

**Analysis of chronic aortic regurgitation
by 2D and 3D echocardiography and cardiac MRI**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Stephan Stöbe

Geburtsdatum / Geburtsort: 14.04.1987 / Leipzig

angefertigt an / in: Universität Leipzig
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

12.02.2019

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkung	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
Einleitung	6
Epidemiologie der Aortenklappenregurgitation.....	6
Anatomie der Aortenklappe, der Aortenwurzel und der Aorta ascendens	6
Echokardiografische Bestimmung der Aortendimensionen.....	7
Ätiologie und Mechanismen der Aortenklappenregurgitation	8
Pathophysiologie der Aortenklappenregurgitation	9
Echokardiografische Ansätze und Parameter zur Quantifizierung des Schweregrades der Aortenklappenregurgitation.....	11
Qualitativer Ansatz bzw. qualitative Parameter.....	12
Semi-quantitativer Ansatz bzw. semi-quantitative Parameter	13
Quantitativer Ansatz bzw. quantitative Parameter.....	14
Anwendung des quantitativen Ansatzes mithilfe der 2D-, 3D-Echokardiografie und der kardialen Magnetresonanztomografie.....	16
Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Beurteilung der Aortenklappenregurgitation	17
Empfehlungen zur transthorakalen Echokardiografie.....	17
Empfehlungen zur transösophagealen Echokardiografie.....	18
Empfehlungen zur Stress-Echokardiografie	18
Empfehlungen zur kardialen Magnetresonanztomografie	19
Fragestellungen.....	20
Publikation.....	21
Zusammenfassung.....	34
Literaturverzeichnis.....	37
Eigenständigkeitserklärung	43
Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion	44
Lebenslauf.....	45
Publikationsverzeichnis	45
Danksagung.....	48

Vorbemerkung

Für diese Dissertationsschrift wurde die Form der Publikationspromotion gewählt. In der Originalpublikation werden die Methoden und Ergebnisse detailliert beschrieben sowie ausführlich diskutiert.

Bibliographischer Nachweis der Publikation:

Stephan Stoebe¹, Michael Metze MD¹, Daniel Jurisch MD¹, Bhupendar Tayal MD², Kilian Solty BoA^{3,4}, Ulrich Laufs PhD¹, Dietrich Pfeiffer PhD¹ and Andreas Hagendorff PhD¹.

¹Department of Cardiology, University Hospital, Leipzig, Germany

²Department of Cardiology, University Hospital, Aalborg, Denmark

³Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital, Leipzig, Germany

⁴Integrated Research and Treatment Center (IFB) Adiposity Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Analysis of chronic aortic regurgitation by 2D and 3D echocardiography and cardiac MRI.
Echo Res Pract 2018; 5: 51-62. doi: 10.1530/ERP-17-0083.

Abkürzungsverzeichnis

2D	-	zwei-dimensional
3D	-	drei-dimensional
A	-	Fläche
A. asc	-	Aorta ascendens
A. desc	-	Aorta descendens
BSA	-	Body surface area (Körperoberfläche)
CT	-	Computertomographie
CW-Doppler	-	Continous-wave Doppler (kontinuierlicher Doppler)
D	-	Durchmesser
Dia	-	Diastolisch
EROA	-	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
HVZ	-	Herzzeitvolumen
KB	-	Kammerblick
LV	-	Linker Ventrikel bzw. linksventrikulär
LVEDV	-	Linksventrikuläres end-diastolisches Volumen
LVESV	-	Linksventrikuläres end-systolisches Volumen
LVEDP	-	linksventrikulärer end-diastolischer Füllungsdruck
LVEF	-	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVIT	-	Linksventrikulärer Eiflusstrakt
LVOT	-	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	-	Magnetresonanztomografie
PHT	-	Pressure-Half-Time (Druck-Halbwerts-Zeit)
PISA	-	Proximal Isovelocity Surface Area
PW-Doppler	-	Pulsed-wave Doppler (gepulster Doppler)
RF	-	Regurgitationsfraktion
RV	-	Rechter Ventrikel bzw. rechtsventrikulär
RVol	-	Regurgitationsvolumen
RVOT	-	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
S. valsalvae	-	Sinus valsalvae
SSFP	-	steady state free precession
ST	-	Sinutubulär
SV _{tot}	-	Totales Schlagvolumen
SV _{eff}	-	Effektives Schlagvolumen
Sys	-	Systolisch
TEE	-	Transösophageale Echokardiografie
TTE	-	Transthorakale Echokardiografie
VA	-	Ventrikulo-arteriell
V _{max}	-	maximale (Fluss)-Geschwindigkeiten
VTI	-	Velocity-Time-Integral

Abbildungsverzeichnis

Abb.1 Schematische Darstellung der Aortenwurzelregion mit Darstellung der verschiedenen Ringbereiche.

Abb.2 Einteilung der Aortenklappenregurgitation nach CARPENTIER.

Abb.3 LAPLACE'sches Gesetz.

Abb.4 Berechnung der Regurgitationsfraktion.

Abb.5 Berechnung des Schlagvolumens mithilfe der gepulsten Doppler-Echokardiografie.

Einleitung

Epidemiologie der Aortenklappenregurgitation

Die Aortenklappenregurgitation zählt - nach der Aortenklappenstenose und der Mitralklappenregurgitation - mit zu den häufigsten Herzklappenfehlern. Eine echokardiografisch zu detektierende Aortenklappenregurgitation kann, ungeachtet ihres Schweregrades, bei ca. 10% der Gesamtbevölkerung nachgewiesen werden. Prinzipiell nimmt die Prävalenz der Aortenklappenregurgitation mit dem Alter zu - mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40-60. Lebensjahr -, wobei Männer insgesamt häufiger betroffen sind. Bei Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres wird die Prävalenz einer mindestens mittelgradigen Aortenklappenregurgitation mit $< 1\%$ angegeben^{1,2}.

Anatomie der Aortenklappe, der Aortenwurzel und der Aorta ascendens

Die Aortenklappe ist normalerweise trikuspid - bestehend aus drei Taschen - angelegt. Die einzelnen Taschen können in ihrer Breite (\varnothing 25,5mm) und Höhe (\varnothing 14,1mm) individuell variieren. Die Bezeichnungen der jeweiligen Taschen - die rechts-, links- und akoronare Tasche - beruhen auf der Zuordnung zu den jeweiligen Koronarostien³. Die Aortenklappe kann jedoch auch uni-, bi- oder quadrikuspid angelegt sein, wobei diese kongenitalen Varianten in der Regel mit einem frühzeitigeren Auftreten einer Regurgitation, assoziiert sind^{4,5,6}. Neben genetischen Faktoren scheint ein unphysiologischer Blutfluss während der Organogenese (ca. 8. Embryonalwoche) ursächlich zu sein, der zu einer Verklebung der Taschen führen kann^{5,6}. Die bikuspidale Aortenklappe stellt die am häufigsten vorkommende Fehlanlage und zugleich das häufigste kongenitale Vitium dar. Bei einigen Patienten mit bikuspidaler Klappenanlage lässt sich ein autosomal-dominanter Erbgang dokumentieren. Die bikuspidale Aortenklappe tritt bei ca. 1-2% der Gesamtbevölkerung auf, wobei Männer 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind. Mit Abstand am häufigsten ist die Fusion der rechts- und linkskoronaren Tasche (ca. 70-80%), gefolgt von der rechts- und akoronaren (ca. 20%) sowie der links- und akoronaren Tasche ($< 3\%$)^{1,5-7}.

Die Aortenwurzel bildet die Verlängerung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und erstreckt sich von den basalen Ansätzen der Aortenklappentaschen über die Sinus von Valsalvae bis hin zum sinutubulären Übergang. Die basalen Ansätze der Aortenklappentaschen bilden einen virtuellen Ringbereich, der dem Übergang des LVOT in die Aortenwurzel entspricht und proximal des anatomischen ventrikulo-arteriellen Ringbereichs gelegen ist. Distal bildet der sinutubuläre Übergang einen weiteren

Ringbereich, der dem Übergang der Aortenwurzel in die Aorta ascendens (A. asc) entspricht. Insgesamt besteht die Aortenwurzel somit aus drei nahezu zirkulären Ringbereichen (Abb.1)^{3,7}. Zwischen dem virtuellen Ringbereich und dem sinutubulären Übergang erstreckt sich ein weiterer kronenartiger Ring, der durch die Anheftungen der Taschenklappen im ventrikulo-arteriellen Übergang und in der Aortenwurzel gebildet wird. Der virtuelle basale Aortenring entspricht dem eigentlichen chirurgischen Aortenring (Abb.1)^{3,7}.



Abb.1 Schematische Darstellung der Aortenwurzelregion mit Darstellung der verschiedenen Ringbereiche^{3,7}.

Echokardiografische Bestimmung der Aortendimensionen

Nach den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinien sollten die Aortendimensionen nach der „*leading edge-to-leading edge*“-Methode zum Zeitpunkt der End-Diastole bestimmt werden⁸⁻¹⁰. Es wird jedoch kontrovers diskutiert, ob im methodischen Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren nicht auch in der Echokardiographie nach der „*inner edge-to-inner edge*“-Methode gemessen werden sollte, und ob der Durchmesser des virtuellen Ringbereichs zum Zeitpunkt der Mitt-Systole bestimmt werden sollte. Gerade bei jüngeren Patienten mit erhaltener aortaler Compliance gibt es Argumente, die für eine Bestimmung der Aortendimensionen zum Zeitpunkt der Systole sprechen^{8,9,11,12}. Die verschiedenen anatomischen Strukturen der Aortenwurzel weisen eine relevante Dynamik während des Herzzyklus - mit Größenveränderungen um ca. 15% - auf. Die maximalen Durchmesser (ca. > 2mm im Vgl. zur Diastole) werden während der Systole - infolge der Dehnung der Gefäße durch den maximalen Blutdruckanstieg - erreicht^{13,14}. Diese Veränderungen betreffen vor allem Gefäße, die eine ausreichend hohe Elastizität, ohne relevante Kalzifizierungen, aufweisen^{3,14-16}. Die Unterschiede scheinen auch bei jüngeren Patienten mit Aortenklappenregurgitationen - aufgrund der Volumenbelastung infolge des erhöhten Pendelvolumens - relevant zu sein^{15,16}. Im Fall einer Dilatation der

tubulären ascendierenden Aorta sollte zusätzlich der maximale Durchmesser der aortalen Ektasie bzw. des Aneurysmas bestimmt werden^{8,9}. Darüber hinaus sollten die Normwerte der Aortendimensionen auf die Körperoberfläche (BSA) indexiert werden (Tab.1)^{8,9,17}.

Hinsichtlich bestehender Aneurysmen der A. asc oder der Aortenwurzel ist die Datenlage am besten für das Marfan-Syndrom beschrieben. Der relevantesten Prädiktoren für das Auftreten von kardiovaskulärem Tod oder aortalen Komplikationen sind der Aortenwurzeldurchmesser sowie die positive Familienanamnese für akute kardiovaskuläre Ereignisse - insbesondere eine stattgehabte Aortendissektion^{18,19}.

Anatomische Struktur	Normwert [mm] ([mm/m ²])
Aorten-Annulus	20-31 (13±1)
Sinus von Valsalvae	29-45 (19±1)
Sinutubulärer Übergang	22-36 (15±1)
A. asc	22-36 (15±2)
Aortenbogen	22-36
A. desc	20-30

Tab.1 Normwerte der Aortendimensionen sowie in Relation zur Körperoberfläche (BSA)^{8,9}.

Aufgrund der höheren räumlichen Auflösung im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie (TTE), wird die Bestimmung der Aortendimensionen mithilfe der transösophagealen Echokardiografie (TEE) empfohlen. Häufig können die Durchmesser der Aortenwurzel und der A. asc jedoch auch mithilfe der TTE - im Fall einer ausreichenden Bildqualität - erfasst werden^{8,9}. Die Bestimmungen der Aortendimensionen tragen sowohl zur Klärung der Ätiologie der Aortenklappenregurgitation als auch zur Festlegung (prä-)operativer Therapiestrategien bei, z.B. Einschätzung der Rekonstruktionsfähigkeit der Aortenklappe oder Auswahl der Prothesengröße im Fall eines Aortenklappenersatzes²⁰.

Ätiologie und Mechanismen der Aortenklappenregurgitation

Sowohl in den westeuropäischen Ländern als auch in Nordamerika stellen die degenerative und die kongenitale Aortenklappenregurgitation - bei bikuspider Taschenanlage - mit ca. 2/3 aller Aortenklappenregurgitationen die häufigsten Ursachen dar^{4,10,21-23}. Im Falle einer bikuspiden Anlage liegt dabei oft ein kombiniertes Aortenklappenitium mit zusätzlicher Stenosekomponente vor. Darüber hinaus sind entzündliche, rheumatische, traumatische und idiopathische Veränderungen sowie das Marfan-Syndrom als mögliche Ursachen einer Aortenklappenregurgitation zu nennen^{4,10,21-23}. Die akute Aortenklappenregurgitation ist in der Regel auf eine infektiöse Endokarditis oder seltener auf eine Aortendissektion zurückzuführen^{1,10}.

Neben der Ätiologie kann die Aortenklappenregurgitation auch nach dem zugrundeliegenden Mechanismus eingeteilt werden. So wird die Aortenklappenregurgitation nach CARPENTIER anhand der Aortendimensionen und der Taschenmorphologie und -beweglichkeit eingeteilt (Tab.2, Abb.2). Der CARPENTIER Typ I liegt bei einer Ringdilatation und normaler Taschenbeweglichkeit vor. Der CARPENTIER Typ II lässt sich durch eine exzessive Taschenbeweglichkeit beschreiben und ist in der Regel mit einem exzentrischen Regurgitations-Jet verbunden, der die semi-quantitative Quantifizierung des Schweregrades erschwert. Der CARPENTIER Typ III umfasst alle restriktiven Taschenveränderungen und ist häufig mit einer Stenosekomponente vergesellschaftet. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Aortenklappenregurgitation haben Auswirkungen auf die Auswahl der Therapieverfahren und somit auf die Entscheidung zur Durchführung einer Aortenklappenrekonstruktion oder eines Aortenklappenersatzes^{4,10,24}.

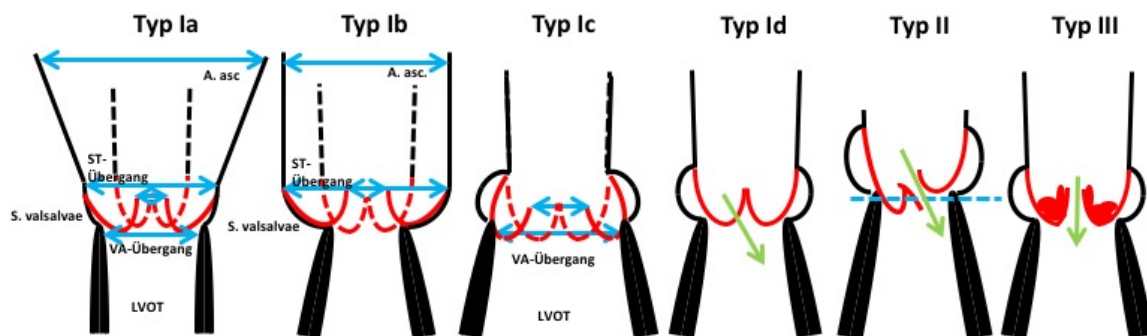


Abb.2 Einteilung der Aortenklappenregurgitation nach CARPENTIER⁴.

CARPENTIER Typ	Mechanismus
Typ Ia (normale Taschenmorphologie/-beweglichkeit)	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation des sinotubulären Übergangs und der A. asc • Dilatation des sinotubulären Übergangs und der Sinus von Valsalvae • Dilatation des ventrikulo-arteriellen Übergangs • Taschenperforation/ Fenestration • Prolaps/Flail • Degenerativ, rheumatisch, kongenital
Typ Ib (normale Taschenmorphologie/-beweglichkeit)	
Typ Ic (normale Taschenmorphologie/-beweglichkeit)	
Typ Id (normale Taschenmorphologie/-beweglichkeit)	
Typ II (exzessive Taschenbeweglichkeit)	
Typ III (restriktive Taschenbeweglichkeit)	

Tab.2 Einteilung der Aortenklappenregurgitation nach CARPENTIER⁴.

Pathophysiologie der Aortenklappenregurgitation

Bei der Pathophysiologie der Aortenklappenregurgitation wird zwischen der chronischen und der akuten Form unterschieden. Beide Formen unterscheiden sich hinsichtlich der Symptomatik, des Verlaufs und der Prognose. Im Fall einer chronischen

Aortenklappenregurgitation bleiben die Patienten häufig über einen längeren Zeitraum asymptomatisch bzw. schildern im Verlauf eine milde, langsam progrediente Symptomatik, z.B. in Form einer Belastungs- und späteren Ruhedyspnoe, einer verminderten Belastbarkeit, Palpitationen, Tachykardien etc.^{1,21,25}. Aufgrund der undichten Aortenklappe kommt es während der Diastole, infolge des anteilig in den linken Ventrikel (LV) zurückfließenden Blutes, zu einer Volumenbelastung des LV. Der LV wirkt dieser Volumenbelastung durch einen Anstieg des totalen Schlagvolumens (SV_{tot} - Summe aus effektivem Schlagvolumen und Regurgitationsvolumen) entgegen, um das effektive Schlagvolumen (SV_{eff}) aufrecht zu halten. Die linksventrikuläre Wanddicke, das linksventrikuläre end-diastolische Volumen (LVEDV) sowie der linksventrikuläre end-diastolische Füllungsdruck (LVEDP) sind bei einer leichtgradigen Aortenklappenregurgitation in der Regel noch nicht erhöht. Echokardiografisch messbar ist hingegen eine hochnormale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Die hämodynamischen Veränderungen, infolge der Volumenbelastung, können durch den LV zunächst über einen längeren Zeitraum kompensiert werden. Mit weiterer Zunahme des Regurgitationsvolumens (RVol) reagiert der LV mit einer Größenzunahme, wobei - nach dem LAPLACE'schem Gesetz - auch die Wandspannung zunimmt (Abb.3). Im Rahmen des Kompensationsmechanismus kommt es zu einer Zunahme der linksventrikulären Wanddicke und somit zur Ausbildung einer exzentrischen Hypertrophie, um weiterhin ein ausreichend hohes SV_{eff} bzw. Herzzeitvolumen (HZV) aufrechterhalten zu können^{1,21,25}. Neben der Volumenbelastung kommt es bei der Aortenklappenregurgitation zusätzlich zu einer Nachlasterhöhung, die einen weiteren Grund für die Zunahme der Wandspannung und somit der LV Belastung darstellt¹.

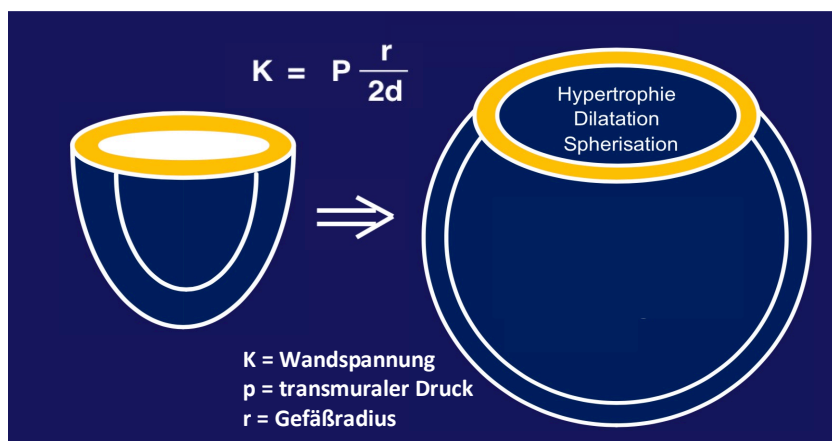


Abb.3 LAPLACE'sches Gesetz²⁶.

Das SV_{tot} kann jedoch nicht unbegrenzt erhöht werden, sodass der oben beschriebene Kompensationsmechanismus des LV ab einem bestimmten Zeitpunkt, bei stetig zunehmendem Anteil des RVol, ausgeschöpft ist. Zudem kommt es im Fall einer relevanten, d.h. mittel- bzw. hochgradigen Aortenklappenregurgitation schließlich zu einer Einschränkung der linksventrikulären myokardialen Funktion, wodurch ebenfalls kein ausreichend hohes SV_{tot} und damit SV_{eff} bzw. HZV mehr aufrechterhalten werden kann, um das hohe RVol zu kompensieren¹. Echokardiografisch ist ein deutlich erhöhtes LVEDV, eine Zunahme der Wanddicke, ein erhöhter LVEDP sowie eine reduzierte LVEF zu bestimmen^{1,21}.

Im Vergleich zur chronischen Form weisen Patienten mit einer akuten Aortenklappenregurgitation eine ausgeprägte Symptomatik, z.B. in Form einer akut einsetzenden Belastungs- bzw. Ruhedyspnoe sowie einer akut einsetzenden Belastungseinschränkung auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der LV nicht auf die oben genannten Kompensationsmechanismen zurückgreifen kann. Dadurch kommt es zu einer sofortigen Zunahme des LVEDP und einer Abnahme des SV_{eff} . Die Folge der akuten Linksherzinsuffizienz ist die Ausbildung eines kardialen Lungenödems bzw. die Ausbildung eines kardiogenen Schocks^{1,21}. Aufgrund der damit verbundenen hämodynamischen Instabilität der Patienten hat die akute Aortenklappenregurgitation - ohne zeitnahe Versorgung - eine insgesamt schlechte Prognose²⁵.

Die echokardiografisch relevanten Parameter bei der Beurteilung einer Aortenklappenregurgitation sind somit das LVEDV, das SV_{tot} , das SV_{eff} bzw. das HZV, die linksventrikuläre Wanddicke, der LVEDP sowie das RVol und letztlich die Regurgitationsfraktion (RF).

Echokardiografische Ansätze und Parameter zur Quantifizierung des Schweregrades der Aortenklappenregurgitation

Der Schweregrad einer Aortenklappenregurgitation kann qualitativ und semi-quantitativ durch unterschiedliche Parameter sowie quantitativ durch die individuelle Bestimmung der RF beurteilt werden^{4,22}.

Qualitativer Ansatz bzw. qualitative Parameter

Der qualitative Ansatz umfasst den mithilfe des Farb-Dopplers objektivierbaren Regurgitations-Jet (sog. „*Jet-Wolke*“) sowie den Regurgitations-Jet des CW (continuous-wave)-Doppler-Signals. Die Beurteilung nach der „*Jet-Wolke*“ ist eine rein qualitative Beschreibung des Vorliegens einer Aortenklappenregurgitation. Der Regurgitations-Jet kann - je nach Ausrichtung und Verlauf - von der parasternalen (parasternale lange und kurze Achse), der apikalen (apikale lange Achse und apikaler 5-Kammerblick) und der subkostalen Anlotungszone (subkostale kurze Achse auf Höhe der Aortenklappe) aus dargestellt werden. Der während der Diastole ersichtliche Regurgitations-Jet wird dabei sowohl von pathophysiologischen, z.B. dem Druckgradienten zwischen der Aorta und dem LV oder der Compliance des LV, als auch von physikalischen Faktoren bzw. Geräteeinstellungen, z.B. der Intensität der Farbhelligkeit (Farb-Gains) oder der Farb-Doppler-Frequenz, beeinflusst. Die Ausrichtung des Jets kann Hinweise auf die zu Grunde liegende Ätiologie der Aortenklappenregurgitation liefern. Zentral verlaufende Jets sind häufig mit einer Dilatation der aortalen Strukturen (CARPENTIER Typ I) oder einer rheumatischen Genese (CARPENTIER Typ III) assoziiert, während exzentrisch verlaufende Jets häufig auf einen Prolaps oder ein Flail einer Aortenklappentasche (CARPENTIER Typ II), bzw. auf eine Perforation infolge einer infektiösen Genese zurückzuführen sind^{4,22}.

Auch die Intensität des CW-Doppler-Signals beschreibt eine rein qualitative Darstellung der Aortenklappenregurgitation und wird von physikalischen Faktoren bzw. Geräteeinstellungen, z.B. der Intensität der Doppler-Helligkeit (Doppler-Gain) oder der Doppler-Frequenz, beeinflusst. Des Weiteren spielt die Winkelabhängigkeit des abzuleitenden Signals eine entscheidende Rolle. Aufgrund der physikalischen Abhängigkeit zwischen Doppler-Shift und dem Winkel der Bewegungsrichtung des Blutes ist eine exakte Beurteilung der Flussphänomene einer Aortenklappenregurgitation nur möglich, wenn die Anschallrichtung und die Bewegungsrichtung des Regurgitationsflusses exakt miteinander oder exakt gegeneinander ausgerichtet sind. In der Praxis sind diese Voraussetzungen oft nicht erfüllt^{4,22,26}. In Abhängigkeit von der Anlotung des Regurgitations-Jets kann die Intensität des CW-Doppler-Signals unterschiedlich dargestellt werden. Aus diesem Grund wird die Intensität des CW-Doppler-Signals nicht mehr als semi-quantitativer Parameter zur Beurteilung des Schweregrades einer Aortenklappenregurgitation empfohlen.

Semi-quantitativer Ansatz bzw. semi-quantitative Parameter

Zur Beurteilung der Aortenklappenregurgitation stehen eine Reihe von semi-quantitativen Parametern zur Verfügung (Tab.3). Die verschiedenen Parameter, z.B. Vena contracta, „Pressure-Half-Time“ (PHT)-Methode, werden sowohl durch physiologische und pathophysiologische Aspekte als auch durch Veränderungen der Geräteeinstellungen maßgeblich beeinflusst. Eine bedeutende Rolle spielen dabei die intravasalen Volumenverhältnisse sowie die Compliance des LV²¹. Des Weiteren basiert die Vena contracta auf der Annahme, dass die longitudinal dargestellte Breite bei einer annähernd zirkulären Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) korrekt abgebildet wird, was jedoch nur in den seltensten Fällen zutrifft²². Die Bestimmungen des RVol und der effektiven EROA nach der „proximal-isovelocity-surface-area“- (PISA)-Methode werden vergleichsweise geringfügiger durch die Volumenverhältnisse im Herzen beeinflusst. Jedoch liegen auch dieser Methode bei der Beurteilung der Aortenklappenregurgitation, aufgrund der ungünstigen Anlotungsbedingungen, erhebliche Limitationen zugrunde. Die mithilfe des Farb-Dopplers darstellbaren proximalen Konvergenzzonen, die sich auf der Seite der Aortenwurzel vor der Regurgitationsöffnung während der Diastole ausbilden, können oft - z.B. bei Kalzifizierungen der Herzklappen - nicht gut abgegrenzt werden^{4,27}. Darüber hinaus ist auch bei dieser Methode die mathematische Grundvoraussetzung, dass die proximalen Konvergenzzonen eine halbkugelige Form aufweisen, in der Regel nicht erfüllt^{4,22,28}. Die Limitationen und Fehleranfälligkeiten der einzelnen semi-quantitativen Parameter bzw. Methoden können zu einer relevanten Unter- oder Überschätzung des Schweregrades der Aortenklappenregurgitation führen. In Tabelle 3 sind die einzelnen Parameter mit den Beschreibungen des jeweiligen Grundprinzips sowie den bedeutsamsten Limitationen aufgeführt^{4,21,22}.

Parameter <i>(favorisierte Schnittebene)</i>	Grundprinzip	Limitationen
Vena contracta <i>(parasternale lange Achse)</i>	schmalste Jet-Breite proximal der Aortenklappe	<ul style="list-style-type: none"> • Jet Ursprung/Verlauf in Bezug zur Kommissur • Mehrere/Exzentrische Jets • LV Volumenverhältnisse • Bikuspidale Aortenklappe
D_{Je}/D_{LVOT} <i>(parasternale lange Achse)</i>	Verhältnis zwischen Regurgitations-Jet-Durchmesser und LVOT Durchmesser	<ul style="list-style-type: none"> • Jet Ursprung/Verlauf in Bezug zur Kommissur • Mehrere/Exzentrische Jets • Abhängigkeit von LVOT Größe

<i>A_{Je}/ALVOT</i> <i>(parasternale kurze Achse)</i>	Verhältnis zwischen Regurgitations-Jet Fläche und LVOT Fläche	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrere/Exzentrische Jets • Abhängigkeit von LVOT Größe
<i>PISA und EROA</i> <i>(parasternale lange Achse)</i>	Abschätzung der Regurgitationsöffnungsfläche mit Bestimmung des Radius der proximalen Konvergenzzonen und der Regurgitations-Flussgeschwindigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-halbkugelförmige Konvergenzzonen • Mehrere Jets • Mehrere/Exzentrische Jets
<i>Pressure-Half-Time</i> <i>(apikale lange Achse/5-KB)</i>	Druckhalbwegs-Zeit der transvalvulären Regurgitationsgeschwindigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler-Winkel • Mehrere/Exzentrische Jets • LV Volumenverhältnisse • Abhängigkeit vom LV Füllungsdruck
<i>Flussbeurteilung der A. desc</i> <i>(suprasternale Anlotungszone)</i>	Maximaler diastolischer Rückfluss in der A. desc mithilfe des PW-Dopplers	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler-Winkel • Compliance der aortalen Gefäße (v.a. älter Patienten) • Arterio-venöse Fistel der oberen Extremitäten
<i>Flussbeurteilung der A. subclavia sinistra</i> <i>(kranial/kaudal der Clavicula)</i>	Verhältnis des VTI _{dia} /VTI _{sys} , Vmax _{dia} /Vmax _{sys} und maxVTI _{dia} in der A. subclavia sinistra mithilfe des PW-Dopplers	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler-Winkel • Compliance der aortalen Gefäße (v.a. älter Patienten) • Arterio-venöse Fistel der oberen Extremitäten

Tab.3 Übersicht über die semi-quantitativen Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der Aortenklappenregurgitation^{4,29}.

Quantitativer Ansatz bzw. quantitative Parameter

Der Zielparameter des quantitativen Ansatzes ist die RF, die nach folgender Gleichung berechnet wird:

$$RF = \frac{RVol}{SV_{tot}}$$

RF = Regurgitationsfraktion
RVol = Regurgitationsvolumen
SV_{tot} = totales Schlagvolumen

Abb.4 Berechnung der Regurgitationsfraktion (RF)^{4,22,26}.

Das RVol berechnet sich wiederum aus der Differenz des SV_{tot} und SV_{eff}. Das SV_{tot} kann auf unterschiedliche Art und Weise bestimmt werden^{21,22}. Im Fall einer isolierten Aortenklappenregurgitation kann das SV_{tot} einerseits durch die biplane LV Volumenanalyse bestimmt werden, wobei durch die Planimetrie des linksventrikulären Endokards - jeweils end-diastolisch und end-systolisch im apikalen 2- und 4-Kammerblick (KB) - das LVEDV, das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV), und damit das SV_{tot} sowie die LVEF, bestimmt werden können³⁰. Das SV_{tot} berechnet sich letztlich aus der Differenz des LVEDV und LVESV. Darüber hinaus kann das SV_{tot} mithilfe der gepulsten Doppler-Echokardiografie nach folgender Gleichung bestimmt werden:

$$SV = 0,785 * D^2 * VTI$$

SV = Schlagvolumen
D = Durchmesser
VTI = Velocity-Time-Integral

Abb.5 Berechnung des SV mithilfe der gepulsten Doppler-Echokardiografie^{4,26}.

Der Durchmesser (D) entspricht dem D_{LVOT} und sollte, aufgrund der höheren räumlichen Auflösung, in der parasternal langen Achse mitt-systolisch bestimmt werden. Alternativ, z.B. im Fall eines ungünstigen parasternalen Schallfensters, ist jedoch auch eine Bestimmung aus der apikalen langen Achse zulässig^{4,22}. Die Bestimmung anhand der oben genannten Gleichung beruht auf der Voraussetzung, dass das Velocity-Time-Integral (VTI) bzw. die Flussgeschwindigkeiten an derselben Position abgeleitet werden, an der zuvor der Durchmesser bestimmt worden ist. Die Ableitung der LVOT Flussgeschwindigkeiten muss aus methodischen Gründen in der apikalen langen Achse erfolgen^{31,32}. In der apikalen langen Achse ist eine genaue Abgrenzung der einzelnen anatomischen Strukturen (LV, LVOT und Aortenklappe) möglich, da die Aortenklappe im Profilblick dargestellt wird und die Zielzelle für den gepulsten Doppler eindeutig positioniert werden kann. Im apikalen 5-KB ist dieser eindeutige Bezug zu den jeweiligen anatomischen Strukturen nicht gegeben^{31,32}.

Das SV_{eff} kann ebenfalls über zwei verschiedene Ansätze, durch Bestimmung des SV über der Mitralklappe- bzw. Pulmonalklappe, nach der oben genannten Gleichung (Abb.5), ermittelt werden^{21,22}. In der nachfolgenden Publikation wurde der Pulmonalklappen-Ansatz angewandt, da eine Bestimmung des SV_{eff} über der Mitralklappe als ungenauer bzw. fehleranfälliger angesehen wird⁴. Der D_{RVOT} (Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflustrakts) wird generell in der parasternalen kurzen Achse, distal im RVOT, bestimmt. Aufgrund der komplexeren Anatomie, der zum Teil sichelförmigen Darstellung des rechten Ventrikels (RV) sowie nicht selten auftretender Artefakte, infolge von Atemexkursionen, ist jedoch die Bestimmung des D_{RVOT} in Höhe der Pulmonalklappenebene zu empfehlen. In diesem Fall sollten auch die RVOT Flussgeschwindigkeiten in Höhe der Pulmonalklappe abgeleitet werden²⁶.

Der quantitative Ansatz sollte bei jedem Verdacht auf eine relevante Aortenklappenregurgitation durchgeführt werden - insbesondere bei Vorliegen von exzentrischen oder mehreren Jets sowie bei Patienten mit reduzierter systolischer LV Funktion. Die RF ist der einzige individuelle Parameter zur Quantifizierung der Aortenklappenregurgitation, der die aktuelle hämodynamische Situation zum Zeitpunkt der echokardiographischen Evaluierung widerspiegelt. Der quantitative Ansatz ist erheblich schwieriger, wenn - neben der Aortenklappenregurgitation - weitere relevante Vitien vorliegen^{4,21,22}.

Anwendung des quantitativen Ansatzes mithilfe der 2D-, 3D-Echokardiografie und der kardialen Magnetresonanztomografie

Der quantitative Ansatz zur Beurteilung der Aortenklappenregurgitation, mit Bestimmung des LVEDV, LVESV, SV_{tot} , SV_{eff} , RVol und der RF, kann mithilfe der 2D-, 3D-Echokardiografie und der kardialen MRT durchgeführt werden^{4,21,22}. Im Rahmen der Schweregradbeurteilung von Aortenklappenregurgitationen wird der quantitative Ansatz mithilfe der kardialen MRT als der robusteste Ansatz beschrieben⁴. In der kardialen MRT werden zur Beurteilung von Flussverhältnissen und Flussgeschwindigkeiten „*phase-contrast-velocity-mapping*“-Sequenzen senkrecht zum Verlauf der Aorta verwendet. In einem bestimmten Messbereich („*region of interest*“) können dabei sowohl antegrade als auch retrograde Flussgeschwindigkeiten analysiert werden, sodass bei Patienten mit einer Aortenklappenregurgitation durch einen Vergleich der Flussverhältnisse an der Aorten- und Pulmonalklappe die RF bestimmt werden kann^{4,33-35}. Zu beachten ist die Festlegung der Geschwindigkeits-Kodierung, um eine Überschreitung des Maximalwertes der Skala der Flussgeschwindigkeiten („*aliasing*“) zu vermeiden⁴.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die LV Volumina, die durch die 2D-, 3D-Echokardiografie und die kardiale MRT ermittelt werden, gut miteinander korrelieren³⁶⁻⁴². Bei Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation ist die Studienlage zur Bestimmung der LV Volumina, des RVol und der RF jedoch gering. Das SV_{eff} kann, neben dem oben genannten Ansatz, auch mithilfe der RV Volumenanalyse - unter Anwendung der 3D-Echokardiografie - ermittelt werden. Generell ist die echokardiografische RV Volumenanalyse aufgrund der komplexen Anatomie und der zum Teil schwierigen Anlotungsmöglichkeiten des RV limitiert. Zudem sind die meisten Studien zur echokardiografischen RV Volumenanalyse - mit Anwendung verschiedener bildgebender Methoden - an Tiermodellen oder bei Normalprobanden durchgeführt worden, sodass für Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation keine ausreichenden Studiendaten vorliegen⁴³⁻⁴⁵.

Die kardiale MRT wird aus den oben beschriebenen methodischen Aspekten häufig als Goldstandard zur Beurteilung der chronischen Aortenklappenregurgitation angesehen, obwohl dies durch die aktuelle Datenlage nicht eindeutig belegt werden kann. Als Gründe werden eine höhere Reproduzierbarkeit der gemessenen Parameter und eine geringere Inter- und Intraobserver Variabilität beschrieben^{21,46}. Im Gegensatz dazu ist die kardiale MRT der Echokardiografie in Bezug auf ihre räumliche und zeitliche Auflösung unterlegen. Damit

kann die Aussagekraft der kardialen MRT-Analysen, bei der Darstellung kardialer Strukturen innerhalb eines Zeitraums von mehreren Herzzyklen - in der Regel unter Atemanhaltemannövern des Patienten -, bei Arrhythmien oder Artefakten limitiert sein⁴. Zusätzlich sind bei der kardialen MRT Limitationen wie z.B. unzureichende Patienten-Compliance (z.B. Klaustrophobie), (relative) Kontraindikationen bei implantierten Devices oder anderen Metallimplantaten und fehlende ubiquitäre Verfügbarkeit zu berücksichtigen⁴.

Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Beurteilung der Aortenklappenregurgitation

Sowohl die akute als auch die chronische Aortenklappenregurgitation werden, je nach Beurteilung ihres Schweregrades, in leicht-, mittel- oder hochgradig eingeteilt. Obwohl die aktuellen Leitlinien prinzipiell die Anwendung verschiedener Ansätze bzw. Parameter empfehlen, wird eine Wichtung der semi-quantitativen Ansätze und Parameter deutlich. Die TTE stellt die Methode der Wahl zur Beurteilung der Aortenklappenregurgitation dar. Ist der Schweregrad durch mehrere echokardiografische Parameter mithilfe der TTE eindeutig zu beschreiben, wird prinzipiell keine weitere Diagnostik empfohlen. Eine Ausnahme stellt die präoperative Diagnostik bzw. Vorbereitung dar. In diesen Fällen sollte die TTE durch eine TEE ergänzt werden. Darüber hinaus werden alternative diagnostische Verfahren, z.B. TEE, kardiale MRT oder kardiale Computertomographie (CT) empfohlen, falls eine eindeutige Beurteilung des Schweregrades mithilfe der TTE nicht möglich ist^{4,21}.

Empfehlungen zur transthorakalen Echokardiografie

Der rein qualitative Ansatz mit der Beurteilung des Durchmessers bzw. der Größe des Regurgitations-Jets oder der Intensität des CW-Doppler Signals sollte nicht zur Schweregradeinteilung herangezogen werden, kann jedoch als „Screening-Methode“ zur Detektion des Vorliegens einer Aortenklappenregurgitation angewandt werden^{4,21,22}.

Unter den semi-quantitativen Parametern werden sowohl bei der Mitralklappen- als auch bei der Aortenklappenregurgitation in erster Linie die Bestimmung der Vena contracta und die Bestimmung des RVol und der EROA nach der PISA-Methode empfohlen^{4,21,22}. Während die Beurteilung des Flussprofils der A. desc zumindest für die Unterscheidung zwischen einer mittel- oder hochgradigen Aortenklappenregurgitation empfohlen wird, findet die Beurteilung des Flussprofils der Arteria subclavia in den aktuellen Empfehlungen keine Berücksichtigung.

Der quantitative Ansatz mit Bestimmung der RF, als eigentliche Zielgröße einer Klappenregurgitation, wird derzeit nur als alternativer Ansatz beschrieben^{4,21,22}. Der Grund hierfür wird in der komplexen Bestimmung dieses Parameters, aufgrund der notwendigen Bestimmung zahlreicher Teilparameter (SV_{tot} , SV_{eff} , $RVol$) und der damit verbundenen erhöhten Fehleranfälligkeit, gesehen. Des Weiteren sind eine ausreichend gute Bildqualität sowie eine gewisse Erfahrung des Untersuchers notwendig^{4,21,22,26,47}. In Tabelle 4 ist eine Übersicht über die Schweregradeinteilung anhand der verschiedenen Parameter dargestellt.

<i>Parameter</i>	<i>leichtgradig</i>	<i>mittelgradig</i>	<i>hochgradig</i>
<i>Regurgitationsfraktion [%]</i>	<30	30-50	≥50
<i>Vena contracta [mm]</i>	<3	3-6	>6
<i>D_{Jet}/D_{LVOT} [%]</i>	<25	25-64	≥65
<i>A_{Jet}/A_{LVOT} [%]</i>	<5	5-59	≥60
<i>(RVol [ml] und EROA[cm²]) nach PISA</i>	<30 <0,1	30-60 0,1-0,29	≥60 ≥0,3
<i>Pressure-Half-Time [ms]</i>	>500	500-200	<200
<i>Diastolischer Rückfluss in A. desc [cm/s]</i>			holo-diastolisch, V_{max} end-diastolisch > 20
<i>VTI_{dia}/VTI_{sys} [%], $V_{max,dia}/V_{max,sys}$</i>			≥50
<i>maxVTI_{dia} [cm] in A. subclavia sinistra</i>			>0,3 >25

Tab.4 Übersicht über die quantitativen (Regurgitationsfraktion) und semi-quantitativen Parameter zur Schweregradeinteilung der Aortenklappenregurgitation^{4,22,29}.

Empfehlungen zur transösophagealen Echokardiografie

Nach aktuellen Empfehlungen wird eine TEE empfohlen, wenn die Morphologie der Aortenklappe, die Aortendimensionen, der Schweregrad oder/und die Ätiologie der Aortenklappenregurgitation nicht ausreichend mithilfe der TTE beurteilt werden können^{4,48-51}. Des Weiteren wird die TEE - zusammen mit der 3D-TEE - im Rahmen der prä-, peri- und post-interventionellen/-operativen Diagnostik empfohlen, da die Erfassung der oben genannten Aspekte einen entscheidenden Einfluss auf die zur Auswahl stehenden Therapieverfahren haben, die TEE ein besseres peri-interventionelles/-operatives Monitoring sowie häufig eine genauere Beurteilung des Therapieergebnisses ermöglicht^{4,8-10,48-51}.

Empfehlungen zur Stress-Echokardiografie

Die Stress-Echokardiografie wird optional zur weiteren Evaluierung bei Patienten mit einer Aortenklappenregurgitation empfohlen, die in Ruhe keine Symptomatik aufweisen²². Das

Auftreten von Symptomen unter Belastung ermöglicht eine differenziertere Einschätzung des Outcomes in dieser Patientengruppe^{22,52,53}. Eine fehlende kontraktile linksventrikuläre Reserve, die durch eine Reduktion der LVEF um 5% unter Belastung dokumentiert werden kann, ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer postoperativen kardialen Dekompensation assoziiert^{22,54}. Insgesamt ist die Studienlage zu Stress-Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation jedoch unzureichend.

Empfehlungen zur kardialen Magnetresonanztomografie

Nach aktuellen Empfehlungen ist die kardiale MRT bei Patienten mit relevanter Aortenklappenregurgitation indiziert, wenn eine echokardiografische Beurteilung nicht ausreichend möglich ist oder diskrepante (Teil)-Befunde vorliegen^{4,21,55}. Aufgrund der direkten Beurteilung der antegraden und retrograden Flussverhältnisse der Aortenklappe, ist die Durchführung einer kardialen MRT besonders bei Patienten mit multiplen relevanten Vitien zu empfehlen⁴. Für die Schweregradbeurteilung der Aortenklappenregurgitation - nach Abschätzung des RVol und der RF - gelten, aufgrund der unzureichenden Datenlage, dieselben Referenzwerte wie in der Echokardiografie⁴.

Fragestellungen

- 1) Ist die Quantifizierung des Schweregrades einer Aortenklappenregurgitation durch Bestimmung der individuellen Regurgitationsfraktion bei Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation durchführbar?
 - (1) durch einen quantitativen bzw. volumetrischen Ansatz unter Anwendung der 2D-, 3D-Echokardiografie und der kardialen MRT;
 - (2) im Vergleich zu semi-quantitativen Ansätzen unter Anwendung verschiedener semi-quantitativer Parameter der 2D-Echokardiografie.

- 2) Führt die Quantifizierung des Schweregrades einer Aortenklappenregurgitation anhand des quantitativen bzw. volumetrischen Ansatzes mit Bestimmung des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion mithilfe der 2D-, 3D-Echokardiografie und kardialen MRT zu verlässlichen Aussagen?

Publikation

Titel: Analysis of chronic aortic regurgitation by 2D and 3D echocardiography and cardiac MRI

Autoren: Stephan Stoebe¹, Michael Metze MD¹, Daniel Jurisch MD¹, Bhupendar Tayal MD², Kilian Solty BoA^{3,4}, Ulrich Laufs PhD¹, Dietrich Pfeiffer PhD¹ and Andreas Hagendorff PhD¹.

Zeitschrift: Echo Practise and Research

ISSN: 20550464

H-Index: 6

Begutachtung: peer-reviewed

Publikationsdatum: 08.03.2018

DOI: 10.1530/ERP-17-0083

Pubmed-ID: 29519957

Literaturangaben: 30

Sprache: Englisch

RESEARCH

Analysis of chronic aortic regurgitation by 2D and 3D echocardiography and cardiac MRI

Stephan Stoebe¹, Michael Metze MD¹, Daniel Jurisch MD¹, Bhupendar Tayal MD², Kilian Solty BoA^{3,4}, Ulrich Laufs PhD¹, Dietrich Pfeiffer PhD¹ and Andreas Hagendorff PhD¹

¹Department of Cardiology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

²Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

³Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Leipzig University Hospital, Leipzig, Germany

⁴Integrated Research and Treatment Center (IFB) Adiposity Diseases, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Correspondence should be addressed to S Stoebe: stephan.stoebe@gmx.de

Abstract

Purpose: The study compares the feasibility of the quantitative volumetric and semi-quantitative approach for quantification of chronic aortic regurgitation (AR) using different imaging modalities.

Methods: Left ventricular (LV) volumes, regurgitant volumes (RVol) and regurgitant fractions (RF) were assessed retrospectively by 2D, 3D echocardiography and cMRI in 55 chronic AR patients. Semi-quantitative parameters were assessed by 2D echocardiography.

Results: 22 (40%) patients had mild, 25 (46%) moderate and 8 (14%) severe AR. The quantitative volumetric approach was feasible using 2D, 3D echocardiography and cMRI, whereas the feasibility of semi-quantitative parameters varied considerably. LV volume (LVEDV, LVESV, SV_{tot}) analyses showed good correlations between the different imaging modalities, although significantly increased LV volumes were assessed by cMRI. RVol was significantly different between 2D/3D echocardiography and 2D echocardiography/cMRI but was not significantly different between 3D echocardiography/cMRI. RF was not statistically different between 2D echocardiography/cMRI and 3D echocardiography/cMRI showing poor correlations ($r < 0.5$) between the different imaging modalities. For AR grading by RF, moderate agreement was observed between 2D/3D echocardiography and 2D echocardiography/cMRI and good agreement was observed between 3D echocardiography/cMRI.

Conclusion: Semi-quantitative parameters are difficult to determine by 2D echocardiography in clinical routine. The quantitative volumetric RF assessment seems to be feasible and can be discussed as an alternative approach in chronic AR. However, RVol and RF did not correlate well between the different imaging modalities. The best agreement for grading of AR severity by RF was observed between 3D echocardiography and cMRI. LV volumes can be verified by different approaches and different imaging modalities.

Key Words

- ▶ Doppler echocardiography
- ▶ aortic regurgitation
- ▶ 2D echocardiography
- ▶ 3D echocardiography
- ▶ cardiac MRI

Introduction

According to current EACVI/ESC and ASE recommendations a multi-parametric approach is proposed for grading of aortic regurgitation (AR) severity (1, 2, 3). Semi-quantitative parameters, e.g. vena contracta (VC) or pressure-half-time (PHT), are remarkably influenced by loading conditions and left ventricular (LV) compliance (4). Further, the principle of VC is based on the assumption that the regurgitant orifice is almost circular, which is often not fulfilled (1, 2). The determination of the regurgitant volume (RVol) and effective regurgitant orifice area (EROA) by proximal isovelocity surface area (PISA) is less affected by loading conditions. However, flow convergence zones can often not be correctly identified due to interposition of valve tissue and AR severity can be overestimated or underestimated by invalidation of the hemispheric assumption (1, 2). In addition, PISA does not correspond to a conclusive quantitative approach because both RVol and EROA are not correlated to the total stroke volume (SV_{tot}). For this reason, AR quantification should focus on a conclusive quantitative parameter, e.g. regurgitant fraction (RF), to characterise the hemodynamic situation in relation to the SV_{tot} (1, 4, 5). The assessment of LV volumes, SV_{tot} , SV_{eff} to calculate RVol and RF by the volumetric approach is currently proposed as an alternative approach for AR quantification and can be performed by 2D, 3D echocardiography and cardiac magnet resonance imaging (cMRI) (1, 2, 3, 4). In patients with chronic AR studies comparing LV volume analysis and the assessment of RVol and RF using 2D, 3D echocardiography or cMRI are lacking. Thus, no methodological gold standard is currently accepted for AR assessment. However, multi-modality imaging including quantitative flow measurements by phased-contrast cMRI seems to be preferred because of practical aspects (3, 4).

Accordingly, in the present study, we (1) investigated the feasibility of AR quantification by different quantitative volumetric approaches using 2D/3D echocardiography and cMRI and by semi-quantitative approaches using 2D echocardiography; (2) compared RVol, RF calculations by various quantitative volumetric approaches using 2D/3D echocardiography and cMRI.

Methods

In the present retrospective study, 55 chronic AR patients were analysed using 2D echocardiography. All investigations were performed in the period from March

2013 to June 2015. Data sets of 3D echocardiography were available in 42 patients and cMRI in 35 patients. In 32 of 55 patients, data sets of all three imaging modalities were available and the time interval between echocardiography and cMRI was ± 10 days. All patients provided informed consent after full explanation of the purpose and order of all procedures. The study design was approved by the Local Ethical Committee. In the present study, adult patients with sufficient image quality, complete TTE documentation and at least chronic mild AR were included. Patients with acute AR or cardiac decompensation due to AR, concomitant moderate or severe valvular defects, atrial fibrillation, frequent ventricular extrasystoles, previous myocardial infarction or insufficient image quality ($n=2$) were excluded.

Echocardiography

Transthoracic (TTE) and transesophageal (TEE) echocardiography were performed according to national and international recommendations using a GE Vivid E9 system with a M5S phased array and a 6VT probe (GE Healthcare Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) (5, 6, 7, 8). All investigations and measurements were performed by experienced investigators (first and last author) who have worked in the field of echocardiography for many years, have the highest national level of accreditation and are national and international teachers in echocardiography. Further, the senior author is an accredited teacher of international 3D echo courses. Echocardiographic analyses were performed using the EchoPac software (version 12.0.1, GE Healthcare Vingmed Ultrasound AS).

Assessment of quantitative parameters by volumetric approach using 2D echocardiography

SV_{tot} was calculated by: (A) Left ventricular outflow tract diameter (D_{LVOT}) approximately 5 mm proximal to the aortic valve (AV) annulus in the parasternal long axis view and velocity time integral of the LVOT PW Doppler signal (VTI_{LVOT}) determined in the apical long axis view at the D_{LVOT} measurement position according to the following equation: $SV_{LVOT} = 0.785 \times D_{LVOT}^2 \times VTI_{LVOT}$; (B) LV volumes – LV end-diastolic volume (LVEDV), LV end-systolic volume (LVESV) – and LVEF were determined by LV biplane planimetry using the modified Simpson's rule in the apical 2- and 4-chamber view (Fig. 1) (9).

SV_{eff} was assessed by D_{PV} and the VTI of the PW Doppler signal of the PV (VTI_{PV}) according to the following equation: $SV_{PV} = 0.785 \times D_{PV}^2 \times VTI_{PV}$. D_{PV} and VTI_{PV} were assessed in the short-axis view at the level of the AV

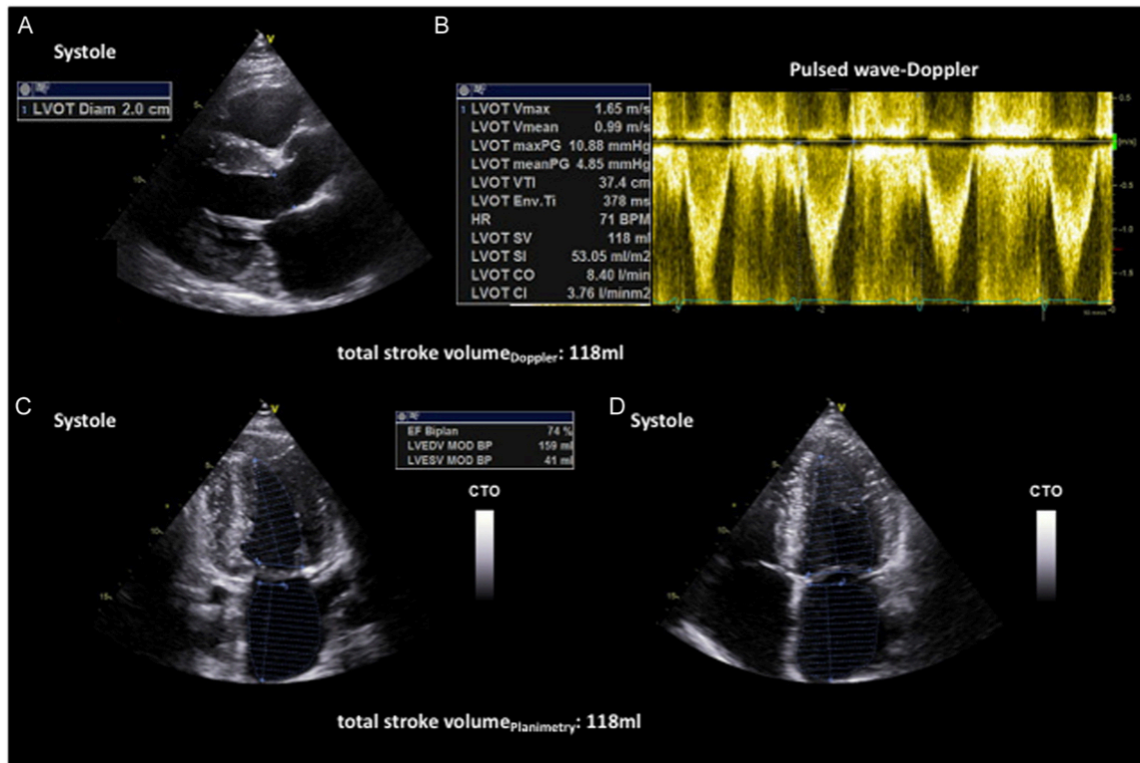


Figure 1

Assessment of total stroke volume (SV_{tot}) by 2D Doppler echocardiography (A – measurement of the left ventricular outflow tract diameter (D_{LVOT}) in the parasternal long axis view; B – Doppler spectrum of the velocity time integral of the LVOT (VTI_{LVOT}) obtained by pulsed-wave Doppler in the apical long axis view) and by 2D left ventricular biplane planimetry in the apical 2 (C) – and 4 (D)-chamber view using the modified Simpson's rule.

at the pulmonary ring level (Fig. 2). TEE was generally performed in all patients with at least moderate valvular defect to find the correct diagnosis and to possibly be able to more correctly determine SV_{eff} (D_{PV}/VTI_{PV}). D_{PV} by TEE was only used in four patients. The RF was assessed by the following calculation: $RF = (SV_{tot (planimetry)} - SV_{eff (PV)}) / SV_{tot (planimetry)} \times 100$ and was used for grading of AR severity (mild: <30%, moderate: 30–50%, severe: >50%) (4). RVol was calculated by subtracting SV_{eff} from SV_{tot} (1, 10).

Assessment of semi-quantitative parameters using 2D echocardiography

PHT, VC, RVol/EROA by PISA and the ratio of AR jet width/LVOT width were assessed in optimised views to maximise Doppler signals, reduce angular errors and optimise the visualisation of the regurgitant jet and the proximal convergence zones (1). VC was assessed by the smallest diameter of the main regurgitant jet formation below the AV ring. The VTI and the proximal convergence zones were documented and visualised after adjusting

image settings (colour maps, pulse repetition frequency, zoom settings) to determine RVol/EROA by PISA. In 30 chronic AR patients, the PW Doppler spectrum of the left subclavian artery was documented with a pencil probe to assess the ratio of the diastolic/systolic VTI (VTI_{dia}/VTI_{sys}) and the ratio of the maximum diastolic/systolic velocity ($V_{max,dia}/V_{max,sys}$). The diastolic flow reversal in the left subclavian artery has been proposed as a non-inferior approach in comparison to the assessment of the diastolic flow reversal in the descending aorta and as an adjunctive technique for grading of AR severity (11, 12).

Quantitative assessment of cardiac volumes and LVEF using 3D echocardiography

3D left (LVEDV, LVESV, SV_{tot}) and right ventricular (RV) volume analyses (SV_{eff}) were performed by automatic endocardial contour detection (TomTec, Unterschleissheim, Germany, 2014, version 3.1.0). Endocardial contour was manually adjusted and optimised. 6-beat full volume acquisition has been performed.

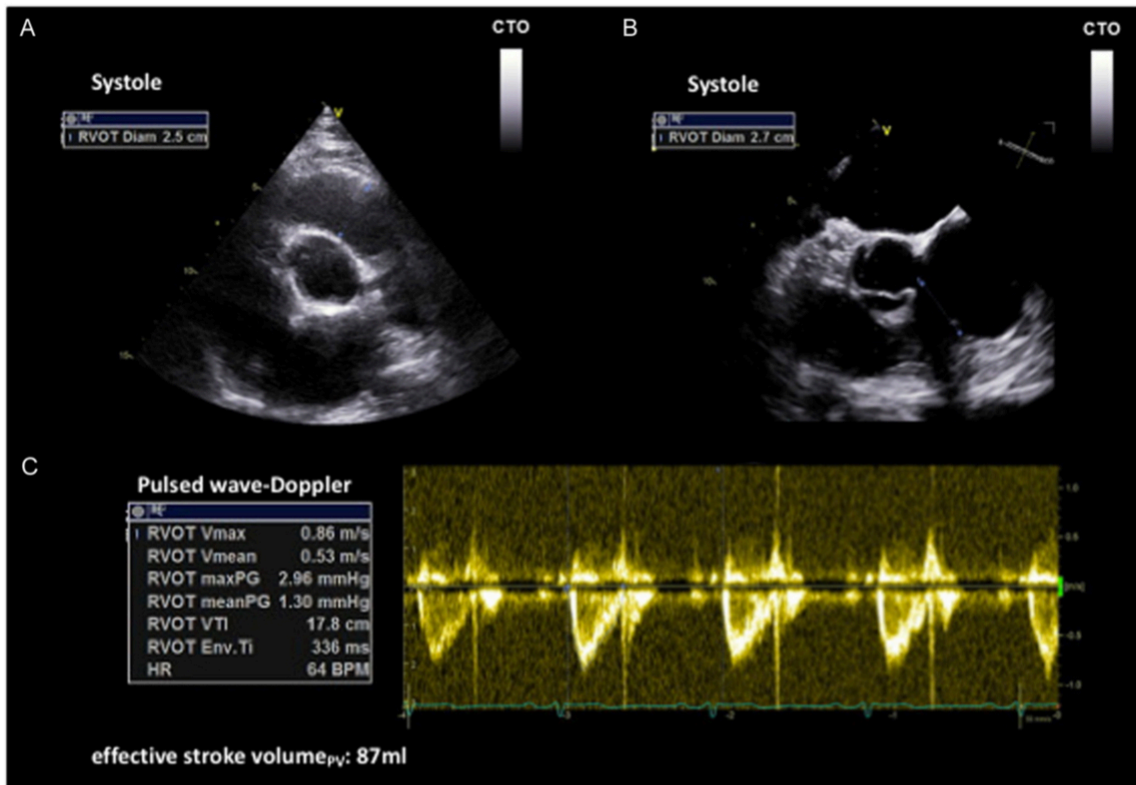


Figure 2

Assessment of the effective stroke volume (SV_{eff}) by 2D Doppler echocardiography using the diameter of the pulmonary valve (D_{pv}) at the level of the pulmonary ring in the parasternal short-axis view at the level of the aortic valve (A – transthoracic; B – transesophageal). The Doppler spectrum of the VTI of the pulmonary valve obtained by pulsed-wave Doppler in the parasternal short-axis view is shown in (C).

cMRI

cMRI was carried out on a 3T magnet resonance scanner (Philips Achieva, Best, the Netherlands) equipped with a standard five-element cardiac phased array coil. Post-processing analyses were performed using commercially available software (Philips extended MR Workspace 2.6.3.5, 2013, Philips Medical Systems, The Netherlands). LV volume analyses (LVEDV, LVESV) were analysed by endocardial contour detection in the apical 2- and 4-chamber view as well as by summation of the volume (area thickness) of the short-axis slices during diastole and systole using steady state free precession (SSFP) pulse sequences. RVol and RF assessment were based on the abovementioned calculations. Cine image sequences were SSFP (Philips Cinematic – BTFE – balanced fast field echo): temporal resolution: TFE shot interval and TFE shot/acquisition interval 57–65 ms, echo time: 1.3–1.6 ms, repetition time: 2.7–3.1 ms, field of view: 320 mm × 349 mm × 8 mm. Flow analyses were performed by measuring forward and

regurgitant aortic flow by through-plane phase-contrast velocity mapping. Quantitative flow measurements by phased-contrast cMRI were performed to determine SV_{tot} and SV_{eff} (Fig. 3) (13, 14). Flow image sequences were acquired within a single breath hold (10–16 heart beats). Image parameters were the following: temporal resolution: TFE shot interval and TFE shot/acquisition interval 58–64 ms, echo time: 2.7–3.1 ms, repetition time 4.3–6.4 ms, field of view: 336 mm × 295 mm × 8 mm, PC velocity: 250–450 cm/s. Velocity settings were adjusted to avoid aliasing. In order to determine RF correctly, the plane position for phase-contrast velocity imaging was at the maximum diameter of the sinus of Valsalva (13).

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± standard deviation (s.d.) and compared by Student's *t*-test. Normality of distribution was tested by Kolmogorov–Smirnov test. Pearson correlation was performed to compare coherences between the different

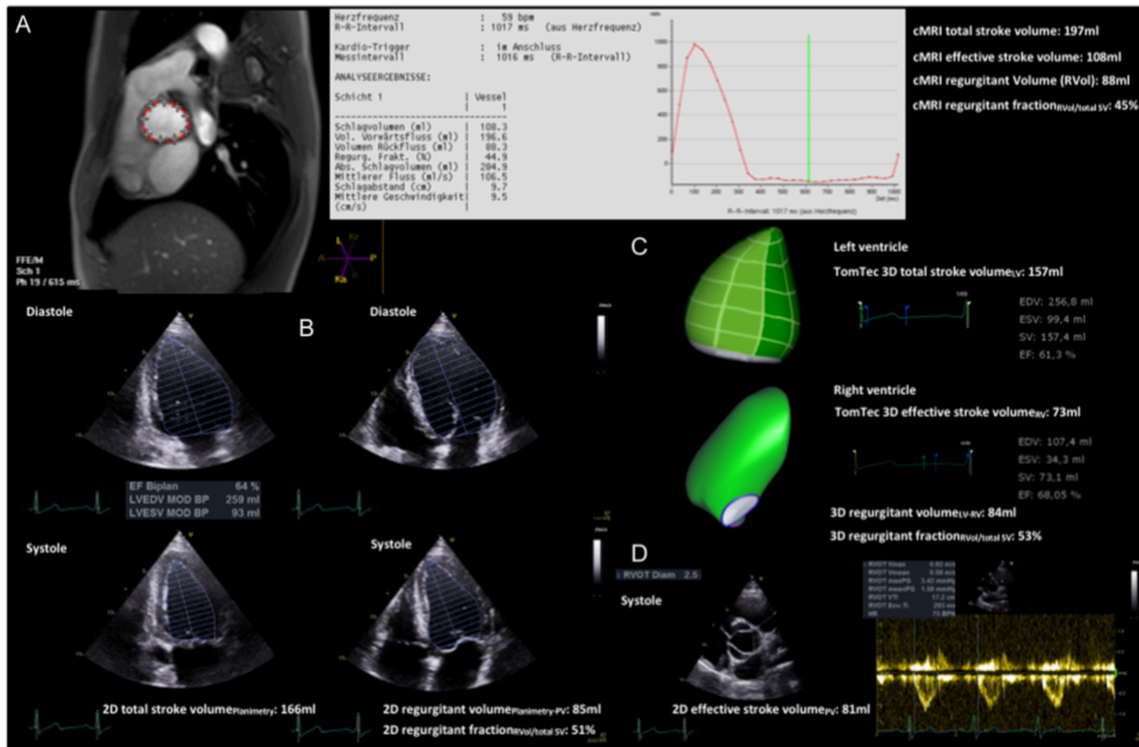


Figure 3 Assessment of SV_{tot} , SV_{eff} , the regurgitant volume (RVol) and the regurgitant fraction (RF) by cardiac magnet resonance imaging (cMRI) (A), by 2D biplane planimetry in the apical 2- and 4-chamber view (B) and 2D Doppler echocardiography (D) and by left and right ventricular volume analyses by 3D echocardiography (TomTec) (C).

parameters assessed by the different approaches and imaging modalities. Poor correlation was defined as $r \leq 0.5$, intermediate as $r = 0.5-0.7$ and good correlation as $r \geq 0.7$ (15). Bland–Altman plots were carried out for the comparison of SV_{tot} , RVol and RF between the different approaches and imaging modalities. Statistical significance was defined by two-tailed P value $P < 0.05$ (confidence interval 95%). For grading of AR severity, strength of agreement was tested by Cohen kappa (k) analysis and was defined by the following: < 0.2 (poor), $0.21-0.4$ (fair), $0.41-0.6$ (moderate), $0.61-0.80$ (good) and $0.81-1.0$ (very good) (16). Statistical analyses were performed using SPSS software, version 17.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Germany).

Results

Quantitative assessment of AR severity by 2D echocardiography

Clinical data are summarised in Table 1. According to quantitative assessment of RF using 2D echocardiography:

22 (40%) patients had mild, 25 (46%) moderate and 8 (14%) severe AR. Determinations of LVEDV, LVESV, SV_{tot} , SV_{eff} , RVol and RF were feasible in all patients ($n = 55$). The assessment of SV_{tot} by 2D Doppler echocardiography and 2D biplane planimetry resulted in good correlations ($r = 0.93$, $P = 0.001$); (Table 2). Further, RVol and RF did show good correlations regardless whether SV_{tot} has been measured by 2D Doppler echocardiography or 2D biplane planimetry (Table 2).

Assessment of semi-quantitative parameters using 2D echocardiography

The feasibility of the assessment of semi-quantitative parameters varied considerably. In total, a reliable determination of all semi-quantitative parameters was only possible in a minority of patients (Table 3). $V_{max_{dia}}/V_{max_{sys}}$, VTI_{dia}/VTI_{sys} obtained by analysis of left subclavian artery flow ($n = 29/30$) and PHT ($n = 44/55$) could be assessed in most of the patients. $V_{max_{dia}}/V_{max_{sys}}$, VTI_{dia}/VTI_{sys} and PHT were significantly lower in patients

Table 1 Clinical characteristics of patients with chronic AR.

Characteristics	Chronic AR patients (n=55)
Age (years)	51 ± 15
Male	42 (76%)
Female	13 (24%)
BMI (kg/m ²)	25.9 ± 3.6
BSA (m ²)	1.98 ± 0.2
NYHA	2 ± 0.5
Blood pressure sys/dia (mmHg)	131 ± 11/77 ± 9
Bicuspid valve	22 (40%)
Diameter of sinus of valsalvae (mm)	38 ± 5
Hypertension	40 (73%)
Coronary heart disease	3 (5%)
Diabetes mellitus	3 (5%)

AR, aortic regurgitation; BMI, body mass index; BSA, body surface area; NYHA, New York Heart Association.

with mild than in patients with moderate/severe AR (Table 3).

Comparison of LV volumes/function and RVol, RF by 2D/3D echocardiography and cMRI

According to Lang *et al.* (males: LVEDV > 74 mL/m²; females: LVEDV > 61 mL/m²) half of the patients with chronic AR (n=28/55, 51%) had increased LVEDV assessed by 2D echocardiography (9). In chronic AR patients, in whom 2D, 3D echocardiography and cMRI were available (n=32): 4 (13%) patients had mild, 21 (65%) moderate and 7 (22%) severe AR evaluated by quantitative assessment of RF using 2D echocardiography. In these patients LVEDV, LVESV

and SV_{tot} showed good correlations between the different imaging modalities, although significantly increased LV volumes were assessed by cMRI (Table 4, Bland–Altman plots Fig. 4). Intermediate statistical agreement was found for SV_{eff} between all imaging modalities. The assessment of RVol resulted in significant differences between 2D/3D echocardiography, 2D echocardiography/cMRI, showing intermediate correlations. RVol was not significantly different between 3D echocardiography/cMRI, showing only poor correlation (Table 4, Bland–Altman plots Fig. 5). RF was not statistically different between 2D echocardiography/cMRI and 3D echocardiography/cMRI. Correlation coefficients for RF were poor (r < 0.5) between the different imaging modalities (Table 4, Bland–Altman plots Fig. 6). Strength of agreement for AR grading has been tested for RF showing moderate agreement between 2D/3D echocardiography (k=0.42) and 2D echocardiography/cMRI (k=0.44) and good agreement between 3D echocardiography/cMRI (k=0.62).

Discussion

In the present study, the quantitative volumetric approach using 2D echocardiography was applicable in all patients. The feasibility of the assessment of semi-quantitative parameters varied considerably. Further, the present data confirmed that LV volume analyses (LVEDV, LVESV and SV_{tot}) were comparable between 2D, 3D echocardiography and cMRI showing good correlations. Otherwise, SV_{eff},

Table 2 Quantitative assessment of LVEDV, LVESV, SV_{tot}, SV_{eff}, RVol, RF, LVEF and GLPSS using 2D echocardiography in all patients with chronic AR (n=55).

Parameters	Chronic AR (n=55)	Pearson correlation coefficient r (P); t-test P
LVEDV (mL) (2D planimetry)	147 ± 39.79	
LVESV (mL) (2D planimetry)	52 ± 17.84	
SV _{tot} (mL) (2D Doppler)	100 ± 25.84	r = 0.93 (P = 0.001); P = 0.331
Indexed SV _{tot} (mL/m ²) (2D Doppler)	51 ± 13.05	
SV _{tot} (mL) (2D planimetry)	95 ± 25.13	
Indexed SV _{tot} (mL/m ²) (2D planimetry)	48 ± 12.69	
SV _{eff} (PV) (mL)	68 ± 18.32	
RVol (SV _{tot} 2D Doppler – SV _{eff} PV) (mL)	32 ± 15.37	r = 0.84 (P = 0.001); P = 0.130 Compared to RVol (SV _{tot} 2D planimetry – SV _{eff} PV)
RVol (SV _{tot} 2D planimetry – SV _{eff} PV) (mL)	28 ± 17.02	
RF (SV _{tot} 2D Doppler – SV _{eff} PV) (%)	27 ± 13.79	r = 0.98 (P = 0.001); P = 0.814 Compared to RF (SV _{tot} 2D planimetry – SV _{eff} PV)
RF (SV _{tot} 2D planimetry – SV _{eff} PV) (%)	28 ± 12.37	
LVEF (mL)	66 ± 5.45	
GLPSS (%)	–20 ± 3.14	

Statistical significance was accepted for P < 0.05.

AR, aortic regurgitation; GLPSS, global longitudinal peak systolic strain; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; PV, pulmonary valve; PW, pulsed wave; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume; SV_{eff}, effective stroke volume; SV_{tot}, total stroke volume; VTI, velocity time integral.

Table 3 Semi-quantitative parameters obtained by 2D echocardiography in patients with chronic AR.

Parameters	Chronic AR patients (n=55)
EROA (cm ²)	0.2 ± 0.08
RVol (mL) (PISA method)	47 ± 18.54 12 of 55 patients (21%)
Vmax _{dia} /Vmax _{sys} (Doppler subclavian artery)	29 of 30 patients (97%) Mild AR: 0.26 m/s ± 0.10 (n = 11/29) Moderate/severe AR: 0.38 m/s ± 0.11 (n = 18/29) P = 0.041
VTI _{dia} /VTI _{sys} (Doppler subclavian artery)	29 of 30 patients (97%) Mild AR: 29% ± 22.06 (n = 11/29) Moderate/severe AR: 47% ± 13.36 (n = 18/29) P = 0.038
Vena contracta (mm)	3 ± 1.04 31 of 55 patients (56%)
PHT (ms)	543 ± 181.38 44 of 55 patients (80%)
Ratio AR jet width/LVOT width (%)	34 ± 11.81 24 of 55 patients (44%)

Statistical significance was accepted for $P < 0.05$.

AR, aortic regurgitation; dia, diastolic; EROA, effective regurgitant orifice area; LVOT, left ventricular outflow tract; PHT, pressure-half-time; RVol, regurgitant volume; V_{max}, maximum velocity; sys, systolic; VTI, velocity time integral.

RVol and RF did not correlate well between 2D, 3D echocardiography and cMRI. The best agreement for chronic AR quantification by RF was observed between 3D echocardiography/cMRI.

Quantitative approach for grading of AR severity

Although the quantitative volumetric approach was more feasible in comparison to semi-quantitative parameters, especially the assessment of RF is sensitive to measurement errors due to its challenging assessment, which requires the acquisition of data sets with sufficient image quality and the consideration of basic methodological aspects in echocardiography (1, 2, 4, 10, 17). According to the present data, the assessment of SV_{tot} by 2D Doppler echocardiography and 2D biplane planimetry can be compared to each other to verify the reliability of the determined SV_{tot} by congruence of both approaches. This might be helpful to minimise the sources of errors for the assessment of SV_{tot} and RF. Further, 3D data sets can help to avoid oblique views and enable a more precise assessment of the anatomical shape of the LVOT (10, 17, 18, 19). Generally, the determination of D_{PV} is challenging because of the inhomogeneous shape of the RV outflow tract, probably leading to higher variations in clinical routine.

In general, the levels of feasibility for the quantitative assessment of RVol and RF are obviously different in chronic AR patients. Thus, the consideration of patients with sufficient image quality can be discussed as a limiting aspect in the present study as well as in clinical routine. Further, the challenging assessment of RVol and RF requires a certain degree of expertise or at least a certain time of training. In the present study, quantitative measurements were only performed by very experienced investigators, which can be discussed as another limiting aspect and might be another reason why quantitative measurements have come out very well in the present study (4).

Semi-quantitative parameters for grading of AR severity

PISA, VC, PHT, Vmax_{dia}/Vmax_{sys} and VTI_{dia}/VTI_{sys} (left subclavian artery) are often limited by measurement errors and are inconsistent in grading of AR severity. Especially AR grading by the visual assessment of the regurgitant jet area is misleading and not recommended (2, 4, 5). According to the current recommendations the PISA method seems to be one of the most favoured methods in patients with AR (1, 4). However, PISA was only applicable in a minority of patients in the present study. The present study has shown that semi-quantitative parameters are less feasible and the failure to completely assess all available semi-quantitative parameters reflects the reality in clinical routine and represents a limitation for grading of AR severity. Generally, the limited feasibility of semi-quantitative parameters might be due to methodological limitations and physiological alterations (1, 17). Eccentric jet formations due to anomalies of the cusps, cusps restriction and ectasia of the ascending aorta have a relevant influence on VC, PHT and ratio of AR jet width/left ventricular outflow tract (LVOT) width in chronic AR. The analysis of the left subclavian artery flow was more feasible in the present study and has already shown to be an alternative semi-quantitative approach for chronic AR quantification in clinical routine (12).

Volume analyses by 2D, 3D echocardiography and cMRI in chronic AR

In the present study, the majority of patients could be classified as moderate or severe AR (n=33/55, 60%) and LV dilatation could be observed in half of the patients. According to the pathophysiology of chronic

Table 4 Analysis of LV volumes, LVEF and quantitative parameters (SV_{eff} , RVol, RF) using 2D, 3D echocardiography and cMRI in patients with chronic AR ($n=32$).

Parameters (chronic AR, $n=32$)	2D echo-cardiography	3D echo-cardiography	cMRI	Pearson correlation coefficient r (P); t -test P
LVEDV (mL) (planimetry)	172 ± 29.22	169 ± 34.29	189 ± 44.05	2D vs 3D: $r=0.94$ ($P<0.001$); $P=0.851$ 2D vs cMRI: $r=0.86$ ($P<0.001$); $P=0.012$ 3D vs cMRI: $r=0.84$ ($P<0.001$); $P=0.012$
LVESV (mL) (planimetry)	57 ± 15.98	56 ± 15.77	67 ± 27.59	2D vs 3D: $r=0.88$ ($P<0.001$); $P=0.948$ 2D vs cMRI: $r=0.80$ ($P<0.001$); $P=0.021$ 3D vs cMRI: $r=0.79$ ($P<0.001$); $P=0.017$
SV_{tot} (mL) (planimetry)	107 ± 21.41	103 ± 21.71	119 ± 37.64	2D vs 3D: $r=0.95$ ($P<0.001$); $P=0.431$ 2D vs cMRI: $r=0.80$ ($P<0.001$); $P=0.012$ 3D vs cMRI: $r=0.74$ ($P<0.001$); $P=0.002$
LVEF (mL)	65 ± 5.67	66 ± 7.69	67 ± 7.20	2D vs 3D: $r=0.79$ ($P<0.01$); $P=0.753$ 2D vs cMRI: $r=0.57$ ($P<0.01$); $P=0.188$ 3D vs cMRI: $r=0.56$ ($P<0.01$); $P=0.387$
SV_{eff} (mL)	75 ± 17.79 (PV)	63 ± 14.32 (TomTec analysis)	84 ± 19.52	2D vs 3D: $r=0.51$ ($P=0.003$); $P=0.004$ 2D vs cMRI: $r=0.63$ ($P<0.001$); $P=0.004$ 3D vs cMRI: $r=0.54$ ($P=0.002$); $P<0.001$
RVol (mL)	35 ± 13.11 (SV_{tot} planimetry – SV_{eff} PV)	41 ± 12.27 (TomTec SV_{tot} – TomTec SV_{eff})	44 ± 10.42	2D vs 3D: $r=0.55$ ($P=0.001$); $P=0.001$ 2D vs cMRI: $r=0.61$ ($P<0.001$); $P=0.001$ 3D vs cMRI: $r=0.43$ ($P=0.014$); $P=0.784$
RF (%)	34 ± 10.76 (SV_{tot} planimetry – SV_{eff} PV)	40 ± 12.64 (TomTec SV_{tot} – TomTec SV_{eff})	36 ± 11.43	2D vs 3D: $r=0.40$ ($P=0.020$); $P=0.009$ 2D vs cMRI: $r=0.46$ ($P=0.007$); $P=0.173$ 3D vs cMRI: $r=0.33$ ($P=0.047$); $P=0.174$

Statistical significance was accepted for $P<0.05$.

AR, aortic regurgitation; cMRI, cardiac magnet resonance imaging; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; PV, pulmonary valve; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume; SV_{eff} , effective stroke volume; SV_{tot} , total stroke volume.

AR, LV dilatation and increased SV_{tot} due to LV volume overload is not uncommonly be seen in these patients. In the literature, no specific LVEDV-cut-off values do exist for chronic AR patients. Both cut-off values (males $>74\text{ mL/m}^2$, females $>61\text{ mL/m}^2$) were based on reference values of normal subjects (9). These cut-off values will probably be frequently exceeded in patients with valvular regurgitations. However, none of the patients in the present study matches the cut-off values for that surgery

is recommended (LV end-systolic diameter $>50\text{ mm}$ ($>25\text{ mm/m}^2$), LVESV $>45\text{ mL/m}^2$) (1, 4).

The present data confirm that LV volume analyses are comparable between 2D, 3D echocardiography and cMRI showing good correlations for the assessment of LVEDV, LVESV and SV_{tot} (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). In former studies, LV volumes obtained by 2D/3D echocardiography and cMRI were not different and correlation coefficients were remarkably better between

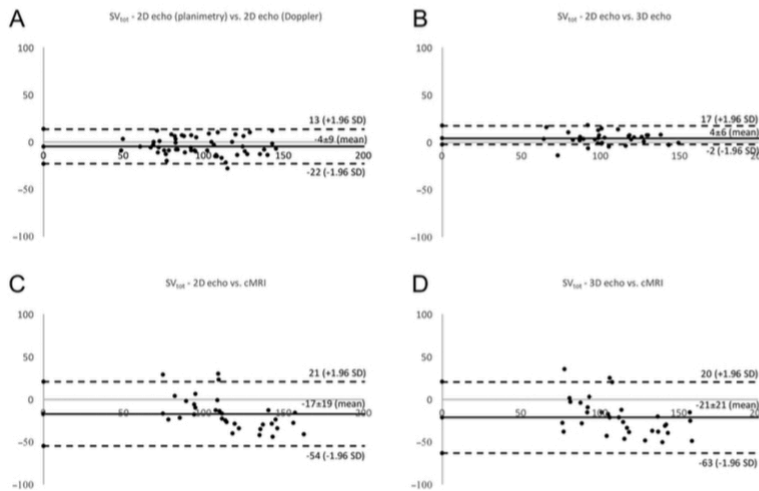


Figure 4
Comparison of total stroke volume (SV_{tot}) assessed by 2D left ventricular (LV) planimetry and 2D Doppler echocardiography (A), 2D (planimetry) and 3D echocardiography (B), 2D echocardiography and cMRI (C) and 3D echocardiography and cMRI (D).

these imaging modalities which has been described in healthy subjects and in patients with reduced LVEF and LV dilatation (21, 22). In contrast, recent studies have shown that significantly larger LV volumes will be assessed by cMRI in comparison to 2D/3D echocardiography which is in line with the results of the present study (23, 24). Further, slightly lower correlation coefficients have been described in comparison to Jenkins *et al.* and Nikitin *et al.* (24). The discrepancies between the different studies cannot sufficiently be explained. However, the spatial and temporal resolution of 3D echocardiography was not that good ten years ago and echocardiography as well as cMRI will always be slightly influenced by errors due to inter-/intraobserver variability, oblique sectional planes, etc. Although contrast agents are not routinely used in clinical routine, they can be used to improve accuracy and reduce inter- and intraobserver variability in 2D/3D echocardiography (23, 25).

In the present study, RVol and RF did not correlate well between the different imaging modalities. Only 3D echocardiography and cMRI provided values that were not

significantly different for both RVol and RF. As mentioned above, the poor correlations and partly significant differences might be owing to the challenging assessment of RVol and RF which are sensitive to measurement errors and require the consideration of several methodological aspects in echocardiography (1, 2, 4, 10, 17). Further, spatial and temporal resolution are still limited in 3D echocardiography. Another reason for the poor correlation can be assumed due to the challenging echocardiographic evaluation of the RV. Several studies have analysed the assessment of RV volumes/-ejection fraction by 2D, 3D echocardiography and cMRI. The majority of these studies have been performed in animal models or healthy subjects (27, 28, 29). Ewe *et al.* has evaluated the accuracy of 2D/3D echocardiography and cMRI for AR quantification demonstrating intermediate correlation between 2D echocardiography/cMRI and good correlation between 3D echocardiography/cMRI. In the study by Ewe *et al.*, primarily semi-quantitative approaches estimating EROA by PISA (2D) or by planimetry of VC (3D) were used. RVol was further estimated by multiplying the 2D or 3D EROA with the VTI of the AR jet (30). In contrast,

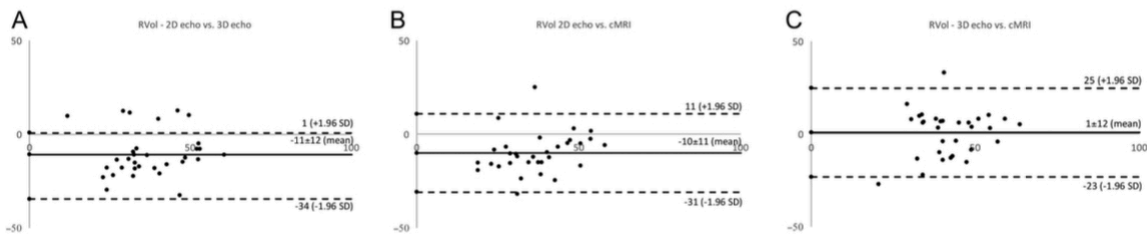


Figure 5
Comparison of regurgitant volume (RVol) assessed by 2D and 3D echocardiography (A), 2D echocardiography and cMRI (B) and 3D echocardiography and cMRI (C).

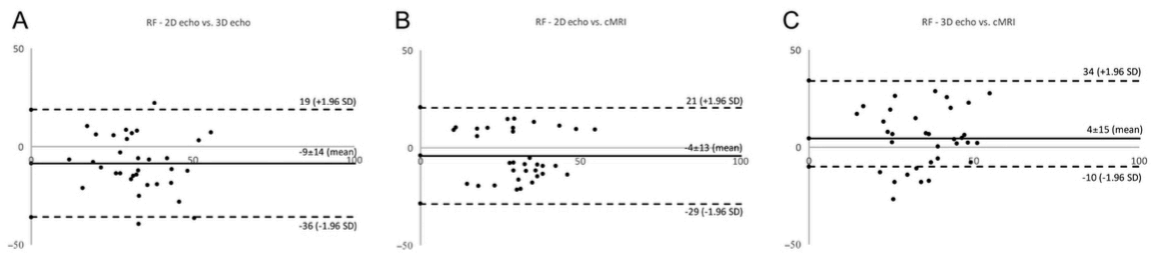


Figure 6

Comparison of regurgitant fraction (RF) assessed by 2D and 3D echocardiography (A), 2D echocardiography and cMRI (B) and 3D echocardiography and cMRI (C).

in the present study, RVol was estimated by the volumetric approach showing intermediate correlation between 2D echocardiography/cMRI, and seemingly poor correlation between 3D echocardiography/cMRI. These discrepancies could be explained by the different methodological approaches, which were used in the respective studies. Further, SV_{eff} seems to be underestimated by volumetric analysis using 3D echocardiography. This might be mostly due to the complex RV anatomy, which might have a greater influence on RV SV_{eff} .

According to the results of the present study, grading of chronic AR severity by RF might differ depending on the image modality that was used for AR quantification. However, better strength of agreement for grading of chronic AR by RF was observed between 3D echocardiography and cMRI in comparison to 2D/3D echocardiography and 2D echocardiography/cMRI showing only moderate strength of agreement.

Conclusions

Semi-quantitative parameters of AR quantification are difficult to determine by 2D echocardiography in clinical routine. The quantitative volumetric assessment of RF seems to be feasible and can be discussed as an alternative approach in chronic AR. However, RVol and RF did not correlate well between the different imaging modalities. The best agreement for grading of AR severity by RF was observed between 3D echocardiography and cMRI. Parameters of LV volume analysis (LVEDV, LVESV, SV_{tot}) can be verified by different approaches and different imaging modalities.

Limitations

Due to the retrospective study design, the analysis of the data sets was limited concerning the following aspects:

D_{LVOT} was determined by 2D echocardiography. 3D LVOT planimetry could not be analysed with sufficient image quality. In four patients D_{PV} was determined by TEE because the transthoracic documentation was insufficient. Generally, patients with non-sufficient imaging quality were not considered for the analysis. It has been proposed that the analysis of the diastolic flow reversal in the left subclavian artery is not inferior to the analysis of the diastolic flow reversal in the descending aorta and the authors have much experience with the assessment of this parameter so it is preferred at the author's department and the diastolic flow reversal in the descending aorta could not be considered in the present retrospective study. Statistical significance between mild and moderate/severe AR was only tested for $V_{\text{max, dia}}/V_{\text{max, sys}}$, $VTI_{\text{dia}}/VTI_{\text{sys}}$ (subclavian artery) and PHT, because only these semi-quantitative parameters were feasible in the majority of patients. Thus, AR quantification by 2D PISA could not have been correlated to the volumetric approach. The small number of patients – especially of severe AR – and the availability of all three imaging modalities (2D, 3D echocardiography and cMRI) in 32 of 55 chronic AR patients are limiting the power of the study.

Declaration of interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Funding

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

References

- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L & Zamorano JL. European Association of Echocardiography – recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and

- pulmonary regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography* 2010 **11** 223–244. (<https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq030>)
- 2 Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L & Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 2013 **14** 611–644. (<https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>)
 - 3 Zhogbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, 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. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017 **30** 303–371. (<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>)
 - 4 Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2012 **33** 2451–2496. (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109>)
 - 5 Hagendorff A. Transthoracic echocardiography in adult patients – a proposal for documenting a standardized investigation. *Ultraschall in der Medizin* 2008 **29** 2–31. (<https://doi.org/10.1055/s-2008-102749>)
 - 6 Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T, Evangelista A, Habib G, Hoffman P, Hoffmann R, Lancellotti P & Pepi M. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 2014 **15** 353–365. (<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu015>)
 - 7 Strasser RH, Andresen D, de Haan F, Ertl G, Mudra H, Osterspey A, Trappe HJ, Werdan K, Arnold G, Hoffmeister HM, et al. Positionspapier zu qualitätsstandards in der echokardiographie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004 **93** 975–986. (<https://doi.org/10.1007/s00392-004-0181-2>)
 - 8 Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, et al. Manual zur indikation und durchführung der echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2009 **4** 3–51. (<https://doi.org/10.1007/s11789-009-0051-6>)
 - 9 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 2015 **16** 233–270. (<https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>)
 - 10 Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ & Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993 **87** 841–848. (<https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.3.841>)
 - 11 Omran H, Fehske W, Hagendorff A, Pizzulli L & Luderitz B. Paraprothetic regurgitation in aortic prostheses: determination of the hemodynamic significance by pulsed Doppler examination of the subclavian artery flow. *Journal of Heart Valve Disease* 1995 **4** 166–170.
 - 12 Spampinato RA, Jahnke C, Paetsch I, Hilbert S, Busch F, Schloma V, Dmitrieva Y, Bonamigo Thome F, Löbe S, Strottdrees E, et al. Quantification of aortic valve regurgitation by pulsed Doppler examination of the left subclavian artery velocity contour: a validation study with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018 **31** 42–51. (<https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.004>)
 - 13 Chaturvedi A, Hamilton-Craig C, Cawley PJ, Mitsumori LM, Otto CM & Maki JH. Quantitating aortic regurgitation by cardiovascular magnet resonance: significant variations due to slice location and breath holding. *European Radiology* 2016 **26** 3180–3189. (<https://doi.org/10.1007/s00330-015-4120-6>)
 - 14 Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, Rofsky NM & Manning WJ. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009 **8** 503–507. (<https://doi.org/10.1080/10976640600604856>)
 - 15 Bühl A. *SPSS 16 – Einführung in Die Moderne Datenanalyse*. Munich, Germany: Pearson Studium 2008
 - 16 Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London, UK: Chapman and Hall, 1991.
 - 17 Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A & Pfeiffer D. Standard transthoracic echocardiography examination in patients with degenerative stenosis of the aortic valve. *Ultraschall in der Medizin* 2012 **33** 2–25. (<https://doi.org/10.1055/s-0032-1325584>)
 - 18 Agricola E, Badano L, Mele D, Galderisi M, Slavich M, Sciomer S, Nistri S, Ballo P, D'Andrea A & Mondillo S. Real-time three dimensional transesophageal echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Heart International* 2010 **5** 22–26. (<https://doi.org/10.4081/hi.2010.e6>)
 - 19 Arribas-Jimenez A, Rama-Merchan JC, Barreiro-Pérez M, Merchán-Gómez S, Iscar-Galán A, Martín-García A, Nieto-Ballesterero F, Sánchez-Corral E, Rodríguez-Collado J, Cruz-González I, et al. Utility of real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of mitral paravalvular leak. *Circulation Journal* 2016 **80** 738–744. (<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0802>)
 - 20 Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Perez de Isla L, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 2012 **13** 1–46. (<https://doi.org/10.1093/ehjci/je316>)
 - 21 Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L & Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 **44** 878–886. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.050>)
 - 22 Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, Ghosh J, Lukaschuk EI, Bennett A, Hurren S, Alamgir F, Clark AL & Cleland JGF. New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *European Journal of Echocardiography* 2006 **7** 365–372. (<https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.09.005>)
 - 23 Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C & Becher H. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014 **27** 292–301. (<https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.12.005>)
 - 24 Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, Blatter DD & Anderson JL. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovascular Ultrasound* 2009 **7** 38–44. (<https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-38>)
 - 25 Wood PW, Choy JB, Nanda NC & Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 2014 **31** 87–100. (<https://doi.org/10.1111/echo.12331>)
 - 26 Gutiérrez-Chico JL, Zamorano JL, Perez de Isla L, Orejas M, Almería C, Rodrigo JL, Ferreiros J, Serra V & Macaya C. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with

- various cardiomyopathies. *American Journal of Cardiology* 2005 **95** 809–813. (<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.046>)
- 27 Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten, N & Lange PE. Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass. *Heart* 1997 **78** 127–130. (<https://doi.org/10.1136/hrt.78.2.127>)
- 28 Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W & Reichek N. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2007 **20** 445–455. (<https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.10.027>)
- 29 Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K & Nakano H. Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiac Imaging* 1998 **14** 385–390. (<https://doi.org/10.1023/A:1006117321095>)
- 30 Ewe SH, Delgado V, van der Geest R, Westenber JJM, Haeck MLA, Witkowski TG, Aufer D, Marsan NA, Holman ER, de Roos A, et al. Accuracy of three-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. *American Journal of Cardiology* 2013 **112** 560–566. (<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.025>)

 Received in final form 24 February 2018

Accepted 8 March 2018

Accepted Preprint published online 8 March 2018



Zusammenfassung

Patienten mit einer chronischen Aortenklappenregurgitation haben - ohne entsprechende Therapie - eine schlechte Langzeit-Prognose⁵⁶⁻⁵⁸. Bei asymptomatischen Patienten mit chronischer hochgradiger Aortenklappenregurgitation, normaler systolischer LV Funktion und einem systolischen LV Durchmesser > 50mm liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von relevanten Symptomen infolge von kardialer Belastungseinschränkung, Arrhythmien, LV-Dysfunktion oder kardiovaskulärem Tod bei ca. 19% pro Jahr⁵⁶⁻⁵⁸. Mit Auftreten von Symptomen wird die Mortalität auf ca. 10-20% pro Jahr geschätzt⁵⁶. Allerdings sind die Symptome einer relevanten chronischen Aortenklappenregurgitation, mit u.a. einer erst im Spätstadium einsetzenden, langsam progredienten, Belastungsdyspnoe und einer damit verminderten Belastbarkeit, häufig unspezifisch. Es ist daher von entscheidender Bedeutung durch objektive echokardiographische Analysen zu prüfen, ob die Symptomatik der Patienten auf die chronische Aortenklappenregurgitation zurückzuführen ist. Die einsetzende und/oder progrediente Symptomatik sollte mit dem Schweregrad der Aortenklappenregurgitation korrelieren.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Durchführbarkeit des semi-quantitativen Ansatzes mithilfe der 2D-Echokardiographie sowie die Durchführbarkeit des quantitativen Ansatzes mithilfe der 2D-, 3D-Echokardiographie und kardialen MRT zur Schweregradbeurteilung von Aortenklappenregurgitationen untersucht. Die Korrelationen der quantitativen Parameter (RVol und RF) zwischen den einzelnen Methoden (2D-, 3D-Echokardiographie und kardiale MRT) wurden miteinander verglichen. Es wurden 55 Patienten (mittleres Alter 51 ± 15 Jahre, Männer 76%, Frauen 24%) mit einer chronischen Aortenklappenregurgitation eingeschlossen, wobei diese - durch die mit der 2D-Echokardiographie bestimmte RF - bei 22 Patienten (40%) als leichtgradig, bei 25 Patienten (46%) als mittelgradig und bei 8 Patienten (14%) als hochgradig eingestuft werden konnte. Patienten mit einer akuten oder kardial dekompensierten chronischen Aortenklappenregurgitation, einem begleitenden mittelgradigen oder hochgradigen Vitium, Vorhofflimmern, relevanter ventrikulärer Extrasystolie, vorausgegangenem Myokardinfarkt oder unzureichender Bildqualität wurden ausgeschlossen.

Die semi-quantitativen Parameter konnten mithilfe der 2D-Echokardiographie nur bei einer ausgewählten Anzahl der Patienten bestimmt werden, wobei die Pressure-Half-Time-Methode und die Beurteilung des Doppler-Spektrums der A. subclavia am häufigsten angewendet werden konnten. Im Vergleich dazu war die Durchführung des quantitativen Ansatzes mithilfe der 2D-Echokardiographie bei allen Patienten möglich. Die LV

Volumenanalyse mit Bestimmung des LVEDV, LVESV und SV_{tot} ergab eine gute Korrelation zwischen den verschiedenen bildgebenden Methoden (2D-, 3D-Echokardiographie, kardiale MRT). Obwohl in einigen früheren Studien keine Unterschiede hinsichtlich der Bestimmung der LV Volumina zwischen den verschiedenen Methoden beschrieben wurden^{37,38}, bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse aktuellerer Studien, in denen signifikant größere LV Volumina mithilfe der kardialen MRT bestimmt wurden³⁹⁻⁴¹. Für das SV_{eff} , RVol und die RF waren keine zufriedenstellenden Korrelationen zwischen den verschiedenen Methoden zu verzeichnen. Lediglich für das RVol und die RF - bestimmt durch die 3D-Echokardiographie und die kardiale MRT - bestanden keine signifikanten Unterschiede. Als Ursache ist die Komplexität der RF Bestimmung, aber auch die nach wie vor geringere räumliche und zeitliche Auflösung der 3D-Echokardiographie zu sehen. Des Weiteren sind, trotz der aktuell überwiegenden Ansicht die kardiale MRT als Goldstandard anzuerkennen, auch bei der Durchführung der kardialen MRT folgende Aspekte zu berücksichtigen, u.a. die unterschiedlichen Anlotungen des Vorwärts- und Rückwärtsflusses der zentralen Jetformationen, der Abstand der Schnittebene von der Aortenklappe, die Kodierung der maximalen Flussgeschwindigkeiten sowie die Intra- und Interobservervariabilitäten. Im Fall einer fehlenden Standardisierung haben diese Aspekte auch bei der kardialen MRT relevante Einflüsse auf die Reproduzierbarkeit der erhobenen Daten.

Die Analyse des RV stellt, aufgrund der Anatomie des RV und der echokardiographisch schwierig zu erfassenden RV Volumina, aktuell immer noch eine wesentliche Limitation dar. Die bisherigen Studien, die sich mit der quantitativen Analyse der RV Volumina durch die 3D-Echokardiographie beschäftigt haben, wurden überwiegend an Tiermodellen oder gesunden Probanden durchgeführt und nicht bei Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation⁴³⁻⁴⁵.

In bisherigen Studien wurde das RVol mithilfe der 3D-Echokardiographie entweder durch die 2D-PISA-Methode oder durch eine 3D-Planimetrie der Vena contracta abgeschätzt⁵⁹. Eine Bestimmung des SV_{eff} und somit des RVol durch einen direkten quantitativen Ansatz mithilfe der 3D-Echokardiographie bei Patienten mit chronischer Aortenklappenregurgitation - analog zur Bestimmung des LV SV_{tot} - ist in der Literatur nicht beschrieben.

Die vorliegende Studie zeigt, dass der quantitative Ansatz zur Beurteilung des Schweregrades der chronischen Aortenklappenregurgitation durchführbar ist und die Klassifizierung des Schweregrades mithilfe quantitativer Analysen dem semi-quantitativen Ansatz, bei korrekter methodischer Durchführung, überlegen ist. In wenigen Fällen war ein

Unterschied hinsichtlich der Klassifizierung des Schweregrades der chronischen Aortenklappenregurgitation durch die RF in Abhängigkeit der verwendeten Methode zu verzeichnen. Obwohl die Durchführbarkeit der RF Bestimmung mit der konventionellen 2D-Echokardiographie nachgewiesen werden konnte und eine ausreichende Übereinstimmung der Schweregradbeurteilung der Aortenklappenregurgitation mit den anderen quantitativen Methoden (3D-Echokardiographie und kardiale MRT) zeigte, konnte das höchste Maß an Übereinstimmung für die Beurteilung des Schweregrades anhand der RF zwischen der 3D-Echokardiographie und der kardialen MRT beobachtet werden.

Literaturverzeichnis

1. Maurer G, Aortic regurgitation. *Heart* 2006 **92** 994-1000.
2. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999 **83** 897-902.
3. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008 **1** 74-81.
4. Zhogbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA 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** 303-371.
5. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT et al. Outcomes in Adults With Bicuspid Aortic Valves. *JAMA* 2008 **300** 1317-1325.
6. Kang JW, Song JK. Bicuspid aortic valve phenotype and aortopathy: nomenclature and role of aortic hemodynamics. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 **6** 921-2.
7. Hagendorff A, Stoebe S, Tayal B. Echocardiographic Assessment of the Aortic Valve and the Aortic Root in Patients with Aortic Regurgitation and/or Aortic Aneurysm Prior to Aortic Valve Repair: Advantages of applying 3D Echocardiography. *Global Cardiology Science & Practice* 2018 (*in press*).
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014 **35** 2873-2926.
9. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiography* 2010 **11** 645-658.
10. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017 **38** 2739-2791.
11. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham heart study. *Circulation* 1995 **91** 734-4014.

12. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008 **94** 1634-8.
13. Swanson M, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ Res* 1974 **35** 871-882.
14. Brewer RJ, Deck JD, Capati B, Nolan SP. The dynamic aortic root: its role in aortic valve function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976 **72** 413- 417.
15. De Kerchove L, El Khoury G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2013 **2** 57-64.
16. Lansac E, Lim HS, Shomura Y, Lim KH, Rice NT, Goetz W, et al. A four-dimensional study of the aortic root dynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 **22** 497-503.
17. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989 **64** 507-12.
18. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012 **125** 226-232.
19. Judge DP, Dietz HC. Marfan’s syndrome. *Lancet* 2005 **366** 1965-1976.
20. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL et al. Councils of the American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 **135** 732-738.
21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012 **33** 2451-2496.
22. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA 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** 611-644.
23. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 **24** 1231-1243.

24. Boodhwani M, de Kerchove L, Glineur D, Poncelet A, Rubay J, Astarci P et al. Repair-oriented classification of aortic insufficiency: impact on surgical techniques and clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 **137** 286-94.
25. Bonow RO. Aortic Regurgitation: Time to Reassess Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011 **4** 231-233.
26. Hagendorff A, Stoebe S. Basiswissen Echokardiografie. *Elsevier* 2017 **1. Auflage**.
27. Shiota T, Jones M, Agler DA, McDonald RW, Marcella CP, Qin JX, et al. New echocardiographic windows for quantitative determination of aortic regurgitation volume using color Doppler flow convergence and vena contracta. *Am J Cardiol* 1999 **83** 1064-1068.
28. Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, De Servi S et al. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991 **84** 1481-1489.
29. Omran H, Fehske W, Hagendorff A, Pizzulli L, Luderitz B. Paraprothetic regurgitation in aortic prostheses: determination of the hemodynamic significance by pulsed Doppler examination of the subclavian artery. *Journal of Heart Valve Disease* 1995 **4** 166–170.
30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 **16** 233-270.
31. Hagendorff A. Transthoracic Echocardiography in Adult Patients - A Proposal for Documenting a Standardized Investigation. *Ultraschall In Med* 2008 **29** 2-31.
32. Hagendorff A, Stoebe S, Tarr A, Pfeiffer D. Standard Transthoracic Echocardiography Examination in Patients with Degenerative Stenosis of the Aortic Valve. *Ultraschall in Med* 2012 **33** 2-25.
33. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001 **219** 828-834.
34. Chaturvedi A, Hamilton-Craig C, Cawley PJ, Mitsumori LM, Otto CM, Maki JH. Quantitating aortic regurgitation by cardiovascular magnet resonance: significant variations due to slice location and breath holding. *European Radiology* 2016 **26** 3180–3189.
35. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Pettigrew RI, Walker PG, Yoganathan AP. Quantification of the aortic regurgitant volume with magnetic resonance phase

- velocity mapping: a clinical investigation of the importance of imaging slice location. *J Heart Valve Dis* 1998 **7** 94-101.
36. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 2012 **13** 1–46.
 37. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 **44** 878–886.
 38. Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, Ghosh J, Lukaschuk EI, Bennett A et al. New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *European Journal of Echocardiography* 2006 **7** 365–372.
 39. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2014 **27** 292–301.
 40. Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, Blatter DD, Anderson JL. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovascular Ultrasound* 2009 **7** 38–44.
 41. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 2014 **31** 87–100.
 42. Gutiérrez-Chico JL, Zamorano JL, Perez de Isla L, Orejas M, Almeria C, Rodrigo JL et al. Comparison of left ventricular volumes and ejection fractions measured by three-dimensional echocardiography versus by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance in patients with various cardiomyopathies. *American Journal of Cardiology* 2005 **95** 809–813.
 43. Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten N, Lange PE. Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass. *Heart* 1997 **78** 127-130.
 44. Gopal AS, Chukwu EO, Iwuchukwu CJ, Katz AS, Toole RS, Schapiro W et al. Normal values of right ventricular size and function by real-time 3-dimensional

- echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2007 **20** 445-455.
45. Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K, Nakano H. Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiac Imaging* 1998 **14** 385-390.
 46. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease. *Circulation* 2009 **119** 468-478.
 47. Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993 **87** 841-48.
 48. Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, Kronzon I. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 **16** 67-70.
 49. Gallego Garcia de Vinuesa P, Castro A, Barquero JM, Araji O, Brunstein G, Mendez I et al. Functional anatomy of aortic regurgitation. Role of transesophageal echocardiography in aortic valve-sparing surgery. *Rev Esp Cardiol* 2010 **63** 536-543.
 50. Le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007 **116** 264-269.
 51. Vanoverschelde JL, van Dyck M, Gerber B, Vancraeynest D, Melchior J, de Meester C et al. The role of echocardiography in aortic valve repair. *Ann Cardiothorac Surg* 2013 **2** 65-72.
 52. Pierard LA, Lancellotti P. Stress testing in valve disease. *Heart* 2007 **93** 766-772.
 53. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 **54** 2251-2260.
 54. Wahi S, Haluska B, Pasquet A, Case C, Rimmerman CM, Marwick TH. Exercise echocardiography predicts development of LV dysfunction in medically and surgically treated patients with asymptomatic severe AR. *Heart* 2000 **84** 606-614.
 55. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 **148** e1-132.

56. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991 **84** 1625-1635.
57. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997 **30** 746-752.
58. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999 **99** 1851-1857.
59. Ewe SH, Delgado V, van der Geest R, Westenberg JJM, Haecck MLA, Witkowski TG, Aufer D, Marsan NA, Holman ER, de Roos A, et al. Accuracy of three-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. *American Journal of Cardiology* 2013 **112** 560-566.

Eigenständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....
Datum

.....
Unterschrift

Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Leipzig, 21.06.2018

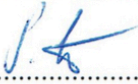
Medizinische Fakultät
Liebigstr. 27b
04103 Leipzig

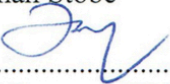
Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

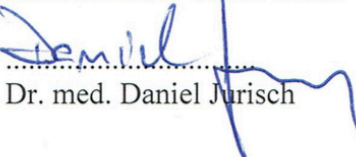
Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig, unter der wissenschaftlichen Betreuung von Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff (Oberarzt und Leiter des Echokardiografie-Labors), durchgeführt. Die Studie umfasst die retrospektive Analyse von insgesamt 55 Patienten mit einer chronischen Aortenklappenregurgitation, die im Zeitraum von März 2013 bis Juni 2015 mithilfe einer 2D-, 3D-Echokardiografie sowie einer kardialen Magnetresonanztomografie untersucht wurden.

Durch eine bereits im Vorfeld langjährige Einarbeitung und Anleitung zur Durchführung von echokardiografischen Untersuchungen sowie bereits mehrerer publizierter wissenschaftlicher Arbeiten auf dem Gebiet der Echokardiografie, konnte ich mich - neben Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff - unter dessen Supervision an der Datenakquisition beteiligen.

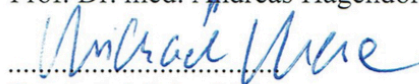
Der weitere eigene wissenschaftliche Beitrag umfasste die Auswertung der bildgebenden echokardiografischen Datensätze, die statistische Analyse zur Beurteilung der Durchführbarkeit der verschiedenen Quantifizierungsansätze einer Aortenklappenregurgitation und den Vergleich zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren (2D-, 3D-Echokardiografie und kardiale Magnetresonanztomografie) bis hin zur Verfassung und Einreichung der Publikationsschrift sowie der Begleitung des Publikationsprozesses (peer-review Verfahren).

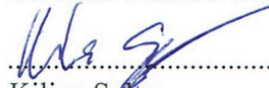

.....
Stephan Stöbe


.....
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs


.....
Dr. med. Daniel Jurisch


.....
Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff


.....
Dr. med. Michael Metze


.....
Kilian Softy

Lebenslauf

KANTSTR. 35, 04275 LEIPZIG

+49(0)176 81919435

stephan.stoebe@gmx.de

Geburtsdatum: 14.04.1987
Geburtsort: Leipzig
Staatsangehörigkeit: BRD
Familienstand: ledig/ keine Kinder

Berufserfahrung

11/2015 – heute **UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG - KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KARDIOLOGIE**
Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin

2010 – heute **MIFO - ECHOKARDIOGRAPHIE-KURSE** (Tutoren- und Referententätigkeit)

2008 – 10/2015 **UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG - KARDIOLOGIE/ECHOKARDIOGRAPHIE**
klinische/wissenschaftliche Tätigkeit (Leitung: Prof. A. Hagendorff)

2005 – 2006 **UNIKLINIKUM LEIPZIG - Zivildienst** (Abteilung für Kardiologie/Angiologie)

Zusatzqualifikationen

2016-2017 *Grund-, Aufbau-, Abschluss-Echokardiographie-Kurs (DEGUM-Richtlinien)*

07/2015 *Zusatzmodul für Prüfpersonal „Klinische Prüfungen“ (MPG)*

06/2015 *Zertifizierter Prüfarzt „Grundlagen und Praxis klinischer Prüfungen“ (AMG)*

Mitglied Gesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Nukleus Mitglied YoungDGK seit 04/2017, Mitglied AG 05

European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) - German Ambassador Echocardiography

European Society of Cardiology (ESC) - Professional Member

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Studium

2008 – 10/2015 **STUDIUM DER HUMANMEDIZIN - STAATSEXAMEN** (Gesamtnote 2,8)
(MLU Halle-Wittenberg) - Approbation seit 12.06.2015

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (mündlich 2,0)

Praktisches Jahr: Innere Medizin (Pulmologie Uniklinikum Leipzig), Chirurgie (Herzzentrum Leipzig, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie Uniklinikum Leipzig), Anästhesie (Uniklinikum Halle (Saale))

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (schriftlich 2,5)

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (schriftlich 3,5)

2006 – 2008 **STUDIUM DER BIOLOGIE - BACHELOR OF SCIENCE** (*Universität Leipzig*)

Schulbildung

1997 – 2005 JOHANNES-KEPLER-GYMNASIUM LEIPZIG (Abiturnote: 1,7)

1993 – 1997 120. GRUNDSCHULE LEIPZIG

Kenntnisse/Fähigkeiten/Hobbies

Office Anwendungen	sehr gut	Deutsch	Muttersprache
SPSS	gut	Englisch	verhandlungssicher
Tennis	leistungorientiert bis 2004 - Leipziger Sport Club 1901 e.V. Vorstandsmitglied des Fördervereins der Abteilung Tennis e.V.		

Leipzig, 21.06.2018

Publikationsverzeichnis

- Kavalerschik V, Staudt A, **Stoebe S**, Hagendorff A, Wöhlke M. Papilläres Fibroelastom an Pulmonal- und Trikuspidalklappe bei asymptomatischen Patienten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018 (in press).
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Tayal B. Echocardiographic Assessment of the Aortic Valve and the Aortic Root in Patients with Aortic Regurgitation and/or Aortic Aneurysm Prior to Aortic Valve Repair: Advantages of applying 3D Echocardiography. *Global Cardiology Science & Practice*. 2018 (in press).
- **Stoebe S**, Metze M, Jurisch D, Tayal B, Solty K, Laufs U, Pfeiffer D, Hagendorff A. Analysis of chronic aortic regurgitation by 2D and 3D echocardiography and cardiac MRI. *Echo Res Pract* 2018; 5: 51-62. doi: 10.1530/ERP-17-0083.
- Rasche FM, **Stoebe S (geteilte Erst-Autorenschaft)**, Ebert T, Feige S, Hagendorff A, Rasche WG, Barinka F, Busch V, Sack U, Schneider JG, Schiekofer S. Modern peptide biomarkers and echocardiography in cardiac healthy haemodialysis patients. *BMC* 2017 18:175. DOI 10.1186/s12882-017-0589-3
- Hagendorff A, **Stoebe S**. Basiswissen Echokardiografie - „Ars echocardiographica“ - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 05/2017. ISBN: 9783437236228.
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Jurisch D, Neef N, Metze M, Pfeiffer D. „Neues und Bewährtes in der kardiologischen Diagnostik mithilfe der TEE – Wird die 3-D-Technik in der klinischen Routine benötigt?“. *Herz* 2017. DOI 10.1007/s00059-017-4534-9
- Hagendorff A, **Stoebe S**. Kontrast-Echokardiographie in der klinischen Praxis. Forum Sanitas - Das informative Medizinmagazin 2016; 4. Ausgabe.
- Hobohm C, Hagendorff A, Schulz S, Fritzsche D, Budig S, **Stöbe S**, Michalski D. Clinical Presentation and Multi-Parametric Screening Surrogates of Ischemic Stroke Patients Suffering from Infective Endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41 (1-2): 60-67. doi:10.1159/000442005
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Jurisch D, Tarr A, Pfeiffer D. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date* 2015; 359.
- **Stoebe S**, Lange K, Pfeiffer D, Hagendorff A. Feasibility of proximal right coronary artery imaging by 2D and 3D echocardiography in comparison to coronary angiography. *Echo Res Pract* 2015; 2 (3): 73-79. doi: 10.1530/ERP-15-0014.
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Tarr A, Pfeiffer D. Standardized Transthoracic Echocardiography in Patients with Primary and Secondary Mitral Valve Regurgitation. *Ultraschall in Med* 2015; 36: 10-34. doi: 10.1055/s-0034-1385684.
- Trache T, **Stöbe S**, Tarr A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The agreement between 3D, standard 2D and triplane 2D speckle tracking: effects of image quality and 3D volume rate. *Echo Res Pract* 2014; 1 (2): 71-83. doi: 10.1530/ERP-14-0025.
- **Stoebe S**, Pfeiffer D, Hagendorff A. Feasibility of 3D4D echocardiography for the detection of colour-coded flow in the left anterior descending artery. *Echo Res Pract* 2014; 1 (1): 23-30. doi: 10.1530/ERP-14-0024.
- Hagendorff A, **Stoebe S**. Basics in transthoracic echocardiography and standard documentation. *EFSUMB – European Course Book* 2014.

- Hagendorff A, **Stöbe S**. Die Bedeutung und Wichtigkeit der Herzultraschall-Untersuchung zur Diagnosestellung kardiologischer Erkrankungen. *AOK "bleib gesund" 2014*.
- Hagendorff A, **Stöbe S**. Die Bedeutung der Herzultraschall-Diagnostik in der Altersmedizin. *Geriatric-Report 2014*; (1).
- Hagendorff A, **Stoebe S**. Notfall-Echokardiografie. *Kardio up 2013*; 09 (02): 119-131. doi: 10.1055/s-0033-1344083.
- Hagendorff A, **Stoebe S**. Hypertrophe Kardiomyopathie - Wie sinnvoll ist ein systematisches Screening mittels Ultraschall? *medicalsports network 2013*; (5): 6-11.
- **Stoebe S**, Tarr A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The Impact of the Width of the Tracking Area on Speckle Tracking Parameters – Methodological Aspects of Deformation Imaging –. *Echocardiography 2014*; 31: 585-596. doi: 10.1111/echo.12440.
- Tarr A, **Stöbe S**, Trache T, Kluge JG, Varga A, Pfeiffer D, Hagendorff A. The Impact of Foreshortening on Regional Strain - A Comparison of Regional Strain Evaluation between Speckle Tracking and Tissue Velocity Imaging. *Ultraschall in Med 2013*. doi: 10.1055/s-0032-1330521.
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Tarr A, Pfeiffer D. Special Echocardiographic Diagnosis and Specific Problem Constellations in Patients with Degenerative Stenosis of the Aortic Valve. *Ultraschall in Med 2013*; 34 (3): 214-232. doi: 10.1055/s-0032-1325510.
- Hagendorff A, **Stoebe S**, Tarr A, Pfeiffer D. Standard Transthoracic Echocardiography Examination in Patients with Degenerative Stenosis of the Aortic Valve. *Ultraschall in Med 2012*; 33(6): 520-538. doi: 10.1055/s-0032-1325584.
- **Stoebe S**, Tarr A, Trache T, Kluge JG, Pfeiffer D, Hagendorff A. Systematic Evaluation of Current Possibilities to Determine Left Ventricular Volumes by Echocardiography in Patients after Myocardial Infarction. *Open Journal of Medical Imaging 2012*; 2: 68-75. doi: 10.4236/ojmi.2012.22012.

Danksagung

Ich bedanke mich bei dem Team des Echolabors des Universitätsklinikums Leipzig - insbesondere bei Schwester *Christiane Schwenke*, *Anke Meinhold* und *Kerstin Steiner*.

Michael Metze, *Daniel Jurisch*, *Bhupendar Tayal* und *Kilian Solty* danke ich für die Mitarbeit an der Studie sowie für die Zusammenarbeit i.R. der Erstellung und Verbesserung des Manuskripts und der Promotionsschrift. Ein besonderer Dank geht dabei an *Michael Metze*, bei dem ich mich an dieser Stelle auch für seine Organisation i.R. der Weiterbildung des ärztlichen Personals sowie für die fachliche und freundschaftliche Unterstützung - sowohl zu Beginn meiner ärztlichen Tätigkeit als auch noch heute - bedanken möchte.

Ich bedanke mich bei Herrn *Professor Dr. med. Dietrich Pfeiffer*, dass ich die Promotionsarbeit unter seiner Leitung in der Abteilung für Kardiologie durchführen durfte.

Ein besonderer Dank - sowohl für die Betreuung der Promotionsarbeit aber viel mehr für die nun langjährige und inzwischen freundschaftliche Zusammenarbeit - geht an *Prof. Dr. med. Andreas Hagendorff*. Die Einblicke in die Echokardiographie - als „bildgebende Kunst“ - haben mein medizinisches Interesse geweckt und seine fachliche und freundschaftliche Unterstützung haben mich stets bis heute motiviert.

Abschließend möchte ich meiner Familie - insbesondere meiner Mutter *Angelika Günzel*, meinem Vater *Tilo Stöbe* und *Enrico Günzel* - danken, die mich in all den Jahren tatkräftig unterstützt und mir all das ermöglicht haben.