicht.

	Kalkvolumen Klappe (cm ³)	Kalkvolumen thorakal gesamt (cm ³)
Aorta Anulus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = 0,413$ ($p = 0,003$) *	$r_s = 0,008$ ($p = 0,958$)
Aorta Bulbus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = 0,450$ ($p = 0,001$) *	$r_s = 0,020$ ($p = 0,893$)

Tabelle 20: Korrelation der Verkalkung von Aortenklappe und Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta mit den klappennahen Aortendurchmessern bei ASIII-Patienten ($n = 50$). Diese waren positiv assoziiert mit einer erhöhten Aortenklappenverkalkung. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

Ein eindeutiger Zusammenhang der regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten mit den Durchmessern der einzelnen Aortenabschnitte ließ sich nicht feststellen.

	Vmax AK (m/s) (n=50)	PWV (m/s) (n=46)
Aorta Anulus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = 0,156$ ($p = 0,336$)	$r_s = -0,160$ ($p = 0,359$)
Aorta Bulbus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = 0,055$ ($p = 0,736$)	$r_s = 0,012$ ($p = 0,944$)

Tabelle 21: Korrelation der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe und der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta mit den klappennahen Aortendurchmessern bei ASIII-Patienten. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Grundsätzlich war ein erhöhter innerer Aortendurchmesser jedoch mit einer geringeren Spitzenflussgeschwindigkeit assoziiert, dies für die Aorta descendens und den Anulus aortae auch signifikant (siehe Tabelle 22).

	Ao ascendens Peak Velocity (cm/s)	Ao horizontalis Peak Velocity (cm/s)	Ao descendens 1 Peak Velocity (cm/s)	Ao descendens 2 Peak Velocity (cm/s)	Ao descendens 3 Peak Velocity (cm/s)
Aorta Anulus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = -0,265$ ($p = 0,210$)	$r_s = -0,226$ ($p = 0,311$)	$r_s = -0,335$ ($p = 0,109$)	$r_s = -0,618$ ($p = 0,001$) *	$r_s = -0,435$ ($p = 0,034$) *
Aorta Bulbus innerer Durchmesser (mm)	$r_s = -0,463$ ($p = 0,023$) *	$r_s = -0,304$ ($p = 0,168$)	$r_s = -0,319$ ($p = 0,129$)	$r_s = -0,284$ ($p = 0,178$)	$r_s = -0,207$ ($p = 0,331$)
Aorta Bogen innerer Durchmesser (mm)	$r_s = -0,082$ ($p = 0,689$)	$r_s = -0,067$ ($p = 0,756$)	$r_s = -0,157$ ($p = 0,445$)	$r_s = -0,335$ ($p = 0,094$)	$r_s = -0,157$ ($p = 0,444$)
Aorta descendens thoracalis innerer Durchmesser (mm)	$r_s = -0,342$ ($p = 0,087$)	$r_s = -0,167$ ($p = 0,436$)	$r_s = -0,157$ ($p = 0,444$)	$r_s = -0,346$ ($p = 0,084$)	$r_s = -0,260$ ($p = 0,199$)

Tabelle 22: Korrelation einzelner aortaler Durchmesser mit den regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten über der Aorta bei ASIII-Patienten (n= 24). Es zeigte sich eine negative Assoziation von Bulbusdurchmesser zu Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta descendens thoracalis. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.

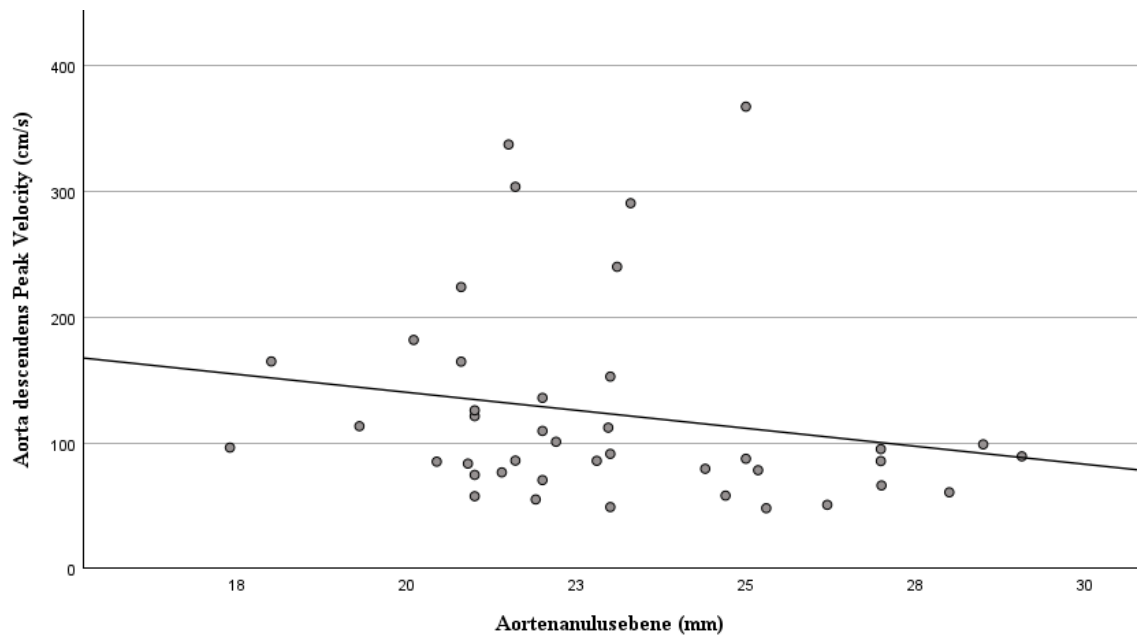


Abbildung 12: Ein erhöhter Durchmesser des Aortenannulus ist assoziiert mit einer erniedrigten Spitzenflussgeschwindigkeit innerhalb der Aorta descendens. Spitzenflussgeschwindigkeit als *Peak Velocity* (cm/s).

IV. Diskussion

4.1 Schlüsselaussagen der Studie

Es lassen sich folgende Kernaussagen festhalten:

1. Als Risikofaktoren für aortale Verkalkung konnten Alter sowie männliches Geschlecht festgehalten werden.
2. Die regionale Wandverkalkung der Aorta zeigte keinen Zusammenhang mit der jeweiligen regionalen Spitzenflussgeschwindigkeit.
3. Die Wandschubspannung zeigte keinen klaren Zusammenhang mit regionaler aortaler Verkalkung, war jedoch stark positiv assoziiert mit erhöhter Spitzenflussgeschwindigkeit.

Insgesamt lässt sich daraus schließen, dass die aortale Verkalkung einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Physiomechanik der alternden Aorta hat.

4.2 Regionale Verteilung von Aortenverkalkung

In unserer AS-Gruppe wiesen die thorakalen Aorten über Aorta ascendens, horizontalis und descendens eine stromabwärts mehrheitlich zunehmende Verkalkung auf. Agmon, Khandheria *et al.* untersuchten in einer gesunden Gruppe von 581 Teilnehmern im Alter von 45 bis 85+ die Verkalkung der thorakalen Aorta mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE). Sie ermittelten eine gleich gerichtete Verteilung des aortalen Kalks, der sich zu 8,4% in der Aorta ascendens (14,9% in unserer Studie), 31,0% in der Aorta horizontalis (27,0% in unserer Studie) und 44,9% in der Aorta descendens (34,2% in unserer Studie) befand (Agmon et al., 2000). Die Gewichtung der Anteile lässt sich mit unseren Ergebnissen vereinbaren.

Bei unseren Studienteilnehmern bestand ein signifikanter Altersunterschied von etwa 10 Jahren zwischen den älteren ASIII-Patienten und den gesunden 65+-Jährigen. Innerhalb der ASIII-Patienten zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Ausmaß der Gesamtverkalkung der Aorta, welcher jedoch nicht signifikant war. Diese Einschränkung kann im Zusammenhang mit dem vergleichsweise geringeren

Stichprobenumfang gesehen werden. Agmon, Khandheria *et al.* konnten in ihrer größeren Studienpopulation eine unabhängige Assoziation von Alter und Arteriosklerose ermitteln (Agmon et al., 2000). So standen auch bei Kurugol, Come *et al.* das Alter und die Körperoberfläche in einer *Chronic Obstructive Lung Disease* (COPD)-Kohorte in positivem Zusammenhang mit der Aortenverkalkung (Kurugol et al., 2015). Innerhalb von gesunden Probanden mit niedrigem kardiovaskulären Risiko zeigten ebenfalls Fernández-Friera, Fuster *et al.* eine Zunahme der subklinischen Arteriosklerose mit zunehmendem Alter (Fernández-Friera et al., 2017).

Der Vergleich der thorakalen Verkalkung bei Männern und Frauen in unserer Studie ergab eine bei Männern signifikant höhere Verkalkung. Gleiches galt für die Verkalkung der Aortenklappe, wobei festzuhalten ist, dass kein nennenswerter Altersunterschied zwischen der männlichen und weiblichen Kohorte bestand. In der von Agmon, Khandheria *et al.* durchgeführten Studie wiesen gesunde Männer und Frauen keinen signifikanten Unterschied in der mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) gemessenen Verkalkung der thorakalen Aorta auf (Agmon et al., 2000). Die Studienlage zeigte sich hier zum Teil uneindeutig. Bei beschwerdefreien Probanden mit niedrigem kardiovaskulären Risiko stellten Fernández-Friera, Fuster *et al.* jedoch ein häufigeres Vorkommen und stärkeres Ausmaß von Arteriosklerose bei Männern fest (Fernández-Friera et al., 2017). Durch Aggarwal, Clavel *et al.* konnte bereits gezeigt werden, dass Frauen bei vergleichbarem Ausmaß einer Aortenklappenstenose, unter Berücksichtigung der niedrigeren Körpergröße und Aortenringfläche, einen niedrigeren Kalzifizierungsgrad aufwiesen als Männer (Aggarwal et al., 2013). Vermuten lässt sich demnach, dass neben der Aortenklappenverkalkung die Klappenfibrose bei Frauen eine größere Rolle spielen könnte als bei Männern (Zhang et al., 2019). Insgesamt lassen sich hiermit unsere Ergebnisse eines geschlechtsspezifischen Unterschieds der Verkalkung mit einem Großteil der Studien zu diesem Thema in Einklang bringen, wobei die Studienlage sich, wie oben gezeigt, nicht einheitlich darstellt. Angesichts eines eindeutig unterschiedlichen Kalkverteilungsmusters konnten wir keine signifikanten Ergebnisse erzielen. Es lässt sich hierbei festhalten, dass die Standardabweichungen des Kalkvolumens bei Männern in Aorta ascendens (mit $\mu = 0,87 (\pm 2,59)$) und Aorta descendens (mit $\mu = 1,56 (\pm 2,59)$) sehr hoch sind, was darüber hinaus das Erzielen signifikanter Ergebnisse erschwert.

4.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die ASIII-Patienten unserer Studie wiesen im Vergleich zur gesunden 65+-Gruppe neben dem Alter weitere erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. So war das LDL-Cholesterin signifikant höher als in der Vergleichsgruppe, ebenso der HbA1c-Wert. In anderen Studien wurde ein erhöhtes LDL-Cholesterin bereits als bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert. Fernández-Friera, Fuster *et al.* berichteten zu einer Gruppe von 1779 Probanden aus der *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis* (PESA)-Studie, ausgewählt nach Beschwerdefreiheit und einem niedrigen kardiovaskulären Risiko, über eine höhere Prävalenz von subklinischer Arteriosklerose sowohl bei erhöhtem LDL-Cholesterin, als auch bei erhöhtem HbA1c. LDL erwies sich hier als stärkster veränderbarer Risikofaktor (Fernández-Friera et al., 2017).

Sander, Schulze-Horn *et al.* unterzogen 3905 Probanden im Alter von über 55 Jahren Laboruntersuchungen sowie einer Duplex-Sonographie der Carotiden, wobei der HbA1c einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang mit Arteriosklerose zeigte. Dies galt sowohl für Diabetiker als auch für Nichtdiabetiker. Darüber hinaus erwies sich der HbA1c auch mit dem Krankheitsbild der Aortenklappenstenose als positiv assoziiert (Chen et al., 2023). Auch innerhalb unserer Studienteilnehmer war der HbA1c bei den Patienten mit AS III signifikant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe. Insgesamt scheint ein erhöhter HbA1c ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung bzw. das Fortschreiten einer Aortenklappenstenose und Arteriosklerose zu sein.

4.4 Aortale Flussgeschwindigkeiten

In unserer Studie wurde die Flussgeschwindigkeit des Blutes vielfältig untersucht, so zum einen als Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe und zum anderen als Pulswellengeschwindigkeit sowohl entlang der gesamten thorakalen Aorta als auch regional über die einzelnen Aortenabschnitte Aorta ascendens, horizontalis und descendens gemessen. Im nächsten Schritt wurden Zusammenhänge mit der aortalen Verkalkung geprüft, wobei ebenfalls einzeln zwischen Aortenklappenverkalkung, der

Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta sowie der Verkalkung der Aortenabschnitte Aorta ascendens, horizontalis und descendens differenziert wurde.

Die PWV stieg grundsätzlich mit dem Alter der AS-Patienten, tat dies jedoch nicht signifikant. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Signifikanz bereits in mehreren Studien nachgewiesen wurde, ist davon auszugehen, dass diese Einschränkung auf den geringeren Stichprobenumfang von $n=46$ AS-Patienten mit auswertbaren Pulswellenanalysen zurückzuführen ist. So zeigte sich ein klarer Zusammenhang der PWV mit zunehmendem Alter sowie zunehmendem Aortendurchmesser (Harloff et al., 2018). Die Werte der PWV variierten dort grob zwischen 5 m/s bei der jüngeren gesunden Kontrollgruppe und bis zu 8 m/s bei den Älteren. Diese Werte stimmen mit den bei uns gemessenen 8,7 m/s der 65+-jährigen Gesunden überein. Mit dem Ziel, Referenzwerte für die PWV zu ermitteln, wurden bereits in einer weiteren Studie 16.867 Probanden untersucht und der signifikante Zusammenhang von Alter und PWV gezeigt (Collaboration, 2010). Darüber hinaus ließ sich festhalten, dass der Anstieg der PWV mit dem Alter ausgeprägter war, wenn die Blutdruckwerte anstiegen (Collaboration, 2010). Zwischen Männern und Frauen konnten wir keinen Unterschied in der Ausprägung der PWV feststellen. In anderen Studien zeigte sich hingegen zum Teil eine bei Männern schwach höhere PWV (Collaboration, 2010).

Des Weiteren wurde die PWV in Bezug auf aortale Verkalkung betrachtet. Wir konnten eine signifikant höhere PWV in der Gruppe der AS-Patienten als in der gesunden 65+-jährigen Kontrollgruppe feststellen ($r=0,324$; $p=0,006$), deren Mittelwerte sich um 2,14 m/s unterschieden. Betrachtete man das Ausmaß der Aortenklappenverkalkung und die PWV, ließ sich kein Zusammenhang feststellen. Es ließ sich also nicht von einer stark kalzifizierten Aortenklappe auf eine Erhöhung der PWV schließen. Die Vermutung liegt daher nahe, dass die Erhöhung der PWV und somit auch die Aortensteifigkeit, die im Alter und auch bei Patienten mit Aortenklappenstenose beobachtet wurde, zum Großteil auf andere Ursachen wie den Verlust fibromuskulärer Fasern der Aortenwand zurückzuführen ist. Demnach liegen der Aortenklappenstenose und Erhöhung der PWV vermutlich gemeinsame Faktoren bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Alter und männliches Geschlecht und molekulare Umbauprozesse mit konsekutivem Funktionsverlust zugrunde.

Entgegen der eingangs formulierten Vermutung, eine stärkere Verkalkung der gesamten thorakalen Aorta würde eine erhöhte PWV zur Folge haben, ließ sich in unserer Studie

kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern feststellen. In Ergänzung dazu zeigte sich bei unseren AS-Patienten ebenfalls kein Zusammenhang von aortaler Verkalkung und Spitzenflussgeschwindigkeit auf regionaler Ebene für die einzelnen Abschnitte Aorta ascendens, horizontalis und descendens. Der genaue Vergleich beider Faktoren ließ sich in anderen Studien nicht wiederfinden, sodass hierzu kein Ausblick in weitere Literatur gegeben werden kann. Es lässt sich somit vorläufig festhalten, dass sich auch hier nicht vom Ausmaß der Verkalkung auf die PWV und somit ihre Steifigkeit und Funktionalität schließen lässt. Somit liegt erneut die Vermutung nahe, dass die Steifigkeit und Funktionalität in größerem Maße durch den fibromuskulären Funktionsverlust als durch das Ausmaß der Verkalkung geprägt ist.

4.5 Druckverhältnisse der Aorta

In der ASIII-Gruppe unserer Studie zeigte sich über der Aortenklappe ein signifikant höherer Druck als in der Gruppe der gesunden 65+-Jährigen. Das Ausmaß der Aortenklappenverkalkung war dabei signifikant assoziiert mit einem erhöhten Druck über der Aortenklappe und somit auch in Übereinstimmung mit Klassifizierungssystemen der Aortenklappenstenose anhand des Drucks über der Aortenklappe nach der *European Society of Cardiology* (Vahanian et al., 2022). Ein Zusammenhang mit der Verkalkung der thorakalen Aorta bestand nicht.

Die AS-Patienten unserer Studie wiesen einen signifikant niedrigeren diastolischen Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Eine steigende Verkalkung der thorakalen Aorta korrelierte dabei innerhalb der ASIII-Gruppe mit einem Abfall des diastolischen Blutdrucks. Einen Zusammenhang mit dem systolischen Blutdruck konnten wir nicht feststellen. Rahimi, Mohseni *et al.* führten an 5,4 Millionen Probanden ohne Diagnose einer Herz-Kreislauf-Erkrankung eine Beobachtungsstudie durch, in der sie bei Follow-up-Untersuchungen das Auftreten einer Aortenklappenstenose beurteilten. Sie ermittelten bei einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks eine Risikoerhöhung für eine Aortenklappenstenose, welche mit zunehmendem Alter abnahm. Gleiches galt auch für den diastolischen Blutdruck (Rahimi et al., 2018). Agmon, Khandheria *et al.* beschrieben in einer gesunden Population einen erhöhten systolischen Blutdruck sowie mit diesem

einhergehend einen erhöhten Pulsdruck als assoziiert mit dem Vorhandensein von aortaler Arteriosklerose sowie auch mit dem Ausmaß der Arteriosklerose (Agmon et al., 2000).

Der bei uns festgestellte niedrigere diastolische Blutdruck bei Aortenklappenstenose kann eher in einen engeren Zusammenhang mit dem Alter als primär mit der Verkalkung der Aorta gebracht werden. Der Abfall des diastolischen Blutdrucks bei zunehmender Aortenklappenstenose lässt sich mit dem im höheren Alter abnehmenden diastolischen Blutdruck erklären (Franklin, 2006), da, wie bereits festgehalten, höheres Alter ein Risikofaktor für Arteriosklerose ist (Fernández-Friera et al., 2017).

4.6 Wandschubspannung

Bei den ASIII-Patienten war die Wandschubspannung in der Aorta ascendens grundsätzlich am höchsten, nahm zunächst flussabwärts ab und stieg im unteren Bereich der thorakalen Aorta wieder leicht an. Verglichen mit der gesunden Vergleichskohorte konnten wir für die WSS in der Aorta ascendens signifikant höhere Werte feststellen, während sich die WSS der weiteren Aortenabschnitte nicht regelhaft zwischen der kranken und gesunden Gruppe unterschied. Komoriyama, Kamiya *et al.* untersuchten eine Gruppe von 32 AS-Patienten vor und nach Transkatheter-Aortenklappenersatz sowie eine gesunde Kontrollgruppe von 12 Probanden. Sie wiesen ebenfalls eine signifikante Erhöhung der WSS der Aorta ascendens in der AS-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nach (Komoriyama et al., 2021). Diese Ergebnisse waren ebenfalls in Einklang zu bringen mit von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Karunaharamoorthy *et al.*, die diesen Vergleich zwischen jeweils 37 Patienten mit Aortenklappenstenose und 37 gesunden Kontrollpersonen machten und spiralförmige und wirbelförmige Strömungsformationen sowie eine Strömungsexzentrizität in der Aorta bei Aortenklappenstenose festhalten konnten. Im weiteren Verlauf der Aorta zeigte sich hier eine Annäherung der WSS-Werte in der AS-Gruppe an die der gesunden Kontrollgruppe (von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2016).

Callaghan & Grieve zeigten innerhalb einer Studienpopulation ohne Aortenklappenerkrankungen mit 125 Teilnehmern eine Abnahme der WSS vom Aortenbogen zur Aorta descendens (Callaghan and Grieve, 2018). Diese Verteilung ist in unserer Studie mit der stromabwärts der Aorta abnehmenden WSS zu vereinbaren.

Die erhöhte WSS bei Aortenklappenstenose wird zumeist auf stenosebedingte exzentrische Flussmuster und Verwirbelungen zurückgeführt, die über ein komplexes Zusammenspiel von Strömungsänderungen Einfluss auf die WSS nehmen (Komoriyama et al., 2021).

Innerhalb der ASIII-Gruppe sank die lokale WSS der einzelnen Aortenabschnitte mit zunehmender Aortenklappenverkalkung, dies auch signifikant innerhalb der Aorta descendens. Eine mögliche Herleitung könnte mit der bei geringerer WSS zunehmenden Plaque-Stabilität erfolgen, da eine erhöhte WSS die Entwicklung stabiler Plaques und somit auch einer höheren Plaque-Dichte beeinträchtigt. Jhun, Newswanger *et al.* beschrieben hingegen eine Zunahme des WSS und der PWV mit zunehmendem Schweregrad der Aortenklappenstenose, wiesen allerdings auf eine stark ungleichmäßige WSS-Verteilung bei schwerer Aortenklappenstenose hin (Jhun et al., 2021). Der direkte Einfluss der WSS auf Plaques wird insgesamt kontrovers diskutiert. So vermuten Li, Taviani *et al.*, dass die Rolle der WSS vernachlässigbar ist (Li et al., 2009).

Die regionale WSS stieg signifikant mit zunehmender lokaler Spitzenflussgeschwindigkeit in jedem entsprechenden Aortenabschnitt. Der gleiche Zusammenhang konnte bereits in mehreren Studien festgehalten werden. So beschreiben ebenfalls Callaghan & Grieve eine signifikante positive Korrelation von WSS und zunehmender Pulswellengeschwindigkeit, die als stärkster Prädiktor für die WSS identifiziert wurde (Callaghan and Grieve, 2018).

4.7 Innerer Durchmesser der Aorta

Es ließ sich in unserer Studie ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Aortenklappenverkalkung und dem inneren Durchmesser der Aorta sowohl im Bereich von Anulus und Bulbus aortae als auch von Aorta horizontalis und descendens nachweisen, während sich jedoch kein Zusammenhang von regionaler aortaler Verkalkung mit dem inneren Aortendurchmesser zeigte. Grundsätzlich lässt sich zunehmendes Alter als starker Faktor der Erweiterung des inneren Aortendurchmessers festhalten. Kurugol, Come *et al.* untersuchten in einem Kollektiv von 2500 Rauchern aus einer COPD-Studie CT-gemessen die Breite von Aorta ascendens, horizontalis und descendens und ermittelten den *Agatston-Score* für die entsprechenden thorakalen

Aortenabschnitte, wobei sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen diesen Parametern zeigte (Kurugol et al., 2015). Es lässt sich somit festhalten, dass ein Zusammenhang zwischen anatomischen Parametern und der aortalen Verkalkung besteht.

Die Geschwindigkeit über der Aortenklappe sowie die Pulswellengeschwindigkeit über der thorakalen Aorta zeigten in unserer Studie keinen Zusammenhang mit der Weite von Anulus und Bulbus aortae. Im weiteren Verlauf der Aorta war ein erhöhter innerer Aortendurchmesser jedoch mit einer erniedrigten Spitzenflussgeschwindigkeit im entsprechenden Aortenabschnitt assoziiert, dies jedoch nicht signifikant.

Loose, Solou *et al.* untersuchten 126 Probanden mittels TTE und MRT. Dabei erwiesen sich das männliche Geschlecht sowie zunehmendes Alter als Prädiktoren für eine Erweiterung des Aortendurchmessers, während weder die Plaquedicke noch der innere Aortendurchmesser in einem unabhängigen Zusammenhang mit der Pulswellengeschwindigkeit standen. Zudem wurde mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Helizität der Aorta festgestellt (Loose et al., 2023).

Es lässt sich somit festhalten, dass insgesamt kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem inneren Aortendurchmesser und der Pulswellengeschwindigkeit besteht. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass zum einen ähnliche Risikofaktoren für beide Parameter bestehen, wie beispielsweise Alter, was grundsätzlich für eine Assoziation sprechen würde, aber zum anderen auf anatomisch-physikalischer Seite die Aufrechterhaltung eines konstanten Volumenstroms, festgehalten in der Kontinuitätsgleichung, für eine Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit bei Zunahme des Durchmessers bzw. der Querschnittsfläche spricht, sodass ein komplexeres Zusammenspiel beider zum Teil antagonistischer Faktoren anzunehmen ist.

4.8 Limitationen

Innerhalb der Studie sollten einzelne Limitationen berücksichtigt werden. Die Stichprobengröße ist mit $n=68$ als eher gering einzuschätzen. Dazu kommen noch weitere Einschränkungen durch die Nichtdurchführbarkeit einzelner Verfahren, beispielsweise MRT-Abbrüche aufgrund von Klaustrophobie der Patienten oder durch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bedingte unmögliche Pulswellenanalyse, sodass nicht an allen Patienten vollumfängliche Analysen durchgeführt werden konnten und einzelne Untersuchungen mit noch geringerer Stichprobenanzahl ausfielen. Insbesondere bei der 4D Flow-Messung war Vorhofflimmern der Patienten ein einschränkender Faktor durch die hieraus resultierende Minderung der Bildqualität, sodass wir letztlich nur bei 26 der 68 (= 38%) Patienten ein auswertbares 4D Flow erhielten. Eine Validierung der Ergebnisse anhand einer größeren Stichprobe erscheint daher sinnvoll.

Es sollte außerdem darauf hingewiesen werden, dass unsere gesunde Kontrollgruppe (durchschnittliches Alter von $\mu=68,8$ Jahren) im Durchschnitt ca. 10 Jahre jünger als die AS-Patientenpopulation mit $\mu=79,7$ Jahren war. Die Rekrutierung älterer gesunder Probanden gestaltete sich schwierig, da sich bei diesen häufig nach eingängigen Untersuchungen eine asymptomatische Aortenklappenstenose feststellen ließ, sodass sie aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden mussten. Des Weiteren waren viele der gesunden Probanden Mitarbeiter des UKD. Um einen Selection-Bias zu vermeiden, sollte zukünftig auf alternative Rekrutierungsmethoden zurückgegriffen werden. Darüber hinaus konnten an der gesunden Vergleichsgruppe aus strahlenschutzrechtlichen Gründen keine Computertomographien durchgeführt werden, sodass ein Vergleich der aortalen Verkalkung zwischen ASIII- und Kontrollgruppe nicht möglich war.

Eine weitere Limitation stellt die Methode zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit dar. Diese wurde über die nicht-invasive Pulswellenmessung in einem Bereich von den Carotiden bis zur Leistenarterie gemessen und umfasst somit auch die Aorta abdominalis, während die Messung der aortalen Verkalkung sowie die 4D Flow-Messungen nur die thorakale Aorta umfassten. Sinnvoll wäre daher die valide Etablierung der MRT-gestützten Pulswellenmessung der ausschließlich thorakalen Aorta.

V. Literaturverzeichnis

2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310, 2191-4.
- AGGARWAL, S. R., CLAVEL, M. A., MESSIKA-ZEITOUN, D., CUEFF, C., MALOUF, J., ARAOZ, P. A., MANKAD, R., MICHELENA, H., VAHANIAN, A. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2013. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6, 40-7.
- AGMON, Y., KHANDHERIA, B. K., MEISSNER, I., SCHWARTZ, G. L., PETTERSON, T. M., O'FALLON, W. M., GENTILE, F., WHISNANT, J. P., WIEBERS, D. O. & SEWARD, J. B. 2000. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: A population-based study. *Circulation*, 102, 2087-93.
- AGMON, Y., KHANDHERIA, B. K., MEISSNER, I., SICKS, J. R., O'FALLON, W. M., WIEBERS, D. O., WHISNANT, J. P., SEWARD, J. B. & TAJIK, A. J. 2001. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 38, 827-34.
- AMARENCO, P., COHEN, A., TZOURIO, C., BERTRAND, B., HOMMEL, M., BESSON, G., CHAUVEL, C., TOUBOUL, P. J. & BOUSSER, M. G. 1994. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 331, 1474-9.
- AMARENCO, P., DUYCKAERTS, C., TZOURIO, C., HÉNIN, D., BOUSSER, M. G. & HAUW, J. J. 1992. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*, 326, 221-5.
- BAPAT, V. N., ATTIA, R. Q. & THOMAS, M. 2012. Distribution of calcium in the ascending aorta in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation and its relevance to the transaortic approach. *JACC Cardiovasc Interv*, 5, 470-476.
- BERTRAND, P. B., LEVINE, R. A., ISSELBACHER, E. M. & VANDERVOORT, P. M. 2016. Fact or Artifact in Two-Dimensional Echocardiography: Avoiding Misdiagnosis and Missed Diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 29, 381-91.
- BRIET, M., BOUTOUYRIE, P., LAURENT, S. & LONDON, G. M. 2012. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*, 82, 388-400.
- BROWN, J. M., O'BRIEN, S. M., WU, C., SIKORA, J. A., GRIFFITH, B. P. & GAMMIE, J. S. 2009. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 82-90.

- CALLAGHAN, F. M. & GRIEVE, S. M. 2018. Normal patterns of thoracic aortic wall shear stress measured using four-dimensional flow MRI in a large population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 315, H1174-h1181.
- CHEN, J., LYU, L., SHEN, J., PAN, Y., JING, J., WANG, Y. J. & WEI, T. 2023. Epidemiological study of calcified aortic valve stenosis in a Chinese community population. *Postgrad Med J*, 99, 868-874.
- CHIRINOS, J. A., SEGERS, P., HUGHES, T. & TOWNSEND, R. 2019. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 74, 1237-1263.
- COFFEY, S., COX, B. & WILLIAMS, M. J. 2014. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2852-61.
- COLLABORATION, R. V. F. A. S. 2010. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*, 31, 2338-50.
- DESAI, M. Y., CREMER, P. C. & SCHOENHAGEN, P. 2018. Thoracic Aortic Calcification: Diagnostic, Prognostic, and Management Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 1012-1026.
- DESTATIS, S. B. 2024. *Krankheitskosten 2023 nach Krankheitsarten [Internet]* [Online]. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankheitskosten/_inhalt.html [Accessed 07.10.25].
- DOGUET, F., GODIN, M., LEBRETON, G., ELTCHANINOFF, H., CRIBIER, A., BESSOU, J. P. & LITZLER, P. Y. 2010. Aortic valve replacement after percutaneous valvuloplasty--an approach in otherwise inoperable patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38, 394-9.
- DURHAM, A. L., SPEER, M. Y., SCATENA, M., GIACHELLI, C. M. & SHANAHAN, C. M. 2018. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*, 114, 590-600.
- EVEBORN, G. W., SCHIRMER, H., HEGGELUND, G., LUNDE, P. & RASMUSSEN, K. 2013. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*, 99, 396-400.
- FERNÁNDEZ-FRIERA, L., FUSTER, V., LÓPEZ-MELGAR, B., OLIVA, B., GARCÍA-RUIZ, J. M., MENDIGUREN, J., BUENO, H., POCOCK, S., IBÁÑEZ, B., FERNÁNDEZ-ORTIZ, A. & SANZ, J. 2017. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 70, 2979-2991.
- FRANKLIN, S. S. 2006. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8, 444-9.

- GOUDOT, G. & VAN KAMPEN, A. 2023. Wall shear stress: the challenges of a rising imaging marker in current clinical practice. *J Thorac Dis*, 15, 2371-2373.
- HANNA, L., ARMOUR, C., XU, X. Y. & GIBBS, R. 2022. The Haemodynamic and Pathophysiological Mechanisms of Calcific Aortic Valve Disease. *Biomedicines*, 10.
- HARLOFF, A., MIRZAEI, H., LODEMANN, T., HAGENLOCHER, P., WEHRUM, T., STUPLICH, J., HENNEMUTH, A., HENNIG, J., GRUNDMANN, S. & VACH, W. 2018. Determination of aortic stiffness using 4D flow cardiovascular magnetic resonance - a population-based study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 20, 43.
- HATA, Y., MOCHIZUKI, J., OKAMOTO, S., MATSUMI, H. & HASHIMOTO, K. 2022. Aortic calcification is associated with coronary artery calcification and is a potential surrogate marker for ischemic heart disease risk: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 101, e29875.
- HUMPHREY, J. D. & TELLIDES, G. 2019. Central artery stiffness and thoracic aortopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 316, H169-h182.
- ICHIKAWA, K., WANG, R., MCCLELLAND, R. L., MANUBOLU, V. S., SUSARLA, S., LEE, D., POURAFKARI, L., FAZLALIZADEH, H., BITAR, J. A., ROBIN, R., KINNINGER, A., ROY, S., POST, W. S. & BUDOFF, M. 2024. Thoracic versus coronary calcification for atherosclerotic cardiovascular disease events prediction. *Heart*, 110, 947-953.
- JHUN, C. S., NEWSWANGER, R., CYSYK, J. P., PONNALURI, S., GOOD, B., MANNING, K. B. & ROSENBERG, G. 2021. Dynamics of Blood Flows in Aortic Stenosis: Mild, Moderate, and Severe. *Asaio j*, 67, 666-674.
- JOSEPH, J., NAQVI, S. Y., GIRI, J. & GOLDBERG, S. 2017. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*, 130, 253-263.
- KANWAR, A., THADEN, J. J. & NKOMO, V. T. 2018. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*, 93, 488-508.
- KOMORIYAMA, H., KAMIYA, K., NAGAI, T., OYAMA-MANABE, N., TSUNETAKA, S., KOBAYASHI, Y., KATO, Y., SARASHINA, M., OMOTE, K., KONISHI, T., SATO, T., TSUJINAGA, S., IWANO, H., SHINGU, Y., WAKASA, S. & ANZAI, T. 2021. Blood flow dynamics with four-dimensional flow cardiovascular magnetic resonance in patients with aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Magn Reson*, 23, 81.
- KURUGOL, S., COME, C. E., DIAZ, A. A., ROSS, J. C., KINNEY, G. L., BLACK-SHINN, J. L., HOKANSON, J. E., BUDOFF, M. J., WASHKO, G. R. & SAN JOSE ESTEPAR, R. 2015. Automated quantitative 3D analysis of aorta size, morphology, and mural calcification distributions. *Med Phys*, 42, 5467-78.

- LEON, M. B., SMITH, C. R., MACK, M., MILLER, D. C., MOSES, J. W., SVENSSON, L. G., TUZCU, E. M., WEBB, J. G., FONTANA, G. P., MAKKAR, R. R., BROWN, D. L., BLOCK, P. C., GUYTON, R. A., PICHARD, A. D., BAVARIA, J. E., HERRMANN, H. C., DOUGLAS, P. S., PETERSEN, J. L., AKIN, J. J., ANDERSON, W. N., WANG, D. & POCKOCK, S. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363, 1597-607.
- LI, Z. Y., TAVIANI, V., TANG, T., SADAT, U., YOUNG, V., PATTERSON, A., GRAVES, M. & GILLARD, J. H. 2009. The mechanical triggers of plaque rupture: shear stress vs pressure gradient. *Br J Radiol*, 82 Spec No 1, S39-45.
- LINDMAN, B. R., BONOW, R. O. & OTTO, C. M. 2013. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*, 113, 223-37.
- LOOSE, S., SOLOU, D., STRECKER, C., HENNEMUTH, A., HÜLLEBRAND, M., GRUNDMANN, S., ASMUSSEN, A., TREPPNER, M., URBACH, H. & HARLOFF, A. 2023. Characterization of aortic aging using 3D multi-parametric MRI-long-term follow-up in a population study. *Sci Rep*, 13, 6285.
- MALEK, A. M., ALPER, S. L. & IZUMO, S. 1999. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama*, 282, 2035-42.
- MEMBERS, A. T. F., VAHANIAN, A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARÓN-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S., SCHÄFERS, H.-J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L., ZEMBALA, M., GUIDELINES, E. C. F. P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KIRCHHOF, P., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Ž., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., REVIEWERS:, D., POPESCU, B. A., VON SEGESSER, L., BADANO, L. P., BUNC, M., CLAEYS, M. J., DRINKOVIC, N., FILIPPATOS, G., HABIB, G., KAPPETEIN, A. P., KASSAB, R., LIP, G. Y. H., MOAT, N., NICKENIG, G., OTTO, C. M., PEPPER, J., PIAZZA, N., PIEPER, P. G., ROSENHEK, R., SHUKA, N., SCHWAMMENTHAL, E., SCHWITTER, J., MAS, P. T., TRINDADE, P. T. & WALTHER, T. 2012. 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). *European Heart Journal*, 33, 2451-2496.

- MITCHELL, G. F., VAN BUCHEM, M. A., SIGURDSSON, S., GOTAL, J. D., JONSDOTTIR, M. K., KJARTANSSON, Ó., GARCIA, M., ASPELUND, T., HARRIS, T. B., GUDNASON, V. & LAUNER, L. J. 2011. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*, 134, 3398-407.
- MITCHELL, G. F., VITA, J. A., LARSON, M. G., PARISE, H., KEYES, M. J., WARNER, E., VASAN, R. S., LEVY, D. & BENJAMIN, E. J. 2005. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112, 3722-8.
- NISHIMURA, R. A., OTTO, C. M., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., 3RD, GUYTON, R. A., O'GARA, P. T., RUIZ, C. E., SKUBAS, N. J., SORAJJA, P., SUNDT, T. M., 3RD & THOMAS, J. D. 2014. 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*, 63, e57-185.
- OHYAMA, Y., AMBALE-VENKATESH, B., NODA, C., CHUGH, A. R., TEIXIDO-TURA, G., KIM, J. Y., DONEKAL, S., YONEYAMA, K., GJESDAL, O., REDHEUIL, A., LIU, C. Y., NAKAMURA, T., WU, C. O., HUNDLEY, W. G., BLUEMKE, D. A. & LIMA, J. A. 2016. Association of Aortic Stiffness With Left Ventricular Remodeling and Reduced Left Ventricular Function Measured by Magnetic Resonance Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9.
- OHYAMA, Y., REDHEUIL, A., KACHENOURA, N., AMBALE VENKATESH, B. & LIMA, J. A. C. 2018. Imaging Insights on the Aorta in Aging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11, e005617.
- OSNABRUGGE, R. L., MYLOTTE, D., HEAD, S. J., VAN MIEGHEM, N. M., NKOMO, V. T., LEREUN, C. M., BOGERS, A. J., PIAZZA, N. & KAPPETEIN, A. P. 2013. 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*, 62, 1002-12.
- POWELL, J. T., VINE, N. & CROSSMAN, M. 1992. On the accumulation of D-aspartate in elastin and other proteins of the ageing aorta. *Atherosclerosis*, 97, 201-8.
- QUAST, C., BÖNNER, F., POLZIN, A., VEULEMANS, V., CHENNUPATI, R., GYAMFI POKU, I., PFEILER, S., KRAMSER, N., NANKINOVA, M., STAUB, N., ZWECK, E., JOKIEL, J., KEYSER, F., HOFFE, J., WITKOWSKI, S., BECKER, K., LEUDERS, P., ZAKO, S., ERKENS, R., JUNG, C., FLÖGEL, U., WANG, T., NEIDLIN, M., STEINSEIFER, U., NIEPMANN, S. T., ZIMMER, S., GERDES, N., CORTESE-KROTT, M. M., FEELISCH, M., ZEUS, T. & KELM, M. 2024. Aortic Valve Stenosis

- Causes Accumulation of Extracellular Hemoglobin and Systemic Endothelial Dysfunction. *Circulation*, 150, 952-965.
- RAHIMI, K., MOHSENI, H., KIRAN, A., TRAN, J., NAZARZADEH, M., RAHIMIAN, F., WOODWARD, M., DWYER, T., MACMAHON, S. & OTTO, C. M. 2018. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J*, 39, 3596-3603.
- RANA, J. S., KHAN, S. S., LLOYD-JONES, D. M. & SIDNEY, S. 2021. Changes in Mortality in Top 10 Causes of Death from 2011 to 2018. *J Gen Intern Med*, 36, 2517-2518.
- ROBERTS, W. C. & KO, J. M. 2005. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111, 920-5.
- RUTKOVSKIY, A., MALASHICHEVA, A., SULLIVAN, G., BOGDANOVA, M., KOSTAREVA, A., STENSLØKKEN, K. O., FIANE, A. & VAAGE, J. 2017. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc*, 6.
- SHU, S., YANG, Y., SUN, B., SU, Z., FU, M., XIONG, C., ZHANG, X., HU, S. & SONG, J. 2023. Alerting trends in epidemiology for calcific aortic valve disease, 1990-2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 9, 459-473.
- SOULAT, G., SCOTT, M. B., ALLEN, B. D., AVERY, R., BONOW, R. O., MALAISRIE, S. C., MCCARTHY, P., FEDAK, P. W. M., BARKER, A. J. & MARKL, M. 2022. Association of Regional Wall Shear Stress and Progressive Ascending Aorta Dilation in Bicuspid Aortic Valve. *JACC Cardiovasc Imaging*, 15, 33-42.
- STRANGE, G., STEWART, S., CELERMAJER, D., PRIOR, D., SCALIA, G. M., MARWICK, T., ILTON, M., JOSEPH, M., CODDE, J. & PLAYFORD, D. 2019. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 74, 1851-1863.
- SUN, L., LI, X., WANG, G., SUN, J., ZHANG, X., CHI, H., CAO, H., MA, W., YAN, Z. & LIU, G. 2022. Relationship Between Length and Curvature of Ascending Aorta and Type a Dissection. *Front Cardiovasc Med*, 9, 927105.
- SÜNDERMANN, S. H. & FALK, V. 2014. Zur Leitlinie Herzklappenerkrankungen der ESC und EACTS Version 2012. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 28, 47-54.
- THE HOROS PROJECT. 2019. *Horos v3.3.6* [Online]. GitHub. Available: <https://github.com/horosproject/horos/releases/tag/20191217> [Accessed 19.04.2026].
- 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, K. H., JEPSSON, A., JÜNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SÁDABA, J. R.,

- TRIBOUILLOY, C. & WOJAKOWSKI, W. 2022. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 43, 561-632.
- VAN BORTEL, L. M., LAURENT, S., BOUTOUYRIE, P., CHOWIENCZYK, P., CRUICKSHANK, J. K., DE BACKER, T., FILIPOVSKY, J., HUYNBRECHTS, S., MATTACE-RASO, F. U., PROTOGEROU, A. D., SCHILLACI, G., SEGERS, P., VERMEERSCH, S. & WEBER, T. 2012. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 30, 445-8.
- VINCENT, F., TERNACLE, J., DENIMAL, T., SHEN, M., REDFORS, B., DELHAYE, C., SIMONATO, M., DEBRY, N., VERDIER, B., SHAHIM, B., PAMART, T., SPILLEMAEKER, H., SCHURTZ, G., PONTANA, F., THOURANI, V. H., PIBAROT, P. & VAN BELLE, E. 2021. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *Circulation*, 143, 1043-1061.
- VLACHOPOULOS, C., AZNAOURIDIS, K. & STEFANADIS, C. 2010. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1318-27.
- VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., KARUNAHARAMOORTHY, A., TRAUZEDDEL, R. F., BARKER, A. J., BLASZCZYK, E., MARKL, M. & SCHULZ-MENGER, J. 2016. Evaluation of Aortic Blood Flow and Wall Shear Stress in Aortic Stenosis and Its Association With Left Ventricular Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9, e004038.
- WANG, J. C. & BENNETT, M. 2012. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*, 111, 245-59.
- WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W., AGABITI ROSEI, E., AZIZI, M., BURNIER, M., CLEMENT, D. L., COCA, A., DE SIMONE, G., DOMINICZAK, A., KAHAN, T., MAHFOUD, F., REDON, J., RUILOPE, L., ZANCHETTI, A., KERINS, M., KJELDSSEN, S. E., KREUTZ, R., LAURENT, S., LIP, G. Y. H., MCMANUS, R., NARKIEWICZ, K., RUSCHITZKA, F., SCHMIEDER, R. E., SHLYAKHTO, E., TSIIOUFIS, C., ABOYANS, V. & DESORMAIS, I. 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39, 3021-3104.
- WILLIAMS, J. G., MARLEVI, D., BRUSE, J. L., NEZAMI, F. R., MORADI, H., FORTUNATO, R. N., MAITI, S., BILLAUD, M., EDELMAN, E. R. & GLEASON, T. G. 2022. Aortic Dissection is Determined by Specific Shape and Hemodynamic Interactions. *Ann Biomed Eng*, 50, 1771-1786.
- YAN, A. T., KOH, M., CHAN, K. K., GUO, H., ALTER, D. A., AUSTIN, P. C., TU, J. V., WIJEYSUNDERA, H. C. & KO, D. T. 2017. Association Between Cardiovascular

- Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*, 69, 1523-1532.
- ZHANG, B., MILLER, V. M. & MILLER, J. D. 2019. Influences of Sex and Estrogen in Arterial and Valvular Calcification. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 622.
- ZHENG, K. H., TZOLOS, E. & DWECK, M. R. 2020. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin*, 38, 1-12.

VI. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Sagittales Einzelbild eines CT's eines 81-jährigen männlichen ASIII-Patienten von der Aortenwurzel bis zur Aortenbifurkation.	17
Abbildung 2: Axialer Einzelausschnitt eines CT's eines 83-jährigen männlichen ASIII-Patienten. Markiert sind wandständige kalzifizierte Plaques mittels ROI's in der Aorta ascendens und Aorta descendens.	18
Abbildung 3: Histogramm des Gesamtkalkvolumens innerhalb der ASIII-Kohorte. Der Normalverteilungstest mittels Shapiro-Wilk ist mit $p < 0,001$ negativ.	20
Abbildung 4: Balkendiagramm: Verteilung des Kalkvolumens innerhalb der Aorta bei ASIII-Patienten ($n = 68$).	21
Abbildung 5: Boxplots: Vergleich des Kalkvolumens der einzelnen Aortenabschnitte zwischen Männern und Frauen in der ASIII-Kohorte. Veranschaulicht werden hier die deutlichen Ausreißer in Aorta ascendens und descendens innerhalb der männlichen Gruppe.	24
Abbildung 6: Boxplot: Vergleich der Pulswellengeschwindigkeit über der Aorta der ASIII-Patienten mit der gesunden 65+-jährigen Kohorte.	28
Abbildung 7: Kein Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb der Aorta und ihrer thorakalen Gesamtverkalkung in ASIII-Patienten ($n = 46$) ($r_s = -0,025$ und $p = 0,870$).	29
Abbildung 8: Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe steigt mit zunehmender Aortenklappenverkalkung in ASIII-Patienten ($n = 64$). V_{max} (maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe).	30
Abbildung 9: Eine geringe Aortenklappenverkalkung ist mit höherer maximaler Wandschubspannung assoziiert. Wandschubspannung WSS in Pa.	36
Abbildung 10: Die maximale Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta ascendens ist positiv assoziiert mit der maximalen Wandschubspannung. Maximale Wandschubspannung Max WSS (Pa); Maximale Spitzenflussgeschwindigkeit als Peak Velocity (cm/s).	38
Abbildung 11: Die maximale Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta descendens ist positiv assoziiert mit ihrer maximalen Wandschubspannung. Maximale Wandschubspannung Max WSS (Pa); Maximale Spitzenflussgeschwindigkeit als Peak Velocity (cm/s).	39
Abbildung 12: Ein erhöhter Durchmesser des Aortenannulus ist assoziiert mit einer erniedrigten Spitzenflussgeschwindigkeit innerhalb der Aorta descendens. Spitzenflussgeschwindigkeit als Peak Velocity (cm/s).	41

2. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	11
Tabelle 2: Klassifizierung der Aortenklappenstenose gemäß European Society of Cardiology. AVA (Aortic Valve Area). Mean gradient (mmHg) als durchschnittlicher Druck über der Aortenklappe).	12
Tabelle 3: Charakterisierung des Studienkollektivs. Mittelwerte einzelner somatischer Merkmale und Blutwerte des Studienkollektivs separiert nach ASIII-Patienten und der gesunden über 65 Jahre alten Vergleichskohorte.	19
Tabelle 4: Regionale Verteilung des Aortenalks. Auflistung der Mittelwerte der Kalkvolumens innerhalb der thorakalen Aorta in ASIII-Patienten ($n = 68$) mit Standardabweichung.	20

Tabelle 5: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie thorakaler Aortenverkalkung zwischen Männern und Frauen. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.	22
Tabelle 6: Vergleich des Kalkvolumens einzelner Aortenabschnitte zwischen Männern und Frauen. In allen Abschnitten wiesen Männer eine höhere Aortenverkalkung auf, signifikant in der Aortenklappe und der Aorta horizontalis. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.	23
Tabelle 7: Anteil der einzelnen Aortenabschnitte am Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta verglichen zwischen Frauen und Männern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Kalkverteilung.	25
Tabelle 8: Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen ASIII-Patienten und dem der gesunden über 65-jährigen Vergleichsgruppe. Es zeigten sich in der ASIII-Gruppe mehrere signifikant höhere Risikofaktoren. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Unterschieds $p < 0,05$.	26
Tabelle 9 Korrelation kardiovaskulärer Risikofaktoren mit dem Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta bei den ASIII-Patienten (n= 68). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Alter und Verkalkung sowie zwischen diastolischem Blutdruckwert, welche bei letzterem auch signifikant war. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	26
Tabelle 10: Vergleich einzelner Flussgeschwindigkeiten zwischen ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sowie die Pulswellengeschwindigkeit über der Aorta sind bei den ASIII-Patienten signifikant höher. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	27
Tabelle 11: Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit der ASIII-Patienten mit einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.	28
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Aortenklappenverkalkung bzw. Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta mit der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta bzw. mit der maximalen Geschwindigkeit über der Aortenklappe (Vmax AK). Die Verkalkung der Aortenklappe ist positiv assoziiert mit ihrer maximalen Flussgeschwindigkeit ($p < 0,001$). Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	29
Tabelle 13: Korrelation des Kalkvolumens der einzelnen Aortenabschnitte mit den regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten über der Aorta von ASIII-Patienten (n= 24). Die Verkalkung der Aortenklappe war negativ mit der regionalen Verkalkung von Aorta horizontalis und Aorta descendens assoziiert. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	31
Tabelle 14: Vergleich der einzelnen Flussgeschwindigkeiten zwischen den weiblichen und männlichen ASIII-Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.	32
Tabelle 15: Vergleich der erhobenen Druckparameter zwischen den ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die ASIII-Gruppe wies einen erhöhten Druck über der Aortenklappe sowie E/E'-Ratio auf ($p < 0,001$). Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	33
Tabelle 16: Korrelation der erhobenen Druckparameter mit der Verkalkung der Aortenklappe sowie der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta (n= 46). Die Verkalkung der Aortenklappe war positiv assoziiert ($p < 0,001$) mit dem Druck über der Aortenklappe (dPmax und dPmean). Die Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta zeigt eine negative Assoziation mit dem diastolischen Blutdruck. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	34
Tabelle 17: Vergleich der Wandschubspannung zwischen den ASIII-Patienten und der gesunden Vergleichsgruppe. Die ASIII-Gruppe wies innerhalb der Aorta ascendens eine erhöhte WSS auf. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	35

Tabelle 18: Korrelation der Wandschubspannung mit der Verkalkung der Aortenklappe sowie der Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta bei ASIII-Patienten (n= 24). Die Verkalkung der Aortenklappe war negativ assoziiert mit WSS über Aorta descendens. Die Gesamtverkalkung der thorakalen Aorta zeigte keinen Zusammenhang mit der WSS. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	36
Tabelle 19: Korrelation der regionalen Flussgeschwindigkeiten mit den jeweiligen regionalen Wandschubspannungen bei ASIII-Patienten (n= 24). Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang.	38
Tabelle 20: Korrelation der Verkalkung von Aortenklappe und Gesamtkalkvolumen der thorakalen Aorta mit den klappennahen Aortendurchmessern bei ASIII-Patienten (n= 50). Diese waren positiv assoziiert mit einer erhöhten Aortenklappenverkalkung. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	39
Tabelle 21: Korrelation der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe und der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta mit den klappennahen Aortendurchmessern bei ASIII-Patienten. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang.	40
Tabelle 22: Korrelation einzelner aortaler Durchmesser mit den regionalen Spitzenflussgeschwindigkeiten über der Aorta bei ASIII-Patienten (n= 24). Es zeigte sich eine negative Assoziation von Bulbusdurchmesser zu Spitzenflussgeschwindigkeit der Aorta descendens thoracalis. Markierung mittels * zur Darstellung eines signifikanten Ergebnisses $p < 0,05$.	40

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Florian Bönner bedanken, ohne dessen Begleitung und fachliche Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderes Dankeschön richtet sich an das Team der Study Nurses der Clinical Trial Unit der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD sowie an das Team des Cardiovascular Research Laboratory des UKD, die mir immer unterstützend zur Seite standen. Gleiches gilt auch für die weiteren Doktorandinnen meiner Arbeitsgruppe, Leia Esche und Lydia Kricke, denen ich hier ebenfalls herzlich danken möchte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums und der Promotion bedingungslos unterstützt hat.