

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΒΑΘΜΟΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ:
ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ : ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΣΤΕΡΓΙΑΝΟΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2024**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Στεργιανού Ευάγγελου

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Στεργιανού Ευάγγελου, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Στεργιανού Ευάγγελου με τίτλο **«ΒΑΘΜΟΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ: ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Τούτουζας Κωνσταντίνος , επιβλέπων (Υπογραφή)_____

Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή)_____

Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή)_____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την ερευνητική ομάδα με την οποία ολοκληρώσαμε τη συλλογή, αξιολόγηση και ανάλυση των δεδομένων πάνω στα οποία βασίστηκε η παρούσα εργασία .

Θα ήθελα να απευθύνω, επίσης, ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα, καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να συλλέξω στοιχεία από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική κλινική του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κα Κυρίτση Ελένη, με τη σημαντική συνδρομή της οποίας ολοκληρώθηκε η διπλωματική εργασία. Οι καίριες παρατηρήσεις της απεδείχθησαν καθοριστικές τόσο για την παρούσα εργασία, όσο και για μελλοντικές επιστημονικές εργασίες.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, μέλους της τριμελούς επιτροπής, μέσω του οποίου μου δόθηκε η ευκαιρία να εξελιχθώ επιστημονικά.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Δρακοπούλου Μαρία και τον κ.Μπενέτο Γεώργιο για τη βοήθεια και τη συμβολή της για την ολοκλήρωση της εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	9
Επιδημιολογικά δεδομένα	9
Αίτια στένωσης αορτικής βαλβίδας	10
Παθοφυσιολογία	13
Κλινική εικόνα	16
Σημειολογία	12
Διάγνωση και παρακολούθηση	18
Διαγνωστική προσέγγιση	20
Σταδιοποίηση στένωσης αορτικής βαλβίδας	36
Τεχνικά ζητήματα σε αορτική στένωση με χαμηλή κλίση πίεσης	39
Φυσιολογικά αίτια αορτικής στένωσης με χαμηλή κλίση πίεσης	42
Ολοκληρωμένη εκτίμηση ασθενών με αορτική στένωση	44
Θεραπεία	45
Επιλογή τρόπου παρέμβασης	50
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55
ΣΚΟΠΟΣ	56
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	56
Δείγμα της μελέτης	56
Κριτήρια επιλογής ασθενών	57
Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών	57
Μεθοδολογία	57
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	58
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	59
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	60
Περιγραφικά αποτελέσματα	60
Στατιστικά αποτελέσματα	61

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ.....	66
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	73
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	75
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	75
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	76
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	79
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	95

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασβέστωση της αορτικής βαλβίδας αναφέρεται σε μια παθολογική διαδικασία διήθησης λιπιδίων, φλεγμονής και ασβεστοποίησης των γλωχίνων της αορτικής βαλβίδας. Αποτελεί ένα φάσμα ασθενειών από τη σκλήρυνση της αορτής έως τη σοβαρή αορτική στένωση. Η νόσος της ασβεστοποιημένης αορτικής βαλβίδας είναι η πιο κοινή αιτία αορτικής στένωσης (ΑΣ) μεταξύ των ενηλίκων στον δυτικό κόσμο και περιλαμβάνει τόσο τις διγλώχινες όσο και τις τριγλώχινες βαλβίδες. Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, και η σοβαρή ΑΣ, εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, είναι θανατηφόρος λίγα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων. Καμία φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μετριάσει την προοδευτική ασβεστοποίηση της βαλβίδας, ούτε να βελτιώσει την επιβίωση. Η θεραπεία εκλογής είναι η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (AVR), ενώ τα τελευταία χρόνια η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI) έχει αναδειχθεί ως επιλογή.¹

Μελέτες για τον επιπολασμό της νόσου καταδεικνύουν ότι η συνολική επιβάρυνση λόγω ΑΣ στον γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων είναι σημαντική. Τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού δείχνουν ξεκάθαρα ότι οι δυτικοί πληθυσμοί γερνούν, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω τον αντίκτυπο της ΑΣ. Δεν υπάρχει διαθέσιμη αποτελεσματική ιατρική θεραπεία για ασθενείς με ΑΣ και εάν δεν αντιμετωπιστεί με παρέμβαση, η εκτιμώμενη 5ετής επιβίωση της σοβαρής ΑΣ είναι μόνο 15% έως 50%. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία της ΑΣ στους ηλικιωμένους θα έχει αυξανόμενο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία και την κατανάλωση πόρων υγειονομικής περίθαλψης στο μέλλον.²

Στις ανεπτυγμένες χώρες, η ΑΣ είναι η τρίτη πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσος μετά τη στεφανιαία νόσο και τη συστηματική αρτηριακή υπέρταση, με επιπολασμό 0,4% στον γενικό πληθυσμό και 1,7% στον πληθυσμό >65 ετών. Η συγγενής ανωμαλία (διγλώχινα βαλβίδα) και η μεγαλύτερη ηλικία είναι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την ασβεστοποιημένη ΑΣ. Το μεταβολικό σύνδρομο και τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) στο πλάσμα έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ασβεστοποιημένης ΑΣ. Η παθοφυσιολογία της ασβεστοποιημένης ΑΣ είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες, εναπόθεση και οξείδωση

λιποπρωτεϊνών, χρόνια φλεγμονή, οστεοβλαστική μετάπτωση των διάμεσων κυττάρων της καρδιακής βαλβίδας και ενεργό ασβεστοποίηση φυλλαδίου. Αν και καμία φαρμακοθεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της εξέλιξης της ΑΣ, οι πολλά υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι περιλαμβάνουν τη λιποπρωτεΐνη (α), το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, τον ενεργοποιητή υποδοχέα του συνδέτη NF-κΒ (RANKL, επίσης γνωστό ως TNFSF11) και τις εκτονουκλεοτιδάσες.^{3,4}

Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της ΑΣ βασίζονται στην εκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης και της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας με ηχοκαρδιογράφημα Doppler και στην παρουσία συμπτωμάτων.⁴

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας (Agatston σκορ) με τη χρησιμοποίηση κριτηρίων αιμοδυναμικού εργαστηρίου.

Δευτερεύοντα σκοπό αποτελεί η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του Agatston σκορ της ΑΒ και της μέγιστης κλίσης πίεσης διαμέσω της ΑΒ, όπως επίσης και των παραγόντων που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της εν λόγω μεθόδου στην ανεύρεση των ασθενών με σοβαρή ΑΣ.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στη στένωση της αορτικής βαλβίδας, επιδημιολογία, αίτια, συμπτώματα, αντιμετώπιση κλπ, και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας (ΑΣ) αποτελεί την πιο συχνή, κλινικά σημαντική βαλβιδοπάθεια στις αναπτυγμένες χώρες. Αναφέρεται πως αποτελεί την 3^η πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσο μετά τη στεφανιαία νόσο και την αρτηριακή υπέρταση. Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες ανά την υφήλιο σημειώνεται πως 1-2% των ατόμων άνω των 65 ετών και 12% των ατόμων άνω των 75 ετών πάσχουν από ασβεστοποιό ΑΣ. Επισημαίνεται δε, πως ανάμεσα σε αυτούς άνω των 75, το 3,4% φέρουν σοβαρή αορτική στένωση (ΑΣ) [95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 1,1%-5,7%].

Η σκλήρυνση των πτυχών της αορτικής βαλβίδας (ΑΒ), που αποτελεί προάγγελο των περισσότερων περιπτώσεων ασβεστοποιού στένωσης της ΑΒ, αυξάνεται επίσης με την ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως η ανώμαλη πάχυνση ή ασβέστωση των πτυχών της ΑΒ που δεν προκαλεί σημαντική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής (ΑΡ) κοιλίας και αποτελεί πολύ συχνό εύρημα σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με σκλήρυνση της ΑΒ οδηγείται σε αιμοδυναμικά σημαντική ασβέστωση της ΑΒ με απότοκο τη στένωσή της. Συνήθως είναι ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο καρδιακής απεικόνισης, είτε με διαθωρακικό υπερηχογράφημα ή με αξονική τομογραφία (ΑΤ) καρδιάς¹.

Η σκλήρυνση της ΑΒ είναι παρούσα στο 25% των ατόμων άνω των 65 ετών και σε περίπου 50% αυτών άνω των 85 ετών. Αντίθετα, η ετήσια επίπτωση της ΑΣ είναι 1,8% ανά έτος. Ο βαθμός εξέλιξης της σκλήρυνσης σε στένωση κυμαίνεται από 1,8%-1,9% ανά έτος. Λόγω της συνεχιζόμενης γήρανσης του παγκοσμίου πληθυσμού, της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και των καλύτερων θεραπευτικών εφαρμογών, η επίπτωση των ασθενών με ΑΣ αναμένεται να αυξηθεί δραματικά τα επόμενα 50 χρόνια, από 2 έως 3 φορές περισσότερο στις αναπτυγμένες χώρες².

Η ασβεστοποιός ΑΣ είναι αποτέλεσμα της προοδευτικά επιδεινούμενης ινωδοασβεστοποιού εκφύλισης που συμβαίνει σε αρχικά φυσιολογικές τριγλώχινες ΑΒ ή σε συγγενώς ανώμαλες (διγλώχινες) ΑΒ. Στη δεύτερη περίπτωση, η στένωση

της βαλβίδας αναπτύσσεται τυπικά μία με δύο δεκαετίες νωρίτερα από' ότι σε φυσιολογικές, τριγλώχινες ΑΒ³.

Παρ' ότι η επίπτωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας είναι μεγαλύτερη απ' ότι η ΑΣ, σύμφωνα με έρευνες του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, εντούτοις η ΑΣ παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη κλινική σημασία. Στην έρευνα Euro Heart, η ΑΣ ήταν πιο πιθανό να υπάρχει σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε καρδιολογικές κλινικές ή παραπέμφθηκαν για καρδιοχειρουργική παρέμβαση. Επιπλέον, η ασβεστοποιός ΑΣ αποτελεί το 34% των παθήσεων των φυσικών βαλβίδων της καρδιάς ενώ η ανεπάρκεια μιτροειδούς για το 25%, ενώ αντίστοιχα η ΑΣ υπήρχε στο 47% των ασθενών που έκαναν χειρουργείο ανοιχτής καρδιάς σε σύγκριση με την ανεπάρκεια μιτροειδούς, που υπήρχε μόλις στο 14% των περιπτώσεων⁴.

Αντίθετα με τις αναπτυσσόμενες, στις αναπτυσσόμενες χώρες η επιδημιολογία και η αιτιολογία της ΑΣ διαφέρει σημαντικά, κυρίως λόγω της αυξημένης επίπτωσης του ρευματικού πυρετού και των ρευματικών βαλβιδοπαθειών σε αυτούς τους πληθυσμούς. Στις περιπτώσεις ρευματικής νόσου, η μεμονωμένη προσβολή της αορτικής βαλβίδας είναι σπάνια (λιγότερο από 10% των αναφερόμενων περιπτώσεων), ενώ πολύ συχνά οδηγεί σε μικτή νόσο της ΑΒ (στένωση και ανεπάρκεια αυτής). Παρ' όλα αυτά, η επίπτωση της ασβεστοποιού ΑΣ αναμένεται στο μέλλον να αυξηθεί και στις αναπτυσσόμενες χώρες, λόγω της μείωσης των ρευματικών νοσημάτων και της επικείμενης αύξησης του προσδόκιμου ζωής⁵.

Αίτια στένωσης αορτικής βαλβίδας

Η βαλβιδική ΑΣ έχει τρία κύρια αίτια: μια συγγενώς διγλώχινα ΑΒ η οποία παρουσιάζει ασβέστωση, ασβέστωση μιας φυσιολογικής τριγλώχινας βαλβίδας και ο ρευματικός πυρετός. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, σε μια σειρά 933 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση ΑΒ, το 50% αυτών είχαν διγλώχινα ΑΒ, με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται σε 66% στους ασθενείς κάτω των 70 ετών. Επιπλέον η ΑΣ μπορεί να προκαλείται από μια συγγενώς στενωμένη βαλβίδα η οποία προκαλεί συμπτώματα σε βρεφική ή παιδική συνήθως ηλικία. Σπάνιως, σοβαρή ΑΣ μπορεί να προκληθεί από εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση της ανιούσης

αορτής και της AB, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και παρατηρείται συχνά σε παιδιά με ομόζυγο τύπου 2 υπερλιποπρωτεϊναιμία. Τέλος, στα πλαίσια ρευματικού πυρετού, η συμμετοχή της AB εκδηλώνεται με οζώδη πάχυνση των γλωχίνων καθώς και της εγγύες ανιούσης αορτής, συνήθως χωρίς ασβέστωση¹.

Συγγενείς ανωμαλίες

Συγγενείς ανωμαλίες της AB περιλαμβάνουν τη μονόπτυχη, τη δίπτυχη και σπανίως την τετράπτυχη AB. Οι μονόπτυχες AB συνήθως προκαλούν σοβαρή απόφραξη σε βρεφική ακόμα ηλικία και αποτελούν τις πιο συχνές ανωμαλίες που συναντώνται στην εμβρυική βαλβιδική ΑΣ και σε βρέφη. Σπανίως δε, συναντώνται σε νέους ενήλικες, με την ανατομία τους να μιμείται εκείνη της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Αντιθέτως, οι δίπτυχες AB σπανίως αποτελούν το αίτιο στένωσης του στομίου της AB στην παιδική ηλικία. Συνήθως όμως προκαλούν σημαντική ανεπάρκεια της AB που ενδέχεται να απαιτεί και χειρουργική επιδιόρθωση. Οι περισσότεροι ασθενείς με δίπτυχη AB έχουν φυσιολογική βαλβιδική λειτουργία έως και την ενήλικη ζωή τους, όταν επιπρόσθετες επασβεστώσεις της βαλβίδας οδηγούν σε απόφραξη του χώρου εξόδου της ΑΡ κοιλίας⁶.

Ασβεστοποιός νόσος αορτικής βαλβίδας

Η ασβεστοποιός νόσος της AB (παλαιότερα γνωστή ως γεροντική ή εκφυλιστική) είναι πλέον η πιο συχνή αιτία ΑΣ. Η σκλήρυνση της AB, όπως εντοπίζεται σε υπερηχογραφική μελέτη ή με αξονική καρδιάς, αποτελεί το αρχικό στάδιο της ασβεστοποιού ΑΣ, φαίνεται πως συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για οξεία στεφανιαία σύνδρομα ενώ επίσης η παρουσία της αυξάνει την καρδιαγγειακή θνητότητα, ακόμα και επί απουσίας ΑΣ. Σύμφωνα με επιδημιολογικές παρατηρήσεις, υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ της ασβεστοποιού στένωσης της AB και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, προτείνοντας ότι η θεραπεία αυτών των παραγόντων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΣ.

Παλαιότερα, η ασβεστοποιός ΑΣ θεωρούταν ότι είναι αποτέλεσμα του «φυσιολογικού» μηχανικού στρες που ασκούταν στη βαλβίδα με το πέρασμα των ετών

(βλάβη wear and tear). Πλέον, είναι ευρέως αποδεκτό πως η ενεργοποίηση συγκεκριμένων βιολογικών μονοπατιών συμβάλλει στην έναρξη και την εξέλιξη της ασεβστοποιού νόσου της ΑΒ. Η περαιτέρω έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο, δύναται να συμβάλλει στην ανίχνευση στοχευμένων θεραπειών, ανάλογα με το μοριακό μονοπάτι που ενεργοποιείται, με στόχο την πρόληψη, την καθυστέρηση ή την αναστροφή των βιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για τη μετατροπή από την αορτική σκλήρυνση στη σοβαρή ΑΣ⁷.

Αναφορικά με την παθολογοανατομική των γλωχίνων της ΑΒ, είναι γνωστό πως τα διάμεσα βαλβιδικά κύτταρα (Valve Interstitial Cells, VIC's) αποτελούν τον κυρίαρχο κυτταρικό τύπο, ενώ υπάρχουν επίσης και λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Μέσω μιας σύνθετης διαδικασίας που περιλαμβάνει ενεργοποίηση ποικίλων μοριακών μηχανισμών, η εύκαμπτη ΑΒ γίνεται σκληρή και ακίνητη και χαρακτηρίζεται μακροσκοπικά από ίνωση και ασβέστωση. Η εν λόγω διαδικασία χαρακτηρίζεται από λιπώδη διήθηση των ιστών της βαλβίδας και οξειδωτικού στρες, τα οποία συνδράμουν στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα διάμεσα βαλβιδικά κύτταρα υπόκεινται σε οστεογενετικό επαναπρογραμματισμό και με αυτό τον τρόπο συμβάλλουν στην επιμετάλλωση της εξωκυττάριας ουσίας και, κατ' επέκταση στην ινωδοασβεστοποιό αναδιαμόρφωση (remodeling) της ΑΒ⁸.

Δεν είναι, τέλος, λίγες οι περιπτώσεις στις οποίες αναφέρεται πως η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην ασβέστωση της ΑΒ. Διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί κατά καιρούς με την ασβεστοποιό ΑΣ, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα της βιταμίνης D, των αλληλίων της ιντερλευκίνης 10 (Interleukin-10, IL-10), του υποδοχέα των οιστρογόνων, του υποδοχέα του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα 10 (Transforming Growth Factor-10, TGF-10) καθώς και αλληλίων της απολιποπρωτεΐνης Ε4. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με 2 μετα-αναλύσεις από τη Δανία, σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphism's, SNP's) στο γονίδιο της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Low-density Lipoprotein, LDL), παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ασβέστωση της ΑΒ, τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης Α [Lipoprotein A, Lp(a)] και σποραδικής ΑΣ. Πρόσφατες μελέτες, συσχετίζουν την Lp(a)

με την ασβεστοποιό ΑΣ μέσω της λιποπρωτεϊνικής φωσφοδιεστεράσης Α2 (Lipoprotein-associated Phosphodiesterase Α2, Lp-PLA2) και του μορίου της αυτοταξίνης. Η Lpa δρα ως φορέας τόσο της Lp-PLA2 όσο και της αυτοταξίνης, με τα δύο μόρια να βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες εντός των γλωχίνων σε άτομα με σοβαρή ασβεστοποιό ΑΣ. Η Lp-PLA2 μετατρέπει οξειδωμένα φωσφολιπίδια σε λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, ενώ ή αυτοταξίνη μετατρέπει της λυσοφωσφατιδυλοχολίνη σε λυσοφωσφατιδικό οξύ, το οποίο φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον οστεογενετικό προγραμματισμό των VIC's^{9,10}.

Ρευματικής αιτιολογίας

Η ρευματική ΑΣ προκαλείται από συγκόλληση των πτυχών και σχισμών της ΑΒ με αυξημένη αγγείωση των γλωχίνων του αορτικού δακτυλίου που έχει ως αποτέλεσμα τη σκλήρυνση των ελεύθερων ορίων των γλωχίνων. Ασβεστοποιημένα οζία δημιουργούνται με την πάροδο του χρόνου και στις δύο πλευρές της γλωχίνας και το στόμιο συρρικνώνεται και αποκτά κυκλικό ή τριγωνικό σχήμα. Λόγω της ιδιόμορφης παθολογίας της, συνήθως συνδυάζεται με ανεπάρκεια της ΑΒ. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με προσβεβλημένη ΑΒ λόγω ρευματικού πυρετού θα παρουσιάσουν συμμετοχή και της μιτροειδούς βαλβίδας³.

Παθοφυσιολογία

Η στένωση της ΑΒ οδηγεί σε πληθώρα παθοφυσιολογικών αλλαγών στο καρδιαγγειακό σύστημα, με στόχο τη μείωση της απόφραξης που προκαλεί στον χώρο εξόδου της ΑΡ κοιλίας. Στα αρχικά στάδια οι αλλαγές αυτές θεωρούνται αντιρροπιστικές και ωφέλιμες για τον οργανισμό. Ωστόσο, η παραμονή της σοβαρής ΑΣ και της υπερφόρτωσης της ΑΡ κοιλίας τελικά θα προκαλέσει μυοκαρδιακή βλάβη, οδηγώντας σε διαστολική και συστολική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο¹¹.

Υπερτροφικό μυοκαρδιακό remodeling

Η διατήρηση της καρδιακής παροχής όταν υπάρχει στενωμένη ΑΒ οδηγεί σε χρόνια αύξηση της πίεσης της ΑΡ κοιλίας. Ως απάντηση, η ΑΡ κοιλία συνήθως

υπόκειται σε υπερτροφικό remodeling που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων και αυξημένο πάχος τοιχωμάτων. Το remodeling της ΑΡ κοιλίας μπορεί να έχει τη μορφή συγκεντρικού remodeling, συγκεντρικής ή έκκεντρης υπερτροφίας. Σύμφωνα με το νόμο του Laplace, οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε μείωση της διατοιχωματικής τάσης (μεταφορτίου) και αποτελούν σημαντικό αντιρροπιστικό μηχανισμό για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής, που εξαρτάται άμεσα από το μεταφόρτιο της ΑΡ κοιλίας. Ωστόσο σύμφωνα με έρευνες, το υπερτροφικό remodeling φαίνεται πως όχι μόνο δεν διατηρεί την απόδοση της ΑΡ κοιλίας, αλλά όταν υπάρχει, συνδέεται με πιο σοβαρή δυσλειτουργία, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και, εν κατακλείδι, χειρότερη πρόγνωση¹².

Παρ' ότι θα αναμενόταν πως το υπερτροφικό remodeling και το στάδιό του θα καθοριζόταν αποκλειστικά και μόνο από τη βαρύτητα της ΑΣ, εντούτοις φαίνεται πως τόσο το φύλο, τα γονίδια όσο και διάφορες μεταβολικές διαταραχές επηρεάζουν άμεσα το κλινικό αποτέλεσμα και την εξέλιξη της νόσου¹³.

Διαστολική δυσλειτουργία

Το υπερτροφικό remodeling διαταράσσει τη χάλαση της ΑΡ κοιλίας και μειώνει την ευενδοτότητά της. Η απώλεια της ευενδοτότητας των μυοκαρδιακών κυττάρων, η αύξηση της μυοκαρδιακής ίνωσης καθώς και διάφορες μεταβολικές διαταραχές που διενεργούνται σε κυτταρικό επίπεδο, συμβάλλουν στην αύξηση της σκληρότητας της ΑΡ κοιλίας και τις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις πλήρωσης αυτής. Υπό αυτές τις συνθήκες, η κολπική συστολή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο διαστολικό «γέμισμα» της ΑΡ κοιλίας, καθώς αυξάνει τις πιέσεις πλήρωσης αυτής χωρίς να αυξάνεται η μέση πίεση του ΑΡ κόλπου. Με τον τρόπο αυτό, οι φλεβικές και τριχοειδικές πιέσεις των πνευμονικών αγγείων διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα, προλαμβάνοντας την πνευμονική συμφόρηση. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, η απώλεια του συγχρονισμένου κολπικού λακτίσματος, όπως για παράδειγμα στην κολπική μαρμαρυγή, ενδέχεται να οδηγήσει σε κλινική επιδείνωση του ασθενή με ΑΣ¹⁴.

Συστολική δυσλειτουργία

Η συστολική λειτουργία της ΑΡ κοιλίας, όπως αυτή εκφράζεται με το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ), παραμένει ανεπηρέαστη έως τα τελικά στάδια της νόσου. Ωστόσο, με τους νεότερους δείκτες συστολικής λειτουργίας που μετρούνται με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα, όπως παραδείγματος χάριν η επιμήκης συστολική τάση (Global Longitudinal Strain, GLS), η διαταραχή της συστολικής λειτουργίας δύναται να ανιχνευτεί σε πρωιμότερα στάδια, πριν τη μείωση του ΚΕ.

Στη διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας συμβάλλουν η σοβαρότητα της ΑΣ, μεταβολικές διαταραχές, το αγγειακό φορτίο, ανεπαρκής υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας, η μη προσαρμοστική υπερτροφία, η μυοκαρδιακή ισχαιμία και η ίνωση³.

Επακόλουθα μυοκαρδιακού remodeling

Το μυοκαρδιακό remodeling έχει ως αποτέλεσμα τη μυοκαρδιακή ίνωση που, σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται να αποτελεί σημαντικό αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ΑΣ. Δημιουργείται στα πλαίσια του υπερτροφικού αντιρροπιστικού remodeling της ΑΡ κοιλίας και συνήθως είναι διάχυτο, σε όλη την έκταση της ΑΡ κοιλίας. Επιπρόσθετα, ασθενείς με έκδηλη μυοκαρδιακή ίνωση αλλά φυσιολογικό ΚΕ, είναι πιο πιθανό να έχουν χειρότερα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και εν γένει χειρότερη πρόγνωση μετά από αντικατάσταση της ΑΒ σε σύγκριση με ασθενείς που δεν παρουσιάζουν εκτεταμένη ίνωση¹⁵.

Αλλαγές ωστόσο παρατηρούνται τόσο στα πνευμονικά όσο και στα συστηματικά αγγεία. Η υπερφόρτωση πίεσης της ΑΡ κοιλίας οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις στο πνευμονικό δίκτυο, με αποτέλεσμα την πνευμονική υπέρταση στο 15-20% των περιπτώσεων της ΑΣ. Αρχικά, παρατηρείται αύξηση μόνο του φλεβικού πνευμονικού δικτύου, ωστόσο με την εξέλιξη της νόσου διενεργούνται αλλαγές και στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η πνευμονική υπέρταση κατά την άσκηση συσχετίζεται με μειωμένο χρονικό διάστημα χωρίς συμβάματα (event-free survival). Ακόμη, φαίνεται πως το συστηματικό αγγειακό δίκτυο συμμετέχει ενεργά στη διαμόρφωση του μεταφόρτιου της ΑΡ κοιλίας. Αιμοδυναμικές μελέτες με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα φαίνεται πως αυξάνουν τον

όγκο παλμού της ΑΡ κοιλίας παρά την αμετάβλητη ΑΣ. Η αγγειακή σκληρότητα (stiffness), το συνολικό αγγειακό φορτίο και η συστηματική αρτηριακή πίεση, φαίνεται πως συνδέονται με remodeling της ΑΡ κοιλίας σε άτομα με ΑΣ και με χειρότερη πρόγνωση¹⁶.

Τέλος, η ΑΣ συμβάλλει στη δημιουργία μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας, η αυξημένη συστολική πίεση όπως και η παράταση του χρόνου συστολής, συμβάλλουν στην αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου (oxygen – O₂). Την ίδια στιγμή, ακόμα και επί απουσίας επικαρδιακής στεφανιαίας νόσου, η μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών στο μυοκάρδιο, η αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της ΑΡ κοιλίας και η μείωση του διαστολικού χρόνου συμμετέχουν στη μειωμένη πίεση αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων και της μυοκαρδιακής αιματικής ροής. Τα παραπάνω προαναφερθέντα φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα, συμβάλλουν στη δημιουργία μυοκαρδιακής ισχαιμίας, κυρίως στο υπενδοκάρδιο¹⁷.

Κλινική εικόνα

Οι κλασικές κλινικές εκδηλώσεις της ΑΣ είναι η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), η συγκοπή και η στηθάγχη. Ωστόσο αυτές οι «κλασικές» εκδηλώσεις παρουσιάζονται σε τελικά στάδια της νόσου. Με την ευρεία διαθεσιμότητα των υπερήχων καρδιάς την εποχή μας, τα πιο συχνά συμπτώματα της ΑΣ είναι η δύσπνοια προσπαθείας ή μειωμένη ανοχή στην άσκηση, η ζάλη κατά την άσκηση (προσυγκοπή) και η στηθάγχη προσπαθείας. Παρ' ότι τα πιο συχνά, αυτά τα συμπτώματα συνήθως δεν υποδεικνύουν ΑΣ και οφείλονται σε κάποια άλλη πάθηση.

Ο ασθενής με ΑΣ είναι συνήθως ασυμπτωματικός για πολλά χρόνια παρά την απόφραξη του χώρου εξόδου της ΑΡ κοιλίας και τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Το διάστημα από την έναρξη της ΑΣ υπολογίζεται πως είναι περίπου 10-20 χρόνια. Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία αναφορικά με το επίπεδο απόφραξης που οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων, ανάλογα με το μέγεθος του ασθενούς και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Ως αποτέλεσμα, δεν υπάρχει συγκεκριμένη τιμή μέγιστης ταχύτητας στην ΑΒ, μέσης κλίσης πίεση διαμέσου της ΑΒ (mean gradient – MG) ή επιφανείας ΑΒ (aortic valve area – AVA) που να εντοπίζει με ακρίβεια την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συνήθως, οι ασθενείς με ΑΣ και φυσιολογική συστολική

λειτουργία δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, εκτός αν η ΑΣ είναι σοβαρού βαθμού. Αντιθέτως, ασθενείς με σοβαρή ΑΣ με υπερηχογραφικά κριτήρια μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, επειδή τα επίπεδα σοβαρότητας της ΑΣ έχουν επιλεγεί ώστε να παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία, αλλά όχι ειδικότητα.

Οι ασθενείς με σοβαρή ΑΣ, ακόμα και με την παρουσία ήπιων καρδιακών συμπτωμάτων, χρειάζονται έγκαιρη παρέμβαση, καθώς η μέση επιβίωση χωρίς επιδιόρθωση της ΑΒ είναι 2-3 χρόνια, με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Δύσπνοια

Το πιο συχνό σύμπτωμα της ΑΣ είναι η δύσπνοια, συνήθως στην προσπάθεια. Δύο παράγοντες αποτελούν τους βασικούς πυλώνες για τη δύσπνοια : η επηρεασμένη διαστολική λειτουργία ως αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΡ κοιλίας, καθώς επίσης και η αδυναμία της ΑΡ κοιλίας να αυξήσει την καρδιακή παροχή. Η συστολική δυσλειτουργία είναι ασύνηθες εύρημα ενώ η έκδηλη ΚΑ αποτελεί εύρημα τελικού σταδίου. Από τη στιγμή της εμφάνισης ΚΑ, ο ασθενής αιτιάζεται δύσπνοια ηρεμίας, εύκολη κόπωση και άλλα συμπτώματα χαμηλής παροχής. Επιπρόσθετα, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), αποτελεί συχνή συννοσηρότητα σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ και αναμένεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα αυτής¹⁸.

Προσυγκοπή και συγκοπή

Η συγκοπή ανευρίσκεται ως πρώτο σύμπτωμα σε ασθενείς με σοβαρή, συμπτωματική ΑΣ στο 10% των περιπτώσεων (ή στο 3% των ασθενών με σοβαρή ΑΣ ανεξαρτήτως συμπτωμάτων). Τα συμπτώματα αυτά αντικατοπτρίζουν τη μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή που συμβαίνει κατά την άσκηση.

Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετοί παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδράμουν στην κλινική εκδήλωση προσυγκοπής και συγκοπής κατά την άσκηση. Πρώτον, η γενικευμένη αγγειοδιαστολή στην άσκηση με σταθερή απόφραξη και κλάσμα εξώθησης μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση. Δεύτερον, η παροδική βραδυκαρδία που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη διακοπή της άσκησης. Τρίτον, ανωμαλίες στην απόκριση των τασεουποδοχέων έχουν ως

αποτέλεσμα την αδυναμία αύξησης της αρτηριακής πίεσης και, τέλος, η παρουσία αρρυθμιών, με πιο σημαντική την κοιλιακή μαρμαρυγή¹⁹.

Στηθάγχη

Η στηθάγχη προσπαθείας αποτελεί ένα ακόμα σύνηθες σύμπτωμα σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ. Περίπου οι μισοί ασθενείς με στηθάγχη έχουν υποκείμενη στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Επιπρόσθετα, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με σοβαρή ΑΣ χωρίς στηθάγχη πάσχουν από ΣΝ.

Η στηθάγχη σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ χωρίς σημαντική, αποφρακτική ΣΝ μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία με έναν από τους παρακάτω μηχανισμούς. Πρώτον, αυξημένες ανάγκες για O_2 ως αποτέλεσμα της αυξημένης συνολικής μάζας της ΑΡ κοιλίας (η κατανάλωση O_2 ανά γραμμάριο μάζας μυοκαρδίου είναι φυσιολογική). Δεύτερον, μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής (coronary flow reserve, CFR) λόγω υοκαρδιακών και αγγειακών παραγόντων. Τρίτον, η αυξημένη διαστολική πίεση της ΑΡ κοιλίας συμβάλλει στη μείωση της πίεσης αιμάτωσης στο υπενδοκαρδιακό μυοκάρδιο και, τέλος, μειωμένος διαστολικός χρόνος αιμάτωσης στεφανιαίων αγγείων σε ταχυκαρδία²⁰.

Λοιπή συμπτωματολογία

Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω αγγειοδυσπλασιών ή άλλων αγγειακών ανωμαλιών εμφανίζεται σε αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με ασβεστοποιό ΑΣ σε σύγκριση με υγιείς πληθυσμούς (σύνδρομο Heyde). Φαίνεται πως είναι αποτέλεσμα του μηχανικού στρες που ασκείται στα αιμοπετάλια από την ασβεστοποιημένη ΑΒ με απότοκο την αυξημένη συσσώρευσή τους, όπως επίσης και της μείωσης του παράγοντα von Willebrand. Επίσης, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις εγκεφαλικής εμβολής θραυσμάτων ασβεστίου από τη στενωμένη ΑΒ.

Σημειώνεται δε, πως ασθενείς με ΑΣ μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας όπως πυρετό, κόπωση, ανορεξία, ραχιαλγία, απώλεια βάρους. Ο κίνδυνος λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι μεγαλύτερος σε νέους ασθενείς με ήπιες ανωμαλίες της ΑΒ που προκαλούν στένωση, παρά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ασβεστοποιό ΑΣ, αλλά παρ' αυτά συμβαίνει και στους δυο προαναφερθέντες πληθυσμούς. Τέλος, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα μπορεί να είναι αποτέλεσμα βακτηριαιμίας από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο²¹.

Σημειολογία

Τα κύρια χαρακτηριστικά από την κλινική εξέταση ασθενών με ΑΣ περιλαμβάνουν την ψηλάφηση του καρωτιδικού σφυγμού, την εκτίμηση για συστολικό φύσημα και τον διχασμό του δεύτερου καρδιακού τόνου (S_2) καθώς και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.

Η ψηλάφηση του καρωτιδικού σφυγμού αντανακλά άμεσα την κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης. Το αναμενόμενο εύρημα σε σοβαρή ΑΣ είναι ο σφυγμός “parvus and tardus” με αργή άνοδο, καθυστερημένη κορύφωση και χαμηλής έντασης αρτηριακή κυματομορφή. Όταν είναι παρόν, το σημείο αυτό είναι ειδικό για σοβαρή ΑΣ. Ωστόσο αρκετοί ασθενείς με ΑΣ εμφανίζουν σοβαρές συννοσηρότητες, όπως ανεπάρκεια ΑΒ ή αρτηριακή υπέρταση, που επηρεάζουν την κυματομορφή και δεν εμφανίζουν parvus tardus καρωτιδικό σφυγμό. Επομένως, η απουσία του χαρακτηριστικού κύματος στις καρωτίδες δεν αποκλείει τη σοβαρή ΑΣ.

Κατά την ακρόαση, το συστολικό φύσημα εξώθησης της ΑΣ εμφανίζει τυπικά αυξανόμενη ένταση στο τέλος της συστολής και είναι καλύτερα ακουστό στη βάση της καρδιάς με αντανάκλαση στις καρωτίδες. Η διακοπή του φυσήματος προ του αορτικού στοιχείου του S_2 (A_2), αποτελεί σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό σημείο σε σύγκριση με το πανσυστολικό φύσημα της ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας. Σε ασθενείς με ασβεστωμένες ΑΒ το συστολικό φύσημα είναι εντονότερο στη βάση της καρδιάς, ωστόσο στοιχεία αυξημένης συχνότητας ενδέχεται να αντανακλούν στην κορυφή – το λεγόμενο φαινόμενο Gallavardin. Κατά γενική ομολογία, όσο δυνατότερο το φύσημα και όσο πιο κοντά στον S_2 είναι, τόσο σοβαρότερη η στένωση. Παρ’ ότι ένα συστολικό φύσημα 3^{ου} βαθμού ή μεγαλύτερου, είναι ειδικό εύρημα για σοβαρή ΑΣ, εντούτοις δεν είναι ευαίσθητο, και αρκετοί ασθενείς με σοβαρή ΑΣ έχουν 2^{ου} βαθμού φύσημα. Όταν η ΑΡ κοιλία ανεπαρκεί και μειώνεται ο όγκος παλμού (ΟΠ), το συστολικό φύσημα γίνεται πιο μαλακό και ορισμένες φορές, εξαφανίζεται πλήρως.

Ο διχασμός του S_2 αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στον αποκλεισμό της σοβαρής ΑΣ, καθώς ο φυσιολογικός διχασμός φανερώνει ότι οι γλωχίνες της ΑΒ έχουν διατηρημένη την ελαστικότητά τους για να παράγουν τον ήχο κλεισίματος του A_2 . Σε σοβαρή ΑΣ ο S_2 μπορεί να αποτελείται από μόνο έναν ήχο επειδή η

ασβέστωση και η σχετική ακινητοποίηση της ΑΒ κάνουν τον Α₂ μη ακουστό ή η σύγκλειση της πνευμονικής βαλβίδας (P₂) κρύβεται από το συστολικό φύσημα εξώθησης ή λόγω της παράτασης της συστολικής περιόδου της ΑΡ κοιλίας το Α₂ και το P₂ συμβαίνουν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα.

Τέλος, η ένταση του φυσήματος της ΑΣ ποικίλει από συστολή σε συστολή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή εκτακτοσυστολική αρρυθμία. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση της ΑΣ με την ανεπάρκεια μιτροειδούς, όπου το φύσημα παραμένει σχετικά σταθερής έντασης. Το φύσημα της βαλβιδικής ΑΣ αυξάνεται με το βαθύ κάθισμα, που αυξάνει τον ΟΠ. Αντίθετα, μειώνεται κατά τη δοκιμασία Valsalva και σε όρθια θέση, λόγω της μείωσης της ροής διαμέσω της ΑΒ²².

Διαγνωστική προσέγγιση

Διαθωρακικό Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχοκαρδιογράφημα (ΥΠΧΚ) αποτελεί την πιο συνήθη διαγνωστική εξέταση για την εκτίμηση της ΑΣ, καθώς και την επιλογή των ασθενών για θεραπευτική παρέμβαση. Η ΥΠΧΚ απεικόνιση επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της ανατομίας της ΑΒ, τον αριθμό, την πάχυνση, την κινητικότητα και την ασβέστωση των γλωχίνων, το αίτιο και τη σοβαρότητα της αορτικής ασβέστωσης και, κάποιες φορές, την άμεση απεικόνιση του στομίου της ΑΒ με τη χρησιμοποίηση της τρισδιάστατης (3-D) ΥΠΧΚ μελέτης. Επιπρόσθετα, μας προσφέρει την εκτίμηση της υπερτροφίας της ΑΡ κοιλίας και της συστολικής λειτουργίας αυτής, τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) της ΑΡ κοιλίας, τη μέτρηση των διαστάσεων των αορτικών κόλπων και την ανίχνευση συνυπάρχουσας νόσου της μιτροειδούς βαλβίδας. Τέλος, το επίμηκες συστολικό strain imaging αποτελεί μια ανερχόμενη ΥΠΧΚ τεχνική μελέτης της συστολικής λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας που έχει σημαντική προγνωστική αξία²³.

Η χρησιμοποίηση του Doppler ΥΠΧΚ και ειδικότερα, του έγχρωμου Doppler και του παλμικού (pulse wave – PW) Doppler, επιτρέπει τον ακριβή εντοπισμό του σημείου της ΑΣ και, ταυτόχρονα με την ανατομική εκτίμηση του χώρου εξόδου της ΑΡ κοιλίας (Left Ventricular Outflow Tract - LVOT) και της ανιούσης αορτής, διευκολύνουν την κατηγοριοποίηση της ΑΣ σε υποβαλβιδική, βαλβιδική και

υπερβαλβιδική. Επίσης, το συνεχές Doppler (Continuous wave – CW) επιτρέπει τη μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας διαμέσω της AB (Aortic Valve maximum velocity-AV Vmax), η οποία αποτελεί το πιο χρήσιμο μέσο για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΑΣ καθώς και την πρόγνωση των ασθενών. Η επιφάνεια της AB (Aortic Valve Area – AVA) υπολογίζεται βάση της εξίσωσης της συνέχειας και η μέση κλίση πίεσης διαμέσω της AB (Mean Pressure Gradient – MPG) βάση της τροποποιημένης εξίσωσης του Bernoulli. Τόσο η AVA όσο και οι μετρήσεις κλίσης πίεσης από δεδομένα της Doppler ΥΠΧΚ μελέτης αποτελούν αξιόπιστα εργαλεία που συμβαδίζουν με δεδομένα κλίσης πίεσης που ελήφθησαν από μετρήσεις πίεσης κατά την αιμοδυναμική μελέτη με ΑΡ καρδιακό καθετηριασμό. Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι η ακρίβεια των εν λόγω μετρήσεων εξαρτάται από τον υπερηχογραφιστή και απαιτεί μεγάλη κλινική εμπειρία, εκπαίδευση με έμφαση στις λεπτομέρειες και αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων.

Ο συνδυασμός του PW, CW και του έγχρωμου Doppler είναι επίσης χρήσιμος στην ανίχνευση και στην εκτίμηση της σοβαρότητας συνυπάρχουσας ανεπάρκειας AB (που συνυπάρχει στο 75% των περιπτώσεων ΑΣ με καθ' υπεροχή ΑΣ) και στον προσδιορισμό της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να είναι απαραίτητη η μελέτη επιπρόσθετων μέτρων σοβαρότητας της ΑΣ, όπως η χρήση του 3D ΥΠΧΚ.

Υπερηχογραφικοί δείκτες βαρύτητας αορτικής στένωσης

Η πρώτη αιμοδυναμική παράμετρος που πρέπει να αξιολογείται σε υποψία ΑΣ είναι η AV Vmax, όπως αυτή υπολογίζεται από τη χρήση του CW Doppler. Για τη σωστή μέτρησή της, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην τοποθέτηση του ηχοβολέα, ούτως ώστε να λαμβάνεται εικόνα παράλληλη στο αορτικό jet και τη δέσμη των υπερήχων. Σε κάποιες περιπτώσεις, για την ορθότερη μέτρηση απαιτείται η χρήση ειδικού ηχοβολέα (Pulse Echo Doppler Flow Velocity meter probe – PEDOF) για την επίτευξη της καλύτερης γωνίωσης. Η AV Vmax θα υπολογίζεται λαμβάνοντας υπ' όψιν το σήμα που αντιστοιχεί στην εξωτερική επιφάνεια της καμπύλης του CW, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται οι λεπτές γραμμές που οφείλονται σε artifact. Αξίζει να σημειωθεί, πως το σχήμα του σήματος μπορεί να δώσει πληροφορίες για τη σοβαρότητα της ΑΣ. Σήμα στο CW με πρώιμη κορύφωση αντιστοιχεί συνήθως σε

μέτρια ΑΣ, ενώ σήμα με αργή επιτάχυνση και καθυστερημένη κορύφωση σε σοβαρή ΑΣ. Για την ορθή εκτίμηση, απαιτούνται τουλάχιστον 3 παλμικές καταγραφές για ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό και τουλάχιστον 5 σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Πρώιμες κολπικές ή κοιλιακές συστολές θα πρέπει πάντα να απορρίπτονται²⁴.

Απαραίτητη θεωρείται η απεικόνιση από πολλαπλά ακουστικά παράθυρα, ούτως ώστε να καθοριστεί η μέγιστη AV Vmax. Σύμφωνα με μελέτες, η μέγιστη AV Vmax μπορεί να ληφθεί σε τομή διαφορετική της κορυφαίας 5 κοιλοτήτων στο 61% των περιπτώσεων, με την πλειοψηφία να αφορά τη δεξιά παραστερνική τομή (50%). Επιπρόσθετα, η μη χρησιμοποίηση ακουστικών παραθύρων πέραν των κορυφαίων, οδηγεί σε λανθασμένη ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΣ στο 23% των περιπτώσεων. Στη μελέτη των Nakatsuma κ.α ο προσδιορισμός της μέγιστης AV Vmax έχει και προγνωστική σημασία, καθώς όσο μεγαλύτερη είναι, τόσο χειρότερο το προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ. Σε ασθενείς που επιλέχθηκε να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, η αύξηση της AV Vmax συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο σχετιζόμενο με την ΑΣ και περισσότερες νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια²⁵.

Μια ακόμα απαραίτητη παράμετρος για την εκτίμηση της ΑΣ είναι η κλίση πίεσης διαμέσω της ΑΒ, τη διαφορά δηλαδή της πίεσης ανάμεσα στην ΑΡ κοιλία και την ανιούσα αορτή καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής. Η μέτρηση της μέγιστης κλίσης πίεσης (Peak Pressure Gradient – PPG) αντικατοπτρίζει τη μέγιστη ταχύτητα και δεν χρησιμοποιείται ως δείκτης ταξινόμησης της ΑΣ. Επιπρόσθετα, η PPG αναπαριστά τη μέγιστη στιγμιαία κλίση πίεσης μεταξύ ΑΡ κοιλίας και αορτής και όχι τη διαφορά της μέγιστης πίεσης της ΑΡ κοιλίας με τη μέγιστη της αορτής, που δεν συμβαίνουν την ίδια χρονική στιγμή. Η PPG που υπολογίζεται από το CW Doppler είναι πάντα μεγαλύτερη από αυτή που λαμβάνεται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Αντίθετα, η μέση κλίση πίεσης (Mean Pressure Gradient – MPG), η οποία αναπαριστά τη μέση τιμή της κλίσης πίεσης μεταξύ των δύο κοιλοτήτων καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής, φαίνεται πως συσχετίζεται περισσότερο με τη μέγιστη κλίση πίεσης κατά την αιμοδυναμική μελέτη στον ΑΡ καρδιακό καθετηριασμό και πρέπει πάντα να μετράται. Υπολογίζεται αυτόματα χρησιμοποιώντας το σήμα από το CW²⁶.

Εκτός από την ταχύτητα και τις κλίσεις πίεσης, τα οποία εξαρτώνται από την καρδιακή παροχή, η AVA θα πρέπει πάντα να υπολογίζεται, ειδικά σε ασθενείς με πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές ροές διαμέσω της AB, καθώς δεν επηρεάζεται στον ίδιο βαθμό σε μεγαλύτερο εύρος αιμοδυναμικών καταστάσεων. Προκύπτει από την εξίσωση της συνέχειας και βασίζεται στην αρχή διατήρησης της μάζας, η οποία κάνει την παραδοχή πως η ποσότητα αίματος που διέρχεται από το LVOT είναι ίση με αυτή διαμέσω της AB. Ο όγκος παλμού (ΟΠ) υπολογίζεται βάσει του γινομένου του ολοκληρώματος της ταχύτητας ως προς το χρόνο (Velocity – Time Integral – VTI) και της επιφάνειας διατομής (Cross Sectional Area – CSA) βάσει του τύπου :

$$AVA=(CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}) / VTI_{AV}.$$

Η διάμετρος του LVOT θα πρέπει να υπολογίζεται συστηματικά σε κάθε ΥΠΧΚ μελέτη ούτως ώστε να παρακολουθείται συστηματικά η εξέλιξη της ΑΣ του ασθενούς σε κάθε επίσκεψη. Αυτή λαμβάνεται στην επιμήκη παραστερνική προβολή στη βάση του δακτυλίου της AB ή 1-5 χιλιοστά πιο κεντρικά, κατά το μέσο της συστολής, χρησιμοποιώντας τα έσω όρια (inner edge to inner edge). Η μέτρηση του LVOT, όπως υποστηρίζουν μερικές μελέτες, 5-10 χιλιοστά κεντρικότερα του αορτικού δακτυλίου είναι λιγότερο ακριβής και αναπαραγώγιμη για τον υπολογισμό του ΟΠ και της AVA. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί πως, κατά τον υπολογισμό της AVA, η λανθασμένη μέτρηση του LVOT αποτελεί την κυριότερη πηγή μη ορθής μέτρησης αυτής.

Ο υπολογισμός του LVOT VTI γίνεται με τη χρησιμοποίηση του PW Doppler στην κορυφαία προβολή 5 κοιλοτήτων ή στην κορυφαία προβολή 3 κοιλοτήτων, κεντρικότερα της AB. Απαραίτητη για την ακριβή μέτρησή του θεωρείται η πρόσληψη της βέλτιστης ΥΠΧΚ εικόνας.

Εναλλακτικά, αντί για τη χρησιμοποίηση της εξίσωσης της συνέχειας, δύναται να χρησιμοποιηθεί η πλανιμέτρηση της AB για την άμεση μέτρηση της AVA, όταν η ποιότητα απεικόνισης είναι αποδεκτή, είτε σε διαθωρακική ή σε διοισοφάγειο ΥΠΧΚ μελέτη²⁷.

Εναλλακτικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες βαρύτητας

Ο δείκτης ταχύτητας Doppler (Doppler Velocity Index – DVI) αποτελεί έναν εναλλακτικό δείκτη βαρύτητας της ΑΣ, που είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε περιπτώσεις δύσκολης μέτρησης λόγω κακού ακουστικού παραθύρου της διαμέτρου του LVOT. Υπολογίζεται ως ο λόγος του LVOT VTI (λήψη με PW Doppler) προς το AV VTI (λήψη με CW Doppler) ή, εναλλακτικά, ως ο λόγος της μέγιστης ταχύτητας στο LVOT προς τη μέγιστη ταχύτητα στην AB. Αντικατοπτρίζει το μέγεθος του ενεργού βαλβιδικού στομίου της AB ως μέρος του LVOT-AVA. DVI μικρότερο του 0,25 συμβαδίζει με σοβαρή ΑΣ²⁸.

Δυναμικοί παράμετροι εξώθησης, όπως ο χρόνος επιτάχυνσης (Acceleration Time – AT), αλλά και ο λόγος του AT προς τον χρόνο εξώθησης (Ejection Time – ET), μπορούν να συμβάλλουν στη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων σταδίων βαρύτητας της ΑΣ. Ειδικότερα, AT>94ms ή λόγος AT/ET >0.35 ανιχνεύει τη σοβαρή ΑΣ με καλή ευαισθησία και ειδικότητα²⁹.

Όταν υπάρχει ΑΣ, η AP κοιλία αντιμετωπίζει διπλό μεταφόρτιο: το βαλβιδικό μεταφόρτιο λόγω της ΑΣ καθώς και το αρτηριακό μεταφόρτιο, λόγω χαμηλής αρτηριακής ευενδοτότητας. Η βαλβιδοαρτηριακή αντίσταση (Valvuloarterial Impedance – Zva) αποτελεί έναν χρήσιμο ΥΠΧΚ δείκτη βαρύτητας της ΑΣ που παραθέτει μια εκτίμηση για το συνολικό μεταφόρτιο της AP κοιλίας. Υπολογίζεται ως ο λόγος της εκτιμώμενης συστολικής πίεσης της AP κοιλίας (το άθροισμα της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του MPG της AB) προς τον ΟΠ διαιρεμένο με το δείκτη επιφανείας σώματος (Body Surface Area – BSA). Ο εν λόγω δείκτης έχει αποδειχθεί πως έχει προγνωστική σημασία και επομένως μπορεί να κατευθύνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΑΣ καθώς επίσης και τις θεραπευτικές επιλογές. Σύμφωνα με τον Lancelotti κα, ο Zva μεγαλύτερος από 5mmHG/ml/m² αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη μειωμένου διαστήματος χωρίς καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ΑΣ, ενώ ο hachicha et al έδειξε πως υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον Zva και τη μειωμένη επιβίωση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΑΣ^{30,31}.

Οι σημαντικότεροι χρησιμοποιούμενοι υπερηχογραφικοί δείκτες βαρύτητας της ΑΣ συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Υπερηχογραφικοί δείκτες βαρύτητας της αορτικής στένωσης

Δείκτης	Μονάδες	Μέθοδος Υπολογισμού	Όριο για σοβαρή ΑΣ
AV Vmax	m/sec	Άμεση μέτρηση με CW	>4
MPG	mmHg	$\Delta P = \Sigma 4v^2 / N$	>40
EOA/AVA	cm ²	Εξίσωση συνεχείας	<1
Indexed EOA	cm ² /m ²	EOA/AVA ως προς τον BSA	<0.6
DVI	-	$VR = VL_{VOT} / V_{AV}$	<0,25
Zva	mmHg/ml/m ²	$Zva = (\Sigma AP + \Delta P_{net}) / SV_i$	>4,5-5

N= αριθμός στιγμιαίων μετρήσεων, ΣΑΠ=Συστολική Αρτηριακή Πίεση, AVA=Aortic Valve Area, AV Vmax=Aortic Valve Maximum Velocity, BSA=Body Surface Area, CW=Continuous Wave Doppler, DVI=Doppler Velocity Index, EOA=Effective Orifice Area, MPG=Mean Pressure Gradient, P=pressure, SVi=Stroke Volume Indexed, V=Velocity, VR= Valve Resistance, Zva=Valvuloarterial Impedance

Ρόλος τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης

Η εξίσωση συνεχείας βασίζεται στην παραδοχή πως ο LVOT είναι κυκλικός και η επιμήκης παραστερνική προβολή διχοτομεί τον LVOT στη μέγιστη διάμετρό του. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, έχει ελλειπτικό σχήμα και αυτό αποτελεί ένα βασικό μειονέκτημα του υπολογισμού του με αυτόν τον τρόπο. Στην προκειμένη περίπτωση, μετράται η προσθιοπίσθια διάμετρος, η οποία είναι γενικά μικρότερη από την μέση-πλάγια, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της επιφάνειας του LVOT και, επομένως, του όγκου παλμού και της ενεργής AVA. Υπό αυτό το πρίσμα, η χρήση του τρισδιάστατου διοισοφάγειου ΥΠΧΚ (3D-ΥΠΧΚ) είναι μείζονος σημασίας και

μπορεί να υπερπηδήσει τον εν λόγω περιορισμό : επιτρέπει την άμεση μέτρηση του στομίου της ΑΒ με πλανιμέτρηση, όπως και της μέσης-πλάγιας διαμέτρου του LVOT³².

Το διοισοφάγειο 3D-ΥΠΧΚ έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερο σε σχέση με τη δισδιάστατη απεικόνιση για την απεικόνιση του αορτικού δακτυλίου και την ανάδειξη του σχήματος αυτού, ενώ οι μετρήσεις του είναι παρεμφερείς με αυτές που λαμβάνονται μέσω πολυτομικής ΑΤ και μαγνητικής τομογραφίας (ΜΤ) καρδιάς. Σύμφωνα με τον Ng et al η χρήση του 3D ΥΠΧΚ και, πιο συγκεκριμένα, της πλανιμέτρησης της ΑΒ συνδέθηκε με αναταξινόμηση της ΑΣ από σοβαρή σε μέτρια στο 25% των ασθενών που μελετήθηκαν. Επιπρόσθετα, επί απουσίας σημαντικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, δύναται να ληφθούν μέσω 3-D ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος της ΑΡ κοιλίας για τον υπολογισμό του ΟΠ, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εξίσωση συνεχείας για τη μέτρηση της ΑVA με μεγαλύτερη ακρίβεια. Τέλος, η χρήση του 3D-ΥΠΧΚ παίζει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της ελάχιστης επιφάνειας του στομίου της ΑΒ με τη μέθοδο της πλανιμέτρησης, καθώς επιτρέπει τον ακριβή χειρισμό της υπερηχογραφικής δέσμης, ούτως ώστε να γίνει λήψη της εικόνας με το μικρότερο δυνατό στόμιο της ΑΒ³³.

Εκτός από τη διάγνωση της ΑΣ και τις απαραίτητες μετρήσεις, το 3D-ΥΠΧΚ βοηθά και στην προεπεμβατική φάση της διακαθετηριακής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Replacement). Εκτός από τον προσδιορισμό του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου, της περιμέτρου και της επιφάνειας, επιτρέπει τη μέτρηση του ύψους της έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών από τους κόλπους του Valsalva^{32,33}.

Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Αρκετοί ασθενείς με ΑΣ μπορεί να μην παρουσιάζουν συμπτώματα, να τροποποιούν την καθημερινότητά τους και να μειώνουν τις δραστηριότητές τους ούτως ώστε να μην εμφανίζουν συμπτώματα ή να αποδίδουν τη συμπτωματολογία τους (δύσπνοια, κόπωση) στη γήρανσή τους. Οι διάφορες δοκιμασίες κοπώσεως μπορεί να φανούν χρήσιμες σε φαινομενικά ασυμπτωματικούς ασθενείς για την αποκάλυψη συμπτωμάτων ή για να φανερώσουν μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Σε καμία περίπτωση, ωστόσο, δεν θα πρέπει να διενεργούνται σε συμπτωματικούς

ασθενείς. Η πιο συνήθης δοκιμασία κοπώσεως που χρησιμοποιείται για αυτό το σκοπό είναι η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (stress echocardiography ή stress echo)³⁴.

Η ΥΠΧΚ μελέτη κατά την ηρεμία μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα όσο αφορά τη βαρύτητα της ΑΣ, ειδικά σε ασθενείς με πολύ ασβεστωμένες ΑΒ και χαμηλό κλάσμα εξώθησης, εξαιτίας της επηρεασμένης κινητικότητας των γλωχίνων και της χαμηλής κλίσης πίεσης που δημιουργείται, λόγω της μειωμένης προς τα εμπρός ροής. Σε αυτές τις περιπτώσεις ΑΣ με “χαμηλή ροή – χαμηλή κλίση πίεσης (Low Flow-Low Gradient – LFLG), το stress echo με δοβουταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΑΣ καθώς επίσης και για την ανίχνευση της υπολειμματικής συσπαστικότητας της ΑΡ κοιλίας³⁵.

Κατά τη διάρκεια του stress echo γίνεται ενδοφλέβια έγχυση δοβουταμίνης σε δόση από 5-20mg/kg/λεπτό, συνήθως για μεγαλύτερο διάστημα απ’ ότι χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ισχαιμίας, για τη μέτρηση του σήματος ροής από το ΡW για το LVOT και από το CW για την ΑΒ, με τον ΟΠ να υπολογίζεται από το VTI_{LVOT} . Μια αύξηση μεγαλύτερη του 20% στον ΟΠ θεωρείται ενδεικτική υπολειμματικής συσπαστικής ικανότητας του μυοκαρδίου. Η δοκιμασία θεωρείται μη διαγνωστική όταν συμβαίνει μόνο μικρή ή καθόλου ενίσχυση του ΟΠ. Η AVA υπολογίζεται τόσο στην ηρεμία όσο και στην φαρμακευτική κόπωση: σε περίπτωση αληθούς ΑΣ ο λόγος των ταχυτήτων της ΑΒ προς το LVOT θα αυξηθεί, ενώ στην «ψευδοσοβαρή» ΑΣ οι κλίσεις πίεσης του LVOT και της ΑΒ δεν αλλάζουν σημαντικά και η υπολογιζόμενη AVA παραμένει ίδια ή αυξάνεται, καθώς οι γλωχίνες ανοίγουν σε μεγαλύτερο βαθμό. Οι ασθενείς με αληθώς σοβαρή ΑΣ φαίνεται να επωφελούνται από αντικατάσταση της ΑΒ, ωστόσο επί παρουσίας στεφανιαίας νόσου ή επί απουσίας υπολειμματικής συσπαστικότητας της ΑΡ κοιλίας, η περιεπεμβατική θνητότητα αυξάνεται σημαντικά³⁶.

Μια υποομάδα ασθενών, συχνά γυναίκες με μικρό μέγεθος ΑΡ κοιλίας και υπέρταση, με προχωρημένη ΑΣ έχουν περιγραφεί να έχουν χαμηλή κλίση πίεσης και χαμηλές ροές διαμέσω της ΑΒ, παρά το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (>50%). Κατά τη δοκιμασία stress echo με δοβουταμίνη, αυτοί οι ασθενείς με “παράδοξη

χαμηλή ροή-χαμηλή κλίση πίεσης (Paradoxical Low-Flow Low-Gradient – PLFLG)” ΑΣ συνήθως έχουν μικρά στόμια ΑΒ, εύρημα συμβατό με αληθώς σοβαρή ΑΣ, ακόμα και με δοκιμασία κόπωσης, αλλά μικρές κλίσεις πίεσης, παρά το διατηρημένο ΚΕ. Αυτή η κατηγορία ασθενών εμφανίζει πτωχή πρόγνωση και παρουσιάζει σημαντική βελτίωση με αντικατάσταση της ΑΒ. Η εξήγηση για την πρόγνωση φαίνεται να είναι το συγκεντρικό remodeling της ΑΡ κοιλίας και η μυοκαρδιακή ίνωση που έχει ως αποτέλεσμα τη σοβαρή περιοριστική φυσιολογία και τον χαμηλό ΟΠ (που δεν αντικατοπτρίζεται ωστόσο από το ΚΕ λόγω του μικρού συνολικού όγκου της ΑΡ κοιλίας και της μειωμένης επιμήκους συστολικής συσπαστικότητας αυτής).

Επί υποψίας ύπαρξης PLFLG ΑΣ, θεωρείται απαραίτητος ο καθορισμός της σοβαρότητας της ΑΣ υπολογίζοντας τις μετρήσεις ως προς το δείκτη επιφανείας σώματος ($ΟΠ < 35 \text{ ml/m}^2$ θεωρείται χαμηλός) και μετρώντας το Global Longitudinal Strain (GLS) της ΑΡ κοιλίας. Η βελτιστοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της επιβίωσης αυτών των ασθενών, ενώ χρήσιμος θεωρείται ο υπολογισμός της βαρύτητας της ΑΣ χρησιμοποιώντας την ΑΤ καρδιάς και μέτρηση του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας³⁶.

Καρδιακός Καθετηριασμός

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, η ΥΠΧΚ μελέτη παρέχει όλες τις απαραίτητες αιμοδυναμικές πληροφορίες που απαιτούνται για τη διαχείρισή τους. Ο καρδιακός καθετηριασμός συνίσταται πλέον μόνο σε περιπτώσεις που ο μη επεμβατικός έλεγχος είναι μη διαγνωστικός, όταν οι κλινικές και οι υπερηχοκαρδιογραφικές πληροφορίες καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα ή όταν κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια στεφανιογραφίας προ της θεραπευτικής παρέμβασης³⁷.

Τρόπος μέτρησης κλίσης πίεσης στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

Ένας απλός τρόπος μέτρησης της κλίσης πίεσης είναι η ταυτόχρονη καταγραφή των πιέσεων της ΑΡ κοιλίας και της μηριαίας αρτηρίας που έχει γίνει η παρακέντηση. Ένας καθετήρας 4F χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της πίεσης στην ΑΡ κοιλία και ένας καθετήρας 6F μετρά την πίεση στη μηριαία αρτηρία. Αν και εύκολη στον υπολογισμό, η χρήση της πίεσης στη μηριαία αρτηρία που έχει τοποθετηθεί το

θηκάρι ως υποκατάστατο της αορτικής πίεσης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της κλίσης πίεσης διαμέσω της AB επειδή είναι αναξιόπιστη. Η καλύτερη τοποθεσία για τη μέτρηση της πίεσης μετά το επίπεδο της στένωσης είναι στο ύψος των στεφανιαίων αρτηριών, ενώ η πίεση της AP κοιλίας μπορεί να καταγράφεται ταυτόχρονα με τη χρησιμοποίηση καθετήρων pigtail διπλού αυλού, με τον εγγύς αυλό να βρίσκεται στην αορτική πλευρά και τον άπω αυλό εντός της AP κοιλίας. Μία άλλη επιλογή είναι η χρησιμοποίηση καθετήρα πολλαπλών χρήσεων, ο οποίος σταθεροποιείται αρχικά σε μια συγκεκριμένη αορτική θέση και ένα καλώδιο μέτρησης πίεσης προωθείται διαμέσω του καθετήρα διαπερνώντας την AB. Όποια τεχνική και να επιλεγεί, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πως οι καθετήρες βρίσκονται στην ιδανική θέση για την αποφυγή λανθασμένων μετρήσεων^{37,38}.

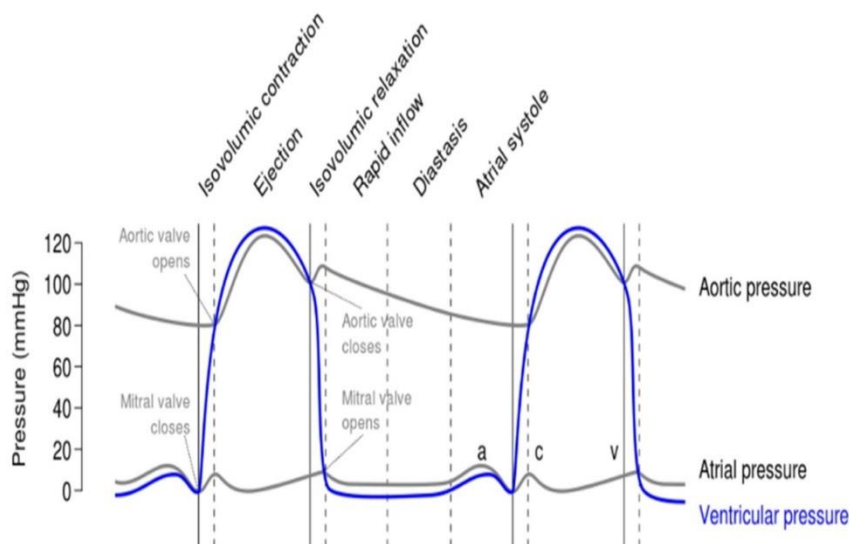
Τέλος, υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της πίεσης με την τεχνική της απόσυρσης με τη χρήση ενός μόνο καθετήρα, που επιτρέπει τη μέτρηση μόνο του peak to peak gradient σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα για την AP κοιλία και την ανιούσα αορτή, η οποία ωστόσο εμφανίζει αρκετούς περιορισμούς και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέθοδος screening. Κατά την απόσυρση του καθετήρα, γίνεται ταυτόχρονα καταγραφή της καμπύλης πίεσης, και υπολογισμός του μέσου gradient μετά από επιπροβολή των δύο καμπύλων που έχουν ληφθεί σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Κατά τη μέθοδο της απόσυρσης, σε ασθενείς με AVA <0.7cm², η προώθηση ενός καθετήρα 7F ή 8F μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της μέγιστης αορτικής πίεσης κατά 5mmHg, ενώ κατά την απόσυρση αυτού η πίεση επιστρέφει στο φυσιολογικό, το λεγόμενο και ως σημείο Carabello³⁸.

Κάθε τεχνική παρουσιάζει πλεονεκτήματα και περιορισμούς στην εφαρμογή της. Η μέτρηση της πίεσης στη μηριαία αρτηρία εμφανίζει περιορισμούς : πρώτον η πίεση στη μηριαία αρτηρία καθυστερεί χρονικά στο σήμα σε σύγκριση με την πίεση στην αορτή και, δεύτερον, η συστολική αρτηριακή πίεση στην μηριαία είναι υψηλότερη σε σχέση με την αορτή, κάποιες φορές έως και 20-50mmHg, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς ή σε ασθενείς με ανεπάρκεια AB. Η τεχνική της απόσυρσης παρ' ότι απλή, μπορεί να υπολογίσει μόνο τα peak to peak gradient, καθιστά τον ασθενή ευάλωτο σε αρρυθμίες κατά την απόσυρση και ενδέχεται να παρουσιάζει σημαντικά artifacts. Η χρήση καθετήρα pigtail ήταν πολύ διαδεδομένη κατά το παρελθόν, ωστόσο οι εν

λόγω καθετήρες αποσύρθηκαν λόγω ανησυχιών για την ασφάλειά τους και κυρίως, λόγω του φόβου για διαχωρισμού του εξωτερικού καθετήρα των 6F από τον εσωτερικό των 4F.(vascular solutions recalls) Αντίθετα, η μέθοδος με τους καθετήρες πολλαπλών χρήσεων, όπου το καλώδιο μέτρησης της πίεσης προωθείται διαμέσω της AB, παρ' ότι επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση της πίεσης και μειώνει σημαντικά την επίδραση Carabello λόγω της μικρής διαμέτρου του καλωδίου, είναι πολύ ακριβό, ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί όπου έχει χαθεί η επικοινωνία του αισθητήρα πίεσης με το σύστημα καταγραφής της πίεσης του αιμοδυναμικού εργαστηρίου, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή μόνο η μέτρηση του peak-to-peak gradient και όχι της AVA³⁹.

Καμπύλες πίεσης

Οι καμπύλες πίεσης που λαμβάνονται στον AP καρδιακό καθετηριασμό παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Κατά την περίοδο της ισογχομετρικής συστολής, που ξεκινά με το κλείσιμο της μιτροειδούς βαλβίδας, γίνεται ταχεία αύξηση της πίεσης της AP κοιλίας. Όταν αυτή γίνει μεγαλύτερη από την πίεση της αορτής, η AB ανοίγει και σηματοδοτείται η έναρξη της φάσης εξώθησης. Στο διάστημα αυτό, η πίεση στην AP κοιλία είναι οριακά μεγαλύτερη από εκείνη στην αορτή, για αυτό και έχουμε συνεχή ροή προς την περιφέρεια. Μόλις η πίεση στην AP κοιλία γίνει μικρότερη από εκείνη της αορτής, κλείνει η αορτική βαλβίδα και έχουμε έναρξη της ισογχομετρικής χάλασης. Ακολουθεί η φάση της ταχείας εισροής αίματος με τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ η συνέχεια περιλαμβάνει τη διάσταση και το κολπικό λάκτισμα, οπότε και ολοκληρώνεται ένας πλήρης καρδιακός κύκλος⁴⁰.

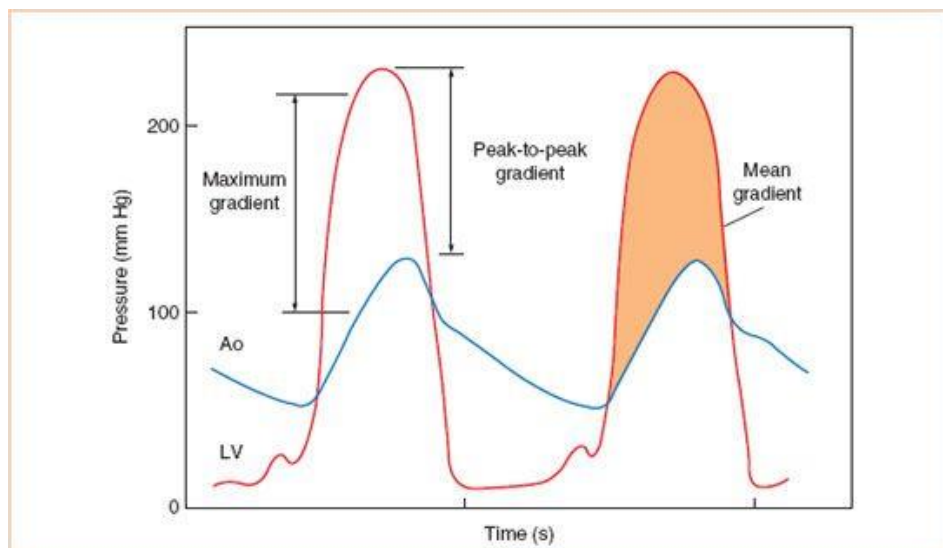


Εικόνα 1: Φυσιολογικές καμπύλες πίεσης κατά τον AP καρδιακό καθετηριασμό (chalikias 2021). Aortic valve=Αορτική βαλβίδα, Aortic pressure=Αορτική πίεση, Atrial pressure=Πίεση ΑΡ κόλπου, Atrial systole=Κολπική συστολή, Diastasis=Διάσταση, Ejection=Εξώθηση, Isovolumetric contraction=Ισογκομετρική συστολή, Isovolumetric relaxation=Ισογκομετρική χάλαση, Rapid inflow=Ταχεία εισροή, Ventricular pressure=Πίεση ΑΡ κοιλίας

Οι καμπύλες πίεσης κατά τον ΑΡ καρδιακό καθετηριασμό σε ΑΣ παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Γίνεται εύκολα αντιληπτή η διαφορά στην πίεση της ΑΡ κοιλίας και της αορτής κατά τη φάση της συστολής. Η μέγιστη κλίση πίεσης (peak-to-peak gradient) αναπαριστά τη διαφορά μεταξύ της μέγιστης συστολικής πίεσης στην ανιούσα αορτή και την ΑΡ κοιλία, η οποία ωστόσο συμβαίνει σε διαφορετικά χρονικά σημεία, ενώ η μέγιστη στιγμιαία κλίση πίεσης (instantaneous peak-to-peak gradient) συμβολίζει τη μέγιστη διαφορά των δύο πιέσεων καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής. Αντίθετα, η μέση κλίση πίεσης (mean gradient) ορίζεται ως το σύνολο των κλίσεων πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής.

Αξίζει να σημειωθεί πως στην ΑΣ η πίεση στην ΑΡ κοιλία κορυφώνεται νωρίς, ενώ αυτή της αορτής κορυφώνεται αργά (φαινόμενο *pulsus tardus*). Το αντίθετο συμβαίνει σε ασθενείς με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, όπου η μέγιστη στιγμιαία κλίση πίεσης συμβαίνει κατά το τέλος της συστολής, όπου η απόφραξη είναι μεγαλύτερη, λόγω της αύξησης της πίεσης της ΑΡ κοιλίας σε αυτό το χρονικό διάστημα. Επίσης, το ανιόν σκέλος της καμπύλης πίεσης της αορτής στην ΑΣ είναι λιγότερο οξύ απ' ό,τι αυτό της ΑΡ κοιλίας. Στην περίπτωση που αυτό δεν συμβαίνει, είναι πιθανόν η στένωση να βρίσκεται σε υποβαλβιδικό επίπεδο ή, κατά το

μηδενισμό των πιέσεων στο μετατροπέα, η πίεση της αορτής και της ΑΡ κοιλίας δεν μηδενίστηκαν στο ίδιο επίπεδο⁴¹.



Εικόνα 2: Καμπύλες πίεσης σε αορτική στένωση Maximum gradient = Peak to peak instantaneous gradient = Μέγιστη στιγμιαία κλίση πίεσης, Peak-to-Peak gradient = Μέγιστη κλίση πίεσης , Mean gradient = μέση κλίση πίεσης⁴².

Η μέση κλίση πίεσης αποτελεί την πιο αξιόπιστη παράμετρο για τον καθορισμό της βαρύτητας της ΑΣ και αποτελεί το σύνολο των κλίσεων πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής. Συνήθως προσομοιάζει με τη μέγιστη κλίση πίεσης και είναι περίπου το 65% της μέγιστης στιγμιαίας κλίσης πίεσης. Αντιθέτως, στο αιμοδυναμικό εργαστήριο χρησιμοποιείται συχνά η μέγιστη κλίση πίεσης, επειδή μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα και γρήγορα. Ωστόσο, δεν αποτελεί φυσιολογικό μέτρο της κλίσης πίεσης, καθώς η κορυφή της κάθε καμπύλης συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο.

Προσδιορισμός αορτικού στομίου στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

Αμέσως μετά τη μέτρηση των κλίσεων πίεσης, στον ΑΡ καρδιακό καθετηριασμό για την εκτίμηση της ΑΣ ακολουθεί ο προσδιορισμός της καρδιακής παροχής (ΚΠ) με τη χρήση της μεθόδου του Fick ή με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης.

Η μέθοδος του Fick βασίζεται στην αρχή ότι η ροή του αίματος είναι ανάλογη της διαφοράς της συγκέντρωσης σε οξυγόνο του αρτηριακού και φλεβικού αίματος, όπως επίσης και της κατανάλωσης οξυγόνου από τους πνεύμονες. Βασίζεται επίσης

στην παραδοχή ότι η πνευμονική αιματική ροή είναι ίση με την συστηματική αιματική ροή και ότι δεν υπάρχει κάποιο σημαντικό ενδοκαρδιακό shunt. Η αρχή αυτή εκφράζεται με τον τύπο :

$$\text{ΚΠ} = \text{VO}_2 / \text{A-VO}_2 \times 1.36 \times \text{Hb} \times 10$$

όπου VO₂ η κατανάλωση του O₂ σε ml/λεπτό, A-VO₂ η αρτηριοφλεβική διαφορά του κορεσμού του O₂ και Hb η αιμοσφαιρίνη σε g/dl. Η μέθοδος αυτή, αν και πολύ αξιόπιστη τόσο σε ασθενείς με χαμηλή ΚΠ, όσο και σε βαλβιδοπάθειες, παρουσιάζει τη δυσκολία της μέτρησης της κατανάλωσης του O₂ από τους πνεύμονες. Για αυτό το λόγο, έχει αναπτυχθεί η έμμεση μέθοδος Fick, η οποία υπολογίζει την VO₂ βάσει ηλικίας και BSA. Με τον τρόπο αυτό ωστόσο, υπάρχει η πιθανότητα μεγάλων αποκλίσεων, έως και 40% στην υπολογιζόμενη ΚΠ⁴³.

Η μέθοδος της θερμοαραιώσης βασίζεται από την πλευρά της στην αλλαγή της θερμοκρασίας που επιφέρει η έγχυση ενός καθορισμένου όγκου υγρού πιο ψυχρού από τη θερμοκρασία του σώματος. Όσο ταχύτερη η κυκλοφορία ή η ροή (πχ ΚΠ) τόσο πιο γρήγορα θα επέλθει η εξουδετέρωση της αλλαγής της θερμοκρασίας. Στην καθ' ημέρα πράξη, διενεργείται μέσω ταχείας έγχυσης 10ml φυσιολογικού ορού, το οποίο φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου, στο εγγύς άκρο του καθετήρα, ενώ ταυτόχρονα μετράται η αλλαγή στη θερμοκρασία από έναν αισθητήρα θερμότητας στο άπω άκρο του καθετήρα, και προβάλλεται ανάλογα με το χρόνο. Η ΚΠ συσχετίζεται αντιστρόφως με την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη και μπορεί να υπολογιστεί όταν η θερμοκρασία και η ειδική βαρύτητα του υγρού έγχυσης, όπως επίσης και ο όγκος του είναι γνωστά⁴⁴.

Μετά τον υπολογισμό της ΚΠ ακολουθεί η μέτρηση της επιφάνειας του στομίου της ΑΒ βάσει της εξίσωσης του Gorlin :

$$\text{AVA}(\text{cm}^2) = [\text{ΚΠ (ml/λεπτό)} / (\text{ΣΠΕ} \times \text{ΚΣ})] / [44,3 \times \sqrt{\text{μέση κλίση πίεσης}}]$$

Όπου ΚΠ η καρδιακή παροχή σε ml ανά λεπτό, ΣΠΕ η συστολική περίοδος εξώθησης, δηλαδή ο χρόνος από την διάνοιξη της ΑΒ έως το κλείσιμο αυτής, ΚΣ η καρδιακή συχνότητα, ενώ το 44.3 αποτελεί την κατά προσέγγιση σταθερά του αθροίσματος της σταθεράς της συστολής του στομίου (C_c : λόγω του ότι τα υγρά τείνουν να κινούνται προς το κεντρικό τμήμα του στομίου και όχι στην πλαϊνή

επιφάνεια και της σταθεράς της ταχύτητας (C_v : επειδή η διαφορά πίεσης δεν μετατρέπεται εξ' ολοκλήρου σε ροή λόγω της μετατροπής της σε τριβή).

Το φυσιολογικό στόμιο της ΑΒ έχει επιφάνεια από 2.6cm² έως 3.5cm² σε ενήλικες. Στην πράξη για λόγους απλοϊκότητας έχει προταθεί η εφαρμογή μιας πιο εύκολης εξίσωσης, αυτή του Hakki :

$$AVA(cm^2) = KΠ (L/λεπτό) / \sqrt{\text{μέγιστη κλίση πίεσης ή μέση κλίση πίεσης}}$$

Η επίδραση της ΣΠΕ στον υπολογισμό της ΑVA είναι σχετικά μικρή σε φυσιολογικές καρδιακές συχνότητες οπότε και παραλείπεται η συμμετοχή της στην εξίσωση. Αξίζει να σημειωθεί πως τόσο η μέση κλίση πίεσης όσο και η μέγιστη κλίση πίεσης προσφέρουν παρόμοια αποτελέσματα και με τις δύο εξισώσεις οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις δύο. Η εξίσωση του Hakki μπορεί να διαφέρει έως και 20% από την αντίστοιχη του Gorlin σε ασθενείς με βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, οπότε δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις^{37,45}.

Μαγνητική καρδιάς

Η μαγνητική τομογραφία(MT) καρδιάς αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση των όγκων της ΑΡ κοιλίας, της λειτουργίας και της μάζας της, ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου αυτές οι πληροφορίες δεν μπορούν με βεβαιότητα να αποκτηθούν από το ΥΠΧΚ. Η MT είναι επίσης εξαιρετική στην εκτίμηση των διαστάσεων της αορτής ασθενών με διγλώχινια ΑΒ, ειδικά για την αποφυγή της ακτινοβόλησης ασθενών που πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς με ΑΤ καρδιάς για πολλά χρόνια. Επιπλέον, λόγω της κακής πρόγνωσης που εμφανίζουν οι ασθενείς με μυοκαρδιακή ίνωση, η MT καρδιάς με τη χρήση της καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο, αποτελεί σημαντικό βοήθημα που συμβάλλει στην κατηγοριοποίηση του κινδύνου ασθενών με ΑΣ. Τέλος, μερικές φορές η MT χρησιμοποιείται αντί της ΑΤ καρδιάς για την εκτίμηση της μορφολογίας της ΑΒ, της αγγειακής ανατομίας και των διαστάσεων του αορτικού δακτυλίου ως προετοιμασία για ΤΑΒΙ, αν και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της στένωσης, λόγω της υποεκτίμησης που εμφανίζει στην κλίση πίεσης διαμέσω της βαλβίδας⁴⁶.

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Η ενεργός πρόσληψη του ^{18}F -χλωριούχου νατρίου στην ΑΒ κατά την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) εντοπίζει την ενεργό ασβεστοποίηση ιστών και έχει τη δυνατότητα να προβλέψει τη μελλοντική ασβεστοποίηση της βαλβίδας κατά το follow-up με ΑΤ σε 1 και 2 χρόνια. Η μελλοντική ασβέστωση της ΑΒ θα ακολουθήσει το πρότυπο κατανομής της προηγούμενης πρόσληψης ^{18}F . Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να αποτελέσει σημαντικό βοηθητικό εργαλείο για μελέτες που δοκιμάζουν θεραπείες για την καθυστέρηση της εξέλιξης της ασβεστοποίησης ΑΣ, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο⁴⁷.

Αξονική τομογραφία καρδιάς

Η αξονική τομογραφία καρδιάς πολλαπλής ανίχνευσης (Multi-detector computed tomography – MDCT) αποτελεί μια ιδιαίτερως ακριβή και αναπαραγωγίμη μέθοδο για την ποσοτικοποίηση της ασβέστωσης της ΑΒ και έχει τα πλεονεκτήματα αφενός ότι είναι ανεξάρτητη της αιμοδυναμικής κατάστασης/ροής του ασθενούς και αφετέρου δεν απαιτεί τη χορήγηση σκιαγραφικών μέσων ή φαρμακευτικών ουσιών κόπωσης. Αυτή η μέθοδος επομένως μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ. Το σκορ ασβεστίου της ΑΒ, όπως υπολογίζεται με την MDCT, είναι χρήσιμο για τον καθορισμό της βαρύτητας της ΑΣ σε ασθενείς με χαμηλής πίεσης ΑΣ όταν η δυναμική ΥΠΧΚ με δοβουταμίνη δεν ενδείκνυται, δεν είναι προσβάσιμη ή είναι μη διαγνωστική. Επομένως, η MDCT είναι ιδιαίτερα βοηθητική στην κλασική χαμηλής ροής-χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (Low Flow, Low gradient – LFLG) όταν η δυναμική ΥΠΧΚ με δοβουταμίνη δεν προκαλεί επαρκή αύξηση στη ροή, στην παράδοση LFLG ΑΣ καθώς και στους ασθενείς με φυσιολογικής ροής – χαμηλής κλίσης πίεσης (Normal Flow – Low Gradient – NFLG) ΑΣ⁴⁸.

Για την ποσοτικοποίηση της ασβέστωσης, διενεργείται μια MDCT χωρίς σκιαγραφικό κατά το τέλος της εκπνοής, ενώ η ακτινοβολήση από την εν λόγω εξέταση είναι συνήθως μικρότερη από 3mSV. Η ποσότητα της ασβέστωσης στην περιοχή της ΑΒ ποσοτικοποιείται βάση της μεθόδου Agatston, στην οποία η ασβέστωση ορίζεται ως η παρουσία >4 γειτονικών pixel με πυκνότητα μεγαλύτερη από 130HU. Επομένως, όπως γίνεται αντιληπτό, η MDCT με τη χρήση του σκορ ασβεστίου εκτιμά το «ανατομικό» φορτίο της ΑΣ και όχι το «αιμοδυναμικό»⁴⁹.

Σε κάθε περίπτωση, το σκορ ασβεστίου της ΑΒ όπως μετράται με την MDCT, εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την αιμοδυναμική βαρύτητα, το ρυθμό επιδείνωσης της στένωσης και την πρόγνωση των ασθενών με ΑΣ. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως οι γυναίκες φτάνουν στον ίδιο βαθμό αιμοδυναμικής επιβάρυνσης με τους άνδρες με λιγότερη ασβέστωση και, επομένως, διαφορετικά όρια σκορ ασβεστίου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για το διαχωρισμό της σοβαρής από τη μη σοβαρή ΑΣ στους άνδρες ($>2.000\text{HU}$) σε σύγκριση με τις γυναίκες ($>1.200\text{HU}$). Η ίδια προσέγγιση θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν χρησιμοποιείται ο δείκτης της πυκνότητας ασβεστίου της ΑΒ (πυκνότητα ασβεστίου = λόγος του σκορ ασβεστίου διαιρεμένου με την επιφάνεια του αορτικού δακτυλίου : $>500\text{HU}/\text{cm}^2$ στους άνδρες και $>300\text{HU}/\text{cm}^2$ στις γυναίκες⁵⁰.

Παρά τα εμφανή προτερήματα της μεθόδου, το σκορ ασβεστίου για την εκτίμηση της βαρύτητας της ΑΣ παρουσιάζει και μειονεκτήματα, τα οποία πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω μέθοδος δεν προσμετρά το βαθμό ίνωσης της ΑΒ, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει και αυτή στην αιμοδυναμική επιβάρυνση της ΑΣ. Αυτό το ζήτημα, εν μέρει, εξηγεί τη διαφορά στα όρια του σκορ ασβεστίου μεταξύ αντρών και γυναικών για τη διάγνωση της σοβαρής ΑΣ. Σύμφωνα με νέες μελέτες, ο βαθμός της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης της ΑΒ στις γυναίκες οφείλεται λιγότερο στην ασβέστωση της βαλβίδας και περισσότερο στην ίνωση που παρουσιάζει. Επιπρόσθετα, νέοι ασθενείς με διγλώχινες ΑΒ μπορεί να εμφανίζουν σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση χωρίς καθόλου ή με ελάχιστη ασβέστωση της ΑΒ, ωστόσο συνήθως αυτή η ομάδα δεν παρουσιάζει στένωση με χαμηλή κλίση πίεσης⁵¹.

Σταδιοποίηση στένωσης αορτικής βαλβίδας

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου της Καρδιολογίας και του Αμερικανικού Συνδέσμου Καρδιάς (American College of Cardiology/American Heart Association) του 2020 η ΑΣ ταξινομείται σε 4 ομάδες (Πίνακας 2) ανάλογα με την αιμοδυναμική επιβάρυνση (όπως αυτή μετράται με τη διαθωρακική ΥΠΧΚ) σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, την κατάσταση της συστολικής λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας (φυσιολογική όταν $\text{KE}>50\%$ και μειωμένη όταν $\text{KE}<50\%$),

την παρουσία συμπτωματολογίας (συμπτωματική ή ασυμπτωματική), την κατάσταση ροής (φυσιολογική ή χαμηλή) και την κλίση πίεσης διαμέσω της AB (υψηλή ή χαμηλή).

Το στάδιο Α περιλαμβάνει ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν ΑΣ, όπως αυτοί με σκλήρυνση πτυχών της AB ή με συγγενή ανωμαλία της AB, έχουν $AV V_{max} < 2 \text{ m/s}$ και σε κάθε περίπτωση είναι ασυμπτωματικοί. Το στάδιο Β είναι αυτό της επιδεινούμενης ΑΣ, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται ασυμπτωματικοί ασθενείς με ήπια-μέτρια ασβέστωση ή/και ίνωση των γλωχίνων της AB ή ασθενείς με συγγενή στένωση αυτής με μικρό περιορισμό στη διάνοιξη, οι οποίοι παρουσιάζουν είτε ήπια ΑΣ, αν η $AV V_{max} = 2-2.9 \text{ m/s}$ και η $MPG < 20 \text{ mmHg}$, είτε μέτρια ΑΣ, αν $AV V_{max} = 3-3.9 \text{ m/s}$ ή/και $MPG = 20-39 \text{ mmHg}$. Αυτή η κατηγορία ασθενών τυπικά παρουσιάζει πρώιμες ενδείξεις διαστολικής δυσλειτουργίας στο διαθωρακικό ΥΠΧΚ, ενώ το ΚΕ είναι φυσιολογικό.

Το στάδιο Γ περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με σοβαρή ΑΣ, οι οποίοι ωστόσο είναι ασυμπτωματικοί. Η AB εμφανίζει σοβαρή ασβέστωση και ίνωση των γλωχίνων της με σημαντικό περιορισμό στη διάνοιξη αυτών, ενώ από αιμοδυναμικής πλευράς η $AV V_{max} > 4 \text{ m/s}$ ή η $MPG > 40 \text{ mmHg}$, με την AVA να είναι συνήθως $< 1 \text{ cm}^2$ και τον δείκτη του δραστικού στομίου της επιφάνειας της AB (AVA_i – ο λόγος της AVA προς το BSA του ασθενούς) να είναι τυπικά $< 0.6 \text{ cm}^2$, χωρίς ωστόσο τιμές μεγαλύτερες από τις προαναφερόμενες να κατατάσσουν την ΑΣ ως μέτρια ή ήπια. Αντίστοιχα, υπάρχει μια υποκατηγορία ασθενών που ταξινομούνται ως πολύ σοβαρή ΑΣ και περιλαμβάνει εκείνους με $AV V_{max} > 5 \text{ m/s}$ ή $MPG > 60 \text{ mmHg}$. Από υπερηχοκαρδιογραφικής άποψης, η κατηγορία αυτή ταξινομείται ως στάδιο Γ1 και Γ2, ανάλογα με το αν η συστολική λειτουργία της ΑΡ κοιλίας, όπως αυτή αντικατοπτρίζεται από το ΚΕ, είναι διατηρημένη (Γ1) ή μειωμένη (Γ2).

Τέλος, υπάρχει η ΑΣ σταδίου Δ η οποία περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με σοβαρή, συμπτωματική ΑΣ. Η AB εμφανίζει έντονη ασβέστωση των γλωχίνων της με σοβαρό περιορισμό στη συστολική διάνοιξη αυτής, ενώ συνυπάρχει συνήθως διαστολική δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας, συγκεντρική υπερτροφία και πνευμονική υπέρταση, με την ομάδα αυτή να παρουσιάζει συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, στηθάγχης ή συγκοπής/προσυγκοπής στην άσκηση. Το εν λόγω στάδιο, ταξινομείται

περαιτέρω σε 3 στάδια. Το πρώτο από αυτά (Δ1) περιλαμβάνει όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΑΣ με αυξημένη κλίση πίεσης, δηλαδή $AV V_{max} > 4\text{m/s}$ ή $MPG > 40\text{mmHg}$ και υπολογιζόμενο $AVA < 1\text{ cm}^2$ (ή αντίστοιχα $AVA_i < 0.6\text{cm}^2$). Το δεύτερο είναι το στάδιο Δ2, στο οποίο οι ασθενείς έχουν $AVA < 1\text{ cm}^2$ με χαμηλές ταχύτητες και κλίσεις πίεσης στο CW στην ΑΒ ($AV V_{max} < 4\text{m/s}$ και $MPG < 40\text{mmHg}$) και $KE < 50\%$ (LF-LG ΑΣ), ενώ το στάδιο Δ3 διαφέρει σε σχέση με το Δ2 στο ότι το KE είναι $> 50\%$ (παράδοξη LF-LG ΑΣ)⁵².

Πίνακας 2 : Σταδιοποίηση αορτικής στένωσης

Στάδιο	Ορισμός	Ανατομία βαλβίδας	Αιμοδυναμική βαλβίδας	Αιμοδυναμικές επιπτώσεις	Συμπτώματα
A	Σε κίνδυνο για ΑΣ	- Διγλώχινα ΑΒ - Αορτική σκλήρυνση	$AV V_{max} < 2\text{m/sec}$ με φυσιολογική κίνηση γλωχίνων	Καμία	Κανένα
B	Προοδευτική ΑΣ	- Ήπια προς μέτρια ασβέστωση γλωχίνων - Ίνωση σε διγλώχινα ή τριγλώχινα ΑΒ με μέτριο συστολικό	Ήπια ΑΣ : $AV V_{max} = 2.0-2.9\text{m/s}$ ή $\Delta P < 20\text{mmHg}$ Μέτρια ΑΣ : $AV V_{max} = 3.0-3.9\text{m/s}$ ή $\Delta P = 20-39\text{mmHg}$	- Ήπια, αρχόμενη διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να είναι παρούσα - Φυσιολογικό KE	Κανένα

		- περιορισμό κίνησης - Ρευματική νόσος με σύμπτυξη αορτικών πτυχών			
C Ασυμπτωματική σοβαρή ΑΣ					
C1	Ασυμπτωματική σοβαρή ΑΣ	Σοβαρή ασβέστωση γλαχίνων/ίνωση ή συγγενής στένωση με σοβαρά επηρεασμένη συστολική διάνοιξη	AV Vmax>4m/s ή ΔΡ>40mmHg AVA συνήθως <1cm ² (ή AVAi<0.6cm ²) αλλά όχι απαραίτητο για τη διάγνωση της σοβαρής ΑΣ Πολύ σοβαρή αν AV Vmax >5m/sec ή ΔΡ>60mmHg	- Διαστολική δυσλειτουργία AP κοιλίας - Ήπια υπερτροφία AP κοιλίας - Φυσιολογικό KE AP κοιλίας	Κανένα
C2	Ασυμπτωματική σοβαρή ΑΣ με επηρεασμένη συστολική λειτουργία	Σοβαρή ασβέστωση γλαχίνων/ίνωση ή συγγενής στένωση με σοβαρά επηρεασμένη συστολική διάνοιξη	AV Vmax>4m/s ή ΔΡ>40mmHg AVA συνήθως <1cm ² (ή AVAi<0.6cm ²) αλλά όχι απαραίτητο για τη διάγνωση της σοβαρής ΑΣ	KE AP κοιλίας <50%	Κανένα
D Συμπτωματική σοβαρή ΑΣ					
D1	Συμπτωματική σοβαρή ΑΣ με αυξημένη κλίση πίεσης	Σοβαρή ασβέστωση γλαχίνων /ίνωση ή συγγενής στένωση με σοβαρά επηρεασμένη συστολική διάνοιξη	AV Vmax>4m/s ή ΔΡ>40mmHg AVA συνήθως <1cm ² (ή AVAi<0.6cm ²) αλλά μπορεί και μεγαλύτερο σε μικτή ΑΣ/ανεπάρκεια AB	- Διαστολική δυσλειτουργία AP κοιλίας - Υπερτροφία AP κοιλίας - Πνευμονική υπέρταση μπορεί να είναι παρούσα	- Δύσπνοια προσπαθείας, μειωμένη ανοχή στην άσκηση ή ΚΑ - Στηθάγχη προσπαθείας - Συγκοπή ή προσυγκοπή κατά την προσπάθεια
D2	Συμπτωματική σοβαρή LFLG ΑΣ με χαμηλό KE	Σοβαρή ασβέστωση γλαχίνων/ίνωση ή συγγενής στένωση με σοβαρά επηρεασμένη συστολική διάνοιξη	AVA <1cm ² με AV Vmax <4m/s ή ΔΡ <40mmHg στην ηρεμία Η DSE μελέτη δείχνει AVAi<1cm ² με AV Vmax >4 m/sec σε	- Διαστολική δυσλειτουργία AP κοιλίας - Υπερτροφία AP κοιλίας - KE<50%	- ΚΑ - Συγκοπή - Στηθάγχη

			οποιαδήποτε κατάσταση ροής		
D3			AVA <1cm ² (ή AVAi <0.6cm ²) με AV Vmax <4m/s ή ΔP <40mmHg στην ηρεμία ΚΑΙ SVi <35ml/m ² Η μέτρηση να γίνεται σε νορμοτασικό ασθενή (ΣΑΠ<140mmHg)	• Υπερτροφία AP κοιλίας • AP κοιλία μικρών διαστάσεων με χαμηλό SV • Διαστολική δυσλειτουργία περιοριστικού τύπου • ΚΕ>50%	▪ ΚΑ ▪ Συγκοπή ▪ Στηθάγχη

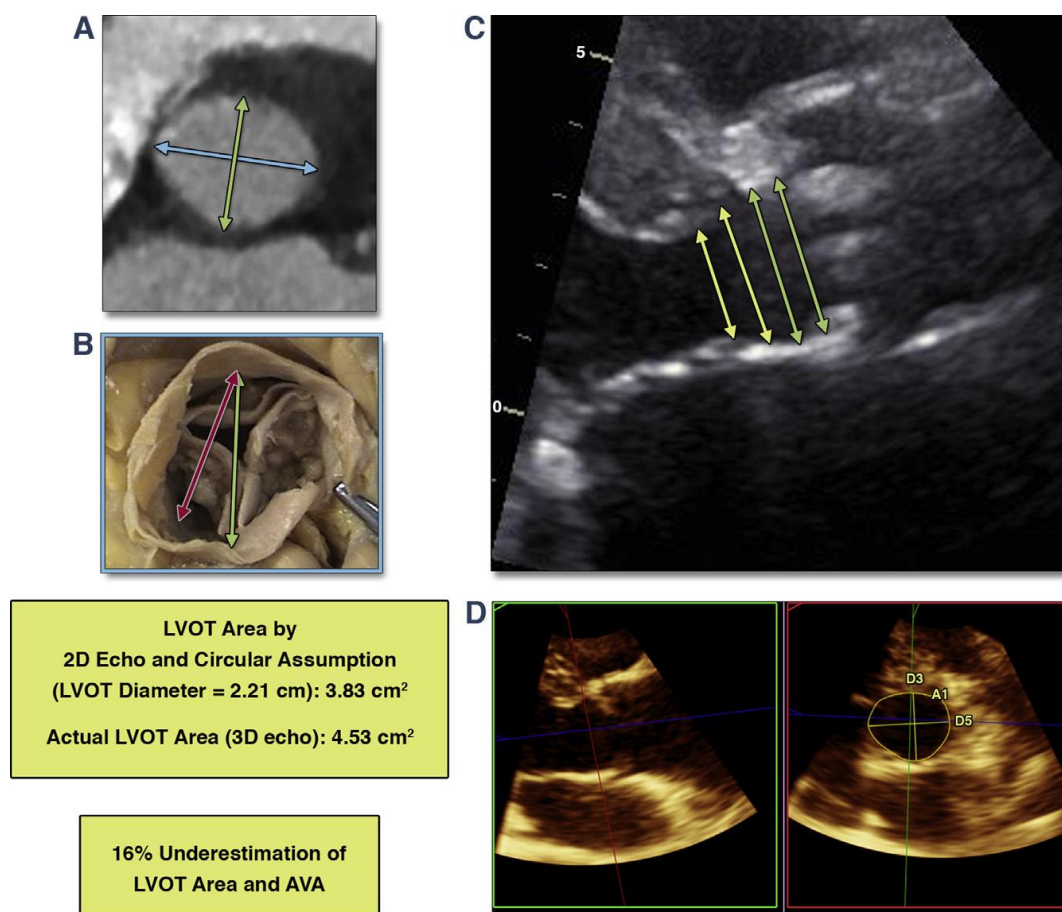
Τεχνικά ζητήματα σε αορτική στένωση με χαμηλή κλίση πίεσης

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση ενός ασθενούς με AVA και κλίση πίεσης που δεν συμβαδίζουν (χαμηλό AVA και χαμηλή κλίση πίεσης – LG ΑΣ) είναι καταρχάς να επιβεβαιώσουμε την αξιοπιστία των Doppler μετρήσεών μας αναφορικά με τον ΟΠ, την AVA και την κλίση πίεσης. Ανακρίβειες κατά τη μέτρησή τους μπορεί να οδηγήσουν στο λανθασμένο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μια ΑΣ με χαμηλές κλίσεις πίεσης, είτε επειδή υπάρχει υπερεκτίμηση μιας μέτριας βαρύτητας ΑΣ ή επειδή υπάρχει υποεκτίμηση μιας σοβαρής ΑΣ⁵³.

Η ακριβής μέτρηση της ταχύτητας και των κλίσεων πίεσης στο Doppler προϋποθέτει την κατάλληλη ευθυγράμμιση του σήματος του CW με τη ροή αίματος διαμέσω της ΑΒ. Αν δεν είναι παράλληλα, τότε υπάρχει ισχυρή πιθανότητα για υποεκτίμηση της κλίσης πίεσης, την υπερεκτίμηση της AVA και την εν γένει υποεκτίμηση της βαρύτητας της ΑΣ. Οι κορυφαίες ΥΠΧΚ προβολές είναι αυτές που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για τη μέτρηση των ταχυτήτων στο CW Doppler, ωστόσο, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι λήψεις αυτές αναδεικνύουν τη μέγιστη ταχύτητα της ΑΒ μόνο στο 40% των περιπτώσεων. Αντίθετα, η καταλληλότερη προβολή φαίνεται να είναι η δεξιά παραστερνική προβολή, η οποία είναι η καταλληλότερη για την ανάδειξη της μέγιστης ταχύτητας στο 50% των ασθενών. Επομένως, για τον ακριβή προσδιορισμό της βαρύτητας της ΑΣ, κρίνεται αναγκαία η διερεύνηση πολλαπλών προβολών, ούτως ώστε να υπάρχει σημαντική ακρίβεια στις μετρήσεις και τον προσδιορισμό της μέγιστης ταχύτητας⁵⁴.

Το πιο συχνό τεχνικό λάθος που μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση μιας κατάστασης χαμηλής ροής και, ως αποτέλεσμα, στην υπερεκτίμηση μιας ΑΣ είναι η υποεκτίμηση της διαμέτρου του LVOT. Σύμφωνα με την εξίσωση της συνεχείας, η διάμετρος του LVOT υπολογίζεται εις το τετράγωνο, οπότε μια μικρή απόκλιση στον υπολογισμό του LVOT μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη απόκλιση στον υπολογισμό της AVA. Επομένως, η υποεκτίμηση της διαμέτρου του LVOT μπορεί να οδηγήσει στο εσφαλμένο συμπέρασμα ότι ο ασθενής πάσχει από κλασική LF-LG ΑΣ ενώ στην πραγματικότητα έχει φυσιολογική ροή ή/και μέτρια ΑΣ⁵⁵.

Η διαστάσεις του LVOT που μετρούνται με την κλασική 2-D ΥΠΧΚ αφορούν την προσθιοπίσθια διάμετρο στο μέγιστο της συστολικής περιόδου, ενώ ο υπολογισμός του ΟΠ βασίζεται στην παραδοχή ότι ο LVOT είναι κυκλικός. Ωστόσο ο LVOT αποτελεί μια τρισδιάστατη, δυναμική δομή η οποία συχνά έχει ελλειπτικό σχήμα, με την προσθιοπίσθια διάσταση να αναπαριστά την μικρότερη διάμετρο σε σύγκριση με την κατά κανόνα μεγαλύτερη οβελιαία διάμετρο. (Εικόνα 2). Επομένως η 2-D ΥΠΧΚ μπορεί να υποεκτιμήσει τη διάμετρο του LVOT σε σύγκριση με 3-D μεθόδους απεικόνισης, όπως η ΑΤ καρδιάς, η 3-D ΥΠΧΚ και η ΜΤ καρδιάς. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες σημειώνουν ότι η απόκλιση από την πραγματική συνολική επιφάνεια του LVOT μπορεί να είναι ακόμα μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται η μέτρηση της διαμέτρου 5-10mm κάτω από τον αορτικό δακτύλιο και όχι στο επίπεδο αυτού⁵⁶.



Εικόνα 3: Μέτρηση LVOT. **A:** Εικόνα από αξονική τομογραφία καρδιάς όπου φαίνεται το ελλειπτικό σχήμα του LVOT με την προσθιοπίσθια διάμετρο (πράσινο βέλος) να είναι μικρότερη από την οβελιαία (μπλε βέλος) **B:** Ανατομική λήψη της αορτικής επιφάνειας της αορτικής βαλβίδας που αναδεικνύει την καταλληλότερη λήψη για την διαδιάστατη μέτρηση του LVOT στον υπέρηχο καρδιάς. Η τομή θα πρέπει να διχοτομεί τη δεξιά γλωχίνα της αορτικής βαλβίδας πρόσθια, ενώ στο οπίσθιο πέρας της μέτρησης πρέπει να βρίσκεται στην πτυχή μεταξύ αριστερής και μη στεφανιαίας γλωχίνας (πράσινο βέλος). Τομή που διχοτομεί γλωχίνα στο οπίσθιο τοίχωμα οδηγεί σε υποεκτίμηση του LVOT (κόκκινο βέλος). **Γ:** Η παραστερνική προβολή με χρησιμοποίηση μεγένθυσης θεωρείται η καταλληλότερη για την εκτίμηση του LVOT, ενώ πρέπει να επιλέγεται η μεγαλύτερη μέτρηση. Η διάμετρος του LVOT θα πρέπει να μετράται στο επίπεδο του αορτικού δακτυλίου (πράσινα βέλη) ή πολύ κοντά σε αυτόν (βάση γλωχίνων – πτυχών) και όχι 5-10mm εγγύτερα από τον δακτύλιο **Δ:** Η επιφάνεια του LVOT όπως εκτιμάται με το 2-D ΥΠΧΚ και υποθέτει το κυκλικό σχήμα του, υποεκτιμά την συνολική επιφάνειά του και επομένως και την AVA σε σύγκριση με την 3-D ΥΠΧΚ κατά 16%⁴⁸.

Για να ξεπεραστεί το πρόβλημα της υποεκτίμησης της επιφάνειας του ΧΕΑΚ έχει προταθεί μια υβριδική προσέγγιση, όπου η επιφάνεια του ΧΕΑΚ μετράται μέσω

της ΑΤ καρδιάς, ενώ οι ταχύτητες στην ΑΒ μετρώνται μέσω της Doppler ΥΠΧΚ μελέτης. Παρ' ότι φαίνεται πως η μέτρηση με ΑΤ καρδιάς προσεγγίζει περισσότερο τον πραγματικό ΧΕΑΚ, εντούτοις το όριο του 1cm² για να ταξινομηθεί ως σοβαρή η ΑΣ δεν έχει δοκιμαστεί με τον εν λόγω τρόπο μέτρησης. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η χρησιμοποίηση της υβριδικής προσέγγισης δεν ήταν ανώτερη από την κλασική μέτρηση της ΑΒΑ με την Doppler ΥΠΧΚ μελέτη ως προς την πρόβλεψη των κλίσεων πίεσης των ασθενών, ούτε ως προς την πρόγνυσή τους⁵⁷.

Φυσιολογικά αίτια αορτικής στένωσης με χαμηλή κλίση πίεσης

Η παρουσία μιας κατάστασης χαμηλής ροής αποτελεί τον σημαντικότερο λόγο ΑΣ με χαμηλές κλίσεις πίεσης. Η μέση κλίση πίεσης και οι ταχύτητες στην ΑΒ εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από την ροή διαμέσω της ΑΒ και, μια μικρή μείωση στον ΟΠ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση στην ροή και, ως αποτέλεσμα, στην κλίση πίεσης στην ΑΒ, ένα φαινόμενο γνωστό ως «ψευδο-φυσιολογικοποίηση» της κλίσης πίεσης. Αν και η ΑΒΑ είναι πολύ λιγότερο εξαρτώμενη από τη διαβαλβιδική ροή απ' ότι η κλίση πίεσης, μια μείωση στη ροή σχετίζεται με μείωση των δυνάμεων που ασκούνται στις γλωχίνες της ΑΒ, με αποτέλεσμα τη μικρότερη διάνοιξη αυτής και μικρότερη υπολογιζόμενη ΑΒΑ, φαινόμενο γνωστό ως «ψευδοσοβαρή» ΑΣ. Επομένως, επί παρουσίας χαμηλής ροής, η ταχύτητα της ΑΒ και η κλίση πίεσης μπορεί να υποεκτιμήσουν την βαρύτητα της ΑΣ, ενώ η ΑΒΑ να την υπερεκτιμήσει. Η κατάσταση της χαμηλής ροής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας του 2021 ορίζεται ως SVi <35ml/m² (Stroke Volume Index – Δείκτης Όγκου Παλμού).

Μια κατάσταση χαμηλής ροής μπορεί να σχετίζεται με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της ΑΡ κοιλίας και στην περίπτωση αυτή ονομάζεται «κλασσική» LF-LG ΑΣ ή μπορεί να εμφανίζεται σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία, όταν και ονομάζεται «παράδοξη» LF-LG ΑΣ. Στην τελευταία κατάσταση, η χαμηλή ροή είναι μπορεί να είναι αποτέλεσμα εκσεσημασμένης συγκεντρικής αναδιαμόρφωσης της ΑΡ κοιλίας με προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και επηρεασμένης επιμήκους συστολικής λειτουργίας. Άλλοι παράγοντες που επιδρούν στη χαμηλή ροή στα πλαίσια διατηρημένου ΚΕ είναι η παρουσία κολπικής

μαρμαρυγής, η ανεπάρκεια ή η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας ή συμπτωστική περικαρδίτιδα⁵⁸.

Παρ' ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό της κατάστασης της ροής αναφέρουν μόνο τον SVi, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και μέτρα που αντικατοπτρίζουν το χρονικό διάστημα εξώθησης, καθώς εκφράζουν με πιο φυσιολογικό τρόπο την επίδραση που εμφανίζει η ροή στην κλίση πίεσης και την AVA. Ένας από αυτούς τους δείκτες είναι ο μέσος ρυθμός διαβαλβιδικής ροής, ο οποίος υπολογίζεται ως ο λόγος του ΟΠ προς τον χρόνο εξώθησης της ΑΡ κοιλίας. Τιμές <200ml/s θα πρέπει να θεωρούνται ενδεικτικές κατάστασης χαμηλής ροής. Τόσο ο SVi όσο και ο μέσος ρυθμός διαβαλβιδικής ροής θα πρέπει να υπολογίζονται, καθώς αποτελούν συμπληρωματικούς δείκτες, ο πρώτος κυρίως από άποψη πρόγνωσης, ενώ ο δεύτερος από πλευράς διάγνωσης⁵⁹.

Από την άλλη πλευρά, ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει φυσιολογικά τον ΟΠ και κατ' επέκταση την καρδιακή παροχή είναι η έκταση της επιφάνειας σώματος (Body Surface Area – BSA). Δεδομένου ότι μικρόσωμα άτομα θα έχουν φυσιολογικά χαμηλότερη διαβαλβιδική ροή, το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κατάσταση χαμηλής AVA και χαμηλής κλίσης πίεσης. Για αυτό το λόγο, προτείνεται η χρησιμοποίηση όχι της AVA, αλλά του δείκτη AVA (AVAi). Τιμές μικρότερες από 0.6cm² αντικατοπτρίζουν σοβαρή ΑΣ. Αυτή ωστόσο η αναγωγή, δύναται να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της βαρύτητας της ΑΣ σε παχύσαρκους ασθενείς. Σε αυτή την πληθυσμιακή υποομάδα (σε BMI >30) συστήνεται είτε η χρησιμοποίηση χαμηλότερου ορίου AVAi για τον ορισμό της σοβαρής στένωσης, συνήθως τα 0,5cm²/m² ή η αναγωγή όχι ως προς το BSA αλλά ως προς το ύψος του ασθενή, με τιμές <0.45cm²/m να καθορίζουν τη σοβαρή ΑΣ⁶⁰.

Ο τελευταίος φυσιολογικός παράγοντας που μπορεί να επιδράσει στη διαβαλβιδική ροή είναι η αρτηριακή ευενδοτότητα και η συστηματική αρτηριακή υπέρταση. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ασβεστοποιό ΑΣ εμφανίζουν αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση του μεταφορτίου της ΑΡ κοιλίας, με απότοκο τη χαμηλότερη διαβαλβιδική ροή αίματος. Το συνολικό μεταφόρτιο της ΑΡ κοιλίας μπορεί να εκτιμηθεί από τον δείκτη της

βαλβιδοαρτηριακής αντίστασης (ZVa), με τιμές $>4.5\text{mmHg/ml} \times \text{m}^{-2}$ να υποδηλώνουν αυξημένες αντιστάσεις. Αν ο δείκτης αυτός είναι μικρότερος, τότε η κατάσταση χαμηλής ροής δεν οφείλεται πιθανά στις περιφερικές αντιστάσεις, αλλά σε ενδογενή καρδιοπάθεια. Επιπρόσθετα, η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα οδηγεί σε ταχύτερη ανάκλαση του αρτηριακού κύματος από την περιφέρεια, με αποτέλεσμα την απόδοση χαμηλότερης κλίσης πίεσης ανεξαρτήτως ροής διαμέσω της AB. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, τη χαμηλή AVA και κλίση πίεσης που παρατηρείται σε ΑΣ με φυσιολογική ροή και χαμηλή κλίση πίεσης (Normal flow – Low gradient – NF-LG). Ως εκ τούτου, αποτελεί συνήθη πρακτική η επανεκτίμηση της Doppler ΥΠΧΚ μελέτης μετά τη φυσιολογικοποίηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με LG ΑΣ και συνυπάρχουσα υπέρταση⁶¹.

Ολοκληρωμένη εκτίμηση ασθενών με αορτική στένωση

Παρ' ότι έως και σήμερα το ΥΠΧΚ παραμένει η διαγνωστική εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της ΑΣ, τόσο η δυναμική απεικόνιση, όσο και η ΑΤ καρδιάς μπορούν να συνδράμουν στον καθορισμό της βαρύτητας σε περιπτώσεις αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Στο *διάγραμμα 1* απεικονίζεται η ολοκληρωμένη εκτίμηση των ασθενών με ΑΣ, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας του 2021.

Η πρώτη αιμοδυναμική παράμετρος που θα πρέπει να υπολογίζεται σε περίπτωση μορφολογίας AB ύποπτης για στένωση είναι η μέση κλίση πίεσης και η μέγιστη ταχύτητα ροής διαμέσω της AB. Αν αυτές είναι υψηλές ($>4\text{m/sec}$ για ταχύτητα και $>40\text{mmHg}$) η διάγνωση της σοβαρής ΑΣ έχει τεθεί, υπό την προϋπόθεση ότι έχει αποκλειστεί η αυξημένη ροή ως αίτιο. Καταστάσεις που μπορούν να δημιουργήσουν αυξημένη κλίση πίεσης είναι η αναιμία, ο αρρυθμιστος υπερθυρεοειδισμός και η αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Συστήνεται ο επανέλεγχος των εν λόγω ασθενών σε φυσιολογικές συνθήκες ροής, ενώ αν αυτό δεν είναι εφικτό, ο ασθενής κατατάσσεται στην κατηγορία της σοβαρής ΑΣ.

Στην περίπτωση που οι κλίσεις πίεσης και η ταχύτητα της AB είναι χαμηλές, δηλαδή $<40\text{mmHg}$ για την πρώτη και $<4\text{m/sec}$ για τη δεύτερη, τότε υπολογίζεται η AVA χρησιμοποιώντας την εξίσωση της συνεχείας. Αν η AVA $<1\text{cm}^2$ τότε η ΑΣ

κατατάσσεται ως μέτρια. Αν όχι, θα πρέπει να καθοριστεί η κατάσταση ροής του ασθενούς με τη μέτρηση του SVi, αφού αποκλειστούν τυχόν λάθη κατά τη μέτρηση των ανωτέρω παραμέτρων. Στην περίπτωση που η ροή είναι φυσιολογική ($SVi > 35 \text{ ml/m}^2$) η στένωση της ΑΒ δεν θεωρείται σοβαρή και ο περαιτέρω έλεγχος διακόπτεται. Αντιθέτως, αν $SVi < 35 \text{ ml/m}^2$, δηλαδή η ροή είναι χαμηλή, θα πρέπει να ελεγχθεί το ΚΕ ως η συνηθέστερη αιτία χαμηλής ροής. Σε περιστατικά με διατηρημένο ΚΕ (δηλαδή PLFLG ΑΣ) ενδείκνυται η διενέργεια ΑΤ καρδιάς για την περαιτέρω ταξινόμηση των ασθενών βάσει του σκορ ασβεστίου της ΑΒ. Αν το σκορ > 2000 HU στους άνδρες ή > 1200 σε γυναίκες, η στένωση θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντική και κατατάσσεται ως σοβαρή.

Στην περίπτωση κλασικής LFLG ΑΣ (δηλαδή το ΚΕ $< 50\%$) η διερεύνηση συνεχίζεται διενεργώντας δυναμική ΥΠΧΚ με χρήση δοβουταμίνης. Επί απουσίας εφεδρείας ροής ο ΟΠ δεν αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό και άρα δεν μπορούν να αντληθούν παραπάνω πληροφορίες για το βαθμό της στένωσης, οπότε και η ΑΤ καρδιάς ενδείκνυται και σε αυτή την περίπτωση. Αν υπάρχει σημαντική εφεδρεία ροής, υπολογίζεται η AVA κατά τη διάρκεια της κόπωσης και αν αυτή είναι $< 1 \text{ cm}^2$ τίθεται η διάγνωση της σοβαρής ΑΣ που χρήζει παρέμβασης⁶².

Θεραπεία

Η θεραπεία της στένωσης της αορτικής βαλβίδας περιλαμβάνει την φαρμακευτική – συντηρητική και την παρεμβατική. Η τελευταία κατηγορία αναφέρεται στη βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι, τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (ΧΑΑΒ) ή στη διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (ΔΑΑΒ)⁶³.

Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με ΑΣ δεν έχει δείξει ότι μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Επιπρόσθετα, τόσο μελέτες παρατήρησης όσο και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει πως η αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (ΑΑΒ) είναι ανώτερη από τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού συμπτωματική ΑΣ. Ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου αυξάνεται σημαντικά όταν εμφανίζονται συμπτώματα, ενώ οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν

όλα τα συμπτώματα που πιθανά οφείλονται στην ΑΣ. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΑΣ οποιασδήποτε βαρύτητας, η διερεύνηση και θεραπεία όλων των γνωστών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της αντιμετώπισης⁶⁴.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια συνήθη συννοσηρότητα σε ασθενείς με ΑΣ. Κατά το παρελθόν, υπήρχε η πεποίθηση ότι η ΑΣ αποτελούσε μια νόσο με σταθερό μεταφόρτιο. Για αυτό το λόγο, η θεραπεία της συνυπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης δεν αποτελούσε προτεραιότητα, καθώς η αγγειοδιαστολή δεν θα συνδυαζόταν από αύξηση του ΟΠ. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν ότι η αγγειοδιαστολή συνοδευόταν από αυξήσεις του ΟΠ, ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ. Η αρτηριακή υπέρταση σε συνδυασμό με την ΑΣ συνδράμουν συνεργαστικά στο αυξημένο μεταφόρτιο με αποτέλεσμα την ευόδωση του υπερτροφικού remodeling της ΑΡ κοιλίας. Ακόμα και αν η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης δεν έχει αποδειχθεί πως μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΑΣ, εντούτοις πρέπει να θεραπεύεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες λόγω των γνωστών συσχετισμών της ΑΥ με αγγειακά συμβάματα και καρδιαγγειακό θάνατο⁶⁵.

Παρ' ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη οδηγία για το είδος της αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με ΑΣ, συνήθως προτιμώνται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης, επειδή ο άξονας ρενίνης-αγγιοτενσίνης παρουσιάζει σημαντική θετική ανατροφοδότηση στα κύτταρα της βαλβίδας και της ΑΡ κοιλίας. Μικρού μεγέθους μελέτες έχουν πιστοποιήσει την ασφάλειά τους και έχουν δείξει κάποιο μικρό κλινικό όφελος, ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα⁶⁶.

Η παρουσία συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου σχετίζεται συνήθως με την αυξημένη ηλικία των ασθενών, ωστόσο είναι συχνή σε ασθενείς με ΑΣ. Οι οδηγίες σχετικά με την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη θα πρέπει να ακολουθούνται, ενώ η απόφαση για έναρξη αγωγής με στατίνη δεν θα πρέπει να επηρεάζεται από την παρουσία ΑΣ. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν στατίνες για να

ελεγχθεί αν επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου, τη θνητότητα και το χρονικό διάστημα για AAB απέτυχαν να δείξουν κάποιο όφελος.

Η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικού πτερυγισμού είναι αρκετά συχνή στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΑΣ (έως και το 1/3 αυτών) και φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση του όγκου του ΑΡ κόλπου και τη συνοδό διαστολική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση μιας τέτοιας αρρυθμίας θα πρέπει να εγείρει υποψίας για συνυπάρχουσα νόσο της μιτροειδούς βαλβίδας. Από τη στιγμή που θα εμφανιστεί, ο ταχύς κοιλιακός ρυθμός δύναται να προκαλέσει στηθάγχη. Επίσης, η απώλεια του κολπικού λακτίσματος οδηγεί σε μειωμένο γέμισμα της ΑΡ κοιλίας με αποτέλεσμα χαμηλή καρδιακή παροχή και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Στην περίπτωση αυτή, η κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να επιβραδύνεται και να ανατάσσεται. Τέλος, η εμφάνιση προσφάτου ενάρξεως κολπικής μαρμαρυγής σε έναν προηγουμένως ασυμπτωματικό ασθενή με σοβαρή ΑΣ ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη επικείμενης έναρξης συμπτωμάτων.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπερφόρτωση όγκου, ενδείκνυται η AAB, ωστόσο τα διουρητικά μπορούν να αποσυμφορήσουν την κατάσταση και να προσφέρουν συμπτωματική ανακούφιση προ της αντικατάστασης της βαλβίδας. Ασθενείς με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας μπορούν να επωφεληθούν από τη φαρμακευτική θεραπεία ως γέφυρα για την AAB. Το νιτροπρωσσικό νάτριο έχει χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια αιμοδυναμικού monitoring σε μονάδα εντατικής θεραπείας με στόχο την αποσυμφόρηση της ΑΡ κοιλίας, τη μείωση της συμφόρησης και τη βελτιστοποίηση της προς τα εμπρός αιματικής ροής. Παρομοίως, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 έχει συσχετιστεί με βελτίωση στην αιμοδυναμική κατάσταση της πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την αποφόρτιση των κοιλιών. Οι ανωτέρω φαρμακευτικές ουσίες φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης ασθενών με ΑΣ, επιτρέποντας την ασφαλή διενέργεια της AAB⁶⁷.

Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας

Οι ενδείξεις για AAB εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της στένωσης, τις συννοσηρότητες του ασθενή και την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων.

Γενικά, οι συμπτωματικοί ασθενείς με σοβαρή ΑΣ εμφανίζουν κακή πρόγνωση και η πρώιμη παρέμβαση ενδείκνυται στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι μόνες εξαιρέσεις αφορούν τους ασθενείς εκείνους στους οποίους η AAB δεν πρόκειται να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ή την επιβίωσή τους (λόγω σοβαρών συννοσηροτήτων) ή εκείνους με προσδόκιμο μικρότερο του 1 έτους. Η AAB συνίσταται σε όλους τους ασθενείς με αυξημένη κλίση πίεσης διαμέσω της AB ανεξαρτήτως του ΚΕ.

Αντιθέτως, η διαχείριση των ασθενών με σοβαρή ΑΣ και χαμηλή κλίση πίεσης είναι πιο απαιτητική. Πιο συγκεκριμένα, για ασθενείς με LFLG ΑΣ η λειτουργία της ΑΡ κοιλίας φαίνεται να εμφανίζει σημαντική βελτίωση μετά από AAB, όταν το κυριότερο αίτιο της δυσλειτουργίας της είναι το υψηλό μεταφόρτιο. Στον αντίποδα, η βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενή είναι λιγότερο βέβαιη όταν το αίτιο του χαμηλού ΚΕ είναι η ίνωση του μυοκαρδίου από στεφανιαία νόσο ή κάποια καρδιομυοπάθεια. Η AAB στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται όταν η σοβαρότητα της στένωσης επιβεβαιώνεται με δυναμική ΥΠΧΚ (αληθώς σοβαρή ΑΣ), ενώ οι ασθενείς με ψευδοσοβαρή ΑΣ θα πρέπει να λαμβάνουν τη συμβατική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας⁶⁸.

Η παρουσία ή η απουσία εφεδρείας ροής στη δυναμική ΥΠΧΚ (αύξηση ΟΠ >20%) δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών σε μικρές σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΑΑΒ ή ΧΑΑΒ. Σε μικρές σειρές ασθενών που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία παρατηρήθηκε αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα, που ωστόσο φαίνεται να αντιρροπείται από τη βελτίωση του ΚΕ και πιο ευνοϊκών καταληκτικών κλινικών σημείων. Η απόφαση για παρέμβαση στο συγκεκριμένο πληθυσμό θα πρέπει να περιλαμβάνει τις συννοσηρότητες, την σοβαρότητα της ασβέστωσης της ΑΒ, την έκταση της τυχόν συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου και την ευκολία επαναιμάτωσης⁶⁹.

Τόσο τα δεδομένα που αφορούν τη φυσική ιστορία των ασθενών με PLFLG ΑΣ (με ΚΕ>50%) όσο και η πρόγνωση μετά από AAB παραμένουν αντικρουόμενα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών εμφανίζει χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με ΑΣ με αυξημένη κλίση πίεσης, όσο και σε σχέση με ασθενείς με μέτρια ΑΣ. Επιπρόσθετα, η AAB φαίνεται πως συμβάλλει σημαντικά στην μείωση της θνητότητας αυτών των ασθενών. Ωστόσο, σύμφωνα με τις τρέχουσες

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας του 2021, η παρέμβαση θα πρέπει να διενεργείται μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικό βαθμό στένωση της ΑΒ^{70,71}.

Η τελευταία κατηγορία συμπτωματικών ασθενών αφορά αυτούς με φυσιολογικής ροής, χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (Normal Flow Low Gradient ΑΣ – NFLG ΑΣ) με διατηρημένο ΚΕ. Οι εν λόγω ασθενείς φαίνεται πως εμφανίζουν παρόμοια πρόγνωση με ασθενείς με μέτρια ΑΣ. Σύμφωνα με τη μελέτη του Chadha κ.α, η οποία συμπεριέλαβε και συνέκρινε 154 ασθενείς με NFLG ΑΣ με 366 ασθενείς με μέτρια ΑΣ, η πρόγνωση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων είναι παρόμοια (σχετικός κίνδυνος 1.13, ΔΕ 95% 0.82-1.56). Ως εκ τούτου, δεν συνίσταται η άμεση παρέμβαση, αλλά η τακτική κλινική και υπερηχογραφική επανεκτίμηση⁷².

Στον αντίποδα, η ΑΑΒ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή ΑΣ ενδείκνυται όταν υπάρχει διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας χωρίς άλλη προφανή αιτία, καθώς και όταν οι ασθενείς, παρ' ότι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, εμφανίζουν συμπτώματα κατά την δοκιμασία κόπωσης. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, τα δεδομένα για την ωφέλεια της ΑΑΒ είναι αντικρουόμενα και η απόφαση για παρέμβαση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της παρέμβασης σε κάθε ασθενή ξεχωριστά⁷³. Επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, συστήνεται η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με έναρξη της παρέμβασης κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων. Υπάρχουν ωστόσο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν σημαντική μείωση στο πρωτογενές καταληκτικό τους σημείο (θάνατος κατά τη διάρκεια ή εντός 30 ημερών από τη ΧΑΑΒ ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης) στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΧΑΑΒ έναντι αυτών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (1% έναντι 15%, HR=0.09, 95% ΔΕ 0.01-0.67, p=0.003). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί πως οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν μικροί σε ηλικία (μ.ο 64 έτη), με ελάχιστες συννοσηρότητες και χαμηλού προεγχειρητικού κινδύνου, ενώ η περίοδος παρακολούθησης στην υποομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ήταν περιορισμένη⁷⁴.

Οι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης συμπτωμάτων και δυσμενούς πρόγνωσης περιλαμβάνουν συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά (προχωρημένη

ηλικία, παρουσία παραγόντων αθηροσκληρυντικής νόσου), υπερηχογραφικοί παράμετροι (έκταση ασβέστωσης AB, μέγιστη ταχύτητα στην AB), το KE, ο ρυθμός αιμοδυναμικής επιδείνωσης, αύξηση της μέσης κλίσης πίεσης >20mmHg κατά την άσκηση, η σοβαρή υπερτροφία της AP κοιλίας, ο δείκτης του ΟΠ, ο όγκος του AP κόλπου, η συνολική επιμήκης συστολική τάση της AP κοιλίας (GLS) και οι παθολογικές μετρήσεις βιοχημικών δεικτών (νατριουρητικό πεπτιδίο, τροπονίνη). Η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να συζητηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ΑΣ που είναι ασυμπτωματικοί, αν ένας ή περισσότεροι από τους ανωτέρω παράγοντες είναι παρών, και με δεδομένο ότι ο περιεγχειρητικός κίνδυνος είναι χαμηλός. Εναλλακτικά, η προσεκτική επανεκτίμηση και η συντηρητική θεραπεία αποτελούν την καταλληλότερη τακτική⁷⁵. Η συνολική διαχείριση των ασθενών με σοβαρή ΑΣ συνοψίζεται στο διάγραμμα 2.

Επιλογή τρόπου παρέμβασης

Η χρησιμοποίηση της ΧΑΑΒ και της ΔΑΑΒ ως συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές οδήγησε σε μια σημαντική αύξηση του συνολικού αριθμού των ασθενών με ΑΣ που υποβλήθηκαν σε οποιασδήποτε μορφής παρέμβαση, είτε χειρουργική ή διαδερμική. Σύμφωνα με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που εκτίμησαν τα δύο είδη παρεμβάσεων, συμπεριλαμβάνοντας όλο το φάσμα του χειρουργικού κινδύνου, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, η ΔΑΑΒ υπερισχύει της ΧΑΑΒ σε ασθενείς πολύ υψηλού χειρουργικού κινδύνου, ενώ δεν είναι κατώτερη σε ασθενείς υψηλού και μέσου χειρουργικού κινδύνου σε παρακολούθηση έως 5 έτη μετά την παρέμβαση. Οι πιο πρόσφατες PARTNER 3 και Evolut Low Risk μελέτες, υποστηρίζουν πως η ΔΑΑΒ δεν είναι κατώτερη από την ΧΑΑΒ σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου στα 2 έτη παρακολούθησης. Αξίζει να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις εν λόγω μελέτες ήταν κυρίως άνδρες, σχετικά αυξημένης ηλικίας (PARTNER 3 : μέση ηλικία 73 έτη, <70 έτη 24%, 70-75 36%, 70-80 40% και >80 13%), ενώ, τόσο αυτοί με σοβαρή ΑΣ χαμηλής ροής, όσο και εκείνοι με δυσμενή ανατομικά χαρακτηριστικά για οποιαδήποτε παρέμβαση αποκλείστηκαν από τη μελέτη (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με δίπτυχες AB και αυτοί με σύνθετη στεφανιαία νόσο)^{76,77,78}.

Η πιθανότητα αγγειακών επιπλοκών, η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη καθώς και η παρουσία παραβαλβιδικής διαφυγής είναι μεγαλύτερη μετά από ΔΑΑΒ, ενώ αντίθετα η πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας, οξείας νεφρικής βλάβης και νεοεμφανισθείσας κολπικής μαρμαρυγής είναι μεγαλύτερη μετά από ΧΑΑΒ. Παρά το γεγονός πως η πιθανότητα σημαντικής παραβαλβιδικής διαφυγής έχει μειωθεί αισθητά με την έλευση των νεότερων διακαθετηριακών αορτικών βαλβίδων, η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (όπως και η εμφάνιση νέου μπλοκ του αριστερού σκέλους) ενδέχεται να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς που υπόκεινται σε ΔΑΑΒ έχουν μια ομαλή μετεπεμβατική πορεία, μικρή διάρκεια νοσηλείας και επιστρέφουν τάχιστα στις καθημερινές δραστηριότητές τους. Παρά το πλεονεκτήματά της, η ΔΑΑΒ ακόμα και σήμερα δεν είναι ευρέως διαθέσιμη στον παγκόσμιο πληθυσμό, αφενός λόγω του αυξημένου κόστους και, αφετέρου, λόγω της ανεπαρκούς εκπαίδευσης του ιατρικού προσωπικού ανά τον κόσμο⁷⁹.

Η τελική επιλογή για τον τρόπο παρέμβασης σε ασθενείς που ενδείκνυται η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί ένα σύνθετο ζήτημα, και η όποια απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται μέσω της Ομάδας Καρδιάς, στην οποία συμπεριλαμβάνονται ειδικοί καρδιοχειρουργοί, επεμβατικοί καρδιολόγοι, ακτινολόγοι με εξειδίκευση στις βαλβιδοπάθειες, όπως επίσης και νοσηλευτές και αναισθησιολόγοι με γνώσεις πάνω στο εν λόγω αντικείμενο. Ο συνολικός χειρουργικός κίνδυνος υπολογίζεται βάση της ηλικίας, της λειτουργίας της ΑΡ κοιλίας, της ανατομίας της ΑΒ, τις συννοσηρότητες, την πνευμονική, νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς, την αναπηρία, την ευθραυστότητα, τη συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο και ανάγκη για παρέμβαση, τις συνυπάρχουσες βαλβιδοπάθειες, όπως επίσης και την πιθανότητα για συγκεκριμένες διεγχειρητικές επιπλοκές (παραβαλβιδική διαφυγή, απόφραξη στεφανιαίων αρτηριών, μπλοκ σκέλους, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία νεφρική βλάβη). Για το λόγο αυτό έχουν σχεδιαστεί ειδικά σκορ χειρουργικού κινδύνου, όπως πχ το EUROSCORE II και το STS-PROM, τα οποία παρέχουν μια εκτίμηση για την πιθανότητα σοβαρών διεγχειρητικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της ΧΑΑΒ. Το τοπίο αναφορικά με την καταλληλότερη επιλογή θεραπείας συνεχώς αλλάζει και εξελίσσεται, ανάλογα με τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών⁸⁰.

Με τα έως τώρα κλινικά δεδομένα και σε συνάρτηση με τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας της Καρδιολογίας, όσο και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικού Συνδέσμου Καρδιάς, η ΔΑΑΒ έχει θέση σε ασθενείς πολύ υψηλού και υψηλού χειρουργικού κινδύνου (EUROSCORE II >8%) στους οποίους η ανατομία επιτρέπει μια τέτοια παρέμβαση, ενώ η ΧΑΑΒ θα πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (EUROSCORE <4%). Στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται από την Ομάδα Καρδιάς, συνυπολογίζοντας πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της προτίμησης του ασθενή. Σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ακόμα και για ΔΑΑΒ, κυρίως αυτών με αυξημένη ευθραυστότητα (πχ ηλικιωμένοι με πολλαπλές συννοσηρότητες), παρ' ότι η ΔΑΑΒ μειώνει τη θνητότητα σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία, ένα σημαντικό ποσοστό πεθαίνει σύντομα μετά την παρέμβαση ή δεν παρουσιάζει βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, όταν η χαμηλή ποιότητα ζωής σχετίζεται περισσότερο με τις συννοσηρότητες του ασθενή και την ευθραυστότητά του και λιγότερο με τα συμπτώματα από τη σοβαρή ΑΣ, η ΔΑΑΒ ενδέχεται να μη βελτιώσει το επίπεδο ζωής του ασθενούς και θα πρέπει να προτιμάται η παρηγορητική θεραπεία⁸¹.

Ένας σημαντικός παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην απόφαση για τη διενέργεια παρέμβασης, καθώς και του τύπου της θεραπείας (χειρουργική ή επεμβατική), είναι το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς, όπως επίσης και η διάρκεια ζωής της προσθετικής βαλβίδας. Παρ' ότι η ηλικία χρησιμοποιείται συχνά ως υποκατάστατο του προσδόκιμου επιβίωσης, εντούτοις δεν επηρέασε την έκβαση σε κλινικές μελέτες ασθενών χαμηλού κινδύνου με περίοδο παρακολούθησης 1-2 έτη. Το προσδόκιμο επιβίωσης ποικίλει σημαντικά ανά την υφήλιο και συσχετίζεται με το φύλο, την ευθραυστότητα και την παρουσία συννοσηροτήτων και, επομένως, παρουσιάζει δυσκολίες στον ακριβή τρόπο υπολογισμού του⁸².

Παρ' ότι υπάρχουν κάποια δεδομένα που υποστηρίζουν πως μερικές χειρουργικές βιοπροσθετικές βαλβίδες παρουσίασαν πρώιμη αποτυχία, είναι αποδεκτό πλέον ότι οι βιοπροσθετικές βαλβίδες έχουν διάρκεια ζωής που αγγίζει τα 10 έτη. Αντιθέτως, σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς υψηλού και μέσου

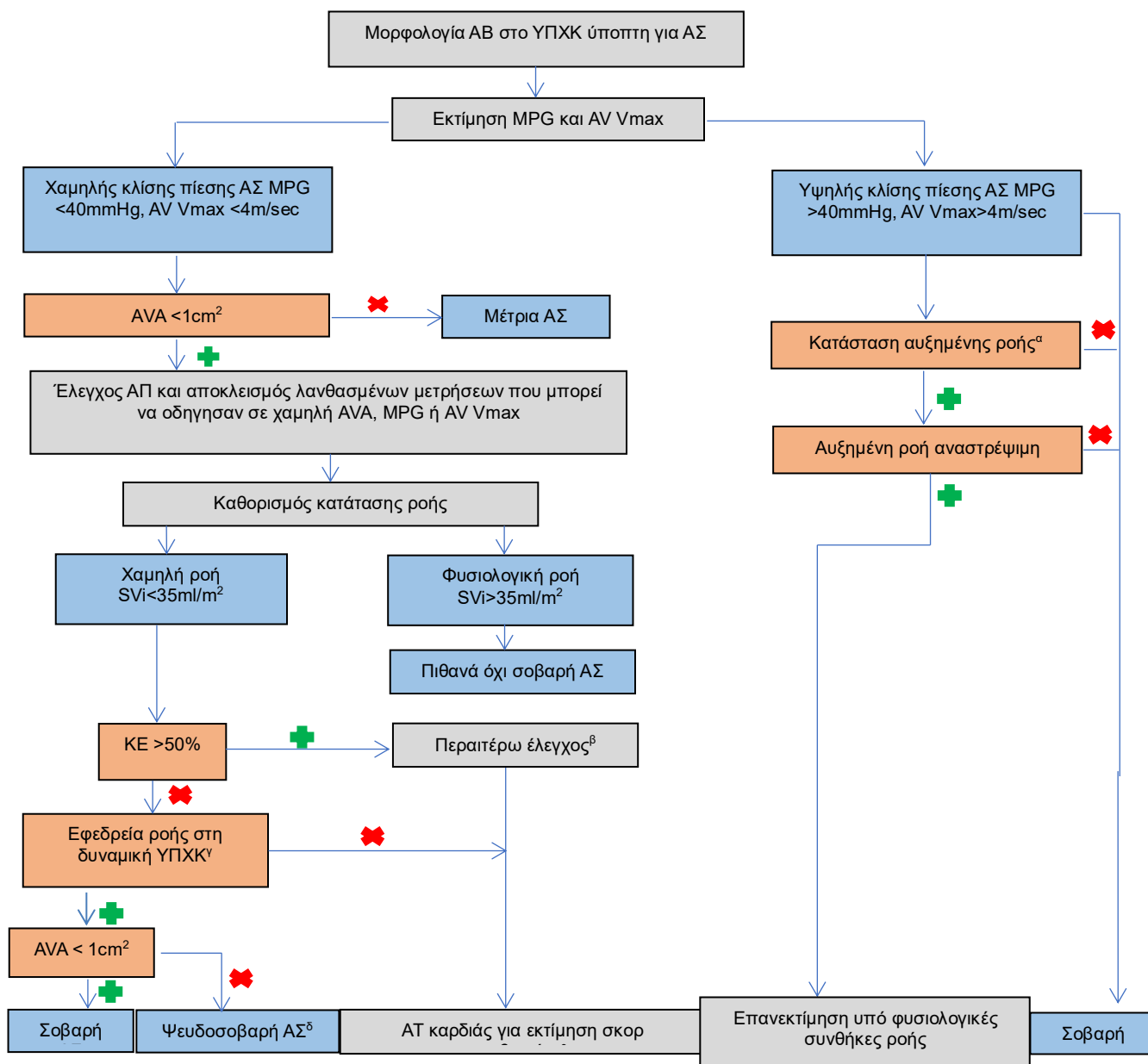
χειρουργικού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε TAVI, φάνηκε πως η μέση διάρκεια ζωής των βιοπροσθετικών βαλβίδων που χρησιμοποιούνται στη ΔΑΑΒ προσεγγίζει τα 8 έτη. Εντούτοις, δεν υπάρχουν ακόμα μελέτες που συγκρίνουν άμεσα τη διάρκεια ζωής των χειρουργικών βιοπροσθετικών βαλβίδων με αυτές που χρησιμοποιούνται στις διαδερμικές παρεμβάσεις. Τα ποσοστά επανεπέμβασης φαίνεται να είναι μεγαλύτερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΑΑΒ χρησιμοποιώντας βαλβίδες εκπτυσσόμενες με μπαλόνι σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΧΑΑΒ στα 5 έτη παρακολούθησης, σύμφωνα με τη μελέτη PARTNER 2A (3,2% έναντι 0.8%, ΣΚ=3.3, 95% ΔΕ 1,3-8.1%), ενώ τα ποσοστά επιδείνωσης της λειτουργίας της βαλβίδας δεν φαίνεται να διαφέρουν ανάμεσα στις δύο κατηγορίες όταν χρησιμοποιήθηκε η 3^{ης} γενιάς βαλβίδα SAPIEN 3^{83,84}.

Η ΔΑΑΒ με την διαμηριαία τοποθέτηση βαλβίδας εντός βιοπροσθετικής βαλβίδας (valve-in-valve TAVI), αποτελεί μια τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή σε περίπτωση επιδείνωσης της λειτουργίας της βαλβίδας, η οποία ωστόσο δεν είναι εφικτή ούτε κατάλληλη σε όλους τους ασθενείς λόγω της αυξημένης πιθανότητας τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη σε ασθενείς με μικρό μέγεθος αορτικής ρίζας (ή λόγω μικρότερου του ιδανικού μεγέθους της προσθετικής ΑΒ), λόγω των μη συμβατών χειρουργικών βιοπροσθετικών βαλβίδων που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών ή λόγω δυσκολίας στην αγγειακή προσπέλαση. Στις ανωτέρω περιπτώσεις, η επανάληψη της ΧΑΑΒ θα πρέπει να προτιμάται. Αντιθέτως, μερίδα ασθενών που έχουν υποβληθεί κατά το παρελθόν σε ΔΑΑΒ μπορεί να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για διαδερμική επανάληψη της ΔΑΑΒ (redo-TAVI), με τον κίνδυνο ωστόσο της αδυναμίας διατήρησης της πρόσβασης στα στεφανιαία αγγεία⁸⁵.

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα είναι συχνότερη σε νέους ασθενείς με αορτική στένωση. Ενώ ορισμένες μελέτες, που αφορούν ασθενείς με δίπτυχη ΑΒ που δεν ήταν κατάλληλοι για χειρουργείο και αντιμετωπίστηκαν με ΔΑΑΒ, αναφέρουν εξαιρετικά αποτελέσματα, η ΧΑΑΒ παραμένει ακόμα και σήμερα η καταλληλότερη μέθοδος για την αντιμετώπιση ασθενών με δίπτυχη ΑΒ ή με συνοδό νόσο της αορτικής ρίζας (π.χ ανεύρυσμα), σύνθετη στεφανιαία νόσο και σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς⁸⁶.

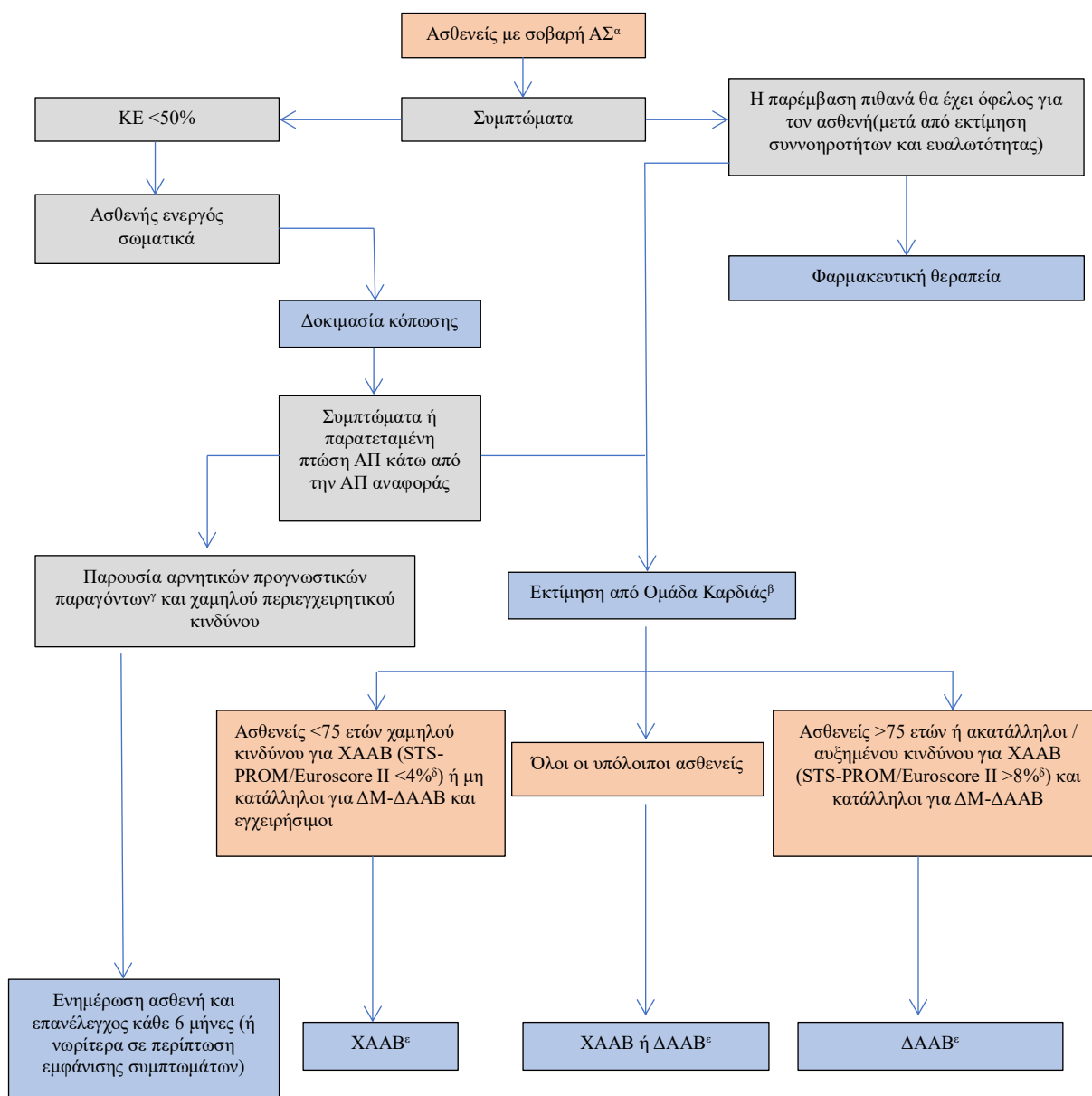
Η ολοκληρωμένη αξιολόγηση και αντιμετώπιση των ασθενών με αορτική στένωση συνοψίζονται στα *Διαγράμματα 1,2*.

Διάγραμμα 1: Ολοκληρωμένη αξιολόγηση ασθενών με αορτική στένωση



ΑΒ=Αορτική βαλβίδα, ΑΣ=Αορτική Στένωση, ΑΤ=Αξονική Τομογραφία, ΚΕ=Κλάσμα Εξώθησης, ΥΠΧΚ=Υπερηχοκαρδιογράφημα, AV Vmax= Aortic Valve Maximum Velocity, AVA=Aortic Valve Area, SVi=Stroke Volume Index, ^αΗ υψηλή ροή μπορεί να είναι αναστρέψιμη σε ασθενείς με αναιμία, υπερθυρεοειδισμό ή αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, ενώ υπάρχει επίσης σε ασθενείς με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Ανώτερα όρια φυσιολογικής ροής με παλμικό Doppler : καρδιακός δείκτης 4.1ml/min/m² σε άνδρες και γυναίκες, SVi=54ml/m² σε άνδρες και 51ml/m² σε γυναίκες. ^βΣυνυπολογισμός της παρουσίας τυπικών συμπτωμάτων (χωρίς άλλη προφανή αιτία), υπερτροφίας της ΑΡ κοιλίας (επί απουσία αρτηριακής υπέρτασης) και της μειωμένης επιμήκους συσπαστικότητας της ΑΡ κοιλίας (χωρίς άλλο προφανές αίτιο). ^γΕφεδρεία ροής στη δυναμική ΥΠΧΚ =>20% αύξηση στον όγκο παλμού μετά από χορήγηση χαμηλής δόσης δοβουταμίνης. ^δ Ψευδοσοβαρή αορτική στένωση = AVA >1cm² με αυξημένη ροή. ^εΌρια για σοβαρή αορτική στένωση υπολογιζόμενα με αξονική τομογραφία καρδιάς μέσω του σκορ ασβεστίου αορτικής βαλβίδας (σε μονάδες Agatston): άνδρες >3000, γυναίκες >1600 = ισχυρή πιθανότητα, άνδρες >2000, γυναίκες >1200=πιθανή, άνδρες <1600, γυναίκες <800 = όχι πιθανή

Διάγραμμα 2: Διαχείριση ασθενών με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας



ΑΠ=Αρτηριακή πίεση, ΑΣ=Αορτική στένωση, ΔΑΑΒ=Διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, ΔΜ=Διαμνηρία, ΚΕ=Κλάσμα εξώθησης, ΧΑΑΒ=Χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, EUROSCORE II=European system of cardiac operative risk evaluation, STS-PROM=Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality ^αΣύμφωνα με Εικόνα 3, εξειδικευμένη απεικόνιση αορτικής βαλβίδας, ^βΗ εκτίμηση της Ομάδας Καρδιάς βασίζεται στον προσεκτικό έλεγχο κλινικών, ανατομικών και διεγχειρητικών παραγόντων. Η σύσταση της Ομάδας Καρδιάς θα πρέπει να συζητείται με τον ασθενή, οποίος μπορεί να επιλέξει την επιθυμητή θεραπευτική επιλογή. ^γΑνεπιθύμητα χαρακτηριστικά σύμφωνα με κλινικούς, απεικονιστικούς(υπερηχοκαρδιογραφία/ΑΤ καρδιάς) και βιοχημικούς παράγοντες. ^δSTS-PROM/Euroscore II : <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>. ^εΑν είναι κατάλληλος για επέμβαση ανάλογα με κλινικούς, απεικονιστικούς και διεγχειρητικούς παράγοντες

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΒΑΘΜΟΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ: ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

Το σκορ ασβεστίου της ΑΒ την τελευταία δεκαετία έχει κερδίσει σημαντικό έδαφος στην αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΣ. Ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητά του στις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες έχει υπολογιστεί με βάση τους υπερηχογραφικούς δείκτες βαρύτητας, δεν υπάρχουν αντίστοιχες δημοσιεύσεις διαγνωστικής ακρίβειας με βάση τη μέγιστη κλίση πίεσης μετρούμενη στο αιμοδυναμικό εργαστήριο.

Επιπρόσθετα, δεν έχουν καθοριστεί σαφώς οι παράγοντες που επηρεάζουν την αξιοπιστία του ΣΑΑΒ. Παρ' ότι σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του ESC του 2021 το ΣΑΑΒ έχει συγκεκριμένο ρόλο στην αξιολόγηση της ΑΣ, σε ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης ή χαμηλή ροή διαμέσω της ΑΒ, υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που επιβεβαιώνουν την αξιοπιστία του σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας (Agatston σκορ) με τη χρησιμοποίηση κριτηρίων αιμοδυναμικού εργαστηρίου.

Δευτερεύοντα σκοπό αποτελεί η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του Agatston σκορ της ΑΒ και της μέγιστης κλίσης πίεσης διαμέσω της ΑΒ, όπως επίσης και των παραγόντων που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της εν λόγω μεθόδου στην ανεύρεση των ασθενών με σοβαρή ΑΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Για τη διενέργεια της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε μη τυχαία δειγματοληψία. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε αναδρομικά η βάση δεδομένων συνεχόμενων ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΑΑΒ στα γενικά νοσοκομεία της

Αττικής «Ιπποκράτειο» και «Ευαγγελισμός» κατά το διάστημα 20 Νοεμβρίου του 2019, οπότε και ξεκίνησε η καταγραφή, έως τις 16 Ιουνίου του 2023.

Συνολικά μελετήθηκαν τα αρχεία 479 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΔΑΑΒ και από αυτούς τα κριτήρια επιλογής πληρούσαν 126 ασθενείς.

Κριτήρια επιλογής ασθενών

- Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΑΣ, βάσει των Doppler μετρήσεων από το ΥΠΧΚ, φυσικής αορτικής βαλβίδας που πληρούσαν τα κριτήρια για ΔΑΑΒ
- Απαραίτητη προϋπόθεση η διενέργεια προ της ΔΑΑΒ ΑΤ καρδιάς στην οποία αναφερόταν το σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας μετρημένο σε Hounsfield Units (HU)
- Ασθενείς στους οποίους προ της διαδερμικής εμφύτευσης της αορτικής βαλβίδας έγινε μέτρηση της μέγιστης κλίσης πίεσης με τη μέθοδο της απόσυρσης

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς :

- Με δίπτυχη αορτική βαλβίδα
- Με χειρουργικά τοποθετημένα μεταλλική ή βιοπροσθετική αορτική βαλβίδα οι οποίοι υπεβλήθησαν σε Valve-In-Valve TAVI
- Με μεταλλική μιτροειδή βαλβίδα
- Οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επαναληπτική TAVI
- Οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε μέτρηση της μέσης κλίσης πίεσης κατά την αιμοδυναμική μελέτη
- Οι οποίοι δεν υπεβλήθησαν σε ΑΤ καρδιάς και μέτρηση του Agatston σκορ

Μεθοδολογία

Τα δεδομένα που ελήφθησαν για τον κάθε ασθενή ήταν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα σωματομετρικά στοιχεία, οι συννοσηρότητες, πληροφορίες από τα προεπεμβατικά υπερηχογραφήματα και οι συναφείς δείκτες, το προεπεμβατικό σκορ ασβεστίου αορτικής βαλβίδας, όπως μετρήθηκε στην ΑΤ καρδιάς, όπως επίσης, και

τα πρακτικά της παρέμβασης με τις αιμοδυναμικές μετρήσεις κλίσης πίεσης στο αιμοδυναμικά εργαστήριο προ της διενέργειας της ΔΑΑΒ.

Για τον χαρακτηρισμό της αορτικής στένωσης ως σοβαρής με βάση το Agatston σκορ χρησιμοποιήθηκε το όριο των 2.000 HU για τους άνδρες και των 1.200 HU για τις γυναίκες. Αντίστοιχα, η στένωση της ΑΒ θεωρήθηκε σοβαρή όταν η μέγιστη κλίση πίεσης, όπως αυτή μετρήθηκε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, ήταν μεγαλύτερη των 40mmHg.

Όσο αφορά τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και τον υπολογισμό του eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate), βασίστηκε στη χρησιμοποίηση της φόρμουλας CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration- Παράρτημα 1).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 28.0.0.0). Όλες οι ποσοτικές μεταβλητές της μελέτης ελέγχθηκαν ως προς την κανονικότητά τους με τη δοκιμασία Kolomogorov. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστό επί τοις εκατό, οι ποσοτικές που ακολουθούν την κανονική κατανομή (ΚΚ) ως μέση τιμή (+/-) μία τυπική απόκλιση, ενώ αυτές που δεν ακολουθούν την ΚΚ ως διάμεση τιμή (+/-) το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές αντίστοιχα. Για τον έλεγχο συσχέτισεων μεταξύ των μεταβλητών κατά τη διμεταβλητή ανάλυση επιλέχθηκε η δοκιμασία χ^2 -test ή κατά περίπτωση η δοκιμασία Fischer για ποιοτικές μεταβλητές, η δοκιμασία t-test για διχότομες ποιοτικές με ποσοτικές που ακολουθούν την ΚΚ και η δοκιμασία Mann-Whitney για ποσοτικές που δεν την ακολουθούν, η δοκιμασία ANOVA για έλεγχο συσχέτισης με τουλάχιστον 3 ποσοτικές με ΚΚ και η δοκιμασία Kruskal Wallis για ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την ΚΚ. Τέλος, για τον έλεγχο συσχέτισης ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ τους, παρουσιάζεται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για ποσοτικές με ΚΚ, ενώ αντίθετα ο συντελεστής συσχέτισης Spearman για ποσοτικές χωρίς ΚΚ. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο επίπεδο p-value <0,05.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης είναι σύμφωνο με τους κανόνες ηθικής που συμπεριλαμβάνονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki : “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, World Medical Association) και έχει λάβει έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» και Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεπεμβατική αξονική τομογραφία για μέτρηση σκορ ασβεστίου αορτικής βαλβίδας προ της TAVI. Αναφορικά με το φύλο, το 43,7% (N=55) ήταν άνδρες και το 56,3% (N=71) γυναίκες. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 82 έτη (EE=9, E=56-96), ενώ το 31,4% (N=39) ήταν παχύσαρκοι με Δείκτη Μάζας Σώματος ($\Delta\text{M}\Sigma$) $>30\text{kg/m}^2$ [μέσος $\Delta\text{M}\Sigma = 27,51\text{kg/m}^2$ (TA=5,16)]. Από το σύνολο των ασθενών και τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν το 7,1% (N=9) δήλωναν ενεργοί καπνιστές και το 8,7% (N=11) πρώην, ενώ το 57,1% (N=72) έπασχε από αρτηριακή υπέρταση (AY), το 23% (N=29) από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), το 41,2% (N=52) από δυσλιπιδαιμία ($\Delta\text{Λ}\Delta$), το 40,4% (N=51) από κολπική μαρμαρυγή (KM), χρόνια ή παροξυσμική, και το 41,2% (N=52) είχε εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), είτε συντηρητικά αντιμετωπιζόμενη [36,5% (N=19)] ή με ιστορικό παρέμβασης [CABG 36,5% (N=19), PCI 27,2% (N=14)].

Η μέση τιμή του eGFR ήταν 54,31ml/min (E.T=20,66-M.T=137,73), ενώ της κρεατινίνης ορού 1,08mg/dl (E.T=0,4-M.T=2,2). Αξίζει να σημειωθεί πως μόλις το 8,1% είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR $>90\text{ml/min}$), ενώ το 19,4% παρουσίαζε χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 2 (eGFR 60-90ml/min), το 66,1% σταδίου 3 (eGFR 30-60ml/min) και το 6,5% σταδίου 4 (eGFR=15-30ml/min). Κανένας από τους ασθενείς του δείγμάτος μας δεν παρουσίαζε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (eGFR $<15\text{ml/min}$). Αν ομαδοποιήσουμε τους ασθενείς μας σε αυτούς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR $<30\text{ml/min}$) και σε αυτούς με φυσιολογική ή ήπια/μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR $>30\text{ml/min}$), το ποσοστό αυτών με eGFR $<30\text{ml/min}$ ανέρχεται σε 7,9%. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Υπερηχογραφικοί δείκτες

Από τους συνολικά 126 ασθενείς της μελέτης, μόνο στους 59 ήταν διαθέσιμα τα πορίσματα των προεπεμβατικών υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών τους. Αναφορικά με τους υπερηχογραφικούς δείκτες, η διάμεση τιμή του κλάσματος

εξώθησης (KE) ήταν 55% (E=45, E.T=25-M.T=70). Το 78% (N=46) των ασθενών είχε διατηρημένο KE ($\geq 50\%$) ενώ το 22% (N=13) επηρεασμένο KE ($< 50\%$). Επιπρόσθετα, το 13,6% του δείγμάτος μας είχε διατεταμένη αριστερή κοιλία (LVIDd ≥ 58 mm για τους άνδρες και ≥ 52 mm για τις γυναίκες), το 67,8% παρουσίαζε συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (IVSd και LVPWd ≥ 11 mm), ενώ το 81,4% είχε διάταση του αριστερού κόλπου (LA ≥ 40 mm για άνδρες και ≥ 36 mm για γυναίκες). Από τις Doppler μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας E/A, e' μέσο και E/e'. Οι μέσες τιμές των ανωτέρω δεικτών ήταν $1,01 \pm 0,76$, $6,6 \pm 1,82$ και $15,08 \pm 6,7$ αντίστοιχα. Το 11,8% (N=7) των υπό μελέτη ασθενών εμφάνιζαν περιοριστική διαμυοειδική ροή (E/A > 2 – 3^{ου} βαθμού διαστολική δυσλειτουργία), ενώ το 47,4% (N=28) έφερε ενδείξεις αυξημένων πιέσεων πλήρωσης του AP κόλπου (E/e' > 14).

Οι δείκτες βαρύτητας της ΑΣ που χρησιμοποιήθηκαν βάσει του υπερήχου καρδιάς ήταν η AV Vmax, το MPG και η AVA. Βάσει της AVA που υπολογίστηκε μέσω της εξίσωσης συνεχείας, το 6,7% (N=4) των ασθενών είχε μέτρια ΑΣ (AVA ≥ 1 cm²), ενώ το υπόλοιπο 93,3% (N=55) είχε σοβαρή ΑΣ. Η μέση τιμή της AV Vmax ήταν $4,13 \pm 0,67$ m/s, της MPG $45,05 \pm 15,7$ mmHg και της AVA $0,67 \pm 0,19$ cm². Σημειώνεται τέλος πως το 27,1% (N=16) του δείγμάτος μας άνηκε στην κατηγορία της ΑΣ με χαμηλή κλίση πίεσης (AV Vmax < 4 m/s και MPG < 40 mmHg). Η συγκεντρωτική λίστα των ευρημάτων από τους υπερήχους καρδιάς των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Στατιστικά αποτελέσματα

Συσχέτιση Agatston σκορ με κλινικούς, αιμοδυναμικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες

Η μέση τιμή του Agatston σκορ στο δείγμα μας ήταν $3,363 \pm 1800$ HU ενώ η διάμεση τιμή του peak-to-peak gradient (PPG) ήταν 60mmHg (E.T=10-M.T=165, EE=30). Παρατηρήθηκε αυξημένη τιμή του Agatston σκορ στους άνδρες ($\bar{X} = 3,772 \pm 1623$ HU) σε σχέση με τις γυναίκες ($\bar{X} = 3,047 \pm 1876$ HU) με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,024, Πίνακας 3).

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στο Agatston σκορ και την ύπαρξη ΑΥ (p=0,531), ΔΛΔ (p=0.151), ΚΜ (p=0.425), ΣΔ (p=0.373), ΣΝ

($p=0,902$), ούτε με την ηλικία ($p=0.696$), τις καπνιστικές συνήθειες ($p=0.378$), το BMI ($p=0.449$), την τιμή κρεατινίνης ορού ($p=0.761$) και το eGFR ($p=0.394$).

Αναφορικά με τους μετρούμενους υπερηχογραφικούς δείκτες η μελέτη μας έδειξε ότι το Agatston σκορ παρουσιάζει μεγαλύτερες τιμές με στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσο μεγαλύτερο είναι το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ($r=+0,29$, $p=0,020$). Επίσης, φαίνεται να υπάρχει μια τάση για μεγαλύτερες τιμές Agatston σκορ όσο μεγαλύτερο είναι το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ($r=+0,18$ και $p=0,153$) και η διάμετρος της αορτικής ρίζας ($r=+0,25$ και $p=0,063$), ωστόσο όχι σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Άτομα με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας παρουσιάζουν μέση τιμή του Agatston σκορ ίση με 3.654HU ενώ αυτά χωρίς έχουν μέση τιμή ίση με 3.182HU. Αντιθέτως, οι υπόλοιποι υπερηχογραφικοί δείκτες (E,A,E/A,E',E/E',LVlDd,AA,EF) δεν φαίνεται να εμφανίζουν συσχέτιση με το σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας.

Εν συνεχεία φάνηκε πως το Agatston σκορ αυξάνεται όσο αυξάνεται και το PPG που μετρήθηκε στο εργαστήριο και, άρα, με την σοβαρότητα της ΑΣ ($r=+0,43$, $p<0,001$). Στη δική μας μελέτη, παρ' ότι υπήρχε η τάση το Agatston σκορ να σχετίζεται με μεγαλύτερες μέγιστες ταχύτητες στην αορτική βαλβίδα και μικρότερο AVA, η συσχέτιση δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($r=+0,23$ και $p=0,107$ για AV Vmax και $r=-0,22$ και $p=0,147$ για AVA). Ο μόνος υπερηχογραφικός δείκτης που φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά το σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας ήταν η μέση κλίση πίεσης διαμέσου της αορτικής βαλβίδας ($r=+0,36$ και $p=0,009$, Πίνακας 4).

Συσχέτιση Agatston σκορ με peak-to-peak gradient σε ασθενείς με διατηρημένο ή επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης

Εν συνεχεία διερευνήθηκε κατά πόσο η θετική συσχέτιση που εμφανίζει το ΣΑΑΒ με το PPG παραμένει η ίδια σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ ($\geq 50\%$) και σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ ($<50\%$). Η μέση τιμή του ΣΑΑΒ στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ ήταν 3.657HU και του PPG 66,59mmHg, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τους ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ ήταν 2.910HU και 60,31mmHg. Στους πρώτους ασθενείς παρουσιάστηκε ισχυρή συσχέτιση του ΣΑΑΒ με το PPG ($r=+0,54$, $p<0,001$),

την AV Vmax ($r=+0.47$, $p=0,006$), την υπερηχογραφική μέση κλίση πίεσης ($r=+0.43$, $p=0,015$) και μέτρια συσχέτιση με την AVA ($r=-0.34$, $p=0.06$), ενώ στην κατηγορία του ΚΕ <50% δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (PPG: $r=+0.17$ με $p=0,922$, AV Vmax: $r=+0.6$, $p=0.098$, AVA: $r=-0.16$ με $p=0.643$, MPG: $r=-0.55$ με $p=0.081$, Πίνακας 5, Διάγραμμα 1).

Συσχέτιση Agatston σκορ με peak-to-peak gradient σε ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης αορτική στένωση

Από τα διαθέσιμα δεδομένα, η μελέτη μας συμπεριέλαβε συνολικά 39 ασθενείς με υψηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (AV Vmax ≥ 4 m/s και MPG ≥ 40 mmHg) και 14 ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (AV Vmax <4m/s και MPG <40mmHg). Το Agatston σκορ φαίνεται ότι συσχετίζεται ισχυρά με το PPG στους ασθενείς με υψηλής κλίσης πίεσης ΑΣ ($r=+0.37$, $p=0.02$), και λιγότερο σε αυτούς με χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ ($r=+0.29$, $p=0.31$, Πίνακας 6, Διάγραμμα 2,3).

Ευαισθησία και ειδικότητα του Agatston σκορ με αιμοδυναμικά κριτήρια

Βάσει των τελευταίων κατευθυντηρίων οδηγιών του ESC, η ΑΣ είναι πιθανό να είναι σοβαρή αν το Agatston score της αορτικής βαλβίδας είναι μεγαλύτερο από 2000HU για τους άνδρες και μεγαλύτερο από 1.200HU για τις γυναίκες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την τιμή του σκορ ασβεστίου και τη μετρούμενη στο αιμοδυναμικό εργαστήριο peak-to-peak κλίση πίεσης, ως εξής: Ομάδα 1 για ασθενείς με AVC ≥ 2.000 (Α) ή ≥ 1.200 HU (Γ) και PPG ≥ 40 mmHg, Ομάδα 2 για ασθενείς με AVC ≥ 2.000 HU(Α) ή 1.200HU(Γ) και PPG <40mmHg, Ομάδα 3 για ασθενείς με AVC <2.000HU(Α) ή <1.200HU(Γ) και PPG ≥ 40 mmHg και Ομάδα 4 για ασθενείς με AVC <2.000HU(Α) ή 1.200HU(Γ) και PPG<40mmHg. Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, η Ομάδα 1 αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό των αληθώς θετικών περιστατικών, η Ομάδα 2 των ψευδώς θετικών, η Ομάδα 3 των ψευδώς αρνητικών και η Ομάδα 4 των αληθώς αρνητικών.

Στον υπό μελέτη πληθυσμό, η ομάδα 1 απαρτιζόταν από 103 ασθενείς, η ομάδα 2 από 8, η Ομάδα 3 από 12 και η Ομάδα 4 από 3. Ως εκ τούτου, η παρατηρούμενη ευαισθησία του Agatston score χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του

ESC ήταν 89,5%, η ειδικότητα 27%, η θετική προγνωστική αξία 92,7%, η αρνητική προγνωστική αξία 20% και η συνολική διαγνωστική ακρίβεια της δοκιμασίας στο 84,7% (Πίνακας 7).

Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας

Παράγοντες που επιδρούν στα ψευδώς θετικά αποτελέσματα

Για τη μελέτη των παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα ψευδώς θετικής δοκιμασίας του ΣΑΑΒ, έγινε σύγκριση των 8 ασθενών με Agatston σκορ που υποδηλώνει σοβαρή ΑΣ (≥ 2000 HU για άνδρες και ≥ 1200 για γυναίκες) και PPG κατά την αιμοδυναμική μέτρηση που υποδηλώνει μέτρια ΑΣ ($PPG < 40$ mmHg) με τους 103 ασθενείς όπου το ΣΑΑΒ προέβλεψε σωστά την ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΣ, ως προς κλινικούς και υπερηχογραφικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ήταν πιο πιθανό να εμφανίζουν υψηλά ΣΑΑΒ που θα ταξινομούσαν την ΑΣ ως σοβαρή, ενώ στην πραγματικότητα η στένωσή τους, όπως αυτή μετρήθηκε βάση του PPG προ της ΔΑΑΒ, ήταν μέτριας βαρύτητας, με οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,078$). Αντιθέτως, το φύλο ($p=0,720$), η ηλικία ($p=0,553$), η παρουσία παχυσαρκίας ($p=1,000$), ΣΝ ($p=0,709$), η ΑΥ ($p=0,466$), η ΚΜ ($p=1,000$), η ΔΛΔ ($p=0,713$) και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ($p=0,452$) δεν φαίνεται να επιδρά στην αύξηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Αναφορικά με υπερηχογραφικούς δείκτες, φάνηκε πως υπάρχει η τάση για μειωμένα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με συγκεντρική υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας ($p=0,083$), χωρίς ωστόσο η συσχέτιση να αγγίζει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Αντιθέτως, ο έλεγχος συσχέτισης με τους υπόλοιπους υπερηχογραφικούς δείκτες δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Πίνακας 8).

Παράγοντες που επιδρούν στα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα

Για τη μελέτη των παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα ψευδώς αρνητικής δοκιμασίας του ΣΑΑΒ, έγινε σύγκριση των 12 ασθενών με Agatston σκορ που υποδηλώνει μη σοβαρή ΑΣ (< 2000 HU για άνδρες και < 1200 για γυναίκες) και PPG κατά την αιμοδυναμική μέτρηση που υποδηλώνει σοβαρή ΑΣ ($PPG \geq 40$ mmHg)

με τους 103 ασθενείς που το ΣΑΑΒ προέβλεψε σωστά την ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΣ, ως προς κλινικούς και υπερηχογραφικούς παράγοντες.

Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ατομικό αναμνηστικό ΑΥ όσο και οι ενεργοί καπνιστές, παρουσιάζουν μια μικρή τάση να ταξινομούνται βάση του ΣΑΑΒ ως όχι σοβαρή ΑΣ, ενώ στην πραγματικότητα το PPG κατά την αιμοδυναμική μέτρηση να υποδηλώνει σοβαρή ΑΣ ($p=0,172$ και $p=0,068$ για τους δύο παράγοντες αντίστοιχα), χωρίς ωστόσο να αγγίζει τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Αντιθέτως, η παρουσία παχυσαρκίας ($p=0,706$), το ιστορικό ΣΝ ($p=0,345$), ο ΣΔ ($p=1,000$), η ΚΜ ($p=0.685$), η ΔΛΔ ($p=0,755$), η ΧΝΝ ($p=1,000$) και η ηλικία ($p=0,853$) δεν φαίνεται να επιδρούν στην αύξηση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Όσο αφορά τους υπό μελέτη υπερηχογραφικούς δείκτες, υπήρχε η τάση οι ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ να εμφανίζουν περισσότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, χωρίς ωστόσο το αποτέλεσμα να αγγίζει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Πίνακας 9).

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά		n	%
Φύλο	Άνδρες	55	43,7
BMI	>από 30	39	31,4
Κάπνισμα	Ενεργοί	9	7,1
	Πρώην	11	8,7
Συνοδά νοσήματα	Αρτηριακή υπέρταση	72	57,1
	Σακχαρώδης Διαβήτης	29	23
	Δυσλιπιδαιμία	52	41,2
	Κολπική Μαρμαρυγή	51	40,4
	Στεφανιαία νόσος	52	41,2
	Χρόνια νεφρική νόσος (σοβαρά επηρεασμένη, eGFR <30ml/min)	10	7,9
Ηλικία		Mean 80,91±6,9	

Πίνακας 2: Υπερηχογραφικοί δείκτες

Δείκτης	$\bar{X} \pm SD$	E.T – M.T
<u>Ποσοτικές μεταβλητές</u>		
EF	51,07±11,33	25-70
AV Vmax	4,13±0,67	2,3-5,5
MPG	45±15,7	12-83
AVA	0,67±0,19	0,42-1,20
E/e'	15,08±6,71	7-35,80
e' μέσο	6,66±1,82	4-11
E/A	1,01±0,76	0,38-4
Αορτική ρίζα	30,91±3,98	20-44
AP κόλπος	44,42±5,35	34-55
LVIDd	45,92±6,1	33-59
IVSd	11,64±1,88	8-19
LVPWd	11,30±1,75	8-17
<u>Ποιοτικές μεταβλητές</u>		
	V	%
Φυσιολογικό EF	46	78
Διάταση AP κοιλίας	8	13,6
Διάταση AP κόλπου	48	81,4
Υπερτροφία AP κοιλίας	40	67,8
Περιοριστική διαμπτροειδική ροή (E/A >2)	7	11,8
Αυξημένες πιέσεις πλήρωσης AP κόλπου (E/e' >15)	28	47,4

Πίνακας 3: Μέση τιμή Agatston σκορ ανάλογα με το φύλο

	Φύλο	n	$\bar{X} \pm SD$	p-value
Agatston score AV	Άνδρες	55	3772.53±1623	0,024
	Γυναίκες	71	3047.52±1876	

Πίνακας 4: Συσχέτιση Agatston σκορ με αιμοδυναμικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες

Μεταβλητές	R	p-value
Peak-to-peak gradient	+0,43	<0,001
AVA	-0,22	0,147
Mean gradient	+0,36	0,009
AV Vmax	+0,23	0,107
EF	0,05	0,672
LVIDd	-0,02	0,838
IVSd	+0.29	0,024
LVPWd	+0,18	0,158
LA	+0,05	0,702
Αορτική ρίζα	+0,25	0,063

Πίνακας 5: Συσχέτιση Agatston σκορ με αιμοδυναμικούς και υπερηχογραφικούς δείκτες βαρύτητας αορτικής στένωσης σε ασθενείς με διατηρημένο ή επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης

		Agatston σκορ αορτικής βαλβίδας	
		R	P
EF≥50%	AV Vmax	+0,47	0,006
	MPG	+0,43	0,015
	AVA	-0,34	0,065
	Peak-to-peak gradient	+0,54	<0,001
EF<50%	AV Vmax	+0,60	0,098
	MPG	+0,55	0,083
	AVA	-0,16	0,641
	Peak-to-peak gradient	+0,17	0,545

Πίνακας 6 : Συσχέτιση Agatston σκορ αορτικής βαλβίδας με peak-to-peak gradient σε ασθενείς με χαμηλής ή υψηλής κλίσης πίεσης αορτική στένωση

		Agatston σκορ αορτικής βαλβίδας	
		r	p
Χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (MPG<40mmHg)			
	Peak-to-peak gradient	+0,29	0,315
Υψηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (MPG ≥40mmHg)			
	Peak-to-peak gradient	+0,37	0,026

Πίνακας 7: Ευαισθησία και ειδικότητα του Agatston σκορ με κριτήρια αιμοδυναμικού εργαστηρίου

		Peak-to-peak gradient ^b		
		>40mmHg	<40mmHg	
Agatston Score^a	>2000HU(A) / >1200HU(Γ)	103	8	111
	<2000HU(A) / <1200HU(Γ)	12	3	15
Σύνολο		115	11	126

^aΧρησιμοποίηση του ορίου 2000HU για άνδρες και 1200HU για γυναίκες βάσει οδηγιών ESC 2021.^bΤο peak to peak gradient όπως μετρήθηκε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο

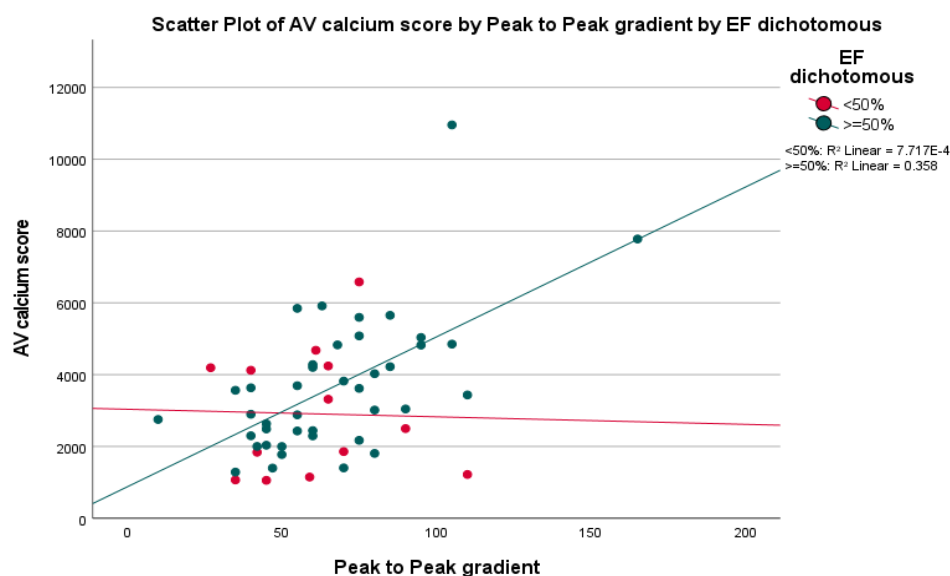
Πίνακας 8: Παράγοντες που αυξάνουν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα

Δημογραφικοί παράγοντες – συννοσηρότητες		p-value
Ανδρικό φύλο		0,720
Αρτηριακή υπέρταση		0,466
Σακχαρώδης διαβήτης		0,078
Δυσλιπιδαιμία		0,713
Κολπική μαρμαρυγή		1,000
Κάπνισμα		0,603
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου		0,709
Παχυσαρκία (BMI>30)		1,000
Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR <30ml/m ²)		0,452
Ηλικία		0,553
Υπερηχογραφικοί δείκτες		
Συγκεντρική υπερτροφία LV		0,083
Διάταση LV		1,000
Διάμετρος AP κόλπου		0,301
Αορτική ρίζα		0,206
Περιοριστική διαμυροειδική ροή (E/A >2)		0,284
Αυξημένες πιέσεις πλήρωσης AP κόλπου (E/e' >14)		1,000
Χαμηλή κλίση πίεσης AB (MPG <40mmHg)		1,000
Επηρεασμένο KE (<50%)		0,563

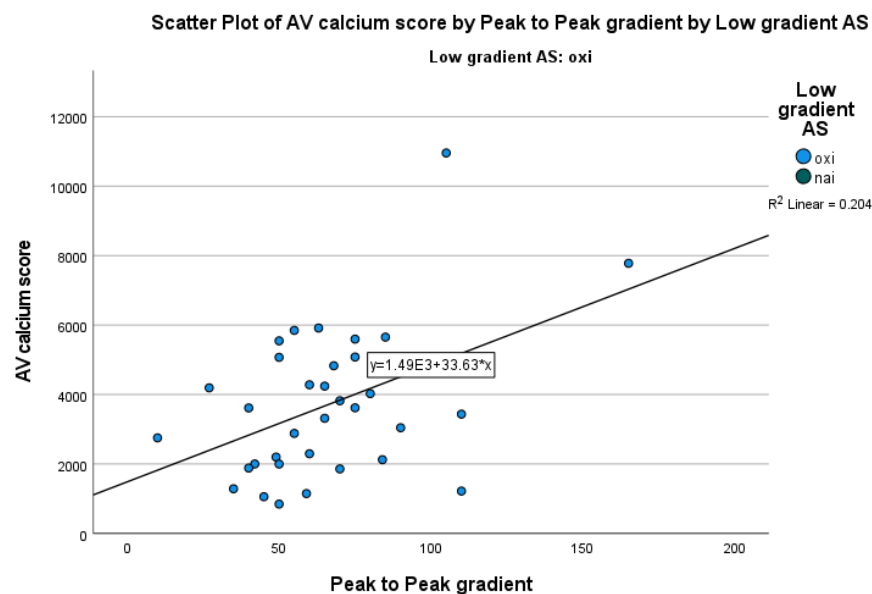
Πίνακας 9: Παράγοντες που επιδρούν στα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα

Δημογραφικοί παράγοντες - συννοσηρότητες		p-value
Ανδρικό φύλο		0,359
Αρτηριακή υπέρταση		0,172
Σακχαρώδης διαβήτης		1,000
Δυσλιπιδαιμία		0,755
Κολπική μαρμαρυγή		0,685
Κάπνισμα		0,068
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου		0,345
Παχυσαρκία (BMI>30)		0,706
Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR <30ml/m ²)		1,000
Ηλικία		0,853
Υπερηχογραφικοί δείκτες		
Συγκεντρική υπερτροφία LV		0,206
Διάταση LV		0,388
Διάμετρος AP κόλπου		0,365
Αορτική ρίζα		0,468
Περιοριστική διαμυοειδική ροή (E/A >2)		1,000
Αυξημένες πιέσεις πλήρωσης AP κόλπου (E/e' >14)		1,000
Χαμηλή κλίση πίεσης AB (MPG <40mmHg)		0,566
Επηρεασμένο ΚΕ (<50%)		0,103

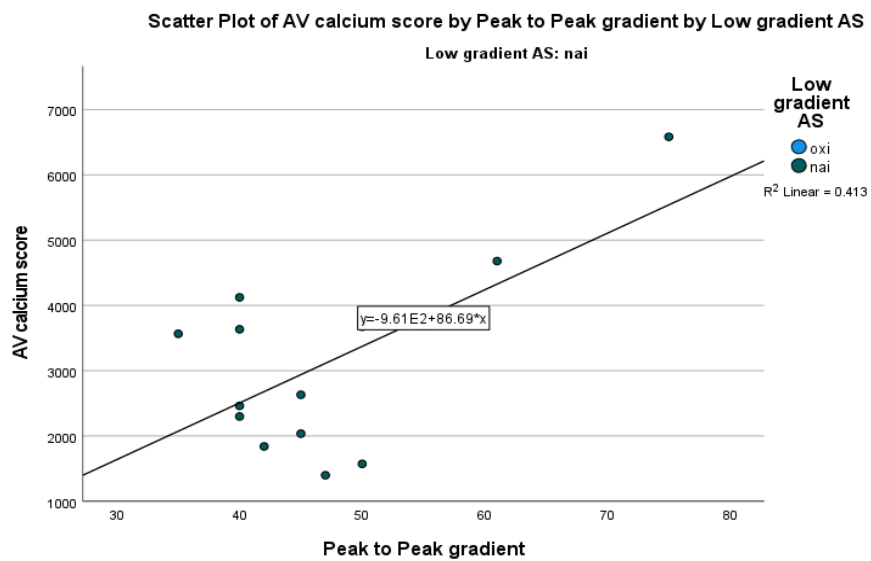
Διάγραμμα 1: Διάγραμμα σημείων για συσχέτιση Agatston σκορ με PPG σε ασθενείς με διατηρημένο ή επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης



Διάγραμμα 2: Διάγραμμα σημείων για συσχέτιση Agatston σκορ με peak-to-peak gradient σε ασθενείς με υψηλής κλίσης πύεσης αορτική στένωση



Διάγραμμα 3: Διάγραμμα σημείων για συσχέτιση Agatston σκορ με peak-to-peak gradient σε ασθενείς με χαμηλής κλίσης πιέσης αορτική στένωση



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σωστή ταξινόμηση της βαρύτητας της ΑΣ αποτελεί σημαντικό βήμα στην ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση των εν λόγω ασθενών. Ασθενείς με σοβαρή ΑΣ, ανεξαρτήτως ΚΕ και ροής διαμέσω της ΑΒ, φαίνεται να επωφελούνται σημαντικά από τη θεραπευτική παρέμβαση, είτε αυτή γίνεται διαδερμικά ή χειρουργικά⁸⁷.

Αντιθέτως τα αποτελέσματα της παρέμβασης σε ασθενείς με μέτρια ΑΣ είναι ακόμα αντικρουόμενα. Παρ' ότι σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ESC του 2021 δεν συστήνεται η αντικατάσταση της ΑΒ σε ασθενείς με μέτρια ΑΣ ή σε ασθενείς με NF-LG (Normal Flow-Low Gradient) σοβαρή αορτική στένωση παρά μόνον η τακτική παρακολούθησή τους, υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες που αναδεικνύουν όφελος από μια τέτοια παρέμβαση σε πρωιμότερο στάδιο^{62,72}. Στη μελέτη των Hariri κ.α, η οποία συμπεριέλαβε 1421 ασθενείς με μέτρια ΑΣ, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είχαν μικρότερο αθροιστικό κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακού θανάτου σε σχέση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (ΣΚ 0.51, 95% ΔΕ 0.34-0.77 για τη συνολική θνητότητα, $p<0,001$ και ΣΚ 0.50, 95% ΔΕ 0.31-0.80, $p<0,001$ για την καρδιαγγειακή, αντίστοιχα), με το όφελος ωστόσο να διατηρείται μόνο σε ασθενείς με ΚΕ $>50\%$. Η σημασία του ΣΑΑΒ στους ασθενείς με μέτρια ΑΣ και το αν μπορεί να συνδράμει στην επιλογή των ασθενών που επωφελούνται από μια τέτοια παρέμβαση δεν έχει ακόμα καθοριστεί⁸⁸.

Με τα έως τώρα δεδομένα και σύμφωνα με αρκετές δημοσιευμένες μελέτες, η διαγνωστική ακρίβεια του ΣΑΑΒ ορίζεται βάση της υπερηχογραφικής ταξινόμησης της σοβαρότητας της ΑΣ. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Pawade et al 2018, η χρησιμοποίηση του ορίου των 1377HU για τις γυναίκες και των 2065HU για τους άνδρες, προσέφερε στην εν λόγω εξέταση 87 % ευαισθησία και 84% ειδικότητα για τις γυναίκες και 80% ευαισθησία και 82% ειδικότητα για τους άνδρες όσον αφορά τη σοβαρότητα της στένωσης μετρούμενη με υπερηχογραφικούς δείκτες βαρύτητας, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μέγιστη ταχύτητα διαμέσω της ΑΒ, όπως επίσης και την ΑVA. Παρατηρείται επομένως μια μικρή διακύμανση όσο αφορά τη σύγκριση με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, με την δική μας ευαισθησία βάση των

αιμοδυναμικών δεικτών να είναι μεγαλύτερη, ενώ η ειδικότητα φαίνεται να είναι σαφώς μικρότερη, χωρίς ωστόσο να υπάρχει διαχωρισμός ανάλογα με το φύλο του ασθενούς⁸⁹.

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η αξιοπιστία του ΣΑΑΒ στους ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή αορτική στένωση (MG <40mmHg και AVA <1cm²). Η ομάδα αυτή ασθενών περιλαμβάνει μεταξύ άλλων τόσο τους ασθενείς με LF-LG ΑΣ όσο και τους ασθενείς με PLF-LG ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης. Σύμφωνα λοιπόν με τους Clavel κ.α, η χρησιμοποίηση των ίδιων ορίων HU για τη σοβαρότητα της ΑΣ (2065HU για τους άνδρες και 1275HU για τις γυναίκες) θα ανιχνεύσει ορθά τη σοβαρότητα της στένωσης μόλις στο 50% των ασθενών με χαμηλής κλίσης πίεσης ΑΣ (45-66% ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν). Σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα αυτά είναι και η δική μας μελέτη, όπου φαίνεται ότι τόσο στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, όσο και στους ασθενείς με χαμηλής κλίσης πίεσης σοβαρή ΑΣ, το ΣΑΑΒ δεν φαίνεται να συσχετίζεται στον ίδιο βαθμό με τη μέγιστη κλίση πίεσης κατά την αιμοδυναμική μέτρηση, ούτε με τη μέση κλίση πίεσης, την AVA και τη μέγιστη ταχύτητα της ΑΒ κατά την υπερηχογραφική μελέτη⁴⁸.

Παρά την μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια του ΣΑΑΒ στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και σε χαμηλής ροής ΑΣ, υπάρχουν πολλαπλές αναφορές ότι η αύξηση του ΣΑΑΒ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση ανεξαρτήτως των δύο προαναφερθέντων παραγόντων. Σύμφωνα με τους Rosenhek et al, η μέση επιβίωση των ασθενών με ήπια ΑΣ βάσει ΣΑΑΒ ήταν 92+/-5% στο ένα έτος, 84+/-8% στα δύο έτη και 75+/-9% στα 4 έτη, ενώ αυτών με μέτρια ή σοβαρή ΑΣ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 60+/-6% στο έτος, 49+/-6% στα δύο έτη και 20+/-5% αντίστοιχα (p<0.001), καθιστώντας το ΣΑΑΒ ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης⁹⁰.

Αντίστοιχα, σύμφωνα με τους Clavel et al, οι οποίοι μελέτησαν τη συνολική θνητότητα σε 794 ασθενείς με ΑΣ, τόσο η απόλυτη τιμή του ΣΑΑΒ όσο και η πυκνότητα του ΣΑΑΒ (ο λόγος του απόλυτου ΣΑΑΒ ως προς την επιφάνεια του αορτικού δακτυλίου) σχετίζονται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών με ΑΣ (p=0,001). Τα ίδια αποτελέσματα διατηρούνται ακόμα και μετά την τροποποίηση για

συχυτικούς παράγοντες όπως το φύλο, την παρουσία ΣΝ, συμπτωμάτων, ΣΔ και τη σοβαρότητα της ΑΣ κατά την αιμοδυναμική μέτρηση.

Ως άμεσο επακόλουθο, το ΣΑΑΒ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο επικουρικά για την ορθότερη ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΑΣ, αλλά να λαμβάνεται υπ' όψιν ολιστικά σε συνδυασμό με τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, την συμπτωματολογία και τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία με δοβουταμίνη για τη λήψη της απόφασης για παρέμβαση⁹¹.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε ήδη υπάρχοντα δεδομένα ασθενών με ΑΣ που παραπέμφθηκαν για ΔΑΑΒ και άρα, εξ' ορισμού περιλαμβάνει αποκλειστικά ασθενείς οι οποίοι στη συντριπτική τους πλειοψηφία είχαν σοβαρή ΑΣ βάσει της ΥΠΧΚ σταδιοποίησή τους. Επομένως, δεν ήταν δυνατή η λήψη δεδομένων ασθενών με ΑΣ οι οποίοι κατατάσσονταν σε όλο το φάσμα της βαρύτητας της ΑΣ. Επιπρόσθετα, το δείγμα της μελέτης ήταν σχετικά μικρό (n=126), ενώ ακόμα λιγότεροι ήταν οι ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα τα πορίσματα από το ΥΠΧΚ, για να συμπεριληφθούν στη μελέτη τα δεδομένα από τις Doppler μετρήσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χρησιμοποίηση του ΣΑΑΒ για την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας ασθενών με ΑΣ αποτελεί πλέον μια καλά τεκμηριωμένη και αξιόπιστη μέθοδο ταξινόμησης της ΑΣ, με ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια. Ωστόσο, λόγω της σύμπλοκης φύσης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και των ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται στην εξέλιξη της νόσου, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνη της, αλλά σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους για την καταλληλότερη αποτύπωση της βαρύτητάς της. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι προσφέρει, όχι μόνο διαγνωστικές αλλά και προγνωστικές πληροφορίες, ούτως ώστε να επιλεγούν οι καταλληλότεροι υποψήφιοι για παρέμβαση.

ΒΑΘΜΟΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ: ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Κατά την τελευταία δεκαετία, η χρήση του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας (ΣΑΑΒ) όπως υπολογίζεται από την αξονική τομογραφία (ΑΤ) καρδιάς, αναδύεται ολοένα και περισσότερο ως μια αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδος ανίχνευσης ασθενών με σοβαρή αορτική στένωση (ΑΣ). Ενώ η αξιοπιστία της έχει ελεγχθεί με τη χρήση έμμεσων υπερηχογραφικών δεικτών βαρύτητας ΑΣ, η συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΒ και της μέγιστης κλίσης πίεσης (peak-to-peak gradient) όπως μετράται στον ΑΡ καρδιακό καθετηριασμό, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός της ευαισθησίας και της ειδικότητας του σκορ ασβεστίου της αορτικής βαλβίδας (Agatston σκορ) με τη χρησιμοποίηση κριτηρίων αιμοδυναμικού εργαστηρίου. Δευτερεύοντα σκοπό αποτελεί η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του Agatston σκορ της ΑΒ και της μέγιστης κλίσης πίεσης διαμέσω της ΑΒ, όπως επίσης και των παραγόντων που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της εν λόγω μεθόδου στην ανεύρεση των ασθενών με σοβαρή ΑΣ.

Υλικά και Μέθοδοι : Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 126 ασθενείς με τρίπτυχη αορτική βαλβίδα και εκφυλιστική ΑΣ, χωρίς προσθετική βαλβίδα, που είχαν προγραμματιστεί για διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (ΔΕΑΒ) στο ΓΝΑ Ιπποκράτειο. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί τόσο σε ΑΤ καρδιάς όσο και σε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία προ της παρέμβασης, ενώ το peak-to-peak gradient μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της ΔΕΑΒ.

Αποτελέσματα : Στην παρούσα μελέτη η μετρούμενη ευαισθησία ήταν 89,5% ενώ η ειδικότητα 27%. Το ΣΑΑΒ παρουσίασε θετική συσχέτιση με το μετρούμενο peak-to-peak gradient ($r=+0.43$, $p<0,001$) στο σύνολο των ασθενών. Κατά την επιμέρους μελέτη διαπιστώθηκε πως διατηρείται η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ΣΑΑΒ και peak-to-peak gradient στους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ – $p<0,001$) και όχι στους ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ ($p=0,922$).

Συμπέρασμα: Το ΣΑΑΒ χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και μέτρια ειδικότητα. Το ΣΑΑΒ εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το μετρούμενο αιμοδυναμικά peak-to-peak gradient στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ αλλά όχι σε αυτούς με επηρεασμένο ΚΕ.

AORTIC VALVE CALCIUM SCORE : SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF THE METHOD USING HEMODYNAMIC CRITERIA

Introduction: During the last decade, the use of aortic valve calcium (AVC) score as measured by multidetector computed tomography (MDCT) has gained ground as a reliable, supplemental method of detecting patients with severe aortic stenosis (AS). While its validity has been extensively studied using indirect measures of AS severity by echocardiography, the correlation of AVC and peak-to-peak gradient as measured during left heart catheterization is less well studied.

Purpose: The main aim of the present study is the calculation of the sensitivity and specificity of AVC score using hemodynamic criteria obtained during left heart catheterization. Secondary aims include the investigation of the correlation of AVC score with peak-to-peak gradient in aortic valve, as well as to identify factors that alterate the validity of AVC score in patients with severe AS.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 126 patients with tricuspid, degenerative, native valve severe AS planned for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in our hospital. All patients included had MDCT and Doppler echocardiography performed prior the operation while peak to peak gradient was measured during TAVI.

Results: In our study measured sensitivity and specificity was 89% and 27% respectively. While AVC score was positively correlated with peak-to-peak gradient ($r=+0,43, p<0,001$) in the group with preserved EF, it was not correlated in patients with reduced EF ($r=+0,19, p=0,922$).

Conclusion: AVC score is characterized by high sensitivity but moderate specificity and, furthermore, it is strongly correlated with peak-to-peak gradient in patients with preserved EF, but not in those with reduced EF.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013 Mar;99(6):396-400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265. Epub 2012 Sep 2. PMID: 22942293.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015. Epub 2013 May 30. PMID: 23727214.
3. Zipes DP, Al E. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2019.
4. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, lung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3;2:16006. doi: 10.1038/nrdp.2016.6. PMID: 27188578; PMCID: PMC5127286.
5. Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt A):2852-61. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.018. Epub 2014 May 7. PMID: 24814496.
6. Braverman AC, Güven H, Beardslee MA, Mekan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol*. 2005 Sep;30(9):470-522. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.06.002. PMID: 16129122.
7. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMra1313875. PMID: 25140960.

8. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1327-36. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.031. PMID: 18387432.
9. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):470-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038. Epub 2013 Oct 23. PMID: 24161338.
10. Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bédard É, Dumesnil JG, Després JP, Larose É, Arsenault BJ, Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):26-33. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.09.016. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25499129.
11. Carabello BA. Is cardiac hypertrophy good or bad? The answer, of course, is yes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;7(11):1081-3. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.013. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25459588.
12. Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T, Koch CG. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jun;85(6):2030-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.075. PMID: 18498815.
13. Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA, Zajarias A, Johnson SN, Pérez JE, Mann DL. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail*. 2011 May;4(3):286-92. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960039. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21357546; PMCID: PMC3100796.
14. Falcão-Pires I, Palladini G, Gonçalves N, van der Velden J, Moreira-Gonçalves D, Miranda-Silva D, Salinaro F, Paulus WJ, Niessen HW, Perlini S, Leite-Moreira AF. Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. *Basic Res Cardiol*. 2011 Sep;106(5):801-14. doi: 10.1007/s00395-011-0184-x. Epub 2011 May 1. PMID: 21533831.
15. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, Banya W, Gulati A, Roussin I, Raza S, Prasad NA, Wage R, Quarto C, Angeloni E, Refice

- S, Sheppard M, Cook SA, Kilner PJ, Pennell DJ, Newby DE, Mohiaddin RH, Pepper J, Prasad SK. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 13;58(12):1271-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.064. PMID: 21903062.
16. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, Spitzer E, Zanchin T, Praz F, Tüller D, Huber C, Pilgrim T, Nietlispach F, Khattab AA, Carrel T, Meier B, Windecker S, Buellfeld L. Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jul;8(7):e002358. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002358. PMID: 26156149.
 17. Garcia D, Camici PG, Durand LG, Rajappan K, Gaillard E, Rimoldi OE, Pibarot P. Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Jan;106(1):113-21. doi: 10.1152/japplphysiol.00049.2008. Epub 2008 Oct 30. PMID: 18974370.
 18. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e229. doi: 10.1161/CIR.0000000000000955. Erratum in: *Circulation*. 2023 Aug 22;148(8):e8. doi: 10.1161/CIR.0000000000001177. Erratum in: *Circulation*. 2023 Nov 14;148(20):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001190. Erratum in: *Circulation*. 2024 Sep 17;150(12):e267. doi: 10.1161/CIR.0000000000001284. PMID: 33332150.
 19. Park SJ, Enriquez-Sarano M, Chang SA, Choi JO, Lee SC, Park SW, Kim DK, Jeon ES, Oh JK. Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe

- aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6(2):137-46. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.10.013. PMID: 23489526.
20. Pathak R, Padmanabhan VT, Tortolani AJ, Ong LY, Hall MH, Pizzarello RA. Angina pectoris and coronary artery disease in isolated, severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol*. 1986 Mar 1;57(8):649-51. doi: 10.1016/0002-9149(86)90852-0. PMID: 3953451.
 21. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. 2023 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491560.
 22. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009 Mar 14;373(9667):956-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19232707.
 23. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, Roudaut R. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009 May;10(3):414-9. doi: 10.1093/ejehocardi/jen299. Epub 2008 Nov 7. PMID: 18996958.
 24. Manzo R, Ilardi F, Nappa D, Mariani A, Angellotti D, Immobile Molaro M, Sgherzi G, Castiello DS, Simonetti F, Santoro C, Canonico ME, Avvedimento M, Piccolo R, Franzone A, Esposito G. Echocardiographic Evaluation of Aortic Stenosis: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 29;13(15):2527. doi: 10.3390/diagnostics13152527. PMID: 37568890; PMCID: PMC10417789.
 25. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. Prognostic Impact of Peak Aortic Jet Velocity in Conservatively Managed Patients With Severe Aortic Stenosis: An Observation From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 24;6(7):e005524. doi: 10.1161/JAHA.117.005524. PMID: 28739863; PMCID: PMC5586284.

26. Ring L, Shah BN, Bhattacharyya S, Harkness A, Belham M, Oxborough D, Pearce K, Rana BS, Augustine DX, Robinson S, Tribouilloy C. Echocardiographic assessment of aortic stenosis: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2021 Apr 28;8(1):G19-G59. doi: 10.1530/ERP-20-0035. PMID: 33709955; PMCID: PMC8115410.
27. Baumgartner H Chair, Hung J Co-Chair, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar 1;18(3):254-275. doi: 10.1093/ehjci/jew335. PMID: 28363204.
28. Kitai T, Tsutsui RS. The contemporary role of echocardiography in the assessment and management of aortic stenosis. *J Med Ultrason (2001).* 2020 Jan;47(1):71-80. doi: 10.1007/s10396-019-00991-x. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792637.
29. Gamaza-Chulián S, Díaz-Retamino E, Camacho-Freire S, Ruiz-Fernández D, Gutiérrez-Barrios A, Oneto-Otero J. Acceleration Time and Ratio of Acceleration Time to Ejection Time in Aortic Stenosis: New Echocardiographic Diagnostic Parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Oct;30(10):947-955. doi: 10.1016/j.echo.2017.06.001. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781116.
30. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 8;54(11):1003-11. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.079. PMID: 19729117.
31. Lancellotti P, Magne J. Valvuloarterial impedance in aortic stenosis: look at the load, but do not forget the flow. *Eur J Echocardiogr.* 2011 May;12(5):354-7. doi: 10.1093/ejechocard/jer044. PMID: 21555456.
32. Altiok E, Koos R, Schröder J, Brehmer K, Hamada S, Becker M, Mahnken AH, Almalla M, Dohmen G, Autschbach R, Marx N, Hoffmann R. Comparison of two-dimensional and three-dimensional imaging techniques for measurement of aortic annulus diameters before transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2011

- Oct;97(19):1578-84. doi: 10.1136/hrt.2011.223974. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21700756.
33. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Piérard LA, Rosenhek R, Magne J, Donal E, Bernard A, Fattouch K, Cosyns B, Vannan M, Gillam L, Lancellotti P. Multimodality Imaging Strategies for the Assessment of Aortic Stenosis: Viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb;9(2):e004352. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004352. PMID: 26863917.
 34. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Feb;7(2):188-99. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.011. PMID: 24524744.
 35. Garbi M, Chambers J, Vannan MA, Lancellotti P. Valve Stress Echocardiography: A Practical Guide for Referral, Procedure, Reporting, and Clinical Implementation of Results From the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;8(6):724-36. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.010. PMID: 26068289.
 36. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016 Sep 7;37(34):2645-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehw096. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27190103; PMCID: PMC5030681.
 37. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2138-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060319. PMID: 22547754.
 38. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013 Sep 17;128(12):1349-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003071. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23956211.
 39. Angellotti D, Immobile Molaro M, Simonetti F, Ilardi F, Castiello DS, Mariani A, Manzo R, Avvedimento M, Leone A, Nappa D, Piccolo R, Losi MA, Franzone A, Esposito G. Is There Still a Role for Invasive Assessment of Aortic Gradient? *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 11;13(10):1698. doi: 10.3390/diagnostics13101698. PMID: 37238182; PMCID: PMC10217169.

40. Alkhouli M, Eleid MF, Nishimura RA, Rihal CS. The Role of Invasive Hemodynamics in Guiding Contemporary Transcatheter Valvular Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Dec 13;14(23):2531-2544. doi: 10.1016/j.jcin.2021.08.072. PMID: 34887047.
41. Davidson CJ, Bonow R. CHAPTER 20 - Cardiac Catheterization [Internet]. ResearchGate. Elsevier Inc.; 2010 [cited 2024 Oct 1]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/256538495_CHAPTER_20_-_Cardiac_Catheterization
42. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. 2004.
43. Lim DS, Ragosta M, Dent JM. Percutaneous transthoracic ventricular puncture for diagnostic and interventional catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jun 1;71(7):915-8. doi: 10.1002/ccd.21542. PMID: 18383174.
44. Sy RW, Klein GJ, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, Krahm AD, Skanes AC. Troubleshooting difficult transseptal catheterization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Jun;22(6):723-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01987.x. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21235668.
45. Ahmed I, Hajouli S. Left Heart Cardiac Catheterization. 2023 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 33231993.
46. Cavalcante JL, Lalude OO, Schoenhagen P, Lerakis S. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Structural and Valvular Heart Disease Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Mar 14;9(5):399-425. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.031. PMID: 26965931.
47. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, Pringle MA, Chin CW, Malley TS, Cowie WJ, Tsampasian V, Richardson H, Fletcher A, Wallace WA, Pessotto R, van Beek EJ, Boon NA, Rudd JH, Newby DE. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcification and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Mar;7(2):371-8. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001508. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24508669.

48. Clavel MA, Burwash IG, Pibarot P. Cardiac Imaging for Assessing Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;10(2):185-202. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.002. PMID: 28183438.
49. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cuff C, Malouf J, Araoz PA, Mankad R, Michelena H, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;6(1):40-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980052. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23233744.
50. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuff C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 17;62(24):2329-38. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24076528.
51. Simard L, Côté N, Dagenais F, Mathieu P, Couture C, Trahan S, Bossé Y, Mohammadi S, Pagé S, Joubert P, Clavel MA. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis: Is Valvular Fibrosis the Explanation? *Circ Res*. 2017 Feb 17;120(4):681-691. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309306. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27879282.
52. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228. doi: 10.1161/CIR.0000000000000960. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784. doi: 10.1161/CIR.0000000000000966. PMID: 33332149.
53. Khalique OK, Kodali SK, Paradis JM, Nazif TM, Williams MR, Einstein AJ, Pearson GD, Harjai K, Grubb K, George I, Leon MB, Hahn RT. Aortic annular

- sizing using a novel 3-dimensional echocardiographic method: use and comparison with cardiac computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):155-63. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001153. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24221192.
54. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jul;28(7):780-5. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.016. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25857547.
 55. Kamperidis V, van Rosendaal PJ, Katsanos S, van der Kley F, Regeer M, Al Amri I, Sianos G, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data. *Eur Heart J*. 2015 Aug 14;36(31):2087-2096. doi: 10.1093/eurheartj/ehv188. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26033985.
 56. LaBounty TM, Miyasaka R, Chetcuti S, Grossman PM, Deeb GM, Patel HJ, Booher A, Patel S, Bach DS. Annulus instead of LVOT diameter improves agreement between echocardiography effective orifice area and invasive aortic valve area. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1065-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.021. PMID: 25323170.
 57. Clavel MA, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;8(3):248-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.01.009. PMID: 25772832.
 58. Chahal NS, Drakopoulou M, Gonzalez-Gonzalez AM, Manivarmane R, Khattar R, Senior R. Resting Aortic Valve Area at Normal Transaortic Flow Rate Reflects True Valve Area in Suspected Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;8(10):1133-1139. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.021. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26363832.
 59. Kadem L, Pibarot P, Dumesnil JG, Mouret F, Garitey V, Durand LG, Rieu R. Independent contribution of left ventricular ejection time to the mean gradient in aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2002 Sep;11(5):615-23. PMID: 12358396.

- 60 Kadem L, Garcia D, Durand LG, Rieu R, Dumesnil JG, Pibarot P. Value and limitations of peak-to-peak gradient for evaluation of aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006 Sep;15(5):609-16. PMID: 17044364.
61. Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart.* 2007 Jul;93(7):848-55. doi: 10.1136/hrt.2006.098392. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17135222; PMCID: PMC1994465.
62. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 Jun;75(6):524. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.006. PMID: 35636831.
63. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20961243.
64. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR; PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2485-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60290-2. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25788231.

65. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, Rossebø AB, Gerds E. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. *Hypertension*. 2012 Jul;60(1):90-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878. Epub 2012 May 29. PMID: 22647889.
66. Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res*. 2013 Jul 5;113(2):223-37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300084. PMID: 23833296; PMCID: PMC4013234.
67. Lindman BR, Zajarias A, Madrazo JA, Shah J, Gage BF, Novak E, Johnson SN, Chakinala MM, Hohn TA, Saghir M, Mann DL. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibition on systemic and pulmonary hemodynamics and ventricular function in patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2353-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081125. Epub 2012 Mar 25. PMID: 22447809; PMCID: PMC3485404.
68. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 15;51(15):1466-72. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.067. PMID: 18402902.
69. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Muñoz-García AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel MA, de Agustin A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Côté M, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol*. 2019 Jan 1;4(1):64-70. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4320. PMID: 30566185; PMCID: PMC6439680.

70. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Bärwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):887-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983510. Epub 2011 Feb 14. Erratum in: *Circulation*. 2011 Sep 20;124(12):e336. PMID: 21321152.
71. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1259-67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.054. Epub 2012 May 30. PMID: 22657269.
72. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Maréchaux S, Tribouilloy C. Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Oct;8(19):e012301. doi: 10.1161/JAHA.119.012301. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31550970; PMCID: PMC6806034.
73. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(13):1309-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehi250. Epub 2005 Apr 8. PMID: 15820999.
74. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):111-119. doi: 10.1056/NEJMoa1912846. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733181.
75. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, Marsan NA, Mertens B, Dulgheru R, Lancellotti P, Clavel MA, Pibarot P, Genereux P, Leon MB, Delgado V, Bax JJ. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiol*. 2018 Sep 1;3(9):839-847. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2288. PMID: 30140889; PMCID: PMC6233650.

76. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1695-1705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30883058.
77. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB Jr, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2218-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27053442.
78. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ; CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506. Epub 2016 Apr 3. PMID: 27050187.
79. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J*. 2019 Jul 14;40(27):2218-2227. doi: 10.1093/eurheartj/ehz227. PMID: 31505615.

80. Mach M, Poschner T, Hasan W, Kerbel T, Szalkiewicz P, Hasimbegovic E, Andreas M, Gross C, Strouhal A, Delle-Karth G, Grabenwöger M, Adlbrecht C, Schober A. Transcatheter versus Isolated Surgical Aortic Valve Replacement in Young High-Risk Patients: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Med*. 2021 Aug 3;10(15):3447. doi: 10.3390/jcm10153447. PMID: 34362230; PMCID: PMC8346998.
81. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, Zajarias A, Thourani VH, Green P, Rodés-Cabau J, Beohar N, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ; PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25):2682-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007477. Epub 2014 May 23. PMID: 24958751; PMCID: PMC4198056.
82. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF 3rd, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015 Apr;99(4):1239-47. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.070. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25662439; PMCID: PMC5132179.
83. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB; PARTNER 2 Investigators. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(9):799-809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555. PMID: 31995682.
84. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, Weissman NJ, Rodriguez L, Xu K, Annabi MS, Guzzetti E, Beaudoin J, Bernier M, Leipsic J, Blanke P, Clavel MA, Rogers E, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Kapadia SR, Mack MJ, Webb JG, Kodali SK, Smith CR, Herrmann HC, Thourani VH, Leon MB, Hahn RT; PARTNER 2 Investigators. Structural Deterioration of

- Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 20;76(16):1830-1843. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.049. PMID: 33059828.
85. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, Kolodziejczak M, Anisimowicz L, Kubica J, Navarese EP, Kowalewski M; SIRIO-TAVI group. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Mar 1;53(3):495-504. doi: 10.1093/ejcts/ezx347. PMID: 29029105.
 86. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, Tuzcu EM, Thourani VH, Harrison JK, Brennan JM. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Disease: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation.* 2020 Mar 31;141(13):1071-1079. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040333. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32098500.
 87. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P, Oury C. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol.* 2018 Nov 1;3(11):1060-1068. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3152. PMID: 30285058; PMCID: PMC6583052.
 88. Hariri EH, Badwan O, Kassab J, et al. Role of aortic valve replacement in moderate aortic stenosis: a 10-year outcomes study. *Open Heart.* 2024 May 20;11(1):e002616.
 89. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuéllar Calabria H, Ntalas I, Cartlidge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Messika Zeitoun D, Dweck MR. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic

- Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar;11(3):e007146. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007146. PMID: 29555836.
90. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000 Aug 31;343(9):611-7. doi: 10.1056/NEJM200008313430903. PMID: 10965007.
 91. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 23;64(12):1202-13. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.066. PMID: 25236511; PMCID: PMC43912

Παράρτημα 1 : Εξίσωση υπολογισμού εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate) βάσει κριτηρίων CDK-EPI 2021
 $142 \times (SCr/A)^b \times 0.9938^{\text{ηλικία}} \times (1.012 \text{ αν θήλυ}),$ όπου A και B τα ακόλουθα :

Θήλεα

Άρρενες

	A=0.7		A=0.9
SCr≤0.7		SCr≤0.9	
	B=-0.241		B=-0.302
	A=0.7		A=0.9
SCr>0.7		SCr>0.9	
	B=-1.2		B=-1.2

SCr = Serum Creatinine (Επίπεδα ορού κρεατινίνης σε mg/dl)