

Deutsches Herzzentrum München  
Des Freistaates Bayern  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Klinik an der Technischen Universität München

## **Erlauben echokardiographische Messungen die Bestimmung der Annuloplastieringgröße bei der Mitralklappenrekonstruktion?**

**Magdalena A. Erlebach**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-er der Dissertation:

1. Prof. Dr. Rüdiger Lange
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 04.01.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 07.11.2018 angenommen.

*Zu Ehren meiner Mama  
Für Papa und Andi*

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Anatomie der Mitralklappe .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Pathophysiologie und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz .....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Carpentier's funktionelle Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz.....	10
1.3.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.3.3 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz .....	12
<b>1.4 Chirurgische Therapie.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Ziel der Arbeit.....</b>	<b>17</b>
<b>3 Patientenauswahl und Methoden .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Patientenselektion und -einteilung.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Datenerhebung .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Echokardiographische Untersuchungsmethodik.....</b>	<b>20</b>
<b>3.4 Statistik.....</b>	<b>22</b>
3.4.1 Lineare Regression.....	22
3.4.2 Regressionsgleichung.....	22
3.4.3 Beta-Wert.....	23
3.4.4 Bestimmtheitsmaß.....	23
3.4.5 F-Test.....	23
3.4.6 T-Test .....	24
3.4.7 Fallzahl.....	24
3.4.8 Störgröße und Prüfung der Modellprämissen .....	24
<b>3.5 Anästhesie .....</b>	<b>28</b>
<b>3.6 Herzchirurgische Behandlung.....</b>	<b>29</b>
3.6.1 Rechts antero-laterale Thorakotomie.....	29
3.6.2 Mediane Sternotomie .....	30
3.6.3 Extrakorporale Zirkulation.....	30
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Ergebnisse der gebildeten Untergruppen .....</b>	<b>36</b>
4.1.1 Profile 3D und Degenerativ .....	36
4.1.2 Geoform und Funktionell.....	37
4.1.3 Physio II und Degenerativ.....	39
4.1.4 Future Ring und Degenerativ.....	40
4.1.5 Future Band und Degenerativ .....	42
<b>4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>43</b>
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>44</b>
<b>5.1 Die Behandlung der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 Studienergebnisse.....</b>	<b>47</b>
Tabelle 21 Future Band Ringgrößen.....	48
5.2.1 Studienlage Profile 3D™Ring von Medtronic .....	49
5.2.2 Studienlage CG Future®Band von Medtronic .....	49
<b>5.3 Aktuelle Sizing Strategien .....</b>	<b>50</b>
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>7 Limitationen.....</b>	<b>55</b>
Literaturverzeichnis .....	56
Danksagung.....	62

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Digitale Sprengung der Mitralklappe .....	1
Abbildung 2	Links: Kugel-Käfig-Klappe Rechts: Zweiflügelige mechanische Prothese (St. Jude) .....	2
Abbildung 3	Mitralklappe im Anschnitt des linken Ventrikels; 1: Aortenklappe, 2: Linker Vorhof, 3: Mitralklappe, 4: Sehnenfäden, 5: Papillarmuskeln, 6: Linker Ventrikel (Abbildung nachträglich beschriftet) .....	4
Abbildung 4	Segel der Mitralklappe .....	5
Abbildung 5	Mitralklappe (atriale Aufsicht) .....	6
Abbildung 6	Aufteilung der Mitralklappensegel .....	6
Abbildung 7	Anatomische Strukturen um die Mitralklappe .....	8
Abbildung 8	Mitralklappendurchmesser; Vertikale Linie: anterior-posterior Mitralklappendurchmesser, Horizontale Linie: Interkommissuraler Mitralklappendurchmesser .....	8
Abbildung 9	Sehnenfäden Insektionstellen .....	9
Abbildung 10	Carpentier's funktionelle Einteilung der Klappendysfunktion .....	11
Abbildung 11	Annuloplastieringsizing der Mitralklappe .....	15
Abbildung 12	Verwendete Mitralklappenannuloplastieringe A: Profile 3D™ Ring (Medtronic); B: seitliche Ansicht Profile 3D™ Ring (Medtronic); C: Carpentier-Edwards Physio II Annuloplastierung; D: CG Future® Ring (Medtronic); E: GeoForm Ring (Edwards); F: CG Future® Band (Medtronic) .....	19
Abbildung 13	Long-axis TEE view 70-90°- Interkommissurale Mitralklappendurchmesser .....	20
Abbildung 14	Long-axis TEE view 120°-ap-Mitralklappendurchmesser .....	21
Abbildung 15	Patientenselektion .....	32
Abbildung 16	Untergruppenbildung .....	34
Abbildung 17	A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe Profile „3D und Deg“ .....	37
Abbildung 18	A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Geoform und Funk“ .....	38
Abbildung 19	A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Physio II und Deg“ .....	40
Abbildung 20	A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Future Ring und Deg“ .....	41
Abbildung 21	A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Future Ring und Deg“ .....	43
Abbildung 22	Empfehlungen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz .....	46
Abbildung 23	Auszug der unterschiedlichen Ringgrößenbestimmungsmethoden aus "Sizing for Mitral Annuloplasty: Where does Science Stop and Voodoo Beginn" .....	51

Tabelle 1	Präoperative Patientendaten und operative Daten .....	33
Tabelle 2	Implantierte Ringgrößen.....	34
Tabelle 3	Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Profile 3D und Deg“ .....	36
Tabelle 4	Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Profile 3D und Deg“ .....	36
Tabelle 5	Korrelationsmatrix der Gruppe „Profile 3D und Deg“ .....	36
Tabelle 6	Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Geoform und Funk“ .....	37
Tabelle 7	Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe "Geoform und Funk".....	37
Tabelle 8	Korrelationsmatrix der Gruppe „Geoform und Funk“ .....	38
Tabelle 9	Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Physio II und Deg“ .....	39
Tabelle 10	Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Physio II und Deg“ .....	39
Tabelle 11	Korrelationsmatrix der Gruppe „Physio II und Deg“ .....	39
Tabelle 12	Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Future Ring und Deg“ .....	40
Tabelle 13	Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Future Ring und Deg“ .....	40
Tabelle 14	Korrelationsmatrix der Gruppe „Future Ring und Deg“ .....	41
Tabelle 15	Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Future Band und Deg“ .....	42
Tabelle 16	Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Future Band und Deg“ .....	42
Tabelle 17	Korrelationsmatrix der Gruppe „Future Band und Deg“ .....	42
Tabelle 18	Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	43
Tabelle 19	Statistische Signifikanz der einzelnen Gruppen.....	47
Tabelle 20	Profile 3D Ringgröße.....	48
Tabelle 21	Future Band Ringgrößen.....	48

## Abkürzungsverzeichnis

MKP	Mitralklappenplastik
AP	anterior-posterior
IK	interkommisural
Deg	Degenerativ
Funk	Funktionell
TEE	transösophageale Echokardiographie

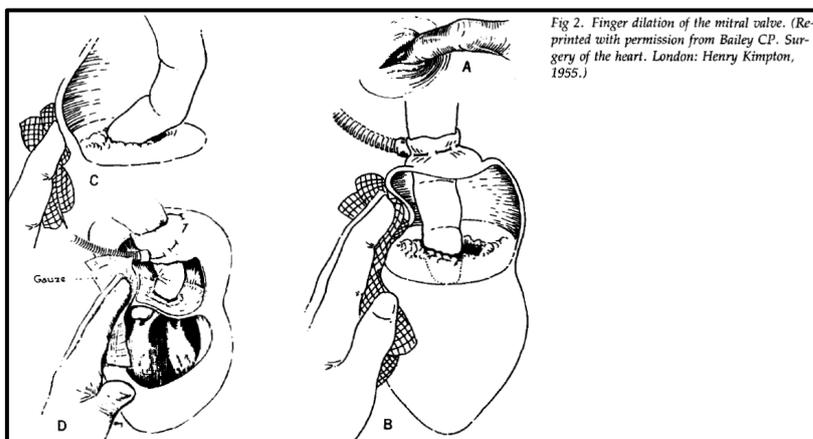
# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Leonardo Da Vinci hat im 15. Jahrhundert als Erster durch zahlreiche Obduktionen die Mitralklappe dargestellt und auch in anatomischen Zeichnungen festgehalten. Aufgrund der Ähnlichkeit mit einem Bischofshut, der „Bischofs Mitre“, entstand der Name der Klappe (Anyanwu and Adams 2007, S. 106). Anfang des 20. Jahrhunderts experimentierten Ärzte wie Carell, Cushing und Branch mit neuen operativen Verfahren an der Mitralklappe (Fasol 2000, S.106; Leitz 2010, S.4).

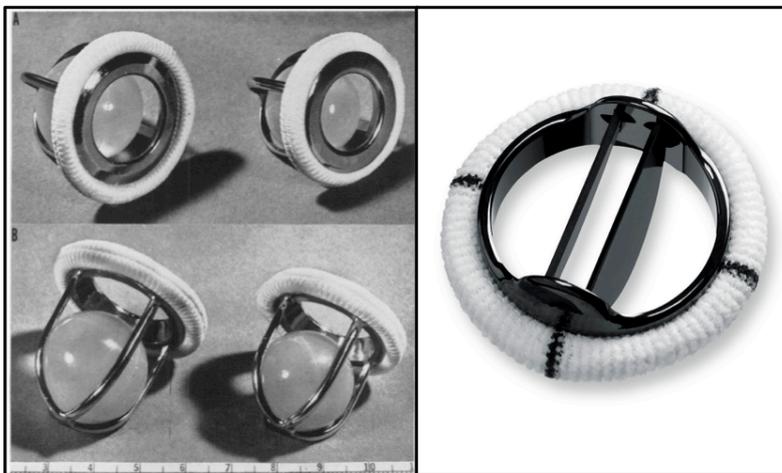
Erst im Jahr 1923 konnte Elliot Cutler am Peter Bent Brigham Hospital die erste erfolgreiche Behandlung einer Mitralklappenstenose durchführen: bei einem 12-jährigen Mädchen mit höchstgradiger Mitralklappenstenose wurden, über einen transapikalen Zugang, mit einem speziell gebogenen Messer beide Kommissuren eröffnet, um eine therapeutische Mitralklappeninsuffizienz zu erwirken. Die Patientin überlebte weitere vier Jahre und verstarb an einer Pneumonie (Lawrence H. Cohn 1994, S.137). Bei weiteren sechs Patienten wurde die gleiche Operationsmethode ohne Erfolg angewandt. Bei ihnen entstand eine so hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, dass ein Überleben nicht möglich war (Cohn 1994, S.138). Zwei Jahre nach der erfolgreichen Operation durch Cutler, gelang es Henry Soutar über den linken Vorhof die Mitralklappe diesmal digital zu sprengen (T. Wahlers 2010, S.635).

Nach dem Zweiten Weltkrieg führten Charles Bailey und Dwight Harken sowohl digitale Sprengungen (Abbildung 1) als auch Kommissurotomien mittels Inzisionen bei Mitralklappenstenosen erfolgreich durch (Gonzalez-Lavin 1992, S.917–919).



**Abbildung 1 Digitale Sprengung der Mitralklappe (Gonzalez-Lavin 1992, S. 917)**

Mit dem ersten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine 1953 eröffneten sich neue Operationsverfahren. Nach experimentellen Vorversuchen durch Nina Braunwald, erfolgte 1961 der erste erfolgreiche Ersatz der Mitralklappe durch eine mechanische Prothese durch A. Starr und M. Edwards (Starr and Edwards 1961). Diese Kugel-Käfig-Klappe war jahrelang der Goldstandard für den mechanischen Mitralklappenersatz und wurde erst in den 70 Jahren zunächst durch die Kippscheibenklappe (Björg Shiley) und später die zweiflügelige Mitralklappenprothese (Abbildung 2) ersetzt (T. Wahlers 2010, S.635).



**Abbildung 2 Links: Kugel-Käfig-Klappe Rechts: Zweiflügelige mechanische Prothese (St. Jude) (Starr and Edwards 1961, S. 729; Pibarot and Dumesnil 2009, S. 1035)**

Parallel dazu erfolgte die Entwicklung biologischer Prothesen. Im Jahre 1970 wurde die erste Bioprothese aus dem Gewebe der Schweineaortenklappe durch Hancock implantiert. Nur wenige Jahre später, 1976, wurde eine von Carpentier in Zusammenarbeit mit der Firma Edwards entwickelte Bioprothese aus Rinderperikard implantiert (T. Wahlers 2010, S.635).

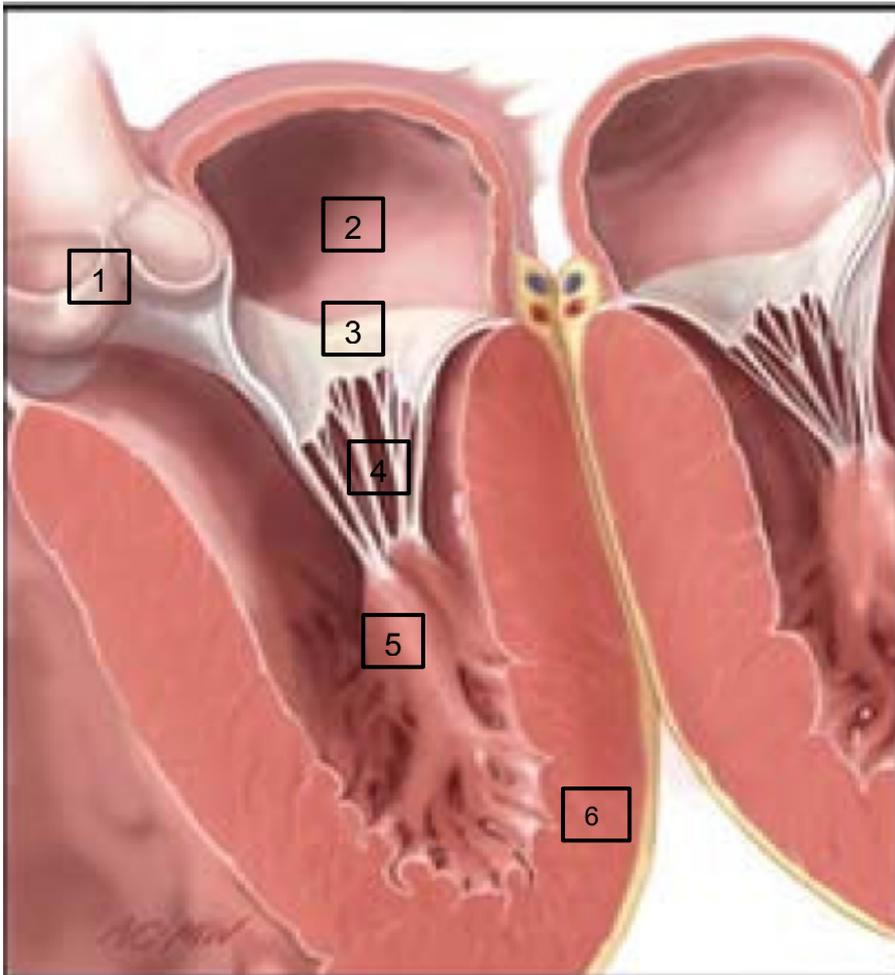
Neben den ersetzenden Verfahren bei Mitralklappenstenosen, wurden zeitgleich rekonstruktive Operationen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz entwickelt. Bereits 1957 hat CW Lillehei erste Versuche der Mitralklappenrekonstruktion unternommen (John R. Doty 2007, S.608). Im Jahre 1962 veröffentlichte G. Wooler seine ersten Erfahrungen mit Rekonstruktionen der Mitralklappe bei 38 Patienten (Wooler et al. 1962). Er beschreibt Chordaeresektionen und Plikaturen zur Verkleinerung des Annulus. Dieses Verfahren hat A. Carpentier im August 1968 durch die Implantation eines prosthetischen Ringes erweitert (Carpentier 1969). Im

Laufe der Jahre kamen weitere rekonstruktive Maßnahmen wie Chordaeersatzverfahren und Segelrekonstruktionen zum Einsatz. Bis heute gilt die Rekonstruktion der Mitralklappe mittels eines Annuloplastieringes als Goldstandard der operativen Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz.

Aktuell stehen neben den Ersatzverfahren und den rekonstruktiven Verfahren auch diverse interventionelle Verfahren zur Verfügung.

## 1.2 Anatomie der Mitralklappe

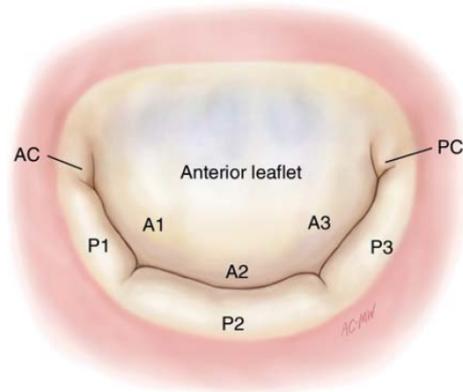
Die Mitralklappe wirkt als Ventil zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel. Im Normalfall ist die Klappe während der Diastole ohne wesentlichen Gradienten offen und während der Systole ohne Regurgitation verschlossen. Die Mitralklappe bzw. die Mitralklappenapparatur besteht aus den Klappensegeln, dem Annulus, den Chordae tendinae und den Papillarmuskeln (Abbildung 3).



**Abbildung 3 Mitralklappe im Anschnitt des linken Ventrikels; 1: Aortenklappe, 2: Linker Vorhof, 3: Mitralklappe, 4: Sehnenfäden, 5: Papillarmuskeln, 6: Linker Ventrikel (Abbildung nachträglich beschriftet) (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 27)**

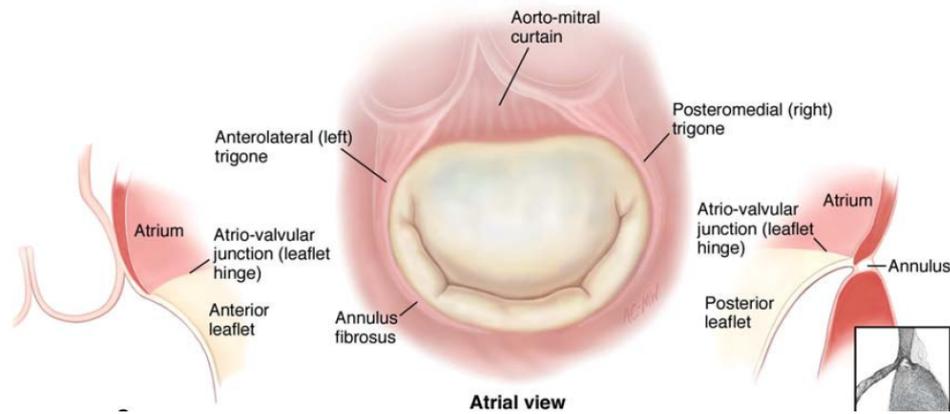
Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln, dem anterioren Segel (Cuspis anterior) und dem posterioren Segel (Cuspis posterior). Das anteriore Segel, welches deutlich breiter ist als das posteriore Segel, ist glatt und nimmt circa 40% des Annulusumfangs ein (Abbildung 4). Bezeichnend für das anteriore Segel ist die fibröse Verbindung mit der akoronaren Tasche der Aortenklappe. Chirurgen

bezeichnen dies als den aortomitralen Übergang (Abbildung 5). Kranial der Kommissuren der Mitralklappe finden sich die fibrösen Trigona. Der intertrigonale Abstand ist wichtig für die chirurgische Orientierung bei späteren Rekonstruktions- oder Ersatzverfahren. Das anteriore Segel weist zwei Zonen auf. Eine basale, oder atriale, Zone, welche dünn und glatt ist und eine distale Zone, oder Koaptationszone, welche rau und unregelmäßig ist und als Ansatzpunkt für die Chordae dient (Abbildung 6) (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.33).



**Abbildung 4 Segel der Mitralklappe (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 32)**

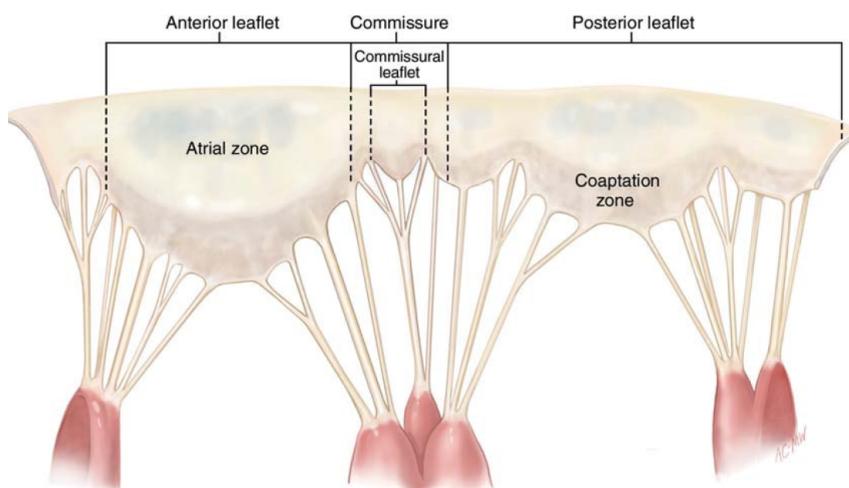
Das posteriore Segel ist deutlich kleiner als das anteriore Segel und weist beim Erwachsenen meist 2 Einkerbungen am freien Segelrand auf, wodurch 3 Abschnitte am Segelrand gebildet werden. Zur genaueren Beschreibung werden die beiden Segel der Mitralklappe in Segmente unterteilt: Das anteriore, mittlere und posteriore Segment des posterioren Segels werden als P1, P2 und P3, die korrespondierenden Segmente am anterioren Segel als A1, A2 und A3 bezeichnet (Abbildung 4). Die verschiedenen Segmente am posterioren Segel sind unterschiedlich groß, wobei das mittlere Segment, P2, am größten ist und damit höherem mechanischem Stress während der Systole ausgesetzt ist (Spinnaker Effekt). Ähnlich dem anterioren Segel weist das posteriore Segel ebenfalls zwei Zonen auf, einen atrialen glatten und dünnen Bereich sowie eine raue und dickere Zone der Koaptation (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.33).



**Abbildung 5 Mitralklappe (atriale Aufsicht) (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 29)**

An den Mitralklappenkommissuren findet sich ein kleines kommissurales Segel, welches die Kontinuität zwischen dem anterioren und posterioren Segel gewährleistet. Das antero-laterale kommissurale Segel wird als AC bezeichnet, das postero-mediale als PC. Die Basen dieser Segel sind am Mitralannulus befestigt und die freien Ränder dienen als Insertionstellen von ein oder zwei gefächerten Chordae (Abbildung 6). Dadurch reicht die Verbindung des anterioren und des posterioren Segels nicht bis an den Mitralannulus, sondern es bildet sich eine Y-förmige Kommissur.

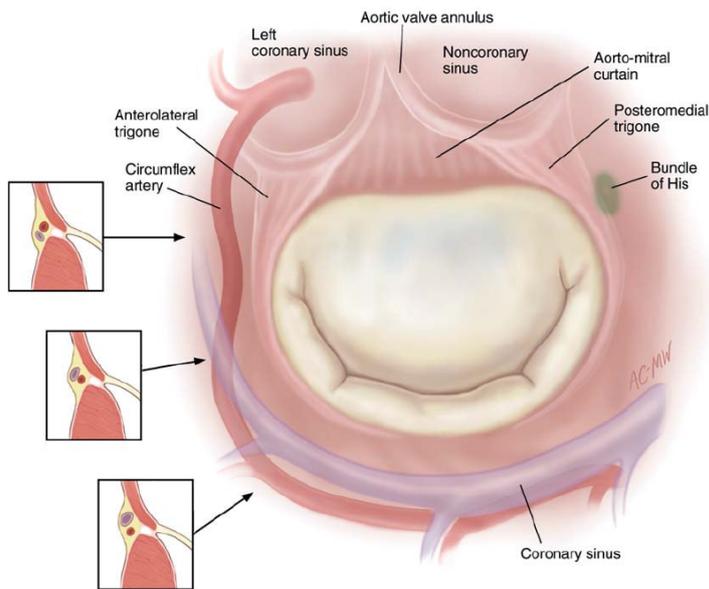
Als Koaptationsfläche bezeichnet man die Berührungsfläche zwischen dem anterioren und posteriorem Segel. Sie ist entscheidend für die Kompetenz der Mitralklappe.



**Abbildung 6 Aufteilung der Mitralklappensegel (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 34)**

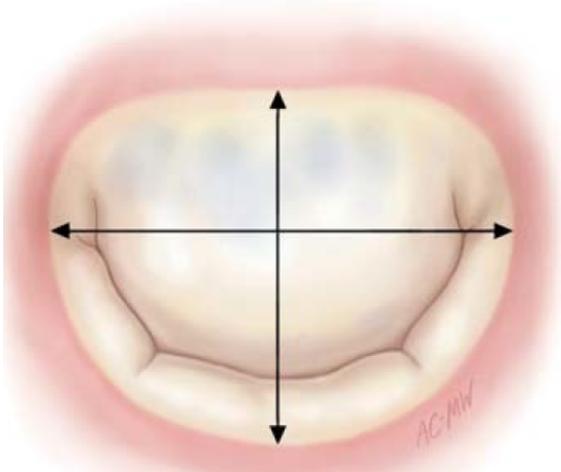
Der Übergang zwischen dem Vorhof und den Segeln ist gut an der farblichen Veränderung erkennbar. Das Vorhofgewebe ist eher rosig, während die Segel einen Gelbton haben. Dieser Übergang ist das Scharnier für die Klappensegel. Etwas weiter nach außen und in Richtung des Ventrikels liegt der eigentliche Mitralklappenannulus (annulus fibrosus) (Abbildung 5). Die Lage des Annulus und deren Erkennung ist wichtig, da bei der Ringimplantation während einer Mitralklappenplastik die Nähte durch den Annulus und nicht durch den atrio-valvulären Übergang geführt werden müssen, da sonst die Segelbewegung behindert werden würde (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.28). Der Mitralklappenannulus ist im Bereich des anterioren Segels fibrös verstärkt (aorto-mitraler Übergang). Die restlichen zwei Drittel sind muskulär. Aus diesen Gründen entsteht eine Annulusdilatation hauptsächlich im posterioren Bereich (McCarthy, Ring, and Rana 2010, i4). Der Annulus ist nicht planar, sondern hat eine dreidimensionale sattelförmige Struktur. Die tiefsten Punkte des Sattels sind an den Trigona, die höchsten Punkte an den Ansatzstellen der Segmente A2 und P2 am Annulus. Die Form des Mitralklappenannulus verändert sich während der verschiedenen Herzzyklen. Während der Systole bewegen sich die Kommissuren Richtung Apex, wodurch sich der posteriore und anteriore Anteil des Annulus einander nähern. Dies trägt zum optimalen Klappenschluss bei und kann durch eine Erkrankung der Mitralklappe empfindlich gestört sein (Ziemer and Haverich 2010, S.642).

Der Mitralklappenannulus wird von 4 wichtigen Strukturen umgeben, die bei der chirurgischen Implantation eines Klappenringes berücksichtigt werden müssen: 1) der Ramus circumflexus der linken Koronararterie 2) der Koronarsinus 3) das His-Bündel und 4) die akoronare und etwas ferner die linkskoronare Tasche der Aortenklappe (Abbildung 7).



**Abbildung 7 Anatomische Strukturen um die Mitralklappe (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 31)**

In der vorliegenden Studie wurde der anterior-posterior Mitralklappendurchmesser (AP) und der interkommisurale Mitralklappendurchmesser (IK), im Englischen auch als „transverse diameter“ bezeichnet, bestimmt.



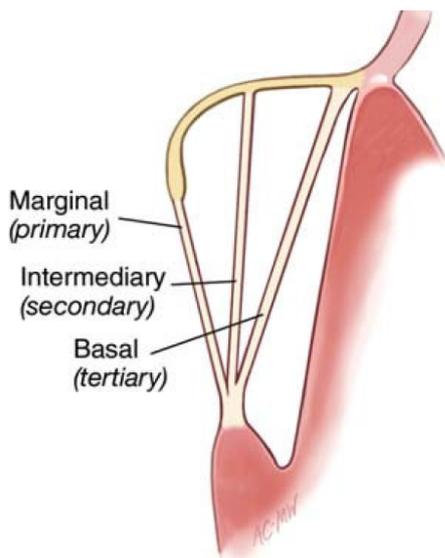
**Abbildung 8 Mitralklappendurchmesser; Vertikale Linie: anterior-posterior Mitralklappendurchmesser, Horizontale Linie: Interkommisuraler Mitralklappendurchmesser (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 29)**

Der subvalvuläre Apparat, bestehend aus den Papillarmuskeln und den Chordae tendineae (= Sehnenfäden), verbindet die Segel mit der Ventrikelwand. Dadurch wird eine aktive Öffnung der Klappe während der Diastole ermöglicht und andererseits einen Prolaps der Segel in den Vorhof während der Systole verhindert.

In der Regel gibt es zwei Gruppen von Papillarmuskeln, die posteromedialen und die anterolateralen. An den Papillarmuskeln setzen mehrere Sehnenfäden an, die zu beiden Segeln ziehen. Die anterolateralen Papillarmuskeln werden vom Ramus interventrikularis anterior oder einem Seitenast des Ramus circumflexus mit Blut versorgt, während die posteromedialen Muskelgruppen, je nach Versorgungstyp des Herzens vom Ramus circumflexus oder der rechten Koronararterie versorgt werden (T. Wahlers 2010, S.642).

Die Sehnenfäden verbinden die Papillarmuskeln mit den Mitralsegeln. Abhängig von der Insertionsstelle gibt es drei unterschiedliche Typen von Chordae (Abbildung 9):

- 1) Primäre Chordae: diese inserieren direkt am freien Rand der Segel, sie verhindern, dass die Segel während der Systole prolabieren.
- 2) Sekundäre Chordae: sie setzen an der Koaptationsfläche der Segel an und vermindern den mechanischen Zug auf die Segel.
- 3) Tertiäre Chordae: diese finden sich nur am posterioren Segel. Sie inserieren annulusnah und entspringen oft direkt aus der Ventrikelwand.



**Abbildung 9 Sehnenfäden Inserterstellen (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 36)**

## 1.3 Pathophysiologie und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz kann grob in vier ätiologische Gruppen eingeteilt werden: ischämisch, degenerativ, rheumatisch und endokarditisch. In dieser Arbeit werden die letzten drei Ursachen zusammengefasst. Somit ergeben sich folgenden zwei Gruppierungen: funktionell und degenerativ.

Neben der ätiologischen Einteilung wurde von Carpentier die funktionelle Einteilung der Mitralklappeninsuffizienzen entwickelt.

### 1.3.1 Carpentier's funktionelle Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die funktionelle Einteilung hilft die komplexe Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz zu vereinfachen und gibt somit dem Chirurgen eine Orientierung für die operative Rekonstruktion der Klappe. Eine Klappendysfunktion wird durch verschiedene Erscheinungsformen charakterisiert:

#### Typ 1: *Klappendysfunktion bei normaler Segelbewegung*

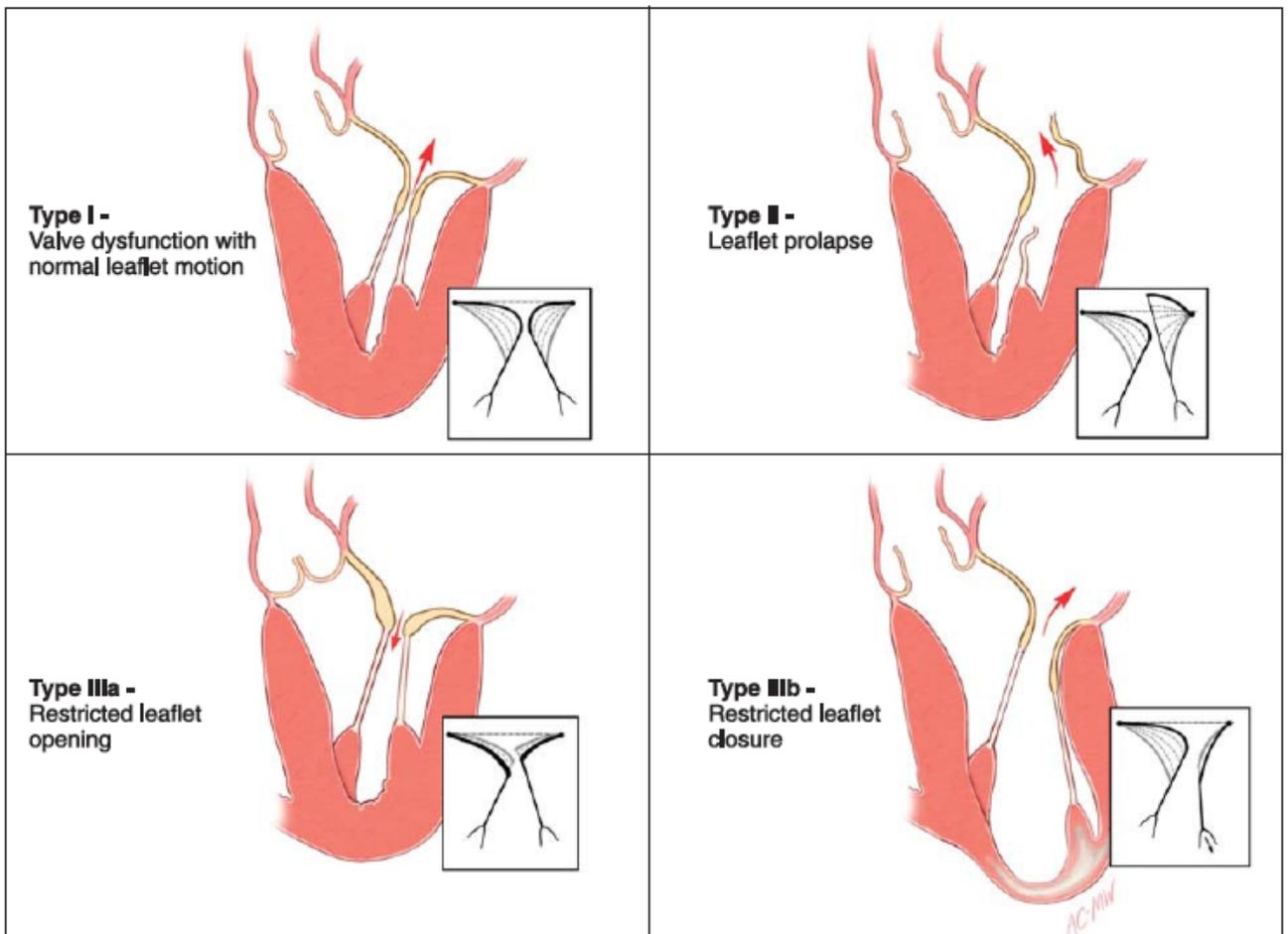
Eine Insuffizienz entsteht entweder durch eine Perforation der Klappensegel oder durch eine fehlende Koaptation, z.B. durch eine Dilatation des Annulus.

#### Typ 2: *Klappendysfunktion mit exzessiver Segelbeweglichkeit*

Ein oder mehrere Segel bewegen sich über die Klappenebene. Dies kann z.B. durch eine Elongation/Ruptur der Chordae bzw. der Papillarmuskeln entstehen.

#### Typ 3: *Klappendysfunktion mit restriktiver Segelbeweglichkeit*

Die Segelbewegung ist bei dieser Gruppe eingeschränkt, entweder während der Klappenöffnungsphase (Typ IIIa) oder der Schließungsphase (Typ IIIb). Der Typ IIIa kommt z.B. bei Chordae- oder Segelverdickung vor. Der Typ IIIb kommt vor allem bei Kalzifizierung, Ventrikeldilatation bzw. Ventrikelformation z.B. bei Myokardischämie vor. (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.7)



**Abbildung 10 Carpentier's funktionelle Einteilung der Klappendysfunktion (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 8)**

### **1.3.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz**

Eine funktionelle Klappenerkrankung wird durch eine Veränderung der Ventrikelgeometrie sowie der Ventrikelkontraktionskraft verursacht, die wiederum durch eine Myocard- Ischämie bzw. einen Infarkt entsteht (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.291).

Eine Dilatation/Elongation des Ventrikels oder eine Wandbewegungsstörung führt zu einer apikalen und lateralen Verschiebung der Papillarmuskeln. Diese Deplatierung der Papillarmuskeln verursacht einen Zug auf die Klappensegel was wiederum eine Restriktion der Segel-Bewegung zur Folge hat.

Je nach Lokalisation der Ischämie oder des Myokardinfarktes variiert das Ausmaß der Restriktion, sowie der betroffene Segelbereiche. Bei einem anterioren Myokardinfarkt zeigt sich meist eine globale Dilatation des linken Ventrikels, wobei sowohl das anteriore als auch das posteriore Segel restritiv sind. Ein posterolateraler

Infarkt verursacht eine Restriktion hauptsächlich an P2 und P3. Zeitgleich bedingt ein Zug an einem oder mehreren Hauptchordae des anterioren Segels eine gewisse Deformation, welche im Echo wie eine Möwe („effet de mouette“) aussieht.

Bei längerem Bestehen der ischämischen Klappeninsuffizienz kann es zu einer Annulusdilataion kommen. Diese Dilatation betrifft vor allem den posterioren Bereich, dadurch entsteht eine Asymmetrie und Abflachung des Annulus.

Das Ausmaß der Insuffizienz ist nicht allein von den anatomischen Veränderungen abhängig, sondern ebenfalls von der Kontraktionskraft des Ventrikels und einer Volumenbelastung des Herzens (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.291–292).

Kennzeichnend für diese Gruppe der Klappenerkrankung ist eine normale Anatomie der Klappensegel und der Chordae. Durch Papillarmuskelveränderungen und einer Annulusdilataion ist die Segelbewegung eingeschränkt (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.291).

### **1.3.3 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz**

Zu der Gruppe der degenerativ bedingten Mitralklappeninsuffizienzen gehören Chordaeelongationen/-rupturen, entzündlichen Veränderungen der Klappe, das Barlow Syndrom, Fibroelastinmangel und Erkrankungen rheumatischen Ursprungs. Gemeinsam ist ihnen, dass es zu strukturellen Veränderungen der Segel bzw. der Chordae kommt.

Bei Patienten mit Barlow Syndrom sind die Klappensegel massiv myxomatös verdickt, die Chordae können normal sein, sind jedoch meist verdickt, verschmolzen oder gar verkalkt. Eine Chordaeelongation ist häufiger als eine Ruptur. Der Mitralklappenannulus ist dilatiert. Es kommt zu einem multisegmentalen Prolaps der Mitralklappe (Anyanwu and Adams 2007, S.91).

Bei Patienten mit einem Fibroelastinmangel sind die Klappensegel außergewöhnlich dünn. Die Chordae sind ebenfalls dünn und können leicht rupturieren. Sekundär kann es zu myxoiden Einlagerungen der Klappensegel kommen, jedoch führen diese Veränderungen nur zu singulären Segmentprolapsen (Anyanwu and Adams 2007, S.91).

Patienten mit rheumatisch bedingten Veränderungen der Mitralklappe weisen meist eine Mitralklappenstenose oder eine Kombination aus Stenose und Insuffizienz auf. Jedoch kommt es auch vor, dass Patienten eine isolierte Mitralklappeninsuffizienz zeigen. Die Klappensegel sind dann typischerweise verdickt und fibrotisch verändert,

während die Chordae keine Veränderungen aufweisen.

Eine Mitralklappeninsuffizienz kann durch eine akute oder abgelaufene Endokarditis verursacht sein. Diese Patienten weisen eine große Bandbreite an strukturellen Veränderungen der Klappe auf. Es kann zu Segelperforationen, Chordaerupturen, Annulusabszessen und Vegetationen kommen.

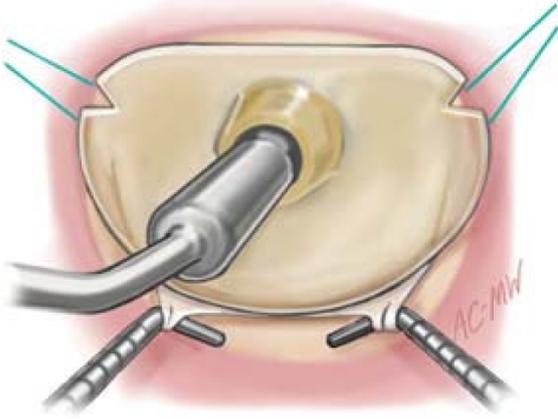
## 1.4 Chirurgische Therapie

Prinzipiell gibt es, ohne Berücksichtigung der einzelnen Pathologien, drei verschiedene Möglichkeiten der chirurgischen Therapie: Klappenersatz, Klappenrekonstruktion und interventionelle Behandlung. Lediglich die Mitralklappenrekonstruktion zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz soll in dieser Arbeit behandelt werden.

Studien ergeben, dass die Überlebensrate bei Patienten mit einer Mitralklappenrekonstruktion im Vergleich zu Patienten mit einem Klappenersatz, höher ist (Gaur et al. 2014; Silaschi et al. 2015). Jedoch zeigte eine Studie, dass in der Gruppe der Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, der Klappenersatz weniger Reoperationen zur Folge hatte (Acker et al. 2013).

Die Wahl der Rekonstruktionstechnik, z.B. Chordaeersatz, Papillarmuskelaufbau, Verschiebeplastik, Segelresektion oder ähnliches, hängt von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz ab. Die Implantation eines prothetischen Ringes gehört zum Standard bei allen chirurgischen Rekonstruktionsverfahren. Dadurch wird der Annulus Durchmesser verkleinert, die Koaptationsfläche verbessert und die Geometrie der Mitralklappe wieder hergestellt (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.64).

Die Selektion des Ringes erfolgt üblicherweise durch Ausmessung des anterioren Segels. Als erstes werden die Kommissuren mittels Nähten markiert. Mit ringspezifischen Größenschablonen („Sizer“) wird der interkommissurale Abstand bestimmt. Nun wird die Höhe des anterioren Segels bestimmt. Dabei wird die Schablone erneut auf das anteriore Segel platziert und das Segels durch vorsichtigen Zug an den primären Chordae entfaltet (Abbildung 11). Auch das posteriore Segel wird ausgemessen. Meistens zeigt sich eine Höhe zwischen 10-15mm, bei Werten über 20mm sollte eine Reduktion des entsprechenden Segments vorgenommen werden um ein SAM-Phänomen zu verhindern (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S.68).



**Abbildung 11 Annuloplastieringsizing der Mitralklappe (Carpentier, Adams, and Filsoufi 2010, S. 67)**

S.J. Choo und Kollegen zeigte 1998, dass eine Korrelation zwischen dem Aortenklappendurchmesser und dem interkommissuralen Abstand besteht. Mittels des Faktors 0,8 kann aus dem Aortenklappendurchmesser der interkommissurale Abstand berechnet werden. Damit wurde eine Hilfestellung zur Ringgrößenbestimmung ohne direkte Messung gegeben. Allerdings ist die Methode nur bei kompetenten Aortenklappen ohne Pathologie anwendbar (Choo et al. 1998). Cooray et al. konnte bei einer Studie an degenerativen Mitralklappenerkrankungen zeigen, dass der echokardiographisch bestimmte interkommissurale Abstand (mittels Ausmessung des Aortenklappendurchmessers) sehr gut mit dem klinisch gemessenen Abstand übereinstimmte und daher als Hilfsmittel bei der Ringgrößenbestimmung benutzt werden kann (Cooray et al. 2009). Cook et al. zeigte jedoch bei einem kleinen Patientenkollektiv, dass dieser Wert alleine nicht zur Bestimmung der Ringgröße ausreicht (Cook et al. 2006). Ausserdem kann diese Methode nur bei Patienten ohne Aortenklappenvitien angewandt werden und bedarf noch einer weiteren klinischen Untersuchung.

Die Idee mittels echokardiographischer Daten eine sichere Bestimmung der Ringgröße zu erreichen wurde von Joerg Ender ebenfalls aufgegriffen und in eine neue Richtung gelenkt. Mittels einer Software nutzte er 2D TEE Daten um die Mitralklappe in 3D zu rekonstruieren. Virtuelle 3D Annuloplastieringschablonen wurden dieser Rekonstruktion überlagert. Die echokardiographisch gewählte Ringgröße wurde nach der Operation mit der tatsächlich gewählten Ringgröße, die vom Chirurgen bestimmt wurde, verglichen. Es zeigte sich eine gute Korrelation (Ender et al. 2008). Auch weitere Untersuchungen mittels 3D TEE Daten zeigten

eine bessere Übereinstimmung mit der tatsächlich implantierten Ringgröße als Vorhersagen mittels 2D TEE Bestimmungen des interkommissuralen Abstandes und der Höhe des anterioren Segels (Ender et al. 2011).

## 2 Ziel der Arbeit

Wie in allen chirurgischen Disziplinen entwickelt sich auch die Herzchirurgie immer weiter in Richtung minimalinvasiver Eingriffe. Die Identifikation der Kommissuren ist nicht immer eindeutig. Daher bedarf es neuer Möglichkeiten der Ringgrößenbestimmung ohne direkte Messung.

Die intraoperative Messung der zu wählenden Ringgröße wird an einem kardioplegisch stillgelegten Herzen durchgeführt. Dieser Zustand zeigt nicht die physiologischen Charakteristika des schlagenden Herzens während der Systole und Diastole. Durch die Platzierung kommissuraler Nähte, sowie eine eventuelle schwierige operative Darstellung der Mitralklappe kann es zu einer Deformation der Klappe kommen, was eine Fehleinschätzung der Messung des anterioren Segels mit den Schablonen zur Folge haben kann.

Neuere Messmethoden mittels echokardiographischer Daten sind noch nicht ausgereift, bedürfen näherer klinischer Prüfung oder benötigen teure Software zur Analyse.

Die intraoperative transösophageale Echokardiographie (TEE) ist eine Standardüberwachungsmethode bei kardiochirurgischen Eingriffen (American Society of Anesthesiologists and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography 2010, S.3). Daher wäre eine Ringgrößenbestimmung mittels üblicher TEE-Daten wünschenswert. Die Mitralklappe hat grob die Form einer Ellipse, welche durch die Ellipsenachsen eindeutig bestimmt ist. Wenn man dies als Ansatz zur geometrischen Beurteilung der Mitralklappe nutzt, ergibt sich aus den Messungen der Mitralklappendurchmesser Möglichkeiten zur Vorhersage der benötigten Ringgröße.

Das Ziel dieser Arbeit ist es aus den intraoperativen, echokardiographisch bestimmten Mitralklappendurchmessern und der tatsächlich vom Chirurgen gewählten Ringgröße eine Formel zu ermitteln, die es erlaubt die benötigte Ringgröße nur aus echokardiographischen Werten zu bestimmen.

## **3 Patientenauswahl und Methoden**

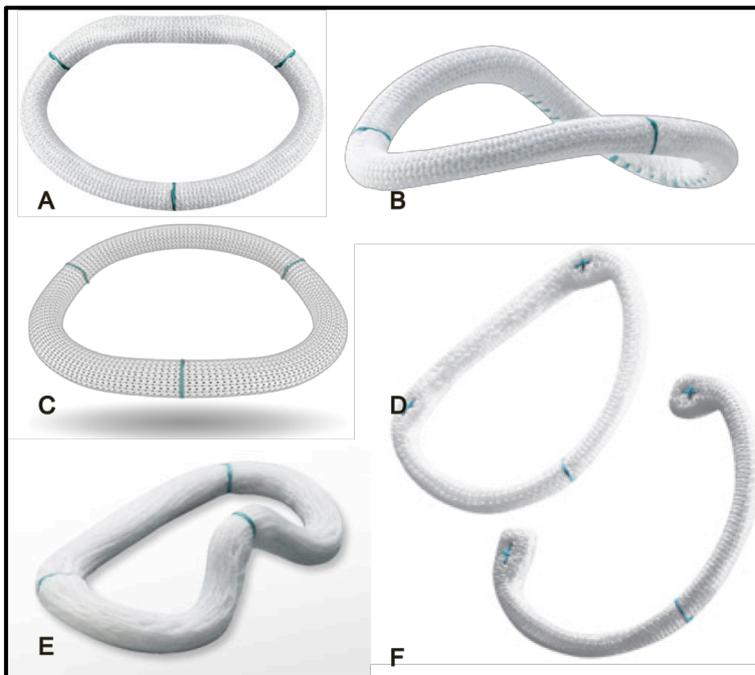
### **3.1 Patientenselektion und –einteilung**

In dem Zeitraum vom 05.07.2007 bis 29.12.2011 wurden alle Patienten, die eine Mitralklappenplastik bei Mitralklappeninsuffizienz erhalten haben, erfasst. Patienten ohne oder mit unvollständigen intraoperativen TEE-Daten oder fehlender postoperativer Echokardiographie wurden ausgeschlossen. Von den restlichen Patienten wurden diejenigen, deren Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz nicht eindeutig zugewiesen werden konnte, bei denen die postoperative Beurteilung einer eventuellen Restinsuffizienz fehlte oder eine postoperative Mitralklappeninsuffizienz größer Grad 1 bestand, sowie die Patienten die Zeichen einer floride Endokarditis zum Zeitpunkt der Operation aufwiesen, ausgeschlossen.

Die ausgewählten Patienten wurden aufgrund echokardiographischer Daten, Arztbriefen und Operationsberichten in eine Gruppen mit funktioneller und degenerativer Ursache eingeteilt. Wie bereits oben erläutert, werden rheumatischen Erkrankungen, Barlow's Disease und fibroelastisches Defizit unter dem Begriff degenerative Ursachen zusammengefasst.

Diese zwei Untergruppen wurden jeweils aufgrund des implantierten Ringtyps in weitere Gruppen eingeteilt. Am Deutschen Herzzentrum München wurden zur Zeit dieser Studie fünf verschiedene Ringtypen benutzt: Carpentier-Edwards Physio II Annuloplastierung, Profile 3D™ Ring von Medtronic, GeoForm Ring von Edwards; CG Future® Band und Ring von Medtronic (Abbildung 12).

Daraus ergaben sich 10 verschiedene Untergruppen, je nach Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz und nach dem implantierten Klappenring.



**Abbildung 12** Verwendete Mitralklappenannuloplastieringe A: Profile 3D <sup>TM</sup> Ring (Medtronic); B: seitliche Ansicht Profile 3D <sup>TM</sup> Ring (Medtronic); C: Carpentier-Edwards Physio II Annuloplastierung; D: CG Future<sup>®</sup> Ring (Medtronic); E: GeoForm Ring (Edwards); F: CG Future<sup>®</sup> Band (Medtronic)

### 3.2 Datenerhebung

Retrospektiv wurden von allen Patienten demographische Daten, z.B. Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (kardiovaskuläre Risikofaktoren, neurologische Vorerkrankungen, Kreatininwerte, etc.), die präoperativ mittels TEE gemessenen Mitralklappendurchmesser (interkommisural und a.p.) (Abbildung 8) und die operativen Daten erhoben. Die Daten wurden aus Arztbriefen, Echobefunden und unserer kliniksinternen Datenbank entnommen.

### 3.3 Echokardiographische Untersuchungsmethodik

Die Untersuchungen wurden im Operationssaal nach Intubation des Patienten mit dem GE Healthcare Vivid E9 „Kardiovaskulär Ultraschallsystem“ und der TEE Sonde GE Healthcare Typ 6VT durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in Einklang mit den Leitlinien der European Association of Echocardiography durchgeführt (Lancellotti et al. 2010). Die Standardschnitte der Mitralklappe nach den American Society of Echocardiography /Society of Cardiovascular Anesthesiologists Guidelines (Shanewise et al. 1999) wurden bei allen Patienten vermessen, finden aber in der vorliegenden Arbeit keine Erwähnung. Von besonderem Interesse sind die Ausmessungen des Mitralklappenannulus. Der interkommissurale Mitralklappendurchmesser wurde in 70-90° long-axis view dargestellt (Abbildung 13). Der anterior-posterior-Mitralklappendurchmesser wurde in 0°/120° long-axis view dargestellt (Abbildung 14). Patienten abhängig wurde die bestmögliche Darstellung eingestellt.

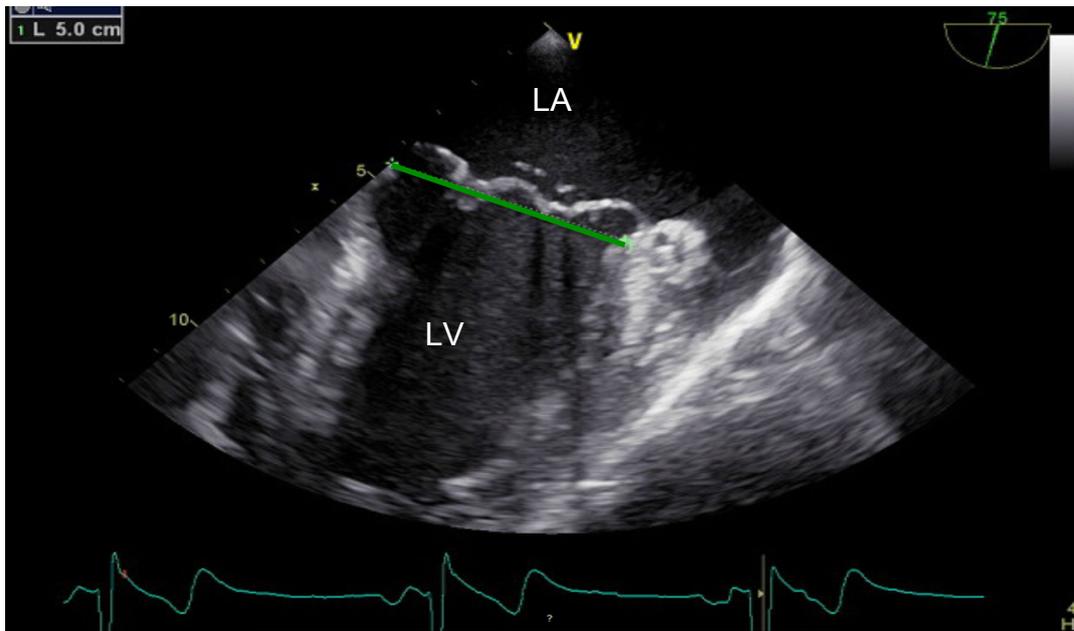


Abbildung 13 Long-axis TEE view 70-90°- Interkommissurale Mitralklappendurchmesser

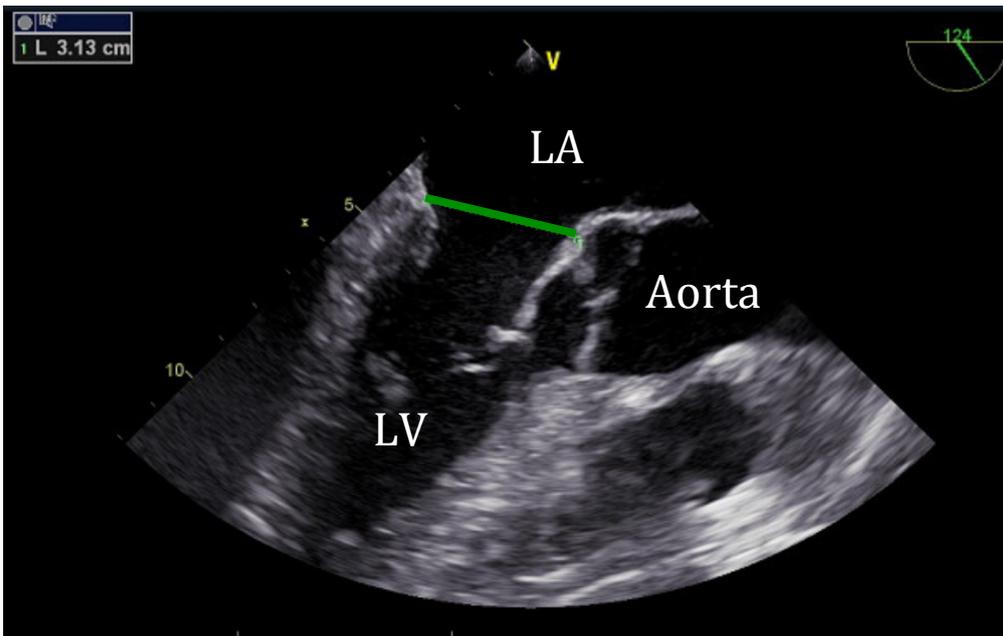


Abbildung 14 Long-axis TEE view 120°-ap-Mitralklappendurchmesser

## 3.4 Statistik

### 3.4.1 Lineare Regression

Ziel dieser Arbeit ist es einen mathematischen Zusammenhang zwischen den echokardiographisch ermittelten Mitralklappendurchmesser und der implantierten Ringgröße herzustellen. Nach vorausgehenden graphischen Darstellungen der Werte, liegt die Vermutung nahe, dass ein linearer Zusammenhang besteht. Um dies zu konkretisieren und statistisch auszuwerten, wurde eine lineare Regression durchgeführt.

Die Regressionsanalyse stellt einen linearen Zusammenhang her zwischen einer Zielvariable oder abhängigen Variable  $Y$  ( in unserem Fall die implantierte Ringgröße) und einer oder mehreren Einflussvariablen oder unabhängigen Variablen  $X$  ( in unserem Fall die beiden Mitralklappendurchmesser).

Für die erste Beurteilung eines eventuellen Zusammenhanges wird ein Streudiagramm erstellt. Daraus kann ersehen werden ob ein linearer oder ein nichtlinearer, etwa ein logarithmischer, Zusammenhang besteht .

### 3.4.2 Regressionsgleichung

Die Regressionsgleichung hat folgende mathematische Form:

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \varepsilon ,$$

wobei  $a$  eine Konstante ist und den Schnittpunkt mit der  $Y$ -Achse darstellt und  $b_1$  bzw.  $b_2$  die Regressionskoeffizienten der jeweiligen Einflussvariablen sind (Schneider, Hommel, and Blettner 2010, 777) und somit in unserem Fall eine Ebene beschreibt.  $X_1$  und  $X_2$  stehen für die Mitralklappendurchmesser. Die Regressionskoeffizienten der Gleichung werden nun so geschätzt, dass die Abweichungen der tatsächlichen  $Y$ -Werte von den durch die Regressionsfunktion geschätzten  $Y$ -Werten minimal werden. Hierfür wird die Methode der kleinsten Quadrate herangezogen. Die Summe der quadrierten Abstände zwischen tatsächlichen  $Y$ -Werten und die durch die Regressionsgleichung geschätzten  $Y$ -Werten auf der Ebene (Residuen) sollte hierbei möglichst klein sein. Diejenige Ebene für die die Summe der quadrierten Abstände minimal ist, ist die Regressionsebene, die für dieses Problem die optimale Lösung darstellt.

### 3.4.3 Beta-Wert

Um den Einfluss des jeweiligen Regressionskoeffizienten auf die Gleichung beurteilen zu können, wird ein standardisierter Regressionskoeffizient, auch als Beta-Wert bezeichnet, gebildet. Dies wird aus den Standardabweichungen der unabhängigen Variable und der abhängigen Variable gebildet. So werden unterschiedliche Messdimensionen eliminiert (Backhaus et al., 2008, S. 66). Der Beta-Wert liegt in einem Wertebereich zwischen -1 und +1 (Kappelhoff). Werte nahe an Eins geben starke Einflüsse der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable an.

### 3.4.4 Bestimmtheitsmaß

Ein wichtiger Begriff bei der Regressionsanalyse ist das Bestimmtheitsmaß, auch als  $R^2$  bezeichnet. Das Bestimmtheitsmaß bewertet die Anpassungsgüte einer Regressionsgerade bzw. –ebene an einen gegebenen Datensatz (Burkschat et al., 2003, S. 327). Es wird wie folgt berechnet:

$$R^2 = \frac{\text{erklärte Streuung}}{\text{Gesamtstreuung}} = 1 - \frac{\text{nicht erklärte Streuung}}{\text{Gesamtstreuung}},$$

wobei die erklärte Streuung die Abweichung des durch die Regressionsgleichung geschätzten Y-Wertes von dem Mittelwert aller beobachteten Y-Werte ist, die nicht erklärte Streuung das Residuum darstellt und die Gesamtstreuung die Summe beider ist. Im Extremfall bedeutet dies, lässt sich die gesamte Streuung durch das Modell erklären, ist  $R^2=1$  und umgekehrt, wenn das Modell keine Erklärung für die Streuung geben kann, ist  $R^2= 0$  (Backhaus et al., 2008, S. 70). Das korrigierte Bestimmtheitsmaß berücksichtigt Stichprobenumfang und Anzahl der Einflussvariablen, und erlaubt eine standardisierte Beurteilung der Anpassungsgüte des Modells.

### 3.4.5 F-Test

Der F-Test wird zur Prüfung der Nullhypothese, die besagt, dass kein Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable und den unabhängigen Variablen besteht, und dass die Regressionskoeffizienten alle Null sind,

herangezogen (Backhaus et al., 2008, S. 72). Der F-Wert, berechnet aus der erklärten Streuung und der nicht erklärten Streuung unter Berücksichtigung der Stichprobengröße sowie der Zahl der unabhängigen Variablen, wird mit einem kritischen Wert, dessen Berechnung und Bestimmung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, verglichen. Ist der F-Wert größer als der kritische Wert, so ist die Nullhypothese zu verwerfen (Backhaus et al., 2008, S. 74) und die Erklärungsleistung des Regressionsmodells ist nicht als zufällig zu werten (Kappelhoff). Es wird ein Signifikanzwert von  $p > 0,05$  vorgegeben.

### **3.4.6 T-Test**

Der T-Test prüft die Nullhypothese, dass der Regressionskoeffizient gleich Null ist, für jeden einzelnen Koeffizienten. Die Berechnung des T-Wertes erfolgt durch Division des Regressionskoeffizienten durch dessen Standardfehler. Ebenso wie beim F-Test wird ein kritischer Wert festgelegt, mit dem der errechnete T-Wert verglichen wird. Ist der errechnete T-Wert größer als der kritische Wert, wird die Nullhypothese verworfen. Auch hier wird das Signifikanzniveau kleiner als 0,05 genommen.

### **3.4.7 Fallzahl**

Eine weiterer Faktor, der die Regressionsanalyse beeinflusst, ist die Zahl der Beobachtungen. Um mittels der multivariaten linearen Regression ein Modell zu untersuchen, müssen 10 mal (Bender et al., 2002, S. T10) bzw. 20 mal (Schneider et al., 2010, S. 779) so viele Beobachtungen wie Einflussvariablen vorliegen (in unserem Fall wären also 20 bzw. 40 Beobachtungen/Patienten pro Gruppe notwendig).

### **3.4.8 Störgröße und Prüfung der Modellprämissen**

Die Größe Epsilon,  $\varepsilon$ , fasst eine Vielzahl an zufälligen Einflüssen zusammen, die neben den Einflussvariablen auf die Zielvariable einwirken. Sie wird als Störgröße bezeichnet und ist nicht beobachtbar, spiegelt sich aber in den Residuen (Residuum = Differenz zwischen dem tatsächlichen Y-Wert und dem durch die Regressionsgleichung geschätztem Y-Wert) wieder (Backhaus et al., 2008, S. 72).

Die Störgröße spielt eine große Rolle für die spätere Beurteilung der Signifikanz-Tests der Regressionsanalyse, da sie Einflüsse auf die abhängige Variable widerspiegelt. Systematische Fehler bei der Erhebung der Einflussvariablen, zum Beispiel, würden sich hierbei zeigen. Dies wiederum würde zu einer Minderung der Aussagekraft der Ergebnisse der Regressionsanalyse führen. Um keine irregulären Ergebnisse zu bekommen ist es erforderlich, dass die Störgröße die folgenden Bedingungen erfüllt:

1. Die Störgrößen sind normalverteilt.
2. Die Störgrößen sind unkorreliert (von einander unabhängig, keine Autokorrelation).
3. Der Mittelwert der Störgrößen hat den Wert 0 (Erwartungswert =0).
4. Die Störgrößen haben eine konstante Varianz (Homoskedastizität). (Kappelhoff).
5. Es besteht keine lineare Abhängigkeit zwischen den Einflussvariablen (keine Multikollinearität) (Backhaus et al., 2008, S. 81).

Da die Störgröße nicht beobachtbar ist, werden die Residuen zur näheren Betrachtung heran gezogen.

Diese Eigenschaften werden zur Prüfung der Modelprämissen herangezogen.

Die erste Voraussetzung kann mittels eines Histogramms beurteilt werden. Hierfür werden die standardisierten Residuen genutzt. Die Residuen hängen vom Wertebereich der tatsächlichen Y-Werte ab. Um diesen Effekt zu beseitigen, werden die Residuen standardisiert und normiert (Burkschat et al., 2003, S. 323). Sie sind dann ein Ausdruck der Standardabweichungen. Zusätzlich zum Histogramm wird ein Normalverteilungsplot der standardisierten Residuen im Vergleich zur kumulierten Normalverteilung beurteilt. Die Residuen sollten auf der Gerade der kumulierten Normalverteilungen liegen. Geringe Abweichungen haben meist keinen Einfluss auf die Berechnungen.

Die Autokorrelation tritt vor allem bei Zeitreihen auf, wo vorangegangene Beobachtungswerte einen Einfluss ausüben können. In dieser Untersuchung ist nicht von einer Autokorrelation auszugehen.

Die Störgröße sollte nur zufällige Effekte umfassen. Das Regressionsmodell unterstellt, dass diese Effekte, sowohl positive als auch negative, sich ausgleichen und somit im Mittel Null sind.

Die Homoskedastizität wird mittels eines Streudiagramms untersucht. Legt man eine

horizontale Linie durch die Streuwolke der dargestellten standardisierten Residuen, darf sich die Breite der Wolke auf der gesamten Länge nicht wesentlich verändern bzw. kein Muster haben (Backhaus et al., 2008 S. 83).

Besteht eine Multikollinearität, so überschneiden sich die Streuungen der Einflussvariablen, was zu einer Redundanz der Daten führt und eine klare Zuordnung der Daten nicht mehr erlaubt (Backhaus et al., 2008, S. 88). Als ersten Schritt zur Aufdeckung einer Multikollinearität kann man eine Korrelationsmatrix bilden. Gibt es hohe Korrelationskoeffizienten (nahe an 1) zwischen den Einflussvariablen, so ist von einer Multikollinearität auszugehen. Da dies aber nur paarweise Abhängigkeiten anzeigt, nutzt man den Toleranzwert der Einflussvariablen, um komplexere Zusammenhänge aufzudecken. Der Toleranzwert bezieht das Bestimmtheitsmaß  $R^2_{\text{Einflussvariablen}}$  für die Regression der Einflussvariablen auf die übrigen Variablen in der Regressionsfunktion mit ein. Zur Erinnerung, das Bestimmtheitsmaß gibt an wie viel der erklärten Streuung von der Gesamtstreuung durch das Model erklärt werden kann. Wenn man nun die Einflussvariablen untereinander prüft, würde ein hohes Bestimmtheitsmaß auf einen linearen Zusammenhang zwischen den Einflussvariablen und damit einer Multikollinearität hindeuten. Der Toleranzwert errechnet sich aus:

$$\text{Toleranz} = 1 - R^2_{\text{Einflussvariablen}}$$

Hohe Toleranzwerte zeigen fehlende Multikollinearität an, niedrige Werte aufgrund eines hohen  $R^2_{\text{Einflussvariablen}}$  deuten auf eine bestehende Multikollinearität (Backhaus et al., 2008, S. 88-89). Toleranzwerte über 0,25 werden als akzeptabel angesehen (Urban and Mayerl 2006, S. 232). Die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes  $R^2_{\text{Einflussvariablen}}$  erfolgt bei SPSS automatisch. Angegeben werden die Toleranzwerte.

Auch die initiale Voraussetzung für die Regressionsanalyse, das Vorhandensein einer linearen Beziehung zwischen den Variablen, kann mit Hilfe der Residuen überprüft werden. Hierbei wird ein Streudiagramm der standardisierten Residuen erstellt. Zeigt sich kein systematischer Kurvenverlauf so ist von einer linearen Beziehung auszugehen (Fahrmeir et al. 2007, S. 161).

Kleinere Abweichungen von den angeführten Bedingungen haben meist keinen wesentlichen Einfluss auf die Regression.

Sind die beschriebenen Bedingungen (1.-5.) erfüllt können Signifikanz-Tests am Modell durchgeführt werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 21, welche über die

Möglichkeit der Berechnung der multivariaten Regression verfügt. Hierbei wurde die Ringgröße als abhängige Variable eingegeben und die beiden gemessenen Mitralklappendurchmesser als unabhängige Variablen.

Die statistische Analyse erfolgt in mehreren Schritten. Als erstes wird die Regressionsanalyse durchgeführt, heraus ergeben sich die Funktionskonstante sowie die Regressionskoeffizienten, woraus die Regressionsgleichung gebildet werden kann. Danach wird die Funktion sowie deren Koeffizienten mit Hilfe des Bestimmtheitsmaßes, des F-Wertes und des T-Wertes mit den entsprechenden Signifikanzniveaus überprüft. Nicht signifikante Werte führen zu einer Vewerfung des Modells bzw. der Funktion. Zum Schluss erfolgt die Prüfung der Modellprämissen anhand von einer Korrelationsmatrix sowie die Berechnung der Toleranz und die graphische Darstellung der Normalverteilung, Linearität und Homoskedastizität der Residuen.

### 3.5 Anästhesie

Circa eine Dreiviertelstunde vor Anästhesieeinleitung wird intramuskulär eine Mischung aus Flunitrazepam (Rohypnol®, Roche, Grenzach) und Morphin (Merck, Darmstadt) injiziert. Die Narkoseeinleitung erfolgt mittels Sufentanil, Propofol/Midazolam und Rocuronium. Die Einleitungs-dosis war  $1 \mu\text{g/kg KG}$  Sufentanil,  $0,04\text{mg/kg KG}$  Midazolam und  $0,5\text{mg/kg}$  Rocuronium. Da die Sternotomie sehr schmerzhaft ist, wird bis zu diesem Zeitpunkt eine „loading dose“ mit  $6 \mu\text{g/kg KG}$  Sufentanil und  $0,3\text{mg/kg KG}$  Midazolam geschaffen. Die Narkose wird mit  $0,5\text{mg/kg KG/h}$  Sufentanil und  $0,02\text{mg/kg KG/h}$  Midazolam aufrechterhalten. Nach endotrachealer Intubation und ZVK-Anlage, werden die Patienten in den OP-Saal gebracht.

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Kreislaufsituation, Herzindex über  $2,3\text{l/min/m}^2$ , werden Katecholamine eingesetzt. Die hämodynamische Beurteilung mittels eines Swan-Ganz-Katheters erlaubt die Wahl des korrekten Katecholamins.

## **3.6 Herzchirurgische Behandlung**

### **3.6.1 Rechts antero-laterale Thorakotomie**

Zur Konnektion der Herz-Lungen-Maschine wird die Arteria und Vena femoralis kanüliert. Gleichzeitig erfolgt die Punktion der rechten Vena jugularis und die Kanülierung über Seldinger-Technik.

Der Thorax wird über eine rechts antero-laterale Thorakotomie im 5. ICR eröffnet. Zur Verbesserung der Sicht wird ein Weichteilsperrer eingesetzt, dieser hält das subkutane Fettgewebe und Muskulatur zurück. Ein Rippenspreizer ermöglicht eine zusätzliche Eröffnung der Rippenzwischenräume. Das Perikard wird unter Darstellung und Schonung des Nervus phrenicus, der am dorsalen Rand des Perikards verläuft eröffnet. Die Perikardränder werden hochgenäht, um einerseits eine bessere Sicht zu gewährleisten und um andererseits durch verstärkten Zug an einer Seite der Hochnähte, eine leichte Kippung des Herzens zu bewirken, um dadurch eine bestmögliche Exposition der Mitralklappe zu erreichen.

Die Aortenklemme, sowie die Vorhofhalterung werden mittels Stichinzisionen in den Thorax eingeführt. Eine ebenfalls mittels Stichinzision platzierte Kamera erlaubt dem Assistenten Einsicht in den Operationssitus.

Dannach wird die extrakorporale Zirkulation mit Kühlung auf 32° Celsius begonnen. Nach Klemmung der Aorta wird kalte kardioplegische Lösung (Brettschneider'sche Lösung, Köhler, Alsbach, Haehnlein) über die Aortenwurzel gegeben. Am stillgestellten Herzen wird der linke Vorhof eröffnet.

Durch platzieren der Vorhofhalterungen kann die Mitralklappe eingestellt werden. Danach wird die genaue Pathologie der Mitralklappe mittels Inspektion und Injektion von Kochsalzlösung untersucht.

Mit Hilfe der Sizer (=Schablonen) der verschiedenen Klappenringhersteller wird das anteriore Mitralklappensegel ausgemessen.

Zuerst werden die einzelnen Ethibond-Nähte zur späteren Ringimplantation in den Annulus vorgelegt. Anschließend erfolgt, wenn nötig, die Anlage von Sehnenfäden oder eine spezifische Segelresektion. Nach Ringimplantation werden die Sehnenfäden an den entsprechenden Stellen der Mitralsegel fixiert. Bei Bedarf erfolgt nun die Entfernung überschüssigen Segelmaterials bzw. der Verschluss einer Pseudokommissur.

Abhängig von der genauen Pathologie der Mitralklappeninsuffizienz sind oft nur

einzelne der oben beschriebenen operativen Schritte notwendig.

Vor Entlüften des Herzens, mittels CO<sub>2</sub>-Insufflation wird die Klappe auf Kompetenz geprüft. Die linksatriale Inzision wird mittels überwendlicher Naht verschlossen. Danach kann die Aortenklemme gelöst werden. Nach erfolgreicher Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine werden die Arteria und Vena femoralis sowie die Vena jugularis dekanuliert. Bei Bluttrockenheit im Situs erfolgt der partielle Verschluss des Perikards, der Thoraxverschluss sowie schichtweiser Wundverschluss.

### **3.6.2 Mediane Sternotomie**

Dieser Zugang ist besonders bei Wiederholungs- und Kombinationseingriffen von Vorteil.

Der Thorax wird über eine mediane Sternotomie eröffnet. Dabei wird bei Wiederholungseingriffen besonders auf die Freipräparation von eventuellen Verwachsungen geachtet. Die Herz-Lungen-Maschine wird arteriell an die Aorta und venös an der oberen und unteren Hohlvene angeschlossen. Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird die Körperkerntemperatur auf 32° Celsius gekühlt. Nach Klemmen der Aorta wird eine kalte kardioplegische Lösung (Brettschneider'sche Lösung, Köhler, Alsbach, Haehnlein) in die Aortenwurzel infundiert. Dadurch kommt es zum Herzstillstand. Danach wird der linke Vorhof längs eröffnet. Sollte die Anatomie einen direkten Zugang in den linken Vorhof nicht erlauben, etwa bei starker Vergrößerung des rechten Vorhofes, wird der rechte Vorhof eröffnet und mittels eines transseptalen Zuganges die Mitralklappe eingestellt. Das weitere Vorgehen entspricht dem oben beschriebenen.

Nach erfolgreicher Mitralklappenrekonstruktion wird der linke Vorhof, bzw. das Vorhofseptum und der rechte Vorhof, wieder verschlossen. Anschliessend wird nach Entlüftung des linken Ventrikels, die Aortenklemme gelöst und die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

Nach der Dekanulierung wird das Perikard partiell verschlossen, das Sternum verdrahtet und die Wunde schichtweise verschlossen.

### **3.6.3 Extrakorporale Zirkulation**

Die Herzlungenmaschine wird vor dem Gebrauch gespült und gefiltert (R3802 Pre Bypass Plus with vent, Pall, Dreieich). Gefüllt wird das System mit einer Mischung aus Ringer Laktat (Baxter, Irvine, CA, USA), 3ml/kg KG Mannit 20% (Thomaemannit

®, Delta-Pharma GmbH), 5ml/kg KG Bikarbonat 4,2% (Delta-Pharma GmbH, Pfullingen), 20ml Inzolen (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Haehnlein), 5000IE Heparin (Liquemin® N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 2 MIO KIE Transylol (Bayer, Leverkusen).

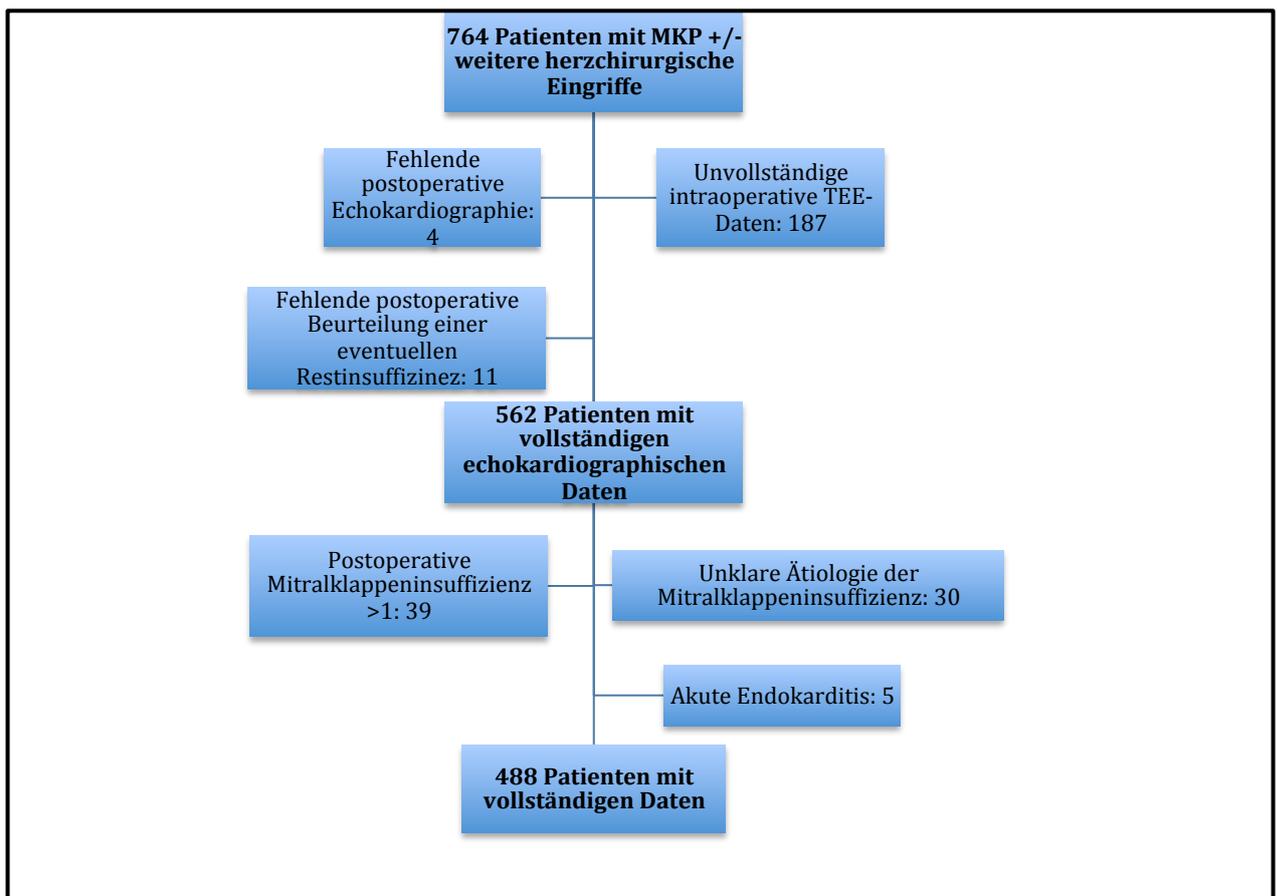
Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird Heparin (Liquemin® N25000, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) mit 3mg/kg KG gegeben. Halbstündlich wird die ACT-Gerinnungszeit (=Activated Clotting Time, Celite Aktivator) gemessen. Bei Werten unter 400 Sekunden, wird eine erneut Heparin mit 1mg/kg KG nachgegeben.

Die Kanülengrößen sind patientenabhängig und hängen von der Körpergröße/Körperoberfläche des Patienten ab. Der Blutdurchlauf der Herzlungenmaschine entspricht einem Herzindex von 2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Es wird darauf geachtet, dass dies während der Operationszeit nicht unterschritten wird.

Mittels zwei Sauger wird das Blut in einem Kardiotomiereservoir (D772, Venocard, Dideco, Puchheim) aufgefangen. Das Reservoir wird gleichzeitig als venöses Rückstaubecken verwendet. An dem arteriellen Schenkel der Herzlungenmaschine ist ein Membran-Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher (Compactflo, Module 7500, Dideco) zwischengeschaltet an den sich ein arterieller Filter anschließt (D734, Micro, Dideco). Erst wenn eine 100%-ige Durchflussrate sicher etabliert ist, wird die Aorta geklemmt. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wird das in der Herzlungenmaschinen verbleibende Blut anhand eines Autotransfusionsgerätes (Cell-Saver®, Haemonetics, München) wieder aufgearbeitet und retransfundiert. Das Autotransfusionsgerät fängt, unabhängig von den Herzlungenmaschinensaugern ebenfalls Blut auf.

## 4 Ergebnisse

In dem Zeitraum vom 05.07.2007 bis 29.12.2011 wurden 764 Patienten mittels einer Mitralklappenplastik bei Mitralklappeninsuffizienz im Deutschen Herzzentrum München operiert und in die Studie eingeschlossen. Zweihundertundzwei Patienten ohne oder mit unvollständigen intraoperativen TEE-Daten oder fehlender postoperativer Echokardiographie, sowie fehlender Beurteilung einer eventuell noch postoperativ bestehenden Insuffizienz wurden ausgeschlossen. Von den restlichen 562 Patienten wurden Patienten, deren Ursache der Mitralklappeninsuffizienz nicht eindeutig identifiziert werden konnte, die postoperativ eine Mitralklappeninsuffizienz vom Grad größer 1 hatten oder die eine floride Endokarditis zum Zeitpunkt der Operation hatten, ausgeschlossen. Es wurden 488 Patienten mit vollständigen präoperativen sowie postoperativen Daten in die Studie eingeschlossen (Abbildung 15)



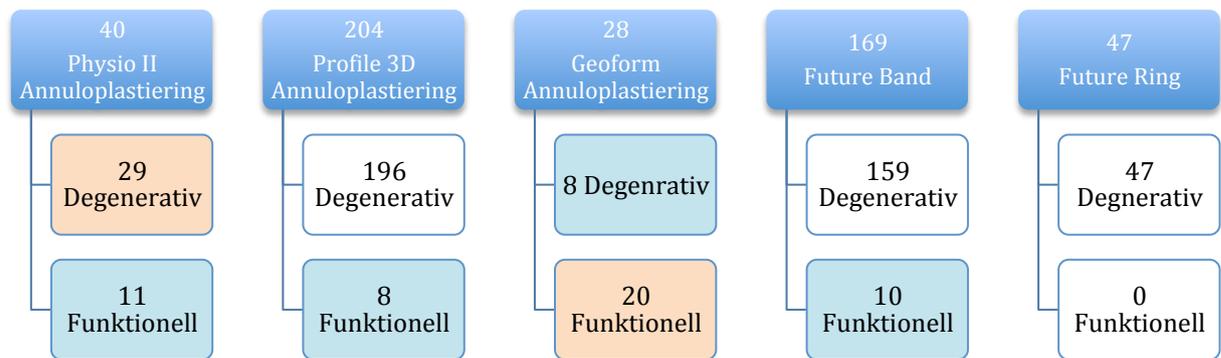
**Abbildung 15 Patientenselektion**

Die präoperativen und intraoperativen Patientendaten sind in Tabelle 1 aufgelistet.

<b>Demographische Daten</b>	<b>Alle Patienten (n=488)</b>
Alter (Jahre)	61,7 ± 13
Männliches Geschlecht	340 (69,7%)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 3,7
<b>Vorerkrankungen/klinische Präsentation</b>	
New York Heart Association Stadium Fehlende Werte (146)	
NYHA I	5 (1%)
NYHA II	46 (9,4%)
NYHA III	135 (27,7%)
NYHA IV	156 (32%)
Arterieller Hypertonus Fehlende Werte (66)	289 (59,2%)
Diabetes mellitus Fehlende Werte (132)	48 (9,8%)
Diät	17 (3,5%)
Orale Medikation	20 (4,1%)
Insulin	11 (2,3%)
Hyperlipidämie Fehlende Werte (108)	140 (28,7%)
Pulmonale Hypertonie Fehlende Werte (17)	126 (25,8%)
Neurologische Vorerkrankungen Fehlende Werte (18)	20 (4,1%)
Zerebrovaskuläres Ereignis	5 (1%)
Periphere Erkrankung	5 (1%)
Zentrale und periphere Erkrankung	2 (0,4%)
Renale Erkrankung Fehlende Werte (137)	49 (10%)
Kompensierte Niereninsuffizienz	47 (9,6%)
Dialyse	2 (0,4%)
Kreatininwert (mg/dl) (Mittelwert ± Standardabweichung)	0,99 ± 0,58
<b>Operative Daten</b>	
Mediane Sternotomie	242 (49,5%)
Anterolaterale Thorakotomie	246 (50,4%)
Ring Type	
Physio II Ring	40 (8,2%)
Profile 3D	204 (41,8%)
Geoform	28 (5,7%)
Future Band	169 (34,6%)
Future Ring	47 (9,6%)

**Tabelle 1 Präoperative Patientendaten und operative Daten**

Bei 439 Patienten war die Mitralklappeninsuffizienz auf eine degenerativen Genese zurückzuführen. Die restlichen 49 Patienten wurden aufgrund einer funktionell bedingten Mitralklappeninsuffizienz operativ behandelt.



**Abbildung 16 Untergruppenbildung**

Nach Unterteilung der beiden Gruppen in die verschiedenen Ringtypen, entstanden 10 Untergruppen.

Bei 40 Patienten wurde ein Physio II Annuloplastierung implantiert, 29 davon bei einer degenerativen Ätiologie. Insgesamt 204 Patienten erhielten einen Profile 3D™ Ring, davon hatten 196 Patienten eine degenerative Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Achtundzwanzig Patienten erhielten einen GeoForm Ring, 8 davon bei degenerativer Ätiologie. Ein CG Future®Band wurde bei 169 Patienten implantiert, wobei 159 Patienten eine degenerative Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz zeigten. Bei 47 Patienten wurde ein CG Future®Ring implantiert, alle Patienten hatten eine degenerative Ätiologie der Klappeninsuffizienz. Im weiteren Verlauf werden die Gruppen als „Ringtyp + Deg/Funk“ bezeichnet. Die Aufteilung der Gruppen ist in Abbildung 16 dargestellt.

Ringgröße	Physio	Profile 3D	Geoform	Future Band	Future Ring
24	-	-	-	1	-
26	2	-	2	2	-
28	4	9	10	12	3
30	5	22	13	28	9
32	8	37	3	38	15
34	6	38	-	36	12
36	6	35	-	25	3
38	3	27	-	27	5
40	6	36	-	-	-

**Tabelle 2 Implantierte Ringgrößen**

Unter der Voraussetzung, dass mindestens 10 bzw. 20 Beobachtungen pro Einflussvariable vorliegen müssen, haben die hellblau markierten Gruppen eine zu niedrige Fallzahl um mittels einer Regressionsanalyse behandelt werden zu können. Nach Berücksichtigung dieser Fallzahlen, werden 5 Gruppen weiter mittels der

Regressionsanalyse ausgewertet: Physio II Ring + Degenerativ, Profile 3D + Degenerativ, Geform+ Funktionell, Future Band + Degenerativ, Future Ring + Degenerativ.

Die Anzahl der implantierten Ringe und der entsprechenden Größen ist in Tabelle 2 dargestellt.

## 4.1 Ergebnisse der gebildeten Untergruppen

### 4.1.1 Profile 3D und Degenerativ

	Koeffizienten	Beta-Wert	T-Wert	Signifikanz	Funktion
a	14,861	-	9,678	0,000	RG=14,5 + 0,25AP + 0,23IK
AP	0,25	0,379	5,009	0,000	
IK	0,23	0,364	4,808	0,000	

**Tabelle 3 Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Profile 3D und Deg“**

R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	F-Wert	Toleranz
0,476	0,471	87,707 (p=0,000)	0,474

**Tabelle 4 Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Profile 3D und Deg“**

	Ringgröße	AP	IK
Ringgröße	1	0,643 (0,000)	0,639 (0,000)
AP	0,643 (0,000)	1	0,725 (0,000)
IK	0,639 (0,000)	0,725 (0,000)	1

**Tabelle 5 Korrelationsmatrix der Gruppe „Profile 3D und Deg“**

Für die Profile-3D + Degenerativ-Gruppe (n=196) ergibt sich ein Wert von 14,86 für die Konstante. Für den Regressionskoeffizienten für AP und IK ergeben sich die Werte 0,25 und 0,23, respektive (Tabelle 3), der T-Test ist signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Beta-Werte der beiden Mitralklappendurchmesser (0,379 bzw. 0,364) zeigen einen beinahe ausgeglichenen Einfluss auf die Ringgröße. Die sich daraus ergebende Funktion ist in Tabelle 3 dargestellt. Das Bestimmtheitsmaß ist 0,476 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß beträgt 0,471. Der F-Wert ist 87,707 und mit einem p-Wert  $< 0,05$  statistisch signifikant (Tabelle 4), wodurch das Ergebnis nicht als zufällig zu werten ist. Der Toleranz-Wert beträgt 0,474. Die Korrelationen der Variablen untereinander sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Modellprämissen, Normalverteilung und die Homoskedastizität der Residuen, sind in Abbildung 17 dargestellt. Die, durch die Ringgrößenabstufungen bedingte strichartige Gruppierung der Punkte, darf nicht mit einem systematischen Muster verwechselt werden. Die Beurteilung der Residuen zeigt eine Gültigkeit des Modells. Damit ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem jeweils gemessenen Mitralklappendiameter und der Ringgröße.

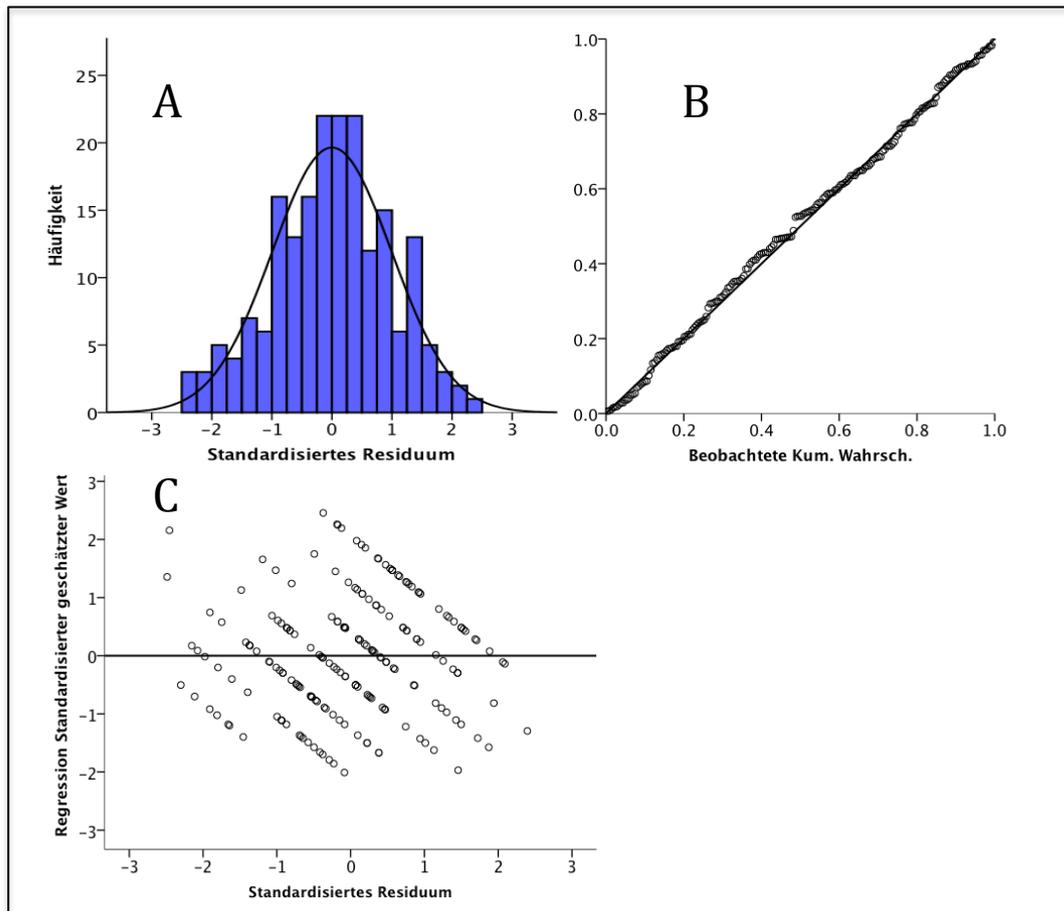


Abbildung 17 A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe Profile „3D und Deg“

#### 4.1.2 Geoform und Funktionell

	Koeffizienten	Beta-Wert	T-Wert	Signifikanz	Funktion
a	22,227	-	5,139	0,000	RG=22,2 + 0,27AP – 0,07IK
AP	0,269	0,557	1,939	0,069	
IK	-0,7	-0,131	- 0,45	0,654	

Tabelle 6 Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Geoform und Funk“

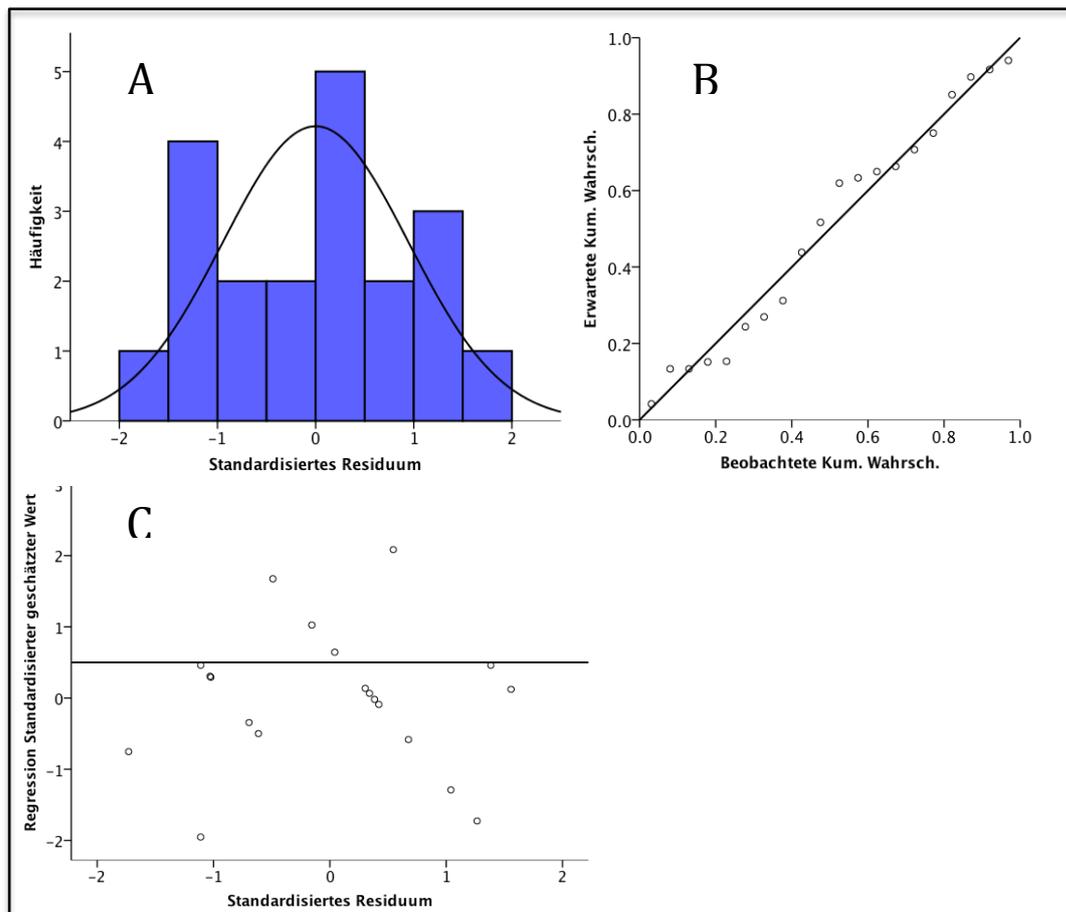
R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	F-Wert	Toleranz
0,229	0,139	2,531 (p=0,109)	0,549

Tabelle 7 Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe "Geoform und Funk"

	Ringgröße	AP	IK
Ringgröße	1	0,469 (0,018)	0,243 (0,151)
AP	0,469 (0,018)	1	0,671 (0,001)
IK	0,243 (0,151)	0,671 (0,001)	1

**Tabelle 8 Korrelationsmatrix der Gruppe „Geoform und Funk“**

Für die Geoform + Funktionell-Gruppe (n=20) ergibt sich ein Wert von 22,23 für die Konstante. Die Regressionskoeffizienten für AP und IK sind 0,269 und -0,7, respektive. Der T-Wert für die Regressionskoeffizienten sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 6). Das Bestimmtheitsmaß ist 0,229 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß beträgt 0,139. Der F-Wert ist mit 2,531 nicht statistisch signifikant (Tabelle 7). Aufgrund der fehlenden Signifikanz des F-Wertes und der Regressionskoeffizienten lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Mitralklappendurchmesser und der Ringgröße herstellen, so dass keine Funktion erstellt werden kann.



**Abbildung 18 A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Geoform und Funk“**

Zusätzlich lässt sich keine Normalverteilung der Residuen nachweisen (Abbildung 18) und die Homoskedastizität der Residuen ist ebenfalls nicht gegeben (Abbildung 18).

#### 4.1.3 Physio II und Degenerativ

	Koeffizienten	Beta-Wert	T-Wert	Signifikanz	Funktion
a	9,78	-	2,335	0,028	RG=9,8 + 0,41AP + 0,18IK
AP	0,410	0,543	2,733	0,011	
IK	0,184	0,263	1,323	0,197	

**Tabelle 9 Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Physio II und Deg“**

R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	F-Wert	Toleranz
0,583	0,551	18,152 (p=0,000)	0,407

**Tabelle 10 Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Physio II und Deg“**

	Ringgröße	AP	IK
Ringgröße	1	0,745 (0,000)	0,680 (0,000)
AP	0,745 (0,000)	1	0,770 (0,000)
IK	0,680 (0,000)	0,770 (0,000)	1

**Tabelle 11 Korrelationsmatrix der Gruppe „Physio II und Deg“**

Für die Physio II + Degenerativ-Gruppe (n=29) ergibt sich für die Konstante ein Wert von 9,78. Für den Regressionskoeffizienten für AP ergibt sich ein Wert von 0,41 (p=0,011). Für die Berechnung des Regressionskoeffizientens für IK ergibt sich ein Wert von 0,18, welcher statistisch nicht signifikant ist (p=0,197) (Tabelle 9). Damit kann kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen den AP- und IK-Durchmessern der Mitralklappe und der Ringgröße hergestellt werden.

Die Normalverteilung der Residuen und die Homoskedastizität sind, der Vollständigkeits halber, in Abbildung 19 dargestellt.

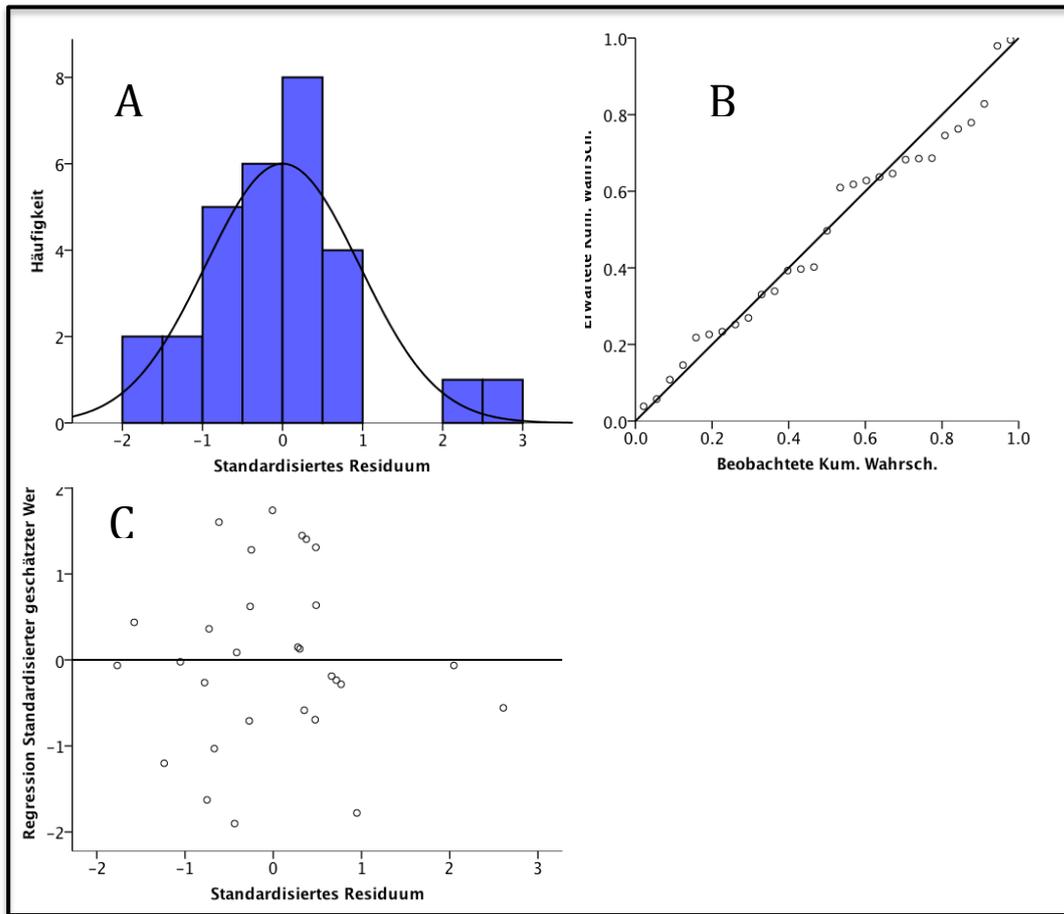


Abbildung 19 A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Physio II und Deg“

#### 4.1.4 Future Ring und Degenerativ

	Koeffizienten	Beta-Wert	T-Wert	Signifikanz	Funktion
a	18,278	-	4,976	0,000	RG=18,3 + 0,003AP + 0,35IK
AP	0,003	0,005	0,030	0,976	
IK	0,347	0,604	3,996	0,000	

Tabelle 12 Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Future Ring und Deg“

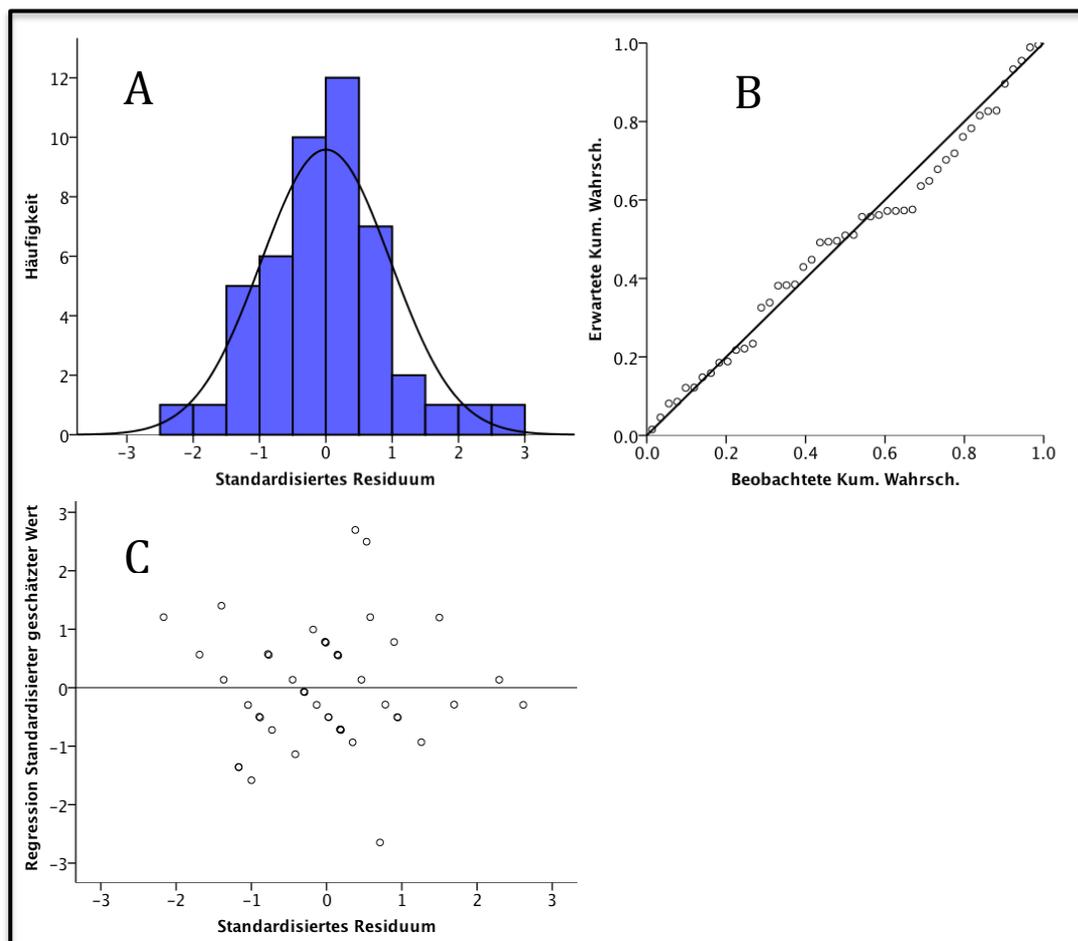
R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	F-Wert	Toleranz
0,368	0,339	12,813 (0,000)	0,629

Tabelle 13 Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Future Ring und Deg“

	Ringgröße	AP	IK
Ringgröße	1	0,372 (0,005)	0,607 (0,000)
AP	0,372 (0,005)	1	0,609 (0,000)
IK	0,607 (0,000)	0,609 (0,000)	1

**Tabelle 14 Korrelationsmatrix der Gruppe „Future Ring und Deg“**

Für die Future Ring + Degenerativ-Gruppe (n=47) ergibt sich ein Wert von 18,28 für die Konstante. Die Regressionskoeffizienten für AP und IK sind 0,003 ( $p=0,976$ ) und 0,35 ( $p<0,001$ ), respektive. Da sich der Regressionskoeffizient für AP als statistisch nicht signifikant herausstellt, muss diese Funktion verworfen werden (Tabelle 12). Das Bestimmtheitsmaß ist 0,368 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß beträgt 0,339. Der F-Wert ist mit 12,813 statistisch signifikant (Tabelle 13). Der Toleranzwert beträgt 0,629. Die Normalverteilung und die Homoskedastizitätsdarstellung der Residuen können Abbildung 20 entnommen werden.



**Abbildung 20 A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Future Ring und Deg“**

#### 4.1.5 Future Band und Degenerativ

	Koeffizienten	Beta-Wert	T-Wert	Signifikanz	Funktion
a	17,206	-	10,712	0,000	RG=17,2 + 0,18AP + 0,22IK
AP	0,176	0,290	3,207	0,002	
IK	0,216	0,391	4,327	0,000	

**Tabelle 15 Regressionskoeffizienten und Regressionsfunktion der Gruppe „Future Band und Deg“**

R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>	F-Wert	Toleranz
0,634	0,402	52,417 (0,000)	0,469

**Tabelle 16 Bestimmtheitsmaß, F-Wert und Toleranz der Gruppe „Future Band und Deg“**

	Ringgröße	AP	IK
Ringgröße	1	0,575 (0,000)	0,602 (0,000)
AP	0,575 (0,000)	1	0,728 (0,000)
IK	0,602 (0,000)	0,728 (0,000)	1

**Tabelle 17 Korrelationsmatrix der Gruppe „Future Band und Deg“**

Für die Future Band + Degenerativ-Gruppe (n=159) ergibt sich ein Wert von 17,21 für die Konstante. Für die Regressionskoeffizienten für AP und IK ergeben sich die Werte 0,18 und 0,22, respektive. Die T-Werte der einzelnen Koeffizienten und der Konstante sind statistisch signifikant (Tabelle 15). Beide Regressionskoeffizienten haben einen ähnlichen Einfluss auf die zu berechnende Ringgröße (Beta-Werte 0,29 bzw. 0,39). Das Bestimmtheitsmaß ist 0,634 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß beträgt 0,402. Die Güte des Modells, der F-Wert ist mit 52,417 statistisch hoch signifikant (Tabelle 16). Der Toleranz-Wert beträgt 0,469. Bei der Prüfung der Modelprämissen zeigten sich nur geringe Abweichungen der Streupunkte der standardisierten Residuen auf dem Normalverteilungsplot (Abbildung 21). In dem Streudiagramm der standardisierten Residuen, zeigt sich kein Muster, welches einen linearen Zusammenhang ausschließen würde und die Homoskedastizität der Residuen ist graphisch gut nachzuvollziehen (Abbildung 21). Auch hier sind, durch die Ringgrößenabstufungen bedingt, strichartige Gruppierungen der Punkte zu sehen, jedoch ist kein systematisches Muster zu erkennen. Die Korrelationswerte der beiden Mitralklappendurchmesser sind leicht erhöht, mit 0,728, die Toleranz-Werte weisen jedoch mit 0,469 nicht auf Multikollinearität hin ( Tabelle 17).

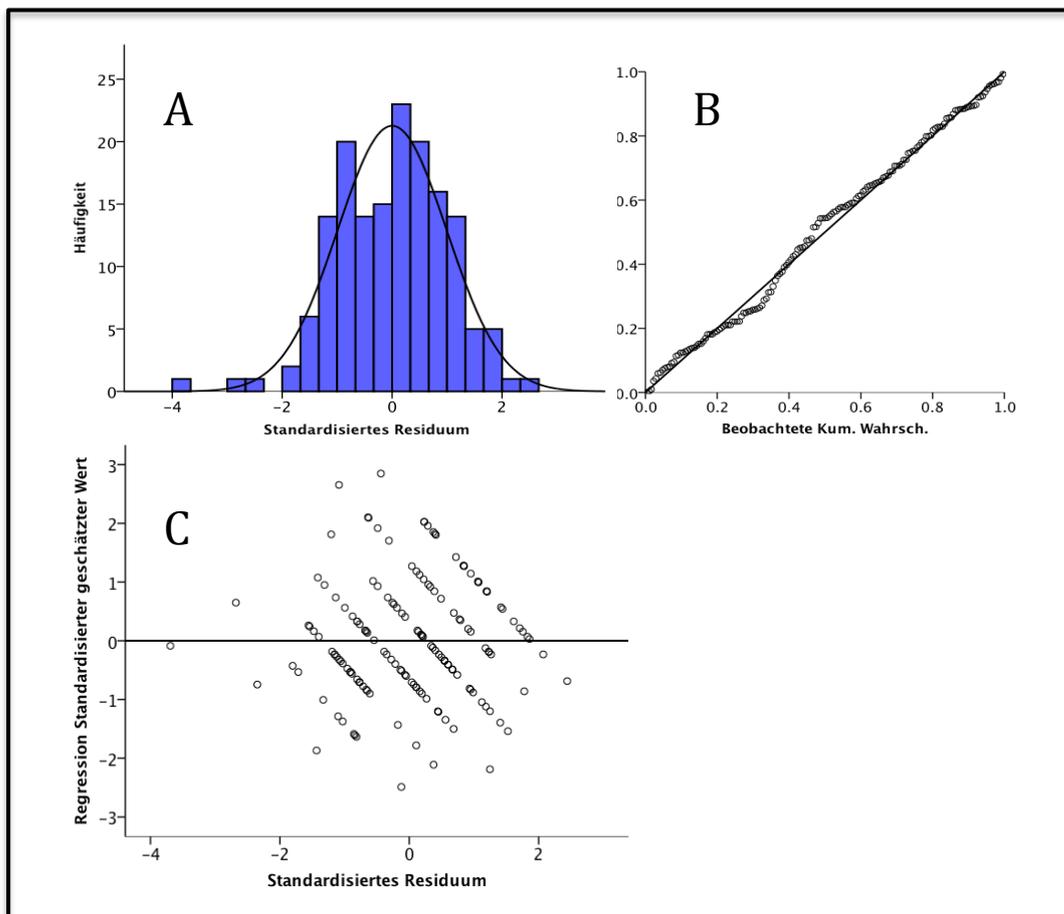


Abbildung 21 A) Histogramm B) Normalverteilung C) Homoskedastizität der Residuen der Gruppe „Future Ring und Deg“

## 4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie lassen sich in Tabelle 18 zusammenfassen.

Gruppe	Ermittelte Gleichung	Statistische Signifikanz
Profile 3D und Degenerativ	$RG=14,5 + 0,25AP + 0,23IK$	Ja
Geoform und Funktionell	$RG=22,2 + 0,27AP - 0,07IK$	Nein
Physio II und Degenerativ	$RG=9,8 + 0,41AP + 0,18IK$	Nein
Future Ring und Degenerativ	$RG=18,3 + 0,003AP + 0,35IK$	Nein
Future Band und Degenerativ	$RG=17,2 + 0,18AP + 0,22IK$	Ja

Tabelle 18 Zusammenfassung der Studienergebnisse

## **5 Diskussion**

Die Mitralklappeninsuffizienz ist die zweithäufigste Herzklappenveränderung die einer chirurgischen Behandlung bedarf (Lung et al. 2003). Die Größe des Annuloplastieringes trägt einen wesentlichen Teil zum Erfolg der Operation bei. Eine einfache Methode der präoperativen Bestimmung, z.B. aus echokardiographischen Daten, konnte bisher nicht entwickelt werden. Vorangegangene Studien ergaben aufwendige oder kostenintensive Methoden, die z.T. nur bei sehr selektiven Patientenkollektiven angewandt werden können. Das Ziel dieser Arbeit war aus leicht zu erhebenden echokardiographischen Daten eine Formel zur Ringgrößenbestimmung zu entwickeln. Zwei Untergruppen aus unserer Studie ergaben signifikante Funktionen; in den anderen Gruppen musste das Modell aufgrund von fehlender Signifikanz der Koeffizienten oder wegen fehlender Güte (nicht signifikanter F-Wert) verworfen werden (Tabelle 18).

### **5.1 Die Behandlung der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz**

Langzeitstudien haben gezeigt, dass die Mitralklappenrekonstruktion mit einer niedrigen 30-Tages Letalität (David et al. 2013; Borger et al. 2014; Braunberger et al. 2001; Jouan et al. 2012), geringen postoperativen thrombembolischen Komplikationen (David et al. 2013), niedrigen Reoperationsraten (David et al. 2013; Borger et al. 2014; Braunberger et al. 2001; Jouan et al. 2012) und einem guten Langzeitüberleben (David et al. 2013; Borger et al. 2014; Braunberger et al. 2001; Jouan et al. 2012; A Marc Gillinov et al. 2008) verbunden ist. Lediglich bei Patienten mit fortgeschrittenen Symptomen und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion konnte die normale Lebenserwartung nicht wiederhergestellt werden (David et al. 2013). Jedoch entsprach die niedrige Reoperationsrate nicht der Rate an wiederkehrender Mitralklappeninsuffizienz. Allerdings sind viele Patienten asymptomatisch und eine erneute Rekonstruktion der Mitralklappe nicht möglich, so dass von einer weiteren Operation abgesehen wird (David 2015). David et al. zeigten dass die Komplexität der Mitralklappenerkrankung, die kardiopulmonale Bypasszeit sowie das Fehlen eines Annuloplastieringes das Wiederauftreten einer Mitralklappeninsuffizienz fördert (David et al. 2013).

In den 1980-1990 Jahren wurde aufgrund von Studien, die eine Überlegenheit der

Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem Mitralklappenersatz in Hinsicht auf perioperative Letalität, klappen-assoziierte Komplikationen und Langzeitüberleben zeigten (Akins et al. 1994; Yacoub et al. 1981; Lee, Shapiro, and Wells 1997), das operative Vorgehen bei der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz entsprechend angepasst. Eine neuere Vergleichsstudie von Gillinov et al. zeigte bei 195 gepaarten Patienten keinen Vorteil der Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem Mitralklappenersatz in Hinsicht auf Langzeitüberleben (A Marc Gillinov et al. 2008). Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie von Thourani et al. (Thourani et al. 2003). Im Gegensatz zu diesen Studien zeigten Lazam et al. bei einer 2:1 (Rekonstruktion : Ersatz) gepaarten Patientenkohorte aus einem multizentrischen internationalen Register einen signifikanten Vorteil der Klappenrekonstruktion gegenüber dem Klappenersatz in Hinsicht auf peri-operative Letalität, Langzeitüberleben und klappenassoziierte Komplikationen (z.B. Schlaganfall, Endokarditis und Blutungskomplikationen) unabhängig von Alter oder Geschlecht. Lediglich in der Reoperationsrate war kein Vorteil nachweisbar (Lazam et al. 2017). Die statistische Herangehensweise und das Patientenkollektiv hebt diese Studie im Vergleich zu den anderen hervor. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Kardio- und Thoraxchirurgen empfehlen die Mitralklappenrekonstruktion, wenn sie technisch durchführbar ist, als Therapie der Wahl bei einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz und dies vor allem in hochspezialisierten Kliniken (Abbildung 22) (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al. 2012). Diverse Studien haben die Notwendigkeit der Annuloplastie für die Haltbarkeit der Mitralklappenrekonstruktion nachgewiesen (A. Marc Gillinov et al. 2009; A. M. Gillinov et al. 1998; Flameng et al. 2008; L. H. Cohn et al. 1994). Die Wahl des Ringes/Bandes variiert gleichermaßen wie die verwendete Methode der Größenbestimmung (Bothe, Miller, and Doenst 2013). Die Wahl eines zu kleinen Ringes kann zu einer Behinderung der Beweglichkeit des vorderen Mitralklappensegels mit resultierender Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes führen und erhöht damit das Risiko des Ringausschlusses und vor allem das Risiko eines SAM (Mihaileanu 1994; Shah and Raney 2001; Marwick et al. 1991).

**Table 12** Indications for surgery in severe primary mitral regurgitation

	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Mitral valve repair should be the preferred technique when it is expected to be durable.	I	C	
Surgery is indicated in symptomatic patients with LVEF >30% and LVESD <55 mm.	I	B	127, 128
Surgery is indicated in asymptomatic patients with LV dysfunction (LVESD ≥45 mm and/or LVEF ≤60%).	I	C	
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function and new onset of atrial fibrillation or pulmonary hypertension (systolic pulmonary pressure at rest >50 mmHg).	IIa	C	
Surgery should be considered in asymptomatic patients with preserved LV function, high likelihood of durable repair, low surgical risk and flail leaflet and LVESD ≥40 mm.	IIa	C	
Surgery should be considered in patients with severe LV dysfunction (LVEF <30% and/or LVESD >55 mm) refractory to medical therapy with high likelihood of durable repair and low comorbidity.	IIa	C	
Surgery may be considered in patients with severe LV dysfunction (LVEF <30% and/or LVESD >55 mm) refractory to medical therapy with low likelihood of durable repair and low comorbidity.	IIb	C	
Surgery may be considered in asymptomatic patients with preserved LV function, high likelihood of durable repair, low surgical risk, and: • left atrial dilatation (volume index ≥60 ml/m <sup>2</sup> BSA) and sinus rhythm, or • pulmonary hypertension on exercise (SPAP ≥60 mmHg at exercise).	IIb	C	

BSA = body surface area; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter; SPAP = systolic pulmonary artery pressure.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting class I (A + B) and IIa + IIb (A + B) recommendations.

## Abbildung 22 Empfehlungen zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al. 2012)

Die Implantation eines zu großen Ringes erlaubt keine adäquate Segelkoaptation und kann zu einem Wiederauftreten der Mitralklappeninsuffizienz führen. In unserer Studie haben wir den Zusammenhang zwischen der operativ bestimmten Ringgröße und präoperativen echokardiographischen Werten, mit der Vorstellung, dass die verwendete Ringgröße ein gutes operatives Ergebnis geliefert hat, hergestellt.

## 5.2 Studienergebnisse

Aufgrund der Vielfalt der verwendeten Annuloplastieringe und der Ätiologien der Mitralklappeninsuffizienz ergaben sich nur 2 statistisch verwertbare Patientenkohorten (Tabelle 19). Zum einen die Gruppe der Patienten mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz und dem implantierten Profile 3D™ Ring von Medtronic und zu anderen die Gruppe der Patienten ebenfalls mit einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz und dem implantierten CG Future® Band von Medtronic.

Gruppe (n)	Signifikant	Grund
Profile 3D und Deg (196)	Ja	
Geoform und Funk (20)	Nein	F-Wert nicht signifikant, Fallzahl zu klein (20)
Physio II und Deg (29)	Nein	T-Test eines Koeffizienten nicht signifikant, Fallzahl zu klein
Future Ring und Deg (47)	Nein	T-Test eines Koeffizienten nicht signifikant, Fallzahl zu klein
Future Band und Deg (159)	Ja	

**Tabelle 19 Statistische Signifikanz der einzelnen Gruppen**

In der Physio II und Deg-Gruppe sowie in der Future Ring und Deg-Gruppe war jeweils ein Koeffizient statistisch nicht signifikant. Die benötigte Ringgröße anhand von nur einem Diameter der Mitralklappe zu berechnen ist nicht plausibel, da der Ring der Mitralklappe elliptisch ist. Daher lässt sich keine Gleichung in diesen Gruppen erstellen.

In der Gruppe Geoform und Funk ist der F-Wert nicht signifikant, daher ist die Erklärungsleistung der Funktion als zufällig zu werten und damit statistisch nicht aussagekräftig. Diese Gruppe hatte die kleinste Fallzahl mit 20 Patienten, welches, nach Bender et al. das Mindestmaß an benötigten Beobachtungen bei zwei Variablen erfüllte (Bender, Ziegler, and Lange 2002, S. T10). Für unsere Untersuchung erscheint dies zu wenig zu sein. Die Verteilung der Residuen auf der Normalverteilungsgeraden zeigt eine zu große Streuung (Abbildung 18).

Aufgrund der Daten, die in unserer Studie erhoben wurden, ergaben sich für die oben genannten Gruppen entsprechende Gleichungen, mit denen eine passende Ringgröße für eine Mitralklappenrekonstruktion bei degenerativer Genese bestimmt werden kann. In der Profile 3D und Deg-Gruppe ergab sich folgende Gleichung  $RG=14,5 + 0,25AP + 0,23IK$ . In der Future Band und Deg Gruppe ergab sich folgende Gleichung:  $RG=17,2+0,18AP+0,22IK$ . Als Beispiel für die Bestimmung der RG in der Profile 3D und Deg Gruppe zeigt sich echokardiographisch ein anterior-posterior-Abstand von 40 und ein interkommisural-Abstand von 45. Daraus ergibt sich:  $RG=14,5+0,25 (40)+ 0,23 (45) = 34,8$ . Aufgrund dieser Berechnungen würde man einen 34mm Profile 3D™ Ring implantieren.

Zur vereinfachten Anwendung in der Klinik lassen sich Tabellen für die jeweiligen Ringtypen erstellen, wodurch die benötigte Ringgröße abgelesen werden kann (Tabelle 20 und Tabelle 21).

		Interkommisural (mm)			
		<b>Profile 3D</b>	35	40	45
Anterior-posterior Durchmesser (mm)	25	28	30	32	32
	30	30	32	32	34
	35	32	32	34	34
	40	32	34	34	36
	45	34	34	36	38
	50	36	36	38	38

**Tabelle 20 Profile 3D Ringgröße**

		Interkommisural (mm)			
		<b>Future Band</b>	35	40	45
Anterior-posterior Durchmesser (mm)	25	30	30	32	32
	30	30	32	32	34
	35	32	32	34	34
	40	32	34	34	36
	45	34	34	36	36
	50	34	36	36	38

**Tabelle 21 Future Band Ringgrößen**

### **5.2.1 Studienlage Profile 3D™Ring von Medtronic**

Der Profile 3D™Ring von Medtronic ist ein rigider geschlossener sattel-förmiger Ring mit einem Titankern umschlossen von Silikon und Polyester. Durch die Sattelform des Ringes soll die physiologische Geometrie des Mitralklappenannulus wiederhergestellt werden. Im Tiermodell zeigten Jensen et al. eine verbesserte Koaptation der Segel wie auch eine bessere Mobilität der Segel bei sattelförmigen Ringen als bei flachen Ringen. Zusätzlich wiesen sie bei der Verwendung von flachen Ringen eine Immobilität des posterioren Segels nach, bedingt durch das Anheben der posterioren Papillarmuskel nach (Jensen et al. 2011). Durch diese hämodynamischen Vorteile des sattelförmigen Ringes kann eine vollständige und langanhaltende Dichtigkeit der Klappe erreicht werden kann.

Guenzinger et al. zeigten, dass die Verwendung des Profile 3D™Ringes mit einer niedrigen perioperativen Letalität, niedrigen transvalvulären Gradienten und niedrigen Reopertionsraten einhergeht (Guenzinger et al. 2016).

### **5.2.2 Studienlage CG Future®Band von Medtronic**

Das CG Future®Band von Medtronic ist ein nierenförmiger offener Ring mit einem semi-rigiden Draht umhüllt von Silikon und Polyester. Dieser wird nur im Bereich des posterioren Annulus fixiert. Ein geschlossener Ring birgt die Gefahr einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion und einer Behinderung der linksventrikulären Funktion. Durch die Verwendung eines offenen Ringes kann die physiologische intertrigonale Öffnungsbewegung des Annulus gewährleistet werden (Lange et al. 2008).

Lange et al. konnten in einer Studie an 437 Patienten eine niedrige 30-Tages und Langzeitletalität sowie eine niedrige Rate an thrombembolischen Komplikationen nachweisen (Lange et al. 2008). Auffällig war, dass es verhältnismäßig oft zu einem Ausriss des Ringes kam, wodurch am Anfang eine erhöhte Reoperationsrate zu verzeichnen war. Dies ist am ehesten dadurch bedingt, dass die Kräfte bei einem geschlossenen Ring zirkulär verteilt werden. Im Gegensatz erfolgt die Fixation eines offenen Ringes nur am posterioren Ring. Durch verstärkte Fixierung an den Trigona konnte die Gefahr des Ausrisses gebannt werden (Lange et al. 2008).

### 5.3 Aktuelle Sizing Strategien

Bothe und Kollegen haben sich diverse Methoden zur Bestimmung der Größe eines Anuloplastieringes angesehen. Hierbei zeigten sich mehrere entscheidende Punkte: Erstens, die Strategien zur Ringgrößenbestimmung sind vielfältig, eher von Erfahrung geleitet und entsprechen oft nicht den Herstellervorgaben zur Verwendung der Schablonen (Abbildung 23). Zweitens, die Ringschablonen der verschiedenen Hersteller sind nicht vergleichbar. Drittens, keine der Dimensionen der Schablone findet sich in der angegebenen Größe oder im Ring selbst wieder. Die angegebene Größe des Ringes spiegelt zusätzlich keine zu messende Dimension an dem Ring selber wieder (Bothe, Miller, and Doenst 2013). Zusätzlich zu den widersprüchlichen Größenangaben, werden auch Terminologien wie „down sizing“, „true sizing“ oder „over sizing“ in Hinsicht auf die Ringgröße verwendet. Allerdings muss man Bedenken, dass die „wahre“ Größe des Annulus, aufgrund der 3-Dimensionalität und Dynamik des Annulus schwer festzustellen ist (Bothe, Miller, and Doenst 2013). Außerdem stellten Bothe et al. in einem in-vivo-Experiment an Schafen mit gesunden Mitralklappen eine Reduktion der Annulusgröße fest, wenn sie einen prothetischen Ring implantierten, der genau den Abmessungen des nativen Mitralklappenannulus entsprach („down sizing“)(Bothe et al. 2010). Alle diese Aspekte zusammengenommen verdeutlichen die Schwierigkeit der korrekten Ringgrößenbestimmung. Es mangelt aktuell an einer wissenschaftlichen und reproduzierbaren Herangehensweise.

Mehrere Ansätze um dies zu verbessern wurden bereits verfolgt. Choo et al. stellte 1998 eine Verbindung zwischen dem Aortenklappendurchmesser und dem interkommissuralen Abstand der Mitralklappe her (Choo et al. 1998).

Bei der klinischen Anwendung diesen Wertes zur Ringgrößenbestimmung ergaben sich bei Cook et al. jedoch mäßige postoperative Ergebnisse (Cook et al. 2006), obwohl die Übereinstimmung des echokardiographisch bestimmten interkommissuralen Abstandes mit dem direkt gemessenen Abstand hoch war (Cooray et al. 2009). Daraus lässt sich schließen, dass der interkommissurale Abstand allein nicht für die Ringgrößenbestimmung ausreicht. Ender et al. verwendeten echokardiographische Daten um mittels einer Software eine virtuelle 3D Anuloplastieringschablone zu kreieren. Es zeigte sich eine gute Korrelation der Schablonen und der tatsächlich implantierten Ringgrößen (Ender et al. 2008).

First Author [Ref]	Sizing Strategy	Ring Size Selection	Ring Type	Underlying Pathology
Adams [43]	IC distance, AML height	As assessed with sizer, "with bias to choose larger size if between sizes"	CE Physio	Barlow's
Carpentier [10]	AML surface area	As assessed with sizer	CE Classic	DNP
Carpentier [8]	IC distance, AML height	As assessed with sizer; if no good correlation between width and height of AML is found, a CE Classic should be taken and bent accordingly	CE Physio	FED (47%), Barlow's (19%), endocarditis (11%), rheumatic (9%), congenital (6%), other (8%)
Chen [7]	IT distance	As assessed with sizer	DNP	Rheumatic
	AML height	"Slight oversizing"	DNP	Degenerative
Chung [44]	IC distance for CE Classic and IT distance for Medtronic Duran	As assessed with sizer	CE Classic and Medtronic Duran	Degenerative
Cook [45]	IT distance	IT distance was assessed echocardiographically, a nomogram showing Edwards' sizer notch distances was used to select band size	Edwards Cosgrove	FED (45%), Barlow's (37%), rheumatic (9%), other (9%)
De Bonis [46]	IT distance	Two sizes smaller than measured IT distance	Edwards GeoForm	Ischemic and dilated cardiomyopathy
Filsoufi [47]	IC distance, AML surface area	As assessed with sizer; if surgeon hesitates between 2 sizes, select greater size	DNP	Degenerative
Gazoni [48]	"Sized to AML" and IT distance	One size greater than measured	"Complete or partial semirigid ring"	Degenerative
Maisano [49]	IC distance, AML surface area	As assessed with sizer	SJM Seguin	Mitral valve prolapse
Perier [50]	IT distance, AML surface area	As assessed with sizer	CE Classic, CE Physio	Posterior leaflet prolapse
Borghetti [51]	AML surface area	As assessed with sizer	CE Classic	Degenerative (81%), Barlow's (9.5%), healed endocarditis (9.5%)
Chang [52]	AML size for CE Classic and IT distance for Medtronic Duran	As assessed with sizer	CE Classic and Medtronic Duran	Degenerative (66%), rheumatic (11%), dilated cardiomyopathy (10%), congenital (7%), other (6%)
Dreyfus [53]	IC distance, AML surface area	As assessed with sizer	CE Classic	Barlow's (36%), "dystrophic disease" (51%), healed endocarditis (4%), rheumatic (4%), ischemic cardiomyopathy (3%), congenital (2%)
Fattouch [54]	Measuring height of A2 segment by means of TEE (transesophageal view at 120 degrees)	Choose prosthetic ring with anteroposterior diameter of less than 0.8 to 1 cm with respect to height of A2 segment	CE Physio	Ischemic cardiomyopathy
Kshetry [55]	IC distance	As assessed with sizer	Carbomedics Annuloflex	Degenerative (90%), ischemic cardiomyopathy (4%), other (6%)

(Continued)

**Abbildung 23 Auszug der unterschiedlichen Ringgrößenbestimmungsmethoden aus "Sizing for Mitral Annuloplasty: Where does Science Stop and Voodoo Beginn" (Bothe, Miller, and Doenst 2013)**

Zuletzt, wurde ein Algorithmus zur Computertomographieauswertung der Mitralklappe vorgestellt. Hierbei liessen sich Werte wie die Mitralklappendurchmesser, die Mitralklappenfläche- und Umfang, der intertrigonale Abstand sowie der Winkel zwischen der Mitralklappe und Aortenklappe reproduzierbar ausmessen (Thériault-Lauzier et al. 2016). Für die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bedarf es jedoch, bis diese Methode zur Ringgrößenbestimmung verwendet werden kann einer Korrelation der Messwerte mit den vorhandenen Ringen/Ringschablonen. Jedoch ist dies ein erster essentieller Schritt für die transkatheter/perkutane Ringimplantation.

Durch die Entwicklung einer wissenschaftlichen Methode zur präoperativen Ringgrößenbestimmung, wie etwa die von Ender et al. vorgeschlagen, können nicht nur die Komplikationen der falschen Ringgrößenwahl (Risiko der Ringdehiszenz, postoperative Mitralklappenstenose, wiederkehrende Mitralklappeninsuffizienz) vermieden werden, sondern auch die Lernkurve der Mitralklappenrekonstruktion verkürzt werden. Aktuell zeigt sich ein signifikant niedrigerer Anteil an Mitralklappenrekonstruktionen in Kliniken mit kleineren Fallzahlen, als in hochspezialisierten Zentren (Gammie et al. 2007; Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) et al. 2012).

Eine präoperative Bestimmung der Ringgröße, wie etwa durch die Methode von Ender et al. könnte solche Schwierigkeiten verbessern. Hierfür ist jedoch eine spezielle Software notwendig. Die in unserer Studie bestimmte Methode ist mit bereits vorhandenen Mitteln, wie dem TEE, durchzuführen. Die Verwendung dieser Methode für die transkatheter/perkutane Mitralklappenbehandlung ist eher nicht geeignet, da man die dreidimensionale Vermessung multipler Parameter benötigt.

Sollten klinische Untersuchungen zeigen, dass die entwickelte Funktion nicht eine ausreichende Aussagekraft hat, muss überlegt werden, ob weitere Parameter, die einen Einfluss auf die Mitralklappe haben, wie z.B. linksventrikuläre Diameter (vor allem für das Patientenkollektiv der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz), mit einbezogen werden müssen.

Eventuell ist der Ansatz eine Gleichung zur Ringgrößenbestimmung aus zwei Parametern zu einfach um eine adäquate Mitralklappenrekonstruktion zu gewährleisten. Die Pathologien der Mitralklappeninsuffizienz sind zahlreich und komplex. Eine alleinige Annuloplastierimplantation reicht in den meisten Fällen

nicht aus um eine Insuffizienz vollständig zu behandeln.

Die Bestimmung der zu implantierenden Ringgröße bei der Mitralklappenrekonstruktion lässt sich im Moment chirurgisch unter direkter Sicht am besten bestimmen. Allerdings entwickelt sich die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz zunehmend in Richtung minimalinvasiver Techniken und interventionellen Therapien. Die Größe benötigter Katheterklappen könnte ohne Strahlen- oder Kontrastmittelbelastung, wie etwa bei einer Computertomographie bestimmt werden. Unter Umständen wäre es allerdings hier hilfreicher aus den beiden Mitralklappendurchmessern den Umfang des Mitralklappenannulus zu berechnen. Dies wird sich im Verlauf der klinischen Anwendung zeigen. Die Vorstellung, stets unter direkter Sicht die Annulusgröße und damit die Ringgröße zu bestimmen oder zu beurteilen, muss verlassen werden. Daher ist es von immenser Bedeutung andere Techniken zur Bestimmung der Ringgröße zu entwickeln.

In dieser Arbeit haben wir eine Funktion zur Ringgrößenbestimmung erstellt. Eine klinische Prüfung steht noch aus. Prospektive Studien sind nötig um endgültig die Validität dieser Methode zu prüfen. Jedoch scheint dies ein sehr vielversprechender Ansatz zu sein.

## **6 Zusammenfassung**

Mittels einfach zu erhebenden echokardiographischen Werten lässt sich eine Funktion zur Annuloplastieringgrößenbestimmung ermitteln. Die klinische Anwendung und Validierung steht noch aus, jedoch kann man anhand dieser Ergebnisse Anwendungsmöglichkeiten für die Zukunft erahnen. Bereiche der interventionellen Therapie und der roboter-assistierter Chirurgie könnten von dieser einfachen und minimalinvasiven Methode profitieren.

## 7 Limitationen

Inter- und intra-Observer bedingte Abweichungen sind nicht berücksichtigt worden. Diese Studie ist eine retrospektive Studie und birgt damit alle damit verbundenen Nachteile.

Die Zusammenfassung der Ätiologien der Mitralklappeninsuffizienz ist eine vereinfachte Darstellung und spiegelt nicht die Details der Mitralklappenrekonstruktion wieder. Jedoch für diese Studie und der Ringgrößenbestimmung erscheint uns dies ausreichend.

Aufgrund der Qualitätsprinzipien am Deutschen Herzzentrum München, werden Patienten mit höhergradigen Insuffizienzen nur unter sehr extremen Bedingungen nicht sofort reoperiert, weshalb eine Kontrollgruppe fehlt.

## Literaturverzeichnis

Acker, Michael A, Michael K Parides, Louis P Perrault, Alan J Moskowitz, Annetine C Gelijns, Pierre Voisine, Peter K Smith, et al. 2013. "Mitral-Valve Repair Versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation." *The New England Journal of Medicine*, November. doi:10.1056/NEJMoa1312808.

Akins, C. W., A. D. Hilgenberg, M. J. Buckley, G. J. Vlahakes, D. F. Torchiana, W. M. Daggett, and W. G. Austen. 1994. "Mitral Valve Reconstruction Versus Replacement for Degenerative or Ischemic Mitral Regurgitation." *The Annals of Thoracic Surgery* 58 (3): 668–675; discussion 675–676.

American Society of Anesthesiologists and Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography. 2010. "Practice Guidelines for Perioperative Transesophageal Echocardiography. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography." *Anesthesiology* 112 (5): 1084–96. doi:10.1097/ALN.0b013e3181c51e90.

Anyanwu, A. C., and D. H. Adams. 2007. "Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 19 (2): 90–96.

Backhaus, K., B. Erichson, W. Plinke, and R. Weiber. 2008. *Multivariate Analysemethoden: Eine Anwendungsorientierte Einführung*. 12th ed. Springer-Lehrbuch. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH. <http://books.google.de/books?id=UldnPwAACAAJ>.

Bender, R, A Ziegler, and St Lange. 2002. "Multiple Regression - - Artikel Nr. 13 Der Statistik-Serie in Der DMW - -." *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 127 (Suppl. Statistik): T 8–T 10. doi:10.1055/s-2002-32817.

Borger, Michael A., Anna F. Kaeding, Joerg Seeburger, Serguei Melnitchouk, Michael Hoebartner, Michael Winkfein, Martin Misfeld, and Friedrich W. Mohr. 2014. "Minimally Invasive Mitral Valve Repair in Barlow's Disease: Early and Long-term Results." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148 (4): 1379–85. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.11.030.

Bothe, Wolfgang, John-Peder Escobar Kvitting, Julia C. Swanson, Sigurd Hartnett, Neil B. Ingels, and D. Craig Miller. 2010. "Effects of Different Annuloplasty Rings on Anterior Mitral Leaflet Dimensions." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 139 (5): 1114–22. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.014.

Bothe, Wolfgang, D. Craig Miller, and Torsten Doenst. 2013. "Sizing for Mitral Annuloplasty: Where Does Science Stop and Voodoo Begin?" *The Annals of Thoracic Surgery* 95 (4): 1475–83. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.10.023.

Braunberger, E., A. Deloche, A. Berrebi, A. Fayssoil, J. A. Celestin, P. Meimoun, G. Chatellier, S. Chauvaud, J. N. Fabiani, and A. Carpentier. 2001. "Very Long-Term Results (More Than 20 Years) of Valve Repair With Carpentier's Techniques in

Nonrheumatic Mitral Valve Insufficiency." *Circulation* 104 (suppl 1): I-8-I-11. doi:10.1161/01.CIR.104.suppl\_1.I-8.

Burkschat, Marco, Udo Kamps, and Erhard Cramer. 2003. *Beschreibende Statistik: Grundlegende Methoden*. Springer DE.

Carpentier, A. 1969. "[Reconstructive Valvuloplasty. A New Technique of Mitral Valvuloplasty]." *Presse Med* 77 (7): 251-53.

Carpentier, A., D.H. Adams, and F. Filsoofi. 2010. *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Choo, S. J., J. Olomon, C. Bowles, H. H. Luo, D. Pang, J. H. Oury, and C. M. Duran. 1998. "An in Vitro Study of the Correlation Between Aortic Valve Diameter and Mitral Intertrigonal Distance: a Simple Method to Select the Correct Mitral Annuloplasty Ring Size." *J Heart Valve Dis* 7 (5): 593-97.

Cohn, L. H., G. S. Couper, S. F. Aranki, R. J. Rizzo, N. M. Kinchla, and J. J. Collins. 1994. "Long-term Results of Mitral Valve Reconstruction for Regurgitation of the Myxomatous Mitral Valve." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 107 (1): 143-150; discussion 150-151.

Cohn, Lawrence H. 1994. "Elliot Carr Cutler Mitral Valve Surgery at Peter Bent Brigham Hospital 1923." *Journal of Cardiac Surgery* 9: 137-38.

Cook, R. C., L. W. Nifong, G. G. Lashley, R. A. Duncan, J. A. Campbell, Y. B. Law, and Jr. Chitwood, W. R. 2006. "Echocardiographic Measurements Alone Do Not Provide Accurate Non-invasive Selection of Annuloplasty Band Size for Robotic Mitral Valve Repair." *J Heart Valve Dis* 15 (4): 524-7; discussion 527.

Cooray, S. D., E. Tutungi, J. P. Mezzatesta, R. Moshinsky, and A. A. Almeida. 2009. "Echocardiographic Measurement of Mitral Intertrigonal Distance Is an Adjunct to Annuloplasty Ring Sizing." *J Heart Valve Dis* 18 (1): 106-10.

David, Tirone E. 2015. "Durability of Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation Due to Degenerative Mitral Valve Disease." *Annals of Cardiothoracic Surgery* 4 (5): 417-21. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.07.

David, Tirone E., Susan Armstrong, Brian W. McCrindle, and Cedric Manlhiot. 2013. "Late Outcomes of Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation Due to Degenerative DiseaseClinical Perspective." *Circulation* 127 (14): 1485-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000699.

Ender, J., S. Eibel, C. Mukherjee, D. Mathioudakis, M. A. Borger, S. Jacobs, F. W. Mohr, and V. Falk. 2011. "Prediction of the Annuloplasty Ring Size in Patients Undergoing Mitral Valve Repair Using Real-time Three-dimensional Transoesophageal Echocardiography." *Eur J Echocardiogr* 12 (6): 445-53.

Ender, J., J. Koncar-Zeh, C. Mukherjee, S. Jacobs, M. A. Borger, C. Viola, M. Gessat, J. Fassel, F. W. Mohr, and V. Falk. 2008. "Value of Augmented Reality-enhanced Transesophageal Echocardiography (TEE) for Determining Optimal Annuloplasty Ring Size During Mitral Valve Repair." *Ann Thorac Surg* 86 (5): 1473-78.

Fahrmeir, L., R. Künstler, I. Pigeot, and G. Tutz. 2007. *Statistik*. Springer Berlin Heidelberg. <https://books.google.de/books?id=ZinjP103iRcC>.

Fasol, R. 2000. "Trends Und Entwicklungen Der Mitralklappenchirurgie." *Austrian Journal of Cardiology*, no. 7: 106–12.

Flameng, Willem, Bart Meuris, Paul Herijgers, and Marie-Christine Herregods. 2008. "Durability of Mitral Valve Repair in Barlow Disease Versus Fibroelastic Deficiency." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135 (2): 274–82. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.06.040.

Gammie, James S., Sean M. O'Brien, Bartley P. Griffith, T. Bruce Ferguson, and Eric D. Peterson. 2007. "Influence of Hospital Procedural Volume on Care Process and Mortality for Patients Undergoing Elective Surgery for Mitral Regurgitation." *Circulation* 115 (7): 881–87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634436.

Gaur, Puja, Tsuyoshi Kaneko, Siobhan McGurk, James D. Rawn, Ann Maloney, and Lawrence H. Cohn. 2014. "Mitral Valve Repair Versus Replacement in the Elderly: Short-term and Long-term Outcomes." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148 (4): 1400–1406. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.01.032.

Gillinov, A Marc, Eugene H Blackstone, Edward R Nowicki, Worawong Slisatkorn, Ghannam Al-Dossari, Douglas R Johnston, Kristopher M George, et al. 2008. "Valve Repair Versus Valve Replacement for Degenerative Mitral Valve Disease." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135 (4): 885–893, 893.e1–2. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.11.039.

Gillinov, A. M., D. M. Cosgrove, E. H. Blackstone, R. Diaz, J. H. Arnold, B. W. Lytle, N. G. Smedira, J. F. Sabik, P. M. McCarthy, and F. D. Loop. 1998. "Durability of Mitral Valve Repair for Degenerative Disease." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 116 (5): 734–43. doi:10.1016/S0022-5223(98)00450-4.

Gillinov, A. Marc, Kriangkrai Tantiwongkosri, Eugene H. Blackstone, Penny L. Houghtaling, Edward R. Nowicki, Joseph F. Sabik, Douglas R. Johnston, Lars G. Svensson, and Tomislav Mihaljevic. 2009. "Is Prosthetic Annuloplasty Necessary for Durable Mitral Valve Repair?" *The Annals of Thoracic Surgery* 88 (1): 76–82. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.03.089.

Gonzalez-Lavin, Lorenzo. 1992. "Charles P. Bailey and Dwight E. Harken—The Dawn of the Modern Era of Mitral Valve Surgery." *Ann Thorac Surg* 53 (5): 916–19.

Guenzinger, Ralf, Thomas Guenther, Thomas Ratschiller, Kathrin Minkner, Ina-Christine Rondak, Bernhard Voss, and Ruediger Lange. 2016. "Is a Profiled Annuloplasty Ring Suitable for Repair of Degenerative Mitral Regurgitation? A Single-Center Experience Comprising 200 Patients." *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 64 (5): 434–40. doi:10.1055/s-0035-1563539.

lung, Bernard, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, et al. 2003. "A Prospective Survey of Patients with Valvular Heart Disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." *European Heart Journal* 24 (13): 1231–43.

Jensen, Morten O., Henrik Jensen, Robert A. Levine, Ajit P. Yoganathan, Niels Trolle Andersen, Hans Nygaard, J. Michael Hasenkam, and Sten L. Nielsen. 2011. "Saddle-shaped Mitral Valve Annuloplasty Rings Improve Leaflet Coaptation Geometry." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 142 (3): 697–703. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.01.022.

John R. Doty, Tomasz Timek. 2007. "Mitral Valve Disease." In *Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery*, edited by M.D. David D. Yuh, M.D. Luca A. Vricella, and W.A. Baumgartner, 607–22. McGraw-Hill Education.

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Alec Vahanian, Ottavio Alfieri, Felicita Andreotti, Manuel J. Antunes, Gonzalo Barón-Esquivias, et al. 2012. "Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (version 2012)." *European Heart Journal* 33 (19): 2451–96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.

Jouan, Jérôme, Alain Berrebi, Sylvain Chauvaud, Philippe Menasché, Alain Carpentier, and Jean-Noël Fabiani. 2012. "Mitral Valve Reconstruction in Barlow Disease: Long-term Echographic Results and Implications for Surgical Management." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 143 (4): S17–S20. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.11.016.

Lancellotti, Patrizio, Luis Moura, Luc A. Pierard, Eustachio Agricola, Bogdan A. Popescu, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff, Jean-Luc Monin, Luigi Badano, and Jose L. Zamorano. 2010. "European Association of Echocardiography Recommendations for the Assessment of Valvular Regurgitation. Part 2: Mitral and Tricuspid Regurgitation (native Valve Disease)." *European Journal of Echocardiography: the Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 11 (4): 307–32. doi:10.1093/ejechocard/jeq031.

Lange, Ruediger, Thomas Guenther, Birgit Kiefer, Christian Noebauer, Wolfgang Goetz, Raymonde Busch, Peter Tassani-Prell, Bernhard Voss, and Robert Bauernschmitt. 2008. "Mitral Valve Repair with the New Semirigid Partial Colvin–Galloway Future Annuloplasty Band." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135 (5): 1087–1093.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.11.037.

Lazam, Siham, Jean-Louis Vanoverschelde, Christophe Tribouilloy, Francesco Grigioni, Rakesh M. Suri, Jean-Francois Avierinos, Christophe de Meester, et al. 2017. "Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation Clinical Perspective." *Circulation* 135 (5): 410–22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340.

Lee, E. M., L. M. Shapiro, and F. C. Wells. 1997. "Superiority of Mitral Valve Repair in Surgery for Degenerative Mitral Regurgitation." *European Heart Journal* 18 (4): 655–63.

Leitz, K.H. 2010. "Geschichte Der Herzchirurgie in Deutschland." In *Herzchirurgie: Die Eingriffe Am Herzen Und an Den Herznahen Gefäßen*, edited by G. Ziemer and A. Haverich, 3–25. Springer London, Limited.

Magne, Julien, Mario Senechal, Patrick Mathieu, Jean G. Dumesnil, Francois

Dagenais, and Philippe Pibarot. 2008. "Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation May Induce Functional Mitral Stenosis." *Journal of the American College of Cardiology* 51 (17): 1692–1701. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.082.

Marwick, T. H., W. J. Stewart, P. J. Currie, and D. M. Cosgrove. 1991. "Mechanisms of Failure of Mitral Valve Repair: An Echocardiographic Study." *American Heart Journal* 122 (1 Pt 1): 149–56.

McCarthy, K. P., L. Ring, and B. S. Rana. 2010. "Anatomy of the Mitral Valve: Understanding the Mitral Valve Complex in Mitral Regurgitation." *Eur J Echocardiogr* 11 (10): i3–9.

Mihaileanu, S. 1994. "Outflow Tract Obstruction and Failed Mitral Repair." *Circulation* 90 (2): 1107–8.

Muresian, H. 2009. "The Clinical Anatomy of the Mitral Valve." *Clin Anat* 22 (1): 85–98.

Pibarot, Philippe, and Jean G. Dumesnil. 2009. "Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management." *Circulation* 119 (7): 1034–48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

Schneider, Adstrid, Gerhard Hommel, and Maria Blettner. 2010. "Lineare Regressionsanalyse Teil 14 Der Serie Zur Bewertung Wissenschaftlicher Publikationen." *Deutsches Ärzteblatt* 107 (44): 776–82. doi:10.3238/arztebl.2010.0076.

Shah, P. M., and A. A. Raney. 2001. "Echocardiographic Correlates of Left Ventricular Outflow Obstruction and Systolic Anterior Motion Following Mitral Valve Repair." *The Journal of Heart Valve Disease* 10 (3): 302–6.

Shanewise, J. S., A. T. Cheung, S. Aronson, W. J. Stewart, R. L. Weiss, J. B. Mark, R. M. Savage, et al. 1999. "ASE/SCA Guidelines for Performing a Comprehensive Intraoperative Multiplane Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography* 12 (10): 884–900.

Silaschi, Miriam, Sanjay Chaubey, Habib Khan, Mohsin Uzzaman, Mrinal Singh, Max Baghai, and Olaf Wendler. 2015. "Mitral Valve Repair Versus Mitral Valve Replacement in Octogenarians - Review of Long-term Outcomes in the Past Two Decades." *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10 Suppl 1 (December): A341. doi:10.1186/1749-8090-10-S1-A341.

Starr, A., and M. L. Edwards. 1961. "Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball-valve Prosthesis." *Ann Surg* 154: 726–40.

T. Wahlers, J.T. Strauch. 2010. "Chirurgie Der Erworbenen AV-Klappen-Erkrankungen." In *Herzchirurgie. Die Eingriffe Am Herzen Und Den Herznahen Gefäßen*, edited by A. Haverich G. Ziemer, 3:635–63. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.

Thériault-Lauzier, Pascal, Darren Mylotte, Magdalena Dorfmeister, Marco Spaziano, Ali Andalib, Samuel Mamane, Michael Chetrit, et al. 2016. "Quantitative Multi-slice Computed Tomography Assessment of the Mitral Valvular Complex for Transcatheter Mitral Valve Interventions Part 1: Systematic Measurement Methodology and Inter-observer Variability." *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12 (8): e1011–e1020. doi:10.4244/EIJY15M11\_09.

Thourani, Vinod H., William S. Weintraub, Robert A. Guyton, Ellis L. Jones, Willis H. Williams, Sharif Elkabbani, and Joseph M. Craver. 2003. "Outcomes and Long-Term Survival for Patients Undergoing Mitral Valve Repair Versus Replacement." *Circulation* 108 (3): 298–304. doi:10.1161/01.CIR.0000079169.15862.13.

Urban, Dieter, and Jochen Mayerl. 2006. *Regressionsanalyse: Theorie, Technik Und Anwendung*. VS Verlag für Sozialwissenschaften. <https://books.google.de/books?id=yskrIV9UDxkC>.

Wooler, G. H., P. G. Nixon, V. A. Grimshaw, and D. A. Watson. 1962. "Experiences with the Repair of the Mitral Valve in Mitral in Competence." *Thorax* 17: 49–57.

Yacoub, M., M. Halim, R. Radley-Smith, R. McKay, A. Nijveld, and M. Towers. 1981. "Surgical Treatment of Mitral Regurgitation Caused by Floppy Valves: Repair Versus Replacement." *Circulation* 64 (2 Pt 2): II210–216.

Ziemer, G., and A. Haverich. 2010. *Herzchirurgie: Die Eingriffe Am Herzen Und an Den Herznahen Gefäßen*. Springer London, Limited.

## Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben. Ich möchte mich bei Professor R. Lange für die jahrelange Unterstützung und Betreuung meiner Disseratation bedanken. Ebenso gilt mein Dank Professor P. Tassani-Prell für die Begleitung meiner Dissertation und Erklärungen zum TEE.

Besonders danken möchte ich meinem Vater für den unerschütterlichen Glauben an mich, die Unterstützung und die Liebe.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Mann, Andi, für sein Vertrauen in mich, seine endlose Geduld und Liebe danken!