

**Dynamische Real-time 3D-echokardiographische
Mitralringanalyse
mittels Speckle Tracking bei Patienten mit
hochgradiger Mitralinsuffizienz:
Ein Vergleich unterschiedlicher Pathologiegruppen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Manuel Clemens Klingler
aus Reutlingen
2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. W. Fehske
2. Gutachter: Prof. Dr. G. Nickenig

Tag der Mündlichen Prüfung: 25. August 2015

Aus dem St. Vinzenz Hospital Köln, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität
Köln, Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie
Chefarzt: PD Dr. W. Fehske

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Mitralklappenanatomie	10
1.2	Mitralinsuffizienz.....	12
1.2.1	Pathophysiologie	12
1.2.2	Ätiologie	13
1.2.3	Diagnostik	16
2.	Methodik	20
2.1	Patientendaten	20
2.2	Einteilung der Patienten	21
2.3	2D-Echokardiographie	23
2.4	3D-Echokardiographie	24
2.5	Speckle Tracking-Analyse.....	25
2.5.1	4D MV-Assessment (Version 1.3, TomTec).....	26
2.5.1.1	Grundeinstellungen	26
2.5.1.2	Definition der MA-Landmarken.....	26
2.5.1.3	Definition der Kommissuren	27
2.5.1.4	Beschreibung untersuchter Parameter und postprozessionele Berechnungen	28
2.5.2	MV-Sirius (Version 2.3, TomTec).....	30
2.5.2.1	Grundeinstellungen	30
2.5.2.2	Landmarken des Mitral- und Aortenannulus.....	30
2.5.2.3	Definition der Segelkoaptation	30
2.5.2.4	Zusätzliche untersuchte Parameter.....	32
2.5.2.5	Postprozessionele Berechnungen.....	33
2.6	Statistische Analyse	34
2.7	Intraobserver-Variabilität und Methodenvergleich	35
3.	Ergebnisse	37
3.1	Analyse des Mitralannulus	43
3.1.1	MA-Fläche und MA-Diameter.....	43

3.1.2	Sattelform.....	50
3.1.3	Longitudinale MA-Bewegung und MA-Geschwindigkeit.....	55
3.1.4	Mitrale und aortale Annulusebene.....	58
3.2	Mitralsegel.....	61
3.3	Tenting	64
3.4	Methodenvergleich.....	67
3.5	Intraobserver-Variabilität.....	68
3.6	Postoperative Befunde.....	69
3.6.1	Postoperative Dynamik bei Patienten mit M. Barlow und FED.....	71
3.6.2	Postoperative MA-Dynamik bei einem Patienten mit ischämischer MI.....	77
4.	Diskussion	79
4.1	Mitralannulus.....	79
4.1.1	MA-Fläche.....	79
4.1.2	Longitudinale MA-Bewegung	81
4.1.3	MA-Diameter	83
4.1.4	Sattelform.....	85
4.1.5	Mitrale und aortale Annulusebene.....	88
4.2	Tenting	90
4.3	Mitralsegel.....	91
4.4	Postoperative Befunde.....	93
5.	Limitationen.....	96
6.	Ausblick: Klinische Implementierung der Methode	99
7.	Zusammenfassung	102
8.	Abbildungsverzeichnis.....	104
9.	Literaturverzeichnis	110
10.	Danksagung.....	119
11.	Lebenslauf	120

Abkürzungsverzeichnis

ALPM	Anterolateral-posteromedial
AML/AMS	Anterior mitral leaflet; anteriores Mitralsegel
Ao	Aortenannulus
AP	Anterior-posterior
ASE	American Society of Echocardiography; Amerikanische Fachgesellschaft
CC	Interkommissural
CL	Closure line; Koaptationslinie (der Mitralsegel)
CW	Continuus wave
DCM	Dilated cardiomyopathy; dilatative Kardiomyopathie
Dia	Diameter
ED	Enddiastole
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitant orifice area; Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
ES	Endsystole
ESV	Endsystolisches Volumen
FC	Fractional change; prozentuale Änderung
FED	Fibroelastische Defizienz
FpS	Frames pro Sekunde
HF	Herzfrequenz
HZ	Herzzyklus
ISC	Ischämische Kardiomyopathie
KORO	Koronarangiographie
LV	Linksventrikulär/linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDS	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MA	Mitralannulus
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MKA	Mitralklappenapparat
MV	Mitral valve; Mitralklappe
ms	Millisekunden
NPA	Non planar angle; Non-Planaritäts-Winkel
OP	Operation
p.m.	Punctum maximum
PISA	Proximal isovelocity surface area; proximale Flusszonenkonvergenz
PML/PMS	Posterior mitral leaflet; posteriores Mitralsegel
PW	Pulsed wave
RT 3DE	Real-time 3D-echocardiography; 3D-Echtzeit-Echokardiographie

RV	Regurgitationsvolumen
SV	Schlagvolumen
TEE	Transesophageal echocardiography
TH	Tenting Höhe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TV	Tenting Volumen
Vel.	Velocity; Geschwindigkeit
WK	Wiederholbarkeitskoeffizient

Verwendete Symbole und Farbcodierung

■	M. Barlow
●	FED
□	DCM
○	ISC
+	Kontrolle

1. Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die häufigste Herzklappenerkrankung in den USA und nach der degenerativen Aortenklappenstenose das zweithäufigste operationsbedürftige Klappenvitium in Europa (Erbel et al., 2009). Die Ursachen schwerer Insuffizienzen in westlichen Industrieländern sind meist degenerativ (60-70 %), ein funktionell eingeschränkter und dilatierter linker Ventrikel infolge einer koronaren Herzkrankheit (KHK; 20 %) oder einer dilatativen Kardiomyopathie sowie die infektiöse (2-5 %) bzw. rheumatische Endokarditis (2-5 %) (Enriquez-Sarano et al., 2009; Flachskampf und Daniel, 2006; Jung et al., 2003). Trotz des beachtlichen Rückgangs der Inzidenz der rheumatisch bedingten MI stellt das gesamte hämodynamische Krankheitsbild ein zunehmendes sozioökonomisches Problem dar, nicht zuletzt aufgrund des steigenden Bevölkerungswachstums und der Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung (Frerker et al., 2009; Leyh und Jakob, 2006).

Die hinsichtlich ihrer Ätiologie und Pathophysiologie unterschiedlichen Formen der Mitralklappeninsuffizienz resultieren alle in einer reduzierten bis aufgehobenen systolischen Koaptation des anterioren und posterioren Mitralsegels, die beim Gesunden einen kompetenten Schluss der Mitralklappen gewährleisten. Durch das breite Spektrum der klinischen Erscheinungsformen der chronischen MI stellt in vielen Fällen die Zuordnung zu einer spezifischen Ätiologie mit Hilfe der klinischen und bildgebenden Diagnostik eine große Herausforderung dar (Buck und Erbel, 2006).

Im Hinblick auf die Ätiologie wird generell die primäre MI im Rahmen degenerativer bzw. organisch nachweisbarer Veränderungen von der sekundären, funktionellen MI abgegrenzt, bei der die Struktur der Mitralklappen selbst intakt ist und das Vitium aus einer Deformation des Mitralklappenapparates (bestehend aus Mitralannulus, den beiden Mitralsegeln, Chordae tendineae sowie Papillarmuskeln) aufgrund linksventrikulären Remodelings bzw. gestörter linksventrikulärer Funktion, z.B. im Rahmen einer Kardiomyopathie oder Myokarditis, resultiert (Enriquez-Sarano et al., 2009). In beiden ätiologischen Gruppen erfolgt darüber hinaus die Abgrenzung einer ischämischen MI, auf dem Boden einer KHK, von der nicht-ischämisch bedingten MI. Die Differenzierung hat entscheidende Bedeutung im Hinblick auf Diagnostik, Therapie und Prognose (Enriquez-Sarano et al., 2005; Grigioni et al., 2001).

Die Komplexität einer geplanten operativen Mitralklappenrekonstruktion mit Implantation eines Annuloplastie-Ringes wird dabei sowohl von den strukturellen als auch funktionellen Eigenschaften des individuellen Mitralklappenapparates bestimmt.

Die genaue Schweregradbeurteilung bei Mitralinsuffizienz ist neben der Klärung der Ursache von entscheidender Bedeutung für die Prognose und die Therapieplanung (Buck et al., 2006). Die Schwere der MI wird heute allgemein in drei Grade unterteilt: Grad I = geringgradig oder leicht, Grad II = mittelgradig, Grad III = hochgradig oder schwer, wobei sich eine weitere Unterteilung in Zwischengrade klinisch bewährt hat (Zoghbi et al., 2003). Dabei hat sich die Echokardiographie aufgrund ihrer Nichtinvasivität und der hämodynamischen Quantifizierungsmöglichkeiten gegenüber herkömmlichen invasiven Verfahren als diagnostisches Standardverfahren bei der Beurteilung etabliert. Zur Quantifizierung des Schweregrads werden diverse echokardiographische Parameter genutzt. Dazu gehören die mit der Farbdoppler-Echokardiographie dargestellte Jetfläche, die Breite der Vena contracta, der Pulmonalvenenfluss sowie die über die proximale Konvergenzmethode bestimmten Parameter Regurgitationsvolumen, Regurgitationsfraktion und Regurgitationsöffnungsfläche (Zoghbi et al., 2003).

Wegen der komplexen Anatomie des Mitralklappenapparates ist im Hinblick auf Auswahl, Planung und Erfolg kardiochirurgischer klappenerhaltender Therapiemöglichkeiten eine detaillierte bildgebende Diagnostik und Evaluation der Morphologie der Mitralklappenstrukturen von entscheidender Bedeutung (Garcia-Orta et al., 2007). Die konventionellen zweidimensionalen (2D) transthorakalen und transösophagealen echokardiographischen Methoden weisen prinzipiell wichtige Limitationen auf, insbesondere bei Patienten mit Mitralklappenprolaps, wobei Letzterer als systolische, ballonartige Vorwölbung eines Anteils oder eines gesamten Mitralsegels in den linken Vorhof definiert ist (Patel et al., 2006; Sutaria et al., 2000).

Der Mitralannulus hat sich als Target neuer Methoden in den wissenschaftlichen Untersuchungen etabliert, nicht zuletzt aufgrund seiner komplexen, sattelförmigen Geometrie und seiner diagnostisch und funktionellen Bedeutung als Referenzebene für die Bestimmung eines Mitralsegelprolaps (Flachskampf, 2002). Die dreidimensionale transthorakale Real-time Echokardiographie (RT-3DE) als nicht-invasives, schnell durchführba-

res bildgebendes Verfahren weist hier zahlreiche Vorteile gegenüber den genannten anderen Verfahren auf (Hirata et al., 2008; Levine et al., 1989).

Neue Speckle Tracking-Verfahren und -Algorithmen ermöglichen prinzipiell eine automatisierte, detaillierte, quantitative, dynamische 4D-echokardiographische Analyse der Mitralklappenstrukturen, d.h. eine dreidimensionale Analyse kann zusätzlich in ihren zeitlichen Veränderungen erfasst werden (Flachskampf, 2009).

In vorangegangenen RT-3DE-Studien sind Struktur und Dynamik des Mitralklappenapparates bei Patienten mit funktioneller und ischämischer MI bereits analysiert worden (Flachskampf et al., 2000; Kaplan et al., 2000; Veronesi et al., 2008; Watanabe et al., 2005 a, 2005 b, 2005 c). Patienten mit degenerativ bedingter Mitralklappeninsuffizienz wurden bislang nur unzureichend untersucht. Die pathophysiologischen Hauptmechanismen für die systolische Regurgitation bei degenerativen Mitralklappenerkrankungen sind bislang noch nicht vollständig definiert (Grewal et al., 2010).

Ziel dieser Arbeit ist eine umfassende dynamische Analyse des Mitralklappenapparates, insbesondere des Mitralringes, bei chronischer, hochgradiger Mitralinsuffizienz über den gesamten Herzzyklus unter Einbeziehung von Patienten sowohl mit degenerativer als auch funktioneller MI unter den Fragestellungen (1) wie sich die einzelnen pathologischen Entitäten in ihrer Annulus-Dynamik unterscheiden, (2) ob mittels neuer Technologien der RT-3DE-Mitralringanalyse die unterschiedlichen ätiologischen Erscheinungsformen der MI anhand neuer automatisch bestimmter Parameter echokardiographisch differenzierbar sind, (3) diese Technologien im jetzigen Entwicklungsstand in die klinische Routinediagnostik implementiert werden können und (4) wie die Dynamik des MA durch operative Rekonstruktionsverfahren beeinflusst wird.

Dabei werden die vier häufigsten vorkommenden Formen der Mitralinsuffizienz untersucht: Die degenerativ bedingte MI bei (a) M. Barlow und (b) FED, (c) die funktionell ischämische MI sowie (d) die funktionelle MI bei dilatativer Kardiomyopathie.

Es sollen damit erweiterte Möglichkeiten der präoperativen echokardiographischen Diagnostik erläutert und bewertet werden, mit dem Ziel, die kardiochirurgische Therapieplanung der Mitralklappenrekonstruktion zu optimieren und letztlich das postoperative Ergebnis zu verbessern.

1.1 Mitralklappenanatomie

Der Mitralklappenapparat reguliert den Einstrom des Blutes aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel (LV) und umfasst fünf Komponenten. Neben der Mitralklappe im engeren Sinn, bestehend aus einem anterioren und posterioren Segel, sind dies die Chordae tendineae, die anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskel sowie der Mitralannulus.

Für die differenzierte Zuordnung einer pathologischen Veränderung wird in der Echokardiographie die herzchirurgische Einteilung der Segelsegmente nach Carpentier benutzt (Carpentier, 1983). Danach wird das posteriore Segel (posterior mitral leaflet; PML) ausgehend vom anterolateralen Segelanteil in 3 Segmente (P1, P2, P3) unterteilt. Obwohl sich das anteriore Segel (anterior mitral leaflet; AML) anatomisch nicht in Segmente gliedert, wird es formal analog in A1, A2, A3 unterteilt. Der vollständige Klappenschluss wird an den beiden Kommissuren durch unterschiedliche große anterolaterale bzw. posteromediale kommissurale Segelanteile erreicht.

Die Form des AML ähnelt einem Halbkreis; es nimmt am annulären Ansatz ungefähr 40 % der gesamten annulären Zirkumferenz ein (Rubenstein et al., 2001; Ziemer, 2009). Darüber hinaus besteht eine fibröse Kontinuität zwischen dem AML und der akoronaren Tasche der Aortenklappe, die relativ dünne mitral-aortale intervalvuläre Fibrosa. Somit stellen Mitral- und Aortenöffnung eine Einheit dar, die den linken Ventrikel (LV) basal begrenzt (Yacoub et al., 1999). Die Ebenen beider Komponenten dieses aortomitralen Ostiums sind nur durch das AML voneinander getrennt. Aufgrund dieser Anordnung wird der LV durch die Mitralklappenöffnung in eine Einstromkammer und durch den Mitralklappenschluss in eine Ausstromkammer umgewandelt, wobei das AML wie ein Relais wirkt (Flachskampf, 2002). Der freie Rand des AML ist beim Gesunden durch die Sehnenfäden erster Ordnung (primäre Chordae) leicht in Richtung des Kavums des LV gezogen (Flachskampf, 2002).

Das PML hat eine viereckige Konfiguration und nimmt ungefähr 60 % der hinteren annulären Zirkumferenz ein; durch den, gegenüber dem AML vergleichsweise längeren Anheftungsbereich des hinteren Segels am Mitralring, umfasst - vom linken Vorhof aus gesehen- das PML U-förmig die Zunge des AML (Flachskampf, 2009; Rubenstein et al., 2001).

Beide Segel fusionieren über 3 bis 8 mm an der anterolateralen und posteromedialen Kommissur (Bartel und Müller, 2006). Die Segel sind dünne, glatte mobile Membranen, deren Ränder leicht verdickt und angeraut sind. Im geschlossenen Zustand kommen die Segelspitzen im Bereich der rauen Spitzenzone in einer Breite von 8-10 Millimetern (beim Erwachsenen) aufeinander zu liegen und führen den kompetenten Mitralklappenschluss herbei. Länge und Breite dieser Koaptationsfläche sind für die Beurteilung des Mitralklappenschlusses entscheidend.

Die Sehnenfäden sind primär für die endsystolische Position der Segel verantwortlich. Sie haben ihren Ursprung an den Papillarmuskeln und sind je nach Insertionsstelle an den Klappensegeln zu klassifizieren. Die Klassifizierung bezieht sich auf primäre und sekundäre sowie ggf. tertiäre Chordae. Dabei sind die beiden kräftigen Chordae-Bänder an dem vorderen Mitralling, die durch das Gewebe des vorderen Segels laufen von besonderer Bedeutung; diese unterstützen die Basis-Apex-Bewegung des LV und stellen somit eine besondere funktionelle Komponente der systolischen Funktion des linken Ventrikels dar (Flachskampf, 2000).

Die Verankerung erfolgt letztlich über die Papillarmuskeln. Jeder Papillarmuskel versorgt beide Mitralsegel, sodass ein vollständiger oder auch partieller Ausriss meistens auch beide Segel betrifft (Bollen et al., 2000; Flachskampf, 2002).

Der Mitralannulus (MA) als Ansatzstruktur der Segel ist ovalär geformt. Seine Anatomie wird bestimmt durch die beiden, dorsal der Aortenklappe befindlichen Trigona fibrosa (Berdajs et al., 2007). Nach aortal spannt sich zwischen beiden das fibröse aortomitrale Septum mit der bereits erwähnten mitral-aortalen intervalvulären Fibrosa aus. Diese enge räumliche Beziehung erschwert die echokardiographische eindeutige Abgrenzung des MA vom Aortenring. Nach lateral strahlt diese bindegewebige Einheit kollagene Faserzüge aus, sodass das Mitralostium von einer fibrösen Klammer umfasst wird; der posteriore Anteil bleibt jedoch komplett ausgespart. Hier wird der MA von aneinander grenzender Ventrikel- und Vorhofmuskulatur gebildet (Berdajs et al., 2007).

Da der MA die Referenzebene für die Bestimmung eines Mitralsegelprolaps bildet, ist seine dreidimensionale Konfiguration von entscheidender funktioneller Bedeutung (Levine et al., 1989). Das anteriore (aortale) und das posteriore Segment sind zum linken Vorhof hin angehoben, während seine septalen und lateralen Segmente zum LV hin ab-

gesenkt sind (Levine et al., 1989). Die entgegengesetzten Krümmungsebenen in Längs- und Querschnitt geben dem MA damit eine sattelförmige Gestalt (Levine et al., 1989).

1.2 Mitralinsuffizienz

1.2.1 Pathophysiologie

Die klinische Präsentation und pathophysiologischen Mechanismen der akuten Mitralinsuffizienz sind im Vergleich zur chronischen MI sehr unterschiedlich und werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Pathophysiologisch geht die chronische MI mit strukturellen, funktionellen und hämodynamischen Veränderungen einher. Unabhängig von der Ätiologie liegt bei allen Formen der chronischen MI ein inkompetenter systolischer Schluss der Mitralsegel vor, der einen Blutrückstrom in den linken Vorhof verursacht, aus dem in der Vorhofdruckkurve bzw. in der Druckkurve in pulmonaler Wedge-Position bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine typische pathologische v-Welle resultieren kann.

Die Höhe der v-Welle hängt prinzipiell ab vom Regurgitationsvolumen. Dieses ist proportional zum Druckgradienten zwischen Ventrikel und Atrium, der wiederum von der linksatrialen Compliance und dem Volumenstatus des Patienten abhängt (Boudoulas et al., 2006). Die Compliance des linken Vorhofes wird -unabhängig vom Regurgitationsvolumen- primär bestimmt vom zeitlichen Verlauf der MI und der damit zur Verfügung stehenden Zeit, sich an die Volumenbelastung zu adaptieren.

Im ungünstigen Fall fehlender hämodynamischer Kompensation steigt das Regurgitationsvolumen stetig an; parallel dazu nimmt das diastolische Füllungsvolumen des linken Ventrikels zu, das sich aus Regurgitationsvolumen und dem Blutvolumen aus den Pulmonalvenen zusammensetzt. Somit steigt auch das enddiastolische linksventrikuläre Volumen (Boudoulas et al., 2006). Die linksventrikuläre Volumenbelastung wird über den Frank-Starling-Mechanismus zunächst noch kompensiert; im weiteren Verlauf kommt es bei hochgradiger Mitralinsuffizienz zu einem Circulus vitiosus von Ventrikel- und Vorhofdilatation mit zunehmender Mitralinsuffizienz, wobei die fortschreitende Dilatation des linken Ventrikels nach dem La Place'schen Gesetz zu einem Anstieg der systolischen Wandspannung und damit zu einer Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität führt (Daniel et al., 2006). Das effektive Herzzeitvolumen wird dadurch zunehmend verringert.

Die klinische Symptomatik der MI resultiert aus dem verminderten linksventrikulären Schlagvolumen und dem gesteigerten linksventrikulären und pulmonalkapillären Druck. Im Frühstadium der chronischen MI sind die meisten Patienten überwiegend asymptomatisch. Mit zunehmendem Insuffizienzgrad, Abnahme des Auswurfvolumens und steigendem linksatrialen und pulmonalkapillärem Druck klagen die Patienten über zunehmende Leistungsminderung und Dyspnoe (Boudoulas et al., 2006). Hinzu kommt bei erheblicher Mitralinsuffizienz langfristig zunächst ein paroxysmales und später permanentes Vorhofflimmern (Daniel et al., 2006).

Auskultatorisch präsentiert sich die MI als hochfrequentes, bandförmiges Holosystolikum mit punctum maximum über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla. Die Intensität des Herzgeräusches ist antiproportional zum Schweregrad der MI (Boudoulas et al., 2006). Das EKG ist meist nur uncharakteristisch verändert (eventuell doppelgipfliges p-mitrale oder Vorhofflimmern) (Daniel et al., 2006).

1.2.2 Ätiologie

Eine Mitralinsuffizienz kann von einer Abnormität oder einem Erkrankungsprozess an den fünf Komponenten des Mitralklappenapparates ausgehen. Die pathophysiologischen Mechanismen der MI unterscheiden sich dabei in Abhängigkeit von der ursächlichen Grunderkrankung (Boudoulas et al., 2006).

Grundsätzlich unterscheidet man die organische MI, bei der die Herzklappe selbst betroffen ist, von der funktionellen MI mit Veränderungen der Geometrie des linken Ventrikels, bei ischämischer Kardiomyopathie oder anderweitig nicht-ischämisch bedingter Kardiomyopathie (Balzer und Lichtenberg, 2011).

Eine Subklassifikation nach Carpentier in Typ I-III erfolgt anhand der Beweglichkeit der Mitralsegel (Carpentier, 1983). Bei Typ I ist die Segelbeweglichkeit nicht beeinträchtigt; die MI resultiert allein aus einer Dilatation des Mitralannulus oder einer Segelperforation. Bei Typ II liegt eine exzessive Segelbeweglichkeit, beispielsweise aufgrund eines Sehnenfadenabrisses vor. Bei restriktiver Segelbeweglichkeit (Typ III) wird eine diastolische Restriktion (IIIa; typischerweise bei Mitralklappenstenose) von der systolischen Restriktion (IIIb) abgegrenzt (Carpentier, 1983).

Degenerative, organische Läsionen wie die Dilatation des Mitralannulus, Elongation oder Ruptur der Chordae tendineae, oder eine exzessive Vermehrung des Segelgewebes führen meist über einen Mitralsegelprolaps zur MI (Anyanwu und Adams, 2007). Dieser beschreibt eine abnorme systolische Bewegung eines Mitralsegels von mehr als 2 mm über die sattelförmige Mitralringebene in den linken Vorhof (Levine et al., 1987). Der Prolaps kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Bei einem ausschließlichen Ballonieren des Segels verbleibt der freie Segelrand im linken Ventrikel, während bei schwerem Prolaps –typischerweise nach Sehnenfadenabriss– das Segel in den linken Vorhof umschlägt (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Bei der degenerativen MI werden als dominierende Formen das Barlow-Syndrom und die fibroelastische Defizienz (FED) mit unterschiedlichen klinischen und echokardiographischen Charakteristika voneinander abgegrenzt (Anyanwu und Adams, 2007). Die ursprünglich von Carpentier festgelegte Differenzierung lässt sich nicht immer einheitlich an einzelnen Patienten nachvollziehen. Es kommen durchaus Patienten mit beiden Formen vor, aber die grundsätzliche Einteilung ist insbesondere unter chirurgischen Gesichtspunkten wichtig, da sie entscheidenden Einfluss auf die Strategie und Planung der operativen Mitralklappenrekonstruktion hat (Schaff et al., 2007).

Das Barlow-Syndrom ist pathomorphologisch gekennzeichnet durch eine myxomatöse Infiltration und exzessive Verdickung der Spongiosaschicht der Mitralsegel, welche die normale Dreischichtung der Mitralsegelarchitektur zerstört (Anyanwu und Adams, 2007). Die Chordae sind unter Umständen nur ausgedünnt, meistens jedoch ebenfalls verdickt (Anyanwu und Adams, 2007). Histologisch finden sich neben einer myxomatösen Degeneration eine Degradation von Kollagen und Elastin, als Ausdruck einer funktionellen Alteration von Matrixmetalloproteasen. Die Ätiologie ist unbekannt (Anyanwu und Adams, 2007). Dieses Mitralklappenprolapse-syndrom tritt gehäuft auf bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen wie dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom (Grau et al., 2007).

Patienten mit Barlow-Syndrom sind typischerweise jüngeren Alters (<60 Jahre), häufiger Frauen und bei klinischer Erstvorstellung meist asymptomatisch (Anyanwu und Adams, 2007). Die kardiochirurgische Vorstellung erfolgt im Durchschnitt mit einer Verzögerung von zehn Jahren aufgrund einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, neu

aufgetretenem Vorhofflimmern und klinischen Symptomen einschließlich Leistungsabfall, Dyspnoe oder Palpitationen (Anyanwu und Adams, 2007).

Der auskultatorische Befund umfasst in typischer Weise ein meso- bis spätsystolisches Klickgeräusch mit einem hochfrequenten, spätsystolischem Herzgeräusch. Das Klickgeräusch fällt mit dem maximalen Prolabieren des Segels zusammen und wird dem plötzlichen Anspannen der Sehnenfäden zugeschrieben (Beton et al., 1983).

Bei vielen Patienten variieren jedoch die klinischen Befunde und die klassischen auskultatorischen Charakteristika fehlen (O'Rourke und Crawford, 1976).

Auch die extrakardiale klinische Untersuchung ist bis auf Fälle mit Bindegeweberkrankungen und skelettalen Anomalien oft unauffällig (Devereux, 1995; O'Rourke und Crawford, 1976).

Im Gegensatz zum Barlow-Syndrom ist die FED nach der ursprünglichen Definition von Carpentier gekennzeichnet durch eine verminderte Produktion von Bindegewebe mit einem verminderten Gehalt an Kollagen, Elastin und Proteoglykanen, die in einer Ausdünnung der Mitralsegel resultiert. Die histologische Dreischichtung der Mitralsegel ist dabei erhalten (Anyanwu und Adams, 2007). Auch hier ist die Ätiologie unbekannt; eine altersbedingte Degeneration wird vermutet (Anyanwu und Adams, 2007). Eine Ruptur der Sehnenfäden wird im Vergleich zum Barlow-Syndrom häufiger beobachtet (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Bis zum Auftreten einer Sehnenfadenruptur sind Patienten mit FED meist asymptomatisch (Anyanwu und Adams, 2007). Die Patienten sind mittleren bis fortgeschrittenen Alters; anamnestisch bestehen die Symptome Leistungsminderung und Dyspnoe bei ärztlicher Konsultation erst über einen kurzen Zeitraum (Anyanwu und Adams, 2007). Auskultatorisch findet sich ein neu aufgetretenes raues, holosystolisches Herzgeräusch mit Fortleitung in die Axilla (Anyanwu und Adams, 2007). Zeichen einer Linksherzinsuffizienz wie Asthma cardiale, Orthopnoe oder Belastungsdyspnoe können bei hochgradiger MI vorhanden sein.

Die funktionelle MI resultiert aus einer regionalen oder globalen Dysfunktion mit Veränderungen der Geometrie des linken Ventrikels entweder bei ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie (Daniel et al., 2006). Die strukturell intakte Mitralklappe ist dabei

durch Umbau mit nachfolgender Dilatation des linken Ventrikels und Mitralsrings nicht mehr ausreichend schlussfähig (Balzer und Lichtenberg, 2011). Der Hauptmechanismus ist eine apikale und inferiore Dislokation der Papillarmuskeln aufgrund linksventrikulären Remodelings, wobei regionale geometrische Unterschiede zwischen ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie bestehen (Hung et al., 2008; Kwan et al., 2003).

Bei der ischämisch bedingten MI besteht meistens eine narbige Verziehung des Mitralklappenhalteapparates mit einer regionalen mehr oder weniger ausgedehnten Dilatation der inferioren Seite des Mitralsringes. Die chronischen ischämisch bedingten MI treten überwiegend nach Hinterwandinfarkten, seltener und auch nicht so ausgeprägt, nach Vorderwandinfarkten auf.

Bei der funktionellen MI bei dilatativer Kardiomyopathie besteht eine symmetrische Überdehnung des Halteapparates. Da die Sehnenfäden nicht dehnfähig sind, wird der Zug der Papillarmuskeln auf die Mitralsegel übertragen, der zu einer Verkleinerung der Koaptationsfläche zwischen den beiden Mitralklappensegeln führt (Enriquez-Sarano et al., 2008). Bei gleichzeitiger Abflachung und Dilatation des Mitralsringes, sowie reduzierter Kontraktilität des linksventrikulären Myokards geht die Koaptationsfläche verloren, es resultiert eine MI (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Durch die systolische Retraktion der Mitralsegel in Richtung Apex entsteht zwischen den Klappensegeln und der Mitralsannulusebene ein pyramidenförmiger Raum, das sogenannte Tenting Volumen (Erbel et al., 2009).

1.2.3 Diagnostik

Die Echokardiographie gilt heute als Referenzverfahren zur Beurteilung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz sowohl bei der primären Diagnostik als auch zur intra- und postoperativen Kontrolle einer Rekonstruktion. Sie ermöglicht -im Verbund mit dem klinischen Bild- Ursache, Mechanismen, Lokalisation von Läsionen und Schweregrad der MI, Größe und Funktion des linken Ventrikels sowie das Ausmaß eines pulmonalen Hypertonus zu klären (Daniel et al., 2006). Die transthorakale Echokardiographie (TTE) liefert hierbei in der Mehrzahl der Patienten alle notwendigen funktionellen und anatomischen Informationen (Enriquez-Sarano et al., 2009). Transösophageale Untersuchungstechniken (transesophageal echocardiography; TEE) sind zur primären Beur-

teilung zunächst nur bei unzureichender Bildqualität oder bei komplexen kalzifizierenden Läsionen notwendig (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Eine exakte Beurteilung der Mitralklappenmorphologie mittels zweidimensionaler Schnittbildtechniken beruht dabei wesentlich auf der Fähigkeit des Untersuchers, in der eigenen Vorstellung aus den verschiedenen Schnittebenen eine dreidimensionale Rekonstruktion der Klappe vorzunehmen.

Die erfolgreichen Fortentwicklungen der 3D-Echokardiographie hinsichtlich Bilddatenakquisition, -speicherung und -analyse erlauben inzwischen den Einsatz dieser Technik in Echokardiographielaboren sowohl zu wissenschaftlichen Forschungszwecken als auch in der klinischen Routinediagnostik (Solis et al., 2009).

Einen entscheidenden Beitrag lieferte die Entwicklung neuer Matrix-Transducer mit mehr als 3000 Kristallen zusammen mit neuen Prozessoren, die eine dreidimensionale Echtzeitdarstellung (3D Real-time) ermöglichen und eine aufwendige Rekonstruktion akquirierter Bilddaten aus mehreren Schnittebenen überflüssig machen (Solis et al., 2009).

In der Beschreibung der Mitralklappenpathologie bei Patienten mit MI sind Echtzeit-3D-Techniken den 2D-Techniken bei transthorakalem Ultraschallzugang überlegen (Sugeng et al., 2006). Im Hinblick auf die Präzision der strukturellen Analyse des Mitralklappenapparates konnte insbesondere gezeigt werden, dass einzelne, aus den 3D-Datensätzen herausgenommene Schnittebenen der 3D-TTE, bezüglich der Bildqualität der 2D-TEE gleichwertig sind (Tamborini et al., 2010).

Für die hämodynamische Analyse und die Beschreibung des Schweregrades der MI ist die Doppler-Echokardiographie –einschließlich Farb- und CW- Doppler- die Methode der Wahl (Bonow et al., 2008). Grundsätzlich können semiquantitativ-abschätzende Verfahren und quantifizierende Verfahren unterschieden werden (Buck et al., 2006). Semiquantitative Methoden zur Bestimmung des Regurgitationsjets sind die, aus verschiedenen grundsätzlichen Überlegungen heraus, zunehmend verlassene Jetflächen-Methode sowie die Bestimmung der Jetbreite. Um den Jet in seiner maximalen Ausdehnung zu erfassen, wird der linke Vorhof in verschiedenen Ebenen mittels Farbdoppler untersucht. Die Fläche des Regurgitationsjets kann sowohl absolut als auch im Verhältnis zur Fläche des linken Vorhofs bestimmt werden, wobei letztere Methode als reproduzierbarer und damit zuverlässiger angesehen wird (Bartel und Müller, 2006).

Der aus der Regurgitationsöffnung mit hoher Geschwindigkeit in den Vorhof tretende Regurgitationsjet besitzt einen laminaren Kern. Der turbulente Jet besteht zu einem Teil aus in den Regurgitationsstrahl hineingezogener Flüssigkeit, die sich schon im Atrium befand. Daher ist das Volumen des Jets nicht mit dem Regurgitationsvolumen gleichzusetzen; die planimetrierte Jetfläche korreliert allein aus diesem Grund nur mäßig mit dem Regurgitationsfluss (Flachskampf, 2002).

Bei der Methode der Jetbreite wird mit Hilfe der Farbdoppler-Technik die Breite des Regurgitationsjets im Bereich der Vena contracta bestimmt (Buck et al., 2002). Als Vena contracta wird der proximale Teil des Jets direkt nach dem Klappenleck bezeichnet (Hall et al., 1997). Sie ist gekennzeichnet durch laminaren Fluss mit hohen Flussgeschwindigkeiten (Zoghbi et al., 2003).

Da die Strömungslinien distal der Regurgitationsöffnungsfläche noch über eine kurze Strecke konvergieren, wird der minimale Durchmesser des Jets erst unmittelbar nach dem Austritt aus der Regurgitationsöffnung erreicht (Buck et al., 2002). Gegenüber der Jetlängen- und Jetflächenbestimmung bewertet diese Methode die Klappenleckgröße. Ihre Größe ist von der Flussrate und der transmitralen Druckdifferenz weitgehend unabhängig (Flachskampf, 2002).

Die semiquantitativen Parameter lassen sich mit einem vergleichsweise geringen zeitlichen und methodischen Aufwand bestimmen; sie sind prinzipiell aber auch ungenauer als die meistens benutzten quantitativen Bestimmungsmethoden (Buck et al., 2006).

Quantitative Parameter, die eine objektivere Schweregradbeurteilung bei Klappeninsuffizienz ermöglichen sollen, sind das Regurgitationsvolumen (RV) und die effektive Klappenleckgröße (effective regurgitant orifice area; EROA). Die Bestimmung dieser Parameter setzt jedoch die Quantifizierung des Regurgitationsflusses voraus. Eine quantitative Flussanalyse erlaubt die PISA-Methode (Proximal Isovelocity Surface Area; Proximale Flusskonvergenz, Isotachen) (Buck et al., 2006). Verbindet man die Punkte gleicher Geschwindigkeit auf den Strömungslinien (Isokinetische) des Regurgitationsjets, so zeigt sich, dass der Fluss in Form halbkugeliger Schalen mit abnehmender Oberfläche und zunehmender Geschwindigkeit konvergiert. Die Oberfläche einer bestimmten hemisphärischen Schale multipliziert mit der Geschwindigkeit, die die betreffende Schale definiert, ergibt den Regurgitationsfluss (Flachskampf, 2002).

Die Darstellung der proximalen Konvergenzzone erfolgt Farbdoppler-echo-kardiographisch unter Nutzung der exakt definierten Aliasing-Geschwindigkeit (V_{Aliasing}),

in Abhängigkeit von der Eindringtiefe (Flachskampf, 2002). Die Oberfläche dieser Schale ergibt sich nach der hemisphärischen Formel aus dem Radius, der im Standbild gemessen werden muss. Unter der Annahme, dass der maximale PISA-Radius gleichzeitig mit dem maximalen Fluss und der, mittels kontinuierlich gepulstem Doppler (continuous wave Doppler; CW-Doppler) bestimmten, maximalen Geschwindigkeit des Regurgitationsjets erreicht wird, kann die maximale effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) durch Division berechnet werden ($EROA = [2\pi r^2 \times V_{\text{Aliasing}}] / V_{\text{Regurgitation}}$). Das Regurgitationsvolumen ergibt sich dann als Produkt aus der EROA und dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Regurgitationsjets (Zoghbi et al., 2003).

Spezifischere Methoden wie die Real-Time 3D-Doppler-Echokardiographie, die quantitative Spektraldoppler-Analyse oder die Schweregradbeurteilung unter Stressbedingungen befinden sich derzeit noch in der wissenschaftlichen Evaluation (Buck et al., 2006).

Die Speckle Tracking-Methode stellt ein bislang lediglich für regionale Wandbewegungsanalysen etabliertes echokardiographisches Verfahren dar, mit dem kontinuierlich über den gesamten Herzzyklus Wandbewegungsanalysen quantitativ erfolgen.

Das Prinzip beruht auf Interferenzen von zufällig auftretenden Streuechos. Die Intensität dieser Streuechos ist zu gering, um im einzelnen Ultraschallbild detektiert zu werden. Sie reduzieren aber die räumliche sowie Kontrastauflösung. Das Phänomen hat die besondere Eigenschaft, sich mit dem Gewebe zu bewegen: Das Specklemuster folgt der Myokardbewegung. Hinzu kommt, dass jede Region im Myokard ein unterschiedliches Specklemuster zeigt, basierend auf der charakteristischen Streuung der Ultraschallsignale in diesem Bereich. Diese typischen Muster definieren eine Region und ermöglichen eine Bestimmung der Bewegung und myokardialen Kontraktion von Bild zu Bild.

Die Einbindung in die RT-3DE erlaubt prinzipiell eine 4-dimensionale dynamische Bewegungsanalyse myokardialer Strukturen einschließlich von 3 Raumachsen und einer Zeitachse.

Das Verfahren wird in der vorliegenden Arbeit eingesetzt, um kontinuierliche quantitative Analysen von Klappendimensionen und -bewegungen durchzuführen. Diese Methodik findet zunehmend Verwendung in der Echokardiographie, ist aber bislang noch unzureichend wissenschaftlich evaluiert (Mor-Avi et al., 2011).

2. Methodik

2.1 Patientendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich bereits bestehende Dokumente der kardiologischen Klinik des St. Vinzenz-Hospitals zur retrospektiven Auswertung genutzt. Die primär durchgeführten Untersuchungen hatten keinerlei Beziehung zu dieser Dissertation. Von den Ergebnissen bestand auch im Nachhinein keine Verbindung zu einzelnen patientenbezogenen Diagnosen oder Therapien.

Von 71 Patienten, die im Zeitraum von 2007 bis 2010 standardisiert von einem erfahrenen Untersucher transthorakal 2D- und 3D- echokardiographisch untersucht wurden, und bei denen eine Mitralinsuffizienz diagnostiziert werden konnte, wurden 48 Patienten in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien waren (1) in Linksseitenlage ein systolisches Herzgeräusch $> 2/6$ mit punctum maximum (p.m.) über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla, (2) gute transthorakale Schallfenster, (3) der echokardiographische Nachweis einer hochgradigen, chronischen Mitralinsuffizienz entsprechend den gemeinsamen Empfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Echocardiography mit einer Breite der V. contracta $\geq 0,7$ cm, einer EROA $\geq 0,4$ cm² und einem Regurgitationsvolumen > 60 ml/Herzschlag (Cheitlin et al., 2003; Lancellotti et al., 2010; Zoghbi et al., 2003), (4) eine anhand klinischer und echokardiographischer typischer Charakteristika mögliche Zuordnung zu einer der zu untersuchenden vier ätiologischen Formen der MI einschließlich M. Barlow, FED, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, (5) eine sehr gute 2D- und 3D-Bildqualität und (6) ein normofrequenter Sinusrhythmus. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von Vorhofflimmern oder ein gleichzeitig bestehendes, höhergradiges Aortenvitium.

Bei 7 Patienten war eine unmittelbar eindeutige Zuordnung zu einer der zu untersuchenden ätiologischen Subgruppen nicht möglich, da spezifische Charakteristika fehlten, Überlappungen verschiedener ätiologischer Formen nachweisbar waren oder die Mitralinsuffizienz nur mittelgradig ausgeprägt war. 8 Patienten wurden wegen unzureichender Bildqualität der Datensätze während der Auswertung von der Studie ausgeschlossen. Diese resultierten entweder aus mangelhaften transthorakalen Schallfenstern oder starken Artefakten in den 3D-Datensätzen. Weitere 8 Patienten wurden wegen einer sehr

geringen zeitlichen Auflösung der 3D-Datensätze (<15 Frames/Sekunde, FpS) von der Studie ausgeschlossen.

2.2 Einteilung der Patienten

Die Einteilung der Patienten mit MI in die verschiedenen ätiologischen Gruppen erfolgte anhand klinischer, echokardiographischer und koronarangiographischer Kriterien.

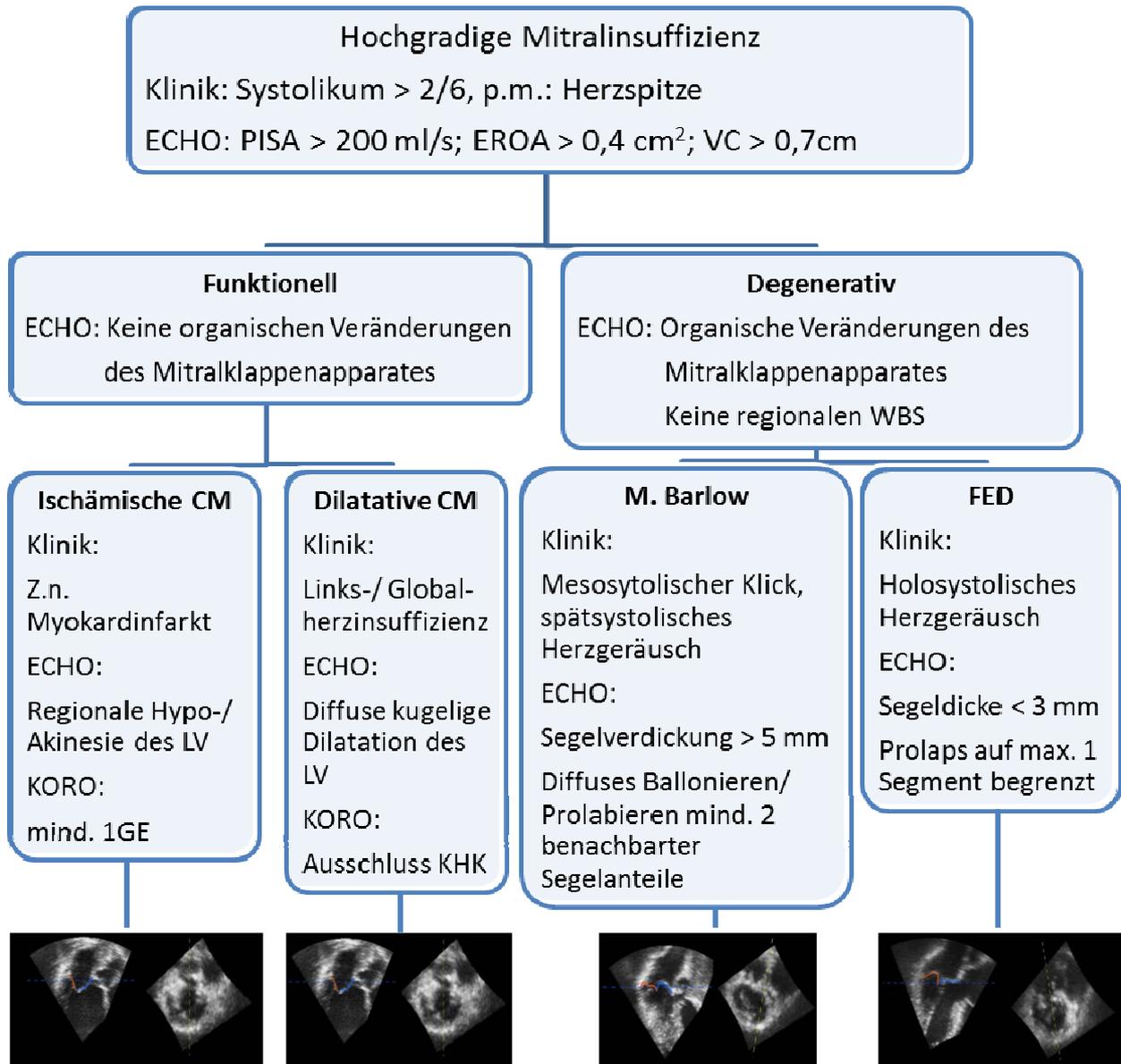


Abb. 1: Entscheidungsbaum zur ätiologischen Einteilung der Patienten mit Mitralsuffizienz. (CM: Kardiomyopathie; LV: linker Ventrikel; ECHO: 2D-/3D-Echokardiographie; KORO: Koronarangiographie; GE: Gefäßerkrankung; LV: Linker Ventrikel; WBS: Wandbewegungsstörung).

Zunächst erfolgte eine Zuordnung der Patienten zu zwei Gruppen mit echokardiographisch nachweisbaren organischen Veränderungen des Mitralklappenapparates und nicht-organisch, funktionell bedingter MI.

Die Patienten mit funktionell bedingter MI wurden weiter unterteilt in zwei Gruppen mit ischämischer Kardiomyopathie (ISC) und dilatativer Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy, DCM). Einschlusskriterien einer ischämisch bedingten MI waren das Vorliegen regionaler Hypokinesien bis Akinesien des linken Ventrikels in der 2D-Echokardiographie und der Nachweis mindestens einer 1-Gefäßerkrankung in der Koronarangiographie. Daraus resultierte ein Patientenkollektiv von 12 Probanden mit ischämisch bedingter hochgradiger MI (73 ± 8 Jahre; EDV: 139 ± 41 ml; EF: 40 ± 16 %; HF: 67 ± 14/min), davon waren 9 männlich (m).

Eine funktionelle MI im Rahmen einer DCM wurde definiert als MI mit einer diffusen globalen linksventrikulären Dilatation und sphärischen Deformation, die in einem morphologisch asymmetrischen Mitralklappenapparat mit restriktiver Funktionsstörung der Mitralsegel, entsprechend Typ IIIb der Klassifikation nach Carpentier, resultierte. In Abgrenzung zu der Patientengruppe mit ISC waren echokardiographisch keine regionalen Wandbewegungsstörungen (WBS) nachweisbar oder eine KHK koronarangiographisch ausgeschlossen. Diese Gruppe umfasste 9 Patienten (7 m; 60 ± 16 Jahre; EDV: 211 ± 73 ml; EF: 29 ± 15 %; HF: 77 ± 18/min).

Die restriktive Funktionsstörung der Mitralsegel entsprach bei allen Patienten dieser beiden Gruppen dem Typ IIIb der Carpentier-Klassifikation.

Die Unterscheidung der degenerativen Formen der MI in M. Barlow und FED orientierte sich an der Klassifikation nach Carpentier (Buck et al., 2006; Carpentier, 1983).

Kriterien für das Barlow-Syndrom waren neben dem typischen Auskultationsphänomen eines Klappenklicks im Zusammenhang mit dem mittel- bis hochfrequenten Systolikum über der Herzspitze hauptsächlich die echokardiographischen Zeichen einer auffälligen Segelverdickung und einem diffusen Ballonieren oder Prolabieren mindestens zweier benachbarter Segelsegmente; die echokardiographischen Kriterien ließen sich am besten in einer dreidimensionalen Analyse objektivieren. Diesen Kriterien entsprachen 14 Patienten (6 m; 49 ± 10 Jahre; EDV: 126 ± 37 ml; EF: 60 ± 6 %; HF: 68 ± 9/min.).

Einschlusskriterien für die Gruppe FED waren auskultatorisch ein raues, holosystolisches Herzgeräusch ohne Klickgeräusch bei gleichzeitig normaler Dicke beider Mitralsegel (<3 mm) in der Echokardiographie. Ein eventuell nachweisbarer Prolaps durfte ein

einzelnes Segment nicht überschreiten. Diese Gruppe umfasste 13 Patienten (10 m; 67 ± 10 Jahre; EDV: 115 ± 55 ml; EF: 63 ± 8 %; HF: 68 ± 14/min).

7 Patienten (5 m; 46 ± 12 Jahre; EDV: 89 ± 16 ml; EF: 63 ± 6 %; HF: 73 ± 13/min), die im gleichen Zeitraum aufgrund anderer klinischer Indikationen wie Thoraxschmerzen, Schwindel, Hypertonie oder im Rahmen einer kardiologischen Routineuntersuchung transthorakal 2D- und 3D-echokardiographisch untersucht wurden, wurden stichprobenartig ausgewählt und als Kontrollgruppe in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren eine normale globale linksventrikuläre Funktion (EF>55 %), das Fehlen regionaler Wandbewegungsstörungen, eine maximal milde MI (EROA<0,1 cm²) sowie eine gute 2D- und 3D-Bildqualität. Die echokardiographischen Aufzeichnungen wurden bei allen Patienten der Kontrollgruppe als unauffällig befundet.

2.3 2D-Echokardiographie

Dem Ablauf der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung wurde ein standardisiertes Protokoll unter Berücksichtigung der inzwischen aktualisierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology; ESC) zugrunde gelegt (Cheitlin et al., 2003; Zoghbi et al., 2003). Alle 2D- und 3D-Datensätze und Befunde wurden von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt und dokumentiert. Für die 2D-echokardiographische Untersuchung der Patienten wurde eine 3S-Sonde (2,0-3,6 MHz, GE Healthcare) verwendet. Eine 1-Kanal-EKG-Ableitung wurde angelegt. Die Untersuchung erfolgte in 45°- und 60°-Linksseitenlage im parasternalen und apikalen Schallfenster. Zunächst wurden im parasternalen Längs- und Kurzschnitt Morphologie des Mitralklappenapparates, Segeldicke, -beweglichkeit und, sofern vorhanden, prolabierende Segelanteile sowie regionale Wandbewegungsstörungen beurteilt. Die linksventrikulären Kurzsachsendurchmesser LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) und LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) wurden im M-Mode in der parasternalen langen Achse auf Grundlage der leading-edge-Methode gemessen. Farbdoppler-echokardiographisch wurde die Ausbreitungstiefe und -richtung eines Mitralsuffizienzjets bestimmt.

In den apikalen Schnittebenen wurde die Hämodynamik der MI Farbdoppler-echokardiographisch quantifiziert. Die Schweregradbestimmung erfolgte semiquantitativ anhand der proximalen Jetbreite (V. contracta) und der Jetfläche in Relation zur Größe

des linken Atriums.

Zur Objektivierung wurde eine quantitative Flussanalyse mit der proximalen Konvergenz-Methode (PISA) zunächst in der parasternalen Ebene und in mehreren apikalen Schnittebenen durchgeführt und das jeweils maximale Regurgitationsvolumen (RV) berechnet und anschließend gemittelt. Die Darstellung der PISA erfolgte Farbdopplerechokardiographisch mit möglichst großem Konvergenzonenradius. Darüber hinaus wurde die maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets mittels CW-Doppler gemessen. Die maximale effektive Klappenleckgröße (EROA) wurde, wie weiter oben erläutert, durch Division des maximalen Flusses durch die Maximalgeschwindigkeit berechnet.

Zur Beurteilung der systolischen linksventrikulären Gesamtfunktion wurden hauptsächlich im apikalen 3-Kammerblick (lange Achse) bzw. bei regionalen Wandbewegungsstörungen im 2- und 4-Kammerblick das enddiastolische Volumen (EDV) und endsystolische Volumen (ESV) biplan mit der Scheibchensummationsmethode nach der modifizierten Simpson-Formel bestimmt und daraus das Schlagvolumen (SV) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) nach der Formel $[100 \times (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}]$ berechnet.

2.4 3D-Echokardiographie

Im Anschluss an die zweidimensionalen Aufnahmen wurde eine Echtzeit 3D-echokardiographische Untersuchung (Real-time 3D-Echocardiography; RT-3DE) mit einer 3V-Sonde (1,5-4,0 MHz, Arbeitsoberfläche: Vivid e9, GE Healthcare) durchgeführt. Die Bildakquisition erfolgte in Linksseitenlage im apikalen Schallfenster. Eindringtiefe (10-16 cm), Sektorbreite (60-90° x 60-90°) und laterale räumliche Auflösung (1,5–2 mm) wurden so gewählt, dass eine optimale zeitliche und räumliche Auflösung des Datensatzes unter Fokussierung auf den Mitralling erzielt werden konnte. Für jeden Probanden wurde ein pyramidales Komplettvolumen aus benachbarten Volumensegmenten über 2-7 konsekutive Herzzyklen EKG-getriggert unter kurzer Atempause akquiriert, bei dem Mitralling und Aortenring über den gesamten Herzzyklus vollständig abgebildet wurden. Jeder Datensatz umfasste einen gesamten Herzzyklus und wurde im Raw-Format auf dem Server des Klinikums gespeichert.

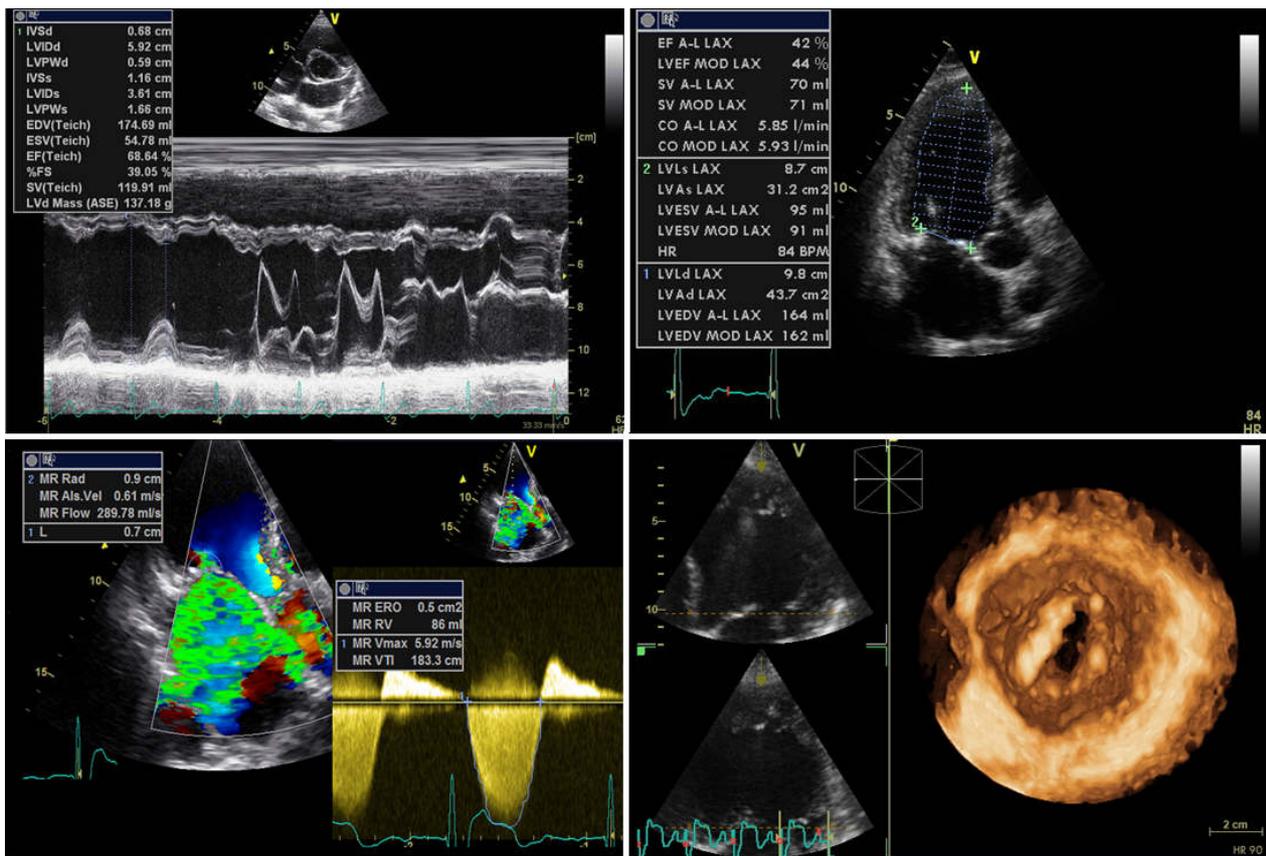


Abb. 2: Bestimmung der linksventrikulären Funktion und des Insuffizienz-Schweregrads. Oben: 2D-echokardiographische Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und der Ejektionsfraktion (parasternaler Kurzachsenschnitt und apikaler 3-Kammerblick) und Beurteilung des Mitralklappenapparates im M-Mode (links). Unten links: Schweregradbestimmung der Mitralklappeninsuffizienz (MI); Berechnung des maximalen Regurgitationsflusses und der Maximalgeschwindigkeit sowie der EROA anhand PISA und CW-Doppler. Unten rechts: 3D-echokardiographische Beurteilung des Mitralklappenapparates bei einem Patienten mit MI bei dilatativer Kardiomyopathie (Flip-Crop-Ansicht vom linken Ventrikel aus gesehen; der Datensatz wird dafür gedreht und die Mitralklappe überlagernde Strukturen werden ausgeblendet).

2.5 Speckle Tracking-Analyse

Alle pyramidalen 3D-Datensätze wurden formatiert und im VolDicom-Format auf die Festplatte des PC der kardiologischen Abteilung übertragen, anschließend auf der Arbeitsplattform ImageArena (Version 4, TomTec, Unterschleißheim) archiviert und mit zwei verschiedenen Prototypen-Betasoftwareversionen weiterverarbeitet, die eine Visualisierung und Analyse des Mitralklappenapparates erlaubten und von der Firma TomTec für die Analyse zur Verfügung gestellt wurden.

2.5.1 4D MV-Assessment (Version 1.3, TomTec)

2.5.1.1 Grundeinstellungen

Die visuelle, dynamische Darstellung am geteilten Bildschirm umfasste parallel die 3-dimensionale Oberflächenrekonstruktion und daraus 1-3 zweidimensionale orthoplane Schnittrekonstruktionen in der koronaren, sagittalen und frontalen Ebene, die jeweils um 180° in der Längsachse gedreht wurden. Die Analyse des Mitralringes umfasste 8 Arbeitsschritte. Helligkeits-, Kontrast- und Graustufeneinstellungen wurden für die Mitralringanalyse zunächst optimiert. Die initiale Ansicht mit dem linken Ventrikel in der unteren Bildebene und dem linken Vorhof oben entsprach einem modifizierten 3-Kammerblick, in dem der Mitralring mit beiden Mitralsegeln und der Aortenring mit a-koronarer und rechtskoronarer Taschenklappe voll zur Darstellung kamen.

Zunächst erfolgte das Cropping des Volumendatensatzes um in der Oberflächenrekonstruktion den Mitralklappenannulus und die beiden Segel überlagerungsfrei darzustellen. Dann wurden Enddiastole und Endsystole als Zeitpunkte, zu denen beide linke Herzklappen geschlossen waren, definiert. Anschließend wurde ein spätsystolisches Volumen (Frame) ausgewählt, in dem alle zu untersuchenden Strukturen des Mitralklappenapparates differenziert zur Darstellung kamen. Basierend auf diesem Frame of interest (Fol) wurden die einzelnen Strukturen anatomisch abgegrenzt, definiert und das spätere Speckle Tracking durchgeführt.

2.5.1.2 Definition der MA-Landmarken

Zunächst wurde das Zentrum des MA festgelegt. Dafür wurden das anteriore Sattelhorn und die gegenüberliegende posteriore Entsprechung markiert. In der orthogonalen Ebene wurden das anterolaterale und posteromediale Ende des MA abgegrenzt, die gleichzeitig den anterioren und posterioren Anteil des Mitralrings voneinander trennten. Der Schnittpunkt zweier Geraden durch diese vier Punkte definierte das MA-Zentrum. Auf gleiche Weise wurde der MA in insgesamt 18 Ebenen, die in gleichen Intervallen von 22,5° um das MA-Zentrum rotierten, definiert und markiert. In jeder Ebene wurden zwei Punkte auf beiden Seiten ausgewählt, die den MA in daraus resultierenden insgesamt 36 Punkten definierten.

2.5.1.3 Definition der Kommissuren

Anschließend wurden die vordere und hintere Kommissur der Mitralsegel in zwei Längsachsen-Schnittebenen mit Schnittgerade nahe dem anterioren Sattelhorn aufgesucht und markiert. Die Positionierung der Kommissuren wurde in der 3D-Rekonstruktion kontrolliert. Der durch die beiden Schnittebenen begrenzte interkommissurale Bogen wurde automatisch gleichmäßig in 8 Sektoren unterteilt. In jeder Schnittebene dieser Sektoren wurden die Koaptationspunkte der beiden Mitralsegel festgelegt und automatisch interpoliert, sodass eine Koaptationslinie resultierte. Abschließend wurden beide Mitralsegel jeweils in den gleichen 8 Schnittebenen innerhalb des interkommissuralen Bogens nachskizziert. In Abhängigkeit von der individuellen Mitralsegelmorphologie wurden weitere Sektoren hinzugefügt.

Die Interpolation der manuell definierten Koordinaten des MA, der Koaptationslinie und der Mitralsegel sowie das abschließende Speckle Tracking wurden automatisch von der Software durchgeführt. Die Übereinstimmung der dadurch generierten dynamischen Modelle mit den echokardiographischen Bilddaten wurde in mehreren 2D- und 3D-Einstellungen kontrolliert. Bei Abweichungen und fehlerhaftem Speckle Tracking wurde der gesamte Arbeitsgang erneut durchgeführt und alle Strukturen einschließlich MA, Koaptationslinie und Mitralsegel erneut definiert.

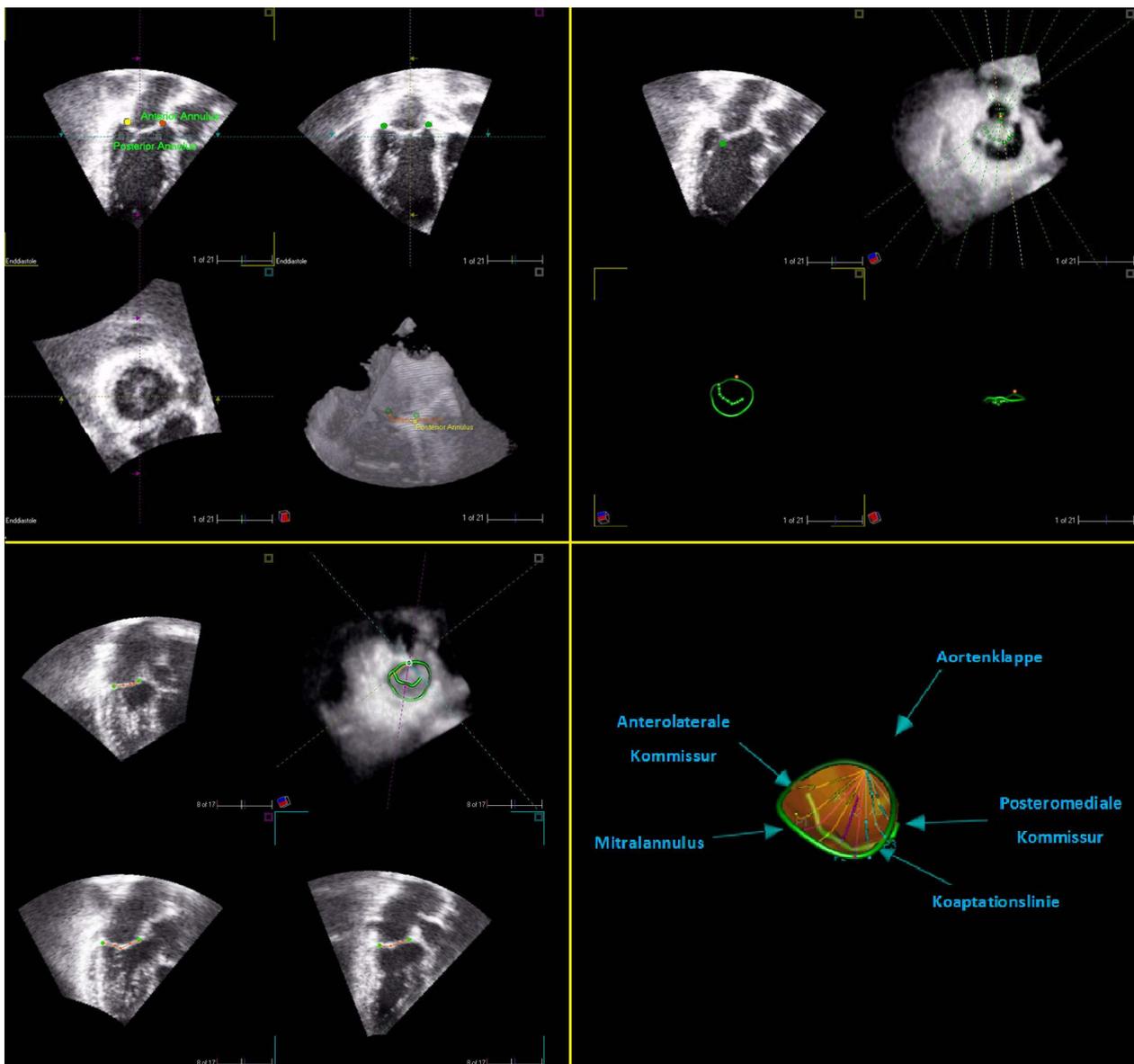


Abb. 3: Visuelle Darstellung des Mitralklappenapparates am geteilten Bildschirm anhand orthoplener Schnittrekonstruktionen sowie im Volumendatensatz im Rahmen der Mitrallannulus (MA)-Analyse. Oben links: Definition des MA in der anterior-posterior (AP)- und orthogonalen Achse. Analog erfolgte die Definition des gesamten MA in 18 Ebenen. Oben rechts: Definition der Koaptationslinie in mehreren Ebenen. Unten links: Definition der Mitralsegel. Unten rechts: Speckle Tracking-generiertes MA-Modell.

2.5.1.4 Beschreibung untersuchter Parameter und postprozessionele Berechnungen

Das Speckle Tracking erfolgte jeweils über einen gesamten Herzzyklus. Für folgende Parameter konnten in Abhängigkeit von der zeitlichen Auflösung des Echokardiographie-Datensatzes unterschiedlich viele Werte erhoben werden, die das dynamische Verhalten des Mitrallannulus beschrieben (siehe Abb. 4): (1) Anterior-posteriorer Durchmesser (Dia-AP), (2) Anterolateral-posteromedialer Durchmesser (Dia-ALPM), als orthogonale

Achse zum AP-Diameter, (3) interkommissuraler Diameter (Dia-CC), (4) Sphärizität oder Kreisähnlichkeit des MA definiert als das Verhältnis von DiaAP : DiaCC, (5) Planarität des MA, definiert als Winkel zwischen den beiden Vektoren, die vom anterioren und posterioren Sattelhorn zum Zentrum des MA auf der interkommissuralen Achse weisen (non planar angle; NPA), (6) Länge der MA-Zirkumferenz, (7) MA-Fläche.

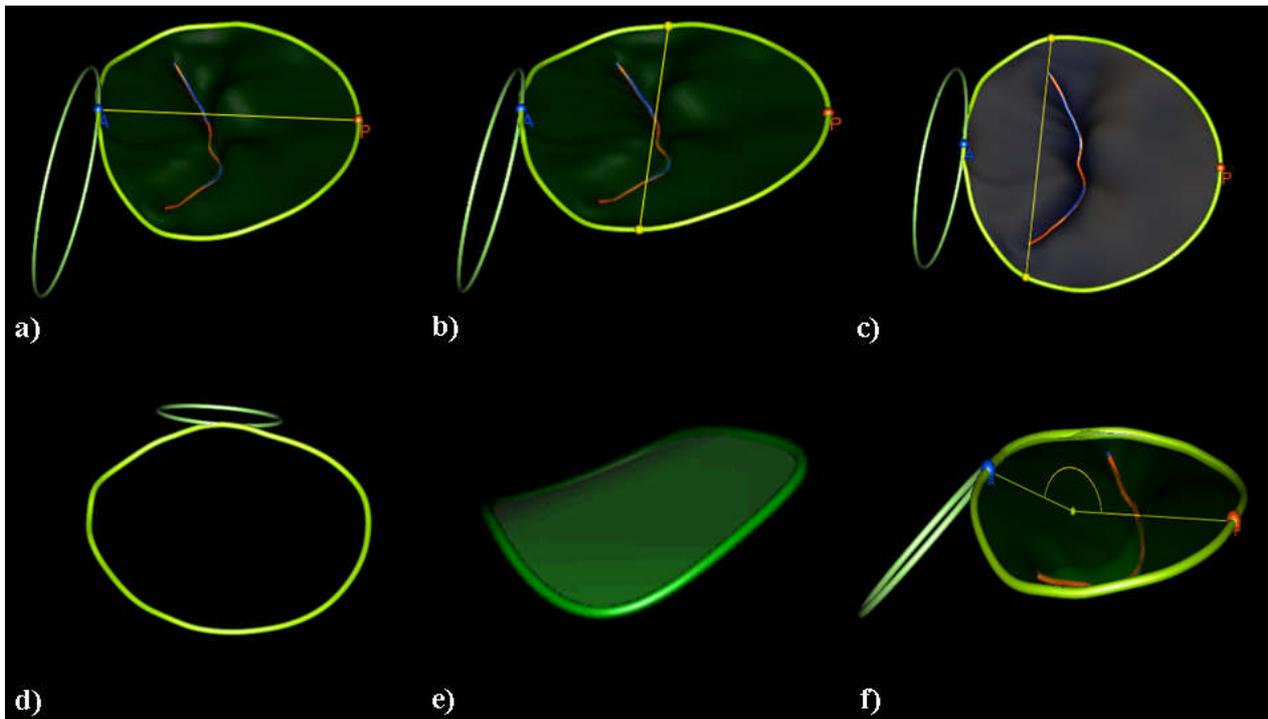


Abb. 4: Schematische Darstellung der berechneten Mitralannulus (MA)-Parameter. a) Anterior-posteriorer Diameter (Dia-AP), b) Anterolateral-posteromedialer Durchmesser (Dia-ALPM), c) Interkommissuraler Durchmesser (Dia-CC), d) MA-Umfang, e) MA-Fläche, f) Non-Planarität (non planar angle; NPA).

Für jeden Frame wurden von der Software die Messwerte in den genannten Parametern berechnet und tabellarisch aufgelistet; nach Abschluss des Speckle Tracking wurden diese Messwerte tabellarisch als Excel-Dateien (MS Office 2003, Microsoft) archiviert. Sowohl für den gesamten Herzzyklus als auch getrennt für die Systole und Diastole wurden postprozessional daraus die Mittelwerte in den einzelnen Parametern berechnet.

2.5.2 MV-Sirius (Version 2.3, TomTec)

2.5.2.1 Grundeinstellungen

Um die erhobenen Daten zu validieren und die dynamischen Veränderungen im zeitlichen Verlauf zu präzisieren wurden in einem zweiten Teil der Studie die 3D-Datensätze der Probanden mit einer modifizierten Speckle Tracking-Software (MV-Sirius, Beta-version 2.3, TomTec) erneut analysiert. Diese ermöglichte eine Analyse des Mitralklappenapparates ausschließlich während der Systole unter Integration einer Zeitskala.

Auch bei dieser Methode erfolgte die visuelle, dynamische Darstellung am geteilten Bildschirm und umfasste initial eine biplane Schnittrekonstruktion in der langen Achse im Sinne eines 2-Kammerblicks.

Zunächst wurde die systolische Phase des Herzzyklus abgegrenzt und der enddiastolische und endsystolische Frame, in denen Mitralklappenschluss- bzw. -öffnung erfolgten, definiert. Dann wurde ein meso- bis spätsystolischer Frame ausgewählt in dem der Mitraring und die beiden Segel gut abgrenzbar waren.

2.5.2.2 Landmarken des Mitral- und Aortenannulus

In zwei orthogonalen longitudinalen Schnittebenen in interkommissuraler und anterior-posteriorer Ausrichtung wurde der MA dann in vier Punkten definiert. Anschließend wurde in einer Kurzachsen-Schnittebene das Zentrum des linksventrikulären Ausflusstraktes definiert. Das Speckle Tracking-Programm generierte dann vollautomatisch einen Dreikammerblick, der manuell korrigiert werden konnte, um den Aortenring komplett darzustellen. Die Schnittebene wurde so gewählt, dass der Aortenring, die akoronare und rechtskoronare Taschenklappe eindeutig abgrenzbar waren. Dann wurde ein apikaler Punkt des Aortenringes am Ansatz der rechtskoronaren Taschenklappe definiert. Die gegenüberliegende Landmarke des Aortenannulus (Ao) in der mitral-aortalen intervallulären Fibrosa wurde automatisch von der Software durch vorherige Definition des anterioren Sattelhornes des MA festgelegt. Die Bestimmung der Aortenringebene war damit abgeschlossen.

2.5.2.3 Definition der Segelkoaptation

Im Folgenden wurde ein endsystolischer Koaptationspunkt der Mitralsegel im modifizierten Dreikammerblick festgelegt, mittels dessen die automatische Detektion beider Mitralk-

segel durch die Tracking-Software getriggert wurde. Die Lage dieses Koaptationspunktes wurde sowohl in der bewegten Animation, als auch im Standbild sowie in der Kurzachsenschnittebene kontrolliert. Aus diesen Vorgaben konstruierte die Software ein statisches Modell des MA und der Mitralsegel. Dieses wurde in mehreren multiplanen Rekonstruktionen sowie im Volumendatensatz überprüft und gegebenenfalls modifiziert und den anatomischen Gegebenheiten angepasst. Des Weiteren wurden die vordere und hintere Kommissur der Mitralsegel im animierten und statischen Volumendatensatz bestimmt.

Im Anschluss erfolgte das vollautomatisch von der Software durchgeführte Speckle Tracking der definierten Strukturen während der Systole.

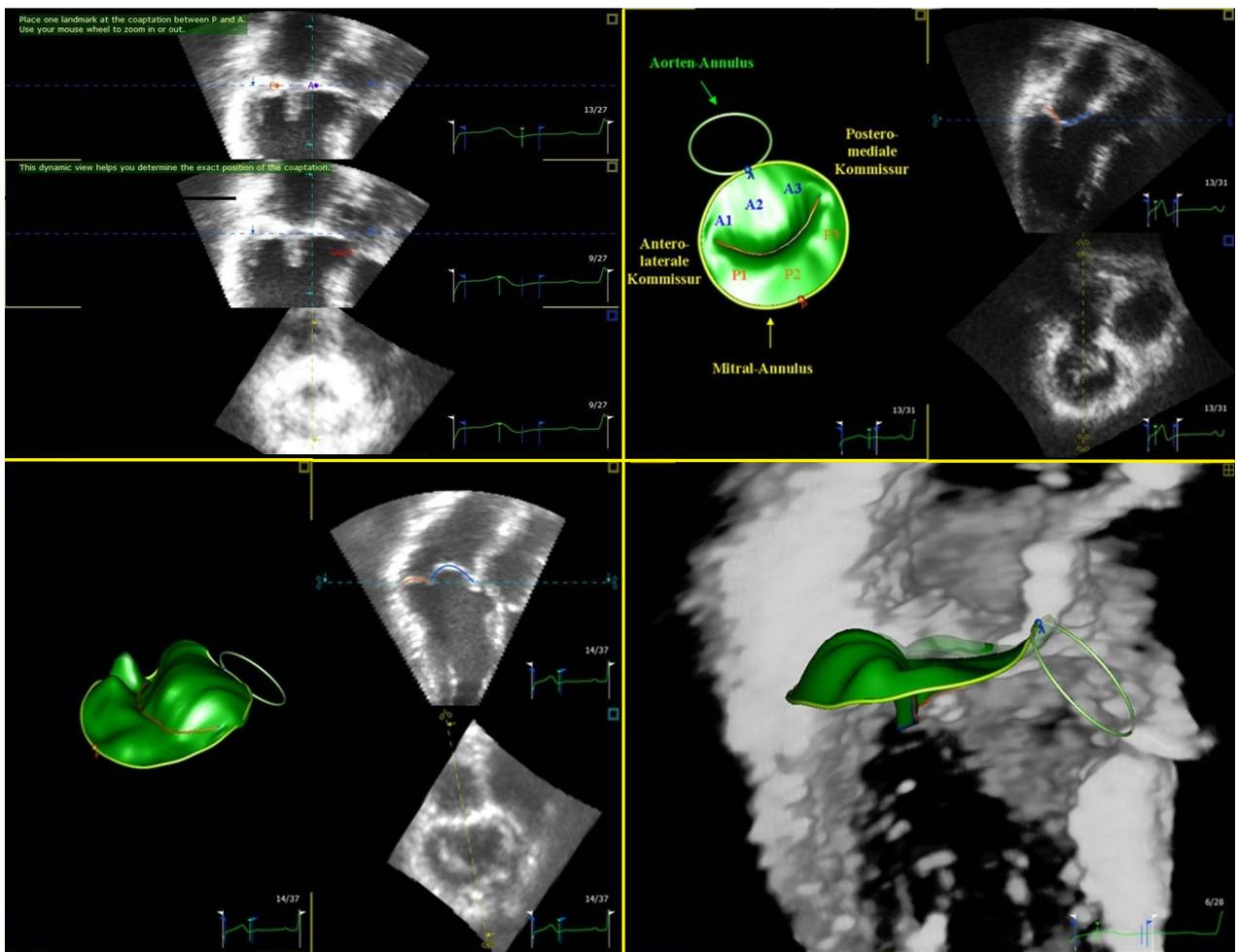


Abb. 5: Benutzeroberfläche der modifizierten Speckle Tracking-Software. Oben links: Definition des Mitralannulus (MA) und des Aortenannulus (Ao). Unten links: Kontrolle der vollautomatisch getrackten Mitralsegel in mehreren Schnittebenen bei einem Patienten mit M. Barlow und ausgedehntem Ballonieren beider Segel. Oben rechts: Speckle Tracking-generiertes MA-Modell einschließlich des Ao (grün) bei einem Probanden ohne Mitralinsuffizienz. Die Segmente der Mitralsegel sind gemäß der Carpentier-Klassifikation benannt. Anteriorer (A) und posteriorer (P) Sattelhochpunkt. Unten rechts: Projektion des MA-Modells auf den Volumendatensatz bei einem Patienten mit Fibroelastischer Defizienz und Prolaps des mittleren posterioren Segelsegmentes P2.

2.5.2.4 Zusätzliche untersuchte Parameter

Ergänzend zu den bereits zuvor berechneten Parametern AP-, ALPM-, CC-Diameter, Sphärizität, Planarität (NPA), Länge der MA-Zirkumferenz und MA-Fläche wurden für folgende weitere Parameter dynamische Messwerte erhoben (siehe auch Abb. 6): (1) anteriore Segelfläche, (2) posteriore Segelfläche, (3) anteriore Koaptationslinie, (4) posteriore Koaptationslinie, (5) die von dem MA-Zentrum während der apiko-basalen Bewegung zurückgelegte Distanz zwischen den einzelnen Frames (Displacement; Displ.), (6) MA-Geschwindigkeit als Zeitintegral der apiko-basalen Bewegung (Velocity;

Vel.), (7) Tenting Volumen, definiert als das systolisch von den Segelflächen und der MA-Fläche umfasste Volumen (TV), (8) die Tenting Höhe (TH), definiert als Distanz zwischen dem anterior-posterioren Durchmessers und dem Mittelpunkt der Koaptationslinie der Mitralsegel sowie (9) der Winkel zwischen den Ebenen des Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao).

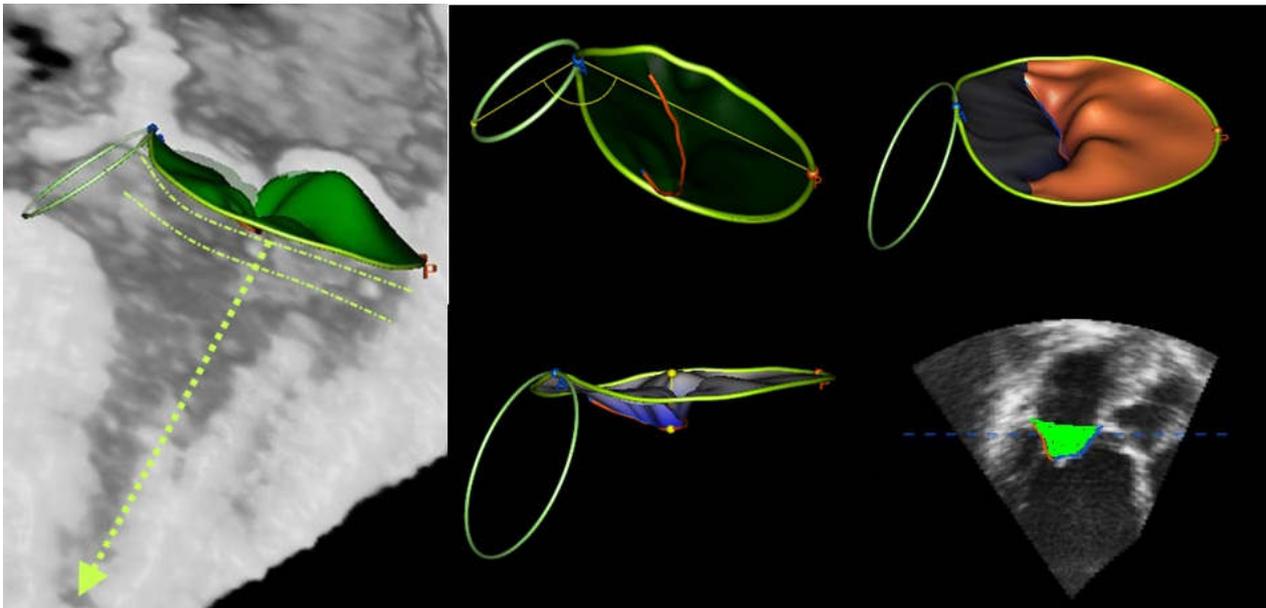


Abb. 6: Schematische Darstellung der ergänzend bestimmten Parameter. Links: Bewegung des Mitralannulus (MA)-Zentrums in der longitudinalen Achse. Die MA-Geschwindigkeit wurde mittels Integration als 1. Ableitung dieser Bewegung berechnet. Mitte oben: Winkel zwischen Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao; A: Anteriores Sattelhorn; P: Posteriores Sattelhorn). Rechts oben: Posteriore Mitralsegelfläche (orange). Mitte unten: Tenting Höhe (TH) als Distanz zwischen den gelb markierten Punkten. Rechts unten: Von MA- und Segelflächen umschlossenes Tenting Volumen (TV; grün) im 2D-Schnittbild.

2.5.2.5 Postprozessionele Berechnungen

Auch diese Messungen wurden nach Abschluss des Speckle Tracking, analog zur Vorgängerversion, in den einzelnen Parametern tabellarisch als Einzelmesswerte für jeden Datensatz-Frame aufgelistet und im Excel-Format archiviert. Als statische Parameter wurden zunächst die enddiastolischen (ED) und endsystolischen (ES) Messwerte verglichen sowie die systolischen Mittelwerte, Maximal- und Minimalwerte bestimmt.

Das Programm erstellte anhand des EKG und der Herzfrequenz automatisch eine Zeitskala für den gesamten Datensatz. Jeder Frame war damit zeitlich zugeordnet. Die Dauer der Systole in Millisekunden (ms) konnte so nachträglich berechnet und die Messwerte der jeweiligen Minima und Maxima in den einzelnen Parametern zeitlich prä-

zise zugeordnet werden.

Die vorliegende Analyse bezog sich primär auf die absoluten Zeitdauern; in einzelnen Fällen wurden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Systolendauer verzerrt und weniger gut vergleichbar; sofern dies zutraf, wurden die gemessenen Zeiten im Hinblick auf interindividuelle Unterschiede der Herzfrequenz, als Prozentwert, in Relation zur Gesamtsystolendauer angegeben.

Die ED wurde gemäß obiger Definition als Zeitpunkt $t=0$ ms festgelegt.

Zur Analyse der Dynamik wurde für jeden Parameter die systolische fraktionelle Änderung (fractional change; FC) nach der Formel $[(ED - ES) / ED \times 100]$ berechnet.

Um die Dynamik des MA während eines Herzzyklus (HZ) aus Echokardiographiedaten-sätzen mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung vergleichen zu können, wurden alle Messwerte in Bezug auf die Herzfrequenz (HF) normiert. Für die Normierung wurde bei jedem Patienten die Systole in 10 gleiche Intervalle unterteilt mit Beginn in der ED ($t=0$). Anhand der von der Software berechneten Messwerte wurden dann bei jedem Parameter mittels linearer Interpolation für 11 systolische Zeitpunkte ($t=0\%$, $t=10\%$..., $t=100\%$ Systolendauer) statistisch vergleichbare Werte ermittelt mit dem Endpunkt in der Endsystole ($t=100\%$).

Für die vergleichende graphische Darstellung wurden für alle Parameter in den einzelnen Subgruppen die Messwerte zu diesen Messzeiten gemittelt.

Dynamische Veränderungen zu diesen einzelnen Zeitpunkten (t_x) wurden als Messwertänderung gegenüber der ED entweder prozentual, analog zur Bestimmung der FC nach der Formel $[(ED - t_x) / ED \times 100]$, oder als absolute Messwertdifferenz berechnet.

2.6 Statistische Analyse

Alle Messwerte wurden nach Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht der Patienten auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ normiert. Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die Mosteller-Formel ($\sqrt{[(\text{Größe in cm} \times \text{Gewicht in kg}) / 3600]}$) angewendet.

Für beide Studienteile wurde jeweils eine Datenmatrix mit PASW Statistics, Version 18 (IBM, Chicago 2009) erstellt.

Bei der statistischen Analyse kamen nur nicht-parametrische Tests zur Anwendung, um bei dem Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen sowie beim Vergleich der systolischen und diastolischen Messwerte und den prä- und postoperativen Befunden eine verteilungsunabhängige Analyse zu gewährleisten und fälschliche Annahmen aufgrund

der kleinen Gruppengrößen zu vermeiden. Die Varianzhomogenität der Messwerte in den einzelnen Parametern wurde zunächst mittels einer Levene-Testung überprüft. Für direkte Mehrfachvergleiche aller Messergebnisse zwischen den fünf Patientengruppen wurde ein Tamhane-T2-Test verwendet, um fälschliche Annahmen der Varianzgleichheit bei gleichzeitig unterschiedlichen Gruppengrößen zu vermeiden.

Beim Vergleich zwischen den systolischen und diastolischen Messwerten im ersten Teil der Studie wurde für jede Pathologiegruppe separat ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt.

Auch der statistische Vergleich der präoperativen mit den postoperativen Messergebnissen im zweiten Studienteil wurde anhand eines Wilcoxon-Tests geführt.

Korrelationsanalysen erfolgten anhand des Kendall-Tau-b-Koeffizienten, um fälschliche Annahmen der Wahrscheinlichkeitsverteilung und linearer Beziehungen bei einem gleichzeitig kleinen Patientenkollektiv zu vermeiden.

2.7 Intraobserver-Variabilität und Methodenvergleich

Bei der Beurteilung der Übereinstimmung der beiden Messmethoden (MV-Assessment, MV-Sirius 2.3) wurden zwei Aspekte berücksichtigt: 1) die durchschnittliche Übereinstimmung der beiden Verfahren und 2) die Intraobserver-Variabilität, das heisst die Streuung der individuellen Messwertdifferenzen bei wiederholter Analyse eines Echokardiographiedatensatzes durch den gleichen Untersucher.

Für den Vergleich der beiden Messmethoden wurden zunächst die Ergebnisse der systolischen Mittelwerte aller Probanden aus beiden Methodenteilen in den redundanten Parametern der AP- und CC-Diameter, der Sphärizität, der MA-Fläche und Länge des MA-Umfanges sowie des NPA verglichen. Um die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare zu beurteilen, wurde die Bland-Altman-Methode verwendet; dafür wurden die absoluten Messwertdifferenzen sowie die Mittelwerte aus den beiden Messungen ermittelt (Bland und Altman, 1986).

Um die Reliabilität der beiden verwendeten Methoden zu überprüfen, wurden aus den 5 Patientengruppen jeweils 2 Datensätze stichprobenartig ausgewählt und vom gleichen Untersucher erneut mit der jeweiligen Speckle Tracking Software analysiert und die für die Systole berechneten Mittelwerte in den einzelnen Parametern verglichen. Die Differenzen der Messwertpaare wurden anhand eines Shapiro-Wilk-Tests auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Analyse der Reliabilität und damit Intraobserver-Variabilität der

jeweiligen Speckle Tracking-Methode erfolgte dann durch die Berechnung des Wiederholbarkeitskoeffizienten (WK) unter Heranziehung der Standardabweichung (s) der Messwertdifferenzen nach der Formel $WK = 1,96 \times s$, wobei 1,96 das 97,5 %-Quantil der Normalverteilung ist. Der WK gibt damit die Messwertdifferenz an, die von 95 % der wiederholten Messungen in einem Parameter nicht überschritten wurde (Grouven, 2007).

3. Ergebnisse

Die vor Durchführung der Speckle Tracking-Analysen erhobenen anamnestischen, körperlichen und echokardiographischen Charakteristika der einzelnen Subgruppen sind vergleichend in der nachfolgenden Tab. 1 dargestellt.

	M. Barlow	FED	DCM	ISC	Kontrolle
Alter (Jahre)	49 ± 10 ●○	67 ± 10 ■	60 ± 16	73 ± 8 ■†	46 ± 12 ○
BSA (m ²)	1,84 ± 0,22	1,83 ± 0,23	2,03 ± 0,26	1,83 ± 0,12	1,91 ± 0,16
EDV (ml)	126 ± 37	115 ± 55	211 ± 73 †	139 ± 41	89 ± 16 ○
EF (%)	60 ± 6 □○	63 ± 8 □○	29 ± 15 ■●†	40 ± 16 ■●†	63 ± 6 ■□
HF (1/min)	68 ± 9	68 ± 14	77 ± 18	67 ± 14	73 ± 13
Systolen- dauer (ms)	346 ± 54	332 ± 58	340 ± 50	368 ± 53	345 ± 32
FR (1/s)	28 ± 8	26 ± 7	29 ± 6	25 ± 7	28 ± 8

Tab. 1: Ergebnisse der Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefunde (BSA: Body surface area, Körperoberfläche), der 2D-echokardiographisch erhobenen Parameter des enddiastolischen Volumens (EDV), der Ejektionsfraktion (EF) und Herzfrequenz (HF) sowie zeitliche Auflösung der 3D-Datensätze (Frame Rate; FR) ausgedrückt als Mittelwerte ± Standardabweichung. Statistisch signifikante Unterschiede (Tamhane T2-Test, $p < 0,05$) im Vergleich zu anderen Patientengruppen sind symbolisch vermerkt (■: M. Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC, †: Kontrollgruppe).

Patienten mit FED oder ISC waren im Mittel älter als Patienten mit M. Barlow und Probanden der Kontrollgruppe. Das mittlere EDV war bei Patienten mit DCM im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (211 ± 73 ml vs. 90 ± 17 ml; $p < 0,05$). In den anderen Pathologiegruppen war das EDV nur leicht vergrößert. Die linksventrikuläre Pumpfunktion war bei Patienten mit funktioneller MI (ISC: 40 ± 16 %; DCM: 29 ± 15 %) mittel- bis hochgradig eingeschränkt und sowohl im Vergleich mit der Kontrollgruppe (64 ± 7 %; beide $p \leq 0,01$) als auch im Vergleich mit beiden Formen der degenerativ bedingten MI (M. Barlow: 60 ± 6 %; FED: 63 ± 8 %; alle $p < 0,03$) signifikant reduziert. Eine Tachykardie lag bei keinem der Patienten vor und die Variabilität der HF war über alle Probanden niedrig. Auch die Dauer der Systole zeigte entsprechend keine großen Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Die zeitliche Auflösung der verwendeten Datensätze betrug 19,8 - 41,5 FpS (Frames pro Sekunde) und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Die BSA betrug über alle Probanden gemittelt $1,88 \pm 0,21$ m². Auch hier zeig-

ten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den Patienten mit FED betraf ein Prolaps ausschließlich das posteriore Mitralsegel. Eine Sehnenfadenruptur war bei 3 Patienten nachweisbar. Patienten mit ischämischer MI zeigten ausschließlich einen Infarkt des posterioren oder inferioren Myokards. Bei keinem der Patienten wurde ein Vorderwandinfarkt diagnostiziert.

Die Ergebnisse aus beiden Methodenteilen sind nachfolgend in Tab. 2 zusammengestellt.

Parameter/Index	M.Barlow	FED	DCM	ISC	Kontrollgruppe
AP-Dia (cm)					
MW (HZ)	4,47 ± 0,76 □ †	3,72 ± 0,6 †	3,48 ± 0,32 ■ †	3,71 ± 0,24 †	2,91 ± 0,15 ■ ● □ ○
MW (SYS)	4,43 ± 0,71	3,68 ± 0,45	3,46 ± 0,31	3,65 ± 0,31 *	2,83 ± 0,23
MW (DIA)	4,51 ± 0,79	3,75 ± 0,51	3,54 ± 0,36	3,73 ± 0,31	2,91 ± 0,16
FC (%)	4,8 ± 2,4 †	2,5 ± 1,9 †	2,2 ± 1,3 †	2,4 ± 2,5 †	-1,9 ± 1,2 ■ ● □ ○
CC-Dia (cm)					
MW (HZ)	5,07 ± 0,58 ● □ ○ †	3,98 ± 0,48 ■	3,92 ± 0,47 ■	3,92 ± 0,21 ■	3,53 ± 0,46 ■
MW (SYS)	5,05 ± 0,63	3,93 ± 0,61 *	3,99 ± 0,41	3,87 ± 0,25 *	3,38 ± 0,44 *
MW (DIA)	5,05 ± 0,55	4,06 ± 0,64	4,05 ± 0,41	3,94 ± 0,29	3,59 ± 0,45
FC (%)	5,5 ± 3,3 □ ○	4,2 ± 3,9	1,4 ± 1,9 ■	1,4 ± 2,3 ■	4,3 ± 1,9
Sphärizität					
MW (HZ)	0,81 ± 0,14	0,84 ± 0,15	0,73 ± 0,08	0,9 ± 0,03	0,72 ± 0,09
MW (SYS)	0,81 ± 0,14	0,84 ± 0,11	0,74 ± 0,08	0,84 ± 0,08	0,72 ± 0,08
MW (DIA)	0,82 ± 0,15	0,83 ± 0,1	0,75 ± 0,09	0,84 ± 0,07	0,7 ± 0,1
FC (%)	-1,9 ± 3,6	-2,1 ± 3	0,4 ± 3,1 †	0,4 ± 1,6 †	-7,2 ± 3,7 □ ○
MA-Fläche (cm²)					
MW (HZ)	21,67 ± 5,02 ● □ ○ †	15,35 ± 3,04 ■ †	14,26 ± 1,27 ■	13,93 ± 0,95 ■	11,48 ± 2,11 ■ ●
MW (SYS)	21,43 ± 4,89	14,91 ± 2,97 *	14,05 ± 1,23 *	13,54 ± 1,11 *	10,92 ± 1,99 *
MW (DIA)	21,75 ± 5,15	15,71 ± 3,29	14,55 ± 1,46	14,02 ± 1,27	11,57 ± 2,07

FC (%)	8,9 ± 4,5	7,4 ± 5,3	3,6 ± 2,7	4,5 ± 4,3	6,3 ± 3,9
Min	17,31 ± 3,41 □ ○ †	13,4 ± 3,66 †	11 ± 1,93 ■	11,74 ± 2,25 ■	8,72 ± 2,16 ■ ●
T Min (ms)	340 ± 45 †	311 ± 86 †	303 ± 94 †	280 ± 127 †	88 ± 53
MA-Umfang (cm)					
MW (HZ)	15,89 ± 2,16 □ ○ †	13,31 ± 1,65 †	12,37 ± 1,1 ■	12,75 ± 0,72 ■	11,15 ± 1,04 ■ ●
MW (SYS)	15,8 ± 2,11	13,13 ± 1,76 *	12,4 ± 1,09 *	12,53 ± 0,86 *	10,8 ± 0,96 *
MW (DIA)	15,92 ± 2,21	13,52 ± 1,86	12,62 ± 1,11	12,77 ± 0,96	11,26 ± 1,09
FC (%)	3,9 ± 2,7	3,4 ± 2,8	2,3 ± 2,4	2,1 ± 1,5	3,7 ± 1,9
NPA (°)					
MW (HZ)	148,6 ± 21,1 †	142 ± 16,9	143,9 ± 19,2	150,9 ± 16 †	127,1 ± 11,8 □ ○
MW (SYS)	146,7 ± 21,4	142,4 ± 14,2	145,5 ± 19,2	149,9 ± 17,9	125,2 ± 10,5
MW (DIA)	150,2 ± 21,2	144,4 ± 15,6	147,3 ± 20,1	150,8 ± 16,2 †	128 ± 12,9 ○
FC (%)	1,9 ± 1,3 †	2,1 ± 1,9 †	-1,4 ± 0,9	-1,3 ± 1	-1,8 ± 1
Min	143,2 ± 23,7	136,2 ± 14,7	140,3 ± 18,9	147,5 ± 13,4 †	122,4 ± 13,1 ○
T Min (ms)	250 ± 113	261 ± 107	97 ± 90	125 ± 122	73 ± 83
Max	147,1 ± 23,8	141 ± 15,3	151,2 ± 12,6	144 ± 19,3 †	125,6 ± 13,5 ○
T Max (ms)	77 ± 125	172 ± 142	196 ± 141	271 ± 121	268 ± 98
Geschwindigkeit (mm/s)					
Max	46,3 ± 5,2 □	37,6 ± 7,1 □	20,5 ± 7,6 ■ ● †	29,7 ± 8,6	38,3 ± 6,9 □
T max (ms)	197 ± 31 †	183 ± 49	173 ± 61	161 ± 42	127 ± 23 ■
Long. Bewegung (mm)					
Max	8,52 ± 4,28	7,96 ± 1,69 □	4,36 ± 2,64 ● †	6,33 ± 1,97 †	8,54 ± 1,27 □ ○

AMS (cm ²)					
MW (SYS)	10,7 ± 3,17 ● †	7,44 ± 2,22 ■	7,91 ± 2,16 †	8,09 ± 1,4 †	5,38 ± 1,01 ■ □ ○
FC (%)	9,4 ± 11,4	12,6 ± 9,4	10,6 ± 5,9	9,4 ± 7,6	13 ± 5,9
PMS (cm ²)					
MW (SYS)	12,02 ± 2,58 †	9,53 ± 3,18 †	7,62 ± 1,46 †	8,25 ± 2,28 †	4,18 ± 0,57 ■ ● □ ○
FC (%)	9,1 ± 14,3	14,7 ± 6,4	17 ± 5,4	17,1 ± 9,9	27,2 ± 6,2
AMS:PMS					
MW (SYS)	0,91 ± 0,23	0,81 ± 0,23 †	1,03 ± 0,23	1,05 ± 0,3	1,3 ± 0,27 ●
TV (ml)					
MW (SYS)	0 ± 0 ● □ ○ †	1,2 ± 1,19 ■ □ ○	4,99 ± 1,59 ■ ● †	4,09 ± 1,58 ■ ● †	1,54 ± 0,63 ■ □ ○
Max	0 ± 0	2,13 ± 2,1 □ ○	6,25 ± 1,64 ● †	5,06 ± 1,9 ● †	2,04 ± 0,79 □ ○
T Max (ms)		5 ± 17	0 ± 0	12 ± 23	36 ± 31
Min		0,58 ± 0,59	4,34 ± 1,67	3,4 ± 1,57	1,02 ± 0,44
T Min (ms)		301 ± 57	287 ± 77	297 ± 38	319 ± 23
FC (%)		38,4 ± 34,2	26,4 ± 11,9	30,5 ± 15,1	43,5 ± 18,1
TH (mm)					
MW (SYS)	2,01 ± 1,31 ● □ ○ †	7,02 ± 3,32 ■ □ ○	11,46 ± 2,34 ■ ● †	11,83 ± 2,86 ■ ● †	7,6 ± 1,23 ■ □ ○
Max	6,85 ± 4,47 □ ○	9 ± 4,09 □ ○	13,53 ± 2,36 ■ ● †	13,68 ± 2,76 ■ ● †	9,5 ± 1,41 □ ○
T Max (ms)	5 ± 14	17 ± 25	11 ± 34	16 ± 30	29 ± 24
Min	2,67 ± 2,57 □ ○ †	5,14 ± 2,74 □ ○	10,16 ± 2,6 ■ ● †	10,49 ± 3,05 ■ ● †	6 ± 1,14 ■ □ ○
T Min (ms)	207 ± 28	238 ± 116	324 ± 67	310 ± 76	319 ± 23
FC (%)	37,4 ± 36,6	31,9 ± 16,8	21,9 ± 10,5	21,4 ± 14,2	33,9 ± 4,7

Ant. CL (cm)					
MW (SYS)	4,37 ± 0,65 ● †	3,54 ± 0,66 ■ †	3,97 ± 0,61 †	4,09 ± 0,92 †	2,68 ± 0,23 ■ ● □ ○
FC (%)	6,1 ± 5	9,2 ± 5,7	6,7 ± 3	6,3 ± 7,3	5 ± 2,6
Post. CL (cm)					
MW (SYS)	4,38 ± 0,65 ● †	3,52 ± 0,65 ■ †	3,98 ± 0,61 †	4,1 ± 0,92 †	2,69 ± 0,23 ■ ● □ ○
FC (%)	6,5 ± 5,1	9,4 ± 6,1	9,4 ± 6,1	6,4 ± 7,5	5,4 ± 2,6
MA- Ao (°)					
MW (SYS)	114,7 ± 18,9	108,5 ± 14,3	118 ± 14,5	129,4 ± 18,8	104,2 ± 16,5
FC (%)	-15,5 ± 7,4 □	-11,8 ± 7,2 □	-3,6 ± 3,2 ■ ●	-9 ± 5,9	-9,6 ± 5,1
Max	124,2 ± 21,4	115,8 ± 16	121,6 ± 14,5	135,6 ± 19,9	113,2 ± 19,7
T Max (ms)	334 ± 56	332 ± 58	325 ± 68	315 ± 87	340 ± 33
Min	106,5 ± 16,8	102 ± 12,7	115,1 ± 14,3	123,7 ± 18,5	103,1 ± 16,9
T Min (ms)	18 ± 24	39 ± 45	86 ± 100	45 ± 58	10 ± 16

Tab. 2: Ergebnisse der dynamischen Mitralannulus (MA)-Analyse aus beiden Methodenteilen. Oben: Generierte MA-Modelle einschließlich des Mitral-, Aortenannulus und der Mitralsegel bei repräsentativen Patienten der untersuchten Subgruppen zu einem frühsystolischen Zeitpunkt (A: Anteriorer Sattelhochpunkt; P: Posteriorer Sattelhochpunkt). Über den gesamten Herzzyklus (HZ) sowie systolisch (SYS) und diastolisch (DIA) getrennt berechnete Mittelwerte (MW), systolische fraktionelle Änderung (FC), Minima (Min) und Maxima (Max) sowie Zeitdauern (T) bis zum Erreichen der Minima/Maxima ± Standardabweichung in den Parametern der MA-Durchmesser (AP: anterior-posterior; CC: interkommissural), Non-Planarität (NPA, non planar angle), MA-Fläche und –Umfang, der anterioren und posterioren Mitralsegelfläche (AMS/PMS) und deren Koaptationslängen (coaptation line; CL), Tenting Volumen (TV) und –Höhe (TH) sowie die Winkelstellung zwischen Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao). Statistisch signifikante Unterschiede (Tamhane T2-Test, $p < 0,05$) im Vergleich zu anderen Patientengruppen sind symbolisch vermerkt (■: M.Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC, †: Kontrollgruppe) ebenso wie signifikante Messwertdifferenzen zwischen beiden Herzzyklusphasen (*; Wilcoxon-Test, $p < 0,05$).

3.1 Analyse des Mitralannulus

3.1.1 MA-Fläche und MA-Diameter

Alle Patientengruppen wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Vergrößerung der MA-Fläche und -Länge auf. Patienten mit M. Barlow zeigten über den gesamten Herzzyklus gemittelt die größte MA-Fläche ($21,67 \pm 5,02 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,037$) und Länge des MA-Umfanges ($15,89 \pm 2,16 \text{ cm}$; alle $p \leq 0,058$). Auch bei Patienten mit FED konnte eine deutliche MA-Dilatation beobachtet werden, die aber weniger deutlich ausgeprägt war als bei Patienten mit M. Barlow ($p = 0,058$). Beide Patientengruppen mit degenerativer MI unterschieden sich damit in der MA-Fläche und -Länge signifikant im Vergleich zu den gesunden Probanden ($11,48 \pm 2,11 \text{ cm}^2$; beide $p \leq 0,041$; $11,15 \pm 1,04 \text{ cm}$; beide $p \leq 0,023$). Bei Patienten mit funktioneller MI konnte dagegen nur eine geringfügige MA-Dilatation gemessen werden. Die Dimensionen des MA waren deutlich kleiner als bei Patienten mit M. Barlow (alle $p \leq 0,016$).

Die MA-Dilatation resultierte bei allen Pathologiegruppen insbesondere aus einer Vergrößerung des anterior-posterioren Durchmessers im Vergleich zur Kontrollgruppe (mittlerer Dia-AP: $2,91 \pm 0,15 \text{ cm}$; alle $p < 0,026$). In interkommissuraler Richtung war die MA-Dilatation im Vergleich zur Kontrollgruppe ($3,53 \pm 0,46 \text{ cm}$) bis auf Patienten mit M. Barlow ($p < 0,0001$) weniger stark ausgeprägt (alle anderen $p \geq 0,438$).

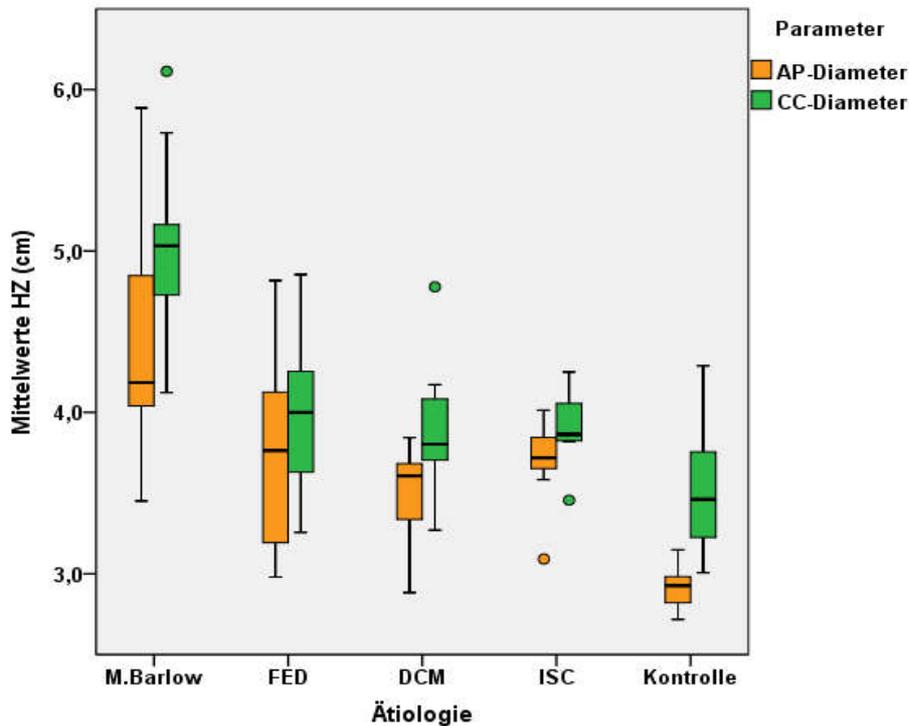


Abb. 7: Boxplot der über den gesamten Herzzyklus (HZ) gemittelten Durchmesser in der anterior-posterioren (AP) und interkommissuralen (CC) Achse. Dilatation in beiden Ebenen bei allen Pathologiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei gleichzeitig stärker kreisförmiger Konfiguration und vergrößertem Sphärizitätsindex.

Patienten mit degenerativ bedingter MI zeigten in beiden gemessenen Durchmessern die größten Messwerte. In der Patientengruppe mit M. Barlow war die Dilatation der CC-Achse auch signifikant stärker ausgeprägt als bei Patienten mit FED ($p=0,003$), ISC ($p=0,002$) und DCM ($p=0,007$). Bei den Patientengruppen mit funktionell bedingter MI waren die Messwerte in dieser Projektion damit ähnlich stark vergrößert ($p=1,0$), während Patienten mit ischämisch bedingter MI in AP-Richtung ($3,71 \pm 0,24$ cm) vergleichsweise größere Messwerte zeigten als Patienten mit DCM ($3,48 \pm 0,32$ cm; $p=0,77$).

Diese Änderungen der MA-Geometrie spiegelten sich entsprechend in der Sphärizität des MA wieder. Über den gesamten Herzzyklus gemittelt zeigten Patienten mit ischämischer MI in diesem Parameter die größten Messwerte und eine fast kreisförmige Konfiguration ($0,90 \pm 0,03$; $p=0,085$). Besser erhalten war die Ellipsenform in der Patientengruppe mit DCM ($0,73 \pm 0,08$; $p=0,9$). Auch bei den Patienten mit FED ($0,84 \pm 0,15$) und M. Barlow ($0,81 \pm 0,14$) war der MA stärker kreisförmig konfiguriert als bei den Patienten der Kontrollgruppe ($0,72 \pm 0,09$; $p=0,274$ bzw. $p=0,730$).

Alle Patientengruppen zeigten im Mittel größere diastolische Messwerte der MA-Fläche

und des MA-Umfanges als während der Systole; im Gegensatz zu allen anderen Patientengruppen war der zyklusabhängige Flächenunterschied bei M. Barlow aufgehoben.

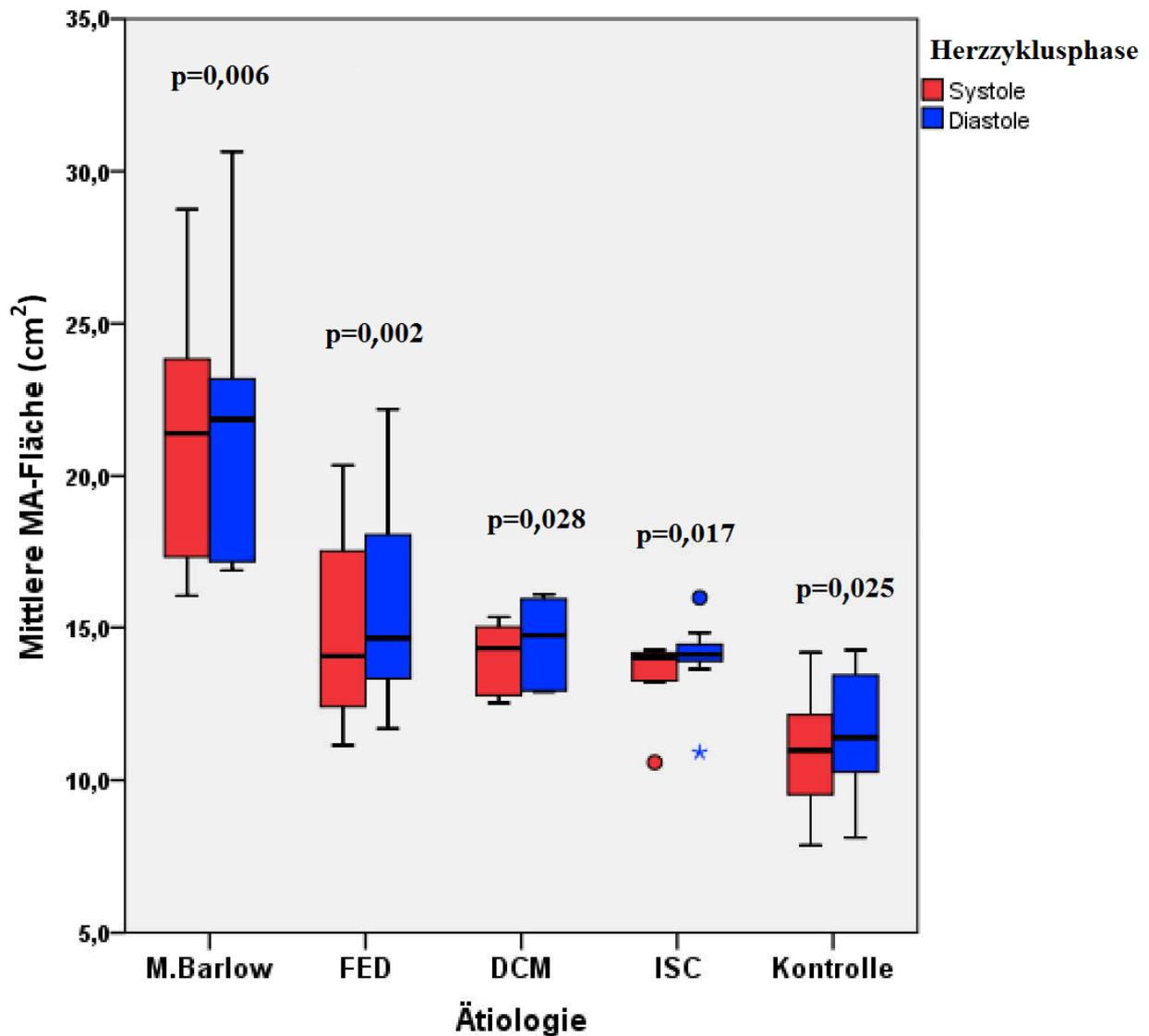


Abb. 8: Box-Plot der phasengertrennt berechneten Mittelwerte der Mitralannulus (MA)-Fläche in den ätiologischen Subgruppen. Diastolische Flächendilatation bei allen untersuchten Probanden unabhängig der Pathologie. Mit Ausnahme der Patientengruppe M. Barlow sind diese zyklusabhängigen Messwertunterschiede signifikant (Wilcoxon-Test, $p < 0,05$).

Der Vergleich zwischen den systolischen und diastolischen Mittelwerten zeigte bei der Kontrollgruppe eine diastolische Vergrößerung in AP- und CC-Projektion; diese zyklusabhängige Zunahme des Diameters war in der interkommissuralen Achse stärker ausgeprägt ($p=0,012$ vs. $p=0,069$). Die elliptische Form des MA war bei diesen Probanden damit diastolisch im Mittel etwas stärker betont als in der Systole ($p=0,263$).

Bei den Patienten mit M. Barlow und FED waren die Unterschiede der systolischen und diastolischen Mittelwerte in der AP-Achse noch weniger deutlich ($p=0,11$ bzw. $p=0,079$). Patienten mit FED zeigten diastolisch in der Interkommissuralen eine signifikante Dilatation ($p=0,002$). Diese zyklusabhängige Vergrößerung des interkommissuralen MA-Diameters war bei M. Barlow ($p=0,767$) und der Patientengruppe DCM ($p=0,173$) aufgehoben. Ausschließlich Patienten mit ischämisch bedingter MI zeigten eine Phasenabhängigkeit mit diastolisch signifikant größeren Messwerten sowohl in AP-Projektion ($p=0,028$) als auch im CC-Diameter ($p=0,0479$).

Sowohl bei M. Barlow ($p=0,11$) und FED ($p=0,501$), als auch in der Patientengruppe DCM ($p=0,463$) zeigte der MA in der Diastole eine unbedeutend stärker kreisförmige Konfiguration. Bei den Patienten mit ischämisch bedingter MI waren die Unterschiede der Sphärizitätsindizes in den beiden Zyklusphasen am deutlichsten aufgehoben ($p=0,878$)

In der Analyse mit der Softwareversion MV-Sirius zeigten alle Patientengruppen eine systolische Flächenkontraktion; der Vergleich der maximalen fraktionellen Flächenverkleinerung gegenüber der Enddiastole ergab eine Reduktion bei den Patienten mit funktioneller MI (DCM: $3,6 \pm 2,7$ %, $p=0,862$; ISC: $4,5 \pm 4,3$ %, $p=0,961$) und dagegen eine leichte Vergrößerung bei den degenerativen Formen (M. Barlow: $8,9 \pm 4,5$ %, $p=0,998$; FED: $7,4 \pm 5,3$ %, $p=1,0$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (FC: $6,3 \pm 3,9$ %).

Dabei wurde in der Kontrollgruppe die minimale MA-Fläche ($8,72 \pm 2,16$ cm²) im Mittel nach 88 ± 53 ms erreicht. Bei Patienten mit funktioneller MI war die maximale Flächenkontraktion (DCM: $11,00 \pm 1,93$ cm²; ISC: $11,74 \pm 2,25$ cm²) zeitlich verzögert und in der Patientengruppe mit DCM erst nach 280 ± 127 ms ($p=0,017$) und bei ISC nach 303 ± 94 ms ($p<0,0001$) zu beobachten und erfolgte bei den degenerativen Pathologiegruppen noch später (M. Barlow: $17,31 \pm 3,41$ cm² nach 340 ± 45 ms; FED: $13,40 \pm 3,66$ cm² nach 311 ± 86 ms; beide $p<0,0001$). Auch nach Normierung bezüglich der HF zeigte der Vergleich, dass die minimale MA-Fläche bei der Kontrollgruppe früh- bis mittersystolisch (27 ± 16 %) und damit früher als bei allen anderen Patientengruppen (M. Barlow: 98 ± 5 %; FED: 93 ± 17 %; DCM: 74 ± 28 %; ISC: 86 ± 23 %) erreicht wurde (alle $p<0,0001$).

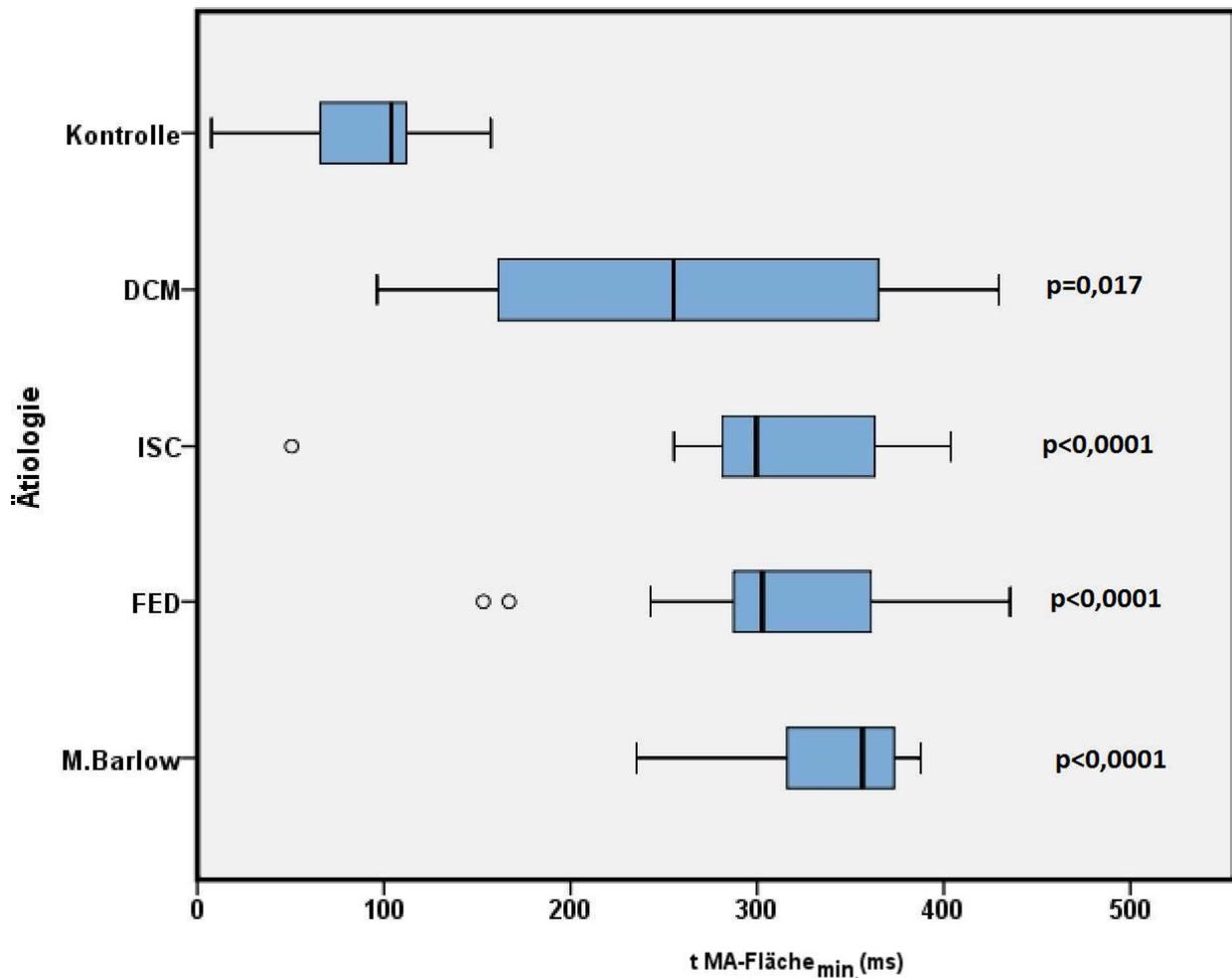


Abb. 9: Zeitdauer (t) bis zum Erreichen der minimalen Mitralannulus-Fläche (MA_{min}) in den ätiologischen Subgruppen. Signifikante Verzögerung der Flächenkontraktion bei allen Mitralinsuffizienz-Pathologieformen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Probanden ohne Mitralklappenpathologie zeigten in AP-Direktion eine kontinuierliche Zunahme des AP-Durchmessers (FC: $-1,9 \pm 1,2 \%$), während bei allen MI-Formen, unabhängig der Ätiologie, eine gegensätzliche Dynamik zu beobachten war, (M. Barlow: $4,8 \pm 2,4 \%$; FED: $2,5 \pm 1,9 \%$; DCM: $2,2 \pm 1,3 \%$; ISC: $2,4 \pm 2,5 \%$; alle $p < 0,01$).

Eine systolische Verkürzung des Diameters in der interkommissuralen Achse war bei Patienten mit M. Barlow ($5,5 \pm 3,3 \%$) am stärksten ausgeprägt und damit größer als bei den funktionellen MI-Formen (DCM: $1,4 \pm 1,9 \%$; ISC: $1,4 \pm 2,3 \%$; beide $p \leq 0,011$), die auch im Vergleich zur Kontrollgruppe eine reduzierte Dynamik zeigten ($4,3 \pm 1,9 \%$; beide $p \leq 0,091$).

Die Verkürzung des Durchmessers in der interkommissuralen Achse bei gleichzeitiger Vergrößerung des AP-Diameters resultierte in der Kontrollgruppe in einer kontinuierli-

chen Vergrößerung des Sphärizitätsindex über die Systole mit einer gesamtsystolischen Zunahme des Quotienten um $7,2 \pm 3,7$ %; die stärkere Verkürzung in der anterolateral-posteromedialen Ebene überwog dabei auch die initiale frühsystolische Vergrößerung in der orthogonalen AP-Projektion.

Dagegen wurde bei den MI-Patientengruppen die inverse Dynamik in der AP-Achse nur teilweise durch eine stärkere Kontraktion des interkommissuralen Diameters kompensiert. Die Messungen der dynamischen Änderungen des Sphärizitätsindex waren dementsprechend sehr uneinheitlich.

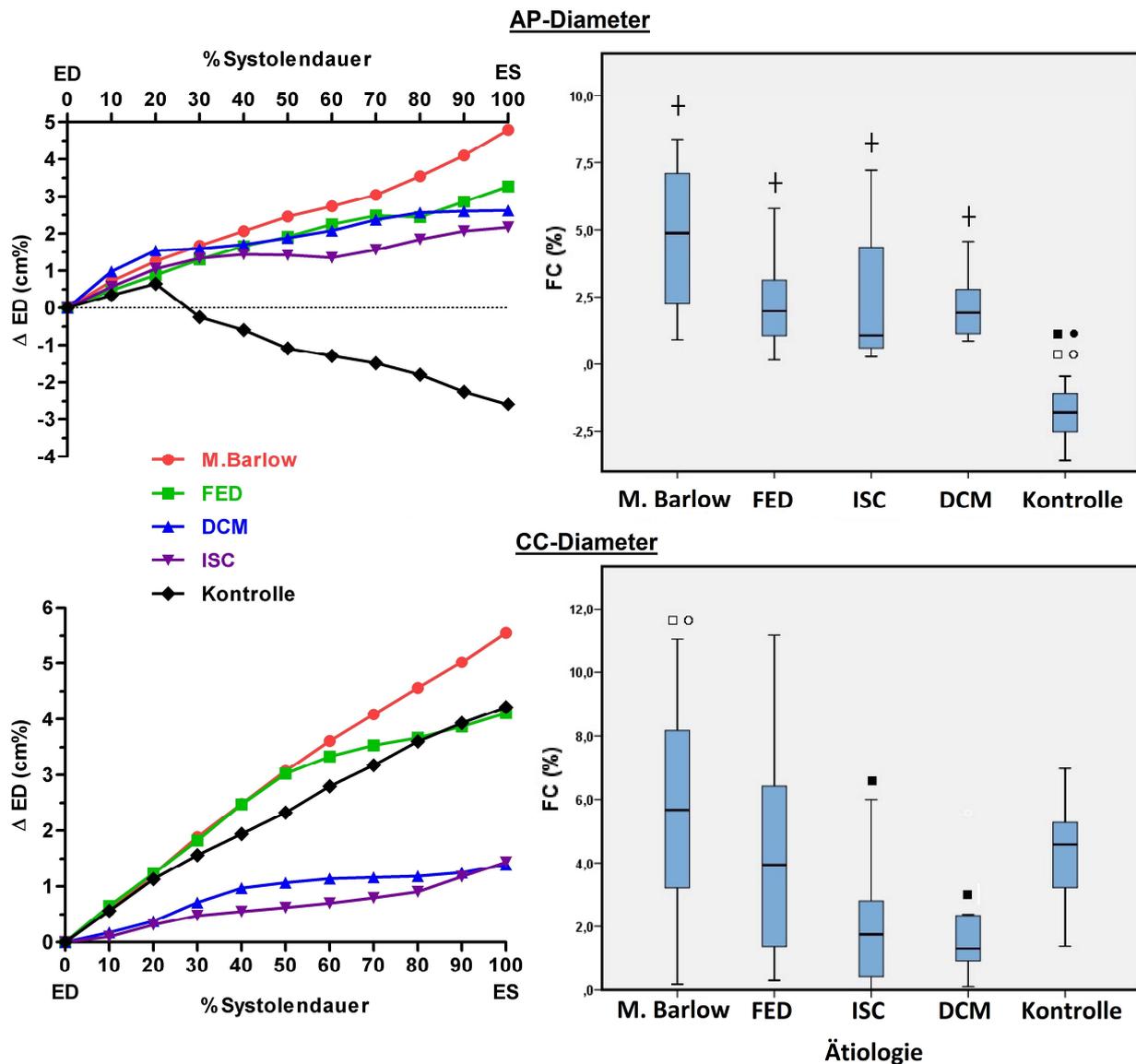


Abb. 10: Links: Zeitverlauf der Änderungen des anterior-posterioren (AP)- (oben) und interkommissuralen (CC)- Diameters (unten). Dargestellt sind die mittleren prozentualen Messwertänderungen der Durchmesser im Vergleich zur Enddiastole (ED) in den einzelnen Pathologiegruppen während 11 systolischen Zeitpunkten. Inverse Bewegung des Mitralannulus (MA) und Verkürzung (positive Werte) in der AP-Achse bei allen ätiologischen MI-Formen. Die systolische Verkürzung des CC-Diameters ist bei den funktionellen MI-Formen reduziert. Rechts: Box Plots der fraktionellen systolischen Änderung (FC) der MA-Diameter in der AP- Achse (oben) und der CC- Achse (unten). Systolische Verkürzung des AP-Diameters bei allen MI-Formen im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede im direkten Mehrfachvergleich sind symbolisch vermerkt (Tamhane T2; $p < 0,05$; †: Kontrolle, ■: M. Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC).

Bei Patienten mit degenerativ bedingter MI war trotz der deutlichen Vergrößerung des MA in der AP-Achse die kreisförmige Konfiguration des MA im Mittel aufgrund der stär-

keren Abnahme des interkommissuralen Diameters endsystolisch stärker betont (FC bei M. Barlow: $-1,9 \pm 3,6 \%$, $p=0,089$; FED: $-2,1 \pm 3,0 \%$, $p=0,097$). Bei Patienten mit funktioneller MI wurde im Gegensatz zu den degenerativen Formen die inverse MA-Dynamik in AP-Richtung nicht durch die Verkürzung in der orthogonalen Ebene kompensiert. In den Pathologiegruppen DCM (FC: $0,4 \pm 3,1 \%$; $p=0,018$) und ISC ($-0,4 \pm 1,6 \%$; $p=0,011$) war die systolische Zunahme des Sphärizitätsindex im Sinne einer Verstärkung der Kreisform im Mittel signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert.

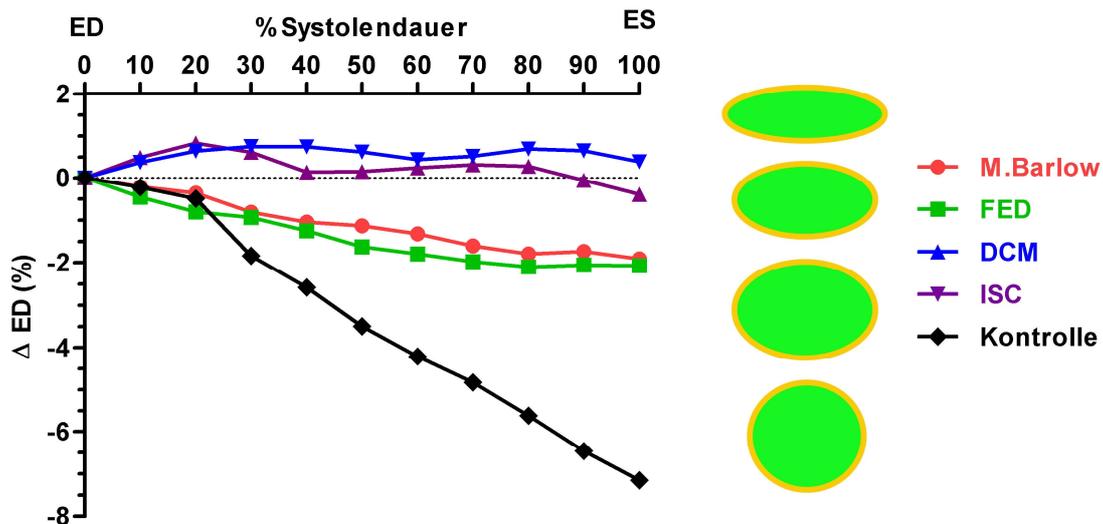


Abb. 11: Dynamischer Verlauf des Sphärizitätsindex über die Systole. Vergleichende Darstellung der mittleren prozentualen Änderungen gegenüber der Enddiastole (ED) zu 11 Zeitpunkten. Deutliche endsystolische (ES) Betonung der Kreisform in der Kontrollgruppe, die bei den einzelnen Pathologieformen der Mitralinsuffizienz (MI) unterschiedlich stark aufgehoben ist. Bei Patienten mit funktioneller MI wird im Gegensatz zu den degenerativen Formen die inverse Mitralannulus (MA)-Dynamik in anterior-posteriorer Richtung nicht durch die Verkürzung in der orthogonalen Ebene kompensiert. Rechts: Schematische Darstellung der MA-Konfiguration.

3.1.2 Sattelform

Bei der Analyse der dreidimensionalen Geometrie des MA zeigten die gesunden Probanden über den Herzzyklus gemittelt die kleinsten Werte im Parameter NPA ($127,12 \pm 11,78^\circ$), während die Sattelform bei allen anderen Patientengruppen unterschiedlich stark aufgehoben war mit signifikant größeren Messwerten bei ischämisch bedingter MI ($150,92 \pm 15,95^\circ$; alle $p < 0,03$) und M. Barlow ($148,58 \pm 21,12^\circ$; alle $p < 0,05$); vergleichsweise besser erhalten war die nicht-planare Konfiguration des MA bei den Patienten mit FED (mittlerer NPA: $141,99 \pm 16,87^\circ$; $p=0,377$) und DCM ($143,87 \pm 19,23^\circ$; $p=0,556$). Bei allen Patientengruppen war die Sattelform systolisch im Mittel stärker ausgeprägt als

diastolisch. Ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Phasen konnte aber bei keiner Patientengruppe festgestellt werden (alle $p > 0,7$).

Ein Verlust der physiologischen sattelförmigen Geometrie konnte im zweiten Studienteil bei allen pathologischen Entitäten bestätigt werden; die systolische Vergrößerung des NPA bei den Pathologiegruppen mit MI korrelierte dabei sehr stark mit der gleichzeitig beobachteten Zunahme der mittleren systolischen Sphärizität (Kendall-Tau-Korrelationskoeffizient: 0,558; $p < 0,01$). Etwas schwächer war die Korrelation zwischen dem NPA und der Dilatation des MA-Umfanges (Kendall-Tau-Koeffizient: 0,269; $p < 0,01$).

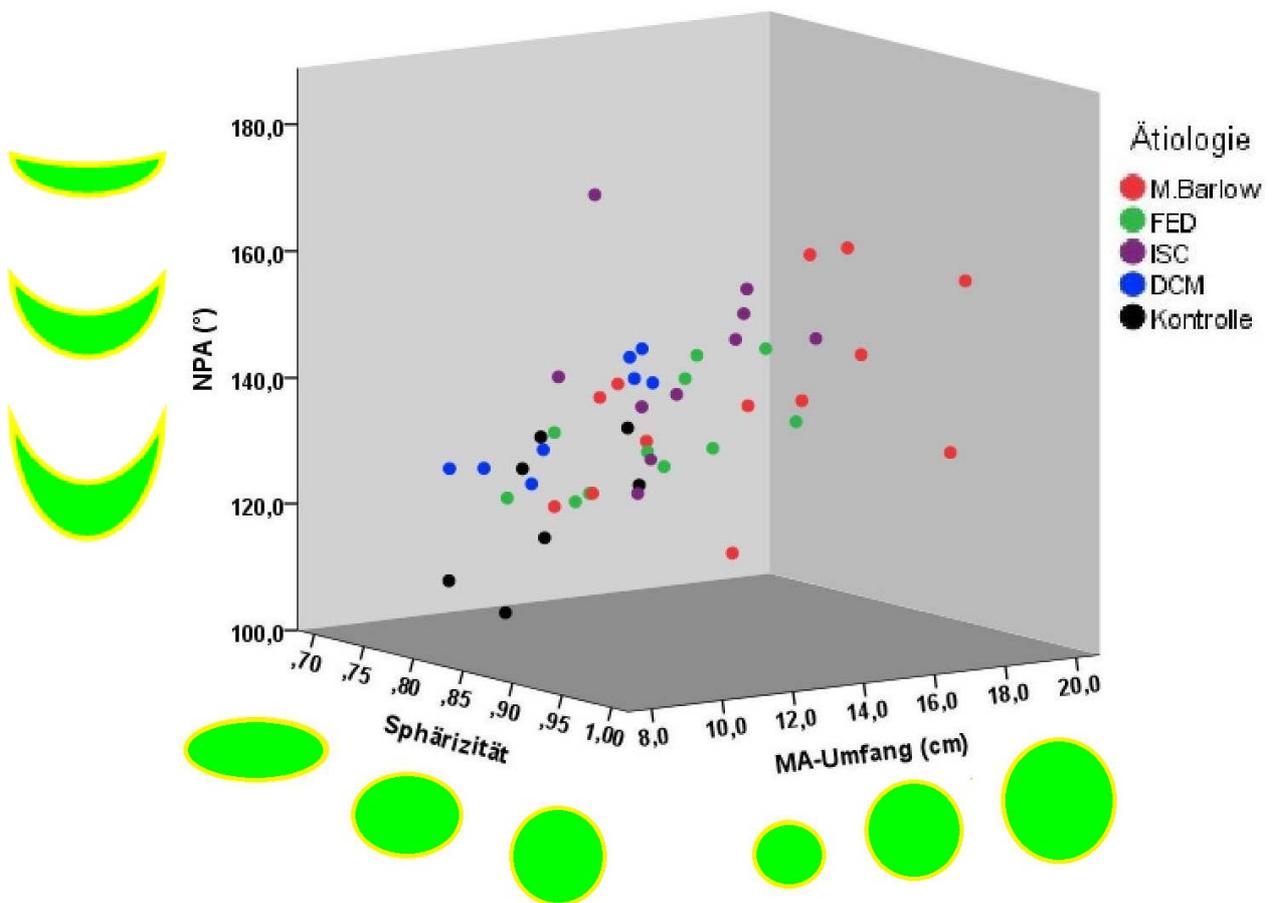


Abb. 12: Darstellung der positiven Korrelation zwischen den Parametern Mitralannulus (MA)-Umfang, Non-Planarität (non planar angle; NPA) und Sphärizität im 3D-Streudiagramm der Messwerte. Es sind jeweils die über die Systole gemittelten Werte gegeneinander aufgetragen.

Die detaillierte Analyse der Sattelform während der Systole zeigte darüber hinaus bei der Kontrollgruppe eine diskontinuierliche Dynamik mit einer frühsystolisch leichten Abnahme des NPA auf minimal $123,7 \pm 12,7^\circ$. Diese Betonung der Sattelform war im Mittel

nach 72 ± 82 ms (FC_{\min} : $0,7 \pm 0,2$ %) am stärksten ausgeprägt. Zur Endsystole flachte der MA ab (FC : $-1,6 \pm 1,0$ %). Die maximale Planarität des MA ($127,2 \pm 13,2^\circ$) wurde nach 268 ± 98 ms (77 ± 28 % Systolendauer) erreicht.

Auch bei Patienten mit funktioneller MI flachte der MA von der Enddiastole zur Endsystole wie bei der Kontrollgruppe ab (DCM: $-1,4 \pm 0,9$ %; ISC: $-1,3 \pm 1,0$ %; beide $p \geq 0,999$). Auch diese Patienten zeigten im Mittel eine mehrphasische Veränderung des NPA mit einer früh- bis mesosystolischen Verstärkung der Sattelform und Abnahme des NPA bei DCM auf minimal $140,3 \pm 18,9^\circ$ nach 125 ± 122 ms (FC_{\min} : $0,91 \pm 0,3$ %; $p=0,983$) und bei ISC auf $147,5 \pm 13,4^\circ$ nach 97 ± 90 ms (FC_{\min} : $1,03 \pm 0,4$ %; $p=0,99$). Bei Patienten mit degenerativ bedingter MI zeigte die dynamische Analyse der Planarität des MA in beiden Pathologiegruppen eine gesamtsystolische Verstärkung der Sattelform und damit inverse Dynamik entsprechend einer Verkleinerung des NPA (positive FC) um $1,9 \pm 1,3$ % bei M. Barlow ($p < 0,0001$) und um $2,1 \pm 1,9$ % bei FED ($p=0,015$). Eine streng kontinuierliche systolische Verstärkung der Sattelform konnte allerdings nicht einheitlich bei allen Patienten dieser Subgruppen gezeigt werden. Das NPA-Minimum (M. Barlow: $143,2 \pm 23,7^\circ$; FED: $136,2 \pm 14,7^\circ$) wurde aber signifikant später erreicht als bei der Kontrollgruppe; im Mittel war die Sattelform spätsystolisch am stärksten ausgeprägt bei M. Barlow nach 250 ± 113 ms ($p \leq 0,048$; 72 ± 29 % Systolendauer) und bei FED nach 261 ± 107 ms ($p \leq 0,025$; 79 ± 30 % Systolendauer).

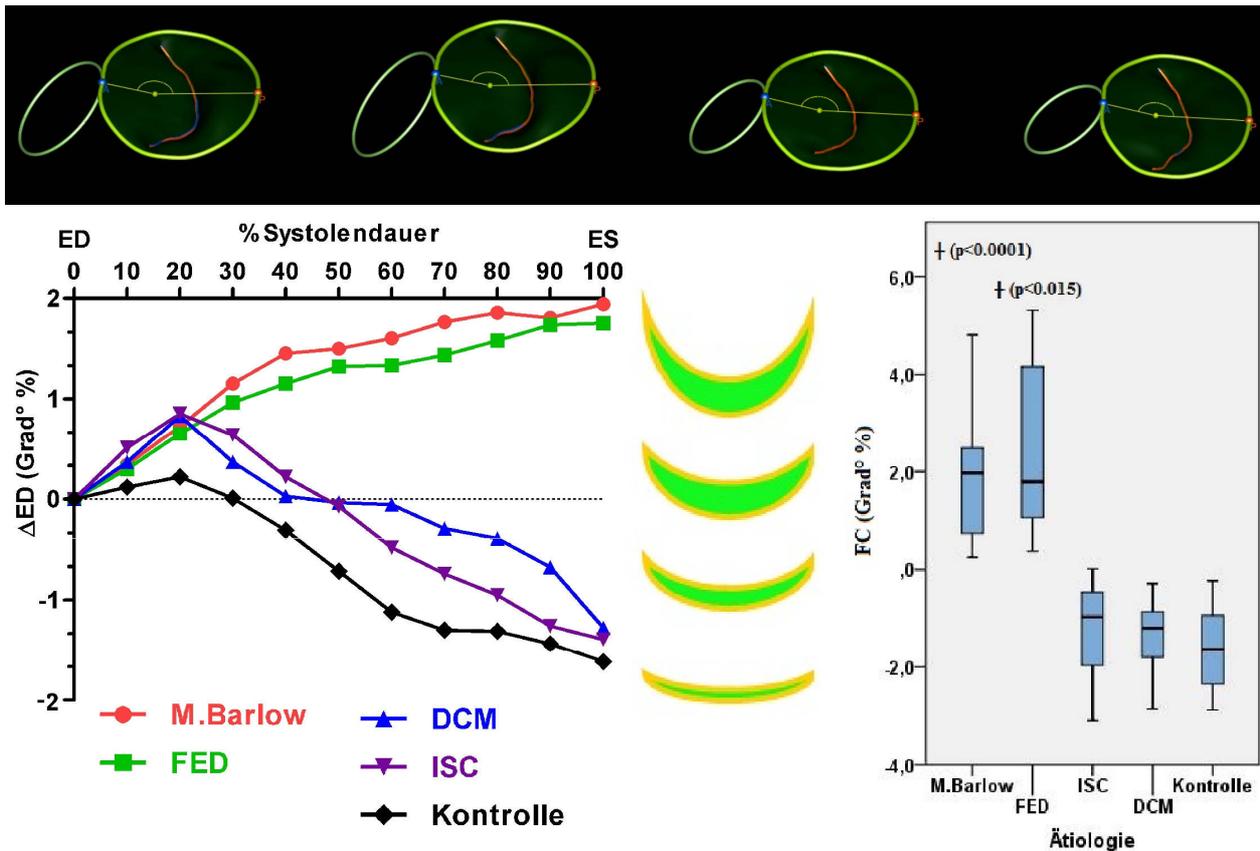


Abb. 13: Oben: 4 Frames aus dem Datensatz eines Probanden der Kontrollgruppe (non planar angle; NPA schematisch dargestellt). Unten links: Dynamische Veränderung des NPA während der Systole, dargestellt als interpolierte mittlere prozentuale Änderung von den enddiastolischen Messwerten zu 10 Zeitpunkten. Die frühsystolische Verstärkung der Sattelform bei gesamtsystolischer Mitralannulus (MA)-Abflachung in der Kontrollgruppe ist bei Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz (MI) verzögert. Bei degenerativ bedingter MI ist die Sattelform endsystolisch verstärkt. Unten rechts: Boxplot der systolischen fraktionellen Änderung (FC) des Winkels. Diese ist bei den degenerativen MI-Formen positiv und damit signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert (Tamhane T2; $p < 0,05$; †: Kontrollgruppe).

Im Hinblick auf das inverse Verhalten des AP-Diameters bei Patienten mit MI, unabhängig ihrer Ätiologie, wurden Korrelationen zwischen der Sattelform und den Messungen des AP-Durchmessers untersucht. Bei der Kontrollgruppe war dieser Zusammenhang deutlich zu erkennen und die Kurven der mittleren systolischen Werte zeigten für die beiden Parameter einen gleichsinnigen Verlauf. Die anterioren und posterioren Sattelhochpunkte näherten sich frühsystolisch bei gleichzeitiger Verstärkung der Sattelform und entfernten sich im weiteren Verlauf voneinander im Zuge der Abflachung des MA. Bei den Patientengruppen mit M. Barlow und FED war eine gegensätzliche Dynamik des AP-Durchmessers im Sinne einer gesamtsystolischen Verkürzung mit einer gleichzeiti-

gen Verstärkung der Sattelform verbunden.

Bei den Patienten mit funktioneller MI verkürzte sich der AP-Diameter trotz einer systolischen Zunahme des NPA im Mittel über die Systole.

Über alle untersuchten Patienten konnte dennoch eine signifikante Korrelation zwischen der fraktionellen Änderung des Durchmessers in AP-Richtung und des NPA (Kendall-Tau-Koeffizient: 0,296; $p < 0,01$), im Sinne einer Vergrößerung des AP-Diameters bei gleichzeitiger Abflachung des MA, gezeigt werden.

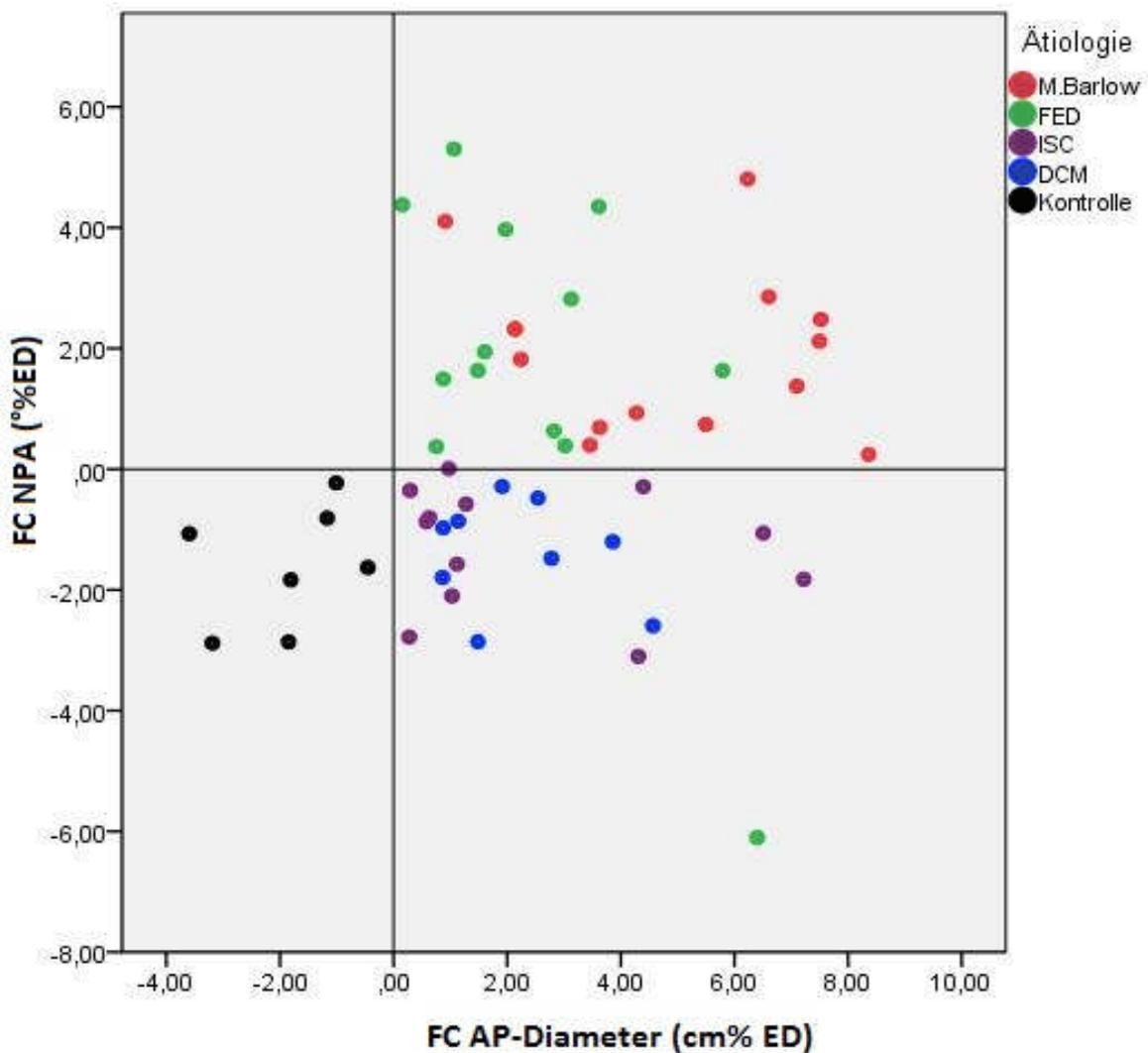


Abb. 14: Korrelation der prozentualen systolischen Änderung des anterior-posterioren Mitralannulus-Durchmessers (AP) und des non planar angle (NPA) gegenüber der Enddiastole (ED). Eine Verstärkung der Sattelform ist mit einer Annäherung der beiden Sattelhochpunkte verbunden; für Patienten mit funktionell bedingter Mitralinsuffizienz trifft dies nicht zu.

3.1.3 Longitudinale MA-Bewegung und MA-Geschwindigkeit

Die Maximalauslenkung des MA von der Herzbasis zur Herzspitze wurde bei allen Probanden endsystolisch erreicht und war bei den beiden Gruppen mit funktioneller MI bei gleichzeitig eingeschränkter EF im Vergleich zur Kontrollgruppe ($8,54 \pm 1,27$ mm) vermindert; bei den Patienten mit DCM war dieser Unterschied mit $4,36 \pm 2,64$ mm am deutlichsten ausgeprägt ($p=0,013$). Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie zeigten eine relativ stärkere Auslenkung um $6,33 \pm 1,97$ mm ($p=0,087$).

Bei den Patienten mit degenerativ bedingter MI war die maximale longitudinale Auslenkung des MA-Zentrums bei erhaltener EF nicht wesentlich reduziert (M. Barlow: $8,52 \pm 4,28$ mm; FED: $7,96 \pm 1,69$ mm; beide $p>0,99$).

Auch die erreichte Maximalgeschwindigkeit des MA war nur bei den Patienten mit DCM ($20,5 \pm 7,6$ mm/s) signifikant verringert gegenüber den Patientengruppen mit M. Barlow ($46,3 \pm 5,2$ mm/s), FED ($37,6 \pm 7,1$ mm/s) und der Kontrollgruppe ($38,3 \pm 6,9$ mm/s; alle $p<0,003$). Bei der Patientengruppe mit ischämischer MI war die Maximalgeschwindigkeit vergleichsweise weniger stark reduziert ($29,7 \pm 8,6$ mm/s; alle $p>0,09$).

Die Dauer bis zur maximalen MA-Beschleunigung korrelierte dabei über alle Subgruppen sehr stark mit dem Ausmass der enddiastolischen Dilatation der MA-Fläche und des MA-Umfanges (Kendall-Tau-Koeffizient: 0,277 bzw. 0,264; beide $p<0,01$).

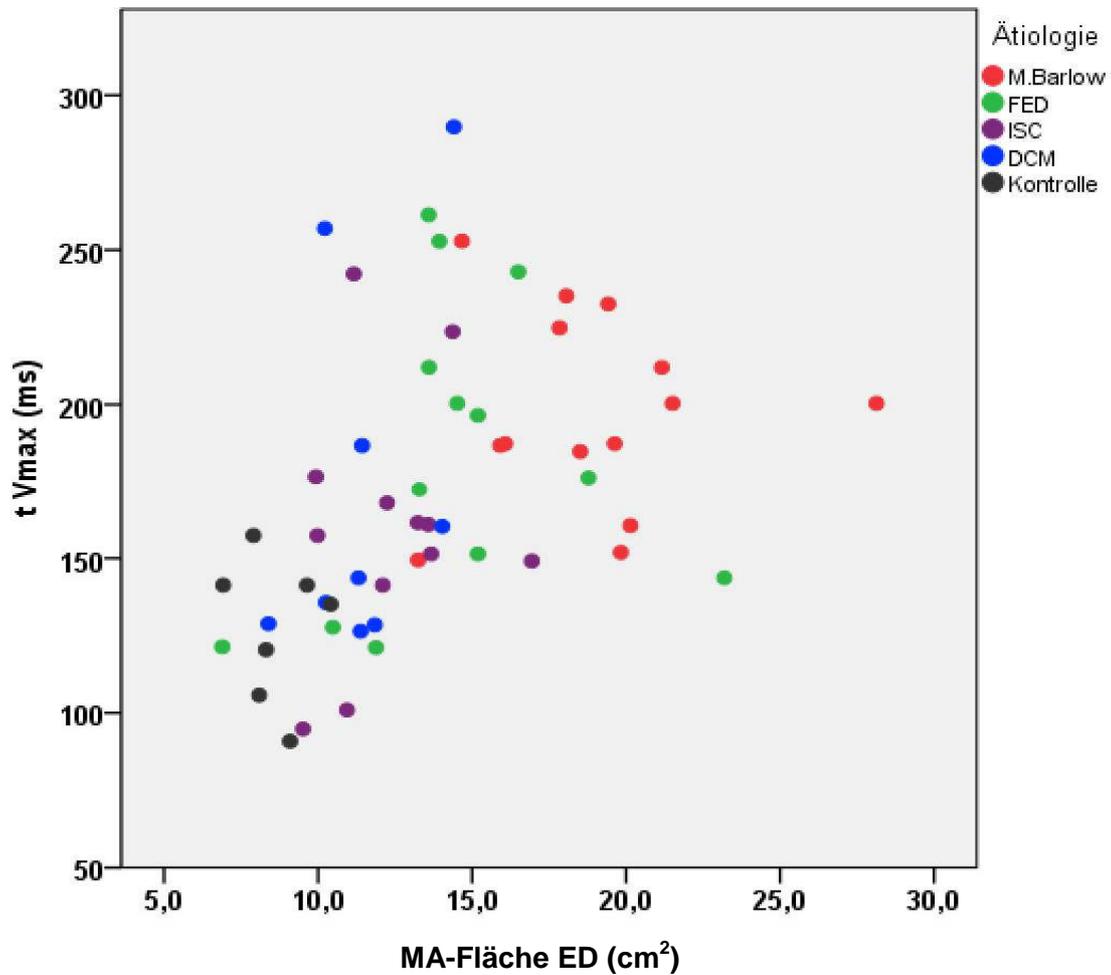


Abb. 15: Korrelation der Dauer (t) bis zum Erreichen der systolischen Maximalgeschwindigkeit (v_{\max}) des Mitralannulus (MA) in der longitudinalen Achse und der enddiastolischen (ED) MA-Fläche. Je stärker die enddiastolische Dilatation des MA, desto später wird das Geschwindigkeitsmaximum erreicht.

Darüber hinaus konnte für die Messwerte Maximalgeschwindigkeit und –Auslenkung des MA in der longitudinalen Achse eine enge Korrelation mit der systolischen FC der MA-Fläche gezeigt werden (Kendall-Tau-Korrelationskoeffizient: 0,363 bzw. 0,376; beide $p < 0,0001$, siehe Abb.16). Die maximale longitudinale Auslenkung des MA und auch die von der Longitudinalbewegung abgeleitete MA-Geschwindigkeit korrelierten bei den vorliegenden Daten gleichzeitig sehr gut mit der berechneten Ejektionsfraktion (Kendall-Tau-Koeffizient: 0,554 und 0,479; beide $p < 0,01$). Gleiches galt für die Größe der systolischen Flächenänderung (FC; Kendall-Tau-Korrelationskoeffizient: 0,318; $p < 0,01$).

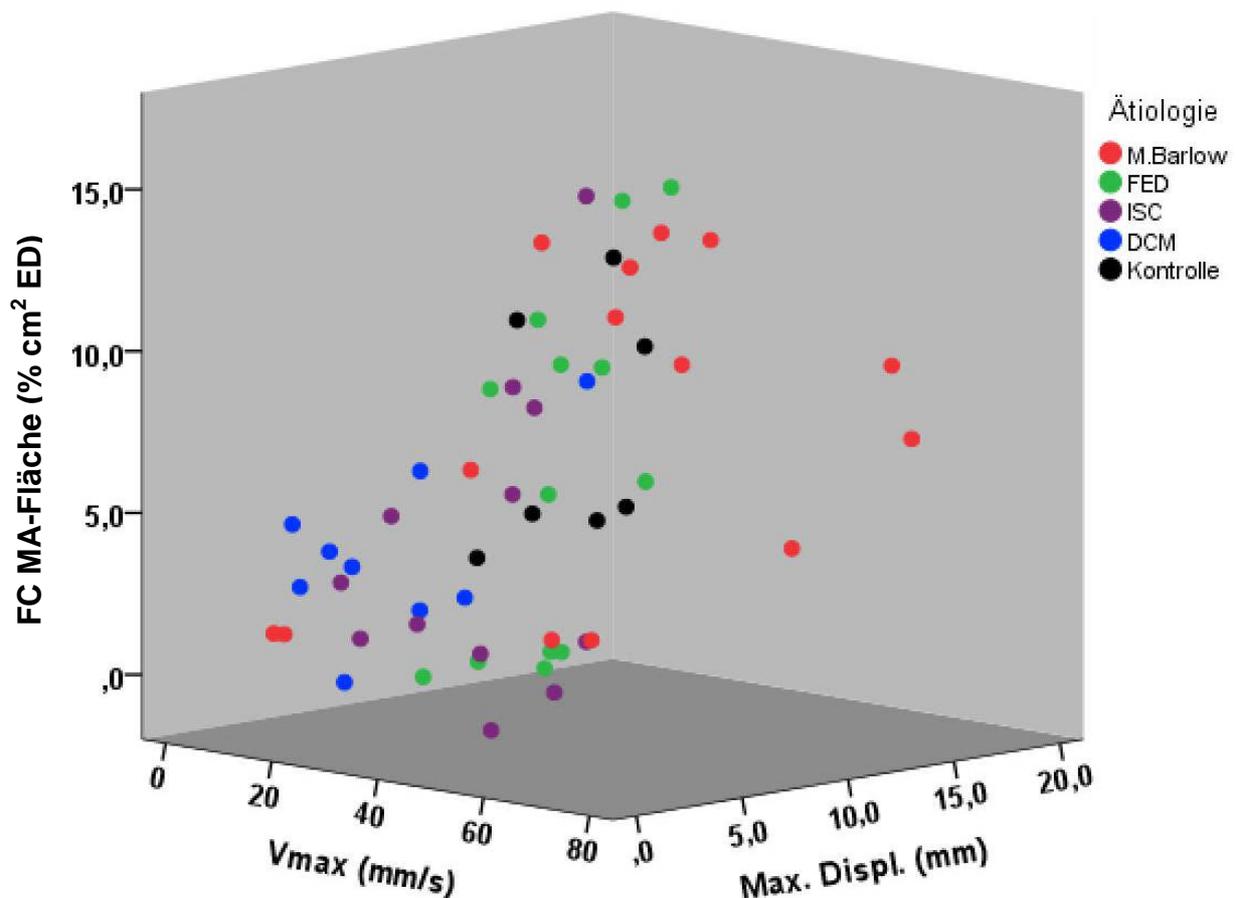


Abb. 16: Korrelation der systolischen fraktionellen Änderung (FC) der Mitralannulus (MA)-Fläche und der maximalen MA-Geschwindigkeit (V_{max}) und -Bewegung (Displacement; Displ.) in der longitudinalen Achse.

Bei Analyse des Geschwindigkeitszeitverlaufes fiel auf, dass die Maximalgeschwindigkeit bei den Patienten mit degenerativer MI (M. Barlow: 197 ± 31 ms; FED: 183 ± 49 ms) später in der Systole erreicht wurde als bei den Patienten der Kontrollgruppe (127 ± 23 ms; $p=0,005$ bzw. $p=0,03$). Bei den Patienten mit funktioneller MI wurde das Geschwindigkeitsmaximum im Mittel ebenfalls später erreicht, bei allerdings größerer Streuung der Messwerte (DCM: 173 ± 61 ms; $p=0,481$; ISC: 161 ± 42 ms; $p=0,337$).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten mit degenerativ bedingter MI die MA-Geschwindigkeit im Mittel frühsystolisch ($t=10\%$ Systolendauer) um $9,3 \pm 6,0$ mm/s (M. Barlow) bzw. $7,0 \pm 5,4$ mm/s (FED) und zum Zeitpunkt $t=20\%$ Systolendauer um $6,3 \pm 2,9$ mm/s (M. Barlow) bzw. $-5,9 \pm 4,1$ mm/s (FED) gegenüber der ED abnahm, während bei der Kontrollgruppe ein konstanter Anstieg der MA-Geschwindigkeit bis zum früh- bis mittelsystolischen Maximum beobachtet wurde ($\Delta t_{10\%} = -7,36 \pm 2,37$

mm/s, beide $p < 0,0001$; $\Delta t_{20\%} = -20,4 \pm 5,9$ mm/s; beide $p < 0,006$). Die Patientengruppe mit DCM zeigte einen reduzierten frühsystolischen Geschwindigkeitsanstieg im Vergleich zu Gesunden ($\Delta t_{10\%} = -1,4 \pm 3,3$ mm/s; $\Delta t_{20\%} = -4,9 \pm 6,5$ mm/s; beide $p < 0,009$).

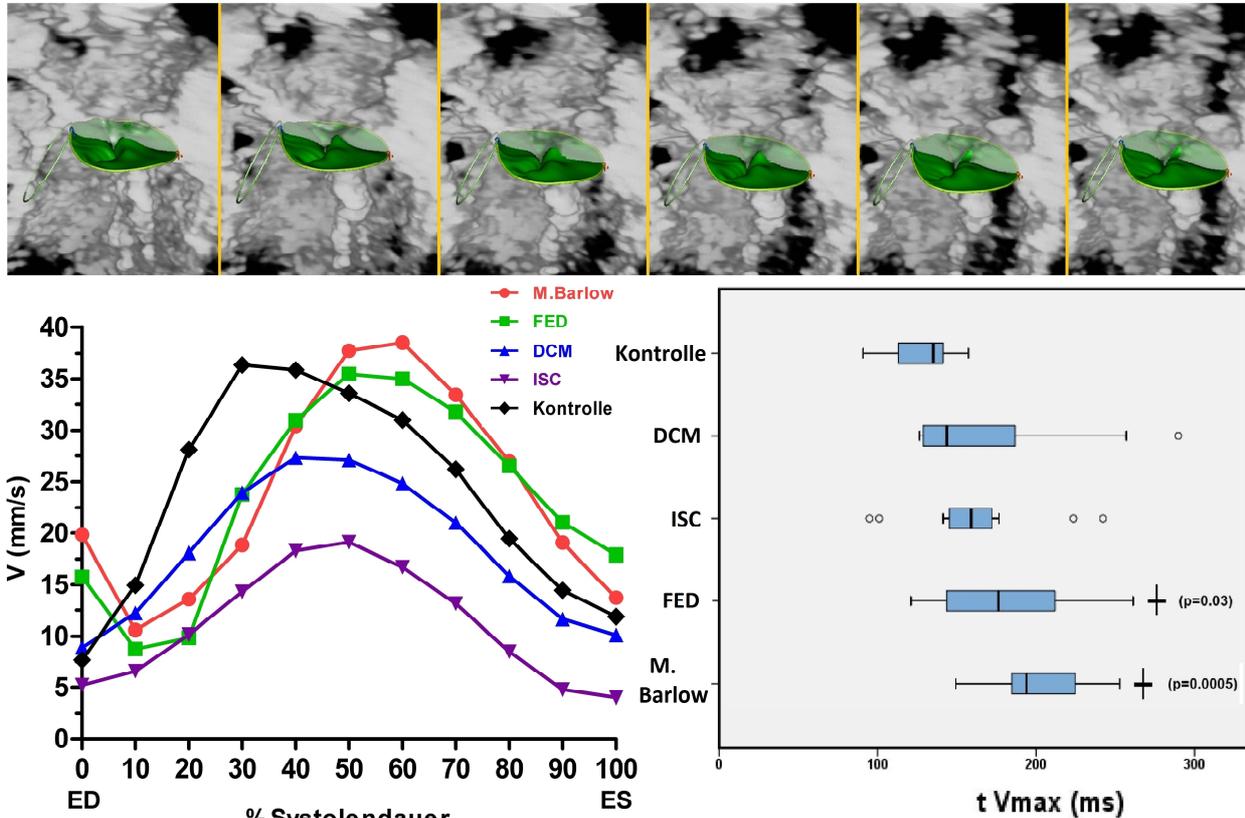


Abb. 17: Oben: 3D-Volumendatensatz mit 6 Frames eines Patienten mit FED zur Veranschaulichung der longitudinalen MA-Bewegung. Links: Systolischer Geschwindigkeitszeitverlauf des Mitralannulus (MA) in den einzelnen Patientengruppen. Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte der MA-Geschwindigkeit (V) zu 11 Zeitpunkten (ED: Enddiastole; ES: Endsystole). Das Geschwindigkeitsmaximum (V_{max}) wurde bei allen Patientengruppen mit Mitralinsuffizienz (MI) verspätet erreicht. Patienten mit degenerativ bedingter MI zeigten im Gegensatz zu den funktionellen MI-Formen und der Kontrollgruppe eine frühsystolische Geschwindigkeitsabnahme ($t=10\%$, $t=20\%$) gegenüber der ED. Rechts: Boxplot der Zeitdauer bis zum Erreichen des systolischen Geschwindigkeitsmaximums ($t V_{max}$). Die Verzögerung ist bei degenerativen MI-Formen stärker ausgeprägt als bei funktionell bedingter MI. (†: Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe; Tamhane T2-Test, $p < 0,05$).

3.1.4 Mitrale und aortale Annulusebene

Als weiterer Parameter wurde zur Beschreibung der Geometrie der linksventrikulären Klappenebenen eine dynamische Analyse des Winkels zwischen Aorten- und Mitralannulus (MA-Ao) durchgeführt. Grundsätzlich zeigten alle untersuchten Patienten eine systolische Zunahme des stumpfen Winkels. Beide Annuli entfernten sich also voneinander

und näherten sich einer gedachten Transversalebene an. Die mittlere systolische Stellung des MA im Verhältnis zur Ebene des Aortenannulus (Ao) war bei der Kontrollgruppe stärker angewinkelt ($104,24 \pm 16,48^\circ$) und bei den Patienten mit MI in Abhängigkeit der Ätiologie unterschiedlich stark abgeflacht (M. Barlow: $114,73 \pm 18,85^\circ$, $p=0,998$; FED: $108,46 \pm 14,25^\circ$, $p=1,0$; ISC: $129,38 \pm 18,79^\circ$, $p=0,282$; DCM: $117,98 \pm 14,46^\circ$, $p=0,959$).

Der Winkel nahm bei allen Patienten der Kontrollgruppe systolisch kontinuierlich zu (FC: $-9,6 \pm 5,1 \%$).

Bei den Patienten mit DCM war die gesamtsystolische Abflachung (FC: $-3,6 \pm 3,2 \%$) signifikant reduziert gegenüber den degenerativen MI-Formen ($p \leq 0,022$) und stärker vermindert als bei Patienten mit ischämisch bedingter MI (FC: $-9,0 \pm 5,9 \%$; $p=0,168$). Bei den degenerativen MI-Formen war die systolische Zunahme des Winkels hingegen stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (M. Barlow: $-15,5 \pm 7,4 \%$; FED: $-11,8 \pm 7,2 \%$; beide $p > 0,513$).

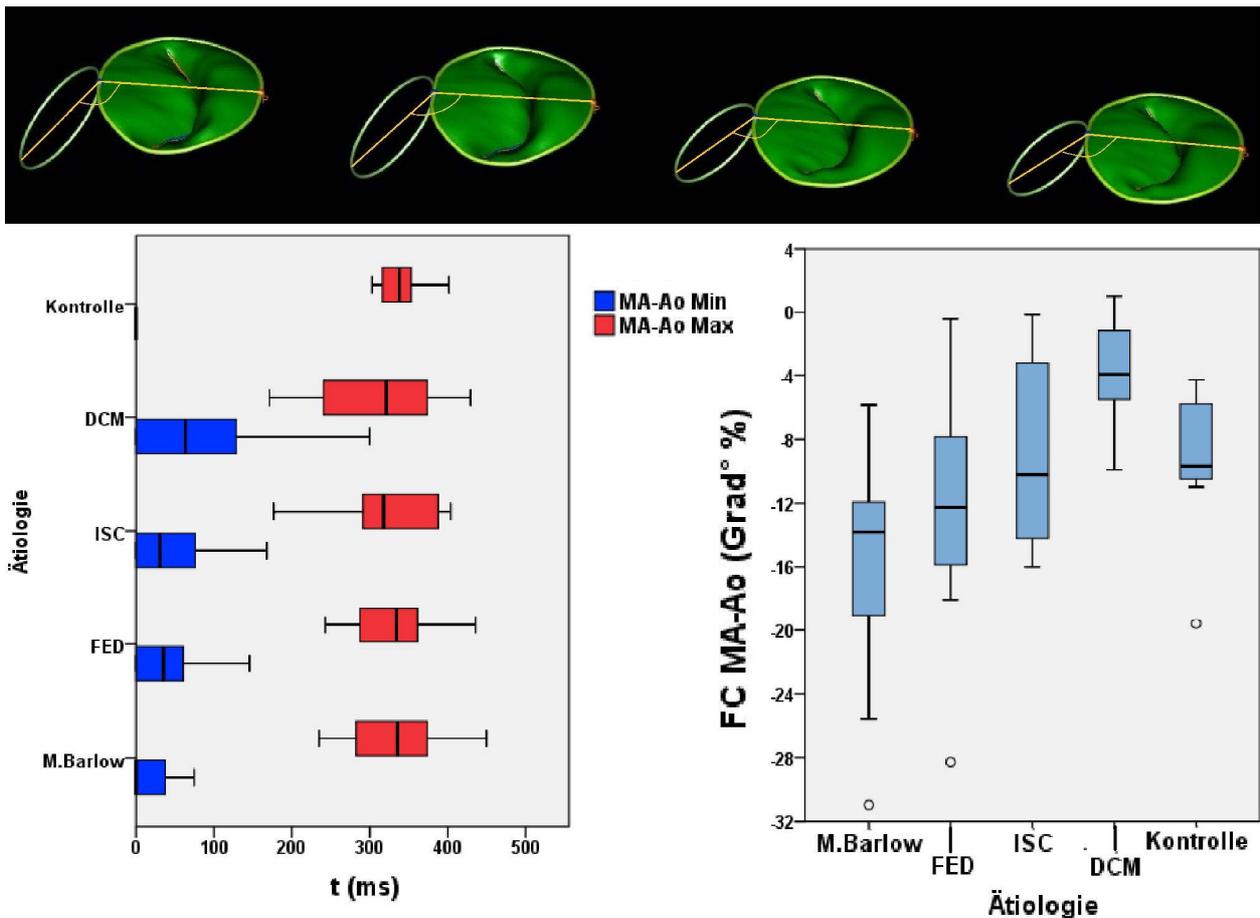


Abb. 18: Oben: Repräsentative Darstellung der systolischen Dynamik der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao) bei einem Probanden der Kontrollgruppe (4 systolische Frames; MA-Ao nachträglich schematisiert). Unten links: Boxplot der Zeitdauer (t) bis zum Erreichen des minimalen (blau) und maximalen (rot) Winkels zwischen der Ao- und MA-Ebene. Enddiastolisches Minimum bei allen Probanden der Kontrollgruppe; die Dauer bis zum Erreichen des frühsystolischen Minimalwertes ist bei den funktionellen Mitralinsuffizienz (MI)-Formen im Mittel stärker verzögert als bei degenerativen. Unten rechts: Boxplot der gesamtsystolischen prozentualen Änderung des Winkels (FC). Systolische Abflachung bei den Probanden ohne MI. Die endsystolische Abflachung ist im Mittel bei den beiden degenerativen MI-Formen stärker ausgeprägt.

Die Probanden der Kontrollgruppe zeigten alle eine streng kontinuierliche Abflachung der Stellung beider Annulusebenen. Dagegen wurde bei allen MI-Pathologiegruppen das Minimum des MA-Ao-Winkels im Mittel mit einer leichten Verzögerung enddiastolisch bis frühsystolisch beobachtet, bei allerdings gleichzeitig großer Varianz der Messwerte (M. Barlow: 18 ± 24 ms, $p=0,128$; FED: 39 ± 45 ms, $p=0,076$; DCM: 86 ± 100 ms, $p=0,274$; ISC: 45 ± 58 ms, $p=0,185$).

3.2 Mitralsegel

Die Flächen des vorderen (AMS) und hinteren (PMS) Mitralsegels wurden im zweiten Studienteil getrennt während der Systole berechnet.

Alle Patientengruppen mit MI zeigten eine Vergrößerung sowohl der anterioren als auch der posterioren mittleren systolischen Segelfläche im Vergleich zur Kontrollgruppe (AMS: $5,38 \pm 1,01 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,088$; PMS: $4,18 \pm 0,57 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,001$). Patienten mit M. Barlow zeigten bei beiden Segelanteilen die größten Messwerte (AMS: $10,70 \pm 3,17 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,187$; PMS: $12,02 \pm 2,58 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,307$). Die anteriore Mitralsegelfläche war somit auch im Vergleich zu Patienten mit FED deutlich stärker vergrößert ($7,44 \pm 2,22 \text{ cm}^2$; $p=0,048$), die bei ausschließlich posteriorem Segelprolaps eine betonte Flächendilatation des PML zeigten ($9,53 \pm 3,18 \text{ cm}^2$; alle $p \leq 0,951$).

Für Patienten mit funktionell bedingter MI wurde sowohl im anterioren (ISC: $8,09 \pm 1,40 \text{ cm}^2$; DCM: $7,91 \pm 2,16 \text{ cm}^2$) als auch posterioren Mitralsegel (ISC: $8,25 \pm 2,28 \text{ cm}^2$; DCM: $7,62 \pm 1,46 \text{ cm}^2$) eine vergleichsweise geringer ausgeprägte Flächenvergrößerung gemessen.

Die gesunden Probanden zeigten damit ein im Verhältnis größeres anteriores Mitralsegel mit einem mittleren systolischen Flächenverhältnis von $1,30 \pm 0,27$ (anterior : posterior).

Im Vergleich betrug das Flächenverhältnis bei den Pathologiegruppen mit funktioneller MI $1,03 \pm 0,23$ (DCM; $p=0,682$) und $1,05 \pm 0,30$ (ISC; $p=0,395$). Bei den degenerativen MI-Formen kehrte sich dieses Verhältnis im Mittel zugunsten eines größeren posterioren Mitralsegels um (M. Barlow: $0,91 \pm 0,23$; $p=0,091$; FED: $0,81 \pm 0,23$; $p=0,023$).

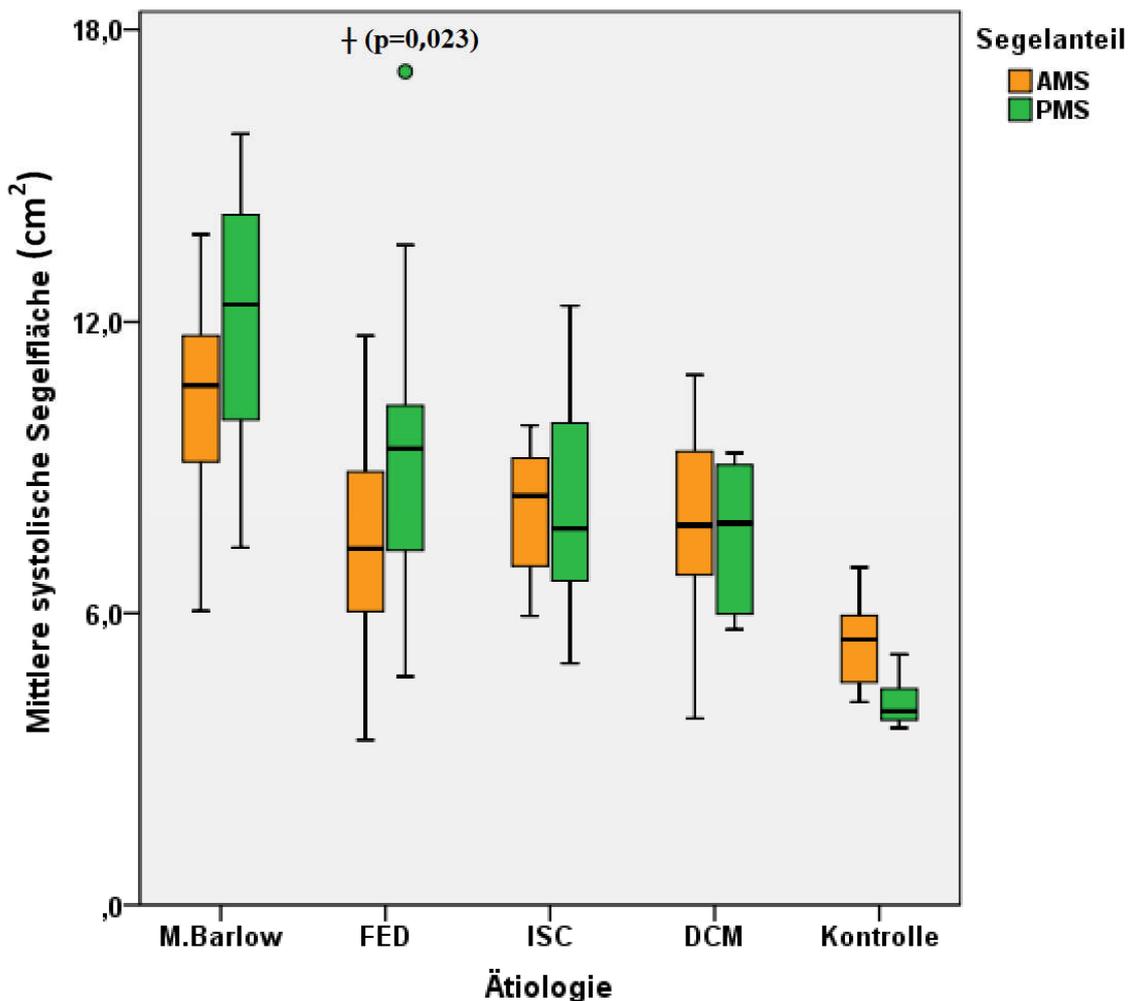


Abb. 19: Box-Plot der über die Systole gemittelten anterioren (AMS) und posterioren Mitralsegelfläche (PMS). Umgekehrtes Flächenverhältnis bei M. Barlow ($p=0,091$) und FED ($p=0,023$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (†: Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe; Tamhane T2-Test, $p<0,05$).

Im zeitlichen Verlauf war bei der Kontrollgruppe eine systolische Flächenreduktion bei der Mitralsegel zu beobachten. Die posteriore Segelfläche verkleinerte sich dabei im Mittel stärker (FC: $27,2 \pm 6,2$ %) als die anteriore Segelfläche ($13,0 \pm 5,9$ %). Patienten mit DCM (AML: $10,6 \pm 5,9$ %; $p=0,994$; PML: $17,0 \pm 5,4$ %; $p=0,048$) bzw. ISC (AML: $9,4 \pm 7,6$ %; $p=0,954$; PML: $17,1 \pm 9,9$ %; $p=0,139$) zeigten eine vergleichsweise reduzierte Flächendynamik im Sinne einer verminderten Flächenkontraktion.

In der Patientengruppe mit FED fiel die gesamtsystolische Flächenkontraktion des PML deutlich kleiner aus als in der Kontrollgruppe ($14,7 \pm 6,4$ %; $p=0,008$), während die Flächendynamik des AML bei größerer Varianz der Messwerte weniger stark reduziert war ($12,6 \pm 9,4$ %; $p=0,9$).

Bei Patienten mit M. Barlow wurden bei den Berechnungen der systolischen fraktionellen Änderung sehr uneinheitliche Ergebnisse gefunden; einzelne Patienten zeigten teilweise sogar eine systolische Vergrößerung einer oder beider Segelflächen. Die Varianz der Berechnungen war entsprechend groß (anterior: $9,4 \pm 11,4$ %; $p=0,985$; posterior: $9,1 \pm 14,3$ %; $p=0,008$); der Levene-Test auf Homoskedastizität ergab eine Ungleichheit der Gruppenvarianzen für die Messwerte der Flächendynamik beider Segelanteile (AML: $p=0,013$; PML: $p=0,0001$). Eine differenzierte Analyse in der Patientengruppe mit M. Barlow ergab, dass eine systolische Segelflächenvergrößerung mit einem ausgeprägten Ballonieren oder Prolabieren der entsprechenden Segelsegmente verbunden war, während nicht betroffene Segelanteile eine normale Dynamik im Sinne einer systolischen Flächenverkleinerung zeigten. Diese Angaben beruhten auf subjektiven Beurteilungen der Volumendatensätze, da für das Ausmaß des Ballonierens/Prolabierens kein objektiver Parameter zur Verfügung stand. Aufgrund der begrenzten Gruppengröße war eine statistische Korrelationsanalyse unter Berücksichtigung der Lokalisation prolabierender bzw. ballonierender Segelsegmente allerdings nicht möglich.

Um die Koaptation der Segel und damit die Mitralklappenschlussfähigkeit zu beschreiben, wurde die Länge der Adaptionränder an den freien Enden beider Segel getrennt bestimmt.

Bei allen Pathologiegruppen war die Koaptationslänge im Verbund mit der absoluten Segelflächenvergrößerung sowohl anterior als auch posterior im Mittel signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (anterior: $2,68 \pm 0,23$ cm; posterior: $2,69 \pm 0,23$ cm) verlängert (alle $p \leq 0,006$). Patienten mit FED zeigten im Vergleich zu den anderen pathologischen Entitäten die kürzeste Schließungslinie (anterior: $3,54 \pm 0,66$ cm; posterior: $3,52 \pm 0,65$ cm) und unterschieden sich damit signifikant von den Patienten mit M. Barlow (anterior: $4,37 \pm 0,65$ cm, $p=0,031$; posterior: $4,38 \pm 0,65$ cm, $p=0,020$), welche über alle Patientengruppen die längste Schließungslinie aufwiesen. Bei Patienten mit DCM bzw. ISC war diese Verlängerung der Koaptationslinie weniger stark ausgeprägt.

Über alle Patienten korrelierte die mittlere Länge der Adaptionränder dabei eng mit der mittleren Größe der jeweiligen Segelfläche (Kendall-Tau-Koeffizient anterior: 0,638, posterior: 0,448, beide $p < 0,001$).

Systolisch nahm die Länge der Koaptationslinie bei allen Probanden ab. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine Längenreduktion um $5,0 \pm 2,6$ % (anterior) bzw. $5,4 \pm 2,6$ % (posterior). Bei Patienten mit MI war diese Verkürzung der Schließungslinie im Mittel stärker ausgeprägt (siehe Tab. 2; alle $p \geq 0,285$ bzw. $p \geq 0,451$).

3.3 Tenting

Bereits mit der initial verwendeten Speckle Tracking-Software war eine Analyse des Tenting Volumens prinzipiell möglich. Aufgrund des Ballonierens mehrerer Mitralsegelanteile konnte für die Patientengruppe mit M. Barlow aber kein TV bestimmt werden; auch bei Patienten mit FED und einem Prolaps oder einer Chordaruptur mit durchschlagenden Segelanteilen war eine Bestimmung des TV nicht möglich, da die Software nicht zwischen ballonierenden Segeln und dem damit verbundenem Billowing-Volumen und dem Tenting Volumen unterscheiden konnte, sodass bei Patienten mit ausgeprägtem Segelprolaps falsch hohe Werte gemessen wurden.

Mit der zweiten Methode waren zuverlässigere Berechnungen des TV und ergänzend der TH auch bei Patienten mit Mitralsegelprolaps oder flail leaflet möglich, sodass nur diese Messungen Eingang in die statistische Analyse fanden.

Das mittlere systolische TV war bei Patienten mit dilatativer ($4,99 \pm 1,59$ ml) und ischämischer Kardiomyopathie ($4,09 \pm 1,58$ ml) jeweils signifikant größer als bei der Kontrollgruppe ($1,54 \pm 0,63$ ml; $p=0,001$ und $p=0,002$) und Patienten mit FED ($1,20 \pm 1,19$ ml; beide $p < 0,0001$). Bei fünf Patienten mit FED war kein TV nachweisbar. Bei allen Patienten mit M. Barlow war aufgrund des ausgeprägtem Ballonierens und oder Prolabierens der Mitralsegel kein TV nachweisbar (alle $p \leq 0,001$); systolisch konnte in dieser Pathologiegruppe im Mittel eine TH von $2,0 \pm 1,3$ mm gemessen werden, die damit deutlich kleiner war als in der Kontrollgruppe ($7,6 \pm 1,2$ mm; $p < 0,0001$) und bei Patienten mit FED, bei denen die mittlere systolische TH im Vergleich nur leicht reduziert war ($7,0 \pm 3,3$ mm beide $p \leq 0,001$). Bei Patienten mit funktioneller MI und restriktiver Einschränkung der Segelmobilität wurden signifikant größere Messwerte beobachtet (DCM: $11,5 \pm 2,3$ mm; alle $p \leq 0,015$; ISC: $11,8 \pm 2,9$ mm, alle $p \leq 0,007$). Im Gegensatz zu den Messungen des TV war die mittlere TH bei Patienten mit ischämisch bedingter MI damit größer als in der Patientengruppe DCM.

Im Mittel verkleinerte sich das TV über alle Patientengruppen während der Systole. Die FC war aber bei den Patienten mit MI gegenüber der Kontrollgruppe (44 ± 18 %) unter-

schiedlich stark verringert (FED: 38 ± 34 %, $p=1,0$; DCM: 33 ± 12 %; ISC: 34 ± 12 %, beide $p<0,07$).

Die dynamische Analyse der TH ergab leicht abweichende Ergebnisse mit einer im Mittel gesteigerten systolischen Reduktion bei Patienten mit M. Barlow (37 ± 37 %, $p=1,0$) und einer bei funktioneller MI (ISC: 21 ± 14 %, $p=0,092$; DCM: 22 ± 11 %, $p=0,164$) stärker als bei FED (32 ± 17 %, $p=1,0$) reduzierten TH-Abnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe (34 ± 5 %).

Die maximalen Messwerte wurden bei allen Pathologiegruppen mit messbarem TV bzw. TH grundsätzlich enddiastolisch bzw. frühsystolisch beobachtet, wie auch bei den Patienten der Kontrollgruppe (alle $p \geq 0,206$). Das minimale TV wurde bei der Kontrollgruppe spätsystolisch nach 319 ± 23 ms (93 ± 10 % Systolendauer) gemessen. Bei Patienten mit FED (301 ± 57 ms, $p=0,932$) und funktioneller MI (ISC: 297 ± 38 ms, $p=0,934$; DCM: 287 ± 77 ms, $p=0,841$) wurden die kleinsten Messwerte im Mittel früher, aber weiterhin spätsystolisch beobachtet.

Bei den funktionellen MI-Formen konnte eine gute Korrelation des maximalen systolischen TV mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen gezeigt werden (Kendall-Tau-Koeffizient: $0,294$; $p<0,01$).

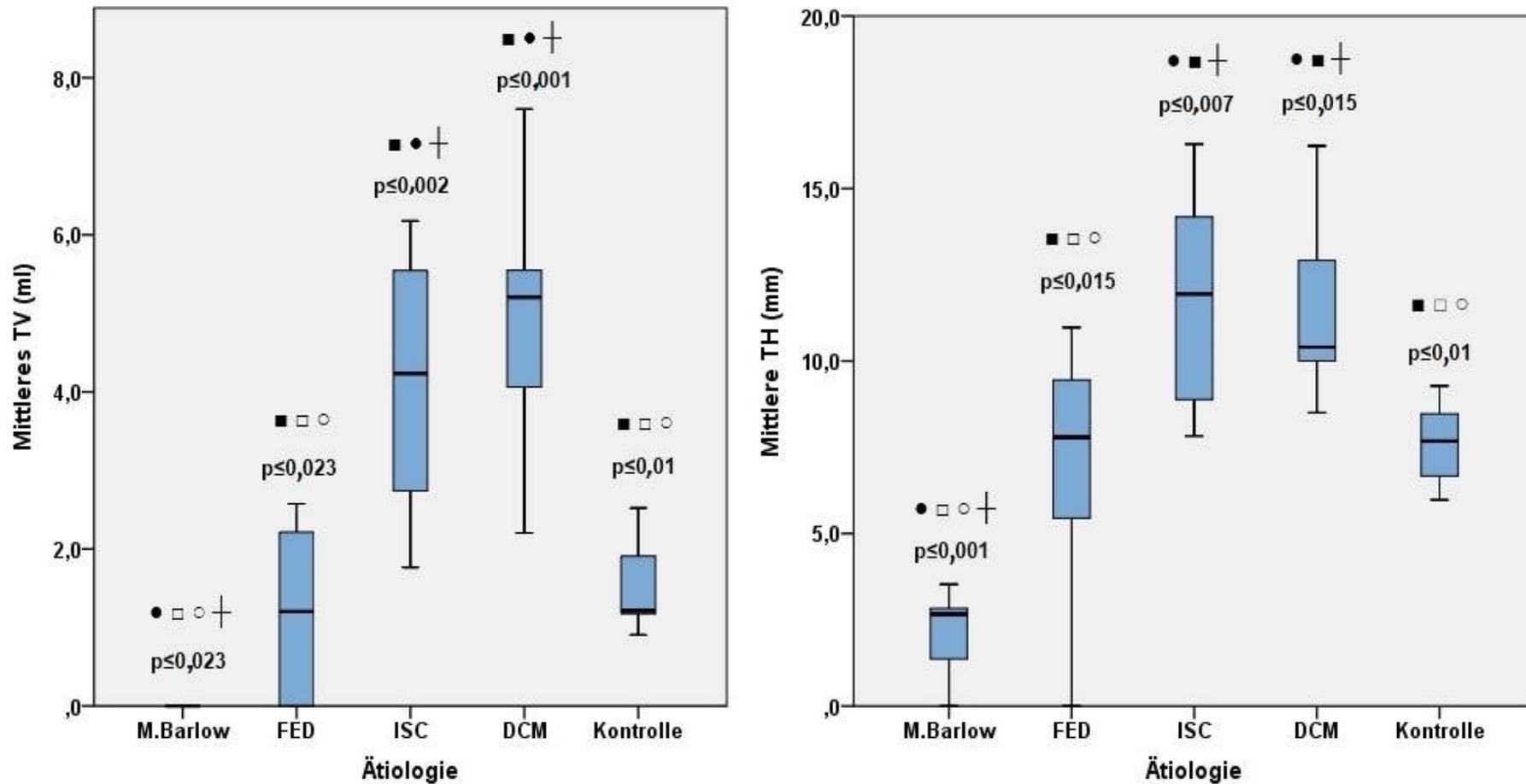


Abb. 20: Sowohl das Tenting Volumen (TV) als auch die Tenting Höhe (TH) sind im systolischen Mittel bei funktioneller Mitralsuffizienz (MI) signifikant vergrößert gegenüber der Kontrollgruppe und den degenerativen MI-Formen. Das TV ist bei M. Barlow nicht messbar klein; die mittlere TH ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe; Patienten mit FED zeigen dagegen in beiden Parametern nur leicht verminderte Messwerte. Statistisch signifikante Unterschiede (Tamhane T2-Test, $p < 0,05$) im Vergleich zu anderen Patientengruppen sind symbolisch vermerkt (■: M. Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC, †: Kontrollgruppe).

3.4 Methodenvergleich

Die mittleren systolischen Messwerte der AP-Diameter waren über alle Probanden im zweiten Studienteil unbedeutend größer als mit der initial verwendeten Methode (AP-Diameter: $3,8 \pm 0,7$ cm vs. $3,7 \pm 0,7$ cm) bei vergleichsweise kleineren Messwerten in der interkommissuralen Achse ($3,9 \pm 0,7$ cm vs. $4,0 \pm 0,7$ cm). Die Berechnungen des Sphärizitätsindex ergaben dadurch im zweiten Studienteil insgesamt größere Werte ($0,90 \pm 0,10$ vs. $0,80 \pm 0,10$).

Die Messungen mit der zweiten Methode waren in 95 % der Fälle dabei in der AP-Achse um 0,87 cm kleiner bzw. bis zu 0,65 cm größer als mit der initial verwendeten Speckle Tracking-Software. In der CC-Achse lagen diese Übereinstimmungsgrenzen bei -0,62 cm und 1,05 cm.

Bei der Messung der systolischen Länge des MA-Umfanges und der MA-Fläche waren bei Vergleich der Mittelwerte nur geringe Unterschiede zwischen beiden Methodenteilen feststellbar (MV-Assessment 1.3: $13,1 \pm 2,1$ cm bzw. $15,6 \pm 4,4$ cm²; MV-Sirius 2.1: $12,8 \pm 2,3$ cm bzw. $13,6 \pm 4,5$ cm²). Die Abweichungen der MA-Flächenberechnung reichten dabei von -2,96 cm² bis 6,97 cm²; die Übereinstimmungsgrenzen der MA-Länge betragen -1,85 cm bzw. 2,61 cm. Die Messung des NPA zeigte mit beiden Methoden im Mittel gute Übereinstimmungen (MV-Assessment 1.3: $143 \pm 18^\circ$; MV-Sirius 2.1: $144 \pm 19^\circ$). Die Übereinstimmungsgrenzen waren mit $-22,40^\circ$ und $20,45^\circ$ aber relativ groß.

Nachfolgend sind die Bland-Altman-Plots für die MA-Diameter, Annulusfläche und den NPA dargestellt (siehe Abb. 21). Über alle in dem Methodenvergleich berücksichtigten Parameter zeigten die Messwertdifferenzen eine weitgehend gleichförmige Streuung, sodass auf eine Transformation der Messwerte verzichtet wurde. Es wurde also davon ausgegangen, dass die errechneten Vertrauensgrenzen über den gesamten Messbereich Gültigkeit haben.

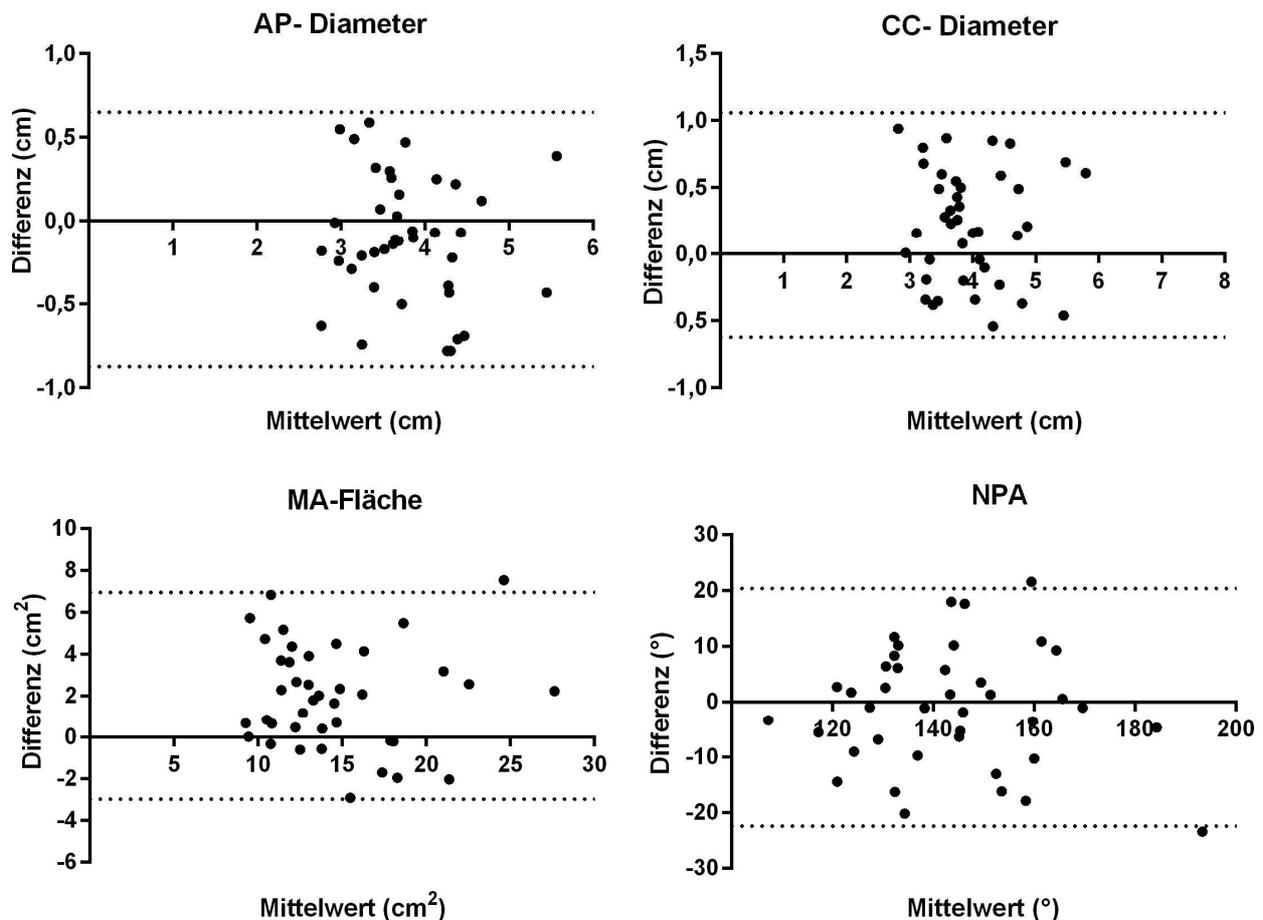


Abb. 21: Bland-Altman-Plots für die mit beiden Speckle Tracking-Methoden erhobenen Parameter der Mitralannulus (MA)-Durchmesser (AP: Anterior-posterior; CC: Interkommissural) und der MA-Sattelform (NPA: Non planar angle). Die Übereinstimmungsgrenzen sind als gestrichelte Hilfslinien eingezeichnet.

3.5 Intraobserver-Variabilität

Die berechneten Messwertdifferenzen der Mehrfachanalysen zur Prüfung der jeweiligen Reliabilität der beiden Speckle Tracking-Methoden zeigten in beiden Studienteilen über alle Parameter eine weitgehend symmetrische Verteilung (Shapiro-Wilk-Test: alle $p > 0,08$). Die Präzision der Diameterbestimmung war dabei mit beiden Methoden in AP-Richtung stärker als in der Interkommissuralen und konnte mit der im zweiten Studienteil verwendeten Software verbessert werden. So wurde die mittlere Messwertdifferenz in der AP-Achse von anfänglich $0,2 \pm 0,2$ mm und $0,4 \pm 0,3$ mm in der interkommissuralen Achse auf $0,0 \pm 0,2$ mm in beiden Ebenen verringert. Der Wiederholbarkeitskoeffizient (WK) betrug damit mit der Software MV-Sirius 2.1 in der AP-Achse 0,36 cm, in der Interkommissuralen 0,39 cm (MV-Assessment 1.3: 0,44 cm bzw. 0,63 cm). Für den Sphärizi-

tätsindex waren die Übereinstimmungen der Messwiederholungen im zweiten Studienteil dadurch deutlich stärker (WK: 0,06 vs. 0,12). Auch die Messung des NPA zeigte mit der neuen Methode eine bessere Reliabilität (WK: 17,3° vs. 24,3°). Bei der Länge des MA-Umfanges und der MA-Fläche waren diese Unterschiede im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit weniger stark ausgeprägt (MV-Assessment 1.3: 1,4 cm bzw. 2,8 cm²; MV-Sirius 2.1: 1,3 cm bzw. 2,9 cm²).

Die Bestimmung der Segelfläche im Rahmen des zweiten Studienteils zeigte im Vergleich zur berechneten MA-Fläche minimal größere WK in beiden Segelanteilen (AMS: 3,3 cm²; PMS: 3,1 cm²) bei mittleren Messwertdifferenzen von $-0,1 \pm 1,7$ cm² (AMS) bzw. $-0,4 \pm 1,6$ cm² (PMS).

Das TV (mittlere Differenz: $0,1 \pm 0,7$ ml) wies trotz des komplexen Berechnungsalgorithmus eine gute Reliabilität mit einem WK von 1,3 ml im Vergleich zur berechneten TH ($-0,3 \pm 1,7$ mm; WK: 3,4 mm) auf. Das Speckle Tracking zeigte in der longitudinalen Achse eine hohe Präzision mit gleichermaßen geringen Messwertdifferenzen in den Parametern der MA-Bewegung ($-0,1 \pm 0,6$ mm; WK: 1,1 mm) und MA-Geschwindigkeit ($0,5 \pm 3,1$ mm/s; WK: 6,1 mm/s).

Auffällig waren große Abweichungen bei der Bestimmung des mittleren systolischen MA-Ao-Winkels mit Messwertdifferenzen von $-1,7 \pm 15,6^\circ$ (WK: 30,7°).

3.6 Postoperative Befunde

Bei 3 Patienten mit M. Barlow, 3 Patienten mit FED und einem Patienten mit ischämischer MI wurde postoperativ eine 3D-echokardiographische Verlaufskontrolle durchgeführt. Für die Mitralklappenrekonstruktion kamen dabei unterschiedliche Operationstechniken und Annuloplastie-Ringsysteme zum Einsatz (Carpentier-Edwards Physioring; Edwards Lifesciences, Geoform- Ring; Cosgrove-Edwards-Band).

Der Zeitraum zwischen der Operation und der für die Analyse verwendeten postoperativen echokardiographischen Befunde betrug dabei 37 - 83 Tage. Bei allen Patienten war postoperativ höchstens eine minimale residuelle, meist schlussassoziierte Regurgitation nachweisbar.

Die Analyseergebnisse der MA-Dynamik wurden mit den jeweiligen präoperativen Befunden verglichen. Aufgrund der besseren Reliabilität und den erweiterten MA-Analysemöglichkeiten wurde nur die im zweiten Studienteil verwendete Software für das Speckle Tracking genutzt.

In allen Fällen konnte durch den operativen Eingriff eine signifikante Reduktion der mittleren systolischen MA-Fläche und des MA-Umfanges erzielt werden (prä-OP: $17,2 \pm 4,9$ cm^2 bzw. $14,1 \pm 1,9$ cm; post-OP: $6,6 \pm 2,2$ cm^2 ; bzw. $8,6 \pm 1,6$ cm, beide $p=0,043$). Eine Verkürzung der mittleren MA-Durchmesser im Vergleich zu den Vorbefunden war in AP-Projektion (prä-OP: $4,3 \pm 0,6$ cm; post-OP: $2,6 \pm 0,5$ cm) ebenso wie in interkommissuraler Richtung (prä-OP: $4,2 \pm 0,6$ cm; post-OP: $2,2 \pm 1,0$ cm) zu beobachten (beide $p=0,04$). Die mittlere systolische Sphärizität wurde durch den Eingriff gering reduziert (prä-OP: $0,94 \pm 0,04$; post-OP: $0,84 \pm 0,06$; $p=0,043$).

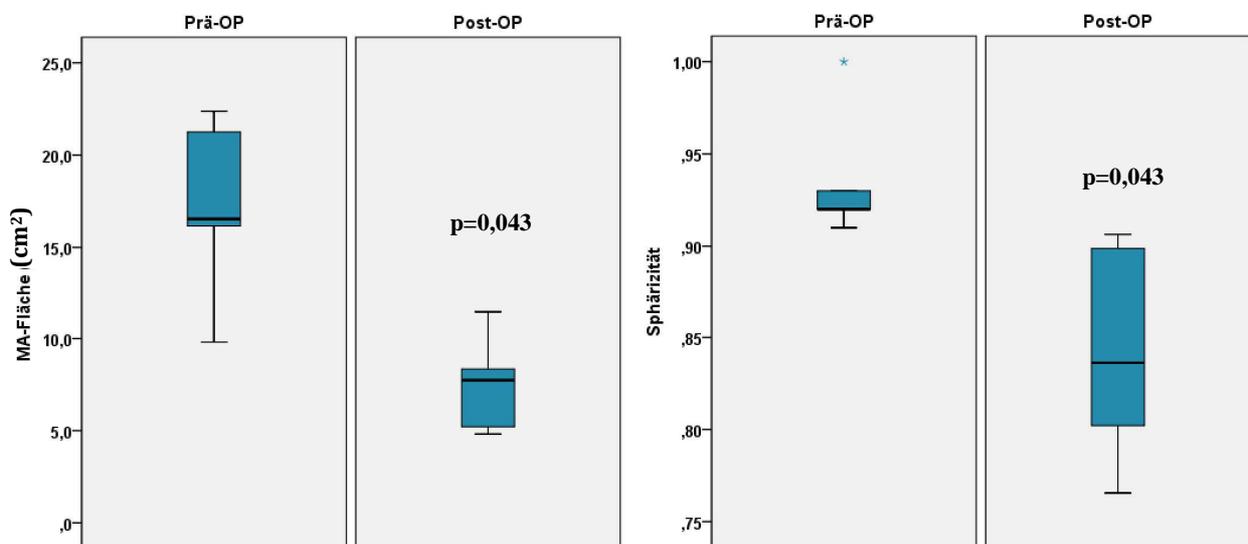


Abb. 22: Vergleichende Boxplots der prä- und postoperativen systolischen Mittelwerte für die Parameter der Mitralannulus (MA)-Fläche (links) und -Sphärizität (rechts). Signifikante Flächenreduktion und Stärkung der Ellipsenform (beide $p<0,05$) des MA durch die operative Rekonstruktion.

Die Sattelform wurde durch die Annuloplastie verstärkt, der NPA war auf systolisch im Mittel $138 \pm 11^\circ$ verkleinert (prä-OP: $160 \pm 11^\circ$; $p=0,043$).

Im Zuge der restriktiven Annuloplastie und teilweisen Resektion von Segelanteilen bei den Patienten mit degenerativen MI-Formen und Mitralklappenprolaps wurde auch eine Verkleinerung sowohl der anterioren (prä-OP: $9,1 \pm 2,2$ cm^2 ; post-OP: $3,3 \pm 0,7$ cm^2) als auch der posterioren Mitralsegelfläche (prä-OP: $12,3 \pm 4,2$ cm^2 ; post-OP: $4,4 \pm 1,8$ cm^2 ; beide $p=0,043$) durch die OP erreicht.

Der mittlere systolische Winkel zwischen der Mitral- und Aortenringebene war nach dem operativen Eingriff abgeflacht (prä-OP: $111,9 \pm 27,7^\circ$; post-OP: $125,7 \pm 15,5^\circ$, $p=0,345$).

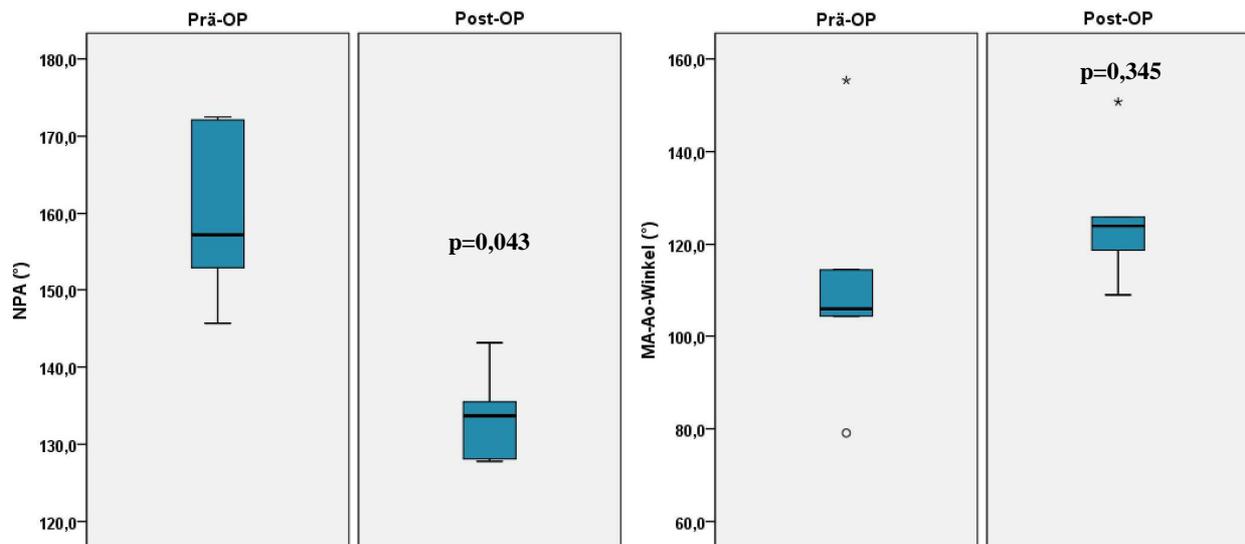


Abb. 23: Vergleichende Boxplots der prä- und postoperativen Befunde für die Parameter non planar angle (NPA; links) und die Stellung der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao; rechts). Die sattelförmige Konfiguration ist postoperativ im systolischen Mittel gestärkt ($p < 0,05$), der Winkel zwischen der Mitral- und Aortenringebene dagegen abgeflacht.

Die maximale MA-Geschwindigkeit verbesserte sich von 29 ± 13 mm/s auf postoperativ 41 ± 9 mm/s ($p = 0,04$); der maximale Bewegungsumfang war im Mittel nur gering vermindert (prä-OP: $5,3 \pm 2,3$ mm; post-OP: $4,6 \pm 2,4$ mm; $p = 0,317$).

Exemplarisch wurden bei jeweils einem Patienten dieser drei Pathologiegruppen die dynamischen Veränderungen durch die Mitralklappenrekonstruktion untersucht, bei denen identische Annuloplastie-Ringsysteme implantiert wurden (Carpentier-Edwards Physioring, Modell 4450; CE Physio).

3.6.1 Postoperative Dynamik bei Patienten mit M. Barlow und FED

Bei der Patientin mit M. Barlow erfolgte der kardiochirurgische Eingriff in minimal-invasiver Technik (minimal-invasive Chirurgie; MIC) und umfasste eine Alfieri-Plastik und Resektion des P3-Segmentes sowie die Implantation eines CE Physiorings (Innerer Elgiloy-Band-Durchmesser: 40 mm; Öffnungsfläche: 804 mm²).

Im Fall des Patienten mit FED erfolgte die Rekonstruktion bei komplexem Prolaps des hinteren Mitralsegels mittels Sliding-Plastik und Implantation eines CE Physio (36 mm; 645 mm²) ebenfalls in MIC-Technik.

Neben einer deutlichen Reduktion der mittleren systolischen MA-Fläche verbesserte sich bei beiden Patienten auch die Dynamik im Sinne einer gesteigerten systolischen

fraktionellen MA-Flächenänderung (M. Barlow: 12,9 %; FED: 8,7 % gegenüber präoperativ 2,1 % bzw. 6,4 %); diese resultierte vornehmlich aus einer gesteigerten systolischen Abnahme des interkommissuralen MA-Durchmessers (prä-OP: 3,3 % bzw. 3,9 %; post-OP: 8,4 % bzw. 4,5 %). Die minimale MA-Fläche wurde zwar weiterhin verspätet aber früher gemessen als in den präoperativen Befunden (M. Barlow: $t_{50\% \text{ Systole}}=226 \text{ ms}$ vs. 453 ms prä-OP; FED: $t_{60\% \text{ Systole}}=143 \text{ ms}$ vs. 288 ms prä-OP).

Die dynamische Analyse des AP-Diameters ergab allerdings eine prinzipiell gegensätzliche Dynamik: Gesamtsystolisch konnte postoperativ zwar weiterhin eine Verkürzung des AP-Diameters beobachtet werden (FC: 1,0 % bzw. 1,2 %), aber beide Patienten zeigten jetzt eine frühsystolische Verkürzung auf minimal 2,4 cm nach 116 ms (M. Barlow) bzw. 2,8 cm nach 93 ms (FED) und eine spät- bis endsystolische maximale Vergrößerung des Durchmessers.

Die vom Hersteller angegebene Sphärizität des Annuloplastie-Ringes von 3:4 wurde dabei zu keinem Zeitpunkt während der Systole gemessen.

Die Sattelform des MA konnte in beiden Fällen der degenerativ bedingten MI durch das implantierte Ringsystem gestärkt werden. Die dynamischen Veränderungen des NPA während der Systole sind vergleichend für beide Patienten in Abb. 24 dargestellt.

Bei der Patientin mit M. Barlow war die sattelförmige Konfiguration präoperativ fast vollständig aufgehoben (systolisches Mittel: 165°); nach der Ringimplantation war der NPA auf systolisch im Mittel 142° verkleinert; die dynamische Analyse zeigte nun eine prinzipiell gegensätzliche Dynamik mit einer frühsystolischen Verstärkung der Sattelform um 2,8 % auf minimal 138° nach 91 ms ($t=20\%$ Systolendauer) und eine mitt- bis spätsystolische Abflachung mit einem NPA-Maximum nach 271 ms ($t=60\%$ Systolendauer).

Auch bei dem Patienten mit FED konnte diese inverse Dynamik der Sattelform beobachtet werden; präoperativ war das NPA-Minimum vergleichsweise früher (144 ms, $t=50\%$ Systolendauer) als bei der Patientin mit M. Barlow erreicht worden; auch postoperativ war die Sattelform, bei etwas langsamerer Herzfrequenz, mitsystolisch am stärksten betont ($t=50\%$ Systolendauer, 187 ms); damit wurde das NPA-Minimum auch nach der Annuloplastie (148°) weiterhin später gemessen als bei der Patientin mit M. Barlow.

Gesamtsystolisch flachte der MA postoperativ bei der Patientin mit M. Barlow stärker ab (FC: -1,0 % vs. -0,1 %). Die Dynamik der Sattelform während der Systole entsprach bei diesen beiden Patienten damit in Grundzügen der Kontrollgruppe.

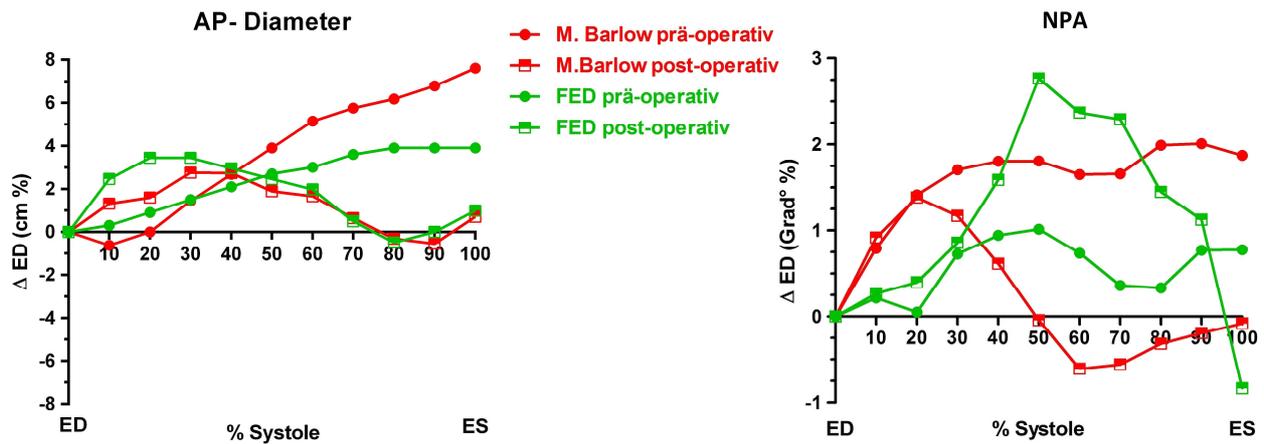


Abb. 24: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Befunde der systolischen Dynamik des anterior-posterioren (AP)-Diameters (links) und des non planar angle (NPA; rechts) bei zwei Patienten mit degenerativ bedingter Mitralinsuffizienz. Nach operativer Rekonstruktion flachte der Mitralannulus gesamtsystolisch ab, nachdem präoperativ bei beiden Patienten eine kontinuierliche Verstärkung der Sattelform über die Systole zu beobachten gewesen war. (ED: Enddiastole; ES: Endsystole).

Im Fall der Patientin mit M. Barlow wurden beide Segelflächen durch die restriktive Annuloplastie und anteilige posteriore Resektion stark verkleinert. Präoperativ zeigte die anteriore Segelfläche eine systolische Größenabnahme um 2,7 % während bei betont ausgeprägtem Ballonieren des posterioren Mitralsegels die Segelfläche systolisch um 10,9 % zunahm; bei der postoperative dynamischen Analyse konnte dagegen eine ausgeprägte systolische Flächenkontraktion beider Segel um 25,5 % (anterior) bzw. 30,0 % (posterior) beobachtet werden.

Die Zugwirkung der elongierten Chordae wurde durch den Einzug künstlicher Sehnenfäden verbessert und bedingte postoperativ systolisch ein maximales TV von 0,99 ml bei einer maximalen Tenting Höhe von 5,8 mm (präoperativ: 5,4 mm).

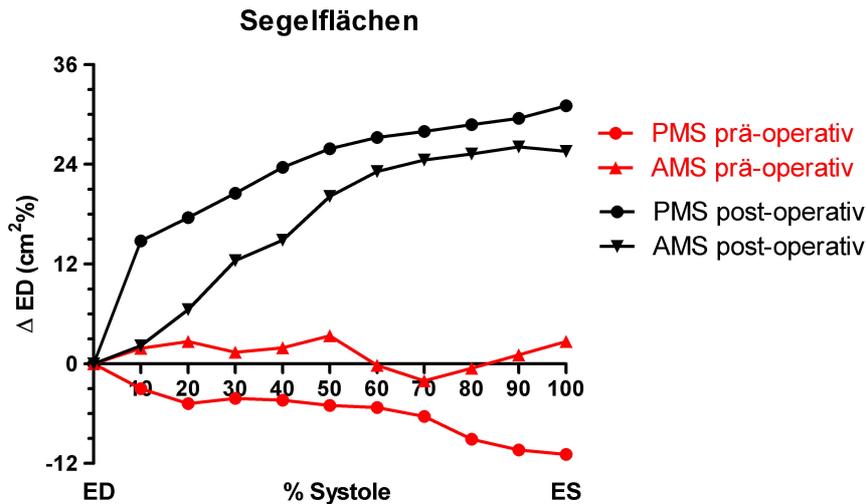


Abb. 25: Vergleich der systolischen Dynamik beider Segelanteile vor (rot) und nach (schwarz) der operativen Mitralrekonstruktion bei einer Patientin mit M. Barlow mittels Carpentier Edwards Physioring. Postoperativ gesteigerte Flächenreduktion des anterioren Mitralsegels (AMS) bei inverser Flächendynamik und Abnahme der Segelfläche des posterioren Mitralsegels (PMS). ED: Enddiastole; ES: Endsystole

Entsprechend der durchgeführten Sliding-Plastik und triangulären Resektion des zuvor prolabierenden Segmentes P2 war die posteriore Mitralsegelfläche postoperativ stärker reduziert als die anteriore Segelfläche. Damit konnte auch ein initial inverses mittleres systolisches Flächenverhältnis von 0,5 (anterior : posterior) zugunsten einer größeren anterioren Segelfläche umgekehrt werden (postoperatives Flächenverhältnis: 1,5). Systolisch zeigten beide Segelanteile nun eine Flächenreduktion um 13 % (AMS) bzw. um 15 % (PMS), die im Vergleich zu den präoperativen Befunden gesteigert war.

Eine frühsystolische Entschleunigung der longitudinalen MA-Bewegung war ebenfalls bei beiden Patienten postoperativ aufgehoben; der MA zeigte in beiden Fällen frühsystolisch eine kontinuierliche Geschwindigkeitszunahme.

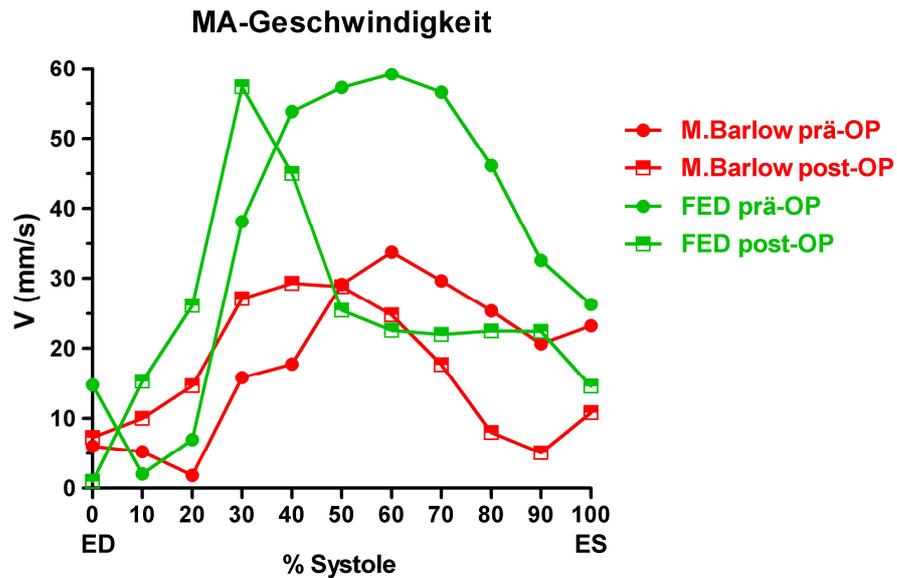


Abb. 26: Vergleich der prä- und postoperativen Befunde für den systolischen Geschwindigkeits (V)- Zeitverlauf bei einem Patienten mit FED (grün) und einer Patientin mit M. Barlow (rot). Die initiale Entschleunigung des Mitralannulus (MA) ist postoperativ bei beiden Patienten aufgehoben. Sowohl die Patientin mit M. Barlow (ED: 7,3 mm/s; $\Delta t_{10\%}$: 10,0 mm/s; $\Delta t_{20\%}$: 14,7 mm/s) als auch der Patient mit FED (ED: 0,9 mm/s; $t_{10\%}$: 15,3 mm/s; $t_{20\%}$: 26,1 mm/s) zeigen frühsystolisch eine kontinuierliche Beschleunigung des MA; die Maximalgeschwindigkeit wird gleichzeitig früher während der Systole erreicht (ED: Enddiastole; ES: Endsystole).

Bei der Patientin mit M. Barlow war die maximale systolische MA-Geschwindigkeit leicht größer gegenüber den Vorbefunden (34 mm/s; präoperativ: 29 mm/s) und wurde frühzeitiger erreicht (122 ms; $t=30\%$ Systolendauer) als vor der Operation (152 ms; $t=50\%$ Systolendauer).

Bei dem Patienten mit FED war die maximale systolische MA-Geschwindigkeit postoperativ mit 57,3 mm/s zwar etwas kleiner (präoperativ: 59,2 mm/s) wurde aber ebenfalls früher gemessen (112 ms; 30% Systolendauer), als bei der präoperativen Analyse (172 ms; 60% Systolendauer).

Die maximale Bewegung des MA in der longitudinalen Achse war postoperativ bei beiden Patienten nur minimal reduziert im Vergleich zu den präoperativen Analyseergebnissen (M. Barlow: 6,5 mm vs. 6,6 mm; FED: 9,2 mm vs. 10,7 mm).

Auffällig waren die Unterschiede der postoperativen Analyse für den Parameter des MA-Ao-Winkels: Der Winkel zwischen Mitral- und Aortenannulus war bei der Patientin mit M. Barlow nach der OP systolisch im Mittel stärker abgeflacht ($149,0^\circ$) im Vergleich zu den Vorbefunden ($102,9^\circ$) und enddiastolisch vergleichsweise stumpfer (prä-OP: $98,8^\circ$; post-

OP: $147,7^\circ$). In der dynamischen Analyse zeigte sich postoperativ eine geringer ausgeprägte systolische Abflachung um $-6,4\%$ (präoperative FC: $-10,3\%$). Auffällig war dabei eine initiale frühsystolische Annäherung beider Ebenen und Verkleinerung des Winkels auf minimal $142,2^\circ$ nach 91 ms ($t=20\%$ Systolendauer), die im Gegensatz zur kontinuierlichen frühsystolischen Dynamik mit einem enddiastolischen ($t=0\%$ Systolendauer) Winkelminimum vor der OP stand.

Bei dem Patienten mit FED war der mittlere systolische Winkel zwischen der Mitral- und Aortenannulus-Ebene im Gegensatz postoperativ größer als vor der OP ($155,4^\circ$ vs. $118,8^\circ$) und nahm systolisch weniger stark zu (FC: -11% vs. -13%). Dennoch konnte bei der dynamischen Analyse wie auch bei der Patientin mit M. Barlow eine frühsystolische Verkleinerung des Winkels beobachtet werden mit einem Minimum nach 29 ms (10% Systolendauer); auch hier war präoperativ eine kontinuierliche Zunahme des MA-Ao-Winkels beobachtet worden.

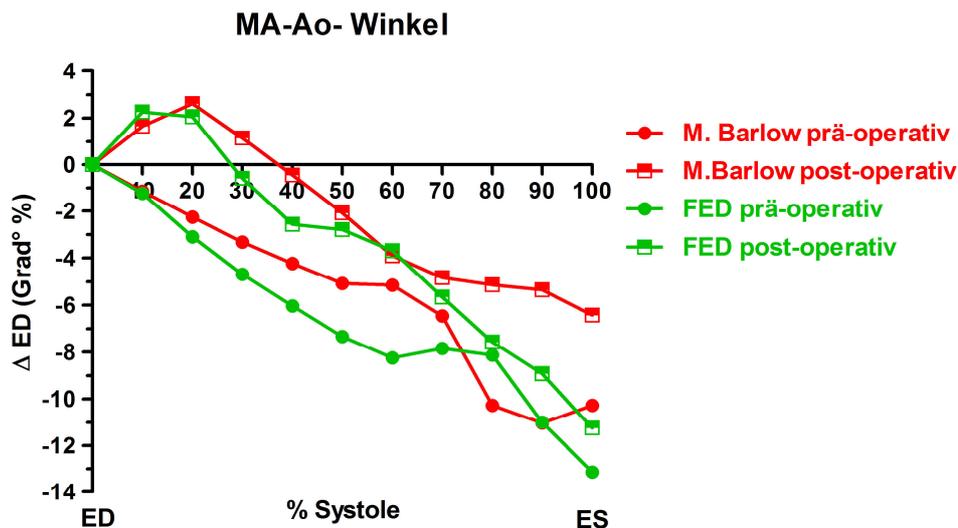


Abb. 27: Systolische Dynamik der Stellung der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao) bei einem Patienten mit FED (grün) und einer Patientin mit M. Barlow (rot). Auffällig ist die postoperativ beobachtete frühsystolische Abnahme des Winkelmaßes bei beiden Patienten bei gleichzeitig verminderter gesamtsystolischer fraktioneller Änderung im Vergleich zu den präoperativen Befunden (ED: Enddiastole; ES: Endsystole).

In beiden Fällen war also trotz gegensätzlicher Beeinflussung der Stellung beider Annulusebenen durch den Eingriff, eine ähnliche Auswirkung auf das dynamische systolische Verhalten zu beobachten und die gesamtsystolische Vergrößerung des MA-Ao-Winkels bei gleichzeitig initialer Annäherung beider Ebenen vermindert.

3.6.2 Postoperative MA-Dynamik bei einem Patienten mit ischämischer MI

Bei dem Patienten mit ischämisch bedingter MI erfolgte nach medianer Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zunächst ein autologer arterieller aortokoronarer Bypass (aortal coronary bypass; ACB) auf den R. interventricularis anterior mittels linker A. mammaria, sowie ein dreifacher venöser ACB auf den R.interventricularis posterior (RIVP), den R.circumflexus (RCX) sowie einen Posterolateralast (PLA1) mittels autologer V. saphena magna dextra; nach Längseröffnung des linken Vorhofes und Darstellung der Mitralklappe wurde die Annuloplastik unter Verwendung eines CE Physio (28 mm; 380 mm²) mit Einzel-U-Nähten und Filzen durchgeführt.

Das postoperative Follow-Up des Patienten zeigte eine gesteigerte systolische MA-Flächenreduktion von 13,0 % (präoperativ: 1,75 %). Das Flächenminimum von 7,3 cm² wurde nach 177 ms (60 % Systolendauer) und damit frühzeitiger als in den präoperativen Befunden gemessen ($t_{\min}=353$ ms). Bei Raffung insbesondere in der AP-Ebene verkürzte sich der MA in dieser Projektion systolisch weiterhin kontinuierlich um 9,2 % (präoperative FC: 4,3 %). Auch in interkommissuraler Ebene konnte eine systolische Verkürzung des Diameters um 2,9 % beobachtet werden (präoperativ: 0,9 %). Die Ellipsenform des MA wurde durch die Annuloplastie verbessert; die dynamische Analyse der MA-Geometrie zeigte gleichzeitig eine unveränderte Verstärkung der Kreisform (Sphärizität) über die Systole (FC: -4,4 %; präoperativ: -5,0 %).

Die Dynamik der sattelförmigen Konfiguration wurde durch die Ringimplantation prinzipiell nicht verändert. Bei dem Patienten war weiterhin eine frühsystolische Betonung der Sattelform mit einem NPA-Minimum (126,0°) nach 35 ms bzw. 10 % Systolendauer (präoperativ: 143,8° nach 36 ms bzw. 10 % Systolendauer) und einer gesamtsystolischen Abflachung des MA um -3,8 % zu beobachten (präoperative FC: -1,2 %).

Das maximale TV konnte postoperativ von 3,9 ml auf 0,97 ml reduziert werden, bei einer gleichzeitigen Reduktion der maximalen TH von 11,4 mm auf 7,4 mm.

Für die longitudinale MA-Bewegung wurde nach 141 ms ($t=40$ % Systolendauer) eine maximale Geschwindigkeit von 21 mm/s gemessen, die damit zwar frühzeitiger erreicht wurde, aber absolut kleiner war als in den präoperativen Analysen (31 mm/s; $t=50$ % Systolendauer, 176 ms).

Auffällig war die Dynamik des mitral-aortalen Winkels verändert, der präoperativ kontinuierlich zunahm (FC: -12,8 %), während postoperativ -wie auch bei den Befunden der

Patienten mit degenerativ bedingter MI- eine frühsystolische Annäherung beider Ebenen mit nachfolgender Abflachung beobachtet werden konnte. Die gesamtsystolische Größenzunahme des Winkels war dabei stark reduziert (FC: 1,8 %).

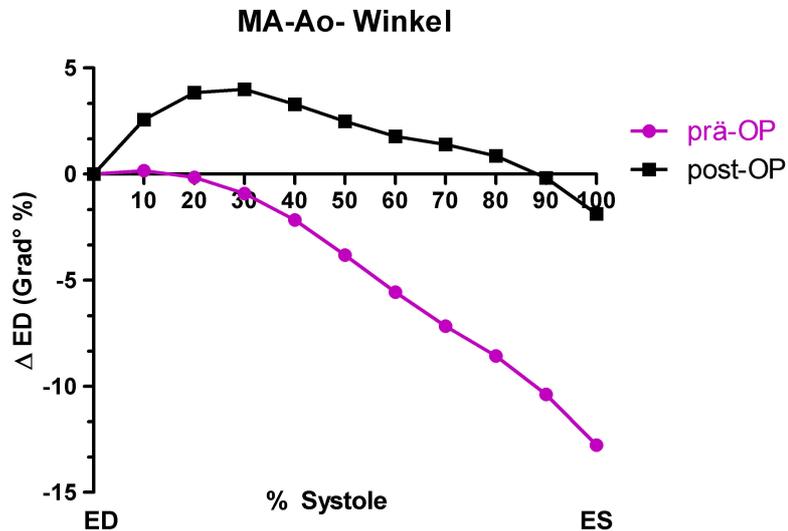


Abb. 28: Vergleichende Darstellung der prä- (magenta) und postoperativen (schwarz) Befunde der systolischen Dynamik des Winkels zwischen Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao) bei einem Patienten mit ISC. Postoperativ zeigt sich eine reduzierte gesamtsystolische Abflachung bei frühsystolischer stärkerer Anwinkelung beider Ebenen.

4. Diskussion

4.1 Mitralannulus

4.1.1 MA-Fläche

Die MA-Flächendynamik ist anhand vorangegangener RT-3DE Speckle Tracking-Analysen bereits vielfach mit uneinheitlichen Ergebnissen diskutiert worden (Agricola et al., 2008; Armen et al., 2009; Badano et al., 2011; Balzer und Lichtenberg, 2011; Bartel und Müller, 2006; Berdajs et al., 2007).

Die vorliegende Arbeit postuliert anhand zweier modifizierter Speckle Tracking-Methoden bei Patienten mit gesunder Mitralklappe eine systolische Flächenkontraktion und diastolische Dilatation. Diese prinzipielle Dynamik ist bei allen Patienten mit MI, unabhängig von der Ätiologie, nicht verändert.

Patienten mit M. Barlow zeigen im Vergleich die stärkste MA-Dilatation; die MA-Fläche ist signifikant größer als bei allen anderen Patientengruppen. Damit ist auch eine Unterscheidung beider Formen der degenerativ bedingten MI anhand der MA-Fläche möglich. Möglicherweise sind die histopathologischen Veränderungen mit der myxomatösen Infiltration und Gewebeverdickung bei M. Barlow mit einer stärkeren Elastizität des Gewebes verbunden und lassen eine stärkere MA-Dilatation zu als bei FED, die durch eine Gewebeausdünnung charakterisiert ist.

Gleichzeitig ist die Varianz der Messwerte für die MA-Fläche bei diesen beiden Pathologiegruppen größer als bei allen anderen Patienten, sodass von einer stärkeren Variabilität in diesem Merkmal auszugehen ist und der Parameter kein zuverlässiges Unterscheidungskriterium darstellt. Auch im Parameter der MA-Länge liegen die Unterschiede knapp über dem Signifikanzniveau, sodass auch dieser Parameter als zuverlässiges Differenzierungskriterium ausscheidet. Ob Cut-Off-Werte zur Unterscheidung von M. Barlow und FED anhand der MA-Fläche und –Länge existieren, muss in weitergehenden Analysen mit größeren Fallzahlen geklärt werden.

Patienten mit beiden Formen der degenerativen MI können die ausgeprägte MA-Dilatation möglicherweise durch eine stärkere Flächenkontraktion teilweise kompensieren. Die fraktionelle systolische Flächenänderung zeigt eine leichte Vergrößerung gegenüber der Kontrollgruppe und verhindert möglicherweise eine stärkere Regurgitation im Sinne eines Sphinktermechanismus, während die MA-Flächendynamik bei ischämi-

scher und dilatativer Kardiomyopathie im Zuge einer restriktiven Mobilität des gesamten Mitralklappenapparates eingeschränkt ist. Dies stützt die Hypothese einer erhaltenen bis hyperdynamen MA-Flächenpulsatilität im Rahmen einer größeren Elastizität bei M. Barlow stärker als bei FED.

Gleichzeitig ist die ausschließliche Berechnung der systolischen FC zur vollständigen Beschreibung der MA-Dynamik nicht ausreichend. Erst unter Integration einer Zeitskala anhand des EKG, wie im zweiten Methodenteil beschrieben, kann die MA-Dynamik ausreichend umfassend analysiert werden. In der systolischen Flächen-Zeit-Analyse kann eine signifikante Verzögerung der maximalen Flächenkontraktion bei allen Patienten mit MI belegt werden, die bei den degenerativen Pathologiegruppen am stärksten ausgeprägt ist. Bei Patienten mit ischämisch bedingter MI wird diesbezüglich von Daimon et al. eine Korrelation der Verzögerung der systolischen Flächenkontraktion mit der Schwere der Mitralinsuffizienz beschrieben (Daimon et al., 2010). Die vorliegenden Daten zeigen eine derartige Verzögerung der maximalen MA-Flächenkontraktion zur Spätsystole bei allen MI-Formen. Ähnliche dynamische Veränderungen können also auch bei anderen ätiologischen Subgruppen mit hochgradiger MI beobachtet werden.

Bei Patienten mit M. Barlow und FED wird die Schwere der Regurgitation also weniger durch die absolute MA-Flächenkontraktion, die gesteigert ist, als mehr durch die Verzögerung bis zum Erreichen der minimalen systolischen Fläche, bestimmt. Die Verzögerung der MA-Flächenkontraktion resultiert bei den degenerativen Formen aus der absoluten MA-Flächenvergrößerung, während sie bei den Patienten mit funktioneller MI am ehesten Ausdruck einer Kontraktilitätsstörung und gestörten radialen Verkürzung ist.

In beiden Methodenteilen wurde die Fläche anhand der 3D-Struktur des MA ermittelt und nicht die vereinfachte Projektion des MA auf eine transversale Ebene. Auf die Notwendigkeit dieser komplexeren Analyse wurde von Kwan et al. im Hinblick auf die Sattelform des MA bereits ausführlich hingewiesen (Kwan et al., 2009). Die Flächenberechnungs-Algorithmen werden in verschiedenen Speckle Tracking-Programmen dabei von unterschiedlichen Annahmen der dreidimensionalen, sattelförmigen MA-Geometrie und der Dynamik der MA-Planarität (NPA) beeinflusst. Ein Algorithmus für die Flächenberechnung sollte aufgrund dieser Abhängigkeiten standardisiert werden.

Darüber hinaus sind die Messwerte der MA-Fläche dieser Studie für die Kontrollgruppe und Patienten mit funktioneller MI größer als bei den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (Chandra et al., 2011; Kwan et al., 2003; Veronesi et al., 2008); bei der vorliegenden Studie wurden im Unterschied alle Messwerte auf die Körperoberfläche normiert und nur Patienten mit hochgradiger MI in die Studie eingeschlossen. In Analogie zum Herzindex erscheint diese Normierung in Bezug zur Körperoberfläche sinnvoll und ein Zusammenhang zwischen der BSA und den MA-Dimensionen ist vorbeschrieben (Sonne et al., 2009). Für die Berechnung wird dabei die Mosteller-Formel als einfaches aber genaues Instrument empfohlen (Mosteller, 1987).

4.1.2 Longitudinale MA-Bewegung

Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ist die fraktionelle systolische Flächenänderung sowie die gemessenen Maximalwerte der longitudinalen MA-Auslenkung und der MA-Geschwindigkeit in der vorliegenden Studie über alle Patientengruppen, auch aufgrund dieser Normierung in Bezug zur Körperoberfläche, vergleichsweise klein (Flachskampf et al., 2000; Kwan et al., 2009; Little et al., 2011). Eine Unterscheidung zwischen ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie erlauben diese Parameter bei den vorliegenden Daten im Gegensatz zu den Ergebnissen von Veronesi et al. nicht, deren Analyse eine bessere Beweglichkeit des MA bei ischämischer MI gegenüber Patienten mit nicht-ischämischer funktioneller MI postuliert (Veronesi et al., 2008).

Die Dynamik der MA-Fläche im Rahmen der Ventrikelkontraktion wird prinzipiell von mehreren Faktoren beeinflusst: Zum einen durch die radiale Verkürzung des MA-Umfanges durch Torsionskräfte, zum anderen durch die longitudinale Bewegung zur Herzspitze sowie zusätzlich durch die Änderung der Sattelform des MA. Der longitudinale Strain ist bei Mitralinsuffizienz dabei als erstes, noch vor dem radialen und zirkumferenziellen Strain vermindert (Veronesi et al., 2012).

Die Korrelationsanalysen zeigen, dass die reduzierte systolische MA-Flächenverkleinerung sowie die verminderten Messwerte der longitudinalen MA-Bewegung -einschließlich Displacement und Geschwindigkeit- bei den funktionellen MI-Formen, vorrangig aus der hochgradig eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktionsstörung resultieren. Die reduzierte Pumpfunktion führt dabei neben der verminderten maximalen MA-Bewegung und -Geschwindigkeit in der longitudinalen Achse

zu einer reduzierten systolischen Flächenverkleinerung, während Patienten mit degenerativer MI, bei signifikant besserer LV-Funktion, eine gute MA-Mobilität mit einer besseren Flächenkontraktion (FC) und gleichzeitig erhaltenen Longitudinalbewegung aufweisen.

Die Parameter der MA-Bewegung, -Geschwindigkeit und fraktionellen Flächenänderung haben insofern redundanten Informationsgehalt und können lediglich Hinweise zur linksventrikulären Pumpfunktion liefern, eine ätiologische Zuordnung einzelner MI-Formen erlauben sie aber nicht. Ob möglicherweise doch pathognomonische Bewegungsmuster bestehen, die eine ätiologische MI-Typisierung erlauben, muss in Analysen mit Patientengruppen vergleichbarer EF untersucht werden.

Weiterhin ist die absolute systolische Maximalgeschwindigkeit bei den degenerativen Formen der MI zwar kaum vermindert, wird aber im Vergleich zur Kontrollgruppe –in Analogie zur maximalen Flächenkontraktion- mit signifikanter zeitlicher Verzögerung erreicht. In der detaillierten Analyse der Systole im zweiten Teil der Studie zeigen die Patientengruppen mit M. Barlow und FED frühsystolisch sogar eine Entschleunigung des MA; diese Befunde können nicht anhand einer eingeschränkten LV-Funktion erklärt werden -die EF war bei den Patientengruppen mit M. Barlow und FED im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht reduziert- sondern haben möglicherweise ihre Ursache in morphologischen Veränderungen des MA.

Die Korrelationsanalyse mit der enddiastolischen MA-Fläche legt einen Zusammenhang mit der MA-Dilatation nahe. Die verlangsamte Bewegung bei Patienten mit hochgradiger degenerativ bedingter MI ist also am ehesten durch die extreme Flächendilatation des MA zu erklären, der im Verbund mit pathohistologischen Gewebsveränderungen eine größere Trägheit besitzt, die in einem verlangsamten Geschwindigkeitsanstieg resultiert. Möglicherweise reagiert das Myokard auf die extreme MA-Dilatation systolisch mit einer verstärkten radialen Verkürzung, die zu Lasten der longitudinalen Bewegung und apikalen Beschleunigung geht. Folgender Pathomechanismus ist denkbar: Die MA-Dilatation und Gewebsdegeneration bei M. Barlow und FED führt, bei prinzipiell zwar erhaltener Beweglichkeit des MA, aufgrund der absolut vergrößerten MA-Fläche und daraus resultierenden Trägheit zu einer reduzierten MA-Beschleunigung, die über eine Verzögerung der MA-Flächenkontraktion auch die Segelkoaptation und Schlussfähigkeit des Mitralklappenapparates beeinträchtigt. Die absolute Flächenkontraktion wie auch der Umfang

der Longitudinalbewegung sind hingegen nicht reduziert, sondern teilweise kompensatorisch gesteigert.

Um etwaige Unterschiede der myokardialen Kontraktilität in den einzelnen Bewegungsrichtungen bei den Pathologiegruppen zu verifizieren, sind allerdings differenzierte Strain-Analysen notwendig.

4.1.3 MA-Diameter

Die von Daimon et al. veröffentlichten Daten konstatieren eine Vergrößerung der MA-Diameter in anterior-posteriorer und interkommissuraler Richtung während der Systole bei Normalprobanden (Daimon et al., 2010); Grewal et al. beschreiben dagegen anhand statischer Messungen zu verschiedenen Zeiten während der Systole bei Normalpatienten eine frühsystolische Verkürzung des AP-Diameters als Folge der Verstärkung der Sattelform bei gleichzeitig unverändertem CC-Durchmesser (Grewal et al., 2010). Bei Patienten mit myxomatöser Mitralklappenerkrankung wird ebenfalls eine gegensätzliche Dynamik mit einer kontinuierlichen systolischen Zunahme des interkommissuralen Diameters und einer spätsystolischen Vergrößerung des AP-Diameters bei gleichzeitiger Flächendilatation des MA beschrieben; auch für Patienten mit ischämisch bedingter MI wird eine systolische Erweiterung des interkommissuralen Durchmessers postuliert (Grewal et al., 2010).

In der vorliegenden Studie resultiert die MA-Dilatation bei allen Pathologiegruppen sowohl aus einer Vergrößerung in anterior-posteriorer als auch in interkommissuraler Richtung. Analog zur MA-Fläche unterstreichen die Unterschiede auch in den Diameter-Messungen die extreme Ringdilatation bei M. Barlow in beiden gemessenen Ebenen, wobei insbesondere die Dilatation in der Interkommissuralen signifikant gegenüber allen anderen Pathologiegruppen ausgeprägt ist. Gleichzeitig zeigen Patienten mit degenerativ bedingter MI in beiden Studienteilen erneut eine vergleichsweise größere Varianz der Messwerte beider MA-Diameter; eine Unterscheidung zwischen M. Barlow und FED ist daher bei starken interindividuellen Unterschieden auch unter Berücksichtigung der Körperoberfläche fragwürdig.

In verschiedenen Publikationen, die sich ausschließlich auf den Vergleich statischer enddiastolischer Messungen stützen, werden ähnliche Messwerte ermittelt und Unter-

schiede zwischen den ätiologischen MI-Formen beschrieben (Little et al., 2008; Little et al., 2011; Veronesi et al., 2008).

Der ausgeprägte Verlust der elliptischen Ringform bei den Patienten mit ischämisch bedingter MI in beiden Methodenteilen verdeutlicht eine in AP-Direktion betonte MA-Dilatation, die durch eine Ventrikeldilatation im Rahmen des posterioren bis inferoposterioren Infarktes bedingt ist. Auch bei M. Barlow und FED ist die Dilatation in dieser Ebene etwas stärker ausgeprägt als in der Interkommissuralen, wie das vergrößerte Durchmesserverhältnis zeigt. Bei den Patienten mit DCM ist im Rahmen der globalen Dilatation und kugeligen Deformation des Ventrikels die Vergrößerung in beiden Ebenen gleichermaßen ausgeprägt und die Sphärizität weniger stark verändert.

Besonders auffällig ist das inverse Verhalten des AP-Diameters bei allen MI-Pathologiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe, während in der interkommissuralen Achse im Mittel über alle Patientengruppen eine kontinuierliche Verkürzung des Diameters gezeigt werden kann. Da bei allen Pathologiegruppen bereits eine schwere MI vorliegt, ist davon auszugehen, dass bereits myokardiale Anpassungsprozesse an die anatomischen Veränderungen des Mitralklappenapparates erfolgt sind. Bei den Patientengruppen mit degenerativer MI sind Kompensationsmechanismen der ausgeprägten MA-Dilatation deutlich zu erkennen; durch eine systolische Verkürzung in beiden Ebenen versucht der linke Ventrikel die Mitralöffnungsfläche zu verkleinern und die Koaptation der Segel zu verbessern. Die systolische FC ist in beiden Ebenen entsprechend groß. Auch die Patienten mit funktioneller MI zeigen diese Dynamik. In der interkommissuralen Achse ist die Verkürzung jedoch am ehesten aufgrund der verschlechterten linksventrikulären Funktion eingeschränkt und im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert.

Die veränderten systolischen Bewegungsmuster haben, wie weiter unten erläutert wird, auch Einfluss auf die sattelförmige Konfiguration des MA.

Aufgrund der teilweise gegensätzlichen Bewegungsmuster in den beiden MA-Hauptachsen erweist sich der Parameter der Sphärizität insbesondere in einer dynamischen Analyse nur bedingt als vergleichendes Instrument.

Die erhobenen Messwerte der MA-Durchmesser in vorliegender Studie sind dabei kritisch zu bewerten. Dabei ist die grundlegende Vorgabe der verwendeten Softwaresys-

teme, bei denen zunächst der anterior-posteriore Durchmesser in der langen Achse bestimmt wird und daraus ein orthogonaler anterolateral-posteromediale Diameter ermittelt wird, prinzipiell in Frage zu stellen, denn diese Annahme entspricht nicht dem anatomischen Korrelat. Richtigerweise ist erst die interkommissurale Ebene festzulegen und genau senkrecht dazu sollte der anterior-posteriore Durchmesser gemessen werden. Bei beiden verwendeten Methoden wird vom Untersucher die AP-Ebene im 2D-Bild entsprechend einem Dreikammerblick definiert. Aus dieser Annahme resultiert zum einen eine starke Untersucherabhängigkeit bei Festlegung der AP-Achse, bei gleichzeitig größerer Intraobservervariabilität. Zum anderen wird eine zusätzliche dritte Achse als ALPM-Durchmesser eingeführt, die nicht der interkommissuralen Achse entspricht und keinen zusätzlichen diagnostischen Informationsgewinn bringt. Da die von der Software festgelegten Ebenen die Grundlage für die Berechnung der Sphärizität bilden und nicht die CC-Achse, beschreibt dieser Parameter die elliptische MA-Geometrie nicht präzise. Die Arbeit wurde entsprechend den Gebrauchsanweisungen der Firma TomTec durchgeführt und sowohl die Ringdurchmesser in der ALPM- als auch der interkommissuralen Achse bestimmt. Eine Modifikation der Verarbeitungsprozesse war nicht möglich, wäre aber wünschenswert. Insbesondere ein Verbund aus manuellem Cropping des Volumendatensatzes und gleichzeitiger Orientierung der multiplanen Ebenen bei der Abgrenzung des MA könnten sowohl die Präzision der Messungen dabei verbessern als auch den Analyseablauf weiter beschleunigen.

4.1.4 Sattelform

Über die Dynamik der Sattelform bei Normalprobanden und Patienten mit MI während des Herzzyklus finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse (Flachskampf et al., 2000; Grewal et al., 2010; Kwan et al., 2004). Grewal et al. verwendeten bei ihren Untersuchungen zur Beschreibung der Sattelform den Parameter der Annulus-Höhe und zeigten bei gesunden Probanden wie bei Patienten mit myxomatöser Mitralklappendegeneration eine systolische Verstärkung der Sattelform gegenüber der Diastole (Grewal et al., 2010). Diese Unterschiede sind bei den vorliegenden Daten ebenfalls nachweisbar aber nicht signifikant. Kwan et al. nutzten für ihre Analyse ebenfalls eine Speckle Tracking-Software der Firma TomTec und beschreiben, dass bei Gesunden die Sattelform des MA in der Systole abnimmt und der NPA entsprechend größer wird; gleichzeitig wird eine negative Korrelation des mittleren NPA und der linksventrikulären

Pumpfunktion aufgezeigt, im Sinne einer Abflachung bei gleichzeitig verminderter EF (Kwan et al., 2004). Diese Annahmen werden in der vorliegenden Analyse widerlegt, die bei Patienten mit M. Barlow eine gute LV-Funktion bei gleichzeitig signifikantem Verlust der Sattelform zeigt.

Eine Subklassifikation in M. Barlow und FED lässt aber auch dieses Merkmal nicht zu.

Die Sattelform des MA mit unterschiedlicher Krümmung in der anterior-posterioren und interkommissuralen Ebene wurde zum ersten Mal von Levine et al. mit 3D-echokardiographischen Techniken analysiert und ihre essentielle Voraussetzung für einen kompetenten Mitralklappenschluss beschrieben (Levine et al., 1989; Levine et al., 1987). Die Veränderungen der non-planaren Geometrie bei MI wurden in mehreren Studien bereits untersucht. Bei Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie wurde generell eine Abflachung des MA gefunden und pathophysiologisch mit der apikalen Zugwirkung der Papillarmuskeln im Rahmen der Änderungen der linksventrikulären Geometrie in Zusammenhang gebracht (Kwan et al., 2004; Watanabe et al., 2005 a). Auch bei Patienten mit degenerativer MI ist eine Zunahme des NPA und flachere Form des MA beschrieben (Chandra et al., 2011). Neben der Bedeutung der Sattelform für einen kompetenten Mitralklappenschluss und eine normale linksventrikuläre Myokardfunktion ist diese auch elementar für eine gleichmäßige Verteilung der auf das umliegende Herzmuskelgewebe einwirkenden Kräfte im Rahmen der Ventrikelkontraktion (Jensen et al., 2008; Salgo et al., 2002).

Die vorliegende Arbeit zeigt in der Analyse des gesamten Herzzyklus bei gesunden Probanden eine in der Systole unwesentlich stärker ausgeprägte Sattelform als während der Diastole. Dies gilt auch für alle Patientengruppen mit hochgradiger MI. Dass diese Unterschiede zwischen den diastolischen und systolischen Messwerten nicht sehr ausgeprägt sind, liegt an einer diskontinuierlichen Dynamik in den jeweiligen Zyklusphasen; für die Systole kann bei der Kontrollgruppe im Mittel eine biphasische Dynamik mit einer initialen Verstärkung der Sattelform und anschließender meso- bis spätsystolischen Abflachung gezeigt werden.

Generell zeigen alle ätiologischen Subtypen eine Abflachung der MA-Sattelform, doch ist die Dynamik bei Patienten mit einer regional bzw. global eingeschränkten Myokard-

funktion nicht verändert, sondern zeigt wie die Kontrollgruppe eine frühsystolische Verstärkung und meso- bis spätsystolische Abflachung. Hingegen ist bei beiden Gruppen mit degenerativen Klappenveränderungen auch die Dynamik pathologisch verändert. Sie zeichnen sich durch eine kontinuierliche systolische Verstärkung der Sattelform aus. Dies unterstreicht die Bedeutung und Notwendigkeit einer dynamischen Analyse der Mitralringparameter mit hoher zeitlicher Auflösung zur Unterscheidung der MI-Pathologieformen.

Die Kontrollgruppe zeigt im Mittel frühsystolisch eine Verkürzung des AP-Diameters und damit eine Annäherung der Sattelhochpunkte, die mit einer Verstärkung der Sattelform einhergeht; im weiteren Verlauf nimmt der AP-Diameter zu, während der MA gleichzeitig abflacht. Dieser Zusammenhang der gesamtsystolischen Änderung des AP-Diameters und des NPA kann im Rahmen der Korrelationsanalysen auch für die beiden Gruppen mit degenerativ bedingter MI gezeigt werden, die systolisch aber eine kontinuierliche Abnahme der Sattelform bei gleichzeitiger Vergrößerung des AP-Diameters zeigen. Dagegen ist bei Patienten mit DCM und ISC die physiologische Dynamik des NPA, bei generell aufgehobener Sattelform, erhalten. Trotz der frühsystolischen Verstärkung der Sattelform zeigen beide Patientengruppen im Mittel aber eine kontinuierliche Zunahme des AP-Diameters; die Dynamik des NPA ist also von der des AP-Diameters entkoppelt. Eine gesteigerte Elastizität des Gewebes bei den Patienten mit degenerativer MI nimmt dem MA seine Formfestigkeit. Die myokardialen Kontraktionen beeinflussen damit stärker die geometrische Konfiguration des Annulus. Die inverse systolische Verkürzung zwischen den Sattelhochpunkten geht entsprechend mit einer Verkleinerung des NPA einher. Hingegen ist die Gewebsarchitektur bei den funktionellen MI-Formen erhalten. Auch hier ist das systolische Kontraktilitätsverhalten im Sinne einer Verkürzung der AP-Achse verändert; dennoch ermöglicht die strukturelle Integrität des MA trotz der deutlich abgeflachten Geometrie eine physiologische Dynamik mit einer frühsystolischen Zunahme der Sattelform, die im Mittel sogar stärker ausgeprägt ist als in der Kontrollgruppe, und eine gesamtsystolische Abflachung.

Die elliptische Form und physiologische MA-Länge sind dabei entscheidende Voraussetzungen für Form und Dynamik des MA-Sattels. Eine Dilatation und kreisförmigere Konfiguration können somit nicht nur als primäre Einzelfaktoren sondern auch sekundär über die Veränderung der Sattelform eine MI negativ beeinflussen.

Ein Zusammenhang zwischen der Länge der MA-Zirkumferenz und der Sattelform im Sinne einer Abflachung des MA bei gleichzeitiger Dilatation wurde bereits von Kovalova et al. beschrieben; sie führten in diesem Zusammenhang in ihrer Studie einen Annulus-Height-Index ein, der die Sattelform in das Verhältnis zum MA-Umfang setzt, mit der Begründung, dass die Sattelform von der individuellen MA-Größe und dem Ausmaß einer Dilatation bei MI beeinflusst wird (Kovalova und Necas, 2011). Gegenseitige Korrelationen dieser Parameter können auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Darüber hinaus muss aber auch die transversale sphärische Geometrie in diese Überlegungen miteinbezogen werden. Allerdings gelten diese Korrelationen nur für statische Messungen. Wie oben dargelegt ist auch bei pathologischen Veränderungen dieser Parameter im Rahmen einer funktionellen MI eine physiologische Dynamik des NPA möglich. Für das Verständnis der unterschiedlichen Pathomechanismen bei den einzelnen MI-Formen ist eine multifaktorielle, dynamische Analyse also entscheidend. Welcher Faktor letztlich die Mitralklappenkompetenz limitiert, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Laut Hersteller wurde bei der weiterentwickelten Software ein robustes Formmodell des MA in die Analyse integriert, unter Berücksichtigung der Steifigkeit des Annulus und seiner sattelförmigen geometrischen Konfiguration. Dies erklärt die größeren Unterschiede der dynamischen Messwerte beim Vergleich der beiden Methodenteile; durch die Integration eines Formenmodells in den Analysealgorithmus bei der neuen Methode konnte, nach anfangs großer Intraobserver-Variabilität und ausgeprägten Messwertvarianzen im ersten Studienteil, eine Verbesserung der Reliabilität der Methode von 24° auf 17° erzielt werden.

Die dynamischen Änderungen während des Herzzyklus sind über alle Patientengruppen gleichzeitig klein. Die Beobachtungen während der Systole legen jedoch komplexe Änderungen im Rahmen der Ventrikelkontraktion nahe, die einer detaillierten Analyse bei einem großen Probandenkollektiv bedürfen.

4.1.5 Mitrale und aortale Annulusebene

Die anatomische Nähe des MA zu dem Aortenannulus (Ao) mit der gemeinsamen Insertion des anterioren Mitralsegels und der links- und akoronaren Taschenklappen an der intertrigonalen Fibrosa macht physiologische Interaktionen wahrscheinlich; eine gegen-

seitige Beeinflussung der MA-Deformation und Dynamik der Aortenwurzel ist mittels sonomikrometrischer Methoden am Tiermodell schon gezeigt worden (Lansac et al., 2002). Inzwischen werden bereits die Auswirkungen einer Mitralannuloplastie auf die Ao-Dynamik erörtert; Veronesi et al. beschreiben in ihrer Analyse eine nach Mitralannuloplastie reduzierte Pulsatilität des MA mit einer verminderten Flächenkontraktion bei gleichzeitig ebenfalls verminderter Flächenkontraktion des Aortenannulus. Dabei ist der mittlere Abstand zwischen den Zentren beider Annuli nach dem operativen Eingriff vergrößert, der Winkel zwischen den beiden Klappenebenen abgeflacht (Veronesi et al., 2012).

Ein präzises Speckle Tracking des Ao war in der vorliegenden Arbeit mit keiner der verwendeten Methoden möglich. Auch mit der im zweiten Studienteil verwendeten weiterentwickelten Software konnte der Ao manuell nur in einer Achse definiert werden. Unter Annahme einer Kreisform wurde automatisch ein rudimentäres Ao-Modell generiert. Aussagen über den Aortenannulus sind daher nicht möglich; die Messwerte geben lediglich stark vereinfacht die systolische Stellung der beiden linken Herzklappenebenen zueinander wieder. Die in der Kontrollgruppe gemessenen Werte sind dabei kleiner als bei Messungen anderer Arbeitsgruppen; die systolische Dynamik des Winkelmaßes im Sinne einer stärkeren Abflachung des Winkels bei den degenerativen MI-Formen im Vergleich zu Gesunden stimmt jedoch mit deren Ergebnissen überein (Maffessanti et al., 2011; Veronesi et al., 2012).

Strukturell anatomisch ist der Mitral- und Aortenannulus durch die intervalvuläre Fibrosa gekoppelt. Funktionell beeinflussen sich beide Strukturen gegenseitig durch die jeweilige Dynamik; anhand 3D-transösophagealer Analysen ist bei Gesunden ein reziprokes dynamisches Verhalten der Flächenpulsatilität beider Annuli vorbeschrieben (Veronesi F, 2009).

Patienten mit degenerativen MI-Formen zeigten trotz der prinzipiell abgeflachten Stellung der Klappenebenen, im Gegensatz zu den Patientengruppen mit funktionell bedingter MI, keine Einschränkung der normalen systolischen Dynamik. Die fraktionelle systolische Änderung war bei diesen Patienten im Mittel sogar größer als in der Kontrollgruppe. Neben der MA-Flächenpulsatilität scheint also auch die Stellung der beiden linksventrikulären Ventilebenen bei Patienten mit Mitralinsuffizienz weniger durch strukturelle als mehr durch funktionelle myokardiale Veränderungen beeinflusst zu werden. Dabei

wirken sich die globalen Veränderungen im Rahmen einer DCM stärker aus als die regionalen Bewegungsstörungen nach einem posterioren bis inferioren Infarkt.

4.2 Tenting

Die strukturellen und pathophysiologischen Veränderungen bei funktioneller MI wurden von anderen Arbeitsgruppen bereits anhand unterschiedlicher Parameter ausführlich analysiert und Unterschiede aufgrund regionaler und globaler linksventrikulärer Deformationen bei ischämischer bzw. dilatativer Kardiomyopathie verdeutlicht (Agricola et al., 2008; Ryan et al., 2007; Veronesi et al., 2008; Watanabe et al., 2005 b). Die vorliegende Studie nimmt zwar eine exakte zeitliche Analyse des Mitralklappen-Tenting vor, ist aber ungenau im Hinblick auf Lokalisation und pathomechanistische Aspekte. Auf eine Papillarmuskelanalyse wurde aufgrund einer starken Untersucherabhängigkeit verzichtet.

Mit der zweiten Methode konnte mit guter Präzision ($\pm 1,3$ ml) eine differenzierte Berechnung des TV und der TH vorgenommen werden. Die TH berechnet sich dabei als Distanz des Lotes zwischen dem AP-Diameter und einem Punkt auf der MK-Schließungslinie und ist damit stärker beeinflussbar durch unterschiedliche Lokalisationen eines Prolaps oder ballonierender Segelanteile. Dies wird besonders deutlich in der Patientengruppe M. Barlow, die enddiastolisch im Mittel zwar eine TH von $3,3 \pm 2,7$ mm, jedoch kein TV aufwies; entsprechend ist auch die Varianz der Messwerte sowie die Intraobserver-Variabilität bei der TH im Vergleich zum TV größer. Die Messwerte sind zwar für beide Parameter konsistent und nachvollziehbar, im Hinblick auf die Präzision und Reproduzierbarkeit ist die Bestimmung des TV jedoch der TH vorzuziehen. Patienten mit degenerativ bedingter MI und exzessiver Segelmobilität zeigen bei M. Barlow stärker als bei FED eine Abnahme des TV und der TH im Vergleich zur Kontrollgruppe, während die Messwerte für die funktionellen MI-Formen erwartungsgemäß aufgrund eines restriktiven apikalen Papillarmuskelzuges signifikant vergrößert sind.

Aufgrund ausgedehnten Prolabierens oder Ballonierens multipler Segelanteile ist bei keinem der Patienten mit M. Barlow ein TV messbar; Patienten mit FED zeigen dagegen bei stärker lokalisiertem Prolaps weiterhin ein messbares TV. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist damit signifikant und eine Differenzierung anhand dieses Parameters bei hochgradiger MI möglich. Es ist jedoch fraglich, ob eine Unterscheidung beider Entitäten anhand des TV bei weniger stark ausgeprägtem Segelprolaps und geringerem Insuffizienzgrad noch möglich ist. Dies muss in weitergehenden Analysen, die die Aus-

wirkungen des Schweregrades des MI mitberücksichtigen, untersucht werden.

Chandra et al. zeigen in ihrer Studie eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen den degenerativen MI-Formen anhand des Ballonierens, das bei M. Barlow stärker ausgeprägt ist als bei FED (Chandra et al., 2011). Eine Berechnung dieses Billowing-Volumens war mit der verwendeten Software nicht möglich; die vorliegende Analyse bekräftigt dennoch die Ergebnisse einer stärker exzessiven Segelmobilität bei M. Barlow im Vergleich zu FED; die Abnahme des TV ist in Analogie zu einer Vergrößerung des Ballonierens zu sehen. Welcher der beiden Parameter die stärkere diagnostische Aussagekraft hat, muss in einer vergleichenden Analyse untersucht werden.

Im Hinblick auf die restriktive Segelmobilität bei den funktionellen MI-Formen konnte eine gute Korrelation des maximalen systolischen TV mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen gezeigt werden. Diese erklärt sich durch die zunehmende Verlagerung der Papillarmuskeln nach apikal im Rahmen der Ventrikelvergrößerung und Ventrikeldeformation; der dadurch verstärkte Zug überträgt sich über die Chordae auf die Mitralsegel (tethering). Aufgrund der gleichzeitig verminderten Longitudinalbewegung des MA während der Systole bei den funktionellen MI-Formen, war auch die fraktionelle TV-Änderung im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert.

4.3 Mitralsegel

Voraussetzung für die differenziertere TV-Analyse im zweiten Teil der Studie war ein präzises Speckle Tracking der Mitralsegel, deren systolische Flächenänderung mit einem Algorithmus analog zur MA-Fläche gemessen wurde. Statische und dynamische Veränderungen im Sinne einer vergrößerten Segelfläche in einzelnen Segmenten sowie die Segelflächenänderung über die Systole sind dabei abhängig von der Lokalisation pathologischer Veränderungen. So ist die typische Lokalisation eines Mitralsegelprolaps bei FED im Segment P2.

Bei Patienten mit M. Barlow ist typischerweise der gesamte Mitralklappenapparat von den pathomorphologischen Veränderungen betroffen (Anyanwu und Adams, 2007).

Die Segelflächen waren bei der Patientengruppe mit M. Barlow entsprechend am stärksten vergrößert und anterior war dieser Flächenunterschied im Mittel auch zur Patientengruppe FED signifikant. Bei beiden Patientengruppen war jedoch vornehmlich das posteriore Mitralsegel betroffen. Daraus resultierte im Mittel ein umgekehrtes Flächenverhältnis. Für die Patienten mit FED war dieser Unterschied signifikant. Für die Ab-

grenzung von Patienten mit M. Barlow ist dieses Kriterium aber nur unzureichend geeignet, da auch diese Patienten eine Vergrößerung der posterioren Segelfläche zeigen.

Die Segelflächendynamik bei Patienten der Kontrollgruppe im Sinne einer systolischen Verkleinerung lässt sich möglicherweise auf die verstärkte Koaptation der Segelränder zurückführen, die von der Speckle Tracking-Software als Verkleinerung der Segelfläche detektiert wird. Bei Patienten mit FED war diese systolische Segelflächenverkleinerung im -von degenerativen Veränderungen betroffenen- PMS deutlich reduziert und war möglicherweise Ausdruck einer verringerten Koaptation. Dies erklärt auch die verminderte Flächenkontraktion bei den Patienten mit funktioneller MI.

In der Patientengruppe M. Barlow waren hingegen zum Teil gegensätzliche Bewegungsmuster der Flächendynamik zu erkennen. Letztere ist möglicherweise Ausdruck einer Inhomogenität dieser Patientengruppe oder aber liegt in lokoregionär unterschiedlicher Dynamik begründet. Ballonierende Segelanteile zeigten dabei am ehesten aufgrund einer gesteigerten Gewebselastizität im Rahmen der myxomatösen Veränderungen eine systolische Flächenvergrößerung, während andere Anteile eine physiologische Flächenkontraktion zeigten.

Das Ausmaß der Segelflächenvergrößerung kann also Hinweise auf die pathologische Entität geben, während die dynamische Analyse der Segelflächen gleichzeitig als indirektes Kriterium Rückschlüsse über die Qualität der Koaptation erlaubt. Letztere wird allerdings durch andere Parameter wesentlich genauer erfasst (Ranganathan et al., 1970; Tsukiji et al., 2008).

Der Parameter der Koaptationslinie (CL) erwies sich in den Untersuchungen als wenig aussagekräftig. Entsprechend der Segelvergrößerung bei allen Pathologiegruppen war auch die Koaptationslinie verlängert und zeigte damit nur Redundanzen. Rückschlüsse auf die Kompetenz des Mitralklappenschlusses lassen sich dadurch aber nicht ziehen. Hierfür haben sich in anderen Studien Parameter mit besserer Aussagekraft etabliert, da für den Mitralklappenschluss weniger die Länge der Segeladaptation in der transversalen Ebene als viel mehr die Koaptationshöhe in der frontalen Ebene entscheidend ist (Ranganathan et al., 1970; Tsukiji et al., 2008).

4.4 Postoperative Befunde

Die Bedeutung der Mitralannuloplastie mittels eines prosthetischen Mitralrings für eine langfristige, erfolgreiche Therapie der MI, insbesondere bei Patienten mit degenerativer Ursache, ist in verschiedenen Studien bereits gezeigt worden (Flameng et al., 2008; Gilinov et al., 1998). Die Auswahl des Annuloplastieringes hängt von der pathologischen Entität ab.

Die Bewegungen und dynamischen Veränderungen der MA-Form und -Geometrie während des Herzzyklus legen nahe, dass flexible Ringsysteme den Anforderungen an eine möglichst physiologische MA-Dynamik stärker gerecht werden können. In Studien anderer Arbeitsgruppen zeigten Patienten nach Implantation eines flexiblen Annuloplastie-Ringes im Vergleich eine bessere EF und eine größere Mitralöffnungsfläche; ein Überlebensvorteil konnte bislang aber nicht belegt werden (Hu und Zhao, 2011). Auch zeigten Patienten mit funktioneller MI nach Implantationen starrer Ringsysteme bessere Langzeitergebnisse (Silberman et al., 2009; Spoor et al., 2006). In vitro konnte gleichzeitig beobachtet werden, dass sattelförmige Ringsysteme gegenüber flachen eine gleichmäßigere Kraftverteilung auf das Myokard bewerkstelligen (Jensen et al., 2008).

Dem Geofom-Ring wird gegenüber dem Physio-Ringsystem eine vergleichsweise stärkere Reduktion des AP-Diameters zugeschrieben (Armen et al., 2009). Dies verdeutlicht, dass die Geometrie und Dimensionen des MA durch die verschiedenen Annuloplastie-Systeme unterschiedlich beeinflusst werden. Bei der vorliegenden Analyse der systolischen MA-Dynamik wurden daher nur Patienten mit gleichen Annuloplastie-Systemen untersucht.

Einschränkend muss vorab erwähnt werden, dass die vorliegenden Follow-Up Untersuchungen weniger als drei Monate nach der Rekonstruktion erfolgten und damit nur kurzfristige postoperative Erfolgskontrollen darstellen. Ob das Rekonstruktionsergebnis auch langfristig zufrieden stellend bleibt, ist offen. Auch ist zu erwarten, dass sich die MA-Indizes und deren Dynamik im Rahmen des linksventrikulären Remodeling noch weiter verändern werden. Zum Zeitpunkt der postoperativen Kontrolle zeigten jedoch alle eingeschlossenen Probanden ein gutes Rekonstruktionsergebnis ohne relevante residuelle Mitralinsuffizienz.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden komplette und inkomplette Annuloplastie-Systeme implantiert. Bei allen Patienten wurden dadurch eine deutliche Re-

duktion der MA-Fläche und eine Verkleinerung des AP- und CC-Diameters erzielt. Der pathologische Verlust der sphärischen Geometrie wurde kompensiert und die Ellipsenform gestärkt. Auch die Sattelform konnte im Mittel über alle Patienten deutlich verbessert werden.

Neben diesen Veränderungen statischer Messgrößen, konnte auch die Dynamik einzelner Parameter positiv beeinflusst werden.

Bei den Patienten mit degenerativer MI war die systolische Verkürzung des MA-Diameters in der AP-Achse reduziert, während sie im Fall des Patienten mit ischämisch bedingter MI postoperativ stärker ausgeprägt war. In den ersten beiden Fällen kann die pathologische inverse Dynamik also durch die Raffung im Rahmen der Annuloplastie verbessert werden, während diese keinen Effekt auf das durch den Infarkt gestörte posteriore Ventrikelmyokard hat. Eine Verbesserung der systolischen MA-Flächenkontraktion resultierte vornehmlich aus der stärkeren Verkürzung in der interkommissuralen Achse. Neben der generellen Raffung der MA-Fläche kann also auch eine Verbesserung der Dynamik nach Mitralannuloplastie beobachtet werden.

Eine Verzögerung bis zum Erreichen der minimalen MA-Fläche bestand bei den Patienten mit M. Barlow, FED und ischämischer MI zwar weiterhin, war aber weniger stark ausgeprägt und beeinträchtigte den kompetenten Mitralklappenschluss nicht. Gleichzeitig war die frühsystolische Entschleunigung des MA bei den beiden Patienten mit degenerativer MI postoperativ aufgehoben. Auch bei dem Patienten mit ISC wurde das MA-Geschwindigkeitsmaximum frühzeitiger erreicht. In der longitudinalen Achse wurde die MA-Beschleunigung durch die Annuloplastie also verbessert und war möglicherweise für eine frühsystolische MA-Flächenkontraktion mitverantwortlich. Möglicherweise spielt die Dauer bis zum Erreichen der minimalen MA-Fläche also eine entscheidende Rolle und eine frühzeitige systolische MA-Flächenreduktion ist essentiell für den kompetenten Mitralklappenschluss. Die Beschleunigung des MA ist dabei im Vergleich zu der maximalen MA-Geschwindigkeit von übergeordneter Bedeutung. Wie die Korrelationsanalysen zeigen, hängt die MA-Beschleunigung dabei stark von der enddiastolischen Dilatation der MA-Fläche ab, die im Rahmen der restriktiven Annuloplastie suffizient therapiert werden kann.

Die EF war gegenüber den präoperativen Befunden gleichzeitig leicht vermindert, was durch den Wegfall des Regurgitationsvolumens erklärbar ist.

Besonders auffällig ist auch die Änderung der Stellung zwischen der Mitral- und Aortenklappenebenen nach Mitralklappenrekonstruktion über alle drei untersuchten MI-Entitäten mit einer frühsystolischen Verkleinerung des MA-Ao und verminderten gesamtsystolischen Abflachung. Bereits präoperativ konnte bei einzelnen Patienten über alle Pathologiegruppen eine pathologische frühsystolische Annäherung beider Klappenebenen beobachtet werden. Diese Dynamik wurde durch das implantierte Annuloplastie-Ringsystem, ungeachtet der therapierten pathologischen Entität, noch verstärkt. Die Implikationen dieser Veränderungen können anhand der vorliegenden Analysen nicht beantwortet werden. Ein reziprokes dynamisches Verhalten der Mitral- und Aortenannuli während der Systole wurde bereits oben erwähnt. Die im Rahmen der MI kompromittierte MA-Flächenpulsatilität wurde durch die Annuloplastie verbessert; dies widerspricht den Befunden von Veronesi et al., die eine Abhängigkeit der Dynamik des MA-Ao von der MA-Flächenpulsatilität konstatieren (Veronesi et al., 2012). Hingegen scheinen sehr wohl die anatomisch strukturellen Veränderungen durch die operative Rekonstruktion Einfluss auf die Kopplung der beiden Klappenebenen zu haben, während funktionelle Alterationen des Myokards zwar generell eine Abflachung zwischen beiden Ebenen verursachen, die Dynamik des Winkelmasses aber nicht beeinträchtigen.

5. Limitationen

Die vorliegende Datenanalyse wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie durchgeführt. Ihre Aussagekraft ist dadurch limitiert. Primäres Ziel der Arbeit war eine detaillierte Analyse und ein grundlegender Vergleich der MA-Dynamik bei verschiedenen ätiologischen Erscheinungsformen hochgradiger Mitralinsuffizienz, wobei sowohl degenerative Formen als auch funktionelle Formen berücksichtigt wurden. Die nicht-invasive transthorakale 3D-Echokardiographie wurde dabei dem transösophagealen Zugang vorgezogen, trotz ihrer geringeren Präzision insbesondere bei der Lokalisation eines Mitralsegelprolaps (Pepi et al., 2006). Eine vollständige Darstellung des MA während des gesamten Herzzyklus bei gleichzeitig guter räumlicher und zeitlicher Auflösung war jedoch auch mit dieser Methodik bei geringerem Zeitaufwand möglich.

Da eine eindeutige ätiologische Zuordnung anhand klinischer und echokardiographischer Befunde insbesondere bei Patienten mit degenerativen Formen nur bei höhergradiger MI ausreichend zuverlässig vorgenommen werden kann, wurden nur Patienten mit Schweregrad III der MI in die Studie eingeschlossen (Badano et al., 2011). Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte dabei anhand 2D-Farbdoppler-echokardiographischer Untersuchungen mittels Bestimmung der PISA und V. contracta, entsprechend den Empfehlungen der ASE. Diese Berechnungen unterliegen aber Einschränkungen aufgrund indirekter und ungenauer Messungen und möglicher asymmetrischer Regurgitationsjets (Buck und Erbel, 2006). Exaktere 3D-echokardiographische Farbdopplermessungen waren für die Studie nicht verfügbar. Inwiefern der Schweregrad der MI darüber hinaus Einfluss auf die MA-Dynamik hat, kann die vorliegende Arbeit nicht beantworten.

Die Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten war durch die hohen Anforderungen bei den Einschlusskriterien mit 49 Probanden klein. Ein limitierender Faktor war die transthorakale apikale Schallbarkeit und erzielte Bildqualität, die neben der eindeutigen Zuordnung zu einer der ätiologischen Subgruppen, ein wichtiges Einschlusskriterium bei der Aufnahme in die Studie war.

Bei allen Patienten der Kontrollgruppe war dabei eine echokardiographische Untersuchung indiziert; die Kontrollgruppe stellt also kein repräsentatives gesundes Probandenkollektiv dar; lediglich eine klinisch relevante Mitralklappenpathologie und eine Ein-

schränkung der linksventrikulären Herzfunktion wurden vor Aufnahme in die Studie ausgeschlossen; bei 3 Patienten war eine Mitralinsuffizienz Grad I nachweisbar, aber ohne klinische Bedeutung.

Die Patienten wurden zum Teil an verschiedenen herzchirurgischen Zentren operativ versorgt. Die intraoperativen Befunde der Mitralklappenpathologie standen als Goldstandard zur Unterscheidung zwischen M. Barlow und FED aber nicht für alle Patienten zur Verfügung. Daher wurden der Klassifikation klinische und echokardiographische Befunde zu Grunde gelegt. Entsprechend hoch waren die Anforderungen an die präoperativen Befunde um eine korrekte Zuordnung zu den ätiologischen Formen zu gewährleisten. Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen anhand der Übereinstimmung genannter klinischer als auch echokardiographischer Kriterien eine eindeutige Klassifikation erfolgen konnte. Objektive pathologische Kriterien müssen in weitergehenden Analysen berücksichtigt werden.

Für die Einteilung der Patienten mit funktioneller MI wurden klinische, echokardiographische und koronarangiographische Befunde verwendet. Für die Gruppe ischämische MI wurde der subjektive Nachweis regionaler Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie durch koronarangiographische Befunde objektiviert. Dabei wurden nur Patienten mit Hinterwandinfarkt in die Studie eingeschlossen. Ob sich die Dynamik des MA bei Patienten mit Vorderwandinfarkt davon unterscheidet, muss in weitergehenden Studien untersucht werden.

Der erste Teil der vorliegenden Studie konnte bereits auffallende Unterschiede zwischen den verschiedenen ätiologischen Erscheinungsformen der MI aufzeigen. Die Analyse bezog sich dabei auf aufwendige über einen gesamten Herzzyklus gemittelte Berechnungen. Anschließend wurden Systole und Diastole getrennt analysiert. Dabei zeigte sich, dass statische Messungen zu definierten Zeiten während des Herzzyklus der Dynamik des MA nicht gerecht wurden und das MA-Verhalten nur unvollständig beschreiben konnten. Um die zeitlichen Veränderungen zu präzisieren wurde daher eine Methode verwendet, die ein 1-Kanal-EKG in die Speckle Tracking-Analyse integrierte und so eine Zeitskala generierte.

Bei der statistischen Analyse stellte sich prinzipiell die Frage nach vergleichbaren

Messwerten. Um sowohl statische als auch dynamische Aspekte zu berücksichtigen wurden neben den enddiastolischen und endsystolischen Messwerten auch für 10 systolische Zeitpunkte interpoliert und relative wie auch absolute Messwertänderungen nach Normierung bezüglich der Herzfrequenz analysiert. Dieses Vorgehen ist entsprechend anfällig für systemische methodische Messfehler. Um einerseits die Systole ausreichend detailliert zu beschreiben und andererseits -limitiert durch die zeitliche Auflösung der Datensätze- keine größeren Verzerrungen durch die Interpolation zu verursachen, wurden für jeden Datensatz 11 vergleichbare Werte ermittelt; die vorliegende Studie bildet die systolische Dynamik damit im Vergleich zu anderen Arbeiten wesentlich detaillierter ab.

Dieses Vorgehen, die interpolierten Werte zu den Einzelzeiten zu mitteln, kann prinzipiell in Frage gestellt werden, da es ebenfalls anfällig für Ausreißer ist, und Annahmen zu dynamischen Änderungen dadurch verfälscht werden.

Insbesondere für die detaillierte Analyse der Systole im zweiten Teil der Studie die Frame Rate bei 2 Patienten aufgrund einer Verkürzung der Systole nicht ausreichend, um jeweils zwischen 2 Messwerten interpolieren zu können. Bei diesen Probanden wurde anhand von 4 Frames für 10 Zeitpunkte interpoliert, um eine vergleichende dynamische Analyse durchzuführen; die Messergebnisse unterliegen einem entsprechend großen systematischen Fehler.

Um Einflüssen der Körpergröße bzw. Körperoberfläche auf die Herzanatomie gerecht zu werden, wurde bei der Analyse zwar eine Normierung bezüglich der BSA vorgenommen; eine mögliche Altersabhängigkeit der MA-Flächendimensionen wurde allerdings nicht berücksichtigt.

Für die chirurgische Rekonstruktion der insuffizienten Mitralklappe stehen zahlreiche Operationstechniken zur Verfügung, die gewöhnlich mit der Implantation eines Annuloplastie-Ringes verbunden sind; für die Auswahl steht eine Vielzahl unterschiedlicher Ringsysteme zur Verfügung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten beispielhaft bei 3 Patienten, bei denen gleiche Mitralannuloplastie-Ringsysteme implantiert wurden, postoperative Echokardiographie-Befunde erhoben werden und die Veränderungen der Dynamik des MA durch die Mitralklappenrekonstruktion untersucht werden. Es handelt sich dabei um Fallbeispiele, die individuelle Befunde darstellen und keinesfalls verallgemeinerungsfähig sind.

6. Ausblick: Klinische Implementierung der Methode

Im Rahmen der Arbeit mit der Software für das Speckle Tracking wurden initial etwa 400 Datensätze analysiert und ausgewertet, wobei zum einen das Programm noch modifiziert wurde, und zum anderen eine wesentliche zeitliche Verbesserung und Steigerung der persönlichen Fertigkeiten mit dem System zu verzeichnen war, die sich erst nach etwa 200 Datensätzen nicht mehr wesentlich veränderte. Der Speckle Tracking-Algorithmus stützte sich dabei laut Softwarehersteller allein auf das manuell definierte MA-Modell. Im Anfangsstadium wurde der MA dabei nur in 8 Ebenen abgegrenzt. Das daraus resultierende Tracking war allerdings sehr unbefriedigend und stimmte im Vergleich des MA-Modells mit den echokardiographischen Datensätzen nicht mit der wahren MA-Dynamik überein. Die Intraobserver-Variabilität war entsprechend groß. Um die Präzision und Reliabilität der Analyse zu verbessern, wurde die Zahl der Ebenen, in denen der MA definiert wurde, sukzessive gesteigert und dann die getrackten Punkte in einzelnen Frames mit den Originaldatensätzen verglichen. Bei 18 Ebenen konnte durch eine weitere Steigerung der Zahl der Begrenzungspunkte keine weitere Verbesserung der Präzision und keine weitere Reduzierung der Intraobserver-Variabilität erzielt werden.

Unter Berücksichtigung der MA-Anatomie wurden zur Kontrolle im 3D-Originaldatensatz manuelle statische Nachmessungen enddiastolisch und endsystolisch zunächst der CC- und orthogonal der AP-Diameter vorgenommen und die Präzision des Systems für diese Parameter bestimmt. Ein Vergleich mit den Messwerten der Speckle Tracking-Analyse ergab dabei vernachlässigbare Abweichungen im 1/10tel-Millimeterbereich. Ein unmittelbarer Vergleich des dynamischen MA-Modells mit manuellen Messungen in der Schnittrekonstruktion des 3D-Originaldatensatzes unter gleichen Bedingungen zeigte aber, dass sich insbesondere in diastolischen Frames für den AP- und CC-Durchmesser größere Werte ergaben als bei manueller Kontrollmessung. Diese Differenzen waren umso größer, je stärker die MA-Dilatation ausgeprägt war. Die Präzision des Speckle Trackings nahm also bei zunehmender MA-Dilatation über die Diastole ab.

Die Präzision des Speckle Tracking war gleichzeitig durch die begrenzte zeitliche Auflösung der 3D-Datensätze von im Mittel 27 ± 7 FpS limitiert. Insbesondere war das maximale Bildauflösungsvermögen des zunächst verwendeten Speckle Tracking-Programms

begrenzt, sodass die hoch auflösenden originalen Volumendatensätze bei einigen Patienten nicht mit gleicher Bildqualität importiert und archiviert werden konnten. Der Verlust des Auflösungsvermögens machte sich besonders bei der Definition des posterioren MA-Anteils bemerkbar. Dessen Abgrenzung vom linken Ventrikelmyokard war schwieriger, da die fibröse Komponente des anterioren MA im posterioren Abschnitt fehlt.

Im zweiten Teil der Studie wurde eine modifizierte Software für die Speckle Tracking-Analyse verwendet, die aufgrund der beschriebenen Problematik nur die systolische MA-Dynamik analysierte und die Bearbeitungszeiten reduzierte. Dafür wurden laut Softwarehersteller Formmodelle des Mitralklappenapparates in den Speckle Tracking-Algorithmus integriert, sodass eine manuelle Definition des MA in zwei Ebenen bereits für die automatische Erstellung eines 3D-MA-Modells ausreichte. Die Modifikation des Speckle Tracking erlaubte eine Reduktion der Intraobserver-Variabilität. Zudem wurde der enddiastolische Frame automatisch als Referenzframe verwendet. Somit waren keine nachträglichen Berechnungen für den statistischen Vergleich der Messwerte der longitudinalen MA-Bewegung und der davon abgeleiteten MA-Geschwindigkeit notwendig.

Bezüglich der Intraobserver-Variabilität konnte insgesamt eine leichte Verbesserung der Reproduzierbarkeit erzielt werden, die den Ansprüchen an ein klinisch verwertbares diagnostisches Instrument jedoch weiterhin noch nicht genügen. Die Lernkurve des Untersuchers zeigte zwischen beiden Methoden keine Unterschiede; die Verbesserung der Reproduzierbarkeit im zweiten Studienteil kann nicht darauf zurückgeführt werden. Vielmehr ist eine verbesserte Präzision des Speckle Trackings verantwortlich für die stärkere Reliabilität der erhobenen Messwerte. Dennoch ist die Genauigkeit der Methodik insbesondere im Hinblick auf die Messungen des NPA stark verbesserungswürdig. Auch die Berechnung der MA-Dimensionen ist mit Abweichungen von über 2 cm^2 für eine präoperative Beurteilung und Auswahl der Größe des Annuloplastie-Ringes zu unpräzise. Eine präzisere Berechnung der Mitralsegelflächen wäre zur präoperativen Einschätzung der Resektionsnotwendigkeit ebenfalls wünschenswert.

Eine zusätzliche Validierung der Messungen durch Untersuchungen der Interobserver-Variabilität konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgenommen werden, da die Einweisung zur Anwendung des Systems zu aufwendig war.

Im Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit wurde durch die vollautomatische Definition des MA eine erhebliche Verkürzung der Prozessierungsdauer erreicht. So konnte die Bearbeitungsdauer eines Datensatzes mit der weiterentwickelten Software im Mittel von 35 Minuten auf 15 Minuten reduziert werden.

Vor Fertigstellung dieser Arbeit wurde von der Firma TomTec bereits eine neu überarbeitete Softwareversion zur dynamischen Mitralringanalyse kommerziell verfügbar gemacht. Inwiefern die Anwendung vereinfacht, die Präzision verbessert und der Analysefortgang modifiziert wurden, kann nicht beantwortet werden, da für die Studie nur die im Methodenteil beschriebenen beiden Betasoftwareversionen zur Verfügung standen.

7. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist ein häufiges, in schweren Fällen operationsbedürftiges Herzklappenitium. Unterschiedliche Ursachen sind dabei strukturell, funktionell und klinisch voneinander abgrenzbar. Im Hinblick auf die Therapieplanung ist eine ätiologische Einordnung wichtig. Der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung ist die Echokardiographie. Unter Verwendung neuer 3D-Techniken ist eine umfassende morphologische und funktionelle Analyse des kompromittierten Mitralklappenapparates auch bei transthorakalem Zugang möglich. In der vorliegenden Arbeit können mit zwei verschiedenen RT-3DE Speckle Tracking-Methoden Unterschiede der Mitralannulus-Dynamik bei den wichtigsten ätiologischen Entitäten einer hochgradigen Mitralinsuffizienz aufgezeigt werden, wobei die Implementierung einer Zeitskala z.B. anhand des EKG in die Datenanalyse essentiell für eine vollständige Beschreibung der MA-Dynamik ist, mit der ätiopathologische Unterschiede aufgezeigt werden können. Die benutzten Prototypen der Software zur alleinigen Anwendung bei 3D-TTE-Untersuchungen sind für einen Routineeinsatz derzeit aber sicher noch zu zeitaufwendig und führen auch nur bei exzellenter Bildqualität zu reproduzierbaren Befunden.

Die degenerativen MI-Formen zeigen eine ausgeprägte MA-Dilatation sowohl in der anterior-posterioren als auch interkommissuralen Richtung sowie eine Vergrößerung beider Mitralsegelflächen, die bei Patienten mit M. Barlow stärker ausgeprägt ist als bei FED. Unabhängig von der ätiologischen Erscheinungsform ist bei allen Patienten mit MI eine paradoxe MA-Dynamik in der AP-Achse zu beobachten, im Sinne einer systolischen Vergrößerung dieses Diameters. Bei den Patientengruppen mit degenerativer MI geht diese Dynamik mit einer gleichzeitig kontinuierlichen systolischen Stärkung der Sattelform einher, während bei Patienten mit funktioneller MI beide Parameter entkoppelt sind. Eine Differenzierung zwischen M. Barlow und FED ist aber nicht möglich.

Die physiologische Ellipsenform, sattelförmige Non-Planarität und Länge des MA-Umfanges sind während der Systole eng korrelierende Faktoren, die bei Patienten mit hochgradiger MI in gleicher Weise pathologisch verändert sind.

Patienten mit degenerativ bedingter MI zeigen in den Parametern des AP-Diameters, NPA und Tenting gleichsinnige pathologische Veränderungen der Dynamik; eine Unterscheidung der beiden Subgruppen ist aber nur anhand der MA-Fläche und des TV möglich: Für Patienten mit M. Barlow ist ein generalisiertes extensives Ballonieren und

Prolabieren der Mitralsegel mit einem Verlust des Tenting pathognomonisch, während bei Patienten mit FED weiterhin ein Tenting Volumen messbar ist. Die Parameter Segelfläche und TV sind dabei mit der zweiten Methode schnell und zuverlässig messbar und lassen statistisch eine Differenzierung zwischen M. Barlow und FED zu; eine Unterscheidung anhand der MA-Flächenparameter ist aufgrund großer interindividueller Messwertunterschiede fragwürdig.

Das ausgeprägte Ballonieren von Segelanteilen in der Patientengruppe mit M. Barlow ist mit einer systolischen Vergrößerung der Segelfläche verbunden, während in der Kontrollgruppe im Zuge der systolisch zunehmenden Koaptation eine Abnahme der Segelflächen beobachtet werden kann. Bei Patienten mit funktionell bedingter MI ist diese dynamische Segelflächenverkleinerung aufgrund der gestörten Koaptation reduziert.

Neben der linksventrikulären systolischen Myokardfunktion, die mit den Parametern der gesamtsystolischen MA-Flächenkontraktion, der maximalen longitudinalen MA-Bewegung und MA-Geschwindigkeit korreliert, spielt auch die MA-Größendimension eine Rolle für den kompetenten Mitralklappenschluss. Während bei den Patienten mit funktionell bedingter MI insbesondere die reduzierte Kontraktilität Einfluss auf die Klappeninsuffizienz hat, steht bei den Patienten mit FED und besonders M. Barlow die ausgeprägte MA-Dilatation im Vordergrund des Pathomechanismus. Die größeren MA-Dimensionen resultieren in einer größeren Trägheit; die verzögerte longitudinale MA-Beschleunigung ist mit einer späteren maximalen MA-Flächenkontraktion verbunden und ein entscheidender Faktor des kompromittierten Mitralklappenschlusses, während die absolute Longitudinalbewegung eine untergeordnete Rolle spielt.

Im Rahmen einer Mitralklappenrekonstruktion mit Implantation eines kompletten Ring-systems kann über alle untersuchten Subklassifikationen der MA verkürzt, die Sattelform gestärkt und die Ellipsenform verbessert werden. Die Stellung der linksventrikulären Ventilebenen flacht dabei weiter ab; darüber hinaus ist auch die physiologische Dynamik verändert und postoperativ sind, unabhängig von der Ätiologie, einheitlich neue Bewegungsmuster zu beobachten. Die MA-Flächenpulsatilität wird verbessert. Eine verzögerte MA-Beschleunigung kann im Rahmen der restriktiven Annuloplastie und damit verbundenen deutlichen Verkleinerung der enddiastolischen MA-Fläche rückgängig gemacht werden und ermöglicht eine frühere Flächenkontraktion des MA, die essentiell für einen kompetenten Mitralklappenschluss ist.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Entscheidungsbaum zur ätiologischen Einteilung der Patienten mit Mitralinsuffizienz. (CM: Kardiomyopathie; LV: linker Ventrikel; ECHO: 2D-/3D-Echokardiographie; KORO: Koronarangiographie; GE: Gefäßerkrankung; LV: Linker Ventrikel; WBS: Wandbewegungsstörung). 21
- Abb. 2: Bestimmung der linksventrikulären Funktion und des Insuffizienz-Schweregrads. Oben: 2D-echokardiographische Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und der Ejektionsfraktion (parasternaler Kurzachsenschnitt und apikaler 3-Kammerblick) und Beurteilung des Mitralklappenapparates im M-Mode (links). Unten links: Schweregradbestimmung der Mitralinsuffizienz (MI); Berechnung des maximalen Regurgitationsflusses und der Maximalgeschwindigkeit sowie der EROA anhand PISA und CW-Doppler. Unten rechts: 3D-echokardiographische Beurteilung des Mitralklappenapparates bei einem Patienten mit MI bei dilatativer Kardiomyopathie (Flip-Crop-Ansicht vom linken Ventrikel aus gesehen; der Datensatz wird dafür gedreht und die Mitralklappe überlagernde Strukturen werden ausgeblendet). 25
- Abb. 3: Visuelle Darstellung des Mitralklappenapparates am geteilten Bildschirm anhand orthoplaner Schnittrekonstruktionen sowie im Volumendatensatz im Rahmen der Mitralannulus (MA)-Analyse. Oben links: Definition des MA in der anterior-posterior (AP)- und orthogonalen Achse. Analog erfolgte die Definition des gesamten MA in 18 Ebenen. Oben rechts: Definition der Koaptationslinie in mehreren Ebenen. Unten links: Definition der Mitralsegel. Unten rechts: Speckle Tracking-generiertes MA-Modell. 28
- Abb. 4: Schematische Darstellung der berechneten Mitralannulus (MA)-Parameter. a) Anterior-posteriorer Durchmesser (Dia-AP), b) Anterolateral-posteromedialer Durchmesser (Dia-ALPM), c) Interkommissuraler Durchmesser (Dia-CC), d) MA-Umfang, e) MA-Fläche, f) Non-Planarität (non planar angle; NPA). 29
- Abb. 5: Benutzeroberfläche der modifizierten Speckle Tracking-Software. Oben links: Definition des Mitralannulus (MA) und des Aortenannulus (Ao). Unten links: Kontrolle der vollautomatisch getrackten Mitralsegel in mehreren Schnittebenen bei einem Patienten mit M. Barlow und ausgedehntem Ballonieren beider Segel. Oben rechts: Speckle Tracking-generiertes MA-Modell einschließlich des Ao (grün) bei einem Probanden ohne Mitralinsuffizienz. Die Segmente der Mitralsegel sind gemäß der Carpentier-Klassifikation benannt. Anteriorer (A) und posteriorer (P)

Sattelhochpunkt. Unten rechts: Projektion des MA-Modells auf den Volumendatensatz bei einem Patienten mit Fibroelastischer Defizienz und Prolaps des mittleren posterioren Segelsegmentes P2.....	32
Abb. 6: Schematische Darstellung der ergänzend bestimmten Parameter. Links: Bewegung des Mitralannulus (MA)-Zentrums in der longitudinalen Achse. Die MA-Geschwindigkeit wurde mittels Integration als 1. Ableitung dieser Bewegung berechnet. Mitte oben: Winkel zwischen Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao; A: Anteriores Sattelhorn; P: Posteriores Sattelhorn). Rechts oben: Posteriore Mitralsegelfläche (orange). Mitte unten: Tenting Höhe (TH) als Distanz zwischen den gelb markierten Punkten. Rechts unten: Von MA- und Segelflächen umschlossenes Tenting Volumen (TV; grün) im 2D-Schnittbild.....	33
Abb. 7: Boxplot der über den gesamten Herzzyklus (HZ) gemittelten Durchmesser in der anterior-posterioren (AP) und interkommissuralen (CC) Achse. Dilatation in beiden Ebenen bei allen Pathologiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei gleichzeitig stärker kreisförmiger Konfiguration und vergrößertem Sphärizitätsindex.....	44
Abb. 8: Box-Plot der phasengertrennt berechneten Mittelwerte der Mitralannulus (MA)-Fläche in den ätiologischen Subgruppen. Diastolische Flächendilatation bei allen untersuchten Probanden unabhängig der Pathologie. Mit Ausnahme der Patientengruppe M. Barlow sind diese zyklusabhängigen Messwertunterschiede signifikant (Wilcoxon-Test, $p < 0,05$).....	45
Abb. 9: Zeitdauer (t) bis zum Erreichen der minimalen Mitralannulus-Fläche (MA_{min}) in den ätiologischen Subgruppen. Signifikante Verzögerung der Flächenkontraktion bei allen Mitralinsuffizienz-Pathologieformen im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	47
Abb. 10: Links: Zeitverlauf der Änderungen des anterior-posterioren (AP)- (oben) und interkommissuralen (CC)- Diameters (unten). Dargestellt sind die mittleren prozentualen Messwertänderungen der Durchmesser im Vergleich zur Enddiastole (ED) in den einzelnen Pathologiegruppen während 11 systolischen Zeitpunkten. Inverse Bewegung des Mitralannulus (MA) und Verkürzung (positive Werte) in der AP-Achse bei allen ätiologischen MI-Formen. Die systolische Verkürzung des CC-Diameters ist bei den funktionellen MI-Formen reduziert. Rechts: Box Plots der fraktionellen systolischen Änderung (FC) der MA-Diameter in der AP- Achse (oben) und der CC- Achse (unten). Systolische Verkürzung des AP-Diameters bei allen MI-Formen im Gegensatz zur	

- Kontrollgruppe. Statistisch signifikante Unterschiede im direkten Mehrfachvergleich sind symbolisch vermerkt (Tamhane T2; $p < 0,05$; †: Kontrolle, ■: M. Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC)..... 49
- Abb. 11: Dynamischer Verlauf des Sphäritätsindex über die Systole. Vergleichende Darstellung der mittleren prozentualen Änderungen gegenüber der Enddiastole (ED) zu 11 Zeitpunkten. Deutliche endsystolische (ES) Betonung der Kreisform in der Kontrollgruppe, die bei den einzelnen Pathologieformen der Mitralinsuffizienz (MI) unterschiedlich stark aufgehoben ist. Bei Patienten mit funktioneller MI wird im Gegensatz zu den degenerativen Formen die inverse Mitralannulus (MA)-Dynamik in anterior-posteriorer Richtung nicht durch die Verkürzung in der orthogonalen Ebene kompensiert. Rechts: Schematische Darstellung der MA-Konfiguration. 50
- Abb. 12: Darstellung der positiven Korrelation zwischen den Parametern Mitralannulus (MA)-Umfang, Non-Planarität (non planar angle; NPA) und Sphärität im 3D-Streudiagramm der Messwerte. Es sind jeweils die über die Systole gemittelten Werte gegeneinander aufgetragen. 51
- Abb. 13: Oben: 4 Frames aus dem Datensatz eines Probanden der Kontrollgruppe (non planar angle; NPA schematisch dargestellt). Unten links: Dynamische Veränderung des NPA während der Systole, dargestellt als interpolierte mittlere prozentuale Änderung von den enddiastolischen Messwerten zu 10 Zeitpunkten. Die frühsystolische Verstärkung der Sattelform bei gesamtsystolischer Mitralannulus (MA)-Abflachung in der Kontrollgruppe ist bei Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz (MI) verzögert. Bei degenerativ bedingter MI ist die Sattelform endsystolisch verstärkt. Unten rechts: Boxplot der systolischen fraktionellen Änderung (FC) des Winkels. Diese ist bei den degenerativen MI-Formen positiv und damit signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert (Tamhane T2; $p < 0,05$; †: Kontrollgruppe). 53
- Abb. 14: Korrelation der prozentualen systolischen Änderung des anterior-posterioren Mitralannulus-Durchmessers (AP) und des non planar angle (NPA) gegenüber der Enddiastole (ED). Eine Verstärkung der Sattelform ist mit einer Annäherung der beiden Sattelhochpunkte verbunden; für Patienten mit funktionell bedingter Mitralinsuffizienz trifft dies nicht zu. 54
- Abb. 15: Korrelation der Dauer (t) bis zum Erreichen der systolischen Maximalgeschwindigkeit (v_{max}) des Mitralannulus (MA) in der longitudinalen Achse und

der enddiastolischen (ED) MA-Fläche. Je stärker die enddiastolische Dilatation des MA, desto später wird das Geschwindigkeitsmaximum erreicht.....	56
Abb. 16: Korrelation der systolischen fraktionellen Änderung (FC) der Mitralannulus (MA)-Fläche und der maximalen MA-Geschwindigkeit (V_{max}) und -Bewegung (Displacement; Displ.) in der longitudinalen Achse.	57
Abb. 17: Oben: 3D-Volumendatensatz mit 6 Frames eines Patienten mit FED zur Veranschaulichung der longitudinalen MA-Bewegung. Links: Systolischer Geschwindigkeitszeitverlauf des Mitralannulus (MA) in den einzelnen Patientengruppen. Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte der MA-Geschwindigkeit (V) zu 11 Zeitpunkten (ED: Enddiastole; ES: Endsystole). Das Geschwindigkeitsmaximum (V_{max}) wurde bei allen Patientengruppen mit Mitralinsuffizienz (MI) verspätet erreicht. Patienten mit degenerativ bedingter MI zeigten im Gegensatz zu den funktionellen MI-Formen und der Kontrollgruppe eine frühsystolische Geschwindigkeitsabnahme (t=10 %, t=20 %) gegenüber der ED. Rechts: Boxplot der Zeitdauer bis zum Erreichen des systolischen Geschwindigkeitsmaximums (t V_{max}). Die Verzögerung ist bei degenerativen MI-Formen stärker ausgeprägt als bei funktionell bedingter MI. (†: Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe; Tamhane T2-Test, p<0,05).....	58
Abb. 18: Oben: Repräsentative Darstellung der systolischen Dynamik der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao) bei einem Probanden der Kontrollgruppe (4 systolische Frames; MA-Ao nachträglich schematisiert). Unten links: Boxplot der Zeitdauer (t) bis zum Erreichen des minimalen (blau) und maximalen (rot) Winkels zwischen der Ao- und MA-Ebene. Enddiastolisches Minimum bei allen Probanden der Kontrollgruppe; die Dauer bis zum Erreichen des frühsystolischen Minimalwertes ist bei den funktionellen Mitralinsuffizienz (MI)-Formen im Mittel stärker verzögert als bei degenerativen. Unten rechts: Boxplot der gesamtsystolischen prozentualen Änderung des Winkels (FC). Systolische Abflachung bei den Probanden ohne MI. Die endsystolische Abflachung ist im Mittel bei den beiden degenerativen MI-Formen stärker ausgeprägt.	60
Abb. 19: Box-Plot der über die Systole gemittelten anterioren (AMS) und posterioren Mitralsegelfläche (PMS). Umgekehrtes Flächenverhältnis bei M. Barlow (p=0,091) und FED (p=0,023) im Vergleich zur Kontrollgruppe (†: Statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe; Tamhane T2-Test, p<0,05).....	62

- Abb. 20: Sowohl das Tenting Volumen (TV) als auch die Tenting Höhe (TH) sind im systolischen Mittel bei funktioneller Mitralinsuffizienz (MI) signifikant vergrößert gegenüber der Kontrollgruppe und den degenerativen MI-Formen. Das TV ist bei M. Barlow nicht messbar klein; die mittlere TH ist signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe; Patienten mit FED zeigen dagegen in beiden Parametern nur leicht verminderte Messwerte. Statistisch signifikante Unterschiede (Tamhane T2-Test, $p < 0,05$) im Vergleich zu anderen Patientengruppen sind symbolisch vermerkt (■: M. Barlow, ●: FED, □: DCM, ○: ISC, †: Kontrollgruppe)..... 66
- Abb. 21: Bland-Altman-Plots für die mit beiden Speckle Tracking-Methoden erhobenen Parameter der Mitralannulus (MA)-Durchmesser (AP: Anterior-posterior; CC: Interkommissural) und der MA-Sattelform (NPA: Non planar angle). Die Übereinstimmungsgrenzen sind als gestrichelte Hilfslinien eingezeichnet..... 68
- Abb. 22: Vergleichende Boxplots der prä- und postoperativen systolischen Mittelwerte für die Parameter der Mitralannulus (MA)-Fläche (links) und -Sphärizität (rechts). Signifikante Flächenreduktion und Stärkung der Ellipsenform (beide $p < 0,05$) des MA durch die operative Rekonstruktion..... 70
- Abb. 23: Vergleichende Boxplots der prä- und postoperativen Befunde für die Parameter non planar angle (NPA; links) und die Stellung der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao; rechts). Die sattelförmige Konfiguration ist postoperativ im systolischen Mittel gestärkt ($p < 0,05$), der Winkel zwischen der Mitral- und Aortenringebe dagegen abgeflacht. 71
- Abb. 24: Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Befunde der systolischen Dynamik des anterior-posterioren (AP)-Diameters (links) und des non planar angle (NPA; rechts) bei zwei Patienten mit degenerativ bedingter Mitralinsuffizienz. Nach operativer Rekonstruktion flachte der Mitralannulus gesamtsystolisch ab, nachdem präoperativ bei beiden Patienten eine kontinuierliche Verstärkung der Sattelform über die Systole zu beobachten gewesen war. (ED: Enddiastole; ES: Endsystole)..... 73
- Abb. 25: Vergleich der systolischen Dynamik beider Segelanteile vor (rot) und nach (schwarz) der operativen Mitralrekonstruktion bei einer Patientin mit M. Barlow mittels Carpentier Edwards Physioring. Postoperativ gesteigerte Flächenreduktion des anterioren Mitralsegels (AMS) bei inverser Flächendynamik und Abnahme der Segelfläche des posterioren Mitralsegels (PMS). ED: Enddiastole; ES: Endsystole..... 74

- Abb. 26: Vergleich der prä- und postoperativen Befunde für den systolischen Geschwindigkeits (V)- Zeitverlauf bei einem Patienten mit FED (grün) und einer Patientin mit M. Barlow (rot). Die initiale Entschleunigung des Mitralannulus (MA) ist postoperativ bei beiden Patienten aufgehoben. Sowohl die Patientin mit M. Barlow (ED: 7,3 mm/s; $\Delta t_{10\%}$: 10,0 mm/s; $\Delta t_{20\%}$: 14,7 mm/s) als auch der Patient mit FED (ED: 0,9 mm/s; $t_{10\%}$: 15,3 mm/s; $t_{20\%}$: 26,1 mm/s) zeigen frühsystolisch eine kontinuierliche Beschleunigung des MA; die Maximalgeschwindigkeit wird gleichzeitig früher während der Systole erreicht (ED: Enddiastole; ES: Endsystole). 75
- Abb. 27: Systolische Dynamik der Stellung der mitral-aortalen Annulusebenen (MA-Ao) bei einem Patienten mit FED (grün) und einer Patientin mit M. Barlow (rot). Auffällig ist die postoperativ beobachtete frühsystolische Abnahme des Winkelmaßes bei beiden Patienten bei gleichzeitig verminderter gesamtsystolischer fraktioneller Änderung im Vergleich zu den präoperativen Befunden (ED: Enddiastole; ES: Endsystole). 76
- Abb. 28: Vergleichende Darstellung der prä- (magenta) und postoperativen (schwarz) Befunde der systolischen Dynamik des Winkels zwischen Mitral- und Aortenannulus (MA-Ao) bei einem Patienten mit ISC. Postoperativ zeigt sich eine reduzierte gesamtsystolische Abflachung bei frühsystolischer stärkerer Anwinkelung beider Ebenen..... 78

9. Literaturverzeichnis

- Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 207-221
- Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 19: 90-96
- Armen T, Vandse R, Crestanello J, Raman S, Bickle K, Nathan N. Mechanisms of valve competency after mitral valve annuloplasty for ischaemic mitral regurgitation using the Geoform ring: insights from three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 74-81
- Badano L, Lang RM, Zamorano JL. *Textbook of Real-Time Three Dimensional Echocardiography*. London: Springer, 2011
- Balzer J, Lichtenberg A. Diagnose und Therapie der Mitralinsuffizienz. *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136: 2020,2022
- Bartel T, Müller S. *Echokardiographie: Lehrbuch und Atlas*. München: Urban & Fischer, Elsevier, 2006
- Berdajs D, Zünd G, Camenisch C, Schurr U, Turina MI, Genoni M. Annulus Fibrosus of the Mitral Valve: Reality or Myth. *J of Cardiac Surgery* 2007; 22: 406-409
- Beton DC, Brear SG, Edwards JD, Leonard JC. Mitral Valve Prolapse: An Assessment of Clinical Features, Associated Conditions and Prognosis. *QJM* 1983; 52: 150-164
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310
- Bollen BA, He Luo H, Oury JH, Rubenson DS, Savage RM, Duran CMG. Case 4- 2000 a systematic approach to intraoperative transesophageal echocardiographic evaluation of the mitral valve apparatus with anatomic correlation. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000; 14: 330-338

- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118: e523-661
- Boudoulas H, Sparks E, Wooley C. Mitral valvular regurgitation: etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz* 2006; 31: 6-13
- Buck T, Erbel R. Recent advances in diagnosis and therapy for mitral regurgitation. *Herz* 2006; 31: 1-5
- Buck T, Plicht B, Wenzel RR, Hunold P, Erbel R. Echokardiographische Flussquantifizierung zur Schweregradbestimmung von Klappeninsuffizienzen. *Herz* 2002; 27: 254-268
- Buck T, Plicht Br, Erbel R. Aktuelle Empfehlungen zur echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz. *Herz* 2006; 31: 30-37
- Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 323-337
- Chandra S, Salgo IS, Sugeng L, Weinert L, Tsang W, Takeuchi M, Spencer KT, O'Connor A, Cardinale M, Settlemier S, Mor-Avi V, Lang RM. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease Using Morphologic Analysis of Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Images / Clinical Perspective. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 24-32
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *J of the American Society of Echocardiography* 2003; 16: 1091-1110

- Daimon M, Saracino G, Fukuda S, Koyama Y, Kwan J, Song J-M, Agler DA, Gillinov AM, Thomas JD, Shiota T. Dynamic change of mitral annular geometry and motion in ischemic mitral regurgitation assessed by a computerized 3D echo method. *Echocardiography* 2010; 27: 1069-1077
- Daniel W, Baumgartner H, Gohlke-Barwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch K, Mugge A, Schafers H, Flachskampf F. Leitlinie Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 620-641
- Devereux RB. Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse. *Current Opinion in Cardiology* 1995; 10: 107-116
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373: 1382-1394
- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-883
- Enriquez-Sarano M, Loulmet D, Burkhoff D. The conundrum of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 487-489
- Erbel R, Kahlert P, Plicht B, Konorza T. Mitralklappeninsuffizienz. *Herz* 2009; 34: 423-425
- Flachskampf F. *Praxis der Echokardiographie*. Stuttgart: Thieme, 2002
- Flachskampf F, Daniel W. Mitralsuffizienz. *Der Internist* 2006; 47: 275-286
- Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiographie*. Stuttgart: Thieme, 2009
- Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipatti A, Levine RA, Weyman AE, Ameling W, Hanrath P, Thomas JD. Analysis of Shape and Motion of the Mitral Annulus in Subjects With and Without Cardiomyopathy by Echocardiographic 3-Dimensional Reconstruction. *J of the American Society of Echocardiography* 2000; 13: 277-287
- Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods M-C. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *The J of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008; 135: 274-282
- Frerker C, Schafer U, Schewel D, Kruger M, Malisius R, Schneider C, Geidel S, Bergmann M, Kuck K. Percutaneous approaches for mitral valve interventions - a real alternative technique for standard cardiac surgery? *Herz* 2009; 34: 444-450

- Garcia-Orta R, Moreno E, Vidal M, Ruiz-Lopez F, Oyonarte J, Lara J, Moreno T, Garcia-Fernandez M, Azpitarte J. Three-dimensional versus two-dimensional transesophageal echocardiography in mitral valve repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 4-12
- Gillinov A, Cosgrove D, Blackstone E, Diaz R, Arnold J, Lytle B, Smedira N, Sabik J, McCarthy P, Loop F. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 734-743
- Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, Galloway AC, Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clinical Genetics* 2007; 72: 288-295
- Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, Miller FA, Enriquez-Sarano M. Mitral Annular Dynamics in Myxomatous Valve Disease: New Insights With Real-Time 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation* 2010; 121: 1423-1431
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-1764
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132: e69-e73
- Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of Mitral Regurgitation Severity by Doppler Color Flow Mapping of the Vena Contracta. *Circulation* 1997; 95: 636-642
- Hirata K, Pulerwitz T, Sciacca R, Otsuka R, Oe Y, Fujikura K, Oe H, Hozumi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Di TM, Homma S. Clinical utility of new real time three-dimensional transthoracic echocardiography in assessment of mitral valve prolapse. *Echocardiography* 2008; 25: 482-488
- Hu X, Zhao Q. Systematic evaluation of the flexible and rigid annuloplasty ring after mitral valve repair for mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 480-487
- Hung J, Solis J, Guerrero J, Braithwaite G, Muratoglu O, Chaput M, Fernandez-Friera L, Handschumacher M, Wedeen V, Houser S, Vlahakes G, Levine R. A novel approach for reducing ischemic mitral regurgitation by injection of a polymer to reverse remodel and reposition displaced papillary muscles. *Circulation* 2008; 118: 263-269
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243

- Jensen MO, Jensen H, Smerup M, Levine RA, Yoganathan AP, Nygaard H, Hasenkam JM, Nielsen SL. Saddle-Shaped Mitral Valve Annuloplasty Rings Experience Lower Forces Compared With Flat Rings. *Circulation* 2008; 118: S250-255
- Kaplan SR, Bashein G, Sheehan FH, Legget ME, Munt B, Li X-N, Sivarajan M, Bolson EL, Zeppa M, Archa M, Martin RW. Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve. *American Heart J* 2000; 139: 378-387
- Kovalova S, Necas J. RT-3D TEE: Characteristics of Mitral Annulus Using Mitral Valve Quantification (MVQ) Program. *Echocardiography* 2011; 28: 461-467
- Kwan J, Jeon M-J, Kim D-H, Park K-S, Lee W-H. Does The Mitral Annulus Shrink or Enlarge During Systole? A Real-Time 3D Echocardiography Study. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 203-208
- Kwan J, Qin JX, Popovic ZB, Agler DA, Thomas JD, Shiota T. Geometric changes of mitral annulus assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: Becoming enlarged and less nonplanar in the anteroposterior direction during systole in proportion to global left ventricular systolic function. *J of the American Society of Echocardiography* 2004; 17: 1179-1184
- Kwan J, Shiota T, Agler DA, Popovic ZB, Qin JX, Gillinov MA, Stewart WJ, Cosgrove DM, McCarthy PM, Thomas JD. Geometric Differences of the Mitral Apparatus Between Ischemic and Dilated Cardiomyopathy With Significant Mitral Regurgitation: Real-Time Three-Dimensional Echocardiography Study. *Circulation* 2003; 107: 1135-1140
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 307-332
- Lansac E, Lim KH, Shomura Y, Goetz WA, Lim HS, Rice NT, Saber H, Duran CMG. Dynamic balance of the aortomitral junction. *The J of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002; 123: 911-918
- Levine R, Handschumacher M, Sanfilippo A, Hagege A, Harrigan P, Marshall J, Weyman A. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1989; 80: 589-598
- Levine R, Triulzi M, Harrigan P, Weyman A. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987; 75: 756-767

- Leyh R, Jakob H. Current aspects of mitral valve repair in the surgical treatment of mitral valve insufficiency. *Herz* 2006; 31: 47-52
- Little S, Pirat B, Kumar R, Igo S, McCulloch M, Hartley C, Xu J, Zoghbi W. Three-dimensional color Doppler echocardiography for direct measurement of vena contracta area in mitral regurgitation: in vitro validation and clinical experience. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 695-704
- Little SH, Ben Zekry S, Lawrie GM, Zoghbi WA. Dynamic Annular Geometry and Function in Patients with Mitral Regurgitation: Insight From Three-Dimensional Annular Tracking. *J of the American Society of Echocardiography* 2011; 23: 872-879
- Maffessanti F, Marsan NA, Tamborini G, Sugeng L, Caiani EG, Gripari P, Alamanni F, Jeevanandam V, Lang RM, Pepi M. Quantitative Analysis of Mitral Valve Apparatus in Mitral Valve Prolapse Before and After Annuloplasty: A Three-Dimensional Intraoperative Transesophageal Study. *J of the American Society of Echocardiography* 2011; 24: 405-413
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux Gv, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J of the American Society of Echocardiography* 2011; 24: 277-313
- Mosteller R. Simplified Calculation of Body Surface Area *New England J of Medicine* 1987; 317: 1098
- O'Rourke RA, Crawford MH. The systolic click-murmur syndrome: Clinical recognition and management. *Current Problems in Cardiology* 1976; 1: 1-60
- Patel V, Ming Chon H, Nanda NC, Miller AP, Ligang F, Yelamanchili P, Mehmood F, Gupta M, Duncan K, Singh A, Rajdev S, Fan P, Naftel DC, McGiffin DC, Pacifico AD, Kirklin JK, Chang-Chyi L, Wei-Hsian Y, Mason-Shing Y, Chung-Yi C. Usefulness of Live/Real Time Three-Dimensional Transthoracic Echocardiography in the Identification of Individual Segment/Scallop Prolapse of the Mitral Valve. *Echocardiography* 2006; 23: 513-518

- Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, Galli CA, Sisillo E, Salvi L, Naliato M, Porqueddu M, Parolari A, Zanobini M, Alamanni F. Head-to-Head Comparison of Two- and Three-Dimensional Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in the Localization of Mitral Valve Prolapse. *J of the American College of Cardiology* 2006; 48: 2524-2530
- Ranganathan N, Lam JHC, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the Human Mitral Valve: II. The Valve Leaflets. *Circulation* 1970; 41: 459-467
- Rubenstein FMD, Reichart BMD, Letsou GVMD. Alternatives in selection of rings for mitral annuloplasty. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 136-139
- Ryan L, Jackson B, Parish L, Sakamoto H, Plappert T, Sutton M, Gorman J, Gorman R. Quantification and localization of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 839-834
- Salgo IS, Gorman JH, III, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, St John Sutton MG, Edmunds LH, Jr. Effect of Annular Shape on Leaflet Curvature in Reducing Mitral Leaflet Stress. *Circulation* 2002; 106: 711-717
- Schaff HV, Suri RM, Enriquez-Sarano M. Indications for Surgery in Degenerative Mitral Valve Disease. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 19: 97-102
- Silberman S, Klutstein MW, Sabag T, Oren A, Fink D, Merin O, Bitran D. Repair of Ischemic Mitral Regurgitation: Comparison Between Flexible and Rigid Annuloplasty Rings. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 87: 1721-1727
- Solis J, Sitges M, Levine RA, Hung J. Three-Dimensional Echocardiography. New Possibilities in Mitral Valve Assessment. *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)* 2009; 62: 188-198
- Sonne C, Sugeng L, Watanabe N, Weinert L, Saito K, Tsukiji M, Yoshida K, Takeuchi M, Mor-Avi V, Lang RM. Age and body surface area dependency of mitral valve and papillary apparatus parameters: assessment by real-time three-dimensional echocardiography. *European J of Echocardiography* 2009; 10: 287-294
- Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible Versus Nonflexible Mitral Valve Rings for Congestive Heart Failure: Differential Durability of Repair. *Circulation* 2006; 114: i67-i71
- Sugeng L, Coon P, Weinert L, Jolly N, Lammertin G, Bednarz JE, Thiele K, Lang RM. Use of Real-time 3-dimensional Transthoracic Echocardiography in the Evaluation of Mitral Valve Disease. *J of the American Society of Echocardiography* 2006; 19: 413-421

- Sutaria N, Northridge D, Masani N, Pandian N. Three dimensional echocardiography for the assessment of mitral valve disease. *Heart* 2000; 84: ii7-ii10
- Tamborini G, Muratori M, Maltagliati A, Galli CA, Naliato M, Zanobini M, Alamanni F, Salvi L, Sisillo E, Fiorentini C, Pepi M. Pre-operative transthoracic real-time three-dimensional echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: accuracy in cases with simple vs. complex prolapse lesions. *European J of Echocardiography* 2010; 11: 778-785
- Tsukiji M, Watanabe N, Yamaura Y, Okahashi N, Obase K, Neishi Y, Toyota E, Kawamoto T, Okura H, Ogasawara Y, Yoshida K. Three-dimensional quantitation of mitral valve coaptation by a novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 43-46
- Veronesi F, Caiani EG, Sugeng L, Fusini L, Tamborini G, Alamanni F, Pepi M, Lang RM. Effect of Mitral Valve Repair on Mitral-Aortic Coupling: A Real-Time Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *J of the American Society of Echocardiography* 2012; 25: 524-531
- Veronesi F CC, Sugeng L, Mor-Avi V, Caiani EG, Weinert L. A study of functional anatomy of aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 24-31
- Veronesi F, Corsi C, Sugeng L, Caiani E, Weinert L, Mor-Avi V, Cerutti S, Lamberti C, Lang R. Quantification of mitral apparatus dynamics in functional and ischemic mitral regurgitation using real-time 3-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 347-354
- Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Akasaka T, Yoshida K. Geometric deformity of the mitral annulus in patients with ischemic mitral regurgitation: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Heart Valve Dis* 2005 b; 14: 447-452
- Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Quantitation of mitral valve tenting in ischemic mitral regurgitation by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005 a; 45: 763-769
- Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y, Wada N, Kawamoto T, Toyota E, Akasaka T, Yoshida K. Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 2005 c; 112: i458-462

Yacoub MH, Kilner PJ, Birks EJ, Misfeld M. The aortic outflow and root: a tale of dynamism and crosstalk. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 37-43

Ziemer GH, A. *Herzchirurgie- Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Berlin: Springer, 2009

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

10. Danksagung

Diese Dissertationsarbeit entstand in der Abteilung für Kardiologie des St. Vinzenz Hospital Köln, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Wolfgang Fehske für die freundliche Überlassung des Themas und Erstellung der echokardiographischen Aufnahmen und die geduldige Betreuung und Unterstützung.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Frau Aude Westeel und Herrn Marcis Djelassi der Firma TomTec für die ausführliche Einarbeitung in die Speckle Tracking-Software und die immer freundliche und prompte Hilfe bei Fragen und technischen Problemen.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Herrn Michael Fickel für die schnelle und kompetente Hilfe bei Hardware-Problemen.

Herrn Jeremy Franklin vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität Köln möchte ich für die Beratung zur statistischen Auswertung danken.

Vielen Dank auch meiner Familie und Freunden für wertvolle Anregungen, Tipps und ihre Geduld beim Korrekturlesen.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Manuel Clemens Klingler
 Geburtsort: Reutlingen

Schulbildung

1990-1995	Altenburgschule, Stuttgart
1995	Schubart-Gymnasium Aalen
1996-2001	Kestnerschule Wetzlar
2001-2004	Goetheschule Wetzlar
06/2004	Abschluss des Abiturs

Zivildienst

07/2004 - 03/2005	Malteser Hilfsdienst Wetzlar e.V.
----------------------	-----------------------------------

Studium

04/2005	Immatrikulation für Humanmedizin an der Albertus-Magnus-Universität zu Köln
07/2007	1. Abschnitt Ärztliche Prüfung
08/2010-07/2011	Praktisches Jahr mit dem Wahlfach Anästhesiologie in London, Köln und Durban
11/2011	Abschluss Ärztliche Prüfung
01/2012	Approbation

Berufliche Laufbahn

seit 09/2012	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital
--------------	---