

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΑ
ΠΑΡΟΔΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΟΗ ΤΩΝ
ΜΕΣΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ
ΤΗΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ
ΒΑΛΒΙΔΑΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Καλαντζή Χαράλαμπου

Εξεταστική Επιτροπή

- Βαβουρανάκης Εμμανουήλ, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

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

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Καλαντζή Χαράλαμπου, με τίτλο **«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΑ ΠΑΡΟΔΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΟΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER»**, 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

Βαβουρανάκης Εμμανουήλ, Επιβλέπων	(Υπογραφή)	_____
Κυρίτση Ελένη	(Υπογραφή)	_____
Τούσουλης Δημήτριος	(Υπογραφή)	_____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Εμμανουήλ Βαβουρανάκη, με την καθοδήγηση του οποίου δημιουργήθηκε το εργαλείο με βάση το οποίο κατέστη δυνατή η εκπόνηση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας. Οι καίριες παρατηρήσεις του απεδείχθησαν καθοριστικές για την συγγραφή της παρούσας εργασίας. Ο κος Βαβουρανάκης δεν αποτελεί για μένα μόνο ακαδημαϊκό δάσκαλο αλλά και πρότυπο επιστήμονα και ανθρώπου.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω επίσης στον Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, καθώς μας έδωσε την ευκαιρία να έρθουμε σε επαφή με κορυφαίους επιστήμονες των Ιατρικών επαγγελμάτων και να αντλήσουμε από την πλούσια εμπειρία και τη γνώση τους.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την πραγματικά ακαταπόνητη Καθηγήτρια κ. Ελένη Κυρίτση, η οποία με την πολυσχιδή της κατάρτιση και την αξιοθαύμαστη ικανότητα επικοινωνίας και καθοδήγησης των φοιτητών, συνέβαλλε τα μέγιστα για την ολοκλήρωση της Διπλωματικής μου Εργασίας.

Αφιερώνεται στους γονείς μου Δημήτρη και Ολυμπία
Και στη σύζυγο μου Εβελίνα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	8
Επιδημιολογία	8
Αίτια στένωσης αορτικής βαλβίδας	9
Παθοφυσιολογία	10
Συμπτώματα	14
Διάγνωση – Εκτίμηση	17
Αντιμετώπιση.....	20
Φαρμακευτική αντιμετώπιση	20
Χειρουργική και διακαθετηριακή αντιμετώπιση	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
ΣΚΟΠΟΣ	40
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	40
Δείγμα της μελέτης	40
Κριτήρια Επιλογής.....	40
Κριτήρια Αποκλεισμού.....	41
Μεθοδολογία	42
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	48
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	49
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	50
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	53
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	57
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	60
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	61
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση των βαλβιδοπαθειών αυξάνεται παγκοσμίως, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Στο παρελθόν, οι καρδιακές παθήσεις των βαλβίδων προκαλούνταν συνήθως από ρευματικές καρδιακές παθήσεις, αιτία η οποία παραμένει σε σημαντικό βαθμό ακόμη και σήμερα στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{1,2} Ωστόσο, τη σημερινή εποχή, η ρευματική νόσος έχει μειωθεί σημαντικά και οι βαλβιδικές παθήσεις είναι πλέον ως επί το πλείστον εκφυλιστικές και θεωρούνται ως μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Η σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί πλέον τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια στις ανεπτυγμένες χώρες. Η συχνότητα της στένωσης της αορτικής βαλβίδας αυξάνεται με την ηλικία, επηρεάζοντας έως και το 10% του πληθυσμού έως την όγδοη δεκαετία. Καθώς η ασθένεια επιδεινώνεται, εμφανίζονται σταδιακά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, στηθάγχης ή συγκοπής και η επιβίωση μειώνεται ραγδαία. Η σωστή διαχείριση απαιτεί κατανόηση της φυσιολογίας και των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της σοβαρότητας της νόσου. Δεν υπάρχει αποτελεσματική φαρμακολογική θεραπεία. Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας υπήρξε η χρυσή τυπική θεραπεία εδώ και δεκαετίες. Ωστόσο, τα τελευταία 10 χρόνια, η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι μια ελκυστική, λιγότερο επεμβατική επιλογή για κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. Οι βελτιώσεις στο σχεδιασμό των βαλβίδων και στα συστήματα παράδοσης οδήγησαν σε ευρεία χρήση αυτής της πρωτοποριακής τεχνολογίας σε επιλεγμένους ασθενείς.

Η πιο σημαντική επιπλοκή της διακαθετηριακής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας είναι το εμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο καρδιοεμβολικό κίνδυνο, όπως αυτοί με ατομικό αναμνηστικό κολπικής μαρμαρυγής.

Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση, με τη χρήση διακρανιακού doppler, της επίδρασης της κολπικής μαρμαρυγής στα παροδικά σήματα υψηλής έντασης στη ροή των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών κατά τη διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος όπου γίνεται αναφορά στις βασικές σχετικές έννοιες και τους βασικούς ορισμούς, την επιδημιολογία, τους αιτιολογικούς παράγοντες την παθοφυσιολογία, παθογένεια και τις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα, στο οποίο περιλαμβάνονται το δελτίο καταγραφής των στοιχείων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Η αορτική βαλβίδα ανατομικά βρίσκεται μεταξύ της αριστερής κοιλιάς και της αορτής και αποτελείται από τρεις μηννοειδείς πτυχές. Στη συστολή της αριστερής κοιλιάς ανοίγει και επιτρέπει τη ροή του αίματος προς την αορτή και στη συνέχεια στο υπόλοιπο σώμα και στη διαστολή κλείνει. Φυσιολογικά το άνοιγμα της βαλβίδας είναι 3-4 τετραγωνικά εκατοστά. Εάν στα πλαίσια κάποιας αιτίας υπάρξει περιορισμός στο άνοιγμα της και το στόμιο της βαλβίδας γίνει μικρότερο, η κατάσταση αυτή ονομάζεται στένωση της αορτικής βαλβίδας.

Επιδημιολογία

Παρόλο που η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας έχει υψηλότερο επιπολασμό από τη στένωση της αορτικής βαλβίδας όσον αφορά το πληθυσμιακό επίπεδο μελετών, εντούτοις η στένωση της αορτικής βαλβίδας έχει σημαντικότερο κλινικό αντίκτυπο. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με το Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease η στένωση αορτικής βαλβίδας ήταν περισσότερο επικρατούσα από την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς που χρειάστηκε να νοσηλευτούν ή να υποβληθούν σε χειρουργείο καρδιάς. Επιπλέον, η στένωση της αορτικής βαλβίδας ευθύνεται για το 34% όλων των γηγενών βαλβιδοπαθειών και για το 47% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε επεμβατική αντιμετώπιση της βαλβιδικής νόσου, ενώ αντίστοιχα τα ποσοστά που αφορούν την ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι 25% και 14%¹.

Στην μελέτη Cardiovascular Health Study, στην οποία εξετάστηκαν 5201 άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών, το 26% των συμμετεχόντων στη μελέτη είχαν σκλήρυνση της αορτικής βαλβίδας (πάχυνση ή ασβεστοποίηση της βαλβίδας χωρίς σημαντική απόφραξη) και το 2% όλων των ασθενών είχαν σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας. Μια μικρή επικράτηση έχει παρατηρηθεί στους άντρες, ενώ ο επιπολασμός της σκλήρυνσης αυξάνεται με τη γήρανση του πληθυσμού στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, με τα ποσοστά να κυμαίνονται σε 20% στους ασθενείς ηλικίας 65-75 ετών, 35% σε άτομα ηλικίας 75-85 ετών και 48% σε ασθενείς μεγαλύτερους από 85 έτη. Για τις ίδιες ηλικιακές ομάδες, το 1,3%, το 2,4% και το 4% είχαν σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας^{2,3}.

Αίτια στένωσης αορτικής βαλβίδας

Οι περισσότερες περιπτώσεις στένωσης της αορτικής βαλβίδας αφορούν απόφραξη στο επίπεδο της βαλβίδας και οφείλονται σε πολλά αίτια, μεταξύ των οποίων τα πιο συχνά είναι η συγγενής στένωση (μονόπτυχη ή δίπτυχη βαλβίδα), η ασβεστοποιός εκφύλιση και η ρευματική στένωση^{4,5}.

Συγγενής στένωση

Οι εκ γενετής μονόπτυχες, δίπτυχες, τρίπτυχες με ανατομική δυσμορφία ή ακόμα και τετράπτυχες βαλβίδες μπορεί να προκαλέσουν στένωση της αορτικής βαλβίδας. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής συγγενούς στένωσης της αορτικής ανιχνεύονται και θεραπεύονται στην πρώιμη παιδική ηλικία ή την εφηβεία. Σπάνια, η διαταραχή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά στην ενηλικίωση.

Σε νεογνά και βρέφη ηλικίας μικρότερης του ενός έτους, μία μονόπτυχη βαλβίδα μπορεί να προκαλέσει σοβαρή απόφραξη και είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου λόγω στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 15 ετών, οι μονόπτυχες βαλβίδες είναι συχνότερες σε περιπτώσεις συμπτωματικής αορτικής στένωσης⁶.

Η επίπτωση της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας κατά τη γέννηση κυμαίνεται από 1% έως 2% και είναι 3-4 φορές συχνότερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, ενώ συχνά συνδέεται με στένωση ισθμού της αορτής. Η αλλοιωμένη αρχιτεκτονική της αορτικής βαλβίδας προκαλεί στροβιλώδη ροή που οδηγεί σε εκσεσημασμένη ίνωση κι ασβέστωση σε μικρότερη ηλικία, με αποτέλεσμα η συμπτωματολογία της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας να γίνεται πιο έκδηλη περίπου δύο δεκαετίες πριν σε σχέση με τις τρίπτυχες αορτικές βαλβίδες. Έτσι, παρόλο που η ανωμαλία αυτή παρουσιάζεται κατά τη γέννηση, η συμπτωματολογία της γίνεται πιο έκδηλη κατά 6^η-7^η δεκαετία της ζωής και είναι η συνηθέστερη αιτία αορτικής στένωσης σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 70 ετών που υποβάλλονται σε χειρουργική αντικατάσταση^{7,8,9}.

Επίκτητη στένωση

Οι κύριες αιτίες της επίκτητης στένωσης της αορτικής περιλαμβάνουν την εκφυλιστική ασβεστοποίηση και, λιγότερο συχνά, τη ρευματική καρδιακή νόσο. Τη σημερινή εποχή, με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας του πληθυσμού, η ασβεστοποιός εκφύλιση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία

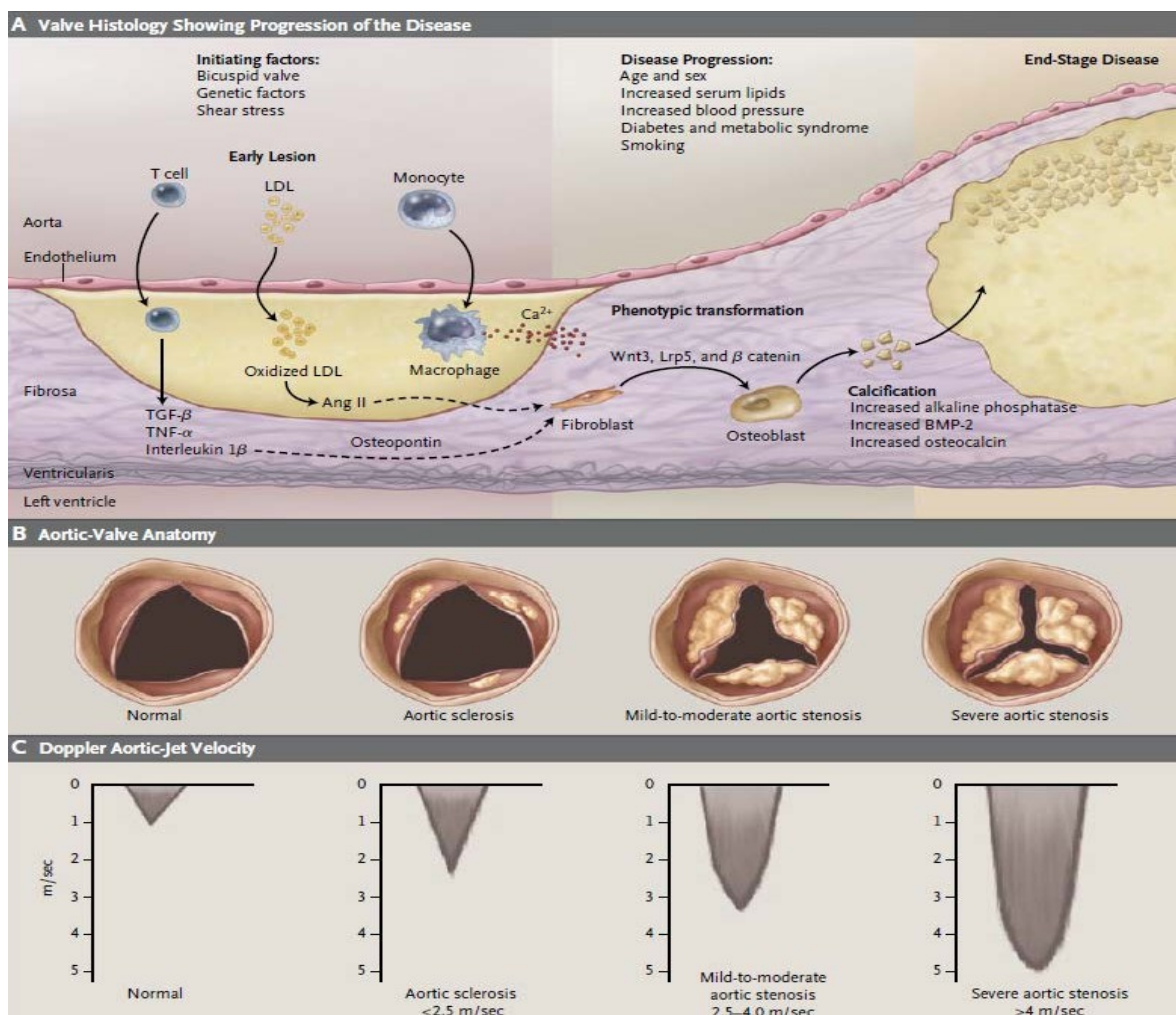
στένωσής της. Σε άτομα άνω των 70, η συγκεκριμένη αιτία είναι υπεύθυνη για το 95% περίπου όλων των περιπτώσεων στένωσης της αορτής. Πρόδρομος της εκφύλισης της αορτικής βαλβίδας αποτελεί η σκλήρυνση που χαρακτηρίζεται από πάχυνση ή/και ασβέστωση των γλωχίνων χωρίς απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και συναντάται στο ένα τρίτο των ασθενών. Η συμπτωματολογία της ασβεστοποιού στένωσης της αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται κατά την 8η-9η δεκαετία της ζωής. Η διαδικασία περιλαμβάνει προοδευτική εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στις πτυχές, με αποτέλεσμα αυτές να παχύνονται, να χάνουν την ευκαμψία τους και να περιορίζεται η κίνησή τους και συνεπώς το πλήρες άνοιγμά τους κατά τη διάρκεια της συστολής. Η ασβεστοποίηση μπορεί, επίσης, να εμπλέκει τον δακτύλιο της μιτροειδούς βαλβίδας ή να επεκτείνεται στο ερεθισματογωγό σύστημα, έχοντας ως αποτέλεσμα διαταραχές της κολποκοιλιακής ή της ενδοκοιλιακής αγωγής¹⁰.

Ο ρευματικός πυρετός είναι πλέον σπάνιος στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική αιτία αορτικής στένωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες¹¹. Η στένωση αορτικής βαλβίδας ρευματικής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από συγκόλληση των γλωχίνων στα ελεύθερα χείλη τους λόγω μιας φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία προδιαθέτει σε περαιτέρω βαλβιδική βλάβη και τελικά οδηγεί σε ίνωση και ασβεστοποίηση. Επιπλέον, παρατηρείται σχεδόν πάντοτε σε συνδυασμό με τη ρευματική μιτροειδική στένωση, αφού η μιτροειδής βαλβίδα επηρεάζεται συχνότερα από τη ρευματική καρδιακή νόσο σε σχέση με την αορτική βαλβίδα. Έτσι, η διάγνωση της αορτικής στένωσης ρευματικής αιτιολογίας δεν πρέπει να γίνεται χωρίς τυπικές ηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις ρευματικής παραμόρφωσης της μιτροειδούς βαλβίδας¹².

Παθοφυσιολογία

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας δεν αποτελεί μόνο μια εκφυλιστική συνέπεια της προχωρημένης ηλικίας, αλλά και μια πολύπλοκη δυναμική διεργασία παρόμοια με αυτή της αθηρωμάτωσης^{13,14,15,16}. Υπάρχει αξιοσημείωτη ομοιότητα μεταξύ των ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών της αορτικής στένωσης και αυτών της αθηρογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της αρχικής ενδοθηλιακής βλάβης, της εναπόθεσης και της οξειδωσης πλούσιων σε λιπίδια σωματιδίων σε αυτές τις ευαίσθητες θέσεις, της νεοαγγειογένεσης, της χρόνιας φλεγμονής, της συρροής εξωκυττάρων ινοβλαστών και τελικά της σύνθεσης επασβεστωμένης

πλάκας^{17,18,19,20,21} (εικόνα 1). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της ασβεστοποιού εκφύλισης της αορτικής βαλβίδας και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων της προχωρημένης ηλικίας, της αρτηριακής υπέρτασης, του αρσενικού φύλου, του καπνίσματος, των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (LDL-C) και του σακχαρώδη διαβήτη^{22,23,24,25}. Επιπλέον, το αλληλόμορφο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE4), το οποίο έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, συμμετέχει επίσης στην ανάπτυξη της στένωσης της αορτικής βαλβίδας²⁶. Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της λιποπρωτεΐνης α (Lp(α)) μπορεί να παίζουν έναν αιτιώδη ρόλο στην ασβεστοποίηση και τη στένωση αυτής²⁷. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν προτείνει, επίσης, συσχέτιση με τις δραστικές μορφές οξυγόνου και την αντοχή στο οξείδιο του αζώτου^{28,29,30}.



Εικόνα 1. Εξέλιξη της νόσου στην ασβεστοποιό στένωση της αορτικής βαλβίδας, φαίνεται η εξέλιξη της αορτικής βαλβίδας – ιστολογικά (A), άνοιγμα γλωχίνων στη συστολή (B) και οι διαβαλβιδικές ταχύτητες Doppler (C) (Otto CM. Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 2008;359:1395–8.) Στο A τμήμα της εικόνας, η ιστολογία της πρόωρης βλάβης χαρακτηρίζεται από υποενδοθηλιακή συσσώρευση της οξειδωμένης χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), παραγωγή της αγγειοτενσίνης (Ang) II και φλεγμονή με T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Η εξέλιξη της νόσου γίνεται με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης: α) της τοπικής παραγωγής των πρωτεϊνών, όπως η οστεοποντίνη, οστεοκαλσίνη και οστική μορφογενετική πρωτεΐνη 2 (BMP-2), οι οποίες μεσολαβούν στην αποτίτρωση του ιστού, β) της ενεργοποίησης φλεγμονωδών οδών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), του παράγοντα ανάπτυξης όγκου β (TGF-β), του συμπληρώματος, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, και της ιντερλευκίνης-1β και γ) αλλαγές στο παρέγχυμα ιστού, συμπεριλαμβανομένης της συσσώρευσης της τενασκίνης C και αύξηση δραστηριότητας της μεταλλοπρωτεϊνάσης 2 και της αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον, οι ινοβλάστες των γλωχίνων υφίστανται φαινοτυπική μετατροπή σε οστεοβλάστες, που ρυθμίζεται από τη Wnt3-LRP5-β σηματοδοτική οδό της κατενίνης. Μικροσκοπική συσσώρευση εξωκυττάριας επασβέστωσης (Ca^{2+}) παρατηρείται νωρίς στη διαδικασία της νόσου, με προοδευτική ασβεστοποίηση καθώς η νόσος εξελίσσεται και κατά περιοχές σχηματισμό οστού στα τελικά στάδια της νόσου. Οι αντίστοιχες προοδευτικές αλλαγές στη μορφολογία της αορτικής βαλβίδας παρουσιάζονται στο τμήμα B της εικόνας, όπου απεικονίζεται η ανοιχτή βαλβίδα κατά τη φάση της συστολής από την πλευρά της αορτής, και κατά τη χρήση Doppler συνεχούς κύματος η διαβαλβιδική ταχύτητα ροής (τμήμα C)²³.

Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της αγγειακής αθηροσκλήρωσης (ασταθής διαδικασία) και του εκφυλισμού της αορτικής βαλβίδας (σταθερή διαδικασία)³¹. Στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου η ρήξη της πλάκας είναι η κύρια επιπλοκή που οδηγεί σε κλινικά σημαντικά συμβάματα, ενώ στη στένωση αορτικής βαλβίδας η προοδευτική ασβεστοποίηση προκαλεί την ακινησία της βαλβίδας. Με άλλα λόγια, η αθηροσκληρωτική εξέλιξη συχνά οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, ενώ στη στένωση αορτικής

βαλβίδας η μόνιμη μαζική ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας αντιπροσωπεύει το προχωρημένο στάδιο της νόσου³².

Είναι δυνατόν να υποθέσουμε ότι η στεφανιαία νόσος και η στένωση της αορτικής βαλβίδας έχουν παρόμοιο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο όσον αφορά την "έναρξη", αλλά έναν διαφορετικό μηχανισμό "εξέλιξης" στο επίπεδο των ιστών. Ενώ η διείσδυση λιπιδίων και μια γενικότερη φλεγμονώδης διαδικασία μπορεί να εμπλέκεται στην έναρξη της στένωσης της αορτής, δεν φαίνεται να είναι η κύρια κινητήρια δύναμη στην πρόοδο της νόσου. Οι αναγνωρισμένοι παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου είναι το μηχανικό στρες, γενετικοί παράγοντες και η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών ασβεστοποίησης^{33, 34}.

Πρόσφατα, ένα μεγάλο κομμάτι της έρευνας για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της στένωσης της αορτικής βαλβίδας επικεντρώθηκε στον ρόλο της ασβεστοποίησης, τον τρόπο με τον οποίο το ασβέστιο θα μπορούσε να απεικονιστεί και να παρακολουθηθεί μέσω νέων τεχνολογιών και στο πώς αυτή η βελτιωμένη γνώση θα μπορούσε να μεταφραστεί σε θεραπείες τροποποίησης της νόσου^{35, 36}. Η ποσότητα ασβεστίου που υπάρχει ήδη στη βαλβίδα θεωρείται σήμερα ένας από τους καλύτερους προγνωστικούς δείκτες του ρυθμού εξέλιξης της στένωσης. Επομένως, η ποσοτική μέτρηση του ασβεστίου μέσω ενός score (calcium score), η οποία μπορεί εύκολα να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας αξονική αγγειογραφία, αποτελεί έναν εξαιρετικό προγνωστικό παράγοντα της εξέλιξης και της έκβασης της νόσου³⁷.

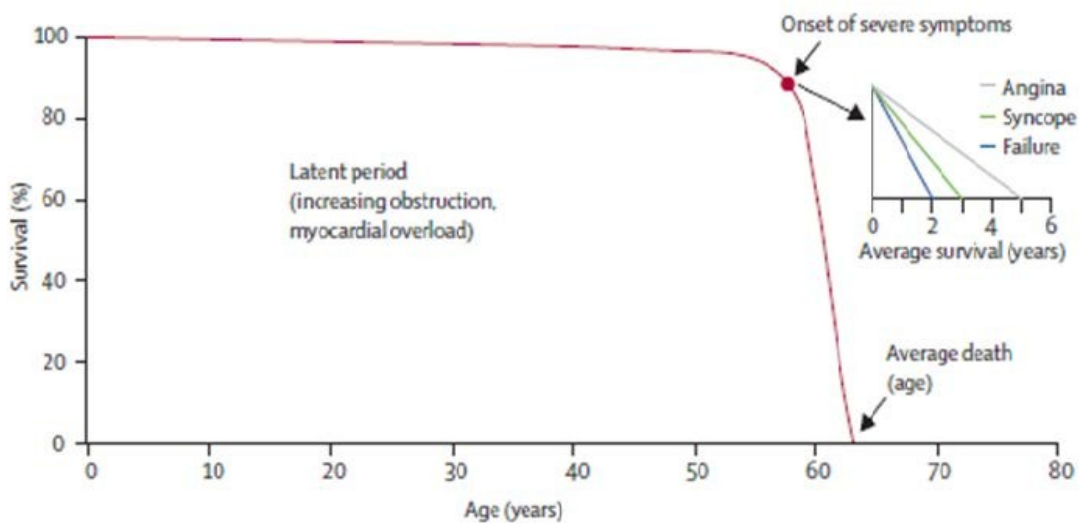
Φαίνεται έτσι ότι το ίδιο το ασβέστιο, που μόλις έχει δημιουργηθεί στις πτυχές της βαλβίδας, προάγει την περαιτέρω ασβεστοποίησή της. Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται αυτό το "φαινόμενο χιονοστιβάδας" δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως³⁸. Είναι δυνατόν να υποθέσουμε μια "παθητική" εξήγηση, αφού η αρχική μηχανική βλάβη που οφείλεται στην εναπόθεση ασβεστίου προκαλεί τελικά μια θετική ανατροφοδότηση, που ενισχύει την επακόλουθη ασβεστοποίηση. Πράγματι, *in vitro* μελέτες των εκφυλισμένων, στενωμένων αορτικών βαλβίδων έχουν ανιχνεύσει την παρουσία κυττάρων με οστεοβλαστικά χαρακτηριστικά ικανά για αυθόρμητη ασβεστοποίηση. Η πηγή αυτών των κυττάρων παραμένει αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα ενδιάμεσα κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα της βαλβίδας μπορούν να μετατραπούν σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες και στη συνέχεια να συμβάλλουν στη συνεχή ασβεστοποίηση των βαλβίδων³⁹.

Επιπλέον, ο Garg και συνεργάτες ανέφεραν ότι μεταλλάξεις του Notch1 υποδοχέα, μια πρωτεΐνη σηματοδότησης που εμπλέκεται στη ρύθμιση των οστεοβλαστών, σχετίζονται με την εμφάνιση τόσο δίπτυχης αορτικής βαλβίδας όσο και δυσμορφιών του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας⁴⁰, στοιχείο ενδεικτικό του ρόλου του στο μηχανισμό ανάπτυξης διαφόρων παθολογιών της αορτικής βαλβίδας. Οι μηχανισμοί της προοδευτικής επασβέστωσης της αορτικής βαλβίδας είναι ένας ελκυστικός στόχος, διότι η αποσαφήνιση αυτών θα αποτελέσει πιθανώς στόχος για θεραπείες που αποσκοπούν στην πρόληψη της εξέλιξης της στένωσης της αορτικής ή ακόμα και στην αναστροφή της διαδικασίας^{41,42}.

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα στη στένωση της αορτικής βαλβίδας οφείλονται ουσιαστικά σε μια αδυναμία διατήρησης της ισορροπίας μεταξύ της αύξησης του αιμοδυναμικού φορτίου της αριστερής κοιλίας που προκαλείται από την βαλβιδική απόφραξη αφενός και της αδυναμίας να ξεπεράσει αυτή την αύξηση του φορτίου τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια άσκησης από την άλλη πλευρά⁴³. Με βάση τον νόμο του Ohm ($V = IR$), καθώς η αντίσταση στη ροή (R) αυξάνεται με τη μείωση του αορτικού στομίου της βαλβίδας, η πίεση ροής (V) πρέπει να αυξηθεί για να διατηρηθεί η ίδια ροή (I ή καρδιακή παροχή) κατά μήκος της αορτικής βαλβίδας. Ο νόμος του Laplace δηλώνει $\sigma = (Pr) / (2t)$, όπου σ είναι η τάση του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος, το P είναι η διατοιχωματική πίεση (που προσεγγίζεται με την ενδοκοιλιακή πίεση της αριστερής κοιλίας), r είναι η ακτίνα της αριστερής κοιλίας και το t είναι το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Επομένως, καθώς αυξάνεται η πίεση της αριστερής κοιλίας για να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή ενάντια στην απόφραξη εκροής, το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας αυξάνεται για να ελαχιστοποιηθεί η μεταβολή της τάσης του τοιχώματος. Με τον καιρό, καθώς το στόμιο της βαλβίδας μειώνεται προοδευτικά, η διαδικασία αυτή οδηγεί στην ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Ενώ αρχικά πρόκειται για μια αντιρροπιστική απάντηση, εν τέλει η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε μόνιμη καταστροφή των μυοκυττάρων και δυσλειτουργία, η οποία μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε αποτυχία της συσταλτικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Κλινικά, αυτό είναι εμφανές ως η εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας και είναι όψιμο κλινικό εύρημα σε σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας^{44,45,46}.

Η κλασική τριάδα συμπτωμάτων της στένωσης της αορτικής είναι η στηθάγχη, η συγκοπή και η καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ δύσπνοια προσπαθείας). Ωστόσο, τα συμπτώματα μπορεί να είναι πολύ μεταβλητά μεταξύ των ασθενών με παρόμοιο βαθμό στένωσης της βαλβίδας. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν μια ήπια μείωση της ανοχής στην άσκηση ως το πρώτο σύμπτωμα της αορτικής στένωσης. Επιπλέον, η στένωση της βαλβίδας τείνει να είναι αρκετά προχωρημένη τη στιγμή που οδηγεί σε κλινικά συμπτώματα. Μετά την εμφάνιση συμπτωματολογίας καρδιακής ανεπάρκειας η μέση επιβίωση είναι 2 έτη, συγκοπής είναι 3 έτη και στηθάγχης είναι 5 έτη (εικόνα 2)^{5,47}.



Εικόνα 2. Ραγδαία μείωση της επιβίωσης με την εμφάνιση των συμπτωμάτων^{5,47}.

Πιο αναλυτικά, η στηθάγχη είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και της ζήτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο είναι αποτέλεσμα τόσο της μειωμένης μέσης αρτηριακής πίεσης όσο και της μειωμένης ροής αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες. Καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της βαλβιδικής απόφραξης, η χρονική διάρκεια της συστολικής περιόδου επιμηκύνεται, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου που αφιερώνεται στη διαστολή σε δεδομένο καρδιακό ρυθμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία, καθώς η στεφανιαία διάχυση λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη διάρκεια της διαστολής. Επιπλέον, η μέση αρτηριακή πίεση μειώνεται ως αποτέλεσμα της σταθερής απόφραξης στην εκροή της αριστερής κοιλίας, η οποία μειώνει περαιτέρω τη ροή

του αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Η αυξημένη ζήτηση οξυγόνου από το μυοκάρδιο είναι αποτέλεσμα της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και του αυξημένου μεταφορτίου. Επομένως, η αυξημένη ζήτηση σε συνδυασμό με τη μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο προκαλούν τη χαρακτηριστική στηθάγχη⁴⁸. Ακόμη, στη στένωση της αορτικής βαλβίδας μπορεί η παρουσία στηθάγχης να είναι δευτεροπαθής λόγω ταυτόχρονης ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, αλλά μπορεί να παρουσιάζεται και σε απουσία αποφρακτικής αθηροσκληρωτικής νόσου.

Η συγκοπή είναι συνέπεια της αδυναμίας της καρδιάς να αυξήσει την καρδιακή παροχή ώστε να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις του σώματος. Αυτό μπορεί να είναι εμφανές ως ορθοστατική υπόταση, με αποτέλεσμα η αλλαγή από καθιστή σε όρθια στάση να οδηγεί σε φλεβική στάση αίματος, η οποία μειώνει το προφόρτιο και κατά συνέπεια μειώνει την καρδιακή παροχή. Φυσιολογικά, ο καρδιακός ρυθμός και η συσταλτικότητα αυξάνονται προκειμένου να αυξήσουν την καρδιακή παροχή και έτσι να διατηρηθεί σταθερή η εγκεφαλική αιμάτωση. Ωστόσο, σε έδαφος σοβαρού βαθμού στένωσης αορτικής βαλβίδας, η σταθερή απόφραξη εκροής περιορίζει την αύξηση της καρδιακής παροχής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική υποάρδευση και τελικά συγκοπή⁴⁹. Ομοίως, η στένωση αορτικής βαλβίδας μπορεί να προκαλέσει συγκοπή κατά τη διάρκεια της άσκησης, καθώς η απόφραξη περιορίζει την αύξηση της καρδιακής παροχής που απαιτείται για να αντισταθμιστεί η αγγειοδιαστολή και η υψηλότερη ροή αίματος στους σκελετικούς μύες.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια καθυστερημένη εκδήλωση της αορτικής στένωσης και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Καθώς η βαλβιδική απόφραξη επιδεινώνεται, η αντισταθμιστική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που αναπτύσσεται οδηγεί σε μια λιγότερο ευένδοτη κοιλία και συνεπώς αυξάνει την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας. Αυτή η αύξηση της πίεσης μεταδίδεται στον αριστερό κόλπο, στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα και τελικά στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και κλινικά εκδηλώνονται ως δύσπνοια. Επιπλέον, η προοδευτική υπερτροφία και η σοβαρή απόφραξη στην εκροή της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσουν σε συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Συνεπώς, τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλώνονται είτε στο πλαίσιο αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας: δύσπνοια ηρεμίας ή προσπαθείας, ορθόπνοια και παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, είτε στο πλαίσιο δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας: ανορεξία, διάταση της κοιλιακής χώρας και περιφερικά οιδήματα^{50,51}).

Διάγνωση – Εκτίμηση

Η διάγνωση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας αρχίζει με τη φυσική εξέταση. Το χαρακτηριστικό ακουστό φύσημα επί στένωσης της αορτικής βαλβίδας έχει μορφολογία *crescendo-decrescendo* (ρομβοειδές φύσημα), που ακούγεται καλύτερα στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά παραστερνικά. Καθώς η σοβαρότητα της στένωσης αυξάνεται, το μέγιστο της έντασης καθυστερεί και πλησιάζει το δεύτερο καρδιακό τόνο (S2). Συχνά παρατηρείται εξασθένιση ή και εξάλειψη του αορτικού στοιχείου του S2, λόγω ασβέστωσης και μειωμένης κινητικότητας των πτυχών της αορτικής βαλβίδας, γεγονός το οποίο αποτελεί κλινικό μέτρο της βαρύτητας της στένωσης. Επιπλέον, η καθυστερημένη εξώθηση αίματος από την αριστερή κοιλία οδηγεί στην αντιστροφή της φυσιολογικής αλληλουχίας του αορτικού (A2) και πνευμονικού στοιχείου (P2) του S2. Επομένως, κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο φυσιολογικός διχασμός του S2 εξαφανίζεται, ενώ κατά της διάρκεια της εισπνοής αυξάνεται (παράδοξος διχασμός του S2). Ο καρωτιδικός σφυγμός είναι μικρός σε ένταση, με καθυστέρηση της έντασης της κορύφωσής του (*pulsus parvus et tardus*), η οποία μπορεί να εκτιμηθεί με ακρόαση της καρδιάς και ταυτόχρονη ψηλάφηση της καρωτίδας, αν και αυτό το εύρημα μπορεί να είναι πιο δύσκολο να αξιολογηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με μειωμένης ελαστικότητας αγγεία. Τέλος, τέταρτος καρδιακός τόνος (S4) ακροάται πολύ συχνά σε σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας^{52,53}.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μη διαγνωστικό. Συνήθως εμφανίζει στοιχεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, αλλά αυτό το χαρακτηριστικό δεν αναδεικνύεται σε όλα τα άτομα με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας. Ευρήματα διάτασης-υπερτροφίας του αριστερού κόλπου είναι συχνά, όπως και οι μη ειδικές διαταραχές των κυμάτων ST και των κυμάτων T.

Η ακτινογραφία θώρακος στη στένωση της αορτικής είναι μη ειδική. Το μοναδικό εύρημα είναι η αποστρογγύλωση της κορυφής, εύρημα τυπικό της ομόκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Η ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας και η διάταση του αριστερού κόλπου αποτελούν συχνά ακτινολογικά ευρήματα στις περιπτώσεις με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι το βασικό διαγνωστικό εργαλείο αφού μπορεί να παρέχει όλα τα δεδομένα που είναι απαραίτητα για την εκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης και της επίδρασής της στην αριστερή κοιλία⁵⁴. Έτσι, με

το υπερηχοκαρδιογράφημα αξιολογούνται τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της στένωσης της αορτικής βαλβίδας (πάχυνση και ασβέστωση των πτυχών της), η περιοχή της αορτικής βαλβίδας, η λειτουργικότητα και η έκταση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και η κλίση πίεσης μεταξύ της αριστερής κοιλίας και της αορτής. Η σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας ορίζεται με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Υπερηχοκαρδιογραφικής Εταιρείας ως εξής: λειτουργικό στόμιο αορτικής βαλβίδας μικρότερο του 1 cm², μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης πάνω από ≥ 40 mmHg και μέγιστη διαβαλβιδική ταχύτητα ≥ 4 m/sec^{54,55}. Οι μετρήσεις αυτές λοιπόν πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβείς.

Με το υπερηχογράφημα Doppler υπολογίζεται το στόμιο της αορτικής βαλβίδας, καθώς και η διαβαλβιδική κλίση πίεσης. Μια ακριβής κλίση πίεσης (gradient) μπορεί να υπολογισθεί με την τροποποιημένη εξίσωση Bernoulli, $\Delta P = 4V^2$, όπου ΔP είναι η κλίση πίεσης και V είναι η μέγιστη ταχύτητα ροής. Το στόμιο της αορτικής βαλβίδας υπολογίζεται με την εξίσωση συνεχείας, η οποία βασίζεται στην αρχή ότι η ροή (F) και στις δύο πλευρές της βαλβίδας είναι ίση ($F_1 = F_2$). Επομένως έχουμε $F_1 = F_2 \leftrightarrow VTI_1 \times A_1 = VTI_2 \times A_2 \leftrightarrow A_2 = A_1 \times VTI_1 / VTI_2$, όπου A_2 = επιφάνεια αορτικού στομίου, A_1 = επιφάνεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, VTI_1 = το ολοκλήρωμα των ταχυτήτων ροής του αίματος στο χώρο εξόδου και VTI_2 = το ολοκλήρωμα των ταχυτήτων ροής του αίματος στην αορτική βαλβίδα⁵⁶. Από τις παραμέτρους που αναφέρονται στην εξίσωση αυτή, το εμβαδόν του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται με το δισδιάστατο υπερηχογράφημα μετά από μέτρηση της διαμέτρου του χώρου εξόδου, η μέγιστη ταχύτητα ροής στο χώρο εξόδου με το παλμικό Doppler και η μέγιστη ταχύτητα στην αορτική βαλβίδα με το συνεχές Doppler.

Ο μεγαλύτερος συγχυτικός παράγοντας της εκτίμησης της αορτικής στένωσης είναι η συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει είτε σε υποεκτίμηση (χαμηλότερες διαβαλβιδικές ταχύτητες ροής και κλίσεις παρά τη σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας) είτε σε υπερεκτίμηση της σοβαρότητας της αορτικής στένωσης (ψευδοστένωση λόγω ατελούς ανοίγματος μετρίως στενωμένης αορτικής βαλβίδας σε μειωμένο όγκο παλμού). Η υποψία για αυτή τη σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας «χαμηλής ροής- χαμηλής κλίσης πίεσης» (low flow- low gradient, LF-LG) σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης αυξάνεται όταν το υπερηχοκαρδιογράφημα

αναδείξει ασβεστοποιημένη αορτική βαλβίδα με μειωμένο άνοιγμα, υπολογιζόμενη επιφάνεια αορτικής βαλβίδας $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ (ή $\leq 0,6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$), μέση κλίση πίεσης $< 40 \text{ mmHg}$ ή μέγιστη ταχύτητα $< 4,0 \text{ m/s}$ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Κ.Ε.Α.Κ.) $< 50\%$. Σε αυτή την περίπτωση είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση, καθώς το ερώτημα είναι εάν η επηρεασμένη συστολική λειτουργία είναι συνέπεια της σοβαρής αορτικής στένωσης, οπότε ενδείκνυται η αντικατάσταση της βαλβίδας ή εάν οι χαμηλές κλίσεις και η μειωμένη περιοχή της βαλβίδας είναι συνέπεια μιας κατάστασης χαμηλής ροής λόγω άλλης μυοκαρδιακής νόσου (π.χ. στεφανιαία νόσος, μυοκαρδιοπάθεια) απουσία σοβαρής αορτικής στένωσης, οπότε η αντικατάσταση της βαλβίδας αντενδείκνυται. Ο διαχωρισμός των ασθενών αυτών γίνεται με τη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (stress echo) με χαμηλή δόση δοβουταμίνης ($20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)⁵⁵. Στόχος είναι η διερεύνηση ινότροπης εφεδρείας της αριστερής κοιλίας και ταυτόχρονα ο διαχωρισμός της αληθούς στένωσης από την ψευδοστένωση. Συνήθως, ινότροπη εφεδρεία σημαίνει αύξηση του όγκου παλμού κατά 20%. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας LF-LG θα έχουν γενικά αύξηση μέσης κλίσης πίεσης ώστε να είναι $> 40 \text{ mmHg}$, χωρίς ουσιαστική μεταβολή του αορτικού στομίου. Αντίθετα, αν η αύξηση του όγκου παλμού οδηγήσει σε αύξηση του υπολογιζόμενου αορτικού στομίου κατά $> 0,3 \text{ cm}^2$ ή το υπολογιζόμενο στόμιο υπερβεί το 1 cm^2 , με ταυτόχρονη ή καθόλου αύξηση της μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης, τότε δεν πρόκειται για αληθινή στένωση^{57,58}. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας LF-LG, χωρίς ύπαρξη ινότροπης εφεδρείας (αύξηση του Κ.Ε.Α.Κ. ή του όγκου παλμού $\leq 20\%$) έχουν υψηλότερο ποσοστό συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου και χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με ινότροπη εφεδρεία⁵⁹.

Πρόσφατα, έχει αναγνωρισθεί το φαινόμενο της βαλβιδικής αορτικής στένωσης με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ή αλλιώς «παράδοξη» (paradoxical low flow – low gradient aortic stenosis). Σε αυτή την περίπτωση, η «χαμηλή ροή» ορίζεται ως όγκος παλμού $\leq 35 \text{ mL}/\text{m}^2$ επιφάνειας σώματος^{19,59}. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μικρότερο μέγεθος κοιλότητας αριστερής κοιλίας, με υπερτροφία τοιχωμάτων, μικρό τελοδιαστολικό όγκο και σημαντική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Το φαινόμενο αυτό συναντάται πιο συχνά στο γυναικείο φύλο και στις μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ φαίνεται να παρουσιάζει δυσμενή πρόγνωση^{60,61}. Η «παράδοξη» LF-LG στένωση της αορτικής βαλβίδας πιθανώς αντιπροσωπεύει ένα προχωρημένο στάδιο μυοκαρδιοπάθειας και βλάβης της αορτικής βαλβίδας και ο "παράδοξος"

χαρακτήρας να είναι πιθανή συνέπεια της εκτίμησης ότι το κλάσμα εξώθησης δεν σχετίζεται απαραίτητως με τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα σε παχύ και μικρό μυοκάρδιο⁵⁹.

Αρκετές άλλες συννοσηρότητες μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στην αξιολόγηση της αορτικής στένωσης⁵⁴. Η ανεξέλεγκτη συστηματική υπέρταση μπορεί να μεταβάλει το κλάσμα εξώθησης και την αορτική διαβαλβιδική ροή. Ως εκ τούτου, η υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται καλά κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής μελέτης. Ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας εμφανίζεται σε περίπου 80% των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες από τις αναμενόμενες κλίσεις πίεσης στη βαλβίδα λόγω της αυξημένης διαβαλβιδικής ροής. Επιπλέον, άλλες καταστάσεις υπερδυναμικής κυκλοφορίας (σοβαρή αναιμία, αρτηριοφλεβώδες συρίγγιο, αιμοκάθαρση και υπερθυρεοειδισμός) θα αυξήσουν επίσης τη ροή διαμέσου της αορτικής βαλβίδας και έτσι θα επηρεάσουν τις μετρήσεις της σοβαρότητας της στένωσης. Τέλος, η υποεκτίμηση των τιμών διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης συμβαίνει συχνά όταν η κεφαλή του υπερήχου δεν είναι παράλληλη με την κατεύθυνση ροής και μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης.

Αντιμετώπιση

1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Ο ρυθμός εξέλιξης της αορτικής στένωσης είναι απρόβλεπτος και ποικίλλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή⁶². Η συντριπτική πλειοψηφία των ανεπιθύμητων καρδιακών συμβαμάτων εμφανίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς και ως εκ τούτου, η γενική στρατηγική παρακολούθησης είναι μία προσεκτική αναμονή με τακτικά υπερηχοκαρδιογραφήματα και κλινικές επισκέψεις για την εκτίμηση της εξέλιξης των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη στένωση αορτικής βαλβίδας. Επομένως, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (American Heart Association, AHA) και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC) συστήνουν στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας να υποβάλλονται σε διαθωρακικό υπέρηχο κάθε 3-5 χρόνια, κάθε 1-2 χρόνια και κάθε 6-12 μήνες, αντίστοιχα^{54,55}. Επιπλέον, νέο υπερηχοκαρδιογράφημα

ενδείκνυται εάν υπάρχει κάποια αλλαγή στα συμπτώματα ή στη φυσική εξέταση που να υποδηλώνει επιδείνωση της στένωσης.

Η σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι κυρίως ένα μηχανικό πρόβλημα (δηλαδή ένα σταθερό εμπόδιο στη ροή) και ως εκ τούτου, η οριστική αντιμετώπιση έχει ως στόχο την ανακούφιση από την παρεμπόδιση με χειρουργική ή διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Η συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας υπό φαρμακευτική αγωγή έχει εξαιρετικά κακή πρόγνωση, με πενταετή θνησιμότητα 50-60% και θνησιμότητα στη δεκαετία που προσεγγίζει το 90%^{63,64}. Δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία που να επιβραδύνει την πρόοδο της αορτικής στένωσης. Παρά τον υποθετικό ρόλο της αθηρογένεσης στην ανάπτυξη και πρόοδο της ασβεστοποιού αορτικής στένωσης, η θεραπεία με στατίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει ή σταματά την επιδείνωση της στένωσης^{65,66}.

Οι ασθενείς με ηπίου ή μετρίου βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας πρέπει να αντιμετωπίζουν σωστά τις συννοσηρότητές τους, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης. Επειδή η στένωση της αορτικής συνήθως εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, η γενικότερη σκλήρυνση του αγγειακού συστήματος οδηγεί σε συστημική υπέρταση και, ειδικά όταν συνυπάρχει σοβαρού βαθμού στένωση, σε μια λεγόμενη διπλά φορτωμένη αριστερή κοιλία⁶⁷. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για θεραπεία σε άτομα με στένωση της αορτικής, αλλά σε πολλές περιπτώσεις, μόνο τα διουρητικά δεν προσφέρουν επαρκή έλεγχο, ενώ οι β-αποκλειστές θέτουν τον κίνδυνο μειωμένης ινότροπης δράσης σε μια ήδη υπερφορτωμένη κοιλία. Έτσι, χορηγούνται αγγειοδιασταλτικά, συνήθως αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Όταν χρησιμοποιούνται, αυτά τα φάρμακα πρέπει να ξεκινούν με χαμηλή δόση και στη συνέχεια να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Παρόμοια με τις στατίνες, οι αναστολείς ενζύμων που μετατρέπουν την αγγειοτενσίνη έχουν προταθεί ότι επιβραδύνουν την εξέλιξη της ασβεστοποιού βαλβιδικής στένωσης, αλλά αυτή η ιδέα δεν έχει επιβεβαιωθεί από τα ευρήματα προγνωστικών μελετών⁶⁸. Οι ασθενείς που έχουν και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης θα πρέπει να λαμβάνουν την συνιστώμενη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (A-MEA), αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης (AYA), β-αναστολείς και ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης.

Επομένως, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της σοβαρού βαθμού στένωσης της αορτικής βαλβίδας κατευθύνεται στη βελτιστοποίηση των συννοσηροτήτων, ενώ αποφεύγεται η λήψη φαρμάκων που θα μεταβάλλουν αρνητικά τις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Τα φάρμακα που μειώνουν το προφόρτιο, όπως η νιτρογλυκερίνη, αντενδείκνυνται στην περίπτωση αυτή. Καθώς η σοβαρά στενωμένη αορτική βαλβίδα περιορίζει την αντισταθμιστική αύξηση στην καρδιακή παροχή, η χρήση αυτών των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική επιβάρυνση, στην οποία το μειωμένο προφόρτιο ή μεταφόρτιο έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης που επιδεινώνει τη στεφανιαία αιμάτωση. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη καρδιακή παροχή και συνεπώς περαιτέρω μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Μόλις ξεκινήσει αυτός ο φαύλος κύκλος, μπορεί να είναι δύσκολο ή αδύνατο να σταθεροποιηθεί η ρευστή αιμοδυναμική ισορροπία και μπορεί να εμφανιστούν σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένου του θανάτου.

Αγγειοδιασταλτικά, ωστόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί σε δύο κατηγορίες ασθενών με στένωση αορτής: ταυτόχρονη υπέρταση και μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε προοπτικά τις επιδράσεις του νιτροπρωσσικού νατρίου σε 18 διαδοχικούς, συμπτωματικούς, ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, υπέρταση και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (μέση διαβαλβιδική πίεση αορτής <40mmHg, περιοχή αορτικής βαλβίδας <1,0 cm², LVEF >50% και αορτική συστολική πίεση >140mmHg) κατά τη διάρκεια αριστερού και δεξιού καρδιακού καθετηριασμού⁶⁹. Η έγχυση του νιτροπρωσσικού νατρίου μείωσε την αρτηριακή πίεση, την τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας και την πνευμονική πίεση και οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης (27 ± 5 σε 29 ± 6 mmHg, $p= 0,02$) και αύξηση του στομίου της αορτικής βαλβίδας ($0,86 \pm 0,11$ σε $1,02 \pm 0,16$ cm², $P=0,001$). Οι συγγραφείς θεωρούν ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν διαδοχικά εμπόδια στη ροή προς τα εμπρός, που συμπεριλαμβάνουν τόσο την αορτική βαλβίδα όσο και το συστηματικό αρτηριακό δίκτυο και ότι η θεραπεία της συστημικής υπέρτασης επιτρέπει καλύτερη αιμοδυναμική αντιστάθμιση για τη στένωση της αορτικής βαλβίδας. Ως εκ τούτου, μπορεί να υπάρξει ένας ρόλος για την ήπια τιτλοποίηση της μείωσης του μεταφορτίου με παράλληλη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με LF-LG στένωση αορτικής βαλβίδας με διατηρημένο Κ.Ε.Α.Κ. .

Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει όφελος από ενδοφλέβιους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες στη διαχείριση ασθενών με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, η οποία οδηγεί σε οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα⁷⁰. Η ανάλυση του μηχανισμού δράσης έδειξε ότι η περιφερική αντίσταση δε μειωνόταν, αλλά αντίθετα, το όφελος προερχόταν από την αύξηση της συσταλτικότητας⁷¹. Σε σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, η αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας πιθανώς συμπιέζει το ενδοκάρδιο και μειώνει τη ροή του στεφανιαίου αίματος στην υπερτροφική καρδιά. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την υψηλή πίεση διαστολικής πλήρωσης, πιθανώς οδηγεί σε υπενδοκαρδιακή ισχαιμία και σε συστολική δυσλειτουργία. Το νιτροπρωσσικό νάτριο μπορεί να μειώσει την πίεση πλήρωσης και να αυξήσει τη αιμάτωση του μυοκαρδίου, και έτσι να ενισχυθεί η συσταλτικότητα.

2. Χειρουργική και διακαθετηριακή αντιμετώπιση

Η πιο απλή, αλλά λιγότερο αποτελεσματική, επιλογή επεμβατικής αντιμετώπισης είναι η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (BAV – balloon aortic valvuloplasty). Η βαλβιδοπλαστική της αορτικής βαλβίδας είναι μια διακαθετηριακή επέμβαση κατά την οποία ένα μπαλόνι περνάει με ανάδρομο τρόπο μέσω της σοβαρά στενωμένης αορτικής βαλβίδας. Το μπαλόνι τοποθετείται εντός του στομίου της βαλβίδας και η επακόλουθη διαστολή του έχει ως αποτέλεσμα τη θραύση των ασβεστολιθικών αποθέσεων στην αορτική βαλβίδα, τη βελτιωμένη κινητικότητα των πτυχών και μια μέτρια βελτίωση στην περιοχή της αορτικής βαλβίδας, με ταυτόχρονη βελτίωση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, η διάρκεια αυτού του οφέλους περιορίζεται συνήθως σε λίγους μήνες και η διαδικασία μπορεί να συσχετιστεί με επιπλοκές όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, τη ρήξη του αορτικού δακτυλίου και τον αγγειακό τραυματισμό⁷². Ως εκ τούτου, η βαλβιδοπλαστική χρησιμοποιείται σήμερα για την ανακούφιση των ασθενών που δεν μπορούν να έχουν αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας λόγω σοβαρών συνυπαρχουσών νοσηροτήτων ή ως γέφυρα για την οριστική αντικατάσταση της βαλβίδας χειρουργικά ή διακαθετηριακά (Class IIb, Level of Evidence C)⁷³.

Η μόνη οριστική θεραπεία για τη σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας χειρουργικά (SAVR) ή

διακαθετηριακά (TAVI). Γενικά, η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας ενδείκνυται σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας που υποβάλλονται σε χειρουργείο καρδιάς για άλλο λόγο και ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας και Κ.Ε.Α.Κ.≤50%. Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι μια οριστική και αποδεδειγμένη θεραπεία για τη σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, αλλά απαιτεί στερνοτομή ή θωρακοτομή και καρδιοπνευμονική παράκαμψη (εξωσωματική κυκλοφορία). Ωστόσο, η επέμβαση είναι καλά ανεκτή σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντικατάσταση θα περάσουν περίπου μία εβδομάδα στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά, θα έχουν σημαντική ανάρρωση μέσα σε λίγους μήνες και θα βιώσουν το μεγαλύτερο μέρος της αναμενόμενης βελτίωσης της λειτουργικής τους κατάστασης και της συνολικής ευεξίας μετά από περίπου έξι μήνες, αν και αυτό μπορεί να διαρκέσει μέχρι και ένα έτος. Το όφελος όσον αφορά τη θνησιμότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης σε μη επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας είναι εντυπωσιακό, με τριετή επιβίωση 87% σε αυτούς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση και 12% σε αυτούς που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά⁷⁴. Επιπλέον, οι ασθενείς με οποιονδήποτε βαθμό επηρεασμένη συστολική δυσλειτουργία και σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας με αποδεκτό χειρουργικό κίνδυνο επωφελούνται από τη SAVR, αν και έχουν υψηλότερη θνησιμότητα από εκείνους με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης⁷⁵. Ασθενείς με LF-LG σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας αντλούν σημαντικά οφέλη επιβίωσης με τη SAVR σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία,^{76,77} ενώ τα άτομα με ινότροπη εφεδρεία σε stress-echo με δοβουταμίνη έχουν σημαντικά καλύτερη πορεία από αυτούς χωρίς ινότροπη εφεδρεία⁷⁸, κυρίως λόγω της μικρότερης περιεγχειρητικής θνητότητας (32-33% έναντι 5-7%)^{79,80,81}. Τέλος, οι ασθενείς με «παράδοξη» LF-LG σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας (Κ.Ε.Α.Κ. ≥50%) επωφελούνται επίσης από τη SAVR⁸².

Διάφοροι τύποι προσθετικών αορτικών βαλβίδων είναι διαθέσιμοι για χειρουργική εμφύτευση, ο καθένας με τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα⁸³. Η γηγενής, παθολογική αορτική βαλβίδα αποκόπτεται και η νέα βαλβίδα ράβεται στο επίπεδο του αορτικού δακτυλίου. Οι περισσότερες προσθετικές αορτικές βαλβίδες θα έχουν ένα δραστικό στόμιο (effective orifice area,

ΕΟΑ) μικρότερο από αυτό της φυσικής βαλβίδας, λόγω του χώρου που καταλαμβάνουν τα δομικά στοιχεία της νέας βαλβίδας. Οι μηχανικές – μεταλλικές βαλβίδες είναι οι πρώτες που χρησιμοποιήθηκαν. Χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι όλα τα τμήματα τους είναι τεχνητά και για αυτό εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Οι βασικοί τύποι μηχανικών βαλβίδων είναι: η βαλβίδα τύπου κλωβού-σφαίρας (caged-ball), η μονόπτυχη ή ανακλινόμενου δίσκου βαλβίδα (monoleaflet; tilting disk) και οι δίπτυχη βαλβίδα (bileaflet)^{84,85}. Η πρώτη βαλβίδα δεν χρησιμοποιείται πλέον. Το κυριότερο μειονέκτημα όλων των μεταλλικών είναι η θρομβογεννητικότητα τους και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λήψη αναστολέων βιταμίνης Κ (VKA) με στόχο INR: 2-3 ή και INR: 2,5-3,5 εάν συνυπάρχει και κολπική μαρμαρυγή. Αντιθέτως, οι βιολογικές-βιοπροσθετικές βαλβίδες απαιτούν αντιπηκτική αγωγή μόνο για τρεις μήνες μετά την επέμβαση που είναι και το χρονικό διάστημα της ενδοθηλιοποίησής τους. Βασικό χαρακτηριστικό τους είναι η ύπαρξη ζωικού ιστού είτε από χοίρειο είτε από βόειο περικάρδιο στην δομή τους, ενώ βάσει της παρουσίας ή μη υποστηρικτικού τεχνητού πλέγματος, χωρίζονται σε 2 υποκατηγορίες: αυτές που φέρουν υποστηρικτικό πλέγμα πάνω στο οποίο τοποθετείται ο ζωικός ιστός (stented) κι εκείνες όπου απουσιάζει το τεχνητό τμήμα (stentless). Στις stented βαλβίδες θυσιάζεται ένα μέρος του ΕΟΑ λόγω της παρουσίας του πλέγματος, για αυτό και αναπτύχθηκαν αυτές χωρίς υποστηρικτικό τεχνητό πλέγμα, για να αυξήσουν το ΕΟΑ και οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς με μικρή αορτική ρίζα. Το μειονέκτημά τους είναι η φυσική φθορά λόγω του ότι αποτελούνται από βιολογικό υλικό. Στα 10 έτη το 30% αυτών δυσλειτουργούν και στα 15 έτη το 60% αυτών. Μια άλλη χειρουργική μέθοδος είναι η Ross, η οποία εφαρμόζεται σε παιδιά και εφήβους ή και σε νεαρές γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Στη μέθοδο αυτή γίνεται μεταφύτευση της πνευμονικής στη θέση της αορτικής βαλβίδας και στην θέση της πνευμονικής μπαίνει ομοιομόσχευμα⁸⁶. Είναι τεχνικά δύσκολη και εφαρμόζεται σε συγκεκριμένα κέντρα. Τα τελευταία έτη έχουν αναπτυχθεί και πιο μινιμαλιστικές τεχνικές χειρουργικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας με πολύ περιορισμένη μέση στερνοτομή και περιορισμένο χρόνο εξωσωματικής κυκλοφορίας, όπως η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με βιολογική βαλβίδα χωρίς ράμματα (suturless) με καλά βραχυχρόνια προς το παρόν αποτελέσματα καθώς άρχισε να εφαρμόζεται από το 2009^{87,88}.

Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας παραμένει η θεραπεία εκλογής, αλλά η διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας είναι μια όλο και πιο

χρήσιμη και αποδεδειγμένη θεραπεία σε προσεκτικά επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών. Η TAVI αρχικά σχεδιάστηκε και μελετήθηκε σε ζωικά μοντέλα⁸⁹ και η πρώτη εμφύτευση σε ανθρώπινη περίπτωση περιγράφηκε από τον Cribier και συνεργάτες το 2002⁹⁰. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση⁹¹ αποδείχθηκε ότι το 40,5% των ηλικιωμένων ασθενών με συμπτωματική σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, κυρίως λόγω της αντίληψης ότι ο χειρουργικός κίνδυνος ήταν αυξημένος εξαιτίας συννοσηροτήτων, παρά τις σημαντικές βελτιώσεις τόσο στην χειρουργική τεχνική όσο και στην μετεγχειρητική φροντίδα^{92,93}. Έτσι, ένα σημαντικό ποσοστό των ηλικιωμένων με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας δεν αντιμετωπίστηκε χειρουργικά⁹⁴.

Η TAVI πλέον έχει γίνει η «θεραπεία επιλογής» σε άτομα με σοβαρού βαθμού συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας, όπου η χειρουργική αντικατάσταση είτε δεν μπορεί να προσφερθεί είτε θεωρείται πολύ υψηλός ο κίνδυνος. Για τον καθορισμό της κατάλληλης στρατηγικής θεραπείας όμως, χειρουργικής ή διακαθετηριακής, απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση από την Ομάδα Καρδιάς (Heart Team). Τα μέλη της ομάδας περιλαμβάνουν συχνά τον θεράποντα καρδιολόγο του ασθενούς, τους ειδικούς της καρδιακής απεικόνισης, έναν επεμβατικό καρδιολόγο, έναν καρδιοχειρουργό, τους νοσηλευτές και τους τεχνολόγους. Η TAVI ενδείκνυται σε ασθενείς, οι οποίοι πληρούν τις ενδείξεις για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, αλλά έχουν υψηλό ή απαγορευτικό χειρουργικό κίνδυνο και αναμενόμενη επιβίωση μετά από TAVI μεγαλύτερη του ενός έτους.

Η διεθνής Επιστημονική Κοινότητα στην προσπάθειά της να ορίσει με αντικειμενικά κριτήρια τους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου έχει αποδεχτεί την χρήση του EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) όπως αυτό προέκυψε από Ευρωπαϊκή μελέτη του 1999, η οποία περιλάμβανε 13302 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διάφορους τύπους χειρουργείων καρδιάς στην Ευρώπη⁹⁵. Έκτοτε, το EuroSCORE έχει δοκιμασθεί και στην Αμερική αλλά και την Ιαπωνία και είναι πλέον ευρέως αποδεκτό για πρόβλεψη της θνητότητας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Σε μικρές τιμές <6 φαίνεται να υπερεκτιμά τον κίνδυνο ενώ σε μεγαλύτερες τιμές >13 φαίνεται να υποεκτιμά τη θνητότητα⁹⁶. Αυτό συμβαίνει όταν χρησιμοποιείται το «addictive EuroSCORE», το οποίο είναι πολύ απλό στον υπολογισμό του. Όταν όμως εφαρμοσθεί regression analysis στον υπολογισμό, τότε προκύπτει το “Logistic EuroSCORE” το οποίο είναι πιο ακριβές στην πρόβλεψη της χειρουργικής θνητότητας⁹⁷. Οι παράγοντες που

λαμβάνει υπόψιν το EuroSCORE είναι οι εξής: 1) ηλικία, 2) φύλο (θήλυ), 3) χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (με χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων), 4) περιφερική αρτηριοπάθεια (διαλείπουσα χλωλότητα, στένωση καρωτίδων >50%, προηγηθείσα ή ανάγκη για χειρουργική επέμβαση στην αορτή, καρωτίδες, αρτηρίες των άκρων), 5) νευρολογική δυσλειτουργία (η οποία επηρεάζει την ανάνηψη και την καθημερινότητα του ασθενούς), 6) προηγηθείσα καρδιακή επέμβαση (περιλαμβάνει διάνοιξη περικαρδίου), 7) κρεατινίνη ορού (> 200μmol/l), 8) ενεργός περικαρδίτιδα υπό αντιβίωση, 9) κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση (κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή, καρδιακές μαλάξεις, ινότροπη υποστήριξη, ενδοαορτικός ασκός, οξεία νεφρική ανεπάρκεια), 10) ασταθής στηθάγχη με ενδοφλέβια νιτρώδη, 11) συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, 12) πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (<90 ημέρες), 13) πνευμονική υπέρταση (συστολική πίεση >60mmHg), 14) επείγουσα επέμβαση (άμεσα με την άφιξη του ασθενή), 15) καρδιοχειρουργική επέμβαση με συνοδό ή όχι αορτοστεφανιαία παράκαμψη, 16) επέμβαση στη θωρακική αορτή, 17) μετεμφραγματική ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι ασθενείς που υπολογίζεται να έχουν μεγάλη χειρουργική θνητότητα, δεν υποβάλλονται σε χειρουργική αντικατάσταση της στενωμένης αορτικής βαλβίδας τους⁹⁸.

Η ίδια ερευνητική ομάδα, συνεχίζοντας την έρευνα και μελετώντας 22381 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καρδιάς σε 43 Ευρωπαϊκές χώρες, δημοσίευσε το 2012 ένα ακόμα score, το EUROSCORE II το οποίο θεωρείται πιο ακριβές, καθώς οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το Logistic EuroSCORE υπερεκτιμούσε τη χειρουργική θνητότητα⁹⁹. Εκτός από το EuroSCORE που είναι το πιο διαδεδομένο, υπάρχει και η αξιολόγηση με βάση τη κλίμακα της Αμερικάνικης Καρδιοχειρουργικής Εταιρίας, που είναι το STS (Society of Thoracic Surgeons) score. Αυτό περιλαμβάνει πολλές παραμέτρους και μπορεί να υπολογισθεί μόνο διαδικτυακά από εξειδικευμένη ιστοσελίδα. Το score αυτό χρησιμοποιείται για εκτίμηση περιεγχειρητικού κινδύνου σε περίπτωση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και/ή χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας¹⁰⁰. Το μοναδικό χειρουργικό score που είναι ειδικό για εκτίμηση χειρουργικού κινδύνου για αντικατάσταση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας είναι το Ambler score που προβλέπει την ενδονοσοκομειακή θνητότητα¹⁰¹.

Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι θεωρούνται υψηλού χειρουργικού κινδύνου με βάση το EuroSCORE (>20%) και το STS Score (>10%) καθώς και αυτοί που κρίνονται ανεγχείρητοι είναι υποψήφιοι για

διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας¹⁰². Ανεγγείρητοι κρίνονται οι ασθενείς με πορσελανοειδή αορτή διαγνωσμένη με αξονική τομογραφία, ακτινική νόσο θωρακικού τοιχώματος, δυσμορφίες θώρακος που καθιστούν αδύνατη ανοιχτή καρδιοχειρουργική επέμβαση, τελικού σταδίου χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD, κίρρωση ήπατος με πυλαία υπέρταση ή/και σοβαρές εκφυλιστικές παθήσεις νευρομυϊκού συστήματος¹⁰³. Ο Ben-Dor και συνεργάτες προσδιορίζουν ότι ποσοστό 7,3% των ασθενών που υποβάλλονται σε έλεγχο για διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας έχει πορσελανοειδή αορτή¹⁰⁴ [Εικόνα 3].



Εικόνα 3. Πορσελανοειδής αορτή. Διακρίνουμε την κυκλωτερή σοβαρή επασβέστωση στη ρίζα της αορτής στην ανασύνθεση της εικόνας της αορτής και σε οριζόντια διατομή της αορτής.

Εάν ο ασθενής θεωρηθεί πιθανός υποψήφιος για TAVI, το επόμενο βήμα είναι η αξονική αγγειογραφία θωρακικής-κοιλιακής αορτής και λαγονομηριαίων

αρτηριών, ώστε να εκτιμηθεί το μέγεθος του δακτυλίου της αορτικής βαλβίδας, η πιθανή αγγειακή πρόσβαση, η διάμετρος των μηριαίων και λαγόνιων αρτηριών. Τα στεφανιαία αγγεία πρέπει να απεικονισθούν με στεφανιογραφία πριν τη διαδερμική εμφύτευση της βαλβίδας. Η αξονική στεφανιογραφία σε αυτούς τους ασθενείς δεν προτιμάται λόγω του μεγάλου φορτίου ασβεστίου, που πιθανόν να έχουν στα στεφανιαία αγγεία τους, γεγονός που δυσχεραίνει την απεικόνιση των στεφανιαίων στενώσεων. Με αυτό το σκεπτικό μπορεί η MRI να είναι μια εναλλακτική μέθοδος, αν και χρειάζεται να γίνουν κι άλλες μελέτες για να αποδειχθεί¹⁰⁵. Εάν πριν τη διαδερμική εμφύτευση βρεθούν σημαντικές στενώσεις στα στεφανιαία αγγεία κάθε περίπτωση εξατομικεύεται και αποφασίζεται αν θα γίνει διαδερμική, χειρουργική ή υβριδική αντιμετώπιση. Οι στομιακές στενώσεις των στεφανιαίων αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για διαδερμική εμφύτευση βαλβίδας, εάν δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν διαδερμικά^{106,107}. Επίσης, διεξάγονται συχνά δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας και υπερηχογράφημα καρωτίδων για την εκτίμηση του περιεγχειρητικού κινδύνου.

Η επέμβαση πραγματοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο από ομάδα ειδικά εκπαιδευμένων επεμβατικών καρδιολόγων, ενώ μπορεί να συμμετέχουν ακόμα αναισθησιολόγοι, αγγειοχειρουργοί, νοσηλευτές και τεχνολόγοι ιατρικών μηχανημάτων. Η διαδικασία της επέμβασης είναι παρόμοια με αυτή της στεφανιογραφίας-αγγειοπλαστικής. Αρχικά, οι επεμβάσεις TAVI πραγματοποιούνταν στα περισσότερα κέντρα υπό γενική αναισθησία με παρόμοια φροντίδα μετά την αγωγή με αυτή του SAVR. Με την τεχνολογική πρόοδο στις εμφυτεύσιμες συσκευές και την εξοικείωση των χειριστών με τη διαδικασία, υπήρξε μια σταδιακή απομάκρυνση από τη συστηματική γενική αναισθησία, με την εκτίμηση ότι η διαδικασία είναι καλά ανεκτή με απλή καταστολή ή μέθη και ορθολογική χρήση της τοπικής αναισθησίας και αναλγησίας. Επιπλέον, η βαλβιδοπλαστική ρουτίνας με μπαλόνι έχει αμφισβητηθεί πρόσφατα με επιτυχία, με αποτέλεσμα να μειώνεται περαιτέρω η πολυπλοκότητα της επέμβασης και ο χρόνος που απαιτείται¹⁰⁸. Όπως αναμενόταν, παρατηρήθηκε μείωση τόσο του συνολικού χρόνου που διαρκεί η επέμβαση όσο και του χρόνου ανάνηψης των ασθενών με αυτή την λιγότερο επεμβατική προσέγγιση^{109,110}.

Οι ενδοπροθέσεις που χρησιμοποιούνται για διαδερμική εμφύτευση εμπίπτουν ευρέως σε δύο κατηγορίες: εκπυσσόμενες με μπαλόνι (Balloon Expandable, BE) και αυτοεκπυσσόμενες (Self-Expandable, SE). Οι πρώτες

διαθέσιμες βαλβίδες για TAVI ήταν η BE Edwards Sapien™ και η SE Medtronic CoreValve™. Οι πρώτης γενιάς βαλβίδες Edwards Sapien™ διατίθενται σε μέγεθος 23 ή 26mm και χρειάζονταν θηκάρι 22-24 French (Fr), ενώ η Medtronic CoreValve™ ήταν διαθέσιμη σε 26 ή 29mm και χρειαζόταν 18 French θηκάρι. Η τάση για τη βελτίωση της διαδικασίας εμφύτευσης και τη μείωση του ποσοστού επιπλοκών, που συνδέεται με τις βαλβίδες TAVI έχει οδηγήσει σε εξέλιξη των υφιστάμενων συσκευών με παρουσίαση των νέων βελτιωμένων γενιών τους. Όσον αφορά τις βαλβίδες BE, η Edwards Sapien 3™ τοποθετείται πλέον μέσω 14Fr θηκαριού, ενώ είναι διαθέσιμη σε τέσσερα μεγέθη ώστε να ταιριάζει σε δακτυλίους από 18.5 έως 29.5mm. Επιπλέον, έχει εξελιχθεί για να βελτιώσει τη διαδικασία εμφύτευσης και να ελαχιστοποιήσει την πιθανή μεταγενέστερη παραβαλβιδική διαφυγή¹¹¹.

Οι βαλβίδες SE περιλαμβάνουν τη Medtronic CoreValve, τη Portico™ (St Jude) και τη ACURATE neo™ (Symetis). Η επόμενη γενιάς βιοπρόθεση της οικογένειας CoreValve, Evolut™R, φέρει επιπλέον χαρακτηριστικά που παρέχουν βελτιωμένη λειτουργικότητα της βιοπρόσθεσης με αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά παραβαλβιδικής ανεπάρκειας βαθμού \geq II, καθώς επίσης και χαμηλότερα ποσοστά βηματοδότη. Επίσης, η βιοπρόθεση είναι πλήρως επανατοποθετήσιμη κι ανακτήσιμη σχεδόν κατά το 80-90% της συνολικής έκπτυξης. Τα μεγέθη της Evolut™R καλύπτουν μεγέθη αορτικών δακτυλίων από 18 έως 26mm. Τέλος, οι μειωμένες διαστάσεις στο σύστημα διανομής της καινούριας βιοπρόσθεσης, το EnVeo™ και του ενσωματωμένου θηκαριού 14Fr InLine™ (Medtronic), έχει βελτιώσει τη διαδερμική προσπέλαση καθώς είναι συμβατό με μικρότερου μεγέθους αγγεία (5mm) αλλά και με ανατομία που αποτελεί πρόκληση (έντονη ελίκωση, αθηροσκλήρωση) κι έχει μειώσει σημαντικά τον αριθμό των αγγειακών επιπλοκών. Η Evolut™ PRO αποτελεί την τελευταία εξέλιξη της οικογένειας αυτο-εκπτυσσόμενων βαλβίδων CoreValve. Διαθέτει ειδικό σχεδιασμό με εξωτερικό περίβλημα που προσθέτει επιφάνεια επαφής μεταξύ της βαλβίδας και του φυσικού δακτυλίου για περαιτέρω βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και μείωση του κινδύνου για παραβαλβιδική διαφυγή¹¹².

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της TAVI αποδείχθηκε από την προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη – ορόσημο «PARTNER» (Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial). Στο σκέλος A, η μελέτη PARTNER trial (cohort A)¹¹³ μελέτησε τη TAVI με τη βαλβίδα Edwards SAPIEN σε σύγκριση με τη SAVR σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Συνολικά 699 ασθενείς σε 25

κέντρα τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI μέσω διαμηριαίας ή διακορυφαίας προσπέλασης (n=348) και σε SAVR (n=351). Στις 30 ημέρες η θνητότητα στην ομάδα της TAVI ήταν 3,4% έναντι 6,5% στην ομάδα SAVR (p=0,07) και στο 1 έτος ήταν 24,2% και 26,8% (p=0,44) αντίστοιχα. Το ποσοστό των αγγειακών εγκεφαλικών δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες. Παρά την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών στην ομάδα TAVI στις 30 ημέρες (11% έναντι 3%, p<0,001), παρατηρήθηκαν περισσότερα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια στην χειρουργική ομάδα (9,3% έναντι 19,5%, p<0,001) καθώς και περισσότερα επεισόδια πρωτοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής (8,6% έναντι 16,0%, p=0,006). Τα επόμενα 2 χρόνια παρακολούθησης έδειξαν ποσοστά θνητότητας 33,9% στον TAVI και 35% στην ομάδα SAVR (p=0,78). Η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν η ίδια ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το στόμιο της βαλβίδας βελτιώθηκε στον ίδιο βαθμό και διατηρήθηκε βελτιωμένο και στις δύο ομάδες. Η κύρια διαφορά ήταν στην αυξημένη εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής μετά από TAVI που συσχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα ακόμα και αν ήταν μικρού βαθμού διαφυγή¹¹⁴. Επομένως αποδείχθηκε ότι, στους ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, η διαδερμική αντικατάσταση είναι μη-κατώτερη από την χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας χωρίς σημαντικές διαφορές στην επιβίωση, στην κλινική βελτίωση των ασθενών και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της βαλβίδας.

Στο δεύτερο σκέλος της PARTNER (1B)¹¹⁵ μελετήθηκε η TAVI σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας που δεν κρίθηκαν κατάλληλοι για SAVR. Στην αρχική μελέτη, 358 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI μέσω της διαμηριαίας οδού με τη βαλβίδα Edwards SAPIEN™ (n=179) ή σε τυπική συντηρητική θεραπεία (n=179), η οποία περιλάμβανε, στις περισσότερες περιπτώσεις, βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι (n=114, 63,7%). Τον πρώτο χρόνο η θνητότητα στην ομάδα της TAVI ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την ομάδα με τη συντηρητική θεραπεία (30,7 έναντι 50,7%, p <0,001). Επιπλέον, το ποσοστό του σύνθετου καταληκτικού σημείου (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή επαναλαμβανόμενη νοσηλεία) ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα της TAVI (42,5% έναντι 71,6%, p<0,001). Ωστόσο, στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TAVI παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μείζονων εγκεφαλικών επεισοδίων (5% έναντι 1.1%, p=0.06) και μείζονων αγγειακών επιπλοκών (16.2% έναντι 1.1%, p<0.001). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στα δύο χρόνια, με τους ασθενείς στην ομάδα TAVI να έχουν

χαμηλότερο ποσοστό θνητότητας από όλες τις αιτίες (43,3 έναντι 68,0%, $p<0,001$), καρδιακού θανάτου (31% έναντι 62,4%, $p<0,001$) και επανεισαγωγής (35% έναντι 72,5%, $p<0,001$), με κόστος το αυξημένο ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου (13,8% έναντι 5,5%, $p=0,01$). Αυτή η μελέτη ορόσημο παρέχει σαφή ένδειξη μη κατωτερότητας της TAVI σε ανεγχείρητους ασθενείς ή ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου σε σχέση με την συντηρητική θεραπεία.

Εξίσου σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης «CoreValve US Pivotal Trial»¹¹⁶. Η κεντρική μελέτη της Medtronic στις ΗΠΑ τυχαιοποίησε 795 ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου είτε σε TAVI ($n=394$) είτε σε SAVR ($n=401$). Και οι δύο ομάδες είχαν συγκρίσιμη μέση βαθμολογία STS $7,3\pm 3,0\%$ και $7,5\pm 3,2\%$ αντίστοιχα. Τα χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας σε ένα έτος παρουσιάστηκαν στην ομάδα TAVI σε σύγκριση με το SAVR (14,2 έναντι 19,1%, με ανωτερότητα στην TAVI σε σύγκριση με SAVR ($p=0,04$)). Στο τέλος της πενταετούς παρακολούθησης, τα δεδομένα από τις δοκιμές PARTNER και Pivotal απέδειξαν ότι η TAVI μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμη με τη χειρουργική αντικατάσταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της TAVI σε υποψήφιους ασθενείς υψηλού κινδύνου ή ανεγχείρητους, έχει υπάρξει σημαντικό ενδιαφέρον για το κατά πόσο η TAVI είναι ασφαλής επιλογή θεραπείας σε ομάδες ασθενών με χαμηλότερο κίνδυνο. Στη μελέτη The Nordic Aortic Valve Intervention Trial (NOTION)¹¹⁷ τυχαιοποιήθηκαν 280 συμπτωματικοί ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας είτε σε TAVI είτε σε SAVR. Η μέση ηλικία ήταν 79,1 έτη και το 81,8% αυτών των ασθενών θεωρήθηκε ότι ήταν «χαμηλού κινδύνου», με συνολικό μέσο όρο STS $3,0\pm 1,7\%$. Σε 2 χρόνια παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη θνητότητα από όλες τις αιτίες (8% έναντι 9,8%, $p=0,54$), στην καρδιαγγειακή θνητότητα (6,5% έναντι 9,1%, $p=0,4$) ή στο σύνθετο καταληκτικό σημείο θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας, εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου (15,8% έναντι 18,8%, $p=0,43$) μεταξύ των ομάδων. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της TAVI σε πληθυσμούς χαμηλότερου κινδύνου σε σύγκριση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, απαιτούνται μακροπρόθεσμα δεδομένα παρακολούθησης για την ακριβή αξιολόγηση της ανθεκτικότητας της TAVI σε πληθυσμούς με χαμηλότερο κίνδυνο.

Οι ενδείξεις διευρύνθηκαν τελικά το 2017, όταν σε δυο πολύ σημαντικές μελέτες του 2016, την PARTNER II και την SURTAVI, φάνηκε ότι η TAVI σε σχέση με τη χειρουργική αντικατάσταση είναι τουλάχιστον ισοδύναμη και στους ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς (STS score 4-8%). Η μελέτη PARTNER 2A¹¹⁸ εξέτασε τη χρήση δεύτερης ή τρίτης γενιάς βαλβίδων εκπυκνωμένων με μπαλόνι σε σύγκριση με το SAVR σε 2032 ασθενείς με ενδιάμεσο προφίλ κινδύνου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε 2 χρόνια. Συγκρίσιμα ποσοστά θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία προκαλεί αναπηρία παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,001$ για μη-κατωτερότητα). Επιπλέον, στην υποομάδα της διαμηριαίας προσπέλασης στην TAVI ανεδείχθη χαμηλότερο ποσοστό θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με το SAVR (HR: 0,79, 95% CI: 0,62-1,00, $p = 0,05$). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των ομάδων μη διαμηριαίας προσπέλασης για TAVI ήταν παρόμοια με τα SAVR. Εκτός από τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά οξείας νεφρικής βλάβης, σοβαρής αιμορραγίας και νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής. Το SAVR, ωστόσο, συσχετίστηκε με λιγότερες μείζονες αγγειακές επιπλοκές και παραβαλβιδική ανεπάρκεια.

Η μελέτη SURTAVI¹¹⁹ αξιολόγησε τα αποτελέσματα σε συμπτωματικούς ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (βαθμολογία STS $4,5\pm 1,6\%$). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή εγκεφαλικό επεισόδιο που να προκαλεί αναπηρία σε 24 μήνες. Συνολικά 1746 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε SAVR ή TAVI. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο καταγράφηκε στο 12,6% των ασθενών με TAVI και στο 14,0% στην ομάδα SAVR, αποδεικνύοντας τη μη κατωτερότητα της TAVI σε σχέση με την SAVR στη θεραπεία της ενδιάμεσης ομάδας κινδύνου.

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες NOTION¹¹⁷, PARTNER 2A¹¹⁸ και SURTAVI¹¹⁹ υποδηλώνουν ευνοϊκά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται η TAVI και σε πληθυσμούς εκτός εκείνων που θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου ή ανεγχείρητοι σε σύγκριση με την τρέχουσα πρότυπη θεραπεία του SAVR. Τα δεδομένα τόσο από το PARTNER II¹¹⁸ όσο και από μια μελέτη παρατήρησης της βαλβίδας SAPIEN 3 σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας¹²⁰ έχουν αποτυπωθεί στην πρόσφατη ενημέρωση των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση της βαλβιδικής καρδιακής νόσου από την ACC / AHA. Στη

TAVI έχει δοθεί πλέον μια σύσταση κατηγορίας IIa ως εύλογη εναλλακτική λύση για συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι έχουν ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο¹²¹.

Πρόσφατα κοινοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από δυο τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την TAVR με SAVR σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο.^{1,2} Η μελέτη PARTNER 3¹²² (ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της καρδιακής διακαθετηριακής βαλβίδας SAPIEN 3TM σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας χαμηλού χειρουργικού κινδύνου) που αξιολόγησε τη βαλβίδα Sapien 3TM (Edwards Lifesciences LLC) έδειξε ανωτερότητα της TAVI έναντι της SAVR σε ένα χρόνο στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο της θνητότητας, του εγκεφαλικού επεισοδίου και της επανανοσηλείας που σχετίζονται με τη διαδικασία, τη βαλβιδική ή την καρδιακή ανεπάρκεια (8,5% έναντι 15,1%, $p=0,001$). Η μελέτη Evolut Low Risk αξιολόγησε τη βαλβίδα Evolut (Medtronic Inc) και έδειξε τη μη κατωτερότητα της TAVI έναντι της SAVR στο 2ετές πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο θνησιμότητας ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλεί αναπηρία (5.3% έναντι 6.7%)¹²³. Τα αποτελέσματα από αυτές τις 2 μελέτες ορόσημο μας δείχνουν ότι μπορεί η TAVI να είναι ανώτερη από τη SAVR βραχυπρόθεσμα, αλλά η μακροπρόθεσμη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ειδικά στο πλαίσιο των κλινικών επιπτώσεων της παραβαλβιδικής διαφυγής, του αποκλεισμού του αριστερού σκέλους του δεματίου του His, καθώς και της χρονική διάρκεια βιωσιμότητας των βαλβίδων, είναι απαραίτητη πριν μπορέσουμε να δηλώσουμε ότι η TAVR υπερέχει σαφώς. Αυτά τα ζητήματα θα είναι αντικείμενο συζήτησης με τους νεότερους ασθενείς που πιθανόν θα προτιμούσαν την TAVR όταν θα έχουν ακούσει για αυτές τις μελέτες. Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, το σύνολο των δεδομένων αποδεικνύει ότι η TAVR πρέπει τώρα να προτιμάται ανεξάρτητα από το βαθμό του χειρουργικού κινδύνου.

Παρά τη μείωση της θνητότητας, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με την TAVI¹²⁴. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, ο κίνδυνος 30 ημερών για σοβαρό εγκεφαλικό επεισόδιο με TAVI ήταν 5% σε σύγκριση με 1,1% στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά¹¹⁵. Σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, η TAVI (με βαλβίδα εκπτυσσόμενη με μπαλόνι) συσχετίστηκε με περίπου διπλάσια αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικής ισχαιμικής προσβολής (TIA) στις 30 ημέρες σε σύγκριση με τη SAVR (5,5% vs 2,4%, $p=0,04$)¹²⁵, ενώ η εμφάνιση αγγειακού

εγκεφαλικού επεισοδίου περιεπεμβατικά συσχετίστηκε με δεκαπλάσιο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας¹²⁶. Από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει τεκμηριωθεί ότι μεγάλο ποσοστό (~70%) των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI αναπτύσσουν νέες εγκεφαλικές βλάβες^{127,128,129}. Εντούτοις, η ανίχνευση τέτοιων αλλοιώσεων δεν έχει συσχετιστεί με κλινική νευρολογική σημειολογία.

Το κλινικά εμφανές ή το «σιωπηρό» εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της TAVI μπορεί να αποδοθεί σε ένα φάσμα διαφορετικών μηχανισμών ισχαιμικής ή εμβολικής αιτιολογίας^{130,131}. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς είναι ο αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού θρόμβων τόσο στις αορτικές αθηροσκληρωτικές πλάκες όσο και στο βιοπροσθετικό πλαίσιο και στον ιστό της βαλβίδας. Άλλοι μηχανισμοί προϋποθέτουν εμβολές ποικίλων προελεύσεων, όπως αθηροεμβολή από την ανιούσα αορτή ή το αορτικό τόξο, ασβεστοποιημένα έμβολα από την αορτική βαλβίδα, θρομβοεμβολή από τους καθετήρες. Επιπλέον, έμβολα από το ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA-Left Atrial Appendage) έχουν περιγραφεί ως πιθανός μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI¹³². Δεδομένα αποκαλύπτουν ότι το 11% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI τεκμηριώνεται ότι έχουν θρόμβο στο ωτίο του αριστερού κόλπου (LAAT-Left Atrial Appendage thrombus), και επιπλέον το 32% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε TAVI έχουν LAAT¹³³. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί η συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, έχοντας σημαντικό αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα¹³⁴. Λόγω του υψηλού επιπολασμού αυτής της διαταραχής του ρυθμού στον ηλικιωμένο πληθυσμό, καθώς και παρόμοιων παραγόντων κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή και σοβαρή εκφυλιστική στένωση αορτικής βαλβίδας και οι δύο παθήσεις μπορεί να συνυπάρχουν στο $\leq 50\%$ των ασθενών^{135,136}.

Η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI έχουν εκφυλιστικής αιτιολογίας στένωση αορτικής βαλβίδας, η οποία συχνά είναι βαριά ασβεστοποιημένη. Η επέμβαση TAVI περιλαμβάνει μερικά διαδικαστικά βήματα που μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική εμβολή, όπως η διέλευση συρμάτων διαμέσου της αορτικής βαλβίδας, η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι, η προώθηση της ημι-άκαμπτης συσκευής εμφύτευσης μέσω του αορτικού τόξου, η τοποθέτηση της βαλβίδας εντός του δακτυλίου και η επακόλουθη θραύση των γηγενών γλωχίνων κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης¹³⁷. Έχει αποδειχθεί ότι η πιο κοινή χρονική περίοδος για εμβολή είναι κατά τη διάρκεια της μηχανικής αλληλεπίδρασης μεταξύ

της βιοπρόθεσης και της ασβεστωμένης φυσικής βαλβίδας^{138,139} και έτσι είναι δυνατόν ο εμβολισμός υλικού από τη βαλβίδα να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ασβεστοποίησής της. Ένας υπολογισμός της ασβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας (AVC) θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση του εμβολικού και συνεπώς του εγκεφαλικού κινδύνου. Παρόλα αυτά, ορισμένες εμβολές εμφανίζονται πριν η συσκευή TAVI διασχίσει τη βαλβίδα, έτσι είναι σημαντικό να αξιολογηθεί εάν η ασβεστοποίηση της αορτικής ρίζας μπορεί επίσης να συσχετιστεί με τον εμβολικό κίνδυνο¹⁴⁰. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά την TAVI φαίνεται να είναι η μεταδιαστολή της προσθετικής βαλβίδας με μπαλόνη, ο βαθμός ασβέστωσης της βαλβίδας, καθώς και μεγάλης διαμέτρου καθετήρες που χρησιμοποιούνται κατά την επέμβαση.

Κλινικά εμφανή ή «σιωπηρά» εμβολικά επεισόδια μπορούν να εντοπιστούν με διακρανικό υπέρηχο στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες (Transcranial Doppler ultrasound, TCD), ο οποίος πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της TAVI, όπως έχει τεκμηριωθεί σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες^{141,142}. Το TCD είναι μια γενικά αποδεκτή τεχνική ανίχνευσης υψηλής έντασης παροδικών σημάτων (High Intensity Transient Signals, HITS) κατά τη διάρκεια επεμβάσεων, όπως η TAVI, η σύγκλειση μεσοκολπικής επικοινωνίας και ανοιχτού ωοειδούς τρήματος. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι με αυτή την τεχνική δεν είναι δυνατό να διευκρινιστεί η πηγή ή η σύνθεση του εμβόλου¹⁴³.

Επομένως, η επίπτωση τέτοιων βλαβών παρέχει κίνητρο για την πρόληψή τους, αφού με την προβλεπόμενη επέκταση της TAVI, ακόμα και οι σιωπηρές βλάβες θα είναι μείζονος σημασίας για τους ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου και νεότερης ηλικίας¹⁴⁴. Ως εκ τούτου, η μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της TAVI αποτελεί προτεραιότητα προτού επεκταθεί ευρύτερα η χρήση της. Μια στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η χρήση συσκευών εμβολικής προστασίας. Ωστόσο, παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματα τέτοιων συστημάτων, η χρήση τους σε ασθενείς με TAVI έχει περιορισμένα τυχαιοποιημένα δεδομένα. Ένα τέτοιο σύστημα, το σύστημα Embrella Embolic Deflector (EED) (Edwards Lifesciences, CA, ΗΠΑ)¹⁴⁵ έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι η χρήση του συστήματος EED δεν μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μικροεμβολικών στοιχείων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία ή παροδικών ισχαιμικών αλλοιώσεων κατά τη διάρκεια της επέμβασης TAVI. Ωστόσο, το EED είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του

συνολικού όγκου των βλαβών¹⁴⁶, χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται σε κλινικά σχετικό πλεονέκτημα έκβασης. Η μελέτη CLEAN-TAVI¹⁴⁷ εξέτασε τη χρήση της συσκευής εγκεφαλικής προστασίας από την Claret Medical, το Claret Montage Dual Filter System, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI μέσω διαμηριαίας προσπέλασης με Medtronic CoreValve™. Στη μελέτη, συμμετείχαν 100 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI με ή χωρίς τη συσκευή εγκεφαλικής προστασίας. Το κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η αριθμητική διαφορά στις νέες βλάβες του εγκεφάλου, όπως αυτές ανιχνεύονται με τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 2 ημέρες μετά την TAVI. Ο αριθμός των νέων αλλοιώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα φίλτρων (4 έναντι 10, $p < 0,001$). Η δοκιμή MISTRAL-C¹³³ εξέτασε τη χρήση του φίλτρου Sentinel Cerebral Protection System™ σε 65 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI με διαμηριαία προσπέλαση. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να ακολουθήσουν τη διαδικασία TAVI με τη βοήθεια της συσκευής εγκεφαλικής προστασίας είχαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης νέων εγκεφαλικών βλαβών και μικρότερο συνολικό όγκο αλλοιώσεων (95 έναντι 197 mm³). Τα αποτελέσματα από αυτές τις δύο δοκιμές είναι βεβαίως ενθαρρυντικά, ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες δοκιμές ελέγχου για την πλήρη αξιολόγηση του ρόλου των συσκευών εμβολικής προστασίας στην TAVI.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΑ ΠΑΡΟΔΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ
ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΟΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΤΑ
ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ
ΒΑΛΒΙΔΑΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER.**

Η TAVI παρέχει μια θεραπευτική εναλλακτική λύση σε ασθενείς με συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι είναι ανεγχείρητοι ή διατρέχουν υψηλό χειρουργικό κίνδυνο για χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο σημαντικών επιπλοκών της TAVI, καθώς έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, η οποία κυμαίνεται από 2-6% στις 30 ημέρες, έως 7-9% σε 1 έτος παρακολούθησης¹⁴⁸. Μελέτες μαγνητικής τομογραφίας (MRI) έχουν τεκμηριώσει την ανάπτυξη νέων βλαβών εγκεφαλικού εμφράγματος σε έως και 70% των ασθενών που υποβάλλονται σε TAVI¹⁴⁹. Από αυτά, μόνο το 3% έως 6% αντιπροσωπεύει κλινικά σημαντικά συμβάματα (παροδικά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, μόνιμα εγκεφαλικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια με νευρολογικά ελλείμματα).

Η πηγή των εμβόλων προς την εγκεφαλική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της TAVI θεωρείται πολυπαραγοντική. Εμβολές ποικίλων προελεύσεων μπορεί να προκύψουν, όπως αθηροεμβολή από την ανιούσα αορτή ή το αορτικό τόξο, ασβεστοποιημένα έμβολα από την αορτική βαλβίδα, θρομβοεμβολή από τους καθετήρες. Σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί η συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, έχοντας αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα¹³⁴.

Κλινικά εμφανή ή «σιωπηρά» εμβολικά επεισόδια μπορούν να εντοπιστούν με διακρανιακό υπέρηχο στις μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες (Transcranial Doppler ultrasound, TCD), ο οποίος πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της TAVI, όπως έχει τεκμηριωθεί σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες^{141,142}. Το TCD είναι μια γενικά αποδεκτή τεχνική ανίχνευσης υψηλής έντασης παροδικών σημάτων (High Intensity Transient Signals, HITS) κατά τη διάρκεια επεμβάσεων, όπως η TAVI, η σύγκλειση της μεσοκολπικής επικοινωνίας και του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι με αυτή την τεχνική δεν είναι δυνατό να διευκρινιστεί η πηγή ή η σύνθεση του εμβόλου¹⁴³.

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση, με τη χρήση διακρανιακού Doppler, της επίδρασης της κολπικής μαρμαρυγής στα παροδικά σήματα υψηλής έντασης στη ροή των μέσων εγκεφαλικών αρτηριών κατά τη διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 24 ασθενείς με ιστορικό συμπτωματικής σοβαρού βαθμού στένωσης της αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι υποβλήθηκαν προγραμματισμένα σε TAVI με εμφύτευση βιοπρόσθεσης τύπου Medtronic CoreValve Evolut™R και Medtronic CoreValve Evolut™ PRO στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» από τον Μάρτιο του 2017 έως και τον Ιούνιο του 2019. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ισόποσες ομάδες με βάση τον αυτόχθονο καρδιακό ρυθμό: Ομάδα Α: ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και Ομάδα Β: ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή.

Κριτήρια Επιλογής

Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια ώστε να ενταχθούν στη μελέτη:

- Ο ασθενής (ή όταν δεν μπορεί να το πράξει, ο νόμιμα αποδεκτός εκπρόσωπός του) πρέπει να είναι σε θέση να παράσχει γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση, δηλώνοντας ότι κατανοεί τον σκοπό και τις διαδικασίες που απαιτούνται για τη μελέτη και είναι πρόθυμος να συμμετάσχει στη μελέτη.
- Άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω.
- Ύπαρξη ένδειξης για αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας λόγω συμπτωματικής σοβαρού βαθμού στένωσης αυτής, όπως ορίζεται με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Υπερηχοκαρδιογραφικής Εταιρείας.

- Αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα για τη διενέργεια χειρουργικής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας βάσει του Logistic EuroSCORE ή να είναι ανεγχείρητοι.
- Να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο του 1 έτους.
- Να πληρούνται τα ακόλουθα εργαστηριακά αποτελέσματα από την επίσκεψη 0 για την ένταξη στη μελέτη:
 - Αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dL
 - Αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^3$ κύτταρα/ μ L
 - Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ≥ 1000 κύτταρα/ μ L
 - Τα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) πρέπει να είναι εντός 1,5 φορές του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους (ULN) για το εργαστήριο που διεξάγει τη δοκιμή.
 - Συνολική χολερυθρίνη $\leq 2x$ ULN.

Για τους ασθενείς με ατομικό αναμνηστικό κολπικής μαρμαρυγής έπρεπε:

- Να έχουν ιστορικό μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής
- Να βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη και διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) μεταξύ 2-3.

Κριτήρια Αποκλεισμού

Οι ασθενείς δεν εντάχθηκαν στη μελέτη εάν πληρούσαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού:

- Ιστορικό προηγηθείσας αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας με μεταλλική ή βιοπροσθετική.
- Γνωστή υπερευαίσθησία του ασθενούς ή υπάρχουσα αντένδειξη στη χορήγηση ασπιρίνης, ηπαρίνης, κλοπιδογρέλης ή ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτική αγωγή επαρκώς.
- Σημαντική νόσος και στις δύο έσω καρωτιδικές αρτηρίες, όπως ορίζεται από μείωση διαμέτρου $> 50\%$ στην έγχρωμη υπερηχογραφία καρωτίδας.
- Ιστορικό διαταραχών πήκτικότητας.

- Ιστορικό γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους επιβεβαιωμένου με ενδοσκόπηση εντός 3 μηνών.
- Ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκράνιας, ενδοφθάλμιας, ενδοραχιαίας, οπισθοπεριτοναϊκής ή ατραυματικής ενδοαρθρικής αιμορραγίας, ενδοεγκεφαλική μάζα ή ανεύρυσμα ή αρτηριοφλεβική δυσπλασία.
- Μέτρια ή βαριά ηπατική ανεπάρκεια.
- Απροθυμία λήψης οποιονδήποτε προϊόντων αίματος ή μη ανοχή αυτών των προϊόντων.
- Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ή ενδοαορτική αντλία κατά τη διάρκεια της επέμβασης.
- Ενεργός ενδοκαρδίτιδα.

Επίσης από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού βάσει των τεχνικών προδιαγραφών της βιοπρόσθεσης τύπου CoreValve:

- ✓ Ελάχιστη διάμετρος αγγείου πρόσβασης <6mm και <6,5mm σε περίπτωση ύπαρξης κυκλοτερούς ασβεστίου στο σημείο παρακέντησης.
- ✓ Παρουσία θρόμβου εντός κόλπου ή κοιλίας μετά από υπερηχογραφικό έλεγχο.
- ✓ Στένωση αορτικής βαλβίδας υποβαλβιδικού τύπου.
- ✓ Βαθμός ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας >II/IV οργανικής αιτιολογίας.
- ✓ Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <20%.
- ✓ Διάμετρος αορτικού δακτυλίου <20mm ή >27mm.
- ✓ Ανευρυσματική διάταση ανιούσας αορτής (>43mm).

Μεθοδολογία

Πρόκειται για μη τυχαιοποιημένη, προοπτική μελέτη, η οποία περιλαμβάνει δύο στάδια: α) προεπεμβατικό στάδιο, β) περιεπεμβατικό στάδιο

Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ελεγχθεί από τον θεράποντα καρδιολόγο τους και παραπέμφθηκαν στην Ομάδα Καρδιάς του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο, η οποία τους έκρινε κατάλληλους για TAVI είτε ως υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου είτε ως ανεγχείρητους. Κατά το στάδιο του προεπεμβατικού ελέγχου

πραγματοποιούταν αξιολόγηση των υποψήφιων ασθενών, ώστε να κριθεί η καταλληλότητά τους να συμμετάσχουν στη μελέτη. Κατά την ένταξή τους στη μελέτη και αφού ενημερώνονταν για το περιεχόμενο και τον σκοπό της μελέτης, οι ασθενείς υπέγραφαν δήλωση συγκατάθεσης. Ακολούθως, υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση και λεπτομερή καταγραφή τόσο των δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, το φύλο, ύψος, βάρος) όσο και των στοιχείων του ατομικού ιατρικού τους αναμνηστικού (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, κολπική μαρμαρυγή, χρόνια πνευμονοπάθεια, χρόνια νεφρική νόσος (κρεατινίνη>2 mg/dL), περιφερική αγγειοπάθεια, στεφανιαία νόσος αντιμετωπισθείσα είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, είτε με αγγειοπλαστική, πορσελανοειδής αορτή, κακοήθεια με προσδόκιμο επιβίωσης >1 έτους κ.α.) και της φαρμακευτικής αγωγής.

Βάσει των ανωτέρω αλλά και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και της ύπαρξης ή μη πνευμονικής υπέρτασης από το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός του περιεγχειρητικού κινδύνου με το Logistic EuroSCORE. Ως «υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου» θεωρήθηκαν οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας (ενδεικτικά >80 ετών, σε συνεκτίμηση με τον κίνδυνο πραγματοποίησης κλασικού χειρουργείου λόγω συνοδών νοσημάτων/κατά περίπτωση αξιολόγηση) με κριτική στένωση αορτικής βαλβίδας των οποίων το Logistic EuroSCORE είναι μεγαλύτερο του 20%. Το Logistic EuroSCORE παρατίθεται παρακάτω:

Patient-related factors			Cardiac-related factors		
Age (years)	82	0	Unstable angina ⁶	No	0
Gender	Male	0	LV function	Moderate	.4191643
Chronic pulmonary disease ¹	Yes	.4931341	Recent MI ⁷	No	0
Extracardiac arteriopathy ²	No	0	Pulmonary hypertension ⁸	Yes	.7676924
Neurological dysfunction ³	No	0	Operation-related factors		
Previous Cardiac Surgery	No	0	Emergency ⁹	No	0
Creatinine > 200 μmol/ L	No	0	Other than isolated CABG	Yes	.5420364
Active endocarditis ⁴	No	0	Surgery on thoracic aorta	No	0
Critical preoperative state ⁵	No	0	Post infarct septal rupture	No	0
Logistic EuroSCORE 27.52 %					
Note: Logistic is now default calculator			Calculate Clear		

Εικόνα 1. Ενδεικτικό παράδειγμα υπολογισμού περιεγχειρητικού κινδύνου με το λογιστικό Euroscore, όπου:

1. **Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια** με μακράς διάρκειας χρήση βρογχοδιασταλτικών ή στεροειδών για πνευμονική νόσο.
2. **Περιφερική αρτηριοπάθεια** με ένα ή περισσότερα από: διαλείπουσα χλωτότητα, στένωση καρωτίδας >50%, προηγούμενη ή προγραμματισμένη επέμβαση στην κοιλιακή αορτή, στις αρτηρίες των άκρων ή στις καρωτίδες.
3. **Νευρολογική δυσλειτουργία** που να αφορά ασθένεια που επηρεάζει σοβαρά τις καθημερινή δραστηριότητες.
4. **Ενεργός ενδοκαρδίτιδα** που αφορά ασθενή που λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή για ενδοκαρδίτιδα την χρονική περίοδο της επέμβασης.
5. **Κρίσιμη προεγχειρητική κατάσταση** (κοιλιακή ταχυκαρδία / κοιλιακή μαρμαρυγή, προεγχειρητική ανάγκη χορήγησης ινóτροπων διαλυμάτων ή IABP, προεγχειρητική οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ανουρία ή ολιγουρία <10ml/ώρα),
6. **Ασταθής στηθάγχη** που χρήζει ενδοφλέβιας αγωγής με νιτρώδη.
7. **Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου** <90 ημέρες.
8. **Πνευμονική υπέρταση** (συστολική πίεση >60mmHg).
9. **Επείγουσα επέμβαση** (επέμβαση άμεσα με την άφιξη του ασθενή).

Ως «ανεγχείρητοι» θεωρήθηκαν οι ασθενείς, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική αντικατάσταση λόγω κάποιου κριτηρίου από τα παρακάτω:

- Ακτινική νόσος θωρακικού τοιχώματος.
- Δυσμορφίες θώρακος που καθιστούν αδύνατη ανοιχτή καρδιοχειρουργική επέμβαση.
- Προηγηθείσα καρδιοχειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με βατά μοσχεύματα.
- Τελικού σταδίου χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD.
- Κίρρωση ήπατος με πυλαία υπέρταση.
- Πορσελανοειδής αορτή διαγνωσμένη με αξονική τομογραφία.
- Σοβαρές εκφυλιστικές παθήσεις νευρομυϊκού συστήματος.
- Η «ευθραυστότητα» του ασθενούς ως έκφραση της συνολικής λειτουργικής κατάστασης των ηλικιωμένων.

Με βάση την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υπολογιζόταν η καρδιακή συχνότητα και προσδιοριζόταν ο καρδιακός ρυθμός, το διάστημα PR, το διάστημα QT, το εύρος του QRS, ο άξονας του QRS, η τυχόν παρουσία παθολογικών επαρμάτων Q και η τυχόν ύπαρξη αποκλεισμών των σκελών του δεματίου του His.

Ο απεικονιστικός έλεγχος ολοκληρωνόταν με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών (Multislice Computed Tomography, MSCT) με ηλεκτροκαρδιογραφικό συντονισμό εφόσον η νεφρική λειτουργία επέτρεπε την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Με την τελευταία απεικονιστική μέθοδο γινόταν ακριβής μέτρηση του αορτικού δακτυλίου (περίμετρος, διάμετρος, εμβαδόν, σχήμα) τόσο κατά το βραχύ όσο και κατά τον επιμήκη άξονα απεικόνισης. Επίσης, πραγματοποιήθηκε υπολογισμός του ολικού score ασβεστίου με τη χρήση της μεθοδολογίας κατά Agatston από λήψεις χωρίς να έχει προηγηθεί χορήγηση σκιαγραφικού με κατώφλι εντοπισμού του ασβεστίου στα 130 Hounsfield Units (HU) με 3-mm πάχος τομών κατά τη συστολή. Ακόμη, η αξονική χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των διαστάσεων αλλά και της ασβέστωσης των αγγείων και συνεπώς για την επιλογή του αγγείου πρόσβασης. Επιπλέον, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο προκειμένου να ανιχνευθεί η παρουσία ή μη στεφανιαίας νόσου και να επιδιορθωθεί η στένωση >70% σε εγγύς τμήμα στεφανιαίας αρτηρίας εφόσον υπήρχε.

Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας και Logistic EuroSCORE >20%, οι οποίοι χαρακτηρίζονταν ως «υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου» αλλά κι εκείνοι που δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε χειρουργείο παρά το χαμηλό Logistic EuroSCORE «ανεγχείρητοι» και πληρούσαν τα ανατομικά κριτήρια βάσει ανατομίας και μετρήσεων από τον υπέρηχο και την αξονική τομογραφία ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι.

Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό άσηπτες συνθήκες. Πριν από την επέμβαση όλοι οι ασθενείς έκαναν προετοιμασία με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (80mg μια φορά την ημέρα επί 7 ημέρες) και 300mg κλοπιδογρέλη μια ημέρα πριν την επέμβαση και στη συνέχεια δόση των 75mg μια φορά την ημέρα επί 90 ημέρες.

Την ημέρα της επέμβασης η TAVI πραγματοποιήθηκε μέσω μηριαίας πρόσβασης σύμφωνα με το τυπικό πρωτόκολλο. Η κλασματική ηπαρίνη (100 IU/kg σωματικού βάρους) χρησιμοποιήθηκε για αντιπηκτική δράση με στόχο χρόνου

ενεργοποίησης πήξης (Activated Clotting Time, ACT) ≥ 300 , καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας. Συσκευή κλεισίματος αρτηριακής πρόσβασης χρησιμοποιήθηκε για αιμόσταση σε όλους τους ασθενείς. Οι αγγειογραφίες της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκαν με ιωδιωμένο, μη-ιοντικό, σκιαγραφικό παράγοντα. Όλες οι εμφυτεύσεις πραγματοποιήθηκαν χωρίς προδιαστολή της γηγενούς αορτικής βαλβίδας με μπαλόνη. Μετά την απελευθέρωση της βαλβίδας, πραγματοποιήθηκε τελική αγγειογραφική αξιολόγηση (20cc).

Διακρανιακό Doppler πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς προεπεμβατικά (48 ώρες προ της επέμβασης για 10 λεπτά) για καθορισμό του baseline, ανίχνευση ασθενών με ήδη αυξημένο αριθμό HITS και πιθανών ανατομικών παραλλαγών. Καταγραφή με διακρανιακό Doppler πραγματοποιήθηκε επίσης, καθ' όλη την διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης της αορτικής βαλβίδας.

Κατά τη διάρκεια της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας, τα παροδικά σήματα υψηλής έντασης (HITS) ταξινομήθηκαν στα διάφορα στάδια της επέμβασης. Τα στάδια της επέμβασης, καθώς και η χρονική διάρκεια αυτών, είναι τα ακόλουθα:

1. *Στάδιο I:* Από την πρώτη παρακέντηση της μηριαίας αρτηρίας μέχρι και την εισαγωγή της βαλβίδας τοποθετημένης πάνω στο σύστημα εμφύτευσης.
2. *Στάδιο II:* Από την εισαγωγή της βαλβίδας τοποθετημένης στο σύστημα εισαγωγής μέχρι και την έξοδο του συστήματος εμφύτευσης.
3. *Στάδιο III:* Από την έξοδο του συστήματος εμφύτευσης της βαλβίδας μέχρι και το κλείσιμο του σημείου προσπέλασης.

Τα εμβολικά σήματα ανιχνεύονταν και καταγράφονταν ως παροδικά σήματα υψηλής έντασης (High Intensity Transient Signals, HITS) με τη χρήση διακρανιακού Doppler (συσκευή Digi-Lite™ Rimed), μέσω δύο κεφαλών (ηχοβολέων) συχνότητας 2Mhz (εικόνα 2). Οι ηχοβολείς τοποθετούνταν αμφοτερόπλευρα στην κεφαλή του ασθενούς (στα κροταφικά οστά), στην δεξιά και αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία, στα σημεία βέλτιστης λήψης σήματος.



Εικόνα 2. Συσσκευή διακρανιακού Doppler Digi-Lite™ Rimed

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, οι ηχοβολείς σταθεροποιούνταν σε ειδική συσκευή κεφαλής 4ης γενιάς LMY-3™ (Rimed), προκειμένου να αποφεύγονται μετατοπίσεις των αισθητήρων κατά τη διάρκεια της καταγραφής (εικόνα 3).



Εικόνα 3. Συσσκευή κεφαλής 4ης γενιάς LMY-3™ (Rimed)

Για τους σκοπούς της μελέτης, θεωρήθηκε πως οι μέσες εγκεφαλικές αρτηρίες ανιχνεύονται σε βάθος 48-56mm^{141,142}. Χρησιμοποιήθηκε ταχύτητα σάρωσης διάρκειας οθόνης 6 δευτερολέπτων και το φάσμα της εμβέλειας της

ταχύτητας Doppler προσαρμόστηκε στην αναμενόμενη μέγιστη ταχύτητα. Η ταχύτητα Doppler και τα φασματογραφήματα ισχύος M-Mode παρακολούθηθηκαν ταυτόχρονα. Το όριο καταγραφής σήματος προσαρμόστηκε στα 3dB για να περιοριστούν τα παράσιτα και τυχόν λανθασμένες/ψευδείς ενδείξεις¹⁴³. Η υψηλή ευαισθησία μας επέτρεψε να εντοπίσουμε ακόμη και λεπτές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτή η τιμή αναφοράς επιτρέπει την ανίχνευση στερεού και αερίου εμβολικού σήματος και τη διαφοροποίησή του από φυσιολογικό ρέον αίμα (συμπεριλαμβανομένων παροδικών συσσωματωμάτων ερυθροκυττάρων).

Η ανίχνευση των HITS και η απόρριψη παρασίτων βασίστηκαν σε αυτοματοποιημένη ανάλυση λογισμικού σε συνδυασμό με επιτόπια παρατήρηση από τον χειριστή χρησιμοποιώντας τυποποιημένα κριτήρια. Ένας έμπειρος χειριστής κατέγραψε όλες τις διαδικαστικές λεπτομέρειες για να αναγνωρίσει ψευδώς θετικά σήματα και να αποδοθούν όσα ανιχνεύονται στα αντίστοιχα στάδια της επέμβασης. Η καταγραφή σήματος σε σκληρό δίσκο χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω ανάλυση σε δεύτερο χρόνο από τον παρατηρητή, ώστε τα σήματα να πληρούν τα κριτήρια αναγνώρισης των HITS και να μην είναι αντικείμενα της κίνησης του ασθενούς, έκπλυσης καθετήρα ή εγχύσεων σκιαγραφικού αντίθεσης.

Μια σύντομη κλινική νευρολογική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε κατά την ένταξη στη μελέτη και την ημέρα του εξιτηρίου μετά τη TAVI. Η αξιολόγηση περιελάμβανε έλεγχο των κινητικών, αισθητήριων και κρανιακών νεύρων, παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες και τη δοκιμασία Mini-Mental State Examination (MMSE) (Δοκιμασία Σύντομης Γνωστικής Εκτίμησης) των Folstein και Mchugh (1975), η οποία αποτελεί ένα εργαλείο εκτίμησης της γνωστικής κατάστασης, ευρέως χρησιμοποιούμενο για τη σύντομη ανίχνευση της γνωστικής εξασθένησης και της άνοιας στον πληθυσμό των ενηλίκων.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v.26, IBM Inc. Για τις ποσοτικές μεταβλητές μετά από έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών πραγματοποιήθηκαν παραμετρικές (ή μη, όπου αυτό αντιστοιχεί) δοκιμασίες ανεξάρτητων δειγμάτων, t-test. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται με μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση,

ειδάλλως σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής παρουσιάζονται ως η διάμεσος και 1ο έως 3ο τεταρτημόριο.

Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως εκατοστιαία συχνότητα. Για την ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των συχνοτήτων των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 κατά Mantel- Haenszel ή τροποποίηση κατά Fischer, με στατιστικά σημαντικό το επίπεδο $p < 0,05$.

ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» και από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Είναι σύμφωνο με την εθνική νομοθεσία και με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας της διακήρυξης του Ελσίνκι.

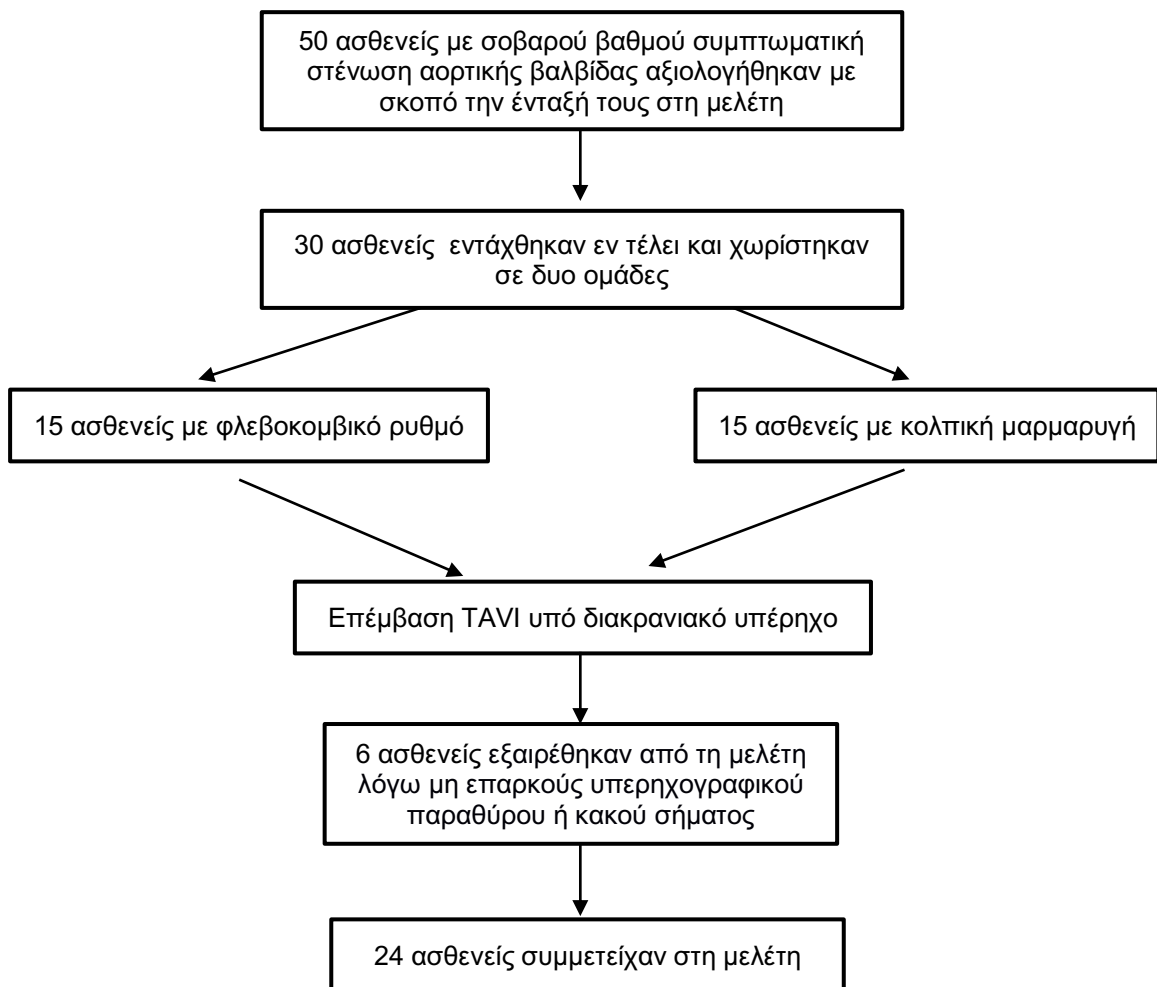
Η διεξαγωγή της μελέτης δεν επιβάρυνε οικονομικά ούτε το Νοσοκομείο, ούτε την Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, αλλά ούτε και τους συμμετέχοντες ασθενείς. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν χρηματοδοτήθηκε για την ολοκλήρωσή της.

Όλες οι ιατρικές πράξεις εφαρμόστηκαν σύμφωνα με τα περιγραφέντα κριτήρια χωρίς να υπάρχει κώλυμα σε οποιοδήποτε στάδιο διεξαγωγής της μελέτης. Τα δεδομένα που συλλέγηκαν για την μελέτη αποθηκεύτηκαν σε τεχνικά μέσα και αναλύθηκαν σε δεύτερο χρόνο ώστε να διατηρηθεί ανεπηρέαστη η έκβαση των ιατρικών πράξεων που βρίσκονταν σε εξέλιξη. Ωστόσο, οι δυνητικοί κίνδυνοι δεν ήταν απόντες κατά τη διάρκεια ιατρικών πράξεων συμπεριλαμβανομένων κι αυτών του καρδιακού καθετηριασμού και της εμφύτευσης τεχνητής συσκευής στη θέση της αορτικής βαλβίδας. Συνεπώς, η μελέτη δεν αύξησε την πιθανότητα των δυνητικών κινδύνων της επέμβασης. Τέλος, οι απεικονιστικές καταγραφές με τη χρήση διαθωρακικού υπερηχογραφήματος αλλά και της αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών δεν έθεσαν την υγεία των ασθενών σε κίνδυνο. Όλοι οι ασθενείς αφού ενημερώθηκαν εκτενώς για τα προσδοκώμενα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους παρέιχαν: α) γραπτή συγκατάθεση για την πραγματοποίηση της διακαθετηριακής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας (βάσει της καθιερωμένης πρακτικής που ακολουθείται στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών) και β) προφορική ενημερωμένη συγκατάθεση για την εκτέλεση διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας και της

αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών καθώς επίσης και τη χρήση των στοιχείων του ιατρικού τους φακέλου για ερευνητικούς σκοπούς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά αξιολογήθηκαν πενήντα διαδοχικοί ασθενείς με σκοπό την ένταξή τους στη μελέτη. Είκοσι ασθενείς εξαιρέθηκαν από τη μελέτη κατά τον προεπεμβατικό έλεγχο με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού. Τελικά 30 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες βάσει του αυτόχθονου καρδιακού τους ρυθμού όπως προαναφέρθηκε και υποβλήθηκαν σε TAVI. Έξι ασθενείς εξαιρέθηκαν από τη μελέτη λόγω μη επαρκούς υπερηχογραφικού παραθύρου ή λόγω κακού σήματος. Συνεπώς, 24 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν τελικά στην ανάλυση.



Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 24 συμπτωματικοί ασθενείς (εκ των οποίων οι 14 (58,3%) ήταν άνδρες), με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας που υπεβλήθησαν σε διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας. Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος ήταν $80,8 \pm 8,2$ έτη. Το 79,2% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, το 12,5% ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, το 62,5% ιστορικό δυσλιπιδαιμίας και το 50% ιστορικό πνευμονικής νόσου. Επιπρόσθετα, το 33,3% των συμμετεχόντων είχε ιστορικό προηγηθείσας αγγειοπλαστικής και το 16,7% είχε ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρατίθενται αναλυτικότερα στον Πίνακα 1.

Σύμφωνα με την ανάλυσή μας, η Ομάδα Α (φλεβοκομβικός ρυθμός) δεν διέφερε με την Ομάδα Β (κολπική μαρμαρυγή) όσον αφορά την ηλικία ($80,17 \pm 9,66$ έτη έναντι $81,42 \pm 6,87$ έτη, $p=0,72$), το Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) ($28,15 \pm 5,28$ kg/m^2 έναντι $26,60 \pm 3,41$ kg/m^2 , $p=0,40$), τη νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης $1,29 \pm 0,67$ mg/dl έναντι $1,03 \pm 0,32$ mg/dl , $p=0,48$) και όσον αφορά το logistic EuroSCORE ($18,85 \pm 9,50$ έναντι $19,37 \pm 8,22$, $p=0,89$) και το CHA2DS2-VASc score ($4,00 \pm 0,85$ έναντι $4,50 \pm 1,17$, $p=0,24$). Ακόμη, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το φύλο, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το ιστορικό προηγούμενης αγγειοπλαστικής ή προηγηθείσας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το ιστορικό μόνιμου βηματοδότη, βαλβιδοπλαστικής στην αορτική βαλβίδα στο παρελθόν, το ιστορικό καπνίσματος, σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, χρόνιας πνευμονοπάθειας ή περιφερικής αγγειοπάθειας. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό, η ομάδα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είχε στατιστικά σημαντικό μικρότερο ποσοστό θετικού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας (41,7% για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έναντι 83,3% για ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, $p=0,035$). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη διάκριση σε ομάδες ανάλογα με τον καρδιακό ρυθμό παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Από τα υπερηχογραφικά ευρήματα δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την επιφάνεια του αορτικού στομίου (AVA, $0,67 \pm 0,17$ cm^2 έναντι $0,65 \pm 0,13$ cm^2 , $p=0,74$), το AVA index ($0,36 \pm 0,09$ cm^2/m^2 έναντι $0,36 \pm 0,07$ cm^2/m^2 , $p=0,91$), τη μέγιστη ταχύτητα ροής στην αορτική βαλβίδα (V_{max} , $4,52 \pm 0,39$ m/sec έναντι $4,47 \pm 0,37$ m/sec , $p=0,76$), τη μέση κλίση πίεσης ($49,96 \pm 10,44$ mmHg έναντι $53,08 \pm 9,55$ mmHg , $p=0,45$), τη μέγιστη κλίση πίεσης

($82,96 \pm 16,56 \text{ mmHg}$ έναντι $83,67 \pm 12,88 \text{ mmHg}$, $p=0,91$) και την πίεση στην πνευμονική αρτηρία ($44,17 \pm 12,40 \text{ mmHg}$ έναντι $48,92 \pm 14,41 \text{ mmHg}$, $p=0,40$). Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό, η ομάδα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είχε στατιστικά σημαντικό μικρότερο ποσοστό κλάσματος εξωθήσεως αριστερής κοιλίας ($49,58 \pm 14,41\%$ για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έναντι $54,58 \pm 4,98\%$ για ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, $p=0,04$). Τα ευρήματα από το προεπεμβατικό διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς των ασθενών με βάση τη διάκριση σε ομάδες ανάλογα με τον καρδιακό ρυθμό παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Κατά τον προεπεμβατικό έλεγχο δεν παρατηρήθηκαν HITS σε καμία από τις δυο ομάδες.

Τα συνολικά HITS που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερα στους ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό συγκριτικά με τους αντίστοιχους με κολπική μαρμαρυγή ($610,42 \pm 122,80$ έναντι $774,67 \pm 103,00$, $p=0,002$).

Όσον αφορά τα στάδια της επέμβασης, η ομάδα των ασθενών με φλεβοκομβικό ρυθμό είχε στατιστικά σημαντικά λιγότερο αριθμό HITS συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή στο στάδιο I ($290,50 \pm 88,93$ έναντι $388,58 \pm 99,15$, $p=0,018$) και στο στάδιο II της επέμβασης ($182,17 \pm 40,03$ έναντι $227,17 \pm 48,19$, $p=0,021$). Αντίθετα, σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση οι δυο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τον αριθμό των HITS που καταγράφηκαν στο στάδιο III της επέμβασης (Πίνακας 4, Γράφημα 1).

Αναφορικά με τη χρονική διάρκεια των επεμβάσεων, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο ομάδες, αφού η μέση διάρκεια της επέμβασης στους ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό ήταν $83,33 \pm 11,00$ λεπτά και στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ήταν $88,58 \pm 11,62$ λεπτά ($p=0,268$).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Χαρακτηριστικά	<i>n</i> = 24	
Συνεχείς μεταβλητές	Mean	±S.D.
Ηλικία (έτη)	80,8	8,2
Ύψος (m)	1,65	0,07
Βάρος (kg)	74,4	13,9
BMI (kg/m ²)	27,4	4,4
BSA (m ²)	1,84	0,19
Logistic Euroscore	19,1	8,7
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,2	0,5
CHA2DS2-VASC	4,25	1,03
HAS-BLED	2,42	0,83
MMSE	26	0,87
Aortic Valve Agatston Score	4234,9	2025,6
Aortic Arch Agatston Score	4298,7	3717,6
Κατηγορικές μεταβλητές	n	%
Άρρενες	14	58,3
Αρτηριακή Υπέρταση	19	79,2
Διαβήτης	3	12,5
Δυσλιπιδαιμία	15	62,5
Ιστορικό καπνίσματος	10	41,7
Περιφερική αγγειακή νόσος	1	4,2
Πνευμονική νόσος	12	50
Προηγηθείσα αγγειοπλαστική	8	33,3
Προηγηθείσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη	4	16,7

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, BSA: Επιφάνεια Σώματος

Πίνακας 2. Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος με βάση τον αυτόχθονο καρδιακό ρυθμό

	Φλεβοκομβικός ρυθμός	Κολπική μαρμαρυγή	p value
Ηλικία (έτη)	80,17 ± 9,66	81,42 ± 6,87	0,72
Άρρενες	7/12 (58,3%)	7/12 (58,3%)	1,0
Ύψος (m)	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,65	0,90
Βάρος (kg)	75,96 ± 16,86	72,75 ± 10,67	0,58
BMI (kg/m²)	28,15 ± 5,28	26,60 ± 3,41	0,40
BSA (m²)	1,86 ± 0,21	1,82 ± 0,16	0,63
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,29 ± 0,67	1,03 ± 0,32	0,48
Περιφερική αγγειακή νόσος	4/12 (33,3%)	5/12 (41,7%)	0,67
Χρόνια πνευμονική νόσος	5/12 (41,7%)	7/12 (58,3%)	0,41
Στεφανιαία νόσος	4/12 (33,3%)	4/12 (33,3%)	1,0
Προηγηθείσα αγγειοπλαστική	5/12 (41,7%)	3/12 (25%)	0,39
Προηγηθείσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη	3/12 (25%)	2/12 (16,7%)	0,62
Ιστορικό καπνίσματος	5/12 (41,7%)	5/12 (41,7%)	1,0
Αρτηριακή Υπέρταση	10/12 (83,3%)	9/12 (75%)	0,62
Διαβήτης	1/12 (8,3%)	2/12 (16,7%)	0,54
Δυσλιπιδαιμία	10/12 (83,3%)	5/12 (41,7%)	0,035
Logistic EuroSCORE	18,85±9,50	19,37±8,22	0,89
Ιστορικό μόνιμου βηματοδότη	1/12 (8,3%)	5/12 (41,7)	0,059
Ιστορικό βαλβιδοπλαστικής	3/12 (25%)	3/12 (25%)	1,0
HAS-BLED	2,50±0,90	2,33±0.78	0,63
CHA2DS2-VASC	4,00±0,85	4,50±1.17	0,24
MMSE	26±0,85	26±0,90	0,87
Aortic Valve Agatston Score	4335±1438	4134±2547	0,82
Aortic Valve Agatston Score	3655,43±1381,62	4112,33±2709,98	0,93

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, BSA: Επιφάνεια Σώματος

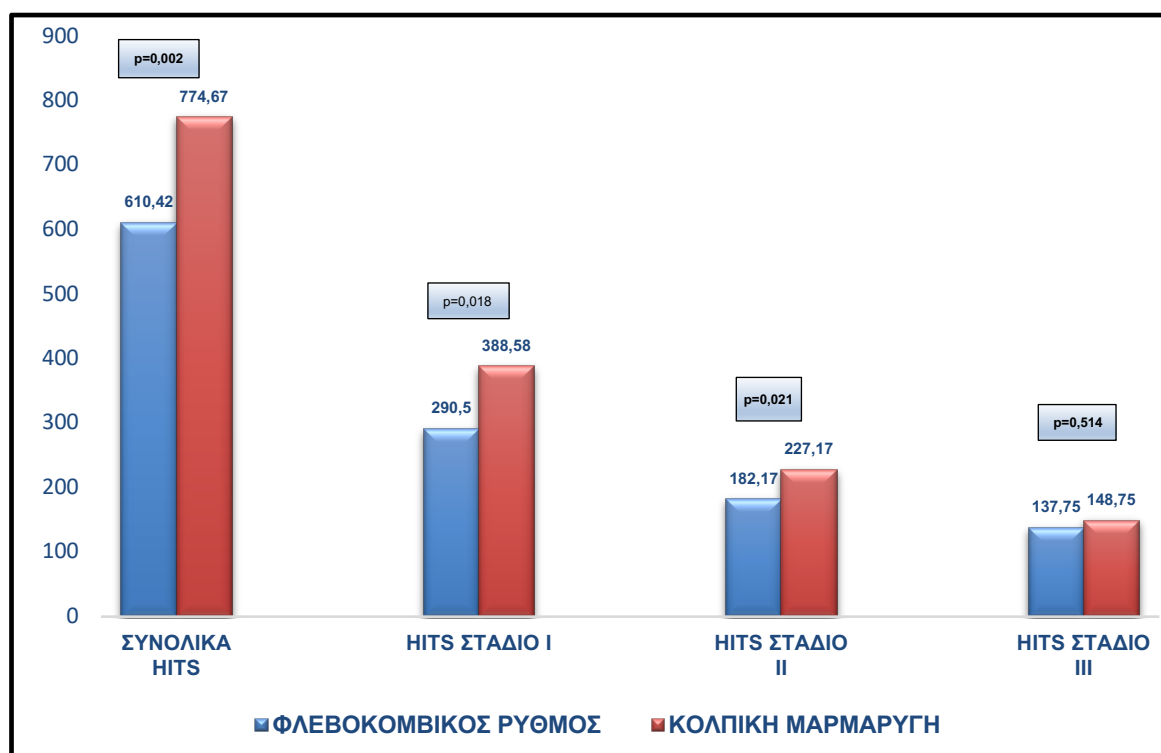
Πίνακας 3. Σύγκριση υπερηχογραφικών παραμέτρων από το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς προεπεμβατικά

	Φλεβοκομβικός ρυθμός	Κολπική μαρμαρυγή	p value
Στόμιο Αορτικής βαλβίδας (AVA), cm²	0,67±0,17	0,65±0,13	0,74
AVA index, cm²/m²	0,36±0,09	0,36±0,07	0,91
Μέγιστη ταχύτητα δια της αορτικής βαλβίδας, m/sec	4,52±0,39	4,47±0,37	0,76
Μέση κλίση πίεσης (Mean gradient), mmHg	49,96±10,44	53,08±9,55	0,45
Μέγιστη κλίση πίεσης (Peak gradient), mmHg	82,96±16,56	83,67±12,88	0,91
Κ.Ε.Α.Κ., %	54,58±4,98	49,58±6,20	0,04
Συστολική πίεση αριστερής κοιλίας (PASP), mmHg	44,17±12,40	48,92±14,41	0,40

Πίνακας 4. Σύγκριση του αριθμού των HITS που καταγράφονται σε κάθε φάση κατά τη διάρκεια της TAVI με βάση τον αυτόχθονο καρδιακό ρυθμό.

	Συνολικός πληθυσμός (n=24)	Φλεβοκομβικός ρυθμός (n=12)	Κολπική μαρμαρυγή (n=12)	p value
Συνολικά	692,54±139,01	610,42±122,80	774,67 ± 103,00	0,002
Στάδιο I	339,54±104,85	290,50±88,93	388,58±99,15	0,018
Στάδιο II	204,67±49,04	182,17±40,03	227,17±48,19	0,021
Στάδιο III	148,75±80,30	137,75±74,66	148,75±80,30	0,514

Γράφημα 1. Σύγκριση του αριθμού των HITS που καταγράφονται σε κάθε φάση κατά τη διάρκεια της TAVI με βάση τον αυτόχθονο καρδιακό ρυθμό.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που γνωρίζουμε, που αξιολόγησε την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με τον φλεβοκομβικό ρυθμό, στην εμφάνιση μικροεμβολικών σημάτων στην εγκεφαλική κυκλοφορία, όπως αυτά ανιχνεύονται χρησιμοποιώντας TCD σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI.

Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα συνολικά καταγεγραμμένα HITS κατά τη διάρκεια της TAVI συγκριτικά με την ύπαρξη φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Αυτή η αύξηση των HITS παρατηρήθηκε σε όλες τις φάσεις της διαδικασίας, εκτός από την τελευταία φάση κατά την οποία εξέρχεται το σύστημα εμφύτευσης της βαλβίδας μέχρι και το κλείσιμο του σημείου προσπέλασης. Επομένως, είναι φανερό ότι εκτός από τον εμβολισμό ιστού που μπορεί να συμβεί κατά τη διέλευση και την ανάπτυξη της βαλβίδας, μικροεμβολικά επεισόδια μπορούν επίσης να προκύψουν και στα υπόλοιπα στάδια της διαδικασίας.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις τόσο από πειραματικά όσο και από κλινικά δεδομένα ότι τα HITS, που παρατηρήθηκαν με το TCD, αντιπροσωπεύουν εμβολικά σήματα διαφορετικής προέλευσης. Κατά τη διάρκεια της TAVI, σύρματα, καθετήρες και εισαχθέντα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της εμφυτευμένης βαλβίδας εισάγονται στην αρτηριακή κυκλοφορία. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια του χειρισμού του καθετήρα, τραυματίζονται και εξελκώνονται τμήματα του αορτικού τοιχώματος, ενώ συμβαίνει και βλάβη στον ιστό της αορτικής βαλβίδας. Όλα τα παραπάνω αποτελούν πιθανές θέσεις για σχηματισμό θρόμβου, που αυξάνεται περαιτέρω από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Επομένως, εμβολές ποικίλων προελεύσεων μπορεί να προκύψουν, όπως αθηροεμβολή από την ανιούσα αορτή ή το αορτικό τόξο, ασβεστοποιημένα έμβολα από την αορτική βαλβίδα, ή θρομβοεμβολή από τους καθετήρες.

Σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί η συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, έχοντας σημαντικό αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα¹³⁴. Ηχοκαρδιογραφικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η παρουσία θρόμβου στο ωτίο του αριστερού κόλπου, οι έντονοι ήχοι αυτόματης ηχοαντίθεσης (Spontaneous Echo Contrast, SEC) και οι μειωμένες ταχύτητες κένωσης του ωτίου του αριστερού κόλπου (<20cm/s) έχουν αναγνωριστεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολισμού^{150,151}.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το ιστορικό

προηγούμενων θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο, υπάρχουν λίγα πιθανά διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εγκεφαλικής εμβολής σε ασθενείς με επίμονη ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή υπό συνεχιζόμενη από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες που να αξιολογούν την επίπτωση κλινικά εμφανών αλλά και σιωπηρών εγκεφαλικών μικροεμβολικών σημάτων, όπως αυτά καταγράφονται με διακρανιακό υπέρηχο κατά τη διάρκεια της TAVI.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός HITS κατά τη διάρκεια της διαδικασίας TAVI, παρόλο που η πλειονότητα των ασθενών ελάμβαναν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά ή/και αντιπηκτικά. Όπως παρατηρήθηκε, η συνεχής αποτελεσματική αντιπηκτική αγωγή δεν αποτρέπει θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή και συνοδούς παράγοντες κινδύνου. Αυτή η έλλειψη συσχέτισης υποδηλώνει ότι το υποκείμενο εμβολικό υλικό στην ομάδα ασθενών που υποβάλλεται σε αντιπηκτική θεραπεία δεν είναι θρομβωτικό, αλλά αντιπροσωπεύει σωματίδια που δεν ανταποκρίνονται στην αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Μέχρι στιγμής, ο ακριβής τύπος και μέγεθος του εμβολικού υλικού που προκαλεί HITS δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια.

Με τη χρήση υπερηχογραφίας Doppler συνεχούς κύματος, αποκλείστηκαν ασθενείς με μεσαία ή υψηλού βαθμού στένωση της καρωτίδας. Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι παρατηρήθηκαν HITS σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού στενώσεις της έσω καρωτιδικής αρτηρίας^{152,153,154}. Από τη βιβλιογραφία επίσης, δεν εντοπίστηκαν HITS σε ασθενείς με μη στενωτικές βλάβες των έσω καρωτίδων, κάτι που συμφωνεί με τα αποτελέσματά μας^{155,156}. Επιπλέον, σε ασθενείς με ελάχιστες αλλοιώσεις των καρωτιδικών αρτηριών, οι οποίες δεν είναι ανιχνεύσιμες με Doppler συνεχούς κύματος, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω καρωτιδικής αρτηριακής νόσου είναι πολύ χαμηλός. Τα δεδομένα από τις προαναφερθείσες μελέτες, οι κλινικές παρατηρήσεις και το γεγονός ότι αποκλείστηκε κάθε στένωση της εσωτερικής καρωτιδικής αρτηρίας $\geq 50\%$ είναι ισχυρά επιχειρήματα για την υπόθεση ότι τα HITS που εντοπίστηκαν από την καταγραφή με TCD στη μελέτη δεν έχουν καρωτιδική προέλευση.

Όσον αφορά τον υπολογισμό του ολικού score ασβεστίου, με τη χρήση της μεθοδολογίας κατά Agatston μετά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας πολλαπλών τομών (Multislice Computed Tomography, MSCT), τόσο στην αορτική βαλβίδα όσο

και στο αορτικό τόξο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων.

Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στην κλινική νευρολογική αξιολόγηση μεταξύ των δύο ομάδων. Ομοίως, η εξέταση της νοητικής κατάστασης με τη δοκιμασία Mini-Mental State Examination – MMSE δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, αυτό είναι σύμφωνο με κλινικές μελέτες, όπου η επίπτωση των κλινικά εμφανών αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της TAVI είναι χαμηλή (2-3%). Επιπλέον, η βαθμολογία CHA2DS2-VASc, που χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου ήταν σχετικά χαμηλή στον πληθυσμό της μελέτης μας. Τέλος, δεν βρέθηκε καμία διαφορά σχετικά με αιμορραγικά συμβάματα μεταξύ των δύο ομάδων.

Ένα από τα σημαντικότερα ερωτήματα της μελέτης ήταν εάν η εμφάνιση των HITS είναι άμεσος δείκτης κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Αν και είναι σαφές ότι το δείγμα μας είχε υψηλότερο κίνδυνο εμβολικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης των HITS και των νευρολογικών παραμέτρων τους, όπως έχει περιγραφεί και προηγουμένως¹⁵⁷. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν περιγράψει θετικούς και σημαντικούς συσχετισμούς μεταξύ των HITS και της εμφάνισης νευρολογικών συμπτωμάτων^{158,159}. Τα διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με την κλινική σημασία του αριθμού των HITS στις μελέτες μπορεί να οφείλονται στο πρόβλημα του περιορισμένου χρόνου παρακολούθησης και του μικρού αριθμού ασθενών που μελετήθηκαν. Η αθροιστική επίδραση του αριθμού των HITS μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Με την πάροδο του χρόνου, τέτοια μικροεμβολικά επεισόδια θα μπορούσαν πιθανώς να προκαλέσουν διάχυτη ισχαιμία μικρών αγγείων ή θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την ικανότητα της παράπλευρης μικροκυκλοφορίας αίματος να αντέχει αγγειακές προσβολές. Η εμφάνιση μικρής εγκεφαλικής βλάβης πρέπει να διερευνηθεί σε περαιτέρω μελέτες.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Παρά το γεγονός ότι οι δύο συγκρινόμενες ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στα κυριότερα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία, η παρούσα μελέτη διέπεται από συγκεκριμένους περιορισμούς. Το μικρό μέγεθος δείγματος εξαιτίας των

περιορισμένων επεμβάσεων TAVI στο τμήμα μας, καθώς και μη επαρκούς ακουστικού παραθύρου σε ορισμένους ασθενείς. Οι τρόποι απεικόνισης του εγκεφάλου δεν συμπεριλήφθηκαν στο πρωτόκολλο μελέτης. Επομένως, δεν ήταν δυνατή η καταγραφή του βαθμού βλάβης που προκλήθηκε σε κάθε ομάδα και να συσχετίσουμε τις διαφορές στα συνολικά HITS που παρατηρήθηκαν από το Transcranial Doppler με τις πραγματικές εγκεφαλικές βλάβες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν μεγαλύτερο φορτίο HITS κατά τη διάρκεια της TAVI, υποδεικνύοντας ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάντα. Αυτό μπορεί να έχει εφαρμογές σε μελλοντικές στρατηγικές για εγκεφαλική εμβολική προστασία.

Συμπερασματικά, φαίνεται, ότι το TCD είναι μια χρήσιμη και μη επεμβατική μέθοδος για τη διερεύνηση κλινικά σιωπηλής μικροεμβολής σε ασθενείς με πιθανή καρδιοεμβολική νόσο. Εντοπίστηκαν HITS σε σημαντικό αριθμό ασθενών, παρόλο που η πλειονότητα λάμβανε συγκεκριμένη θεραπεία για να αποφευχθούν οι εμβολικές επιπλοκές. Τα δεδομένα μας δείχνουν, ότι οι ασθενείς με γνωστές καρδιακές πηγές εμβόλου παρουσιάζουν έναν αριθμό υποκλινικών εμβολικών επεισοδίων που αναγνωρίζονται ως HITS, αλλά ότι μόνο μια μειονότητα HITS σχετίζεται με αποδεδειγμένα νευρολογικά συμβάντα. Το εάν αυτό ισχύει και για τα νευροψυχολογικά ελλείμματα, ή για την αναφερόμενη «μικρή εγκεφαλική βλάβη», πρέπει να αξιολογηθεί σε περαιτέρω μελέτες. Απαιτούνται επιπλέον αναλύσεις των σημάτων HITS για περαιτέρω διερεύνηση του υποκείμενου υλικού που παράγει HITS και να προσδιορίσει εάν τα HITS διαφορετικής έντασης και διάρκειας αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς κινδύνους. Τέτοιες έρευνες θα βοηθήσουν στην επικύρωση της παρακολούθησης με TCD ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο και στην αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΑ ΠΑΡΟΔΙΚΑ ΣΗΜΑΤΑ
ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΡΟΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΤΑ
ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ
ΒΑΛΒΙΔΑΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER.**

Εισαγωγή: Τα εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική επιπλοκή της διακαθετηριακής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI).

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν να αναδείξει την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στην εμφάνιση παροδικών σημάτων υψηλής έντασης (High Intensity Transient Signals, HITS) κατά τη διάρκεια της TAVI, όπως αυτά καταγράφονται με διακρανιακό υπέρηχο.

Υλικό και Μέθοδος: Διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAVI με βιοπροσθετικές βαλβίδες τύπου Evolut™ R, κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Ομάδα A: ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, Ομάδας B: ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη. Ο αριθμός των HITS αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη συσκευή Rimed Digi-Lite™ Transcranial Doppler και στις δύο εγκεφαλικές αρτηρίες κατά τις ακόλουθες φάσεις της διαδικασίας. Εφαρμόστηκαν οι στατιστικές δοκιμασίες t-test και χ^2 . Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο $<0,05$.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν συνολικά είκοσι τέσσερις ασθενείς (81 ± 8 ετών, 14 άνδρες (58,3%)). Η ομάδα B είχε υψηλότερο αριθμό συνολικών HITS (775 ± 103 έναντι 610 ± 123 , $p=0,002$) καθώς και στο στάδιο I (389 ± 99 έναντι 290 ± 89 , $p=0,002$) και II (227 ± 48 έναντι 182 ± 40 , $p=0,021$). Ένα αγγειακό εγκεφαλικό σύμβαμα καταγράφηκε στην Ομάδα B και ένας ασθενής που κατηγοριοποιήθηκε στην Ομάδα A εμφάνισε μείζονα αιμορραγία λόγω της μετατροπής σε χειρουργική μηριαία προσπέλαση. Ο μέσος αριθμός των λαμβανόμενων μονάδων αίματος, ήταν υψηλότερος στην κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με την ομάδα με φλεβοκομβικό ρυθμό (ομάδα A: $0,5 \pm 0,7$ έναντι ομάδας B: $0,8 \pm 1,9$, $p=0,886$), χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντικός.

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν μεγαλύτερο φορτίο HITS κατά τη διάρκεια της TAVI, υποδεικνύοντας ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά συμβάντα. Αυτό μπορεί να έχει εφαρμογές σε μελλοντικές στρατηγικές για εγκεφαλική εμβολική προστασία.

IMPACT OF ATRIAL FIBRILLATION ON EMBOLIC HIGH - INTENSITY TRANSIENT SIGNALS DURING TAVI. A TRANSCRANIAL DOPPLER STUDY.

Background: Embolic cerebrovascular events remain a major concern peri-operatively and following Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). We evaluated whether atrial fibrillation may predispose to an increased number of cerebrovascular emboli during the procedure.

Methods: Consecutive patients who underwent transfemoral TAVI with Evolut™ R bioprosthesis, were categorized into two groups. Group A patients with sinus rhythm, Group B patients with permanent atrial fibrillation on anticoagulation with Vitamin-K antagonists. The number of detected High Intensity Transient Signals (HITS) was assessed using Rimed Digi-Lite™ Transcranial Doppler on both cerebral arteries. The statistical analysis was conducted with the SPSS-22 statistic package and the statistics method used was χ^2 -test and t-test. As statistically significant the level of 5% was considered significant.

Results: Twenty-four patients were recorded (81 ± 8 years, 14 males (58.3%)). Group B had higher number of total HITS (775 ± 103 vs. 610 ± 123 , $p=0.002$) as well as Phase I HITS (389 ± 99 vs. 290 ± 89 , $p=0.002$) and Phase II HITS (227 ± 48 vs 182 ± 40 , $p=0,021$). One cerebrovascular event was recorded in Group B and one patient categorized to Group A developed major bleeding due to conversion to femoral surgical cut-down. The average number of received blood units, was higher in AF compared to SR Group (Group A: $0,5 \pm 0,7$ έναντι ομάδας B: $0,8 \pm 1,9$, $p=0,886$), without however, reaching statistical significance.

Conclusion: Patients with atrial fibrillation had larger burden of embolic HITS during TAVI indicating high risk patients for embolic cerebrovascular events. This may have implications for future strategies for cerebral embolic protection.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/S0195-668X(03)00201-X
2. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The Epidemiology of Valvular Heart Disease: a Growing Public Health Problem. *Heart Fail Clin*. 2006;2(4):379-393. doi:10.1016/j.hfc.2006.09.010
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
4. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular Heart Disease in the Community: A European Experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(11):609-661. doi:10.1016/j.cpcardiol.2007.07.002
5. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-966. doi:10.1016/S0140-6736(09)60211-7
6. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-925. doi:10.1161/01.CIR.0000155623.48408.C5
7. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317-1325. doi:10.1001/jama.300.11.1317
8. Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation*. 1993;87(2 Suppl):I16-27.
9. Donner R, Carabello BA, Black I, Spann JF. Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children. *Am J Cardiol*. 1983;51(6):946-951. doi:10.1016/s0002-9149(83)80171-4
10. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16006. doi:10.1038/nrdp.2016.6
11. Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med*. 1970;49(2):151-159. doi:10.1016/s0002-9343(70)80070-5

12. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-970. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.022
13. Carita P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(6):489-498. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001
14. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):827-834. doi:10.1016/s0735-1097(01)01422-x
15. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors--a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol.* 1991;14(12):995-999. doi:10.1002/clc.4960141210
16. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, Edition P. *ESC CardioMed.*; 2018. doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001
17. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation.* 2002;106(17):2224-2230. doi:10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2
18. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-1528. doi:10.1161/01.cir.103.11.1522
19. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3
20. Rajamannan NM. Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart.* 2008;94(9):1111-1112. doi:10.1136/hrt.2007.130971
21. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(3):642-648. doi:10.1161/01.ATV.0000255952.47980.c2
22. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142-147. doi:10.1056/NEJM199907153410302
23. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl*

- J Med.* 2008;359(13):1395-1398. doi:10.1056/NEJMe0807001
24. Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis.* 1999;8(4):416-423.
 25. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(17):2113-2119. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598086
 26. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation.* 2003;108(15):1804-1808. doi:10.1161/01.CIR.0000097560.96431.3E
 27. Thanassoulis G, Campbell C, Owens D, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-512. doi:10.1056/NEJMoa1109034
 28. Ngo DTM, Sverdlov AL, Willoughby SR, et al. Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(8):919-927. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.016
 29. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(8):928-930. doi:10.1016/j.jcmg.2009.02.016
 30. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Pena-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):843-850. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.043
 31. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation.* 2011;124(16):1783-1791. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767
 32. Leopold JA. Cellular mechanisms of aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):605-614. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971028
 33. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014;371(8):744-756. doi:10.1056/NEJMra1313875

34. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853. doi:10.1161/01.cir.90.2.844
35. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):561-577. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066
36. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22):2938-2948. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161
37. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. 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;64(12):1202-1213. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.066
38. Pawade TA, Newby DE. Treating aortic stenosis: arresting the snowball effect. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):461-463. doi:10.1586/14779072.2015.1037284
39. Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation*. 1995;92(8):2029-2032. doi:10.1161/01.cir.92.8.2029
40. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*. 2005;437(7056):270-274. doi:10.1038/nature03940
41. Hadji F, Boulanger M-C, Guay S-P, et al. Altered DNA Methylation of Long Noncoding RNA H19 in Calcific Aortic Valve Disease Promotes Mineralization by Silencing NOTCH1. *Circulation*. 2016;134(23):1848-1862. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023116
42. Nigam V, Srivastava D. Notch1 represses osteogenic pathways in aortic valve cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47(6):828-834. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.08.008
43. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. 1979;44(5):999-1006. doi:10.1016/0002-9149(79)90235-2
44. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322(22):1561-1566.

doi:10.1056/NEJM199005313222203

45. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med*. 1982;307(22):1362-1366. doi:10.1056/NEJM198211253072202
46. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(25):3170-3175. doi:10.1161/01.CIR.0000074211.28917.31
47. Ross JJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-67. doi:10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
48. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017;130(3):253-263. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005
49. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):371-378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926974>.
50. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. *Heart*. 2000;84(3):347-352. doi:10.1136/heart.84.3.347
51. Frey N, Steeds RP, Rudolph TK, et al. Symptoms, disease severity and treatment of adults with a new diagnosis of severe aortic stenosis. *Heart*. 2019;105(22):1709 LP - 1716. doi:10.1136/heartjnl-2019-314940
52. Etchells E, Glens V, Shadowitz S, Bell C, Siu S. A bedside clinical prediction rule for detecting moderate or severe aortic stenosis. *J Gen Intern Med*. 1998;13(10):699-704. doi:10.1046/j.1525-1497.1998.00207.x
53. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J*. 1999;137(2):298-306. doi:10.1053/hj.1999.v137.95496
54. Baumgartner Chair H, Hung Co-Chair J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):254-275. doi:10.1093/ehjci/jew335

55. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029
56. GORLIN R, GORLIN SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J*. 1951;41(1):1-29. doi:10.1016/0002-8703(51)90002-6
57. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol*. 1995;75(2):191-194. doi:10.1016/s0002-9149(00)80078-8
58. Clavel M-A, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-2657. doi:10.1093/eurheartj/ehw096
59. Pibarot P, Dumesnil JG. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1845-1853. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.051
60. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: a cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013;128(11 Suppl 1):S235-S242. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000031
61. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856-2864. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681
62. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*. 1998;113(4):1109-1114. doi:10.1378/chest.113.4.1109
63. Chizner MA, Pearle DL, deLeon ACJ. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J*. 1980;99(4):419-424. doi:10.1016/0002-8703(80)90375-0
64. Frank S, Johnson A, Ross JJ. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35(1):41-46. doi:10.1136/hrt.35.1.41

65. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2389-2397. doi:10.1056/NEJMoa043876
66. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
67. Pibarot P, Dumesnil JG. New concepts in valvular hemodynamics: implications for diagnosis and treatment of aortic stenosis. *Can J Cardiol.* 2007;23 Suppl B(Suppl B):40B-47B. doi:10.1016/s0828-282x(07)71009-7
68. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation.* 2004;110(10):1291-1295. doi:10.1161/01.CIR.0000140723.15274.53
69. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2013;128(12):1349-1353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003071
70. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1756-1763. doi:10.1056/NEJMoa022021
71. Popovic ZB, Khot UN, Novaro GM, et al. Effects of sodium nitroprusside in aortic stenosis associated with severe heart failure: pressure-volume loop analysis using a numerical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(1):H416-23. doi:10.1152/ajpheart.00615.2004
72. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89(2):642-650. doi:10.1161/01.cir.89.2.642
73. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. *2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease.* Vol 38.; 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
74. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation.* 1982;66(5):1105-1110. doi:10.1161/01.cir.66.5.1105
75. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Prognostic Impact of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):145-157. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.036

76. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319-324. doi:10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46
77. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. 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;51(15):1466-1472. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.067
78. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1865-1873. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.026
79. Clavel M-A, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S234-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757427
80. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff H V, Higano ST, Holmes DRJ. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106(7):809-813. doi:10.1161/01.cir.0000025611.21140.34
81. Quere J-P, Monin J-L, Levy F, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113(14):1738-1744. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568824
82. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(6):622-631. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001094
83. Bonow, RO ; Mann, DL ; Zipes, DP ; Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th Edition.*; 2011.
84. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-1048.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886

85. Chaikof EL. The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1368-1371. doi:10.1056/NEJMp078175
86. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens L-M, et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9740):524-531. doi:10.1016/S0140-6736(10)60828-8
87. Di Eusanio M, Phan K. Sutureless aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(2):123-130. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2015.02.06
88. Eichstaedt HC, Easo J, Härle T, Dapunt OE. Early single-center experience in sutureless aortic valve implantation in 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):370-375. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.062
89. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992;13(5):704-708. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060238
90. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
91. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
92. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82-90. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
93. Barreto-Filho JA, Wang Y, Dodson JA, et al. Trends in aortic valve replacement for elderly patients in the United States, 1999-2011. *JAMA*. 2013;310(19):2078-2085. doi:10.1001/jama.2013.282437
94. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*.

- 2005;26(24):2714-2720. doi:10.1093/eurheartj/ehi471
95. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/s1010-7940(99)00134-7
 96. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2004;25(5):695-700. doi:10.1016/j.ejcts.2004.02.022
 97. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-882. doi:10.1016/s0195-668x(02)00799-6
 98. Rosenhek R, lung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33(7):822-828, 828a, 828b. doi:10.1093/eurheartj/ehr061
 99. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(4):734-735. doi:10.1093/ejcts/ezs043
 100. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(2):359-364. doi:10.1093/icvts/ivt132
 101. Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. 2005;112(2):224-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515049
 102. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1829-1836. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.059
 103. Δευτερο Τ. Εφημερις της κυβερνησεως. 2015;(20).
 104. Ben-Dor I, Waksman R, Hanna NN, et al. Utility of radiologic review for noncardiac findings on multislice computed tomography in patients with severe aortic stenosis evaluated for transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1461-1464. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.071
 105. Chaturvedi A, Hobbs SK, Ling FS, Chaturvedi A, Knight P. MRI evaluation prior

- to Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): When to acquire and how to interpret. *Insights Imaging*. 2016;7(2):245-254. doi:10.1007/s13244-016-0470-0
106. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Perc. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1463-1470. doi:10.1093/eurheartj/ehn183
 107. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J*. 2006;151(2):404-411. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.022
 108. Aggarwal SK, Delahunty N, Wong B, et al. Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valves Can Be Successfully and Safely Implanted Transfemorally Without Balloon Valvuloplasty. *J Interv Cardiol*. 2016;29(3):319-324. doi:10.1111/joic.12291
 109. Wiegerinck EMA, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, et al. Towards minimally invasiveness: transcatheter aortic valve implantation under local analgesia exclusively. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1050-1052. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.170
 110. Durand E, Borz B, Godin M, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance: feasibility and 30-day outcomes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):461-467. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.018
 111. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Webb JG. Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2012;8 Suppl Q:Q83-7. doi:10.4244/EIJV8SQA15
 112. Choudhury T, Solomonica A, Bagur R. The Evolut R and Evolut PRO transcatheter aortic valve systems. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(1):3-9. doi:10.1080/17434440.2019.1557045
 113. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
 114. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after

- transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-1695. doi:10.1056/NEJMoa1200384
115. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
116. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590
117. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003665
118. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
119. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456
120. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet (London, England).* 2016;387(10034):2218-2225. doi:10.1016/S0140-6736(16)30073-3
121. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(25):e1159-e1195. doi:10.1161/CIR.0000000000000503
122. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
123. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885

124. Davlourous PA, Mplani VC, Koniari I, Tsigkas G, Hahalis G. Transcatheter aortic valve replacement and stroke: a comprehensive review. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(1):95-104. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.008
125. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):303-311. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.032
126. Stortecky S, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation and cerebrovascular accidents. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2012;8 Suppl Q:Q60-9. doi:10.4244/EIJV8SQA11
127. Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):18-28. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.036
128. Ghanem A, Müller A, Nähle CP, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(14):1427-1432. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.026
129. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2010;121(7):870-878. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.855866
130. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):472-478. doi:10.1016/s0003-4975(02)04370-9
131. Hamon M, Baron J-C, Viader F, Hamon M. Periprocedural stroke and cardiac catheterization. *Circulation.* 2008;118(6):678-683. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784504
132. Williams PD, de Belder MA, Maredia N, Muir DF. Embolization of Left Atrial Appendage Thrombus During Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Potential Mechanism of Periprocedural Stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(13):1770-1771. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.025
133. Van Mieghem NM, van Gils L, Ahmad H, et al. Filter-based cerebral embolic

- protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised MISTRAL-C trial. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016;12(4):499-507. doi:10.4244/EIJV12I4A84
134. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: Impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):77-84. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124
 135. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952. doi:10.1161/01.cir.98.10.946
 136. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364. doi:10.1016/s0002-9343(02)01236-6
 137. Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: A transcranial doppler study. *Circulation*. 2012;126(10):1245-1255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092544
 138. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1861-1865. doi:10.1016/s0735-1097(98)00497-5
 139. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9365):1241-1246. doi:10.1016/S0140-6736(03)12978-9
 140. Aggarwal SK, Delahunty RN N, Menezes LJ, et al. Patterns of solid particle embolization during transcatheter aortic valve implantation and correlation with aortic valve calcification. *J Interv Cardiol*. 2018;31(5):648-654. doi:10.1111/joic.12526
 141. Sushmita Purkayastha, PhD and Farzaneh, MD P. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. *Semin Neurol*. 2014;32(4):411-420. doi:10.1055/s-0032-1331812.Transcranial
 142. Vuković-Cvetković V. Microembolus detection by transcranial Doppler sonography: review of the literature. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:382361.

doi:10.1155/2012/382361

143. Ghanem A, Kocurek J, Sinning J-M, et al. Novel approaches for prevention of stroke related to transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(10):1311-1320. doi:10.1586/14779072.2013.837696
144. Mariathas M, Rawlins J, Curzen N. Transcatheter aortic valve implantation: Where are we now? *Future Cardiol.* 2017;13(6):551-566. doi:10.2217/fca-2017-0056
145. Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, et al. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1133-1138. doi:10.1016/j.jcin.2010.05.022
146. Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann F-J, et al. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the Embrella Embolic Deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the PROTAVI-C pilot study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(10):1146-1155. doi:10.1016/j.jcin.2014.04.019
147. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, et al. Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(6):592-601. doi:10.1001/jama.2016.10302
148. Jakobsen L, Terkelsen CJ, Søndergaard L, et al. Short- and Long-Term Mortality and Stroke Risk After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2018;121:78-85.
149. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT, Jr., et al. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2172-80.
150. Asinger RW, Koehler J, Pearce LA, Zabalgoitia M, Blackshear JL, Fenster PE, Strauss R, Hess D, Pennock GD, Rothbart RM, Halperin JL (1999) Pathophysiologic correlates of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 12:1088–1096

151. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H (2005) Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk – a prospective and serial follow-up over 12 months with trans-esophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45:1807–1812
152. Siebler M, Sitzer M, Steinmetz H. Detection of intracranial emboli in patients with symptomatic extracranial carotid artery disease. *Stroke*.1992; 23:1652-1654.
153. Siebler M, Sitzer M, Rose G, Bendfeldt D, Steinmetz H. Silent cerebral embolism caused by neurologically symptomatic high-grade carotid stenosis. *Brain*.1993; 116:1005-1015.
154. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund H-J. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*.1994; 44:615-618.
155. Stump DA, Tegeler CH, Rogers AT, Coker LH, Newman SP, Wallenhaupt SL, Hammon JW. Neuropsychological deficits are associated with the number of emboli detected during cardiac surgery. *Stroke*.1993; 24:509. Abstract.
156. Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*.1990; 21:415-423.
157. Georgiadis D, Grosset DG, Kelman A, Faichney A, Lees KR. Prevalence and characteristics of intracranial microemboli signals in patients with different types of prosthetic cardiac valves. *Stroke*.1994; 25:587-592.
158. Sliwka U, Diehl RR, Meyer B, Schöndube F, Noth J. Transcranial Doppler 'High Intensity Transient Signals' (HITS) in the acute phase and long term follow-up of mechanical heart valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.1995; 5:139-14
159. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke*.1994; 25:382-384.