



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA GENERALE E SPECIALISTICA

TESI DOTTORATO DI RICERCA IN
"FISIOPATALOGIA ED IMAGING CARDIO-TORACO-VASCOLARE"
XXX CICLO

**LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DELLA STENOSI AORTICA
ASINTOMATICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DA SFORZO**

Tutor:
Prof. E. Vanoli

Dottorando
Dr. A. Abu Farah

Anno Accademico 2016/2017

Indice

I. Introduzione.....	5
1.1 Anatomia della valvola aortica.....	5
1.2 Stenosi valvolare aortica.....	6
1.2.1 Definizione.....	6
1.2.2 Classificazione.....	7
1.2.3 Eziologia.....	9
1.2.4 Fisiopatologia	11
1.2.5 Storia naturale	13
1.3 Metodi di valutazione.....	18
1.3.1 Esame obiettivo.....	18
1.3.2 Elettrocardiografia.....	19
1.3.3 Ecocardiografia.....	20
1.3.4 Test da sforzo fisico.....	22
II. Indicazioni per intervento chirurgico.....	23
2.1 AVR.....	23
2.2 Balloon valvuloplasty.....	24
2.3 TAVI.....	25
2.3.1 Approcci.....	26
2.4 Protesi valvolari.....	27
2.4.1 Scelta di protesi valvolare.....	27

III. Il ruolo dell'ecocardiografia nella stenosi aortica asintomatica.....	29
3.1 Scopo dello studio.....	30
3.2 Materiali e metodi.....	30
2.4.2 Selezione dei pazienti.....	30
2.4.3 Valutazione dei pazienti.....	33
2.4.4 Follow-up.....	33
2.4.5 Test da sforzo fisico.....	34
2.4.6 Misure ecocardiografiche.....	34
3.3. Analisi statistica.....	38
3.4. Risultati.....	39
3.4.1 Cambiamenti durante sforzo fisico.....	41
3.4.2 Predittori di MACE.....	41
3.5. Discussione.....	47
4. Meccanismi dell'aumento di rapporto E/e'.....	50
5. Implicazioni cliniche.....	51

6. Limiti dello studio	52
7. Conclusioni.....	53
8. Bibliografia.....	54

I. Introduzione

1.1. Anatomia della valvola aortica

La valvola aortica normale è posizionata tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (*left ventricular outflow tract – LVOT*) e l'aorta ascendente. E' una struttura fibrosa flessibile che normalmente misura da 1,5 a 2,5 cm di diametro. E' composta da tre cuspidi attaccate a struttura di tipo vela che si connettono alla radice aortica.

Radice dell'aorta è costituita da:

- lembi valvolari dall'aspetto di mezza luna ("*semilunari*");
- i seni coronarici di *Valsalva*, ovvero la porzione opposta ai lembi valvolari;
- i triangoli tra i lembi, ovvero i triangoli che sottostanno ai punti di incontro dell'attacco dei lembi della valvola sull'aorta.

L'andamento degli attacchi delle cuspidi è di tipo festonato. Durante la sistole ventricolare, le cuspidi si piegano verso la parete dell'aorta lasciando un orifizio a forma triangolare. In condizioni normali l'orifizio aortico presenta un'area di 2-3 cm².

Durante le fasi di sviluppo embrionale dal tronco arterioso origina l'aorta posteriormente e l'arteria polmonare anteriormente.

La congiunzione mediale del setto truncale porta alla divisione delle cuspidi in modo speculare ovvero, la valvola polmonare, possiede una cuspidi anteriore e due cuspidi posteriori(*destra e sinistra*).

La valvola aortica invece possiede due cuspidi anteriori(*destra e sinistra*)e una cuspidi posteriore.

Le due cuspidi anteriori sono anche denominate coronariche (perché danno origine alle arterie coronarie). Gli osti delle arterie coronarie sono situati a livello sei seni aortici e

generalmente sono orientati con un angolo di 120°. In condizioni anomale una coronaria può originare dalla cuspidi non coronarica (*cuspidi posteriore*).

Tessuto fibroso di sostegno non circonda completamente l'aorta. Al contrario della valvola mitrale, a livello della valvola aortica non si trova un vero anello fibroso, ma una struttura complessa costituita dalla radice aortica, la porzione miocardica del ventricolo sinistro e i trigoni fibrosi posti tra i lembi.

Durante il ciclo cardiaco, l'apparato valvolare aortico, subisce variazioni in diametro. Queste variazioni determinano una riduzione dello stress e delle turbolenze a carico della valvola stessa.

1.2. Stenosi valvolare aortica

1.2.1. Definizione

La stenosi aortica (SA) è una riduzione della capacità di apertura della valvola aortica e rappresenta un ostacolo alla fisiologica fuoriuscita di sangue tra il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente nel corso della sistole, ossia durante la chiusura delle valvole mitrale e tricuspide e l'apertura di quella aortica e polmonare e determina la presenza di un elevato gradiente pressorio tra il ventricolo e l'aorta.

La SA genera un sovraccarico pressorio dell'emissione del sangue, per compensare il quale il ventricolo sinistro si ispessisce provocando l'ipertrofia concentrica, con ulteriore fatica per il cuore.

Stenosi aortica si può localizzare a tre livelli: sopravvalvolare, sottovalvolare oppure valvolare.

1.2.2. Classificazione

I. In base all'eziologia si rivela una stenosi aortica:

✓ congenita

✓ acquisita

A. Malformazioni congenite della valvola aortica, a sua volta, si dividono in:

✓ unicuspidale

✓ bicuspidale

✓ quadricuspidale

✓ diaframma a cupola

B. Stenosi aortica acquisita include le seguenti forme:

✓ calcifica (degenerativa)

✓ aterosclerotica

✓ reumatica

✓ reumatoide

✓ ocronosi con alcaptonuria

II. In base alla sede si distingue una stenosi:

- ✓ **Sopravalvolare(supraortica):** restringimento fibroso del segmento prossimale dell'aorta ascendente, distalmente ai seni coronarici;
fa parte di sindromi congenite, si associa frequentemente con la sindrome di Williams dove sono presenti malformazioni cranio facciali;

- ✓ **Sottovalvolare(subaortica):** può essere determinata dalla presenza di una membrana fibrosa al di sotto della valvola aortica (cresta), oppure dovuta all'ipertrofia della porzione prossimale del setto interventricolare che sporge nel tratto d'efflusso del ventricolo sinistro;
può avere una forma **parziale** o **circonferenziale** (membrana discreta o circolare che interessa tutto il tratto d'efflusso).

Nel caso della stenosi sottovalvolare congenita devono essere sempre escluse altre malformazioni congenite (il difetto del setto interatriale, la coartazione dell'aorta). La stenosi subaortica dinamica che si presenta in epoca precoce di vita rappresenta una causa di cardiomiopatia ipertrofica. La stenosi subaortica muscolare è più frequente in età avanzata, in ventricoli di piccole dimensioni, indipendentemente dalle cause dell'ipertrofia.

- ✓ **Valvolare (tubulare):** caratterizzata da un restringimento uniforme della radice aortica e dell'aorta ascendente prossimale.

III. La stenosi può essere classificata a seconda della gravità :

-lieve

-moderata

-severa

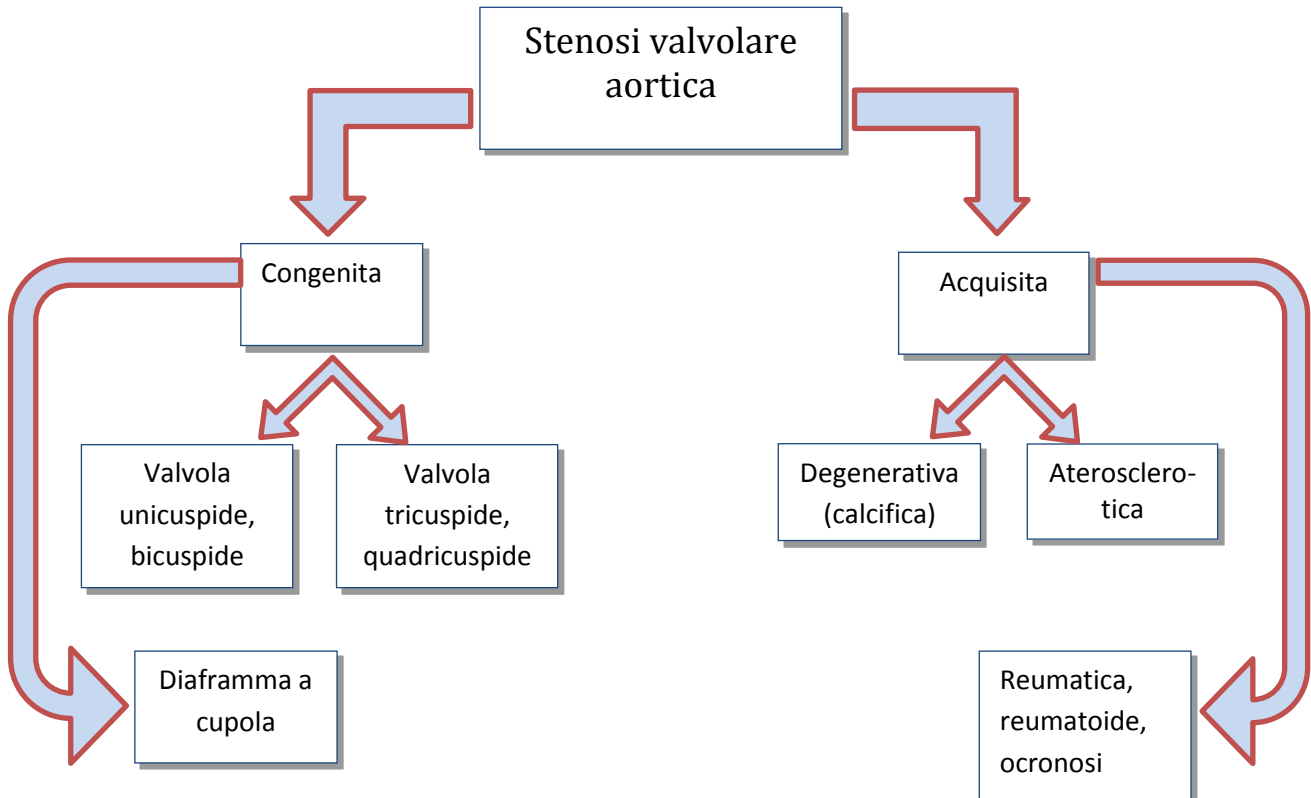
Classificazione ecografica della gravità della stenosi valvolare aortica [12]

Parametro	Stenosi aortica		
	lieve	moderata	severa
Velocità massima del flusso (jet) (m/s)	< 3.0	3.0 - 4.0	> 4.0*
Gradiente pressorio transvalvolare medio (G medio), mmHg	< 25	25 - 40	>40*
Area valvolare (cm ²)	>1.5	1.0 - 1.5	< 1.0
Indice dell' area valvolare (cm ² /m ² BSA)	> 0.9	0.6 - 0.9	< 0.6

BSA-body surface area

*in pazienti con gittata cardiaca/flusso transvalvolare normale

1.2.3. Eziologia



In genere, la stenosi aortica è dovuta al naturale invecchiamento dell'organismo e si presenta principalmente nella calcificazione dell'anello valvolare (2-7% della popolazione sopra i 65 anni) [6,29]. La prevalenza della SA oltre i 75 anni è del 5% [68].

La calcificazione progredisce dalla base della cuspidale al suo lembo eventualmente causando la riduzione della motilità cuspidale ed area valvolare efficace senza fusione commissurale.

La causa più comune della SA in adulti è la **calcificazione** della valvola aortica. [30-33]

La seconda causa più frequente, che domina in età giovanile, è **congenita bicuspidale** (fusione delle commissure), **tricuspidale** (cuspidi di dimensioni diverse con alcune fusioni commissurali) **o unicuspidale e quadricuspidale**.

Le valvole unicuspidi e quadricuspidi sono rare e invariabilmente portano a stenosi funzionale severa nella seconda o terza decade di vita.

La valvola unicuspidale si riscontra più frequentemente nella stenosi valvolare aortica nei bambini di età sotto di un anno.

Le valvole congenite bicuspidi possono presentarsi stenotiche con fusione commissurale alla nascita ma più comunemente non sono responsabili del restringimento severo dell'orifizio aortico durante l'infanzia ma provocano il flusso turbolento che traumatizza i lembi valvolari e alla fine evolvono alla fibrosi e calcificazione degli stessi con successiva stenosi. Le valvole bicuspidi sono identificate dal loro aspetto a "bocca di pesce" durante l'apertura all'ecocardiografia. Spesso una delle cuspidi è più grande, formata dalle cuspidi sinistra e destra unite oppure dalle stesse sinistra o destra e non coronarica.

Le valvole tricuspidi stenotiche possono essere di origine congenita, acquisita reumatica o degenerativa.

La stenosi aortica **reumatica** (generalmente evolve verso una steno-insufficienza) attualmente è diventata rara. Sono rari anche le cause della stenosi aortica di eziologia reumatoide (con ispessimento nodulare dei lembi e coinvolgimento della porzione prossimale dell'aorta ascendente).

La stenosi valvolare aortica è una malattia cronica, progressiva e potenzialmente mortale che è caratterizzata dalla cumolazione dei lipidi, dell'infiammazione e della calcificazione e tutto questo è molto simile al processo di **aterosclerosi** [69,70].

1.2.4. Fisiopatologia

In presenza dell'area valvolare aortica ridotta si genera una resistenza fissa al flusso d'eiezione dal ventricolo sinistro (VS) con sviluppo di un gradiente pressorio sistolico tra VS e aorta. Il gradiente pressorio aumenta il postcarico ventricolare sinistro e porta alla disfunzione diastolica.

Durante i decenni di progressione della SA il ventricolo sinistro si adatta alle condizioni di sovraccarico pressorio tramite i processi ipertrofici e risulta l'incremento dello spessore della parete stessa secondo un processo noto come ipertrofia concentrica, mentre il volume della cavità ventricolare sinistra si mantiene nella norma [34-36] ed inizia a dilatarsi solo quando la contrattilità miocardica risulta depressa. Spesso è presente dilatazione poststenotica della radice aortica.

Tra postcarico (*lo stress sistolico della parete del VS*) e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) esiste un rapporto inverso, finché il postcarico è nei limiti della norma la FE è preservata [37].

Se il processo ipertrofico diventa inadeguato e lo spessore relativo della parete ventricolare non cresce insieme alla pressione, il postcarico si aumenta causando la depressione della FE [37-39].

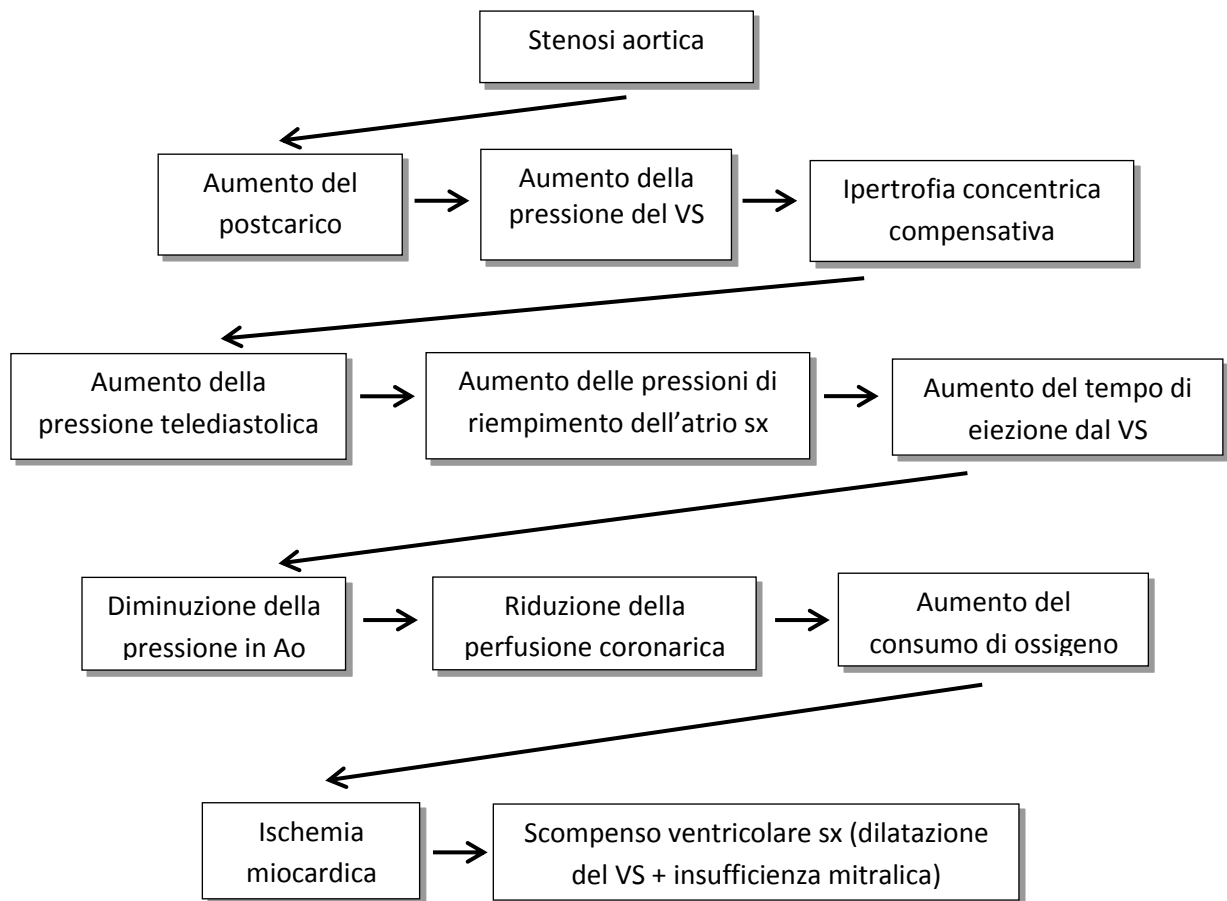
Il responsabile della bassa FE può anche essere la contrattilità miocardica depressa che rende difficile di determinare la sua origine[40] e nel caso di trattamento chirurgico ha meno dei benefici rispetto alla situazione nella quale la causa della bassa FE è l'aumentato postcarico [41].

Lo sviluppo dell'ipertrofia concentrica appare di un adattamento appropriato per compensare aumentato pressione endocavitaria. Sfortunatamente, questo processo adattivo porta spesso ad una serie delle conseguenze avversi.

Il cuore ipertrofico può avere il flusso sanguigno coronarico ridotto *per gram di miocite* e anche mostrare il riservo vasodilatativo coronarico limitato nonostante l'assenza di CAD (*coronary artery disease*)epicardiale [42-44].

Un'altra conseguenza avversa è l'aumento della sensibilità a un danno ischemico a seguito della riduzione del flusso coronarico al miocardio ipertrofico che può evolvere in un'area di infarto più larga e un tasso di mortalità più alto rispetto all'assenza di ipertrofia [45-47].

L'aumento della massa miocardica e l'aumento della pressione in ventricolo determinano un aumento delle richieste metaboliche. Il conseguente aumento del tempo di eiezione ventricolare comporta una riduzione della durata della diastole (*disfunzione diastolica*) e quindi della perfusione coronarica. Tutto ciò conduce ad ischemia miocardica con ulteriore riduzione della funzionalità cardiaca soprattutto se è presente una sottostante coronaropatia ostruttiva.



1.2.5. Storia naturale

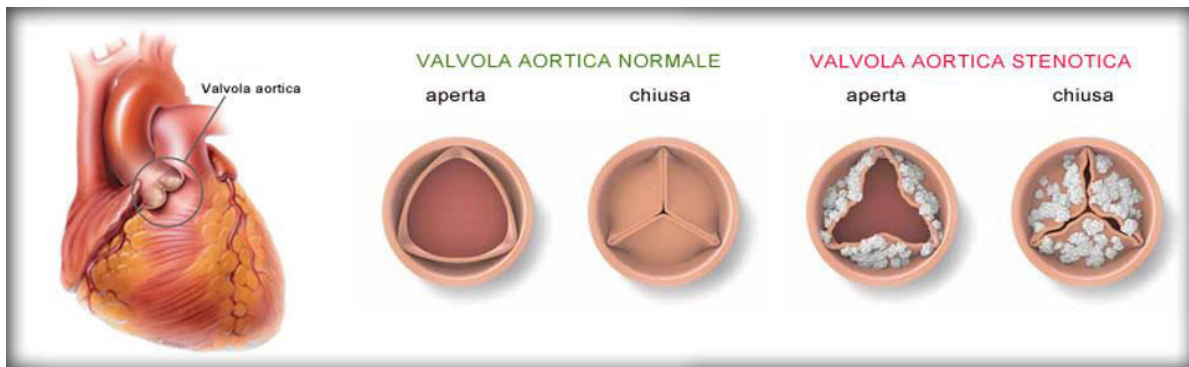
La storia naturale della SA in adulti consiste dal periodo latente prolungato durante il quale il tasso di morbilità e mortalità è molto basso.

La velocità di progressione di SA è stimato individuale e non è possibile di prevederla in ciascun paziente.

La progressione di SA sembra più rapida nei pazienti con degenerazione valvolare calcifica rispetto a quelli con eziologia di stenosi congenita oppure reumatica [14,48,49].

Durante un lungo periodo latente pazienti rimangono asintomatici. La durata della fase asintomatica varia notevolmente tra gli individui[13, 14,15,16].

Dopo l'insorgenza dei sintomi, la prognosi per i pazienti non trattati è estremamente severa: peggioramento progressivo dei sintomi fino alla morte.



<http://cardiochirurgia-mininvasiva.it/ita/patologia>

La stenosi aortica è una causa frequente di morbidità e mortalità, con un importante e progressivo incremento dell'incidenza dopo la settima decade di vita [29].

Il tasso medio di sopravvivenza, dopo l'insorgenza dei sintomi, è del 50% a due anni e del 20% a cinque anni[1], mentre il rischio annuo di morte improvvisa è del 4%[2], al quale viene progressivamente esposto il paziente specie se il tempo di attesa per la chirurgia è troppo lungo[3].

Quando il VS manifesta i primi segni di scompenso iniziano i sintomi clinici che sono l'espressione di una stasi a monte e una bassa portata a valle. La stasi a monte è il risultato di un aumento della pressione tele diastolica ventricolare; la pressione atriale sinistra e quella venosa polmonare aumentano ed il paziente soffre di dispnea prima da sforzo e quindi a riposo fino all'edema polmonare terminale. I segni della bassa portata anterograda sono la sincope e l'angina che corrispondono ad episodi di fibrillazione acuta del VS.

Lo sviluppo dei sintomi quali angina pectoris, sincope, dispnea identifica il punto critico di storia naturale della SA.

Angina pectoris costituisce il sintomo più comune della stenosi aortica. Si verifica in approssimativamente i 2/3 dei pazienti con SA critica (circa la metà dei quali associata significativamente con CAD). In pazienti senza coronaropatia l'angina deriva dalla combinazione delle aumentate richieste di ossigeno del miocardio ipertrofico e della riduzione del trasporto di ossigeno secondaria ad eccessiva compressione dei vasi coronarici.

Sincope è più comunemente causata dalla ridotta perfusione cerebrale che si verifica durante lo sforzo quando diminuisce la pressione arteriosa come una conseguenza di vasodilatazione sistemica. Sincope è anche attribuita ai problemi di funzionamento del meccanismo baro recettoriale (ipersensibilità del seno carotideo) e alla risposta vasodepressiva legata ad aumento significativo della pressione sistolica del VS durante l'esercizio fisico (ipotensione da sforzo).

Frequenti i sintomi premonitori: obnubilamento visivo, vertigini.

La sincope a riposo può essere dovuta a fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale, blocco atrio-ventricolare.

Dispnea nei soggetti adulti con stenosi aortica è dovuta all'aumento della pressione di riempimento telediastolico ventricolare e di conseguenza all'aumento della pressione atriale sinistra che si ripercuote nel circolo polmonare e inizialmente si manifesta soltanto sotto sforzo ma successivamente anche a riposo (conseguenza di una grave disfunzione ventricolare sinistra). La dispnea da sforzo con ortopnea, la dispnea parossistica notturna e l'edema polmonare rispecchiano diversi gradi di ipertensione venosa polmonare. Sono sintomi generalmente tardivi dello scompenso cardiaco.

Complicanze

- **Morte cardiaca improvvisa** (rappresentata da aritmie da fenomeni di rientro);
- **Embolie sistemiche** (embolia cerebrale con conseguente ictus o TIA può derivare da microtrombi delle valvole bicuspidi ispessite);
- **Endocarditi** (la turbolenza che si crea a livello dei lembi aortici determina la predisposizione della valvola ad ulteriori deformazioni, alla fibrosi, alla calcificazione dei lembi ed all'endocardite infettiva);
- **Emorragie gastrointestinali** (a causa dell'angiodisplasia più comunemente del colon destro oppure da altre malformazioni vascolari; possono essere cessate dopo l'AVR).

Predittori di sviluppo dei sintomi ed esiti avversi in pazienti asintomatici

sono i seguenti:

- **clinici:**
 - ✓ età avanzata,
 - ✓ la presenza dei fattori di rischio dell'aterosclerosi quali:
 - elevati livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL)
 - ridotti livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL)
 - ipertensione
 - fumo di sigaretta
 - diabete mellito
 - obesità
 - inattività fisica

- **ecocardiografici:**

- ✓ calcificazione della valvola aortica,
- ✓ la velocità di picco del jet aortico[13,14,15,16],
- ✓ la FEVS[15],
- ✓ la rapidità di progressione emodinamica[14],
- ✓ l'incremento del gradiente transaortico da sforzo fisico[17,18],
- ✓ l'eccessiva ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)[19],
- ✓ parametri anomali della funzione di VS sistolica e diastolica mostrati da Doppler tissutale (PW-TDI)[20]

- **il test da sforzo fisico:** la comparsa dei sintomi durante il test da sforzo in pazienti fisicamente attivi, in particolare quelli di età sotto di 70 anni, prevede un elevato rischio di sviluppo dei sintomi entro 12 mesi.

- **Risposta della pressione arteriosa anomala** e – in caso più grave - depressione del tratto ST[22].

- **Biomarcatori:** i livelli plasmatici elevati di peptidi natriuretici (BNP), anche se i valori precisi non sono ben definiti[50,51,20].

Dopo la comparsa dei sintomi la prognosi di SA severa è pessimistica con tassi di sopravvivenza di solo 15-50% a 5 anni[52] .

1.3. Metodi di valutazione

1.3.1. Esame obiettivo

Il focolaio di auscultazione aorica si trova nel II spazio intercostale destro sulla linea margino-sternale.

Il soffio della SA è un soffio di genere rude, di tipo eiettivo (cioè staccato dal primo tono e generalmente in crescendo), sempre palpabile come fremito sul focolaio aortico e rinforzato nella mesosistole, irradiato ai vasi del collo ma spesso anche alla punta.

L'intensità del soffio non è correlata alla severità della stenosi valvolare aortica.

Nei pazienti con valvola aortica gravemente calcifica, talvolta, il soffio ha un'alta tonalità, di tipo musicale chiamato "*il soffio del gabbiano*".

Quando il VS diventa insufficiente e la gittata sistolica si riduce, il soffio sistolico diventa più debole, raramente scompare completamente.

Reperti auscultatori della stenosi aortica:

- Soffio olosistolico "*a diamante*" sul focolaio aortico
- Irradiazione al collo (diagnosi differenziale con soffio da aterosclerosi carotidea)
- "*Thrill*" alla palpazione se il soffio è un 6/6
- Secondo tono (S2) di intensità ridotta (l'escursione valvolare è ridotta)
- Possibile sdoppiamento paradossale di S2
- Possibile presenza di S4 (indicativo di SA severa e di pressione telediastolica ventricolare elevata)
- S3 in presenza di insufficienza del VS

Il polso arterioso tipicamente cresce lentamente ed è piccolo e tardo (*"pulsus parvus e tardus"*).

I risultati dell'esame obiettivo sono specifici ma non sensibili per verificare la severità della stenosi aortica.

L'esame obiettivo può essere affidabile nell'escludere la possibilità della SA severa solo se presenta il secondo tono aortico normalmente distinto [53].

La SA severa si conferma con presenza del soffio sistolico forte (grado 4/6) con picco tardivo che si irradia alle carotidi, si verifica il secondo tono aortico (S2) singolo o diviso paradossalmente e salita carotidea ritardata o diminuita.

1.3.2. Elettrocardiografia

Il segno elettrocardiografico principale nel caso della SA è presenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) che si esprime nel **criterio di Sokolow-Lyon** (voltage S in V1 + R in V5 o V6 ≥ 35 mm).

Assenza dei segni di IVS sull'ECG non esclude la presenza di SA anche di grado severo.

Gli altri parametri da considerare: deviazione assiale sinistra, tratto ST sottoslivellato (depressione ≥ 2 mm), onda T negativa, onda R di aumentato voltage.

Possono essere presenti i blocchi atrio-ventricolari di vari tipo e grado e anche le aritmie ventricolari a causa dell'estensione infiltrativa di calcificazione dalla valvola aortica al sistema di conduzione del cuore.

1.3.3. Ecocardiografia

L'ecocardiografia in pratica comprende due tipi di applicazioni: la visualizzazione delle strutture cardiache con i loro movimento e la valutazione dei flussi cardiovascolari mediante tecnica Doppler.

Quando un fascio ultrasonoro incontra una corrente di cellule ematiche che si muovono verso il trasduttore, l'energia riflessa sarà dotata di una frequenza maggiore di quella emessa, il contrario avviene quando il flusso ematico si allontana dalla sorgente di ultrasuoni. Questa differenza nella frequenza viene chiamata "*effetto Doppler*".

L'ecocardiografia a effetto Doppler è un tipo di esame ultrasonoro, nel quale si registra la velocità del sangue all'interno delle camere cardiache e dei grossi vasi.

Nella valutazione del flusso sanguigno si applicano le metodiche Doppler ad onda continua (*CWD: Continuous Wave Doppler*) e quella ad onda pulsata (*PWD: Pulse Wave Doppler*). La prima richiede un trasduttore con due cristalli piezoelettrici che funzionano continuamente, la seconda invece utilizza un singolo cristallo che funziona alternativamente come emittente e ricevente.

Il movimento del tessuto cardiaco esamina il Doppler tissutale che può essere eseguito con due modalità: il Doppler tissutale ad onda pulsata (PW-TDI) e il Color Tissue Doppler.

La metodica **Doppler tissutale pulsato** (*PW-TDI: Pulse Wave Tissue Doppler Imaging*) registra il segnale Doppler derivante dal movimento dei tessuti miocardici e si caratterizza di bassa velocità ed elevata ampiezza al contrario dell'ecografia Doppler standard.

L'ecocardiografia Doppler permette il calcolo del gradiente pressorio tra il VS e l'aorta utilizzando **l'equazione di Bernoulli modificata**:

$$P_1 - P_2 = 4(V_2^2 - V_1^2),$$

P_1 – pressione prossimale alla stenosi; P_2 – pressione distale;

V_1 – velocità prossimale alla stenosi; V_2 – velocità distale,

poiché $V_2 \gg V_1$, allora $\Delta P = 4 (V_2)^2$

L'ecocardiografia è raccomandata nei pazienti con SA (classe di raccomandazione I, livello di evidenza: B) nei seguenti situazioni:

- ✓ Diagnosi e valutazione di severità della SA
- ✓ Valutazione di funzione, dimensioni e spessore della parete del VS
- ✓ Rivalutazione nel caso di cambiamento dei segni e sintomi
- ✓ Accertamento del cambiamento di severità emodinamica e la funzionalità del VS durante la gravidanza

Rivalutazione dei pazienti asintomatici:

SA severa – annualmente

SA moderata - ogni 1-2 anni

SA lieve – ogni 3-5 anni

1.3.4. Test da sforzo fisico

Può essere considerato nei pazienti asintomatici per far provocare i sintomi e la risposta pressoria anomala (incremento inferiore ai 20 mm Hg) indotti da esercizio.

(Classe di raccomandazione II B, livello di evidenza: B)

Non considerato da eseguire per i pazienti con SA sintomatica a causa di alto rischio delle complicanze.

(Classe di raccomandazione III, livello di evidenza: B)

Valutazione seriale

La frequenza delle visite durante il follow-up dipende dalla severità della SA e dalle malattie concomitanti.

Ecocardiografia seriale è una parte importante dell'approccio integrato che include l'anamnesi, esame obiettivo e nei alcuni pazienti il monitoraggio dei test da sforzo fisico. Siccome la velocità della progressione varia notevolmente ecocardiografia seriale aiuta nella valutazione dei cambiamenti della severità di stenosi, dell'ipertrofia e della funzione del VS. Ecocardiografia deve essere eseguita più frequentemente se compaiono le modificazioni dei segni di malattia.

II. Indicazioni per intervento chirurgico

2.1 Indicazioni per la sostituzione della valvola aortica (AVR) [12]

	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
AVR è indicata in pazienti con SA severa e sintomi legati alla SA.	I	B	71,14,55
AVR è indicata in pazienti con SA severa dopo un CABG (Coronary Artery Bypass Graft Surgery), l'intervento chirurgico dell'aorta ascendente o un'altra valvola.	I	C	
AVR è indicata in pazienti asintomatici con SA severa e disfunzione sistolica del VS (FEVS<50%) non dovuta ad altre cause.	I	C	
AVR è indicata in pazienti asintomatici con SA severa e test da sforzo anormale che mostra i sintomi chiaramente legati alla SA.	I	C	
AVR deve essere considerata in pazienti ad alto rischio con SA sintomatica severa che sono adatti per TAVI, ma nei quali l'intervento chirurgico è favorito da una "heart team" in base al profilo di rischio individuale e l'idoneità anatomica.	Ila	B	58
AVR deve essere considerata in pazienti asintomatici con SA severa e test da sforzo anormale che mostra la caduta della pressione arteriosa sotto livello basale.	Ila	C	
AVR deve essere considerata in pazienti con SA ^d moderata dopo un CABG, l'intervento chirurgico dell'aorta ascendente o un'altra valvola.	Ila	C	
AVR deve essere considerata in pazienti sintomatici con basso flusso, basso gradiente (<40 mmHg) con FE normale solo dopo un'attenta conferma della SA severa.^e	Ila	C	
AVR deve essere considerata in pazienti sintomatici con SA severa, basso flusso, basso gradiente con FE ridotta e il riservo del flusso confermato. ^f	Ila	C	
AVR deve essere considerata in pazienti asintomatici, con FE normale senza anomalie del test da sforzo, se il rischio chirurgico è basso e presenta una o più delle seguenti conclusioni: <ul style="list-style-type: none"> • SA molto grave definita da una velocità massima del flusso transvalvolare > 5,5 m/s oppure, • calcificazione valvolare severa e il tasso di progressione della velocità massima del flusso transvalvolare ≥0,3 m/s per anno. 	Ila	C	
AVR può essere considerata in pazienti sintomatici con SA severa con il flusso basso e disfunzione ventricolare sinistra senza riservo del flusso. ^f	Ilb	C	
AVR può essere considerata in pazienti asintomatici con SA severa, FE normale senza anomalie del test da sforzo, se rischio chirurgico è basso e presenta una o più delle seguenti conclusioni: <ul style="list-style-type: none"> • livelli di BNPelevati notevolmente confermati ripetutamente e senza altre spiegazioni • aumento di gradiente pressorio transvalvolare medio sotto sforzo > 20 mmHg • eccessiva ipertrofia del VS in assenza di ipertensione. 	Ilb	C	

^aClasse di raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRiferimento(i) di supporto di classe I (A + B) e IIa + IIb (A + B) raccomandazioni.

^dSA moderata è definita come l'area valvolare 1,0-1,5cm² (da 0,6 cm²/m² a 0,9 cm²/m² BSA - body surface area) oppure G medio 25-40 mmHg in presenza di condizioni di flusso normali. Tuttavia, è necessaria una valutazione clinica.

^eNei pazienti con un'area valvolare ridotta con il gradiente basso nonostante FEVS conservata, spiegazioni per questo risultato (diverse dalla presenza di una SA severa) sono frequenti e devono essere attentamente esclusi.

^fSi chiama anche la riserva contrattile.

Sostituzione della valvola aortica (*AVR: Aortic Valve Replacement*) è la terapia definitiva per la SA severa.

L'età non dovrebbe essere considerata come una controindicazione per intervento chirurgico [59,60].

Chirurgia ha dimostrato di prolungamento e miglioramento della qualità della vita, anche in pazienti selezionati più di 80 anni[55-58].

2.2 Indicazioni per valvuloplastica percutanea con palloncino

Valvuloplastica con palloncino può essere considerata come “un ponte” alla chirurgia o alla TAVI in pazienti instabili emodinamicamente di alto rischio chirurgico oppure in pazienti sintomatici con SA severa che hanno bisogno di interventi chirurgici maggiori non cardiaci urgenti (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).

Valvuloplastica con palloncino può anche essere considerata come una misura palliativa in singoli casi selezionati quando la chirurgia è controindicata a causa di comorbidità grave e non esiste un'opportunità per TAVI.

Valvuloplastica con palloncino (*ballon valvuloplasty*) ha un ruolo importante nella popolazione pediatrica ma un ruolo molto limitato, poi si usa da sola negli adulti: questo perché la sua efficacia è bassa, il tasso di complicanze è elevato (> 10%), restenosi e deterioramento clinico verifica entro 6-12 mesi nella maggior parte dei pazienti con un conseguente risultato a medio e lungo termine simile a storia naturale[54].

2.3 TAVI

Indicazioni per l'impianto di valvola aortica transcaterere (TAVI)

TAVI dovrebbe essere eseguita solo in ospedale con cardiocirurgia “on-site”. Il “heart team” che valuta i rischi del singolo paziente, nonché l'idoneità tecnica della TAVI e problemi di accesso, dovrebbe essere il migliore in grado di prendere decisioni in questa popolazione di pazienti[61].

Sulla base dei dati attuali, TAVI è raccomandato nei pazienti con SA sintomatica severa che sono, secondo il “heart team”, considerati inadatti per la chirurgia tradizionale a causa di grave comorbidità.

Raccomandazioni per l'utilizzo di impianto di valvola aortica transcaterere (TAVI)[12]

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
TAVI dovrebbe essere intrapreso solo con un “heart team” multidisciplinare compresa cardiologi e cardiocirurghi e altri specialisti, se necessario.	I	C	
TAVI dovrebbe essere eseguito solo in ospedale con proprio reparto di cardiocirurgia.	I	C	
TAVI è indicato nei pazienti con SA severa sintomatica che non sono adatti per AVR, valutati da un “heart team” e che sono suscettibili di ottenere un miglioramento della loro qualità della vita e per avere un’aspettativa di vita più di 1 anno dopo una valutazione della loro comorbidità.	I	B	62
TAVI dovrebbe essere considerato in pazienti ad alto rischio con SA sintomatica severa che possono ancora essere adatto per un intervento chirurgico, solo se TAVI è favorito da un “heart team” in base al profilo di rischio individuale e l'idoneità anatomica.	IIb	B	58

^aClasse di raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cRiferimento (s) di supporto di classe I (A + B) e IIa + IIb (A + B) raccomandazioni.

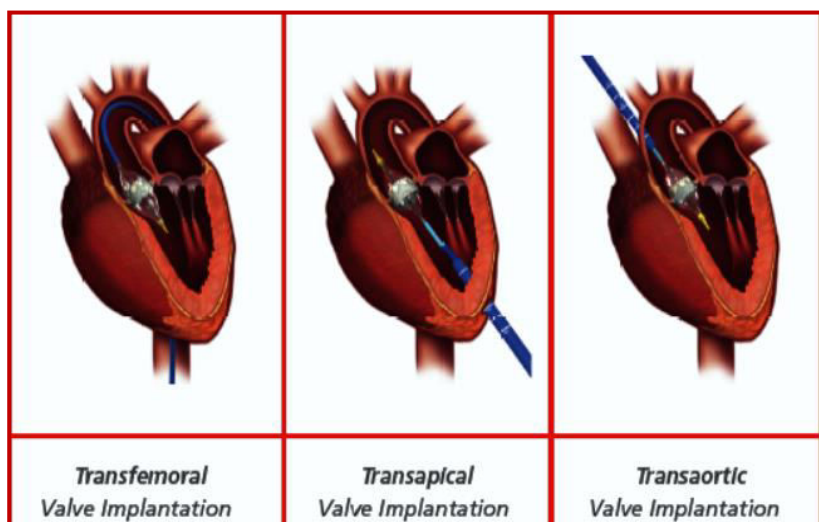
2.3.1 Approcci

Nei pazienti ad alto rischio chirurgico TAVI ha dimostrato di essere realizzabile (il tasso di successo procedurale >90%) con accesso *transfemorale*, *transapicale* o, meno frequentemente, quello succlavio o *transaortico diretto*[58,62].¹⁰⁰⁻¹⁰⁷?ESC

In assenza di controindicazioni anatomiche un approccio transfemorale è la tecnica preferita in molti centri, anche se non sono disponibili confronti diretti tra transfemorale, transapicale o altri metodi.

Circa il 1-2% dei pazienti dopo TAVI richiede cardiocirurgia immediata delle complicanze pericolose per la vita[61]. Riferita la sopravvivenza ad un anno per TAVI varia da 60 a 80%, in gran parte dipende dalla gravità di comorbidità[58,62].^{102,103,105,107,108}?

LE TECNICHE DI TAVI: Impianto della valvola aortica transcateretere



<http://www.edwards.com/eu/Procedures/aorticstenosis/Pages/options.aspx>

2.4 Protesi valvolari

I pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico valvolare precedente rappresentano il 28% di tutti i pazienti con “valvular heart disease” (VHD) in Euro Heart Survey[1]. La scelta ottimale di sostituzione valvolare - nonché la successiva gestione dei pazienti con protesi valvolare - è essenziale per ridurre le complicanze correlate con intervento.

2.4.1 Scelta di protesi valvolare

Non esiste alcuna sostituzione valvolare perfetta. Tutti portano a qualche compromesso tissutale e tutti introducono nuovi processi di infiammazione, sia **valvole meccaniche** (disco singolo inclinato e bileaflet) che **biologiche**. Queste ultime comprendono *homograft*, *autografts polmonari e suini*, *bioprotesipericardiche bovine o equini*. Le valvole *xenograft* possono essere suddivisi in *stent* e *stentless*. Due tipi di protesi transcateretere-impiantabile più ampiamente utilizzati si fanno dal un tessuto pericardico inserito in un nudo stent-balloon di metallo espandibile o nitinol autoespandibile stent.

Tutte le valvole meccaniche richiedono terapia anticoagulante indefinitamente lunga. Nelle **valvole biologiche**, terapia anticoagulante a lungo termine non è necessaria tranne la persistenza di fibrillazione atriale (FA) o se presentano le altre indicazioni all'essa, ma sono soggetti a **deterioramento valvolare strutturale (SVD)** con tempo.

Nonostante discussioni in corso, **la principale indicazione per homograft** è l'endocardite infettiva acuta con lesioni perivalvolari[64,65].

Il trasferimento dell'autograft polmonare in posizione aortica (**Intervento di Ross**) fornisce l'emodinamica eccellente ma richiede della competenza chirurgica e ha diversi svantaggi:

- il rischio di stenosi precoce del homograft polmonare,

- il rischio di ricorrenza del rigurgito aortico (RA) in seguito di successiva dilatazione della radice aortica nativa o l'autograft polmonare lo stesso se usato in modo di mini-riparazione,
- il rischio di coinvolgimento reumatico[66].

Sebbene l'intervento di Ross viene talvolta effettuato in adulti (atleti professionisti o donne in programmazione di gravidanza), il vantaggio principale è nei bambini, perché la valvola e l'anello aortico nuovo crescono con il bambino, che non succede il caso di homograft[67].

Terapia medica:

- Profilassi dell'endocardite infettiva
- Profilassi della cardite reumatica
- Limitazione nell'attività fisica
- Controllo delle aritmie
- Diuretici e vasodilatatori(attenzione a non diminuire eccessivamente il volume e la pressione plasmatica).

III. IL RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA DA SFORZO NELLA STENOSI AORTICA ASINTOMATICA

E' noto che il tasso medio di sopravvivenza dopo l'insorgenza dei sintomi è del 50% a due anni e del 20% a cinque anni[1], mentre il rischio annuo di morte improvvisa è del 4%[2], al quale viene progressivamente esposto il paziente specie se il tempo di attesa per la chirurgia è troppo lungo[3].

Ne deriva la necessità di identificare, nell'ambito dei pazienti asintomatici, coloro i quali sono destinati ad una rapida progressione verso la fase sintomatica, meritevoli di follow-up cardiologici più ravvicinati e/o da candidare ad una chirurgia di sostituzione valvolare a breve termine.

A questo proposito, il test da sforzo è sicuro e fornisce una migliore stratificazione prognostica del rischio rispetto all'ecocardiografia a riposo[4,5].

Tuttavia, un registro europeo ha dimostrato che pochi pazienti con SA asintomatica sono sottoposti ad un test da sforzo[6].

L'ecocardiografia Doppler da sforzo è in grado di definire accuratamente le conseguenze emodinamiche e funzionali della SA e può fornire ulteriori informazioni prognostiche incrementalì[7,8], che possono aiutare il clinico ad ottimizzare l'intervallo di follow-up in base al rischio di eventi predetti.

Tuttavia, nonostante le sue potenzialità, essa è poco utilizzata nella pratica clinica per lo studio dei vizi valvolari, verosimilmente per la carenza di dati consolidati sulla sua utilità diagnostica e prognostica.

Alla luce di queste considerazioni, presso il Dipartimento di Cardiologia Ospedale San Giuseppe Multimedica è stato eseguito uno studio usando la metodica dell'ecocardiografia da sforzo fisico ai pazienti con SA asintomatica, con **lo scopo di identificare parametri predittivi di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) a medio-breve termine.**

3.1. Scopo dello studio

Identificare parametri predittori di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) ad un anno di follow-up in pazienti con SA asintomatica.

IMACE sono stati definiti come outcome composito di:

- 1) ospedalizzazione per eventi cardio-vascolari (aritmie con instabilità emodinamica, sincope, scompenso cardiaco, sindromi coronariche acute);
- 2) necessità di intervento (chirurgico o percutaneo) di sostituzione valvolare aortica, a causa di un rapido peggioramento della gravità del vizio valvolare;
- 3) morte da cause cardiache o morte improvvisa.

3.2. Materiali e metodi:

3.2.1. Selezione dei pazienti

Dal 2014 presso l'Ospedale San Giuseppe Multimedica di Milano sono stati selezionati pazienti affetti da stenosi valvolare aortica lieve e moderata asintomatica, capaci di eseguire uno sforzo fisico su letto-ergometro, basandosi sui seguenti criteri:

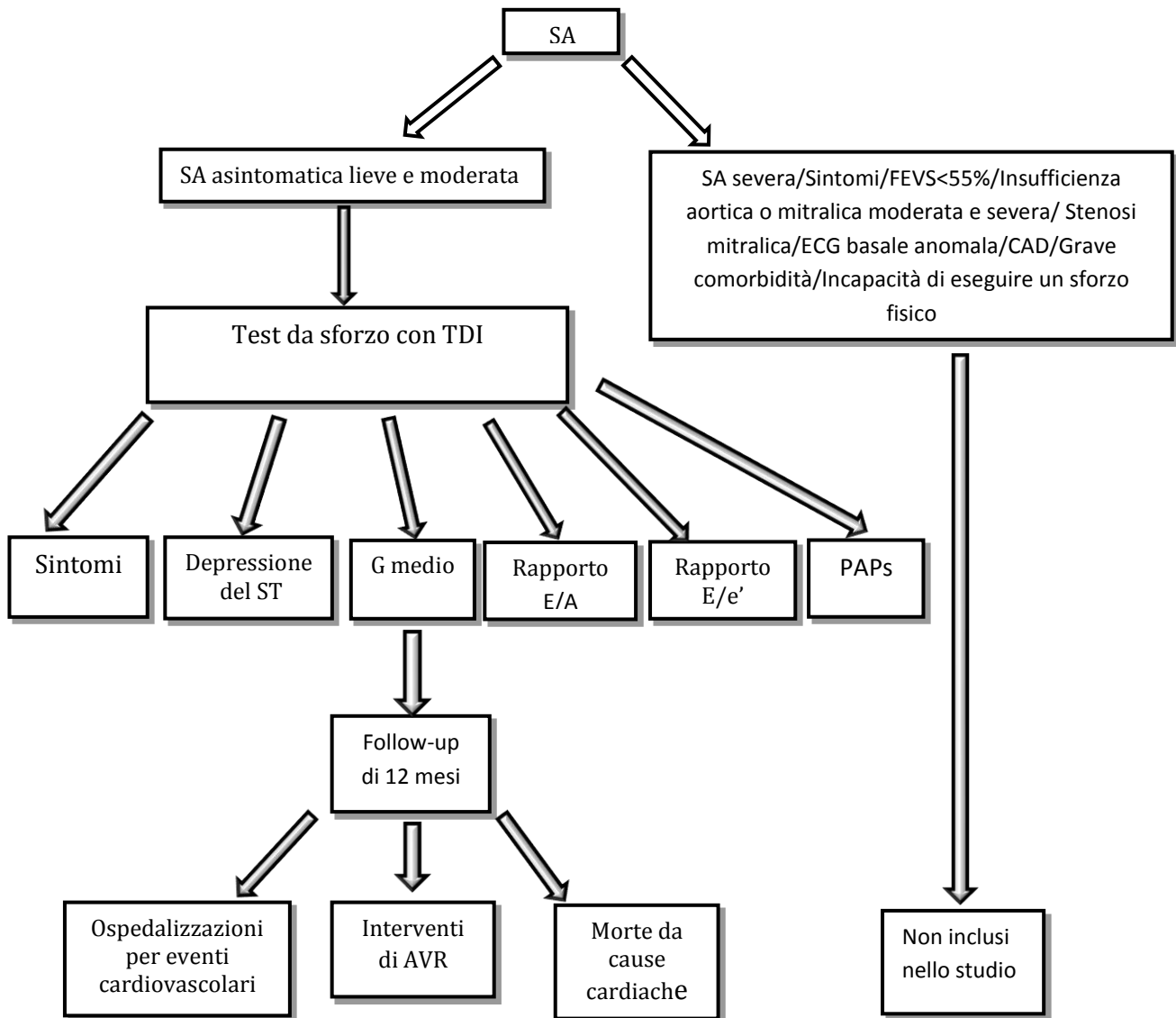
- 1) assenza di sintomi quali dispnea, angina pectoris, sincope;
- 2) normale frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS $\geq 55\%$);
- 3) assenza di stenosi aortica severa (Gradiente pressorio trans-aortico medio (G medio) < 40 mmHg)
- 4) assenza di coesistenti patologie valvolari emodinamicamente significative (insufficienza aortica/mitralica di grado moderato/severo, stenosi mitralica);

- 5) assenza di aritmie, blocco di branca sinistra o anomalie della ripolarizzazione ventricolare alla valutazione elettrocardiografica basale;
- 6) assenza di storia di cardiopatia ischemica;
- 7) assenza di comorbidità significative, quali insufficienza renale cronica (Creatinina Clearance<60ml/min), insufficienza respiratoria cronica, patologia neoplastica, pregresso TIA e/o ictus cerebri;
- 8) abilità di eseguire un sforzo fisico .

I principali parametri misurati in condizioni basali e durante sforzo sono stati:

- la depressione ST all'elettrocardiogramma
- il gradiente pressorio trans-aortico medio (G medio)
- l'area valvolare aortica (AVA)
- il rapporto E/A
- il rapporto E/e'
- la pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs)

Il modello dello studio (Figura 1)



Tutti i pazienti, edotti sulle procedure e sulle finalità del protocollo di studio, hanno dato il loro consenso informato.

3.2.2. Valutazione dei pazienti

Alla visita iniziale è stata eseguita una valutazione dei pazienti selezionati comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, analisi del sangue compreso emocromo e la proteina C-reattiva (CRP), elettrocardiografia (ECG) a 12 derivazioni ed ecocardiografia color-Doppler dapprima a riposo, poi da sforzo fisico con Doppler pulsato (PW-Doppler) transmitralico e Doppler tissutale pulsato (PW-TDI).

3.2.3. Follow-up

Il follow-up è stato eseguito a 12 mesi, quando tutti i parametri ecocardiografici sono stati nuovamente misurati, dopodiché è stata valutata l'occorrenza di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE):

- ospedalizzazione per eventi cardio-vascolari
- necessità di intervento di sostituzione valvolare aortica
- morte da cause cardiache

Al momento dell'arruolamento tutti i 90 pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinico-strumentale comprensiva di:

- anamnesi
- esame obiettivo
- elettrocardiogramma (ECG) in 12 derivazioni
- ecocardiogramma color-Doppler a riposo e poi da sforzo fisico con Doppler pulsato (PW-Doppler) transmitralico e Doppler tissutale pulsato (PW-TDI).

L'effetto dei parametri considerati sul rischio di eventi cardiaci avversi maggiori a 12 mesi di follow-up è stato stimato utilizzando i modelli di regressione logistica.

3.2.4. Test da sforzo fisico

La pressione arteriosa e l'ECG in 12 derivazioni sono stati registrati dapprima a riposo e poi ogni 2 minuti durante sforzo.

Il carico di lavoro iniziale di 25 Watt è stato mantenuto per 2 minuti ed è stato poi incrementato di 25 Watt ogni 2 minuti.

Il test da sforzo è stato interrotto al raggiungimento dell'85% della frequenza cardiaca massima teorica prevista per l'età (calcolata come $220 - \text{età}$) o in caso di dolore toracico tipico, dispnea ingravescente, vertigini, esaurimento muscolare, ipotensione (calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 20 mmHg), comparsa di aritmie ventricolari ripetitive o in caso di una depressione del tratto ST ≥ 2 mm rispetto ai livelli basali.

3.2.5. Misure ecocardiografiche

I parametri dell'ecocardiografia Doppler sono stati registrati a riposo, al picco dell'esercizio e nel recupero, utilizzando un ecografo Philips CX50 e sono stati riportati su un DVD per l'analisi successiva; per ciascuna fase del test sono stati memorizzati tre cicli cardiaci in movimento.

L'esame ecocardiografico è stato eseguito simultaneamente all'ECG .

Sono state effettuate le seguenti misure ecocardiografiche:

1. diametro telesistolico (DTS) e diametro telediastolico (DTD) del ventricolo sinistro ottenuti con ecocardiografia bi-dimensionale, approccio M-mode;

1.1. **lo spessore relativo di parete** (RWT) del ventricolo sinistro, ricavato sul tracciato

M-mode dal rapporto:

$$\frac{(\text{spessore diastolico setto interventricolare} + \text{spessore diastolico parete posteriore})}{\text{diametro telediastolico del VS;}}$$

1.2. **indice di massa del VS** (Left Ventricular Mass Index, LVMI, g/m²) calcolato usando la

formula corretta della Società Americana di Ecocardiografia e indicizzato per l'area

di superficie corporea: ipertrofia del VS è stata definita come

LVMI >115 g/m² in maschi and LVMI >95 g/m² in femmine;

1.3. **indice di volume del atrio sinistro** (Left Atrial Volume Index, LAVI, ml/m²), range

di normalità 16-28 ml/m² [9];

2. il grado di calcificazione della valvola aortica, quantificato come segue:

1+, assenza di calcificazioni;

2+, lievemente calcifica (piccoli spot iperecogenicalcifici isolati);

3+, moderatamente calcifica (multipli spot iperecogenicalcifici più ampi);

4+, significativamente calcifica (diffuso ispessimento ed estesa calcificazione delle cuspidi);

3. la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), calcolata utilizzando il metodo

biplano modificato di Simpson (valore normale ≥55%):

$$\text{FEVS} = \frac{(\text{VTD} - \text{VTS})}{\text{VTD}}, \text{ dove}$$

VTD – volume telediastolico, VTS – volume telesistolico;

4. i gradienti pressori transaortici, calcolati usando l'equazione di Bernoulli

semplificata: $\Delta P = 4 V^2$

4.1. stenosi aortica (SA) è considerata severa se il gradiente pressorio transaortico medio

(G medio) > 40 mmHg;

4.2. SA moderata se il G medio comprende i valori tra 20 e 40 mmHg;

4.3. SA lieve se il G medio < 20 mmHg;

5. l'area valvolare aortica (AVA), calcolata applicando il principio di continuità[11]:

$$AVA = \pi \left[\frac{LVOT}{2} \right]^2 * \frac{V_1}{V_2}, \text{ dove}$$

V1 è la velocità subvalvolare massima misurata a monte della valvola aortica;

V2 è la velocità massima misurata a valle della valvola aortica;

LVOT è il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro

(*Left Ventricular Outflow Tract*).

Tali velocità si misurano direttamente come picchi del diagramma tempo-velocità prodotto dall'analisi Doppler.

5.1. SA è considerata severa se AVA < 1 cm²;

5.2. SA moderata se AVA tra 1 e 1,5 cm²;

5.3. SA lieve se AVA tra 1,5 and 2 cm²;

6. la velocità del flusso anterogrado transmitralico, stimata con il Doppler ad onda

pulsata (PW-Doppler), posizionando il volume-campione all'apice dei lembi mitralici, in sezione quattro camere apicale.

Dalle tracce della velocità di flusso transmitralico sono stati misurati:

- il picco della velocità di flusso durante la fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro (**onda E**);
- il picco della velocità di flusso durante la sistole atriale (**onda A**);
- quindi è stato calcolato **il rapporto E/A**;

7. le velocità di rilasciamento protodiastolico del tessuto miocardico, stimate con il Doppler tissutale ad onda pulsata (PW-TDI), ottenuto posizionando il volume-campione rispettivamente alla giunzione tra la parete laterale del ventricolo sinistro e l'anello mitralico laterale (**e' laterale**) ed alla giunzione tra il setto interventricolare inferiore e l'anello mitralico mediale (**e' settale**);

è stata quindi calcolata una media dei due valori anulari (**average e'**);

infine è stato ricavato il rapporto **E/average e'**, vale a dire il rapporto tra il picco di velocità dell'onda E flussimetrica e la media dei valori anulari;

8. la pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs), misurata sommando al valore della pressione atriale destra il gradiente pressorio retrogrado dell'insufficienza tricuspide, stimato indirettamente (applicando l'equazione di Bernoulli) dalla velocità del rigurgito stesso campionata con il Doppler continuo (CW-Doppler) in sezione quattro camere apicale: **PAPs = ΔP + P atrio destro** .

Le misure dalla 3. alla 8. sono state ripetute all'acme dello sforzo e nel recupero.

3.3. Analisi statistica

Le variabili continue saranno espresse come media \pm deviazione standard (SD), quelle categoriche come percentuali.

L'effetto dei parametri clinici, dell'ecocardiografia Doppler e delle variabili dell'esercizio sui casi degli eventi cardiaci si valuta per significatività statistica univariata utilizzando modello di regressione di **Cox**.

Solo le variabili statisticamente significative ($p < 0,05$) alle analisi univariate saranno inserite nelle multivariate.

Tuttavia, per evitare il problema della multicollinearità, sono state inserite nel modello multivariato solo le variabili più statisticamente associati ad eventi cardiaci in analisi univariata.

Le curve di "**event-free survival**" della variabile statisticamente significativa nell'analisi multivariata sono stati stimati utilizzando **il metodo di Kaplan-Meier** e le curve di **sopravvivenza** sono state confrontate con il **log rank test**.

L'analisi delle curve del **receiver operating characteristics (ROC)** è stata effettuata per stabilire la sensibilità e la specificità delle variabili prespecificate per predire eventi cardiaci.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS 16 (SPSS Inc, USA).

3.4. Risultati:

Nelle 1 e 2 sono riportati i principali parametri misurati basalmente ed all'acme dello sforzo.

TABELLA 1. Parametri Doppler-ecocardiografici a riposo e sotto sforzo fisico in tutta la coorte (n= 90).

	Totale N=90	
	Medio	SD
PAPs basale ¹	32.09	6.10
PAPs sforzo ¹	43.67	8.65
FE basale (%)	59.81	4.29
FE sforzo (%)	62.31	6.28
AVA basale (cm ²)	1.44	0.56
AVA sforzo (cm ²)	1.28	0.59
E/A basale	0.79	0.18
E/A sforzo	1.16	0.33
Δ E/A	0.37	0.30
E/e' basale	13.06	5.33
E/e' sforzo	19.56	7.26
Δ E/e'	6.50	5.23
G medio basale ¹	19.70	10.19
G medio sforzo ¹	29.27	17.01
Δ G medio ¹	8.92	6.90

¹(mmHg).

Δ indica la differenza assoluta tra i valori all'acme di sforzo e a riposo (mmHg).

G medio, gradiente pressorio transaortico medio.

Abbiamo arruolato 90 pazienti consecutivi, 55 (61%) uomini con età media 74 ± 12 anni, affetti da SA. Di questi pazienti 34 (37.7%) con SA lieve e 56 (62.3%) con stenosi moderata.

SA degenerativa-calcifica è stata osservata in 82 (91.1%) pazienti, invece SA di eziologia reumatica in 8 (8.9%) pazienti.

Il rapporto neutrofili / linfociti (N/L) era in media $2,59 \pm 1,22$ e livelli di CRP erano in media $0,51 \pm 0,63$ mg / dl.

In condizioni basali, l'**AVA** risultava in media pari a 1.44 ± 0.56 cm² e il gradiente pressorio transaortico medio (**Gmedio**) variava da 8 a 39 mmHg (in media 19.7 ± 10.19 mmHg).

La **FEVS** basale media era $59.81 \pm 4.29\%$ e non differiva in maniera statisticamente significativa tra i tre gruppi di pazienti ($p = 0,13$).

I valori medi di **E** ed **e' average** erano, rispettivamente, 83.44 ± 21.9 cm/sec, 6.86 ± 2.12 cm/sec.

L'E/A basale era in media pari a $0.79 (\pm 0,18)$,

l'E/e' basale era in media pari a $13.06 (\pm 5.33)$,

La **PAPs** era in media pari a 32.09 ± 6.1 mmHg.

68 (75.5%) pazienti erano in terapia con ACE inibitori, 35 (38.8%) pazienti facevano uso di beta bloccanti e 26 (28.8%) assumevano diuretici.

3.4.1. Cambiamenti durante sforzo fisico

Il 16.7% dei pazienti ha raggiunto un carico di lavoro >75 Watt, l'83.3% ≤75 Watt.

La metà dei pazienti (45) hanno manifestato la comparsa di segni ECG di sovraccarico ventricolare sinistro al picco di esercizio (ST depressione ≥2 mm).

L'incremento del **G medio** transaortico durante sforzo rispetto al valore basale è stato in media di 8.92 ± 6.90 mmHg; il valore dell'**AVA** misurato all'acme dello sforzo è risultato in media di 1.28 ± 0.59 cm².

Una pseudo-normalizzazione del pattern PW-Doppler di riempimento transmitralico del ventricolo sinistro (**E/A** ≥1) ed un incremento del rapporto **E/e'** ≥15 durante sforzo fisico sono stati riscontrati rispettivamente nel 61.6% dei pazienti e nel 63.3% dei pazienti.

Il 25,6% dei pazienti hanno manifestato durante sforzo un incremento della PAPs a valori ≥50 mmHg.

Il 35,6% dei pazienti hanno riferito sintomi durante sforzo(angina, dispnea, palpitazioni e vertigini).

3.4.2. Predittori di MACE

In totale sono stati riscontrati 40 MACE entro il periodo di follow-up dello studio (12 mesi): 3 pazienti sono morti, 11 sono stati sottoposti ad AVR percutanea o chirurgica e 26 sono stati ricoverati in ospedale a causa di aritmie associate ad instabilità emodinamica, scompenso cardiaco, sindromi coronariche acute.

Eventi cardiaci avversi sono stati verificati nel 29,4% dei pazienti con SA lieve, nel 53.5% dei pazienti con SA moderata.

TABELLA 2. Dati elettrocardiografici e Doppler-ecocardiografici a riposo e sotto sforzo fisico in tutta la coorte (n = 90).

	Totale N=90
Watt raggiunti	
≤75 (n, %)	75 (83.3)
>75 (n, %)	15 (16.7)
RWT basale	
<0.5 (n, %)	41 (45.6)
≥0.5 (n, %)	49 (54.4)
LVMI	
>95 g/m ² (F) e >115 g/m ² (M) (n, %)	65 (72.2)
≤95 g/m ² (F) e ≤115 g/m ² (M) (n, %)	25 (27.8)
LAVI	
>34 ml/m ² (n, %)	61 (67.8)
≤34 ml/m ² (n, %)	29 (32.2)
Score dicalcificazione	
≤2+ (n, %)	43 (47.8)
>2+ (n, %)	47 (52.2)
Modificazioni ST sotto sforzo	
ST depressione <2 mm (n, %)	45 (50)
ST depressione ≥2 mm (n, %)	45 (50)
E/A sforzo *	
≥1	53 (61.6)
<1	33 (38.4)
E/e' sforzo	
≥15	57 (63.3)
<15	33 (36.7)
PAPssforzo	
<50 mmHg	67 (74.4)
≥50 mmHg	23 (25.6)
Sintomisforzo	
No (n, %)	58 (64.4)
Sì (n, %)	32 (35.6)

*4 pazienti sono stati esclusi a causa di fibrillazione atriale

TABELLA 3. Analisi univariata e multivariata Cox proportional hazard ratio

		Analisi Univariata		Analisi Multivariata	
		Hazard Ratio (95% CI)	P-value	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Età		1.67 (0.81-3.11)	0.19	-	-
Sesso	maschile	1.09 (0.58-2.05)	0.77	-	-
N/L ratio	≥3	1.23 (0.61-2.49)	0.56	-	-
PCR	>0.5 mg/dl	1.29 (0.70-2.38)	0.40	-	-
RWT basale	≥0.5	3.42 (1.67-6.99)*	0.0008	3.56 (0.81-15.48)	0.09
LVMI	>95g/m ² F, >115g/m ² M	1.41 (0.77-2.43)	0.38	-	-
LAVI	>34 ml/m ²	1.28 (0.47-3.05)	0.45	-	-
Score di calcificazione	>2+	3.33 (1.66-6.65)*	0.0007	1.54 (0.60-3.96)	0.36
Modificazioni ST sforzo	ST depressione ≥2 mm	3.12 (1.59-6.13)*	0.001	1.11 (0.47-2.65)	0.79
E/A basale	≥1	1.25 (0.44-3.53)	0.66	-	-
E/e' basale	≥15	2.73 (1.43-5.15)*	0.002	1.30 (0.58-2.90)	0.51
E/A sforzo	≥1	7.50 (2.66-21.15)	0.0001	MC	-
E/e' sforzo	≥15	7.69 (2.73-21.52)*	0.0001	6.04 (1.57-23.24)	0.009
PAPs basale	≥35 mmHg	1.77 (0.88-3.21)	0.11	-	-
PAPs sforzo	≥50 mmHg	2.90 (1.55-5.43)*	0.009	1.29 (0.55-3.03)	0.55
Sintomi sforzo		2.93 (1.43-6.00)	0.003	MC	-
G medio basale	≥20 mmHg	2.29 (1.24-4.67)	0.02	1.09 (0.49-2.21)	0.58
G medio sforzo	≥50 mmHg	2.62 (1.33-5.16)	0.005	MC	-
Δ G medio	≥15 mmHg	2.77 (1.47-5.21)*	0.001	1.20 (0.53-2.71)	0.65

CI, intervallo di confidenza.

P-value < 0.05 statisticamente significativo

MC, multicollinearità: variabili non inserite nell'analisi multivariata, per evitare collinearità tra le diverse variabili che misurino lo stesso fenomeno.

Δ, indica la differenza assoluta tra i dati basali e all'acme dello sforzo (mmHg).

Hazard ratio (HR) riflette un aumento del rischio di eventi per una categoria incrementata:

ad esempio, il rischio di evento è aumentato in 7,69 volte - piegato per un aumento del E/e' ratio ≥15 indotto da esercizio fisico.

*indica le variabili che sono state incluse nell'analisi multivariata.

Questa tabella mostra l'analisi univariata dell'associazione tra variabili basali e rischio di MACE in tutta la coorte dei pazienti (n = 90) e l'analisi multivariata dell'associazione tra le 7 variabili incluse nel modello e rischio di MACE nella stessa coorte.

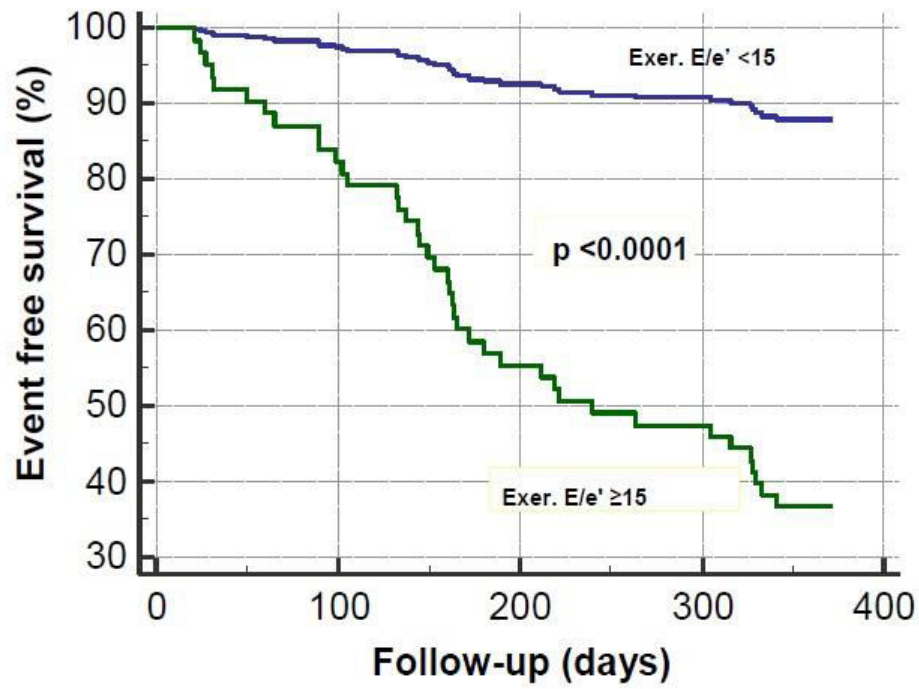
Le successive 11 variabili appaiono migliori predittori di outcome (tabella 3):

- 1) un RWT basale ≥ 0.5 (HR = 3,42, p < 0.0008);
- 2) uno score di calcificazione basale >2+ (HR = 34.33, p < 0.0007);
- 3) un incremento ≥ 20 mm Hg del gradiente pressorio transaortico medio (G medio) basale (HR = 2.29, p = 0.02);
- 4) un incremento ≥ 15 mmHg del G medio sotto sforzo rispetto al basale (HR = 2.77, p = 0.001);
- 5) un valore assoluto del G medio ≥ 50 mmHg durante esercizio (HR = 2.93, p = 0.003);
- 6) la comparsa dei sintomi sotto sforzo (HR = 2.93, p = 0.003);
- 7) la comparsa di una depressione del segmento ST ≥ 2 mm sotto sforzo (HR = 3.12, p = 0.001);
- 8) l'aumento di una PAPs ≥ 50 mmHg durante esercizio (HR = 2.90, p = 0.009);
- 9) l'aumento di un E/e' basale ≥ 15 (HR 2.73, p = 0.002);
- 10) pseudo-normalizzazione del rapporto E/A (E/A ≥ 1) (HR = 7.50, p = 0.0001);
- 11) l'aumento del rapporto E/e' ≥ 15 sotto sforzo (HR = 7.69, p = 0.0001).

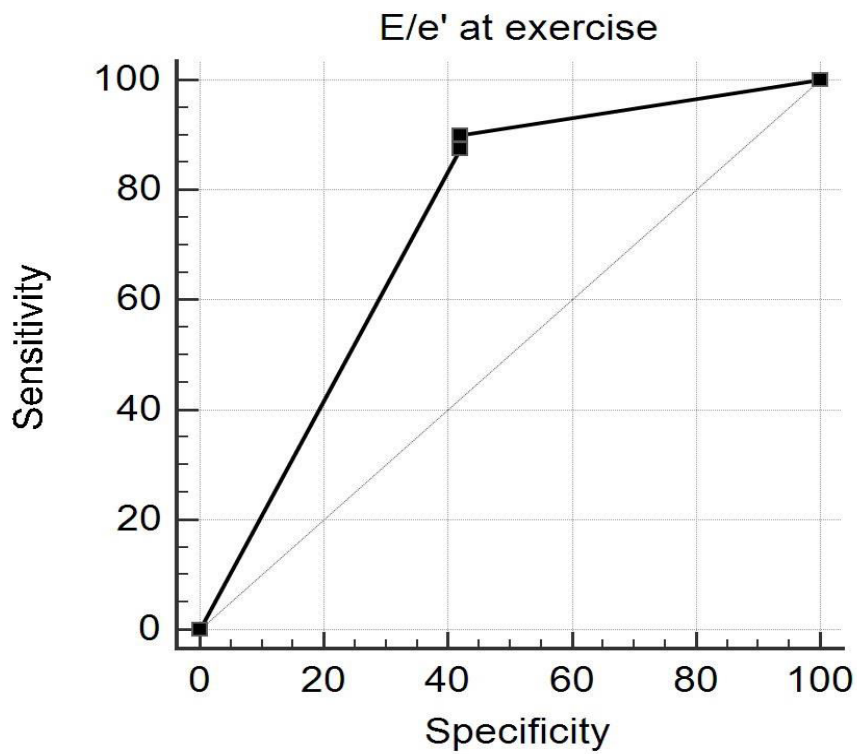
Per evitare collinearità tra le diverse variabili che misurino lo stesso fenomeno, il rapporto **E/A ≥ 1 sotto sforzo**, la presenza dei **sintomi durante l'esercizio** e **l'aumento ≥ 50 mmHg di Gmedio** durante sforzo fisico non sono state incluse nel modello .

L'unica variabile associata in modo indipendente ad eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) in un anno di follow-up, utilizzando l'analisi multivariata di Cox, è stato l'aumento sotto sforzo del rapporto E/e' ≥ 15 (HR = 6.04, p = 0.009).

Le curve “event-free survival” di Kaplan-Meier, in funzione del valore di rapporto E/e' misurato all'acme di sforzo (figura 2).



L'analisi di curva ROC (**figura 3**) ha confermato che il valore "cut-off" di 15 per il rapporto E/e' identifica con la massima sensibilità e specificità la rilevazione di MACE (rispettivamente 90% e 59%; area sotto la curva 0,77, $p < 0,0001$).



3.5. Discussione

Abbiamo confermato che l'ecocardiografia da sforzo fisico fornisce importanti informazioni prognostiche incrementali che non sono rivelate dal test da sforzo standard o dall'ecocardiografia a riposo.

Il presente studio documenta un significativo aumento del rapporto E/e' sotto sforzo che contiene un forte ed indipendente fattore predittivo di eventi cardiaci avversi in una popolazione di pazienti che appaiono a basso rischio di stessi con SA asintomatica lieve o moderata.

La prognosi del paziente con SA sintomatica è estremamente severa[1,2]. Invece, si hanno meno certezze nel soggetto con SA asintomatica[10], in cui la progressione del grado di SA è molto variabile e non è facilmente prevedibile[11].

Siccome la durata della fase asintomatica varia ampiamente [11]ne deriva la necessità di identificare, tra i pazienti asintomatici, quelli destinati ad una più rapida progressione della malattia ed a più alto rischio di eventi cardiovascolari.

Le linee guida attuali[12] elencano una serie di parametri ecocardiografici, predittori dello sviluppo di sintomi e di complicanze, tra cui:

- le calcificazioni valvolari,
- la velocità di picco del flusso aortico[13,14,15,16],
- la LVEF[15],
- la rapidità di progressione emodinamica[14],
- l'entità dell'incremento del gradiente transaortico con lo sforzo fisico[17,18],
- l'eccessiva IVS[19]
- il riscontro di anormali parametri PW-TDI di funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica[20].

Esistono diversi approcci per la valutazione della gravità di stenosi, basati sulla emodinamica valvolare, la risposta ventricolare all'aumento postcarico oppure le conseguenze funzionali sistemiche da ostruzione della valvola, come la tolleranza allo sforzo e livelli sierici di peptide natriuretico cerebrale.

Anche il test ergometrico può consentire un'adeguata stratificazione prognostica del rischio[22]: l'insorgenza di sintomi durante test da sforzo, un'anomala risposta pressoria ed una marcata depressione ST sono elementi predittivi di outcome sfavorevole[23].

Il presente studio è stato finalizzato a valutare il valore predittivo dell'ecocardiografia da sforzo fisico sul rischio di eventi cardiaci avversi maggiori predefinite nel corso di un anno di follow-up.

Il nostro studio, prospettico monocentrico, ha utilizzato l'ecocardiografia da sforzo al letto-ergometro con lo scopo di identificare quali parametri fossero maggiormente associati con i MACE a 12 mesi.

Nel nostro studio sono stati arruolati pazienti senza malattia coronarica documentata, ma con molteplici fattori di rischio cardiovascolare tradizionali per la cardiopatia ischemica, eventi cerebrovascolari, scompenso cardiaco e aritmie.

Anche se la stenosi aortica non era critica, la sua coesistenza con multipli fattori di rischio cardiovascolare potrebbe aver contribuito al verificarsi degli eventi cardiaci avversi, tra cui eventi coronarici, rilevati durante il follow-up.

L'analisi univariata di regressione logistica di Coxha documentato una forte associazione con questi eventi per diversi parametri, come indicato nella Tabella 3.

Per una valutazione più accurata delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (**LVFP**) da sforzo è stato impiegato, oltre al PW-Doppler transmitralico, anche il PW-TDI.

PW-TDI è la tecnica di riferimento per la stima non invasiva delle LVFP, in relazione sia alla sua relativa indipendenza dal precarico che alla sua elevata fattibilità (fino al 98%)[23].

La correzione di un parametro precarico dipendente come **la velocità E transmitralica** con un parametro relativamente indipendente dalle variazioni di precarico[24], come la **velocità protodiastolica e' dell'anello valvolare mitralico**, determina il rapporto **E/e'**, un indice sufficientemente accurato nel predire i diversi livelli di LVFP. Nel calcolo del rapporto, è preferibile considerare la velocità e' come la media dei valori misurati a livello dell'anello mitralico settale e di quello laterale[25].

Nel nostro studio l'analisi multivariata compreso i valori espressi in formato dicotomizzato ha rivelato che il rapporto $E/e' \geq 15$ al picco di sforzo è stato il predittore più importante di outcome, indipendentemente associato ad eventi avversi cardiaci (HR = 6.04, p = 0.009).

Abbiamo eseguito l'ecocardiografia da sforzo fisico con uno studio completo di funzione diastolica nei pazienti con SA lieve o moderata, al fine di individuare nuove e utili predittori di esiti avversi cardiaci a medio e breve termine.

IV. Meccanismi principali dell'aumento significativo di rapporto E/e'

I meccanismi sottostanti all'aumento patologico LVPF nelle fasi iniziali della malattia aortica meritano una considerazione specifica.

E' noto che SA influisce non solo la valvola, ma interessa anche il sistema vascolare intero, compreso il VS e la vascolarizzazione sistemica [26].

L'aumento cronico del postcarico di VS può produrre una quota significativa di fibrosi interstiziale associata a ipertrofia del miocardio che, in condizioni di stress fisico, potrebbe alterare le dinamiche di riempimento e le proprietà rilassanti del VS.

In particolare, abbiamo osservato un aumento maggiore relativo **dell'onda E** indotto da stress piuttosto che una riduzione della **velocità e'**, riflettendo un gradiente pressorio elevato tra l'AS e il VS (pattern di riempimento pseudonormale), smascherato dall'ecocardiografia da sforzo.

La disfunzione del microcircolo, secondaria ad una mancata corrispondenza tra l'aumento della massa del VS e flusso coronarico, in assenza di qualsiasi asinergia ventricolare sinistra sul monitoraggio ecocardiografico, potrebbe aver contribuito a un significativo aumento del rapporto E/e' durante l'esercizio.

V. Implicazioni cliniche

Numerosi studi prospettici hanno rivelato che la SA moderata non è una patologia benigna e che l'outcome è peggiore di quanto sia comunemente assunto [27].

I pazienti con SA lieve o moderata, tuttavia, costituiscono un gruppo altamente eterogeneo di pazienti riguardo il rischio di eventi avversi: alcuni pazienti rimangono senza eventi per parecchi anni, laddove altri pazienti manifestano una rapida progressione verso la comparsa di sintomi e/o la disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

La raccomandazione delle linee guida più recenti di effettuare un follow-up ecocardiografico ogni 2 - 3 anni per i pazienti con SA moderata in assenza calcificazione significativa e un follow-up clinico ed ecocardiografico annuale nei pazienti con SA lieve e moderata in presenza di calcificazione significativa.

Ma in realtà questa raccomandazione non può essere appropriata per tutti i pazienti con SA moderata e soprattutto a quelli che abbiano più fattori di rischio cardiovascolare e richiedono i follow-up clinici e ecocardiografici più frequenti e più ravvicinati.

Il risultato del presente studio suggerisce che pazienti con SA lieve e moderata che presentino l'aumento di rapporto $E/e' \geq 15$ indotto da esercizio fisico (sotto sforzo), abbiano il rischio degli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) a breve e medio termine molto alto (Figura 2) e dovrebbero potenzialmente avere un follow-up ogni 3-6 mesi.

VI. Limiti dello studio

- 1) lo score delle calcificazioni valvolari stimato all'ecocardiografia presenta alcune limitazioni, tra cui la sua natura semiquantitativa e la difficoltà di standardizzazione tra diversi operatori;
- 2) viste le difficoltà tecniche, non sono state incluse le misure ecocardiografiche l'IVRT (il tempo di rilasciamento isovolumetrico) né il pattern di flusso venoso polmonare;
- 3) I livelli plasmatici del Peptide Natriuretico di tipo B (BNP) non sono stati sistematicamente misurati in questo studio. Questi parametri sono stati dimostrati utili nel predire la progressione della stenosi e l'occorrenza di eventi avversi in pazienti con SA asintomatica [28].

VII. Conclusioni

L'ecocardiografia da sforzo fisico è una metodica sicura con elevata fattibilità e in grado di fornire i parametri prognostici utili in SA asintomatica lieve e moderata che possono aiutare il clinico ad aggiustare ed ottimizzare l'intervallo di follow-up in base ai predittori di rischio.

In aggiunta agli altri indici funzionali, l'aumento patologico delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (LVFP), espresso da un rapporto $E/e' \geq 15$, valutato accuratamente con PW-TDI durante il test da sforzo fisico, rappresenta il principale fattore prognostico avverso ed i risultati dello studio descrivono un potere predittivo simile ad un follow-up annuale.

L'ecocardiografia da sforzo integrata dallo studio della funzione diastolica con Doppler tissutale pulsato è in grado di offrire un'utile stratificazione prognostica del paziente con stenosi aortica asintomatica.

VIII. Bibliografia

1. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, et al. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 1998;113:1109-14.
2. Chambers JB, Das P. Treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2001; 86:361-362.
3. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement and aortic stenosis. *ThoracCardiovascSurg* 1996; 44:289-95.
4. Amato MCM, Moffa PJ, Werner KE. Ramires. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001;86:381-6.
5. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:204-9.
6. 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. *EurHeart J* 2003;24:1231-43.
7. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *Jam CollCardiol* 2009; 54:2251-2260.
8. RafiqueAM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-977.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.

10. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66.
11. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:99-101.
12. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. *Eur Heart J*.2012;33(19):2451-96.
13. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262–70.
14. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611–617.
15. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–3295.
16. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151–156.
17. Lancellotti P, Lebois F, Simon M et al. Prognostic importance of quantitative exercise: Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005;112 (9 Suppl):377–382.
18. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390–1397.

19. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E et al. Prognostic value of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97:301–307.
20. Lancellotti P, Moonen M, Magne J et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;105:383–388.
21. Zito C, Salvia J, Cusmà-Piccione M et al. Prognostic significance of valvuloarterial impedance and left ventricular longitudinal function in asymptomatic severe aortic stenosis involving three-cuspid valves. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1463-9.
22. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *EurHeart J* 2005; 26:1309–1313.
23. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788-94.
24. Nagueh S, Middleton K, Moplen H et al. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and evaluation of left ventricular filling pressures. *J Am CollCardiol* 1997;30:1527-33.
25. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99:254-61.
26. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am CollCardiol*. 2006;47(11):2141-2151.
27. Rossebo AB et al; *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356; Kume T et al; *J Am SocEchocardiogr* 2007;20:1243-1246).

28. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302–2308.
29. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.
30. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91–8.
31. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol* 1993;24:1330–8.
32. Stephan PJ, Henry AC III, Hebelers RF Jr, Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1997;79:166–72.
33. 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;111:920–5.
34. Sasayama S, Ross J Jr, Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *CircRes* 1976;38:172–8.
35. Gaasch WH. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol* 1979;43:1189–94.
36. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1980;62:576–82.

37. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, Monrad ES, Hoppeler H. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. *Eur Heart J* 1988;9Suppl E:19–23.
38. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *ProgCardiovasc Dis* 1976;18:255– 64.
39. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979;59:679–88.
40. Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981;64:126–34.
41. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42– 8.
42. Bache RJ, Vrobel TR, Ring WS, Emery RW, Andersen RW. Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981;48:76–87.
43. 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;307:1362– 6.
44. Carabello BA. Clinical practice: aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002;346:677– 82.
45. Koyanagi S, Eastham C, Marcus ML. Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death after coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circulation* 1982;65:1192–7.
46. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1982;50:55– 62.

47. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Weinberg EO, Rhodes DR, Apstein CS. Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia: studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1990;81:1644–53.
48. Vaturi M, Porter A, Adler Y, et al. The natural history of aortic valve disease after mitral valve surgery. *J Am CollCardiol* 1999;33:2003–8.
49. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:199–205.
50. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302–2308.
51. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pie´rard L, Gue´ret P, Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:69–75.
52. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaˆniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann F-J, Gohlke-Baˆrwolf C. Outcome of patients with low-gradient ‘severe’ aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887–895.
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;137:298–306.
54. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly MP, Juliard JM, Lepage L, De´taint D, Messika-Zeitoun D, Nataf P, Vahanian A. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention* 2011;7:49–56.

55. 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;137:82–90.
56. El Bardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:328–335.
57. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S et al. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis* 2006;15:191–196.
58. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–2198.
59. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714–2720.
60. Van Geldorp MWA, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:953–957.
61. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.

62. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–1607.

63. Thomas M, Schymik G, Walther Th, Himbert D et al. on behalf of the SOURCE Investigators. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62–69.

64. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P et al. Document Reviewers, Vahanian A, Aguilar R, Bongioni MG, Borger M, Butchart E, Rosenhek R et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369–2413.

65. Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, Bernstein RA et al. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2011;91:2012–2019.

66. El-Hamamsy I, Eryigit Z, Stevens LM, Sarang Z et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:524–531.

67. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915–2957.

68. Lindroos M et al. Epidemiological studies estimate the prevalence of aortic stenosis at 5% in subjects over the age of 75 years. *J Am CollCardiol* 1993; 21:1220-5.
69. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am CollCardiol* 1994;23:1162-70.
70. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844 -53.
71. Vahanian A, Iung B, Pierard L, Dion R, Pepper J. Valvular heart disease. In: Camm AJ, Lu'scher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd;2009:625-670.

