

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Ermittlung präoperativer echokardiographischer Prädiktoren zur korrekten  
Bestimmung der linksventrikulären Funktion bei Mitralklappeninsuffizienz

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Laura Michaela Raab  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Online nicht einsehbar!

1. Gutachter: Online nicht einsehbar!

2. Gutachter: Online nicht einsehbar!

Tag der Promotion: 28.05.2021

# **INHALTSVERZEICHNIS**

---

<b>I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>II. TABELLEN- UND BILDVERZEICHNIS</b>	<b>VII</b>
<b>III. DISSERTATIONSINHALT</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b>	<b>6</b>
2.1 ANATOMIE DER MITRAL-/BIKUSPIDALKLAPPE	6
2.2 EPIDEMIOLOGIE	9
2.3 ÄTIOLOGIE/PATHOPHYSIOLOGIE	9
2.4 DIAGNOSTIK	12
2.5 THERAPIE DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	17
2.6 AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFTLICHEN DISKUSSION	18
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	25
3.2 MATERIALIEN	25
3.3 METHODEN	26
3.4 STATISTIK	32
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
4.1 ERGEBNISSE DER STUDIE	34
4.2 INTEROBSERVER-RELIABILITÄT	43
<b>5 DISKUSSION</b>	<b>45</b>
5.1 DISKUSSIONSGRUNDLAGE	45
5.2 BEDEUTUNG DER STUDIENERGEBNISSE	46
5.3 EINGLIEDERUNG IN DIE WISSENSCHAFTLICHE DISKUSSION	47
5.4 AUSSAGE FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG	50
5.5 LIMITATIONEN DER STUDIE	52
5.6 WEITERFÜHRENDE DENKANSÄTZE	53
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>55</b>
<b>IV. ANHANG</b>	<b>LVI</b>
• Literaturverzeichnis	LVI
• Danksagung	VII
• Curriculum vitae	VIII

## **I. Abkürzungsverzeichnis**

$\Delta$	=	Differenz
2KB	=	2-Kammerblick
4KB	=	4-Kammerblick

### **A**

A-Mode	=	Amplitude Mode
Abb.	=	Abbildung
ACB	=	aortokoronarer Bypass
ACC	=	American College of Cardiology
ACE	=	Angiotensin Converting Enzyme, Kinase II
AHA	=	American Heart Association
ANOVA	=	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
Ao	=	Aorta
AT1	=	Angiotensin I

### **B**

B-Mode	=	Brightness Mode
BNP	=	Brain natriuretic peptides
BPM	=	Herzschläge pro Minute (engl. beats per minute)

### **C**

CRT	=	kardiale Resynchronisationstherapie
CW	=	continous wave

### **E**

E'-Wave	=	E'-Wave im Gewebedoppler
EKG	=	Elektrokardiogramm
EROA	=	Regurgitationsöffnungsfläche
ESC	=	European Society of Cardiology
et al.	=	et altera (lat. und weitere)

### **F**

FOR-EF	=	Forward Ejection fraction
--------	---	---------------------------

### **G**

GLS	=	Global Longitudinal Strain
-----	---	----------------------------

### **H**

HPRF	=	high pulse repetition frequency
------	---	---------------------------------

**I**

ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

**K**

KHz = Kilohertz

KÖF = Körperoberfläche

**L**

LA = linkes Atrium, linker Herzvorhof

LV = linker Ventrikel, linke Herzkammer

LV-EDA = linksventrikuläre enddiastolische Fläche

LV-EDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LV-EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LV-ESA = linksventrikuläre endsystolische Fläche

LV-ESD = linksventrikulären endsystolischen Durchmesser

LV-ESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

LV-ESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen

LVOT = Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes

LVOT-A = Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes

LVOT-D = Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes

LVOT-SV = Schlagvolumen über dem linksventrikulärem Ausflusstrakt

LVOT-VTI = Velocity-Time-Integral des linksventrikulären Ausflusstraktes

**M**

M-Mode = Motion Mode

Max. = Maximum

MHz = Megahertz

MI = Mitralklappeninsuffizienz

MV dp/dt =  $\Delta p/\Delta t$  über der Mitralklappe

MVE = maximale Geschwindigkeit zur Frühdiastole

MVE/E'-Wave = Quotient aus MVE und E'-Wave

**N**

NYHA-Stadien = Herzinsuffizienz-Stadien nach der New York Heart Association

## **P**

PAPs	=	systolischer pulmonalarterieller Druck
PISA	=	proximal isovelocity surface area
postOP	=	postoperativ
präOP	=	präoperativ
PW	=	pulsed wave

## **Q**

Q-Q-Diagramm	=	Quantil-Quantil-Diagramm, Quantil-Plot
--------------	---	--

## **R**

RF	=	Regurgitationsfraktion
RVol	=	Regurgitationsvolumen

## **S**

S'-Wave	=	S'-Wave im Gewebedoppler
---------	---	--------------------------

## **T**

T-Test	=	Hypothesentest zum Mittelwertvergleich
Tab.	=	Tabelle

## **V**

VIF	=	Varianz Inflationsfaktor
VTI	=	Velocity-Time-Integral

## **II. Tabellen- und Bildverzeichnis**

### **A) Tabellen**

TABELLE 1: EINTEILUNG DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	10
TABELLE 2: MODIFIZIERTE KLASSEKATION DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ NACH CARPENTIER.....	10
TABELLE 3: DOPPLERECHOKARDIOGRAPHISCHE EINTEILUNG DER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	22
TABELLE 4: VERWENDETE ULTRASCHALL-GERÄTE.....	25
TABELLE 5: VERWENDETE SOFTWARE-PROGRAMME.....	26
TABELLE 6: BIPLANE PLANIMETRIE.....	30
TABELLE 7: DESKRIPTIVE STATISTIK.....	34
TABELLE 8: MITTELWERT-VERGLEICHE.....	35
TABELLE 9: LINEARE KORRELATION.....	37
TABELLE 10: REGRESSIONSMODELL I.....	41
TABELLE 11: REGRESSIONSMODELL II.....	42
TABELLE 12: REGRESSIONSMODELL III.....	43
TABELLE 13: STICHPROBEN T-TEST ZUR INTEROBSERVER-RELIABILITÄT.....	44

### **B) Abbildungen**

ABBILDUNG 1: FRANK-STARLING-MECHANISMUS.....	11
ABBILDUNG 2: ENTSCHEIDUNG ZUR THERAPIE DER HOCHGRADIGEN PRIMÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	13
ABBILDUNG 3: ENTSCHEIDUNG ZUR THERAPIE DER HOCHGRADIGEN SEKUNDÄREN MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ.....	15
ABBILDUNG 4: BOXPLOT-VERGLEICH.....	35
ABBILDUNG 5: KORRELATIONSGRAPHIKEN – TEIL 1.....	38
ABBILDUNG 6: KORRELATIONSGRAPHIKEN – TEIL 2.....	40

### III. Dissertationsinhalt

#### 1 Einleitung

Die exakte Hämodynamik des Herzens ist bis heute ein spannendes Thema, welches häufig noch Fragen aufwirft. Dies gilt bereits für das, durch viele physiologische Gesetzmäßigkeiten beeinflusste, normal funktionierende Herz, wird aber noch interessanter, wenn Krankheiten und in der Folge auch medizinische Eingriffe die hämodynamischen Verhältnisse verändern.

Hierbei spielen Dysfunktionen der Herzklappen eine große Rolle. Jede der 4 Klappen des menschlichen Herzens kann in einfachen Worten zu eng, stenotisch, oder nicht dicht genug, also insuffizient, sein.

Grundlage dieser Arbeit ist die Insuffizienz der Mitralklappe, welche das linke Atrium<sup>1</sup> von dem linken Ventrikel<sup>2</sup> trennt.

Die mangelnde Abdichtung führt in der Austreibungsphase der Herzaktion zu einem pathologischen Rückstrom des Blutes in den linken Vorhof. In dieser Phase sollte das Blut ausschließlich in die Aorta und damit in den großen Körperkreislauf fließen, statt in den Vorhof zu regurgitieren.

Folge ist auf der einen Seite eine unzureichend Blutversorgung der Organe des großen Körperkreislaufs und auf der anderen Seite eine Überbelastung des linken Ventrikels durch das Pendelvolumen sowie der vorgeschalteten Lunge durch das angestaute Blutvolumen. Die linke Herzkammer muss zum Ausgleich mehr Kraft aufwenden, was zu Umbauvorgängen bis hin zum Versagen der Leistungsfähigkeit führen kann.

---

<sup>1</sup> **Das linke Atrium** (lat. atrium cordis sinistrum) bezeichnet den linken Herzvorhof, eine der beiden Herz-Vorkammern, in welche die meist vier Pulmonalvenen frei münden, weshalb es zum Niederdrucksystem gerechnet und von nur dünnen Muskelschichten umgeben wird. Durch das Septum interatriale wird es vom rechten Herzvorhof getrennt. Nach cardioapical bildet die bicuspide Mitralklappe (lat. Valva atrioventricularis sinistra) die Grenze zur linken Herzkammer. (1)

<sup>2</sup> **Der linke Ventrikel** (lat. ventriculus cordis sinister) bezeichnet die linke Herzkammer. Sie bildet als Beginn des Hochdrucksystems die muskelstärkste Kammer des menschlichen Herzens. Ihre Einstrombahn beginnt basal an der Mitralklappe und führt in Richtung der Apex cordis entlang der trabekuliert-endothelialen Lumenwand. Von dort erfolgt der Übergang in die Ausstrombahn entlang des glatt-endothelialen Septum interventrikulare nach cardiobasal bis zur bindegewebig eingebetteten Aortenklappe, über welche der große Körperkreislauf mit Blut versorgt wird. (1)

Bei der akuten Mitralklappeninsuffizienz handelt es sich um eine rasch eintretende, schwere Schädigung des Mitralklappenapparates, welche die Segelklappen und den Halteapparat aus Chordafäden und Papillarmuskeln betreffen kann. Typische Beispiele sind die fulminante bakterielle Endokarditis, sowie ischämische, oder traumatische Schädigungen.

All diese Ereignisse führen zu einer plötzlichen Erhöhung des pulmonalen Druckes mit daraus resultierendem Lungenödem, Pleuraergüssen, Herzrhythmusstörungen oder Embolien, je nach zugrunde liegender Ursache.

Im Gegensatz hierzu ist der Verlauf einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz abhängig von der Adaptationsfähigkeit des linken Ventrikels. Hier lässt sich unterscheiden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Mitralklappeninsuffizienz handelt.

Bei primären Formen liegt eine Erkrankung, oder Veränderung der Mitralklappe, bzw. ihres Halteapparates vor. Unter sekundären Formen werden Erkrankungen zusammengefasst, welche den Mitralklappenapparat beeinflussen und so zu einer Insuffizienz führen, bei der die Klappe selbst aber nicht erkrankt ist. Beispiele sind Wandbewegungsstörungen oder Dysfunktionen des linken Ventrikels auf Basis einer Ischämie oder einer Myokarditis, sowie Kardiomyopathien.

Eine genauere Einteilung bietet die Carpentier-Klassifikation. Sie unterteilt in ischämische und nicht ischämische Ursachen und weiterhin in mehrere Typen, welche sich anhand der Klappensegelbewegung unterscheiden. Die häufigsten Gründe einer Mitralklappeninsuffizienz sind die Degeneration, inklusive eines Prolapses, sowie die Folgen einer koronaren Herzkrankheit, bzw. eines Myokardinfarkts.

Die Regurgitation zieht eine Volumen- und im Weiteren eine Druckbelastung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels nach sich. Die Druckerhöhung kann bis zu einer pulmonalen Hypertonie führen.

Die stetige Mehrbelastung führt zur Dilatation der Kammer, die Mitralklappenbasis flacht ab, die Klappensegel werden auseinandergezogen. Außerdem entsteht ein starker und häufig asymmetrischer Zug auf den Halteapparat, bzw. an den Papillarmuskeln. Dies führt zu einer zeltförmigen Aufwölbung der Klappensegel.

Einige Patienten sind lange asymptomatisch. Die häufigsten Beschwerden stellen Belastungsdyspnoe und Müdigkeit als Zeichen der Dekompensation dar.

Um eine Aussage über die Ursache der Mitralklappeninsuffizienz und über Therapiemöglichkeiten treffen zu können, ist heutzutage die transthorakale gegebenenfalls auch die transösophageale Echokardiographie, ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Mittels Dopplerechokardiographie wird die Mitralklappeninsuffizienz in drei Schweregrade geteilt.

Höchstes Therapieziel ist die Unterbrechung des Krankheitsverlaufs oder zumindest die Linderung des Progresses. Hierfür gibt es inzwischen mehrere Therapieansätze. Diese setzen sich aus drei Säulen zusammen: die medikamentöse Behandlung, die chirurgische Korrektur und der interventionelle Eingriff.

Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab durch Veränderung der Druckverhältnisse (Vorlast<sup>1</sup>/Nachlast<sup>2</sup>) die Belastung des linken Herzens und Folgeschäden zu reduzieren.

Zudem kommt der Behandlung beeinflussender Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Hypertonie oder einer koronaren Herzkrankheit eine große Bedeutung zu.

Je nach Symptomatik, Schweregrad, Ursache und Begleiterkrankungen erfolgt die Entscheidung zwischen einer Operation oder einer perkutanen Intervention. Ziel ist in beiden Fällen die systolische<sup>3</sup> Trennung zwischen dem linken Vorhof und der linken Kammer wieder suffizient herzustellen.

---

<sup>1</sup> **Vorlast / preload:** Ausgangsdehnung der, die Herzkammern umgebenden Muskulatur am Übergang von Diastole zur Systole, welche sich durch den Grundtonus der Muskulatur und das in den Kammern befindliche Blutvolumen ergibt. (2)

<sup>2</sup> **Nachlast / afterload:** Druck, welcher der Klappenöffnung in der ventrikulären Austreibungsphase entgegensteht. Er kann durch gefäßsystembedingte Ursachen, welche zu einer aortalen/pulmonalerteriellen Blutdruckveränderung führen, oder aber durch eine Ausflusstrakt-Flächenänderung beeinflusst werden. (2,3)

<sup>3</sup> **Systole:** Kontraktionsphase der Herzmuskulatur, welche in 2 Phasen abläuft: Der isovolumetrischen Anspannungs-Phase mit Druckanstieg und nach Erreichen des Klappenöffnungsdruckes der Austreibungsphase. Je nach betrachteter Herzregion wird eine atriale (Vorhof-) und eine ventrikuläre (Kammer-) Systole unterschieden, mit dem Ziel - nach Verriegelung des rückwärtigen Kreislaufes durch Klappenschluss und den Öffnung der vorgeschalteten Klappen - zum Erhalt der Strömungsrichtung und Füllung der nachgeschalteten Anteile des Blutkreislaufes. Entsprechend der in der EKG-Ableitung mit der Kammersystole-korrelierenden QT-Zeit beträgt die Dauer der Systole beim Erwachsenen in Ruhe (ca. 60 bpm) ca. 300-400ms und kann bei Belastung auf ca. 1/3 dieser Zeit verkürzt werden. (2)

Eine große Herausforderung und von ebenso großer Bedeutung, ist die Beurteilung der linksventrikulären Leistung bei vorhandener Mitralklappeninsuffizienz. Die Relevanz der Regurgitation hängt von der Größe des Regurgitations-Jets, aber auch von den oben beschriebenen Druckverhältnissen zwischen Vorhof, Kammer und Aorta ab. Anpassungsmechanismen, welche auch bei physiologischen Belastungen vorhanden sind, versuchen die Blutversorgung der Organe konstant zu erhalten. Hierfür ist ein angepasstes Herzzeitvolumen notwendig. Das Herzzeitvolumen, oder auch Herzminutenvolumen, beschreibt das Blutvolumen, welches in einer Minute vom linken Ventrikel über die Aortenklappe in den Körperkreislauf ausgeworfen wird. Es ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz. Der Frank-Starling-Mechanismus reguliert über die Modifikation des Schlagvolumens das Herzzeitvolumen. Bei erhöhtem enddiastolischem Volumen im linken Ventrikel erhöht sich die Kontraktionskraft und somit das Schlagvolumen.

Bei anhaltender Mehrbelastung, wie sie zum Beispiel bei einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz vorliegt, kommt es zur Dilatation des linken Ventrikels. Die Wandspannung steigt und das Myokard wird geschädigt.

Durch reduzierten Auswurfwiderstand kann die Ejektionsfraktion jedoch eine lange Zeit konstant bleiben, bevor es bei weiterer Dekompensation zu einem kombinierten Vorwärts- und Rückwärtsversagen kommt.

Es ist unter diesen Bedingungen nicht mehr möglich an der Ejektionsfraktion die eigentliche Myokardleistung abzulesen. Zudem ist eine Differenzierung zwischen Regurgitationsanteil und Auswurf über die Aortenklappe schwierig.

Um eine fundierte Entscheidung zu einer operativen Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz treffen zu können, unabhängig davon, ob eine Rekonstruktion, oder ein Ersatz der Klappe geplant ist, muss im Voraus eine Einschätzung über das Outcome möglich sein.

Insbesondere ist hierbei von Interesse, ob bei postoperativ suffizient funktionierender Klappe eine ausreichende Herzleistung vorhanden ist.

Wissenschafts- und Forschungsgruppen beschäftigen sich bereits seit langer Zeit mit der Mitralklappeninsuffizienz als einer der häufigsten Herzklappenfehler. Mit der Entwicklung der Echokardiographie wurden neue Türen zur gezielteren Diagnostik und Therapie geöffnet. Durch die bessere und frühere Diagnostik ist es heute möglich über Therapiestrategien nachzudenken, welche den Patienten ein hohes Maß an

Lebensqualität ermöglichen. Ein entscheidender Aspekt dieser Strategien ist der Zeitpunkt und die Art des chirurgischen Eingriffs. Zur Nutzen- und Risikoabwägung ist insbesondere das postoperative Ergebnis und die damit verbundene Herzleistung von Interesse. Mit der Weiterentwicklung der echokardiographischen Untersuchungstechnik ergaben sich auch immer wieder neue Ideen die postoperative Herzleistung sicherer vorhersagen zu können. So wurde bis heute eine Reihe an Studien durchgeführt, welche versuchen durch Nutzung der verschiedenen echokardiographischen aber auch klinischen Parameter, ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Geschehnisse bei einer Mitralklappeninsuffizienz zu erhalten. Im zweiten Schritt hofft man den Einfluss der chirurgischen Eingriffe auf die Herzleistung zu verstehen, beziehungsweise vorhersagen zu können.

Die Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit ist das Wissen um die Schwächen und die Ungenauigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Rahmen der Funktionsmessung des linken Ventrikels bei bestehender Mitralklappeninsuffizienz und die daraus entstehende Unsicherheit bezüglich der Vorhersage der postoperativen Herzleistung. Um die Bedeutung der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Rahmen der heutigen echokardiographischen Möglichkeiten zu prüfen, wurde in dieser Studie nach Parametern gesucht, welche als prädiktive Werte für die postoperativ gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion dienen. Diese wurden in ihrem Nutzen mit der präoperativen Ejektionsfraktion verglichen.

Die Untersuchung erfolgte retrospektiv anhand echokardiographischer Untersuchungen. Aus den bestehenden Daten wurden die Parameter ermittelt und im Anschluss statistisch ausgewertet.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Anatomie der Mitral-/Bikuspidalklappe**

#### **2.1.1 Position**

Die Valva artrio-ventricularis sinistra bildet, wie der anatomische Name schon bezeichnet, den regulierbaren Durchgang vom linken Atrium in den Ventrikel.

Hierbei befindet sie sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Aortenklappe, mit der sie sowohl muskulär als auch bindegewebig über das Herzskelett verbunden ist. Das Herzskelett vereinigt die Anuli fibrosi in der gesamten Klappenebene mittels Trigona fibrosa und läuft bis in die pars membranacea des Septum interventriculare aus. Aufgrund der teils fettig durchbauten Bindegewebsstruktur dient dieses Gerüst nicht nur der kardialen Stabilitätsgebung, sondern auch der elektrischen Isolation (1).

#### **2.1.2 Einzelne anatomische Elemente**

Für die effektive Funktion der Mitralklappe ist ein minutiös abgestimmtes Zusammenspiel einer Reihe von anatomischen Elementen vonnöten:

Hierzu zählt insbesondere der hintere Anteil der linker Vorhofwand, von welcher ein nahtloser Übergang zu dem postero-lateralen Mitralklappen-Segel erfolgt. Wie Ho et al. (4) in ihrem Artikel zusammenfassen, besteht gerade in diesem Bereich meist nur noch eine geringe bindegewebige Stabilisierung durch den Anulus fibrosus, so dass ein hohes Maß an Kräften durch diese muskelschwache Niederdrucksystem-Wand gehalten werden muss.

Die übrigen Klappenbereiche werden durch den etwas D-förmig verzogenen Anulus fibrosus gebildet, welcher in der Klappenebene schräg zur orthogonalen Ebene des Körpers liegt und wie Lancelotti et al. (5) beschreiben meist anterior deutlich stärker ausgebildet ist als im Bereich des posterioren Halbrundes. Zusätzlich zur stabilisierenden Funktion besitzt dieser Bindegewebsstrang die Fähigkeit die durch ihn umschlossene Fläche durch Kontraktion, um ca. 25% zu reduzieren.

Hieran wird die Bikuspidalklappe (bi = zwei, cuspis = Segel) fixiert. Das eine Klappensegel wird - aufgrund der Drehung und Verkipfung des Herzens in der Embryonalentwicklung irreführenderweise als Cuspis anterior bezeichnet. Es liegt antero-medial und sollte daher aufgrund der Nähe zur Aortenklappe besser „aortisch“ benannt werden. Das zweite Segel ist postero-lateral lokalisiert und wird Cuspis posterior genannt. Aufgrund der Nähe zur myokardialen Wand ist die bessere Bezeichnung „murales“ Segel.

Bei geschlossener Klappe kommt es durch den Zug der Chordae häufig zu einer Faltenbildung an den Segelrändern, wodurch scheinbar zusätzliche kleine Segel, sogenannte Cuspides commissurales entstehen können. Ca. 5mm vor dem Ansatz am Anulus fibrosus enden diese jedoch und können damit nicht als eigenständige Segel betrachtet werden.

Da die beiden echten Klappensegel zusammen das umgekehrt-trichterförmige Aussehen einer Bischofsmütze (altgriechisch „mitra“ = Stirnbinde) annehmen, führte Andries Witting van Wesel (\*31. Dezember 1514 in Brüssel; † 15. Oktober 1564 auf Zakynthos/Griechenland), besser bekannt als Andreas Vesalius, der hervorragende flämische Anatom und Leibarzt Kaiser Karl V. (6) den piktophonischen Begriff der Mitralklappe ein.

Die Segel sind bei gesunden, jungen Menschen biegsam, weich und zart entwickelt wodurch sie die optimalen Voraussetzungen für ihre dynamische Ventilfunktion mitbringen. Nach Ho et al. (4) lassen sich anatomisch zwei Zonen der Klappensegel unterscheiden: Die raue Zone, in der die Chordae tendineae ansetzen und die glatte Zone, welche die Chordae-freie Verschlusszone bildet. Zusätzlich kann bei dem muralen Segel noch eine basale Zone unterschieden werden. Hier setzen die basalen Chordae an.

Als Chordae tendineae werden die sehnartigen, kreisförmig bis platt-ovalen, von der Spitze der Papillarmuskel bis zur rauhen (oder basalen) Zone der Mitralklappensegel reichenden Fasern bezeichnet. In Ihrem Verlauf kommt es zu einer baumartigen Aufzweigung, sodass nach Ho et al. (4) eine ca. fünffach erhöhte Faseransatzmenge besteht, als am Ursprung. Wie von Lancelotti et al. (5) beschrieben können sie anatomisch in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden:

- Rand-Chordae, welche zur Halterung und Prolaps-Verhinderung dienen,
- Mittel-Chordae. Sie setzen an den Segelflächen an und dienen der Oberflächenstabilisierung; teils sind sie strebenartig verdickt.
- Basal-Chordae. Diese Gruppe findet sich nur bei dem muralem Segel. Sie sind meist sehr kurz und häufig mit der ventrikulären Wand verwachsen.

Ihren Ursprung haben die Chordae in den Papillarmuskeln (lat. muscoli papillares), welche aortal meist einköpfig, mural häufig mehrköpfig oder mehrkörperig vorkommen können. Sie können sich aktiv kontrahieren und bilden damit das Hauptelement der

dynamischen Bikuspidalsegel-Stabilisierung.

Sie wiederum sind in der Muskulatur der linken Ventrikelwand verankert, welche durch ihre Kontraktilität, die Ventrikelgröße und die Druckverhältnisse variiert. Anatomisch ist ein Großteil der zum Lumen gerichteten Wand mit einem Relief überzogen, welches aus Trabeculae carneae, strukturierten Muskelzügen und insbesondere im Kontaktbereich der Segel durch die muscoli papillares gebildet wird.

### 2.1.3 Funktion

Die Hauptaufgabe der Mitralklappe ist die Bestimmung der Flussrichtung.

In der linksventrikulären Systole erfolgt, wie von Perloff et al. (7) beschrieben, zunächst die Kontraktion der Papillarmuskeln, was zu einer Anspannung der Segel und bei fortschreitender Druckerhöhung im muskelstarken Hochdrucksystem des Ventriculus cordis sinister zu einem dichten und stabilen Verschluss der Klappe führt. Im Sinne eines Rückschlag-Ventiles wird hierdurch der Rückstrom in das linke Atrium, das muskelschwache Niederdrucksystem, verhindert.

Gleichzeitig beginnt in dieser Phase der Herzaktion der fibrin-verstärkte Verankerungsring (Anulus fibrosus) sich zu kontrahieren und bietet eine geringere Angriffsfläche zur Klappenöffnung für Druck von Seiten des Atriums, wodurch eine deutliche Kraftreserve für den Verschlussdruck geschaffen wird.

Durch eine vertikale Achsenverkürzung des Ventrikels kommt es zu einer Senkung der Klappenebene. Kompensatorisch verkürzen sich die Papillarmuskeln, verhindern dadurch eine Eversion der Segel und halten die Ventilfunktion dynamisch aufrecht.

Durch die Faserverbindung mit der Aortenklappe kommt es zu einer zusätzlichen Stabilisierung und durch das geöffnete aortale Segel zu einer Strömungsbeeinflussung.

Eine diffizile Feinabstimmung aller beteiligten anatomischen Elemente wird benötigt, um eine reibungslose und effiziente Funktion zu gewährleisten.

### 2.1.4 Pathologie mit funktionellen Folgen

Kommt es zu einer atrialen Dilatation, z.B. durch eine pulmonale Hypertonie, was aufgrund der tendenziell geringen bindegewebigen Verstärkung einer Ausdehnung nach lateral entspricht (4,8), entsteht eine Abweichung des muralen Klappensegels nach lateral, welche zu einer Mitralklappeninsuffizienz führt.

Bei einer ventrikulären Ischämie kann es zu einem Ausriss der muscoli papillares oder zu einer Versteifung im Rahmen von Remodeling-Prozessen kommen. Durch einen

asymmetrischen oder sogar komplett fehlenden Segelzug können bei Segel-Prolaps eine Mitralklappeninsuffizienz oder wenigstens unberechenbare Strömungsverwirbelungen resultieren.

Auch eine Verkalkung der Segel, der Chordae oder des Anulus fibrosus kann schwere Folgen haben. Dies kann durch Versteifung, Fusion oder Redundanz zu einer Regurgitation oder Stenose führen.

## **2.2 Epidemiologie**

Trotz sinkender Inzidenz der rheumatischen Herzklappenschädigungen, nehmen Klappenerkrankungen in der Bevölkerung und mit dem Alter zu (9).

Die Mitralklappeninsuffizienz ist die 2. häufigste Klappenerkrankung, die in Europa operiert werden muss (10).

Klappenerkrankungen, insbesondere auf der Basis degenerativer Veränderungen, bekommen in der Medizin, bei einer Gesellschaft mit steigender Lebenserwartung eine immer bedeutendere Rolle.

Durch die, nicht selten über einen langen Zeitraum, asymptomatischen Verläufe bei Mitralklappeninsuffizienzen, kommt es häufig zu einer späten Diagnosestellung. Obwohl heutzutage mehr Männer behandelt werden, gibt es Hinweise darauf, dass die Mitralklappeninsuffizienz in der Gesamtbevölkerung bei Frauen und Männern gleichermaßen vorkommt (9).

## **2.3 Ätiologie/Pathophysiologie**

Die Mitralklappeninsuffizienz bezeichnet einen fehlenden Schluss der beiden Mitralklappensegel in der Systole, sodass es zu einer Regurgitation von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof kommt.

Zur weiteren Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz orientiert man sich an der Ursache, dem Mechanismus und dem zeitlichen Verlauf (11).

Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist ein plötzlich auftretendes, häufig lebensbedrohliches Ereignis, beispielsweise ein Thoraxtrauma, eine akute Ischämie mit Beteiligung der Papillarmuskeln oder eine akute bakterielle Endokarditis.

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz wird in eine ischämische oder nicht ischämische Ursache, sowie eine organische und funktionelle, oder nach neuerer Einteilung in primäre und sekundäre Mechanismen unterteilt.

Tabelle 1: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz.

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I <sup>a</sup>	Typ II <sup>b</sup>	Typ IIIa <sup>c</sup>	Typ I <sup>a</sup> /Typ IIIb <sup>c</sup>
<b>Nicht-ischämisch</b>	• Degenerativ	• Degenerativ („flail leaflet“)	• Rheumatisch (chronisch)	• Kardiomyopathie
	• Endokarditis (Perforation)	• Endokarditis (rupturierte Chordae)	• Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	• Myokarditis
	• Kongenital (z.B. „cleft“)	• Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	• Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	• Andere Ursachen der LV-Dysfunktion
<b>Ischämisch</b>		• Rheumatisch (akut)		
		• Rupturierter Papillarmuskel		• Funktionelle Ischämie

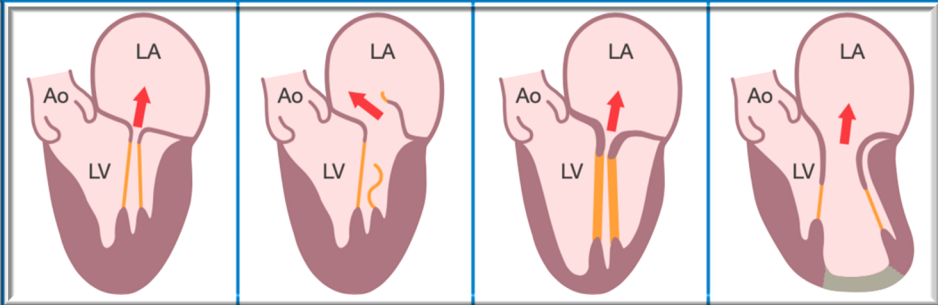

**Legende:** Die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt nach Ursachen und Mechanismen. Vgl. (11).

<sup>a</sup>Normale Segelbewegung,

<sup>b</sup>exzessive Segelbewegung, <sup>c</sup>restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole.

Die primäre Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch Erkrankungen der Klappe selbst und kann ebenfalls eine ischämische oder nicht ischämische Ursache haben. Im Weiteren wird sie nach der Carpentier-Klassifikation in Typ I-III unterteilt. Diese Unterteilung richtet sich nach der resultierenden Segelbewegung während der Herzaktion. Normale Segelbewegung (Typ I), exzessive Segelbewegung (Typ II), restriktive Segelbewegung (Typ III).

Tabelle 2: Modifizierte Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier.

Typen-Klassifikation	Typ I	Typ II	Typ III	
			IIIa	IIIb
<b>Segelbewegung</b>	Normal	Gesteigert	Eingeschränkt (systolisch & diastolisch)	Eingeschränkt (nur systolisch)
<b>Beispielläsion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klappenring-Dilatation</li> <li>• Segel-Perforation</li> <li>• Spalt-Klappe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klappenprolaps</li> <li>• Chordae                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überdehnung</li> <li>- Ruptur</li> </ul> </li> <li>• Papillarmuskel                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehnung</li> <li>- Ruptur</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segel                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verplumpung</li> <li>- Retraktion</li> </ul> </li> <li>• Chordae                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verplumpung</li> <li>- Verkürzung</li> </ul> </li> <li>• Kommissurale Fusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papillarmuskel                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschiebung und/oder</li> <li>- Segelverklebung</li> </ul> </li> </ul>
<b>Schemata</b>				
<b>Aufsicht</b>				

**Legende:** Diese Darstellung zeigt die funktionelle Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienzen mit Regurgitationsfluss; Vgl. (12–14).

**Ao** = Aorta, **LV** = linker Ventrikel, **LA** = linkes Atrium

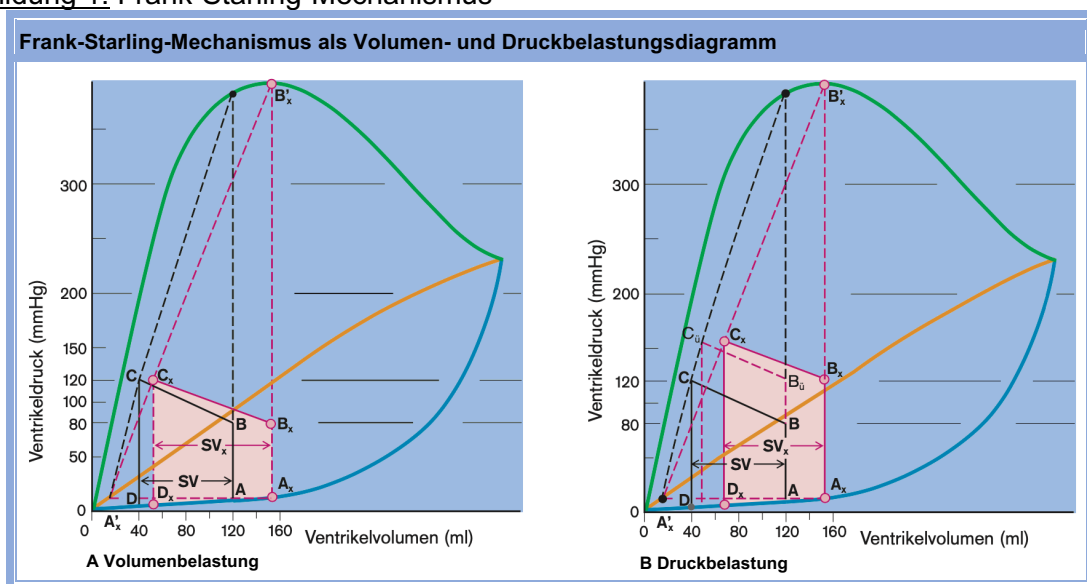
Es können angeborene, oder erworbene Erkrankungen zugrunde liegen. Die häufigste Ätiologie der primären Mitralklappeninsuffizienz ist der degenerative Umbau (15).

Zu einer sekundäre Mitralklappeninsuffizienz kommt es bei kardialen Erkrankungen, welche durch pathologische Veränderungen, Umbauprozesse und Kompensationsmechanismen zu veränderten Lageverhältnissen führen. Die Zusammenarbeit der Klappensegel, des Klappenrings und des Halteapparates wird gestört und führt zu einem inkompletten Klappenschluss. Hierbei sind die Strukturen der Klappe selbst zunächst nicht defekt. Im Verlauf können die Veränderungen auch die Klappe schädigen. Ischämien führen häufiger zu dieser sekundären Form der Mitralklappeninsuffizienz. Wichtige Pathomechanismen sind hierbei die Dilatation des Klappenrings und des Halteapparates, sowie die veränderte Klappenbewegung durch Verschiebung der Papillarmuskeln (10,11).

In der modifizierten Carpentier-Klassifikation ist die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz als Typ I und Typ IIIb beschrieben. Vgl. Tabelle 2. (12–14)

Tritt eine Mitralklappeninsuffizienz und damit eine Regurgitation in den linken Vorhof auf, müssen Kompensationsmechanismen für eine dennoch ausreichende Versorgung der Organe sorgen. Durch das zurückfließende Volumen in den Vorhof wird die Vorlast erhöht.

Abbildung 1: Frank-Starling-Mechanismus



**Legende:** Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt den Zusammenhang zwischen Druck- und Volumenverhältnissen des linken Ventrikels und den daraus resultierenden Einfluss auf das Auswurfvolumen. Modifizierte Abbildung nach Klinke et al. (2)

Nach dem Frank-Starling-Mechanismus führt diese erhöhte Vorlast zu einem erhöhten enddiastolischem Volumen und im Weiteren zu einem erhöhten Auswurfsvolumen Vgl. Abbildung 1. (2)

Das Fortschreiten der Erkrankung besteht in einer anhaltenden Volumenbelastung des linken Herzens. Es kommt zu einer Drucksteigerung im linken Vorhof, im linken Ventrikel und im Verlauf auch zu einer pulmonalen Hypertonie. Der Mitralklappenannulus wird dilatiert, die Papillarmuskeln arbeiten asymmetrisch was bis zu einer Asynchronie der Ventrikel führen kann. Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und ihre klinische Bedeutung nehmen zu.

## **2.4 Diagnostik**

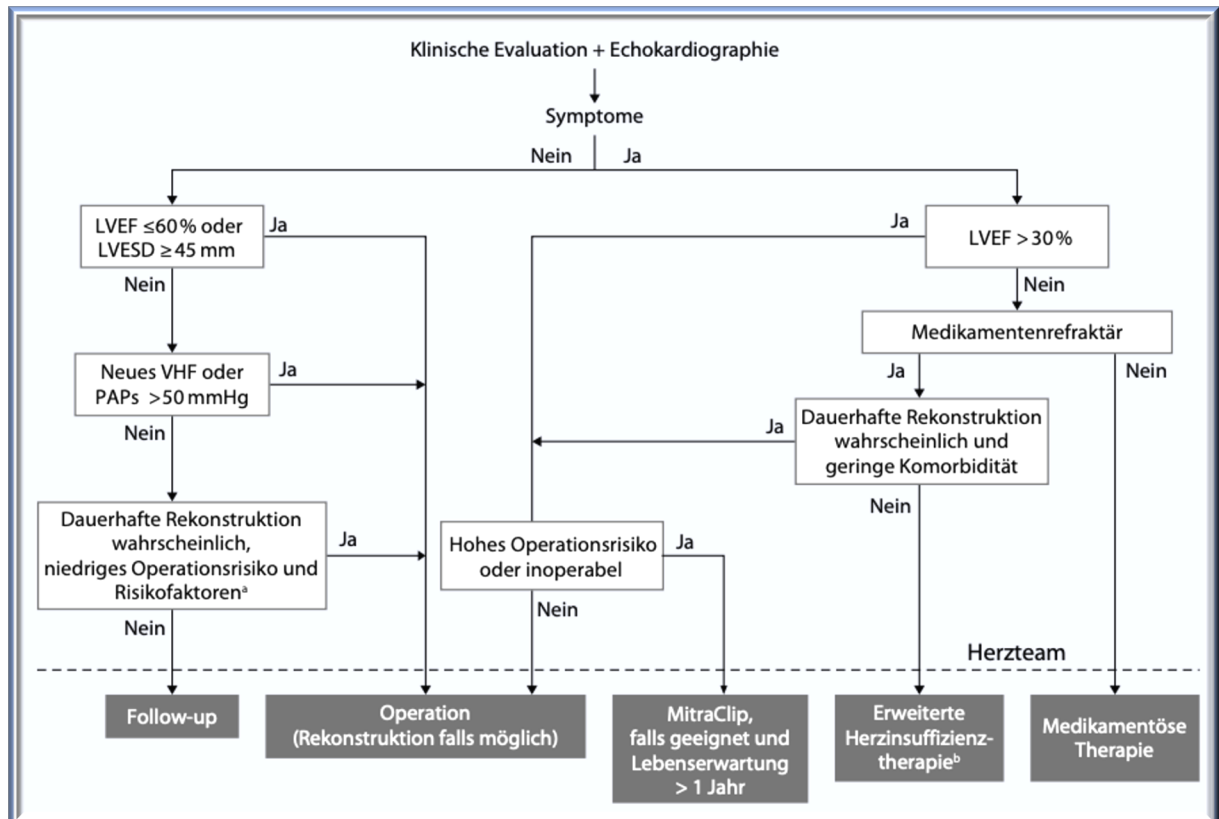
Die Diagnostik und Beurteilung einer Mitralklappeninsuffizienz dient zum Einen der Feststellung des Schweregrades und des zugrunde liegenden Mechanismus der Regurgitation, zum Anderen auch der Therapieentscheidung, welche die funktionellen und klinischen Auswirkungen der Mitralklappeninsuffizienz auf den Patienten und seine kardiale Leistungsfähigkeit einschließt.

Die transthorakale Echokardiographie ist heutzutage das Mittel der Wahl zur weiteren Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine Mitralklappeninsuffizienz. Qualitativ lässt sich die Morphologie des Klappenapparates beschreiben. Sie kann Hinweise auf den zugrunde liegenden Mechanismus der Erkrankung liefern. Verkalkungen, degenerative Veränderung, oder ein Mitralklappenprolaps sind sichtbar und auch Veränderungen des Halteapparates, sowie der Papillarmuskeln können dargestellt werden. Diese Befunde können zur Beurteilung der Rekonstruierbarkeit der Klappe herangezogen werden.

### **2.4.1 Echokardiographie zur Schweregradbestimmung**

Die Beurteilung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz erfolgt anhand quantitativer, bzw. semiquantitativer Werte. Die Einteilung erfolgt in drei Grade (11,16). Diese Werte unterliegen einer großen Menge an Einflussgrößen, sodass sie nur als Gesamtbild eine Einschätzung des Schweregrades liefern und kritisch betrachtet werden müssen (10,11,17).

Abbildung 2: Entscheidung zur Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz.



**Legende:** <sup>a</sup>Bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Rekonstruktionsergebnis sollte die operative Rekonstruktion erwogen werden bei Patienten mit „flail leaflet“ und LV-ESD  $\geq 40$  mm; eine operative Rekonstruktion kann erwogen werden bei einer der folgenden Bedingungen: linksventrikuläres Volumen  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> KÖF und Sinusrhythmus oder pulmonaler Belastungshypertonus (PAPs  $\geq 60$  mmHg).

<sup>b</sup>Die erweiterte Herzinsuffizienztherapie umfasst: kardiale Resynchronisation, ventrikuläres Assistdevice, kardiales Restraintdevice, Herztransplantation.  
 LV-EF „left ventricular ejection fraction“, LV-ESD „left ventricular end-systolic diameter“, KÖF Klappenöffnungsfläche, PAPs systolischer pulmonalerarterieller Druck, VHF Vorhofflimmern.  
 Vgl. zu den Details (11).

### A) Farbdoppler

Die Methode basiert auf der Annahme, dass die Größe des Regurgitations-Jets mit zunehmendem Schweregrad auch zunimmt. Diese Beziehung ist allerdings durch viele technische und hämodynamische Einflüsse sehr variabel. Beispielsweise können der Druck im linken Vorhof oder exzentrische Jets zu Fehlbestimmungen führen. Mit dieser Methode ist das Vorhandensein einer Mitralklappeninsuffizienz in der Regel zu diagnostizieren, eine Schweregradeinteilung sollte aber mit weiteren Methoden verifiziert werden (5).

### B) Vena contracta-Breite

Die Vena contracta-Breite entspricht dem proximalen Jet-Durchmesser, welcher durch kurzzeitig konvergierende Strömungslinien nach Durchtritt der Regurgitationsöffnung, direkt nach der Öffnung zu finden ist. Hierbei wird ein möglichst schmaler Durchmesser gewählt (18). Eine Vena contracta Breite von  $\geq 7$ mm entspricht einer schweren

Mitralklappeninsuffizienz. Es ist zu beachten, dass diese Methode von einer kreisförmigen Regurgitationsöffnung ausgeht. Bei sekundären Formen der Mitralklappeninsuffizienz kann es jedoch häufig zu ovalen Öffnungsflächen kommen (5). Mit einer 3D-Darstellung ist eine genauere Anlotung mit guter Korrelation zur Regurgitationsöffnungsfläche möglich (19).

#### C) Flusskonvergenzmethode

Sie ist aktuell die empfohlene Methode zur Quantifizierung einer Mitralklappeninsuffizienz. Mittels der „proximal isovelocity surface area“ (PISA) - Methode erhält man die Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und das Regurgitationsvolumen (RVol). Die Nyquist-Grenze<sup>1</sup> muss auf ca. 15-40 cm/s angepasst werden.

Bei einer primären Mitralklappeninsuffizienz wird ab einer EROA von  $\geq 40\text{mm}^2$  und einem RVol von  $\geq 60\text{ml}$  von einer schweren Form gesprochen. Bei sekundären Formen werden niedrigere Werte angegeben. Hier gilt eine EROA von  $\geq 20\text{mm}^2$  und ein RVol von  $\geq 30\text{ml}$  als eine schwere Mitralklappeninsuffizienz (18).

#### D) CW-Doppler

Bei Anlotung des CW-Dopplers über der Regurgitationsöffnung korreliert die Signalintensität mit der Menge der durchtretenden Partikel und ist somit ein grobes Maß für den Schweregrad der Regurgitation (18).

Weitere Methoden sind die konventionelle Dopplerechokardiographie und die pulmonalvenöse Flussmessung.

Die am meisten verwendeten Methoden sind die Flusskonvergenzmethode mit EROA und RVol, sowie die Vena contracta-Breite.

---

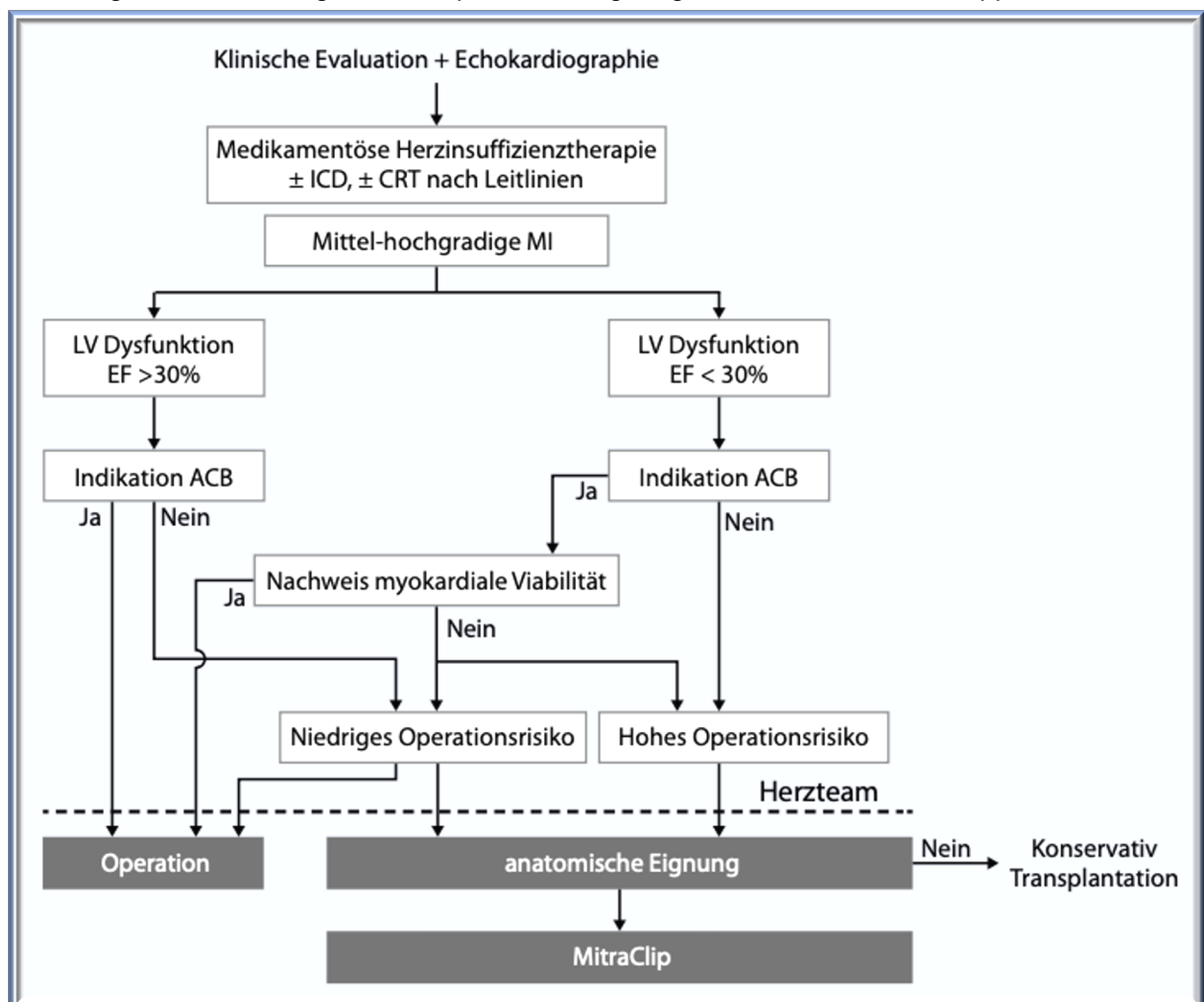
<sup>1</sup> **Nyquist-Grenze:** Begrenzung der Messgenauigkeit entsprechend dem physikalischen Nyquist-Theorem für gepulste Ereignisse (z.B. gepulste Ultraschallwellen). Als Grenze wird hierbei der Bereich gewählt bis zu dem bei allen Geschwindigkeiten eine eindeutige und korrekte Punkt-Zuordnung erfolgen kann. Bei Überschreitung kann es zu einer Signalumkehr kommen.

In der High-End-Sonographie kann durch Aussendung eines erneuten Impulses nach der halben Laufzeit eine Ableitung von Geschwindigkeiten oberhalb dieser Grenze bis zur Maximumverdopplung erreicht werden („high pulse repetition frequency“ = HPRF). (17)

## 2.4.2 Echokardiographische Funktionsdiagnostik

Neben der bisher beschriebenen Beurteilung des Mechanismus und des Schweregrades, ist von therapeutischer Bedeutung welche kardiale Leistungsfähigkeit der Patient zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung hat. Diese sollte auf Grundlage der Ursache und des Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz beurteilt werden. Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz, ohne zusätzliche kardiale Erkrankungen, ist davon auszugehen, dass eine verminderte Herzleistung als Folge der Mitralklappenregurgitation zu betrachten ist. Bei sekundären Mitralklappeninsuffizienzen muss differenziert werden, inwieweit eine Herzleistungsminderung bereits vor dem Auftreten einer Regurgitation vorhanden war, zum Beispiel als Folge einer Ischämie und in welchem Maß die Regurgitation die Leistung weiter schwächt.

Abbildung 3: Entscheidung zur Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz.



**Legende:** Schema zur Therapie-Entscheidung bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.

ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT kardiale Resynchronisationstherapie, MI Mitralklappeninsuffizienz, LV linker Ventrikel, EF Ejektionsfraktion, ACB aortokoronarer Bypass Vgl. zu den Details (11).

Hinzu kommt, dass eine isolierte Mitralklappeninsuffizienz, wie im Rahmen der Pathophysiologie beschrieben, über einen langen Zeitraum asymptomatisch verlaufen kann.

Die heutigen Empfehlungen beziehen sich echokardiographisch sowohl bei der primären, als auch bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz hauptsächlich auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), sowie, im Rahmen der primären Mitralklappeninsuffizienz, auf den linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LV-ESD).

#### A) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)

Die LV-EF beschreibt den Anteil des enddiastolischen Volumens, welcher in der Systole ausgeschüttet wird. Sie wird berechnet aus dem Quotienten des Schlagvolumens und des enddiastolischen Volumens, multipliziert mit 100 und ist eine prozentuale Angabe. Bei einem gesunden Erwachsenen liegt sie bei  $\geq 55\%$  (18). Sie kann durch die Methode nach Teichholz oder nach Simpson (20–22) berechnet werden.

Teichholz ist die ältere, heutzutage nicht mehr häufig verwendete Formel, welche mit Werten aus dem M-Mode berechnet wird.

Die Methode nach Simpson verwendet die enddiastolischen und endsystolischen Flächen aus dem apikalen 2- und 4-Kammerblick und berechnet hieraus die Volumina.

#### B) Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LV-ESD)

Er stellt den kleinsten Durchmesser nach Ende der Systole dar. Bei gesunden Erwachsenen ist der Normwert in der 2D Darstellung  $\leq 39,8$  (♂) bzw.  $\leq 34,8$ mm (♀) (23).

### 2.4.3 Weitere Diagnostik

Laborchemisch werden die Brain natriuretic peptides (BNP) im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik bestimmt. Die Elektrokardiographie wird zur Rhythmusdiagnostik eingesetzt.

Eine Herzkatheter-Untersuchung oder weiterführende Bildgebungen, wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie werden nur bei speziellen Fragestellungen benötigt.

Eine transösophageale Echokardiographie mit ggf. 3D-Darstellung wird bei schlechter Beurteilbarkeit der transthorakalen Echokardiographie und zur genaueren Operationsplanung in Erwägung gezogen.

## **2.5 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz**

Die Therapieempfehlungen richten sich aktuell nach der Einteilung, ob es sich um eine primäre, oder eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz handelt. Vgl. hierzu Abbildung 2 & Abbildung 3.

### 2.5.1 Primäre Mitralklappeninsuffizienz

#### *A) Medikamentöse Therapie*

Die medikamentöse Therapie bei der primären Mitralklappeninsuffizienz beschränkt sich auf die symptomatische Behandlung und die Progressionsverhinderung von Folgeschäden am Herzen, wie einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, bei welcher beispielsweise ACE-Hemmer zum Einsatz kommen können (10). Zur Symptomlinderung werden häufig Diuretika, seltener auch Betablocker eingesetzt.

Komplett asymptomatische Verläufe können unter engmaschiger Überwachung der linksventrikulären Pumpfunktion, dem pulmonalvenösen Druck und dem Herzrhythmus zunächst konservativ geführt werden (11).

#### *B) Chirurgische/Interventionelle Therapie*

Um Folgeschäden am Herzen zu vermeiden sollte jedoch zusätzlich eine Klappenrekonstruktion erfolgen. Diese erfolgt bevorzugt minimalinvasiv mittels Klappenkoaptation, Resektion des prolabierten hinteren Segelsegmentes, Chordae-Reparatur/-Ersatz, einer Anuloplastie mit circulären Bändern/Ringen oder alternativ bei interventionell-beherrschbarem Schädigungsprofil gegebenenfalls auch als Resynchronisations-Therapie mittels perkutanem Mitra-Clipping oder experimenteller Cardioband-Implantation, wobei für die interventionellen Techniken bis dato maximal 5-Jahres-Ergebnisse vorliegen (24–26).

Insgesamt zeigen sich bei den minimalinvasiven Methoden Rezidivraten von ca. 5-10% innerhalb der ersten 10 Jahre postoperativ.

Ist eine Rekonstruktion nicht möglich, z.B. aufgrund von komplexen Klappenschäden mit extensivem Prolaps oder massiven Segel-/Ringverkalkungen, so ist unter Berücksichtigung der perioperativen Komplikationsrisiken ein Klappenersatz in Erwägung zu ziehen (11).

Aufgrund des im Regelfall betagten Patientenkollektives (> 65 Jahre) zeigt sich hierbei trotz unerheblich verkürzter Halbwertszeit ein eindeutig überlegenes Thromb-/Embolie-Risiko-Profil biologischer gegenüber mechanischer Klappenprothesen (10,26).

### 2.5.2 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

#### A) Medikamentöse Therapie

Da die Entstehung der Mitralklappeninsuffizienz auf einer außerhalb des geschädigten Zielorganes lokalisierten Ursache beruht, ist bei dieser Form zunächst eine adäquate Therapie der Grunderkrankung sicherzustellen. Medikamentös ist in erster Linie eine Optimierung der leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie obligat, da jede Ursache über den Mechanismus der Herzinsuffizienz zu einer sekundären Schädigung des Mitralklappensystems führt. Aus diesem Grunde erfolgt zunächst je nach Notwendigkeit und Patient die Einleitung einer Therapie mit Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist, Aldosteron-Rezeptorantagonist und Diuretikum. Zusätzlich kann bei Herzrhythmusstörungen eine Frequenzmodulation, sowie gegebenenfalls der Einsatz von implantierbaren Defibrillatoren und Resynchronisationsschrittmachern notwendig sein (11).

#### B) Chirurgische Therapie

Nach Ausschöpfen sämtlicher konservativer und ursächlich-interventioneller Therapieregime erfolgt eine erneute Reevaluation der Symptomatik. Bei Symptompersistenz ist zur Vermeidung von Folgeschäden auch hier eine zusätzliche chirurgisch/interventionelle Klappenrekonstruktion – wie weiter vorne beschrieben – notwendig. Ziel ist den weiteren Progress der funktionellen Myokardeinschränkung durch zerstörerische Rückkopplungsspiralen zu verhindern.

## 2.6 **Aktueller Stand der wissenschaftlichen Diskussion**

Aus den aktuellen Empfehlungen geht hervor, dass es weiterhin eine große Herausforderung darstellt, die Mitralklappeninsuffizienz eindeutig zu quantifizieren und nach ihrer Bedeutung für den Patienten zu beurteilen. Diese Beurteilung ist jedoch

unerlässlich, um den richtigen Zeitpunkt und die richtige Form der Therapie zu wählen. Eine der entscheidenden Fragen ist jetzt, wie sich vor einer Operation vorhersagen lässt, ob der Eingriff dem Patienten einen klinischen Nutzen bringt. Zu messen ist dieser Nutzen für den Patienten an der postoperativen Herzfunktion und dem daraus resultierenden klinischen Outcome. Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz obliegt weiterhin hauptsächlich der Chirurgie, beziehungsweise der Intervention. Somit ist es von großem Interesse, Parameter zu haben, welche den Medizinern eine Vorhersage der postoperativen linksventrikulären Erholung beziehungsweise des postoperativen Outcomes bieten.

Enriquez-Sarano et al. (27) stellten 1994 fest, dass die gemessene linksventrikuläre Funktion postoperativ signifikant fällt. Maßstab für die linksventrikuläre Funktion waren bei dieser Studie die LV-EF und der LV-ESD. Dennoch schienen diese beiden Parameter als unabhängige Prädiktoren der postoperativen LV-EF zu dienen. Ähnlich wie er zeigte auch Lee et al. (28), dass eine niedrigere präoperative LV-EF mit einer stärkeren postoperativen Dysfunktion des linken Ventrikels einher geht.

Auch aus der Studie von Matsumura et al. (29) aus dem Jahr 2003 ging hervor, dass sowohl die LV-EF, als auch die linksventrikulären Durchmesser in der Systole und Diastole postoperativ signifikant abfallen. Beide jedoch korrelierten, im Gegensatz zur klinischen Einschätzung über das NYHA-Stadium, mit der postoperativen LV-EF und dienten als ein unabhängiger Prädiktionswert für die postoperative Dysfunktion des linken Ventrikels.

Es lässt sich schließen, dass die präoperative klinische Einschätzung des Patienten nicht der wahren Herzleistung entspricht, wie sie sich postoperativ, nach wiederhergestellter Mitralklappenfunktion zeigt. Aber auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wird, wegen der postoperativ signifikant niedrigeren Werte kritisch betrachtet. Der Grad der Dysfunktion des linken Ventrikels wird bei volumenbelastenden Erkrankungen wie der Mitralklappeninsuffizienz unterschätzt. Bei deutlich veränderter Myokardfunktion ist die LV-EF noch normal, oder nur leicht verändert.

Die LV-EF ist durch viele Faktoren beeinflusst: Die Geometrie des linken Ventrikels und der Schweregrad der Mitralklappenregurgitation spielen hierbei eine Rolle, aber auch die Druckverhältnisse zwischen den einzelnen Kompartimenten, mit gesteigerter

Vorlast und erniedrigter Nachlast. Zudem führt ein relevantes Regurgitationsvolumen ebenfalls zu einer Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, weil sie die Summe der Volumina ist, die in der Systole den linken Ventrikel verlassen (30).

Nach erfolgter Mitralklappen-Reparatur normalisieren sich die Druckverhältnisse und das Regurgitationsvolumen fällt weg. Die wahre, präoperativ überschätzte linksventrikuläre Funktion wird aufgedeckt (30,31).

Dementsprechend gibt es präoperativ deutliche Diskrepanzen zwischen der LV-EF und sowohl der Klinik des Patienten (29), als auch der wahren linksventrikulären Funktion (30). Yiu et al. (32) zeigten 2000, dass die LV-EF auch mit der EROA, als Parameter zur Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz, nur schwach korreliert.

Auf Basis dieser Bewertungsdefizite ist die heutige Wissenschaft auf der Suche nach Parametern, welche eine bessere Einschätzung und Vorhersage des Verlaufes der Mitralklappeninsuffizienz postoperativ erlauben. Insbesondere ist es das Ziel mehr zu erfahren über die Inkongruenz und die Zusammenhänge zwischen wahrer linksventrikulärer Funktion, dem Schweregrad der Mitralklappen-Regurgitation und dem postoperativen Outcome.

Einen naheliegenden Ansatz bietet die Forward Ejektionsfraktion (FOR-EF) (30). Sie beschreibt den prozentualen Anteil des enddiastolischen Volumens, welcher durch den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) ausgeworfen wird. Das Regurgitationsvolumen wird demnach außer Acht gelassen.

2017 veröffentlichten Dupuis et al. (33) eine Studie zur FOR-EF als Risikomarker bei Mitralklappeninsuffizienz. Die Daten zeigten, dass die FOR-EF günstiger ist, um den Verlauf und das postoperative Outcome bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz vorherzusagen, als die totale LV-EF und der LV-ESD. Bereits Tabayashi et al. (34) beschrieben in der Studie von 1988 die bessere Verwertbarkeit der FOR-EF und führten noch die korrigierte FOR-EF an, welche das Schlagvolumen über den LVOT in Bezug zur Differenz aus enddiastolischem Volumen und dem Regurgitationsvolumen setzt.

Die FOR-EF hat bis heute allerdings keinen Einzug in die aktuellen diagnostischen Empfehlungen erhalten.

Pathophysiologisch gesehen entscheidet letztlich das Maß an Regurgitationsvolumen über den klinischen Schweregrad. Dies konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden (35).

Eine Überlegung von Yamano et al. (31) aus dem Jahr 2009 stellt das Regurgitationsvolumen selbst als Prädiktionswert der postoperativen linksventrikulären Dysfunktion zu Diskussion. Sie zeigten an Patienten mit isolierter asymptomatischer Mitralklappeninsuffizienz, dass das Regurgitationsvolumen, als Maß der Quantifizierung der Mitralklappenregurgitation, ein signifikant prädiktiver Wert zur Vorhersage der postoperativen linksventrikulären Funktion darstellt. Zudem postulierten sie, dass ein Regurgitationsvolumen  $\geq 80$  ml als Parameter zur Stellung der Operationsindikation verwendet werden kann.

Unter der Bemerkung, dass die Stressechokardiographie bereits als effektives Werkzeug zur Identifikation von Wandbewegungsstörungen und systolischer Dysfunktion bei myokardialer Ischämie etabliert ist, untersuchten Leung et al. (36), ob eine Belastungsuntersuchung eine latente Dysfunktion des linken Ventrikels im Rahmen einer primären Mitralklappeninsuffizienz demaskieren könne. Es wurden präoperativ eine Stressechokardiographie und Ruheeckokardiographie durchgeführt. Die Untersuchung in Ruhe wurde postoperativ wiederholt. Die LV-EF unter Belastung, der LV-ESD-Index und die Änderung der LV-EF unter Belastung waren in der Lage eine latente Dysfunktion zu entdecken und schienen auch eine signifikante Vorhersagekraft für die postoperative linksventrikuläre Funktion zu haben. Auch in anderen Studien wurde die Veränderung der Ejektionsfraktion unter Belastung als prädiktiver Wert beschrieben (37).

MV dp/dt ist ein Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels und wird mittels CW-Doppler über der Mitralklappe ermittelt. Pai et al. (38) fanden eine Korrelation von MV dp/dt mit der postoperativen LV-EF und führten eine multiple Regression unter Einschluss von MV dp/dt und dem LV-ESD durch, welche einen signifikant guten Vorhersagewert ergab.

Bei der Bewertung ist allerdings darauf zu achten, dass bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz eine Messung nicht in der isovolumetrischen Phase des linken Ventrikels stattfinden kann und dass bei Mitralklappenprolaps und exzentrischer

Regurgitation eine Anlotung des CW-Dopplers über der Regurgitation sehr schwierig ist (36).

Agricola et al. (39) nutzten den gepulsten Gewebedoppler zur weiteren Analyse der linksventrikulären Funktion bei Mitralklappeninsuffizienz. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die subendokardialen Fasern der Längsachse bei Volumenbelastung beeinträchtigt werden. Da die Funktion dieser Fasern mittels PW-Doppler am Mitralklappenannulus darstellbar ist, wurden die systolischen Parameter an dieser Stelle gemessen. Die S'-Welle des Myokards (S'-Wave) und das Verhältnis zwischen der Zeit bis zur Kontraktion (Beginn der EKG-QRS bis zum Beginn der S'-Wave) zu der Dauer der Kontraktionszeit (Dauer der S'-Wave) waren prädiktive Werte für die postoperative LV-Funktion.

Tabelle 3: Dopplerechokardiographische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz.

	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
<b>Spezifisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmäler zentraler Jet &lt; 4cm<sup>2</sup> oder &lt; 10% des LA</li> <li>• Vena contracta &lt; 0,3 cm</li> <li>• Keine oder geringe Flusskonvergenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI mehr als mild ohne Kriterien für hochgradige MI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vena contracta ≥ 0,7 cm</li> <li>• Großer zentraler MI-Jet (Fläche &gt; 40% des LA) oder mit einem die Vorhofwand treffenden Jet</li> <li>• Große Flusskonvergenz</li> <li>• Systolische Flussumkehr in den Pulmonalvenen</li> <li>• „Flail leaflet“ oder rupturierter Papillarmuskel</li> </ul>
<b>Unterstützend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolisch prominenter Fluss in den Pulmonalvenen</li> <li>• A-Wellen-dominanter Fluss über Mitralklappe</li> <li>• MI-Dopplersignal geringer Dichte</li> <li>• Normale LV-Größe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MI mehr als mild, aber keine Kriterien der hochgradigen MI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dichtes, trianguläres Doppler-MI-Signal</li> <li>• E-Wellen-dominanter Mitralklappeneinfluss (&gt; 1–2 m/s)</li> <li>• Vergrößerter LA und LV</li> </ul>
<b>Quantitative Variablen</b>			
<b>VC</b> (cm)	<0,3	0,3–0,69	≥0,7
<b>Rvol</b> (ml/Schlag)	<30	30–44; 45–59	≥60
<b>RF</b> (%)	<30	30–39; 40–49	≥50
<b>EROA</b> (cm <sup>2</sup> )	<0,20	0,20–0,29; 0,30–0,39	≥0,40

**Legende:** Die dopplerechokardiographische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt in drei Schweregraden. Hierzu werden quantitative und semiquantitative Parameter herangezogen (11).  
**LA** „linkes Atrium“, **MI** Mitralklappeninsuffizienz, **LV** linker Ventrikel, **RVol** Regurgitationsvolumen, **RF** Regurgitationsfraktion, **EROA** „effective regurgitant orifice area“

Über das Speckle Tracking Verfahren ist die Messung des globalen longitudinalen Strains möglich. Er ist ein Maß für die globale linksventrikuläre Funktion und beschreibt

die longitudinale Deformation des linken Ventrikels (17). Hierbei wird der Mittelwert der regionalen Strain-Werte bestimmt.

Vorteil dieser Methode ist, dass ihre Messung im Gegensatz zur PW-Gewebedopplermessung keine Cosinus-Formel enthält und somit nicht winkelabhängig ist.

In der Studie von Witkowski et al. (40) wurde diese Methode gewählt, um nach einem neuen Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion bei einer Mitralklappeninsuffizienz zu suchen. Sie stellten fest, dass der globale longitudinale Strain (GLS) in dieser Studie ein besserer Prädiktor der postoperativen linksventrikulären Funktion ist, als die LV-EF. Auch Stanton et al. (41) zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2009 eine Überlegenheit des GLS gegenüber der LV-EF in Bezug auf die Vorhersage der postoperativen linksventrikulären Funktion bei Mitralklappeninsuffizienz.

Unabhängig von echokardiographischen Untersuchungen gab es ebenfalls Überlegungen, welche weiteren Parameter eine Hilfestellung zur Versorgung der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz liefern können.

In den heutigen internationalen, europäischen und deutschen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (11,15,26,42) wird die Messung der B-natriuretischen Peptide angesprochen. Dieser Wert gehört zur üblichen Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Herzinsuffizienz (11) und wird gemeinsam mit der NYHA-Klassifikation zur Risikostratifizierung in Erwägung gezogen (15). Pizarro et al. (43) schlossen aus ihrer Studie, dass das BNP mit einem Wert ab 105pg/ml eine Patientenpopulation mit erhöhtem Risiko beschreibt.

Die BNP-Aktivierung wurde von manchen Forschern auch als Zeichen von schwerwiegenden Folgen der Mitralklappenregurgitation und damit einer schlechten Prognose derselben betrachtet, ohne jedoch einen Hinweis auf den eigentlichen Schweregrad der Regurgitation geben zu können (44).

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass das Niveau des BNP proportional zum Schweregrad einer Mitralklappenregurgitation und des linksatrialen Durchmessers ist (45). Alle drei Studien haben gemeinsam, dass sie sich auf die Untersuchung der primären Mitralklappeninsuffizienz beschränken.

Die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen ist insbesondere bei Studien bezüglich Mitralklappeninsuffizienz wegen der vielschichtigen Einflussfaktoren ein häufiges Phänomen.

Trotz dieser vielen Ansätze eine Mitralklappeninsuffizienz zu beurteilen und damit eine gezieltere Indikationsstellung für die chirurgische Therapie stellen zu können, sind bisher wenige Aspekte in die Leitlinien zur Therapie der Mitralklappe aufgenommen worden. Die Vorhersage der postoperativen linksventrikulären Leistung bleibt weiterhin ein wichtiges Thema in der wissenschaftlichen Diskussion. Grundlage der Entscheidungsfindung in Deutschland ist der „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz“ (8). Diese ist auf Basis der Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) (15) und der Guideline des American College of Cardiology und der American Heart Association (ACC/AHA) (42) entstanden, welche Grundlage der heutigen wissenschaftlichen Diskussion sind.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Es wurden retrospektiv die Daten von Patienten eingeschlossen, welchen in den Jahren 2009-2013 eine Mitralklappenoperation bei Mitralklappeninsuffizienz erhalten hatten. Insgesamt waren es 509 Patienten. Hierbei wurden sowohl Rekonstruktionen der Mitralklappe als auch Ersatzverfahren berücksichtigt.

Ausgeschlossen wurden 381 Patienten, welche keine dokumentierte prä- und postoperative transthorakale Echokardiographie erhalten hatten. Zudem mussten weitere 19 Patienten wegen schlechter Bildqualität der Echokardiographien ausgeschlossen werden. Zur weiteren Analyse verblieben 109 Patienten.

Vorerkrankungen oder Vor-Operationen führten zu keinem Ausschluss in dieser Studie.

#### **3.2 Materialien**

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten präoperativ und postoperativ eine transthorakale Echokardiographie.

Zur Anwendung kamen die in der Klinik üblichen Echokardiographie-Geräte der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, sowie der I. Medizinischen Klinik. Die Geräte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Verwendete Ultraschall-Geräte.

Anbieter	Modell	Adresse
PHILIPS - Ultrasound	PHILIPS iE33 Ultrasound System	22100 Bothell-Everett Highway, Bothell, WA 98021-8431, USA
General Electric Company - GE Healthcare Technologies	GE Vivid S6 Ultrasound System	540 West Northwest Highway Barrington, IL 60010, USA

Angefertigt wurden die Ultraschalluntersuchungen von den jeweilig betreuenden Assistenz- und Oberärzten der Abteilungen. Die Ausmessungen erfolgten im Rahmen der Studie.

Die Patientendaten wurden aus dem Healthcare-IT-System QIMS<sup>®</sup> entnommen, die echokardiographischen Dateien wurden über das Programm Xcelera<sup>®</sup> abgerufen. Echokardiographische Befunde des Erstuntersuchers wurden über das Programm

Centricity® Cardas gesichtet. Eine Auflistung über alle verwendeten Programme ist in Tabelle 5 sichtbar.

Tabelle 5: Verwendete Software-Programme.

Anbieter	Software	Adresse	Verwendung
Microsoft® Corporation	Microsoft® Word for Mac	One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA	Textsatz
IBM® Corporation	SPSS®-Statistics	1 New Orchard Road, Armonk, New York 10504-1722, USA	statistische Auswertung
General Electric Company - GE	Centricity® CARDAS Xi2	1300 N. 17th Street, Suite 1847 Rosslyn, VA 22209 USA	Speicherung echokard. Befunde der untersuchten
Healthcare Technologies	DICOM Service		Echokardiographien
terraconnect GmbH & Co. KG - Healthcare and IT-Systems	THGQIMS®	Mauritzstraße 4, 48301 Nottuln, Deutschland	Speicherung anamnestischer Patientenaten
Philips Medical Systems	Xcelera Cath Solutions®	P.O. Box 1286, 5602 BG Eindhoven, Netherlands	Speicherung echokardiographischer Bilddateien und Videsequenzen

### 3.3 Methoden

#### 3.3.1 Verwendete Techniken der Echokardiographie

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Auswertung echokardiographischer Daten. Da das Grundverständnis der diagnostisch genutzten Ultraschalltechnik und ihre Möglichkeiten für die Überlegungen unerlässlich ist, sind die grundlegenden Gesetzmäßigkeiten zum Verständnis der Messungen hier nochmals aufgeführt.

##### A) Ultraschall

Die Ultraschallwelle ist eine materiegebundene, Energie transportierende Druckwelle, welche wie jede Schallwelle durch ihre Frequenz und Wellenlänge beschrieben wird. Ihre Geschwindigkeit variiert in Abhängigkeit von der akustischen Impedanz und damit von der Dichte der durchlaufenen Materie und liegt beim menschlichen Körper im Mittel bei 1540m/s.

Gesendete Impulse gelangen an Grenzflächen zweier Materien mit unterschiedlicher Dichte und interagieren dort. Es kommt zur Dispersion (Streuung), Refraktion (Brechung) und Reflexion (Spiegelung). Zur Analyse wird nur der kleine Teil der

Schallenergie verwendet, welcher durch Reflexion und Dispersion zum Ort der Aussendung zurückgelangt. Die anderen Phänomene sind zur Beurteilung von Bildartefakten relevant.

Es handelt sich um Schallwellen im nicht hörbaren Bereich über 20kHz. Diagnostisch werden typischerweise Frequenzen zwischen 2-7MHz verwendet. Je höher die Schallfrequenz, desto besser die Auflösung, aber desto geringer die Eindringtiefe. Bei steigender Frequenz kann auch eine höhere, für die Auflösung entscheidende Pulsreplikationsrate gewählt werden, während hohe Frequenzen durch stärkere Abschwächung nicht in die Tiefe dringen.

Durch Messung der Laufzeit der gesendeten und reflektierten Wellen kann der Ort der Grenzfläche zweier Gewebetypen bestimmt werden.

Die Schallintensität der reflektierten Wellen, ihre Amplitude, hängt von der akustischen Impedanz des Gewebes ab. Die maximale Ausprägung ist die Totalreflexion, beispielsweise bei stark verkalkten Strukturen. Hinter diesen Strukturen entsteht ein Schallschatten.

Im Grunde ist die Ultraschalluntersuchung somit die Darstellung von Grenzzonen im angeloteten Schallfenster.

### *B) Schallverarbeitung*

Erzeugt und empfangen wird der Ultraschall in der Echokardiographie durch einen Schallkopf (Transducer). Dieser besteht aus piezoelektrischen Kristallen. Sie haben die Eigenschaft bei mechanischer Verformung eine elektrische Oberflächenladung proportional zu Verformung zu entwickeln. Elektrische Impulse können durch diese akustische Emission als Sendeimpulse verwendet werden, während die repetitiven Reflexionen über eine Dickenschwingung am Schallkopf eine Spannung erzeugen, die als Empfängersignal weitergeleitet wird.

Als erste Aufzeichnung, für eine diagnostische Aussage nicht verwertbar, dient der sogenannte A-Mode (Amplitude), welcher die Schallintensität (Amplitude) über die Zeit darstellt.

Im B-Mode (Brightness) wird zunächst eine Hüllkurve über alle Schallintensitäten angelegt und die einzelne Schallintensität mit Graustufen hinterlegt, sodass jeder Bildpunkt des Schallstrahls je nach Schallintensität einer Graustufe zugeordnet

werden kann. Es ist die erste zweidimensionale Darstellung. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Schallstrahlen werden durch Vergleich mit nebenliegenden Bildpunkten ergänzt.

Veränderte Reflexionen des gleichen Schallstrahls können als Bewegung erkannt werden. Im M-Mode (Motion) ist dies durch eine undulierende Kurve dargestellt.

### C) Dopplertechnik

Anhand der Dopplertechnik ist die Darstellung von Geschwindigkeiten bewegter Objekte, wie Blut oder Gewebe möglich. Gemessen wird hier die Frequenzverschiebung (Doppler-Shift) auf Grundlage der Annahme, dass das reflektierte Signal eines Teilchens in Bewegung auf den Transducer zu, eine höhere Frequenz hat als das Signal eines Teilchens mit Bewegung von Transducer weg. Wenn die Anlotung der zu messenden Bewegung von der axialen Einstellung abweicht, ist eine Winkelkorrektur notwendig. Diese kann jedoch nur bei koordinierter Bewegung verwendet werden. In der Echokardiographie kann keine koordinierte Bewegung angenommen werden, sodass eine möglichst exakte axiale Anlotung notwendig ist.

Es gibt mehrere Varianten der Dopplersonographie.

- *PW-Doppler* (Pulsed-Wave-Doppler): Hierbei dient der gleiche Piezokristall abwechselnd als Sender puls förmig abgegebener Schallwellen und Empfänger der Reflexionen. Durch die gepulsten Schallwellen ist eine Zuordnung der Reflexion und damit eine Tiefenlokalisierung der Geschwindigkeitsmessung möglich.
- *CW-Doppler* (continuous-Wave-doppler): Die Sendung von Impulsen und das Empfangen der Reflexionen geschieht zeitgleich durch unterschiedliche Piezokristalle. Es können größere Geschwindigkeiten gemessen werden. Eine Lokalisation der Messung im Schallstrahl ist nicht möglich.
- *Farbdoppler-Sonographie*: Sie ist eine Variante des gepulsten Dopplers, bei der die Flussgeschwindigkeiten auf ein 2D-Bild projiziert und farblich nach Geschwindigkeit und Richtung in Bezug zum Transducer markiert werden. Um die 2D-Darstellung zu realisieren sind viele Messzellen über den Bildabschnitt gelegt und werden simultan per Autokorrelation ausgewertet.

Mit den hier beschriebenen Methoden wurden alle verwendeten Parameter ermittelt.

### 3.3.2 Parameter aus der transthorakalen Echokardiographie

#### A) Enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser im 2- und 4-Kammerblick (LV-EDD und LV-ESD):

Senkrecht zur langen Achse gemessener Durchmesser des Ventrikels, am Übergang der Mitralklappensegelspitze zu den Chordafäden gemessen, Messung im 2D-Mode. (18)

#### B) Enddiastolische und endsystolische Fläche aus dem apikalen 2- und 4-Kammerblick (LV-EDA und LV-ESA):

Die Flächen wurden durch Nachzeichnung der Grenzfläche zwischen Myokard und linksventrikulärem Lumen am Ende der Diastole und am Ende der Systole im 2D Mode gewonnen.

#### C) Enddiastolisches und endsystolisches Volumen aus dem apikalen 2- und 4-Kammerblick (LV-EDV und LV-ESV):

Ermittlung durch die Scheibchensummationsmethode nach Simpson (17). Die Konturen des linksventrikulären Lumens werden in der Enddiastole und Endsystole manuell wie bei der Flächenmessung umfahren. Auf Höhe des Mitralklappenrings wird die Kontur durch eine grade Linie über die Mitralklappenöffnung verbunden. Die Längsachse entspricht der Geraden zwischen der halbierten Grundlinie und der Ventrikelspitze. Es werden ca. 20 um die Längsachse gelegte Scheiben in regelmäßigen Abständen summiert (46). Vgl. hierzu *Tabelle 6*.

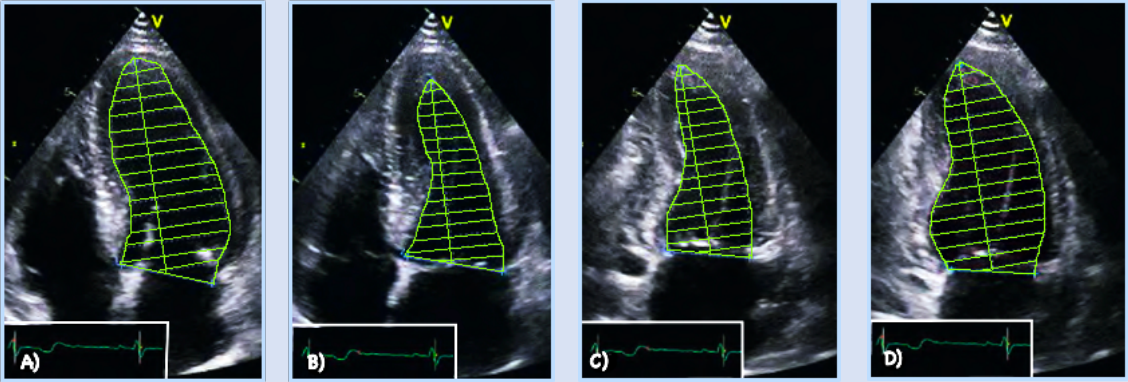
#### D) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion aus dem 2- und 4-Kammerblick (LV-EF):

Zur Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde zunächst das enddiastolische und endsystolische Volumen mittels Scheibchensummationsmethode nach der Simpson-Methode (17) ermittelt. Aus der aufgeführten Formel ergibt sich die Ejektionsfraktion:

$$LV-EF [\%] = \frac{LV-EDV - LV-ESV}{LV-EDV} \times 100$$

Tabelle 6: Biplane Planimetrie.

**Planimetrie des linken Ventrikels nach der Simpson-Methode**



Zur Ausmessung der Ventrikelfläche wird in jedem der unten genannten Schnitte die Endokardkontur sowie die Linienführung im Bereich des Mitralklappenannulus eingezeichnet.

**A)** Planimetrie enddiastolisch im standardisierten apikalen 4-Kammerblick.  
**B)** Planimetrie endsystolisch im standardisierten apikalen 4-Kammerblick.  
**C)** Planimetrie endsystolisch im standardisierten apikalen 2-Kammerblick.  
**D)** Planimetrie enddiastolisch im standardisierten apikalen 2-Kammerblick.

**Legende:** Biplane Planimetrie des linken Ventrikels nach der Simpson-Methode (17).

**E) Biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF biplan):**

Mittelung der Ejektionsfraktion des 2- und 4-Kammerblicks.

**F) Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT):**

Messung im 2D-Bild der parasternal-langen Achse, unterhalb der Klappenebene.

**G) Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT-A):**

Flächenberechnung durch Verwendung des quadrierten Radius des linksventrikulären Ausflusstraktes

$$A_{(LVOT)} = \pi \times r_{(LVOT)}^2$$

**H) Velocity-Time-Integral des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT-VTI):**

Messung aus dem apikalen 5-Kammerblick. Der PW-Doppler wurde über den linksventrikulären Ausflusstrakt platziert und die Konturen der Hüllkurve des vorwärts gerichteten Flusses wurden umfahren. Die Geschwindigkeiten werden somit für den gesamten Zeitraum der Ejektionsphase über die Zeit integriert. Die Einheit ist Zentimeter (18).

I) Schlagvolumen über dem linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT-SV):

Zur Berechnung des Schlagvolumens in Millilitern wurde die Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes mit dem Velocity-Time-Integral multipliziert:

$$SV_{(LVOT)} = \pi \times r_{(LVOT)}^2 \times VTI_{(LVOT)}$$

J) Forward-Ejektionsfraktion (FOR-EF):

Die FOR-EF entspricht dem Schlagvolumen in Bezug auf das enddiastolische Volumen. Das errechnete Schlagvolumen wurde durch das gemittelte enddiastolische Volumen aus 2- und 4-Kammerblick dividiert.

K) S'-Wave im Gewebedoppler über der Mitralklappe (S'-Wave):

Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus während der Systole, der PW-Doppler wurde über dem lateralen Anulus des Mitralklappenrings angelegt. Somit konnte die Gewebegeschwindigkeit vor Ort ermittelt werden (18).

L) E'-Wave im Gewebedoppler über der Mitralklappe (E'-Wave):

Geschwindigkeit über dem lateralen Mitralklappenannulus während der aktiven, frühen Füllung des linken Ventrikels. Die Anlotung erfolgte wie bei der S'-Wave (18).

M) Maximale Geschwindigkeit zur Frühdiastole (MVE):

Die Messung erfolgte im 4-Kammerblick mit Hilfe des PW-Dopplers über der Mitralklappe. Die E-Welle entspricht der frühen Füllungsphase des linken Ventrikels. Dokumentiert wurde die maximale Geschwindigkeit (18).

N) Quotient aus MVE und E'-Wave (MVE/E'-Wave):

Dieser Quotient entspricht dem Verhältnis zwischen der maximalen Geschwindigkeit des passiven Blutstroms in der frühen Diastole und der Geschwindigkeit des Mitralklappenannulus in dieser Phase. Ein Wert > 15 wird als sicheres Zeichen einer diastolischen Dysfunktion gewertet (47).

O) Dp/dt über der Mitralklappe (MV dp/dt):

Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels. Sie wird mittels CW-Doppler des MV-Regurgitationsjets ermittelt.

Alle Werte wurden an drei verschiedenen Herzaktionen gemessen und der Mittelwert für die Studie verwendet.

Zur Untersuchung der Interobserver-Reliabilität wurden die Echokardiographien von 26 zufällig ausgewählten Patienten zusätzlich von einem erfahrenen Untersucher ausgewertet. Die Auswertung erfolgte unabhängig voneinander. Anschließend erfolgte ein statistischer Vergleich der Daten mittels T-Test.

### **3.4 Statistik**

#### **3.4.1 Deskriptive Analyse**

Zur Vorbereitung auf die weiterführende Datenverarbeitung wurde zunächst eine deskriptive Analyse der erhobenen Parameter durchgeführt.

Um die Patientenpopulation besser darzustellen, wurden Geschlecht und Körpermaße des Patientenkollektives beschrieben. Das mittlere Alter der Echokardiographien in Bezug auf die Operation wurde ermittelt.

Die in der Echokardiographie gemessenen metrischen<sup>1</sup> Daten wurden auf ihre Häufigkeit und ihre Verteilungsmuster überprüft. Als Maß für die Abweichung vom Mittelwert wurde die statistische Varianz angegeben und über die Quadratwurzel der Varianz die Standardabweichung. Zusätzlich wurde die Schiefe der Parameter ermittelt. Die graphische Darstellung erfolgte über ein Histogramm (49,50).

#### **3.4.2 Testung auf Normalverteilung**

Zur Testung auf Normalverteilung erfolgten der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test. Letzterer besitzt eine höhere Trennschärfe daher eine stärkere Aussagekraft (48). Zudem wurde mit einem Q-Q-Diagramm und einem trendbereinigtem Q-Q-Diagramm die Verteilung der Daten graphisch dargestellt. Das

---

<sup>1</sup> **Metrische Daten:** Daten, deren Werte-Differenz der Rangordnung der Merkmalsunterschiede entspricht und die dadurch miteinander verglichen werden können. Sie werden auch als metrisch- oder intervallskaliert bezeichnet, was einem der drei möglichen Skalenniveaus von statistischen Daten entspricht. Die Skala an sich wird durch äquidistante (= gleichabständige) Messwerte gebildet.

Die beiden anderen statistischen Skalen sind:

- Rang-/Ordinal-Skala: Nach Rangzahlen gestaffelte Merkmale ohne Äquidistanz der Messwerte
- Kategorial-/Nominal-Skala: Gruppierte Merkmale ohne Rangvergleich

Details siehe (48).

Zur weiteren Messung der Daten wurde sich auf den zentralen Grenzwertsatz von de Moivre (1730) und Laplace (1812) (48,51) bezogen, wonach bei ausreichender Stichprobengröße weitere parametrische Test möglich sind.

#### 3.4.3 Lineare Korrelation

Die lineare Korrelation beschreibt in welchem statistischen Zusammenhang verschiedene Datensätze zueinander stehen. Der Korrelationskoeffizient kann Werte von 1 bis -1 annehmen. 1 bedeutet hierbei eine perfekt positive Korrelation und -1 eine perfekt negative Korrelation. Den Wert Null nimmt der Koeffizient an, wenn die Variablen unkorreliert sind. Es wurde in dieser Studie geprüft, ob Parameter präoperativ mit der postoperativen Ejektionsfraktion des 4-Kammerblicks und der biplanen Messung korrelieren (49).

#### 3.4.4 T-Test-Paarung

Bei dem T-Test von verbundenen Stichproben beschreibt die Nullhypothese die Gleichheit der Daten. Mit anderen Worten erlaubt ein signifikanter Wert das Verwerfen der Annahme, dass die Mittelwerte prä- und postoperativ gleich sind. Alle Parameter wurden auf ihre statistische Veränderung prä- zu postoperativ untersucht.

#### 3.4.5 Regression

Um den Einfluss und die Vorhersagekraft unabhängiger Variablen auf die postoperative Ejektionsfraktion zu prüfen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden sowohl Modelle mit einzelnen Parametern als auch Modelle mit multiplen unabhängigen Variablen verwendet. (49)

Es erfolgte eine Prüfung der Voraussetzungen für die Regressionsanalysen:

- *Durbin-Watson-Wert* zur Prüfung ob die Residuen unabhängig sind. Dazu sollte der Wert nahe 2 sein, oder mindestens zwischen 1 und 3 liegen.
- *Kollinearitätsstatistik* zum Ausschluss von Multikollinearität. Hierzu wird ein Varianz Inflationsfaktor (VIF) von  $< 5$  und der Konditionsindex  $< 30$  gefordert.
- *Residuenstatistik* zum Ausschluss extremer Ausreißer.
- *Homoskedasizität und Linearität* der Parameter durch ein Streudiagramm der standardisierten Residuen gegen die vorhergesagten Werte.
- *Normalverteilung der Residuen* durch einen Quantil-Plot (Q-Q-Diagramm)

Bei den vorliegenden Tests wurde Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Studie

Die Auswertung der prä- und postoperativen Echokardiographien erfolgte an 109 Patienten mit operativ versorgter Mitralklappeninsuffizienz.

Unter der Population gab es 72 Männer und 37 Frauen (66,1% zu 33,9%).

Die präoperative Echokardiographie lag im Mittel 92 ( $\pm 157$ ) Tage vor dem OP-Datum.

Postoperativ wurde die Untersuchung im Mittel nach 136 ( $\pm 230$ ) Tagen durchgeführt.

Die Patienten wurden 9,1 ( $\pm 5$ ) Stunden postoperativ beatmet und verblieben 3,2 ( $\pm 3,8$ ) Tage auf Intensivstation.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik.

		Häufigkeit relativ		Häufigkeit absolut	
<b>Geschlecht</b>	♂	66,1%		72	
	♀	33,9%		37	
		Häufigkeit	Min	Max	Mittelwert [Abweichung]
<b>Patientenalter [j]</b>		109	24	89	64,62 [ $\pm 12,78$ ]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>		107	17	50	26,25 [ $\pm 5,25$ ]
<b>Echoalter präoperativ [d]</b>		109	0	843	92,05 [ $\pm 156,95$ ]
<b>Echoalter postoperativ [d]</b>		109	1	1156	136,34 [ $\pm 229,93$ ]
<b>Intensivzeit [d]</b>		109	0	29	3,18 [ $\pm 3,76$ ]
<b>Beatmungsdauer [h]</b>		109	0	23	9,05 [ $\pm 4,99$ ]

**Legende:** Deskriptive Parameter zur Patientenpopulation der durchgeführten Studie.

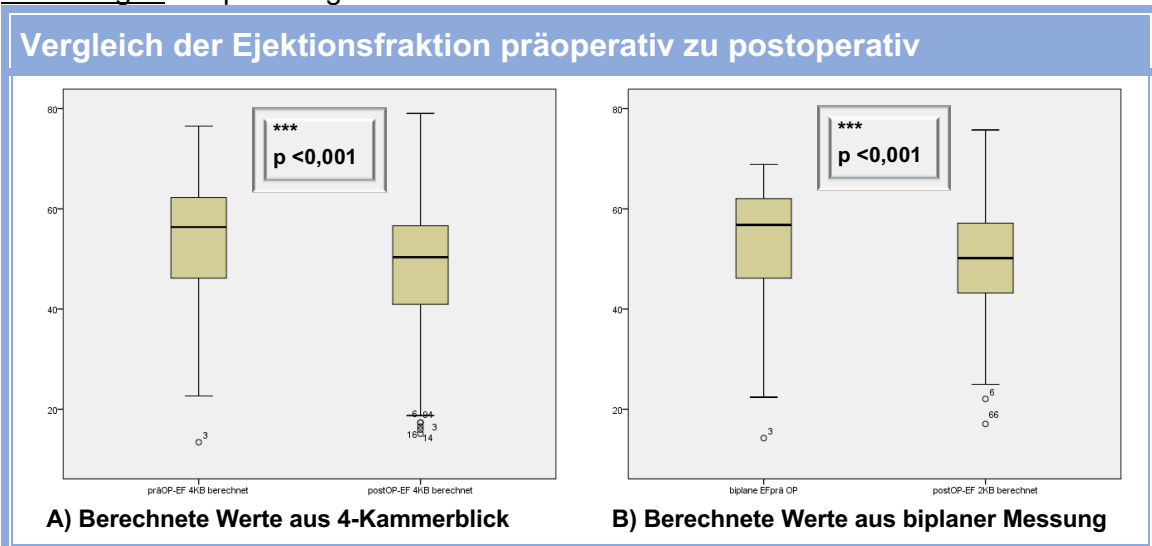
Eine 4-Kammerblick-LV-EF und die dafür notwendigen Parameter konnten bei 108 von 109 Patienten präoperativ berechnet werden, die 2-Kammerblick LV-EF war bei 83 von 109 Patienten zu ermitteln, demnach konnte die biplane LV-EF bei 82 Patienten berechnet werden.

#### 4.1.1 Parametervergleich prä- zu postoperativ:

Eine Übersicht über den perioperativen Verlauf der Ejektionsfraktion ist in Abbildung 4 und Tabelle 8 zusammengefasst.

Die postoperative LV-EF war signifikant niedriger als die präoperative LV-EF, sowohl in Bezug auf die Messung im 4-Kammerblick als auch die biplane Messung. Im 4-Kammerblick betragen die Werte 53,03% ( $\pm 12,47\%$ ) versus 47,37% ( $\pm 13,17\%$ ). Das ergibt eine Differenz von 5,66 ( $\pm 10,36\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Abbildung 4: Boxplot-Vergleich.



**Legende:** Sowohl die LV-EF des 4-Kammerblicks, als auch die biplane LV-EF sanken signifikant im prä-zu postoperativen Vergleich.

Bei der biplanen Messung betrug die Differenz 4,22% ( $\pm 8,55\%$ ;  $p < 0,001$ ). Die LV-EF sank von 52,21% ( $\pm 12,39\%$ ) auf 48,99% ( $\pm 11,62\%$ ). Viele gemessene Parameter zeigten nur eine schwache Veränderung postoperativ.

Tabelle 8: Mittelwert-Vergleiche.

<i>Gepaarter T-Test</i>			
Variable	Präoperativ	$\Delta$ (präOP-postOP)	Signifikanz
	Postoperativ		
LV-EDD 2KB [mm]	4,90 ( $\pm 0,81$ )	0,29 ( $\pm 0,89$ )	0,014*
	4,61 ( $\pm 0,87$ )		
LV-ESD 2KB [mm]	3,53 ( $\pm 0,86$ )	0,00 ( $\pm 0,75$ )	0,995
	3,53 ( $\pm 0,97$ )		
LV-EDA 2KB [mm <sup>2</sup> ]	35,40 ( $\pm 9,02$ )	1,87 ( $\pm 7,92$ )	0,072
	33,52 ( $\pm 8,75$ )		
LV-ESA 2KB [mm <sup>2</sup> ]	22,00 ( $\pm 8,33$ )	-0,35 ( $\pm 6,15$ )	0,662
	22,35 ( $\pm 8,23$ )		
LV-EDV 2KB [ml/m <sup>2</sup> ]	129,77 ( $\pm 50,01$ )	13,87 ( $\pm 46,33$ )	0,024*
	115,89 ( $\pm 50,01$ )		
LV-ESV 2KB [mm/m <sup>2</sup> ]	62,55 ( $\pm 37,53$ )	0,55 ( $\pm 27,00$ )	0,876
	62,00 ( $\pm 39,52$ )		
LV-EF 2KB [%]	53,84 ( $\pm 12,93$ )	4,60 ( $\pm 9,57$ )	< 0,001***
	49,23 ( $\pm 11,87$ )		
LV-EDD 4KB [mm]	4,76 ( $\pm 0,83$ )	0,03 ( $\pm 2,31$ )	0,905
	4,73 ( $\pm 2,34$ )		
LV-ESD 4KB [mm]	3,43 ( $\pm 0,85$ )	-0,04 ( $\pm 0,73$ )	0,617
	3,46 ( $\pm 0,87$ )		

<b>Gepaarter T-Test – Fortsetzung</b>			
<b>Variable</b>	<b>Präoperativ</b>	<b>Δ (präOP-postOP)</b>	<b>Signifikanz</b>
	<b>Postoperativ</b>		
<b>LV-EDA 4KB [mm<sup>2</sup>]</b>	34,01 (±9,80)	1,36 (±8,23)	0,092
	32,66 (±8,80)		
<b>LV-ESA 4KB [mm<sup>2</sup>]</b>	20,92 (±8,42)	-1,48 (±6,86)	0,028*
	22,40 (±8,56)		
<b>LV-EDV 4KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	123,46 (±53,67)	11,12 (±46,77)	0,016*
	112,35 (±48,90)		
<b>LV-ESV 4KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	60,26 (±39,79)	-1,69 (±28,42)	0,541
	61,95 (±40,06)		
<b>LV-EF 4KB [%]</b>	53,03 (±12,47)	5,66 (±10,36)	< 0,001***
	47,37 (±13,17)		
<b>LV-EDV biplan [ml/m<sup>2</sup>]</b>	130,05 (±49,41)	16,08 (±46,86)	0,01**
	113,97 (±46,19)		
<b>LV-EF biplan [%]</b>	53,21 (±12,39)	4,22 (±8,55)	< 0,001***
	48,99 (±11,62)		
<b>LVOT-D [mm]</b>	1,99 (±0,27)	-0,03 (±0,24)	0,305
	2,01 (±0,26)		
<b>LVOT-A [mm<sup>2</sup>]</b>	3,15 (±0,87)	-0,08 (±0,75)	0,352
	3,23 (±0,81)		
<b>LVOT-VTI [cm]</b>	19,11 (±4,78)	0,59 (±3,45)	0,553
	18,52 (±5,36)		
<b>LVOT-SV [ml]</b>	56,86 (±7,86)	-2,17(±17,21)	0,657
	59,03 (±17,26)		
<b>S'-Wave [cm/s]</b>	7,66 (±3,28)	1,23 (±2,95)	0,053
	6,43 (±1,93)		
<b>E'-Wave [cm/s]</b>	8,62 (±2,97)	0,46 (±3,32)	0,506
	8,16 (±2,59)		
<b>MVE [cm/s]</b>	115,37 (±42,09)	-13,09 (±48,80)	0,079
	128,47 (±36,46)		
<b>MVE/E'-Wave</b>	13,81 (±7,30)	-3,70 (±8,24)	0,043*
	17,51 (±7,65)		
<b>MV dp/dt [mmHg/s]</b>	640,00 (±0)	Nicht ermittelbar bei nur einer Paarung.	
	581,82 (±0)		
<b>FOR-EF [%]</b>	52,65 (±21,53)	-1,59 (±13,06)	0,709
	54,24 (±21,15)		

**Legende:** Gepaarte T-Tests aller gemessenen Parameter zum Vergleich der Mittelwerte prä-zu postoperativ.

#### 4.1.2 Korrelationen

Die präoperative LV-EF korrelierte mit der postoperativen LV-EF, ebenso wie die Volumina, die Durchmesser und die Flächen des linken Ventrikels. Dies gilt sowohl für

die LV-EF des 4-Kammerblicks als auch für die biplane LV-EF (Tabelle 9 & Abbildung 5).

Tabelle 9: Lineare Korrelation.

Präoperative Parameter		LV-EF biplan post-OP	LV-EF 4KB postOP
<b>LV-EDD 2KB [mm]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,407**	-0,328**
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,003
<b>LV-ESD 2KB [mm]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,614***	-0,570***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDA 2KB [mm<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,367**	-0,359**
	Signifikanz (2-seitig)	0,004	0,001
<b>LV-ESA 2KB [mm<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	- 0,593***	- 0,550***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDV 2KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,411**	-0,389***
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	< 0,001
<b>LV-ESV 2KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	- 0,621***	- 0,571***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EF 2KB [%]</b>	Korrelation nach Pearson	0,701***	0,662***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDD 4KB [mm]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,246*	-0,254**
	Signifikanz (2-seitig)	0,035	0,008
<b>LV-ESD 4KB [mm]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,532***	-0,519***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDA 4KB [mm<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,218	-0,246*
	Signifikanz (2-seitig)	0,062	0,011
<b>LV-ESA 4KB [mm<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,504***	-0,486***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDV 4KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,245*	-0,271**
	Signifikanz (2-seitig)	0,036	0,005
<b>LV-ESV 4KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,533***	-0,500***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EF 4KB [%]</b>	Korrelation nach Pearson	0,715***	0,675***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LV-EDV biplan [ml/m<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,367**	-0,341**
	Signifikanz (2-seitig)	0,004	0,002
<b>LV-EF biplan [%]</b>	Korrelation nach Pearson	0,748***	0,694***
	Signifikanz (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
<b>LVOT-D [cm]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,101	-0,071
	Signifikanz (2-seitig)	0,424	0,502
<b>LVOT-A [cm<sup>2</sup>]</b>	Korrelation nach Pearson	-0,100	-0,068
	Signifikanz (2-seitig)	0,428	0,522
<b>LVOT-VTI [cm]</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	n <30
	Korrelation nach Spearman	0,075	0,026
	Signifikanz (2-seitig)	0,746	0,901
<b>LVOT-SV [ml]</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	n <30
	Korrelation nach Spearman	-0,195	-0,222
	Signifikanz (2-seitig)	0,409	0,285

Präoperative Parameter - Fortsetzung		LV-EF biplan post-OP	LV-EF 4KB postOP
<b>S'-Wave [cm/s]</b>	Korrelation nach Pearson	0,123	0,238
	Signifikanz (2-seitig)	0,517	0,145
<b>E'-Wave [cm/s]</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	0,205
	Korrelation nach Spearman	0,153	-
	Signifikanz (2-seitig)	0,427	0,217
<b>MVE [cm/s]</b>	Korrelation nach Pearson	0,101	0,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,511	0,997
<b>MVE/E'-Wave</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	-0,114
	Korrelation nach Spearman	-0,048	-
	Signifikanz (2-seitig)	0,810	0,506
<b>MV dp/dt [mmHg/s]</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	n <30
	Korrelation nach Spearman	0,301	0,342
	Signifikanz (2-seitig)	0,369	0,253
<b>FOR-EF [%]</b>	Korrelation nach Pearson	n <30	n <30
	Korrelation nach Spearman	0,420	0,222
	Signifikanz (2-seitig)	0,083	0,321

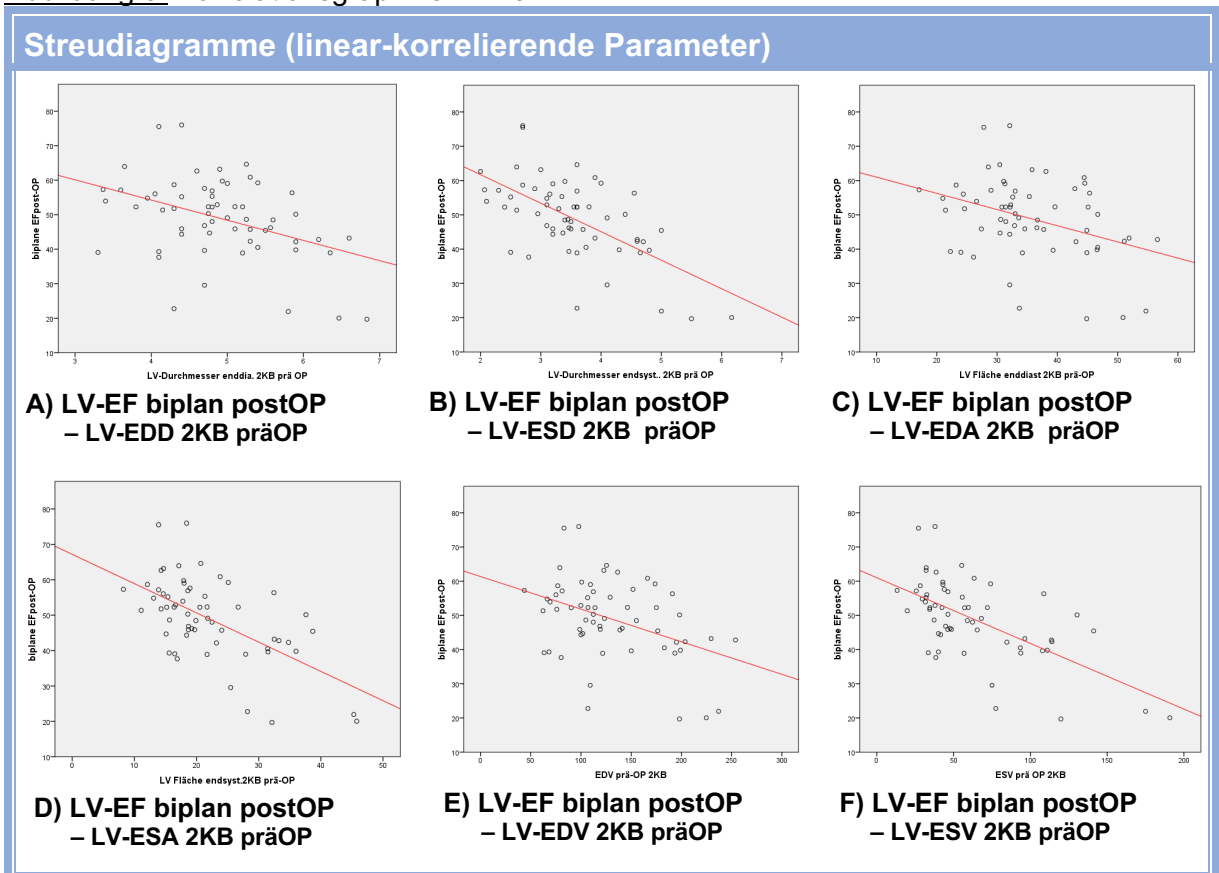
**Legende:** Es erfolgte die Berechnung der Korrelation nach Pearson von allen präoperativen Parametern zur postoperativen biplanen Ejektionsfraktion. Bei fehlender Normalverteilung und  $n < 30$ , wurde eine Korrelation nach Spearman verwendet.

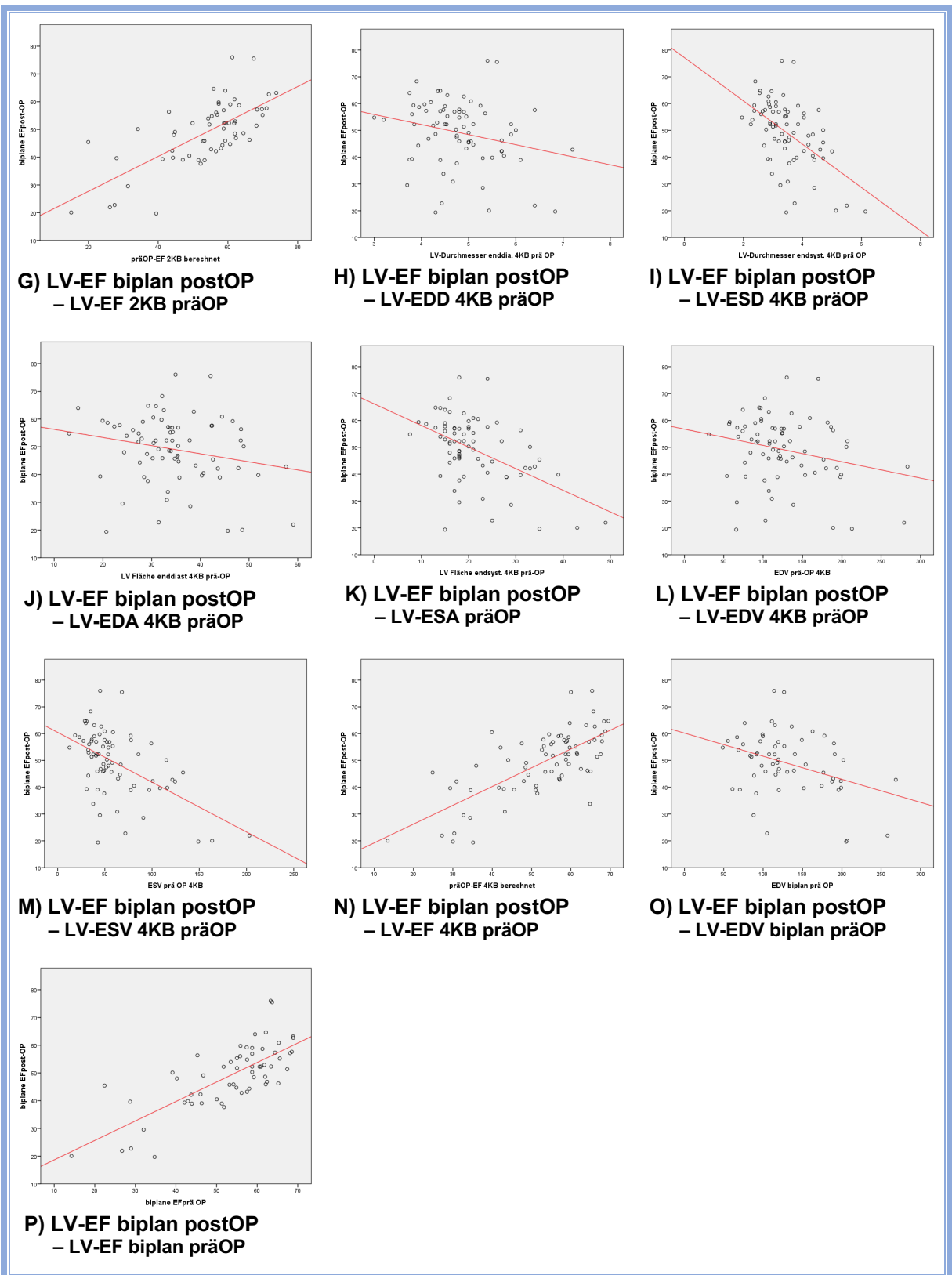
\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\*\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

Abbildung 5: Korrelationsgraphiken – Teil 1.

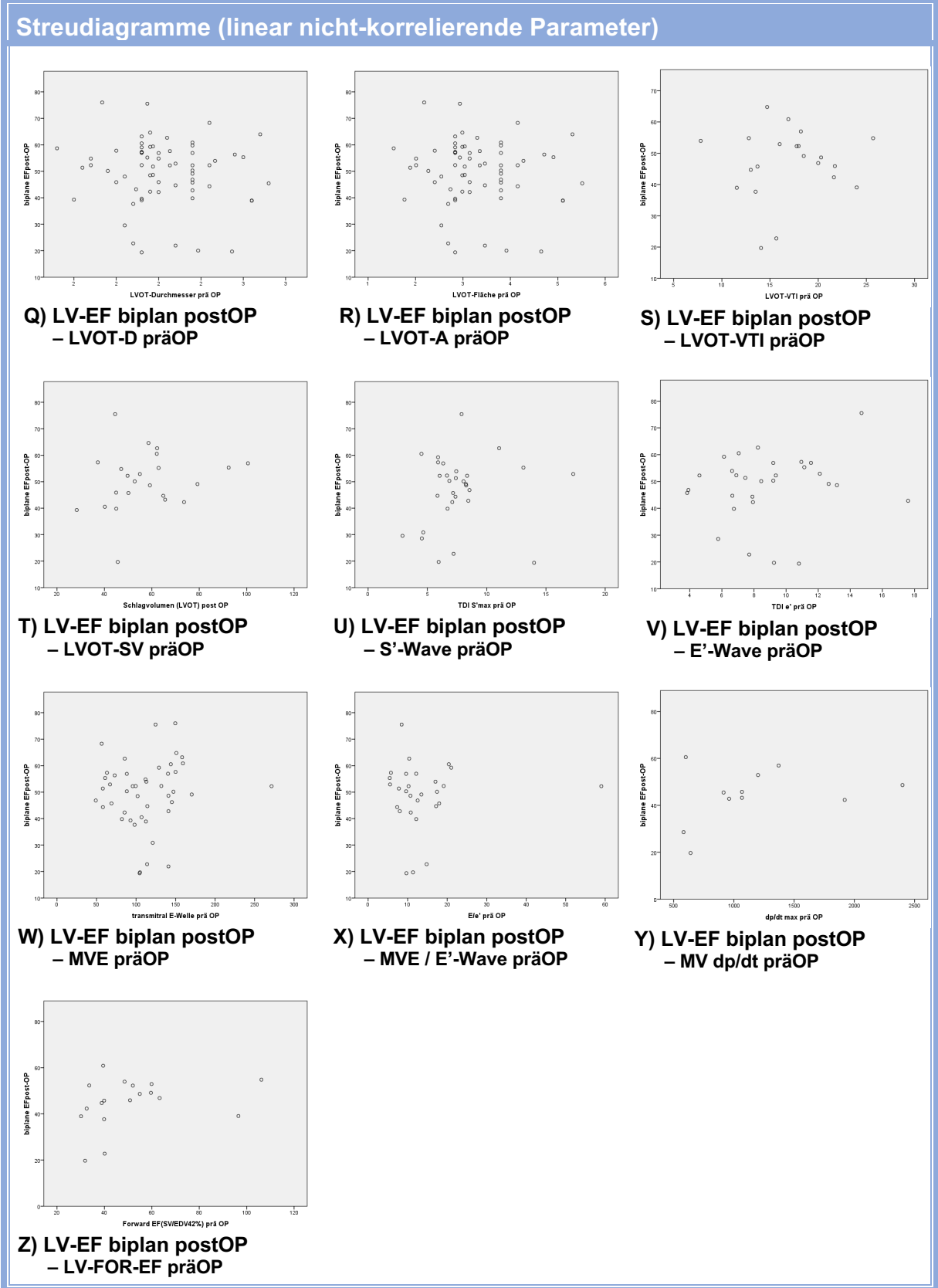




**Legende:** Korrelationsgraphiken der präoperativen Parameter mit signifikanter Korrelation zur postoperativen bipanen LV-EF.

Die anderen Parameter zeigten weder im Vergleich zur postoperativen LV-EF des 4-Kammerblicks noch zu der postoperativ bipanen LV-EF eine signifikante Korrelation. Dies ist in Abbildung 6 und Tabelle 9 dargestellt.

Abbildung 6: Korrelationsgraphiken – Teil 2.

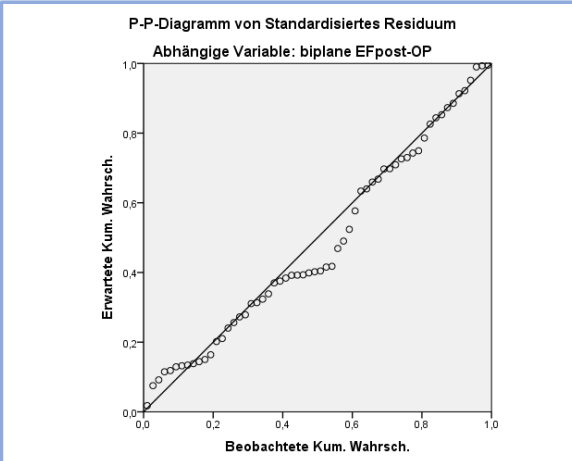
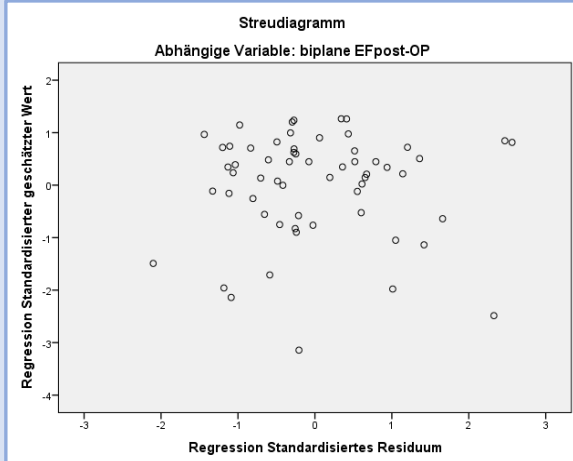


**Legende:** Korrelationsgraphiken der präoperativen Parameter ohne signifikante Korrelation zur postoperativen biplanen LV-EF.

### 4.1.3 Regressionsanalyse

In der linearen Regression ergaben alle LV-EF-Messungen präoperativ einen signifikanten Vorhersagewert für die postoperative biplane LV-EF. Die biplane LV-EF ergab die beste Vorhersagekraft der einfachen Regressionsmodelle mit einem korrigierten R-Quadrat vom 0,56 ( $\pm 7,7$ ), siehe hierzu Tabelle 10.

Tabelle 10: Regressionsmodell I.

Modellzusammenfassung I		LV-EF biplan präOP*	Konstante
<b>R<sup>2</sup> (Standardfehler)</b>		0,56 ( $\pm 7,77$ )	-
<b>ANOVA-Signifikanz</b>		< 0,001	-
<b>Regressionskoeffizienten (Standardfehler)</b>		0,70 ( $\pm 0,08$ )	11,67 ( $\pm 4,46$ )
<b>Koeffizienten-Signifikanz</b>		< 0,001	0,011
<b>95%-Konfidenz-Intervall</b>	<b>Obergrenze</b>	0,87	20,59
	<b>Untergrenze</b>	0,54	2,74
<b>Regressionsformel:</b> LV-EF biplan postOP = 11,67 · 0,7 · LV-EF biplan präOP			
Prüfung der Voraussetzungen		Signifikanz-Werte	
<b>Durbin-Watson-Statistik</b>		2,39	~ 2
<b>Kollinearitäts-Statistik (VIF <math>\pm</math> Toleranz)</b>		1,0 ( $\pm 1,0$ )	< 5
<b>Konditionsindex der Kollinearität</b>		8,77	< 30
<b>Standardisierte Residuen</b>		Keine (Max. 2,56)	< $\pm 3$
<b>Graphische Kriterienprüfung</b>			
			

**Legende:** Einfache lineare Regressionsanalyse bezogen auf die biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion postoperativ. \* Eingeschlossene Variable: Präoperativ biplan-errechnete linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Zweitbester einzelner Parameter zur prädiktiven Vorhersage der postoperativen biplanen LV-EF war die 4-Kammerblick LV-EF mit einem korrigierten R-Quadrat von 0,51 ( $\pm 8,63$ ), siehe hierzu Tabelle 11.

Tabelle 11: Regressionsmodell II.

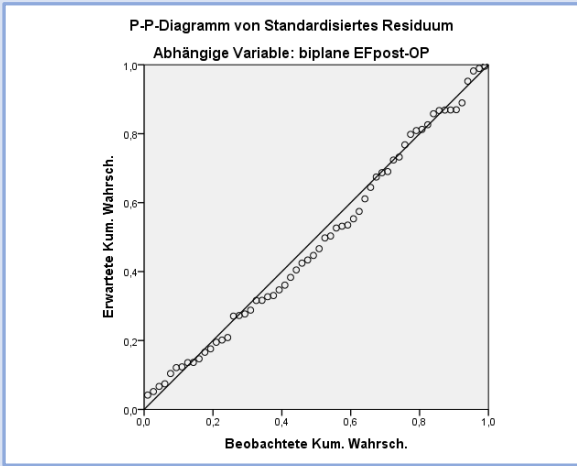
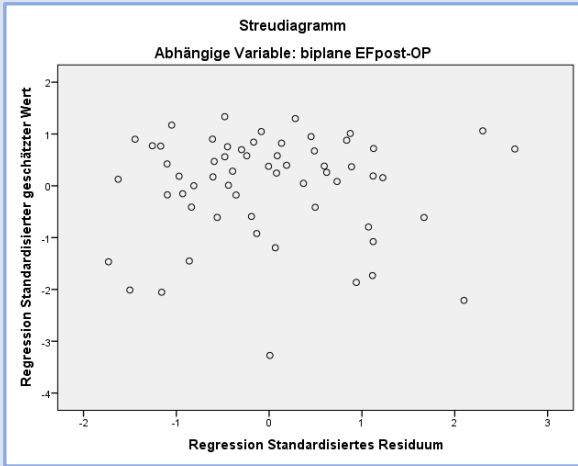
Modellzusammenfassung II		LV-EF 4KB präOP*	Konstante
<b>R<sup>2</sup> (Standardfehler)</b>		0,51 (±8,63)	-
<b>ANOVA-Signifikanz</b>		< 0,001	-
<b>Regressionskoeffizienten (Standardfehler)</b>		0,70 (±0,08)	12,23 (±4,37)
<b>Koeffizienzen-Signifikanz</b>		< 0,001	< 0,001
<b>95%-Konfidenz-Intervall</b>	<b>Obergrenze</b>	0,86	20,93
	<b>Untergrenze</b>	0,54	3,53
<b>Regressionsformel:</b> LV-EF biplan postOP = 12,23 · 0,7 · LV-EF 4KB präOP			
Prüfung der Voraussetzungen		Signifikanz-Werte	
<b>Durbin-Watson-Statistik</b>		2,36	~ 2
<b>Kollinearitäts-Statistik (VIF ± Toleranz)</b>		1,0 (±1,0)	< 5
<b>Konditionsindex der Kollinearität</b>		8,58	< 30
<b>Standardisierte Residuen</b>		Keine (Max. -2,77)	< ±3
<b>Graphische Kriterienprüfung</b>			

**Legende:** Einfache lineare Regressionsanalyse bezogen auf die biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion postoperativ. \* Eingeschlossene Variable: Präoperativ aus dem 4-Kammerblick errechnete linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Neben den präoperativen Ejektionsfraktionen stellten sich die endsystolischen Parameter des 2-Kammerblicks, das endsystolische Volumen, der endsystolische Durchmesser und die endsystolische Fläche des 2-Kammerblicks, als signifikant-prädiktive Werte heraus.

Ein Modell der multiplen Regression konnte die Vorhersagekraft der biplanen LV-EF auf die postoperative biplane LV-EF übersteigen. In Kombination aus präoperativer LV-EF des 4-Kammerblicks und dem endsystolischen Durchmesser des 2-Kammerblicks ergab sich ein signifikantes Modell zur Vorhersage der postoperativen biplanen LV-EF mit einem korrigierten R-Quadrat von 0,57 (± 7,64), siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Regressionsmodell III.

Modellzusammenfassung III		LV-ESD 2KB präOP*	LV-EF 4KB präOP**	Konstante
<b>Korrigiertes R<sup>2</sup> (Standardfehler)</b>		0,57 (±7,64)		-
<b>ANOVA-Signifikanz</b>		< 0,001		-
<b>Regressionskoeffizienten (Standardfehler)</b>		-2,44 (±1,61)	0,58 (±0,11)	27,27 (±10,53)
<b>Koeffizienzen-Signifikanz</b>		0,135	< 0,001	0,012
<b>95%-Konfidenz-Intervall</b>	<b>Obergrenze</b>	0,78	0,80	48,36
	<b>Untergrenze</b>	-5,66	0,36	6,17
<b>Regressionsformel:</b>				
$\text{LV-EF biplan postOP} = 27,27 \cdot [ (-2,44 \cdot \text{LV-ESD 2KB präOP}) + (0,58 \cdot \text{LV-EF 4KB präOP}) ]$				
Prüfung der Voraussetzungen				Signifikanz-Werte
<b>Durbin-Watson-Statistik</b>		2,45		~ 2
<b>Kollinearitäts-Statistik (VIF ± Toleranz)</b>		1,92 (±0,52)		< 5
<b>Konditionsindex der Kollinearität</b>		22,43		< 30
<b>Standardisierte Residuen</b>		Keine (Max. 2,65)		< ±3
<b>Graphische Kriterienprüfung</b>				
				

**Legende:** Multiple lineare Regressionsanalyse bezogen auf die biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion postoperativ. \* Eingeschlossene Variable I: Präoperativer linksventrikulär-endsystolischer Durchmesser im 2-Kammerblick. \*\* Eingeschlossene Variable II: Präoperativ im 4-Kammerblick errechnete linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

## 4.2 Interobserver-Reliabilität

Die Interobserver-Reliabilität wurde anhand von 26 Echokardiographien getestet. Die Echokardiographien wurden zufällig ausgewählt und von beiden Untersuchern (im Weiteren als Observer bezeichnet) getrennt bearbeitet.

Tabelle 13: Stichproben T-Test zur Interobserver-Reliabilität.

T-Test-Paarung (Mittelwert-Vergleich)		
Variable	$\Delta$ (Observer 1 – Observer 2)	P-Wert
<b>LV-ESA 4KB [mm<sup>2</sup>]</b>	- 0,71 ( $\pm$ 2,51)	0,162
<b>LV-EDV 2KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	- 0,22 ( $\pm$ 16,55)	0,954
<b>LV-EDV 4KB [ml/m<sup>2</sup>]</b>	1,68 ( $\pm$ 17,29)	0,624
<b>LV-EF 2KB [%]</b>	2,70 ( $\pm$ 6,71)	0,096
<b>LV-EF 4KB [%]</b>	0,97 ( $\pm$ 7,17)	0,506
<b>LV-EF biplan [%]</b>	0,86 ( $\pm$ 5,29)	0,456

**Legende:** Zur Testung der Interobserver-Reliabilität wurden Mittelwertvergleiche mittels T-Test herangezogen. Hier dargestellt sind die Parameter, welche zur Regressionsanalyse verwendet wurden.

Der Vergleich der Mittelwerte ergab keine signifikanten Unterschiede der verwendeten Parameter, siehe hierzu Tabelle 13.

## **5 Diskussion**

In dieser Studie konnte deutlich gezeigt werden, dass die LV-EF trotz der Kritik, die in den letzten Jahren aufgekommen ist, einer der führenden, wenn nicht der führende Parameter ist, um eine Vorhersage bezüglich der LV-Funktion nach operativer Versorgung einer Mitralklappeninsuffizienz zu treffen.

### **5.1 Diskussionsgrundlage**

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Bemühungen unternommen die Mitralklappeninsuffizienz diagnostisch besser darstellen zu können und eine Antwort darauf zu finden, zu welchem Zeitpunkt eine Therapie für den Patienten sinnvoll erscheint und mit welchem Outcome zu rechnen ist.

Es wurde gezeigt, dass die korrekte Beurteilung der Herzfunktion durch die veränderten Bedingungen deutlich erschwert sind. In dieser Studie wurde deutlich, dass dennoch die biplane LV-EF die bisher beste Methode ist, die postoperative Herzleistung vorherzusagen.

Die Beurteilung der linksventrikulären Herzleistung bei Mitralklappeninsuffizienz, sowie die Auswirkungen ihres Schweregrades auf die Funktionen des Herzens ist seit vielen Jahren eine kontroverse wissenschaftliche Diskussion.

Dies liegt vor allem an der großen Relevanz bezüglich einer Therapieentscheidung. Bei der Mitralklappeninsuffizienz gibt es zwar medikamentöse Therapieansätze, diese dienen jedoch meist nur der Symptomkontrolle. Die bleibende Therapieoption ist ein Eingriff, welcher, egal ob interventionell oder operativ, eine plötzliche und irreversible Veränderung der Hämodynamik zur Folge hat.

Idealerweise sollen die Bedingungen wiederhergestellt werden, welche vor Eintritt einer Mitralklappeninsuffizienz bestanden, also ein Herz, welches ohne Kompensationsmechanismen mühelos die im Alltag notwendige Leistung aufbringt. Ob dies der Fall sein wird, ob der Patient in vollem Maße von dem Eingriff profitiert und mit welchen Schwierigkeiten zu rechnen ist, das sind Überlegungen, welche vom jeweiligen Therapeuten im Voraus bedacht sein müssen.

Es ist bekannt, dass ein durch eine Mitralklappeninsuffizienz belastetes Herz mit der Zeit Schäden davonträgt. Diese können durch die Mitralklappeninsuffizienz selbst, die Fehlfunktion der Segelklappen oder auch als Folge von Umbauprozessen im Rahmen der Kompensationsmechanismen auftreten. Es besteht jedoch eine Diskrepanz

zwischen der tatsächlichen Schädigung und der häufig sehr langen asymptomatischen Phase der Patienten. Die Therapie sollte wenn möglich erfolgen, bevor irreversible Schäden entstanden sind. Andernfalls führt eine Operation zwar zu einem suffizienten Schluss der Mitralklappe, das Herz ist aber durch strukturelle Schäden mit den sich anpassenden Druckverhältnissen und der benötigten Pumpkraft überfordert. Eine in Realität sehr schlechte Leistung, zum Beispiel in Form eines schlechten systolischen Auswurfs, würde sich postoperativ demaskieren.

## **5.2 Bedeutung der Studienergebnisse**

Die echokardiographisch erhobenen Werte zur Ermittlung der postoperativen Herzleistung zeigten ein überraschend deutliches Bild.

Die in die Kritik geratene LV-EF bestätigte die Ursache der Kritik, indem sie auch in diesem Patientenkollektiv postoperativ signifikant sank. Es bestätigte sich in dieser Studie eine mittlere Differenz in der LVEF präoperativ versus postoperativ von ca. 5%. Das bestätigt die Vorwürfe, dass die LV-EF die tatsächliche Herzleistung präoperativ nicht korrekt darstellt. Gegebenenfalls werden Dysfunktionen, welche durch die Mitralklappeninsuffizienz bereits entstanden sind, durch die fehlerhaft hohe LV-EF übersehen. Aus dieser Erkenntnis stammen die Annahmen, die LV-EF könnte zu Fehlern im Rahmen der Therapieentscheidung führen.

Auf der anderen Seite zeigte sich die präoperative LV-EF jedoch sehr deutlich als der Parameter mit der besten Vorhersagekraft bezüglich der postoperativen LV-EF.

Wie in *Tabelle 8* dargestellt, veränderten sich auch andere Parameter durch die Operation.

Alle Durchmesser, Flächen und Volumina des linken Ventrikels korrelierten mit der postoperativen biplanen LV-EF und aus fast allen konnte ein signifikantes Regressionsmodell erstellt werden. Das beste Modell in der einfachen linearen Regression erhielt man jedoch durch die biplane LV-EF präoperativ zur Vorhersage der biplanen LV-EF postoperativ.

Die Ergebnisse der Parameter, welche in den letzten Jahren als Hoffnungsträger für neue Ansätze galten, konnten in dieser Studie nicht als solche bestätigt werden. Weder Gewebedopplerdaten, die FOR-EF, das Schlagvolumen, oder Messungen über dem LVOT konnten diesbezüglich neue wegweisende Möglichkeiten eröffnen. Es ergaben sich durch diese Parameter keine Korrelationen zur postoperativen Ejektionsfraktion und somit konnten auch keine signifikanten Regressionsmodelle

erstellt werden. Zwar wurden die bekannten Mängel der LV-EF auch in dieser Studie bestätigt, doch setzte die biplane LV-EF diesen, ihren großen Nutzen und auch ihre Überlegenheit gegenüber den anderen Parametern entgegen.

### **5.3 Eingliederung in die wissenschaftliche Diskussion**

Die Beobachtung über die sinkende LV-EF nach Operation an der Mitralklappe stimmt mit mehreren Studien überein, welche sich in den vergangenen Jahren mit dem komplexen Thema der Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz beschäftigt haben (52,53).

Das LV-EDV sank ebenfalls, sowohl in der Messung des 4-Kammerblicks als auch im 2-Kammerblick. Unter der Annahme, dass diese Reduktion durch das postoperative Wegfallen des Regurgitationsvolumens zustande kommt, wäre auch die sinkende LV-EF zu erklären. Hierzu würde auch passen, dass die FOR-EF zum präoperativen Wert nicht abnimmt.

In der Studie von Dupuis et al. (33) fiel die FOR-EF mit zunehmender Schwere der Erkrankungen deutlich ab, während die LV-EF gleichblieb. In den hier vorliegenden Daten hatten die FOR-EF und die LV-EF präoperativ mit im Mittel 53,21%  $\pm$ 12,39 (LV-EF) und 52,65%  $\pm$ 21,52 (FOR-EF) sehr ähnliche Werte. Die höheren Werte der Standardabweichungen der FOR-EF waren bereits bei Dupuis et al. (33) zu sehen. Gegebenenfalls ist dies ein Hinweis auf die noch weniger erprobte Messmethode, oder auf stärkere Schwankungen des Parameters insgesamt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz in milden bis schwere Stadien. Allerdings wurden die Patienten ausgeschlossen, welche bis zu 6 Monate nach Studienbeginn eine Operation der Mitralklappe benötigten. Da in dem vorliegenden Patientenkollektiv alle Patienten definitionsgemäß die Operationsindikation bereits erreicht hatten, wäre entsprechend den vorliegenden Daten von Dupuis et al. (33) zu erwarten gewesen, dass die FOR-EF insgesamt niedriger wäre, was sich jedoch nicht bestätigte.

Ein entscheidender Unterschied in dieser Studie war das Patientenkollektiv. Zum einen ist in der vorliegenden Studie das Einschlusskriterium die durchgeführte Operation, während bei Dupuis et al. (33) die Diagnose der Mitralklappeninsuffizienz allein entscheidend war und zum anderen handelte es sich dort um eine Auswahl primärer Mitralklappeninsuffizienzen.

Nach der Operation sank die LV-EF in der hier vorliegenden Studie deutlich ab, während die FOR-EF sich nicht signifikant veränderte, sodass die LV-EF postoperativ niedriger als die FOR-EF war,  $48,99\% \pm 11,62$  (LV-EF) zu  $54,24\% \pm 21,15$  (FOR-EF). Eine niedrigere präoperative LV-EF weist auf weitere Einflussfaktoren hin und geht mit einer stärkeren postoperativen Dysfunktion einher (27). Ob es sich um die Folge von Kompensationsmechanismen handelt, welche bei einer Mitralklappeninsuffizienz auftreten oder ob andere Herzerkrankungen eine niedrigere Ejektionsfraktion verursachen ist im Einzelfall schwer zu differenzieren.

Ein häufiger Diskussionspunkt ist, welche Werte überhaupt den wahren Zustand des Patienten widerspiegeln, sowohl prä- als auch postoperativ. Das NYHA-Stadium ist ein klinischer Parameter zur Beurteilung der Herzinsuffizienz und ein viel gebrauchtes Instrument. Auch hier kann eine entscheidende Rolle spielen, dass das Myokard bereits Veränderungen und einer latenten Dysfunktion unterliegt, während das klinische Empfinden der Patienten subjektiv noch gut ist. Zusätzlich ist das NYHA Stadium ein rein subjektiver Parameter. Patienten, welche sich bei einer leichten Dysfunktion unbeabsichtigt aus Wohlbefinden schonen, können auch zu einer verschobenen Selbsteinschätzung kommen. Tribouilloy et al. (54) beschrieben eine erhöhte postoperative Mortalität für Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz, welche bereits präoperativ symptomatisch waren.

Es sind also vor allem reproduzierbare und klar definierte Parameter notwendig, um die Mitralklappeninsuffizienz einschätzen zu können.

Der Versuch über die Messungen des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz selbst, beziehungsweise die direkt beeinflussenden Faktoren auf die Funktion und die Operationsfolgen zu schließen, wurde auch mehrmals unternommen. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass man bei gelungener Operation die präoperativ gemessenen Parameter nicht zu einem direkten Vergleich heranziehen kann. Dementsprechend dient hier wieder die LV-EF als Maß für die linksventrikuläre Funktion postoperativ.

Die EORA korreliert nur schwach mit der LV-EF (32). Für Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz konnten Yamano et al. (31) zeigen, dass das Regurgitationsvolumen ein signifikant prädiktiver Wert für die postoperative linksventrikuläre Funktion ist.

Auch hier wird deutlich, dass die LV-EF präoperativ durch verschiedene Parameter beeinflusst wird, welche in ihrer Gesamtheit die LV-EF bestimmen. Yamano et al. (31)

postulierten, dass ein Regurgitationsvolumen  $\geq 80\text{ml}$  als Parameter zur operativen Indikationsstellung verwendet werden könne.

Untersucht wurden bei Yamano milde Mitralklappeninsuffizienzen, bei denen eine gute Kompensation zu erwarten ist. Das könnte ein Hinweis darauf sein, warum die Volumenbelastung des linken Herzens und die daraus resultierenden strukturellen Umbauvorgänge anscheinend nur eine geringe Verfälschung der Vorhersagekraft des Regurgitationsvolumens ergaben.

Monin et al. (55) untersuchten, ob eine bessere Vorhersage der Operationsindikation durch die transösophageale Echokardiographie gewährleistet werden kann. Es zeigte sich, dass nur bei sehr wenigen Patienten ein zusätzlicher Nutzen gegeben war.

Die Beurteilung, ob andere Parameter die kardiale Situation im Gesamten besser beurteilen können ist bisher nicht ausreichend geklärt. Das Maß der heutigen Vergleiche und die Basis, auf die sich die verschiedenen Leitlinie stützen bleibt nach wie vor die LV-EF (42,15,26,11).

In der vorliegenden Studie hat sich die LV-EF, obwohl davon auszugehen ist, dass präoperativ keine absolut verlässlichen Werte gemessen werden konnten, als der beste signifikant-prädiktive Wert für die postoperative linksventrikuläre Funktion erwiesen. Die biplane LV-EF überstieg hierbei die LV-EF des 4-Kammerblicks in ihrer Vorhersage, obwohl weniger vollständige Datensätze zur biplanen LV-EF vorlagen. Limitierend war die Zahl der verwertbaren 2-Kammerblickdarstellungen.

Alle anderen signifikant-prädiktiven Parameter konnten die Vorhersagekraft nicht alleine übertreffen. Das Modell der multiplen Regression unter Einschluss der 4-Kammerblick LV-EF und des endsystolischen Durchmessers des 2-Kammerblicks zeigte einen minimal besseren Wert des korrigierten R-Quadrat.

In dem Bewusstsein, dass eine genaue Messung der linksventrikulären Leistung präoperativ durch die LV-EF nicht möglich ist, wurden zusätzlich Parameter gewählt, welche in anderer Weise über die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels Aufschluss geben können. Der Durchmesser des LVOT, seine Fläche, das Velocity-time-Integral über dem LVOT und das dort gemessene Schlagvolumen zeigten jedoch keine Korrelation zur postoperativen linksventrikulären Funktion. Ebenso verhielten sich die maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (MVE<sub>max</sub>) und die Gewebedopplermessungen S'-Welle (S'-Wave) und E'-Welle (E'-Wave) über dem lateralen Mitralklappenannulus. Beide Messungen veränderten sich nahezu nicht zur Messung vor der Operation. Agricola et al. (39) beschrieben hingegen die S'-Wave an

einem Patientenkollektiv mit primärer Mitralklappeninsuffizienz als einen signifikanten Vorhersagewert der linksventrikulären Funktion.

Die Messung der linksventrikulären Kontraktilität über MV dp/dt wies keine Korrelation zur postoperativen LV-EF auf. Die Messung konnte jedoch nur an 13 Patienten präoperativ und 11 Patienten postoperativ durchgeführt werden, da eine verwertbare CW-Dopplerdarstellung über der Mitralklappe selten festgehalten worden war.

#### **5.4 Aussage für den klinischen Alltag**

Für Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ist es eine weitreichende Entscheidung wann eine Operation durchgeführt wird. Sie sind wegen der Komplexität der Erkrankungen und der möglicherweise dauerhaften Folgeschäden, auf die qualifizierte Beratung und Leitung durch die behandelnden Ärzte angewiesen. Diese sind jedoch nur bei klarer Sachlage und gutem pathophysiologischem Verständnis in der Lage eine qualitativ hochwertige Empfehlung auszusprechen. Die LV-EF ist wichtiger Bestandteil der OP-Planung und des Entscheidungsprozesses.

Bei der Mitralklappeninsuffizienz fehlt es bis heute genau an dieser Klarheit in Bezug auf die Therapieempfehlung. Die LV-EF wird zurecht hinterfragt, weil, wie auch in dieser Studie klar wurde, die Messung Fehlern untersteht, welche bisher nicht ausgeräumt werden können.

Die Mitralklappeninsuffizienz und die darauffolgende, oder auch bereits bestehende linksventrikuläre Dysfunktion kann durch viele angeführte Parameter beschrieben werden. Diese Parameter sind jedoch im Rahmen des komplexen Geschehens nur Teilaspekte. Viele Parameter wurden bereits als signifikante Werte ermittelt und zeigten sich in anderen Studien wieder unzureichend.

Ein Grund für diese Inkongruenz ist mit großer Wahrscheinlichkeit das inhomogene Patientenkollektiv. Wie bereits beschrieben sind primäre und sekundäre Mitralklappeninsuffizienzen sehr unterschiedlich zu betrachten. Auf der anderen Seite können bei beiden im Verlauf Anzeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung auftreten. Die Unterscheidung was bei welchem Patienten die führende Rolle spielt ist nicht immer klar zu definieren. Auch andere Vorerkrankungen mit Minderung der Leistungsfähigkeit können starken Einfluss nehmen.

Viele Studien versuchen durch genaue Auswahl der Patienten eine leichter zu interpretierende Aussage zu erhalten. Hierbei wird häufig die primäre

Mitralklappeninsuffizienz, oder sogar nur ein Krankheitsbild betrachtet. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz oder nicht kardialen Zusatzerkrankungen werden häufig ausgeschlossen, während bei anderen, wie auch in dieser Studie, die Gesamtheit der Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz einbezogen wird.

Eine isolierte Mitralklappeninsuffizienz ohne zusätzliche Erkrankungen, welche die kardiale Funktion beeinträchtigen kann, ist deutlich einfacher pathophysiologisch nachzuvollziehen. Dennoch sind auch hier die Daten häufig kontrovers.

Ganz andere Grundvoraussetzungen bieten die sekundär, auf Basis einer kardialen Erkrankung entstandenen Mitralklappeninsuffizienzen. Zum einen kann sich die Pathophysiologie unterscheiden, zum anderen können auch die Patienten insgesamt multimorbide sein. Besonders mit steigendem Patientenalter ist eine klare Differenzierung immer weniger möglich.

Von speziellen Patientengruppen Rückschlüsse auf alle Patienten zu ziehen und Systematiken zu erkennen ist häufig ein notwendiges Mittel der Wissenschaft. Allerdings birgt es ganz besonders bei komplexen Erkrankungen wie der Mitralklappeninsuffizienz mit so vielseitigen Ansätzen auch die Gefahr wichtige Einflussfaktoren außer Acht zu lassen. Im klinischen Alltag ist es daher von besonderer Bedeutung die individuellen Bedingungen des einzelnen Patienten kritisch mit den Studienergebnissen zu vergleichen und mögliche Parameter zu wählen, welche ihre Aussagekraft trotz individueller Unterschiede nicht verlieren.

Auf der Suche nach prädiktiven echokardiographischen Daten sind viele Parameter untersucht worden. Einige dieser Untersuchungen bedürfen eines erfahrenen Untersuchers, weil sie bisher nicht in die klinische Routineuntersuchung aufgenommen sind. Die Genauigkeit der Untersuchung schwankt innerhalb des Patientenguts sehr stark. Während in der einen Untersuchung viele Parameter erhoben werden, beschränkt man sich bei anderen Patienten gegebenenfalls auf einzelne Werte. Ebenso schwankt die Qualität der Bilder, was in großem Maße durch den Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten, sowie die Fähigkeit zur Mitarbeit beeinflusst wird.

Eine genaue Messung ist vor allem dann entscheidend, wenn es sich um Parameter handelt, welche durch mehrere Variablen berechnet werden sollen, beispielsweise die FOR-EF.

Andere Parameter brauchen eine korrekte Anlotung, um die entscheidende Information zu bieten. Auf der einen Seite erfordern diese Untersuchungen Erfahrung, zum anderen gute Schallbedingungen. Leung et al. (36) verzichteten beispielsweise in ihrer Studie auf einige Messungen von MV dp/dt wegen schlechter Schallbedingungen. Insbesondere bei solchen Parametern wäre es wichtig eine gute Interobserver-Reliabilität zu gewährleisten und die Untersuchung prä- und postoperativ gegebenenfalls vom gleichen erfahrenen Untersucher durchführen zu lassen.

Diese Bedingungen im klinischen Alltag zu schaffen ist eine Herausforderung. Die Interobserver-Reliabilität ist schwer zu garantieren. Die Bedingungen variieren ebenso wie die Erfahrung des Untersuchers und die Parameter müssen im Zeit-/Nutzenvergleich bestehen. Ein Parameter, welcher eine genaue und zeitraubende Untersuchung erfordert und keinen gesicherten Nutzen bringt, wird nur sehr schwierig in den klinischen Alltag zu integrieren sein.

Im Hinblick auf diese Überlegungen bekommt die LV-EF noch größeren Stellenwert. Sie ist ein Parameter, welcher bereits in der Routineuntersuchung bei Patienten mit kardialen Beschwerden etabliert ist. Er wird von den Untersuchern im täglichen Gebrauch gut beherrscht und ist reproduzierbar. Im Bewusstsein, dass die LV-EF-Messung insbesondere bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ihre Schwächen hat, ist ihre rasche und einfache Messbarkeit und die Verwertbarkeit der Daten durch ihren bereits fest bestehenden Platz in der kardialen Diagnostik ein großer Vorteil. Zudem ist sie heutzutage der beste Wert zur signifikanten Vorhersage der postoperativen linksventrikulären Funktion.

## **5.5 Limitationen der Studie**

Diese Studie ist eine retrospektive Studie. Es wurden Echokardiographien von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz beurteilt, welche vor und nach der Operation angefertigt wurden. Es wurden sowohl primäre als auch sekundäre Mitralklappeninsuffizienzen berücksichtigt. Eine Differenzierung der Erkrankungsschwere wurde nicht durchgeführt, da das Einschlusskriterium die durchgeführte Operation war.

Im Rahmen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz wurden einige Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen eingeschlossen.

Die Echokardiographien wurden von unterschiedlichen Untersuchern und an unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Der Kenntnisstand der Untersucher ist retrospektiv nicht nachzuvollziehen.

Die Auswertung erfolgte unter Leitung eines erfahrenen Untersuchers, bei selbst geringer Erfahrung. Es erfolgte eine Stichprobentestung zur Überprüfung der Interobserver Reliabilität.

Kardiale Medikationen können die linksventrikulären Druckverhältnisse, sowie die Vor- und Nachlast verändern und somit Einfluss auf das Ergebnis der Studie nehmen. Eine Untersuchung auf Einflüsse der Medikamente erfolgte in der vorliegenden Studie nicht. Allerdings wurde die postoperative Echokardiographie mit im Mittel ca. 3 Monaten Abstand durchgeführt, sodass davon auszugehen ist, dass akute perioperative Einflüsse keine Rolle mehr spielten.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten nur an den echokardiographischen Bildern Messungen durchgeführt werden, für die in den entsprechenden Untersuchungen Bild- oder Videosequenzen festgehalten worden waren. Bei einigen Werten, wie zum Beispiel der Gewebedoppleruntersuchung, dem VTI, dem Schlagvolumen, oder der MV dp/dt führte das zu deutlichen Lücken im Datensatz. Diese lückenhaften Daten zeigen, dass viele Parameter noch nicht in die standardisierte Untersuchung aufgenommen worden sind. Sie werden aktuell lediglich bei besonderen Fragestellungen erhoben.

## **5.6 Weiterführende Denkansätze**

Die Ergebnisse dieser Studie geben der LV-EF als Parameter zur Messung der linksventrikulären Herzfunktion eine klare Rückendeckung. Es bleibt die Frage, ob es Möglichkeiten gibt die präoperative Dysfunktion klarer darzustellen, um die Unsicherheit bezüglich des Operationszeitpunktes zu mindern.

Leung et al. (36) konnte mit der Stressechokardiographie eine latente Dysfunktion darstellen und verwendete dennoch die LV-EF als führenden Parameter.

Auch das Regurgitationsvolumen bietet wie bereits beschrieben (31) zumindest bei primären Mitralklappeninsuffizienzen eine Möglichkeit die präoperative Situation besser einschätzen zu können. Ob sich diese Annahme auch für sekundäre

Mitralklappeninsuffizienzen nachweisen lässt, muss in weiteren Studien bestätigt werden.

Gegebenenfalls ist bei heutigem Wissensstand eine Kombination aus diesen Aspekten zu wählen, um eine individuelle Therapieentscheidung und eine gute Vorhersage treffen zu können.

Egal welche verschiedenen Parameter man wählt, um zu entscheiden: Die Grundlage ist der sichere Umgang mit den Messverfahren. Es ist sinnvoll weitere Studien durchzuführen, in denen auch für bisher seltener verwendete Parameter eine große Anzahl an Werten zur Verfügung steht.

2012 führten Witowski et al. (40) eine Studie an Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz durch, um den GLS diesbezüglich zu prüfen und fanden vielversprechende Hinweise, dass diese Form der globalen Herzleistungsmessung bei diesen Patienten großen Nutzen bringt. Auch hier sind sicherlich weitere Studien notwendig. Insbesondere ist die Aussagekraft auf das gesamte Patientenkollektiv, primäre und sekundäre Mitralklappeninsuffizienzen unterschiedlicher Schweregrade zu testen.

In Anbetracht der Daten zeigt sich, dass die bekannten Parameter zur Messung der globalen Herzleistung, führend mittels der LV-EF, die robustesten zu sein scheinen um einen verlässlichen Vorsagewert bezüglich der postoperativen Herzleistung bei Mitralklappeninsuffizienz zu erhalten. Wohingegen die speziellen Parameter zur Bestimmung der Teilaspekte häufig nur bei speziellen Patientengruppen sinnvoll zu verwerten sind. Die Schlussfolgerung kann zu dem Gedanken führen, dass eventuell andere Parameter, welche ähnlich global die Leistung des Herzens betrachten, wie der GLS, auch als gute Vorhersagewerte dienen könnten.

## **6 Zusammenfassung**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der LV-EF als präoperativer Parameter bei Mitralklappeninsuffizienz, sowie der Vergleich der LV-EF mit anderen echokardiographischen Parametern zur Detektion der besten Vorhersage der tatsächlichen postoperativen Herzleistung eines Patienten.

Die Auswertung der echokardiographischen Daten zwischen 2009-2013 an Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz unter chirurgischer Therapie haben gezeigt, dass die gemessene Ejektionsfraktion durch die Korrektur beziehungsweise den Ersatz der Mitralklappe signifikant abnimmt. Die LV-EF präoperativ ist somit tatsächlich kein vertrauenswürdiger Wert zur Bestimmung der wahren Herzleistung bei vorliegender Mitralklappeninsuffizienz.

Die Veränderungen, welche sich durch eine Insuffizienz der Mitralklappe am linken Herzen ergeben und deren hämodynamische, sowie strukturelle Folgen führen zu einer Fehlmessung, welche bis heute nicht sicher quantifiziert werden können.

Nach der korrigierenden Operation zeigt sich erst, wieviel der gemessenen Leistung tatsächlich übrigbleibt.

Dennoch zeigte sich, dass die gemessenen Parameter, welche in der Literatur als mögliche Alternative diskutiert werden, keine bessere Vorhersage der postoperativen Leistung bieten können. Die besten Vorhersagen in der linearen Regressionsanalyse waren durch die biplane LV-EF, sowie die LV-EF des 4-Kammerblicks zu treffen. Die Vorhersagekraft dieser Parameter war durch ein multiples Regressionsmodell minimal zu steigern. Hierbei wurde die LV-EF des 4-Kammerblicks mit dem endsystolischen Durchmesser des 2-Kammerblicks kombiniert.

Die weiteren untersuchten Parameter zeigten keine besseren Vorhersagewerte. Bei den Parametern des spektralen Gewebedopplers und auch anderen Parametern fehlte sogar jede Korrelation zur postoperativen LV-EF.

Die Ejektionsfraktion ist trotz der genannten Einschränkungen ein signifikante-prädiktiver Wert der postoperativen LV-EF, sie zeigt eine weitaus größere Vorhersagekraft als andere Parameter. Durch ihre regelmäßige und standardisierte Messung ist sie auch heute bereits im Alltag problemlos durchführbar.

In dieser Studie konnte die biplane Messung eine bessere Vorhersage treffen als die LV-EF des 4-Kammerblicks.

In Kombination mit anderen Untersuchungstechniken, wie zum Beispiel die Stress-Echokardiographie, oder die zusätzliche Messung des Regurgitationsvolumens könnte gegebenenfalls eine bessere präoperative Bestimmung der tatsächlichen Herzleistung gewährleistet werden. Hierzu sind weitere Studien notwendig. Ebenso könnte die GLS als eine weitere Form der globalen Herzleistungsmessung ein vielversprechender Ansatz sein die Herzleistung präoperativ korrekt zu bestimmen und postoperativ vorhersagen zu können. Weitere Daten sind hierzu dringend nötig, insbesondere bezüglich der sekundären Mitralklappeninsuffizienz.

Das vorliegende Thema beschäftigt Mediziner und Wissenschaftler seit langer Zeit. Zum aktuellen Zeitpunkt bleibt jedoch weiterhin das altbekannte Mittel der LV-EF die robusteste und praktikabelste Form die postoperative Herzleistung nach Mitralklappen-Operation vorherzusagen.

#### IV. Anhang

- Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH: PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas der Anatomie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme 2009.
2. Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S, Bauer C, Gay R, Rothenburger A (Hrsg.): Physiologie. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005.
3. Kox WJ, Spies CD, Kastrup M, Arden K, Kox-Spies (Hrsg.): Check-up Anästhesiologie: Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. 2., erw.aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer 2005.
4. Ho SY: Anatomy of the mitral valve. Heart 2002; 88: 5iv–10.
5. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, u. a.: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). European Journal of Echocardiography 2010; 11: 307–332.

6. Strandell B: Ruben Eriksson: Andreas Vesalius' first public anatomy at Bologna 1540. An eyewitness report by Baldasar Heseler. *Acta Medica Scandinavica* 2009; 168: 365–6.
7. Perloff JK, Roberts WC: The Mitral Apparatus. *Circulation* 1972; 46: 227–239.
8. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE: A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Heart* 1988; 59: 712–6.
9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M: Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; 368: 1005–1011.
10. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. *The Lancet* 2009; 373: 1382–1394.
11. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, u. a.: Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe* 2013; 7: 76–90.
12. Carpentier A: Cardiac valve surgery - The „French correction“. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1983; 86: 323–337.
13. Anderson B: *A sonographer's guide to the assessment of heart disease*. 2016.
14. Alegria-Barrero E, Franzen OW: Mitral Regurgitation – A Multidisciplinary Challenge. *European Cardiology Review* 2014; 9: 49.
15. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, u. a.: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 52: 616–664.
16. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, u. a.: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *American Society of Echocardiography (Hrsg.): Journal of the American Society of Echocardiography* 2003; 16: 777–802.
17. Hagendorff A, Stoebe S: *Basiswissen Echokardiografie - „Ars echocardiographica“*. Urban & Fischer/Elsevier 2017.
18. Flachskampf FA (Hrsg.): *Praxis der Echokardiografie*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2011; b-002-13410.
19. Yosefy C, Hung J, Chua S, u. a.: Direct Measurement of Vena Contracta Area by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography for Assessing Severity of Mitral Regurgitation. *The American Journal of Cardiology* 2009; 104: 978–983.
20. Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH, Gorlin R: Study of Left Ventricular Geometry

- and Function by B-Scan Ultrasonography in Patients with and without Asynergy. *N Engl J Med* 1974; 291: 1220–6.
21. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology* 1976; 37: 7–11.
  22. Wandt, Bojö, Tolagen, Wranne: Echocardiographic Assessment of Ejection Fraction in Left Ventricular Hypertrophy. *Clinical Physiology* 1999; 19: 197–8.
  23. Weihs W: Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion - Standardised Echocardiography. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2018; 25: 299–305.
  24. Feldman T, Kar S, Elmariah S, u. a.: Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation - 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66: 2844–2854.
  25. Frerker PDK-H, Kuck C: Pressemitteilung: Cardioband® - eine neue Ära der interventionellen Mitralklappenbehandlung? *Presstext DGK* 2016; .
  26. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, u. a.: Clinical practice guideline: Focused update 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2017 by the American Heart Association, Inc and the American College of Cardiology foundation 2017; 70: 252–289.
  27. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL: Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994; 90: 830–837.
  28. Lee EM, Shapiro LM, Wells FC: Superiority of mitral valve repair in surgery for degenerative mitral regurgitation. *European Heart Journal* 1997; 18: 655–663.
  29. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, u. a.: Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42: 458–463.
  30. Magne J, Pibarot P: Left Ventricular Systolic Function in Ischemic Mitral Regurgitation: Time to Look beyond Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013; 26: 1130–1134.

31. Yamano T, Gillinov AM, Wada N, u. a.: Doppler-derived preoperative mitral regurgitation volume predicts postoperative left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *American Heart Journal* 2009; 157: 875–882.
32. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ: Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000; 102: 1400–1406.
33. Dupuis M, Mahjoub H, Clavel M-A, u. a.: Forward Left Ventricular Ejection Fraction: A Simple Risk Marker in Patients With Primary Mitral Regurgitation. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6.
34. Tabayashi K, Endo M, Sadahiro M, u. a.: Assessment of left ventricular function in patients with mitral regurgitation. Value of the forward ejection fraction. *Tohoku J Exp Med* 1988; 155: 355–61.
35. De Simone R, Glombitza G, Hoda R, u. a.: Das Regurgitationsjetvolumen zur Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2006; 20: 144–50.
36. Leung DY, Griffin BP, Stewart WJ, Cosgrove DM, Thomas JD, Marwick TH: Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: Predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28: 1198–1205.
37. Huikuri HV, Ikaheimo MJ, Linnaluoto MMK, Takkunen JT: Left ventricular response to isometric exercise and its value in predicting the change in ventricular function after mitral valve replacement for mitral regurgitation. *The American Journal of Cardiology* 1983; 51: 1110–1115.
38. Pai RG, Bansal RC, Shah PM: Doppler-derived rate of left ventricular pressure rise. Its correlation with the postoperative left ventricular function in mitral regurgitation. *Circulation* 1990; 82: 514–520.
39. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, u. a.: Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90: 406–410.
40. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, u. a.: Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2012; 14: 69–76.
41. Stanton T, Leano R, Marwick TH: Prediction of All-Cause Mortality From Global

- Longitudinal Speckle Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2009; 2: 356–364.
42. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, u. a.: ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation* 2006; 114: e1–e148.
  43. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, u. a.: Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 1099–1106.
  44. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F, u. a.: B-Type Natriuretic Peptide in Organic Mitral Regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 2391–2397.
  45. Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, u. a.: Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41: 2280–2287.
  46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, u. a.: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28: 1–39.e14.
  47. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, u. a.: Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009; 4: 3–51.
  48. Sachs L, Hedderich J: *Angewandte Statistik. 12., vollst. neu bearb. Aufl.* Berlin: Springer 2006.
  49. Papula L: *Vektoranalysis, Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik, Fehler- und Ausgleichsrechnung. 4., verb. Aufl., Nachdr.* Braunschweig: Vieweg 2002. (Mathematik für Ingenieure und Naturwissenschaftler).
  50. Priestersbach A, Röhrig B, Prel J-B du, Gerhold-Ay A, Blettner M: *Descriptive Statistics.* *Deutsches Aerzteblatt Online* 2009; .
  51. Döring N, Bortz J: *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften. 5. vollständig überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer 2016. (Springer-Lehrbuch).
  52. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, u. a.: Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Results and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 1994; 24: 1536–1543.
  53. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, u. a.: Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. *Department of Veterans Affairs*

- Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation* 1990; 81: 1173–81.
54. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, u. a.: Impact of Preoperative Symptoms on Survival After Surgical Correction of Organic Mitral Regurgitation. *Circulation* 1999; 99: 400–405.
55. Monin J-L, Dehant P, Roiron C, u. a.: Functional Assessment of Mitral Regurgitation by Transthoracic Echocardiography Using Standardized Imaging Planes - Diagnostic Accuracy and Outcome Implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 302–309.

- **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Ehemann herzlich bedanken, der mich durch seine unermüdliche Geduld, seinen Rat und seine liebevolle Unterstützung stets begleitete.

Ebenso nutze ich die Gelegenheit und bedanke mich bei meinen Eltern und meinem Bruder, die meine Arbeit durch ihre Anregungen und motivierenden Worte geprägt haben.

Mein Dank gilt nicht zuletzt den guten Freunden, welche durch das Leihen von Büchern, die Durchsicht der Arbeit, das offene Ohr und die Ermutigung ein wesentlicher Bestandteil des Gelingens waren.

- **Curriculum vitae**

Online nicht einsehbar!