

Universitätsklinikum Tübingen

Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie

Die neuartige dreidimensionale Quantifizierung der Fläche der effektiven Regurgitationsöffnung (EROA) mittels Farbdoppler-Echokardiographie dient als zuverlässiges Instrument zur Identifizierung schwerer Mitralklappeninsuffizienz vor der perkutanen Mitralklappenreparatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Schwarz, Frederic -Joaquim
2025

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. K. Müller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Riessen
Tag der Disputation:	24.06.2025

Für meine Familie und meine Lehrer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz: Generelle Aspekte	9
1.1.1 Die Mitralklappe: Anatomie und Physiologie	9
1.1.2 Ätiologie der Mitralinsuffizienz.....	12
1.1.3 Epidemiologie.....	14
1.1.4 Pathophysiologie der Mitralinsuffizienz	15
1.2 Klinische Beurteilung der Mitralinsuffizienz.....	16
1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	16
1.2.2 Nicht-invasive Evaluation der Mitralinsuffizienz.....	18
1.2.2.1 Elektrokardiogramm (EKG).....	18
1.2.2.2 Röntgenuntersuchung des Thorax.....	18
1.2.3 Invasive Evaluation der Mitralinsuffizienz mittels	18
Links- /Rechtsherzkatheter.....	18
1.3 Bestimmung der Mitralinsuffizienz mittels Echokardiografie	22
1.3.1 Die Echokardiografie.....	22
1.3.1.1 Morphologie der Mitralklappe in den Schnittebenen	23
1.3.1.2 Beurteilung der Mitralklappenfunktion.....	24
1.3.1.3 Quantifizierung der Mitralinsuffizienz mit	25
echokardiographischen Methoden.....	25
1.4 Behandlung der Mitralinsuffizienz	28
1.4.1 Medikamentöse Therapie der Mitralinsuffizienz	28
1.4.2 Resynchronisationstherapie.....	28
1.4.3 Chirurgische Behandlung der Mitralinsuffizienz	29
1.4.4 Interventionelle Behandlung der Mitralinsuffizienz	29
1.5 Ziel der Studie.....	31
2 Material und Methoden.....	32
2.4 Studiendesign mit Ein-/Ausschlusskriterien	32
2.5 Datenerhebung	33
2.5.1 Methoden der Datenauswertung.....	33
2.5.2 2D-Farbdoppler Echokardiographie.....	34

2.5.3	3-D Farbdoppler Echokardiographie	35
2.5.4	Referenzmethode des 2D-Ansatzes	37
3	Ergebnisse	38
3.4	Baselinecharakteristika	38
3.5	Vergleich der 2D- und der 3D-Farbdoppler-Echokardiographie	41
3.3.	Unterschiede der EROA zwischen 3D- und 2D- Farbdoppler- Echokardiographie	45
4	Diskussion	52
5	Zusammenfassung	58
	Literaturverzeichnis	60
	Erklärung zum Eigenanteil	67

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Mitralklappensegel.....	10
Abbildung 2: Die Mitralklappe (modifiziert nach Abbot ¹¹)	11
Abbildung 3: Zweidimensionale Echokardiographie. Bestimmung der 2D-Vena-Contracta-Breite (VCW) des Mitralsuffizienzstrahls (MR) im biplanaren 2D-Farbdoppler-Datensatz.....	35
Abbildung 4: Quantifizierung der Mitralsuffizienz mittels dreidimensionaler Echokardiographie.	36
Abbildung 5: Korrelationsanalyse von quantitativen 2D- und 3D-Farbdoppler-Messungen und dem Schweregrad der Mitralsuffizienz..	43
Abbildung 6: 3D-EROA verbessert den diagnostischen Wert bei Patienten mit schwerer Mitralsuffizienz (MI).....	44
Abbildung 7: Vergleich von 2D- und 3D-EROA zeigt eine deutliche Unterschätzung durch die zweidimensionale Farbdoppler-Methode.....	45
Abbildung 8: Die EROA der 2D- und 3D-Echokardiographie ist unabhängig vom Schweregrad oder der Ätiopathogenese der Mitralsuffizienz.....	47
Abbildung 9: Korrelation und Assoziation zwischen Quantitative Farbdoppler-Messungen und mit klinischen Parametern bei Patienten mit Mitralsuffizienz.	51
Tabelle 1: Laevokardiographisch bestimmte Schweregradeinteilung der Mitralsuffizienz ³³	19
Tabelle 2: Schweregradeinteilung anhand der Regurgitationsfraktion ³³	20
Tabelle 3: Baselinecharakteristika	39
Tabelle 4: Vergleich der quantitativen zwei- und dreidimensionalen Echokardiographie bei Patienten mit Mitralsuffizienz. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al ⁷	41
Tabelle 5: Prädiktoren für eine Unterschätzung der EROA durch 2D im Vergleich	49

Abkürzungsverzeichnis

A

A.p.	Anteroposterior
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern
AML	Anteriore Mitralsegel
AS	Aortenstenose
ASD	Atrialer Septum Defekt
AUC	Area Under Curve

C

CABG	Coronary-Artery-Bypass-Graft
CK	Kreatinkinase
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CW	Continuous-Wave

E

EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective-Regurgitation-Orifice-Area
ESV	Endsystolisches Volumen

H

HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HZV	Herzzeitvolumen

I

IQR	Interquartilsabstand
-----	----------------------

K

KHK	Koronare Herzerkrankung
-----	-------------------------

L

L.m.	Lateromedial
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Links ventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Links ventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVOT	Linsventrikulärer Ausflusstrakt

M

MCL	Medioclavicularlinie
MI	Mitralinsuffizienz
MVP	Mitralklappenprolaps

N

NYHA	New York Health Association
------	-----------------------------

P

PAPsys	Systolisch pulmonaler arterieller Druck
PISA	Proximal-Isovelocity-Surface-Area
PML	Posteriore Mitralsegel
PS	Pulmonalstenose

R

RA	Rechtes Atrium
RegVol	Regurgitationsvolumen
ROC	Receiver-Operator Characteristic
RV	Rechter Ventrikel

S

SD	Standardabweichung
SGLT-2-Inhibitor	Sodium-Glucose Cotransporter-2 - Inhibitoren

T

TEER	Transcatheter-Edge-To-Edge-Repair
TI	Trikuspidalinsuffizienz

V

VC	Vena contracta
VCW	Vena Contracta Weite
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikulärer septaler Defekt
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral

1. Einleitung

Auszüge dieser Arbeit wurden international in Harm T., Schwarz F.J et al. publiziert¹.

1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz: Generelle Aspekte

Als Mitralklappeninsuffizienz wird eine pathologische Veränderung der Mitralklappe bezeichnet, die mit einer akuten oder chronischen Schlussunfähigkeit verbunden ist ².

1.1.1 Die Mitralklappe: Anatomie und Physiologie

Die Mitralklappe ist eine der vier Herzklappen des Herzens. Sie liegt zwischen dem linken Vorhof und der linken Herzkammer. Sie besteht aus vier Bestandteilen: 1. dem Mitraling, 2. den Segeln, 3. den Chordafäden und den dazugehörigen Papillarmuskeln.

Der Mitraling ist als die Verbindung zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel³ definiert. Er zeichnet sich durch eine unregelmäßige Struktur aus und hat eine sattelförmige Gestalt.

Der vordere, flachere Anteil des Mitralanulus steht in enger Verbindung mit dem Annulus der Aorta⁴. Der hintere Teil umfasst den restlichen Teil des linken Ventrikels und ist nur lose mit diesem verbunden, was ihm erlaubt, sich frei während der ventrikulären Systole und Diastole zu bewegen⁵.

Diese sattelähnliche Konfiguration des Mitralanulus und seine dynamischen Veränderungen während eines Herzschlags sind sowohl für die Reduktion des Stresses an den Segeln als auch für den Schluss der Mitralklappe ⁶ von großer Bedeutung.

Die Mitralsegel sind glatte, mobile Membranen, die in zwei Segmente unterteilt sind. Entsprechend ihrer anatomischen Lage werden sie in ein anteriores (AML) und ein posteriores Segel (PML) unterteilt⁶. Das anteriore Segel ist trapezförmig und bedeckt etwa 1/3 des Mitralanulus.

Das posteriore Segel ist dagegen eine quadratische Struktur, die die restlichen 2/3 des Querschnitts überdeckt⁶. Diese beiden Strukturen sind durch zwei Kommissuren verbunden, die anterolaterale und der posteromediale.

Außerdem sind die Segel in Segmente unterteilt. Die Nomenklatur verwendet die Buchstaben A für das anteriore Segel, das in drei Segmente (A1-3) unterteilt ist, und den Buchstaben P für das posteriore Segel, das wiederum in drei Segmente (P1-3) unterteilt ist. Die Unterteilung der Segel stellt sich visuell jedoch nur im posterioren Segel durch anatomische Einkerbungen dar⁶.

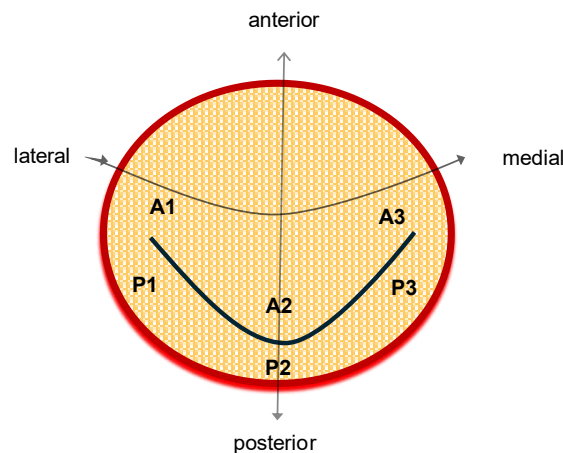


Abbildung 1: Einteilung der Mitralklappensegel (in Anlehnung an Nyman et al ⁷; P1-3: posteriores Segel, A1-3: anteriores Segel, in der A2/P2-Region keine Chordae tendinae)

Die Chordafäden stellen die Verbindung zwischen den Papillarmuskeln und den Segeln der Mitralklappe her. Sie werden je nach Ansatzstelle in drei verschiedene Chordafäden unterteilt. Die primären Chordafäden befestigen sich an den freien Rändern der Segel und verhindern so einen Prolaps. Die sekundären Chordafäden setzen sich in der Segelfläche so an, um ein Aufbauschen zu verhindern und Spannungen zu reduzieren bzw. zu verlagern.

Zusätzlich besitzt das posteriore Segel tertiäre Chordae, die es mit den Papillarmuskeln verbinden, um die Kontinuität zwischen der Klappe und dem linken Ventrikel zu gewährleisten⁸.

Die beiden Papillarmuskeln des linken Ventrikels liegen anterolateral und posteromedial. Sie üben einen Zug auf die Chordae aus, um einen zusätzlichen Verschlussmechanismus zu gewährleisten⁹.

Die Koordination der oben genannten Strukturen des Mitralkomplexes führt zu einer Vorwärtsbewegung des Blutflusses aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel während der Diastole und verhindert gleichzeitig einen Rückfluss während der Systole¹⁰.

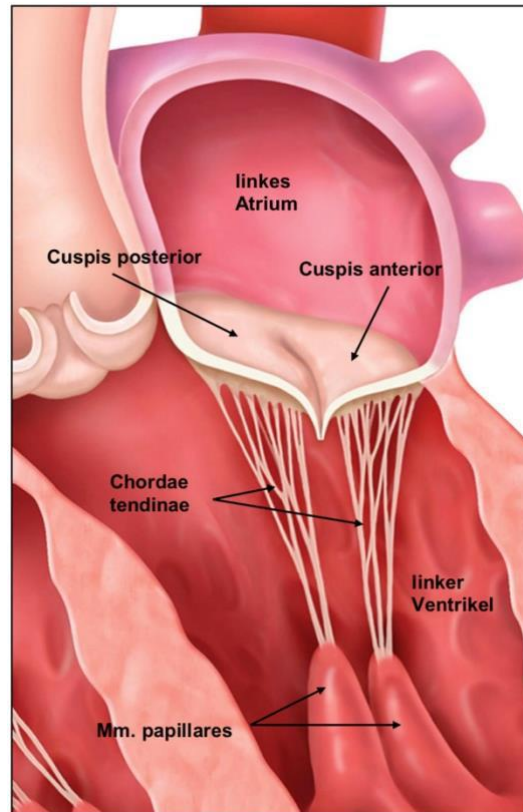


Abbildung 2: Die Mitralklappe (modifiziert nach Abbot ¹¹) mit freundlicher Erlaubnis von Abbot GmbH ©2012 (<https://www.de.abbott/online-terms-and-conditions.html>)

Eine Schädigung des Klappenapparates durch verschiedene pathologische Prozesse führt zwangsläufig zu einer Undichtigkeit, die als Mitralinsuffizienz bezeichnet wird, oder zu einer Verengung, welche als Mitralstenose bezeichnet wird.

1.1.2 Ätiologie der Mitralinsuffizienz

Primäre Ursache:

Die Mitralinsuffizienz kann sowohl strukturell als auch funktionell bedingt sein. Die organisch/strukturelle Schädigungen der Mitralklappe umfasst die Zerstörung der Mitralklappe selbst und wird daher auch als primär bezeichnet.

Die wichtigsten Ursachen sind:

- Kongenitale Ursache:

Angeborene Ursache, wie eine isolierte Mitralklappenspalte¹², eine Mitralklappe mit zwei Öffnungen und eine Fallschirmkonfiguration der Segel, bei der die Chordae an einem einzelnen Papillarmuskel befestigt sind, sind häufig mit einer Mitralklappeninsuffizienz assoziiert¹³.

- Infektiöse/rheumatische Ursache:

Mit geschätzten 15 Millionen Fällen weltweit ist die rheumatische Herzerkrankung eine der häufigsten Erkrankungen in Entwicklungsländern¹⁴. Chronische rheumatische Rechtsherzbelastung ist mit einer Pankarditis mit Beteiligung der Mitralsegel verbunden, die in fast allen Fällen zu einer Mitralinsuffizienz durch Vernarbungen der Segel und des Anulus führt^{15,16}

Sekundäre (funktionelle) Ursachen:

Der gemeinsame pathophysiologische Nenner der sekundären Ursachen ist die Dilatation des linken Ventrikels¹⁷. Dysfunktion und Remodeling führen zu einer apikalen und lateralen Verlagerung der Papillarmuskeln, was zu einem insuffizientem Klappenschluss führt¹⁸.

Ursachen hierfür sind:

- Ruptur der Papillarmuskeln:

Dies ist eine relativ seltene Ursache bei Patienten, die z.B. einen Myokardinfarkt erlitten haben. Sie führt aufgrund der Dysfunktion der Papillarmuskeln zu einer schweren Mitralinsuffizienz.¹⁹

- Ischämische Mitralinsuffizienz:

Diese Genese beruht auf einem Myokardinfarkt, wobei die Mitralsegel und die Chordae anatomisch intakt bleiben. Durch die Ischämie kommt es zu einem Remodeling-Effekt, der zu einer geometrischen Veränderung des linken Ventrikels, der Papillarmuskeln und damit des Halteapparats der Mitralklappe führt, wodurch es zu einer Erweiterung des Annulus mit konsekutiver Veränderung der Segelausrichtung und einer apikalen Verschiebung der Segel kommt, was zu einem abnormen Verschluss und damit zu einer Mitralinsuffizienz führt.²⁰

- Die Verbindung mit einer schweren Herzinsuffizienz:

In einer Studie mit 558 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert als Ejektionsfraktion kleiner oder gleich 35%, konnte ein Zusammenhang zwischen schwerer Herzinsuffizienz und Mitralinsuffizienz nachgewiesen werden²¹.

- Die Verbindung mit dem Vorhofflimmern:

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern zu einer Vergrößerung des linken Atriums und des Klappenannulus und damit zu einer funktionellen Mitralinsuffizienz führt. Die Studie zeigte, dass eine gute Frequenzkontrolle und eine Rhythmuskontrolle in den Sinusrhythmus des Vorhofflimmerns den Schweregrad der funktionellen Mitralinsuffizienz verringerten²². Zusätzlich zeigte eine randomisierte Studie auch einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer Verschlechterung der Mitralinsuffizienz²³.

- Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM):

Auch die hypertrophe Kardiomyopathie kann zu einer Mitralinsuffizienz führen. Hierbei kommt es zu einer schweren linksventrikulären Hypertrophie, die mit einer Hypertrophie der Papillarmuskeln einhergeht und diese einander annähert. Dies führt zu einer Verlängerung und Erschlaffung der Segel und zieht sie näher an den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), was wiederum zu einer retrograden Regurgitation führt^{24,25}.

1.1.3 Epidemiologie

Die Mitralinsuffizienz ist eine häufige Herzklappenerkrankung, die bei ca. 10% der Gesamtbevölkerung auftritt²⁶. Der Mitral-Valve-Prolaps ist die häufigste Ursache einer primären Mitralinsuffizienz und für 2-3% aller Mitralinsuffizienzen verantwortlich²⁷.

Er erfordert intensive pharmakologische und invasive Behandlungsstrategien für die betroffenen Patienten^{28,29}. Herzklappenerkrankungen gehören zu den häufigsten Herzerkrankungen, unter deren die schwere Mitralinsuffizienz, mit einer hohen Prävalenz von bis zu 2–9 %, die häufigste Herzklappenerkrankung ist¹⁸.

Ein insuffizienter Rückfluss bei der Mitralinsuffizienz führt zu einer pulmonalvenösen Stauung, Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen und damit zu einem erhöhtem Risiko für eine Hospitalisierung^{30,31}. Zusätzlich ist die funktionelle Mitralinsuffizienz eine häufige und kritische Komplikation nach regionaler oder globaler linksventrikulärer Dilatation bzw. Kinetikstörung^{32,33}. Ebenso ist die degenerative Mitralinsuffizienz aufgrund von Anomalien der Mitralklappensegel oder der Chordae tendineae eine häufige Pathologie bei Erwachsenen^{34,35}.

Darüber hinaus haben Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz aufgrund einer Mitralinsuffizienz eine schlechtere Prognose, da die linksventrikuläre Dysfunktion fortschreitet und zu Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalten und Mortalität führt. Sowohl die schwere

Mitralinsuffizienz als auch die dekompensierte Herzinsuffizienz sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert^{32,36}. Obwohl nicht alle Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung signifikante klinische Symptome einer schweren Mitralinsuffizienz entwickeln, ist die sorgfältige Beurteilung des Schweregrads der Regurgitation und die Identifizierung von Patienten, bei denen das Risiko einer progredienten Herzinsuffizienz besteht, von entscheidender prognostischer Bedeutung^{33,37}.

Darüber hinaus zeigt sich, dass in den Entwicklungsländern die rheumatische Herzerkrankung immer noch die häufigste Ursache für eine Mitralklappenerkrankung ist, die zu einer stationären Aufnahme führt^{38,39}.

1.1.4 Pathophysiologie der Mitralinsuffizienz

Die Mitralinsuffizienz ist definiert als retrograder Fluss aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof. Sie führt zu einer Volumenüberlastung des linken Ventrikels durch ein erhöhtes Preload während der Diastole.

Aufgrund des reduzierten Schlagvolumen kommt es mit der Zeit zu einem ventrikulären Remodeling, um das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Diese maligne Zirkulation führt dann wiederum durch anhaltende Volumenüberlastung des linken Ventrikels, zu dessen Dilatation, einer Erweiterung des Mitralklappenannulus und einer verminderten Koaptation der Segel, was konsekutiv zu einer weiteren Verschlechterung der bestehenden Mitralinsuffizienz und schließlich zu einer Reduktion der Ejektionsfraktion führt^{35,40}.

1.2 Klinische Beurteilung der Mitralinsuffizienz

1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Mitralinsuffizienz wird als Holosystolikum definiert. Dieses ist am besten im kardialen Apex (5. Interkostalraum MCL links) zu hören und kann durchaus in die linke Axillarregion ausstrahlen. Es ist jedoch wichtig, dieses Herzgeräusch von anderen systolischen Herzgeräuschen zu unterscheiden⁴¹:

- Mitralklappenprolaps (MVP): Ein frühes Systolikum mit einem systolisch Klick, das am besten an der Herzspitze zu hören ist.
- Trikuspidalinsuffizienz (TI): Ein Holosystolikum mit Punktum maximum an der linken parasternalen Grenze. Im Gegensatz zur MI nimmt dieses Herzgeräusch während der Inspiration zu.
- Ventrikulärer septaler Defekt (VSD): Ein Holosystolikum über dem Erb-Punkt. Je leiser das Geräusch desto größer ist der Defekt.
- Aortenstenose (AS): Ein Mittelsystolikum, mit Crescendo-Decrescendo-Charakter und einem Punktum maximum im 2. Intercostalraum parasternal rechts.
- Pulmonalstenose (PS): Ein Mittelsystolikum mit Crescendo-Decrescendo-Charakter und einem Punktum maximum im 2. Intercostalraum parasternal links. Auskultatorisch kommt es zu einer Spaltung des 2. Herztons, die sich während der Inspiration verstärkt.
- Atrialer Septum Defekt (ASD): Mitt-Systolikum. Hier ist der 2. Herzton konstant geteilt und ändert sich während der Inspiration nicht.
- Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM): Ein Mitt-Systolikum, das am besten links parasternal zu hören ist. Im Gegensatz zur Mitralinsuffizienz wird dieses Herzgeräusch während eines Valsalva-Manövers und im Stehen lauter¹⁷.

Die gründliche klinische Untersuchung kann die Mitralinsuffizienz bereits in zwei klinische Verläufe, die akute und die chronische Form, unterteilen und damit bereits gezielt auf mögliche Ätiologien eingehen.

Akute Mitralinsuffizienz

Der klinische Befund zeigt meistens eine steile Abnahme des Herzzeitvolumen und einen möglichen kardiogenen Schock. Meistens berichtet der Patient über starke Luftnot (Dyspnoe) in Ruhe, vor allem verstärkt in Rückenlage, Husten mit einem klaren oder rosa Auswurf. Daneben können auch Symptome einer Myokardischämie mit Brustschmerzen und Ausstrahlung in Unterkiefer, Nacken, Schulter oder obere Extremitäten auftreten. Häufig treten auch Übelkeit und Kaltschweißigkeit auf. Die akute Mitralinsuffizienz wird meist entweder durch ein akutes Koronarsyndrom mit der Ruptur der Papillarmuskeln oder durch eine direkte fulminante Schädigung der Mitralsegel durch eine Endokarditis verursacht. Im Gegensatz zur chronisch Mitralinsuffizienz treten diese Symptome und Zeichen plötzlich auf. ⁴⁰

Chronische Mitralinsuffizienz

Patienten mit dieser Form der Mitralinsuffizienz sind asymptomatisch bis zu einem späten Stadium der Erkrankung. Bei der klinischen Untersuchung fallen meist Müdigkeit, Dyspnoe bei körperlicher Belastung, Orthopnoe, plötzlich auftretende nächtliche Dyspnoe und Gewichtszunahme auf. Auskultatorisch finden sich meist die oben genannten Herzgeräusche und bei der körperlichen Untersuchung eine Verschiebung des apikalen Pulses der Herzspitze und eine Erweiterung der Jugularvenen. In fortgeschrittenen Fällen kann sich die Mitralinsuffizienz durch Präsynkopen, Zyanose und ausgeprägte Ergüsse bis hin zur Anasarka äußern. Letztere Zeichen spiegeln die pulmonale Hypertonie durch linksventrikuläre Dysfunktion infolge chronischer Volumenüberlastung wider. Die Differenzialdiagnostik der Symptome ist umfangreicher und erfordert eine gründliche Abklärung der Ursachen⁴⁰.

1.2.2. Nicht-invasive Evaluation der Mitralinsuffizienz

1.2.2.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Patienten mit Mitralinsuffizienz haben häufig Vorhofflimmern (VHF). Die Symptomatik der Mitralinsuffizienz ist bei Patienten mit Vorhofflimmern häufig stärker ausgeprägt als bei Patienten ohne bestehende Arrhythmie²³. Bei Sinusrhythmus kann sich auch ein M-Konfiguration der P-Welle zeigen („P-Mitrale“).

1.2.2.2 Röntgenuntersuchung des Thorax

Eine Kardiomegalie aufgrund einer Vergrößerung des linken Ventrikels und des linken Atriums wird häufig bei Patienten mit chronischer Mitralinsuffizienz beobachtet. Bei Patienten mit begleitender pulmonaler Hypertonie kann auch eine chronische Dilatation des rechten Ventrikels beobachtet werden. Kerley B-Linien und interstitielle Ödeme können bei Patienten mit akuter Mitralinsuffizienz und progressivem linksventrikulärem Versagen beobachtet werden⁴².

1.2.3 Invasive Evaluation der Mitralinsuffizienz mittels

Links- /Rechtsherzkatheter

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz und zum Teil auch die Ätiologie können im Rahmen einer invasiven Diagnostik mittels eines Herzkatheters untersucht werden.

Die Bestimmung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz kann entweder qualitativ durch die visuelle Darstellung des Kontrastmittelrefluxes in der Laevokardiographie (siehe Tabelle 1)^{42,43}, oder quantitativ durch die Berechnung der Regurgitationsfraktion mittels Ventrikulogramm und Bestimmung des Herzzeitvolumens (siehe Tabelle 2)⁴³ erfolgen.

Tabelle 1: Laevokardiographische Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz⁴³

Schweregrad	Laevokardiografischer Befund
Grad I	<ul style="list-style-type: none"> • Minimale Kontrastmittelregurgitation in den linken Vorhof, keine komplette Anfärbung
Grad II	<ul style="list-style-type: none"> • Komplette Kontrastierung des linken Vorhofs nach mehreren Herzaktionen • deutlich geringere Kontrastmitteldichte im Vorhof als im Ventrikel
Grad III	<ul style="list-style-type: none"> • Komplette und dichte Kontrastierung des linken Vorhofs • gleiche Kontrastmitteldichte wie im linken Ventrikel
Grad IV	<ul style="list-style-type: none"> • Sofortige und komplette Kontrastmittelfärbung des linken Vorhofs innerhalb von 1-2 Herzaktionen • Zunahme der Kontrastierung mit jeder Herzaktion • Kontrastmitteldichte höher als im linken Ventrikel • systolischer Kontrastmittelreflux in die Lungenvenen

Die Klassifikation kann durch mehrere Faktoren erschwert werden, wie z.B. die gewählte Kontrastmittelmenge, die Injektionsgeschwindigkeit, die Größe des linken Vorhofs, die Herzfrequenz, den Herzrhythmus und das Herzzeitvolumen⁴³⁻⁴⁵.

Wie oben beschrieben, liefert die invasive Diagnostik auch ein quantitatives Maß für den Schweregrad durch Berechnung der Regurgitationsfraktion, die aus zwei Parametern wie folgt bestimmt wird:

Gesamtschlagvolumen:

Die Berechnung des Schlagvolumen erfolgt durch Subtraktion des endsystolischen Volumens vom enddiastolischen Volumen.

Regurgitationsvolumen:

Das Regurgitationsvolumen wird durch Subtraktion des effektiven Schlagvolumens vom Gesamtschlagvolumen berechnet.

Zur Berechnung des *effektiven Schlagvolumens* muss das Herzzeitvolumen (HZV) durch die Herzfrequenz dividiert werden. Zur Bestimmung des HZV stehen vier Methoden zur Verfügung:

- Sauerstoffmethode nach Frick
- Thermodilutionsmethode
- Angiografische Methode
- Impedanzkardiographie

Regurgitationsfraktion:

Zur Berechnung der Regurgitationsfraktion wird das Regurgitationsvolumen durch das gesamte Schlagvolumen dividiert. Daraus ergibt sich ein Prozentsatz, der wiederum in Schweregrade eingeteilt werden kann (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schweregradeinteilung anhand der Regurgitationsfraktion⁴³

Schweregrad	Regurgitationsfraktion
Grad I	< 20%
Grad II	20-40%
Grad III	40-60%
Grad IV	>60%

Diese Methode erfordert eine genaue Messung der verwendeten Volumina bei stabilem Sinusrhythmus ohne Arrhythmien⁴³.

Die Messung der Druckkurven kann auch Aufschluss über die Bedeutung der Mitralklappeninsuffizienz geben. Hier zeigt sich der dynamische Verlauf der Systole und Diastole der Vorhöfe und Kammern. Für die Mitralinsuffizienz spielt hier die Druckkurve des linken Vorhofs eine Rolle⁴³.

Die a-Welle:

Sie spiegelt den Druckanstieg durch die Kontraktion des Atriums wieder.

Das x-Tal:

Durch den Restfluss des Blutes während der Vorhofkontraktion kommt es zu einem Druckabfall im linken Vorhof.

Die v-Welle:

Erneuter Druckanstieg durch den raschen venösen Blutstrom in den linken Vorhof während der Systole.

Das y-Tal:

Spiegelt den Druckabfall während des passiven Ausströmens des venösen Blutes aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel wider.

Bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz zeigt sich eine pathologische Veränderung der Druckwelle. So ist ein direkter Übergang von der a-Welle zu einer erhöhten v-Welle zu beobachten. Eine erhöhte v-Welle ist definiert als ein Druck, der mindestens doppelt so hoch ist wie der mittlere Druck im linken Vorhof⁴³.

Die Höhe der Kurve korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz. Eine signifikante Mitralklappeninsuffizienz ohne erhöhte v-Welle ist jedoch ungewöhnlich⁴³.

1.3 Bestimmung der Mitralinsuffizienz mittels Echokardiografie

Die Mitralinsuffizienz ist ein wichtiger Herzklappenfehler in der heutigen klinischen Praxis. Daher ist ihre Quantifizierung für das weitere Vorgehen wichtig. Hierfür gilt die Echokardiographie als die Untersuchung der Wahl zur Beurteilung des Schweregrades und der Etiologie⁴⁶.

1.3.1 Die Echokardiografie

Die Echokardiografie ist eines der wichtigsten und unkompliziertesten bildgebenden Verfahren in der heutigen Kardiologie. Aufgrund ihrer Mobilität und geringer Kosten gehört sie zum täglichen Handwerkszeug des kardiologisch tätigen Arztes.

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie Röntgen oder anderen Schnittbildverfahren, die auf energiereicher Strahlung beruhen, ist sie für den Patienten ungefährlich.

Sie kann auch bettseitig und ohne großen apparativen Aufwand eingesetzt werden, weshalb sie im Vergleich zur Magnetresonanztomografie häufig als erstes diagnostisches Mittel gewählt wird⁷.

Während der Untersuchung werden in der Regel in vier Schnittebenen dargestellt:

- Parasternal (neben dem Brustbein)
- Apikal (an der Herzspitze, meist 4. Interkostalraum entlang der MCL)
- Subxiphoidal
- Suprasternal

Hier werden mehrere Darstellungen des Herzens gemacht, vor allem im parasternalen und im apikalen Schnitt.

Diese sind:

- Parasternal: kurze und lange Achse
- Apikal: Vierkammerblick, Fünfkammerblick, Zweikammerblick, Dreikammerblick

Zur Beurteilung der Mitralinsuffizienz ist Darstellung der Segel wichtig. Hier wird die Morphologie und die Beweglichkeit begutachtet. Die Segel sind normalerweise <3 mm dick und weisen eine Verdickung an der Spitze auf⁴⁷.

1.3.1.1 Morphologie der Mitralklappe in den Schnittebenen

Parasternale Schnittebene

Im parasternalen Schnitt werden beide Segel etwa in der Mitte und in einer anteroposterioren Schnittebene getroffen⁴⁷. Hier ist Besonders eine Aussage über einen möglichen Prolaps oder einer systolischen Vorwärtsbewegung der Klappen zu sehen⁴⁷. In dieser Ebene wird auch die Planimetrie durchgeführt.

Apikale Schnittebenen:

Der apikale Vierkammerblick ist nicht redundant zum parasternalen Blick zu sehen, da hier auch die Segel und der subvalvuläre Apparat im Vordergrund stehen. So kann z.B. bei einem dilatierten Ventrikel die Occlusionsstörung besonders gut dargestellt werden. Zusätzlich können die Klappen aus dem latero-septalen Bereich beurteilt werden. Zusammen mit dem Zweikammerblick, der durch eine Drehung des Schallkopfes um 60° entsteht, kann der Klappenapparat wiederum in einer antero-posterioren Schnittebene betrachtet werden⁴⁷.

Subkostale Schnittebene:

Diese Schnitte werden bei der Mitralklappe nur zur Beurteilung einer Klappenprothese oder bei Patienten durchgeführt, bei denen die parasternalen oder apikalen Schnitte unzureichend oder unergiebig sind.

1.3.1.2 Beurteilung der Mitralklappenfunktion

Die Funktion der Mitralklappe kann sowohl im 2D-Bild als auch mit Hilfe der Doppleruntersuchung beurteilt werden⁴⁷. Wie bereits beschrieben, soll die Mitralklappe in der Diastole den Einstrom des Blutes aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel ermöglichen und in der Systole den Ausstrom des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof verhindern.

Während der Systole sind bei Sinusrhythmus zwei Öffnungsphasen sowohl im 2-D-Verfahren, im M-Mode als auch im transmitralen Dopplerprofil zu beobachten:

- Eine frühdiaastolische Phase (mit E für "early" markiert), die durch die Relaxation des linken Ventrikels hervorgerufen wird⁴⁷.
- Eine spätdiaastolische Phase (mit A für "atrial" gekennzeichnet), die durch die Kontraktion des Vorhofs entsteht. Sie fehlt bei Patienten mit Vorhofflimmern⁴⁷.

Nach der Relaxation des linken Ventrikels und infolge der Druckdifferenz zwischen den beiden Herzkammern, schließt sich die Mitralklappe im gesunden Zustand. In diesem Fall haben die Klappen einen konvexen Bauch, der sich während der Systole nicht über die Verbindungslinie zwischen den beiden Klappenansätzen hinaus erstreckt. Bei einem Mitralklappenprolaps überschreitet ein Klappensegel diese Linie und es kann zu einer Mitralinsuffizienz kommen. Diese tritt in der Regel unmittelbar nach dem Klappenschluss auf⁴⁷.

1.3.1.3 Quantifizierung der Mitralinsuffizienz mit echokardiographischen Methoden

Visuelle Darstellung mit dem Farbdoppler (qualitativ)

Die visuelle Darstellung der Mitralinsuffizienz ist ein gängiges Verfahren zur Beurteilung des Schweregrades. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die Größe und Ausdehnung des Jets proportional zum Schweregrad der Insuffizienz sind. Theoretisch würde dies bedeuten, dass die Mitralinsuffizienz umso schwerer ist, je größer und tiefer der farbige Jet in den linken Vorhof eindringt⁴⁸. Diese Methode ist jedoch stark von der Darstellung und den hämodynamischen Parametern abhängig^{49,50}. So kann z.B. die gleiche schwere Mitralinsuffizienz in einem normal weiten Vorhof proportional größer erscheinen als in einem bereits dilatierten Vorhof. Auch bei einer akuten Mitralinsuffizienz kann die Größe des zentralen Jets unterschätzt werden⁴⁸.

Daher wird diese Methode nicht als Standard für die Quantifizierung verwendet, sondern sollte ein großer Jet, der sich bis zum Vorhofsdach und zum linken Vorhof erstreckt, nur als Anzeichen einer möglichen schweren Mitralinsuffizienz genommen werden.

Vena contracta Weite (VCW)

Die VCW ist der engste Teil des Jets, der an der Regurgitationsöffnung der Mitralinsuffizienz entsteht⁵⁰. Auch hier sollte bei der Messung darauf geachtet werden, den engsten Ausstrom der Klappenöffnung zu nehmen. Zusätzlich wird die Vena contracta (VC) über mehrere Herzschläge orthogonal zum Farbjet gemessen⁴⁸. Sie zeichnet sich durch hohe laminare Flussraten aus und ist aufgrund von Grenzeffekten etwas kleiner als die eigentliche anatomische Regurgitationsöffnung (EROA-*Effective-Regurgitation-Orifice-Area*). Die Größe der Vena Contracta ist unabhängig von der Flussgeschwindigkeit und den Druckverhältnissen in einer nichtdynamischen Öffnung, d.h. sie kann wie bei der primären Mitralinsuffizienz als nahezu rund angesehen werden. Bei der sekundären (funktionellen) Mitralinsuffizienz hingegen ist die Jetöffnung eher

oval⁵¹. Daher kann die VC im 4-Kammer-Blick und im 2-Kammer-Blick unterschiedlich groß sein. Konventionellen 2D-Darstellungen zeigen daher keinen exakten Querschnitt der VC. Außerdem ist die Messung der VC bei mehreren Jets nicht möglich und nicht additiv zur Abschätzung der Breite. Abhängig von der Größe der VC erfolgt dann die Einteilung⁴⁸. Zur besseren Visualisierung der VC wird die Zoom-Funktion empfohlen⁵⁰.

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen wird diese Methode als semi-quantitative Methode bezeichnet. Daher erfordert es zur weiteren Evaluierung eine quantitativere Methode.

Proximal-Isovelocity-Surface-Area (PISA) – Methode oder 2D-EROA (Effective-Regurgitation-Orifice-Area)

Die PISA-Methode, oder die 2D-EROA-Methode ist derzeit die am häufigsten empfohlene quantitative Methode gemäß den echokardiografischen Richtlinien⁵². Für eine gute Darstellung der Hemisphäre sollte sie im apikalen 4-Kammer-Blick durchgeführt werden und die Nyquist-Grenze auf ca. 15-40cm/s eingestellt werden⁴⁸. Die PISA ist die halbkugelförmige Schale, die proximal der Regurgitationsöffnung der Mitralklappe durch Flüssigkeitspartikel mit gleicher Geschwindigkeit (isovelocity surface) gebildet wird⁴⁷. Von der halbkugelförmigen Schale kann der Radius durch Aliasing gemessen werden^{47,48}. Die Berechnung der EROA erfolgt dann mit der allgemeinen Formel⁴⁸.

$EROA = 2\pi \times r^2 \times v_{Ny}/MR$ Flussgeschwindigkeit.

Die *MI-Flow-Velocity* wird mit dem *Continuous-Wave-(CW)-Doppler* am höchsten Punkt der Kurve gemessen und entspricht der maximalen Flussgeschwindigkeit des Regurgitationsflusses^{47,48,53}. Das Ergebnis wird dann in cm² angegeben.

In der Einteilung wird zwischen primärer (degenerativer) und sekundärer (funktioneller) Mitralsuffizienz unterschieden. Dabei wird bei der funktionellen Mitralsuffizienz bereits ab einer Klappenöffnung von 0,2 cm² von einer

schweren Insuffizienz gesprochen, während bei der primären Insuffizienz der „cut-off“ bei $0,4 \text{ cm}^2$ liegt^{47,48}.

Bestimmung der Vena-Contracta-Area (Effective-Regurgitation-Orifice-Area) mittels 3D-Echokardiographie

Um die EROA mit der 3D-Methode darzustellen, muss eine manuelle Bildebene erstellt werden, die senkrecht zur engsten Durchtrittsfläche des Regurgitationsflusses und in Höhe der Klappenebene liegt. Die Erstellung des 3D-Bildes erfolgt dann in der „en face“ Sicht. Es entsteht ein Bild des Regurgitationsflusses, das durch Aliasing dem Querschnitt des Insuffizienzjets entspricht. Dieser so entstandene Kreis wird dann manuell umfahren und planimetriert⁵⁴.

1.4 Behandlung der Mitralinsuffizienz

1.4.1 Medikamentöse Therapie der Mitralinsuffizienz

Es ist bekannt, dass Vasodilatoren die Regurgitationsfraktion bei Mitralinsuffizienz wirksam reduzieren⁵⁵. Dies wird dadurch erreicht, dass Vasodilatoren vorzugsweise den Vorwärtsfluss erhöhen und gleichzeitig den Regurgitationsfluss reduzieren, teilweise durch Verringerung des Preloads und teilweise durch die Verringerung der Regurgitationsöffnungsfläche. Die medikamentöse Therapie der chronischen primären Mitralinsuffizienz hat jedoch zu enttäuschenden und widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Studien mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) waren in der Therapie der Mitralinsuffizienz beim Menschen nicht aussagekräftig⁵⁶⁻⁵⁸, so dass diese Therapien nicht zur Prävention der linksventrikulären Dysfunktion bei Mitralinsuffizienz empfohlen werden. Sie werden jedoch selbstverständlich zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen, unabhängig davon, ob eine Mitralinsuffizienz vorliegt oder nicht⁵⁹. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei fast allen Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz eine Herzinsuffizienz vorliegt. Daher sollten Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz mit einer Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt werden, die typischerweise Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (oder Angiotensin-Rezeptorblocker), Betablocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten und einem SGLT-2-Inhibitor umfasst. Auch wenn diese Wirkstoffe das Regurgitationsvolumen verändern können, liegt ihre Hauptwirkung bei der vorangegangenen Herzinsuffizienz⁵⁹.

1.4.2 Resynchronisationstherapie

Da Wandbewegungsstörungen durch elektrische Blockbilder, wie z.B. ein Linksschenkelblock, auch Teil des Grundproblems vor allem der funktionellen Mitralinsuffizienz sind, erscheint es rational, dass eine elektrische

Resynchronisationstherapie mittels CRT-Systemen eine therapeutische Rolle bei der Verbesserung der Mitralinsuffizienz spielen kann. Bei ausgewählten Patienten zeigt diese Therapie eine Reduktion der Insuffizienz und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und damit der symptomatischen Belastung der Patienten⁶⁰.

1.4.3 Chirurgische Behandlung der Mitralinsuffizienz

Die Mitralinsuffizienz führt zu einer Volumenüberlastung des linken Ventrikels, die zusammen mit der neurohumoralen Aktivierung zu einer linksventrikulären Remodellierung und Dysfunktion führt. Insbesondere bei der degenerativen (primären) Mitralinsuffizienz handelt es sich um ein mechanisches Problem, das nur durch eine mechanische Lösung behoben werden kann, d. h. durch die Wiederherstellung der Klappenkompetenz, wodurch die Volumenüberlastung und ihre schädlichen Folgen beseitigt werden. Es besteht nahezu Einigkeit darüber, dass die Mitralklappenreparatur im Gegensatz zum Mitralklappenersatz die bevorzugte Methode der Korrektur bei nicht rheumatischen Klappen ist⁶¹.

1.4.4 Interventionelle Behandlung der Mitralinsuffizienz

Das Potenzial einer mechanischen Entlastung der Mitralinsuffizienz ohne operatives Vorgehen, insbesondere bei polymorbiden Patienten, die natürlich ein erhöhtes präoperatives und operatives Mortalitätsrisiko haben, hat großes Interesse erweckt und zur Entwicklung mehrerer neuer Technologien geführt. Zwei grundlegende Arten von Interventionen wurden entwickelt. Eine Gruppe von Eingriffen zielt auf die Mitte der beiden Mitralsegel ab, das sogenannte Transkatheter-„Edge-to-Edge“-Repair, bei der die Mitralsegel durch ein Gerät zusammengeführt werden, wodurch eine doppeläufige Öffnung entsteht und die Mitralinsuffizienz dadurch reduziert oder eliminiert wird, während gleichzeitig eine Mitralstenose vermieden wird⁶². Eine zweite Gruppe von Eingriffen nutzt die unmittelbare Nähe des Mitralrings zum Koronarsinus. Durch das Einführen von

Geräten in den Koronarsinus, die dessen Form mechanisch verändern, wird auch die Form des Anulus verändert, was wiederum zur Wiederherstellung der Mitralkompetenz beiträgt⁶³.

Zusammenfassend führt die primäre Mitralinsuffizienz zu einer Volumenüberlastung des linken Ventrikels, die eine exzentrische Hypertrophie und einen Umbau des linken Ventrikels zur Folge hat. Diese Remodellierung ist zwar für die Kompensation des Vorwärtsschlagvolumens unerlässlich, führt aber letztlich aufgrund der Tendenz der Mitralinsuffizienz, den linken Ventrikel zu entlasten, zu einer myokardialen systolischen Dysfunktion und einer erhöhten Nachlast. Die derzeitige medizinische Therapie ist bei der Behandlung dieser Erkrankung nur begrenzt wirksam. Andererseits kann eine rechtzeitige Operation oder Intervention die LV-Dysfunktion umkehren oder verhindern.

Andererseits ist eine sekundäre Mitralinsuffizienz auf eine vorgeschädigte linke Herzkammer zurückzuführen. Die beste Behandlung der sekundären MI umfasst die Standardtherapie der Herzinsuffizienz und die CRT bei ausgewählten Patienten⁸².

1.5 Ziel der Studie

Zur Beurteilung und Quantifizierung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz empfehlen aktuelle Richtlinien die 2D-EROA und das 2D-Regurgitationvolumen⁵⁰. Die Anwendung eines zweidimensionalen Ansatzes ist durch die indirekte Berechnung über hämodynamische Parameter limitiert^{52,54}. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die dreidimensionale Echokardiographie ausreichend inkrementelle Daten für die Regurgitationsquantifizierung liefert⁶⁴. Daher ist die Hinzunahme der 3D basierten Bildgebung ein vorteilhafter Ansatz um die Einschränkungen des zweidimensionalen Standards bei der Quantifizierung der Mitralinsuffizienz zu überwinden⁶⁵. Mehrere Studien haben den Nutzen von 3D-EROA oder VCA (flow-based vena contracta area) und PISA validiert^{54,66,67}. So bietet die Echtzeit-3D-Echokardiographie eine umfassende Bildgebung mit einer genaueren Visualisierung der verschiedenen Komponenten der Mitralklappe und damit möglicherweise eine genauere Klassifikation der Mitralinsuffizienz^{50,64}. Bisher ist jedoch der diagnostische Wert einer zusätzlichen 3D-EROA für die Klassifikation der Mitralinsuffizienz noch unbekannt.

Ziel dieser Arbeit ist es daher die Genauigkeit und den Nutzen der dreidimensionalen Echokardiographie durch Einschließung von 3D-EROA-Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz im Vergleich zur herkömmlichen zweidimensionalen Farbdopplerbildgebung in der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.4 Studiendesign mit Ein-/Ausschlusskriterien

Ein gültiges Ethikvotum der Ethikkommission Tübingen unter der Nr 842/2020BO2 liegt vor. Über eine Datenbankabfrage der digitalen Patientenakte „ISH“ wurden 50 Patienten mit einer Mitralinsuffizienz und einer zwei- und dreidimensionalen Evaluierung bzw. Quantifizierung der Mitralinsuffizienz rekrutiert. Der Einschluss erfolgte in den Jahren 2018 bis 2019. Das gesamte Kollektiv wurde einer zwei- und dreidimensionalen transösophagealen Echokardiographie als Routineuntersuchung zur Evaluierung einer interventionellen „Edge-to-Edge“ Rekonstruktion (TEER – *Transcatheter-Edge-To-Edge-Repair*) unterzogen. Nach Durchführung der Diagnostik erfolgte die chronologische und anonymisierte Erfassung der Patienten in tabellarischer Form. Ausschlusskriterien für die Studie waren eine signifikante Mitralstenose (Fläche < 2,0 cm²), ein operativer Klappenersatz mittels einer Prothese oder Annuloplastie, eine akute Endokarditis und eine schlechte Bildqualität der durchgeführten echokardiographischen Diagnostik.

Alle Patienten wurden gemäß internationalen Leitlinien für symptomatische Herzinsuffizienz behandelt^{29,68}.

Die zwei- und dreidimensionale echokardiographische Diagnostik wurde mit einem Philips EPIQ 7 Echokardiographiegerät (Philips Medical Systems, Hamburg, Germany) durchgeführt. Alle echokardiographischen Untersuchungen und Datenerfassungen wurden von erfahrenen Echokardiographen durchgeführt, die in der 2D- und 3D-Echokardiographie geschult waren.

Von allen eingeschlossenen Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur anonymisierten Datenverarbeitung vor.

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Methoden der Datenauswertung

Die statistische Analyse der Baselinecharakteristika der Patienten sowie der zwei- und dreidimensionalen Farbdoppler-Echokardiographie wurde mit JMP® Version 16.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) und mit der Software IBM SPSS Statistics Version 28.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Normalverteilte, kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student-T-Test analysiert, nicht-normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Mittelwerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Bei Häufigkeitsverteilungen kategorialer Variablen wird der Chi-Quadrat-Test verwendet. Wie angegeben, basieren die Korrelationsdaten auf dem Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Ergebnisse mit einem P-Wert $< 0,05$ wurden dabei als signifikant definiert.

Die ROC-Kurve (Receiver-Operator Characteristic) zur verbesserten Vorhersage einer schweren Mitralinsuffizienz, wurde für 2D- und 3D-Echokardiographieparameter berechnet und zeigt die Abhängigkeit der Spezifität von der Sensitivität. Die ROC-Kurve wurden mit Hilfe einem logarithmisch-linearen Modell berechnet und als die Fläche unter der Kurve (AUC – *Area Under Curve*) quantifiziert. Die entsprechenden Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe einer entsprechenden Perzentil-Bootstrap-Analyse berechnet. Die Übereinstimmung zwischen 2D- und 3D-Methoden wurde mit der Bland-Altman-Analyse getestet wobei der Mittelwert von ± 2 SD (Standardabweichung) aufgetragen wurde. Die Unterschätzung der EROA durch die 2D-Methode im Vergleich zur 3D-Farbdoppler-Echokardiographie-Methode wurde als Verhältnis von 2D-EROA zu 3D-EROA berechnet. Anschließend wurden lineare Regressionsmodelle erstellt, um Parameter zu identifizieren, die als Prädiktoren für eine korrekte EROA-Berechnung dienen und mit der 3D-EROA in der 2D-Echokardiographie assoziiert sind. Die graphische Darstellung erfolgte mit verschiedenen Softwarepaketen, darunter RStudio® und JMP®.

2.5.2 2D-Farbdoppler Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine 2D-Echokardiographie sowohl mit einem transthorakalen Philips X5-1 (Philips Medical Systems, Hamburg, Germany) (1–5 MHz) Schallkopf in links-lateraler Position als auch mit einem transösophagealen Philips X8-2 Sektor-Schallkopf (Philips Medical Systems, Hamburg, Germany) (1–5 MHz) durchgeführt. Die Nyquist-Grenzwerte lagen während der Untersuchung zwischen 30 und 50 cm/s, und zur Kompensation von Artefakten wurde eine Farbverstärkung verwendet. Der endsystolische und enddiastolischen LV-Durchmesser (respektiv LVEDS und LVEDD) wurden mit der 2D-Methode in der parasternalen Längsachse gemessen. Das endsystolische LV-Volumen (ESV) und das enddiastolische LV-Volumen (EDV) wurden mit der Simpson-Biplaner-Methode quantifiziert. Zweidimensionale Quantifizierung der Mitralinsuffizienz: VCW, 2D-EROA und 2D-RegVol. Die VCW wurde am engsten Punkt des Regurgitationsstrahls in einer optimierten und vergrößerten apikalen 4-Kammer-Ansicht gemessen⁴⁷. Für eine genauere Berechnung wurde die VCW bei asymmetrischer EROA in der apikalen 3-Kammer-Ansicht weiter quantifiziert. Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz anhand der VCW wurde als moderat (0,3 bis 0,69 cm) oder schwer (>0,7 cm) eingestuft⁵⁴. Die 2D-EROA wurde aus der VCW-Quantifizierung abgeleitet: $2D-EROA = [\pi \times (VCW/2)]^2$. RegVol wurde aus dem Produkt aus EROA multipliziert mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (MR-VTI) des Regurgitationsstrahls berechnet.

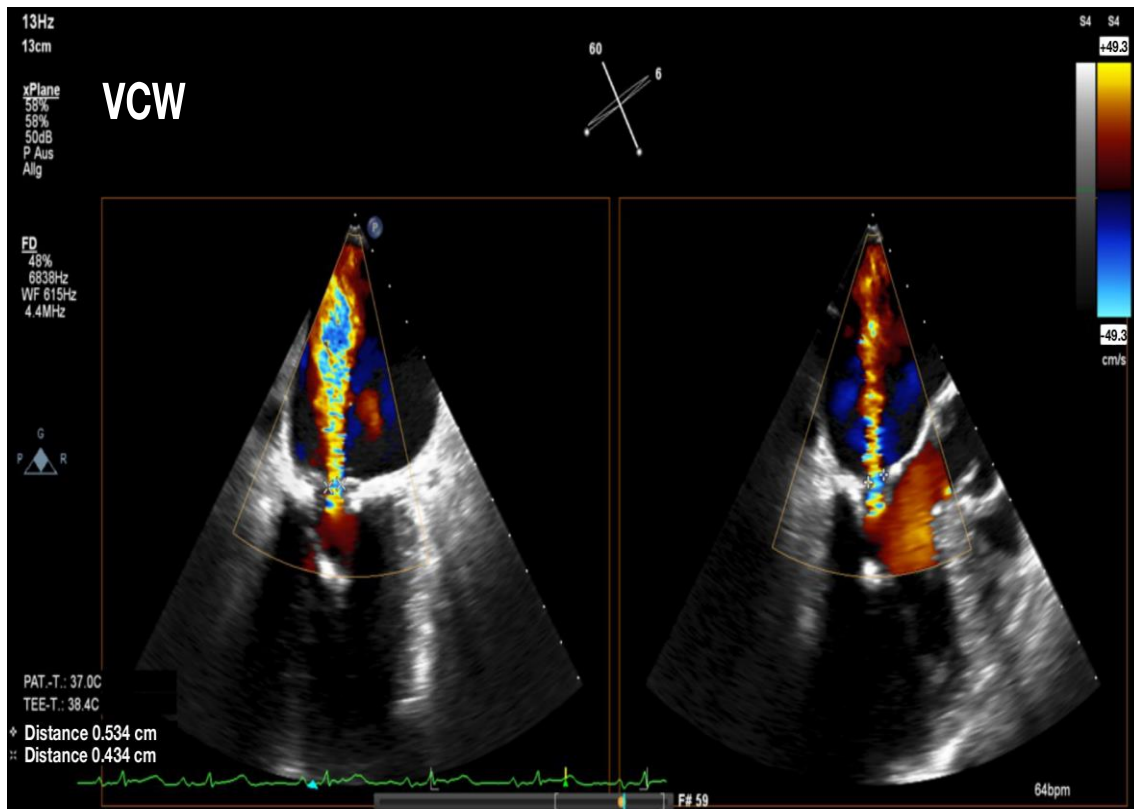


Abbildung 3: Zweidimensionale Echokardiographie. Bestimmung der 2D-Vena-Contracta-Breite (VCW) des Mitralsuffizienzstrahls (MR) im biplanaren 2D-Farbdoppler-Datensatz. Farbdoppler-Echokardiographie-Bilder mit 2 orthogonalen Ebenen des mittelsystolischen Strahls mit einer Nyquist-Geschwindigkeit von 40,3 cm/s. Die Nyquist-Grenzwerte lagen zwischen n 30 und 50 cm/ und eine Farbverstärkung wurde verwendet, um Farbfleckartefakte auszugleichen. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

2.5.3 3-D Farbdoppler Echokardiographie

Die 3D-Echokardiographiedaten wurden aus dem apikalen Fenster von bis zu zehn aufeinanderfolgenden EKG-gesteuerten Herzzyklen mit den oben genannten Schallköpfen gewonnen. Um die Bildrate zu maximieren, wurde ein möglichst schmaler Sektor mit einer Nyquist-Geschwindigkeit im Bereich von 30-50cm/s gewählt. Der Datensatz wurde offline nach standardisierten Protokollen mit der Phillips 3DQ QLAB-Software analysiert. Um die 3D-EROA zu erhalten, wurden zwei orthogonale Bildebenen und die dritte vertikale Ebene geschnitten und entlang des Regurgitationsstrahls kalibriert, um die Querschnittsfläche auf der Ebene der Vena Contracta zu visualisieren. Die 3D-EROA bzw. die 3D-VCA

wurden direkt manuell planimetriert⁵¹. Der Schweregrad der primären/degenerativen Mitralinsuffizienz wurde entsprechend der 3D-EROA als leicht ($<0,2 \text{ cm}^2$), mittelschwer ($0,2-0,29 \text{ cm}^2$) oder schwer ($>0,4 \text{ cm}^2$) eingestuft. Im Gegensatz zur primären strukturellen Mitralinsuffizienz wurde die funktionelle Mitralinsuffizienz mit einem angepassten Grenzwert von $>0,2 \text{ cm}^2$ als schwer eingestuft. Das 3D-RegVol. wurde aus dem Produkt von EROA und MR-VTI berechnet. Nach dem RegVol. wurde der Schweregrad der Mitralinsuffizienz in mittelschwer (30-44 ml), mittelschwer bis schwer (45 bis 59 ml) und schwer ($>60 \text{ ml}$) eingeteilt⁶⁹.

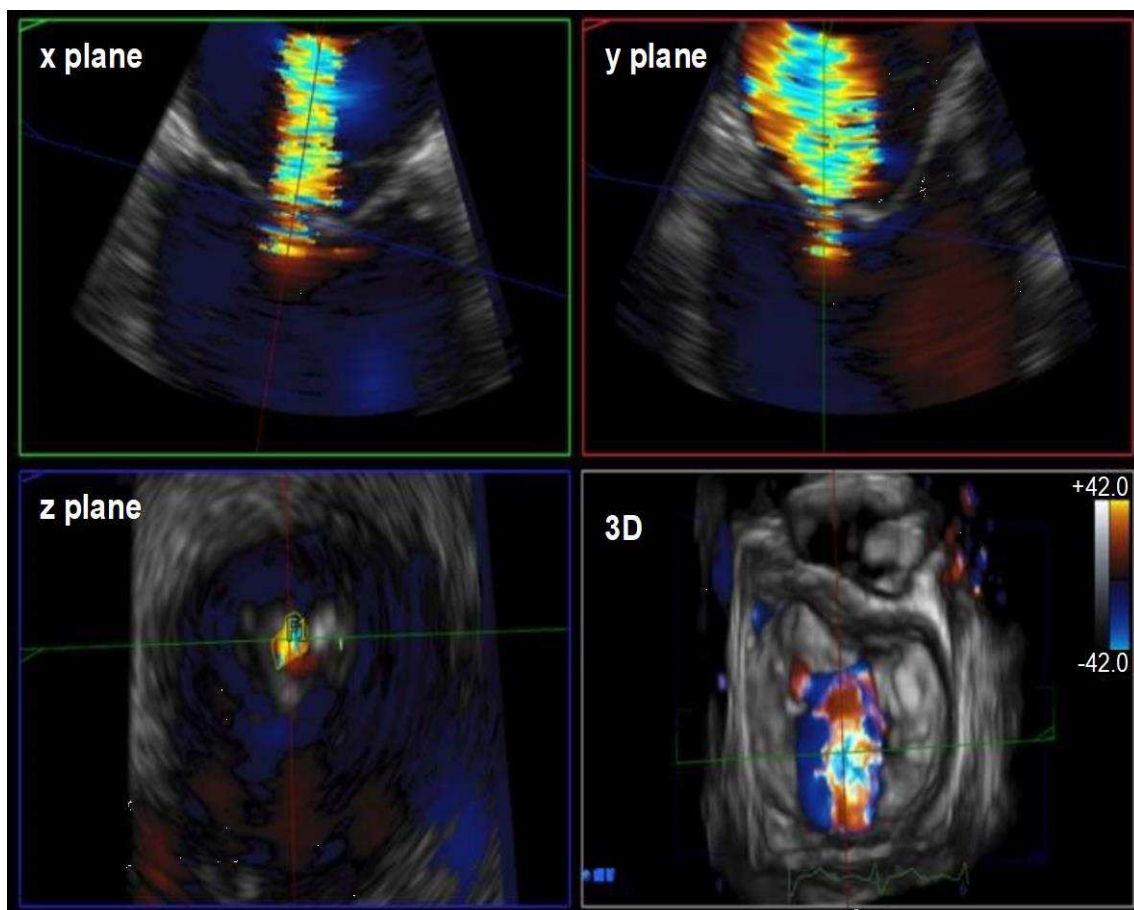


Abbildung 4: Quantifizierung der Mitralinsuffizienz mittels dreidimensionaler Echokardiographie. Quantifizierung der dreidimensionalen effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) mittels multiplanarer 3D-Rekonstruktion von Farbdoppler-Bildern. Die 3D-EROA wurde durch Zuschneiden und Kalibrieren von drei Bildebenen (x, y, z) aus dem Einzelherzschlagdatensatzes erhalten.

1. Zwei-Kammer-Ansicht der engsten Vena Contracta-Weite (VCW) des Mitralinsuffizienzstrahls (MI) (x-Ebene, oben links).
2. Bild mit orthogonaler VCW-Beurteilung des MI-Jets (y-Ebene, oben rechts).
3. Kurzachsenansicht mit einer senkrechten Ebene (z-Ebene, unten links) entlang des Strahls, wobei der minimale Querschnitt des MI-Regurgitationsstrahls mithilfe von Translation und Neigung quantifiziert wird.
4. Echtzeit-3D-Farb-Vollvolumenerfassung von 3D-EROA (unten rechts). Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al⁷.

2.5.4 Referenzmethode des 2D-Ansatzes

In Übereinstimmung mit internationalen Richtlinien zur Evaluation der Mitralinsuffizienz wurde als integrativer Referenzstandard die 2D-Farbdoppler-Echokardiographie eingesetzt. Als integrativer Referenzstandard für die MR-Klassifikation wurde in dieser Studie die zweidimensionale Farbdoppler-Echokardiographie eingesetzt.^{50,70} In Übereinstimmung mit der aktuellen klinischen Praxis bestand die Klassifizierung der Mitralinsuffizienz aus VCW, dem Verhältnis von Regurgitationsjets zu Fläche des linken Vorhofs und mindestens einem zusätzlichen Parameter (d. h. systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen, Dichte des MI-Strahls im CW-Doppler; Vergrößerung des linken Vorhofs)⁶⁷.

Die Mitralinsuffizienz wurde als mittelschwer bis schwer eingestuft, wenn weitere Parameter einer schweren Mitralinsuffizienz entsprachen, aber der VCV jedoch < 0,7 cm war.

Die zweidimensionale Referenzbewertung und Bewertung von 3D-EROA erfolgte unabhängig voneinander und die Ergebnisse wurden jeweils verblindet.

3 Ergebnisse

3.4 Baselinecharakteristika

In der vorgelegten Studie untersuchten wir N=50 konsekutive Patienten im Zeitraum von 2018-2019 mit symptomatischer, schwerer Mitralinsuffizienz, bei denen die Diagnostik durch echokardiographische Parameter wie Regurgitationsvolumen, Vena Contracta, EROA in der 2D-Methode und EROA und Regurgitationsvolumen in der 3D-Methode, ergänzt wurde. Die Tabelle 3 zeigt die Baselinecharakteristika unsere Kohorte.

Die Patientenkohorte zeigte eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung zwischen dem männlichen (n=30, 60%) und weiblichen Kollektiv (n=20, 40%). Das Durchschnittsalter betrug 79,6 Jahre (95% CI 77,5-81,8).

Bei 22 Patienten lag eine primäre degenerative Mitralinsuffizienz (n=22, 44%) vor, während bei 28 Patienten (n=28, 58%) eine sekundären funktionellen Mitralinsuffizienz diagnostiziert wurde.

Nach den Kriterien der zweidimensionalen Farbdoppler-Echokardiographie wurden bei 6 Patienten (n=6 ,12%) eine mittelschwere und bei 23 Patienten (n=23, 42%) einer mittelschwere bis schwere Mitralinsuffizienz diagnostiziert. Im Gegensatz dazu wurde bei 21 Patienten (n = 21, 42 %) eine schwere Mitralinsuffizienz diagnostiziert. Bei 22 Patienten (n=22, 44%) wurde während der echokardiographischen Untersuchung eine atriale Herzrhythmusstörung mit einer Frequenz zwischen 60 und 100 Schlägen/min festgestellt und als Vorhofflimmern oder Vorhofflattern definiert. Der Mittelwert des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVESD) betrug 36,8 mm (95% CI 20,9-52,7) und der durchschnittliche Wert des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers 49 mm (95% CI 42,5-51,3). Die Patientenkohorte wies folgende Risikofaktoren auf: arterielle Hypertonie (n= 46, 92%), Diabetes mellitus (n= 11, 26%) und eine bekannte koronare Herzerkrankung (n =34, 68%) vor. Bei 16 Patienten (n = 16, 32%) lag keine koronare Herzerkrankung (KHK) vor. Die Einteilung erfolgte danach, wie viele Gefäße betroffen waren (1-Gefäß-KHK: n = 7, 14%; 2-Gefäß-KHK: n = 8, 16%; 3 Gefäß-KHK: n = 19, 38%). Die Einteilung

der Symptomatik erfolgte nach der Klassifikation der New York Health Association (NYHA). Hier wiesen 2 Patienten (n = 2, 4%) eine Klasse II auf, während sich die meisten Patienten (n = 31, 62%) in der Klasse III befanden. Eine ausgeprägte Ruhesymptomatik gemäß Klasse IV wiesen 17 Patienten (n = 17, 34%) auf.

Tabelle 3: Baselinecharakteristika

	Alle Patients (n=50)
Weiblich, n (%)	20 (40)
Männlich, n (%)	30 (60)
Alter, Jahre (mean ± SD)	79.7 (±7,7)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterial hypertension, n (%)	46 (92)
Diabetes mellitus, n (%)	11 (26)
- Keinen	37 (74%)
- Diätetisch eingestellt	4 (8%)
- Medikamentös eingestellt	4 (8%)
- Insulintherapie	5 (10%)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	34 (68)
- Keine	16 (32%)
- 1-Gefäß-KHK	7 (14%)
- 2-Gefäß-KHK	8 (16%)
- 3-Gefäß-KHK	19 (38%)
Z.n Akutem Myokardinfarkt, n (%)	16 (32)
Z.n CABG, n (%)	3 (6)
Vorhofflimmern, n (%)	40 (80)
EuroSCORE II (mean ± SD)	7 (±5,4)
STS-Score (mean ± SD)	7 (±5)
Medikation bei Studieneintritt	
Statine, n (%)	37 (74)
Acetylsalicylsäure, n (%)	12 (24)
Clopidogrel, n (%)	20 (40)
Ticagrelor, n (%)	3 (6)
Prasugrel, n (%)	0 (0)
Orale Antikoagulation, n (%)	36 (72)

ACE Hemmer, n (%)	18 (36)
Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, n (%)	14 (28)
Angiotensin Rezeptor-Nepriylisin Inhibitoren, n (%)	6 (12)
Aldosteron Antagonisten, n (%)	2 (4)
Ca ²⁺ channel Blocker, n (%)	12 (24)
β-Blocker, n (%)	25 (24)
Diuretika, n (%)	21 (42)
Laborwerte and Biomarker	
Troponin I (mg/dL) (mean ± SD)	20.6 (±38,9)
CK (mg/dL) (mean ± SD)	64.9 (±34,2)
Renal function (GFR) (mean ± SD)	55 (±24,1)
C-reactive protein (mg/dL) (mean ± SD)	0.9 (±1,8)
Hemoglobin (g/dl) (mean ± SD)	11.5(±2,3)
Mitralinsuffizienz	
Degenerativ/Primär, n (%)	22 (44)
Funktionel/Sekundär, n (%)	28 (56)
Mittelgradig, n (%)	6 (12)
Mittelgradig-Schwer, n (%)	23 (46)
Schwer, n (%)	21 (42)
Quantitative echokardiographische Parameter	
Vena contracta (cm) (mean ± SD)	5.4 (±1,2)
Enddiastolisch a.p Anulus Diameter (mm) (mean ± SD)	49.4 (±12,1)
Enddiastolischer i.m Anulus Diameter (mm) (mean ± SD)	51.8 (±13,4)
LVESD (cm) (mean ± SD)	36.8 (±12,8)
LVEDD (cm) (mean ± SD)	49 (±8,7)
Links ventrikuläre Ejektionfraktion (%) (mean ± SD)	46.9 (±15,3)
PAPsys (mmHg) (mean ± SD)	39.5 (±16,7)
NYHA Klasse	
I, n (%)	0 (0)
II, n (%)	2 (4)
III, n (%)	31 (62)
IV, n (%)	17 (34)

CABG = coronary artery bypass graft; ACE = angiotensin converting enzyme; CK = Kreatinkinase; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; a.p. = anteroposterior; l.m. = lateromedial; PAPsys = systolisch pulmonaler arterieller Druck; NYHA = New York Heart Association

3.5 Vergleich der 2D- und der 3D-Farbdoppler-Echokardiographie

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde gemäß den oben angegebenen 2D-Echokardiographie-Referenzmethoden als mittel, mittel bis schwer oder schwer eingestuft. Die quantitativen Farbdopplerparameter der 2D- und 3D-Echokardiographie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Vergleich der quantitativen zwei- und dreidimensionalen Echokardiographie bei Patienten mit Mitralinsuffizienz. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

	Mittel MI (n=6; 12%)	Mittel - schwere MI (n=23; 46%)	Schwere MI (n=21; 42%)	p-value
VCW, cm (mean ± SD)	5,8 (±1,33)	6,19 (±2,27)	7,40 (±2,50)	0,010
2D RegVol, ml (mean ± SD)	16,50 (±9,24)	28,82 (±18,1)	40,24 (±22,89)	0,025
3D RegVol, ml (mean ± SD)	28,17 (±7,02)	65,0 (±41,93)	119,33 (±155,27)	0,102
2D EROA, cm ² (mean ± SD)	0,13 (±0,07)	0,16 (±0,10)	0,23 (±0,12)	0,032
3D EROA, cm ² (mean ± SD)	0,21 (±0,03)	0,35 (±0,21)	0,51 (±11,7)	0,012

VCW = Vena Contracta Weite; RegVol. = Regurgitationsvolumen; EROA = effective regurgitation orifice area, SD = Standarddeviation; MI = Mitralinsuffizienz

Es gab signifikante Unterschiede für VCW ($p = 0,010$), 2D-EROA ($p = 0,032$), 3D EROA ($p = 0,012$) und 2D-RegVol ($p = 0,025$) zwischen den MI-Graden mittel, mittelschwer bis schwer und schwer, wie sie durch den zweidimensionalen und dreidimensionalen Referenzstandard klassifiziert wurden.

Es wurde auch festgestellt, dass 3D-EROA den höchsten Korrelationskoeffizienten ($r=0,501$, $p<0,001$) von allen quantitativen Farbdopplerparametern aufwies, die in dieser Studie ausgewertet wurden (Abbildung 5). Darüber hinaus korrelierten 3D-RegVol ($r=0,498$, $p=0,002$), 2D-

RegVol ($r=0,395$, $p=0,004$) und 2D-EROA ($r=0,396$, $p=0,004$) signifikant mit der zweidimensionalen Referenzmethode (Abbildung 5).

Um die Unterscheidung zwischen schwerer und mittelschwerer MI zu verbessern, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, bei der die AUC verschiedener quantitativer 2D- und 3D-Farbdoppler-Echokardiographieparameter bewertet wurde. Dabei fiel auf, dass die AUC für 3D-EROA bei 0,764 (95 %-KI 0,632–0,897, $p=0,002$) lag und der höchste unter den getesteten quantitativen Parametern war (Abbildung 6). Die AUC betrug 0,741 (95 %-KI 0,604–0,877, $p=0,004$) für 3D-RegVol, 0,700 (95 %-KI 0,550–0,849, $p=0,017$) für 2D-RegVol und 0,727 (95 %-KI 0,588–0,866, $p=0,007$) für 2D-EROA (Abbildung 6)

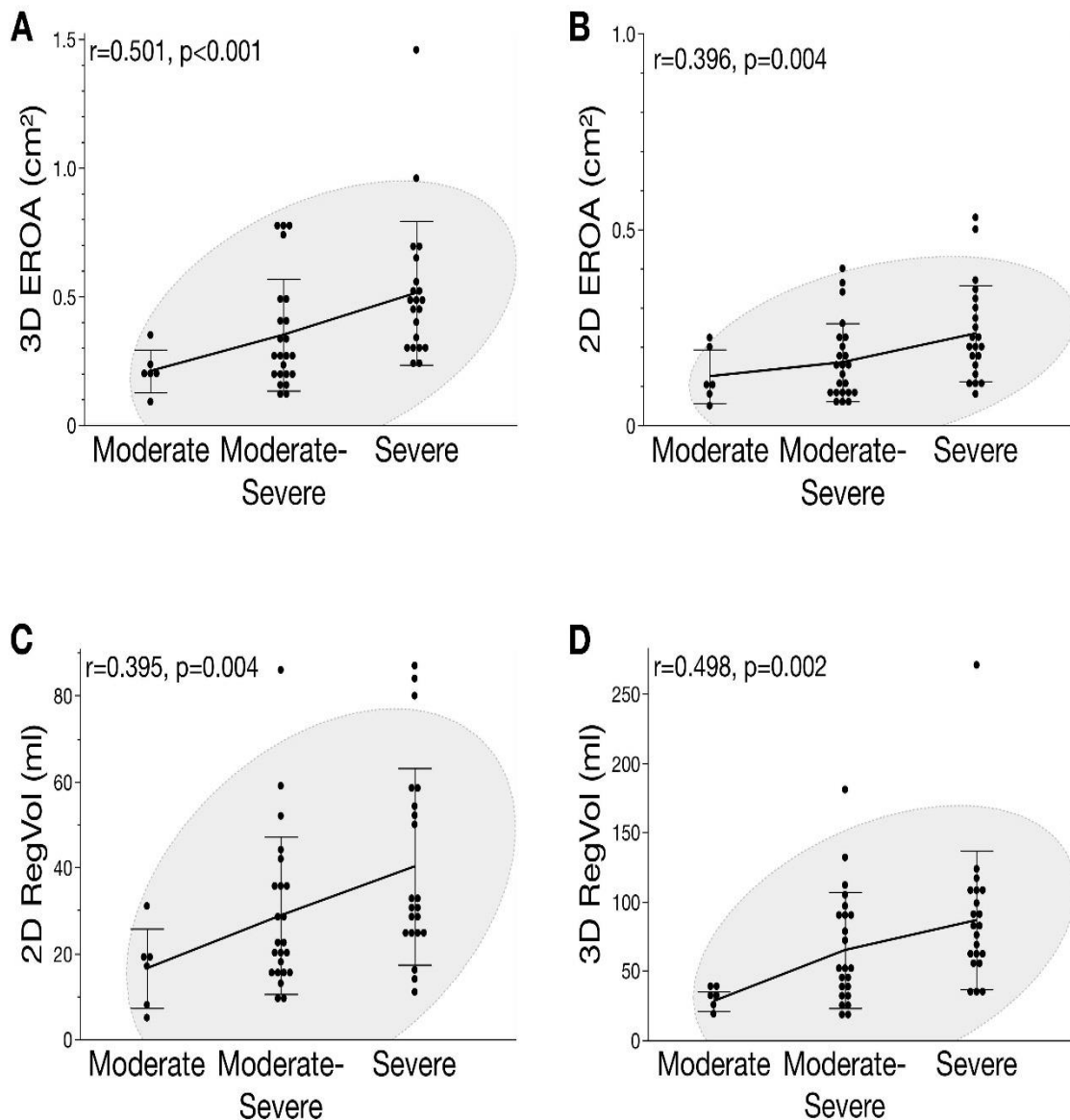


Abbildung 5: Korrelationsanalyse von quantitativen 2D- und 3D-Farbdopplermessungen und dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz. Spearman-Korrelation (r) von (A) 3D-effektiver Regurgitationsöffnungsfläche (EROA), (B) 2D-EROA, (C) 3D-Regurgitationsvolumen (RegVol) und (D) 2D-RegVol mit dem MI-Schweregrad, bewertet mit der zweidimensionalen Referenzmethode. Alle quantitativen Parameter waren signifikant mit dem Schweregrad der MI assoziiert und 3D-EROA zeigte den höchsten Korrelationskoeffizienten unter allen Schätzern. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

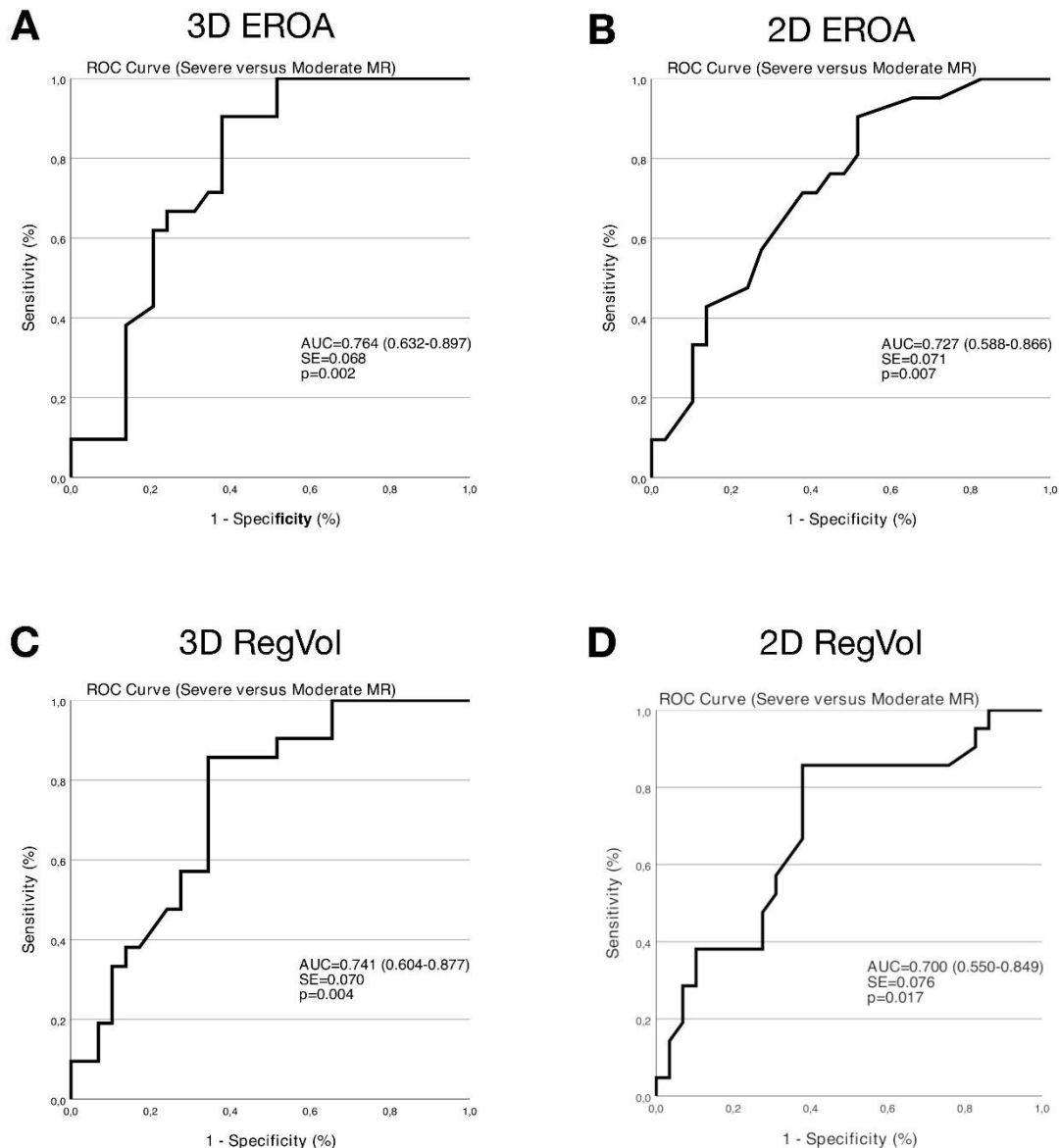


Abbildung 6: 3D-EROA verbessert den diagnostischen Wert bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz (MI). ROC-Analyse (*Receiver-Operating-Characteristic*) zur Auswertung von Sensitivität und falsch positiven Ergebnissen (1-Spezifität) zur Unterscheidung von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer MI gemäß der Referenzmethode. AUC gibt die Fläche unter der Kurve an. (A) Die ROC-Kurve zeigt, dass die dreidimensionale effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) der genaueste Parameter für die Erkennung schwerer MI ist. Darüber hinaus war die AUC von (B) 2D-EROA, (C) 3D-Regurgitationsvolumen (RegVol) und (D) 2D-RegVol etwas niedriger. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹..

3.3. Unterschiede der EROA zwischen 3D- und 2D- Farbdoppler-Echokardiographie

Die Beurteilung der Unterscheidung zwischen zwei- und dreidimensionaler Quantifizierung von EROA ergab einen signifikanten Unterschied zwischen allen Schweregraden. Die Quantifizierung von EROA mittels dreidimensionaler Methode zeigte signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit mittelschwerer ($p=0,042$), mittelschwerer bis schwerer ($p=0,001$) und schwerer ($p=0,001$) MI (Abbildung 7).

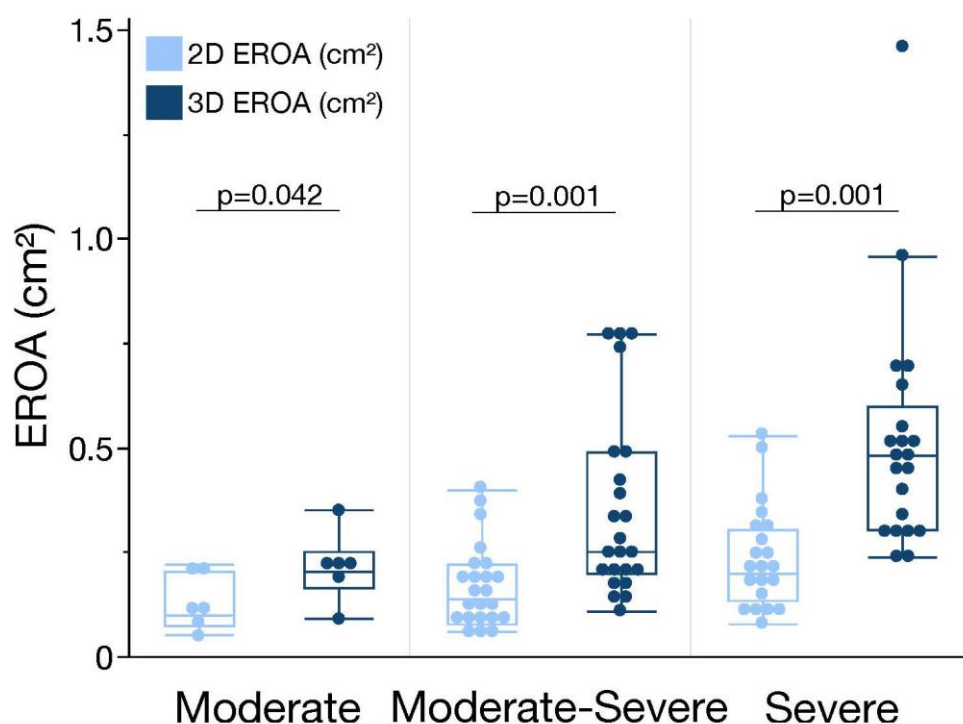


Abbildung 7: Vergleich von 2D- und 3D-EROA zeigt eine deutliche Unterschätzung durch die zweidimensionale Farbdoppler-Methode. Die Boxplots zeigen die Gegenüberstellung der zwei- und dreidimensionalen Quantifizierung der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA, y-Achse). Die X-Achse zeigt die Einstufung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz (MI) gemäß der Referenzmethode. Die Beurteilung der EROA mittels 3D-Farbdoppler-Echokardiographie war bei allen Graden im Vergleich zur zweidimensionalen Methode deutlich besser. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

Dieser Trend wurde in der Bland-Altman-Analyse bestätigt, in der die 2D- und 3D-Quantifizierung der EROA bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer MI verglichen wurde.

Der Vergleich der beiden Methoden zeigte, dass die 3D-EROA bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer MI signifikant höher war (mittlere Differenz $-0,36 \pm 0,07 \text{ cm}^2$, $p < 0,0001$) als die 2D-EROA (Abbildung 8). Die Unterschätzung der EROA durch die zweidimensionale Methode war bei Patienten mit sowohl degenerativer als auch funktioneller Mitralinsuffizienz konstant, unterschied sich jedoch nicht zwischen den Ätiologien: Die mittlere Differenz zwischen 2D- und 3D-EROA betrug $-0,21 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ ($p < 0,0001$) bei Patienten mit degenerativer MI und $-0,22 \pm 0,11 \text{ cm}^2$ ($p < 0,001$) bei Patienten mit funktioneller MI (Abbildung 8). Darüber hinaus wurde die Unterschätzung der EROA mit der 2D-Farbdoppler-Echokardiographie bei Patienten mit schwerer MI höher als bei der 3D-EROA (mittlere Differenz $-0,28 \pm 0,14 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$) (Abbildung 8). Der mittlere Unterschied zwischen beiden Methoden betrug $-0,17 \pm 0,07 \text{ cm}^2$ ($p < 0,0001$) bei Patienten mit mittelschwerer MI (Abbildung 8).

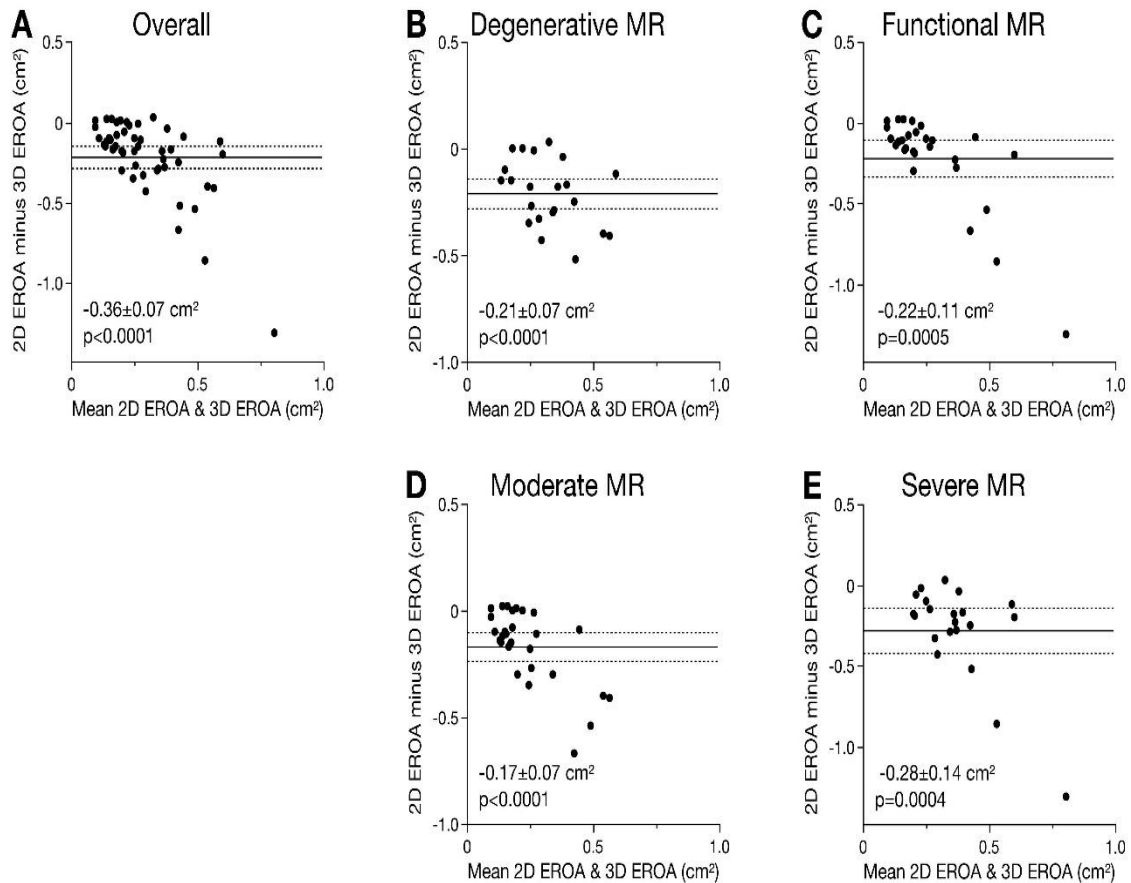


Abbildung 8: Die EROA der 2D- und 3D-Echokardiographie ist unabhängig vom Schweregrad oder der Ätiopathogenese der Mitralinsuffizienz. Bland-Altman-Diagramme vergleichen die 2D-Quantifizierung der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und der 3D-EROA bei Patienten mit (A) symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz (MI) und Patienten mit (B) primär degenerativer und (C) funktioneller MI sowie (D) mittelschwerer oder (E) schwerer MI. Die EROA wurde durch die zweidimensionale Farbdoppler-Methode im Vergleich zur 3D-Echokardiographie signifikant unterschätzt. Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

Die derzeit empfohlenen Grenzwerte von 0,2–0,29 cm², 0,3–0,39 cm² oder >0,4 cm² für die degenerative Mitralinsuffizienz und >0,2 cm² für funktionelle Mitralinsuffizienz wurden für die Einstufung des Schweregrads als mittel, mittel bis schwer bzw. schwer unter Verwendung der 2D- und 3D-EROA implementiert. Im Gegensatz zur 2D-EROA würden jedoch 56 % (n=28) der Patienten auf der Basis der 3D-EROA als schwer eingestuft. Darüber hinaus würden 59 % (n=12) der Patienten mit degenerativer MI in den Schweregrad einer schweren MI hochgestuft, während 54 % (n=15) der Patienten mit funktioneller MI als schwerwiegend eingestuft wurden.

Um die zugrundeliegenden Einflussfaktoren zu testen, die die Unterschätzung von EROA durch zweidimensionale Echokardiographie verursachen, wurden univariate- und multivariate Regressionen durchgeführt. Die univariate Regressionsanalyse schloss Alter, Geschlecht, Vorhofflimmern, linkventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Größe des linken Vorhofs, Ätiologie und Schweregrad der MI gemäß der Referenzmethoden sowie den Annulusdurchmesser von anterior nach posterior (a.p.) und lateromedialen (l.m.) der Mitralklappe ein. Hier zeigte sich, dass a.p. (p=0,036) und l.m. (p=0,014) Annulusdurchmesser sowie Vorhofflimmern (p=0,043) unabhängige Vorhersagewerte für die Unterschätzung von EROA in der 2D-im Vergleich zur 3D-Echokardiographie waren (Tabelle 5). Darüber hinaus wurden Variablen als Kovarianten in die multivariable Regressionsanalyse eingegeben und das Modell zeigte, dass Vorhofflimmern (p = 0,049) und l.m. Annulusdurchmesser (p=0,026) die einzigen unabhängigen Prädiktoren für die Unterschätzung der EROA durch 2D im Vergleich zur 3D-Farbdoppler- Echokardiographie waren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Prädiktoren für eine Unterschätzung der EROA durch 2D im Vergleich
 Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

Variablen	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	β -Koeffizient	p-Value	β -Koeffizient	p-Value
Alter	-0,08	0,582	0,11	0,529
Geschlecht	-0,20	0,160	-0,07	0,663
Vorhofflimmern	0,35	0,043	0,43	0,049
LVEF	0,02	0,888	-0,11	0,556
LA Größe	-0,13	0,378	0,02	0,907
MI Ätiologie	-0,01	0,927	0,09	0,640
MI Reference Grade	-0,13	0,378	-0,21	0,288
Anulus Durchmesser (a.p.)	0,30	0,036	0,51	0,205
Anulus Durchmesser (l.m.)	-0,34	0,014	0,90	0,026

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Diameter; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LA = linkes Atrium; MI = Mitralinsuffizienz;
 a.p. = anteroposterior; l.m. = lateromedial

3.6 Zusammenhang von 3D-EROA mit prognostischen echokardiographischen und klinischen Parametern

Wie bereits beschrieben, wird die Quantifizierung der EROA bei Patienten mit MI gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen und ist für die genaue Einstufung des MI-Schweregrades von entscheidender Bedeutung. Daher führten wir eine umfassende Korrelationsanalyse wichtiger klinischer Ausgangsmerkmale und quantitativer Parameter der zwei- und dreidimensionalen Farbdoppler-Echokardiographie von Patienten mit MI durch (Abbildung 9). Wir fanden heraus, dass 3D-EROA signifikant mit 3D-RegVol ($r=0,929$, $p<0,0001$), 2D-RegVol ($r=0,281$, $p=0,048$) bzw. 2D-EROA ($r=0,332$, $p=0,019$) korrelieren (Abbildung 9). Die Korrelationen waren sowohl für die degenerative als auch für die funktionelle MI homogen. Interessanterweise war die Korrelation zwischen 3D- und 2D-EROA bei Patienten mit degenerativer MI stärker ($r=0,490$, $p=0,021$), wohingegen die Assoziation zwischen 3D-EROA und 3D-RegVol bei Patienten mit funktioneller MI am höchsten war ($r=0,932$, $p<0,0001$). Darüber hinaus fiel auf, dass wichtige echokardiographische Parameter wie 3D-EROA signifikant ($p<0,05$) mit wichtigen klinischen Parametern wie Komorbiditäten, Symptomen (z. B. NYHA-Klassifizierung), prognostischen Risiko Scores und zusätzlicher instrumenteller Diagnostik assoziiert waren (Abbildung 9).

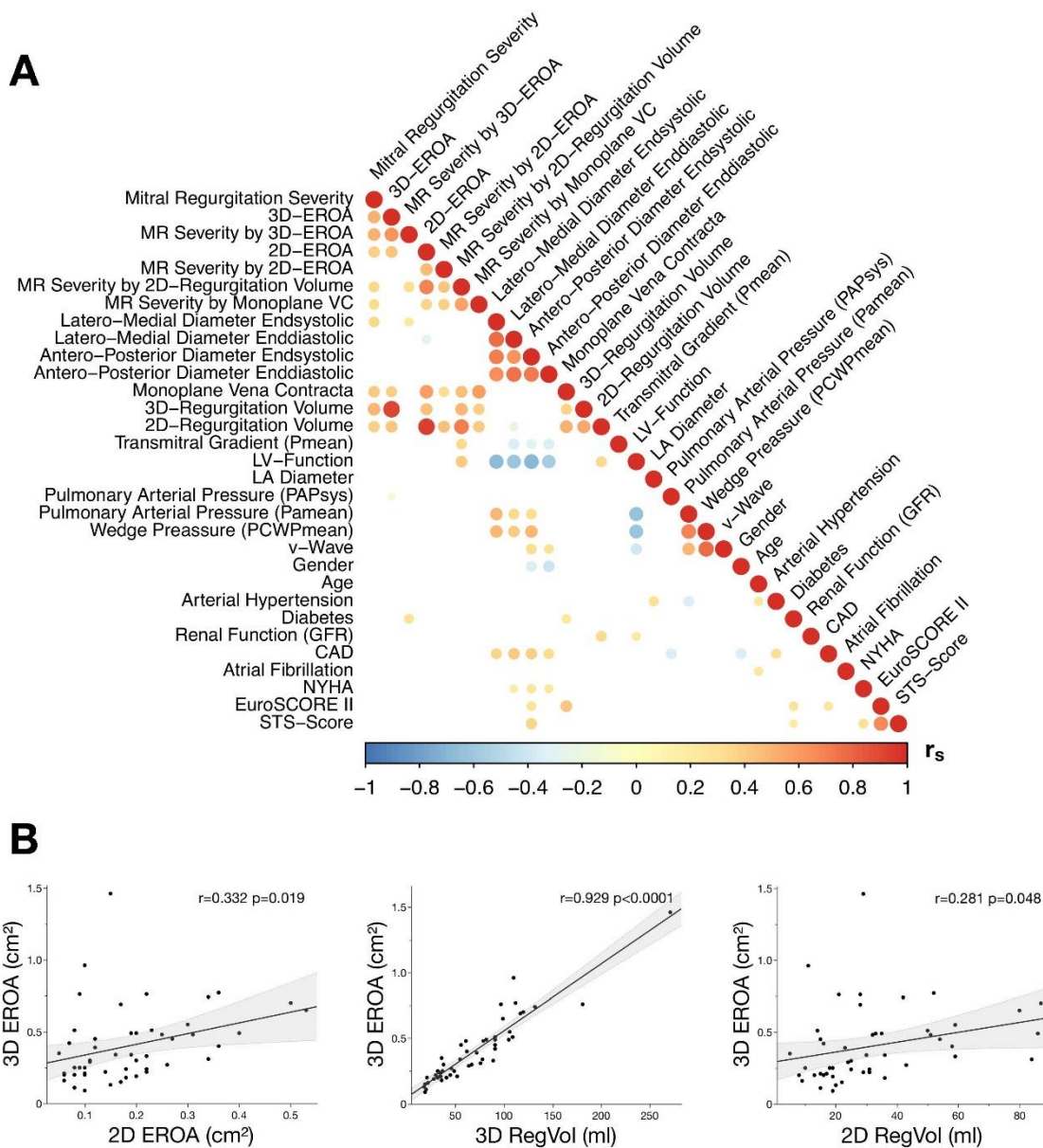


Abbildung 9: Korrelation und Assoziation zwischen Quantitative Farbdoppler-Messungen und mit klinischen Parametern bei Patienten mit Mitralinsuffizienz. (A) Korrelationsmatrix wichtiger klinischer Parameter neben quantitativen 2D- und 3D-Farbdoppler-Echokardiographie-Werten. Spearmans ρ ist entsprechend gefärbt und es werden nur signifikante ($p<0,05$) Koeffizienten aufgetragen. (B) Korrelationsanalyse bei Patienten mit Mitralinsuffizienz zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen 2D- und 3D-Berechnungen der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) ($r=0,333$, $p=0,019$). Korrelationsanalyse von 3D-EROA mit 3D- ($r=0,929$, $p<0,0001$) und 2D- ($r=0,281$, $p=0,048$) Regurgitationsvolumen (RegVol). Modifiziert aus Harm T., Schwarz F.J et al¹.

4 Diskussion

Die primäre und sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige Ursache der symptomatischen Herzinsuffizienz, die zu Dekompensation, häufigen Krankenhausaufenthalten und einer eingeschränkten Prognose der Patienten führt. Darüber hinaus stellt sie eine enorme finanzielle gesundheitspolitische Herausforderung dar, da häufig ältere und multimorbide Patienten betroffen sind und somit das Problem auch zunehmend an die alternde Bevölkerung adressiert werden muss^{28,71}. Da es sich bei der Mitralinsuffizienz um ein dynamisches Vitium handelt, dessen Schweregrad von vielen Einflussfaktoren wie Herzfrequenz, Volumenhaushalt, Hypotonie oder Hypertonie bestimmt wird und das in der Diagnostik immer eine Momentaufnahme darstellt, stellt sich die Frage, welche Patienten tatsächlich an einer schweren MI leiden und welche diagnostischen Parameter für die Einschätzung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz sinnvoll herangezogen werden können, um genau diese Patienten zu identifizieren, die auch prognostisch von einer Intervention profitieren können. Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz beeinflusst Symptome, Komplikationen und das klinische Outcome und stellt somit einen wichtigen Angriffspunkt für interventionelle und pharmakologische Therapieansätze dar^{31,72,73}. Daher ist eine präzise Einstufung bzw. Klassifizierung und kritische Beurteilung von Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz der Grundstein für die weitere Behandlung von Patienten. Bislang ist eine Kombination aus zweidimensionaler Farbdoppler-Echokardiographie die Referenzmethode für die Bestimmung und Quantifizierung der Mitralinsuffizienz, die genaue Einstufung des Schweregrades bleibt jedoch in der klinischen Praxis eine Herausforderung^{29,70}. Es liegen vorläufige Daten vor, die darauf hindeuten, dass die Hinzunahme quantitativer dreidimensionaler echokardiographischer Parameter den diagnostischen Wert bei Patienten mit schwerer MI verbessern könnte^{64,67}. Die Bedeutung von 3D-EROA bei der Einstufung und Auswahl von Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz war bislang jedoch unklar.

Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass die Beurteilung von EROA mittels 3D-Echokardiographie den diagnostischen Wert im Vergleich zur zweidimensionalen Standardmethode verbessert. Die konventionelle 2D-Echokardiographie ist durch die indirekte Beurteilung der Mitralklappenengeometrie, die ungenaue Hämodynamik und die Quantifizierung der MI-Jet-Parameter eingeschränkt^{74,75}. Die 2D-Methode ermöglicht eine indirekte Messung der EROA und nimmt somit eine halbkugelförmige Form an, was bei Patienten mit diskordanter Anatomie zu einer unzureichenden Quantifizierung führt^{76,77}. In diesem Sinne nimmt die Quantifizierung durch die indirekte 2D-EROA an, dass die eigentliche Regurgitationsfläche der Mitralsuffizienz kreisförmig ist. Jedoch muss man dazu sagen, dass dies in manchen Fällen nicht der eigentlichen Anatomie des Mitralklappenannulus entspricht und somit die Irregularität nicht wiedergibt.

Anschließend zeigten neuere Studien, dass die dreidimensionale Echokardiographie einschließlich 3D-EROA den diagnostischen Wert verbessert und ein neuer Ansatz für die MI-Quantifizierung, durch direkte Messung der EROA, werden könnte^{67,78}. Die Methode der 3D-Echokardiographie wird durch die direkte Messung des EROA gestärkt und geometrische Annahmen werden verworfen, was möglicherweise zu einer genaueren Beurteilung des effektiven EROA führt. Vor allem bei Patienten mit einer sekundären Mitralsuffizienz, in welchen die EROA typischerweise eine Verlängerung der lateralen Seiten der Regurgitationsöffnung führt und somit zu einer Unterschätzung, durch die indirekte Methode der 2D-EROA, führt.

In unserer Studie zeigen wir, dass die 3D-EROA Beurteilung eine leistungsfähige Methode zur Quantifizierung schwerer MI ist und daher eng mit der 2D-Referenzstandard-Farbdoppler-Methode verbunden ist. Die genaue Unterscheidung zwischen schwerer und nicht schwerer MI ist für das Patientenmanagement, die Behandlung und die Prognose von entscheidender Bedeutung³⁷. Die Einstufung des Schweregrads der MI hat entscheidenden Einfluss auf chirurgische Eingriffe oder Kathetereingriffe, einschließlich TEER, insbesondere bei Patienten mit schwerer asymptomatischer MI, wie in den aktuellen Leitlinien dargelegt^{29,79,80}.

Wir fanden heraus, dass die 3D-EROA die höchste Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung einer schweren Mitralinsuffizienz bei allen durch ROC-Analysen dargestellten Ätiologien aufwies. Daher könnte die Hinzunahme der 3D-EROA zu den herkömmlichen 2D-Echokardiographieparametern die Unterscheidung von Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz verbessern. Die 3D-EROA-Methode korrelierte gut mit der Referenz-Standardmethode und der 2D-EROA. Darüber hinaus war die 3D-EROA positiv mit dem 2D- und 3D-Regurgitationsvolumen assoziiert.

Durch die direkte Messung des effektiven EROA könnte die dreidimensionale Echokardiographie die Referenzmethode bei Patienten mit exzentrischen oder atypischen Mitralinsuffizienz-Jets unterstützen^{67,81}. Durch Anwendung und individuelles vertikales Zuschneiden kann die 3D-EROA in Umgebungen mit schwieriger MI- Anatomie genauer sein. Die Verbesserung der Sensitivität und Spezifität war jedoch graduell, und ein echter Goldstandard ist im direkten Vergleich ausgeschlossen.

Die 2D-Methode unter- oder überschätzt häufig die EROA bei gegensätzlichen geometrischen Annahmen und überwiegend funktioneller Mitralinsuffizienz, wie bereits diskutiert⁵⁴. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die zweidimensionale Methode, im Gegensatz zur 3D-EROA, die Öffnungsfläche sowohl bei funktioneller als auch bei degenerativer Mitralinsuffizienz deutlich unterschätzt. Eine Einzelprädiktor- und eine multivariable Regressionsanalyse hoben Vorhofflimmern und den Durchmesser des enddiastolischen Mitralklappenannulus als unabhängige Prädiktoren für eine Unterschätzung der EROA durch die 2D-Farbdoppler-Methode hervor. Vorhofflimmern ist eine häufige Folge und sehr häufig bei Patienten mit schwerer MI und von prognostischer Relevanz nach TEER⁸². Der Durchmesser des Mitralklappenannulus ist mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbunden und ein wichtiger Parameter, der in die Entscheidungsfindung vor TEER einbezogen wird^{83,84}. Daher könnte bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz und Vorhofflimmern oder Mitralklappenannulusdilatation die Einbeziehung von 3D-EROA in die konventionelle Farbdoppler-Echokardiographie den diagnostischen Wert und das therapeutische Management verbessern. In dieser Studie wurden

Patienten nach der 3D-Methode signifikant häufiger als schwere Mitralinsuffizienz eingestuft als nach der 2D-EROA. Somit könnte dies den Zugang zu Behandlungsstrategien einschließlich TEER für Patienten ermöglichen, die in erster Linie von angemessenen Therapieplänen ausgeschlossen waren. Frühere Studien deuteten auf eine offensivere Einstufung der Mitralinsuffizienz hin, wodurch die Grenzwerte für 2D-EROA gesenkt wurden, um das klinische Ergebnis bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz zu verbessern^{67,85,86}.

Aufgrund des Fehlens eines echten Goldstandards bei der Quantifizierung schwerer Mitralinsuffizienz und vorläufiger prospektiver Daten wird die Heraufstufung des Mitralinsuffizienz-Grades jedoch bei einigen Patienten zu einer Überbehandlung führen, bei der eine Watch-and-Wait-Strategie angemessener wäre.

Die Bedeutung unserer vorgestellten Studie wird durch das vorläufige, beobachtende Studiendesign zur Hypothesengenerierung sowie durch den fehlenden echten Goldstandard zur Rechtfertigung qualitativer Analysen eingeschränkt. Derzeit werden die neuartigen Ergebnisse unserer Studie durch den Vergleich von 3D-EROA mit zuverlässigen und prognostischen 2D-echokardiographischen Parametern untermauert, die einen hohen Grad an Kongruenz aufweisen. Allerdings fehlen bislang systolische Jet-Anomalien und ein standardisiertes Vorgehen bei Unregelmäßigkeiten des Mitralklappenapparates wie bei „Cleft“, Prolaps oder „Flail Leaflet“.

Daher wird die Integration der effektiven EROA über den gesamten Herzzyklus hinweg angewendet, um die Variation der EROA zu berücksichtigen. Aktuelle echokardiographische Studien empfehlen die Beurteilung einer eindeutigen EROA-Quantifizierung bei schwerer MI. Die Genauigkeit der 3D-EROA-Bewertung wird durch die dreidimensionalen Schnittebenen beeinflusst. Bei einigen Patienten mit exzentrischer Mitralinsuffizienz oder abnormaler Regurgitationsgeometrie kann die Messung der optimalen vertikalen Ebene zu einer Unter- oder Überschätzung der effektiven Öffnung führen. Darüber hinaus können Ungenauigkeiten bei der Einstufung der Mitralinsuffizienz durch 3D-EROA auf Arrhythmien wie Vorhofflimmern, Atmung oder Bewegungsartefakte

zurückzuführen sein. Daher wurden standardisierte Untersuchungsbedingungen angewendet, um potenzielle Verwechslungen zu verhindern. Es konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern und Mitralklappenanatomie unabhängig voneinander eine Unterschätzung des Mitralinsuffizienz-Schweregrads durch konventionelle 2D-Echokardiographie vorhersagen. Die durch ROC-Analyse und Korrelationsanalyse beobachteten Trends zu einem verbesserten diagnostischen Wert waren jedoch inkrementell und weitere groß angelegte Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse der vorteilhaften Bewertung von 3D-EROA zu bestätigen.

Zusätzliche Limitationen sind, dass diese Studie nur an einem Zentrum durchgeführt wurde, und daher ein möglicher Bias der Untersucher nicht ausgeschlossen werden kann. Dies wird noch verstärkt durch die Schwierigkeit der Baseline-Erstellung, da hier multiple Faktoren zur Bestimmung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz einbezogen wurden. Dies zeigt sich jedoch auch in der heutigen Praxis, in der die Bestimmung der Mitralinsuffizienz durch die Kombination mehrerer Faktoren, wie z.B. Bestimmung der Vena Contracta, Regurgitationsvolumen etc. diagnostiziert wird. Zusammenfassend ist das Ziel dieser Arbeit den Vergleich zwischen der konventionellen Methode mittels der indirekten 2D-EROA und der 3D-EROA zur Quantifizierung der Regurgitationsöffnung zu überprüfen. In dieser Studie präsentieren wir Daten, die zeigen, dass es erhebliche Unterschiede in der Quantifizierung der Mitralinsuffizienz zwischen der 2D-EROA und 3D-EROA gibt. Vor allem durch die Unterschätzung der 2D-EROA-Methode bei der Diagnose einer schweren Mitralinsuffizienz im Vergleich. Zusätzlich konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass Vorhofflimmern und der Mitralannulusdurchmesser individuell und unabhängig voneinander zur Unterschätzung beitragen. Darüber hinaus ist die 3D-EROA-Methodik mit wichtigen 2D- und 3D-Echokardiographien und klinischen Parametern assoziiert. Hinsichtlich der Diagnostik zeigt die 3D-EROA in dieser Studie eine Verbesserung der Einstufung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz und der Patientenselektion, unabhängig von der Ätiologie. Die 3D-EROA erhöht die diagnostische Aussagekraft bei Patienten mit Mitralinsuffizienz könnte die Standard-Farbdoppler-Echokardiographie in der

klinischen Routine verbessern, insbesondere bei Patientin mit Vorhofflimmern oder sekundären Mitralinsuffizienz.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass bei der Schwierigkeit der Beurteilung von Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz der diagnostische Wert durch die Hinzunahme der 3D-EROA erhöht wird und zusätzlich zu den etablierten zweidimensionalen Farbdoppler–Echokardiographie-Parametern eine prognostische Relevanz haben könnte. Diese Studie unterstreicht den deutlichen Nutzen hinsichtlich der Bewertung von 3D-EROA bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz, um eine Unterschätzung der Schwere der Erkrankung unter definierten Umständen zu vermeiden und damit eine inadäquate Therapieeinleitung unter definierten Umständen zu verzögern oder sogar zu verhindern. Die Quantifizierung der 3D-EROA erwies sich sowohl bei funktioneller als auch bei degenerativer MI als zuverlässig und könnte in Fällen mit grenzwertigem Schweregrad von entscheidender Bedeutung sein. Die 3D-EROA ermöglicht eine direkte und unabhängige Quantifizierung der Öffnung und ist darüber hinaus zusammen mit den aktuellen Referenzmethoden hervorragend für die Quantifizierung der Mitralinsuffizienz geeignet.

5 Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige und prognostisch relevante Herzerkrankung mit steigender Inzidenz. Moderne perkutane Therapieverfahren eröffnen auch mulimorbiden Risikopatienten einen risikoarmen Therapieansatz, wenn zuvor die korrekte Diagnose einer hochgradigen, relevanten Mitralklappeninsuffizienz gestellt wurde. Da es sich hierbei immer um eine Momentaufnahme handelt, die von verschiedenen Störgrößen beeinflusst wird, ist die Etablierung einer zuverlässigen, standardisierten und objektivierbaren Messgröße von größter klinischer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist daher der Vergleich der zwischen der herkömmlichen, etablierten Diagnostik der Mitralinsuffizienz mittels 2-D Echokardiographie EROA und der innovativen echokardiographischen Bestimmung der 3-D EROA zur objektiveren und damit effizienteren Beurteilung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz. In unsere Studie haben wir im Zeitraum von 2018 – 2019 50 Patienten eingeschlossen, bei denen eine Diagnostik mittels transösophagealer Echokardiographie wegen Mitralinsuffizienz erfolgte. In allen Patienten erfolgte die Evaluation der Mitralinsuffizienz mittels echokardiographischen Standardparameter, wie VCW, Regurgitationsvolumen etc. und zusätzlich sowohl die Evaluation der EROA in 2 D als auch in 3 D. Die beiden letzten Methoden wurden dann hinsichtlich einer korrekten Quantifizierung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz verglichen.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Quantifizierung der EROA zwischen 2 D und 3 D erheblich variiert. Darüber hinaus unterschätzte die 2 D Farbdoppler-Echokardiographie den Schweregrad der Mitralinsuffizienz deutlich. Diese Unterschätzung wurde am ehesten durch den Einfluss des Mitralklappenannulusdurchmessers und des Vorhofflimmerns mit konsekutiv hoher Messvariabilität verursacht, die unabhängige Prädiktoren für eine unzureichende EROA-Quantifizierung darstellen. Darüber hinaus zeigte die 3D EROA einen signifikanten Zusammenhang zwischen den echokardiographisch erhobenen 2D und 3D Parametern sowie den klinischen Parametern.

Die Ergebnisse unserer Datenanalyse deuten darauf hin, dass eine Quantifizierung der 3D EROA die Selektion und Einstufung von Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz signifikant verbessert und der 2D-EROA-Methode überlegen ist. Damit könnte die Bestimmung der 3D EROA einen hohen zusätzlichen diagnostischen Stellenwert erlangen und ggf. als Standard-Farbdoppler-Echokardiographie in der klinischen Routine etabliert werden.

Zusammenfassend legen unsere Ergebnisse nahe, dass die kritische Beurteilung der 3D EROA den diagnostischen Wert bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz erhöht und zusätzlich zu den bereits etablierten diagnostischen 2D echokardiographischen Parametern von prognostischer Relevanz sein könnte. Die Studie unterstreicht den Nutzen der 3D EROA bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz, um eine Unterschätzung der Schwere der Erkrankung unter definierten Umständen zu verhindern. Die Quantifizierung der 3D EROA war sowohl bei funktioneller sekundärer als auch bei degenerativer primärer Mitralinsuffizienz zuverlässig und einfach zu bestimmen, und in Fällen, mit grenzwertigen Befunden konnte die zusätzliche Bestimmung der 3D-EROA zu einer korrekten Einstufung und Entscheidungsfindung der weiteren Therapiestrategie beitragen. Die 3D EROA ermöglicht somit eine standardisierte, direkte und unabhängige Diagnostik der Durchtrittsstelle der Mitralinsuffizienz auf Klappenschlussebene und könnte als zusätzliche Referenzmethode in der klinischen Routine gut geeignet sein.

Literaturverzeichnis

1. Harm T, Schwarz F-J, Zdanyte M, et al. Novel 3-dimensional effective regurgitation orifice area quantification serves as a reliable tool to identify severe mitral valve regurgitation. *Sci Rep.* 2024;14(1):22067. doi:10.1038/s41598-024-73264-4
2. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Gerd Herold; 2019.
3. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* 1989;80(3):589-598. doi:10.1161/01.cir.80.3.589
4. BRIGDEN W, LEATHAM A. Mitral incompetence. *Br Heart J.* 1953;15(1):55-73. doi:10.1136/hrt.15.1.55
5. Komoda T, Hetzer R, Oellinger J, et al. Mitral annular flexibility. *J Card Surg.* 1997;12(2):102-109. doi:10.1111/j.1540-8191.1997.tb00103.x
6. González-Gómez A, Fernández-Santos S, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. Mitral valve anatomy: pre-procedural screening and imaging techniques. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl W:W32-6. doi:10.4244/EIJV11SWA8
7. Nyman CB, Mackensen GB, Jelacic S, Little SH, Smith TW, Mahmood F. Transcatheter Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Clip. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(4):434-453. doi:10.1016/j.echo.2018.01.012
8. Fischer GW, Trigo P. Mitral Valvular Disease. In: *Perioperative Transesophageal Echocardiography.* Elsevier; 2014:144-155.
9. Saha A, Roy S. Papillary muscles of left ventricle-Morphological variations and it's clinical relevance. *Indian Heart J.* 2018;70(6):894-900. doi:10.1016/j.ihj.2017.12.003
10. Silverman ME, Hurst JW. The mitral complex. Interaction of the anatomy, physiology, and pathology of the mitral annulus, mitral valve leaflets, chordae tendineae, and papillary muscles. *Am Heart J.* 1968;76(3):399-418. doi:10.1016/0002-8703(68)90237-8
11. Lebensverändernde Technologien für die Herzgesundheit | Abbott Cardiovascular. Published May 26, 2024. Accessed May 26, 2024. <https://www.cardiovascular.abbott/de/de/home.html>
12. Zhu D, Bryant R, Heinle J, Nihill MR. Isolated cleft of the mitral valve: clinical spectrum and course. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(6):553-556.
13. Rouskas P, Giannakoulas G, Kallifatidis A, Karvounis H. Parachute-like mitral valve as a cause of mitral regurgitation. *Hippokratia.* 2016;20(3):238-240.
14. Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol.* 2011;3:67-84. doi:10.2147/CLEP.S12977
15. Chockalingam A, Gnanavelu G, Elangovan S, Chockalingam V. Clinical spectrum of chronic rheumatic heart disease in India. *J Heart Valve Dis.* 2003;12(5):577-581.

16. Sika-Paotonu D, Beaton A, Raghu A, Steer A, Carapetis J. *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations: Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease*. 2016.
17. Douedi S, Douedi H. *StatPearls: Mitral Regurgitation*. 2024.
18. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-1248. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.009
19. Harari R, Bansal P, Yatskar L, Rubinstein D, Silbiger JJ. Papillary muscle rupture following acute myocardial infarction: Anatomic, echocardiographic, and surgical insights. *Echocardiography*. 2017;34(11):1702-1707. doi:10.1111/echo.13739
20. Varma PK, Krishna N, Jose RL, Madkaiker AN. Ischemic mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(4):432-439. doi:10.4103/aca.ACA_58_17
21. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(4):285-291. doi:10.1016/j.cardfail.2003.12.006
22. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1474-1481. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.032
23. Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, et al. Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1312-1319. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.023
24. Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):971-981. doi:10.1016/j.cjca.2014.06.022
25. Hwang HJ, Choi E-Y, Kwan J, et al. Dynamic change of mitral apparatus as potential cause of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(1):19-25. doi:10.1093/ejechocard/jeq092
26. Wu S, Chai A, Arimie S, et al. Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(8):960-963. doi:10.1016/j.carrev.2018.07.021
27. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341(1):1-7. doi:10.1056/NEJM199907013410101
28. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-1394. doi:10.1016/s0140-6736(09)60692-9
29. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
30. Ahmed MI, McGiffin DC, O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Mitral regurgitation. *Curr Probl Cardiol*. 2009;34(3):93-136. doi:10.1016/j.cpcardiol.2008.11.002
31. Kataria R, Castagna F, Madan S, et al. Severity of Functional Mitral Regurgitation on Admission for Acute Decompensated Heart Failure Predicts

- Long-Term Risk of Rehospitalization and Death. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e022908. doi:10.1161/JAHA.121.022908
32. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):39-46. doi:10.1093/eurheartj/ehx402
 33. 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. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):538-543. doi:10.1016/s0002-9149(02)03301-5
 34. Patzelt J, Zhang W, Sauter R, et al. Elevated Mitral Valve Pressure Gradient Is Predictive of Long-Term Outcome After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair in Patients With Degenerative Mitral Regurgitation (MR), But Not in Functional MR. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e011366. doi:10.1161/JAHA.118.011366
 35. Apostolidou E, Maslow AD, Poppas A. Primary mitral valve regurgitation: Update and review. *Glob Cardiol Sci Pract;*2017(1). doi:10.21542/gcsp.2017.3
 36. Mizera L, Rath D, Schreieck J, et al. Deceleration capacity of heart rate predicts 1-year mortality in patients undergoing transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Clin Cardiol.* 2023;46(5):529-534. doi:10.1002/clc.24007
 37. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 2006;113(18):2238-2244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175
 38. Moraes RCS de, Katz M, Tarasoutchi F. Clinical and epidemiological profile of patients with valvular heart disease admitted to the emergency department. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12(2):154-158. doi:10.1590/S1679-45082014AO3025
 39. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart.* 2007;93(12):1510-1519. doi:10.1136/hrt.2007.118810
 40. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):483-500. doi:10.4065/mcp.2009.0706
 41. Thomas SL, Heaton J, Makaryus AN. *StatPearls: Physiology, Cardiovascular Murmurs.* 2024.
 42. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9th ed. Elsevier/Saunders; 2012.
 43. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken.* 4., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2014.
 44. Cohn LH, Edmunds LH, eds. *Cardiac Surgery in the Adult.* 2. ed. McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2003.
 45. Baim DS. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* Wolters Kluwer; 2015.

46. Apostolakis EE, Baikoussis NG. Methods of estimation of mitral valve regurgitation for the cardiac surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2009;4:34. doi:10.1186/1749-8090-4-34
47. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien.* 7., unveränderte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2022.
48. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-644. doi:10.1093/ehjci/jet105
49. McCully RB, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Seward JB. Overestimation of severity of ischemic/functional mitral regurgitation by color Doppler jet area. *Am J Cardiol.* 1994;74(8):790-793. doi:10.1016/0002-9149(94)90436-7
50. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. 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. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3
51. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, Janosi R-A, Erbel R, Buck T. Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):912-921. doi:10.1016/j.echo.2008.02.003
52. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):703-709. doi:10.1016/0735-1097(94)00434-r
53. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Real-time 3-dimensional color Doppler flow of mitral and tricuspid regurgitation: feasibility and initial quantitative comparison with 2-dimensional methods. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1050-1057. doi:10.1016/j.echo.2007.01.032
54. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, et al. Quantification of functional mitral regurgitation by real-time 3D echocardiography: comparison with 3D velocity-encoded cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(11):1245-1252. doi:10.1016/j.jcmg.2009.07.006
55. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol.* 1979;43(4):773-777. doi:10.1016/0002-9149(79)90077-8
56. Tischler MD, Rowan M, LeWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):242-245. doi:10.1016/S0002-9149(98)00325-7
57. Marcotte F, Honos GN, Walling AD, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in mitral regurgitation with normal left ventricular function. *Can J Cardiol.* 1997;13(5):479-485.

58. Høst U, Kelbaek H, Hildebrandt P, Skagen K, Aldershvile J. Effect of ramipril on mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1997;80(5):655-658. doi:10.1016/S0002-9149(97)00445-1
59. Carabello BA. The current therapy for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):319-326. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.084
60. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(15):1985-1990. doi:10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9
61. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines 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 (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006;114(5):e84-231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857
62. Condado JA, Vélez-Gimón M. Catheter-based approach to mitral regurgitation. *J Interv Cardiol.* 2003;16(6):523-534. doi:10.1046/j.1540-8183.2003.01052.x
63. Webb JG, Harnek J, Munt BI, et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus. *Circulation.* 2006;113(6):851-855. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.591602
64. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):2053-2069. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.047
65. Wu VC-C, Takeuchi M. Three-Dimensional Echocardiography: Current Status and Real-Life Applications. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(2):107-118. doi:10.6515/acs20160818a
66. Lovhale PS, Gadhinglajkar S, Sreedhar R, Sukesan S, Pillai V. Intraoperative comparison of 2D versus 3D transesophageal echocardiography for quantitative assessment of mitral regurgitation. *Ann Card Anaesth.* 2021;24(2):163-171. doi:10.4103/aca.ACA_28_20
67. Zeng X, Levine RA, Hua L, et al. Diagnostic value of vena contracta area in the quantification of mitral regurgitation severity by color Doppler 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):506-513. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.961649
68. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
69. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe.* 2018;12(2):128-144. doi:10.1007/s12181-018-0232-y

70. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. 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):303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
71. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-3287. doi:10.1093/cvr/cvac013
72. Wild MG, Kreidel F, Hell MM, et al. Transapical mitral valve implantation for treatment of symptomatic mitral valve disease: a real-world multicentre experience. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(5):899-907. doi:10.1002/ejhf.2434
73. Patzelt J, Zhang Y, Magunia H, et al. Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(7):785-791. doi:10.1093/ehjci/jex173
74. Utsunomiya T, Ogawa T, Doshi R, et al. Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and machine factors. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(5):1103-1111. doi:10.1016/0735-1097(91)90839-2
75. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation.* 1994;90(1):307-322. doi:10.1161/01.cir.90.1.307
76. Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Comparison of orifice area by transthoracic three-dimensional Doppler echocardiography versus proximal isovelocity surface area (PISA) method for assessment of mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2006;97(11):1630-1637. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.065
77. Coisne D, Erwan D, Christiaens L, Blouin P, Allal J, Barraine R. Quantitative assessment of regurgitant flow with total digital three-dimensional reconstruction of color Doppler flow in the convergent region: in vitro validation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(3):233-240. doi:10.1067/mje.2002.117901
78. Jungels VM, Heidrich FM, Pfluecke C, Linke A, Sveric KM. Benefit of 3D Vena Contracta Area over 2D-Based Echocardiographic Methods in Quantification of Functional Mitral Valve Regurgitation. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(6). doi:10.3390/diagnostics13061176
79. Seizer P, Schibilsky D, Sauter R, et al. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair Assisted by Hemodynamic Support Devices: A Case Series of Bailout Procedures. *Circ Heart Fail.* 2017;10(5). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004051
80. Geisler T, Jorbenadze R, Popov A-F, et al. Thrombogenicity and Antithrombotic Strategies in Structural Heart Interventions and Nonaortic

- Cardiac Device Therapy-Current Evidence and Practice. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1590-1605. doi:10.1055/s-0039-1694751
81. Biner S, Rafique A, Rafii F, et al. Reproducibility of proximal isovelocity surface area, vena contracta, and regurgitant jet area for assessment of mitral regurgitation severity. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):235-243. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.029
82. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, et al. Implications of Atrial Fibrillation on the Mechanisms of Mitral Regurgitation and Response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(4):e010300. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010300
83. Dwivedi G, Mahadevan G, Jimenez D, Frenneaux M, Steeds RP. Reference values for mitral and tricuspid annular dimensions using two-dimensional echocardiography. *Echo Res Pract.* 2014;1(2):43-50. doi:10.1530/erp-14-0050
84. Namazi F, Delgado V, Pio SM, et al. Prognostic implications of mitral valve geometry in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(11):1540-1551. doi:10.1093/ehjci/jeab224
85. Grigioni F, Detaint D, Avierinos J-F, Scott C, Tajik J, Enriquez-Sarano M. Contribution of ischemic mitral regurgitation to congestive heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(2):260-267. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.030
86. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Grading of mitral regurgitation by quantitative Doppler echocardiography: calibration by left ventricular angiography in routine clinical practice. *Circulation.* 1997;96(10):3409-3415. doi:10.1161/01.cir.96.10.3409

Erklärung zum Eigenanteil

Die Promotionsarbeit mit dem Titel „Die neuartige dreidimensionale Quantifizierung der Fläche der effektiven Regurgitationsöffnung (EROA) mittels Farbdoppler-Echokardiographie dient als zuverlässiges Instrument zur Identifizierung schwerer Mitralklappeninsuffizienz vor der perkutanen Mitralklappenreparatur“ wurde in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Karin Müller durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich, Frederic-Joaquim Schwarz, in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Karin Müller. Die echokardiographischen Parameter wurden vor und nach ggf. perkutaner Mitralklappenintervention erhoben und von mir als weiterer zu analysierende Datensätze in das QLab von Philipps exportiert. Hier erfolgte eine Auswertung der 2D und 3D-EROA in einer verblindeten Art und Weise durch mich und 2 weitere erfahrene Echokardiographen mit Erfahrung in interventioneller TEE. Anschließend etablierte ich eine Patientendatenbank. Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt. Die Erstellung der SPSS-Tabelle erfolgte durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich gemeinsam und unter Supervision mit Herrn Dr. Tobias Harm, mit dem ich auch zusammen die Abbildung erstellt habe.

Ich versichere, die vorliegende Dissertationsarbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.11.2024