

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Automatische Quantifizierung des Tentingvolumens der
Mitralklappe bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz mittels
dreidimensionaler Echokardiographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hübscher, Anne

aus Brandenburg an der Havel

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Hübscher A, Schwerg M, Hoffmann S, Baldenhofer G, Heupel C, Jasaityte R, Kruck S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Automated quantification of mitral valve tenting volume in functional mitral regurgitation by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(7):1043-1048.

Zur sprachlichen Vereinfachung wird in der vorliegenden Dissertation teils die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet, wobei diese als geschlechtsneutral zu verstehen ist.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
Abstract	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz	1
1.2 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz	1
1.3 Physiologie der Mitralklappe	2
1.4 Ätiologische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz	3
1.5 Pathophysiologie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz	4
1.6 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz	5
1.7 Tentingvolumen	13
1.8 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	16
1.9 Prognose der Mitralklappeninsuffizienz	19
1.10 Zielsetzung der Arbeit	20
2. Methoden	21
2.1 Studienpopulation	21
2.2 Datenerhebung	22
2.3 Patientendaten	23
2.4 Messung des Tentingvolumens	24
2.5 Statistische Methodik	32
3. Ergebnisse	34
3.1 Patientendaten	34
3.1.1 Basisdaten	34
3.1.2 Echokardiographische Parameter	35
3.1.3 Grunderkrankungen	37
3.2 Tentingvolumen	40
3.2.1 Deskriptive Statistik	40
3.2.2 Korrelationen	41
3.2.3 Tentingvolumen normiert auf die Körpergröße	42
3.2.4 Einfluss von Erkrankungen auf das Tentingvolumen	44
3.2.5 ROC-Kurven	47
3.2.6 Binäre logistische Regressionsanalyse	49
3.2.7 Differenzierung zwischen mittel- und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz	49
3.2.8 Intraobserver- und Interobserver-Variabilität	50

4. Diskussion	51
4.1 Patientendaten	51
4.2 Tentingvolumen	52
4.2.1 Studienlage	53
4.2.2 Deskriptive Statistik	61
4.2.3 Korrelationen	63
4.2.4 Tentingvolumen normiert auf die Körpergröße	64
4.2.5 Einfluss von Erkrankungen auf das Tentingvolumen	64
4.2.6 ROC-Kurven	73
4.2.7 Binäre logistische Regressionsanalyse	73
4.2.8 Differenzierung zwischen mittel- und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz	74
4.2.9 Intraobserver- und Interobserver-Variabilität	74
4.3 Stärken und Limitationen	76
4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	77
5. Literaturverzeichnis	79
Patienteninformation und Einwilligungserklärung	96
Eidesstaatliche Versicherung	100
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	101
Curriculum vitae	102
Publikationsliste	103
Danksagung	104

Zusammenfassung

Hintergrund Das Tenting der Mitralklappensegel stellt einen entscheidenden pathophysiologischen Faktor der Mitralklappeninsuffizienz (MR) dar. Eine neue Software erlaubt dabei die automatische Bestimmung des Tentingvolumens (TV), also jenes Volumen zwischen Klappensegeln und -annulus, welches sich insbesondere bei einer funktionellen MR durch den apikalen Zug („tenting“) an den Klappensegeln der Mitralklappe (MV, mitral valve) vergrößert. Ziele dieser Studie waren eine Exploration möglicher Korrelationen biometrischer Patientendaten und echokardiographischer Graduierungsparameter mit dem ermittelten TV und eine Determinierung eines Schwellenwertes für die Diagnostik einer mittel- oder hochgradigen MR. Weiterhin wurde der Einfluss möglicher Erkrankungen auf das TV evaluiert. Abschließend wurde eine mögliche Differenzierung zwischen einer mittel- und hochgradigen MR mittels TV überprüft.

Methodik Diese klinische explorative Studie wertete das dreifach gemessene und gemittelte TV der MV, welches mittels klinisch indizierter transösophagealer Echokardiographie erhoben wurde, aus. Dabei ermittelte die Software TomTec 4D MV Assessment das mittelsystolische TV von 80 Patienten mit keiner oder leichtgradiger MR (Gruppe A) und 27 Patienten mit mittel- oder hochgradiger MR (Gruppe B).

Ergebnisse Die quantitativen Parameter zur Graduierung einer MR korrelierten mit r-Werten zwischen 0,385-0,487 mit dem TV. Weiterhin konnte für das TV eine signifikante Korrelation mit der Körpergröße ($r = 0,341$), der Körperoberfläche ($r = 0,320$) und dem Körpergewicht ($r = 0,272$) eruiert werden. Daher wurde das TV auf die Körpergröße des Individuums normiert. Der Schwellenwert $1,25 \text{ cm}^3/\text{m}$ differenzierte dabei mit einer Sensitivität von 85,2 % und einer Spezifität von 71,2 % eine mittel- oder hochgradige MR von einer maximal leichtgradigen MR. Eine reduzierte Ejektionsfraktion, das männliche Geschlecht, ein implantierter Schrittmacher oder Defibrillator und Parameter einer ischämischen Herzerkrankung waren mit statistisch signifikanten Erhöhungen des TV assoziiert. Das TV eignete sich nicht zur Unterscheidung von Patienten mit mittel- zu Patienten mit hochgradiger MR, da sich die Mittelwerte nicht signifikant unterschieden. Abschließend wurde für das TV eine Inter- und Intraobserver-Übereinstimmung von 0,85 und 0,96 ermittelt.

Schlussfolgerungen Das TV besitzt das Potenzial, die Graduierung der MR zu unterstützen. Weitere Studien sind jedoch für eine Verifizierung des Schwellenwertes und der Einflussfaktoren notwendig. Anschließend sollten in Studien weitere Cut-off-Werte für das TV ermittelt werden, wodurch eine Graduierung der MR in drei Schweregrade erfolgen könnte.

Abstract

Background Tenting of the mitral leaflets is a major pathophysiological factor contributing to mitral valve regurgitation (MR). A novel software tool allows automated quantification of the tenting volume (TV), i.e. the volume between the leaflets and annulus of the mitral valve (MV) which is increased by the apical tension ("tenting") on the leaflets, especially in functional MR. This study aimed to explore possible correlations of biometrical patient characteristics and echocardiographic grading parameters with TV and to determine a threshold for the diagnosis of a moderate or severe MR. Furthermore, the influence of comorbidities on the size of the TV was evaluated. Finally, a differentiation between a moderate and severe MR was investigated by using the TV.

Methods This clinical explorative study evaluated the triple measured and averaged TV of the MV, which was obtained by clinically indicated transesophageal echocardiography. The software TomTec 4D MV Assessment was used to determine the midsystolic TV of 80 patients with no or mild MR (group A) and 27 patients with moderate or severe MR (group B).

Results The quantitative parameters for the graduation of a MR correlated with r-values between 0.385-0.487 with the TV. Furthermore, a significant correlation with the body height ($r = 0.341$), the body surface ($r = 0.320$) and the weight ($r = 0.272$) was found for the TV. Therefore, the TV was adjusted to the body size of the individuals. With a sensitivity of 85.2 % and a specificity of 71.2 %, the threshold value of 1.25 cm³/m differentiated a moderate or severe MR from a maximal mild MR. A reduced ejection fraction, the male sex, an implanted pacemaker or defibrillator and parameters of an ischemic heart disease resulted in statistically significant increases in TV. However, the TV could not distinguish between patients with moderate and severe MR, because there were no statistically significant differences in mean values. Lastly, an inter- and intraobserver-variability of 0.85 and 0.96 was determined for the TV.

Conclusion The TV has the potential to facilitate the graduation of MR. Further studies are necessary to verify the threshold value and additional influencing factors. Subsequently, further cut-off values for TV should be determined in studies, which might allow a graduation of MR into three severities.

Abkürzungsverzeichnis

A	anteriorer Markierungspunkt
AA	Aortenklappenannulus
AD	Anulusdurchmesser
AHT	arterieller Hypertonus
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AML	anterior mitral leaflet (anteriores Mitralklappensegel)
AS	Aortenklappenstenose
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	body-mass-index (Körper-Masse-Index)
BNP	B-natriuretisches Peptid
CABG	coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass)
CL	coaptation of the leaflets (Segelkoaptation)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRT	cardiac resynchronization therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CWD	continues wave doppler (kontinuierlicher Wellendoppler)
DCM	dilated cardiomyopathy (dilatative Kardiomyopathie)
DM	Diabetes mellitus
ED	enddiastolisch
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ES	endsystolisch
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD	implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer kardioverter Defibrillator)
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LA	linkes Atrium
LAX	long-axis (lange Achse)
LV	linker Ventrikel
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MA	Mitralklappenannulus
MI	Myokardinfarkt

MR	mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	mittsystolisch
MV	mitral valve (Mitralklappe)
NKF	National Kidney Foundation
NPW	negativ prädiktiver Wert
NT-pro BNP	N-terminales pro B-natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention (perkutane transluminale Koronarangioplastie)
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PISA	proximal isovelocity surface area method (proximale Isovelocity-Oberflächenmethode)
PM	pacemaker (Schrittmacher)
PML	posterior mitral leaflet (posteriore Mitralklappensegel)
PPW	positiv prädiktiver Wert
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Regurgitationsfraktion
ROC	receiver operating characteristic (Operationscharakteristik)
RV	Regurgitationsvolumen
SAX	short axis (kurze Achse)
SPAP	systolic pulmonary artery pressure (systolischer pulmonalarterieller Druck)
STD	Standardabweichung
TAVI	transcatheter aortic valve implantation (kathetergestützter Aortenklappenersatz)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TH	Tentinghöhe
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
TV	Tentingvolumen
TVM	Tentingvolumen pro Meter
VC	Vena contracta
VHF	Vorhofflimmern
VTI	velocity time integral (Geschwindigkeitszeitintegral)
Z. n.	Zustand nach
3Ch	3-chamber (3-Kammerblick)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der MV	2
Abbildung 2: Flusschema zur Einteilung der MR je nach Schweregrad	10
Abbildung 3: Darstellung des TV	14
Abbildung 4: Flowchart der Patientenselektion der Studienpopulation	22
Abbildung 5: Auswahl einer geeigneten 3D-Aufnahme der MV	24
Abbildung 6: Anpassungsansicht	25
Abbildung 7: Einstellen der Systole im EKG	26
Abbildung 8: Justieren der LAX	26
Abbildung 9: Einstellen der Schnittlinien in SAX	27
Abbildung 10: Positionieren der MA-Orientierungspunkte in LAX	27
Abbildung 11: Setzen der Orientierungspunkte im 3Ch	28
Abbildung 12: Ansichten in der statischen Modellprüfung	29
Abbildung 13: Bearbeiten der 3D MV-Modellkonturen im statischen und dynamischen Modell	30
Abbildung 14: 3D-Modelle zur Justierung der Kommissur	30
Abbildung 15: Fünf-Kachel-Layout	31
Abbildung 16: Gestapelte Balken für Vitien AS, AI, PI, TI	37
Abbildung 17: Gestapelter Balken für MR	37
Abbildung 18: Boxplotdarstellung des TV (Gruppe A und B)	41
Abbildung 19: Boxplotdarstellung des TVM (Gruppe A und B)	43
Abbildung 20: ROC-Kurve des TV (Gruppe A und B)	48
Abbildung 21: ROC-Kurve des TVM (Gruppe A und B)	48
Abbildung 22: Boxplotdarstellung des TV (MR 2 und 3)	50

Tabelle 1: Einteilung der sekundären MR je nach Schweregrad	9
Tabelle 2: Basisdaten (Studienpopulation, Gruppe A und B)	35
Tabelle 3: Echokardiographische Parameter (Studienpopulation, Gruppe A und B)	36
Tabelle 4: Symptome, Erkrankungen, Prozeduren, Devices (Studienpopulation, Gruppe A und B)	39
Tabelle 5: Deskriptive Statistik des TV (Studienpopulation, Gruppe A und B)	41
Tabelle 6: Korrelation des TV mit jeweils Körpergröße, KOF, Körpergewicht, BMI, HF, Alter	42
Tabelle 7: Korrelation des TV mit jeweils VC, RV, EROA, PISA	42
Tabelle 8: Deskriptive Statistik des TVM (Studienpopulation, Gruppe A und B)	43
Tabelle 9: TV je nach Geschlecht, Symptomen, Erkrankungen, Prozeduren, Devices (Studienpopulation, Gruppe A und B)	45
Tabelle 10: Binäres logistisches Regressionsmodell (TV und TVM)	49
Tabelle 11: Deskriptive Statistik des TV (Gruppe B, MR 2 und 3)	50
Tabelle 12: Studienvergleich	54

1. Einleitung

In den folgenden Abschnitten wird auf die wesentlichen Kennzeichen einer Mitralklappeninsuffizienz (MR, mitral valve regurgitation) eingegangen. Außerdem werden relevante Aspekte des Tendingvolumens (TV) erörtert.

1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz

Bei einer MR kommt es durch eine organische oder funktionelle Beeinträchtigung des Klappenapparates zu einer Undichtigkeit der Klappe mit Rückfluss von Blut vom linken Ventrikel (LV) über die Mitralklappe (MV, mitral valve) in das linke Atrium (LA) (1, 2).

1.2 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die MR stellt nach der Aortenklappenstenose (AS) das zweithäufigste behandlungsbedürftige Vitium in Europa bei Erwachsenen dar (3) und resultiert damit in einer hohen klinischen Relevanz.

Da die Prävalenz stark mit dem Alter korreliert, ist in Anbetracht des demographischen Wandels davon auszugehen, dass die Bedeutung weiter zunimmt. Die Prävalenz liegt in Deutschland derzeit bei 1-2 %, bei Betrachtung der über 75-Jährigen steigt diese bis auf > 10 % (4). In absoluten Zahlen ausgedrückt sind in Deutschland circa eine Million Menschen betroffen (5).

Im Rahmen der Framingham-Studie wurde eine Prävalenz von 87,7 % bei Männern und 91,5 % bei Frauen festgestellt, jedoch wiesen auch gesunde Individuen eine minimale MR auf. Dementsprechend wurde nur bei 19 % eine klinische Relevanz evaluiert. Weiterhin wurde bei älteren Patienten, solchen mit einem niedrigeren Körper-Masse-Index (BMI, body-mass-index), einem arteriellen Hypertonus (AHT), einer Herzinsuffizienz (HI) und einem stattgefundenen Myokardinfarkt (MI) eine höhere Inzidenz bestimmt (6).

Bei 40 % der Patienten, welche eine symptomatische HI gemäß eines New York Heart Association (NYHA)-Stadiums von 3-4 und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) \leq 35 % zeigten, lag eine relevante MR vor (7).

1.3 Physiologie der Mitralklappe

Physiologisch fungiert die MV als ein Ventil zwischen dem LA und dem LV. Während sie in der Diastole den Bluteinstrom aus dem LA gewährleistet, schließt sie systolisch durch den steigenden Druck im LV.

Folgend wird anhand der Übersichtsarbeit von McCarthy et al. (8) die Anatomie der MV genauer beschrieben. Die bikuspidale MV besteht aus dem anterioren (AML, anterior mitral leaflet) und posterioren Mitralklappensegel (PML, posterior mitral leaflet). Diese Segel sind über die Chordae tendineae und die anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskeln, welche auch als subvalvulärer Apparat bezeichnet werden, am LV befestigt sind. Nach ihrem Ansatz am MV-Segel werden die Chordae tendineae, welche auch Sehnenfäden genannt werden, als primär (Klappenrand), sekundär (Mitte der Segel) und tertiär (Basis des PML) definiert. Der gesamte MV-Apparat gewährleistet dabei einen koordinierten Schluss der MV und damit einen geordneten Herzzyklus. Durch die Chordae tendineae in Zusammenspiel mit der Papillarmuskelkontraktion wird die endsystolische Position der MV-Segel ermöglicht. Zusätzlich bewirken die beiden am vorderen MV-Ring befestigten Sehnenfäden die verstärkte linksventrikuläre vertikale Bewegung und nehmen somit einen wesentlichen Einfluss auf die systolische linksventrikuläre Funktion.

Das AML und PML lassen sich nach der herzchirurgischen Einteilung der Segelsegmente nach Carpentier (9) in drei Segmente („scallops“) unterteilen. Diese Segmentgliederung dient der differenzierten Zuordnung pathologischer Veränderungen in der Echokardiographie. Das PML wird dabei in drei Segmente (P1, P2 und P3) gegliedert. Obwohl sich das AML anatomisch nicht in Segmente aufteilt, wird es analog in A1, A2 und A3 klassifiziert (Abbildung 1). Zusätzlich weist die MV noch zwei weitere Segmente auf: die anterolaterale und die posteromediale Kommissur. Daher besteht die MV insgesamt aus acht Segmenten. In geschlossener Position überlappen sich die Ränder beider Segel über mehrere Millimeter, wobei dieser Bereich als Koaptationszone bezeichnet wird (9).

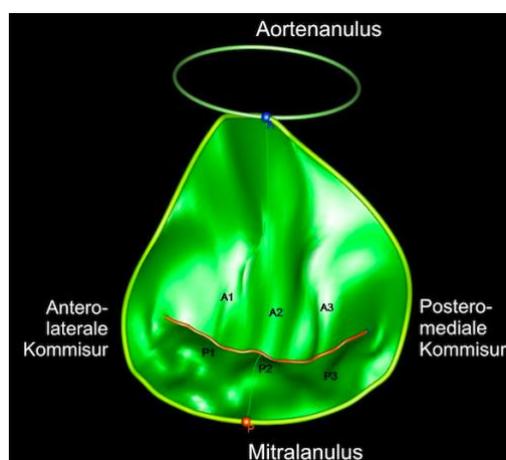


Abbildung 1: Darstellung der MV inklusive Segmentbenennung mittels TomTec 4D MV Assessment.

MV – mitral valve (Mitralklappe)

Gemäß Rubenstein et al. (10) macht das undeformbare AML am anulären Ansatz ungefähr ein Drittel der gesamten Zirkumferenz aus. In Form einer dünnen intervalvulären Verbindung sind das AML und die akoronare Tasche der Aortenklappe über eine fibrinöse Kontinuität miteinander verbunden. Dadurch erfolgt eine basale Begrenzung des LV. Das muskuläre, teils fibröse PML nimmt den größeren Teil des Mitralklappenannulus (MA) ein. Dieser Abschnitt ist dabei am anfälligsten für eine abnormale Dilatation. Weiterhin ist die MV am MV-Ring befestigt, welcher eine sattelförmige Struktur aufweist. Während das anteriore und posteriore Segment sich zum LA hin anheben, senken sich das septale und laterale zum LV hin ab. Dadurch ergibt sich in apikobasaler Richtung eine Differenz von etwa 1 cm. Da der Durchmesser anteroposterior größer ist als septolateral weist die Klappenringfläche eine elliptische Form auf. Diese Fläche ist endsystolisch am geringsten und nimmt diastolisch um ein Viertel zu. Dabei wird eine passive Vorhoffüllung durch die sich in Richtung Apex bewegende Klappe, ausgelöst durch die Ventrikelkontraktion, begünstigt. Die durchschnittliche MV-Querschnittsfläche beträgt 5 bis 11,4 cm², wobei Frauen im Mittel eine 2,5 cm² kleinere Fläche aufweisen (10).

1.4 Ätiologische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Nachfolgend wird im gesamten Abschnitt anhand der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie die Ätiologie der MR dargestellt (2). Die Einteilung der MR kann dabei anhand mehrerer Gesichtspunkte erfolgen. Gemäß der zeitlichen Komponente kann eine akute von einer chronischen MR abgegrenzt werden. Bei der akut verlaufenden MR fehlen langfristige hämodynamische Kompensationsmechanismen.

Eine weitere mögliche Klassifikation unterteilt die MR in eine primäre und sekundäre Genese. Diese Differenzierung ist wichtig, da sich Mechanismus, Ätiologie, zugrundeliegende kardiale Strukturen, Hämodynamik und therapeutische Möglichkeiten unterscheiden. Ein mögliches Tenting der MV-Segel ist bei der primären MR pathophysiologisch unbedeutend, weil dort organische Veränderungen der Klappe selbst zugrunde liegen. Resultierend wurden Patienten mit einer primären MR aus unserer Studie exkludiert.

Bei der primären MR sind ätiologisch insbesondere degenerative, beispielsweise eine Sklerose oder ein Morbus Barlow, und entzündliche Pathologien, wie eine Endokarditis oder ein rheumatisches Fieber, bedeutsam. Möglich ist auch eine traumatische Genese, wie ein Papillarmuskelabriss nach einem MI. Die frühere hohe Inzidenz, begründet im rheumatischen Fieber, ist in Industrienationen jedoch rückläufig, sodass in diesen Ländern die sekundäre MR den größeren Anteil ausmacht. Bei der sekundären MR, auch funktionelle MR genannt, gibt es zahlreiche mögliche ätiologische Prozesse, wobei es durch ein linksventrikuläres Remodeling zu einer Deformation des subvalvulären MV-Apparates kommt. Potenzielle Ursachen sind beispielsweise eine ischämische oder dilatative Kardiomyopathie (DCM, dilated cardiomyopathy), eine Myokarditis oder eine lokale Kinetikstörung

nach MI. Aus dem linksventrikulären Remodeling resultiert eine apikale und inferiore Papillarmuskeldislokation, wodurch die Klappensegel maladaptieren (2, 11, 12).

1.5 Pathophysiologie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Pathophysiologisch ergeben sich für die funktionelle MR mehrere mögliche Mechanismen. Die normale Funktion der MV wird durch die Segel, den MA, den LV und den subvalvulären Klappenapparat mit den Sehnenfäden und den Papillarmuskeln ermöglicht. Folglich kann eine Dysfunktion jeder der genannten Strukturen Veränderungen der Klappenfunktion nach sich ziehen. Durch eine Dilatation des Klappenringes und des Halteapparates werden die Segel auseinandergezogen, woraus eine Insuffizienz resultiert. Zusätzlich können sich durch einen verstärkten Zug des Klappenhalteapparates die Klappenstrukturen nur eingeschränkt bewegen (5). Die Klappensegel selbst sind morphologisch unauffällig, gelegentlich kann eine minimale Verdickung vorliegen (2).

Bei der MR kommt es während der Systole zu einem Rückfluss von Blut aus dem LV in das LA. Dieses Regurgitationsvolumen (RV) steht dann nicht mehr für die systemische Herzleistung zur Verfügung. Infolgedessen müssen Kompensationsmechanismen initiiert werden (1).

Konsekutiv erhöhen sich die Drücke im LA und LV, mit Auswirkung auf die Drücke in den Pulmonalvenen und im kleinen Kreislauf (1, 14).

Parallel zum steigenden RV nimmt das diastolische Füllungsvolumen des LV zu. Dieses setzt sich aus dem RV und dem Blutvolumen aus den Pulmonalvenen zusammen. Resultierend steigt auch das enddiastolische linksventrikuläre Volumen (15).

Die linksventrikuläre Volumenbelastung kann über den Frank-Starling-Mechanismus zunächst noch kompensiert werden, im weiteren Verlauf kommt es jedoch bei einer hochgradigen MR zu einem Circulus vitiosus. Dabei führt die Ventrikel- und Vorhofdilatation zu einer zunehmenden MR. Nach dem Gesetz von Laplace resultiert aus der fortschreitenden Dilatation des LV ein Anstieg der systolischen Wandspannung und eine Kontraktilitätsverschlechterung des Myokards, wodurch das effektive Herzzeitvolumen verringert wird (16).

Bei der funktionellen MR erfährt der MA sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen. Für den MA bei Patienten mit funktioneller MR konnte gezeigt werden, dass dieser flacher, runder und in der Fläche größer ist. Weiterhin erfährt der MA eine verminderte vertikale Verschiebung während der gesamten Systole (17).

Zusätzlich besteht bei der MR eine gewisse Dynamik. Dabei sind in erster Linie eine erhöhte Vor- oder Nachlast, eine progressive Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion und weitere Klappenveränderungen zu erwähnen. Bei der sekundären MR kann eine belastungsabhängige

Aggravation der MR resultieren. Pathophysiologisch stehen eine Verschlechterung der LVEF beziehungsweise eine linksventrikuläre Dilatation und dadurch ein verstärktes „Tenting“ der MV-Segel, eine MA-Dilatation und Vor- und Nachlastveränderungen im Vordergrund (2, 5).

Zu beachten ist deshalb, dass die echokardiographische Untersuchung nur eine Momentaufnahme darstellt, die durch kardialen Füllungsstatus, Blutdruckwerte, Herzfrequenz (HF), Rhythmus- und Wandbewegungsstörungen bei einer ischämischen Episode, aber auch durch die Gabe von Sedativa, Narkotika und Katecholaminen beeinflusst wird (18, 19).

Je nach Segelbewegung kann die MR laut Carpentier in vier Gruppen eingeteilt werden. Während bei dem Typ I eine normale Segelbewegung vorliegt, ist bei dem Typ II eine überschießende Segelbewegung auffällig. Diese exzessive Beweglichkeit kann durch elongierte oder rupturierte Sehnenfäden hervorgerufen werden. Sie können das Resultat einer Degeneration, einer Endokarditis, traumatischen oder rheumatischen Veränderungen sein. Jedoch kann der Typ II auch bei kollagenen Veränderungen, wie beim Morbus Marfan, oder ischämisch bedingten Papillarmuskelrupturen auftreten. Für den Typ III ist eine Restriktion charakteristisch. Bei dem Typ IIIa findet diese diastolisch statt, bei IIIb erfolgt sie systolisch. Am häufigsten kann der funktionellen MR die Gruppe IIIb zugeordnet werden (9, 19).

In dieser Dissertation ist die betrachtete funktionelle MR meist eine Kombination der Typen I und III. Dabei tragen sowohl eine Ringdilatation (20), als auch eine restriktive Beweglichkeit der Klappensegel (21) zur Komplexität der Pathophysiologie bei.

1.6 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

Die Diagnostik wird im Folgenden sehr ausführlich beschrieben, dies ist allerdings erforderlich, da so die Problematik einer exakten und einfachen Graduierung der MR ersichtlich wird. Dadurch soll die Notwendigkeit weiterer Parameter deutlich werden, welche die Diagnostik idealerweise vereinfachen und präziser gestalten können. Auf der anderen Seite sollen mögliche Fehlerquellen aufgezeigt werden, denn die Ergebnisse dieser Studie hängen stark von der korrekten Bestimmung des Schweregrades ab.

Aufgrund des breiten Spektrums möglicher Mechanismen und Ursachen bei der MR stellt die exakte klinische und bildgebende Diagnostik eine große Herausforderung dar.

Der Verdacht auf eine MR wird zunächst durch Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt. Dabei sollten Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Schwindel, Palpitationen und weitere Symptome einer HI anamnestisch evaluiert werden. Zu beachten sind ebenfalls Vorerkrankungen, welche auf eine mögliche Ätiologie hinweisen können (1, 5).

In der weiteren klinischen Untersuchung sollte auf pathologische Atemgeräusche (bei Lungenstauung), periphere Ödeme und eine obere Halsveneneinflussstauung (bei sekundärer Rechts-HI) geachtet werden. Palpatorisch kann bei einer linksventrikulären Dilatation in einigen Fällen ein verlagertes und verbreitertes Herzspitzenstoß identifiziert werden. Auskultatorisch ist für die MR ein bandförmiges Holosystolikum mit Punctum maximum im 5. Intercostalraum links medioclavicular oder über der Herzspitze mit möglicher Fortleitung in die linke Axilla und den Rücken charakteristisch. Die Lautstärke korreliert dabei entgegengesetzt mit dem Schweregrad der MR. Außerdem kann es zu einer Spaltung des zweiten Herztones kommen, bei Volumenüberlastung ist zudem ein dritter Herzton möglich (22).

Weitere Schritte in der Diagnostik sollten ein Elektrokardiogramm (EKG) sein, wobei ein P-sinistriale, Hypertrophiezeichen, Zeichen einer akuten oder abgelaufenen myokardialen Ischämie oder Herzrhythmusstörungen hinweisend sind. Außerdem sollten eine Labordiagnostik mit beispielsweise einem auffälligen B-natriuretischen Peptid (BNP) und weitere kardiologische Untersuchungen, wie standardisierte Belastungsuntersuchungen, erfolgen (5).

Durch das im Verlauf der MR zunehmend dilatierte LA tritt häufig ein konizidentelles Vorhofflimmern (VHF) auf. Dies kann für den Patienten durch Palpitationen oder thromboembolische Ereignisse auffällig werden. Letztere können in einen Schlaganfall münden (23).

Der Marker BNP und die NYHA-Klassifikation sind ein geeignetes Maß zur Einschätzung der Prognose und des Schweregrades der MR. Zusätzlich lässt sich dadurch der Verlauf der MR veranschaulichen. Der BNP-Plasmaspiegel fällt außerdem nach operativer oder interventioneller Sanierung der MV ab (1, 18, 24-26).

Das ermittelte BNP wird in den Myozyten des Ventrikels gebildet. Dieses Hormon wird bei kardialen Stress aufgrund einer myokardialen Wanddehnung ausgeschüttet. Eine Vasodilatation und zunehmende Diurese bewirken dabei eine Senkung der Vor- und Nachlast. Dieses Hormon kann entweder direkt gemessen werden oder über sein biologisch inaktives Derivat als N-terminales (NT)-pro BNP. Hierbei bestehen alters- und geschlechtsabhängige Schwellenwerte, um eine HI laborchemisch nachweisen zu können (27). Das NT-pro BNP zeichnet aus, dass es als intakter Biomarker im Blut zur Verfügung steht, während das BNP schneller im Organismus metabolisiert wird (28). Die Konzentration des BNP korreliert mit dem Schweregrad der MR (25), dem systolischen pulmonalarteriellen Druck (SPAP, pulmonary artery systolic pressure) (29), der klinischen Symptomatik (25), der linksventrikulären Dysfunktion und der maximalen Sauerstoffaufnahme (30). Einschränkend ist allerdings die Abhängigkeit des Hormonspiegels von zahlreichen Parametern, wie einer Niereninsuffizienz, einer Anämie oder einem VHF (31). Deshalb sollte stets die Synopsis von Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborchemie und apparativen Untersuchungen betrachtet werden (31).

Anhand der NYHA-Klassifikation werden die klinischen Symptome der HI kategorisiert. Hierbei spiegelt das Stadium 1 eine Beschwerdefreiheit wider, bei der eine normale körperliche Belastung

möglich ist. Während bei dem Stadium 2 Dyspnoe erst bei stärkerer körperlicher Belastung auftritt, ist diese bei Patienten mit Stadium 3 bereits bei leichten körperlichen Betätigungen vorhanden. Bei Beschwerden in Ruhe ist das Kriterium für ein NYHA-Stadium 4 erfüllt (32).

Zentrales Element in der Diagnosestellung und Graduierung der MR stellt die Echokardiographie dar. Deren Vorteil liegt in der nicht invasiven Darstellung, sowie in der Möglichkeit, wichtige hämodynamische Quantifizierungen vorzunehmen. Sie kann primär transthorakal durchgeführt werden. Eine ergänzende transösophageale Echokardiographie (TEE) ist bei eingeschränkter Bildqualität oder komplexen strukturellen Veränderungen empfehlenswert (33, 34).

Bei einer mittelgradigen, asymptomatischen MR mit erhaltener LVEF sollte in einem jährlichen Intervall eine klinische und echokardiographische Verlaufsbeurteilung stattfinden. Das Verlaufsintervall halbiert sich bei einer hochgradigen MR (35).

Relevante Fragestellungen bei der Echokardiographie sind die Ätiologie, das Ausmaß der Insuffizienz, weitere Vitien, die LVEF und andere kardiale Diameter. Die Einteilung der MR wird derzeit von verschiedenen Fachgesellschaften (unter anderem American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology) dreistufig in leicht-, mittel- und hochgradig empfohlen (36, 37).

Diese Schweregradbeurteilung erfolgt echokardiographisch anhand verschiedenster Parameter, welche in Kombination eine Graduierung ermöglichen. Zunächst wird die Funktion und Morphologie der Klappe und des beteiligten Apparates evaluiert. Anschließend sollte das Ausmaß der Kompensation untersucht werden, dazu gehören unter anderem die Beurteilung der Links- und Rechtsherzbelastung und die Bestimmung des SPAP. Eine grobe Einschätzung des SPAP kann bereits über die Flussprofile der Trikuspidalklappe erfolgen (1, 5, 34, 36, 37). Die Evaluation des SPAP kann hilfreich sein, da die Höhe einer pulmonalarteriellen Hypertonie signifikant mit dem Schweregrad der MR korreliert (14). Sie besitzt außerdem eine hohe Aussagekraft bei Patienten mit Kardiomyopathie bezüglich der Überlebensrate, des Auftretens eines kardialen Events und der Symptomatik nach Klappensanierung (39). Weitere Parameter zur Einschätzung einer Dekompensation und Prognose sind die systolische Funktionsbeurteilung über die systolische Exkursion der Trikuspidalringebene und die Einschätzung der sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) (38).

Weiterhin existieren mehrere Messungen zur Schweregradabschätzung, die im Folgenden anhand der Empfehlungen von Zoghbi et al. (2) erklärt werden. Lokalisation und Richtung des Insuffizienzjets im Farbdoppler liefern erste Hinweise unter der Annahme, dass dieser Jet mit dem RV korreliert. Die Beurteilung dieser Jetgröße in Kombination mit der Größe des LA erlaubt weitere Rückschlüsse auf den Schweregrad der MR. Diese Untersuchungen sollten jedoch nicht isoliert betrachtet werden, da beispielsweise Wandkontakt, LVEF, Nachlast und Untersuchervarianz Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben können. Bei einer hochgradigen MR kann es zusätzlich zu einer systolischen Flussumkehr in den Pulmonalvenen kommen. Eine weitere Methode besteht in der Breitemessung der Vena contracta (VC) welche die schmalste Stelle des Regurgitationsjets darstellt

und damit auf die Defektgröße schließen lässt. Zusätzlich empfehlen sich quantitative Messungen des RV und der effektiven Regurgitationsöffnung (EROA, effective regurgitant orifice area), welche sich mit der proximalen Isovelocity-Oberflächenmethode (PISA, proximal isovelocity surface area) bestimmen lassen. Die EROA wird dabei mittels Doppler aus der proximalen Flusskonvergenz unter Berücksichtigung der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit als Surrogat der Druckdifferenz zwischen dem LA und dem LV berechnet und ist somit weniger von hämodynamischen Druckbedingungen abhängig.

Bei Therapiebedürftigkeit oder eingeschränkter Beurteilbarkeit wird die transthorakale Echokardiographie (TTE) zur weiteren Einschätzung der Klappenfunktion sowie Therapieplanung häufig um eine TEE ergänzt. Hierbei liefert die Darstellung der MV eine weitere morphologische Beurteilung und optimierte Farbdoppleruntersuchungen (2). Die TEE eignet sich zusätzlich zur Identifikation zugrundeliegender Mechanismen der MR. Weiterhin erleichtert es die Planung von Operationen oder perkutanen Interventionen an der MV (40).

Eine höhere Auflösung und dreidimensionale Darstellungen erlauben außerdem eine einfachere Berechnung der VC und PISA. Zusätzlich können alle Pulmonalvenen mit einem möglichen Rückfluss dargestellt werden. Jedoch gilt es relevante Punkte zu beachten, bei denen sich die TEE von der TTE unterscheidet. Die Jetgröße wird bei der TEE von der Frequenz des Transducers, der Signalstärke und der Pulswiederholungsfrequenz beeinflusst, weshalb der Jet in der TEE größer als in der TTE erscheinen kann. Bei einem erniedrigten Blutdruck kann eine sekundäre MR weniger hochgradig wirken, daher ist es wichtig die hypotensive Wirkung der Sedativa in die Evaluation miteinzubeziehen (2).

Ein weiterer Vorteil ergibt sich durch die Möglichkeit, eine mehrdimensionale Messung des proximalen Jetdurchmessers vorzunehmen. Die Bestimmung der resultierenden Fläche (3D-VC) wird deshalb auch in den aktuellen Leitlinien zur 3D-Echokardiographie gelistet (18, 33).

In der Tabelle 1 sind in Anlehnung an mehrere Leitlinien und Konsensus (2, 5, 18, 36, 37, 41, 42) zusammenfassend die Kriterien genannt, anhand derer in Kombination eine Schweregradeinteilung für die sekundäre MR erfolgen kann. Diese ist für die vorliegende Arbeit wichtig, da sie eine Klassifikation der MR in vier Gruppen vornimmt. Dabei wird die MR in keine, leicht-, mittel- und hochgradig differenziert. In der dargestellten Tabelle ist eine gewisse Wichtung der einzelnen Parameter durch die Einteilung in spezifische, unterstützende und quantitative Kriterien gegeben. Lediglich die integrative Nutzung mehrerer Parameter erlaubt hierbei eine valide Aussage zum Schweregrad der MR.

Geschlecht, Alter, Körpergröße und individuelle Eigenschaften des Patienten können Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter nehmen. Abweichungen zwischen den Ergebnissen der EROA, der Regurgitationsfraktion (RF) und des RV können bei hohen oder niedrigen Strömungszuständen auftreten. Weiterhin können die EROA bei einer elliptischen Grundfläche und das RV bei niedrigen

Strömungsverhältnissen falsch niedrig geschätzt werden. Allerdings sind diese quantitativen Parameter für eine präzise Graduierung hilfreich (2).

Die in der Tabelle 1 gelisteten Kriterien gelten für die sekundäre MR. Insbesondere die veränderten Parameter der linken Herzhälfte treten jedoch häufiger bei einer primären MR auf. Jedoch können sie auch dort bei einer geringen Körpergröße oder einem kleinen LV normwertig sein (2).

Weiterhin ist anzumerken, dass die prozentualen Angaben für den Jet für ein Nyquistlimit von 50-70 cm/s gelten. Eine geringe Flusskonvergenz ist definiert als $< 0,3$ cm und eine große liegt bei ≥ 1 cm vor, wobei diese jeweils bei einem Nyquistlimit von 30-40 cm/s gültig ist (2).

Tabelle 1: Einteilung der sekundären MR je nach Schweregrad. Eine mittelgradige MR liegt bei einer nach den Kriterien nicht mehr leichtgradigen MR vor, jedoch darf kein Aspekt für eine hochgradige MR erfüllt sein. Spezifische Kriterien sind, im Gegensatz zu unterstützenden, kursiv gedruckt. Die quantitativen Kriterien sind in der Tabelle unten gelistet. In Anlehnung an (2, 5, 18, 36, 37, 41, 42).

	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Jet	$< 4 \text{ cm}^2$ oder $< 10 \%$ des LA	Variabel	$> 50 \%$ des LA oder Vorderwand treffend
Flusskonvergenz	<i>Keine oder geringe</i>	Intermediär	<i>Starke</i>
Fluss in den Pulmonalvenen	<i>Systolisch prominent</i>	Systolisch gedämpft	<i>Systolische Umkehr</i>
Morphologie der MV	Keine oder milde Pathologien (geringe Verdickungen, Verkalkungen, Prolaps, leichtes Tenting)	Moderate Pathologien (moderates Tenting)	Starke Pathologien (ausgeprägtes Tenting, verringerte Segelkoaptation)
Dominanter MV-Einstrom	<i>A-Welle</i>	Variabel	E-Welle ($> 1,2$ m/s)
Dimensionen linkes Herz	LV normwertig	Normwertig oder mild pathologisch (LA $> 34 \text{ ml/m}^2$)	LA ($> 48 \text{ ml/m}^2$) und LV pathologisch
VTI mitral zu VTI aortal	< 1	Intermediär	$> 1,4$
MV-Dopplersignal	Geringe Dichte, parabolisch	Mittlere Dichte, parabolisch	Hohe Dichte, <i>triangulär</i>
VC in cm	$< 0,3$	Intermediär	$\geq 0,7$ ($> 0,8$ biplan)
RV in ml/Schlag	< 30	30-59	≥ 60
RF in %	< 30	30-49	≥ 50
EROA in cm^2	$< 0,20$	0,20-0,39	$\geq 0,40$

EROA – effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), LA – linkes Atrium, LV – linker Ventrikel, MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), MV – mitral valve (Mitralklappe), RF – Regurgitationsfraktion, RV – Regurgitationsvolumen, VC – Vena contracta, VTI – velocity time integral (Geschwindigkeitszeitintegral)

In der Abbildung 2 wird anschaulich der diagnostische Pfad für eine echokardiographische Quantifizierung der MR gezeigt. Eine MR wird als hochgradig klassifiziert, wenn drei spezifische Kriterien für eine mittelgradige MR vorliegen. Zu diesen spezifischen Messwerten zählt eine EROA zwischen 0,30-0,39 cm², ein RV von 45-59 ml und eine RF von 40-49 %. Der Diagnosepfad kann anhand der Parameter erfolgen, welche mittels TTE bestimmt wurden. Bei unzureichender Bildqualität oder einer Diskrepanz bezüglich der klinischen und echokardiographischen Ergebnisse werden weitere Untersuchungen, wie eine TEE oder eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), empfohlen. Eine direkte Zuteilung kann bei ≥ 4 echokardiographischen Kriterien erfolgen. Es ist jedoch anzumerken, dass die MR bei einem exzentrischen oder die Wand betreffenden Jet unterschätzt werden kann. Weiterhin ist es wichtig, die Quantifizierungen während der kompletten Systole vorzunehmen, da die Beurteilung eines einzelnen Frames eine nicht-holosystolische MR überschätzen kann (2).

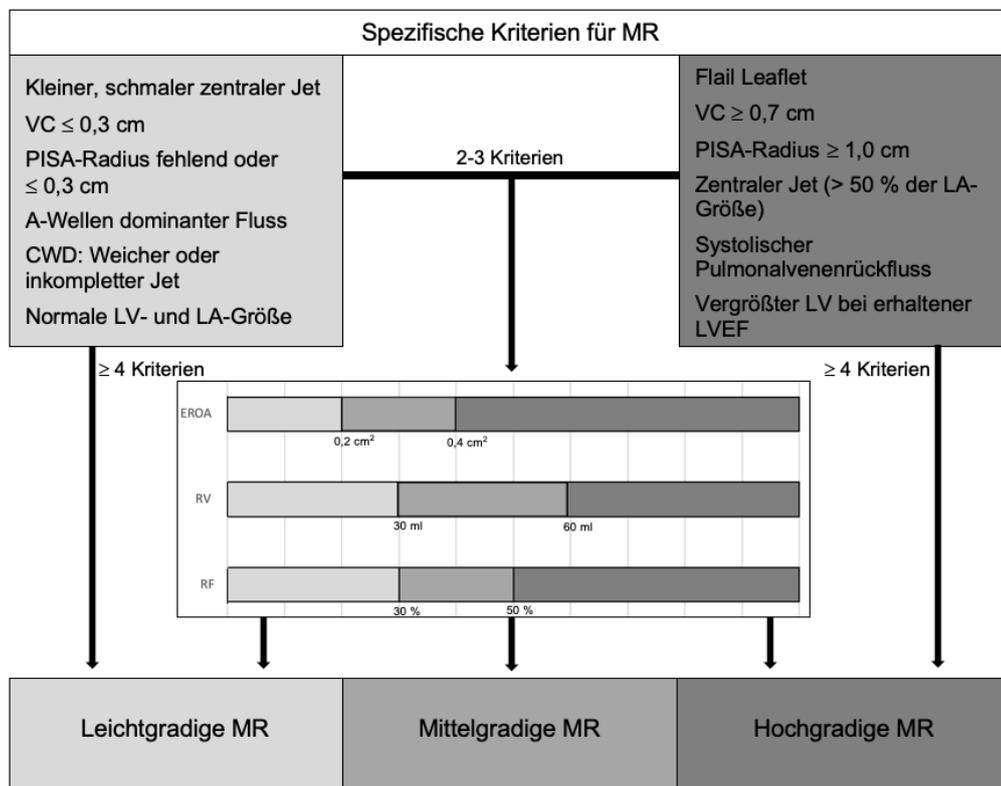


Abbildung 2: Flussschema zur Einteilung der MR je nach Schweregrad. Wenn mindestens 4 spezifische Kriterien für eine MR erfüllt werden, kann eine Einteilung in eine leicht- oder hochgradige MR erfolgen. Bei jedoch nur 2-3 vorliegenden Aspekten kann anhand quantitativer Parameter eine dreistufige Einteilung vorgenommen werden. Der PISA-Radius gilt bei einer Nyquistgeschwindigkeit von 30-40 cm/s. In Anlehnung an (2).
 CWD – continous wave doppler (kontinuierlicher Wellendoppler), EROA – effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), LA – linkes Atrium, LV – linker Ventrikel, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), PISA – proximal isovelocity surface area method (proximale Isovelocity-Oberflächenmethode), RF – Regurgitationsfraktion, RV – Regurgitationsvolumen, VC – Vena contracta

Die Messungen zur Schweregradbeurteilung sind nicht nur zeitaufwendig, sondern weisen auch zahlreiche potenzielle Fehlerquellen auf. Beispielsweise kann das Farbdopplersignal kleiner imponieren, wenn der linksatriale Druck erhöht ist, das LA stark dilatiert ist, der Jet exzentrisch entlang der linksatrialen Wand verläuft oder die MR akut eintritt. Dagegen wird die MR bei normalem linksatrialem Druck, kleinem LA und zentralem Jet überschätzt. Ein weiteres Beispiel ist das Unterschätzen der funktionellen MR, da die Regurgitationsöffnung und damit die PISA nicht rund, sondern ellipsenförmig sind (2, 43, 44).

Eine weitere mögliche Fehlerquelle liegt in der Beurteilung des zentralen Jets entlang der Koaptation, welcher im Zweikammerblick groß erscheinen kann, obwohl die EROA einen geringeren Schweregrad der MR ergeben würde. Aus diesem Grund sollte der Jet nicht nur alleine grob betrachtet werden, sondern auch sein Ursprung und die Flusskonvergenz. Allerdings sind ein kleiner, nicht exzentrischer Jet mit einer schmalen VC ($< 0,3$ cm) und nicht sichtbarem Strömungskonvergenzbereich in der Regel hinweisend auf eine leichtgradige MR. Bei einer VC von $\geq 0,7$ cm, einem durch das gesamte LA ziehenden Jet und einem Pulmonalvenenrückfluss ist von einer schweren MR auszugehen. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass zahlreiche andere Faktoren, wie die linksventrikuläre diastolische Funktion, ein VHF oder der linksventrikuläre Druck, diese beeinflussen (2).

Bei der VC sind, wie in der Tabelle 1 ersichtlich, keine Grenzwerte für eine mittelgradige MR angegeben. Es kann dahingehend kein Wert definiert werden, da sich diese intermediären Werte hinsichtlich der Schweregrade überlappen. Die Weite der VC ist zwar anwendbar auf zentrale oder exzentrische Jets, sie ist jedoch von der Geometrie der Öffnung abhängig. Bei multiplen Jets oder einer unrunder Öffnung, welche häufig bei der sekundären MR zu finden ist, kann der Schweregrad unterschätzt werden (2, 45, 46).

Die PISA-Methode ist bei kreisförmigen und zentralen Jets geeigneter zur Schweregradeinschätzung als bei unförmigen oder exzentrischen Jets. Selbst bei Experten findet sich eine Fehlerquote von 10-25 %. Dabei wird die enorme Bedeutung bei der Beurteilung der exakten Lokalisation der Öffnung ersichtlich, da dieser Radius bei der Berechnung der EROA quadriert wird. Erschwerend kommen die dynamischen Verhältnisse der MR hinzu. Die MR weist, wie bereits weiter im oberen Abschnitt erwähnt, eine halbmondförmige Öffnungsfläche auf. Wenn diese allerdings als kreisförmig angenommen wird, kann die sekundäre MR unterschätzt werden. Weiterhin kann eine fehlerhafte Ausrichtung des continous wave doppler (CWD, kontinuierlicher Wellendoppler)-Strahles bei einem exzentrischen Jet zu einem Unterschätzen der Geschwindigkeit und einem Überschätzen der EROA führen (2, 47-51).

Zwar erlaubt die CWD-Messung keine Aussage zum Schweregrad der MR, sie ermöglicht jedoch hämodynamische Rückschlüsse. Bei niedrigen Spitzengeschwindigkeiten, wie 4 m/s, ist ein hämodynamischer Einfluss der MR, beispielsweise ein erniedrigter Blutdruck oder ein erhöhter linksatrialer Druck, zu erwarten. Weitere relevante Parameter stellen die Kontur des Geschwindigkeitsprofils und die Dichte dar. Bei einer verkürzten, triangulären Kontur des Jets mit

einem frühen Peak sind ein erhöhter linksatrialer Druck oder eine dominante regurgitierende Druckwelle anzunehmen. Als qualitatives Signal dient die Dichte des CWD-Signals: je dichter dieses imponiert, desto höhergradiger ist die MR anzunehmen. Zentrale Jets können dichter erscheinen als exzentrische Jets, was zu einem Überschätzen des Schweregrades führen kann. Weiterhin ist die Dichte stark abhängig vom Verstärkungsgrad. Das CWD-Signal dient auch zum Abschätzen des SPAP, welches mittels eines Jets über der Trikuspidalklappe ermittelt werden kann. Der SPAP gibt, wie oben bereits erwähnt, indirekte Hinweise auf den Schweregrad und die Kompensation der MR (2). Gepulste Dopplerverfahren können für Berechnungen des Schlagvolumens, der RF und des RV eingesetzt werden. Durch einen Vergleich des Schlagvolumens des linksventrikulären Ausflusstraktes mit dem linksventrikulären Schlagvolumen könnte auch das RV berechnet werden, allerdings würde in der 2D-Echokardiographie dieses Volumen unterschätzt werden (2, 33, 52).

Wie in der Tabelle 1 gelistet, haben Patienten mit einer hochgradigen MR durch einen erhöhten diastolischen Fluss über der MV eine dominante frühe Füllung, welche in einer erhöhten E-Geschwindigkeit abgebildet wird. In der Konsequenz schließen deshalb eine erniedrigte E-Geschwindigkeit und eine A-Wellen-Dominanz eine hochgradige MR aus. Anzumerken ist hierbei, dass bei der sekundären MR schwer zu beurteilen ist, ob die E-Wellen-Dominanz auf die MR oder erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke zurückzuführen ist. Weiterhin wird sie durch strukturelle Veränderungen der MV und VHF beeinflusst (2, 42).

Die Beurteilung des Pulmonalvenenflusses erlaubt hämodynamische Rückschlüsse auf die MR. Bei einem zunehmenden Schweregrad der MR kommt es dabei zu einer Verminderung der systolischen Geschwindigkeit, welche sich bei einer schweren MR umkehrt. Es sollte bei der Untersuchung stets mehr als eine Pulmonalvene evaluiert werden. Da ein erhöhter linksatrialer Druck, wie beispielsweise durch VHF verursacht, zu einem abgeflachten systolischen Vorwärtsfluss führen kann, wird die Beurteilbarkeit der sekundären MR eingeschränkt. In der Konsequenz sollte der Pulmonalvenenrückfluss nur ergänzend betrachtet werden, wobei jedoch der Rückfluss in mehr als einer Pulmonalvene spezifisch für eine MR ist (2, 13).

Eine unbehandelte chronische MR führt, wie bereits erwähnt, über eine Volumenüberladung zu einer Dilatation und Dysfunktion des LV. Diese Parameter sollten auf die Körperoberfläche (KOF) normiert werden (53, 54). Bei der sekundären MR ist es teilweise schwierig nachzuvollziehen, ob eine linksventrikuläre Dysfunktion Ursache oder Folge der MR ist (2). Dabei können longitudinale Strain-Messungen bei einer noch normalen LVEF frühe myokardiale Dysfunktionen detektieren (55, 56).

Bei einem normal großen LA kann eine schwere chronische MR ausgeschlossen werden. Bezüglich des LA sind hierbei die Volumina den Durchmesser hinsichtlich der Aussagekraft über eine linksatriale Dilatation, Prognose und VHF überlegen. Allerdings kann auch aufgrund eines bestehenden AHT oder VHF das LA vergrößert sein (2, 57).

Ein weiterer diagnostischer Schritt ist eine Herzkatheteruntersuchung zur Erfassung und Graduierung einer pulmonalen Hypertonie, des pulmonalen Gefäßwiderstandes, der MR und der linksventrikulären Pumpfunktion. Zudem kann eine Herzkatheteruntersuchung eine nötige Revaskularisierung anzeigen. Fakultativ können eine Computertomographie, eine MRT-Untersuchung, eine Belastungsuntersuchung oder eine Stressechokardiographie weitere Ergebnisse liefern (5, 58).

Dabei kann eine MRT-Untersuchung weitere Aspekte zur Evaluation der MR, wie die Mechanismen, den Schweregrad oder die kardiale Remodellierung, beitragen (2).

Belastungsuntersuchungen sind insbesondere bei primärer und ischämischer MR hilfreich. Hierbei können Symptome und eine verminderte funktionelle Belastbarkeit, wie ein Anstieg des SPAP über 60 mmHg, demaskiert werden. Dabei soll die Belastung durch Fahrradfahren oder Handgrip, nicht durch Dobutamin, getriggert werden. Dobutamin würde durch eine Vasodilatation eine falsch niedrige Graduierung der MR hervorrufen (1, 42, 49).

Weiterhin kann durch Belastungsuntersuchungen ein höherer Schweregrad der MR charakterisiert werden, wobei eine Erhöhung mit einem verstärkten Tethering assoziiert ist (59). Dieses Phänomen wird im nächsten Abschnitt erläutert.

1.7 Tentingvolumen

Die MV ist zwei entgegengesetzten Kräften ausgesetzt: Auf der einen Seite zieht die Verschlusskraft die Segel der MV in Richtung des LA, andererseits bewirken die Papillarmuskeln einen Zug der MV zum Apex. Bei einer MR kommt es dabei zu einem Überwiegen der zweiten Kraft (60, 61).

Neben dem durch die linksventrikuläre Dilatation bedingten asymmetrischen Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln auf die MV, auch als „tethering“ bezeichnet, kommt es zu einer sphärischen Umformung. Konsekutiv werden die Segelmobilität und ein vollständiges Schließen der MV verhindert. Die Appositionszone liegt nun weiter apikal. Dabei kommt es zu einem zeltartigen Aufspannen der MV-Segel, dieses Phänomen wird echokardiographisch als „tenting“ bezeichnet (60).

Das apikale Tenting der Segel wird im mittleren Teil des AML, wobei es dort maximal stattfindet, durch die sekundären Chordae tendineae verstärkt (62, 63). Dadurch wird eine vordere Segelvorwölbung erzeugt, hierbei entsteht das sogenannte "Möwenzeichen" (64).

Weiterhin wird das entstehende Tenting der MV durch die vorherrschenden Druckverhältnisse, insbesondere durch den erhöhten linksatrialen Druck, beeinflusst (65).

Das sich aufspannende Volumen zwischen den MV-Segeln und dem MA (Abbildung 3) kann als TV berechnet werden. Dieses wird als quantitatives Maß für den Grad der funktionellen MR in dieser Dissertation explorativ untersucht.

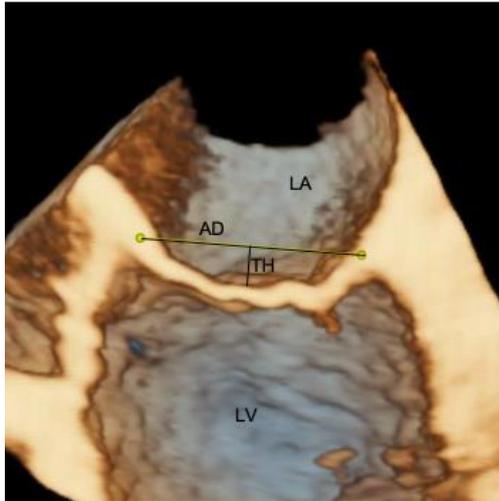


Abbildung 3: Darstellung des TV. Die Abbildung zeigt eine 3D-Aufnahme der MV, welche mithilfe der Software TomTec 4D MV Assessment erstellt wurde. Zwischen dem MA und der TH wird das TV aufgespannt. AD – Anulusdurchmesser, LA – linkes Atrium, LV – linker Ventrikel, MA – Mitralklappenannulus, MV – mitral valve (Mitralklappe), TH – Tentinghöhe, TV – Tentingvolumen

Nach dem Frame des MV-Schlusses, also in der frühen Systole, ist das TV am größten und fällt progressiv bis auf sein spätsystolisches Minimum, um schließlich endsystolisch langsam anzusteigen (66-70). Der prozentuale Abfall ist dabei bei Patienten ohne MR signifikant stärker als bei Patienten mit funktioneller oder ischämischer MR (71).

Die dynamischen Veränderungen des TV sind auf die Tentinghöhe und weniger auf die MA-Fläche zurückzuführen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die systolische Dynamik des TV durch eine systolische Kontraktion der linken Herzkammer beeinflusst wird. Jene Verbindung wird durch die dynamische Änderung der Tentingfläche und nicht durch die systolische Kontraktion der MA-Fläche bei Patienten mit funktioneller MR vermittelt (70).

Laut Kimura et al. sind die ringförmige Sattelform und die anulare Fläche die Determinanten für das TV (72). Subvalvulär stellt der posteromediale Winkel die einzige unabhängige Variable sowohl für den Schweregrad der MR als auch für das Tenting dar (72).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass das TV bei Patienten mit funktioneller MR signifikant höher ist als bei Patienten ohne MR (67, 68, 70, 71, 73-75). In der Studie von Song et al. wurde als Schwellenwert zur Diagnose einer MR ein TV von $\geq 6,02$ ml ermittelt (70).

Das frühsystolische TV ist dabei ein Prädiktor für die frühe EROA, was sich ebenfalls auf das spätsystolische TV und die EROA übertragen lässt (67). Außerdem sind ein zunehmendes Tenting und eine abnehmende Ringkontraktion mit einer erhöhten EROA assoziiert (76). Weiterhin stellt das TV bei einer zentralen MR einen unabhängigen Prädiktor für die logarithmisch transformierte 3D-VC dar (77). Laut den Studienergebnissen von Utsunomiya et al. bildet das TV ebenfalls einen unabhängigen Prädiktor für den Schweregrad einer zentralen MR (77). Auch in der Studie von Kimura et al. konnte in einer multivarianten Analyse, in Anpassung an das Alter, die LVEF und einen

Wandbewegungs-Score das TV als eine unabhängige Determinante für den Schweregrad der MR evaluiert werden (72). Bei Zeng et al. konnte bei Patienten mit ischämischer MR das TV als mit dem Schweregrad assoziierte Determinante bestimmt werden (78).

Für das TV existiert eine Differenz bezüglich des Geschlechtes, wobei das TV bei Männern größer ist als bei Frauen (69). Weiterhin konnten Korrelationen des TV mit der Körpergröße und der KOF evaluiert werden (79). Außerdem zeigt die prozentuale Veränderung des TV eine signifikant negative Korrelation zu dem maximalen TV, dem regurgitierenden Öffnungsbereich und der LVEF (70).

Durch mehrere Studien konnte bereits eruiert werden, dass die Parameter für die MV, unter die auch das TV fällt, eine exzellente Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit aufweisen (66-70, 78, 80).

Eine kardiale Asynchronie, beispielsweise bei einem Linksschenkelblock, führt zu einem verstärkten Tethering, in der Konsequenz reduziert es die Verschlusskraft des LV und trägt somit zum Schweregrad der MR bei (80).

Bei einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT, cardiac resynchronization therapy) konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination des verminderten Tetherings infolge einer Umkehr des linksventrikulären Remodelings und der erhöhten systolisch andauernden Spitzen der transmuralen Schlussdrücke eine günstige Veränderung der MV-Geometrie und damit ein erniedrigtes TV bewirkt werden kann (80). Weiterhin wurde bei Patienten nach einem MitraClip-Verfahren eine statistisch signifikante Reduktion des TV bestimmt, wobei diese bei Patienten mit zentraler MR stärker ausgeprägt war als bei Patienten mit exzentrischer MR. Patienten mit zentraler MR wiesen außerdem präoperativ ein höheres TV auf (77).

In der Studie von Armen et al. konnte außerdem eine Reduktion des TV nach einer Anuloplastie evaluiert werden (81).

Das Tethering ist nicht immer proportional zur linksventrikulären Dilatation. Bei einem stattgefundenen MI wurden je nach Lokalisation unterschiedliche Beobachtungen bezüglich des Tetherings eruiert (82). Häufig ist bei einer ischämischen MR nur ein Papillarmuskel betroffen. Dabei ist verstärkt der posteriore Papillarmuskel beteiligt, da dieser lediglich von einer Koronararterie (Endast des Ramus circumflexus oder der rechten Koronararterie) versorgt wird. Wenn dieser Papillarmuskel, beispielsweise in Folge eines posterioren MI, betroffen ist, kommt es eher zu einer Dislokation als bei einem geschädigten anterioren Papillarmuskel, da der anteriore durch die doppelte Blutversorgung aus Ramus circumflexus und Ramus interventrikularis anterior vor Ischämie geschützt ist (19, 83). Im Verlauf eines anterioren MI findet ein globales linksventrikuläres Remodeling statt. Dadurch wird ein symmetrisches Tethering mit einer apikalen Verlagerung beider Papillarmuskeln erzeugt (84), wobei ein zentraler Jet entsteht (82). Das lokale Remodeling bei einem inferioren MI führt jedoch zu einem verstärkten lokalen Tethering (64, 85), was in einem asymmetrischen Tethering (78) mit einem

exzentrischen Jet resultiert (82). Daraus ergibt sich laut der Daten von Watanabe et al. ein lokalisiertes Tenting, welches weniger gewölbt ist als das Tenting bei einem anterioren MI (63).

Patienten mit einem asymmetrischen weisen, verglichen zu Patienten mit einem symmetrischen Tethering, einen höheren Schweregrad der MR auf. Dementsprechend wurde im Gegensatz zu anderen Studien (70, 86, 87) bei Zeng et al. nur eine milde Assoziation zwischen dem TV und dem Schweregrad der MR gesehen, wobei diese Beobachtung auf ein symmetrisches Tethering beschränkt war (78). Zeng et al. vermuteten eine kleinere Fläche des MA und einen Pseudoprolaps des AML als Ursachen für die paradoxen Ergebnisse bei einem asymmetrischen Tethering. Daher spiegelt laut den Ergebnissen von Zeng et al. das TV der MV nicht vollständig den MR-Schweregrad wider, weshalb bei der Interpretation des Verhältnisses zwischen TV und Schweregrad das Muster des Tetherings berücksichtigt werden sollte (78).

Weil das TV ein dreidimensionales Phänomen ist, beinhaltet es alle geometrischen Komponenten des Tetherings und Tentings (70). Dazu zählen unter anderem die Fläche des Tentings und des MA (70). Durch diesen hohen Informationsgehalt könnte das TV ein geeigneter Messwert für eine Graduierung der MR sein (70).

1.8 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Bei einer sekundären MR kann eine eingeschränkte LVEF oder eine Linksherzdilatation beziehungsweise die Kombination beider Faktoren vorliegen. Daher sollte für die HI eine medikamentöse Einstellung laut Leitlinien erfolgen. Betroffene Patienten profitieren von einem Betablocker, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptorantagonisten, einem Aldosteronrezeptorantagonisten und einem Diuretikum. Bei Herzrhythmusstörungen sind weitere Medikamente zu ergänzen (5, 35, 37, 88).

Sowohl Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer als auch Angiotensinrezeptorantagonisten führen über eine Vasodilatation zu einer Senkung der Vor- und Nachlast (89). Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer verbessern außerdem die Symptomatik und Prognose des Patienten (90). Die bei einer Unverträglichkeit gegenüber Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern eingesetzten Angiotensinrezeptorantagonisten zeigen eine ähnliche positive Wirkung hinsichtlich der Mortalitätsreduktion (90). Eine Therapie mit einem Betablocker, wie in der hier genannten Studie von Groenning et al. stellvertretend Metoprolol, beeinflusst ebenfalls die Symptomatik und Prognose des Patienten positiv (91).

Weitere therapeutische Ansätze können bei entsprechender Indikation ein implantierbarer kardioverter Defibrillator (ICD, implantable cardioverter defibrillator) oder eine CRT sein. Bei einer CRT kann eine begleitende MR reduziert werden, eine alleinige MR stellt aber keine Indikation für

eine CRT dar (5, 92, 93). Die CRT erzielt über zwei Effekte eine Reduktion der MR: Eine Umkehr des linksventrikulären Remodelings vermindert das Tethering, was durch eine längere systolische Dauer hoher transmitraler Schließdrücke ergänzt wird (80).

Nach einer medikamentösen Optimierung der HI besteht bei Persistenz die Möglichkeit einer operativen oder interventionellen Versorgung. Es kommen je nach Ausmaß, Ätiologie und Entität der MR eine Rekonstruktion der Klappe oder eine Klappenersatz in Frage. Mögliche Verfahren sind Anuloplastierungen, eine gezielte Modifikation der Papillarmuskeln, die „Ring-to-string“-Methode oder ein zusätzliches perikardiales Netz (94, 95).

Eine perkutane Intervention ist zwar risikoärmer, jedoch ist diese in der Effektivität der chirurgischen Intervention unterlegen. Allerdings können dadurch kurzfristig Symptome vermindert werden, eine höhere funktionelle Kapazität, eine verbesserte LVEF, geringere linksventrikuläre Diameter und eine erhöhte Lebensqualität erreicht werden. Ein weiterer Vorteil besteht in der verminderten perioperativen Mortalität (37, 96-102). Dabei ist anzumerken, dass eine fortschreitende HI, welche häufig bei einer sekundären MR vorliegt, zu weiteren Umbauvorgängen des LV beiträgt, in dessen Konsequenz die MR aggravieren kann (103).

Prinzipiell kann ein Ersatz der MV mit einer biologischen oder mechanischen Klappe erfolgen. Die mechanische Klappe zeichnet sich zwar durch eine längere Lebensdauer aus, es besteht allerdings eine lebenslange Indikation zur Antikoagulation (104).

Bei einem Kombinationseingriff aus Koronararterienbypass (CABG, coronary artery bypass grafting) und MV-Rekonstruktion liegen eine verringerte perioperative Mortalität und ein verbessertes Überleben gegenüber der alleinigen CABG vor. Daher kann eine Indikation zur operativen Therapie der sekundären MR auch gegeben sein, wenn simultan ein CABG notwendig ist. Insbesondere bei myokardialer Vitalität, wenigen Komorbiditäten, belastungsinduzierter Dyspnoe und pulmonalarterieller Hypertonie wird eine kombinierte Operation bevorzugt (37). In allen anderen Fällen sollte das individuelle Risiko-Nutzen-Profil für den Patienten in einem interdisziplinären Herzteam eruiert werden (102). Jedoch konnte bei einer mittelgradigen MR bisher kein Nutzen einer simultanen Klappenoperation zu einem CABG gezeigt werden (37, 105).

Eine Level IC Evidenz liegt für eine Operation bei einer LVEF > 30 % und einer hochgradigen MR bei einem indizierten CABG vor. Bei einer niedrigeren LVEF sollte diese nur durchgeführt werden, wenn die Patienten symptomatisch sind, eine Revaskularisierungsmöglichkeit und eine myokardiale Vitalität aufweisen. Kein Eingriff an der MV sollte bei einer LVEF von < 15 % vorgenommen werden. Wenn eine operative Revaskularisierungsmöglichkeit fehlt, sollte nur operativ interveniert werden, wenn die Patienten bei einer LVEF > 30 % unter optimaler medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind und ein niedriges operatives Risiko besteht. Bei einem erhöhten operativen Risiko kann die Möglichkeit einer perkutanen Intervention eruiert werden. Wenn die LVEF jedoch stark eingeschränkt

ist, sollten interventionelle Verfahren sorgfältig gegenüber ventrikulären Devicesystemen oder einer Herztransplantation abgewogen werden (37).

Die Fehlklassifikation von einer mittelgradigen MR kann zu unnötigen Eingriffen führen. Bei einem integrativen Ansatz, bei dem unter anderem ein niedrigerer Grenzwert der EROA von $\geq 0,20 \text{ cm}^2$ für eine hochgradige MR gilt, konnte das Outcome für den Patienten nicht verbessert werden. Zusätzlich traten mehr Komplikationen, wie neurologische Ereignisse oder supraventrikuläre Arrhythmien, auf (2, 37, 105).

Damit lässt sich schlussfolgern, dass eine Graduierung der MR mit niedrigeren Grenzwerten der EROA problematisch ist, wenn keine Verbesserung hinsichtlich des Remodelings und Outcomes für kathetergestützte Interventionen bei einer mittelgradigen MR gegeben ist. Hier besteht hinsichtlich einer feineren Abstufung der mittelgradigen MR weiterer Forschungsbedarf (2, 37).

Eine an Bedeutung zunehmende Alternative stellt das MitraClip-System dar, welches durch eine mittige „Nahtbrücke“, in Anlehnung an die Alfieri-Nahttechnik, zwischen den MV-Segeln eine liegende Acht konstruiert und folglich die Insuffizienz verringert. Durch das Auflegen, Ausrichten und den folgenden Schluss des Clips an beiden Segeln kommt es zu einem Annähern des AML und PML, wobei gleichzeitig der Mitraring gerafft wird (106-108).

Zuvor muss allerdings eine begleitende MV-Stenose mit einem mittleren Gradienten $\geq 5 \text{ mmHg}$ ausgeschlossen werden. Weiterhin würde eine rheumatisch oder kalzifizierend restriktive Segelmorphologie zu einem erhöhten mittleren MV-Gradienten unter einer MitraClip-Implantation führen oder die sichere MitraClip-Verankerung riskieren. Weitere Kontraindikationen sind linksseitige Vorhof- oder Ventrikelthromben oder eine aktive MV-Endokarditis (18).

Die chirurgische Operation der MV stellt bei einer primären MR weiterhin den Standard dar. Bei einem hohen operativen Risiko bei symptomatischen Patienten mit fehlender medikamentöser Stabilisierungsoption kann ein MitraClip eine geeignete Alternative darstellen. Auch bei lediglich bedingt geeigneter Klappenanatomie kann die Prozedur im Sinne einer Ultima Ratio durchgeführt werden, da der Clip intraprozedural wieder geborgen werden kann (38).

Eine operative Revaskularisation mit MV-Rekonstruktion sollte primär bei der sekundären MR mit Ischämienachweis erfolgen. Bei fehlender Option der chirurgischen Revaskularisation kann bei symptomatischen Patienten, einer Lebenserwartung > 1 Jahr und eingeschränkter LVEF eine MitraClip-Intervention in Betracht gezogen werden. Diese Gruppe stellt dabei die häufigste Indikation für einen MitraClip in der klinischen Praxis dar (37, 38).

Bei der Verwendung dieses Verfahrens bei einer hochgradigen MR konnte ein günstiges Remodeling vom LA und LV beobachtet werden. Fraglich ist allerdings der Nutzen bei Patienten mit einer mittelgradigen MR (2, 109).

Weiterhin ist der prognostische Nutzen bei einer hochgradigen MR im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie umstritten (83). Anhand von Propensity-Score-gepaarten Daten aus

monozentrischen retrospektiven Studien konnte jedoch die Überlegenheit der MitraClip-Prozedur gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie sowie die Gleichwertigkeit mit der chirurgischen Therapie gezeigt werden (110-112). Weitere Studien für eine finale Einschätzung des Nutzens des MitraClip-Systems sind abzuwarten.

Gemäß Baldus et al. (38) stellt die Anuloplastie ein weiteres potenzielles Verfahren dar. Diese kann chirurgisch über eine Raffung des Klappenrings oder direkt interventionell über ein Cardioband erfolgen. Dabei wird die mit Polyester überzogene Drahtkonstruktion entlang des posterioren MA mit Schraubankern im Myokard befestigt und anschließend mittels Kathetermechanismus gerafft. Durch die daraus resultierende Reduktion des septolateralen Klappendurchmessers und des Schweregrades der MR kann eine funktionelle Verbesserung für die Patienten erzielt werden (113). Alternativ kann die Anuloplastie auch indirekt über den Koronarvenensinus erfolgen (38).

Es lässt sich schlussfolgern, dass die operativen Verfahren in klinischen Studien nur eine Prognoseverbesserung bei Patienten mit einer hochgradigen MR erzeugen. Hinsichtlich des MitraClip-Systems sind klare Indikationsstellungen abzuwarten. Das System kann dennoch beispielsweise bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger sekundärer MR, hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 30 %, auch > 30 % bei relevanten Komorbiditäten) und fehlenden Optionen zur operativen Revaskularisierung eine Behandlungsoption darstellen (18). Insgesamt gesehen ist für eine gezielte und prognoseverbesserte Therapie eine präzise Diagnosestellung und Graduierung der MR erforderlich, welche in dieser Arbeit thematisiert wird.

1.9 Prognose der Mitralklappeninsuffizienz

Die Prognose der MR ist abhängig von zahlreichen Faktoren, speziell von der Einteilung in eine primäre und sekundäre Genese. Entscheidend ist außerdem, ob die MR akut aufgetreten ist oder sich langsam entwickelt hat.

Patienten mit einer funktionellen MR haben, verglichen mit Patienten, die an einer strukturellen MR leiden, ein vermindertes Überleben (114).

Insbesondere nehmen die erfolgten Therapien einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der MR. Als weitere prognostische Faktoren sind das Alter, Komorbiditäten, die klinische Symptomatik und echokardiographische Befunde zu nennen. Besonders entscheidend ist dabei neben der LVEF und den Diametern des linken Herzens der vorliegende Schweregrad der MR. Auch Komorbiditäten wie ein VHF oder eine pulmonale Hypertonie gelten als wichtige prognostische Faktoren. Relevant sind weiterhin eine neurohumorale Aktivierung, messbar durch das BNP und eine erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Insbesondere kardiale Veränderungen, wie eine eingeschränkte LVEF, tragen zu einer verschlechterten Prognose bei einer MR bei. Patienten mit

hochgradiger MR weisen eine kardiale Ereignisrate von 10 % jährlich auf, zu diesen werden Tod durch kardiale Ursache, HI und VHF gezählt. Auch bei fehlender klinischer Symptomatik treten bei den Patienten mehr kardiale Komplikationen auf, wie beispielsweise ein plötzlicher Herztod bei 0,8 %, wobei die Normalbevölkerung einen Wert von 0,4 % aufweist. Während bei Patienten mit einer mittelgradigen MR eine jährliche Sterberate von 3 % ermittelt wurde, verdoppelt sich diese bei den Patienten mit einer hochgradigen MR (1, 5, 51, 115-117).

Eine abnehmende LVEF, ein zunehmender linksventrikulärer endsystolischer und -diastolischer Durchmesser korrelieren signifikant mit dem Risiko des kardialen Todes (114). Hierbei wird das Mortalitätsrisiko bereits bei einem um 1 mm zunehmenden, linksventrikulären, endsystolischen Durchmesser um 2,5 % erhöht. Eine einprozentige Abnahme der LVEF führt zu einer Steigerung um 1,8 % (118).

Bei symptomatischer, degenerativer MR findet sich eine Letalität von 6 % pro Jahr, eine 10-Jahres-Inzidenz von > 60 % für eine HI und 30 % für ein VHF bei konservativem Procedere (119).

1.10 Zielsetzung der Arbeit

Für Methodenauswahl und Zeitpunktfestlegung der therapeutischen Intervention bei einer MR ist eine genaue Evaluation mittels Echokardiographie von hoher klinischer Relevanz. Die MR zu graduieren erfordert allerdings, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben, eine Kombination mehrerer echokardiographischer Parameter, welche störanfällig und aufwendig sind. Ziel dieser Studie war es, erste explorative Untersuchungen für das TV durchzuführen. Diese sollten zeigen, ob sich das TV als supportiver Parameter zur schnellen und präzisen Graduierung der funktionellen MR eignet. Im Rahmen unserer Studie sollte hierbei das TV, welches mittels TEE erhoben wurde, mithilfe einer automatischen Software (TomTec 4D MV Assessment) ausgewertet werden. Dabei lautete die konkrete Fragestellung, ob sich ein Schwellenwert für das TV bei Patienten mit mittel- oder hochgradiger funktioneller MR, in Abgrenzung zu Patienten mit einer maximal leichtgradigen MR, definieren lässt. Anschließend sollten mögliche Korrelationen mit biometrischen Patientendaten und echokardiographischen Graduierungsparametern untersucht werden. Nachfolgend sollte exploriert werden, ob das Geschlecht, Symptome, Erkrankungen, Prozeduren und Devices zu Veränderungen in der TV-Höhe führen. Abschließend wurde geprüft, ob sich das TV zwischen Patienten mit mittel- und hochgradiger MR unterscheidet.

2. Methoden

Das Ziel dieser Studie lag in der Evaluation des TV hinsichtlich seiner Eignung zur Graduierung der MR. Hierfür wurden 3D-Datensätze, welche mittels TEE aufgenommen wurden, ausgewertet. In diesem Abschnitt wird deshalb die Bestimmung des TV mittels der Software TomTec 4D MV Assessment erklärt. Weiterhin werden die Studienpopulation und die statistische Methodik charakterisiert.

2.1 Studienpopulation

Im Zeitraum vom 14.08.2017–25.03.2019 wurden 135 Patienten, die routinemäßig eine TEE in der Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Campus Charité Mitte erhalten haben, in diese Studie inkludiert.

Einschlusskriterien für die Studie waren die Einwilligung des Patienten, eine gute Schallbarkeit und ein Alter über 18 Jahren.

Zum Ausschluss aus der Studie führten eine strukturell veränderte Morphologie der MV und eine unzureichende Bildqualität. Als strukturelle Abnormalitäten wurden anhand von Zoghbi et al. myxomatöse, degenerative, infektiöse, inflammatorische oder kongenitale Veränderungen definiert (2). Die Studienpopulation reduzierte sich auf 107 Patienten aufgrund fehlender Bilder und Artefakten in den 3D-Frames und weil die MV der exkludierten Patienten einen Prolaps, einen Zustand nach (Z. n.) Valvuloplastie oder Ersatz aufwies. Demnach wurden nur Patienten mit einer MR entsprechend der Carpentier-Klassifikation I oder IIIb betrachtet.

Eine Kategorisierung der verbliebenen Patienten erfolgte je nach Schweregrad, welcher durch die TEE ermittelt wurde (Abbildung 4). Patienten mit keiner MR wurden als MR 0, mit leichtgradiger als MR 1, mit mittelgradiger als MR 2 und mit hochgradiger als MR 3 kodiert. In der Gruppe A waren Patienten mit MR 0 und 1 inkludiert, während die Gruppe B von Patienten mit MR 2 und 3 gebildet wurde.

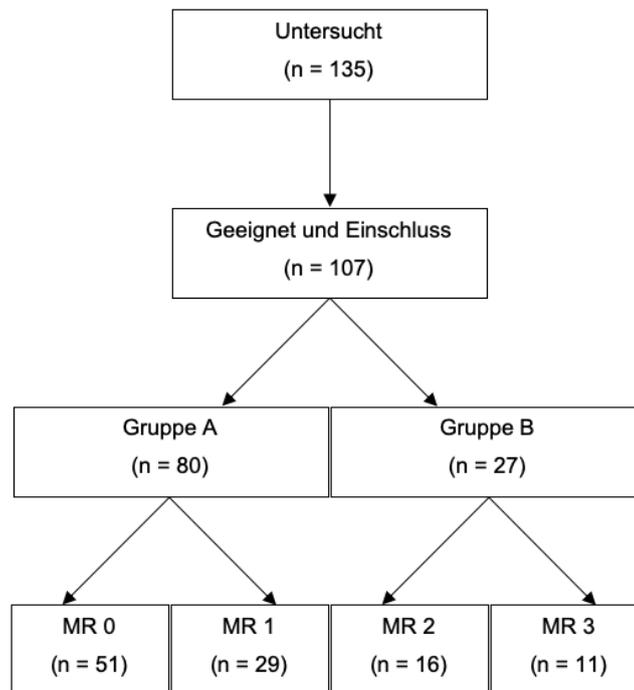


Abbildung 4: Flowchart der Patientenselektion der Studienpopulation.

MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)

2.2 Datenerhebung

Die Echokardiographie erfolgte entweder mit dem Ultraschallgerät Philips EPIQ 7 mit der Ultraschallsonde X7-2t oder mittels der General Electric Vivid E95 mit einer 6VT-D-TEE-Sonde. Alle Untersuchungen wurden nur im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt. Es erfolgte lediglich eine erweiterte pseudonymisierte Auswertung der erfassten Bilder nach der Untersuchung mit der Software TomTec 4D MV Assessment ohne eine zusätzliche Belastung für den Patienten.

Die Datenerhebung und -verarbeitung verlief unter Beachtung des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes. Weiterhin wurden zur Erstellung dieser Dissertation die „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ eingehalten. Für die Studie liegt eine Genehmigung der Ethikkommission der Charité vor.

Im Rahmen einer biometrischen Berechnung wurde eine benötigte Fallzahl (Patienten ohne MR) von $n = 100$ ermittelt, mit welcher basierend auf einer Standardabweichung (STD) von 0,5 ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) mit einer Genauigkeit von 0,1 bestimmt werden kann. Bei Patienten mit MR wurde ebenfalls eine Fallzahl von $n = 100$ berechnet. Die Fallzahlschätzung wurde mit der Software nQuery + nTerim 4.0 am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie durchgeführt.

2.3 Patientendaten

In dieser Studie wurden als Basisparameter das Alter in Jahren, das Geschlecht, die Körpergröße in cm und das Körpergewicht in kg registriert. Die entsprechenden Werte konnten aus den digitalen Patientenakten entnommen werden (Centricity CARDDAS Version 3.5, Centricity Cardio Workflow V7.0 SP4). Aus diesen Parametern wurden der BMI in kg/m² und die KOF in m² nach der Formel von DuBois berechnet (120).

Als echokardiographische Parameter wurden die LVEF, weitere Vitien, ein vorhandener Aortenklappenersatz (AKE) oder kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI, transcatheter aortic valve implantation), der SPAP und Parameter zur Graduierung der MR ermittelt. Letztere beinhalteten die EROA, den PISA-Radius, die VC und das RV.

Weiterhin wurden die HF und ein stattfindendes VHF während der 3D-Aufnahme registriert.

Für die LVEF wurde die teilweise deskriptive Beschreibung im Befundtext in definierte Prozentwerte übersetzt, wobei für eine erhaltene LVEF ein Wert von 60 % kodiert wurde. Eine eingeschränkte LVEF wurde ab < 55 % definiert.

Ein pathologischer SPAP wurde gemäß der Studie von Lam et al. ab Werten ≥ 35 mmHg angenommen (121).

Außerdem wurden als Grunderkrankungen Symptome, Erkrankungen, Prozeduren und Devices des Patienten gelistet. Bei den kardiologischen Grunderkrankungen wurde sich auf das NYHA-Stadium, ein VHF, eine stattgefundene Pulmonalvenenisolation (PVI), einen AHT, eine DCM, einen ICD, einen Schrittmacher (PM, pacemaker) und eine koronare Herzerkrankung (KHK) fokussiert. Bezüglich einer KHK wurden die Anzahl der betroffenen Koronargefäße, ein Z. n. MI, ein Z. n. perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PCI, percutaneous coronary intervention) und ein CABG detektiert. Als zusätzliche Erkrankungen wurde eine Hyperlipoproteinämie (HLP), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), der Z. n. transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Apoplex, ein Diabetes mellitus (DM), der Grad einer chronischen Niereninsuffizienz anhand der National Kidney Foundation (NKF)-Stadieneinteilung und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) betrachtet. Die Diagnosen wurden dabei aus der medizinischen Dokumentation der Klinik (SAP IS-H release 618 mit i.s.h.med) übernommen. Insbesondere eine DCM und eine HLP wurden nur bei der schriftlich fixierten Diagnose angenommen.

Der Parameter VHF wurde in zwei Kategorien betrachtet. Das Kriterium VHF war erfüllt, wenn bei dem Patienten in seinen Diagnosen ein VHF gelistet war. Zusätzlich wurde auch das während der Untersuchung auftretende VHF registriert.

Eine Nierenfunktionseinschränkung wurde gemäß der NKF folgend definiert: Stadium 1 entsprach einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ≥ 90 ml/min, Stadium 2 einer GFR von 60-89 ml/min, Stadium 3 einer GFR von 30-59 ml/min, Stadium 4 einer GFR von 15-29 ml/min und Stadium 5 einer GFR von < 15 ml/min (122).

Der Schweregrad der MR wurde anhand der oben aufgeführten Parameter mithilfe der TEE ermittelt. Dabei erfolgte eine Graduierung in keine, leicht-, mittel- und hochgradige MR, wobei eine minimale zu der nicht relevanten MR gezählt wurde.

2.4 Messung des Tentingvolumens

Initial wurde von den Mitarbeitern in der Echokardiographie ein 3D-Datensatz der MV akquiriert. Die Aufnahme erfolgte im Rahmen der TEE EKG-getriggert, wobei die MV komplett abgebildet sein musste. Jeder Datensatz wurde dann als DICOM-Datei auf dem Server der Charité - Universitätsmedizin Berlin gespeichert.

Anschließend erfolgte die Auswertung mit der Software TomTec 4D MV Assessment Version 4.6 (TomTec Imaging Systems GmbH, München, Deutschland). Die Software generiert automatisch anatomische Strukturmodelle, wie beispielsweise vom MA, von den Segeln oder der Koaptationszone der MV und erlaubt damit eine morphologische und funktionelle Analyse. Eine automatische Konturerkennung des MA und der Segel der MV ermöglicht dadurch eine umfassende Bewertung und Quantifizierung der Anatomie und Funktion dieser Klappe.

Nach Auswahl eines geeigneten 3D-Datensatzes (Abbildung 5) erfolgten die mittsystolischen Berechnungen der Parameter. Die Selektion einer geeigneten 3D-Aufnahme wurde durch die mehrdimensionale Darstellung erleichtert. Dabei waren neben drei zweidimensionalen Schnittkonstruktionen auch eine 3D-Rekonstruktion dargestellt. Die Analyse umfasste zwölf manuelle Anpassungen in vier Sektionen. Bei präziser Justierung im ersten Teil waren selten Veränderungen in den nachfolgenden Abschnitten nötig.

Anfangs bestand die Option Helligkeits- und Kontrastanpassungen der MV vorzunehmen, welche die folgenden manuellen Einstellungen durch eine verbesserte Differenzierung der kardialen Strukturen erleichterte.

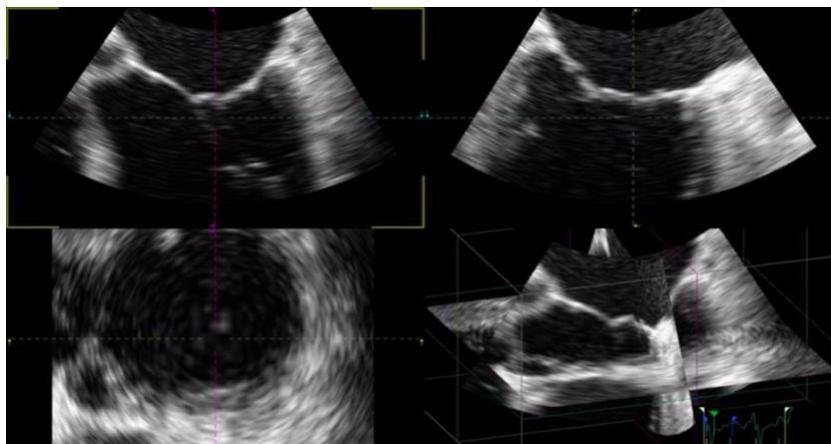


Abbildung 5: Auswahl einer geeigneten 3D-Aufnahme der MV.

MV – mitral valve (Mitralklappe)

In der Anpassungsansicht wurden sechs echokardiographische Schnitte dargestellt, welche in der Abbildung 6 gezeigt sind. Dort standen sich jeweils paarweise zwei lange Achsen (LAX, long-axis) orthogonal gegenüber. Ergänzt wurden diese Ansichten durch einen apikalen 3-Kammerblick (3Ch, 3-chamber) und eine kurze Achse (SAX, short axis).

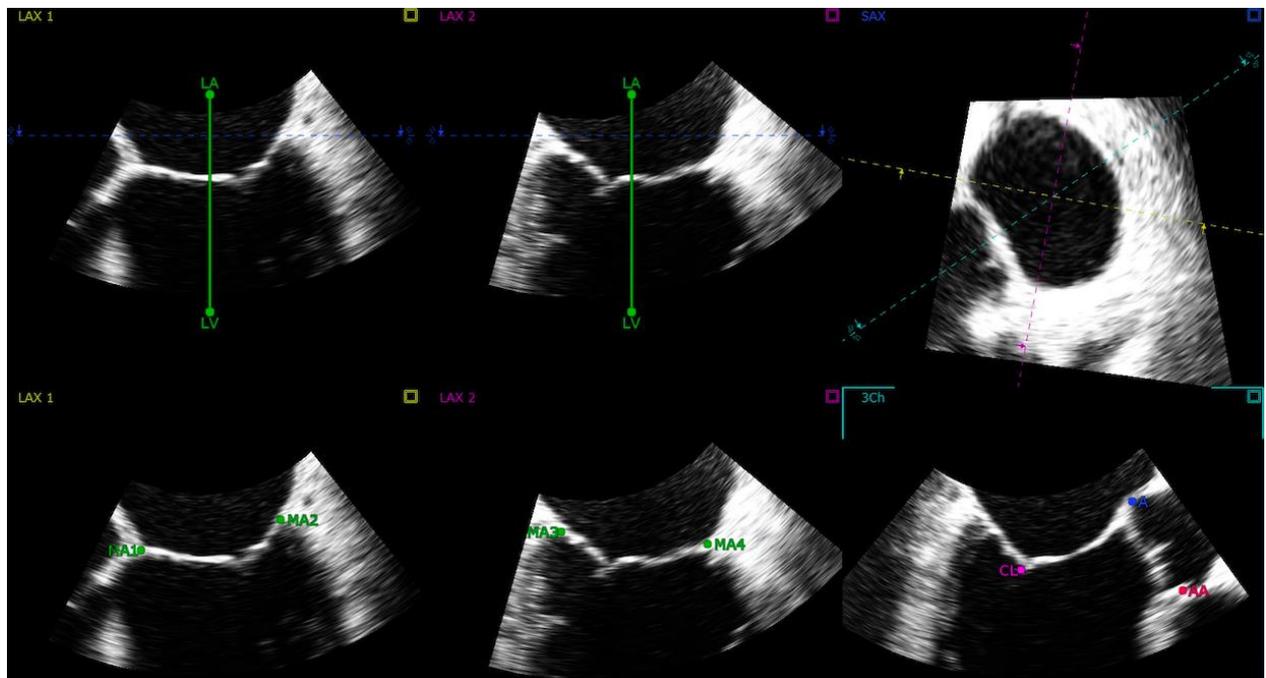


Abbildung 6: Anpassungsansicht: Darstellung von vier LAX, einem SAX und einem 3Ch.

A – anteriorer Markierungspunkt, AA – Aortenklappenannulus, CL – coaptation of the leaflets (Segelkoaptation), LA – linkes Atrium, LAX – long-axis (lange Achse), LV – linker Ventrikel, MA – Mitralklappenannulus, SAX – short axis (kurze Achse), 3Ch – 3-chamber (3-Kammerblick)

Das TV der MV sollte nur systolisch analysiert werden. Wenn die Software die Systole nicht automatisch erkannte, war es nötig mit den Zeitmarkern im angezeigten EKG die Enddiastole und -systole zu markieren (Abbildung 7). Das erste blaue Dreieck stellte die Enddiastole, das zweite die Endsystole dar. Durch das nach unten zeigende, grüne Dreieck wurde der Zeitpunkt des aktuellen Frames im EKG markiert. Resultierend ergaben sich ausschließlich Frames, in denen die MV geschlossen war. Dieser Schritt war nötig, da das TV exakt mittsystolisch, visualisiert mit einem roten Strich, ermittelt werden sollte. Es war außerdem möglich, die nächste Herzaktion auszuwählen.

Das Positionieren der geforderten Punkte wurde erleichtert, wenn das exakt mittsystolische Frame ausgewählt wurde und dort die Sequenz stoppte. Bis auf den Punkt der Segelkoaptation (CL, coaptation of the leaflets) ließen sich alle anderen Justierungen im Standbild präzise vornehmen.

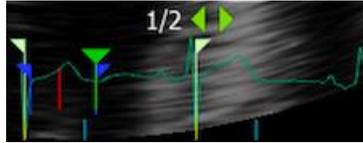


Abbildung 7: Einstellen der Systole im EKG.

EKG – Elektrokardiogramm

Im ersten Teil erfolgte die Anpassung in sechs Schnitten. Die Software setzte jeweils Orientierungspunkte (Abbildung 6), die anhand des eingeblendeten Toolspaces noch präzisiert werden konnten. Durch Verwendung zweier Punkte, von denen der eine im LA (Abbildung 8: LA) und der zweite in Richtung des Apex (Abbildung 8: LV) platziert wurde, entstand in den LAX eine Gerade. Diese verlief links (Abbildung 8A) beziehungsweise rechts (Abbildung 8B) der Koaptationszone und orthogonal zum MA. Jene Geraden ergaben in der SAX eine Schnittlinie (Abbildung 9), welche sich mittig vom LA befand. Die zentrale Positionierung der zwei Landmarken LA (Abbildung 8) ermöglichte in dieser Einstellung den mittigen Schnittpunkt der Geraden im LA (Abbildung 9).

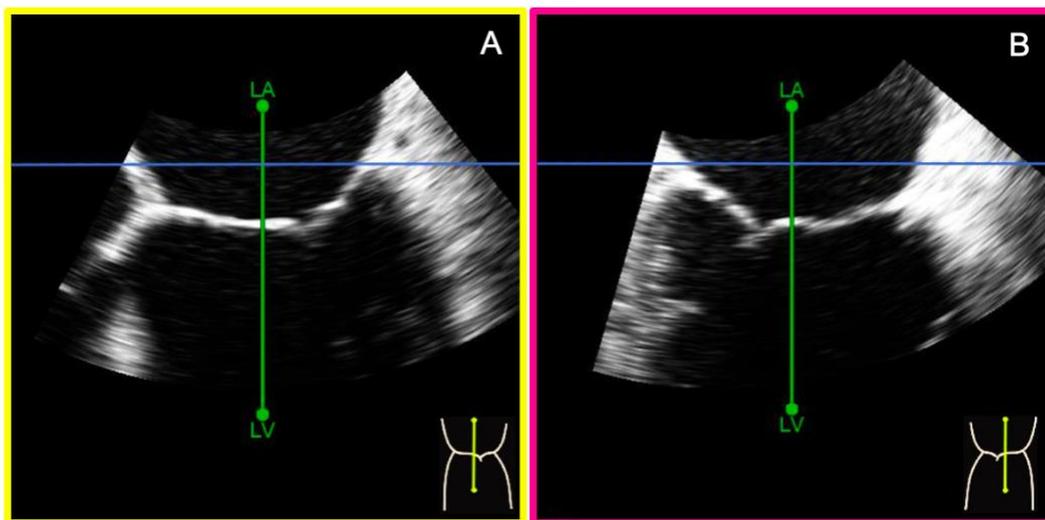


Abbildung 8: Justieren der LAX. Die Landmarke LA befindet sich mittig im LA, die Landmarke LV wird in Richtung Apex im LV positioniert. In A verläuft die Gerade links der Koaptationszone, in B rechts.

LA – linkes Atrium, LAX – long-axis (lange Achse), LV – linker Ventrikel

Durch das Einstellen der dunkelblauen Schnittlinie (Abbildung 8) in den LAX wurde die Schnitthöhe der SAX definiert. In der SAX waren, wie in der Abbildung 9 zu erkennen, die Schnittlinien der LAX und des 3Ch markiert. Der Schnittpunkt dieser Geraden lag dabei mittig im LA. Dabei waren die Schnittlinien der LAX in pink und gelb markiert, die zugehörigen Bilder sind farblich in der Abbildung 8 dargestellt. Die türkise Schnittlinie für den 3Ch musste in dieser Ansicht mittig durch die Aortenklappe und das LA verlaufen, wobei dieses durch Rotation dieser Schnittlinie erreicht wurde (Abbildung 9).

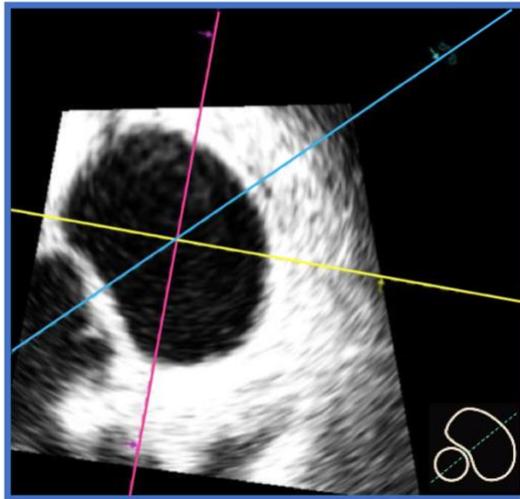


Abbildung 9: Einstellen der Schnitlinien in der SAX.

SAX – short axis (kurze Achse)

Als nächstes wurden die Orientierungspunkte für den MA (MA1-MA4) in den LAX gesetzt (Abbildung 10).

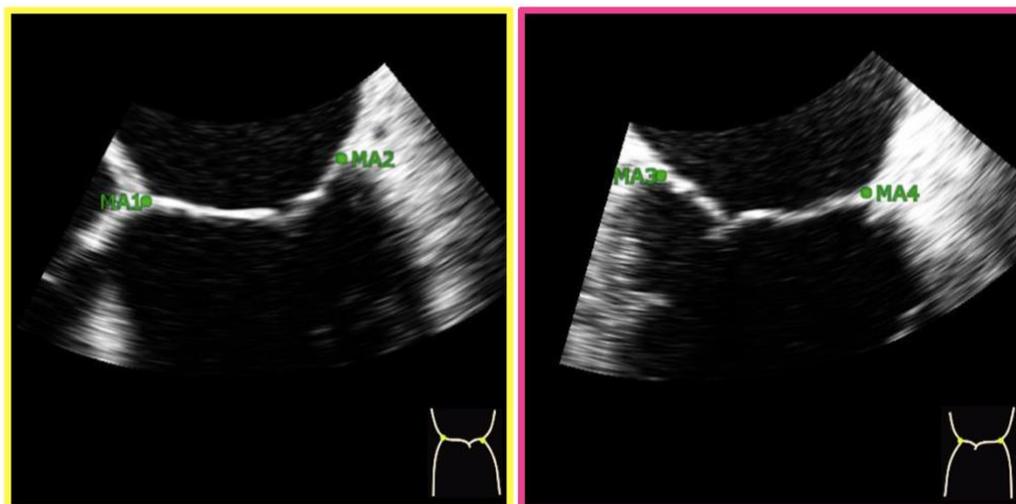


Abbildung 10: Positionieren der MA-Orientierungspunkte (MA1-MA4) in den LAX.

LAX – long-axis (lange Achse), MA – Mitralklappenannulus

Im 3Ch wurden der anteriore Orientierungspunkt (A) am Ende des AML und der CL an der Spitze des Segels positioniert (Abbildung 11). Die Justierung des CL wurde anhand durchlaufender Sequenzen, bei denen sowohl das Öffnen als auch das Schließen der MV ersichtlich waren, erleichtert. Der Punkt für den Aortenklappenannulus (AA) wurde ebenfalls im 3Ch platziert (Abbildung 11).

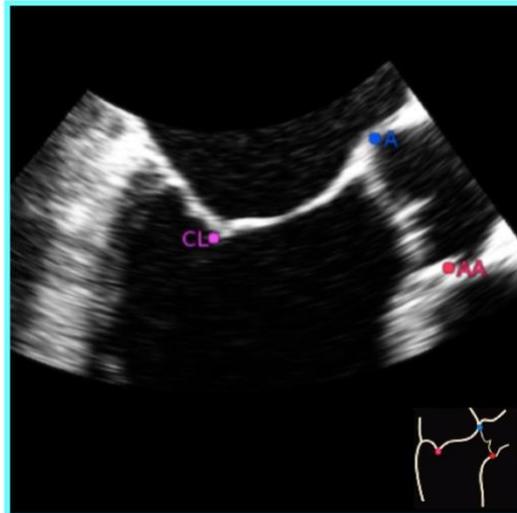


Abbildung 11: Setzen der Orientierungspunkte im 3Ch (A am Ende des AML, AA an dem Aortenannulus, CL an der Segelspitze).

A – anteriorer Markierungspunkt, AA – Aortenklappenannulus, AML – anterior mitral leaflet (anteriores Mitralklappensegel), CL – Koaptationspunkt, 3Ch – 3-chamber (3-Kammerblick)

Anschließend erfolgte die statische Modellprüfung. Hierbei sollte das automatisch detektierte Modell der MV überprüft und korrigiert werden. Dabei standen sowohl eine Ansicht des MA, der Koaptation, eine SAX und ein rekonstruiertes 3D-Modell der MV zur Verfügung (Abbildung 12). Die Modelle des MA und der Koaptation konnten durch das Drehen der Schnittachsen in der SAX um 360° rotiert werden, wobei die Farben pink und gelb das Schnittbild kodierten (Abbildung 12). Durch das Verschieben der blauen Schnittachse in den Ansichten des MA und der Koaptation wurde die Position der SAX in den Ansichten eingestellt.

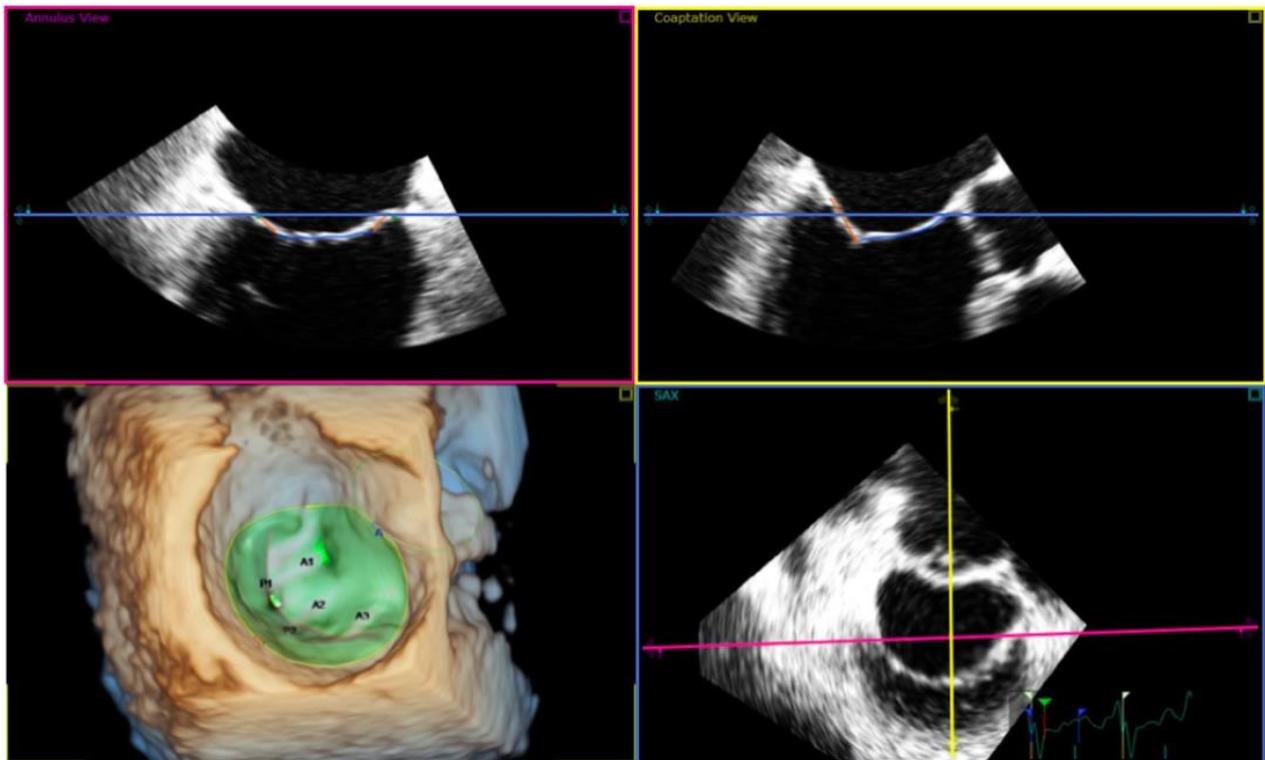


Abbildung 12: Ansichten in der statischen Modellprüfung. Im linken unteren Bild sind die Segmente der MV-Segel benannt.

MV – mitral valve (Mitralklappe), SAX – short axis (kurze Achse)

In den Ansichten konnte bei Bedarf die vorgeschlagene Kontur der Segel und des MA noch präzisiert werden (Abbildung 13). Die Ansicht des MA wies ihren Rotationspunkt in der Mitte der MV auf, weshalb dort Änderungen der MA-Kontur vorgenommen werden konnten (Abbildung 13A). Justierungen der Koaptation und der Segelkonturen konnten in der Koaptationsansicht durchgeführt werden, da sich hier das Zentrum der Rotation am anterioren MA befand (Abbildung 13B).

Eine Visualisierung des systolischen Modells erfolgte in der dynamischen Modellprüfung. Hier konnten ebenfalls die Anpassungen, wie bei der statischen Modellprüfung, vorgenommen werden. Das Ziel war dabei die Überprüfung und Korrektur der automatisch detektierten Segelkonturen in allen systolischen Frames.

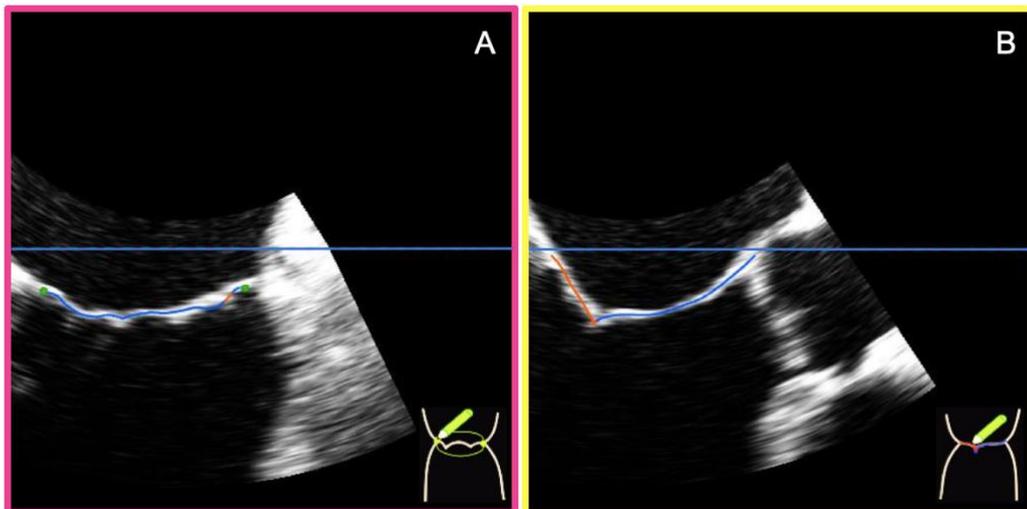


Abbildung 13: Bearbeiten der 3D MV-Modellkonturen im statischen und dynamischen Modell. In A (Anulusansicht) wurden die Anuluspunkte korrigiert, in B (Koaptationsansicht) die Segelkonturen.
 MV – mitral valve (Mitralklappe)

Es war jedoch nur in der statischen Modellprüfung möglich, Veränderungen an der Kommissur vorzunehmen. Dazu standen in einer neuen Ansicht zwei 3D-Ansichten zur Verfügung, wobei in Abbildung 14B das Öffnen und Schließen der MV animiert wurde. Eine Renderingsfunktion erlaubte eine klare und detaillierte Wiedergabe der MV-Koaptation. In der Abbildung 14A konnte die Kommissur durch Mausklicks justiert werden.

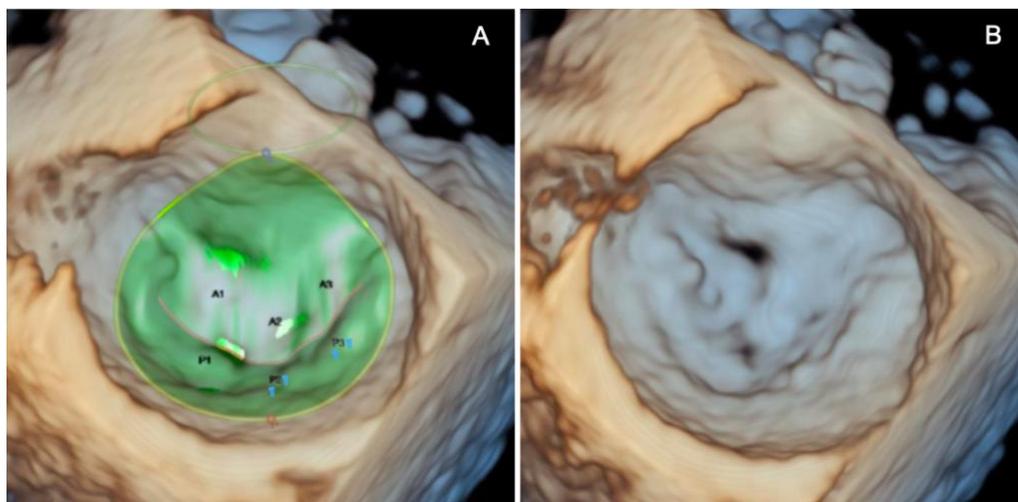


Abbildung 14: 3D-Modelle zur Justierung der Kommissur in A, in B Momentaufnahme einer ablaufenden Videosequenz. In A sind die Segmente der MV-Segel benannt.
 MV – mitral valve (Mitralklappe)

Anschließend war es möglich, eigene Messungen vorzunehmen, die Analyse abzuschließen und die Messungen zu exportieren. Mittels der Software wurde eine Vielzahl von Parametern berechnet, wobei in unserer Studie nur das TV weiter evaluiert wurde. In der Analyse konnte zwischen

verschiedenen Anzeigemodi gewählt werden. Das D´art Layout reduzierte das 3D-Modell auf die für die Analyse relevante Daten. Ein Ergebnislayout erlaubte eine eventuelle Revision der Daten. Bei dem Fünf-Kachel-Layout konnten durch Drehung der Schnitlinien im 3D-Modell drei neue Ansichten generiert werden (Abbildung 15). Auch hierbei verwies die Farbe der Schnitlinie auf das zugehörige Schnittbild. Zusätzlich lag eine weitere Ansichtsmodalität vor, in welcher durch das Verschieben der Schnitlinien unterschiedliche LAX generiert wurden.

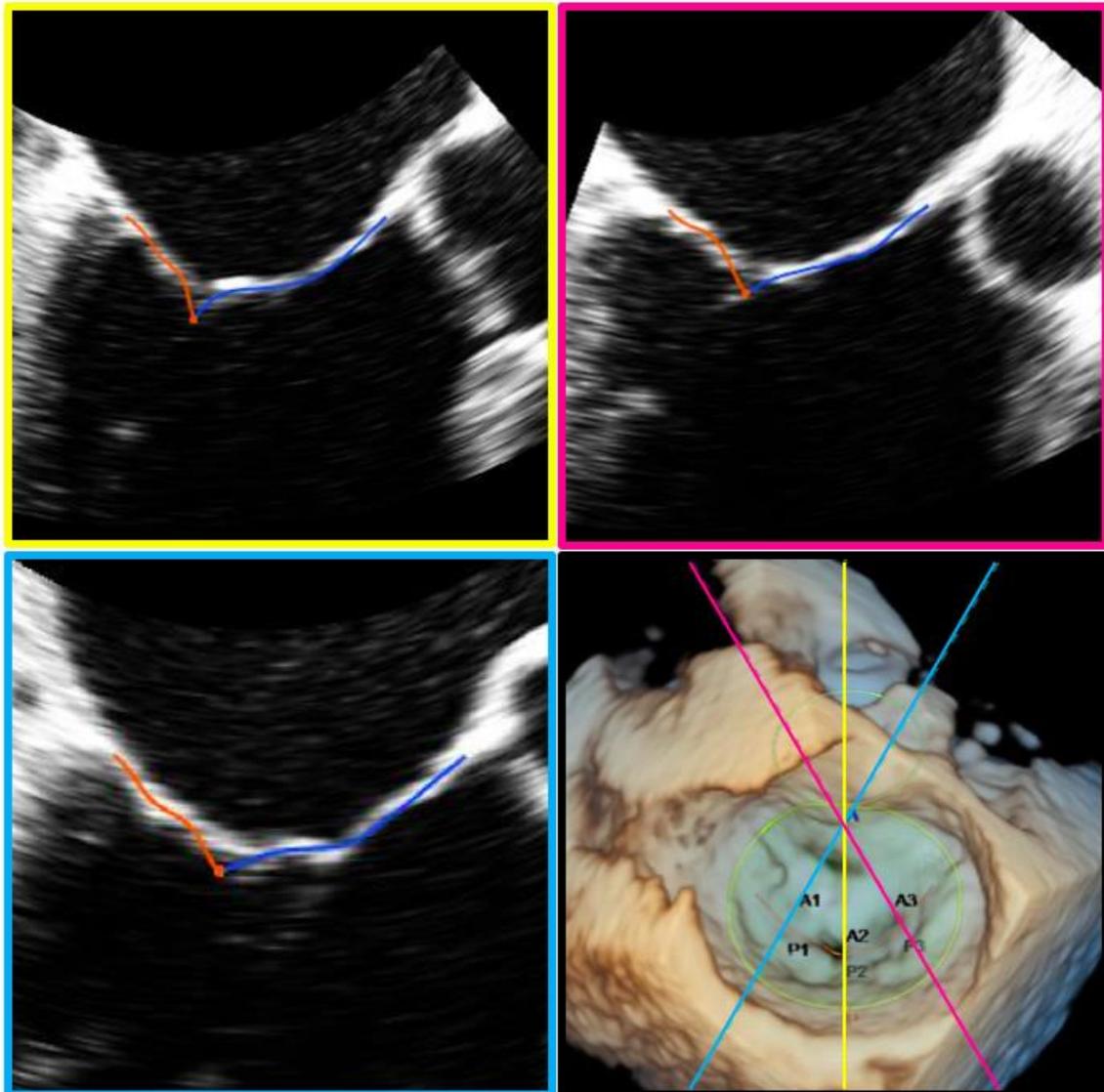


Abbildung 15: Fünf-Kachel-Layout. Im 3D-Modell sind die Segmente der MV-Segel benannt.
MV – mitral valve (Mitralklappe)

Für die manuelle Justierung, Analyse und Datenexport wurden circa drei Minuten benötigt. Jedoch wurde bei dieser Studie der Mittelwert aus drei Messungen gebildet.

2.5 Statistische Methodik

Die exportierten Daten aus der TomTec Software wurden in Microsoft Excel 2019 tabellarisch archiviert. Alle Berechnungen wurden anschließend mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt. Die Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2019, IBM SPSS Statistics 25 und Prism 7.0a erstellt.

Zunächst wurden die Basisdaten der Studienpopulation erhoben, welche bereits im Abschnitt 2.3 erörtert wurden. In den Tabellen wurde bei metrischen Daten der Mittelwert mit STD und der Median mit dem 25. und 75. Perzentil in eckigen Klammern angegeben. Eine Normalverteilung wurde mit dem Zeichen \circ gekennzeichnet. Im Text wurden die Daten dann als Mittelwert \pm STD und bei fehlender Normalverteilung als Median [25.-75. Perzentil] berichtet. Dabei wurden in der gesamten Arbeit fehlende Perzentile stets freigelassen. Durch den Bindestrich in der Klammer wurde jedoch kenntlich gemacht, welches Perzentil vorhanden beziehungsweise fehlend war. Die Darstellung nominaler und ordinaler Daten erfolgte über die Wiedergabe der Absolutzahlen und der prozentualen Verteilung. Zusätzlich wurden die Daten für die Gruppe A und B berichtet.

Die gleiche statistische Methodik wurde für die Darstellung der echokardiographischen Befunde und der Grunderkrankungen der Studienpopulation und der Subgruppen verwendet. Für die prozentuale Verteilung der Vitien wurden zusätzlich gestapelte Balkendiagramme erstellt.

Weiterhin wurde für das TV eine deskriptive Statistik angefertigt. Hierbei wurden sowohl der Median, der Mittelwert, die STD, das Minimum, das Maximum, die Spannweite und das 25.-75. Perzentil angegeben. Zusätzlich wurde für das TV ein Vergleich hinsichtlich der Subgruppen erstellt. Die Ergebnisse wurden graphisch in einem Boxplot visualisiert. In den Boxplotdiagrammen wurde die Effektstärke anhand der Einteilung von Cohen beurteilt: Bei $r = 0,10$ wurde ein schwacher, bei $r = 0,25$ ein mittlerer und bei $r = 0,40$ ein starker Effekt angenommen (123). Eine statistische Signifikanz wurde mit ** gekennzeichnet.

Für das TV wurde für die gesamte Studienpopulation eine Korrelation nach Pearson mit biometrischen Patientendaten angefertigt. Neben der Höhe der Korrelation wurde auch der p-Wert angegeben.

Dieses Prozedere wurde ebenfalls bei den Korrelationen des TV mit den quantitativen Parametern, welche zur Graduierung der MR benutzt wurden, angewendet.

Anschließend wurde eine neue Variable berechnet. Das TVM (Tentingvolumen pro Meter) normierte das TV auf die Körpergröße des Probanden. Anschließend wurde eine deskriptive Beschreibung dieses neuen Parameters vorgenommen. Die ermittelten Werte wurden ebenfalls in einem Boxplot visualisiert.

Zusätzlich wurden je nach Vorliegen einer Erkrankung das mediane TV mit dem 25.-75. Perzentil und der Mittelwert \pm STD berechnet und die Differenz auf eine statistische Signifikanz untersucht. Dieses Prozedere wurde für die Gesamtpopulation und die zwei Gruppen in einer Tabelle visualisiert.

Die Tests nach Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Smirnov wurden zur Bewertung einer Normalverteilung herangezogen, dabei wurde bei einem $p \geq 0,05$ von einer Normalverteilung ausgegangen. Wenn diese Tests Diskrepanzen bezüglich der statistischen Signifikanz aufwiesen, wurden die visuelle Betrachtung des Histogramms und der Test nach Shapiro-Wilk stärker gewichtet.

Bei normalverteilten Variablen wurde zum Vergleich zwischen zwei Gruppen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Bei zwei Gruppen mit mehr als zwei Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt.

Für das TV und das TVM wurden Operationscharakteristik (ROC, receiver operating characteristic)-Kurven nach Hanley angefertigt und die Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) zur Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit des Schwellenwertes (124) zwischen Gruppe A und B ermittelt. Diese graphische Darstellung erlaubte eine Qualitätsbeurteilung des Nachweisverfahrens zwischen der Gruppe A und B. Bei einer AUC von 0,5 wäre eine Diagonale erkennbar, welche zeigen würde, dass das Modell nicht besser als der Zufall diskriminiert (124). Die AUC quantifiziert dabei die Güte dieses diagnostischen Parameters (124). Bei einem $p < 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen. Zusätzlich wurde dort das 95 %-KI berichtet.

Mithilfe des höchsten Youden-Indexes wurde der Schwellenwert ermittelt, welcher die größtmögliche Summe aus Sensitivität und Spezifität aufweist. Dieser Index kann Werte zwischen - 1 und + 1 annehmen. Bei einem Wert < 0 gilt der Test als wenig aussagekräftig. Je näher der Wert an der 1 liegt, desto höher ist die diagnostische Trennschärfe einzustufen (125).

Weiterhin wurden neben der Sensitivität und der Spezifität auch der positive prädiktive Wert (PPW) und der negative prädiktive Wert (NPW) berichtet.

Anschließend wurde jeweils für das TV und TVM ein binäres logistisches Regressionsmodell erstellt. Die Regressionskoeffizienten der Variablen wurden mittels des Wald-Testes auf eine statistische Signifikanz untersucht. Zusätzlich wurden die Ergebnisse des Omnibus-Testes und des Hosmer-Lemeshow-Testes angegeben.

Mittels des Pseudobestimmtheitsmaßes Nagelkerke R-Quadrat wurde die Vorhersagequalität dieser Tests geprüft, wobei dieses Maß die erklärbare Varianz der abhängigen Variablen durch die unabhängigen angab. Die Werte reichen von 0 bis 1. Je weiter sich die Zahl der 1 annähert, desto höher kann die Modellgüte angenommen werden (126).

Es wurde ebenfalls die Effektstärke nach Cohen wiedergegeben (123). Weiterhin wurden aus den Regressionskoeffizienten die Odds Ratios ermittelt, welche als Maß für die Stärke des Zusammenhanges zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen dienen (127). Zusätzlich wurde der Prozentsatz der Richtigklassifizierten je nach Einteilung der Gruppe und das 95 %-KI berichtet.

Weiterhin erfolgte die Differenzierung einer mittel- von einer hochgradigen MR. Nach der Prüfung auf Normalverteilung, wie bereits zuvor beschrieben, wurde auch hier eine deskriptive Statistik durchgeführt. Der t-Test für unabhängige Variablen untersuchte den Unterschied bezüglich des TV zwischen diesen zwei Gruppen. Die Ergebnisse wurden zusätzlich in einem Boxplot dargestellt.

Abschließend erfolgte die Ermittlung der Intra- und Interobserver-Variabilität mithilfe der Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Dafür wurde für die Intraobserver-Variabilität das TV von 10 Patienten erneut nach mindestens zwei Monaten evaluiert. Die Messung des TV von ebenfalls 10 Patienten, vorgenommen durch eine weitere Person, ergab die Interobserver-Variabilität.

Sämtliche Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant bezeichnet, dabei wurde stets die zweiseitige Signifikanz angegeben.

3. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie dargestellt. Nach Auswertung der Patientendaten wird das TV betrachtet, wobei neben der deskriptiven Beschreibung mögliche Korrelationen, Einflüsse von Erkrankungen und Schwellenwerte zur Diagnostik einer MR evaluiert werden.

3.1 Patientendaten

Die Gesamtgruppe setzte sich aus den wie in 2.1 beschriebenen Patientendaten zusammen, wobei die gesamte Studienpopulation $n = 107$ betrug. Davon wurden 80 (74,8 %) Patienten der Gruppe A und 27 (25,2 %) der Gruppe B zugeordnet.

3.1.1 Basisdaten

Von diesen 107 inkludierten Patienten waren 45 (42,1 %) weiblich. Bei einem Alter zwischen 25 bis 92 Jahren betrug das mediane Alter 72 [62-79] Jahre. Die Patienten waren im Mittel 172 ± 10 cm groß und wogen median 78 [66-90] kg, wodurch sich ein durchschnittlicher BMI von $26,8 \pm 4,6$ kg/m² und eine mediane KOF von 1,9 [1,8-2,1] m² ergaben (Tabelle 2).

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen, waren die Patienten der Gruppe B signifikant älter (A: 71 [60-79] Jahre; B: 77 [67-81] Jahre; $p = 0,045$). Außerdem waren in der Gruppe B weniger weibliche Patienten inkludiert (A: 46,3 %; B: 29,6 %), jedoch war dieser Sachverhalt nicht statistisch signifikant. Da sich das Körpergewicht der Kohorten signifikant unterschied (A: 77 [63-87] kg; B: 86 [73-95] kg; $p = 0,028$), wobei allerdings die Körpergröße ähnlich war (A: 172 ± 10 cm; B: 174 ± 7 cm; $p = 0,334$), entstand eine signifikant unterschiedliche mediane KOF (A: $1,8 [1,7-2,1]$ m²; B: $2,0 [1,9-2,2]$ m²; $p = 0,042$), der BMI zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede (A: $26,5 \pm 4,7$ kg/m²; B: $27,7 \pm 4,0$ kg/m²; $p = 0,259$).

Tabelle 2: Basisdaten der Studienpopulation und jeweils Gruppe A und B, inklusive p-Wert. Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm STD und Median [25.-75. Perzentil], beziehungsweise als Absolutzahl (Prozentwert). Das Symbol ° kennzeichnet normalverteilte Daten.

Parameter	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)	p-Wert
Alter in Jahren	69 ± 14 72 [62-79]	68 ± 14 71 [60-79]	73 ± 12 77 [67-81]	0,045
Weiblich n in %	45 (42,1)	37 (46,3)	8 (29,6)	0,132
Körpergröße in cm°	172 ± 10 171 [164-180]	172 ± 10 170 [163-180]	174 ± 7 173 [168-180]	0,334
Körpergewicht in kg	80 ± 18 78 [66-90]	79 ± 19 77 [63-87]	84 ± 14 86 [73-95]	0,028
BMI in kg/m ² °	$26,8 \pm 4,6$ 26,2 [23,6-30,1]	$26,5 \pm 4,7$ 25,6 [23,5-30,1]	$27,7 \pm 4,0$ 28,1 [25,5-30,1]	0,259
KOF in m ²	$1,9 \pm 0,2$ 1,9 [1,8-2,1]	$1,9 \pm 0,3$ 1,8 [1,7-2,1]	$2,0 \pm 0,2$ 2,0 [1,9-2,2]	0,042

BMI – body-mass-index (Körper-Masse-Index), KOF – Körperoberfläche, STD – Standardabweichung

3.1.2 Echokardiographische Parameter

Nachfolgend sind relevante echokardiographische Parameter in der Tabelle 3 gelistet. Die mediane LVEF lag mit einem Minimum von 10 % bei 60 [45-60] %. Eine Betrachtung der Subgruppen zeigte eine in der Gruppe B signifikant niedrigere LVEF (A: 60 [56-60] %; B: 38 [27-55] %; $p < 0,001$). Für die gesamte Studienpopulation wurde bei 10,3 % ein pathologischer SPAP ermittelt, ein Vergleich zwischen den Gruppen ergab hierbei keinen signifikanten Unterschied.

Das am häufigsten auftretende Vitium in der Studienpopulation stellte eine TI dar, wobei 54,2 % von einer leicht-, 12,1 % von einer mittel- und 5,6 % von einer hochgradigen betroffen waren (Abbildung 16, Tabelle 3). 15,9 % der Studienpopulation litten an einer Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) (Abbildung 16, Tabelle 3). Bei 13,1 % der Patienten wurde eine AS und bei 32,7 % eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) diagnostiziert (Abbildung 16, Tabelle 3). Ein chirurgischer oder

interventioneller AKE war bei 6,5 % erfolgt (Tabelle 3). Mit Ausnahme der TI (A: 65,0 %; B: 92,6 %, $p = 0,006$) wurde für kein Vitium zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied dargestellt (Tabelle 3).

Eine leichtgradige MR lag nach transösophagealer Einschätzung bei 47,7 % der Studienpopulation vor, eine mittelgradige zeigte sich bei 15,0 % und eine hochgradige bei 10,3 % (Abbildung 17).

Bei 38 Patienten wurde eine EROA berechnet, welche median 0,13 [0,09-0,20] cm² betrug (Tabelle 3). Der PISA-Radius wurde bei den Patienten als median 6,0 [5,0-7,5] mm gemessen und für die VC wurden median 5,0 [4,0-5,0] mm ermittelt (Tabelle 3). Das RV lag bei 24,1 ± 3,2 ml (Tabelle 3). Alle Parameter zur Einschätzung der MR zeigten in der Gruppe B einen statistisch signifikant höheren Wert, die genauen Werte sind in der Tabelle 3 gelistet.

Tabelle 3: Echokardiographische Parameter der Studienpopulation und jeweils Gruppe A und B, inklusive p-Wert. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± STD und Median [25.-75. Perzentil], beziehungsweise als Absolutzahl (Prozentwert). Das Symbol ° kennzeichnet normalverteilte Daten. Bei nicht vollständig erhobenen Daten wurde die Anzahl der erhobenen Werte berichtet.

	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)	p-Wert
LVEF in %	51 ± 15 60 [45-60]	54 ± 12 60 [56-60]	39 ± 17 38 [27-55]	< 0,001
Pathologischer SPAP n in %	11 (10,3)	6 (7,5)	5 (18,5)	0,105
AKE/TAVI n in %	7 (6,5)	4 (5,5)	3 (11,1)	0,269
AS n in %	14 (13,1)	13 (16,3)	1 (3,7)	0,096
AI n in %	35 (32,7)	23 (28,7)	12 (44,4)	0,135
PI n in %	17 (15,9)	14 (17,5)	3 (11,1)	0,434
TI n in %	77 (72,0)	52 (65,0)	25 (92,6)	0,006
EROA in cm²	n = 38 0,15 ± 0,08 0,13 [0,09-0,20]	n = 11 0,07 ± 0,02 0,07 [0,05-0,09]	n = 27 0,18 ± 0,07 0,17 [0,13-0,22]	< 0,001
PISA-Radius in mm	n = 37 6,1 ± 1,7 6,0 [5,0-7,5]	n = 11 4,4 ± 0,8 5,0 [4,0-5,0]	n = 26 6,9 ± 1,3 7,0 [6,0-8,0]	< 0,001
VC in mm	n = 37 4,9 ± 1,4 5,0 [4,0-5,0]	n = 10 3,8 ± 0,8 4,0 [3,0-4,3]	n = 27 5,2 ± 1,4 5,0 [4,0-6,0]	0,002
RV in ml[°]	n = 35 24,1 ± 3,2 21,0 [13,0-32,0]	n = 11 11,5 ± 4,3 11,0 [8,0-15,0]	n = 24 29,8 ± 11,8 28,0 [21,0-37,0]	< 0,001

AI – Aortenklappeninsuffizienz, AKE – Aortenklappenersatz, AS – Aortenklappenstenose, EROA – effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PI – Pulmonalklappeninsuffizienz, PISA – proximal isovelocity surface area method (proximale Isovelocity-

Oberflächenmethode), *RV* – Regurgitationsvolumen, *SPAP* – systolic pulmonary artery pressure (systolischer pulmonalarterieller Druck), *STD* – Standardabweichung, *TAVI* – transcatheter aortic valve implantation (kathetergestützter Aortenklappenersatz), *TI* – Trikuspidalklappeninsuffizienz, *VC* – Vena contracta

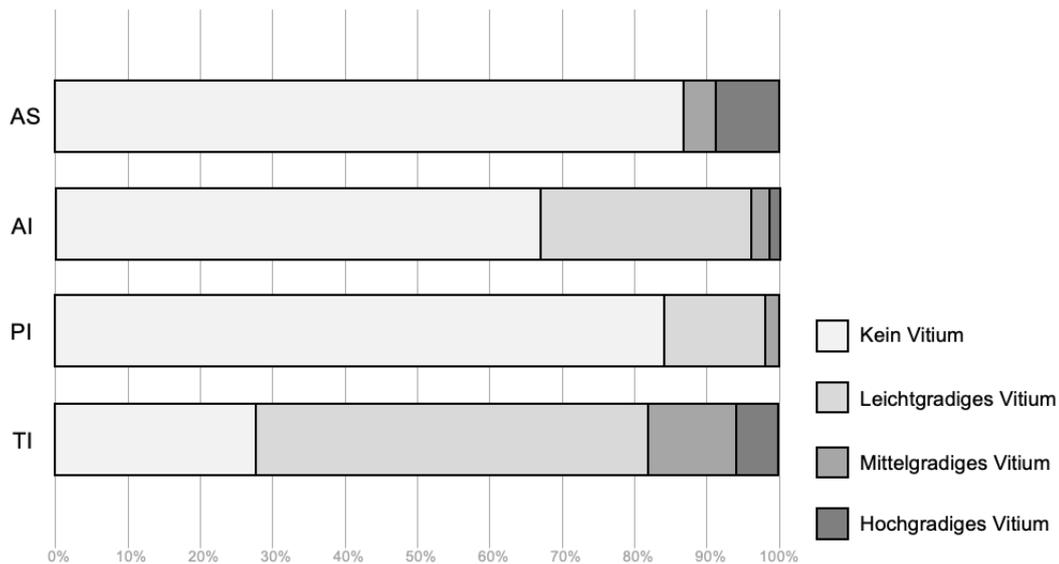


Abbildung 16: Gestapelte Balken für die Vitien AS, AI, PI, TI sortiert nach Schweregrad (prozentualer Anteil), dargestellt für die Studienpopulation.

AI – Aortenklappeninsuffizienz, *AS* – Aortenklappenstenose, *PI* – Pulmonalklappeninsuffizienz, *TI* – Trikuspidalklappeninsuffizienz

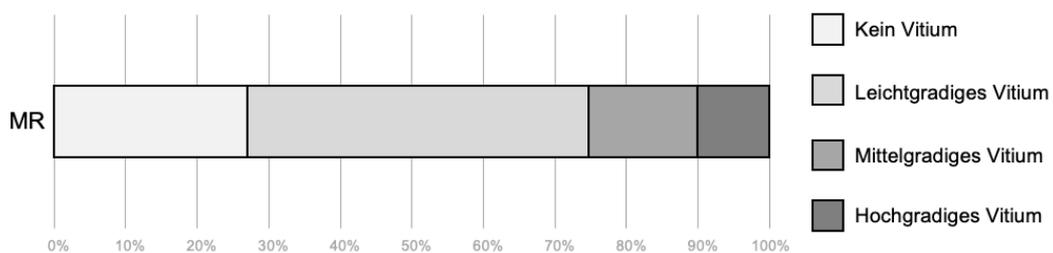


Abbildung 17: Gestapelter Balken für die MR sortiert nach Schweregrad (prozentualer Anteil), dargestellt für die Studienpopulation.

MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)

3.1.3 Grunderkrankungen

Im Folgenden werden die Symptome, Erkrankungen, Prozeduren und Devices in der Studienpopulation und den einzelnen Gruppen ausgewertet. Die exakte Verteilung der Vorerkrankungen innerhalb der Gesamtgruppe und der Gruppe A und B ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

In der Studienpopulation klagten 43,9 % der Patienten über Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastbarkeit, gemäß einem NYHA-Stadium von 2. Dabei konnte eine statistisch signifikante Differenz in der prozentualen Verteilung der NYHA-Stadien gesehen werden ($p < 0,001$). In der Gruppe A wiesen 35 % mindestens ein NYHA-Stadium 2 auf, wobei mehr als die Hälfte der Patienten Dyspnoe gemäß dem NYHA-Stadium 3 angaben. Patienten der Gruppe B litten doppelt so häufig unter einem NYHA-Stadium ≥ 2 , in knapp 50 % der Fälle lag das NYHA-Stadium bei 3.

Die häufigsten kardialen Komorbiditäten im Gesamtkollektiv waren ein AHT (82,2 %), ein VHF (63,6 %), eine HLP (62,6 %) und eine KHK (34,6 %).

82,2 % der Patienten wiesen in unserer Studienpopulation einen AHT auf. Bei Patienten mit einer höhergradigen MR lag die Prävalenz mit 96,3 % statistisch signifikant über der Prävalenz von 77,5 % in der Gruppe A ($p = 0,028$). Patienten der Gruppe B litten außerdem häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant, an einer HLP.

Bei 32,7 % der Patienten wurde während der TEE VHF festgestellt, fast doppelt so viele Patienten wiesen ein diagnostiziertes VHF auf. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin war bereits bei 15,9 % der Patienten eine PVI erfolgt, auch hier waren die Angaben in den Subgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in den einzelnen Gruppen litten fast 7 % an einer DCM.

Circa 10 % wiesen jeweils einen PM oder ICD auf. Patienten der Gruppe A hatten in 6,3 % der Fälle ein implantiertes Device. In der Gruppe B erhöhte sich dieser Wert bei Patienten mit ICD auf 22,2 % ($p = 0,019$) und bei Patienten mit PM auf 18,5 % ($p = 0,059$).

Bei 34,6 % der gesamten Studienpopulation bestand mindestens eine 1-Gefäß-KHK. Knapp über die Hälfte wiesen dabei eine 3-Gefäß-KHK auf.

Je höhergradiger die MR war, desto mehr Koronararterien waren von einer KHK betroffen. Der Anteil einer 3-Gefäß-KHK lag bei Patienten in der Gruppe A bei 11,3 % und erhöhte sich auf 37,0 % in der Gruppe B ($p = 0,005$). Während in der Gruppe A bei 26,3 % der Patienten eine KHK dokumentiert war, konnte in der Gruppe B eine statistisch signifikant ($p = 0,005$) höhere Prävalenz von 59,3 % festgestellt werden.

In der gesamten Kohorte war bei 9,3 % ein Z. n. MI dokumentiert. Mit 22,2 % haben allerdings mehr als viermal so viele Patienten der Gruppe B statistisch signifikant ($p = 0,008$) einen MI erlitten als in der Gruppe A mit 5,0 %.

21,5 % der Patienten haben sich bereits einer PCI unterzogen. Gemäß der Vermutung, dass in der Gruppe B ein höherer Prozentsatz vorlag, da mehr Patienten an einer KHK litten, konnte bei den

Patienten der Gruppe B ein höherer Prozentsatz für eine PCI evaluiert werden, es war jedoch keine statistische Signifikanz gegeben.

11,2 % der gesamten Studienpopulation wiesen einen CABG auf. Zwar verdoppelte sich der Anteil in der Gruppe B, allerdings fehlte auch hier die statistische Signifikanz.

Weitere relevante Erkrankungen in der Studienpopulation waren eine Nierenfunktionseinschränkung (NKF ≥ 3 : 34,6 %), ein DM (20,6 %), ein Z. n. Apoplex oder TIA (10,3 %), eine COPD (10,3 %) und eine PAVK (5,6 %). Zwischen den Gruppen bestanden bezüglich einer Nierenfunktionseinschränkung, einem Z. n. Apoplex oder TIA, einer COPD und einer PAVK keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit einer höhergradigen MR wiesen jedoch häufiger einen DM auf ($p = 0,003$): Mit 40,7 % lag die Prävalenz deutlich höher als in der Gruppe A mit 13,8 %.

Tabelle 4: Symptome, Erkrankungen, Prozeduren und Devices der Studienpopulation und jeweils Gruppe A und B, inklusive p-Wert. Die Daten sind angegeben als Absolutzahlen (Prozentwerte).

	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)	p-Wert
NYHA n in %				< 0,001
1	60 (56,1)	52 (65,0)	8 (29,6)	
2	13 (12,1)	12 (15,0)	1 (3,7)	
3	24 (22,4)	15 (18,8)	9 (33,3)	
4	4 (3,7)	0 (0)	4 (14,8)	
Dekompensation	6 (5,6)	1 (1,3)	5 (18,5)	
VHF während TEE n in %	35 (32,7)	26 (32,5)	9 (33,3)	0,937
VHF n in %	68 (63,6)	53 (66,3)	15 (55,6)	0,994
Z. n. PVI n in %	17 (15,9)	15 (18,8)	2 (7,4)	0,159
AHT n in %	88 (82,2)	62 (77,5)	26 (96,3)	0,028
HLP n in %	67 (62,6)	47 (58,8)	20 (74,1)	0,157
DCM n in %	7 (6,5)	5 (6,3)	2 (7,4)	0,834
ICD n in %	11 (10,3)	5 (6,3)	6 (22,2)	0,019
PM n in %	10 (9,3)	5 (6,3)	5 (18,5)	0,059
KHK n in %				0,005
1-Gefäß-KHK	12 (11,2)	9 (11,3)	3 (11,1)	
2-Gefäß-KHK	6 (5,6)	3 (3,8)	3 (11,1)	
3-Gefäß-KHK	19 (17,8)	9 (11,3)	10 (37,0)	
Z. n. MI n in %	10 (9,3)	4 (5,0)	6 (22,2)	0,008
Z. n. PCI n in %	23 (21,5)	15 (18,8)	8 (29,6)	0,236
Z. n. CABG n in %	12 (11,2)	7 (8,8)	5 (18,5)	0,166
PAVK n in %	6 (5,6)	4 (5,0)	2 (7,4)	0,640
Z. n. Apoplex/ TIA n in %	11 (10,3)	8 (10)	3 (11,1)	0,870
DM n in %	22 (20,6)	11 (13,8)	11 (40,7)	0,003

Niereninsuffizienz nach NKF-Stadien: n in %				0,126
2	54 (50,5)	43 (53,8)	11 (40,7)	
3	28 (26,2)	19 (23,8)	9 (33,3)	
4	7 (6,5)	3 (3,8)	4 (14,8)	
5	2 (1,9)	1 (1,3)	1 (3,7)	
COPD n in %	11 (10,3)	7 (8,8)	4 (14,8)	0,372

AHT – arterieller Hypertonus, *CABG* – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass), *COPD* – chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), *DCM* – dilated cardiomyopathy (dilatare Kardiomyopathie), *DM* – Diabetes mellitus, *HLP* – Hyperlipoproteinämie, *ICD* – implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer kardioverter Defibrillator), *KHK* – koronare Herzerkrankung, *MI* – Myokardinfarkt, *NKF* – National Kidney Foundation, *NYHA* – New York Heart Association, *PAVK* – periphere arterielle Verschlusskrankheit, *PCI* – percutaneous coronary intervention (perkutane transluminale Koronarangioplastie), *PM* – pacemaker (Schrittmacher), *PVI* – Pulmonalvenenisolation, *TEE* – transösophageale Echokardiographie, *TIA* – transitorische ischämische Attacke, *VHF* – Vorhofflimmern, *Z. n.* – Zustand nach

3.2 Tentingvolumen

In diesem Abschnitt wird das TV sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die einzelnen Gruppen berichtet. Dabei wird das TV mit biometrischen Patientendaten und echokardiographischen Quantifizierungsparametern korreliert. Weiterhin werden das TV und das TVM genauer evaluiert und ROC-Kurven erstellt. Zusätzlich werden der Einfluss von Erkrankungen auf das TV, binäre logistische Regressionsanalysen und die Intra- und Interobserver-Variabilität vorgestellt.

3.2.1 Deskriptive Statistik

Das TV der Gruppe B mit $n = 27$ wies mit einem Median von $3,30 [2,30-4,80] \text{ cm}^3$ einen signifikant höheren Wert auf als das mediane TV der Gruppe A ($1,61 [1,17-2,34] \text{ cm}^3$; $p < 0,001$; Tabelle 5, Abbildung 18). Allerdings existierte bei den Messungen in beiden Gruppen eine große Spannweite von $5,13 \text{ cm}^3$ in der Gruppe A und $5,57 \text{ cm}^3$ in der Gruppe B (Tabelle 5, Abbildung 18). Das TV wies in dieser Studienkohorte keine Normalverteilung auf.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik des TV in cm³ der Studienpopulation und jeweils für Gruppe A und B, inklusive p-Wert.

	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)	p-Wert
Mittelwert ± STD	2,36 ± 1,42	1,94 ± 1,11	3,59 ± 1,54	< 0,001
Median	1,93	1,61	3,30	
Minimum	0,27	0,27	1,38	
Maximum	6,95	5,40	6,95	
Spannweite	6,68	5,13	5,57	
25. Perzentil	1,31	1,17	2,30	
75. Perzentil	3,21	2,34	4,80	

STD – Standardabweichung, TV – Tentingvolumen

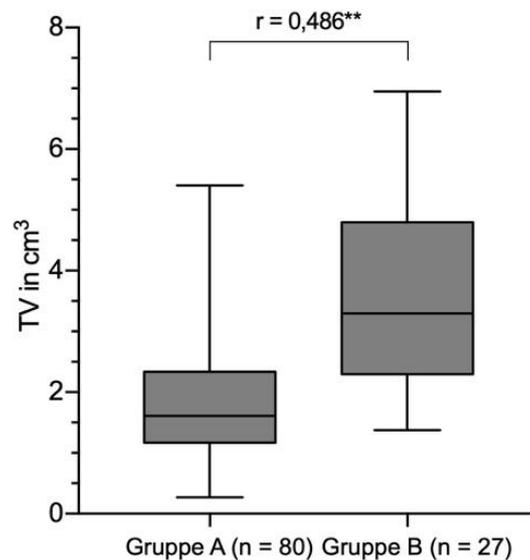


Abbildung 18: Boxplotdarstellung des TV in cm³, eingeteilt in Gruppe A und B (p < 0,001), inklusive statistischer Signifikanz ** und r.

TV – Tentingvolumen

3.2.2 Korrelationen

In der Kohorte wurden mögliche lineare Korrelationen mit biometrischen Patientendaten untersucht, wobei die genauen Werte der Tabelle 6 zu entnehmen sind. Dabei korrelierten statistisch signifikant die Körpergröße (r = 0,341; p < 0,001), die KOF (r = 0,320; p = 0,001) und das Körpergewicht (r = 0,272; p = 0,005), jedoch nicht der BMI (r = 0,138; p = 0,157), mit dem TV. Weder das Alter noch die HF korrelierten mit dem TV (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelation nach Pearson des TV in cm³ mit jeweils der Körpergröße in cm, der KOF in m², dem Körpergewicht in kg, dem BMI in kg/m², der HF in min⁻¹ und dem Alter in Jahren. Dargestellt für die gesamte Studienpopulation, inklusive p-Wert.

	Gesamt (n = 107)	p-Wert
Körpergröße in cm	0,341	< 0,001
KOF in m²	0,320	0,001
Körpergewicht in kg	0,272	0,005
BMI in kg/m²	0,138	0,157
HF in min⁻¹	0,054	0,583
Alter in Jahren	-0,036	0,710

BMI – body-mass-index (Körper-Masse-Index), *HF* – Herzfrequenz, *KOF* – Körperoberfläche, *TV* – Tentingvolumen

Anschließend wurden in der Studienpopulation Korrelationen des TV mit echokardiographischen Parametern zur Graduierung der MR untersucht (Tabelle 7). Hierbei konnte für alle erhobenen metrischen Parameter eine signifikante Korrelation mit dem TV nachgewiesen werden, wobei die stärkste Korrelation mit der VC bestand ($r = 0,487$; $p = 0,002$; Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation nach Pearson des TV in cm³ mit jeweils der VC in mm, dem RV in ml, der EROA in cm² und der PISA in mm. Dargestellt für die gesamte Studienpopulation, inklusive p-Wert.

	Gesamt (n = 107)	p-Wert
VC in mm	0,487	0,002
RV in ml	0,485	0,003
EROA in cm²	0,470	0,003
PISA in mm	0,385	0,019

EROA – effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), *PISA* – proximal isovelocity surface area method (proximale IsovLOCITY-Oberflächenmethode), *RV* – Regurgitationsvolumen, *TV* – Tentingvolumen, *VC* – Vena contracta

3.2.3 Tentingvolumen normiert auf die Körpergröße

Aufgrund der hohen Korrelation der Körpergröße mit dem TV wurde eine deskriptive Statistik für das TVM in cm³/m aufgestellt. Dieser neue Wert wurde ermittelt, indem das TV in cm³ durch die Körpergröße in m des Patienten dividiert wurde. Dadurch konnte das TV auf die Körpergröße des Individuums normiert werden. Für das TVM bestand keine Normalverteilung.

Das mediane TVM in der gesamten Studienpopulation war mit 1,15 [0,77-1,80] cm³/m 40 % niedriger als das ermittelte TV mit 1,93 [1,31-3,21] cm³ (Tabelle 8, Abbildung 19). Auch hier waren die Mediane der Gruppe A und B statistisch signifikant unterschiedlich (A: 1,01 [0,67-1,33] cm³/m; B: 2,01 [1,31-2,75] cm³/m; $p < 0,001$). Die Spannweite hat sich durch die Normierung auf die Körpergröße von 6,68 cm³ auf 3,92 cm³/m, fast halbiert. Das TVM reichte von 0,16 cm³/m bis 4,09 cm³/m.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik des TVM in cm³/m der Studienpopulation und jeweils für Gruppe A und B, inklusive p-Wert.

	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)	p-Wert
Mittelwert ± STD	1,36 ± 0,80	1,12 ± 0,61	2,07 ± 0,88	< 0,001
Median	1,15	1,01	2,01	
Minimum	0,16	0,16	0,76	
Maximum	4,09	3,03	4,09	
Spannweite	3,92	2,87	3,33	
25. Perzentil	0,77	0,67	1,31	
75. Perzentil	1,80	1,33	2,75	

STD – Standardabweichung, TVM – Tentingvolumen pro Meter

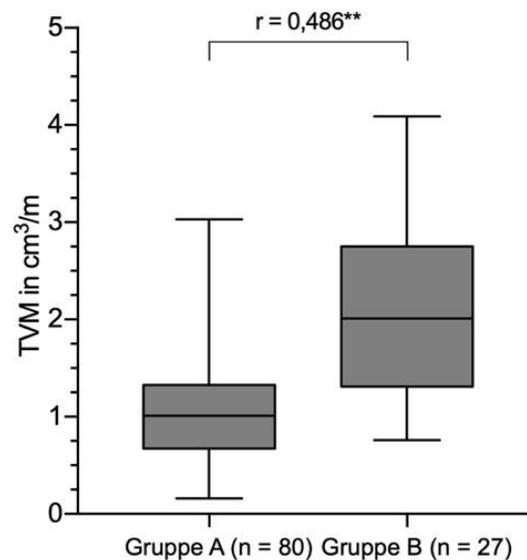


Abbildung 19: Boxplotdarstellung des TVM in cm³/m, eingeteilt in Gruppe A und B ($p < 0,001$), inklusive statistischer Signifikanz ** und r.

TVM – Tentingvolumen pro Meter

3.2.4 Einfluss von Erkrankungen auf das Tentingvolumen

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss von einzelnen Erkrankungen auf das TV untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 gelistet.

Das TV lag in der Studienpopulation bei Frauen median $0,72 \text{ cm}^3$ niedriger als bei Männern (Männer: $2,33 [1,33-3,86] \text{ cm}^3$; Frauen: $1,61 [1,21-2,08] \text{ cm}^3$; $p = 0,009$). Die Betrachtung der Subgruppen zeigte in der Gruppe A ein mit $1,49 [1,05-1,93] \text{ cm}^3$ in der Tendenz geringeres medianes TV bei Frauen als bei Männern ($1,93 [1,23-2,89] \text{ cm}^3$). Das Signifikanzniveau wurde erreicht ($p = 0,045$). In der Gruppe B konnte diese Differenz nicht statistisch signifikant bestimmt werden.

Für Patienten mit mindestens einem NYHA-Stadium 2 konnte für das TV weder in der gesamten Kohorte noch in der Gruppe A oder B ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit NYHA-Stadium 1 gezeigt werden.

Ein diagnostiziertes oder während der TEE vorliegendes VHF führte nicht zu statistisch signifikanten Veränderungen der medianen TV-Höhe.

Das mediane TV bei Patienten mit erhaltener LVEF lag in der Studienpopulation bei $1,63 [1,25-2,27] \text{ cm}^3$, dieses verdoppelte sich bei Patienten mit reduzierter LVEF auf $3,26 [1,60-4,59] \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$). Dieser Trend konnte auch in der Gruppe A, hier jedoch ohne statistische Signifikanz, und Gruppe B (erhaltene LVEF: $2,30 [1,55-3,30] \text{ cm}^3$; reduzierte LVEF: $3,88 [2,88-5,30] \text{ cm}^3$; $p = 0,019$) gezeigt werden.

Wie bereits für die NYHA-Klassifikation und ein bestehendes VHF konnte auch bei Patienten mit einem AHT kein statistisch signifikanter Unterschied zu Patienten ohne diese Erkrankung bezüglich des TV festgestellt werden. Weder in der Studienpopulation noch in der Gruppe A konnte eine signifikante Differenz eruiert werden.

Bei Patienten mit DCM war das TV, im Vergleich zu Patienten ohne DCM, um 70 % erhöht. Allerdings konnte auch hier in keiner Gruppe eine statistische Signifikanz erzielt werden.

Für die Studienpopulation wurde ein medianes TV von $1,80 [1,27-2,83] \text{ cm}^3$ bei Patienten ohne ICD quantifiziert, Patienten mit ICD wiesen mit einem medianen TV von $3,85 [2,89-5,40] \text{ cm}^3$ ein doppelt so hohes Volumen auf ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse wurden auch in einem Subgruppenvergleich bestimmt, jedoch ergab sich nur in der Gruppe A eine statistische Signifikanz (kein ICD: $1,55 [1,16-2,20] \text{ cm}^3$; ICD: $3,23 [2,41-4,71] \text{ cm}^3$; $p = 0,006$).

Auch bei Patienten mit vorhandenem PM konnte ein erhöhtes TV bestimmt werden, es wurde jedoch nur in der gesamten Studienpopulation eine statistische Signifikanz nachgewiesen (kein PM: 1,84 [1,27-2,90] cm³; PM: 4,00 [1,83-5,66] cm³; p = 0,008).

In der gesamten Studienpopulation erhöhte sich das TV bei einer bestehenden KHK um 75 % (keine KHK: 1,64 [1,24-2,48] cm³; KHK: 2,86 [1,55-4,43] cm³; p = 0,001). Auch in beiden Subgruppen zeigte sich ein median erhöhtes TV bei Vorliegen einer KHK, allerdings wurde nur in der Gruppe B eine statistische Signifikanz erzielt (keine KHK: 2,93 [1,80-3,63] cm³, KHK: 4,01 [2,71-5,58] cm³, p = 0,039).

Die Patienten mit einem MI wiesen sowohl in der Studienpopulation (kein Z. n. MI: 1,84 [1,27-2,88] cm³; Z. n. MI: 4,16 [2,24-4,81] cm³; p = 0,002) als auch in der Gruppe A (kein Z. n. MI: 1,60 [1,16-2,23] cm³; Z. n. MI: 3,69 [1,87-4,55] cm³; p = 0,029) ein statistisch signifikant doppelt so hohes TV auf als Patienten ohne MI in der Anamnese. In der Gruppe B war das TV bei Patienten mit MI zwar auch erhöht, jedoch konnte dieser Effekt nicht statistisch signifikant ermittelt werden.

Es traten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TV bei einer Differenzierung hinsichtlich des Z. n. PCI auf.

Für Patienten mit einem vorhandenen CABG konnte allerdings, im Vergleich zu Patienten ohne CABG, ein statistisch signifikant höheres TV in der gesamten Studienpopulation (kein CABG: 1,84 [1,26-2,90] cm³; CABG: 3,37 [1,90-4,55] cm³; p = 0,007) und in der Gruppe A (kein CABG: 1,55 [1,14-2,22] cm³; CABG: 2,89 [1,84-4,47] cm³; p = 0,009) bestimmt werden. Ersichtlich war diese Differenz auch in der Gruppe B, dort fehlte jedoch die statistische Signifikanz.

Tabelle 9: TV in cm³ je nach Geschlecht, Symptomen, Erkrankungen, Prozeduren und Devices. Dargestellt für die gesamte Studienpopulation und jeweils für Gruppe A und B, inklusive p-Wert. Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± STD und Median [25.-75. Perzentil].

	Gesamt (n = 107)	Gruppe A (n = 80)	Gruppe B (n = 27)
Männlich	2,64 ± 1,43 2,33 [1,33-3,86]	2,19 ± 1,17 1,93 [1,23-2,89]	3,65 ± 1,47 3,30 [2,45-4,95]
Weiblich	1,97 ± 1,33 1,61 [1,21-2,08]	1,65 ± 0,97 1,49 [1,05-1,93]	3,44 ± 1,80 3,41 [1,87-4,51]
p-Wert	0,009	0,045	0,658
NYHA 1	2,09 ± 1,18 1,91 [1,27-2,55]	1,87 ± 0,95 1,81 [1,18-2,29]	3,54 ± 1,58 3,42 [2,26-4,69]
NYHA 2-4	2,69 ± 1,63 2,07 [1,38-4,01]	2,07 ± 1,37 1,52 [1,17-3,15]	3,61 ± 1,57 3,30 [2,30-4,80]
p-Wert	0,100	0,908	0,979
Kein VHF während TEE	2,33 ± 1,53 1,91 [1,24-3,23]	1,85 ± 1,11 1,56 [1,05-2,21]	3,77 ± 1,71 3,58 [2,24-5,47]
VHF während TEE	2,41 ± 1,20	2,13 ± 1,10	3,23 ± 1,14

	1,93 [1,49-3,09]	1,79 [1,39-2,85]	2,93 [2,44-4,33]
p-Wert	0,329	0,170	0,495
Kein VHF	2,41 ± 1,63 1,93 [1,26-3,52]	1,71 ± 1,00 1,37 [1,00-2,06]	3,99 ± 1,71 3,77 [2,55-5,37]
VHF	2,33 ± 1,30 1,93 [1,37-3,05]	2,06 ± 1,15 1,65 [1,26-2,76]	3,27 ± 1,37 2,93 [2,20-4,80]
p-Wert	0,796	0,179	0,256
Normale LVEF	1,83 ± 0,90 1,63 [1,25-2,27]	1,77 ± 0,89 1,60 [1,13-4,15]	2,42 ± 0,81 2,30 [1,55-3,30]
Reduzierte LVEF	3,31 ± 1,69 3,26 [1,60-4,59]	2,54 ± 1,55 1,70 [1,20-2,17]	4,00 ± 1,54 3,88 [2,88-5,30]
p-Wert	< 0,001	0,153	0,019
Kein AHT	2,13 ± 1,15 1,89 [1,11-2,84]	2,04 ± 1,10 1,87 [1,10-2,82]	
AHT	2,40 ± 1,47 1,93 [1,33-3,27]	1,91 ± 1,12 1,60 [1,20-2,23]	3,58 ± 1,57 3,30 [2,28-4,84]
p-Wert	0,549	0,641	
Keine DCM	2,29 ± 1,38 1,91 [1,32-2,90]	1,87 ± 1,02 1,61 [1,16-2,24]	3,55 ± 1,56 3,30 [2,25-4,70]
DCM	3,32 ± 1,78 3,23 [1,26-5,40]	2,98 ± 1,86 3,23 [1,13-4,71]	4,18 ± 1,76 4,18 [2,93-]
p-Wert	0,149	0,266	0,627
Kein ICD	2,16 ± 1,26 1,80 [1,27-2,83]	1,84 ± 1,02 1,55 [1,16-2,20]	3,33 ± 1,36 3,29 [2,25-4,39]
ICD	4,04 ± 1,68 3,85 [2,89-5,40]	3,49 ± 1,30 3,23 [2,41-4,71]	4,51 ± 1,93 4,33 [2,72-6,56]
p-Wert	< 0,001	0,006	0,195
Kein PM	2,20 ± 1,26 1,84 [1,27-2,90]	1,87 ± 1,03 1,61 [1,16-2,30]	3,33 ± 1,33 3,25 [2,28-4,28]
PM	3,86 ± 2,05 4,00 [1,83-5,66]	2,96 ± 1,84 1,93 [1,51-4,94]	4,75 ± 2,02 4,80 [2,80-6,69]
p-Wert	0,008	0,129	0,146
Keine KHK	1,98 ± 1,08 1,64 [1,24-2,48]	1,82 ± 1,01 1,59 [1,11-2,20]	2,83 ± 1,07 2,93 [1,80-3,63]
KHK	3,07 ± 1,71 2,86 [1,55-4,43]	2,28 ± 1,32 1,84 [1,29-3,46]	4,12 ± 1,62 4,01 [2,71-5,58]
p-Wert	0,001	0,168	0,039
Kein Z. n. MI	2,20 ± 1,31 1,84 [1,27-2,88]	1,86 ± 1,05 1,60 [1,16-2,23]	3,42 ± 1,44 3,29 [2,33-4,49]
Z. n. MI	3,87 ± 1,68 4,16 [2,24-4,81]	3,37 ± 1,45 3,69 [1,87-4,55]	4,20 ± 1,87 4,23 [2,24-5,80]
p-Wert	0,002	0,029	0,408

Keine PCI	2,25 ± 1,38	1,88 ± 1,08	3,53 ± 1,53
	1,82 [1,27-3,05]	1,59 [1,14-2,22]	3,30 [2,20-4,80]
PCI	2,74 ± 1,55	2,20 ± 1,23	3,74 ± 1,66
	2,30 [1,53-4,01]	1,84 [1,34-2,90]	3,19 [2,39-4,86]
p-Wert	0,100	0,270	0,897
Kein CABG	2,21 ± 1,32	1,83 ± 1,03	3,49 ± 1,39
	1,84 [1,26-2,90]	1,55 [1,14-2,22]	3,30 [2,39-4,65]
CABG	3,50 ± 1,75	3,11 ± 1,35	4,06 ± 2,25
	3,37 [1,90-4,55]	2,89 [1,84-4,47]	3,85 [1,93-6,29]
p-Wert	0,007	0,009	0,606

AHT – arterieller Hypertonus, *CABG* – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass), *DCM* – dilated cardiomyopathy (dilatative Kardiomyopathie), *ICD* – implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer kardioverter Defibrillator), *KHK* – koronare Herzerkrankung, *LVEF* – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, *MI* – Myokardinfarkt, *NYHA* – New York Heart Association, *PCI* – percutaneous coronary intervention (perkutane transluminale Koronarangioplastie), *PM* – pacemaker (Schrittmacher), *STD* – Standardabweichung, *TEE* – transösophageale Echokardiographie, *TV* – Tentingvolumen, *VHF* – Vorhofflimmern, *Z. n.* – Zustand nach

3.2.5 ROC-Kurven

Anhand einer ROC-Kurve wurde die Aussagekraft des TV als Parameter zur Differenzierung der Gruppe A und B evaluiert (Abbildung 20). Hierbei konnte mithilfe des Youden-Indexes, wobei dieser 0,527 betrug, ein Schwellenwert von 2,18 cm³ eruiert werden. Dieser wies bei einer Sensitivität von 81,5 % eine Spezifität von 71,2 % auf. Es ergab sich eine AUC von 0,824 ($p < 0,001$; Abbildung 20). Das dazugehörige 95 %-KI lag bei 0,740 bis 0,908. Der ermittelte Schwellenwert zeigte einen PPW von 48,8 % und einen NPW von 91,9 %.

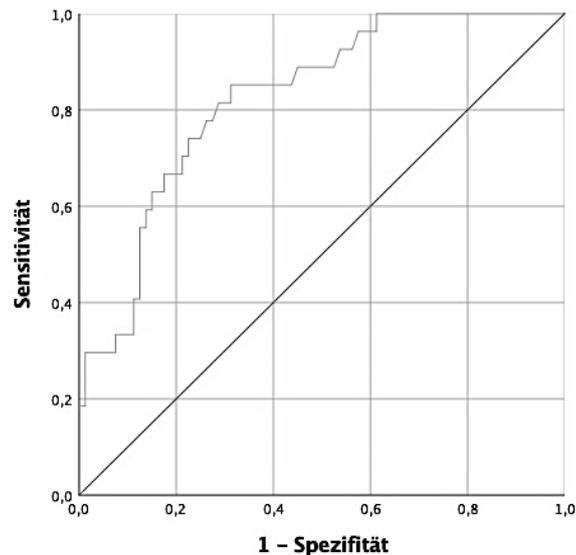


Abbildung 20: ROC-Kurve des TV in cm^3 zwischen Gruppe A und B. Der Cut-off-Wert beträgt $2,18 \text{ cm}^3$ (Sensitivität 81,5 %, Spezifität 71,2 %) mit einer AUC von 0,824 ($p < 0,001$) bei einem Youden-Index von 0,527. *AUC* – area under the curve (Fläche unter der Kurve), *ROC* – receiver operating characteristic (Operationscharakteristik), *TV* – Teningvolumen

Mittels einer weiteren ROC-Kurve wurde der Parameter TVM analysiert (Abbildung 21). Bei einem Youden-Index von 0,564 konnte ein Schwellenwert von $1,25 \text{ cm}^3/\text{m}$ festgelegt werden, welcher die Gruppe A und B differenziert. Eine AUC von 0,825 ($p < 0,001$) ergab eine Sensitivität von 85,2 % und eine Spezifität von 71,2 %. Das dazugehörige 95 %-KI lag bei 0,738 bis 0,911. Der ermittelte Schwellenwert wies einen PPW von 50,0 % und einen NPW von 93,4 % auf.

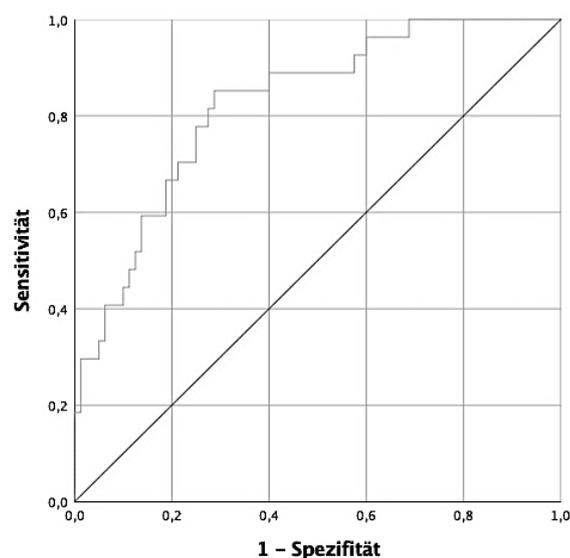


Abbildung 21: ROC-Kurve des TVM in cm^3/m zwischen Gruppe A und B. Der Cut-off-Wert beträgt $1,25 \text{ cm}^3/\text{m}$ (Sensitivität 85,2 %, Spezifität 71,2 %) mit einer AUC von 0,825 ($p < 0,001$) bei einem Youden-Index von 0,564.

AUC – area under the curve (Fläche unter der Kurve), *ROC* – receiver operating characteristic (Operationscharakteristik), *TVM* – Teningvolumen pro Meter

3.2.6 Binäre logistische Regressionsanalyse

Eine binäre logistische Regressionsanalyse des TV mit der MR je nach Gruppe A und B zeigte, dass sowohl das Modell insgesamt ($\text{Chi}^2 = 26,864$; $p < 0,001$) als auch der Koeffizient des TV statistisch signifikant waren ((TV) Wald = 19,989; $p < 0,001$) (Tabelle 10). Das R-Quadrat nach Nagelkerke betrug 0,328, was nach Cohen einem starken Effekt entsprach (123). Bei der Gruppe A lag der Prozentsatz der Richtigen bei 88,8 %, in der Gruppe B bei 33,3 %. Insgesamt wurden 74,8 % der Fälle richtig klassifiziert. Die Odds Ratio in Höhe von 2,39 wies ein 95 %-KI von 1,63-3,50 auf. Zusammenfassend konnte deshalb von einem starken positiven Zusammenhang zwischen dem TV und einer MR ausgegangen werden.

Die binäre logistische Regressionsanalyse des TVM mit der MR je nach Gruppe A und B ergab auch hier, dass das Modell insgesamt ($\text{Chi}^2 = 28,548$; $p < 0,001$) statistisch signifikant war (Tabelle 10). Eine statistische Signifikanz konnte ebenfalls für den Koeffizienten des TV bestimmt werden ((TVM) Wald = 20,628; $p < 0,001$). Mit einem R-Quadrat nach Nagelkerke von 0,346 wurde nach Cohen weiterhin ein starker Effekt erzielt (123). Bei der Gruppe A konnte der Prozentsatz der Richtigen auf 90,0 % erhöht werden. In Gruppe B betrug er mit 40,7 % knapp ein Fünftel mehr. Insgesamt wurden 2,8 % mehr Fälle richtig kodiert. Die Odds Ratio für das TVM wies bei einem 95 %-KI von 2,53-10,36 eine Höhe von 5,12 auf. Damit konnte, verglichen mit dem oberen Modell, ein stärkerer Zusammenhang zwischen dem TVM und einer MR gezeigt werden.

Tabelle 10: Binäres logistisches Regressionsmodell, jeweils für TV und TVM.

Variable	Odds Ratio	Omnibus-Test		Hosmer-Lemeshow-Test		Wald-Statistik		95 %-KI
		Chi ²	p-Wert	Chi ²	p-Wert	Wald	p-Wert	
TV	2,39	26,864	< 0,001	12,546	0,128	19,989	< 0,001	1,63-3,50
TVM	5,12	28,548	< 0,001	7,616	0,472	20,628	< 0,001	2,53-10,36

KI – Konfidenzintervall, TV – Teningvolumen, TVM – Teningvolumen pro Meter

3.2.7 Differenzierung zwischen mittel- und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz

Es wurde außerdem untersucht, ob eine Differenzierung zwischen einer mittel- und hochgradigen MR anhand des TV erfolgen kann. In der Gruppe B bestand dabei eine Normalverteilung.

Das TV bei Patienten mit einer mittelgradigen MR wies einen Mittelwert von $3,49 \pm 1,53 \text{ cm}^3$ auf, für die Patienten mit einer hochgradigen MR konnte bei fehlender statistischer Signifikanz ($p = 0,698$) ein um $0,24 \text{ cm}^3$ ($3,73 \pm 1,62 \text{ cm}^3$) erhöhtes TV festgestellt werden (Tabelle 11, Abbildung 22). Aufgrund

der fehlenden statistisch signifikanten Differenzierungsmöglichkeit des TV zwischen den Gruppen mit einer mittel- und hochgradigen MR wurden keine weiteren statistischen Berechnungen erstellt.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des TV in cm³ der Gruppe B und jeweils für MR 2 und 3, inklusive p-Wert. Wobei 2 eine mittelgradige und 3 eine hochgradige MR kodiert.

	Gruppe B (n = 27)	MR 2 (n = 11)	MR 3 (n = 16)	p-Wert
Mittelwert ± STD	3,59 ± 1,54	3,49 ± 1,53	3,73 ± 1,62	0,698
Median	3,30	3,41	3,30	
Minimum	1,38	1,38	1,55	
Maximum	6,95	6,43	6,95	
Spannweite	5,57	5,05	5,40	
25. Perzentil	1,31	2,10	2,45	
75. Perzentil	2,75	4,75	4,80	

MR – (Mitralklappeninsuffizienz), STD – Standardabweichung, TV – Tentingvolumen

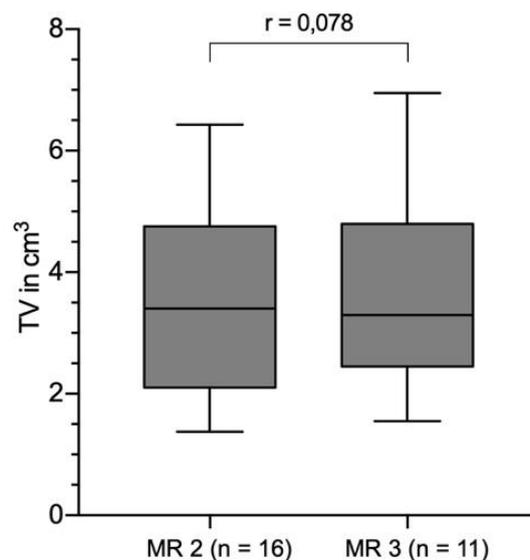


Abbildung 22: Boxplotdarstellung des TV in cm³, eingeteilt in MR 2 und 3 ($p = 0,698$), inklusive statistischer Signifikanz (**, hier nicht vorhanden) und r. Wobei 2 eine mittelgradige und 3 eine hochgradige MR kodiert. MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), TV – Tentingvolumen

3.2.8 Intraobserver- und Interobserver-Variabilität

Für das TV konnte eine Intraobserverübereinstimmung in Höhe von $r = 0,956$ erreicht werden. Der Wert für die Interobserverübereinstimmung lag mit einem $r = 0,854$ niedriger, wobei sich jedoch beide Werte als statistisch signifikant erwiesen ($p < 0,001$).

4. Diskussion

In dieser Studie wurden dreidimensionale Aufnahmen der MV von 107 Patienten mittels einer automatischen Software ausgewertet. Dabei wurde untersucht, ob sich das TV je nach Schweregrad der MR unterscheidet. Dazu wurden zwei Gruppen gebildet: In der Gruppe A wurden Patienten mit keiner oder einer leichtgradigen MR inkludiert, während die Patienten der Gruppe B eine mittel- oder hochgradige MR aufwiesen. Das TV der Gruppe B war dabei statistisch signifikant höher als das mediane TV der Gruppe A. Da das TV stark mit der Körpergröße korrelierte, wurde ein neuer Wert berechnet, welcher das TV auf die Körpergröße normierte. Mit diesen beiden Parametern wurden jeweils ROC-Analysen erstellt, welche Schwellenwerte für eine MR der Gruppe B definierten. Weiterhin wurde der Einfluss des Geschlechts, von Symptomen, Erkrankungen, Prozeduren und Devices eruiert, wobei sich bei einer reduzierten LVEF, dem männlichen Geschlecht, einem ICD oder PM und Parameter einer ischämischen Herzerkrankung ein statistisch signifikant höheres TV ergab. Abschließend konnte zwischen dem TV von Patienten mit einer mittel- zu Patienten mit einer hochgradigen MR keine Differenz festgestellt werden.

4.1 Patientendaten

Nachfolgend werden einige Patientendaten diskutiert. Dadurch soll einerseits ein Studienvergleich erleichtert werden und andererseits können so relevante heterogene Werte zwischen den Gruppen erklärt werden.

Diese Studie umfasste eine Kohorte von 107 Personen, von denen 80 (74,8 %) der Gruppe A und 27 (25,2 %) der Gruppe B zugeordnet wurden.

Studien, welche ebenfalls das TV der MV beleuchteten, wiesen jedoch durchschnittlich eine niedrigere Stichprobengröße auf. Im Mittel wurden bei den betrachteten Studien 70 Probanden evaluiert (62, 63, 66-75, 77-81, 128-132), was lediglich 65 % der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten entsprach. Die Spannweite in den Studien reichte dabei von 7 bis 241 Patienten (62, 63, 66-75, 77-81, 128-132).

Allerdings differierten die Studienziele, woraus die breite Streuung der Kohortengröße resultierte. In einer vergleichbaren Studie von Kagiyama et al. wurden 15 Patienten mit einer funktionellen MR und 27 Patienten ohne MR rekrutiert (74).

Wie auch in anderen Studien (62, 67, 70, 71, 73-75, 78-80, 132, 133) zeigte sich in unserer Studie eine unausgeglichene Geschlechterverteilung, wobei der Anteil an Männern 57,9 % betrug. In der Gruppe B waren zwar 16,7 % weniger Frauen vertreten als in der Gruppe A, es bestand jedoch keine statistische Signifikanz.

Die Patienten waren median 72 [62-79] Jahre alt, dabei zeigte sich zwischen den Gruppen A und B ein statistisch signifikanter Altersunterschied. In der Gruppe B waren die Patienten median 6 Jahre älter (A: 71 [60-79] Jahre; B: 77 [67-81] Jahre; $p = 0,045$). Allerdings konnte bereits in anderen Studien, wie der Framingham-Studie, eruiert werden, dass insbesondere ältere Patienten von einer höhergradigen MR betroffen sind (6). Dass eine MR mit dem Alter des Patienten korreliert, wurde ebenfalls in der Strongheart-Studie festgestellt (134).

In der gesamten Studienpopulation lagen die quantitativen Parameter zur Graduierung der MR für die EROA bei $0,13 [0,09-0,20] \text{ cm}^2$ und für den PISA-Radius bei $6,0 [5,0-7,5] \text{ mm}$. Die VC betrug median $5,0 [4,0-5,0] \text{ mm}$ und für das RV wurde ein mittlerer Wert von $24,1 \pm 3,2 \text{ ml}$ berechnet. Da die Gruppe B einen höheren MR-Schweregrad aufwies, waren diese Graduierungsparameter statistisch signifikant gegenüber den Werten der Gruppe A erhöht. Weiterhin wurden in der Gruppe A ebenfalls nicht die tatsächlichen Mediane dieser quantitativen Parameter wiedergegeben, da diese nur bei grenzwertigen Fällen bezüglich der Graduierung berechnet wurden. Weil beispielsweise nur bei 12,5 % der Patienten diese Werte berichtet wurden, lag der Durchschnitt der VC über dem Grenzwert zur Diagnostik einer leichtgradigen MR. Hier gilt es jedoch zu beachten, dass diese Parameter stets in Synopsis betrachtet wurden und dadurch derartige Diskrepanzen bei der Durchführung der deskriptiven Statistik einer größeren Kohorte resultieren konnten. So war es auch möglich, dass beispielsweise in der Gruppe B mit einer medianen EROA von $0,17 [0,13-0,22] \text{ cm}^2$ ein niedrigerer Median ermittelt wurde als zur Diagnose einer mindestens mittelgradigen MR notwendig wäre.

Es erfolgte eine Differenzierung von Patienten mit der Diagnose VHF und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der TEE VHF auftrat. Dabei wiesen knapp 50 % mehr Patienten ein diagnostiziertes VHF auf, als während der TEE beobachtet werden konnte. Es wurden beide Werte erhoben, da bei einem VHF, auch wenn dieses nicht zum Zeitpunkt der Untersuchung vorlag, strukturelle Veränderungen zu einem erhöhten TV führen könnten. Allerdings sollte auch der Effekt des VHF auf das TV evaluiert werden, wenn dieses bei der TEE auftrat.

4.2 Tentingvolumen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse bezüglich des TV mit anderen Studien verglichen. Dafür werden zunächst die einzelnen Studien genauer charakterisiert und in einer Tabelle gegenübergestellt. Anschließend werden die Messwerte in einzelnen Abschnitten, gegliedert wie in der Sektion Ergebnisse, diskutiert.

4.2.1 Studienlage

Das TV wird, wie bereits ausführlich beschrieben, als Maß für den Grad des Tetherings unterhalb des MA angesehen (78). Es konnte bereits demonstriert werden, dass das TV mit dem Grad der funktionellen MR korreliert (70, 86). In weiteren Studien wurden die Charakteristika und das Verhalten des TV bei verschiedenen Erkrankungen evaluiert. Diese werden im Folgenden bezüglich der Akquisition der echokardiographischen Bilder, der verwendeten Software, der Gruppeneinteilung, überblicksweise über Ein- und Ausschlusskriterien, der Messmethoden zur Graduierung der MR und des Messzeitpunktes des TV genauer betrachtet. Diese Analyse der Studien soll mögliche Limitationen für den Vergleich mit unserer Studie aufzeigen. Dafür wird in diesem Kapitel eine Übersicht gegeben, wobei auf eine Wiederholung dessen in der weiteren Diskussion verzichtet wird. Da keine exakt vergleichbare Studie gefunden werden konnte, war es jedoch nötig, trotz einer gewissen Heterogenität, auf andere Studien auszuweichen. Gemeinsames Charakteristikum war dabei das gemessene TV. Trotz der eingeschränkten allgemeinen Vergleichbarkeit boten diese Studien in einzelnen Punkten Optionen zur Detektion von kongruenten Informationen.

In der Tabelle 12 sind die verschiedenen Studien bezüglich wichtiger Parameter gegenübergestellt. Diese Tabelle soll einen ersten Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede geben, wichtige Aspekte dieser Tabelle und weitere Punkte werden nachfolgend erörtert. Wenn die Information fehlte wurde das entsprechende Feld freigelassen.

In der Studie von Kagiyama et al. wurden nur die Werte wiedergegeben, welche mittels der Software Mitral Valve Navigator ermittelt wurden. Diese Software misst die Werte automatisch, womit sie der Software unserer Studie ähnelt. Weiterhin wurden Gruppen, die für die Betrachtung dieser Dissertation weniger relevant sind, nicht aufgezählt. Exemplarisch sind dabei die Gruppen von Kagiyama et al. und Otani et al. zu nennen, bei denen die Patienten einen Prolaps an der MV aufwiesen (74, 132).

Tabelle 12: Vergleich von Studien, die das TV evaluieren. Abgebildet ist eine Gegenüberstellung bezüglich der Aufnahmequalität, des Zeitpunktes der TV-Messung und der verwendeten Software. Weiterhin sind die Anzahl der Studienteilnehmer, das Alter in Jahren, die LVEF in %, die Geschlechterverteilung und das TV in cm³ in der Kontrollgruppe und bei den Patienten gelistet. Bei den Patienten sind zusätzlich der Aufnahmegrund in die Studie und der Schweregrad der MR angegeben. Eine weitere, für den Vergleich relevante Differenzierung der Studienkohorte ist unter der Spalte Einteilung gelistet. Bei der MR kodiert 1 eine leichtgradige, 2 eine mittelgradige und 3 eine hochgradige MR. Das * kennzeichnet Daten, welche in der Studie für beide Gruppen gemeinsam genannt wurden. Wenn das TV zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt wurde, ist das mittelsystolische TV gelistet. Die Daten sind angegeben als Mittelwert \pm STD oder Median [25.-75. Perzentil], beziehungsweise als Absolutzahl oder Prozentwert.

Studie	Methode	Zeitpunkt TV-Messung	Software	Kontrollgruppe			Patienten									
				n	Alter in Jahren	LVEF in %	♀ in %	TV in cm ³	n	Aufnahmegrund	MR	Einteilung	Alter in Jahren	LVEF in %	♀ in %	TV in cm ³
Diese	TEE	MS	TomTec	80	68 \pm 14	54 \pm 12	46	1,9 \pm 1,1	27	MR	2-3		73 \pm 12	39 \pm 17	30	3,6 \pm 1,5
Armen et al.	TEE	ES	TomTec	7					7	Anuloplastie, CABG			65 \pm 3	26 \pm 5	22	13,0 \pm 1,7
Bartels et al.	TEE	MS, intraoperativ	TomTec	20	57 \pm 13	52 \pm 7	35	1,8	20	Kardiale Operation	2-3		64 \pm 12	23 \pm 13	45	4,8
Chen et al.	TEE	Mitral Valve Quantification	Mitral Valve Quantification	55					55	Ablation	2-3	34 Sinusrhythmus nach 1 Jahr 21 VHF nach 1 Jahr	64 \pm 12	59 \pm 11	45	1,7 \pm 0,4 1,6 \pm 0,4
Fattouch et al.	TEE	Mitral Valve Quantification	Mitral Valve Quantification	45					45	Operation MV	3		65 \pm 8	40 \pm 6	22	8,9 \pm 1,7
Kagiyama et al.	TEE	Mitral Valve Navigator	Mitral Valve Navigator	27	65 \pm 11		22	1,3 \pm 0,9	15	MR	2-3		75 \pm 7		27	2,6 \pm 1,6
Kimura et al.	TTE	Systolischer Durchschnitt	RealView	87	66 \pm 11	53 \pm 9	26	1,4 \pm 0,6	87	MR, alle MI	1-3		67 \pm 13	51 \pm 10	26	1,9 \pm 0,9
Lin et al.	TEE	Mehrere (MS)	TomTec	30	52 \pm 14	62 \pm 5	40	1,6 \pm 0,6	52	MR	1-3		68 \pm 9	42 \pm 10	37	3,7 \pm 1,5
Mihailă et al.	TTE, TEE	Mehrere (MS)	TomTec	211	43 \pm 15♂ 44 \pm 15♀	62 \pm 4♂ 65 \pm 4♀	54	1,7 \pm 0,7	30	TEE						
Pressman et al.	TTE	Mehrere (MS)	RealView	36	62 \pm 12	65 \pm 5	53	0,8 \pm 0,6	43	Kalzifikationen MV			65 \pm 12	61 \pm 8	49	1,7 \pm 0,9
Solis et al.	TTE	MS		34					34	vor CRT	1-3		66 \pm 12	19 \pm 6	32	5,7 \pm 2,6
Song et al.	TTE	Mehrere (präsysstolisch)	TomTec	4	61 \pm 13*		12*	6,0 \pm 3,7*	27	Kardio-myopathie			61 \pm 13*		12*	6,0 \pm 3,7*
Sonne et al.	TTE	MS	RealView	120	37 \pm 20		43	1,5 \pm 0,9								

Topilsky et al.	TTE	Mehrere (MS)	RealView	42	57 ± 16	64 ± 5	53	0,8 ± 0,6	78	MR	EROA > 0,1 cm ²	53	Dysfunktion des LV	68 ± 16	36 ± 11	23	3,5 ± 1,7	
												43	keine Dysfunktion des LV	62 ± 17	30 ± 11	23	2,2 ± 1,2	
Tsukiji et al.	TTE			20	62 ± 8	67 ± 4	20	2,4 ± 1,4	20	DCM				67 ± 15	36 ± 11	30	7,0 ± 2,9	
Utsunomiya et al.	TEE	MS, intraoperativ	Mitral Valve Navigator						76	MitraClip	2-3			76 [68-83]	34 [25-45]	26	2,9 [2,3-4,5]	
Vergnat et al.	TEE	MS, intraoperativ	TomTec	17	65 ± 15	63 ± 10		1,7 ± 0,2	18	MV-Reparatur, CABG	1-3			67 ± 11	31 ± 13		3,4 ± 0,4	
Veronesi et al.	TTE	ED		24	57 ± 17		38	2,3 ± 1,0	30	Kardio-myopathie	2-3	15	ischämisch	62 ± 13	25 ± 7	40	6,4 ± 2,4	
Watanabe et al. (2005)	TTE	MS	MATLAB	10	65 ± 7	64 ± 3	30	0,5 ± 0,3	12	LVEF < 50 %, KHK	EROA > 0,15 cm ²		15	dilatativ	51 ± 10	21 ± 9	40	4,7 ± 1,9
Watanabe et al. (2006)	TTE	MS	MATLAB						16	MI	EROA > 0,15 cm ²	9	inferior	66 ± 11	46 ± 29		2,1 ± 1,1	
Zeng et al.	TEE	MS	Mitral Valve Quantification						62	Ischämische MR, CABG	2-3	7	anterior	73 ± 7	29 ± 11	35	3,4 ± 1,4	
												22	asymmetrisch	66 ± 10	44 ± 9	35	2,6 ± 1,6	
												44	symmetrisch	68 ± 11	37 ± 11	32	4,4 ± 2,9	

CABG – coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass), CRT – cardiac resynchronization therapy (kardiale Resynchronisationstherapie), DCM – dilated cardiomyopathy (dilatative Kardiomyopathie), ED – enddiastolisch, EROA – effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche), ES – endsystolisch, KHK – koronare Herzkrankung, LV – linker Ventrikel, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI – Myokardinfarkt, MR – mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz), MS – mittelsystolisch, MV – mitral valve (Mitralklappe), TEE – transösophageale Echokardiographie, TTE – transthorakale Echokardiographie, TV – Tentingvolumen, VHF – Vorhofflimmern

Nachfolgend werden die einzelnen Studien mit deren Gruppeneinteilung dargestellt. Anhand dessen zeigt sich eine große Streuung bezüglich der Fallzahl. Insbesondere die Probandenanzahl in der Kontrollgruppe war in einigen Studien sehr gering. Außerdem werden die heterogenen Studienziele und deren damit verbundenes Studiendesign deutlich.

Die amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie hat in ihren Leitlinien von 2017 das TV der MV erwähnt. Jedoch lieferte sie keine Aussagen zur differenzierenden Eigenschaft des TV mit dem Ziel, die MR zu graduieren (2).

Song et al. postulierten bereits 2006 das TV als neuartigen Einzelindex zur Beurteilung des Tetherings bei einer funktionellen MR und beschrieben das TV als verlässlichen Parameter zur Evaluation einer funktionellen MR. Dafür wurden, neben 4 Patienten in der Kontrollgruppe, 27 Patienten mit einer funktionellen MR aufgrund einer Kardiomyopathie untersucht (70).

Bartels et al. und Lin et al. bestätigten mit ihren Messungen, dass das TV bei Patienten mit einer funktionellen MR höher ist als bei Patienten ohne MR (67, 73). In der Studie von Lin et al. wurde die Kohorte (n = 82) dabei anhand einer vorhandenen funktionellen MR bei einer linksventrikulären Dysfunktion differenziert (67). Bartels et al. eruierten diese Beobachtung bei Patienten, welche sich einer kardialen Operation unterzogen (73). Dabei wiesen 20 Patienten eine degenerative MR, 20 Patienten eine funktionelle MR und weitere 20 Patienten keine MR auf, wobei die Patienten mit degenerativer MR auch postoperativ untersucht wurden (73). Die MR musste mindestens als mittelgradig klassifiziert worden sein (73).

Kagiyama et al. ergänzten diese Gruppierung um 32 Patienten mit MV-Prolaps (74), wobei diese Subgruppe nicht zu weiteren Diskussionen herangezogen wurde, da ein Prolaps der MV ein Ausschlusskriterium in unserer Studie darstellte. Daher wurden in dieser Diskussion ausschließlich die 15 Patienten mit mindestens mittelgradiger funktioneller MR und die 27 gesunden Probanden evaluiert (74).

Mihăilă et al. untersuchten das TV bei 211 gesunden Probanden und berechneten die Größe des Volumens je nach Geschlecht (69). Hierfür bestimmten Mihăilă et al. das TV von 30 Patienten, bei denen eine TEE indiziert war. Die Patienten wiesen teilweise einen Prolaps oder eine Stenose der MV auf, was in unserer Studie zum Ausschluss führte.

Die 120 Probanden in der Kohorte von Sonne et al. wiesen keine MR auf. Bei ihnen wurden Korrelationen zwischen dem Alter, der KOF und der Körpergröße mit Parametern der MV eruiert. Weiterhin musste eine erhaltene LVEF, definiert als $\geq 55\%$, vorliegen (79).

In der Studie von Tsukiji et al. wurden jeweils 20 Patienten ohne und mit einer DCM evaluiert (75). Veronesi et al. untersuchten ebenfalls Unterschiede bei Patienten mit einer Kardiomyopathie, hier

wurden drei Gruppen unterschieden. Das TV von 24 kardial gesunden Patienten wurde mit dem von jeweils 15 Patienten verglichen, welche eine mindestens mittelgradige MR aufgrund einer ischämischen oder einer DCM entwickelt haben (71).

Patienten mit einer ischämischen MR wurden von Fattouch et al., Kimura et al., Vergnat et al., Watanabe et al. und Zeng et al. evaluiert (62, 63, 72, 78, 128, 129). Ryan et al. untersuchten außerdem das TV vor und nach MI an Schafen (135).

Watanabe et al. differenzierten dafür 12 Patienten mit einer ischämischen MR von einer gesunden Kontrollhorte mit $n = 10$. Hierbei führte eine ischämische MR mit einer reduzierten LVEF, definiert als $< 50\%$, bei einer vorhandenen KHK zum Einschluss (62).

Auch in der Studie von Vergnat et al. wurden Patienten mit einer ischämischen MR ($n = 18$) von 17 Patienten ohne MR unterschieden (128).

In einer weiteren Studie von Watanabe et al. wurde die Studienkohorte mit 16 Patienten bezüglich der Lokalisation des stattgefundenen MI evaluiert (63).

Bei Kimura et al. wurden jeweils 87 Patienten nach einem akuten MI inkludiert, wobei diese anhand einer vorhandenen MR unterteilt wurden (72). Weiterhin wurden 44 Patienten mit einem chronischen Post-MI-Stadium untersucht (72).

Fattouch et al. evaluierten das TV bei 45 Patienten, welche eine schwere ischämische MR aufwiesen (129).

Bezüglich der Symmetrie des Tetherings differenzierten Zeng et al. in ihrer Studie 62 Patienten, welche an einer mindestens mittelgradigen ischämischen MR litten und sich einer MitraClip-Prozedur unterzogen (78).

Utsunomiya et al. unterschieden in ihrer Studie die 76 Teilnehmer in Patienten mit zentraler ($n = 39$) und exzentrischer ($n = 37$) MR (77).

In weiteren Studien wurde das TV vor und nach Prozeduren beschrieben, wie eine Anuloplastie in der Studie von Armen et al. (81), eine CRT in der Studie von Solis et al. (80) und eine Ablation bei VHF von Chen et al. (130) und Nishino et al. (131).

Entsprechend wurde in der Studie von Solis et al. bei 34 Patienten, welche eine CRT erhalten haben, das TV prä- und postoperativ evaluiert. Da Solis et al. die echokardiographischen Parameter vor und nach einer CRT erhoben, bildeten insbesondere die Indikationen zur CRT die Einschlusskriterien. Neben einem NYHA-Stadium ≥ 3 , einer LVEF $\leq 35\%$ und einem Linksschenkelblock musste eine mindestens milde funktionelle MR vorliegen (80).

Die 7 Patienten bei Armen et al. wurden ebenfalls prä- und postoperativ untersucht, wobei sich diese einer Anuloplastie der MV und einer CABG-Operation unterzogen (81).

In der Studie von Nishino et al. wurden Patienten vor und nach einer Ablation bei einem persistierenden VHF evaluiert. Bei den 43 Patienten wurde das TV jedoch in ml/m^2 angegeben (131).

Auch in der Studie von Otani et al. erfolgte die Angabe des TV in ml/m². In der Diskussion dieser Dissertation werden nur die 20 Patienten der Kontrollgruppe evaluiert, da die 25 Patienten einen PML-Prolaps aufwiesen (132), was in unserer Studie ein Ausschlusskriterium darstellte.

Bei Chen et al. wurde die Kohorte ebenfalls vor und nach einer Ablation bei VHF analysiert. Die Gesamtkohorte von 55 Patienten wurde anhand der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr in Patienten mit VHF-Rezidiv und Sinusrhythmus differenziert (130).

Oguz et al. berichteten das TV außerdem bei Patienten, welche einen kathetergestützten MV-Ersatz erhielten (136). In der Studie von Kim et al. wurde das TV bei Patienten, bei denen ein MitraClip-Verfahren erfolgte, prä- und postinterventionell evaluiert (137). Nachfolgend werden diese beiden Studien allerdings nicht weiter aufgeführt, da bei allen Patienten die MR primärer Genese war.

Die Studie von Pressman et al. untersuchte als einzige 43 Patienten mit Kalzifikationen an der MV und verglich das TV mit dem einer gesunden Studienpopulation (n = 36). Patienten mit anderen valvulären Abnormalitäten wurden aus der Studie exkludiert (66).

In der Studie von Topilsky et al. wurde die Kontrollkohorte (n = 42) mit 78 Patienten verglichen. Diese wiesen eine linksventrikuläre Dysfunktion auf und wurden außerdem bezüglich einer vorhandenen MR differenziert. Die linksventrikuläre Dysfunktion wurde durch eine LVEF < 50 % oder regionale Wandbewegungsstörungen definiert (68).

Otani et al. unterschieden das TV bei Patienten, welche einen Prolaps des PML aufwiesen, von Patienten ohne Prolaps. Dort konnte evaluiert werden, dass ein primärer Prolaps der MV mit MR ein sekundäres Tethering verursacht, wodurch es über die Verschiebung des posterioren Papillarmuskels mit linksventrikulärer Dilatation zu einer Exazerbation der MV-Leckage kommt (132).

Anzumerken ist, dass die Erhebung der echokardiographischen Bilder unterschiedlich erfolgte. Während Armen et al., Bartels et al., Chen et al., Fattouch et al., Kagiya et al., Lin et al., Nishino et al., Otani et al., Utsunomiya et al., Vergnat et al. und Zeng et al. diese ebenfalls transösophageal gewannen (67, 73, 74, 77, 78, 81, 128-132), erfolgte die Akquisition bei Kimura et al., Pressman et al., Solis et al., Song et al., Sonne et al., Topilsky et al., Tsukiji et al., Veronesi et al. und Watanabe et al. transthorakal als dreidimensionale Echokardiographie (62, 63, 66, 68, 70-72, 75, 79, 80).

Mihăilă et al. führten die Echokardiographie bei der Kontrollgruppe transthorakal durch, bei den Patienten zusätzlich transösophageal (69).

Weiterhin wurden in den Studien unterschiedliche Softwares benutzt, um die Messwerte zu generieren. Bartels et al., Lin et al., Mihăilă et al. und Song et al. verwendeten zwar auch die Software TomTec 4D MV Assessment, allerdings eine ältere Version (67, 69, 70, 73). Nishino et al. setzten ebenfalls die Software TomTec 4D MV Assessment ein, sie benannten jedoch keine genaue Version

(131). Vergnat et al. nutzten die Software Echoview 5.4 (128) und Armen et al. 4D CardioView 1.3 (81), welche beide ebenfalls von der Firma TomTec entwickelt wurden.

Die Software RealView wurde von Kimura et al., Pressman et al., Sonne et al., und Topilsky et al. angewendet (66, 68, 72, 79). Watanabe et al. setzten eine Software ein, welche sich an MATLAB anlehnte (62, 63).

Für die Analyse der dreidimensionalen Daten wurde die Software Mitral Valve Quantification von Chen et al., Fattouch et al., Kagiya et al., Otani et al. und Zeng et al. benutzt (74, 78, 129, 130, 132). Kagiya et al. und Utsunomiya et al. evaluierten die MV, Kagiya et al. dabei in Vergleich zu der zuletzt genannten Software, mit der automatischen Software Mitral Valve Navigator (74, 77).

Hierbei wird die große Heterogenität der verwendeten Software ersichtlich. Keine Studie benutzte für die Messungen die hier aktuell genutzte Software TomTec 4D MV Assessment Version 4.6. In der Folge sind die ermittelten Werte möglicherweise nur limitiert vergleichbar.

Einschränkungen für einen Vergleich der TV-Werte bildeten ebenfalls mögliche Ausschlusskriterien, welche bereits teilweise erwähnt wurden. Chen et al., Fattouch et al., Kimura et al., Lin et al., Solis et al., Song et al., Topilsky et al., Tsukiji et al., Vergnat et al., Veronesi et al., Watanabe et al. und Zeng et al. exkludierten Patienten mit strukturellen Abnormalitäten an der MV (62, 63, 67, 68, 70-72, 75, 78, 80, 128-130), während in manchen Studien dies nicht explizit genannt wurde (69, 74, 79, 81, 131).

In einigen Studien, wie bei Lin et al., Mihăilă et al., Otani et al., Song et al., Tsukiji et al., Watanabe et al. und Zeng et al. führte VHF zum Ausschluss aus der Studie (62, 63, 67, 69, 70, 75, 78, 132), sodass der Einfluss auf die Höhe des TV nicht evaluiert werden konnte.

Weiterhin unterschieden sich die Studien bezüglich der Evaluation der MR. Teilweise erfolgten die Messungen, auch des TV, wie bei Bartels et al. und Vergnat et al., intraoperativ (73, 128). Hierbei gilt es zu bedenken, dass die Parameter der MV unter Anästhesie zu denen eines wachen Patienten differieren können (18, 19).

Bartels et al., Kagiya et al., Kimura et al., Topilsky et al., Utsunomiya et al. und Zeng et al. graduierten die MR gemäß den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (68, 72-74, 77, 78). Hingegen definierten Lin et al., Song et al., Veronesi et al. und Watanabe et al. die MR lediglich mittels der EROA (62, 63, 67, 70, 71).

Das TV wurde in den Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten evaluiert. Bartels et al., Kagiya et al., Nishino et al., Otani et al., Solis et al., Sonne et al., Utsunomiya et al., Vergnat et al., Watanabe et al. und Zeng et al. nahmen ihre Messungen ebenfalls mitsystolisch vor (62, 63, 73, 74, 77-80, 128, 131, 132).

Mihăilă et al. und Song et al. bestimmten das TV zu unterschiedlichen Zeitpunkten, mit einem prä-systolischen Maximum (69, 70). Lin et al., Pressman et al. und Topilsky et al. ermittelten das TV

ebenfalls zu mehreren Zeitpunkten, dabei lagen die drei berichteten Werte für das TV systolisch vor (66-68).

Bei Veronesi et al. wurde das TV enddiastolisch berechnet (71). Das bei Armen et al. bestimmte TV wurde endsystolisch evaluiert (81).

Tsukiji et al. errechneten in ihrer Studie das TV zum Zeitpunkt an der die MV maximal geschlossen war (75). In der Studie von Kimura et al. wurde für das TV der mittlere systolische Wert angegeben (72).

Hier zeigt sich eine große Heterogenität bezüglich des Zeitpunktes der TV-Messung. Wie bereits beschrieben, erreicht das TV frühsystolisch sein Maximum, um nach einem initialen Abfall wieder anzusteigen (67-69). Bei den Messwerten, die nicht mittelsystolisch berichtet wurden, wird die Vergleichbarkeit mit dem hier ermittelten TV deshalb stark eingeschränkt.

Weitere Studien untersuchten das TV nicht über echokardiographisch akquirierte Daten, sondern über Bilder, welche mittels Computertomographie ermittelt wurden (133, 138, 139). Diese werden hier gesondert betrachtet, da die Studienlage als nicht ausreichend erachtet wurde, das TV bei unterschiedlichen Aufnahmemodalitäten zu vergleichen. Nachfolgend werden diese deshalb separat bezüglich des Studiendesigns und relevanter Erkenntnisse zusammengefasst.

Bei Kim et al. wurden Patienten mit mindestens mittelgradiger MR und einer LVEF < 45 % evaluiert. Nach Ausschluss von Patienten mit valvulären Abnormalitäten der MV und VHF erfolgte die Einteilung gemäß der Genese der MR. Hierbei wurden Patienten mit ischämischer MR von Patienten mit einer DCM differenziert und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Der Schweregrad der MR wurde über die VC und den Jet bestimmt. Mittels der über Multislice-Computertomographie aufgenommenen Bilder wurde in der Software MATLAB das endsystolische TV gemessen. Für Patienten mit MR konnte sowohl bei einer DCM als auch bei einer ischämischen Genese ein signifikant höheres TV im Vergleich zur Kontrollkohorte ermittelt werden (139).

In einer weiteren Studie von Kim et al. konnten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede im TV bei einer vorhanden funktionellen MR im Vergleich zur Kontrollgruppe eruiert werden. Dieses Volumen wurde ebenfalls anhand computertomographischer Bilder berechnet. Die Patienten mit einer MR wiesen dabei eine linksventrikuläre Dysfunktion, hier definiert durch eine LVEF < 50 %, auf. In der Kohorte wurden sowohl Patienten mit Z. n. MI als auch DCM inkludiert. Die Graduierung der MR erfolgte anhand der VC, wobei eine mindestens mittelgradige MR vorliegen musste. Auch in dieser Studie bildete VHF ein Ausschlusskriterium. Das TV wurde endsystolisch mit einer Software, welche ebenfalls auf MATLAB basiert, ermittelt. Für Patienten ohne MR wurde ein mittleres TV von $1,5 \pm 0,7$ ml bestimmt, bei einer vorhandenen MR erhöhte sich dieses auf $3,4 \pm 1,8$ ml. Je höher der Papillarmuskelabstand gemessen wurde, desto höher wurde das TV evaluiert, wobei sich eine statistische Signifikanz ergab. Es konnte festgestellt werden, dass die posterolateralen und -medialen

Komponenten der Tetheringdistanz des Papillarmuskels sowohl mit dem TV als auch mit dem Schweregrad der MR korrelierten (133).

Das mittelsystolische TV wurde außerdem in der Studie von Beaudoin et al. mittels computertomographisch ermittelter Bilder durch die Omni4D Software evaluiert. Differenziert wurden dabei Patienten mit und ohne funktioneller MR und einer HI, definiert als LVEF < 50 %, von einer Kontrollkohorte. Die MR wurde auch hier über die VC und den Jet quantifiziert. In einer weiteren Gruppe wurden die Messergebnisse der Computertomographie und 3D-Echokardiographie miteinander verglichen, wobei ein R^2 von 0,85 ermittelt wurde. Für das TV konnte zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede eruiert werden. Das TV bei der Kontrollgruppe verdoppelte sich mit $1,5 \pm 0,6 \text{ cm}^3$ auf $3,2 \pm 2,0 \text{ cm}^3$ bei Patienten mit eingeschränkter LVEF und keiner MR und $3,7 \pm 1,5 \text{ cm}^3$ bei Patienten mit eingeschränkter LVEF und vorliegender MR. Allerdings konnte keine statistisch signifikante Differenz bezüglich einer vorliegenden MR bestimmt werden (138).

Studien, wie Jensen et al., Ryan et al. und Tibayan et al., evaluierten das TV auch an Tieren (86, 135, 140). Absolute Werte für das TV wurden bedingt durch die andere Spezies nicht mit dem der Kohorte unserer Studie verglichen.

4.2.2 Deskriptive Statistik

In der gesamten Kohorte wies das TV einen medianen Wert von $1,93 [1,31-3,21] \text{ cm}^3$ auf. Mit $3,30 [2,30-4,80] \text{ cm}^3$ wurde ein mehr als doppelt so hohes TV für die Gruppe B ermittelt als für die Gruppe A mit $1,61 [1,17-2,34] \text{ cm}^3$. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Nachfolgend werden jedoch die Mittelwerte zwischen den Studien verglichen, da lediglich diese in weiteren Studien berichtet wurden. Dabei ergab sich in der Gruppe A ein Mittelwert von $1,94 \pm 1,11 \text{ cm}^3$ und in der Gruppe B von $3,59 \pm 1,54 \text{ cm}^3$.

Weiterhin werden für das TV die in den Studien verwendeten Einheiten wiedergegeben. Da sich allerdings die gleichen Zahlenwerte bei Angaben in ml und cm^3 ergeben, können die Ergebnisse trotz differierender Einheiten miteinander verglichen werden.

Allgemein gilt eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, da in unserer Studie das TV nicht für Patienten ohne MR separat betrachtet wurde. Die Aussagekraft bezüglich der Gegenüberstellung des TV war limitiert, da nachfolgend dieses Volumen der Gruppe A mit dem von Patienten ohne MR verglichen wird. Allerdings wurden bei vielen Studien erst Patienten mit einer mittelgradigen MR inkludiert, sodass resultierend in dieser Diskussion Patienten mit einer leichtgradigen MR und ohne MR als Kontrollgruppe summiert werden.

Folgend werden außerdem in diesem Abschnitt nur die Mittelwerte bei gesunden Probanden und Patienten mit funktioneller MR berichtet. Bei ischämischer MR oder expliziter Benennung einer DCM

werden die Werte für das TV im nachfolgenden Abschnitt zu den Einflüssen von Erkrankungen diskutiert.

In der Studie von Bartels et al. wurde bei Patienten ohne MR mit einem TV von $1,8 \text{ cm}^3$ (73) ein ähnlicher Median wie in unserer Kohorte ($1,61 \text{ cm}^3$) ermittelt. Mit $4,8 \text{ cm}^3$ lag das gemessene TV in der Gruppe von Patienten mit funktioneller MR (73) jedoch über dem hier festgestellten Wert von $3,30 \text{ cm}^3$.

Für gesunde Probanden wurde in der Studie von Mihailä et al. mit einem Volumen in Höhe von $1,7 \pm 0,7 \text{ ml}$ ein ähnlicher Mittelwert wie in unserer Studie gemessen ($1,94 \pm 1,11 \text{ cm}^3$) (69). Derartige Werte wurden auch in der Studie von Vergnat et al. detektiert: Patienten mit einer normalen MV wiesen ein TV von $1,70 \pm 0,20 \text{ cm}^3$ auf (128). In der Studie von Chen et al. wurde mit $1,65 \pm 0,39 \text{ ml}$ zwar ein ähnlicher Wert erhoben, die Patienten zeigten jedoch mindestens eine mittelgradige MR (130).

Niedrigere Werte wurden in der Studie von Lin et al. berechnet. Mittsystolisch lag das TV bei gesunden Probanden bei durchschnittlich $1,62 \pm 0,64 \text{ ml}$, es verdoppelte sich auf $3,68 \pm 1,50 \text{ ml}$ bei vorhandener funktioneller MR. Diese Differenz erwies sich als statistisch signifikant (67).

Sonne et al. lagen mit ihrem mittleren TV von $1,5 \pm 0,9 \text{ ml}$ bei Probanden ohne MR (79) unterhalb des hier ermittelten Durchschnittes.

Der gleiche Wert ($1,50 \pm 0,89 \text{ ml}$) wurde für die Kontrollgruppe in der Studie von Pressman et al. bestimmt, allerdings wurde er dort frühsystolisch gemessen. Mittsystolisch verkleinerte er sich auf $0,83 \pm 0,62 \text{ cm}^3$ (66). Ein ähnlicher Mittelwert ($0,8 \pm 0,6 \text{ cm}^3$) wurde in der Studie von Topilsky et al. festgestellt (68). Mit einem mittleren TV von $0,45 \pm 0,29 \text{ ml}$ wurde in der Studie von Watanabe et al. der niedrigste Wert für gesunde Probanden erhoben (62).

Andere Studien ermittelten für gesunde Probanden deutlich höhere TV-Werte. Beispielsweise bestimmten Tsukiji et al. einen Wert von $2,4 \pm 1,4 \text{ ml}$ für das TV in ihrer Kontrollgruppe (75).

Mit $2,3 \pm 1,0 \text{ ml}$ haben Veronesi et al. einen ähnlichen Wert in ihrer Kontrollgruppe konstatiert (71).

In der Studie von Kagiyama et al. wurden die Messungen der MV-Anatomie jeweils mit einer manuellen und automatischen Software durchgeführt. Dabei ergab sich für beide Methoden eine Differenz zwischen Probanden ohne und mit einer funktionellen MR. In der Gruppe ohne MR lag das TV bei durchschnittlich $1,3\text{-}1,4 \pm 0,9 \text{ ml}$. Bei den Probanden mit MR zeigte sich je nach durchgeführter Messmethode ein mittleres Volumen von $2,6 \pm 1,6 \text{ ml}$ und $3,0 \pm 1,7 \text{ ml}$ (74).

Utsunomiya et al. ermittelten bei Patienten mit einer funktionellen MR ein TV von $2,9 [2,3\text{-}4,5] \text{ ml}$. In der Kohorte lag das TV bei zentraler MR mit $3,2 [2,7\text{-}4,7] \text{ ml}$ über den medianen Werten bei exzentrischer MR ($2,7 [1,9\text{-}4,1] \text{ ml}$) (77).

Bei Armen et al. wurde mit $13 \pm 1,7$ ml ein höheres TV bei Patienten mit MR gemessen als in unserer Studie (81). Da dieser Wert deutlich sowohl von den Ergebnissen unserer Studie als auch von denen anderer Studien abweicht, wird an dieser Stelle explizit auf die wesentlichen Limitationen für einen Vergleich eingegangen. Die Patienten wiesen alle eine Indikation für eine Anuloplastie und einen CABG auf (81). Weiterhin ist die Fallzahl mit 7 Patienten, verglichen mit unserer Studie, als gering anzusehen (81). Zusätzlich wurde das TV endsystolisch gemessen (81).

Diese Zusammenstellung der Mittelwerte des TV zeigt gewisse Unterschiede. Dabei reichte das mittlere TV bei Patienten ohne MR von $0,45-2,4$ cm³. Bei Patienten mit funktioneller MR wurde ein höheres TV zwischen $1,7-13,0$ cm³ gemessen. Hierbei war allerdings eine große Spannweite zum zweithöchsten gemessenen, mittleren TV von $4,8$ cm³ festzustellen. Die in unserer Studie gemessenen Mittelwerte lagen im mittleren Bereich der angegebenen Bandbreite. Mögliche Limitationen dieser Werte wurden bereits ausführlich im vorherigen Abschnitt diskutiert. Insbesondere die Heterogenität der Ein- und Ausschlusskriterien, der Fallzahl, der Methode und des Zeitpunktes der Messung sind dabei als sehr relevant zu erachten.

4.2.3 Korrelationen

In unserer Studie konnte eruiert werden, dass das TV mit der Körpergröße, der KOF und dem Körpergewicht signifikant zusammenhängt. Das TV korrelierte dabei mit einem $r = 0,341$ mit der Körpergröße, $r = 0,320$ mit der KOF und $r = 0,272$ mit dem Körpergewicht. Weder für das Alter noch für die HF konnte eine Korrelation mit dem TV bestimmt werden.

Sonne et al. evaluierten Korrelationen des TV mit dem Alter, der Körpergröße und der KOF. Für die Körpergröße wurde eine Korrelation von $r = 0,31$ und für die KOF von $r = 0,41$ berechnet. Nach der Korrelation des TV mit der Körpergröße ergab sich für das Alter eine Korrelation von $r = 0,15$. Allerdings wurden bei diesen Ergebnissen keine p-Werte mitgeteilt (79).

Da das TV mit dem Schweregrad der MR anstieg, war eine Korrelation mit den standardisierten quantitativen echokardiographischen Graduierungsparametern zu erwarten. Diese Hypothese bestätigte sich in statistisch signifikanten Korrelationsanalysen. Es fand sich eine Korrelation von $r = 0,487$ für die VC. Ebenfalls hohe Korrelationen konnten für das RV ($r = 0,485$), die EROA ($r = 0,470$) und die PISA ($r = 0,385$) gezeigt werden.

Bei Zeng et al. wurden Korrelationen des TV mit der VC mit $r = 0,26$ und der EROA mit $r = 0,32$ als statistisch signifikant eruiert. In der Gruppe mit einem symmetrischen Tethering konnte eine höhere Korrelation mit der VC bestimmt werden (78).

Song et al. bestätigten in ihrer Studie den Zusammenhang des TV mit der EROA (70).

Die Studie von Lin et al. konnte diese Korrelation auch für mehrere Zeitpunkte in der Systole nachweisen. Sie konnten eruieren, dass sowohl das früh- als auch das spätsystolische TV unabhängige Prädiktoren für die unmittelbare EROA sind (67).

Zusammenfassend ließ sich sowohl in unserer Studie als auch in anderen eine Korrelation des TV mit der Körpergröße und der KOF zeigen, wobei das Ausmaß schwankte. Mehrere Studien unterstreichen die Korrelationen mit echokardiographischen Graduierungsparametern, welche in unserer Studie evaluiert wurden.

4.2.4 Tentingvolumen normiert auf die Körpergröße

Da die kardialen Dimensionen eng mit der Körpergröße des Individuums korrelieren (141) und in unserer Kohorte für die Körpergröße und das TV eine Korrelation in Höhe von $r = 0,341$ nachgewiesen wurde, berechneten wir in unserer Studie den Wert TVM. Hierbei gilt es zu erwähnen, dass die Körpergröße der Studienkohorte sich nicht zwischen den einzelnen Gruppen statistisch signifikant unterschied. Daher wurde das TV auf die Körpergröße des einzelnen Patienten normiert, wodurch eine höhere Vergleichbarkeit dieses Volumens generiert werden sollte. Bei den Patienten der Gruppe B wurde mit einem Median von $2,01 [1,31-2,75] \text{ cm}^3/\text{m}$ ein statistisch signifikant ($p < 0,001$) kleineres TV erhoben als für die Gruppe A mit einem medianen TV von $1,01 [0,67-1,33] \text{ cm}^3/\text{m}$. Da der Wert TVM von der Körpergröße des Patienten unabhängig ist, wurde er ergänzend zum TV als Parameter genutzt, um einen Grenzwert für eine mindestens mittelgradige MR zu entwickeln.

Keine weitere, soweit bekannte Studie, normierte das TV auf die Körpergröße des Patienten. Mit der Ausnahme von der Studie von Nishino et al. und Otani et al. wurde in den hier betrachteten Studien lediglich die absolute Höhe evaluiert und nicht auf die biometrischen Daten des Patienten normiert, wie es beispielsweise bei dem linksatrialen Volumenindex praktiziert wird (142). Bei Nishino et al. wurde bei der Normierung auf die KOF ein medianes TV von $0,46 [0,27-0,89] \text{ ml}/\text{m}^2$ berechnet (131). Die Patienten ohne MR wiesen in der Studie von Otani et al. ein mittleres TV von $1,07 \pm 0,29 \text{ ml}/\text{m}^2$ auf (132).

4.2.5 Einfluss von Erkrankungen auf das Tentingvolumen

Im Folgenden wird der Einfluss des Geschlechts, von Symptomen, Erkrankungen, Prozeduren und Devices auf das TV untersucht. Dabei besteht oft kein kausaler Zusammenhang, vielmehr werden diese Unterschiede durch andere kardiale Erkrankungen und speziell den Schweregrad der MR beeinflusst. Im Abschnitt 3.1.3 wurde bereits berichtet, dass mit zunehmendem Schweregrad auch die Prävalenz vieler Erkrankungen zunimmt. Zwar wurde das TV getrennt nach dem Schweregrad der

MR betrachtet, doch in vivo kann der Schweregrad der MR nicht in vier starre Schweregrade eingeteilt werden, vielmehr liegt hier ein dynamisches Kontinuum vor. Trotzdem soll der Versuch unternommen werden, mögliche Einflussfaktoren auf das TV, neben dem Schweregrad der MR und den oben genannten Korrelationen, zu eruieren.

Frauen wiesen in der Gesamtkohorte ein fast um ein Drittel niedrigeres TV auf als Männer (männlich: 2,33 [1,33-3,86] cm³; weiblich: 1,61 [1,21-2,08] cm³; p = 0,009). Das Ausmaß war in der Gruppe A zwar geringer, aber ebenfalls statistisch signifikant (männlich: 1,93 [1,23-2,89] cm³; weiblich: 1,49 [1,05-1,93] cm³; p = 0,045). Die Ergebnisse konnten nicht für das mediane, jedoch für das mittlere TV in der Gruppe B verifiziert werden. Der Anteil an Frauen betrug allerdings nur 29,6 % und war damit 16,7 % niedriger als in der Gruppe A. Zusätzlich wies das TV der Patientinnen der Gruppe B eine höhere Spannweite auf als das der Patienten. So war beispielsweise das höchste in unserer Studie ermittelte TV von 6,95 cm³ bei einer Studienteilnehmerin bestimmt worden. Zusammenfassend kann deshalb vermutet werden, dass die geringe Anzahl an Patientinnen in der Gruppe B das tatsächliche mediane TV bei Patienten mit höhergradiger MR verzerrt hat.

Mihäilä et al. konnten auch in ihrer Kohorte eine Differenz des TV je nach Geschlecht feststellen. Mittsystolisch war das TV bei Frauen statistisch signifikant 25 % niedriger als bei Männern (69).

Es existierten, nach ausgiebiger Recherche, keine weiteren Studien, welche das TV getrennt je nach Geschlecht analysierten. Allerdings lag in vielen Studien ein unausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor. Diese Beobachtung betraf nicht nur die Kontrollgruppe, sondern auch die Gruppe mit Patienten, welche an einer MR litten. Bei Studien, welche ein durchschnittlich höheres TV ermittelt haben, war auch der Anteil an männlichen Teilnehmern höher. Intern war jedoch zwischen den Gruppen oft keine statistische Signifikanz zu eruieren.

Beispielsweise lag bei Song et al., welche ein mittleres TV von 6,0 ± 3,7 ml berechnet haben, der Anteil des männlichen Geschlechts bei 87 % (70). Dieses mittlere TV wurde jedoch für die gesamte Kohorte, dementsprechend bei den Patienten ohne und mit MR, ermittelt. Doch der in der Studie von Song et al. erhobene Mittelwert liegt auch höher als der in unserer Studie errechnete Wert in der Gruppe B (3,65 ± 1,47 cm³). In der Studie von Tsukiji et al. wurden bei einem TV von 2,4 ± 1,4 ml 76 % Männer evaluiert (75). Mit einem Frauenanteil von nur 22 % wurde bei Armen et al. das höchste der in dieser Dissertation berichteten TV-Mittelwerte von 13 ± 1,7 ml bestimmt (81).

Abschließend lässt sich feststellen, dass das TV bei Frauen niedriger zu sein scheint als bei Männern. In unserer Studie wurde bei Frauen in der Gesamtkohorte das TV ein Drittel niedriger gemessen als bei Männern, wobei in der Studie von Mihäilä et al. die Differenz niedriger ausfiel (69).

Die Einteilung gemäß der NYHA-Klassifikation generierte keine statistisch signifikanten Unterschiede für das TV.

Bei Solis et al. wies das mittlere TV in der Studienpopulation mit einem Wert von 5,7 ± 2,6 ml ein erhöhtes TV zu dem hier ermittelten Wert von 3,61 ± 1,57 cm³ in der Gruppe B mit einem NYHA-

Stadium von mindestens 2 auf (80). Da die Patienten allerdings mindestens dem NYHA-Stadium 3 angehörten (80), könnte ein möglicher Zusammenhang bestehen. Jedoch waren bei den Patienten ebenfalls eine erniedrigte LVEF und ein Linksschenkelblock auffällig (80).

In der Studie von Fattouch et al. zeigten die Patienten mit ischämischer MR mit einem mittleren TV von $8,9 \pm 1,7$ ml mindestens ein NYHA-Stadium 3. Allerdings litten sie alle an einer hochgradigen ischämischen MR (129).

Weitere Studien dokumentierten das NYHA-Stadium, wobei Patienten mit MR ein höheres Stadium aufwiesen. Beispielsweise wurde in der Studie von Bartels et al. bei Patienten ohne MR ein NYHA-Stadium von 2,8 dokumentiert, wobei die Patienten mit einer funktionellen MR mehr Dyspnoe gemäß einem medianen NYHA-Stadium von 3,2 angaben (73). In der Studie von Lin et al. wiesen die Patienten ohne MR alle ein NYHA-Stadium 1 auf, die Patienten mit funktioneller MR litten mehrheitlich mindestens an einer Dyspnoe gemäß dem NYHA-Stadium 3 (67). Die Patienten in der Studie von Armen et al. wiesen mit einem mittleren NYHA-Stadium von 3,1 einen ähnlichen Wert auf wie die Patienten in der Studie von Bartels et al. (81).

Zusammenfassend lässt sich zwar bei einem höheren NYHA-Stadium in der Gesamtkohorte ein erhöhtes TV zeigen, jedoch sind diese Ergebnisse in unserer Studie nicht signifikant. Andere Studien haben den Einfluss der Klassifikation nicht separat betrachtet. Außerdem ist es naheliegend, dass zwischen diesen beiden Parametern eine Korrelation und keine Kausalität besteht, da die NYHA-Klassifikation eng mit der Morbidität des Patienten einhergeht (143).

VHF führte, weder insgesamt betrachtet noch explizit während der TEE auftretend, zu statistisch signifikanten Unterschieden im medianen TV. Diese Beobachtung konnte sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in den einzelnen Gruppen gemacht werden.

Bei den unter dem Abschnitt 4.2.1 genannten Studien bildete VHF häufig ein Ausschlusskriterium, aus diesem Grund existierten nur wenige Studien, welche Patienten mit VHF evaluiert haben. Nachfolgend werden deshalb die Studien aufgeführt, bei denen zwar die Prävalenz von VHF benannt wurde, jedoch keine weiteren isolierten Betrachtungen erfolgten.

Bei Bartels et al. war mit 0 % bei Patienten ohne MR und 15 % bei Patienten mit MR eine niedrige Prävalenz von VHF zu verzeichnen (73). Utsunomiya et al. ermittelten eine VHF-Prävalenz von 33 % in ihrer Studienpopulation, wobei Patienten mit exzentrischer MR mit 46 % eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz aufwiesen als Patienten mit zentraler MR (21 %) (77).

Neben Bartels et al. und Utsunomiya et al. wurde nur in der Studie von Kagiyama et al. der prozentuale Anteil von Patienten mit VHF angegeben, sie unternahmen allerdings diesbezüglich keine weiteren Berechnungen (74).

In der Studie von Chen et al. wurden Patienten ein Jahr nach einer VHF-Ablation erneut untersucht. Initial war das TV mit $1,65 \pm 0,39$ ml bei den Patienten mit Sinusrhythmus nach einem Jahr ähnlich zu dem der Gruppe mit Patienten, welche nach einem Jahr wieder VHF aufwiesen ($1,61 \pm 0,38$ ml). Nach einem Jahr war zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und VHF kein Unterschied im mittleren

TV zu detektieren (Sinusrhythmus: $1,62 \pm 0,33$ ml; VHF: $1,63 \pm 0,32$ ml) (130). Auch in der Studie von Nishino et al. konnte keine Differenz im TV vor und nach einer Katheterablation bei VHF festgestellt werden. Das mediane TV vor der Ablation lag bei $0,46 [0,27-0,89]$ ml/m² und erhöhte sich minimal, aber nicht statistisch signifikant, auf $0,51 [0,32-0,72]$ ml/m² nach der Ablation (131).

In Kombination mit den Daten der Studien von Chen et al., Nishino et al. und unserer Studie lässt sich vermuten, dass VHF keinen Einfluss auf die Höhe des TV hat. Laut unseren Studienergebnissen gilt diese Beobachtung für die allgemeine Diagnose VHF und für das während der TEE auftretende VHF.

Sowohl in unserer Studie als auch in anderen bereits genannten Studien wurde eine niedrigere LVEF bei Patienten mit einer höhergradigen MR bestimmt. Trotzdem konnte in unserer Studie ein höheres TV bei einer erniedrigten LVEF evaluiert werden, selbst wenn das TV separat je nach Schweregrad der MR betrachtet wurde.

In unserer Studie hatten Patienten, welche an einer reduzierten LVEF litten, ein erhöhtes TV. Dieser Effekt zeigte sich statistisch signifikant in der gesamten Kohorte (erhaltene LVEF: $1,63 [1,25-2,27]$ cm³, reduzierte LVEF: $3,26 [1,60-4,59]$ cm³; $p < 0,001$) und Gruppe B (erhaltene LVEF: $2,30 [1,55-3,30]$ cm³; reduzierte LVEF: $3,88 [2,88-5,30]$ cm³; $p = 0,019$).

Song et al. evaluierten eine statistisch signifikante positive Korrelation von $r = 0,73$ für die prozentuale Veränderung des TV in Abhängigkeit von der LVEF (70). Dieses Ergebnis lässt sich allerdings nur eingeschränkt auf unsere Studie übertragen, da hier nicht die prozentuale Veränderung über den Herzzyklus, sondern das TV an einem spezifischen Zeitpunkt betrachtet wurde.

Der isolierte Einfluss der LVEF auf das TV wurde in keiner weiteren Studie eruiert. In vielen Studien war die LVEF jedoch bei Patienten mit MR im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe reduziert (62, 66-68, 72, 73, 75, 128). Als Beispiel sei die Studie von Bartels et al. genannt. Dort wurde bei einer mittleren LVEF von 23 % und einer funktionellen MR ein TV von $4,8$ cm³ ermittelt, welches ähnlich zu unserem berechneten TV von $3,88 [2,88-5,30]$ cm³ war (73). Die Patienten in der Studie von Fattouch et al. wiesen bei einem TV von $8,9 \pm 1,7$ ml eine durchschnittliche LVEF von 40 % auf, allerdings waren die Patienten von einer hochgradigen MR betroffen (129). Damit lag der Mittelwert deutlich über dem unserer Studie von $4,00 \pm 1,54$ cm³. Bei Patienten in der Studie von Solis et al. wurde bei einer durchschnittlichen LVEF von 19 % mit $5,7 \pm 2,6$ ml ein höheres TV gemessen, jedoch wiesen sie neben einer funktionellen MR auch einen Linksschenkelblock und ein NYHA-Stadium ≥ 3 auf (80). Für Patienten, welche in der Studie von Topilsky et al. an einer linksventrikulären Dysfunktion und MR litten, wurde ein mittleres TV von $4,3 \pm 1,9$ ml bestimmt (68). Selbst bei Patienten ohne MR war das TV mit $2,9 \pm 1,5$ ml im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, hier wurde allerdings keine statistische Signifikanz erreicht (68). Jedoch legen die Beobachtungen einen Zusammenhang zwischen der LVEF und dem TV nahe.

Folgend zeigen zwar die Patienten eine erniedrigte LVEF, allerdings wurden sie aufgrund weiterer Komorbiditäten in anderen Abschnitten näher beleuchtet. Studien, wie Tsukiji et al. und Veronesi et al., in denen die Patienten ebenfalls eine DCM und eine erniedrigte LVEF hatten, ermittelten ein

erhöhtes TV (71, 75). Auch bei Patienten mit ischämischer MR wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere LVEF gefunden, wobei das TV erhöht war (62, 78, 128). Die Patienten in der Studie von Watanabe et al. wiesen bei einem anterioren MI im Vergleich zu einem inferioren MI statistisch signifikant sowohl eine niedrigere LVEF als auch ein erhöhtes TV auf (63).

Weitere Studien ermittelten zwar ein ebenfalls erhöhtes TV bei erniedrigter LVEF, jedoch waren die Patienten von zahlreichen Komorbiditäten betroffen und die LVEF wurde nicht separat betrachtet. An dieser Stelle lässt sich nur mutmaßen, dass die Unterschiede im TV durch eine progressive linksventrikuläre Dilatation und Dysfunktion bei den Patienten mit höhergradiger MR entstanden sind (144). Durch die starre Gliederung der erniedrigten LVEF und des Schweregrades der MR lässt sich dieses Kontinuum nur ungenügend darstellen. Für weitere Studien wäre es deshalb unter anderem empfehlenswert, die erniedrigte LVEF und den Schweregrad der MR feiner abzustufen und so den potenziellen Einfluss einer erniedrigten LVEF präziser zu differenzieren.

In unserer Studie konnte für Patienten mit einem AHT, im Vergleich zu Patienten ohne, kein signifikant verändertes TV evaluiert werden. Ein Vergleich in der Gruppe B war nicht möglich, da lediglich ein Patient keinen AHT aufwies.

Keine der hier genannten Studien bestimmte den Einfluss eines AHT auf das TV. Zahlreiche Studien, wie Lin et al., Mihăilă et al., Nishino et al., Otani et al., Solis et al. und Topilsky, berichteten zwar die mittleren Blutdruckwerte der Patienten, allerdings nicht ob bei diesen ein AHT vorlag (67-69, 80, 131, 132).

Lin et al. dokumentierten für die gesamte Kohorte den Blutdruck. Dabei wurde für Patienten mit einer funktionellen MR ein signifikant niedrigerer systolischer und diastolischer arterieller Druck im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen (67). Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten mit funktioneller MR in der Studie von Topilsky et al. im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger einen AHT auf (68). Allerdings wurde dieser Unterschied weder bei Lin et al. noch bei Topilsky et al. weiter diskutiert (67, 68).

Bei Chen et al. litten 61,8 % der Patienten an einem AHT. Da die Patienten mindestens eine mittelgradige MR aufwiesen, lässt sich diese Kohorte am ehesten mit der Gruppe B unserer Studie vergleichen. Dort wurde bei 96,3 % ein AHT diagnostiziert. Diese Differenz ist am ehesten auf die Ausschlusskriterien dieser Studie zurückzuführen. Patienten mit einer LVEF < 50 %, Z. n. MI und anderen kardialen Vorerkrankungen wurden aus der Studie von Chen et al. ausgeschlossen. Daher lässt sich vermuten, dass daraus resultierend die Kohorte auch weniger Patienten mit einem AHT aufwies. Die geringe Komorbiditätenrate könnte ebenfalls das im Vergleich zu unserer Studie ($3,58 \pm 1,57 \text{ cm}^3$) niedrigere TV erklären ($1,65 \pm 0,39 \text{ ml}$) (130).

In der Studie von Pressman et al. wiesen 47 % der Probanden in der Kontrollgruppe einen AHT auf (66). Kimura et al. detektierten in ihrer Kontrollgruppe bei 70,1 % einen AHT, bei Patienten mit ischämischer MR erhöhte sich die Prävalenz auf 73,6 % (72). Allerdings haben die Patienten beider Gruppen einen MI erlitten (72). Damit wurde in beiden Studien bei einer niedrigeren Prävalenz von

einem AHT auch ein niedrigeres TV ermittelt. Jedoch wurde der AHT nicht isoliert betrachtet, daher lässt sich nur mutmaßen, dass ein vorhandener AHT keinen Einfluss auf die Höhe des TV hat.

Für Patienten mit einer DCM wurde in der Gruppe A ein doppelt so hohes TV ermittelt als bei Patienten ohne DCM, das TV bei den Patienten in der Gruppe B war nur um ein Fünftel erhöht. Dabei konnte in keiner Gruppe eine statistische Signifikanz erzielt werden.

In der Studie von Lin et al. wurden zwar Patienten mit einer DCM inkludiert, allerdings wurden diese nicht separat als eigene Kohorte betrachtet (67).

Bei Tsukiji et al. wurden Patienten, die an einer DCM leiden, mit einer Kontrollgruppe verglichen. Dort wurde ein mittleres TV von $7,0 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ in der DCM-Gruppe bestimmt, dieses lag statistisch signifikant über dem Mittelwert der Kontrollgruppe ($2,4 \pm 1,4 \text{ cm}^3$). Bei 45 % wurde eine hochgradige MR diagnostiziert, das TV wurde jedoch nur für die gesamte Gruppe mit einer DCM berichtet (75). Verglichen mit unserer Studie kann zwar festgestellt werden, dass in beiden Studien ein erhöhtes TV bei einer DCM bestimmt werden konnte (keine DCM: $1,87 \pm 1,02 \text{ cm}^3$; DCM: $2,98 \pm 1,86 \text{ cm}^3$), allerdings war in unserer Studie die absolute Höhe geringer und es konnte keine statistische Signifikanz erzielt werden.

Ähnliche Tendenzen konnten auch in der Studie von Veronesi et al. beobachtet werden. Dort war das TV bei Patienten mit DCM auf $6,4 \pm 2,4 \text{ ml}$ statistisch signifikant erhöht, wobei in der Kontrollgruppe ein TV von $2,3 \pm 1,0 \text{ ml}$ gemessen wurde. Hier gilt es zu beachten, dass die Patienten jedoch mindestens eine mittelgradige MR aufwiesen (71), dementsprechend ließ sich der Einfluss einer isolierten DCM nicht spezifizieren. Allerdings lässt sich dadurch das TV mit dem der Patienten der Gruppe B unserer Studie vergleichen. Hierbei wurde ein um 50 % höheres mittleres TV in der Studie von Veronesi et al. ermittelt als in unserer Studie mit $4,18 \pm 1,76 \text{ cm}^3$.

Zusammenfassend konnte anhand der Studienlage bei einer DCM ein erhöhtes TV festgestellt werden. Anzumerken ist, dass bei Tsukiji et al. und Veronesi et al. nicht betrachtet wurde, ob sich die Differenz durch die MR oder die DCM ergab (71, 75). Da in unserer Studie keine statistische Signifikanz erzielt wurde, scheint eine DCM, bei isolierter Betrachtung gemäß dem Schweregrad der MR, keinen statistisch signifikanten, möglicherweise aber einen klinisch relevanten Einfluss auf die Höhe des TV zu haben.

Bei Patienten mit einem implantierten PM oder ICD zeigte sich in unserer Studie ein erhöhtes TV. Dabei wurde in der Gesamtkohorte bei Patienten mit einem ICD ein statistisch signifikant mehr als doppelt so hohes TV ermittelt ($3,85 [2,89-5,40] \text{ cm}^3$) als bei Patienten ohne dieses Device ($1,80 [1,27-2,83] \text{ cm}^3$; $p < 0,001$). Diese Differenz zeigte sich weiterhin bei Patienten in der Gruppe A (kein ICD: $1,55 [1,16-2,20] \text{ cm}^3$; ICD: $3,23 [2,41-4,71] \text{ cm}^3$; $p = 0,006$) statistisch signifikant.

Patienten mit einem PM wiesen in jeder Gruppe, verglichen mit Patienten ohne PM, ein erhöhtes TV auf, dennoch konnte nur in der gesamten Studienpopulation eine statistische Signifikanz erzielt

werden. Das TV wurde mehr als doppelt so hoch bei vorhandenem PM gemessen (kein PM: 1,84 [1,27-2,90] cm³; PM: 4,00 [1,83-5,66] cm³; p = 0,008).

In keiner der hier betrachteten Studien wurden Angaben bezüglich eines implantierten PM oder ICD getätigt.

Es ließ sich bereits bestimmen, dass vorhandene PM und ICD mit einer erhöhten Rate von Komorbiditäten assoziiert sind (145, 146). Ein erhöhtes TV bei Patienten mit diesen implantierten Devices könnte dabei stellvertretend für andere kardiale und nichtkardiale Erkrankungen und Strukturveränderungen und deren Einfluss auf das TV stehen. Beispielsweise wird die MR bei einem implantierten PM durch eine transiente Papillarmuskeldysfunktion bei schneller Rate (147, 148) oder eine desynchronisierte linksventrikuläre Kontraktion durch ein rechtsventrikuläres apikales Pacing beeinflusst (149). Eine linksventrikuläre Kontraktion, welche durch ein rechtsventrikuläres Pacing oder einen Linksschenkelblock ausgelöst wird, führt zu Veränderungen der Papillarmuskeln, was in einer veränderten zeitlichen Abfolge der Aktivierung des MV-Apparates resultiert (149). Eine linksventrikuläre Asynchronität beeinflusst ebenfalls die Bewegung und Dilatation des MA, was sich wiederum auf die MV-Funktion auswirkt (149). Über eine mechanische Asynchronität bei einem rechtsventrikulären Pacing wird bei Patienten mit ICD eine MR aggraviert (150). Anhand dieser beschriebenen Vorgänge lässt sich mutmaßen, dass ein implantierter ICD oder PM Einfluss auf die Höhe des TV nimmt.

Patienten mit einer KHK wiesen in unserer Studie ein erhöhtes TV auf. Dieses Resultat konnte in der gesamten Studienpopulation und in der Gruppe B (keine KHK: 2,93 [1,80-3,63] cm³; KHK: 4,01 [2,71-5,58] cm³; p = 0,039) statistisch signifikant erzielt werden. Das TV war in der Gesamtkohorte bei einer vorhandenen KHK um 75 % von 1,64 [1,24-2,48] cm³ auf 2,86 [1,55-4,43] cm³ erhöht (p = 0,001).

Bei Patienten, die bereits einen MI erlitten haben, zeigte sich in allen Gruppen ein erhöhtes TV, wobei dieser Effekt in der gesamten Studienpopulation (kein Z. n. MI: 1,84 [1,27-2,88] cm³; Z. n. MI: 4,16 [2,24-4,81] cm³; p = 0,002) und Gruppe A (kein Z. n. MI: 1,60 [1,16-2,23] cm³; Z. n. MI: 3,69 [1,87-4,55] cm³; p = 0,029) statistisch signifikant war.

Auch bei Patienten mit Z. n. PCI wurde ein erhöhtes TV bestimmt. Hier erwies sich die Differenz jedoch in keiner Gruppe als statistisch signifikant.

Ein erhöhtes TV wurde bei Patienten, die sich einer CABG-Operation unterzogen haben, gefunden. Hier konnte ebenfalls in der Gesamtkohorte (kein CABG: 1,84 [1,26-2,90] cm³; CABG: 3,37 [1,90-4,55] cm³; p = 0,007) und Gruppe A (kein CABG: 1,55 [1,14-2,22] cm³; CABG: 2,89 [1,84-4,47] cm³; p = 0,009) eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Diese vier Parameter wurden häufig in den hier betrachteten Studien nicht isoliert ausgewertet, deshalb erfolgte der Vergleich mit einer ischämischen MR. Bei einer funktionellen MR findet sich häufig eine ischämische Genese, allerdings stellt sie nicht die einzige Ursache dar (2). In mehreren Studien, wie bei Bartels et al., Kagiya et al. und Lin et al., wurde jedoch keine explizite

Differenzierung bezüglich einer ischämischen Genese vorgenommen, weshalb sie in diesem Diskussionsteil nicht aufgeführt werden (67, 73, 74).

Bei Song et al. wurde für Patienten mit funktioneller MR ein mittleres TV von $6,0 \pm 3,7$ ml ermittelt, womit dieses deutlich über dem hier gemessenen TV der Gruppe B von $4,12 \pm 1,62$ cm³ lag. Hierbei ist anzumerken, dass das TV nur für die gesamte Studienpopulation, inklusive gesunden Probanden, dargestellt wurde. Außerdem wiesen die Patienten eine ischämische oder DCM auf (70).

In mehreren Studien wurde zwar die Prävalenz einer ischämischen Herzerkrankung benannt, jedoch nicht isoliert betrachtet. Beispielsweise wurde in den Studien von Solis et al. und Utsunomiya et al. eine ischämische Kardiomyopathie bei 47 % und 62 % der Patienten eruiert (77, 80). Weiterhin litten in der Studie von Topilsky et al. die Patienten mit MR häufiger an einer ischämischen Herzerkrankung (69,7 %) als die Patienten ohne MR (34,2 %) (68).

Veronesi et al. evaluierten in einer separaten Studienpopulation das TV bei Patienten mit einer ischämischen MR. Es wurden Patienten in diese Kohorte inkludiert, welche neben einer mindestens mittelgradigen MR eine 2-Gefäß-KHK und regionale Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie in mindestens zwei zusammenhängenden Segmenten aufwiesen. Diese Kohorte besaß im Mittel ein statistisch signifikant höheres TV von $4,7 \pm 1,9$ ml. Damit war es mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe mit $2,3 \pm 1,0$ ml (71). Zwar war der Wert ähnlich zu dem hier ermittelten mittleren TV von $4,12 \pm 1,62$ cm³ in der Gruppe B bei Patienten mit KHK, jedoch sind die Werte nur eingeschränkt vergleichbar, da in unserer Studie keine Aussagen zu auftretenden Wandbewegungsstörungen getätigt wurden und die Patienten ebenfalls mit einer 1-Gefäß-KHK in dieser Gruppe inkludiert waren.

Watanabe et al. bestimmten das TV von Patienten mit ischämischer MR im Vergleich zu einer Kontrollkohorte. Die Patienten wiesen neben einer EROA von $\geq 0,15$ cm² eine LVEF < 50 %, bedingt durch eine KHK, auf. Dabei wurde zwar mit einem TV von 4,09 ml ein ähnlicher Wert wie in der vorherigen Studie berechnet, allerdings lag das TV in der Kontrollgruppe nur bei $0,45 \pm 0,29$ ml (62). Auch hier zeigte sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit dieser Studie, da in unserer Studie andere Grenzwerte für eine reduzierte LVEF definiert wurden.

In einer weiteren Studie von Watanabe et al. wurde das Tenting von Patienten mit signifikanter MR und mit stattgefundenem inferioren oder anterioren MI evaluiert. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei Patienten mit einem inferioren MI wurde das TV mit $2,1 \pm 1,1$ ml 40 % niedriger als bei Patienten mit einem anterioren MI gemessen ($3,4 \pm 1,4$ ml). Weiterhin litten die Patienten auch hier an einer signifikanten MR, definiert durch eine EROA $\geq 0,15$ cm². Die mittlere EROA war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Anzumerken ist, dass sich zwischen den Kohorten ein Unterschied bezüglich der mittleren linksventrikulären Dysfunktion und des Remodelings fand, wobei diese Aspekte bei einem anterioren MI verstärkt waren (63).

Vergnat et. al bestätigten diese Differenz in ihrer Studie: Das TV bei Patienten mit ischämischer MR verdoppelte sich statistisch signifikant von im Mittel $1,70 \pm 0,20$ cm³ auf $3,41 \pm 0,40$ cm³. Diese

Differenz war bei den Patienten mit einem anterioren MI stärker ausgeprägt. Mit $4,26 \pm 0,78 \text{ cm}^3$ gegenüber dem mittleren TV von $2,74 \pm 0,25 \text{ cm}^3$ bei einem inferioren MI ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz (128).

Bei Fattouch et al. wurden ebenfalls Patienten mit ischämischer MR evaluiert, allerdings war diese bei allen Patienten hochgradig. Dort wurde eine ischämische Genese definiert, wenn bei den Patienten die MR durch eine KHK hervorgerufen wurde. Als Kriterien galten dafür ein MI und eine mehr als 2 Wochen alte Krankenhausaufnahme zu einer CABG-Operation. Mit einem TV von $8,9 \pm 1,7 \text{ ml}$ wurde in dieser Studie ein deutlich höherer Wert für Patienten mit hochgradiger ischämischer MR ermittelt (129) als in unserer Studie. Dieser Wert lässt sich allerdings nur eingeschränkt mit unserer Studie vergleichen, da keine kombinierte Kohorte für Patienten mit hochgradiger MR, MI und CABG vorlag. Zeng et al. errechneten für Patienten mit einer ischämischen, mindestens mittelgradigen MR und einem asymmetrischen Tethering ein geringeres TV ($2,6 \pm 1,6 \text{ ml}$) als für Patienten mit einem symmetrischen ($4,4 \pm 2,9 \text{ ml}$) Tethering. Bei Patienten mit ischämischer MR fungierte das TV als Prädiktor für den Schweregrad der MR. Diese Assoziation zwischen dem TV und dem Schweregrad der MR wurde insbesondere bei einem symmetrischen Tethering nachgewiesen. Hierbei fanden Zeng et al. heraus, dass Patienten mit einem gleichen Grad des Tetherings bei einem asymmetrischen Tethering einen höheren MR-Schweregrad aufweisen als bei einem symmetrischen (78).

In der Studie von Kimura et al. wurde bei Patienten mit einem akuten MI und MR ein TV von $1,89 \pm 0,88 \text{ ml}$ ermittelt. Bei Patienten ohne MR wurde ein $0,5 \text{ ml}$ niedrigeres TV erhoben ($1,38 \pm 0,57 \text{ ml}$). Jeweils statistisch signifikant wurde bei Patienten mit einem chronischen MI ein höheres TV gemessen. Dieses lag bei Patienten ohne MR bei $2,57 \pm 1,29 \text{ ml}$ und mit MR bei $3,89 \pm 1,56 \text{ ml}$. In unserer Studie wurden jedoch höhere Volumina erhoben (ohne MR: $3,37 \pm 1,45 \text{ cm}^3$, mit MR: $4,20 \pm 1,87 \text{ cm}^3$). Allerdings wurden in der Studie von Kimura et al. bereits Patienten mit leichtgradiger MR in die Gruppe mit MR aufgeführt, wobei nur 17 % eine mindestens mittelgradige MR aufwiesen. Zusätzlich führte in dieser Studie eine Erkrankung der Aortenklappe, eine Kardiomyopathie oder ein CABG zum Ausschluss. Diese exkludierten Komorbiditäten, beziehungsweise Prozeduren, und insbesondere die heterogene Aufteilung bezüglich des MR-Schweregrades könnten die Differenz zu den TV-Werten unserer Studie erklären (72).

Die aufgeführten Studienergebnisse lassen vermuten, dass das TV von einer ischämischen Genese der MR beeinflusst wird. Dabei wurde in unserer Studie für eine KHK, einen stattgefundenen MI und einen CABG ein statistisch signifikanter Unterschied eruiert. Diese Parameter wurden als ischämische Genese summiert. In den aufgeführten Studien wurde bereits für Patienten mit KHK und MI eine Differenz bezüglich des TV bestimmt. Dabei wurde die Lokalisation des MI differenziert, wobei für Patienten mit einem anterioren MI ein höheres TV berechnet wurde als bei Patienten mit einem inferioren MI. Außerdem wiesen die Patienten mit einem inferioren MI im Vergleich zu Patienten mit einem anterioren MI eine höhere Prävalenz einer ischämischen MR auf, da durch ein linksventrikuläres Remodeling eine verstärkte Verlagerung des posterioren Papillarmuskels entsteht

(83, 85). Daraus resultierte laut den Daten von Watanabe et al. ein lokalisiertes Tenting, welches weniger gewölbt war als das Tenting bei einem anterioren MI (63).

4.2.6 ROC-Kurven

Mithilfe des Youden-Indexes konnte für das TV ein differenzierender Wert in Höhe von $2,18 \text{ cm}^3$ berechnet werden, wobei eine AUC von 0,824 erzielt wurde. Dieser diagnostizierte mit einer Sensitivität von 81,5 % und einer Spezifität von 71,2 % eine MR gemäß der Gruppe B. Resultierend ergaben sich ein PPW von 48,8 % und ein NPW von 91,9 %.

Analog dazu wurde für das TVM ein Cut-off-Wert von $1,25 \text{ cm}^3/\text{m}$ generiert. Dabei konnte die AUC auf 0,825 und die Sensitivität auf 85,2 % erhöht werden, die Spezifität lag unverändert bei 71,2 %. Dadurch erhöhten sich der PPW auf 50,0 % und der NPW auf 93,4 %.

Ein Grenzwert zur Diagnose einer MR wurde lediglich von Song et al. berechnet. In dieser Studie ermittelten sie ein TV von 3,90 ml, wobei es sich hier um das systolisch minimale handelte, welches mit einer Sensitivität von 86 % und Spezifität von 100 % eine signifikante MR diagnostizierte. Mit der gleichen Sensitivität und Spezifität wurde ein Wert von 6,02 ml für das systolisch maximale TV festgelegt. Hier gilt es zu beachten, dass das TV transthorakal und mit einer älteren Software ermittelt wurde. Hervorzuheben ist außerdem die geringe Fallzahl von $n = 31$. Weiterhin wurde der Schweregrad der MR nicht benannt (70). Trotzdem ließen sich deutlich höhere Sensitivitäten und Spezifitäten als in unserer Studie generieren.

Insgesamt konnte aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität das TVM als besserer Parameter zur Differenzierung einer mindestens mittelgradigen MR, in Abgrenzung zu einer maximal leichtgradigen MR, eruiert werden.

4.2.7 Binäre logistische Regressionsanalyse

Mittels eines binären logistischen Regressionsmodells konnte für das TV eine Odds Ratio in Höhe von 2,39 ermittelt werden, welche jedoch bei Normierung auf die Körpergröße des Patienten auf 5,12 erhöht werden konnte. Hierbei zeigte sich, dass sich das TVM als Modell für den Schweregrad der MR eher eignet als das TV.

In den Studien von Kimura et al. und Utsunomiya et al. konnte das TV ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für den Schweregrad einer MR ermittelt werden (72, 77). Die Aussage beschränkte sich bei Utsunomiya et al. auf eine zentrale MR (77) und bei Kimura et al. wurden in einer multivarianten

Analyse Anpassungen bezüglich des Alters, der LVEF und eines Wandbewegungsscores vorgenommen (72).

Topilsky et al. konnten bei Patienten mit einem inferioren MI das TV als Determinante für die frühsystolische MR berechnen (68). Bei Patienten mit globaler linksventrikulärer Dysfunktion wurde das TV als einzige Determinante für die mitsystolische MR bestimmt (68).

Zeng et al. eruierten sowohl in einer uni- als auch multivarianten Regressionsanalyse das TV als unabhängige Determinante für den Schweregrad einer ischämischen MR. Dabei lag der standardisierte Regressionskoeffizient bei der uni- und multivarianten Analyse bei 0,262 und 0,411. Bei der multivarianten Analyse wurde ebenfalls das Verhältnis zwischen dem posterioren und anterioren Segelwinkel betrachtet. In beiden Regressionsanalysen konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden (78).

Tibayan et al. evaluierten das TV mittels Regressionsanalyse ebenfalls als unabhängigen Prädiktor für den Schweregrad der MR. Dennoch sollte bei dieser Studie beachtet werden, dass diese aufgrund mehrerer Faktoren nur eingeschränkt mit unserer Studie zu vergleichen ist. Der wesentliche Unterschied besteht dabei in der Auswertung einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie am Schweinemodell (86).

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse unserer und weiterer Studien postulieren, dass das TV als Determinante für den Schweregrad der MR fungieren kann.

4.2.8 Differenzierung zwischen mittel- und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz

Bei der Differenzierung der Studienkohorte in eine mittel- und hochgradige MR konnte für das TV kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das TV bei Patienten mit hochgradiger MR war nur um $0,24 \text{ cm}^3$ erhöht (mittelgradige MR: $3,49 \pm 1,53 \text{ cm}^3$; hochgradige MR: $3,73 \pm 1,62 \text{ cm}^3$; $p = 0,698$).

Keine weitere Studie evaluierte bisher die Differenzierung einer mittel- von einer hochgradigen MR anhand des TV, daher kann nur vermutet werden, dass das TV kein valider Parameter für diese Unterscheidung ist. Hierbei wird die Aussage jedoch erheblich durch die niedrige Fallzahl limitiert.

4.2.9 Intraobserver- und Interobserver-Variabilität

Mit einer Intra- und Interobserverübereinstimmung in Höhe von $r = 0,956$ und $r = 0,854$ lagen die hier ermittelten Werte in dem Bereich, der von anderen Studien berechnet wurde.

Bei mehreren, unter dem Abschnitt 4.2.1 genannten Studien wurde keine Intra- und Interobserver-Variabilität für das TV bestimmt. Entweder wurde keine Berechnung bezüglich der Intra- und Interobserver-Variabilität vorgenommen (62, 63, 75, 81, 128, 132), das TV nicht explizit evaluiert (71-73, 77, 131) oder die Korrelationen nur für alle Parameter zusammengefasst wiedergegeben (129).

Bei den Studien, welche die Intra- und Interobserver-Variabilität berechnet haben, erfolgte die Beurteilung mit unterschiedlichen Methoden. Mihailä et al. evaluierten mittels Bland-Altman-Analyse und Korrelationskoeffizienten für das TV bei $n = 17$ eine Intraobserver- und Interobserver-Reproduzierbarkeit von 0,87 und 0,78, wobei diese Werte im Vergleich zu anderen MA-Parameter niedriger ausfielen (69). Mithilfe der gleichen Methode wurden bei 10 Patienten in der Studie von Pressman et al. eine Intraobserver- und Interobserver-Reproduzierbarkeit von 0,97 und 0,79 berichtet (66).

Sonne et al. ermittelten neben der Intraobserver-Variabilität von 16,5 % einen Variationskoeffizienten von 17 % bei 15 Patienten (79).

Da bei Kagiya et al. zwei Softwares miteinander verglichen wurden, ergaben sich unterschiedliche Werte. Für die Interobserverübereinstimmung wurden für die Software Mitral Valve Navigator und Mitral Valve Quantification mittels Cronbachs Alpha Werte von 0,954 und 0,919 ermittelt, wobei sich diese statistisch signifikant unterschieden. Weiterhin wurde eine Messübereinstimmung von $1,6 \pm 1,3$ ml und $1,7 \pm 1,5$ ml mit einem Cronbachs Alpha von 0,841 für die Software Mitral Valve Navigator und Mitral Valve Quantification berechnet (74).

Bei Chen et al. wurden eine Intra- und Interobserverdifferenz von $4,6 \% \pm 0,4$ ml und $6,7 \% \pm 0,8$ ml bestimmt (130).

In der Studie von Lin et al. wurden anhand von 20 Patienten mit einem Intra- und Interobserver-Korrelationskoeffizient von 0,99 und 0,97 die höchsten Übereinstimmungen ermittelt (67). Bei 15 Patienten wurden in der Studie von Zeng et al. ähnlich hohe Werte gemessen, so betragen der Intra- und Interobserver-Korrelationskoeffizient 0,96 und 0,92 (78).

Die Studie von Solis et al. ermittelte minimal niedrigere Werte mit einem Intraobserver- und Interobserver-Korrelationskoeffizienten von 0,93 und 0,88 (80).

Mit einem Intra- und Interobserver-Korrelationskoeffizient von 0,93 und 0,79 lagen die Werte von Topilsky et al. in einem ähnlichen Bereich wie in unserer Studie (68).

Bei Song et al. wurde mit einer Korrelation von $r = 0,94$ eine höhere Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern ermittelt (70).

Allerdings konnten die höchste Intraobserver- und Interobserverübereinstimmung in der computertomographisch durchgeführten Studie von Kim et al. mit Korrelationskoeffizienten von 0,99 und 0,98 eruiert werden (133). Diese wurden jedoch aufgrund der anderen Aufnahmemodalität nicht in die Ermittlung der mittleren Korrelationskoeffizienten der hier genannten Studien einbezogen.

Insgesamt zeigt sich eine große Streuung, wobei die Mehrheit, konkordant zu den Ergebnissen unserer Studie, hohe Inter- und Intraobserver-Korrelationskoeffizienten aufweist. Der in unserer Studie ermittelte Intraobserver-Korrelationskoeffizient ($r = 0,96$) ist minimal höher als der mittlere

Korrelationskoeffizient $r = 0,94$ von den oben genannten Studien (66-69, 78, 80). Mit einem $r = 0,85$ ist der Interobserver-Korrelationskoeffizient unserer Studie nur geringfügig niedriger als der mittlere Wert mit $r = 0,87$ anderer Studien (66-70, 78, 80).

4.3 Stärken und Limitationen

Unsere Kohorte repräsentierte keine normale Population, weil die Patienten eine klinische Indikation für die TEE aufwiesen und die Erhebung unizentrisch erfolgte. Resultierend wurde die externe Validität eingeschränkt. Da außerdem Patienten mit primärer MR nicht inkludiert wurden, gelten die Aussagen nicht für alle Patienten mit einer MR.

Die Fallzahl der einzelnen Subgruppen, insbesondere bei Patienten mit einer höhergradigen MR, war zwar gering, allerdings war die absolute Fallzahl höher als die durchschnittliche Kohortengröße in vergleichbaren Studien. Da bei den Patienten mit einer hochgradigen MR häufig eine primäre Genese festzustellen war und sie daher aus der Studie exkludiert wurden, war die Fallzahl dort besonders niedrig. Deshalb konnte teilweise kein Vergleich bezüglich einer Grunderkrankung stattfinden.

Es wurden wenige Daten zur Leistung des LV gesammelt, jedoch weisen der LV, die MV, der MA und der subvalvuläre Apparat komplexe Wechselwirkungen auf (151, 152).

Da sich das Tethering und Tenting dynamisch in der Systole verändern, nehmen sie auf das TV Einfluss (70). Weiterhin wurden zyklische Schwankungen in der Form und Fläche des MA berichtet (71, 153), jedoch wurde das TV in unserer Studie nur zu einem Zeitpunkt evaluiert.

Eine weitere mögliche Limitation war die Beeinflussung der MR durch Sedativa während der TEE, allerdings wurden so wenig wie möglich Sedativa eingesetzt.

Die Komplexität der MR-Graduierung wurde bereits detailliert beschrieben. Mögliche Fehleinschätzungen wurden versucht durch die Kompetenz der durchführenden Ärzte und der nachträglichen erneuten Evaluation bei grenzwertigen Fällen zu minimieren. Die in der Einleitung sehr ausführlich beschriebene Diagnostik zeigte eine potenzielle Fehlgraduierung der MR auf, wodurch die Ergebnisse in unserer Studie stark beeinflusst werden würden, da eine korrekte Diagnostik die Basis für die passende Zuordnung von TV und MR-Schweregrad bildet.

Weiterhin wurde kein Vergleich mit anderen Technologien bezüglich der Auswertung der dynamischen Parameter der MV unternommen. Es gilt kein etablierter Goldstandard für die Berechnung dieser Werte, weshalb Vergleiche zwischen unterschiedlichen Methoden, wie sie bereits beispielsweise in anderen Studien für die LVEF erfolgte (154), wünschenswert gewesen wären.

In unserer Studie wurde das TV mittels TEE ermittelt. Für das TV existiert nach derzeitigem Stand keine Studie, welche die Messwerte vergleicht, die mittels TEE oder 3D-TTE erhoben wurden. Jedoch

ist, wie bereits beschrieben, nicht bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine MR eine TEE indiziert, wodurch die externe Validität dieser Studienergebnisse limitiert wurde. Allerdings wurde in unserem Studiendesign eine Evaluation mittels TEE festgelegt. Dabei war das Ziel, Datensätze mit ausreichender räumlicher und zeitlicher Auflösung für die quantitative Analyse des MA zu generieren, auch wenn sich daraus eine eingeschränkte Anwendbarkeit für die routinemäßige Beurteilung und Nachsorge von Patienten mit MR ergab.

Zusätzlich wurde eine symmetrische Koaptation der MV angenommen, allerdings ist bei einer ischämischen MR eine Asymmetrie des Tetherings und damit eine Beeinflussung des TV möglich. Dieses Ausmaß wurde in unserer Studie nicht betrachtet und stellt somit einen nicht evaluierten potenziellen Einfluss auf die Höhe des TV dar. Die Auswirkungen je nach Lokalisation eines MI wurden bereits in der Diskussion ausführlich beschrieben. Ein aufgetretener MI wurde zwar diskutiert, jedoch wurde keine Beschreibung bezüglich der Lokalisation des MI durchgeführt. Deshalb sollte in weiteren Studien eine genauere Betrachtung dieses Aspektes erfolgen.

In Studien, wie Kagiyama et al., wurde bereits ein Zeitersparnis bei automatischen gegenüber manuellen Softwareanalysen eruiert (74). Für das TV konnte außerdem eine höhere Interobserver-Übereinstimmung evaluiert werden (74). Die hier verwendete, weitestgehend automatische Analyse, stellte einen großen Vorteil gegenüber älteren Studien dar, bei welchen das TV manuell berechnet wurde.

Unsere Studie war, mit Ausnahme der Studie von Song et al. (70), die einzige, welche das TV als differenzierenden Wert bezüglich des Schweregrades einer MR untersucht hat. Daraus resultierte zwar eine reduzierte Vergleichbarkeit, allerdings hob sich der Output der Studie stark von der bestehenden Studienlage ab. Die Studie erhielt dadurch das Potenzial, neue klinisch relevante Ergebnisse zu generieren. Weitere Studien sind jedoch nötig, um diese Ergebnisse zu validieren und auf den klinischen Alltag zu generalisieren.

Eine weitere Stärke unserer Studie lag in der explorativen Analyse des TV, welche in diesem Ausmaß bisher in keiner Studie durchgeführt wurde. Entsprechend wurde die Höhe des TV je nach Geschlecht, Symptomen, Erkrankungen, Prozeduren und Devices evaluiert und mögliche Korrelationen mit biometrischen Patientendaten und echokardiographischen Parametern untersucht.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

In unserer Studie wurde die Kohorte in zwei Gruppen geteilt, wobei Patienten mit keiner oder leichtgradiger MR eine Gruppe bildeten und Patienten mit mittel- oder hochgradiger MR

zusammengefasst wurden. Durch die Auswertung von 3D-Aufnahmen der MV, welche mittels TEE aufgenommen und mit der Software TomTec 4D MV Assessment beurteilt wurden, konnte ein erhöhtes TV bei Patienten mit mittel- oder hochgradiger MR im Vergleich zu Patienten mit maximal leichtgradiger MR festgestellt werden. Für die echokardiographischen Graduierungsparameter und das TV wurden dabei statistisch signifikante hohe Korrelationen bestimmt. Das TV korrelierte weiterhin in einem absteigenden Ausmaß mit der Körpergröße, der KOF und dem Körpergewicht. Resultierend wurde ein neuer Parameter berechnet, wobei das TV auf die Körpergröße des Patienten normiert wurde. Anschließend konnte mittels ROC-Analyse für diesen Wert und das TV jeweils ein Schwellenwert zur Diagnose einer mittel- oder hochgradigen MR, in Abgrenzung zu einer maximal leichtgradigen MR, ermittelt werden. Es konnte allerdings kein Unterschied im TV zwischen Patienten mit einer mittel-, zu Patienten mit einer hochgradigen MR bestimmt werden.

Als Endpunkt zur Graduierung einer mittel- oder hochgradigen MR konnte für das TVM ein Schwellenwert von $1,25 \text{ cm}^3/\text{m}$ generiert werden. Jedoch wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des TV bei Männern, einer erniedrigten LVEF, implantierten Devices, kardial ischämischen Prozessen und daraus resultierenden Prozeduren berechnet. Trotzdem konnte für den Cut-off-Wert eine Sensitivität von 85,2 % und eine Spezifität von 71,2 % erzielt werden. In unserer Studie wurde bei einem NYHA-Stadium ≥ 2 , einem VHF, einem AHT, einer DCM und einem Z. n. PCI kein höheres TV ermittelt. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, um die Validität des TV zu stärken und potenzielle Fehlerquellen zu erkennen.

Mehrere Studien evaluierten bereits das TV, allerdings wiesen sie alle eine enorme Heterogenität bezüglich der Fallzahl, Software, Geschlechterverteilung, Grunderkrankungen der Kohorte, Ein- und Ausschlusskriterien, Messmethode und -zeitpunkt auf, sodass nur einzelne Aspekte mit unserer Studie verglichen werden konnten.

Das TV kann möglicherweise die Graduierung der funktionellen MR unterstützen. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um mögliche Einflussfaktoren auf das TV zu evaluieren und hier bereits implizierte zu verifizieren. Weiterhin sollten Schwellenwerte zur Einteilung der MR in drei Schweregrade eruiert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich nur eine potenzielle Einsatzmöglichkeit als Hilfe zur Graduierung der MR feststellen, zumal das TV zusätzlich unterstützend für eine sinnvolle Entscheidungsfindung in der chirurgischen Strategie für den individuellen Patienten sein kann (62) und eine adäquate Vorhersage eines MR-Rezidivs während der Follow-up-Phase liefern kann (103). Als integrativer Parameter einzelner geometrischer Aspekte des Klappenapparates besitzt er eine Multidimensionalität, welche zweidimensionale Parameter, wie die Fläche und die Höhe des Tentings, nicht erreichen können. Es lässt sich schlussfolgern, dass das TV ein enormes Potenzial aufweist, die Diagnostik, Graduierung und Therapieentscheidung der MR zu unterstützen.

5. Literaturverzeichnis

1. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* (London, England). 2009;373(9672):1382-94.
2. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
3. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990;3(1):54-63.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England). 2006;368(9540):1005-11.
5. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 2013;7:76-90.
6. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1999;83(6):897-902.
7. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2004;10(4):285-91.
8. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(10):i3-9.
9. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86(3):323-37.
10. Rubenstein F, Reichart B, Letsou GV. Alternatives in selection of rings for mitral annuloplasty. *Current opinion in cardiology*. 2001;16(2):136-9.

11. Hung J, Solis J, Guerrero JL, Braithwaite GJ, Muratoglu OK, Chaput M, Fernandez-Friera L, Handschumacher MD, Wedeen VJ, Houser S, Vlahakes GJ, Levine RA. A novel approach for reducing ischemic mitral regurgitation by injection of a polymer to reverse remodel and reposition displaced papillary muscles. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S263-9.
12. Kwan J, Shiota T, Agler DA, Popovic ZB, Qin JX, Gillinov MA, Stewart WJ, Cosgrove DM, McCarthy PM, Thomas JD. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation*. 2003;107(8):1135-40.
13. Pu M, Griffin BP, Vandervoort PM, Stewart WJ, Fan X, Cosgrove DM, Thomas JD. The value of assessing pulmonary venous flow velocity for predicting severity of mitral regurgitation: A quantitative assessment integrating left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(9):736-43.
14. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(1):153-9.
15. Boudoulas H, Sparks EE, Wooley CF. Mitral valvular regurgitation : etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz*. 2006;31(1):6-13.
16. Daniel W BH, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch K, Mugge, A SH, Flachskampf F. Leitlinie Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:620-41.
17. Khabbaz KR, Mahmood F, Shakil O, Warraich HJ, Gorman JH, 3rd, Gorman RC, Matyal R, Panzica P, Hess PE. Dynamic 3-dimensional echocardiographic assessment of mitral annular geometry in patients with functional mitral regurgitation. *The Annals of thoracic surgery*. 2013;95(1):105-10.
18. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologie*. 2013;7:91–104.
19. Iung B. Management of ischaemic mitral regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(4):459-64.
20. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation*. 1983;68(3):498-508.

21. Roberts WC, Perloff JK. Mitral valvular disease. A clinicopathologic survey of the conditions causing the mitral valve to function abnormally. *Annals of internal medicine*. 1972;77(6):939-75.
22. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2016.
23. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 1987;18(6):1098-100.
24. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005;111(18):2391-7.
25. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2280-7.
26. Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, Rosenhek R, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *European journal of heart failure*. 2011;13(2):163-9.
27. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine*. 1998;339(5):321-8.
28. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;214(3):1175-83.
29. Kerr AJ, Raffel OC, Whalley GA, Zeng I, Stewart RA. Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise stress echocardiography in mitral regurgitation. *European heart journal*. 2008;29(3):363-70.
30. Felker GM, Whellan D, Kraus WE, Clare R, Zannad F, Donahue M, Adams K, McKelvie R, Pina IL, O'Connor CM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *American heart journal*. 2009;158(4 Suppl):S37-44.
31. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European heart journal*. 2012;33(16):2001-6.

32. New York Heart Association. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis: Little, Brown; 1964.
33. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(1):3-46.
34. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999;34(4):1129-36.
35. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2012;42(4):S1-44.
36. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A. 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-e95.
37. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal.* 2017;38(36):2739-91.
38. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2018;12(2):128-44.
39. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, Funatsu T, Kondoh H, Nishino M, Daimon T, Sawa Y. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe

functional mitral regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(4):783-92.

40. Ben Zekry S, Nagueh SF, Little SH, Quinones MA, McCulloch ML, Karanbir S, Herrera EL, Lawrie GM, Zoghbi WA. Comparative accuracy of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in identifying mitral valve pathology in patients undergoing mitral valve repair: initial observations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1079-85.

41. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.

42. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(4):307-32.

43. Chen CG, Thomas JD, Anconina J, Harrigan P, Mueller L, Picard MH, Levine RA, Weyman AE. Impact of impinging wall jet on color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation*. 1991;84(2):712-20.

44. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-44.

45. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation*. 1997;95(3):636-42.

46. Zeng X, Levine RA, Hua L, Morris EL, Kang Y, Flaherty M, Morgan NV, Hung J. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4(5):506-13.

47. Biner S, Rafique A, Rafii F, Tolstrup K, Noorani O, Shiota T, Gurudevan S, Siegel RJ. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(3):235-43.

48. Grigioni F, Detaint D, Avierinos JF, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):260-7.
49. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;108(14):1713-7.
50. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniu A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(20):1675-80.
51. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64.
52. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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):1-39.e14.
53. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-185.
54. Mantovani F, Clavel MA, Michelena HI, Suri RM, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Comprehensive Imaging in Women With Organic Mitral Regurgitation: Implications for Clinical Outcome. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9(4):388-96.
55. Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attena E, Van Camp G, Gach O, Radermecker M, Pierard LA. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1331-6.
56. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, Versteegh MI, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Klautz RJ, Marsan NA. Global longitudinal strain predicts left

ventricular dysfunction after mitral valve repair. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(1):69-76.

57. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *European heart journal*. 2007;28(14):1773-81.

58. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, Rofsky NM, Manning WJ. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(3):503-7.

59. Lancellotti P, Lebrun F, Pierard LA. Determinants of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1921-8.

60. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Jiang L, Song JK, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation*. 1997;96(6):1999-2008.

61. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. 1997;96(6):1826-34.

62. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):763-9.

63. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Yamamoto K, Wada N, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Geometric differences of the mitral valve tenting between anterior and inferior myocardial infarction with significant ischemic mitral regurgitation: quantitation by novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(1):71-5.

64. Nesta F, Otsuji Y, Handschumacher MD, Messas E, Leavitt M, Carpentier A, Levine RA, Hung J. Leaflet concavity: a rapid visual clue to the presence and mechanism of functional mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(12):1301-8.

65. Marechaux S, Pincon C, Poueymidanette M, Verhaeghe M, Bellouin A, Asseman P, Le Tourneau T, Lejemtel TH, Pibarot P, Ennezat PV. Elevated left atrial pressure estimated by Doppler echocardiography is a key determinant of mitral valve tenting in functional mitral regurgitation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(4):289-97.
66. Pressman GS, Figueredo VM, Romero-Corral A, Murali G, Kotler MN. Effect of obstructive sleep apnea on mitral valve tenting. *The American journal of cardiology*. 2012;109(7):1055-9.
67. Lin QS, Fang F, Yu CM, Zhang YC, Hsiung MC, Salgo IS, Looi JL, Wan S, Wong RH, Underwood MJ, Sun JP, Yin WH, Wei J, Jin CN, Tsai SK, Ji L, Lee AP. Dynamic assessment of the changing geometry of the mitral apparatus in 3D could stratify abnormalities in functional mitral regurgitation and potentially guide therapy. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):878-84.
68. Topilsky Y, Vaturi O, Watanabe N, Bichara V, Nkomo VT, Michelena H, Le Tourneau T, Mankad SV, Park S, Capps MA, Suri R, Pislaru SV, Maalouf J, Yoshida K, Enriquez-Sarano M. Real-time 3-dimensional dynamics of functional mitral regurgitation: a prospective quantitative and mechanistic study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):e000039.
69. Mihăilă S, Muraru D, Piasentini E, Miglioranza MH, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Quantitative analysis of mitral annular geometry and function in healthy volunteers using transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):846-57.
70. Song JM, Fukuda S, Kihara T, Shin MS, Garcia MJ, Thomas JD, Shiota T. Value of mitral valve tenting volume determined by real-time three-dimensional echocardiography in patients with functional mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2006;98(8):1088-93.
71. Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, Caiani EG, Weinert L, Mor-Avi V, Cerutti S, Lamberti C, Lang RM. Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(4):347-54.
72. Kimura T, Roger VL, Watanabe N, Barros-Gomes S, Topilsky Y, Nishino S, Shibata Y, Enriquez-Sarano M. The unique mechanism of functional mitral regurgitation in acute myocardial infarction: a prospective dynamic 4D quantitative echocardiographic study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(4):396-406.
73. Bartels K, Thiele RH, Phillips-Bute B, Glower DD, Swaminathan M, Kisslo J, Burkhard Mackensen G. Dynamic indices of mitral valve function using perioperative three-dimensional transesophageal echocardiography. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(1):18-24.
74. Kagiya N, Toki M, Hara M, Fukuda S, Aritaka S, Miki T, Ohara M, Hayashida A, Hirohata A, Yamamoto K, Yoshida K. Efficacy and Accuracy of Novel Automated Mitral Valve Quantification:

Three-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY). 2016;33(5):756-63.

75. Tsukiji M, Watanabe N, Yamaura Y, Okahashi N, Obase K, Neishi Y, Toyota E, Kawamoto T, Okura H, Ogasawara Y, Yoshida K. Three-dimensional quantitation of mitral valve coaptation by a novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(1):43-6.

76. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102(12):1400-6.

77. Utsunomiya H, Itabashi Y, Kobayashi S, Yoshida J, Ikenaga H, Rader F, Hussaini A, Makar M, Trento A, Siegel RJ, Kar S, Shiota T. Comparison of mitral valve geometrical effect of percutaneous edge-to-edge repair between central and eccentric functional mitral regurgitation: clinical implications. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(4):455-66.

78. Zeng X, Nunes MC, Dent J, Gillam L, Mathew JP, Gammie JS, Ascheim DD, Moquete E, Hung J. Asymmetric versus symmetric tethering patterns in ischemic mitral regurgitation: geometric differences from three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):367-75.

79. Sonne C, Sugeng L, Watanabe N, Weinert L, Saito K, Tsukiji M, Yoshida K, Takeuchi M, Mor-Avi V, Lang RM. Age and body surface area dependency of mitral valve and papillary apparatus parameters: assessment by real-time three-dimensional echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):287-94.

80. Solis J, McCarty D, Levine RA, Handschumacher MD, Fernandez-Friera L, Chen-Tournoux A, Mont L, Vidal B, Singh JP, Brugada J, Picard MH, Sitges M, Hung J. Mechanism of decrease in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: optimization of the force-balance relationship. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(6):444-50.

81. Armen TA, Vandse R, Crestanello JA, Raman SV, Bickle KM, Nathan NS. Mechanisms of valve competency after mitral valve annuloplasty for ischaemic mitral regurgitation using the Geoform ring: insights from three-dimensional echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(1):74-81.

82. Bouma W, van der Horst IC, Wijdh-den Hamer IJ, Erasmus ME, Zijlstra F, Mariani MA, Ebels T. Chronic ischaemic mitral regurgitation. Current treatment results and new mechanism-based

surgical approaches. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(1):170-85.

83. Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125(1):135-43.

84. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, De Bonis M, Schinkel AF, Torracca L, Margonato A, Melisurgo G, Alfieri O. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2004;5(5):326-34.

85. Arikawa K, Otsuji Y, Zhang H, Yu B, Uemura T, Hamasaki S, Biro S, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Left ventricular remodeling is less while left atrial remodeling is greater in inferior compared to anterior myocardial infarction: importance of ischemic mitral regurgitation. *Journal of Echocardiography*. 2004;2(2):43-8.

86. Tibayan FA, Wilson A, Lai DT, Timek TA, Dagum P, Rodriguez F, Zasio MK, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Jr., Miller DC. Tenting volume: three-dimensional assessment of geometric perturbations in functional mitral regurgitation and implications for surgical repair. *The Journal of heart valve disease*. 2007;16(1):1-7.

87. Kwan J, Gillinov MA, Thomas JD, Shiota T. Geometric predictor of significant mitral regurgitation in patients with severe ischemic cardiomyopathy, undergoing Dor procedure: a real-time 3D echocardiographic study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2007;8(3):195-203.

88. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.

89. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe DM, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouleur H. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular

dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2277-83.

90. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American journal of cardiology*. 1988;62(2):60a-6a.

91. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2072-80.

92. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. 2010;31(21):2677-87.

93. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352(15):1539-49.

94. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I67-71.

95. Langer F, Groesdonk HV, Kuniyama T, Schafers HJ. Dynamic RING + STRING for ischemic mitral regurgitation: papillary muscle repositioning and modification of the septal-lateral diameter in the loaded beating heart under echocardiographic guidance. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(5):1315-6.

96. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):317-28.

97. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1052-61.

98. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(22):2191-201.
99. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):381-7.
100. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, Panzarella G, Corrado E, Navarra E, Calvaruso D, Ruvolo G. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(2):278-85.
101. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2011;364(17):1607-16.
102. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125(21):2639-48.
103. Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, Dion R, Bax JJ, Van de Veire N. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *The American journal of cardiology*. 2010;106(3):395-401.
104. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*. 1995;108(4 Suppl):371s-9s.
105. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ, Jr., Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2016;374(20):1932-41.
106. Alfieri O, De Bonis M. The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation. *Journal of cardiac surgery*. 2010;25(5):536-41.

107. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2134-40.
108. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(8):686-94.
109. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, Feldman T, Mauri L. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*. 2013;128(15):1667-74.
110. Swaans MJ, Van den Branden BJ, Van der Heyden JA, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Plokker HW, Jaarsma W. Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(8):982-3.
111. Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, Spontoni P, Pieroni A, Petronio AS. Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. *The American journal of cardiology*. 2016;117(2):271-7.
112. Velazquez EJ, Samad Z, Al-Khalidi HR, Sangli C, Grayburn PA, Massaro JM, Stevens SR, Feldman TE, Krucoff MW. The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. *American heart journal*. 2015;170(5):1050-9.e3.
113. Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck KH, Baldus S, Schueler R, La Canna G, Agricola E, Kreidel F, Huntgeburth M, Zuber M, Verta P, Grayburn P, Vahanian A, Maisano F. Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *European heart journal*. 2019;40(5):466-72.
114. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(6):1536-43.
115. Enriquez-Sarano M, Sundt TM, 3rd. Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;121(6):804-11; discussion 12.
116. Gillam LD, Schwartz A. Primum non nocere: the case for watchful waiting in asymptomatic "severe" degenerative mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;121(6):813-21; discussion 21.

117. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003;91(5):538-43.
118. Lindmark K, Soderberg S, Teien D, Naslund U. Long-term follow-up of mitral valve regurgitation--importance of mitral valve pathology and left ventricular function on survival. *International journal of cardiology*. 2009;137(2):145-50.
119. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *The New England journal of medicine*. 1996;335(19):1417-23.
120. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of internal medicine*. 1916;17(6_2):863-71.
121. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119-26.
122. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
123. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd EU.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.
124. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
125. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
126. Nagelkerke NJ. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991;78(3):691-2.
127. Bland JM, Altman DG. *Statistics notes*. The odds ratio. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7247):1468.
128. Vergnat M, Jassar AS, Jackson BM, Ryan LP, Eperjesi TJ, Pouch AM, Weiss SJ, Cheung AT, Acker MA, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Ischemic mitral regurgitation: a quantitative three-dimensional echocardiographic analysis. *The Annals of thoracic surgery*. 2011;91(1):157-64.
129. Fattouch K, Castrovinci S, Murana G, Novo G, Caccamo G, Bertolino EC, Sampognaro R, Novo S, Ruvolo G, Lancellotti P. Multiplane two-dimensional versus real time three-dimensional

transesophageal echocardiography in ischemic mitral regurgitation. *Echocardiography* (Mount Kisco, NY). 2011;28(10):1125-32.

130. Chen X, Li H, Feng Z, Tang S, Song L. Relationship between geometric changes in mitral annular/leaflets and mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2019;98(4):e14090.

131. Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, Morihisa K, Kuriyama N, Asada Y, Shibata Y. Reverse Remodeling of the Mitral Valve Complex After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2019;12(10):e009317.

132. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, Haruki N, Yoshitani H, Eto M, Tamura M, Okazaki M, Abe H, Fujino Y, Nishimura Y, Levine RA, Otsuji Y. Evidence of a vicious cycle in mitral regurgitation with prolapse: secondary tethering attributed to primary prolapse demonstrated by three-dimensional echocardiography exacerbates regurgitation. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S214-21.

133. Kim K, Kaji S, An Y, Nishino T, Tani T, Kitai T, Furukawa Y. Interpapillary muscle distance independently affects severity of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(2):434-40.e1.

134. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2001;87(3):298-304.

135. Ryan LP, Jackson BM, Parish LM, Sakamoto H, Plappert TJ, St John-Sutton M, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Mitral valve tenting index for assessment of subvalvular remodeling. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1243-9.

136. Oguz D, Eleid MF, Dhesi S, Pislaru SV, Mankad SV, Malouf JF, Nkomo VT, Oh JK, Holmes DR, Reeder GS, Rihal CS, Thaden JJ. Quantitative Three-Dimensional Echocardiographic Correlates of Optimal Mitral Regurgitation Reduction during Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1426-35.e1.

137. Kim J, Palumbo MC, Khaliq OK, Rong LQ, Sultana R, Das M, Jantz J, Nagata Y, Devereux RB, Wong SC, Bergman GW, Levine RA, Ratcliffe MB, Weinsaft JW. Transcatheter MitraClip repair alters mitral annular geometry - device induced annular remodeling on three-dimensional echocardiography predicts therapeutic response. *Cardiovascular ultrasound*. 2019;17(1):31.

138. Beaudoin J, Thai WE, Wai B, Handschumacher MD, Levine RA, Truong QA. Assessment of mitral valve adaptation with gated cardiac computed tomography: validation with three-dimensional echocardiography and mechanistic insight to functional mitral regurgitation. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(5):784-9.

139. Kim K, Kaji S, An Y, Yoshitani H, Takeuchi M, Levine RA, Otsuji Y, Furukawa Y. Mechanism of asymmetric leaflet tethering in ischemic mitral regurgitation: 3D analysis with multislice CT. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(2):230-2.
140. Jensen H, Jensen MO, Smerup MH, Vind-Kezunovic S, Ringgaard S, Andersen NT, Vestergaard R, Wierup P, Hasenkam JM, Nielsen SL. Impact of papillary muscle relocation as adjunct procedure to mitral ring annuloplasty in functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S92-8.
141. Nidorf SM, Picard MH, Triulzi MO, Thomas JD, Newell J, King ME, Weyman AE. New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(5):983-8.
142. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellikka PA. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.
143. Adams KF, Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *American heart journal*. 1998;135(6 Pt 2 Su):S204-15.
144. Ross J, Jr. Left ventricular function and the timing of surgical treatment in valvular heart disease. *Annals of internal medicine*. 1981;94(4 pt 1):498-504.
145. Uslan DZ, Tleyjeh IM, Baddour LM, Friedman PA, Jenkins SM, St Sauver JL, Hayes DL. Temporal trends in permanent pacemaker implantation: a population-based study. *American heart journal*. 2008;155(5):896-903.
146. Theuns DA, Schaer BA, Soliman OI, Altmann D, Sticherling C, Geleijnse ML, Osswald S, Jordaens L. The prognosis of implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: comorbidity burden as predictor of mortality. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(1):62-9.
147. Kamp O, de Cock CC, van Eenige MJ, Visser CA. Influence of pacing-induced myocardial ischemia on left atrial regurgitant jet: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(7):1584-91.
148. Myrmet T, Lai DT, Lo S, Timek TA, Liang D, Miller DC, Ingels NB, Jr., Daughters GT. Ischemia-induced malcoaptation of scallops within the posterior mitral leaflet. *The Journal of heart valve disease*. 2002;11(6):823-9.

149. Barold SS, Ovsyshcher IE. Pacemaker-induced mitral regurgitation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2005;28(5):357-60.
150. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, Hammami S, Shuraih M. The effects of right ventricular apical pacing with transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator on mitral and tricuspid regurgitation. *Journal of electrocardiology*. 2015;48(5):791-7.
151. Einstein DR, Del Pin F, Jiao X, Kuprat AP, Carson JP, Kunzelman KS, Cochran RP, Guccione JM, Ratcliffe MB. Fluid-Structure Interactions of the Mitral Valve and Left Heart: Comprehensive Strategies, Past, Present and Future. *International journal for numerical methods in engineering*. 2010;26(3-4):348-80.
152. Kunzelman KS, Einstein DR, Cochran RP. Fluid-structure interaction models of the mitral valve: function in normal and pathological states. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2007;362(1484):1393-406.
153. Kaplan SR, Bashein G, Sheehan FH, Legget ME, Munt B, Li XN, Sivarajan M, Bolson EL, Zeppa M, Arch MZ, Martin RW. Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve. *American heart journal*. 2000;139(3):378-87.
154. Lu X, Xie M, Tomberlin D, Klas B, Nadvoretzkiy V, Ayres N, Towbin J, Ge S. How accurately, reproducibly, and efficiently can we measure left ventricular indices using M-mode, 2-dimensional, and 3-dimensional echocardiography in children? *American heart journal*. 2008;155(5):946-53.

Patienteninformation und Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Ärztlicher Centrumsleiter: Prof. Dr. med. U. Landmesser

PD Dr. H. Dreger | Kardiologie | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Karl Stangl



PD Dr. Henryk Dreger
Leitender Oberarzt
Tel.: +49 30 450 613496
Fax: +49 30 450 7613496
E-mail: henryk.dreger@charite.de
Internet: herz.charite.de



Datum: 17.08.17
u. Z.:

Patienteninformation

Zur Studie:

„Quantifizierung des Tenting-Volumen der Mitralklappe zur Ermittlung eines Normwertes und im Verhältnis zur Mitralklappeninsuffizienz mittels dreidimensionaler Echokardiographie durch Nutzung einer neuen automatisierten Software“

Patient:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

hiermit bieten wir Ihnen die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie an. Bei Ihnen wird eine transösophageale Echokardiographie, umgangssprachlich auch als Schluckultraschall bekannt, durchgeführt. Bei dieser Untersuchung werden verschiedene Bilder von Ihrem Herzen und Ihren Herzklappen aufgenommen und im Rahmen der normalen klinischen Arbeit archiviert. Im Kontext der oben genannten Studie würden wir diese Bilder nachträglich mit einer neuen Software analysieren.

Zweck der Studie:

Das Ziel der Studie ist es eine neue Messmethode für die sogenannte Mitralklappeninsuffizienz zu entwickeln. Bei einer Insuffizienz handelt es sich um eine Undichtigkeit der Mitralklappe zwischen Vorhof und Kammer der linken Herzhälfte. Im Rahmen der Studie benötigen wir Patienten mit und ohne Mitralklappeninsuffizienz.

Bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist der Mechanismus der Undichtigkeit die Aufstellung der Taschensegel. Zwischen der Herzmuskulatur und der Klappe befinden sich Fäden, welche durch Zug die Aufstellung der Segel bewirken. Dieses zeltartige Aufspannen der Segel („Tenting-Volumen“) spiegelt die direkte Wirkung des Zuges an den Segeln wieder. Das gemessene Tenting-Volumen ist ein vielversprechender Marker für die Einschätzung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz und kann jetzt mittels Software automatisiert ermittelt werden. Dies könnte eine direkte und einfachere Methode zur Schweregradbestimmung der Mitralklappeninsuffizienz sein.

Ablauf und Dauer der Studie:

Im Rahmen der Studie werden die in der transösophagealen Echokardiographie routinemäßigen Daten der Mitralklappe erhoben und pseudonymisiert für die Studie ausgewertet.

Risiken und Nutzen:

Die Teilnahme an der Studie bürgt für Sie keine Risiken oder Nachteile, da keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt werden. Es besteht durch die Teilnahme an der Studie für Sie kein unmittelbarer Nutzen, da alle Untersuchungen auch unabhängig von der Studie durchgeführt worden wären. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Durch eine Ablehnung der Teilnahme an der Studie entstehen Ihnen keinerlei negative Konsequenzen. Insbesondere können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Konsequenzen Ihre Einwilligung zurückziehen und die Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen und deren Vernichtung verlangen.

Datenschutz:

Die Informationen aus dieser Studie werden in einem Computer gespeichert. Ihre persönlichen Daten werden dabei verschlüsselt (pseudonymisiert), sodass ihre Anonymität gewahrt bleibt. Eine Weitergabe Ihrer Daten erfolgt nicht.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten darf.

Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während der Teilnahme an der Studie erhoben wurden. Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für den Zweck der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden. Die bei den genannten Stellen vorhandenen Daten werden für die Zeit von 10 Jahren gespeichert.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. Im diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt.

Bitte beachten sie, dass die Ergebnisse der Studie in der Medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Die bei Ihnen im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten werden zum Teil im Charitecomputersystem gespeichert, unterliegen allerdings wie ihre Krankenakte der ärztlichen Schweigepflicht.

Ansprechpartner:

Dr. med. M. Schwerg
Medizinische Klinik m.S. Kardiologie und Angiologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: (030) 450 513 088



PD Dr. Henryk Dreger
 Leitender Oberarzt
 Tel.: +49 30 450 613496
 Fax: +49 30 450 7613496
 E-mail: henryk.dreger@charite.de
 Internet: herz.charite.de

Datum: 17.08.17
 u. Z.:



Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie:

„Quantifizierung des „Tenting“-Volumen der Mitralklappe zur Ermittlung eines Normwertes und im Verhältnis zur Mitralklappeninsuffizienz mittels dreidimensionaler Echokardiographie durch Nutzung einer neuen automatisierten Software“

Hiermit erkläre ich

.....
 Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen):

dass ich durch Herrn/Frau
 (Name des Studienarztes / der Doktorandin)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit dem Studienarzt/der Doktorandin zu klären.

Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückzuziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten zu widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum 17.08.2017 erhalten.
 Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass meine für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben, pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern. Des Weiteren bin ich damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Stationäre Aufnahme
 Terminvergabe tgl. 8-15.30 Uhr
 Tel. 030 450-513021

**Diensthabende/r
 Oberarzt/-ärztin für
 ärztliche Rückfragen**
 Tel. 030 450-613200

Privatsprechstunde
 Terminvergabe tgl. 8-16 Uhr
 Tel. 030 450-513072

**Spezialsprechstunden
 Hochschulambulanz**
 Terminvergabe tgl. 14-15 Uhr
 Tel. 030 450-513150

**Koronare Herzerkrankung
 Herzinsuffizienz
 Herzrhythmusstörungen/
 Katheterablation**

**Pulmonale Hypertonie
 Angeborene Herzfehler
 Erworbene Herzfehler/
 Perkutaner Klappenersatz
 Frauengesundheit/
 Schwangerschaft bei
 Herzerkrankungen
 Hypertonie/ Renale Ablation
 Kardiomyopathie
 Französisch- und
 Spanischsprachige
 Sprechstunde**
consult-cardio@charite.de

**Herzschrittmacher-/
 Defibrillator-/
 Resynchronisationstherapie**
 Terminvergabe tgl. 13-14 Uhr
 Tel. 030 450-613068

Schlafmedizin
 Terminvergabe tgl. 8-9 Uhr
 Tel. 030 450-513120

Angiologie
 Terminvergabe tgl. 8-14 Uhr
 Tel. 030 450-613117

Eine Weitergabe der Daten an Studienärzte erfolgt pseudonymisiert und die Veröffentlichung der Ergebnisse aus diesem Forschungsprojekt erfolgt anonymisiert nach dem Datenschutzgesetz, sodass meine persönlichen Daten geschützt sind.

Berlin, den

.....
Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Hiermit erkläre ich, den/die Teilnehmer/in am über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, den

.....
Name und Unterschrift des Studienarztes



Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Anne Hübscher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Automatische Quantifizierung des Tentingvolumens der Mitralklappe bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz mittels dreidimensionaler Echokardiographie“ („Automated quantification of mitral valve tenting volume in functional mitral regurgitation by three-dimensional echocardiography“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anne Hübscher hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hübscher A, Schwerg M, Hoffmann S, Baldenhofer G, Heupel C, Jasaityte R, Kruck S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Automated quantification of mitral valve tenting volume in functional mitral regurgitation by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(7):1043-1048.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit am Ethikantrag, Datenerhebung (anteilige Rekrutierung der Patienten), Kommunikation mit der Softwarefirma, Auswertung der 3D-Datensätze, Listung der Patientendaten aus der medizinischen Dokumentationssoftware, statistische Auswertung, Formulierung des Manuskriptes, Erstellen der Tabellen 1 und 2, Mitgestaltung der Abbildungen 1-3, Mitarbeit an der Revision und Umsetzung der Kommentare der Reviewer

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Brand A, Bathe M, Hübscher A, Baldenhofer G, Hättasch R, Seeland U, Oertelt-Prigione S, Rütke M, Regitz-Zagrosek V, Stangl K, Dreger H, Stangl V, Knebel F. Normative reference data, determinants, and clinical implications of right atrial reservoir function in women assessed by 2D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(10):1542-9.

Brand A, Baldenhofer G, Frumkin D, Hübscher A, Stangl K, Knebel F. 1038 Comparative assessment of phasic left atrial and regional left ventricular strain in patients with cardiac amyloidosis and LV hypertrophy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2020;jez319-630.

Brand A, Frumkin D, Hübscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, Knebel F. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2020.

Hübscher A, Schwerg M, Hoffmann S, Baldenhofer G, Heupel C, Jasaityte R, Kruck S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Automated quantification of mitral valve tenting volume in functional mitral regurgitation by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(7):1043-8.

Theres L, Hübscher A, Stangl K, Dreger H, Knebel F, Brand A, Hewing B. Associations of 2D speckle tracking echocardiography-based right heart deformation parameters and invasively assessed hemodynamic measurements in patients with pulmonary hypertension. *Cardiovascular ultrasound*. 2020;18(1):13.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Henryk Dreger, dem leitendem Oberarzt des Herzkatheterlabors der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, für die Bereitstellung des Themas, sowie Gespräch, Hilfestellung und seinen Einsatz für dieses Projekt danken. Seine Betreuung war sowohl im Rahmen dieser Arbeit als auch außerhalb stets fördernd, motivierend und unterstützend. Mit Fragen und Problemen konnte ich mich jederzeit an ihn wenden.

Herrn Prof. Dr. Fabian Knebel, dem leitendem Oberarzt der Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, danke ich für die Möglichkeit dieses Projekt in seiner Abteilung umzusetzen. Weiterhin gilt mein Dank meinem Zweitbetreuer Dr. Marius Schwerg.

Ein großer Dank gilt ebenfalls den Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Campus Charité Mitte, ohne die diese Studie nicht durchgeführt hätte werden können. In diesem Zuge sollen auch die Ärzte erwähnt werden, welche maßgeblich zur Akquisition der Patienten und den Aufnahmen mittels TEE beigetragen haben: Dr. med. Saskia Hoffmann, Dr. med. Christian Heupel, Dr. med. Gerd Baldenhofer und Dr. med. Ruta Jasaityte, PhD. Des Weiteren möchte ich mich bei dem kompletten Team der Echokardiographie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie am Campus Charité Mitte für die Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Datenerhebung bedanken.

Herrn Robert Röhle, M.Sc., vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, danke ich für die fachkundige Beratung bezüglich jeglicher statistischen Fragestellungen.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Ramona Schaupp und Herrn Bojan Bambulovic der Firma TomTec, die mich ausführlich in die Software einarbeiteten und mir stets bei technischen Problemen geholfen haben.

Abschließend sollen meine Familie und Freunde erwähnt sein, ohne deren Rückhalt und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank gilt hierbei meinem Verlobten Sven, durch ihn gewann ich stets an Mut und Zuversicht, ohne seinen Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.