

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Westdeutschen Herzzentrum, Essen  
Klinik für Kardiologie

**Das Power-Geschwindigkeitsintegral des Doppler-Spektrums zur direkten  
Flussquantifizierung bei Mitralklappeninsuffizienz –  
Ein klinischer Vergleich gegenüber herkömmlichen Methoden**

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt durch  
Björn Plicht  
aus Oberhausen

2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel  
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Buck  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Heusch

Tag der mündlichen Prüfung: 21. August 2006

## **PUBLIKATIONEN**

Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden bereits veröffentlicht:

Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Mucci, R. A., Erbel, R., Levine, R. A. (2005): Broad-Beam Spectral Doppler Sonification of the Vena Contracta Using Matrix-Array Technology - A New Solution for Semi-Automated Quantification of Mitral Regurgitant Flow Volume and Orifice Area. J Am Coll Cardiol 45, 770-779.

Darüber hinaus wurden Teilergebnisse in Form von Abstracts auf verschiedenen nationalen und internationalen Kongressen präsentiert (*siehe Abschnitt 11*).

## **FÖRDERUNG**

Dieses Promotionsprojekt wurde mit einem Stipendium der Internen Forschungsförderung des Universitätsklinikums Essen (IFORES) gefördert.

## INHALTSVERZEICHNIS

1 Einführung und Zielsetzung .....	6
1.1 Medizinischer Hintergrund.....	6
1.1.1 Ätiologie und Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz.....	6
1.1.2 Pathophysiologie und therapeutische Optionen .....	10
1.1.3 Entwicklung der Schweregradbeurteilung bei Mitralklappeninsuffizienz.....	12
1.1.4 Echokardiographische Flussquantifizierung .....	14
1.2 Zielsetzung .....	15
2 Methodik .....	16
2.1 Technische und physikalische Hintergründe .....	17
2.1.1 Die Jetlängen- und Jetflächen-Methode .....	17
2.1.2 Proximale Jet-Weite.....	21
2.1.3 Die Kontinuitätsmethode.....	22
2.1.4 PISA – Proximal Isovelocity Surface Area.....	24
2.1.5 M-Mode-PISA .....	28
2.1.6 Power-Geschwindigkeits-Integral (PVI).....	33
2.1.7 Flussquantifizierung mit der Magnetresonanztomographie .....	39
2.2 Praktische Durchführung der Studie.....	42
2.2.1 In-vitro-Validierung.....	42
2.2.2 Klinischer Methodenvergleich.....	45
3 Ergebnisse.....	51
3.1 In-vitro-Validierung.....	51
3.2 Klinischer Methodenvergleich.....	54
3.2.1 Klinische und hämodynamische Patientencharakteristika.....	54
3.2.2 Jet-Länge, Jet-Fläche und Jet-Volumen gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.....	55
3.2.3 Proximale Jet-Weite gegen das Regurgitationsvolumen im MRT .....	60
3.2.4 Die Kontinuitätsmethode gegen das Regurgitationsvolumen im MRT .....	63
3.2.5 Die PISA-Methode gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.....	64
3.2.6 M-Mode-PISA gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.....	67
3.2.7 PVI gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.....	68
3.2.8 Klinische Praktikabilität der Methoden im Vergleich .....	69

4 Diskussion .....	73
5 Schlussfolgerungen .....	85
6 Zusammenfassung .....	86
7 Literaturverzeichnis.....	87
8 Anhang .....	94
8.1 <i>Das Untersuchungsprotokoll</i> .....	94
8.2 <i>Abkürzungen</i> .....	95
9 Danksagung.....	96
10 Lebenslauf .....	97
11 Publikationen .....	98

# Das Power-Geschwindigkeitsintegral des Doppler-Spektrums zur direkten Flussquantifizierung bei Mitralklappeninsuffizienz – Ein klinischer Vergleich gegenüber herkömmlichen Methoden

## 1 EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG

### 1.1 MEDIZINISCHER HINTERGRUND

#### 1.1.1 Ätiologie und Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz

Zahlreiche Herz- und Kreislauferkrankungen basieren auf fehlerhaften Herzklappen oder gehen mit Schädigungen derselben einher. Eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen ist die Mitralklappeninsuffizienz (abgekürzt MI), eine Schlussunfähigkeit der Klappe, die sich zwischen linkem Vorhof (LA) und linker Herzkammer (LV) befindet.

Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln, einem vorderen septalen und einem hinteren muralen Segel (*siehe Abb. 1*). Sie ist eingebettet in eine bindegewebige Haltestruktur, den Klappenring oder Mitralanulus. Ihre Funktion ist es, den systolischen Rückstrom von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof zu verhindern. Dazu sind die beiden Segel über ungefähr 25 Sehnenfäden (Chordae tendineae) an zwei Papillarmuskeln (anterior und posterior), aufgehängt, die durch Kontraktion während der Systole ein Zurückschlagen der Segel in den linken Vorhof verhindern und damit den Klappenschluss garantieren.

Jede Fehlfunktion einer anatomischen Struktur des Klappenapparates, wie die Segel

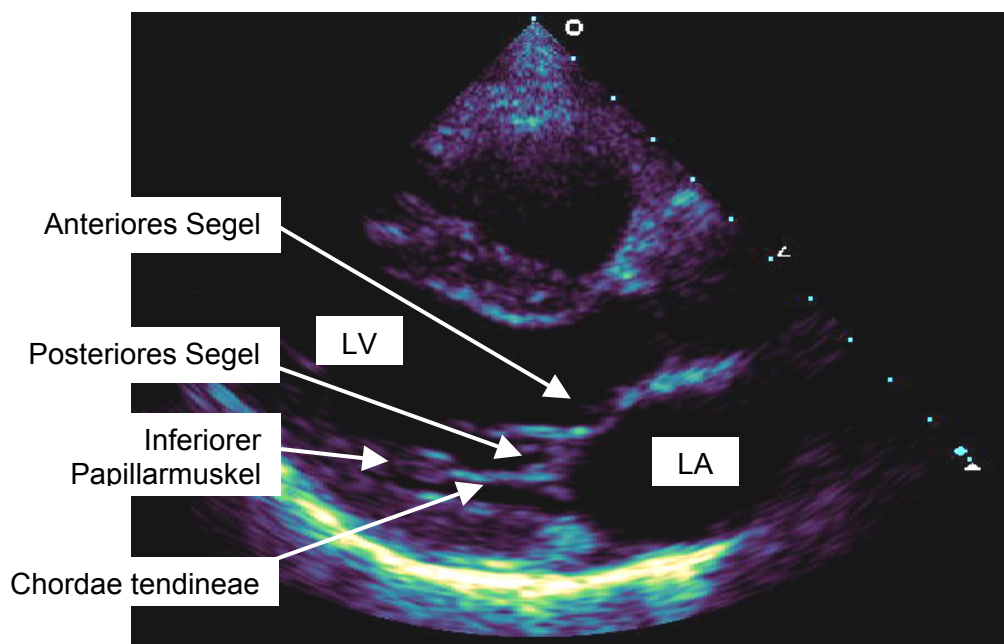


Abb. 1: Echokardiographischer Normalbefund, parasternale lange Achse.

selbst, der Klappenring, die Sehnenfäden oder die Papillarmuskel, kann die Ursache für eine Mitralklappeninsuffizienz sein (Braunwald, E. 1992).

Tritt eine Undichtigkeit als plötzliches Ereignis ein, zum Beispiel durch eine Ruptur eines Papillarmuskels in Folge eines Myokardinfarkts, spricht man von einer akuten Mitralklappeninsuffizienz, die zu einer massiven, meist nicht kompensierbaren Volumenbelastung des linken Ventrikels führt, was in der Regel ein lebensbedrohliches Ereignis darstellt und einer sofortigen therapeutischen Intervention bedarf. Diese Gruppe spielt in der vorliegenden Studie keine Rolle.

Mitralklappeninsuffizienzen, die über einen längeren Zeitraum bestehen, bezeichnet man als chronisch. Nach der Framingham-Studie liegt die Prävalenz von mindestens milder chronischer Mitralklappeninsuffizienz in der Bevölkerung bei etwa 19% (Singh, J. P. et al. 1999). Daraus folgt eine überaus große klinische und volkswirtschaftliche Relevanz dieser Erkrankung.

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz ist ein heterogenes Bild von zahlreichen unterschiedlichen Störungen der einzelnen anatomischen Strukturen des Klappenapparates. Die unterschiedlichen Ätiologien kann man differenzieren in Mitralklappeninsuffizienzen prolaptischen, inflammatorischen oder degenerativen Ursprungs. Diese fasst man unter dem Begriff der organischen MI zusammen (Tribouilloy, C. M. et al. 1999). Diesen drei Entitäten stellt man die funktionelle MI entgegen, zum Beispiel bei ischämischer Herzkrankheit. Bei allen diesen Klappenerkrankungen sind typische echokardiographische Befunde zu erheben:

- **Mitralklappenprolaps:** Hier liegt ein anatomischer Defekt im Segel- oder Klappenhalteapparat vor, der zu einem Umschlagen von Teilen eines oder beider Mitralklappensegel in den linken Vorhof und damit zu einer MI führen kann. Im echokardiographischen 2D-Bild erkennt man typischerweise ein so genanntes „Billowing“: Unter dem systolischen Druck wölbt sich das betroffene Segel vor, bis es schließlich den Klappenschluss nicht mehr aufrechterhalten kann (siehe Abb. 2). Die

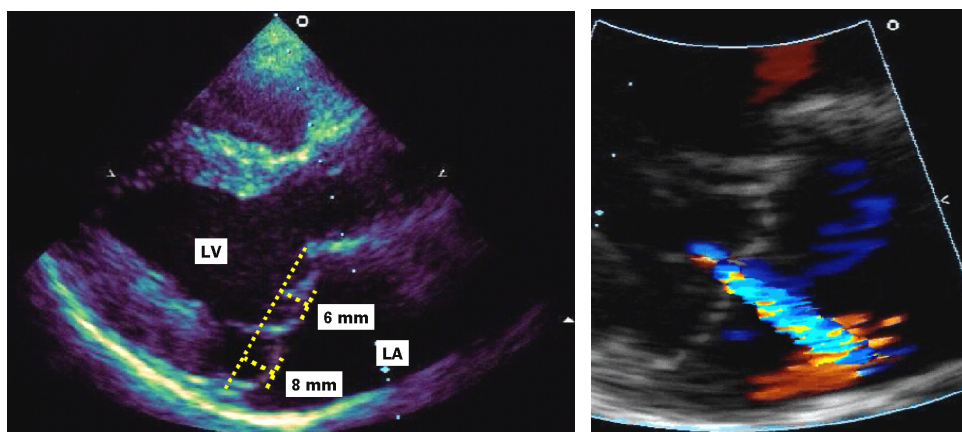


Abb. 2: Mitralklappenprolaps beider Segel mit begleitender Mitralklappeninsuffizienz.

Diagnose darf aufgrund der Sattelform des Mitralanulus nur in Langachsenschnitten gestellt werden (Levine, R. A. et al. 1987). Ein solcher Prolaps kann angeboren sein und/oder von einer myxomatösen Degeneration der Segel oder der Chordae tendineae herrühren. Häufig bleiben Patienten mit Mitralklappenprolaps völlig asymptomatisch, können aber im Laufe des Prozesses schwere kardiovaskuläre Komplikationen erleiden. Während sich der Prolaps ohne myxomatöse Segelveränderung als benigne Normvariante erwiesen hat, stellt der „klassische“ Prolaps mit Segelverdickung eine progressive Erkrankung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität dar (Avierinos, J. F. et al. 2002; Hayek, E. et al. 2005).

- *Inflammatorische MI:* Entzündliche Ereignisse können zur Verkürzung, Versteifung, Deformierung und Retraktion der Mitralklappensegel führen, genauso wie es zur Verkürzung und Fusion von Chordae tendineae und Papillarmuskeln kommen kann. Das kann zur Mitralklappeninsuffizienz führen. Vegetationen können den vollständigen Klappenschluss verhindern. Im Rahmen entzündlicher Prozesse kann es sogar zur vollständigen Klappendestruktion kommen.

Mitralklappeninsuffizienzen aufgrund von entzündlichen Ereignissen werden heute deutlich seltener gesehen, da das rheumatische Fieber als autoimmunologisches Geschehen in Folge einer Streptokokken-Infektion durch konsequenten Einsatz von Antibiotika zurückgedrängt werden konnte. Auch infektiöse Endokarditiden, wie die Endokarditis acuta bei Staphylokokken- und die Endokarditis lenta bei Streptokokkenbefall der Klappen, sind seltener geworden. Außerdem betreffen diese Erkrankungen in der Regel Patienten mit bereits vorhandener Schädigung der Klappe oder bei Immunsuppression. Besonders zu erwähnen ist noch die Endokarditis Libman-Sacks, die als Begleiterkrankung eines systemischen Lupus erythematoses durch Ablagerung von Immunkomplexen zur Klappendestruktion führen kann.

In der Echokardiographie lässt sich eine inflammatorische Mitralinsuffizienz durch Darstellung von Vegetationen auf den Klappen nachweisen, was allerdings besser mittels transösophagealer Echokardiographie gelingt. Zum Teil lassen sich auch direkt destruierte Klappen darstellen.

- *Degenerative MI:* Wesentlich häufiger als die entzündlichen Mitralklappeninsuffizienzen sind undichte Klappen aufgrund von degenerativen Veränderung der Segel oder des Mitralanulus. Der Mitralring, der sich physiologischer Weise unter der Systole kontrahieren sollte, verkalkt und wird rigide. Die Kontraktion des Rings ist eingeschränkt, dadurch ist die systolische Adaption der Segel gestört, es kann zur Insuffizienz kommen. Diese Form der Mitralinsuffizienz tritt besonders ab dem 65. Lebensjahr und bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen auf, zum Beispiel bei sekundärem Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz. Bei etwa



10% der Patienten mit Mitralingverkalkung kommt es zur Insuffizienz (Reynen, K. et al. 1999). Im Echo lassen sich die Mitralingverkalkungen direkt nachweisen. Zudem kann eine Degeneration und Verdickung der Segel zu einer Schlussunfähigkeit der Klappe führen.

- *Funktionelle MI*: Eine Dilatation des linken Ventrikels kann zu einer Lageveränderung der Papillarmuskeln führen. Dadurch verändert sich die Geometrie des Klappenhalteapparates: Die Chordae tendineae, die normalerweise die Klappensegel in Höhe des Mitralanulus gegen den systolischen Rückstrom festhalten, sind nun relativ zur Weite des Mitraling zu kurz, dadurch wird die Adaptation der Klappensegel verhindert, was man als „Tethering“ bezeichnet (siehe Abb. 3). Da weder Segel noch Klappenhalteapparat direkt geschädigt sind, spricht man von einer funktionellen oder auch relativen Mitralsuffizienz.

Einer linksventrikulären Dilatation können eine dilatative oder eine ischämische Kardiomyopathie zugrunde liegen. Während die dilatative Kardiomyopathie (DCM) eine Pumpstörung unklarer Genese ist, die zu einer starken Erweiterung der linken

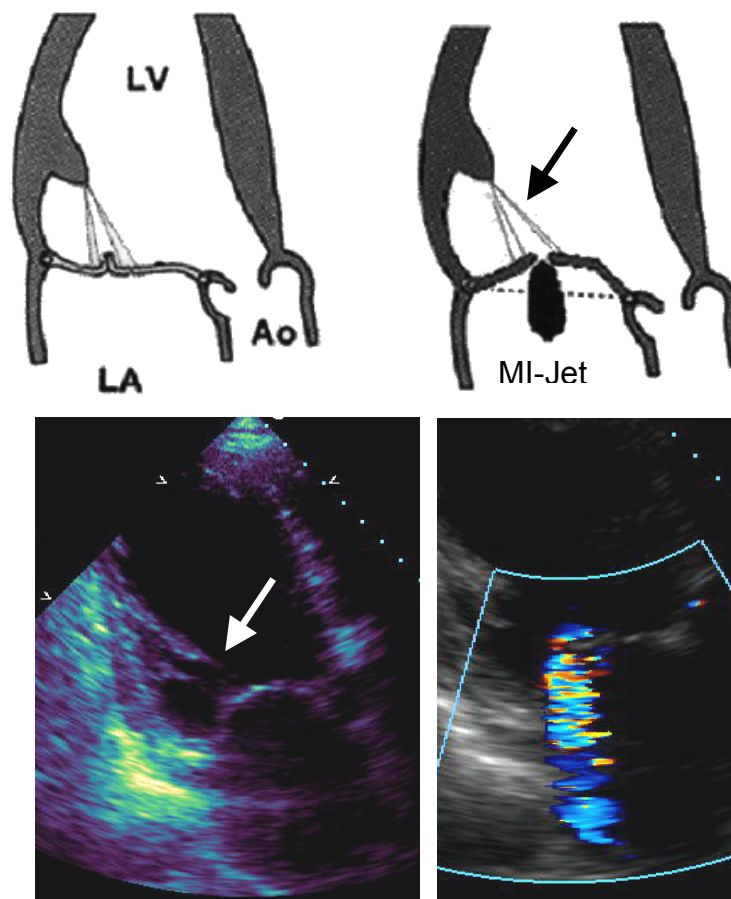


Abb. 3: Oben Schema des Mechanismus bei funktioneller Mitralsuffizienz: Links normaler linker Ventrikel ohne Störung des Klappenschlusses, rechts dilatierter LV mit „Tethering“ der Chordae (Pfeil) und daraus resultierender MI (nach (Otsuji, Y. et al. 1997)). Unten Beispiel einer funktionellen MI bei dilatativer Herzkrankheit. „Tethering“ der Chordae (Pfeil), rechts Farb-Doppler-Jet der MI.

Herzkammer und je nach Ausprägungsgrad progressiv zu einer Herzinsuffizienz führt, ist die ischämische Herzkrankheit eine erworbene Erkrankung, die auf einer langfristigen Minderperfusion des Myokards basiert, was zu einem Umbau des Gewebes („Remodelling“) mit nachfolgender Dilatation führt. Hauptursache ist die koronare Herzerkrankung als Folge kardiovaskulärer Risikofaktoren wie genetische Prädisposition, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus. Neuere Studien belegen, dass Mitralklappeninsuffizienzen bei ischämischer Herzkrankheit eine erheblich schlechtere Prognose haben als Patienten mit Insuffizienzen anderer Genese und hier der Operationszeitpunkt bereits bei geringerer Ausprägung der Klappenleckgröße zu stellen ist (Condado, J. A. et al. 2003; Enriquez-Sarano, M. 2002; Enriquez-Sarano, M. et al. 2005; Grigioni, F. et al. 2001). Echokardiographisch zeigt die funktionelle MI das typische Bild eines großen, dilatierten Ventrikels mit deutlich eingeschränkter Pumpfunktion.

In der Regel lässt sich eine neu diagnostizierte Mitralklappeninsuffizienz einer der vier oben genannten ätiologischen Gruppen zuordnen, allerdings gibt es Mischformen. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass sich die Heterogenität der Ursachen für Mitralklappeninsuffizienzen in der Variabilität der Flussverhältnissen am Klappenleck widerspiegelt (Chen, C. G. et al. 1993; Hung, J. et al. 1999; Schwammenthal, E. et al. 1994). Eine MI ist kein starres Leck mit konstanten Flüssen, sondern beide Faktoren, Lochgröße und Regurgitationsfluss, sind in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie dynamisch und damit variabel. Bei der inflammatorischen und der degenerativen MI zeigt sich häufig ein vergleichsweise starres Leck mit entsprechend wenig dynamischer Klappenöffnungsfläche. Allerdings steigt die Regurgitationsflussrate unter dem stärker werdenden Druck während der systolischen Kontraktion des linken Ventrikels an und fällt spätsystolisch wieder ab. Im Gegensatz dazu kommt es bei der funktionellen MI mittsystolisch durch die Ventrikelkontraktion zu einer Verbesserung der Adaption der Mitralsegel mit Abnahme der Klappenöffnungsfläche und Regurgitationsflussrate. Spätsystolisch kommt es erneut zu einem Anstieg der Regurgitationsöffnungsfläche und Flussrate. Beim Mitralklappenprolaps kommt es typischerweise zu einem spätsystolisch betonten Anstieg von Leckfläche und Flussrate, wenn die Mitralsegel durch die Kontraktion des Mitralanulus und dem stärker werden Druck im linken Ventrikel ihre Adaption verlieren und es zum Klappenleck kommt.

### *1.1.2 Pathophysiologie und therapeutische Optionen*

*Pathophysiologie:* Durch die Undichtigkeit der Mitralklappe fließt bei jeder Kontraktion der linken Herzkammer ein Teil des zu fördernden Schlagvolumens retrograd in den linken

Vorhof, je nach Ausprägung bis in die Pulmonalvenen. Um den Verlust dieses Regurgitationsvolumens für den systemischen Kreislauf auszugleichen, muss der linke Ventrikel kompensatorisch vermehrte Arbeit leisten. Die erhöhte Volumenbelastung schädigt auf Dauer das Ventrikelmyokard, es kommt langfristig zur exzentrischen Dilatation des linken Herzens. Durch das Pendelvolumen zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof kommt es klinisch vorwiegend zu einem Rückwärtsversagen mit Dyspnoe, Lungenödem und Asthma cardiale. Bei Persistenz der Linksherzinsuffizienz kommt es durch den Rückstau zur Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels mit Ausbildung einer globalen Herzinsuffizienz. Die Folge sind periphere Ödeme, Pleuraergüsse sowie Leberstauung mit Aszites.

Ein weiterer pathologischer Effekt der MI liegt in der Dilatation des linken Vorhofs durch das Pendelvolumen, dem er wenig Muskelmasse entgegensetzen kann. In Folge der Dehnung des Vorhofs kann es zu Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie kommen, was die Pumpleistung reduziert und damit die Insuffizienz des linken Herzens weiter verstärkt. Das kann zu weiteren Komplikationen führen, zum Beispiel zu thrombotischen Embolien und schweren Tachykardien.

Eine Mitralklappeninsuffizienz kann also sowohl Ursache einer Herzinsuffizienz sein als auch eine bestehende Herzinsuffizienz verstärken.

Patienten mit Mitralklappeninsuffizienzen haben zudem ein stark erhöhtes Risiko, infektiöse Endokarditiden zu erleiden, die in Folge von Bakteriämien auftreten können, zum Beispiel im Rahmen von zahnmedizinischen oder urologischen Eingriffen. Diese können zur Klappendestruktion führen, aber auch zu infektiösen Embolien mit Infarkten anderer Organe.

*Therapeutische Optionen:* Neben der symptomatischen medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankungen der Mitralklappeninsuffizienz wie zum Beispiel des Vorhofflimmerns (Antikoagulation, Frequenzkontrolle) und der antibiotischen Prophylaxe von infektiösen Endokarditiden, besteht die einzige definitive Therapie im prothetischen Mitralklappenersatz oder der klappenerhaltenden Rekonstruktion (Bonow, R. O. et al. 1998). Während diese Eingriffe bislang einzig dem Thoraxchirurgen vorbehalten waren, gibt es erste Versuche, Klappenoperationen perkutan durch den Kardiologen per Herzkatheter interventionell durchzuführen (Condado, J. A. et al. 2003). Diese Eingriffe sind allerdings noch im experimentellen Stadium.

Der Wahl der Art der Operation und des Operationszeitpunktes liegen verschiedene Überlegungen zu Grunde: Es muss das intraoperative Risiko des Patienten abgeschätzt werden. Es muss geklärt werden, ob ein rekonstruierender, klappenerhaltender und damit schonenderer Eingriff ausreichend ist. Mögliche Komplikationen der Implantation einer

Klappenprothese wie zum Beispiel Embolien, Endokarditiden oder Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation zum Beispiel mit Marcumar bei mechanischen Prothesen sind zu bedenken. Zu überlegen ist auch, ob ein chronisch geschädigter linker Ventrikel unter der plötzlichen postoperativen Druckbelastung durch das Wegfallen der Mitralinsuffizienz, die für das geschädigte Herz wie ein Entlastungsventil wirkt, dekompensiert.

Während früher zur Stellung der Operationsindikation die Symptomatik des Patienten in den Vordergrund gestellt wurde (Loogen, F. 1965), geht man heute dazu über, bereits klinisch asymptomatische Patienten zu operieren, um der oben genannten chronischen Schädigung des Ventrikels durch die Volumenbelastung rechtzeitig entgegen zu wirken (Enriquez-Sarano, M. et al. 2005). Bezüglich Mitralinsuffizienzen organischer Genese zeigen Studien ein besseres Überleben nach Operation bei Patienten mit keinen oder wenigen Symptomen (Schweregrad I bis II nach der Einteilung der New York Heart Association (NYHA)) (Tribouilloy, C. M. et al. 1999). Bei funktioneller MI ist das postoperative Überleben stark abhängig von der präoperativen linksventrikulären Funktion. Bei einer Ejektionsfraktion von unter 50% ist das postoperative Langzeitüberleben erheblich eingeschränkt, wie aktuelle Studien zeigen konnten (Enriquez-Sarano, M. 2002).

Diesen Überlegungen muss eine genaue und differenzierte Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz zugrunde liegen, die möglichst technisch einfach durchführbar, untersucher-unabhängig und objektiv quantifizierend sein muss.

### *1.1.3 Entwicklung der Schweregradbeurteilung bei Mitralklappeninsuffizienz*

In der Zeit, als die definitive Diagnose „Mitralklappeninsuffizienz“ nur durch Obduktion zu stellen war, stand den Medizinern zur Auffindung der Klappenerkrankung ausschließlich das Stethoskop und das klinische Bild des Patienten zur Verfügung. Der Schweregrad wurde durch die Ausprägung der körperlichen Symptomatik der Linksherzinsuffizienz und pulmonalen Stauung des Patienten, dem Perkussionsbefund der Linksherzvergrößerung und der Intensität des Systolikums bestimmt. Studien zeigen, dass die Intensität des Systolikums zumindest im Falle einer organischen MI relativ gut mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Desjardins, V. A. et al. 1996).

Die pathophysiologischen Auswirkungen der Mitralinsuffizienz auf das Herz des Patienten, unabhängig von seinen Beschwerden, konnte man erstmals mit dem Elektrokardiogramm (EKG) nachweisen. Im Falle einer chronischen Mitralinsuffizienz zeigt das EKG je nach Schwere der Schädigung Zeichen der Linksherzdilatation wie Linksdrehung des Lagetyps, Linksschenkelblock, Hypertrophiezeichen und Vorhofver-

größerung („P mitrale“ mit Verlängerung der P-Dauer und buckelförmiger Konfiguration) sowie häufig daraus resultierendem Vorhofflimmern.

Mit der diagnostischen Nutzung der Röntgenstrahlung ließen sich erstmals am lebenden Patienten durch die Röntgen-Thorax-Aufnahme die Auswirkung einer Mitralklappeninsuffizienz auf die Morphologie des Herzens darstellen. Die Schwere der Erkrankung bewertete man nach der Dilatation des linken Vorhofs und des Ventrikels. Zudem konnte die pulmonale Stauung mit vermehrter Gefäßzeichnung und fortschreitender Perfusionsumverteilung über das interstitielle bis hin zum alveolären Ödem mit Kerley-A- und B-Linien dargestellt werden.

Die Einführung der retrograden angiographischen Untersuchung des linken Herzens durch Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel in den frühen 60er Jahren ermöglichte erstmals eine Betrachtung der Hämodynamik an defekten Klappen. Ein bis heute viel zitiertes und von zahlreichen Autoren als Goldstandard verwendetes angiographisches Einteilungsschema für den Schweregrad von Mitralklappenerkrankungen erstellten Sellers et al. (Sellers, R. D. et al. 1964) anhand der Intensität der Färbung des linken Vorhofs durch das injizierte Kontrastmittel. Sie benannten vier Schweregrade (*siehe Tab. 1*). Noch heute wird dieses Schema zur angiographischen Schweregradbeurteilung herangezogen. Seit ihren Anfängen im Jahr 1953 hat sich die Echokardiographie bis heute zum wichtigsten diagnostischen Verfahren bei MI etabliert. Das Spektrum der technischen Möglichkeiten reicht von der dynamischen Darstellung der Morphologie des Herzens über die Geschwindigkeitsmessung mit Hilfe des Doppler-Prinzips bis hin zu Verfahren, die diese Möglichkeiten kombinieren, zum Beispiel die Verwendung der Farb-Doppler-Darstellung (Buck, T. et al. 2002).

*Tab. 1: Angiographische Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Sellers et al. (Sellers, R. D. et al. 1964).*

<b>Grad MI</b>	<b>Angiographische Schweregradeinteilung nach Sellers et al.</b>
1+	Rückflussjet mit minimaler Spur im linken Vorhof mit schneller Auswaschung des Kontrastmittels.
2+	Rückflussjet mit moderater Färbung mit Neigung zu schneller Auswaschung.
3+	Ähnlich intensive Färbung des linken Vorhofs wie linker Ventrikel und Aorta, langsame Auswaschung, kein Jet sichtbar, Vorhof üblicherweise stark vergrößert.
4+	Linker Vorhof ist stärker gefärbt als Aorta und linker Ventrikel, Vorhof und Ventrikel sind dilatiert, sehr langsame Auswaschung.

### 1.1.4 Echokardiographische Flussquantifizierung

Angiographische Verfahren zur Beurteilung des Schweregrads von Mitralklappeninsuffizienzen, wie die semiquantitative Einteilung nach Sellers oder die quantitative Volumenbestimmung durch Thermodilution oder nach dem Fick'schen Prinzip, sind durch zahlreiche Fehlerquellen in ihrer Aussagekraft sehr eingeschränkt (Croft, C. H. et al. 1984). Hinzu kommt das invasive Vorgehen, das einen deutlichen Nachteil gegenüber echokardiographischen Verfahren darstellt.

Die Echokardiographie bietet diesbezüglich deutliche Vorteile: Sie ist nicht-invasiv, gut verfügbar und vergleichsweise kostengünstig (Buck, T. et al. 2002).

Im heutigen klinischen Alltag eingesetzte echokardiographische Methoden zur Einteilung des Schweregrades von Mitralklappeninsuffizienzen sind in der Regel semiquantitativ abschätzend. Sie nutzen die visuelle Darstellung des Regurgitationsflusses in den linken Vorhof, um eine Aussage über das Ausmaß der Klappenschädigung zu treffen. Die starke Abhängigkeit vom Untersucher sowie von biologischen und technischen Faktoren führen vor allem bei Verlaufskontrollen zur großen Variabilität der Schweregradabschätzung.

Daher ist es das Ziel, quantitative echokardiographische Methoden zu entwickeln, um diese Probleme zu beheben (Bolger, A. F. et al. 1988; Davies, C. et al. 2001; Grayburn, P. A. et al. 1996; McCully, R. B. et al. 1994). Sie sollen genaue und reproduzierbare Daten über den Zustand der Erkrankung liefern.

Die wichtigsten Parameter, die von den bislang entwickelten quantitativen echokardiographischen Methoden gemessen werden, sind:

- Proximale Jetbreite,
- effektive Klappenleckgröße,
- Regurgitationsflussrate,
- Regurgitationsvolumen und
- Regurgitationsfraktion.

Das Regurgitationsvolumen bezeichnet die Menge des vom Herzen gepumpten Blutes, die bei jedem Herzschlag in den linken Vorhof zurückfließt, also das Pendelvolumen (Bolger, A. F. et al. 1988). Es ist damit ein direktes Maß für die Volumenbelastung des linken Ventrikels und ein Indikator für das schädigende Potential der Herzklappenerkrankung. Davon abgeleitet ist die Regurgitationsfraktion, die das Regurgitationsvolumen auf das totale Schlagvolumen des linken Ventrikels bezieht.

Wie wichtig die genaue Quantifikation dieser Parameter ist, zeigen Arbeiten, die die Abhängigkeit des Langzeitüberlebens von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz vom Regurgitationsvolumen oder der effektiven Klappenleckgröße (*siehe Abb. 4*) zeigen (Enriquez-Sarano, M. 2002; Enriquez-Sarano, M. et al. 2005; Grigioni, F. et al. 2001).

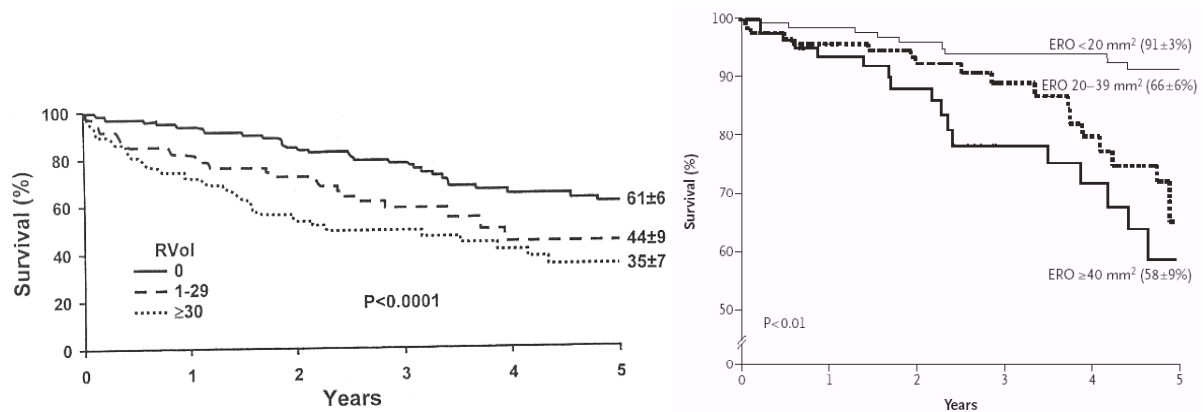


Abb. 4: Kaplan-Meier-Plots des mittleren Überlebens in Abhängigkeit vom Regurgitationsvolumen (links, bei ischämischer MI (Grigioni, F. et al. 2001)) und der effektiven Klappenleckgröße (rechts, bei organischer MI (Enriquez-Sarano, M. et al. 2005)).

Die bisher entwickelten echokardiographischen Methoden zur Bestimmung der quantitativen Parameter, wie zum Beispiel die PISA-Methode, weisen jedoch zum Teil erhebliche praktische Limitationen auf, da sie nicht direkt den Rückstrom quantifizieren können, sondern auf vereinfachenden hämodynamischen Annahmen basieren, um indirekt Flussvolumina quantifizieren zu können. Sie bereiten Schwierigkeiten besonders in Hinsicht auf die dynamischen Veränderungen der hämodynamischen Verhältnisse am Klappenleck während der Systole. Zudem sind diese Methoden zeitaufwändig, kompliziert in der Erfassung der Daten und sehr stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Nicht zuletzt deshalb haben diese Methoden bisher nicht den Einzug in den klinischen Alltag geschafft.

Daher werden Methoden gefordert, die direkt an der Läsion Insuffizienzflüsse sicher quantifizieren können (Bolger, A. F. et al. 1988; Davies, C. et al. 2001; Grayburn, P. A. et al. 1996; McCully, R. B. et al. 1994).

In dem vorliegenden Projekt wurde die neue *Power-Velocity-Integral*-Methode untersucht. Sie erlaubt erstmals, Insuffizienzflüsse direkt und Untersucher-unabhängig unter Berücksichtigung der dynamischen Verhältnisse unmittelbar am Klappenleck zu quantifizieren und damit einen objektiven Parameter zur Schweregradbestimmung zu liefern.

## 1.2 ZIELSETZUNG

Gegenstand des Projekts war die Evaluation eines Prototypensystems für die *PVI*-Methode, einer neuen echokardiographischen Technik zur Flussquantifizierung bei

Mitralklappeninsuffizienz, die es ermöglichen soll, auf objektive und einfache Weise den Schweregrad dieser Klappenerkrankung anhand einer direkten und untersucherunabhängigen Messung des Regurgitationsvolumens zu bestimmen.

Die PVI-Methode wurde dabei zunächst *in vitro* validiert. Nachfolgend wurde die Genauigkeit der PVI-Methode mit existierenden echokardiographischen Methoden *in vivo* mit der Magnetresonanztomographie (*MRT*) als unabhängige Referenzmethode verglichen.

Bis heute existiert keine wissenschaftliche Untersuchung, die die vorhandenen, relativ ungenauen echokardiographischen Methoden mit einer zuverlässigen Referenzmethode vergleicht und den Grad der Ungenauigkeit analysiert. Lediglich Flachskampf et al. haben bisher einen ähnlichen Vergleich durchgeführt, jedoch wurden hier verschiedene Methoden mit der invasiveren transösophagealen Echokardiographie der angiographischen Messung des Regurgitationsvolumens gegenübergestellt, die ihrerseits deutliche Limitationen aufweist (Flachskampf, F. A. et al. 1998).

Ein weiteres Projektziel war die Untersuchung der qualitativen Unterschiede zwischen Einpunkt-Messmethoden und Methoden, die der systolischen Dynamik der Mitralklappeninsuffizienz Rechnung tragen.

Zusätzliches Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der klinischen Praktikabilität der PVI-Methode mit den bestehen echokardiographischen Methoden anhand des benötigten Zeitaufwandes für die Akquisition und Analyse der echokardiographisch zu ermittelnden Daten.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen Grundlage für weitere Untersuchungen sein in Hinblick auf ein genaues Graduierungssystem für Mitralklappeninsuffizienzen, mit dem die Patientenbetreuung und die operative Indikationsstellung optimiert werden können.

## **2 METHODIK**

Die Validierung der PVI-Methode erfolgte experimentell *in vitro* sowie klinisch *in vivo* im Vergleich mit existierenden echokardiographischen Meßmethoden sowie der *MRT*-Messung als Referenzmethode.

Im Folgenden werden zunächst die technischen Grundlagen und Prinzipien aller verwendeten Verfahren erläutert und im Anschluss die Durchführung der *In-vivo*- und *In-vitro*-Studie beschrieben.



## 2.1 TECHNISCHE UND PHYSIKALISCHE HINTERGRÜNDE

Der Echokardiographie stehen heute verschiedene Verfahren zur Bestimmung des Schweregrades einer Mitralinsuffizienz zur Verfügung. Alle haben Stärken und Schwächen, deren man sich im Klaren sein muss, wenn man aus den gewonnenen Ergebnissen therapeutische Konsequenzen zieht.

Grundsätzlich kann man semiquantitativ-abschätzende Verfahren, die den Schweregrad anhand des morphologischen Erscheinungsbild der Mitralinsuffizienz und der Flussverhältnisse im farbkodierten 2D-Modus festlegen, von quantifizierenden Verfahren unterscheiden. Diese liefern mit Bestimmung der effektiven Klappenöffnungsfläche, der Regurgitationsflussrate, des Regurgitationsvolumens oder der Regurgitationsfraktion möglichst objektiv messbare Parameter der Schweregradeinteilung.

### 2.1.1 Die Jet-Längen- und Jet-Flächen-Methode

Der systolische Blutstrom durch die insuffiziente Mitralklappe erzeugt im linken Vorhof einen Regurgitationsjet (oder kurz: „Jet“). Der Jet stellt die Fontäne des Blutes dar, die aus einer komplexen Interaktion des durch den systolischen Druck beschleunigten Regurgitationsvolumens mit dem aus den Pulmonalvenen nachrückendem Blut entsteht.

Im Anfangsteil des Jets direkt nach Durchtritt durch das Klappenleck herrschen noch laminare Flussverhältnisse. Diesen Bereich nennt man „Vena contracta“, da es hier zu einer Kontraktion der Breite des Flusses kommt, die abhängig von der Geometrie des Klappenlecks und der Viskosität des Blutes ist (Yoganathan, A. P. et al. 1988). Das Verhältnis der anatomischen Klappenleckbreite zu Jet-Weite kann zwischen 60 und 100% liegen. An der Vena contracta ist auch der größte Druckgradient nach Durchtritt durch das Klappenleck zu messen. Im Bereich distal der Vena contracta kommt es durch Dezeleration des Blutstroms in der nahezu stehenden Blutmenge des linken Vorhofs zu ausgeprägten Turbulenzen, die sich nach radial ausbreiten (*siehe Abb. 5*). Hierbei wird Blut aus dem Vorhof mitgerissen und in den Jet aufgenommen („Entrainment“).

Im Wesentlichen wird die Form, Größe und die Flächenausbreitung des Jets von der Klappenleckgröße und dem beschleunigenden Druckgradienten (Simpson, I. A. et al. 1989) bestimmt. Diese Größen lassen sich zum Jet-Momentum, dem Impuls innerhalb des Jets, zusammenfassen, das sich allerdings nur in vitro bestimmen lässt (Thomas, J. D. et al. 1990).

Allerdings nehmen auch zahlreiche andere Faktoren Einfluss auf das Erscheinungsbild des Jets: Die Viskosität des Blutes, hauptsächlich bestimmt durch den Hämatokrit (Schmidt, A. et al. 2001), sowie die Geometrie des Klappenlecks, die ihrerseits von der

der MI zugrunde liegenden Ätiologie abhängig sind (McCully, R. B. et al. 1994), und der Größe des Vorhofs.

Regurgitationsjets können mit Hilfe der Farb-Doppler-Echokardiographie nicht-invasiv dargestellt werden. Diese Technik basiert auf einer dem PW-Doppler verwandten zwei-dimensionalen Abtastung eines vom Untersucher im 2D-Echo-Modus gewählten Bereiches („Region of interest“ = ROI), die die Geschwindigkeiten der intrakardialen Flüsse farbkodiert in das normale 2D-Bild einblendet. Als größte Limitation kommt es bei Überschreitung einer von der gewählten Eindringtiefe abhängigen Geschwindigkeit, dem Nyquist-Level, zum Aliasing, das bedeutet, dass Flussgeschwindigkeiten nur bis zu einer bestimmten relativ niedrigen Geschwindigkeit von ca. 70 cm/s farbkodiert werden können. Höhere Geschwindigkeiten werden nur als Vielfaches des Nyquist-Levels dargestellt. Im 2D-Farb-Doppler-Doppler wird dies als Farbwechsel zwischen den beiden die Flussrichtung kodierenden Farben Blau und Rot angezeigt. Überschreitet die zu messende Geschwindigkeit den Nyquist-Level um ein Vielfaches, wie typischerweise bei MI, kommt es zum multiplen Aliasing, also zu einem Farbwechsel bei jedem Überschreiten eines Vielfachen der Nyquist-Geschwindigkeit, was eine genaue Bestimmung der jeweiligen Geschwindigkeit anhand der Farbkodierung an der entsprechenden Stelle im Jet unmöglich macht. Das Phänomen des multiplen Aliasings führt zur typischen Darstellung von Regurgitationsjets im 2D-Farb-Doppler-Bild, was zum ersten Mal 1986 in einer größeren Studie bei Patienten mit Mitralinsuffizienz gezeigt wurde (Miyatake, K. et al. 1986). Durch das Klappenleck hindurch wird der Blutstrom auf ein Vielfaches des Nyquist-Levels beschleunigt, hinter dem Leck kommt es zum multiplen

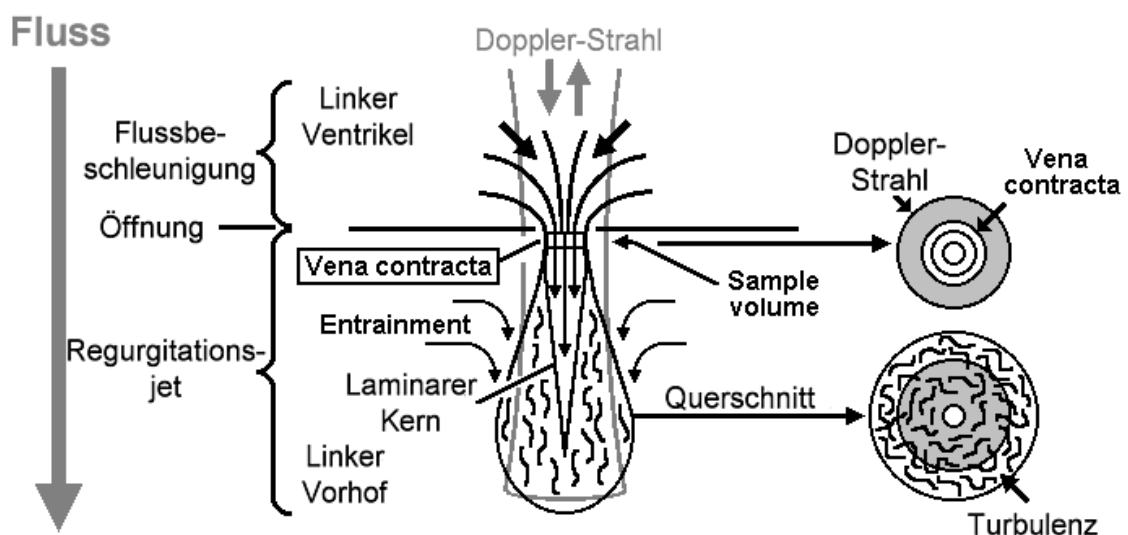


Abb. 5: Schema eines freien, turbulenten Jets. Oben das proximale Flussfeld mit Darstellung der PISAs, darunter – hinter dem Klappenleck - die Vena contracta mit laminarem Fluss, gefolgt von dem Bereich des turbulenten Jets, nach (Buck, T. et al. 2000a).

Aliasing, der Jet wird durch den mehrfachen Blau-Rot-Farbwechsel als mosaikartige bunte Fläche sichtbar (*siehe Abb. 6*). Dieses Bild des Jets stellt jedoch keine exakte Abbildung der Regurgitation dar, da neben dem Entrainment zahlreiche technische Faktoren, wie zum Beispiel Verstärkung und an der Ultraschall-Einheit eingestellte Eindringtiefe sowie die Software-Algorithmen zur Bildschirmdarstellung des Jets das Erscheinungsbild entscheidend beeinflussen (Hoit, B. D. et al. 1989; Sahn, D. J. 1988).

Anhand der Größe des Regurgitationsjets wird eine semiquantitative Schweregradeinteilung vorgenommen, die in der Regel einem der vier von Sellers et al. (Sellers, R. D. et al. 1964) vorgeschlagenen angiographischen Schweregrade zugeordnet wird (*siehe Tab. 1*). Es gibt unterschiedliche Kriterien der Einteilung:

In der klinischen Routine am häufigsten, weil am schnellsten und einfachsten durchzuführen, ist die Einteilung der Schwere der Erkrankung nach der Jetlänge, also der reinen vertikalen Ausbreitung in den linken Vorhof. Dabei stellt sich der Untersucher eine Drittelung des Vorhofs von der Klappe bis zum Dach vor. Verschiedene Autoren beschreiben unterschiedliche Trennmerkmale, so zum Beispiel Maurer et al. (Maurer, G. et al. 1987), die Grad 1 einem Jet, der kurz bis hinter die Klappenöffnung reicht, zuordnen, und die Grade 2 bis 4 den folgenden Vorhofdritteln. Meistens findet sich jedoch die direkte Zuordnung der Schweregrade 1 bis 3 mit Ausbreitung des Jets in das jeweilige Drittel, wobei manche Untersucher diese Einteilung durch einen Grad 4 bei Rückfluss bis in die Pulmonalvene ergänzen. Sowohl diese Einteilung als auch die von Maurer et al. vorgeschlagene wurden in unserer Studie berücksichtigt und dem im MRT gemessenen Regurgitationsvolumen gegenüber gestellt. Wir haben in der vorliegenden Arbeit einen Vierkammerblick mit eingeschaltetem Farb-Doppler gesucht, der die maximale Tiefenausdehnung des Jets zeigt, und dann nach der Vorhofdrittelung den entsprechenden Schweregrad benannt. Außerdem haben wir die relative Jetlänge zur maximalen Vorhoflänge des entsprechenden Frames als semiquantitativen Parameter gemessen.

Daneben erfolgt die Schweregradeinteilung anhand der Fläche des Jets im

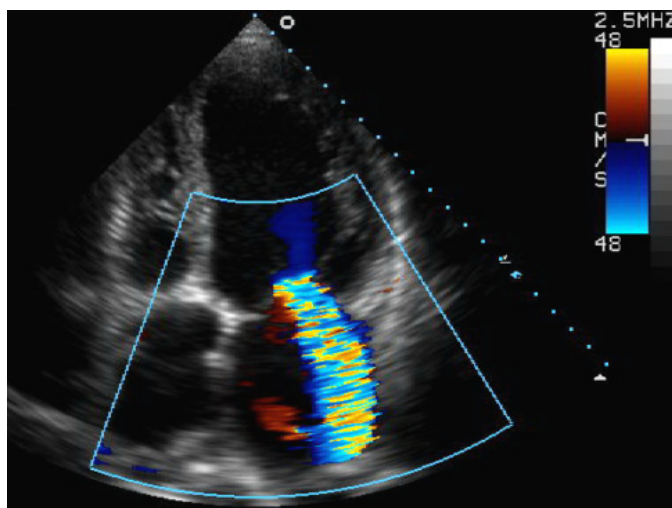


Abb. 6: Jet einer Mitralklappeninsuffizienz mit typischem multiplen Aliasing bei Nyquist-Level 48 cm/s.

Vierkammerblick und seinem Größenverhältnis im Vergleich zum Vorhof. Dieses wird in der klinischen Routine aber häufig nicht ausgemessen, sondern geschätzt („Eye-Balling“) in einen Schweregrad eingeteilt. In diese Studie gehen sowohl die planimetrierte absolute Jetfläche als auch das Jet-zu-Vorhof-Verhältnis im Vierkammerblick ein.

Helmcke et al. schlagen vor, das Verhältnis von Jetfläche zu Vorhoffläche in drei verschiedenen Echofenstern als Grundlage zur Schweregradeinteilung zu bestimmen (Helmcke, F. et al. 1987). Diese Einteilung ist ein sehr häufig angewandtes Prinzip in Arbeiten, die Mitralinsuffizienzen nach der Jetfläche einteilen (Flachskampf, F. A. et al. 1998; Singh, J. P. et al. 1999). Dargestellt wird der Jet im apikalen Vier-, Fünf- und Zweikammerblick. In dem Farb-Doppler-Frame, in dem der Jet seine größte Ausbreitung erreicht, werden seine Fläche als auch die dazugehörige Fläche des Vorhofs planimetriert. Das Jet-zu-Vorhof-Verhältnis bestimmt den Schweregrad. So entspricht ein Verhältnis von unter 20% einem Grad 1, zwischen 20% und 40% einem Grad 2 und größer 40% einem Grad 3. Auch dieses Verfahren haben wir in die Auswertung mit einbezogen.

Exzentrische Jets stellen sich in den Standardschnitten häufig verkürzt dar, so dass Ihre maximale Ausbreitung in atypischen, verkürzten Schnitten durch den Vorhof, bei denen die Vorhoffläche geringer erscheint, gezeigt werden kann. Daher haben wir untersucht, ob sich abweichend von der Einteilung nach Helmcke bessere Korrelationen zum Regurgitationsvolumen finden lassen, wenn das Verhältnis von größter Jetfläche zu größter Vorhoffläche bestimmt wird. Andere Verfahren legen die Jetfläche der Schweregradeinteilung zugrunde, so zum Beispiel Mohr-Kahaly et al., die die absolute Jetfläche und Jetlänge bewerten (Mohr-Kahaly, S. et al. 1989). Eine ähnliche Einteilung findet sich bei Miyatake et al. (Miyatake, K. et al. 1986) oder bei Spain et al. (Spain, M. G. et al. 1989). Allerdings haben sie keinen größeren Einfluss auf die klinische Schweregradbestimmung gewonnen.

Ergänzend zu den oben beschriebenen Methoden haben wir das Jet-Volumen mit der Scheibchen-Summations-Methode („*Method of discs*“) berechnet, was zwar bislang in der Literatur keine Erwähnung fand. Allerdings wird immer wieder ein direkter Zusammenhang zwischen Jet-Volumen und Regurgitationsvolumen diskutiert, was hier überprüft werden soll. Zielwert war das Jet-Volumen aus dem Schallfenster mit dem größten Jet und das mittlere Jet-Volumen.

Einen Überblick über die wichtigsten Parameter zur Abschätzung des Schweregrads gibt Tabelle 2.

### 2.1.2 Proximale Jet-Weite

Wie die *Jet-Flächen-Methode* bedient sich die Messung der Proximalen Jet-Weite der Farb-Doppler-Darstellung des Regurgitationsjets, allerdings wird bei diesem Konzept nicht die gesamte Ausdehnung des Jets im linken Vorhof gemessen, sondern die Breite der Vena contracta, also dem Anfangsteil des Jets nach Durchtritt durch das Klappenleck, in dem der Fluss noch laminar ist. Hierzu ist zu beachten, dass nicht direkt die Klappenleckfläche gemessen wird, da es nach Durchtritt des Regurgitationsfluss durch das Leck zu einer Kontraktion der Flussquerschnittsfläche auf bis zu 60% der Klappenleckfläche kommt. Diese ist abhängig ist von der Klappenleckgeometrie und der Viskosität des Blutes (Yoganathan, A. P. et al. 1988). In dem von Mele et al. vorgeschlagenen Verfahren sucht der Untersucher einen Frame in der Systole, in dem der Regurgitationsjet insgesamt seine größte Ausbreitung hat und misst dann den schmalsten proximalen Bereich in zwei orthogonalen Fenstern (Mele, D. et al. 1995).

Die Proximale Jet-Weite zählt noch zu den semi-quantitativen Methoden, da hier kein Fluss oder ein Volumen, sondern nur ein Wert für ein morphologisches Korrelat der Mitralklappeninsuffizienz gemessen wird. Die Breite des Jets, bestimmt in den verschiedenen echokardiographischen Schnittebenen, soll allerdings gut mit dem Regurgitationsvolumen und der Klappenleckgröße korrelieren (Hall, S. A. et al. 1997) und auch zwischen den angiographischen Schweregraden trennen können, ohne dabei die typischen Limitation der Bestimmung der Jet-Größe zu haben (Mele, D. et al. 1995). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Schweregradeinteilung.

In-vitro-Experimente von Switzer et al. beschäftigten sich mit der Bewertung von Aortenklappeninsuffizienzen (Switzer, D. F. et al. 1987). Die Ergebnisse sind aufgrund des Versuchsaufbaus durchaus auch auf die Mitralklappeninsuffizienz übertragbar. Man verglich verschiedene Farb-Doppler-Parameter wie Jet-Länge und Jet-Fläche, und stellte fest, dass die proximale Jet-Weite unter den getesteten semi-quantitativen Methoden der einzige unabhängige Prädiktor für die Größe des Klappenlecks und das Regurgitationsvolumen ist. Einen guten Überblick über den Gebrauch der proximalen Jet-Weite liefern Roberts und Grayburn (Roberts, B. J. et al. 2003).

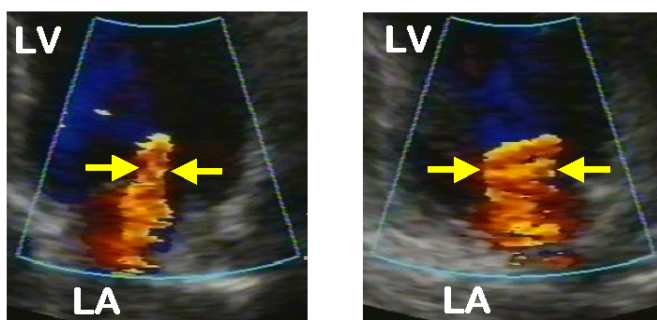


Abb. 7: Prinzip der Proximalen Jet-Weite: Messung der Vena contracta im Vier- (links) und im Zweikammerblick (rechts). Beispiel einer funktionellen MI.

In unserer Studie haben wir das Prinzip der proximalen Jet-Weite eingesetzt und in den apikalen Vier- und Zweikammer-Blicken (*siehe Abb. 7*) die Ausdehnung der Vena contracta bei größter Jet-Ausdehnung gemessen und untersucht, ob es hierbei Unterschiede in Abhängigkeit von der Ätiologie der MI gibt. Ausgehend von der vereinfachenden Vorstellung einer elliptischen Querschnittsfläche der Vena contracta haben wir eine proximale Jet-Fläche aus den Jet-Weiten beider orthogonaler Fenster berechnet. Da es am Ort der Messung noch zu keinem wesentlichen Entrainment gekommen ist, sollte die Blutmenge an der Vena contracta nach dem Massenerhaltungssatz noch weitestgehend der Blutmenge am Klappenleck entsprechen. Daher haben wir aus der proximalen Jetfläche und dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral aus der CW-Doppler-Messung an der Mitralklappe einen Schätzwert für das Regurgitationsvolumen berechnet.

Als Zielparameter gingen die proximale Jet-Weite, die proximale Jet-Fläche und das daraus berechnete Regurgitationsvolumen in die vorliegende Studie ein.

### 2.1.3 Die Kontinuitätsmethode

Die Kontinuitätsmethode basiert auf dem Massenerhaltungssatz, der, umformuliert auf das konkrete Problem der Hämodynamik am linken Herzen, besagt: Sämtliches Blutvolumen, das in den linken Ventrikel hinein transportiert wird, muss ihn auch wieder verlassen. Bei einem Individuum ohne Klappendefekt fließt das Blut in der Diastole durch die geöffnete Mitralklappe in den Ventrikel hinein und verlässt ihn wieder in der Systole durch die geöffnete Aortenklappe. Bei Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz gibt es zwei Wege, das in den linken Ventrikel gepumpte Volumen auszutreiben: als orthograde Blutfluss durch die Aortenklappe und als retrograder Fluss durch das Mitralklappenleck (Regurgitation). Nach dem Massenerhaltungssatz gilt:

$$LVSV = \text{Auswurfvolumen Aorta} + \text{Reg. - Vol.} \quad (1a)$$

mit LVSV als linksventrikuläres Schlagvolumen und Reg.-Vol. als mitrales Regurgitationsvolumen. Aufgrund der komplizierten dynamischen Geometrie von Mitralklappenlecks und den dort herrschenden hohen Flussgeschwindigkeiten ist es allerdings schwierig, direkt den Regurgitationsfluss zu quantifizieren. Einfacher ist es, den aortalen Ausstrom zu messen, da der linksventrikuläre Ausflusstrakt nahezu rund und damit gut auszumessen ist. Auch sind die hier vorliegenden Flussgeschwindigkeiten deutlich langsamer und damit gut zu messen.

Daher ist von Blumlein et al. ein Verfahren vorgeschlagen worden (Blumlein, S. et al. 1986), basierend auf der Arbeit von Schiller et al. (Schiller, N. B. et al. 1979), das das Regurgitationsvolumen (Reg.-Vol.) indirekt aus dem linksventrikulären Schlagvolumen und dem aortalen Ausstromvolumen berechnet. In unserer Studie verwendeten wir einen nach den in unserem Labor herrschenden Standards leicht modifizierten Ansatz der von Blumlein beschriebenen Methode.

Das linksventrikuläre Schlagvolumen berechneten wir durch monoplane enddiastolische und endsystolische Planimetrie des linken Ventrikels im apikalen Vierkammerblick mit der Scheibchensummationsmethode nach der Regel von Simpson. Dabei wird der linke Ventrikel als ein zylindoider Körper angenommen, den man in Scheiben orthogonal zum längsten Ventrikeldiameter von der Klappenebene bis zur Ventrikelspitze zerlegt. Die Summe der Scheibenvolumina entspricht annäherungsweise dem Ventrikelvolumen. Die Differenz aus endsystolischem (ESV) und enddiastolischem Volumen (EDV) ist das linksventrikuläre Schlagvolumen.

$$LVSV = EDV - ESV \quad (1b)$$

Davon abziehen ist das aortale Ausstromvolumen, das sich nach Formel (1c) aus der Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) multipliziert mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) aus dem PW-Doppler, dessen Sample Volume im LVOT platziert wurde (Enriquez-Sarano, M. et al. 1993; Rokey, R. et al. 1986).

$$\text{Auswurfvolumen Aorta} = \frac{1}{4} \pi d_{LVOT}^2 \times VTI_{LVOT} \quad (1c)$$

Der LVOT lässt sich sowohl in der parasternalen langen Achse als auch im apikalen Vierkammer-Blick darstellen. Wir wählten wie für alle in unserer Studie durchgeführten Messungen das apikale Fenster und nahmen zusätzlich die Zoom-Funktion zur Hilfe, um das Ausmessen des LVOT zu erleichtern. Das Regurgitationsvolumen als Zielparameter berechnet sich dann nach:

$$\text{Reg. - Vol.} = LVSV - \text{Auswurfvolumen Aorta} \quad (1d)$$

Die Messung des Regurgitationsvolumens erfordert, wie oben ersichtlich, zahlreiche Einzelmessschritte, lässt sich aber mit der Standardausstattung eines handelsüblichen Echo-Gerätes durchführen.

#### 2.1.4 PISA – Proximal Isovelocity Surface Area

Eine direkte echokardiographische Messung von Flussvolumina ist stark limitiert, da die Klappenlecks häufig unregelmäßig geformt sind und während der Regurgitationsphase eine Dynamik bezüglich der Fläche und des Flusses aufweisen (Grossmann, G. et al. 1998; Hung, J. et al. 1999; Schwammenthal, E. et al. 1994; Shiota, T. et al. 1995).

Die PISA-Methode („*Proximal Isovelocity Surface Area*“) ist ein indirektes Verfahren zur Bestimmung von Flussvolumina. Sie wurde erstmals 1991 von Recusani et al. anhand von In-vitro-Experimenten und ersten Patientenuntersuchungen (Recusani, F. et al. 1991) dargestellt und im selben Jahr von Bargiggia et al. an einem größeren Patientenkollektiv evaluiert (Bargiggia, G. S. et al. 1991). Sie basiert auf der hämodynamischen Vorstellung, dass im Flussfeld des im vor dem Klappenleck beschleunigenden systolischen Blutstroms orthogonal zur Flussrichtung hemisphärische Areale gleicher Geschwindigkeit existieren, die man PISA nennt. Diese Areale sind zwiebelschalenartig angeordnet, werden also in Richtung auf das Klappenleck kleiner, während die Flussgeschwindigkeit kontinuierlich zunimmt.

Nach dem Massenerhaltungssatz muss eine Blutmenge, die ein PISA passiert, gleichzeitig auch das Klappenleck passieren. Wenn die Oberfläche eines PISAs und die dort herrschende Geschwindigkeit bekannt sind, kann man die Flussrate am PISA und damit auch am Klappenleck berechnen.

Die PISA-Methode bedient sich der Farb-Doppler-echokardiographischen Darstellung des proximalen Flussfeldes (*siehe Abb. 8*). Über die Nyquist-Geschwindigkeit, das ist die Geschwindigkeit, bei der es im Farb-Doppler-Modus zum Aliasing kommt (*siehe oben*), kann der Untersucher bestimmen, welches PISA welcher Geschwindigkeit zur Darstellung kommt. Je niedriger die Nyquist-Geschwindigkeit gewählt wird, desto größer stellt sich das entsprechende PISA dar.

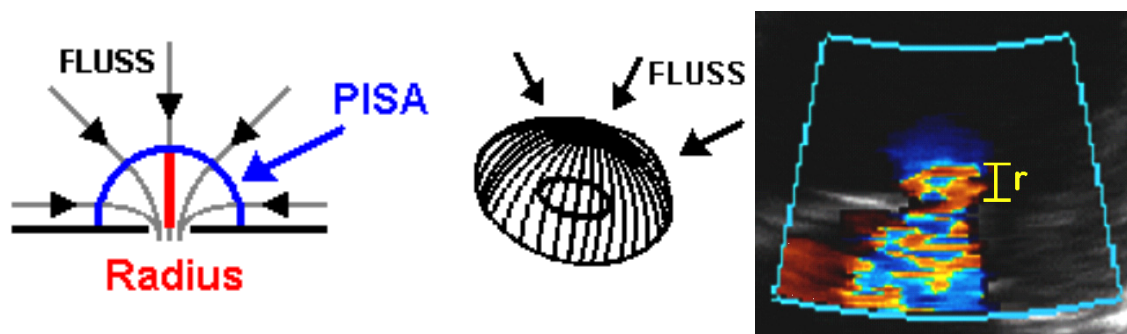


Abb. 8: Links schematische Darstellung des proximalen Flussfeldes im Querschnitt, in der Mitte dreidimensionale Darstellung. Rechts Farb-Doppler-Bild des PISAs.



Mit dem Farb-Doppler wird das zu untersuchende PISA im apikalen Vierkammerblick dargestellt. Aufgrund der Winkelabhängigkeit von Doppler-Messungen durch den Doppler-Fehler sollte der Schallstrahl möglichst senkrecht zur Klappenebene stehen, da das PISA ansonsten unterschätzt wird.

In den vorhandenen Publikationen wird das größte PISA zur Basis der Berechnung der genommen, unter Annahme, es entspräche dem mittsystolischen und gleichzeitig maximalem Fluss. Hierbei wurde aber nicht berücksichtigt, dass die Klappenlecks einer Dynamik unterworfen sind, wie die Ergebnisse von Schwammenthal et al. (Schwammenthal, E. et al. 1994) sowie eigene, noch nicht publizierte Daten zeigen. So erscheint zum Beispiel das größte PISA bei funktionellen MIs häufig erst endsystolisch zu einem Zeitpunkt, an dem Flussgeschwindigkeiten bereits wieder abnehmen, während es mittsystolisch zu einer Abnahme der Flussrate durch das Klappenleck kommt. Für die Berechnung von KÖF und Regurgitationsvolumen wird allerdings die maximale Geschwindigkeit, die in der Regel mittsystolisch auftritt, herangezogen. Damit Flussrate und maximale Flussgeschwindigkeit einander entsprechen, wurde in dieser Studie zur Grundlage der Berechnungen streng das mittsystolische PISA herangezogen. Dessen Höhenradius wird von der Klappenöffnung bis zum Farbumschlag gemessen und daraus nach der Formel für die Hemisphäre die PISA-Oberfläche berechnet:

$$PISA = 2\pi \times r^2 \quad (2a)$$

Multipliziert mit der über den Nyquist-Level definierten Geschwindigkeit ( $v_{Nyquist}$ ) ergibt sich die Regurgitationsflussrate zum Zeitpunkt der PISA-Messung im Herzzyklus:

$$Regurgitations - Flussrate = PISA \times v_{Nyquist} \quad (2b)$$

Die mittsystolische Flussrate bestimmt den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, wobei verschiedene Autoren die Grenze zur schweren MI bei 100 ml/s (Bargiggia, G. S. et al. 1991; Buck, T. et al. 2002) oder bei 130-190 cm/s (Flachskampf, F. A. et al. 1998) legen. Von der gemessenen Regurgitationsflussrate lassen sich weitere Parameter ableiten, um eine weitere Klassifikation vornehmen zu können, so zum Beispiel die effektive Klappenleckfläche (EROA, „effective regurgitant orifice area“) und das Regurgitationsvolumen.

Um einen Schätzwert für die EROA zu erhalten, ist es notwendig, zusätzlich zu den oben beschriebenen für die Berechnung der Flussrate nötigen Messungen eine CW-Doppler-Messung des Geschwindigkeitsspektrums über dem Mitralklappenleck durchzuführen. Mit

dem CW-Doppler werden sämtliche Flussgeschwindigkeiten der im Strahl liegenden Teilchen erfasst. Die gemessene Maximalgeschwindigkeit entspricht der am Klappenleck, genauer gesagt in der Vena contracta, da hier der Fluss am schmalsten ist, es hier also zur größten Flussbeschleunigung kommt. Der Schätzwert für die EROA berechnet sich aus:

$$EROA = \frac{\text{Regurgitations-Flussrate}}{V_{\text{max CW-Doppler}}} \quad (2c)$$

Ausgehend von der Annahme, der Schätzwert entspräche einer mittleren Klappenleckfläche, lässt sich zusammen mit dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) aus dem CW-Doppler das Regurgitationsvolumen berechnen (Rivera, J. M. et al. 1992):

$$\text{Reg. - Vol.} = EROA \times VTI_{\text{CW-Doppler}} \quad (2d)$$

Obwohl diese Technik wissenschaftlich betrachtet sehr attraktiv ist, was eine große Anzahl an Publikationen zu diesem Thema zeigt, hat sie den Einzug in den breiten

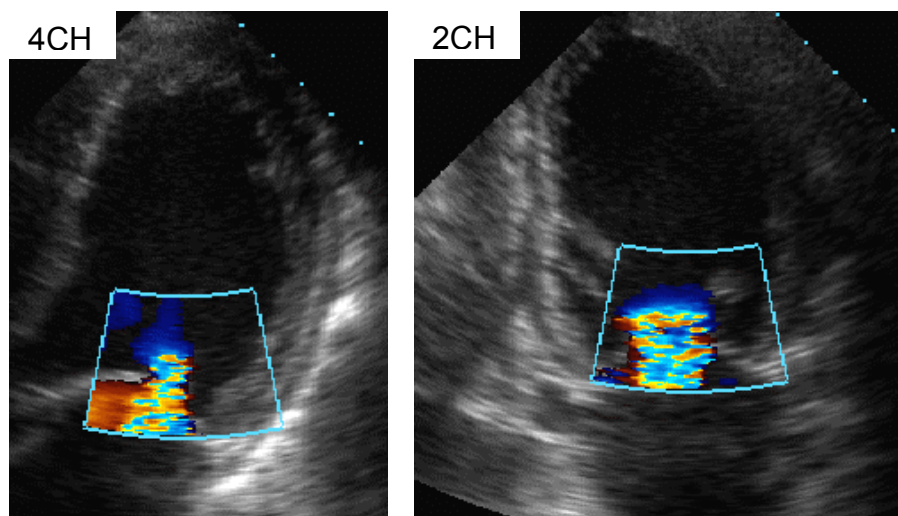
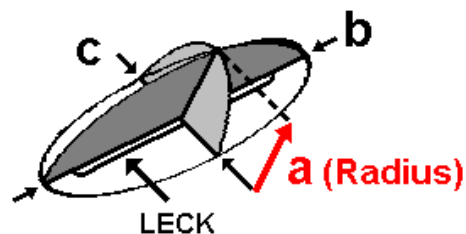


Abb. 10: Oben schematische Darstellung eines hemielliptischen proximalen Flussfelds bei schlitzförmigem Leck, darunter Farb-Doppler-Darstellung des PISAs bei funktioneller MI mit deutlicher Verbreitung des Flussfeldes im Zweikammerblick.

klinischen Alltag nicht gefunden. Das liegt an der zeitraubenden Komplexität der durchzuführenden Messungen. Außerdem setzt die richtige Beurteilung des proximalen Flussfeldes eine große Erfahrung seitens des Untersuchers voraus, um das PISA in vivo am Patienten gut zur Darstellung zu bringen, da das proximale Flussfeld häufig durch die anderen intrakardialen Flüsse und die Geometrie der Ventrikelwände verformt wird und nicht einer Hemisphäre entspricht.

Weitere Untersuchungen des proximalen Flusskonvergenzfeldes zeigten, dass die Geometrie des Klappenlecks einen großen Einfluss auf die Erscheinung des PISAs hat. Besonders bei schlitzförmigen Läsionen ist das proximale Flussfeld eher hemielliptisch konfiguriert (*siehe Abb. 10*) (Hopmeyer, J. et al. 1998; Utsunomiya, T. et al. 1991). Dies ist unter anderem bei Mitralklappeninsuffizienzen der Fall, die auf einer Dilatation des linken Ventrikels beruhen. Eine hemisphärische Berechnung solcher Läsionen würde zu einer deutlichen Unterschätzung führen. Daher ist zur Verbesserung der Messergebnisse vorgeschlagen worden, das PISA-Prinzip auf eine hemielliptische Betrachtung zu modifizieren. Dazu ist es notwendig, neben dem Höhenradius die Breite des PISAs sowohl im Vierkammerblick und orthogonal dazu im Zweikammerblick zu bestimmen, um diese Dimensionen in die Formel für die Hemiellipse einzusetzen:

$$PISA = \pi \times a \times b \times \left( \frac{c^2}{ab} + d \int_0^{\phi} \sqrt{1 - k^2 \sin^2 \varphi} \, d\varphi + \frac{1 - \alpha^2}{\alpha} \int_0^{\phi} \frac{d\varphi}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2 \varphi}} \right) \quad (2e)$$

mit

$$\alpha = \sqrt{1 - \frac{c^2}{a^2}}, \quad k = \sqrt{\frac{1 - \frac{c^2}{b^2}}{1 - \frac{c^2}{a^2}}} \quad \text{und} \quad \varphi_0 = \text{Arcsin} \sqrt{1 - \frac{c^2}{a^2}}. \quad (2f)$$

Bei Betrachtung der Komplexität dieser Formel wird ersichtlich, dass die Berechnung des hemielliptischen PISAs nur mittels zusätzlicher Auswertesoftware durchführbar ist. Wir verwendeten dazu ein selbst programmiertes Programm, das nach Eingabe der Dimensionen des PISAs automatisch die Fläche berechnete.

Die abgeleiteten Parameter wie Flussrate, EROA und das Regurgitationsvolumen lassen sich in der Folge genauso berechnen, wie es in den Formeln (2b) bis (2d) für das hemisphärische PISA beschrieben ist.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Verfahren gibt es methodische Abwandlungen, die die Untersuchung einer Mitralklappeninsuffizienz vereinfachen sollen, indem die komplexe PISA-Formel nach empirischen Untersuchung vereinfacht wird (Ascione, L. et al. 2004; Tokushima, T. et al. 2001) oder der Quotient aus Maximalgeschwindigkeit und VTI als

Konstante angenommen wird (Rossi, A. et al. 1998). Diese finden in unserer Studie allerdings keine Anwendung.

Für unsere Studie haben wir sowohl das hemisphärische als auch das hemielliptische PISA im apikalen Vier- und Zweikammerblick bestimmt. Da es durch Doppler-Fehler und Verformungen des Flussfeldes bei zu groß oder zu klein gewählten Nyquist-Levels zu einer Über- oder Unterschätzung der Flussrate kommt (Schwammenthal, E. et al. 1996), haben wir jedes PISA systematisch in fünf verschiedenen Nyquist-Levels bestimmt und dann das PISA des Nyquist-Levels zur Berechnung herangezogen, dessen Dimensionen im Vierkammerblick am ehesten der Hemisphäre entsprachen. Dazu haben wir den Höhenradius mit dem Querradius verglichen und die Messung mit der geringsten Abweichung von 1 gewählt. Diese PISA-Messung haben wir als „radius-optimiert“ bezeichnet.

Zielwerte für unsere Studie waren die PISA-Flussrate und das Regurgitationsvolumen gemessen nach dem hemisphärischen und nach dem hemielliptischen Ansatz.

#### *2.1.5 M-Mode-PISA*

Wie bereits oben erwähnt, unterliegen die Klappenleckfläche und der Regurgitationsfluss während der Systole einer Dynamik. Diese ist von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz abhängig (Grossmann, G. et al. 1998; Hung, J. et al. 1999; Schwammenthal, E. et al. 1994). So unterscheiden sich funktionelle, degenerative, inflammatorische Mitralklappeninsuffizienzen oder Mitralklappenprolapse in ihren hämodynamischen Profilen.

Das bedeutet, dass Methoden zur Schweregradbestimmung, die nur einen Zeitpunkt der Regurgitationsphase betrachten, so genannte „Einzelpunkt-Methoden“, möglicherweise aufgrund dieses methodischen Fehlers ungenaue Messwerte produzieren. Methoden, die die dynamischen Veränderung während der Systole berücksichtigen, so genannte „Zeit-Integral-Methoden“, ermöglichen eine höhere Genauigkeit (Shiota, T. et al. 1995).

Schwammenthal et al. beschrieben eine Methode, in der die Dynamik der Insuffizienzfläche während einer Systole durch Darstellung der Veränderung der proximalen Flusskonvergenzfläche im Farb-Doppler durch Aufzeichnung im M-Mode dargestellt wurde (Schwammenthal, E. et al. 1994). Schwammenthal setzte die Dynamik der Insuffizienzfläche mit der Ätiologie der Klappenerkrankung in Verbindung, ein wichtiger Zusammenhang, der besonders im Hinblick auf die Stellung der Operationsindikation und Prognose für den Patienten in weiteren Arbeiten zu untersuchen sein wird. Darüber hinaus beschreibt Schwammenthal, wie man über Integration der instantanen Flussraten der Regurgitation innerhalb eines Herzzyklus das

Regurgitationsvolumen berechnen kann. Dazu verwendete er die Aufzeichnung eines M-Mode-Bildes der Mitralklappe aus der apikalen Position des Schallkopfes bei gleichzeitig eingeschaltetem Farb-Doppler. Das resultierende Bild zeigt das aus der allgemeinen echokardiographischen Diagnostik bekannte M-Mode-Bild, auf dem im unteren Bildbereich die Mitralklappenebene zu sehen ist, über der jetzt aber eine Farbfläche zu erkennen ist, die den farbkodierten Regurgitationsfluss in seiner Dynamik über die Systolenzeit darstellt. Zu jedem Zeitpunkt der Systole entspricht die Höhe der Farbfläche über der Klappenebene dem Radius des zu diesem Zeitpunkt aktuellen PISAs, das seinerseits proportional zur aktuellen Flussrate ist (siehe Abb. 11).

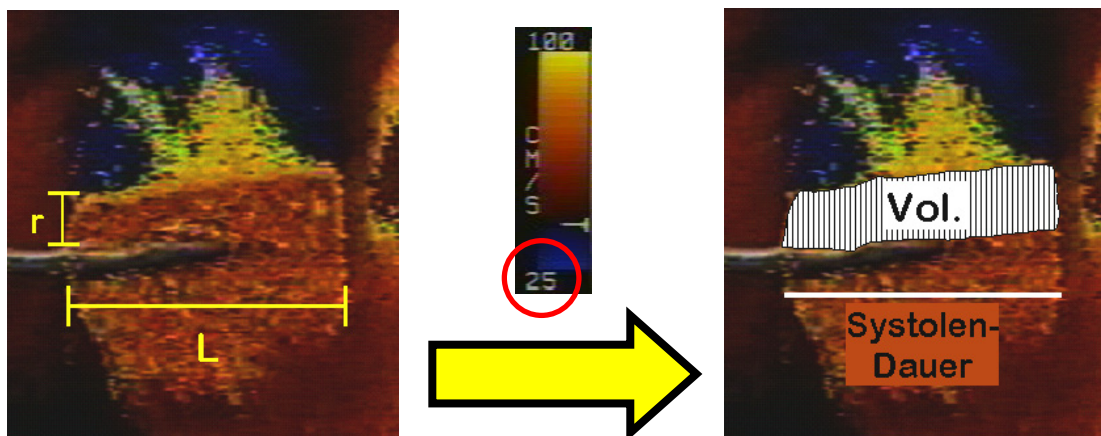


Abb. 11: M-Mode-PISA-Aufzeichnung bei Nyquist-Level 25 cm/s mit Darstellung der zur Flussquantifizierung benötigten Parameter.

Der Verlauf der Flussraten über die Zeit ist charakteristisch für die der Mitralinsuffizienz zugrunde liegenden Ätiologie. So fanden Schwammenthal et al. ein eher flaches bis konvexes Flussprofil bei degenerativen und inflammatorischen, ein konkaves Profil bei funktionellen Mitralinsuffizienzen und einen spätsystolischen Flussratenanstieg beim Mitralklappenprolaps (siehe Abb. 12). Schwammenthal et al. ließen diese M-Mode-Flussprofile digitalisieren und computer-gestützt die Radii des PISAs zu jedem Zeitpunkt der Systole bestimmen. Daraus berechneten sie die instantanen Flussraten, die, integriert über die Dauer der Systole, das Regurgitationsvolumen ergaben. Dieses Prinzip lässt sich nicht direkt auf eine klinische Alltagssituation umsetzen, da es technisch zu aufwändig ist. Entsprechend diesem Prinzip haben wir einen Weg entwickelt, das Regurgitationsvolumen mit den technischen Möglichkeiten eines handelsüblichen Echo-Gerätes zu berechnen. Um das Regurgitationsvolumen unabhängig von den instantanen Flussraten berechnen zu können, benötigt man die *mittlere* Flussrate:

$$\text{Regurgitationsvolumen} = \text{mittlere Flussrate} \times \text{Systolendauer} \quad (3a)$$

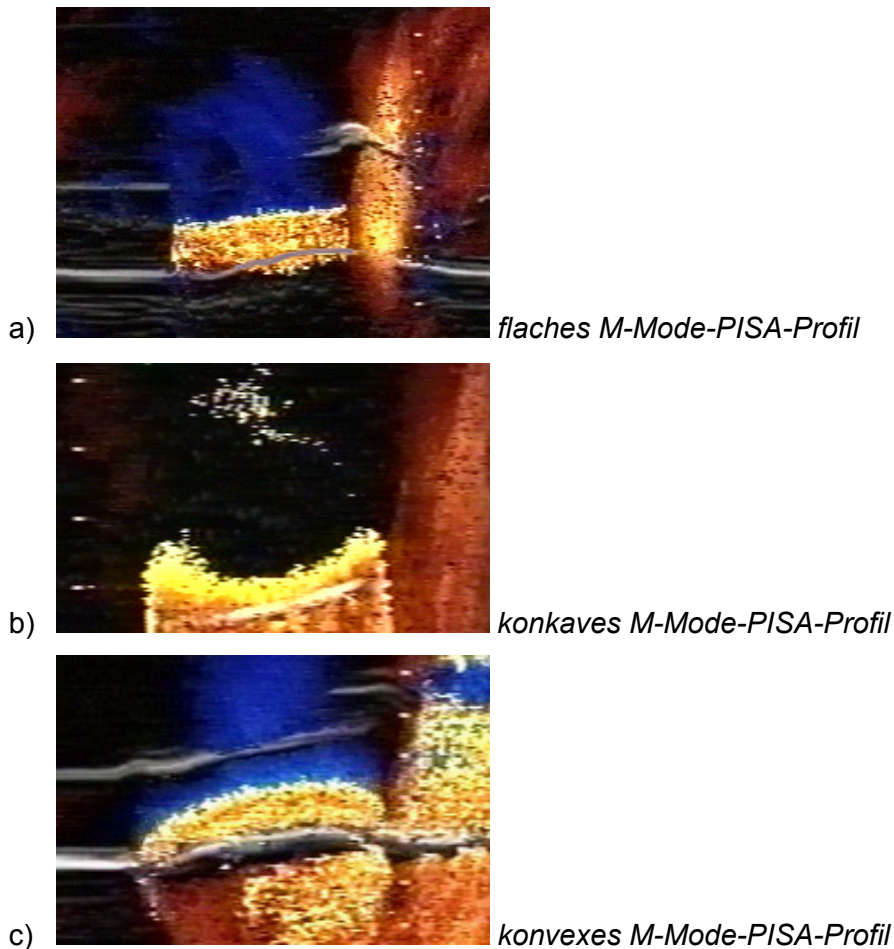


Abb. 12: Beispiele verschiedener M-Mode-PISA-Profile mit unterschiedlicher Dynamik.

Nach der allgemeinen PISA-Formel für die Flussrate (2a) berechnet sich die Regurgitationsflussrate aus der PISA-Fläche multipliziert mit der Nyquist-Geschwindigkeit ( $v_{Nyquist}$ ) (siehe Abschnitt 2.1.3). Für die Berechnung der mittleren Flussrate wird daher die mittlere PISA-Fläche einer Systole benötigt. Dazu muss das mittlere Radiusquadrat ( $r_{PISA^2_{mittl.}}$ ) aller PISAs während der Systole bestimmt werden:

$$mittl. \text{ Flussrate} = 2\pi r_{PISA^2_{mittl.}} \times v_{Nyquist} \quad (3b)$$

Zur Messung des mittleren PISA-Radiusquadrates dient das aufgezeichnete M-Mode-PISA, das eine Auftragung der PISA-Radii gegen die Zeit darstellt. Dem Ansatz von Schwammenthal folgend müsste man sämtliche instantanen Radii quadrieren und daraus einen Mittelwert bilden:

$$\text{mittleres } r_{PISA}^2 = \frac{\sum_{1}^n r_{PISA_n}^2}{n} \quad (3c)$$

Es ist wichtig zu bemerken, dass zur Berechnung der mittleren Flussrate das mittlere Radiusquadrat, und nicht das wesentlich einfacher zu bestimmende Quadrat des mittleren PISA-Radius verwendet werden muss, obwohl man auch die andere Berechnungsart in der Literatur findet (Grossmann, G. et al. 1998).

Beide Berechnungen sind aber mathematisch eindeutig nicht gleich, was folgende Beweiskette zeigt:

Auf der linken Seite der Gleichung findet man den quadrierten mittleren PISA-Radius, auf der rechten Seite das mittlere PISA-Radius-Quadrat.

$$\left( \frac{\sum_{1}^n r_{PISA_n}}{n} \right)^2 \neq \frac{\sum_{1}^n r_{PISA_n}^2}{n}, \text{ im beispielhaften Falle } n=2: \quad (3d)$$

$$\frac{(r_{PISA1})^2 + 2(r_{PISA1})(r_{PISA2}) + (r_{PISA2})^2}{4} \neq \frac{(r_{PISA1})^2 + (r_{PISA2})^2}{2}, \text{ weiter vereinfacht zu:} \quad (3e)$$

$$0,5(r_{PISA1})^2 + (r_{PISA1})(r_{PISA2}) + 0,5(r_{PISA2})^2 \neq (r_{PISA1})^2 + (r_{PISA2})^2 \quad (3f)$$

Im Falle von  $r_{PISA1} = 4$  und  $r_{PISA2} = 2$  ergäbe die linke Seite der Formel  $0,5 \times 16 + 4 \times 2 + 0,5 \times 4 = 18$  und die rechte Seite der Formel  $16 + 4 = 20$ . Damit ist die Gleichheit beider Ansätze widerlegt.

Um die Einzelbestimmung der instantanen Radii und die anschließende Quadrierung mit Hilfe einer rechnergestützten Analyse zu umgehen, haben wir einen relativ einfachen und praktikablen Weg gefunden, die vorhandenen Analysefunktionen der Ultraschalleinheit zur Bestimmung des mittleren  $r_{PISA}^2$  zu nutzen:

Zunächst wurde das Volumen der M-Mode-PISA-Fläche mittels Scheibchensummationsmethode („*Method-of-discs*“) berechnet. Dazu wurde im auszuwertenden Standbild der Umfang der PISA-Farbfläche markiert und eine Längenmessung entlang der zeitlichen Ausdehnung des M-Mode-PISAs gelegt. Das Analyseprogramm der Ultraschalleinheit berechnet nun automatisch nach der Scheibchensummationsmethode ein Volumen, in dem es orthogonal zur Farbfläche und

orthogonal zur durch die Farbfläche gelegten Länge 20 Scheiben annimmt, die in gleichen Abständen auf der ganzen durch die Fläche gelegten Länge verteilt liegen. Die jeweilige Höhe der Farbfläche, also der diesem Zeitpunkt entsprechende PISA-Radius  $r_{PISA}$ , ist der Durchmesser  $d$  einer Scheibe, ihre Dicke ein Zwanzigstel der Länge. Das Gesamtvolumen berechnet sich aus der Summe der einzelnen Scheibenvolumina.

Das drückt folgende Formel aus:

$$M\text{-Mode-Volumen} = \sum_1^{20} \frac{1}{4} \pi d_n^2 \times \frac{1}{20} l \quad (3g)$$

mit  $d$  als Scheibendurchmesser und  $l$  als Länge der M-Mode-PISA-Fläche. Das berechnete Volumen wird von der Ultraschalleinheit auf dem Bildschirm ausgegeben. Die Aufteilung in zwanzig Scheiben sollte eine hinreichend genaue Näherung erlauben.

Da die

$$\text{mittl. Scheibenfläche} = \frac{1}{4} \pi d_{\text{mittl.}}^2 = \frac{M - \text{Mode} - \text{Volumen}}{l} \quad \text{und} \quad d_{\text{mittl.}}^2 = r_{PISA_{\text{mittl.}}}^2 \quad \text{ist, (3h)}$$

weil der Scheibendurchmesser  $d$  dem jeweiligen PISA-Radius  $r_{PISA}$  entspricht, errechnet sich das mittlere  $r_{PISA}^2$  nach folgender Formel:

$$r_{PISA_{\text{mittl.}}}^2 = \frac{4 \times M - \text{Mode} - \text{Volumen}}{\pi \times l} \quad (3i)$$

Nun kann man nach oben genannter PISA-Formel (Formel 1b) die mittlere Flussrate berechnen, über die man, multipliziert mit der Systolendauer (Formel 1a), das Regurgitationsvolumen erhält. Nach Herauskürzen von  $\pi$  ergibt sich folgende M-Mode-Formel:

$$\text{Regurgitationsvolumen} = \frac{8 \times M - \text{Mode} - \text{Volumen}}{\text{Länge}} \times \text{Nyquist - Level} \times \text{Systolendauer} \quad (3j)$$

Bei der Patientenuntersuchung sind wir wie folgt vorgegangen: Wir haben im farbkodierten 2D-Fenster entweder im Vier- oder Zweikammerblick die Klappenöffnung anvisiert, je nachdem, aus welcher Perspektive das proximale Flusskonvergenzfeld besser darstellbar war. Nach der Aufzeichnung der PISAs in fünf unterschiedlichen Nyquist-Levels haben wir im M-Mode in wiederum fünf Nyquist-Levels die M-Mode-PISAs



akquiriert. Zur Berechnung des Regurgitationsvolumen wurde nach der Patientenuntersuchung die Offline-Analyse anhand der Videoaufzeichnung durchgeführt. Wie bei allen Offline-Analysen vom Videoband musste zuerst das Echogerät auf die Auswerteprozedur kalibriert werden. Die PISAs (Radius und Durchmesser) und M-Mode-PISAs (Länge, Volumen, Systolendauer) aller Nyquist-Levels wurden ausgemessen, die Daten nach Gleichung (3) analysiert.

Zielwert war das durch den Farb-Doppler-M-Mode mit radius-optimiertem Nyquist-Level (siehe Abschnitt 2.1.3) bestimmte Regurgitationsvolumen.

#### *2.1.6 Power-Geschwindigkeits-Integral (PVI)*

Buck et al. stellten in „Proceedings of the IEEE“ (Buck, T. et al. 2000a) und in „Circulation“ (Buck, T. et al. 2000b) das Power-Geschwindigkeits-Integral als neue Methode zur Flussquantifizierung vor, die das Potential hat, die Limitationen der oben genannten herkömmlichen Methoden zu überwinden. Zum einen soll sie in der Lage sein, direkt und ohne vereinfachende hämodynamische Annahmen am Klappenleck Flüsse zu quantifizieren und darüber hinaus die Dynamik der Flussverhältnisse während der Regurgitationsphase zu erfassen. Die folgende Darstellung der physikalischen und technischen Hintergründe soll dies verdeutlichen.

Wie oben bereits ausgeführt, ist das Regurgitationsvolumen ein wichtiger Parameter zur Bestimmung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz. Das Problem der bisherigen nicht-invasiven echokardiographischen Methoden ist die Tatsache, dass Doppler-Messungen von ihrer Natur her nur Geschwindigkeiten, nicht aber Volumina bestimmen können. Man benötigt also eine Messung der vom Fluss durchströmten Fläche, um zusammen mit der Geschwindigkeitsinformation ein Regurgitationsvolumen errechnen zu können. Da sich aber die Leckgröße mit dem Herzzyklus dynamisch ändert, ist die exakte Bestimmung mit herkömmlichen Methoden kompliziert und mit Fehlern behaftet.

*Das Doppler-Power-Prinzip:* Der neue Ansatz basiert auf der Vorstellung, dass die Schalleistung („Power“), die von sich im Doppler-Strahl bewegenden roten Blutkörperchen auf den empfangenden Schallkopf durch Streuung („backscattering“) zurückgeworfen wird, direkt proportional zur Fläche des Blutflusses durch den Doppler-Strahl ist. Das bedeutet, dass jeder Frequenzanteil des Dopplerspektrums die Power-Informationen enthält, die proportional zur durchströmten Fläche der roten Blutkörperchen sind, die sich mit der jeweiligen der Doppler-Frequenz entsprechenden Geschwindigkeit durch den Doppler-Strahl bewegen (Angelsen, B. A. J. 1980; Mo, L. et al. 1992; Shung, K. K. et al. 1976; Sigelmann, R. A. et al. 1973).

Daraus folgt, dass das Produkt aus Geschwindigkeit und Power integriert über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum proportional zur Flussrate sein muss. Man erhält das Power-Geschwindigkeitsintegral (*PVI* – „*Power-Velocity-Integral*“). Integriert man diesen Wert über die Dauer der gemessenen Regurgitation, also im Falle der Mitralinsuffizienz über die Systole eines Herzschlages, ergibt sich daraus ein Wert proportional zum Regurgitationsvolumen, das Power-Geschwindigkeits-Zeit-Integral (*PVTI* – „*Power-Velocity-Time-Integral*“).

Um die Power-Information der sich in einer definierten Tiefe bewegenden Teilchen zu erhalten, muss man auf das Pulsed-Wave(PW)-Doppler-Prinzip zurückgreifen: Durch die Verarbeitung der nach einem ausgesandten Impuls innerhalb eines bestimmten Zeitfensters zurückgekehrten Doppler-Signale erhält man die Geschwindigkeits- und Power-Informationen in einem scheibenförmigen Messbereich, dem so genannten „Sample Volume“.

Vor den Versuchen von Buck et al. wurde die Anwendung der Doppler-Power-Messung nur an laminaren Flüssen gezeigt, die in zylindrischen Röhren erzeugt wurden (Evans, J. M. et al. 1986; Hottinger, C. F. et al. 1979). Man hat lange angenommen, dass dieses Prinzip zur Flussmessung

an Regurgitationsjets, wie sie sich zum Beispiel an der Mitralinsuffizienz zeigen, auf Grund der turbulenten Natur eines Jets nicht übertragbar sei, da sich durch Turbulenzen die Backscattered Power überproportional erhöht (Angelsen, B. A. J. 1980). Zusätzlich erhöht das vom Jet im Vorhof mitgerissene Blut („Entrainment“) die gemessene Power und führt damit auch zu einer Überschätzung des wahren Flusses durch das Klappenleck. Hämodynamische Untersuchungen der Vorgänge an Regurgitationsjets führten zu der Beschreibung der „Vena contracta“, dem Anfangsteil des Jets direkt hinter der Klappenöffnung, an dem der Fluss noch nicht in Turbulenzen übergegangen ist und kein

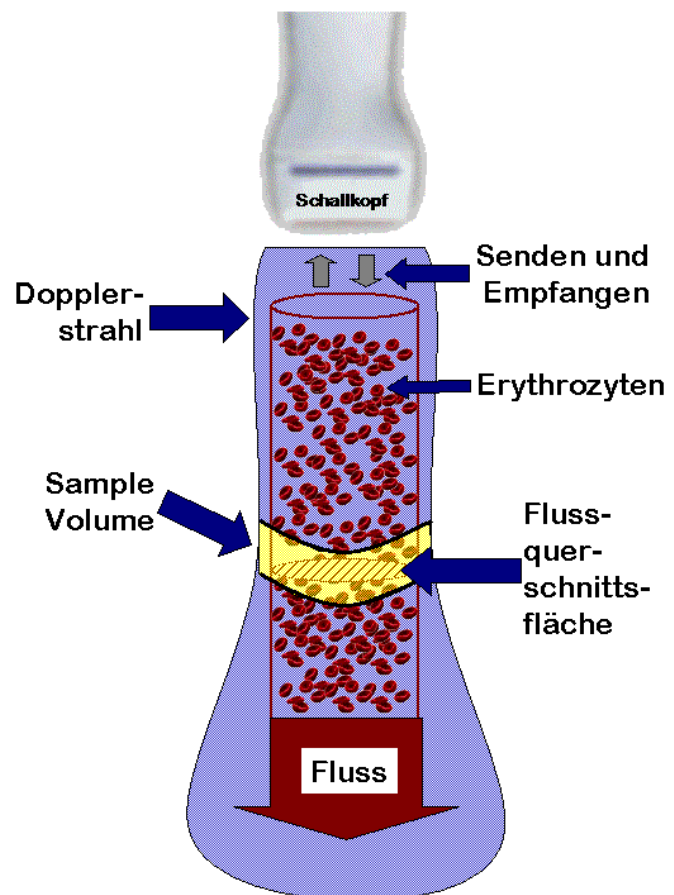


Abb. 12: Doppler-Power-Prinzip: Erythrozyten werfen die ausgesandte akustische Power zurück.

Entrainment stattgefunden hat, sondern noch laminar ist (Yoganathan, A. P. et al. 1988). Buck et al. stellten die Hypothese auf, dass daher in der Vena contracta eine Anwendung des Doppler-Power-Prinzips möglich sei. Damit wäre es endlich möglich, das Regurgitationsvolumen direkt im Regurgitationsfluss am Klappenleck zu messen, und es nicht erst durch Bestimmung indirekter Parameter und zahlreicher vereinfachender hämodynamischer Annahmen abzuschätzen. Durch die PW-Doppler-Technik könnte man dann das Sample Volume direkt in der Vena contracta positionieren und dort den Fluss messen.

Daraufhin durchgeführte In-vitro-Experimente mit einem Flussphantom zur Simulation von Regurgitationsflüssen bestätigten diese Hypothese (Buck, T. et al. 2000a).

Es wird die akustische Power aller Teilchen gemessen, die den Dopplerstrahl durchqueren, gleich an welcher Position im Strahl sie sich befinden (*siehe Abb. 12*). Damit ist das Messergebnis unabhängig von der Geometrie des Klappenlecks.

Um wirklich nur die zurückgeworfene akustische Power von sich schnell bewegenden Teilchen wie den Erythrozyten messen zu können, wird ein Hochpassfilter eingesetzt, der die Power von sich langsam bewegenden Signalen, wie zum Beispiel dem myokardialen Gewebe, eliminiert.

Geschwindigkeitsmessungen mit dem Doppler unterliegen immer einem Winkelfehler. Nach der Doppler-Formel berechnet sich nämlich die Geschwindigkeit  $v$  eines sich durch den Strahl bewegenden Objektes (in unserem Falle Erythrozyten):

$$v = \frac{\Delta f \times c}{2f_0 \times \cos\theta} \quad (4a)$$

mit  $\Delta f$  als Frequenzunterschied zwischen ausgesandtem und empfangenem akustischen Impuls (dem so genannten „Doppler-Shift“) mit der Ausgangsfrequenz  $f_0$ ,  $c$  ist die Schallgeschwindigkeit in Gewebe (1540 m/s) und  $\theta$  der Winkel zwischen der Bewegungsrichtung des Objekts und dem Doppler-Strahl. Das bedeutet, dass die Flussgeschwindigkeit um den Faktor  $\cos\theta$  unterschätzt wird, wenn sich der Schallkopf nicht exakt in einer Linie mit dem Fluss befindet, sondern den Fluss von einem Winkel  $\theta$  aus betrachtet.

Im Gegensatz dazu sollte die PVI-Methode bei der Flussberechnung winkelunabhängig sein. Kippt man nämlich den (vereinfachend dargestellt) runden Doppler-Strahl aus der Flussrichtungsebene, so vergrößert sich die Fläche elliptisch um den Faktor  $\cos\theta$  (*siehe Abb. 13*). Da Fluss = Fläche x Geschwindigkeit ist, ergibt sich unter Einsatz der Doppler-Formel folgendes Phänomen:

$$\text{Fluss} = A \times \cos\Theta \times \frac{\Delta f \times c}{2f_0 \times \cos\Theta} = A \times \frac{\Delta f \times c}{2f_0} \quad (4b)$$

Die Winkel kürzen sich aus der Berechnung heraus und haben somit keinen Einfluss auf die Flussquantifizierung mit der *PVI*-Methode. Eigene, bislang noch nicht veröffentlichte Forschungsergebnisse stützen diese Annahme.

*Kalibration*: Wie oben beschrieben, ist die Backscattered Power eine Funktion der sich durch das Sample Volume im Fluss bewegenden Teilchen, hauptsächlich Erythrozyten. Damit ist die Backscattered Power auch direkt eine Funktion des Hämatokrits, der die im Patienten individuellen Streueigenschaften des Blutes wesentlich mitbestimmt. Der Kalibrationskoeffizient („backscattering coefficient“) ist ein Maß für diese Eigenschaft. Er berechnet sich aus:

$$\text{Kalibrationskoeffizient} = \frac{\text{Backscattered Power}}{\text{Querschnittsfläche}_{\text{Kalibrationsstrahl}}} \quad (4c)$$

Der Kalibrationskoeffizient muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden, um von den gewonnenen Power-Informationen aus dem Sample Volume eines Doppler-Signals Flussvolumina berechnen zu können.

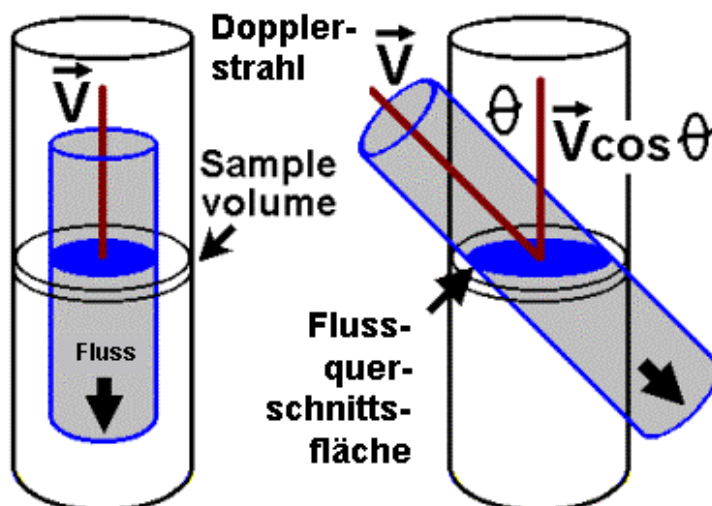


Abb. 13: Prinzip der Winkelunabhängigkeit: Die Flussquerschnittsfläche vergrößert sich um den Faktor  $\cos \theta$ , die gemessene Geschwindigkeit verringert sich in gleichem Maß um den Faktor  $\cos \theta$ .

Dazu verwendet man einen Doppler-Strahl, der sehr eng ist und dessen Weite im Bereich des Messvolumens bekannt ist, den so genannten Kalibrationsstrahl. Diesen kann man so in der Vena contracta platzieren, dass er mit seiner vollständigen Fläche im Fluss liegt, vorausgesetzt, er ist schmaler als die Vena contracta (siehe Abb. 14). Die Backscattered

Power, die dieser Kalibrationsstrahl misst, entspricht der bekannten Fläche des Strahls in der Messtiefe des Sample Volumes, so dass sich der Kalibrationskoeffizient nach Formel (4c) berechnen lässt.

Der eigentliche Vorgang an der mit dem Prototypen bestückten Ultraschalleinheit läuft wie folgt ab: Man platziert, geleitet vom farbkodierten 2D-Bild, das Sample Volume des Dopplerstrahls in die Vena contracta des Insuffizienzjets und schaltet in den PW-Doppler-Modus zur Aufzeichnung der Doppler-Signale um. Es kommen die typischen Geschwindigkeitsprofile mit dem schmalen hellen Band zur Darstellung, das den laminaren Fluss repräsentiert.

Die Prototypensoftware ist in der Lage, das laminare Spektrum des Flusssignals automatisch zu markieren („Auto Tracing“). Für den Fall, dass das Signal nicht stark genug für eine automatische Erkennung durch die Software ist, besteht die Möglichkeit einer manuellen Markierung. Daraufhin veranlasst man das Programm, das Spektrum zu analysieren. Die Software bestimmt zu jedem Zeitpunkt des registrierten Signals das Power-Integral. Es wird auf dem Bildschirm eine Kurve dargestellt, die den Wert des Power-Integrals im zeitlichen Verlauf des Signals anzeigt. Im Idealfall sollte es eine horizontale Linie anzeigen, da die Strahlweite zu jedem Zeitpunkt der Aufzeichnung voll im Fluss liegt und sich die Power, die proportional zur Fläche ist, daher nicht ändern sollte. Allerdings kommt es, bedingt durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Translationsbewegungen des Herzens, zu leichten Schwankungen im Power-Integral. Daher wird der Berechnung des Kalibrationskoeffizienten der Mittelwert der Backscattered Power („Power Mean“) zugrunde gelegt. Ein Tastendruck auf dem Bedienfeld der

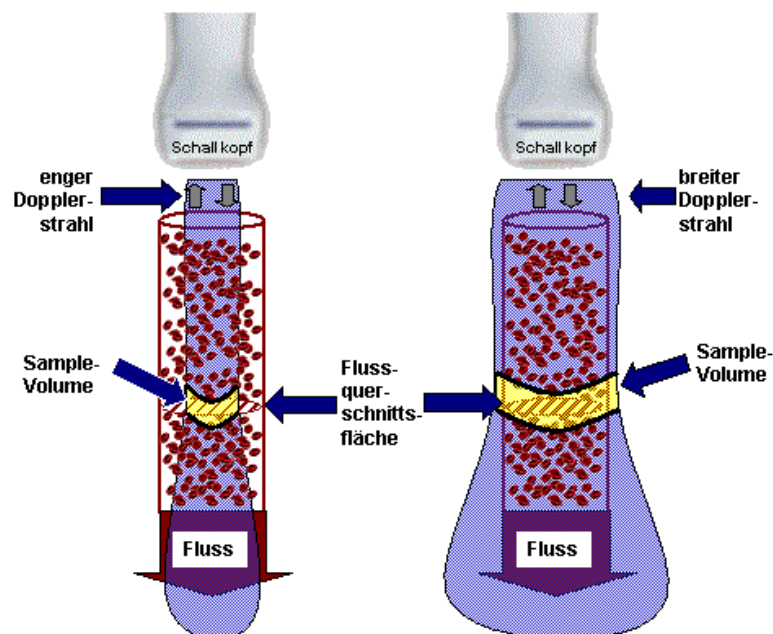


Abb. 14: Prinzip der PVI-Kalibration. Links liegt der enge Kalibrationsstrahl vollständig innerhalb des Flusses, während der breite Messstrahl den Fluss vollständig umfasst.

Ultraschalleinheit führt zu dieser Kalkulation und schließt damit die Kalibration ab.

*Messung:* Um das Regurgitationsvolumen und die effektive Klappenöffnungsfläche zu bestimmen, muss man die Power des gesamten Insuffizienzflusses erfassen. Daher braucht man einen Doppler-Strahl, der breit genug ist, dass die komplette Vena contracta innerhalb des Sample Volumes liegt.

In den ursprünglichen Experimenten verwendeten Buck et al. zur Erzeugung eines breiten Messstrahls eine Tyvek-(Dupont)-Maske, die auf den Ultraschallkopf aufgesetzt wurde. Damit wurde die Austrittsöffnung des Dopplerstrahls, der durch Zusammenschaltung der Matrix von Piezo-Kristallen des Schallkopfes erzeugt wird, verkleinert, wobei sich der Strahl in der Tiefe ausweitet. Das von uns verwendete Prototypensystem verkleinert den Strahl durch elektronische Abschaltung seitlicher Piezo-Kristalle, was in der Tiefe für den selben Effekt sorgt wie die Verwendung der Maske, mit dem bedeutenden Vorteil, dass während der Messung kein Umbau des Systems erforderlich ist.

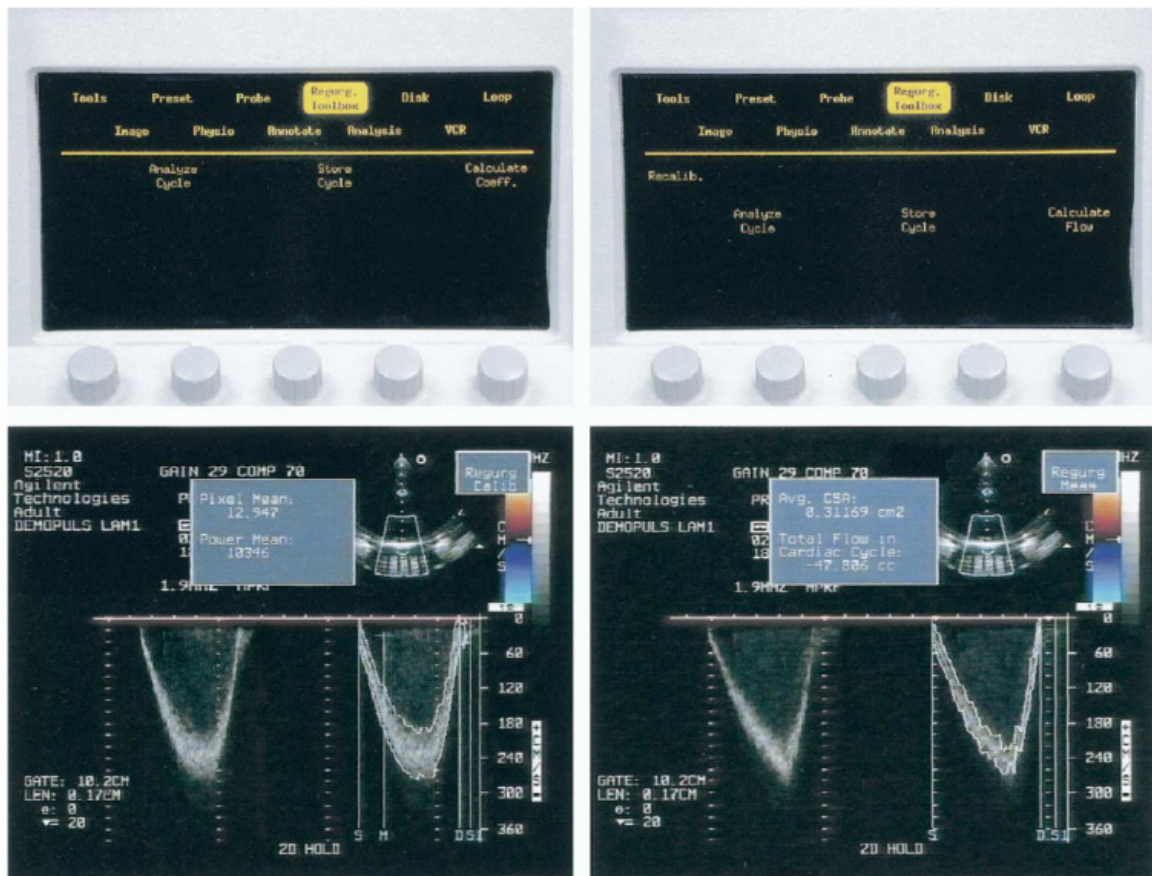


Abb. 15: Beispiel der PVI-Anwendung in vitro: Links oben die Touch-Screen-Bedienung auf der Prototypensoftware zur Berechnung des Kalibrationskoeffizienten, darunter die Bildschirmausgabe mit Ausgabe der Mean Power. Rechts oben die Bedienoberfläche zur Flussberechnung, darunter die Ausgabe der mittleren Öffnungsfläche (hier 0,31 cm<sup>2</sup>) und des Regurgitationsvolumens (47,8 ml).

Nachdem man, wie oben beschrieben, das Prototypensystem auf die individuellen Begebenheiten beim zu untersuchenden Patienten kalibriert hat, schaltet es automatisch auf den breiten Messstrahl („Measurement Beam“) um. Man zeichnet wiederum das Doppler-Signal der Mitralinsuffizienz auf. Es gilt:

$$\frac{\text{Korrekturfaktor} \times \text{Power}_{\text{Messung}}}{\text{Flussquerschnittsfläche}} = \frac{\text{Power}_{\text{Kalibration}}}{\text{Querschnittsfläche}_{\text{Kalibration}}} = \text{Kalibrationskoeffizient} \quad (4d)$$

Es muss ein Korrekturfaktor eingerechnet werden, da sich die empfangene akustische Power reduziert, weil die Piezokristall-Matrix kleiner geworden ist als noch beim Kalibrationsstrahl. Der Korrekturfaktor wurde mit Hilfe von Computerberechnungen während der Entwicklung des Schallkopfes ermittelt, ist dimensionslos und liegt in vitro bei 63 und in vivo bei 7,7. Die Flussquerschnittsfläche berechnet sich also nach:

$$\text{Flussquerschnittsfläche} = \frac{\text{Korrekturfaktor} \times \text{Power}_{\text{Messung}}}{\text{Kalibrationskoeffizient}} \quad (4e)$$

Die Analyse des Doppler-Spektrums des mitralen Ausstroms übernimmt wieder die Prototypen-Software, wobei auch hier der auszuwertende Teil des Signals, das laminare Spektrum, automatisch oder manuell markiert werden muss. Als Ergebnis gibt die Prototypensoftware die mittlere effektive Regurgitationsfläche und das Regurgitationsvolumen aus (*siehe Abb. 15*). Letzteres berechnet die Software, in dem es die Power über die Geschwindigkeit und Systolenzeit integriert, also das *PVTI* („Power-Velocity-Time-Integral“) bestimmt.

Zielparameter in dieser Studie war das mit dem PVI-Prototypen bestimmte Regurgitationsvolumen.

### 2.1.7 Flussquantifizierung mit der Magnetresonanztomographie

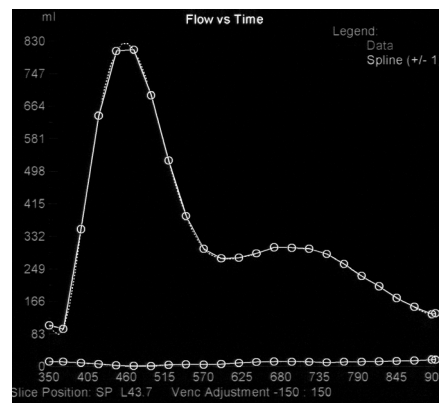
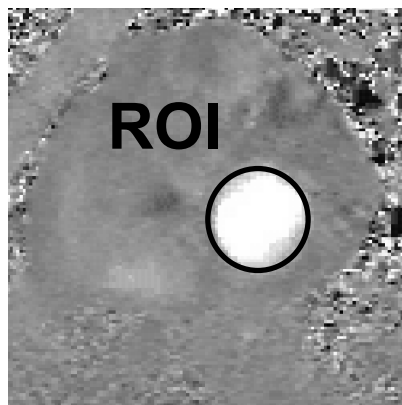
Wie bereits oben beschrieben, wurden bisherige Methodenvergleiche von quantifizierenden echokardiographischen Verfahren entweder gegen andere quantifizierende oder semi-quantifizierende echokardiographische Methoden durchgeführt („Binnenevaluation“) oder es wurde als Außenkriterium die angiographische Schweregradeinteilung herangezogen. Die Binnenevaluation bietet den Nachteil, dass Aussagen über die absolute Genauigkeit einer neuen Methode schwierig sind, da die technischen Voraussetzungen und Limitationen für die zu vergleichenden Verfahren

ähnlich sind. Die Angiographie bietet ihrerseits die bekannten Limitationen in ihrer Genauigkeit, wodurch ihr Wert als Referenzmethode eingeschränkt ist (Croft, C. H. et al. 1984).

Die quantitative Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt hingegen eine genauere Messung von Flüssen und kann damit als Referenzmethode dienen.

Diese Studie ist das erste Projekt, das das MRT als Referenzmethode für den Vergleich verschiedener echokardiographischer Methoden nutzt. Bislang ist nur bei einem kleineren Patientenkollektiv (22 Patienten) eine einzige echokardiographische Quantifizierungsmethode, mit guten Ergebnissen übrigens, gegen MRT evaluiert worden (Kizilbash, A. M. et al. 1998). Allerdings wurde ein von der in unserer Studie verwendeten Quantifizierungstechnik abweichendes Verfahren verwendet: Zur Messung des Schlagvolumens wurde eine dreidimensionale Volumetrie durch Scheibchensummutation des linken Ventrikels durchgeführt.

Mitraler  
Einstrom:



Aortaler  
Ausstrom:

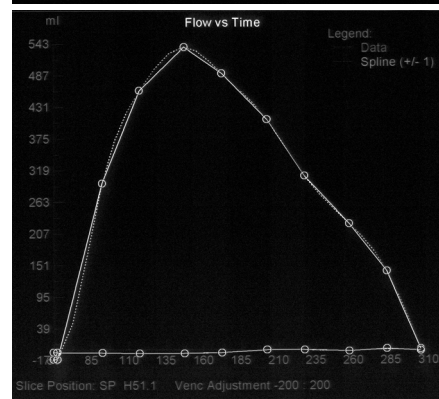
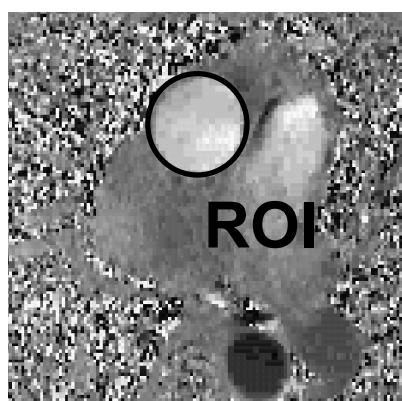


Abb. 16: Phase-Contrast Velocity-Maps zur Berechnung des mitralen und aortalen Flussvolumens. Jeweils rechts die Darstellung der zugehörigen Zeit-Fluss-Kurve.

Das in dieser Studie verwendete Verfahren zur MRT-Flussquantifikation beruht auf der Detektion von sich bewegenden Protonen, deren Bewegung einen Phase Shift hervorruft, der sie von stationärem Gewebe unterscheidet und den man im Magnetfeld messen kann (Fujita, N. et al. 1994). Es ist keine Kontrastmittelgabe zum Nachweis des Phase Shifts erforderlich.



*Vorgang der Messung:* Man platziert Messebenen parallel zur Aorta ascendens und zur Ebene des Mitraleinstroms im linken Vorhof. Da die zeitliche Auflösungsfähigkeit des MRT nicht ausreicht, innerhalb eines Herzzyklus eine ausreichende Anzahl an Aufnahmen zu akquirieren, um die Systole genau genug darzustellen, wird die Systole EKG-getriggert bei angehaltenem Atem („Breathhold-Sequenzen“) über mehrere Herzzyklen aufgenommen. Es ergeben sich dann jeweils zwischen fünf und zehn Messebenen für Mitraleinstrom und aortalen Ausstrom. Diese werden anschließend mittels Phase-Contrast Velocity Maps auf ihr Flusssignal hin ausgewertet und die Ergebnisse in Zeit-Fluss-Kurven dargestellt (*siehe Abb. 16*). Die Fläche unterhalb dieser Kurve ergibt dann das jeweilige Flussvolumen. Aus der Differenz zwischen Mitraleinstromvolumen und aortalem Ausstromvolumen berechnet sich nach dem Massenerhaltungssatz das gesuchte mitrale Regurgitationsvolumen, sofern nicht zusätzlich eine Aorteninsuffizienz besteht, da man in diesem Fall mitrales Einstromvolumen nicht mit dem linksventrikulären Schlagvolumen gleichsetzen kann. Bei Patienten mit leichter Dyspnoe kann die Untersuchung auch bei flacher Atmung mit Ausgleich der Atembewegung durchgeführt werden, was die Untersuchung insgesamt aber deutlich verlängert.

Patienten mit schwerer Dyspnoe aufgrund einer Herzinsuffizienz können einer solchen Untersuchung nicht zugeführt werden, da aufgrund der Enge der Röhre eine sehr flache Lagerung nötig ist. Auch Patienten mit Klaustrophobie sollten nicht in einem Kernspintomographen untersucht werden. Aufgrund der unbekanntenen Auswirkungen des starken Magnetfeldes auf Herzschrittmacher oder implantierte Defibrillatoren müssen Patienten mit solchen Geräten ebenfalls ausgeschlossen werden. Wegen der zu erwartenden magnetischen Artefakte, insbesondere bei der Messung des Mitraleinstroms, kann diese Untersuchung nicht bei Patienten mit bereits implantiertem prothetischem Herzklappenersatz durchgeführt werden.

Zu bedenken ist, dass auch diese Methode, obwohl ihr eine große Genauigkeit zugesprochen wird, einen indirekten Ansatz verfolgt, da das zu messende Volumen aus zwei voneinander unabhängigen Volumenmessungen berechnet wird.

Unsere Studie wurde an einem Siemens Sonata 1,5 T Scanner in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Essen (Direktor: Prof. Dr. M. Forsting) durch in der kardialen Magnetresonanztomographie erfahrene Radiologen durchgeführt. Die Patienten wurden zeitnah innerhalb von zwei bis vier Stunden zur echokardiographischen Untersuchung der Magnetresonanztomographie zugeführt. Die gemessenen Regurgitationsvolumina dienten als Referenzwert für die durch uns getesteten echokardiographischen Verfahren, insbesondere die neue *PVI*-Methode.

Tab. 2: Zusammenfassung verschiedener Schweregradkriterien von bisherigen echokardiographischen Methoden nach der gängigen Literatur sowie aktuellen Leitlinien. LA: linker Vorhof; PJW: proximale Jet-Weite; EROA: effektive Klappenleckfläche; \* bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach (Buck, T. et al. 2002; Grigioni, F. et al. 2001; Zoghbi, W. A. et al. 2003))

Parameter zur Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz im Überblick							
Grad	Jet-Länge	Jet-Fläche	PJW	EROA	Reg.-Fluss-Rate	Reg.-Vol.	Reg.-Fraktion
I	bis 1/3 LA	< 4 cm <sup>2</sup> 20% LA	< 0,3 cm	< 0,2 cm <sup>2</sup>	< 50 ml/s	< 30 ml	< 30%
II	bis 2/3 LA	4-8 cm <sup>2</sup> 20-40% LA	≥ 0,3 cm und < 0,7 cm	≥ 0,2 cm <sup>2</sup> und < 0,4 cm <sup>2</sup>	50-99 ml/s	30–60 ml	30-50%
III	bis 3/3 LA	> 8 cm <sup>2</sup> > 40% LA	≥ 0,7 cm	≥ 0,4 cm <sup>2</sup> ≥ 0,2 cm <sup>2*</sup>	100-400 ml/s	> 60 ml > 30 ml*	> 50%

## 2.2 PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

### 2.2.1 In-vitro-Validierung

Vor der Verwendung des *PVI*-Prototypen-Systems an Patienten wurde der Prototyp einer experimentellen Testung an einem Flussphantom unterzogen. Ziel dieses In-vitro-Experiments war die Feststellung der generellen Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit sowie die Ermittlung der Grenzbedingungen, bei denen das *PVI*-Prototypen-System Flussquantifizierung ermöglicht.

*Aufbau:* Verwendet wurde ein Flussphantom (siehe Abb. 17), das in leicht abgewandelter Form bereits Verwendung in den Versuchen von Buck et al. fand, in denen die Grundlagen zum *PVI*-Prinzip experimentell untersucht wurden (Buck, T. et al. 2000a; Buck, T. et al. 2000b). Es bestand aus Plexiglas und besaß zwei übereinander liegende Kammern, die durch eine Plexiglasplatte mit einem Loch, das die Klappenöffnung simulieren sollte, voneinander getrennt waren.

Durch das Kuppeldach der oberen Kammer (zur Simulierung der linken Herzkammer) konnte mit dem *PVI*-Prototypen-Ultraschallkopf eine Öffnung definierter Größe in der Plexiglasplatte anvisiert werden. Sie lag in einem Schallfenster in einer Distanz von 10 cm, einer Entfernung, die dem realen Abstand von Mitralklappe und Brustwand im

apikalen Vierkammerblick am Menschen entspricht. Durch Auswechseln der Plexiglasplatte war es möglich, verschiedene Klappenleckflächen zu simulieren. In diesem Experiment verwendeten wir sechs Scheiben mit kreisrunden Öffnungen unterschiedlicher Lochgröße (Leckflächen von  $0,24 \text{ cm}^2$ ,  $0,38 \text{ cm}^2$ ,  $0,5 \text{ cm}^2$ ,  $0,57 \text{ cm}^2$ ,  $0,64 \text{ cm}^2$  und  $0,78 \text{ cm}^2$ , Durchmesser von  $0,55$  bis  $1 \text{ cm}$ ). Diese Öffnungsflächen entsprechen in der Klinik zu findenden leichten bis schweren Mitralklappeninsuffizienzen.

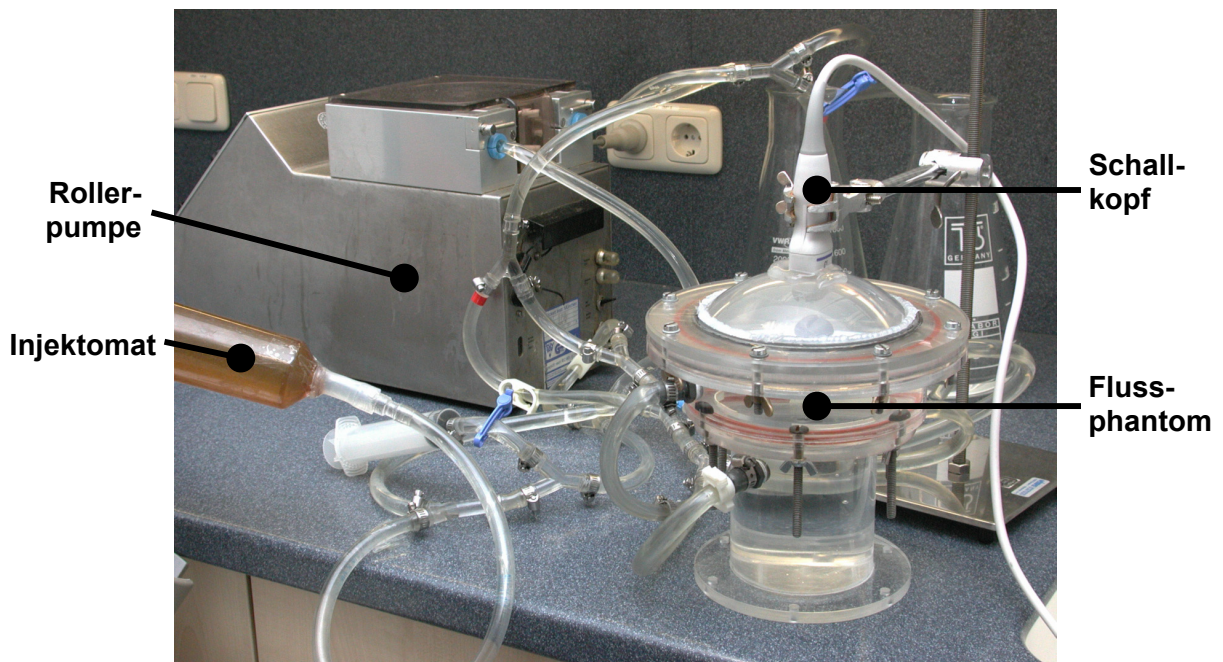
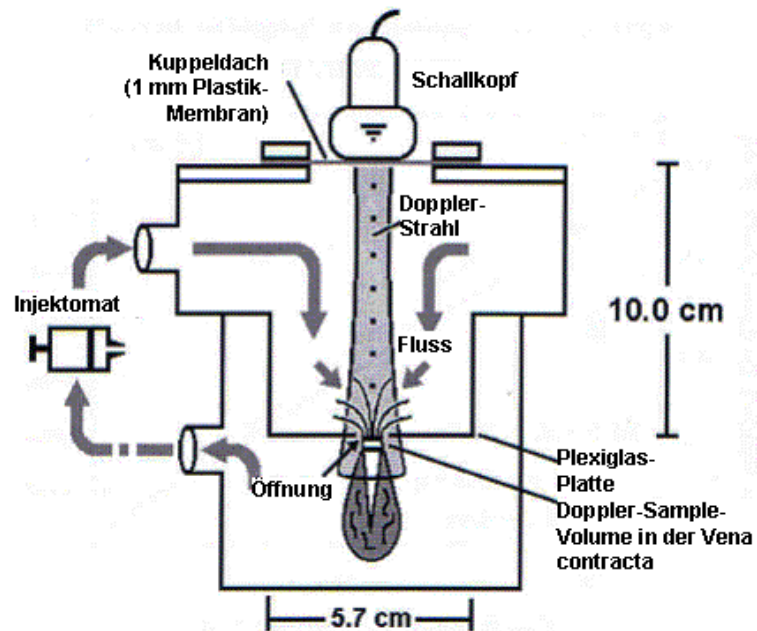


Abb. 17: Oben schematische Darstellung des Flussphantoms. Darunter Foto des Versuchsaufbaus: Links im Hintergrund die Rollerpumpe, am linken Bildrand die Spitze des Injektomaten, rechts im Bild das Flussphantom mit montiertem Schallkopf.

Durch die Öffnung in der Plexiglasplatte bestand eine Verbindung zur unteren Kammer des Flussphantoms (entsprechend dem linken Vorhof).

Um die Darstellung intrakardialer Flüsse möglichst realistisch simulieren zu können, wurde das System mit einer Flüssigkeit gefüllt, die die gleichen Streuungseigenschaften gegenüber Ultraschall wie menschliches Blut hat. Dazu wurde eine Suspension von 48.600 Styropor-Microspheres/ml (25,2 µm Durchmesser; Katalog Nummer DC-25, Duke Scientific Corp., Palo Alto, Kalifornien), in einem Gemisch aus destilliertem Wasser und 19% Glycerol (entsprechend einem spezifischem Gewicht von 1,043 g/cm<sup>3</sup>) erzeugt (Boote, E. J. et al. 1988). Wichtig war es, das System völlig luftfrei zu befüllen, um Störartefakte durch Luftblasen in den aufzuzeichnenden Signalen zu verhindern, die sich durch die starke Schallstreuung an der Oberfläche der Blasen äußerst negativ auf die Signalqualität auswirken und dabei zu einer starken Überschätzung geführt hätten. Deshalb wurde das Flussphantom aus zwei Erlenmeyer-Kolben mit jeweils 2,5 l Fassungsvermögen mit Hilfe einer Rollerpumpe langsam befüllt und entlüftet. Die Erlenmeyer-Kolben dienten im Gegenzug auch als Überlaufbehälter für im System bewegte Flüssigkeit.

An das System angeschlossen war ein handelsüblicher, geeichter Injektomat (Siemens SimTrac DH), mit dem wir in der Lage waren, an der Öffnung der Trennscheibe Flüsse definierter Flussraten zu erzeugen. Dazu wurde der Injektomat mit der oben beschriebenen Flüssigkeit befüllt. Diese wurde dann mit der gewünschten Flussrate über Schlauchverbindungen in die obere Kammer des Flussphantoms gepumpt. Die Flüssigkeit gelangte durch das Loch in der Trennscheibe in die untere Kammer. Von hier aus wurde sie über Schläuche in die Überlaufbehälter transportiert. Wir verwendeten Flussraten von 10, 20, 30, 40 und 50 ml/s. Auf die gleiche Weise haben wir eine handelsübliche Blasenspritze mit 50 ml Fassungsvermögen an das System anschließen können. Damit wurden pulsierende Flüsse mit definiertem Flussvolumen simuliert. Dazu haben wir die mit der Microspheres-Suspension befüllte Blasenspritze innerhalb eines Zeitraums von ungefähr einer halben Sekunde per Hand in das System entleert. Damit wurde ein systolisches Regurgitationsvolumen simuliert. Auf diese Weise erzeugten wir Regurgitationsvolumina zwischen 20 und 50 ml mit Flussgeschwindigkeiten bis zu 500 cm/s (im Schnitt  $311 \pm 110$  cm/s).

Auf das beschriebene Flussphantom wurde der *PVI*-Prototypen-Transducer (Philips, 3,5 MHz) platziert und mechanisch fixiert. Zwischen Schallkopf und Kuppeldach sorgte eine Schicht Ultraschall-Gel für geringe Impedanzunterschiede zwischen den Materialien.

Der Schallkopf war angeschlossen an einem Sonos 5500 Ultraschallsystem (Philips, Andover, Massachusetts), das mit der *PVI*-Prototypensoftware zur Online-Quantifizierung des Regurgitationsvolumens aus dem Doppler-Spektrum ausgestattet war.

*Durchführung:* Mit Hilfe des 2D-Modus wurde der *PVI*-Prototypen-Transducer auf das Loch in der Plexiglasplatte zwischen den Kammern ausgerichtet. Um das Sample Volume in die Vena contracta zu platzieren, wurden probeweise Flüsse mit dem Injektomaten oder der Blasenspritze erzeugt und die Jets im 2D-Farb-Doppler-Modus dargestellt. Hier wurde die Vena contracta aufgesucht und das Sample Volume platziert. Dann wurde die Flussquantifizierung durchgeführt.

In der ersten Versuchsreihe wurden Flüsse definierter Flussrate durch den Injektomaten an den fünf Plexiglasscheiben mit unterschiedlichen Lochgrößen gemessen.

Wir erzeugten an jeder Trennscheibe Flüsse mit den Flussraten 10, 20, 30, 40 und 50 ml/s. Diese wurden jeweils dreimal gemessen und dabei die Flussquerschnittsfläche und das Regurgitationsvolumen des Flusses durch die Öffnung bestimmt. Für jeden Messvorgang wurden erst der für die *PVI*-Messung nötige Kalibrationsschritt und anschließend die eigentliche Messung durchgeführt. Das *PVI*-Prototypen-System gibt als Ergebnis Regurgitationsvolumina und durchschnittliche Flussquerschnittsflächen an, allerdings keine Flussraten. Um dennoch den vom Injektomaten produzierten kontinuierlichen Strom messen zu können, haben wir das vom Injektomaten innerhalb einer Sekunde gepumpte Volumen gemessen. Da die Flussrate des Injektomaten zu Beginn des Pumpvorgangs erst bis zur eingestellten Flussrate ansteigt, um dann konstant zu bleiben, wurde das Doppler-Signal über mehr als eine Sekunde aufgezeichnet und nur im Bereich konstanten Flusses sowohl für Kalibration als auch Messung ein Intervall von genau einer Sekunde verwertet. Ähnlich war das Vorgehen bei der Messung der Regurgitationsvolumina von gepulsten Flüssen. Wie oben beschrieben wurde die Vena contracta aufgesucht und das Sample Volume hinein platziert. Es wurden an allen sechs Lochplatten jeweils ein Puls für jedes Regurgitationsvolumen (20 ml, 30 ml, 40 ml und 50 ml) für Kalibration und Messung erzeugt. Hier wurden das Regurgitationsvolumen und die mittlere Flussquerschnittsfläche gemessen.

*Auswertung:* Die experimentell gewonnen Messergebnisse wurden mittels Bland-Altman-Analyse (Bland, J. M. et al. 1986) und Regressionsanalyse mit den vorgegeben wahren Werten der Flussraten, Flussvolumina und mittleren Flussquerschnittsflächen aufgetragen und verglichen.

## *2.2.2 Klinischer Methodenvergleich*

Ziel der klinischen Untersuchung war die Validierung der *PVI*-Methode im Gebrauch am Patienten, sowie der Vergleich der Genauigkeit zu anderen, im klinischen Alltag gebräuchlichen Methoden und die vergleichende Bewertung des zeitlichen Aufwandes und damit der klinischen Praktikabilität.

*Studienpatienten:* In die Studie wurden 26 Patienten aus dem klinischen Patientenkollektiv mit mindestens milder MI eingeschlossen, die bei einer echokardiographischen Untersuchung im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes festgestellt wurde. Es musste eine ausreichende Schallbarkeit und Bildqualität vorhanden sein, zum anderen mussten sich die Patienten in einem stabilen klinischen Zustand befinden.

Das Spektrum der Ätiologien dieser 26 Patienten setzte sich wie folgt zusammen: 18 Patienten litten unter einer MI funktioneller Genese, davon 15 aufgrund von chronisch ischämischer Schädigung des linken Ventrikels und drei aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie. Drei Patienten hatten eine inflammatorische MI. Vier Patienten litten unter einer degenerativen MI mit Mitralklappenringverkalkung. Bei einem Patienten fanden wir einen typischen schweren Mitralklappenprolaps.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 56,9 Jahren (Altersspanne: 25,7 bis 81,9 Jahre). 13 Studienpatienten waren weiblich.

Die ersten beiden Studienpatienten besaßen einen implantierten Schrittmacher und konnten daher nicht der Flussquantifikation im MRT zugeführt werden und mussten damit aus der Studie ausgeschlossen werden. Allerdings halfen uns diese beiden Untersuchungen, uns mit dem Prototypen-Schallkopf und der Software vertraut zu machen. Außerdem wurde basierend auf den gemachten Erfahrungen ein Untersuchungsprotokoll (*siehe Anhang 8.1*) entworfen, das die durchzuführenden Einzeluntersuchungen in eine optimierte und standardisierte Reihenfolge brachte, damit eine zügige, vollständige und für den Patienten möglichst wenig belastende Untersuchung gewährleistet war.

Die Gesamtzahl der bei der Studiauswertung berücksichtigten Patienten liegt insgesamt also bei  $n = 24$ . Bereinigt von den ausgeschlossenen Patienten, die beide unter einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ischämischer Genese litten, liegt der Altersdurchschnitt bei 55,9 Jahren, die Altersspanne bleibt identisch.

*Durchführung:* Alle echokardiographischen Messungen wurden prospektiv nach einem standardisierten Studienprotokoll erhoben.

Zur Akquisition der Daten für die herkömmlichen Methoden (zur Darstellung der einzelnen Techniken: siehe oben) wurde ein moderner S3-Phased-Array-Transducer verwendet, um eine bestmögliche Bildqualität und Genauigkeit zu gewährleisten. Im Anschluss daran musste das Gerät auf das *PVI*-System umgestellt werden, wozu ein Wechsel auf die Prototypen-Software für die Online-Analyse der Doppler-Spektren und auf den speziellen Prototypen-Schallkopf nötig war.

Die echokardiographische Untersuchung wurden durch PD Dr. med. Buck durchgeführt, Leiter des Echokardiographie-Labors der Kardiologischen Klinik. Die Patienten wurden mit

freiem Oberkörper in leicht schräger Linksseitenlagerung auf eine spezielle Untersuchungsliege gelegt, die mit einer Ausbuchtung versehen war, um den Schallkopf möglichst bequem und ruhig an die Brustwand halten zu können. Durch die Linksseitenlagerung wird das Herz näher an die Brustwand herangebracht. All diese Maßnahmen dienen der Optimierung der Bild- und Untersuchungsqualität.

Sämtliche Daten wurden im apikalen Schallfenster akquiriert, das heißt, dass der Schallkopf auf die Brustwand in der Nähe der Herzspitze aufgesetzt wird und das Herz von hier aus Richtung Herzbasis geschallt wird.

Der eigentliche Ablauf der echokardiographischen Untersuchung gestaltete sich wie folgt:

### **1. Beurteilung der Ätiologie der MI:**

Mittels 2D-Echokardiographie wurden Hinweise auf die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz gesucht, zum Beispiel ein Mitralprolaps, eine ausgeprägte Dilatation des linken Ventrikels, eine starke Kalzifizierung des Mitralklappenanulus oder sonstige morphologische Auffälligkeiten.

In der Kombination aus Anamnese, den echokardiographischen morphologischen und den später erhobenen Farb-Doppler-Befunden (*siehe unten*) teilten wir die Mitralklappeninsuffizienz ein in eine MI durch Prolaps oder eine MI durch inflammatorische, degenerative, oder funktionelle Genese.

### **2. Bestimmung der linksventrikulären Funktion:**

Um mögliche Zusammenhänge mit der linksventrikulären Funktion herstellen zu können, wurden entsprechende Funktionsparameter erhoben. So wurde die Ejektionsfraktion als Anteil des vom linken Ventrikel gepumpten Blutes am gesamten Füllungsvolumen der linken Kammer ermittelt. Wir verwendeten das in der klinischen Routine unseres Labors gebräuchliche Verfahren der monoplanen Messung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode als Vereinfachung der Methode nach Schiller et al. (Schiller, N. B. et al. 1979).

Ein weiterer Parameter für die systolische linksventrikuläre Funktion ist der systolische isovolumetrische Druckanstieg im linken Ventrikel (ventrikuläres  $dP/dt$ ). Bei vorhandener Mitralinsuffizienz kann der linksventrikuläre Druckanstieg an der Steilheit des Anstiegs der Geschwindigkeiten des CW-Doppler-Signals über der Mitralklappe abgelesen werden (Bargiggia, G. S. et al. 1989), da nach der vereinfachten Bernoulli-Gleichung Fluss-Geschwindigkeiten und Druckdifferenzen ( $\Delta P$ ) in Zusammenhang stehen:

$$\Delta P = 4v^2 \quad (5a)$$

Zur Ermittlung des dP/dt wird das Zeitintervall gemessen, in dem der linke Ventrikel einen intraventrikulären Druckanstieg von 32 mmHg (zwischen 100 und 300 cm/s) erzeugt. Der dP/dt-Wert wird dann nach folgender Formel errechnet:

$$dP/dt = \frac{\Delta P \times 1.000}{\Delta t} = \frac{32.000}{\Delta t} \quad (5b)$$

Das Echo-System gibt das Zeitintervall ( $\Delta t$ ) in Millisekunden aus, daher wird der dimensionslose Faktor 1.000 eingebaut. Der ermittelte dP/dt-Wert zeigt an, ob eine normale, grenzwertige oder gestörte linksventrikuläre Funktion vorliegt (*siehe Tab. 3*). Das aufgezeichnete CW-Doppler-Signal diente gleichzeitig zur Bestimmung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) des Flusses über der Mitralklappe als auch für die Messung der Spitzengeschwindigkeit der Regurgitation ( $v_{max}$ ).

Bewertung der systolischen Funktion anhand der dP/dt-Werte	
Systolische LV- Funktion	dP/dt
normal	> 1.200 mmHg/s
grenzwertig	1.000 – 1.200 mmHg/s
gestört	< 1.000 mmHg/s

*Tab. 3: dP/dt-Werte zur Bestimmung der systolischen linksventrikulären Funktion (nach Empfehlungen der Mayo Clinic, Rochester, USA)*

### **3. Flussmessung mittels Kontinuitätsmethode:**

Es wurden die noch fehlenden Parameter für die Kontinuitätsmethode bestimmt: Die LVOT-Weite und das dortige PW-Doppler-Signal zur Berechnung des aortalen Auswurfvolumens. Das linksventrikuläre Schlagvolumen wurde bereits in Schritt 2 bestimmt.

### **4. Flussmessung mittels Farb-Doppler-Echokardiographie:**

Zuerst wurde die Ausbreitung des Jets in den linken Vorhof für die Jet-Längen und Jet-Flächen-Methode im Vier-, Zwei- und Fünfkammerblick dargestellt. Mit „Fünfkammerblick“ bezeichnet man die Ansicht des Herzens mit angeschnittenem Aortenbulbus, die der radiologischen RAO-Perspektive entspricht.

Dann wurde im Vierkammerblick die proximale Flusskonvergenz-Zone vor dem Klappenleck dargestellt. Dazu reduzierten wir die Eindringtiefe des Ultraschalls, um die Bildqualität zu verbessern. Bei guter Darstellung eines PISAs schalteten wir in den



Farb-Doppler-M-Mode zur Aufzeichnung der dynamischen Veränderungen des PISAs während der Regurgitation um. Das M-Mode-PISA wurde in fünf verschiedenen Nyquist-Levels akquiriert. Im regulären Farb-Doppler-Modus wurden dann im Vier- und Zweikammerblick die PISAs derselben fünf Nyquist-Geschwindigkeiten wie im M-Mode aufgezeichnet.

Für die Ausmessung der proximalen Jet-Weite dienten die bereits aufgezeichneten PISA-Bilder.

#### **5. PVI-Messung:**

Im Anschluss an diese Untersuchungen musste das Echo-System für die Messung mit dem PVI-Prototypen-System vorbereitet werden. Dazu wurde die neue Software aufgespielt und der neue Schallkopf installiert. Dies nahm etwa 10 Minuten Zeit in Anspruch.

Mit Hilfe des Farb-Doppler-Modus wurde im Vierkammerblick das Sample Volume des PW-Dopplers in die Vena contracta des Regurgitationsflusses über der Mitralklappeninsuffizienz gelegt. Wir schalteten in Darstellung des Doppler-Spektrums. Zu Beginn jeder Untersuchung befand sich das System im Kalibrationsmodus zur Auswertung der Signale aus dem engen Doppler-Strahl. Es wurde ein Doppler-Signal mit möglichst großer Intensität und gut abgrenzbarem laminarem Band gesucht, um sicher zu stellen, dass der Kalibrationsstrahl vollständig in der Vena contracta des Regurgitationsflusses lag. Wenn die Prototypen-Software in der Lage war, die laminaren Grenzen des Dopplersignals selbständig zu finden („Auto-Tracing“), konnte der Kalibrationskoeffizient (*siehe oben*) direkt berechnet werden. War dies nicht möglich, musste das Tracing von Hand durchgeführt werden. Nach Berechnung des Kalibrationskoeffizienten schaltete das System automatisch auf die Analyse des breiten Dopplerstrahls um. Das Doppler-Signal des breiten Messstrahls musste dabei in Form und Frequenzspektrum dem Kalibrationssignal entsprechen. Das System gab daraufhin direkt das Regurgitationsvolumen und die mittlere Flussquerschnittsfläche aus. Wir haben diese Untersuchung in der Regel dreimal durchgeführt, um einen repräsentativen Mittelwert zu produzieren.

Während des gesamten Untersuchungsprozesses haben wir Blutdruck und Puls des Patienten kontrolliert. Außerdem wurde der zeitliche Aufwand der Datenakquisition dokumentiert.

Die echokardiographischen Untersuchungsdaten wurden komplett auf S-VHS-Videoband als auch in Auszügen auf 5,25“-Magneto-Optical-Disks (Kapazität: 2,3 GB) aufgezeichnet. Eine Online-Beurteilung des Schweregrads war lediglich bei der *Jet-Längen*- und der *PVI*-Methode möglich. Alle anderen Methoden erforderten eine Offline-Auswertung, die später

anhand der Videoaufzeichnung durchgeführt wurde, bei der auch der zusätzliche zeitliche Aufwand bestimmt wurde.

Die Flussquantifizierung im MRT fand in einem möglichst kurzen Zeitintervall (1 bis 4 Stunden, im Median 2,5 Stunden) im Anschluss an die echokardiographische Untersuchung statt. Wie bei der Echostudie wurden auch bei der MRT-Studie zur Sicherstellung der hämodynamischen Vergleichbarkeit Blutdruck und Puls kontrolliert. Die akquirierten *MRT*-Datensätze wurden auf 5,25“-MODs (1,7 GB) gespeichert und später offline ausgewertet. Sowohl die Untersuchung als die anschließende Auswertung wurden durch einen in der kardialen MRT erfahrenen Radiologen (Dr. med. Peter Hunold) durchgeführt.

### **Auswertung:**

Zielparameter der Auswertung waren die Bestimmung des Regurgitationsvolumens (nicht möglich bei der *Jet-Flächen-* und *Jet-Längen-Methode*, *siehe oben*), der effektiven Klappenleckfläche (bei der *proximalen Jet-Weite*, den *PISA-Methoden* und *PVI*) sowie eine Schweregradbeurteilung (bei allen Methoden) der Mitralklappeninsuffizienz. Da, wie bereits erwähnt, nur die *Jet-Längen-* und *die PVI-Methode* online, das heißt, während der laufenden Patientenuntersuchung, eine Beurteilung des Schweregrades erlauben, mussten wir später die akquirierten Daten der anderen Methoden anhand der Aufzeichnung vom Videoband auswerten. Auch hierzu verwendeten wir das Sonos 5500 Ultraschallsystem mit den Standardanalysefunktionen.

Alle akquirierten Datensätze wurden in einer speziell für diesen Zweck von uns entwickelten, Microsoft Excel gestützten Datenbank verwaltet, die aus den gewonnenen Informationen automatisch Zielwerte (zum Beispiel Regurgitationsvolumina aus M-Mode-PISA-Volumen und -Länge, Systolendauer und Nyquist-Level) berechnen konnte, was die Auswertung deutlich beschleunigte.

### **Statistik:**

Die Messergebnisse wurden mittels Regressionsanalyse und, wenn es für den Vergleich des Parameters sinnvoll erschien, mittels Bland-Altman-Analyse zur Analyse der Übereinstimmung (Bland, J. M. et al. 1986) mit den Referenzregurgitationsvolumina aus dem *MRT* als Referenz verglichen. Wurden mit der jeweiligen Methode Regurgitationsvolumina bestimmt, haben wir mit dem Student-t-Test für verbundene Stichproben die Signifikanz der Differenz von gemessenem Regurgitationsvolumen und dem Referenzwert (die im Idealfall 0 sein sollte) gegen 0 bestimmt (Nullhypothese: Die getestete Methode liefert die gleichen Messwerte wie das *MRT*). Dabei wurde ein Signifikanz-Niveau von  $p < 0,05$  zum Verwerfen der Nullhypothese akzeptiert. Zudem

haben wir die Signifikanz der Abweichung von der *PVI*-Methode bestimmt (Nullhypothese: Die getestete Methode liefert die gleichen Messwerte wie die *PVI*-Methode).

In manchen Fällen haben wir Subanalysen verschiedener Methoden untereinander durchgeführt. Alle statistischen Werte wurden mit Standard-Software berechnet.

In den Regressionsplots sind neben der Regressionsgraden (durchgezogene Linie) auch die 95%-Konfidenzintervalle (gestrichelte Linie) sowie,

- Konkaves M-Mode-Profil
- ▲ Konkaves M-Mode-Profil
- Flaches M-Mode-Profil

sofern es sinnvoll erschien, die Line-of-Identity (gepunktet) angegeben. In den einzelnen Plots sind die dem jeweiligen Messwert zugrunde liegenden im M-Mode-PISA definierten Dynamiken der

*Abb. 18: Symbolische Verschlüsselung der M-Mode-Profil in den Plots*

Mitralinsuffizienzen mit einem Symbol verschlüsselt. Dabei stehen Kreise für ein konkaves M-Mode-PISA-Profil, Dreiecke für konvexe Profile und Quadrate für flache Profile (*siehe Abb. 18*). In einer gesonderten Analyse wurde der jeweilige Zeitaufwand der einzelnen Methoden einander gegenübergestellt, um die klinische Durchführbarkeit bewerten zu können.

Soweit nicht anders angegeben, werden den Mittelwerten die jeweiligen Standardabweichungen nachgestellt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 IN-VITRO-VALIDIERUNG

Bei der Messung der experimentell erzeugten Flüsse am Flussphantom lieferte das *PVI*-Prototypen-System bei jeder Kombination von Öffnungsflächen (0,24 cm<sup>2</sup>, 0,38 cm<sup>2</sup>, 0,5 cm<sup>2</sup>, 0,57 cm<sup>2</sup>, 0,64 cm<sup>2</sup> und 0,78 cm<sup>2</sup>) mit jedem an diesem Leck eingestellten Fluss gut auswertbare Signale. Jedes Doppler-Signal zeigte das schmale Spektrum in der Geschwindigkeitsverteilung, das typisch für den laminaren Fluss war. Diese Signale konnten sowohl mit dem schmalen Kalibrationsstrahl als auch mit dem breiten Messstrahl erzeugt und aufgezeichnet werden. Außer bei den schwächsten Signalen bei geringster Flussrate und kleinster Lochplatte (10 ml/s, 0,24 cm<sup>2</sup>), konnte das Prototypen-System bei allen anderen Messung das enge Spektrum des laminaren Flusses automatisch erkennen und markieren.

Bis zu den anatomischen Klappenöffnungsflächen von 0,64 cm<sup>2</sup> korrelierten die gemessenen Flussraten sehr gut mit den tatsächlichen Werten ( $r=0,98$ ;  $y = 0,98x + 0,9$  ml/s; Standardfehler 2,4 ml/s) mit einer mittleren Abweichung von  $-0,04 \pm 2,4$  ml/s. Auch bei

der Messung des Regurgitationsvolumens aus den pulsatilen Flüssen wurde eine große Genauigkeit und Übereinstimmung festgestellt ( $r=0,99$ ;  $y = 0,98x + 0,8$  ml; Standardfehler 2,2 ml). Die mittlere Abweichung betrug  $-0,3 \pm 2,2$  ml. Flüsse durch die größte hier verwendete Klappenöffnung ( $0,78$  cm<sup>2</sup>, was klinisch extrem schweren MIs entsprechen würde) wurden unterschätzt, da der Mess-Strahl mit seiner begrenzten Weite nicht den gesamten Fluss erfassen konnte (siehe Abb. 19). Die hierfür ermittelten Werte gingen nicht in die Korrelation ein.

Auch die Messung der Klappenöffnungsfläche war sehr genau, die kalkulierte effektive Flussfläche korrelierte sehr gut mit der „anatomischen“ Leckgröße der Trennscheibe, allerdings auch hier nur bis zu einer Fläche von  $0,57$  cm<sup>2</sup> ( $r=0,95$ ;  $y = 0,74x + 0,01$ ; Standardfehler  $0,03$  cm<sup>2</sup>). Die bis dahin gefundene leichte Unterschätzung der „anatomischen“ Leckgröße mit einem flacheren Kurvenanstieg ist mit der bereits oben beschriebenen Kontraktion des Flusses hinter dem Leck zu erklären (siehe Abb. 5). Bei größeren Leckflächen ab  $0,64$  cm<sup>2</sup> kommt es darüber hinaus auch hier zu einer erheblichen Unterschätzung, die mit der Begrenztheit der maximalen Strahlweite zu erklären ist.

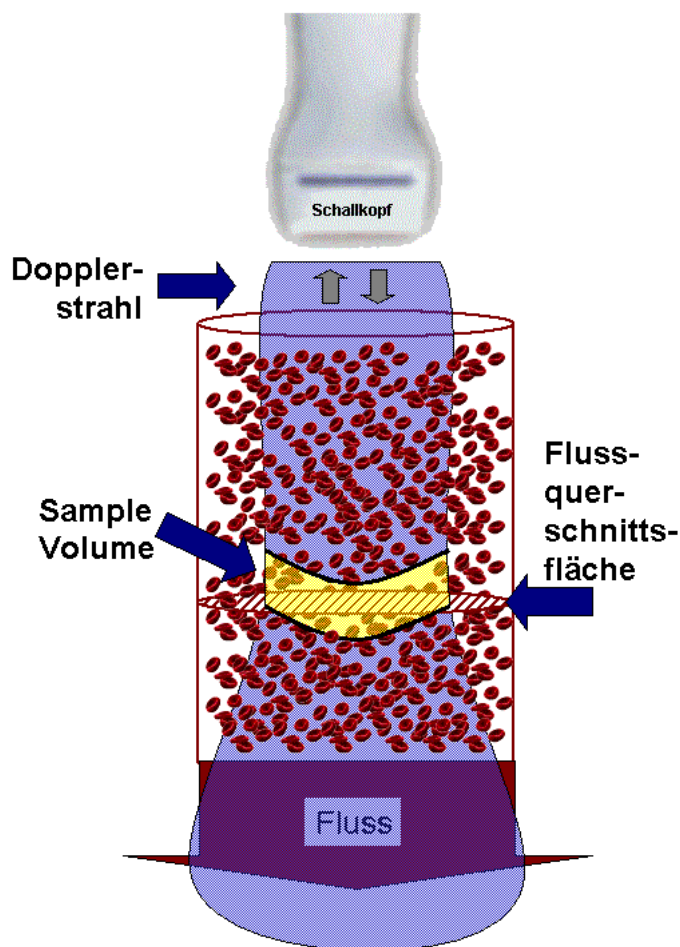


Abb. 19: Bei zu großer Flussquerschnittsfläche kann der Messstrahl nicht den gesamten Fluss erfassen, so dass diese unterschätzt wird.

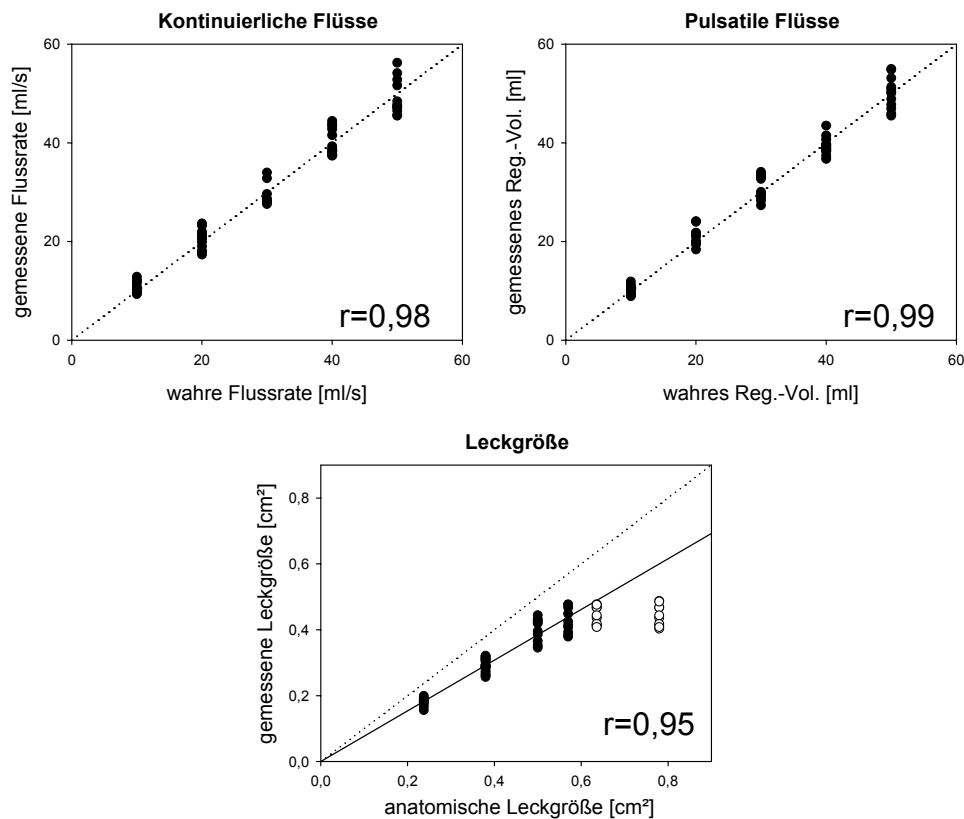


Abb. 20: Ergebnisse der In-vitro-Experimente: links oben die gemessene gegen die wahre Flussrate bei kontinuierlichen Flüssen, rechts oben das gemessene gegen das tatsächliche Regurgitationsvolumen bei pulsatilen Flüssen, unten die Messung der Leckgröße gegen die wahre Leckgröße.

Die oben aufgeführten Ergebnisse definieren den momentanen Arbeitsbereich des PVI-Prototypen-Systems für Klappenleckflächen zwischen 0,24 cm<sup>2</sup> und 0,57 cm<sup>2</sup>. Innerhalb dieses Bereiches war im In-vitro-Experiment eine genaue Messung von Klappenleckfläche und Regurgitationsvolumina möglich.

Damit wurde die generelle Anwendbarkeit des PVI-Prototypen-Systems inklusive Schallkopf und Software gezeigt. Der gefundene Arbeitsbereich sollte für das typische in der Klinik zu findende Patientenspektrum ausreichend sein, da darüber hinausgehende, größere Klappenleckflächen im obersten Grenzbereich von in der Klinik anzutreffenden Mitralklappeninsuffizienzen angesiedelt sind (Enriquez-Sarano, M. et al. 1993; Zoghbi, W. A. et al. 2003) und entsprechend selten vorkommen werden.

Die oben vorgestellten Ergebnisse wurden bereits vorab veröffentlicht (Buck, T. et al. 2005).

## 3.2 KLINISCHER METHODENVERGLEICH

### 3.2.1 Klinische und hämodynamische Patientencharakteristika

Wichtigstes Ziel der vorliegenden Studie war der klinische Vergleich der neuen *PVI*-Methode mit herkömmlichen echokardiographischen Methoden gegen die Flussquantifikation durch Magnetresonanztomographie als unabhängige Referenzmethode.

Bei 24 der ursprünglich eingeschlossenen 26 Patienten konnten alle Untersuchungen inklusive *MRT* durchgeführt werden.

Die hämodynamischen Konditionen der Patienten waren bei der Echo-Studie als auch bei der *MRT*-Untersuchung nahezu identisch: Bei der echokardiographischen Studie lag die Herzfrequenz im Mittel bei  $67 \pm 12,9$  Schlägen/min, der mittlere systolische Blutdruck bei  $113,5 \pm 19,4$  mmHg, der mittlere diastolische bei  $66 \pm 10,6$  mmHg. Nahezu identische Werte ließen sich bei der *MRT*-Untersuchung erheben: Die mittlere Herzfrequenz lag bei  $67,5 \pm 13,1$  Schlägen/min. Der systolische Blutdruck lag im Mittel bei  $119,6 \pm 22,9$  mmHg, der diastolische bei  $68 \pm 7,8$  mmHg. Im Schnitt unterschieden sich die Herzfrequenz zwischen den beiden Untersuchungen um 0,5 Schläge/min, der systolische Blutdruck um 6 mmHg und der diastolische um 2 mmHg.

Damit können signifikante Unterschiede bei Blutdruck und Herzfrequenz als Fehlerquellen bezüglich des Regurgitationsvolumens weitestgehend ausgeschlossen werden, sodass die im Echolabor bestimmten Messwerte tatsächlich den im *MRT* gemessenen Regurgitationsvolumina gegenübergestellt werden können.

Im Mittel lag das im *MRT* bestimmte Regurgitationsvolumen, das unserer Studie als Referenzwert dient, bei  $23,7 \pm 9,4$  ml (Spannweite von 6,4 ml bis 46 ml).

Mit Hilfe der unterschiedlichen Flussdynamiken in der M-Mode-Registrierung des PISA-Signals (*siehe oben*) konnten wir unser Patientenkollektiv in drei Untergruppen einteilen: Bei 13 Patienten fanden wir ein konkaves Profil, sechs Patienten hatten eine konvexe und fünf ein flaches Profil. Diese Untergruppen entsprachen bis auf wenige Ausnahmen der jeweiligen zugrunde liegenden Ätiologie der Mitralinsuffizienz beim jeweiligen Patienten. So fanden sich in der ersten Gruppe mit dem konkaven M-Mode-PISA ausschließlich Mitralklappeninsuffizienzen funktioneller Genese, meistens auf Boden einer Ischämie, in drei Fällen wegen einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM). In der zweiten Gruppe drei Patienten Klappeninsuffizienzen inflammatorischen Ursprungs, zwei funktioneller Genese und einen Mitralklappenprolaps. Die dritte Gruppe bestand aus fünf Patienten mit degenerativen Erkrankungen der Klappe, bei zweien davon kombiniert mit

funktionellen Veränderungen.

Die mittlere Ejektionsfraktion lag bei  $45,2 \pm 15\%$ . Die mittlere  $dP/dt$  war  $1183 \pm 688$  mmHg/s.

### 3.2.2 Jet-Länge, Jet-Fläche und Jet-Volumen gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

Die gängigste Methode zur Schweregradeinteilung bei MI ist die Bewertung der Ausbreitung des Jets im linken Vorhof.

Die Betrachtung der gemessenen relativen Jet-Länge zur maximalen Vorhoflänge (im Schnitt  $89 \pm 13\%$ ) ergab dabei eine mäßige Korrelation mit dem Referenz-Regurgitationsvolumen aus dem MRT ( $r=0,45$ ;  $y = 0,01x + 0,74$ ).

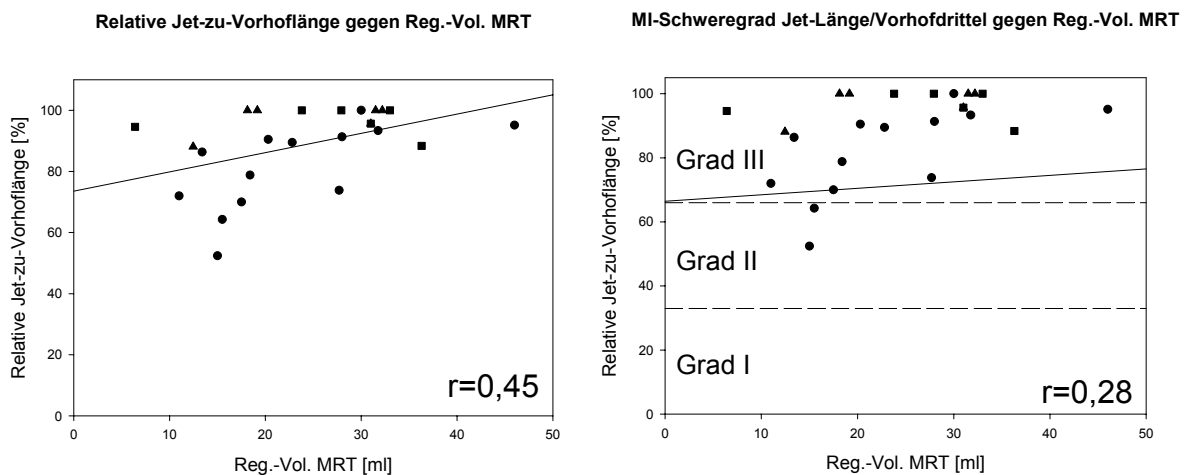


Abb. 21: Links die Regression der relativen Jet-zu-Vorhoflänge im Vergleich zum Regurgitationsvolumen im MRT. Rechts die Regression der gängigsten Einteilung des MI-Schweregrads nach der Vorhofdrittelung gegen das Regurgitationsvolumen im MRT. Die Regression in der Einteilung nach Maurer et al. ist identisch, nur muss der Schweregrad jeweils um einen Punkt erhöht werden.

Wenn die Korrelation des gemessenen Parameters bereits mäßig war, kann die Einteilung dieses Parameters in Schweregrad-Gruppen keine besseren Ergebnisse liefern: Nach der gängigsten Einteilung, bei der die Schweregrade 1 bis 3 der Ausbreitung in die jeweiligen Vorhofdrittel entsprechen, lag der Median der Schweregrade in unserem Kollektiv bei Grad 3 (Mittelwert  $2,92 \pm 0,3$ ). Die Einteilung nach Maurer et al. lieferte die gleichen Ergebnisse, mit dem einzigen Unterschied, dass die Schweregrade genau einen Punkt höher lagen. Beide Einteilung korrelierten schlecht mit dem per *MRT* gemessenem Regurgitationsvolumen ( $r=0,28$ ;  $y = 0,01x + 2,7$  bzw.  $y = 0,01x + 3,7$ ).

Aufwändiger ist die Betrachtung der Jet-Fläche in Relation zur Vorhofgröße zur

Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz. Zieht man als einziges Kriterium die maximale Ausbreitung des Jets innerhalb des Vierkammerblickes als Kriterium für den Schweregrad heran, wie es üblicherweise im klinischen Alltag getan wird, fand sich in unserem Kollektiv eine mittlere absolute Jet-Fläche im Vierkammerblick von  $9,99 \pm 4,62$  cm<sup>2</sup> und ein mittleres Jet-zu-Vorhof-Verhältnis von  $45,4 \pm 16,4$  %. Die Messung der absoluten Jetfläche im Vierkammerblick ( $r=0,45$ ;  $y = 0,22x + 4,74$ ) war bezüglich der Abschätzung des Regurgitationsvolumens gegenüber dem Jet-zu-Vorhof-Verhältnis im Vierkammerblick ( $r=0,37$ ;  $y = 0,01x + 0,3$ ) leicht überlegen. Insgesamt betrachtet korrelierten beide Methoden nur mäßig mit dem Regurgitationsvolumen des MRT. Zur Verdeutlichung des Ergebnisses, dass ein abschätzendes Betrachten der Jets im Vierkammerblick keinen Rückschluss auf das Regurgitationsvolumen erlaubt, zeigt Abbildung 23 eine direkte Gegenüberstellung der einzelnen Jets mit den jeweiligen gemessenen Regurgitationsvolumina.

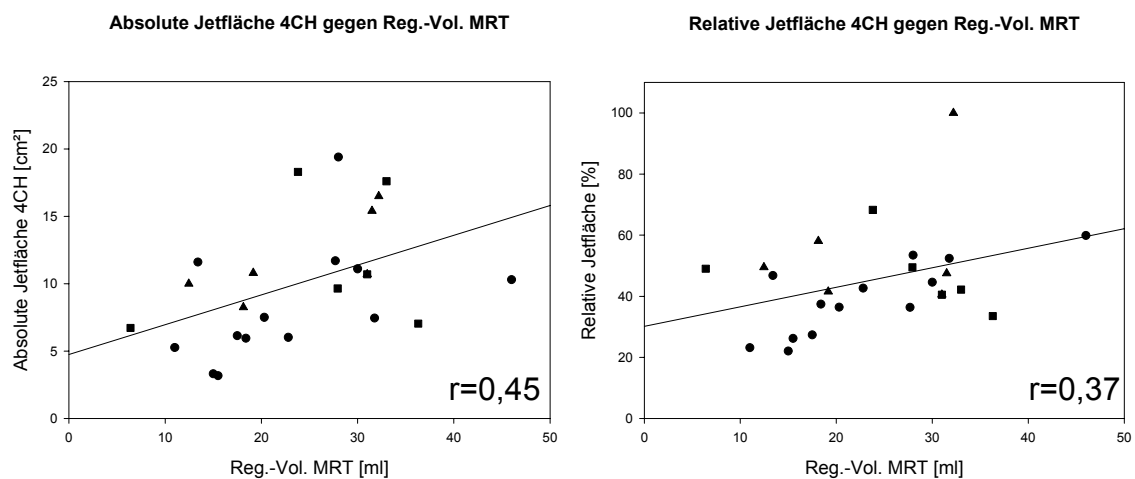
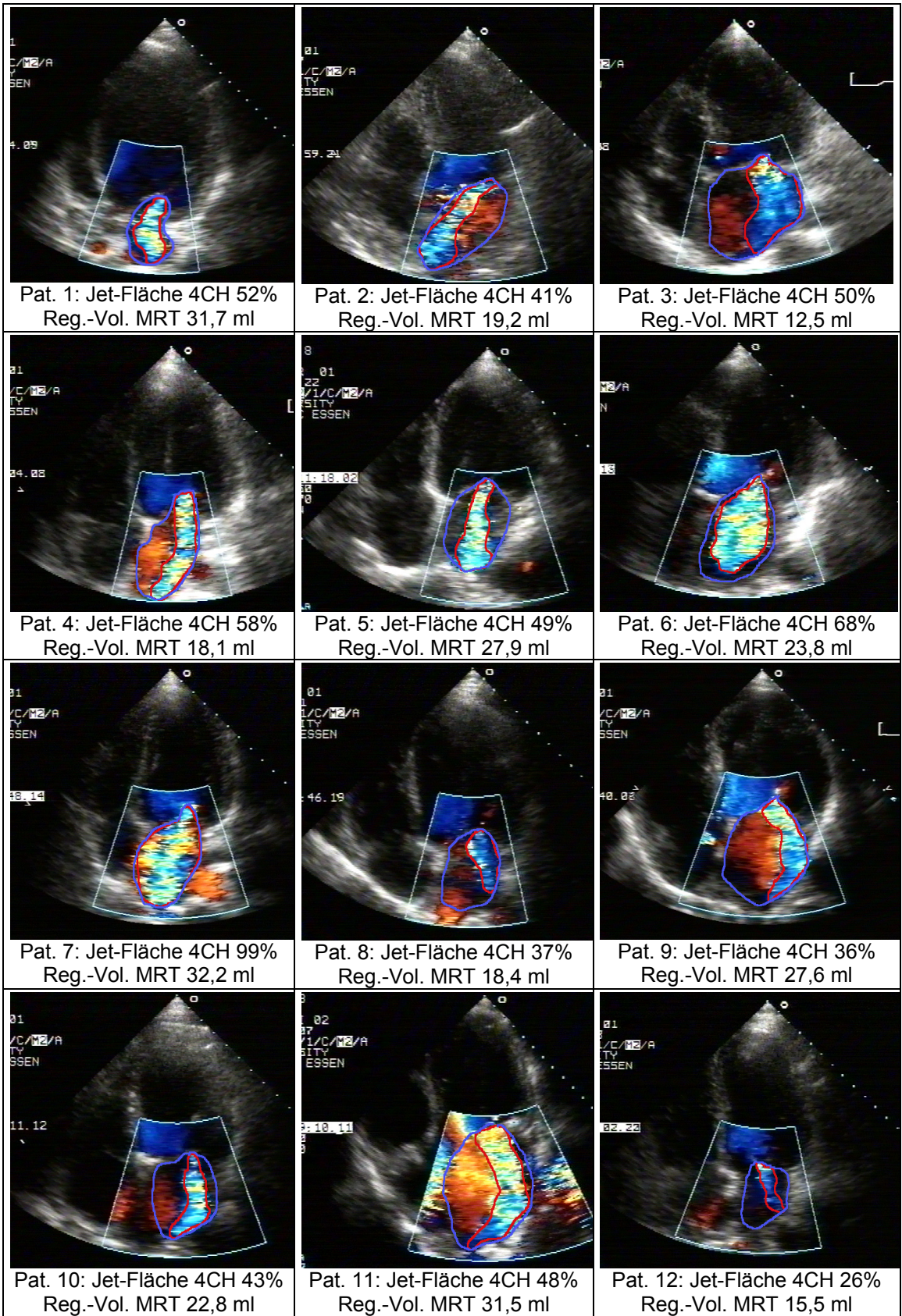


Abb. 22: Regressionen der absoluten und relativen Jet-Fläche (Jet-Fläche/Vorhoffläche) im Vierkammerblick gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.





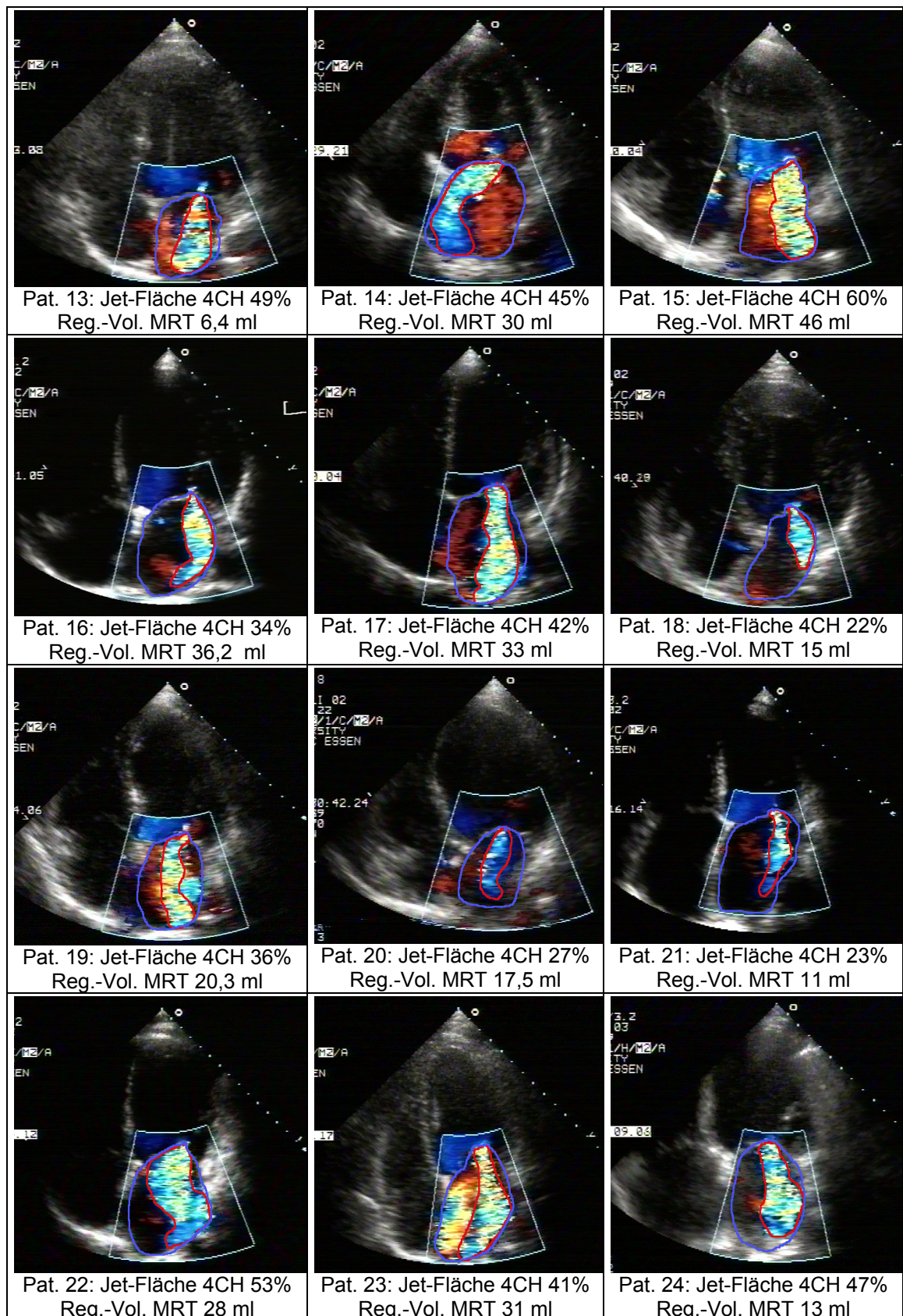


Abb. 23: Vergleichende visuelle Darstellung der gemessenen Jetflächen (rot) im Verhältnis zu den jeweiligen Vorhofflächen (blau) im Vierkammerblick aller Studienpatienten mit der Angabe des zugrunde liegenden Referenzregurgitationsvolumen aus dem MRT.

Ergebnisse von McCully et al. deuten an, dass die Jet-Fläche bei funktionell bedingten MIs im Vergleich zum Regurgitationsvolumen größer sind als die organischer MIs (McCully, R. B. et al. 1994). Vergleicht man in unserer Datenlage die Jet-Flächen der organischen MIs (in Abbildung 22 repräsentiert durch Dreiecke und Vierecke) mit denen funktioneller Genesen (Kreise), stellt man keinen signifikanten Unterschied in den mittleren Jet-Flächen ( $11,9 \pm 4,3 \text{ cm}^2$  in organischen gegen  $8,4 \pm 4,4 \text{ cm}^2$  in funktionellen MIs;  $p=0,06$ ) und den zugehörigen mittleren Regurgitationsvolumina fest ( $24,7 \pm 9,6 \text{ ml}$  in organischen gegen  $22,9 \pm 9,6 \text{ ml}$  in funktionellen MIs;  $p=0,64$ ). Auch scheint hier der von McCully beschriebene Zusammenhang umgekehrt vorzuliegen, dass organische MIs bei vergleichbaren Regurgitationsvolumina größere Jets produzieren. Allerdings korrelieren Jet-Flächen bei funktioneller MI besser mit dem Regurgitationsvolumen ( $r=0,47$ ) als bei organischer ( $r=0,43$ ).

Das von Helmcke et al. vorgeschlagene Verfahren, das größte Jet-zu-Vorhof-Verhältnis aus den drei Perspektiven zur Schweregradeinteilung heranzuziehen, bot gegenüber den vorher genannten Methoden leichte Vorteile bezüglich der Korrelation zu dem im MRT gemessenen Regurgitationsvolumen ( $r=0,5$ ;  $y = 0,01x + 0,31$ ). Das mittlere größte Jet-zu-Vorhof-Verhältnis betrug in unserer Studie  $51,2 \pm 16,1 \%$ , was nach Helmcke et al. einem Schweregrad 3 entspricht. Aus der Überlegung heraus, dass häufig besonders bei exzentrischen Jets der größte Jet-Fläche nur in einem Schnitt darzustellen ist, in dem der Vorhof unvollständig und damit zu klein abgebildet ist, haben wir dieses Verfahren modifiziert und die größte Jet-Fläche zu der größten Vorhof-Fläche in Beziehung gesetzt. Allerdings brachte diese Modifikation keinen Vorteil zum ursprünglichen Verfahren nach Helmcke et al. ( $r=0,34$ ;  $y = 0,01x + 0,32$ ).

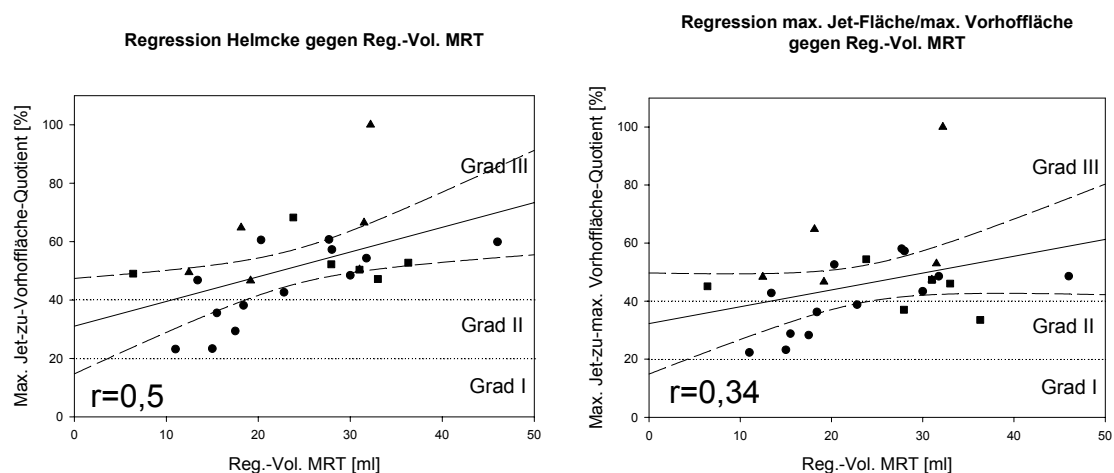


Abb. 24: Regression der von Helmcke et al. vorgeschlagenen Schweregradbeurteilung der MI gegen das Regurgitationsvolumen und unsere Modifikation des Verfahrens.

Auch die bislang in der Literatur noch nicht näher beschriebene Bestimmung des Jet-Volumens zeigte keinen starken Zusammenhang zum Regurgitationsvolumen. Das maximale Jet-Volumen (im Mittel  $22,4 \pm 17,83$  ml) korrelierte schwach mit dem Regurgitationsvolumen aus dem MRT ( $r=0,4$ ;  $y = 0,75x + 4,73$ ). Der Mittelwert aus den drei Jet-Volumina (im Schnitt  $16,9 \pm 12,7$  cm<sup>3</sup>) aus den drei Echofenstern ( $r=0,45$ ;  $y = 0,6x + 2,53$ ) zeigte dabei leicht bessere Ergebnisse.

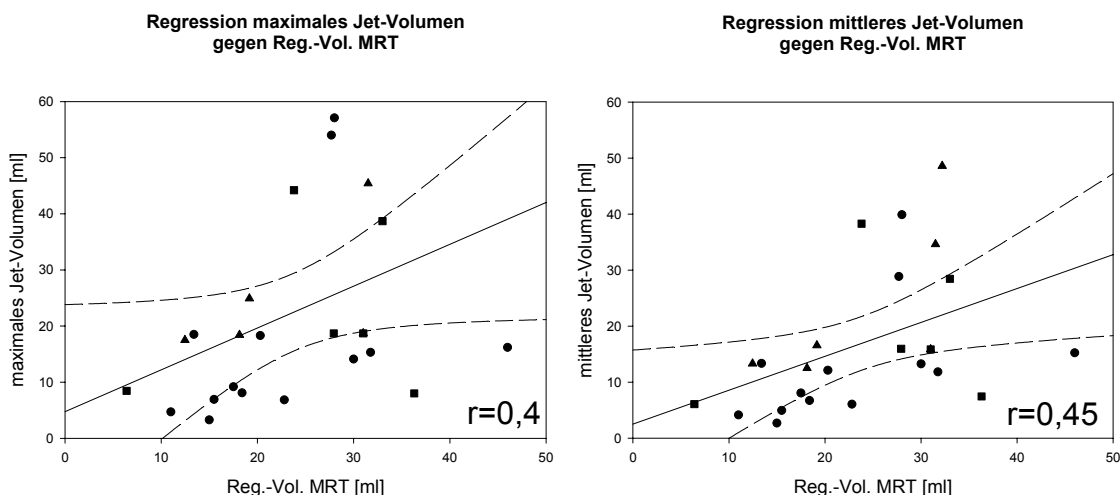


Abb. 25: Regression des maximalen und des mittleren Jet-Volumens der drei Schallfenster gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.

### 3.2.3 Proximale Jet-Weite gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

Wie zum Beispiel von Hall et al. gezeigt wurde, soll die proximale Jet-Weite gut mit dem Regurgitationsvolumen, hier echokardiographisch bestimmt mit der Kontinuitätsmethode, korrelieren (Hall, S. A. et al. 1997). Anhand unserer Messung der proximalen Jet-Weite, entweder im Vier- oder Zweikammerblick, konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen. Die proximale Jet-Weite im Vierkammerblick korrelierte schlecht mit dem Regurgitationsvolumen ( $r=0,42$ ;  $y = 0,005x + 0,25$ ), im Zweikammerblick war die Korrelation stärker ( $r=0,62$ ;  $y = 0,01x + 0,21$ ).

Wie oben beschrieben, haben wir den Zusammenhang zwischen der Ätiologie der MI und der proximalen Jetbreite und den Unterschieden in den Ergebnissen der Messung im Vier- und im Zweikammerblick untersucht. Betrachtet man die Korrelationen der im Vierkammerblick gemessenen proximalen Jetbreite mit dem Referenzregurgitationsvolumen getrennt nach organischen und funktionellen MIs, zeigt sich, dass bei funktioneller MI mit  $r=0,19$  die Korrelation erheblich schlechter war als bei organischer MI mit einem  $r=0,61$ . Bei der Messung der PJW im Zweikammerblick zeigt sich ein genau

umgekehrter, etwas weniger deutlicher Zusammenhang: Hier korrelierten die PJW der funktionellen MIs mit  $r=0,74$  erheblich besser als die organischen MIs mit  $r=0,55$  gegenüber dem Regurgitationsvolumen aus dem MRT.

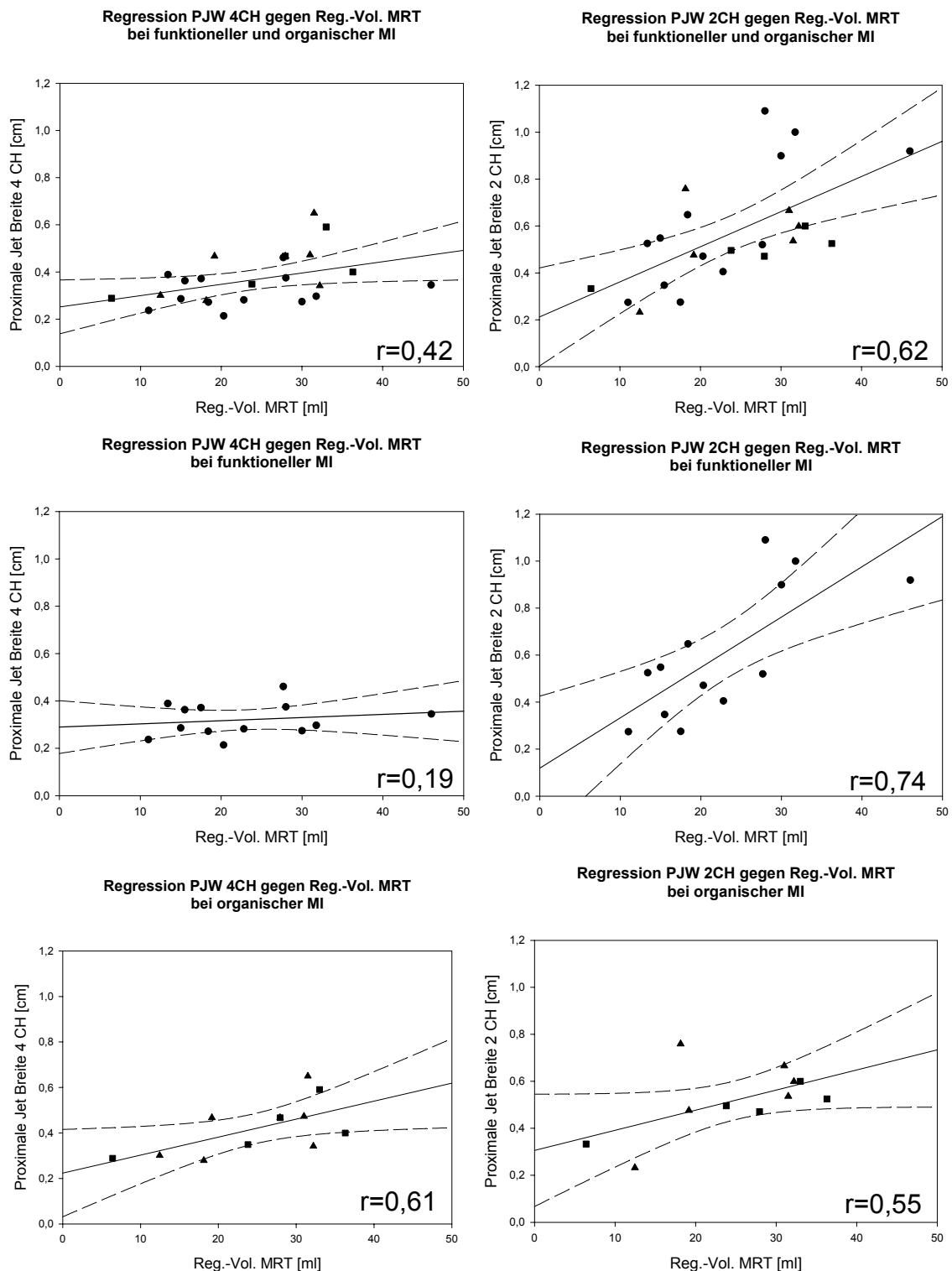


Abb. 26: Regressionen für die Messung der proximalen Jet-Weite (PJW). Oben für alle Patienten, in der Mitte für Patienten mit funktioneller, unten mit organischer MI, jeweils aufgeteilt in Vier- und Zweikammerblick.

Bessere Korrelationen fanden wir, wenn wir den Mittelwert der proximalen Jet-Weiten ( $r=0,74$ ;  $y = 0,01x + 0,23$ ) oder die errechnete Jet-Fläche ( $r=0,74$ ;  $y = 0,01x + 0,02$ ) dem Referenzregurgitationsvolumen gegenüberstellten. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied, ob die MI funktioneller oder organischer Genese war: Bei der mittleren proximalen Jet-Weite zeigten sich ein  $r=0,75$  bei funktioneller und ein  $r=0,74$  bei organischer Genese. Bei der proximalen Jet-Fläche stand einem  $r=0,73$  bei funktioneller ein  $r=0,75$  bei organischer MI gegenüber.

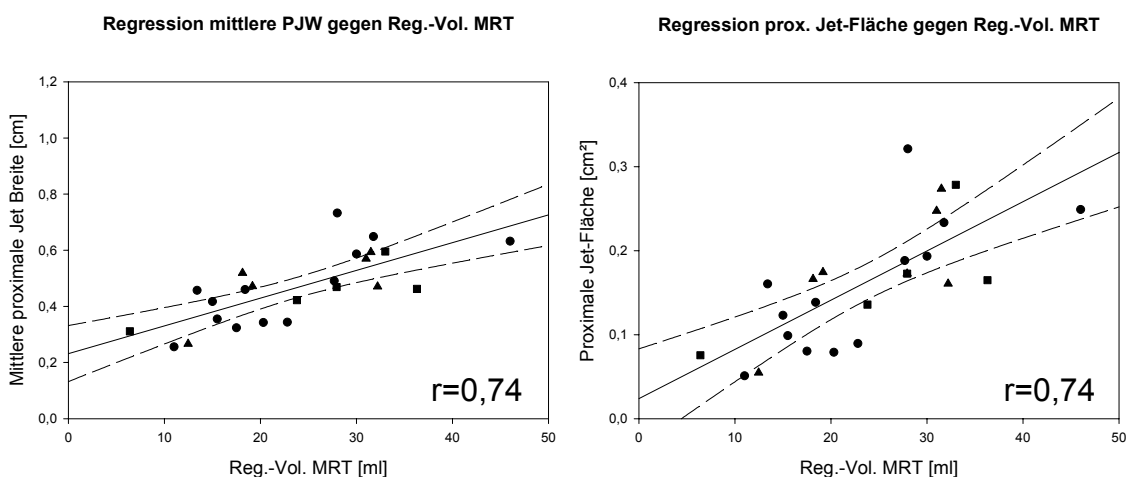


Abb. 27: Regressionen für den Mittelwert der proximalen Jet-Weite (PJW) aus beiden Jet-Weiten (links) und der proximalen Jet-Fläche (rechts) gegen das Regurgitationsvolumen im MRT.

Die beste Korrelation erreichten wir durch Multiplikation der berechneten proximalen Jetfläche mit dem VTI aus dem CW-Doppler-Signal. Es resultierte ein Schätzwert für das Regurgitationsvolumen, das im Vergleich zu den anderen Ansätzen, die die proximale Jet-Weite verwenden, am besten mit dem Referenzregurgitationsvolumen korrelierte ( $r=0,88$ ), allerdings kam es zu einer Überschätzung ( $y = 1,14x - 0,54$ ) mit einer mittleren Abweichung von nur  $2,8 \pm 6$  ml ( $p=0,02$  gegen 0, damit signifikant unterschiedlich zur Messung im MRT.  $p=0,06$  gegen PVI, damit noch nicht signifikant unterschiedlich im direkten Vergleich mit der PVI-Methode), aber einem Standardfehler von 6 ml. Im Mittel lag das so errechnete Regurgitationsvolumen bei  $26,6 \pm 12,3$  ml. Dabei sind die Ergebnisse für Patienten mit funktioneller MI ( $r=0,9$ ; mittlere Abweichung von  $3,1 \pm 9$  ml) vergleichbar mit denen bei organischer MI ( $r=0,85$ ; mittlere Abweichung  $2,5 \pm 6,1$  ml).

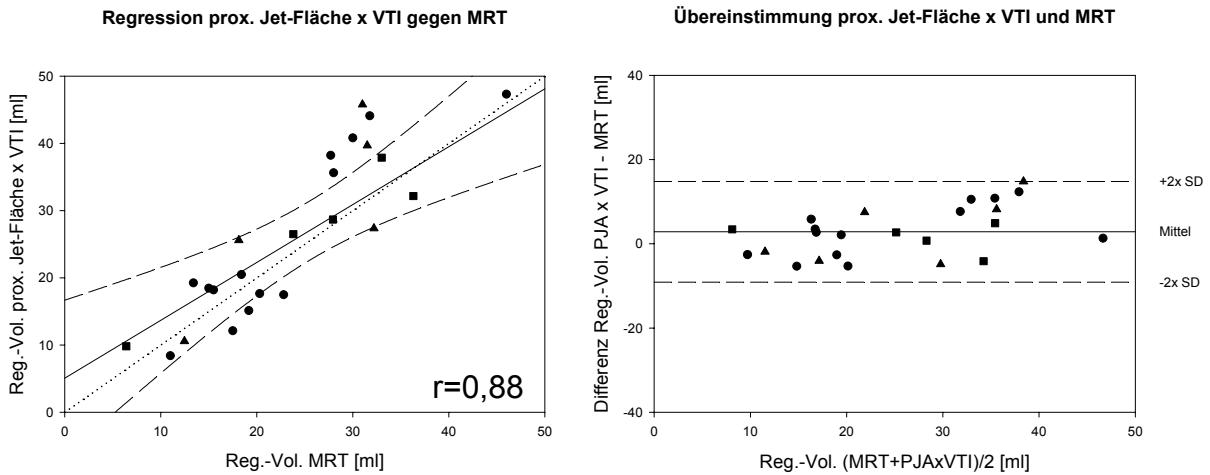


Abb. 28: Regression und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens aus der proximalen Jet-Fläche (PJA) multipliziert mit dem VTI mit dem Regurgitationsvolumen im MRT.

### 3.2.4 Die Kontinuitätsmethode gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

Das mit der Kontinuitätsmethode gemessene Regurgitationsvolumen korrelierte schwach mit dem Referenzwert ( $r=0,54$ ,  $y = 0,75x + 3,9$ ,  $p < 0,05$  gegen 0 und  $PVI$ ). Es wurde leicht unterschätzt bei einer mittleren Abweichung von  $-2 \pm 11,2$  ml, Standardfehler 11,1 ml. Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten sich deutliche Unterschiede in der Genauigkeit der Methode. Am sichersten ließ sich das Regurgitationsvolumen in der Gruppe mit flachem M-Mode-Profil bestimmen ( $r=0,91$ , mittlere Abweichung  $-3,4 \pm 4,8$  ml), gefolgt von der Gruppe mit dem konvexen Profil ( $r=0,66$ , mittlere Abweichung  $1,2 \pm 14$  ml). Am schwächsten korrelierte die Kontinuitätsmethode bei den Patienten mit konkavem M-Mode-Profil ( $r=0,41$ , mittlere Abweichung  $-3 \pm 10,4$  ml).

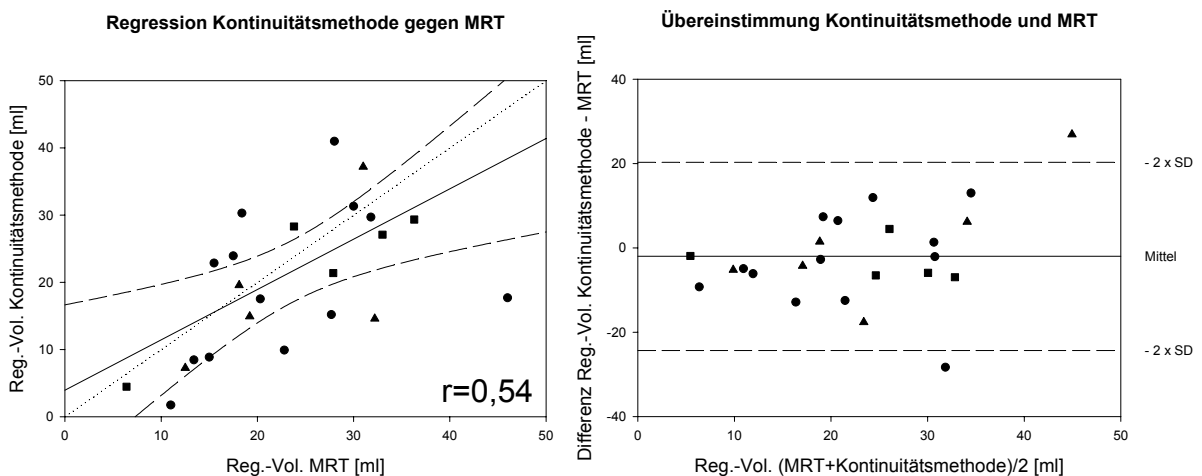


Abb. 29: Regression und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens mit der Kontinuitätsmethode.

### 3.2.5 Die PISA-Methode gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

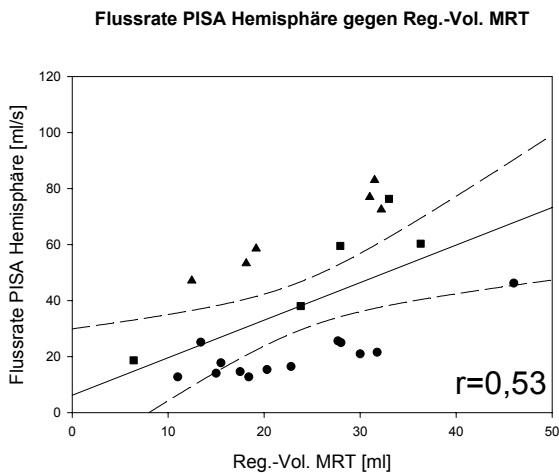


Abb. 30: Regression der Messung der Regurgitationsflussrate mit dem MRT.

Wie bereits oben beschrieben, haben wir zur Berechnung der einzelnen Parameter mit der PISA-Methode das radius-optimierte PISA im Vierkammerblick herangezogen (siehe Abschnitt 2.1.4). Diese Optimierung basierend auf fünf Nyquist-Levels war bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten möglich, nur in einem Fall konnten wir wegen eines besonders kleinen PISAs, das im fünften Nyquist-Level nicht mehr messbar war, auf nur vier Nyquist-Level zurückgreifen. Der mittlere

Nyquist-Level lag bei  $39,5 \pm 14$  cm/s. Die mittsystolische Flussrate, ermittelt nach der hemisphärischen Formel, lag im Schnitt bei  $38,1 \pm 23,9$  ml/s. Sie korrelierte nur mäßig mit dem Referenzregurgitationsvolumen ( $r=0,53$ ;  $y = 1,34x + 6,25$ ). Die auf den Flussraten aus dem hemisphärischen PISA basierenden Regurgitationsvolumina zeigten auch eine

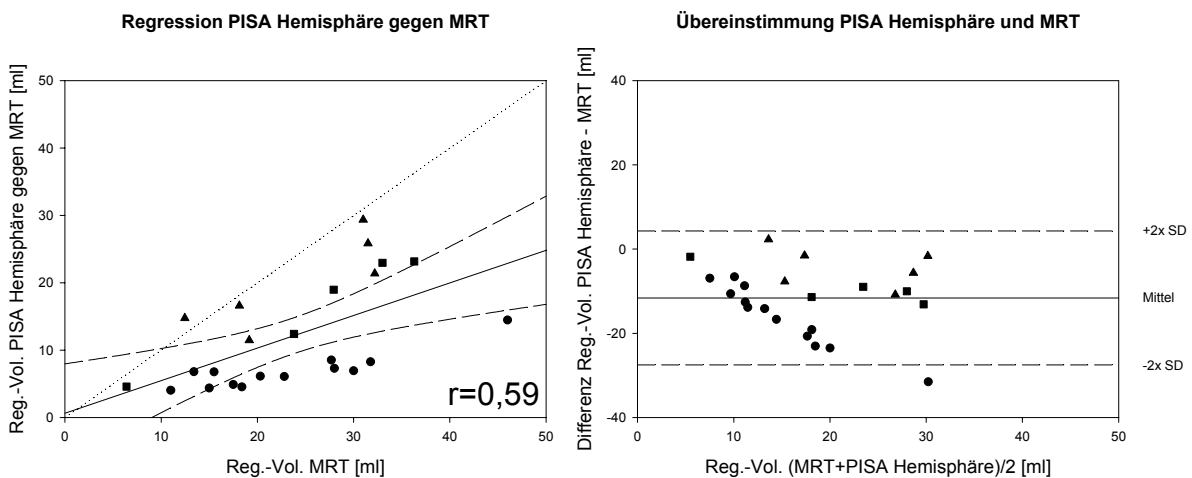


Abb. 31: Regression (links) und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens mit dem hemisphärischen PISA.

nur geringe Korrelation mit dem Referenzwert aus dem MRT ( $r=0,59$ ;  $y = 0,48x + 0,63$ ;  $p < 0,05$  gegen 0 und  $p < 0,05$  gegen PVI). Zudem kam es zu einer erheblichen Unterschätzung: Im Schnitt lag das Rückflussvolumen bei  $12,1 \pm 7,78$  ml bei einer mittleren Abweichung von  $-11,6 \pm 8$  ml (Standardfehler: 6,4 ml). Im Bland-Altman-Plot fällt ein Ausreißer auf: Hier lag eine funktionelle MI vor mit sehr breitem PISA im Zweikammerblick (Verhältnis PISA-Breite im Vierkammerblick zu PISA-Breite im Zwei-



Kammerblick 37% gegenüber im Schnitt 53%), so dass hier die Unterschätzung mit dem hemisphärischen Ansatz besonders groß war.

Bessere Ergebnisse erzielten wir mit der hemielliptischen Betrachtung des proximalen Flussfeldes. Diesen Messungen lagen die gleichen Nyquist-Level zugrunde wie den hemisphärischen PISA-Berechnungen, da diese ja bereits als optimiert für die Messung im Vierkammerblick galten.

Die mittlere Flussrate lag hier bei  $52,2 \pm 26,2$  ml/s. Sie korrelierte leicht besser mit dem Regurgitationsvolumen aus dem MRT ( $r=0,63$ ;  $y = 1,76x + 10,58$ ;  $p<0,05$  gegen 0 und gegen PVI). Durch Berechnung des Regurgitationsvolumens aus der hemielliptisch bestimmten PISA-Flussrate ließ sich die Korrelation weiter verbessern ( $r=0,72$ ;  $y = 0,64x + 1,49$ ). Mit einem mittleren Regurgitationsvolumen von  $16,6 \pm 8,3$  ml und einer mittleren Abweichung von

$-7,2 \pm 6,7$  ml (Standardfehler: 5,9 ml) fanden wir auch bei diesem Ansatz eine, wenn auch nicht so stark ausgeprägte Unterschätzung. Die Ergebnisse waren signifikant besser als mit dem hemisphärischen Ansatz ( $p<0,05$  gegen PISA Hemisphäre).

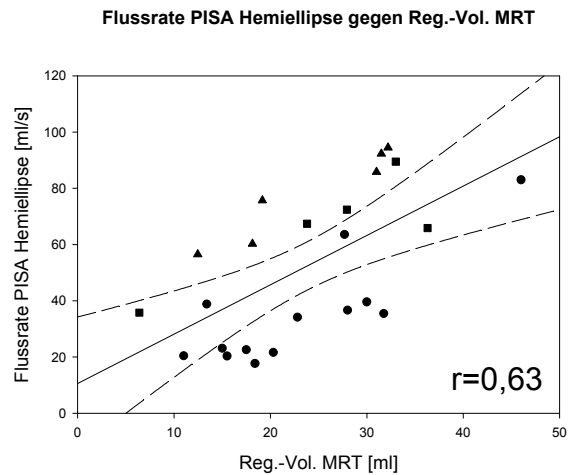


Abb. 32: Regression der Messung der Regurgitationsflussrate mit dem hemielliptischen PISA gegen das Reg.-Vol. im MRT.

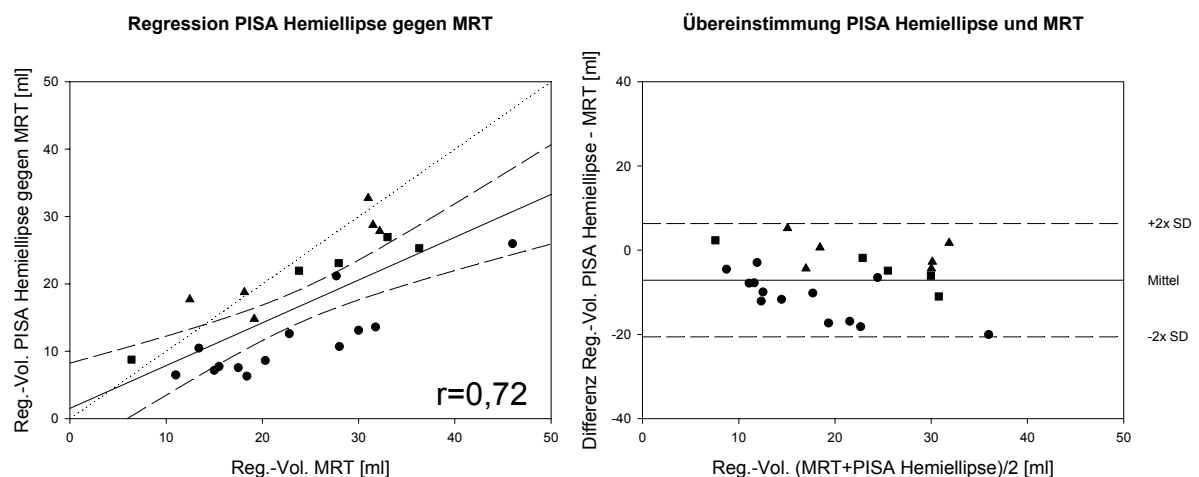


Abb. 33: Regression (links) und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens mit dem hemielliptischen PISA im Vergleich zum MRT.

Durch die Aufzeichnung der M-Mode-Profile bei jedem Patienten, wie oben beschrieben, konnten wir drei verschiedene Typen der dynamischen Veränderung der Flussrate über

der Systole unterscheiden. Bei den aus dem hemisphärischem und hemielliptischem PISA errechneten Regurgitationsvolumina konnte man erhebliche Unterschiede in der Genauigkeit der Messung bei den verschiedenen Dynamiken der Mitralklappeninsuffizienz finden. Für jede der drei Untergruppen fanden wir bessere Korrelationen im Vergleich zur Betrachtung des Gesamtkollektivs. Das weist auf eine durch die Ätiologie der MI bedingte gruppierte Verteilung der Messwerte hin.

Viel wichtiger als die Korrelationen ist die Betrachtung der Übereinstimmung: In der Gruppe der Patienten mit einem konkavem M-Mode-Profil, die den funktionellen MIs entsprachen, fand man die größte mittlere Abweichung sowohl für das hemisphärische ( $-16 \pm 7,4$  ml; Standardfehler 1,3 ml mit  $r=0,89$ ) als auch das hemielliptische PISA ( $-11,2 \pm 5,5$  ml; Standardfehler 3,2 ml mit  $r=0,86$ ).

Am besten korrelierten die Regurgitationsvolumina der Patienten mit flachem M-Mode-Profil, entsprechend vor allem den degenerativen MIs, mit den Referenzwerten (für PISA-Hemisphäre und PISA-Hemiellipse jeweils  $r=0,97$ ), allerdings lagen die Fehlerwerte im Vergleich zu den anderen Untergruppen im mittleren Bereich, für das hemisphärische PISA betrug die mittlere Abweichung  $-9,1 \pm 4,4$  ml (Standardfehler 2,1 ml) und für das hemielliptische PISA  $-4,3 \pm 5$  ml (Standardfehler 2 ml).

Bezüglich der Abweichung von den Referenzwerten lieferte die PISA-Methode bei Patienten mit einem konvexem M-Mode-PISA-Profil, am ehesten andere organische MIs, die besten Werte, wobei die Korrelationen nicht ganz so gut lagen wie bei der Untergruppe zuvor (PISA-Hemisphäre  $r=0,83$ , PISA-Hemiellipse  $r=0,89$ ). Beim hemisphärischen PISA betrug die mittlere Abweichung  $-4,2 \pm 4,8$  ml (Standardfehler 4,3 ml), während sie beim hemielliptischen PISA bei  $-0,7 \pm 3,8$  ml (Standardfehler 3,6 ml) lag. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Genauigkeit der vorgestellten PISA-Methoden stark abhängig von der Dynamik des Regurgitationsflusses und damit von der zugrunde liegenden Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz ist mit, insgesamt betrachtet, deutlichen Vorteilen für die hemielliptische Methode.

### 3.2.6 M-Mode-PISA gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

Das mit dem M-Mode-PISA berechnete Regurgitationsvolumen korrelierte gut mit dem Referenzwert aus dem MRT ( $r=0,92$ ;  $y = 0,77x + 1,4$ ;  $p<0,05$  gegen 0 und gegen PVI). Wir fanden eine leichte Unterschätzung: Die mittlere Abweichung betrug  $-4,0 \pm 3,6$  ml (Standardfehler 3 ml). Das mittlere Regurgitationsvolumen lag bei 19,7 ml. Innerhalb der durch das M-Mode-Profil definierten Untergruppen zeigten sich bezüglich der Korrelation untereinander marginale Unterschiede (konkaves Profil  $r=0,96$ ; konvex  $r=0,97$ ; flach  $r=0,97$ ), allerdings differierten die Abweichungen zu den Referenzwerten. So war die mittlere Abweichung mit  $-1,5 \pm 2,2$  ml bei den Patienten mit konvexem Profil am geringsten (Standardfehler 2,4 ml). Bei flachem Flussprofil fand sich eine Abweichung von  $-3,8 \pm 4,2$  ml (Standardfehler 2,5 ml). Die Unterschätzung war am größten bei konkavem M-Mode-Profil mit einer mittleren Abweichung von  $-5,3 \pm 3,5$  ml (Standardfehler 2,2 ml). In einem Fall kam es durch eine ungenügende Abgrenzbarkeit der Mitralklappenebene bei der M-Mode-Aufzeichnung zu einer größeren Unterschätzung der M-Mode-Fläche und damit des Regurgitationsvolumens, was als Ausreißer und nicht als systematischer Fehler zu betrachten ist.

Insgesamt zeigt sich, dass die auf dem PISA-Prinzip basierende Zeit-Integral-Methode eine deutlich höhere Genauigkeit ermöglicht als sowohl die auf dem hemisphärischen als

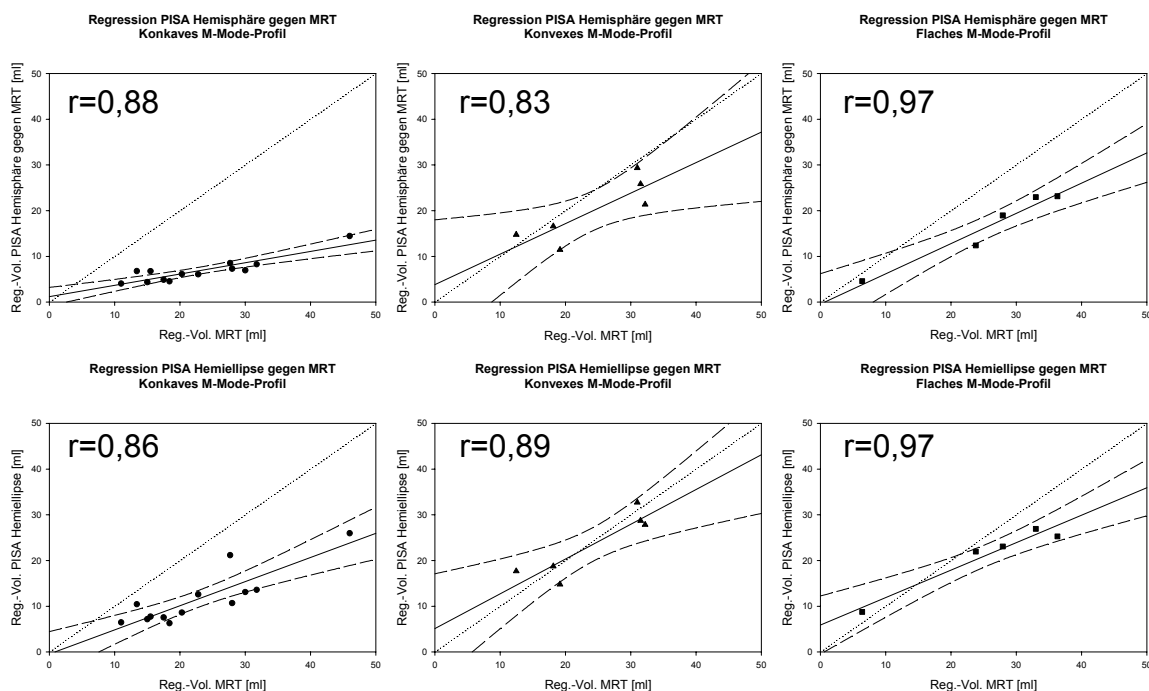


Abb. 34: Gegenüberstellung der Regressionen der PISA-Reg.-Vol., oben mit hemisphärischer, unten mit hemielliptischer Formel ermittelt, aufgeteilt nach den unterschiedlichen M-Mode-Profilen.

auch dem hemielliptischen Modell basierenden Einzelpunkt-Messungen. Sie ist konsistenter gegenüber unterschiedlichen hämodynamischen Gegebenheiten.

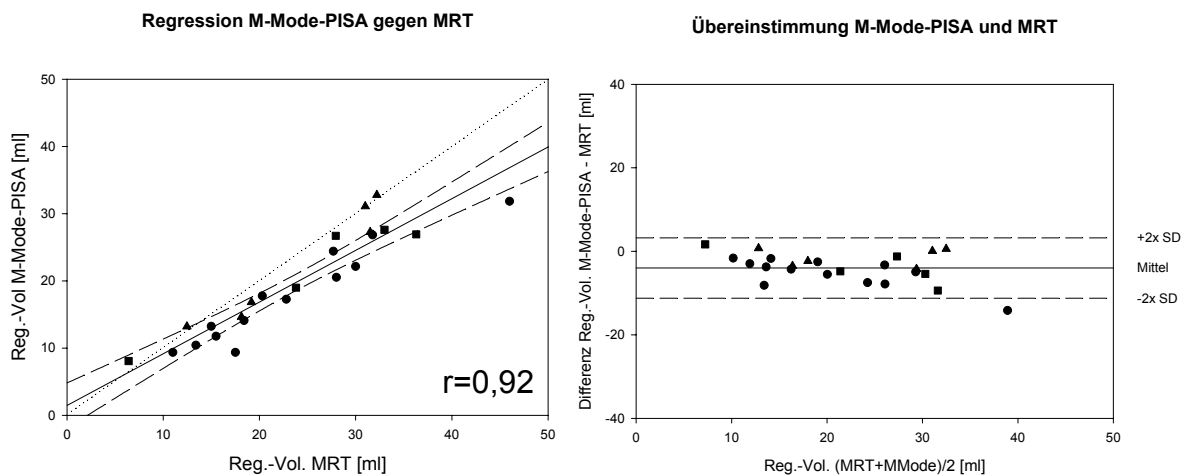


Abb. 35: Regression (links) und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens mit dem M-Mode-PISA.

### 3.2.7 PVI gegen das Regurgitationsvolumen im MRT

Das Hauptaugenmerk lag in unserer Studie auf dem ersten Einsatz des neuen *PVI*-Prototypens in einem Patientenkollektiv, nachdem er zuvor im In-vitro-Experiment am Flussphantom validiert wurde. Das mittlere durch das *PVI*-System gemessene Regurgitationsvolumen lag bei  $23,6 \pm 8,9$  ml. Es korrelierte gut mit den Referenzwerten aus dem *MRT* ( $r=0,88$ ;  $y = 0,83x + 4,02$ ) und zeigte eine sehr gute Übereinstimmung: Die mittlere Abweichung betrug  $-0,1 \pm 4,6$  ml (mit  $p=0,92$  nicht signifikant gegen 0), der Standardfehler 4,3 ml. Nicht immer war es möglich, typische laminare Spektren aufzuzeichnen, allerdings zeigten auch Messungen mit leicht turbulenten Anteilen gute Ergebnisse.

Zwei Ausreißer fielen besonders auf: In einem Fall kam es zu einer deutlichen Unterschätzung des Regurgitationsvolumens (31,8 ml gegen 46 ml gemessen im *MRT*) bei einer gemessenen effektiven Regurgitationsfläche von  $0,60 \text{ cm}^2$ , was genau der maximalen Ausdehnung des Messstrahls entspricht. Man kann also davon ausgehen, da bei diesem Patienten die Strahlbreite des Messstrahls zu klein für die Größe der Insuffizienz gewesen sein muss, wodurch ein Teil des Flusses außerhalb des Strahls lag. Im zweiten Fall kam es zu einer Überschätzung des Regurgitationsvolumens. Bei Durchsicht der Bandaufzeichnung ist deutlich geworden, dass das mit dem Kalibrationsstrahl aufgezeichnete Doppler-Spektrum von schwächerer Qualität war als das mit dem Messstrahl aufgezeichnete. Durch den zu großen Kalibrationskoeffizienten

wurde die Relation zwischen der zurückgeworfenen Power und dem dazugehörigen Fluss überschätzt. Ohne diese beiden Ausreißer verbesserten sich Korrelation ( $r=0,94$ ;  $y = 0,95x + 1,23$ ) und Übereinstimmung (mittlerer Fehler:  $0,1 \pm 3$  ml; Standardfehler 3 ml).

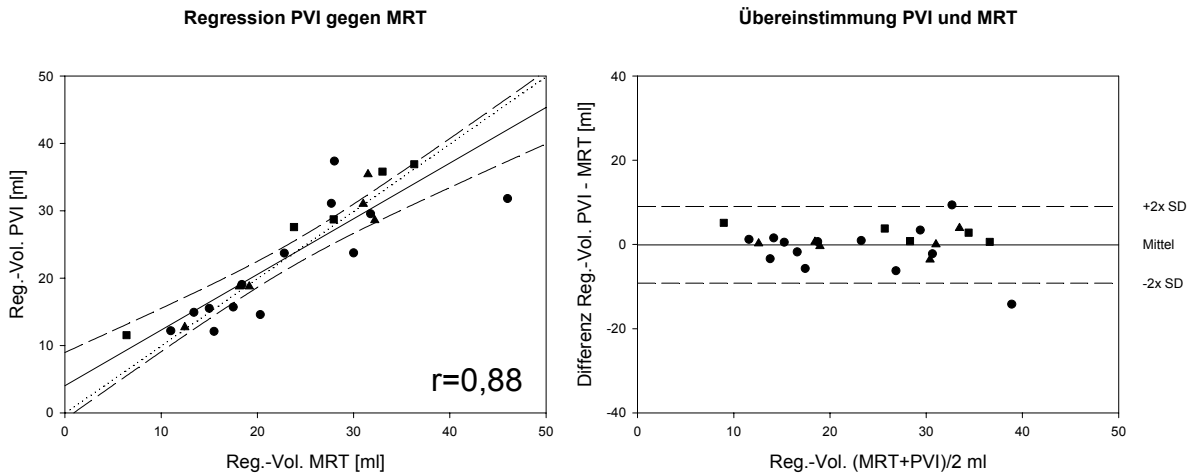


Abb. 36: Regression (links) und Übereinstimmung der Messung des Regurgitationsvolumens mit der PVI-Methode gegenüber der Referenzmethode.

Die PVI-Methode ist also in der Lage, mit hoher Genauigkeit Regurgitationsvolumina zu messen, ist aber noch durch die Größe des Messstrahls im oberen Extreimbereich von Mitralinsuffizienzen in der Aussagekraft eingeschränkt.

### 3.2.8 Klinische Praktikabilität der Methoden im Vergleich

Um die Nutzbarkeit einer Methode zur Flussquantifikation bei Mitralklappeninsuffizienzen für den klinischen Alltag bewerten zu können, ist es wichtig, den nötigen Zeitaufwand für die Akquisition und Auswertung der entsprechen Datensätze abschätzen zu können. Es wird sich nur eine Methode durchsetzen können, die eine möglichst genaue Aussage bei einem angemessen Zeitaufwand liefern kann. Daher haben wir zusätzlich zu den Genauigkeiten der einzelnen Methoden ermittelt, wie viel Zeit für die Akquisition der nötigen echokardiographischen Fenster, der Ausmessen der benötigten Parameter (z.B. Markierung der Jetfläche, Höhe und Breite eines PISAs) und der Berechnung des Zielparameters (z.B. Jetfläche-zu-Vorhof-Quotient oder Regurgitationsvolumen) gebraucht wurde.

Die Akquisitionszeit ist in Abhängigkeit von den Untersuchungsbedingungen starken Schwankungen unterworfen. So ist es bei adipösen Patienten schwieriger, ausreichende Schallfenster zu finden. Zudem spielt die Erfahrung des Untersuchers eine wichtige Rolle. Nicht zuletzt hat die Bedienbarkeit der Echo-Geräte Einfluss auf die Praktikabilität einer

Methode, da verschiedene Hersteller unterschiedliche Gewichtung auf die Erreichbarkeit bestimmter Messfunktionen haben. Daher können die hier gewonnenen Daten, die nur von einem Untersucher an einem Echo-Gerät ermittelt wurden, nur einen Anhalt für die im Alltag erreichbaren Akquisitionszeiten liefern (*siehe Abb. 37*).

Die Berechnung des Jetfläche-zu-Vorhof-Quotienten im Vierkammerblick mit Einstellung des entsprechenden Echofensters, der Markierung von Jet- und Vorhoffläche und dem Berechnen des Quotienten nahm  $2,4 \pm 0,4$  Minuten in Anspruch. Allerdings wird in der Klinik der Quotient in der Regel nicht ausgemessen, sondern häufig einfach geschätzt („Eyeballing“). Hierdurch verkürzte sich die Akquisitionszeit auf  $1,25 \pm 0,4$  Minuten. Wenn man nun das Prinzip der Schweregradeinteilung nach Helmcke (Helmcke, F. et al. 1987) anwendete, erhöhte sich der Zeitaufwand massiv auf  $6,9 \pm 1,3$  Minuten. Für die Berechnung des mitralen Regurgitationsvolumens mit der Kontinuitätsmethode sind mehrere Messschritte erforderlich: Berechnung des linksventrikulären Schlagvolumens, Messung des Aortendurchmessers und Bestimmen des aortalen VTI im PW-Doppler. Dafür nahm die Methode im Schnitt  $9,2 \pm 1,9$  Minuten in Anspruch. Der Zeitaufwand für die Messung der proximalen Jet-Weite im Vierkammer-Blick alleine belief sich auf  $1,7 \pm 0,2$  Minuten. Für die Berechnung des Regurgitationsvolumens aus der proximalen Jet-Fläche erhöhte sich der Aufwand auf  $3,7 \pm 0,2$  Minuten. Für die Bestimmung der mittleren proximalen Jet-Weite aus dem Vier- und Zweikammerblick reduzierte sich der Zeitaufwand um etwa die eine Minute, die man für die Bestimmung des VTI aus dem mitralen Rückstrom benötigte.

Die Messung des Regurgitationsvolumens aus dem PISA nach der hemisphärischen Formel benötigt nur Messungen aus dem Vierkammerblick und die Bestimmung des VTI. Der zeitliche Aufwand hierfür lag bei  $2,5 \pm 0,1$  Minuten. Die Berechnung des hemieliptischen PISAs war durch das notwendige Darstellen des proximalen Flussfeldes im Zweikammerblick mit  $3,9 \pm 0,2$  Minuten deutlich aufwändiger. Als zeitintensive Methode stellte sich das M-Mode-PISA heraus. Für die Berechnung des Regurgitationsvolumens brauchte man  $5,7 \pm 1,6$  Minuten. Diese Dauer beinhaltete die Bildakquisition, die Markierung der Messbereiche und die Kalkulation des Rückflusses. Da diese Methode momentan nur Offline durchführbar ist, sind diesem Wert noch Bandspulzeiten hinzuzurechnen, die hier nicht berücksichtigt wurden. Die Messung des Regurgitationsvolumens mit dem derzeitigen PVI-Prototypen dauerte im Schnitt  $6,5 \pm 2,1$  Minuten. Inbegriffen sind hier das Auffinden der Vena contracta mit Hilfe des Farb-Dopplers, das Kalibrieren des Systems an einem geeigneten PW-Doppler-Signals, das Wiederauffinden der Vena contracta im Farb-Doppler und die Durchführung der eigentlichen Messung an einem PW-Doppler-Signal.

Die MRT-Untersuchung war die zeitaufwändigste Untersuchung dieser Studie. So wurden für die Berechnung des Regurgitationsvolumens im Schnitt  $54,7 \pm 10,3$  Minuten benötigt. Inbegriffen in dieser Zeit sind die Akquisition der notwendigen Schnittebenen als auch die anschließend durchgeführte Offline-Analyse der Phase-Contrast Velocity Maps.

### Vergleich der Akquisitionszeiten

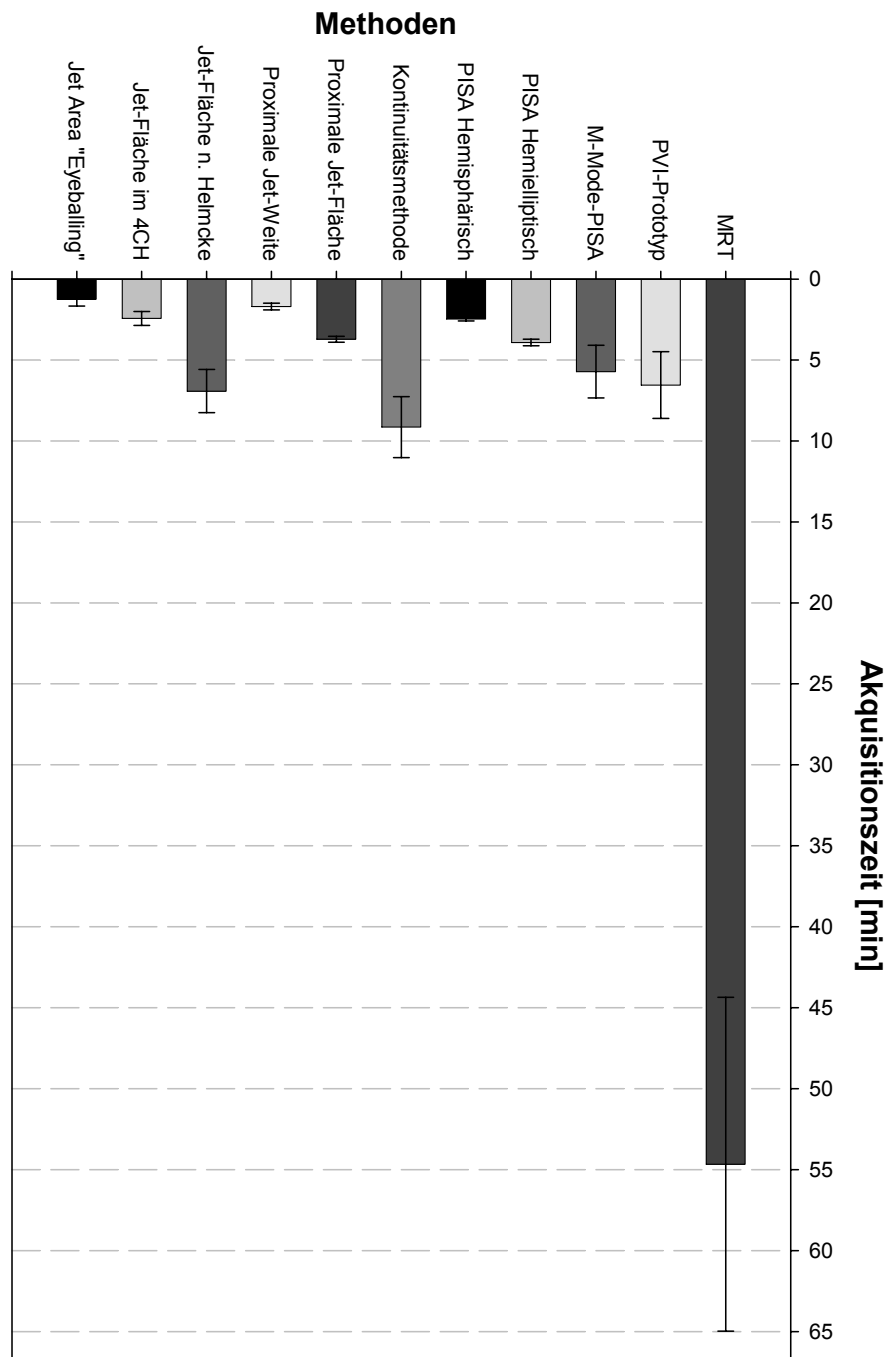


Abb. 37: Vergleichende Übersicht über den zeitlichen Aufwand (Durchführung und Auswertung) der unterschiedlichen in dieser Studie getesteten Methoden. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Tab. 4: Überblick über die Patientencharakteristika und Ergebnisse der einzelnen Methoden inklusive Angabe der Regressionsparameter und der Signifikanzen. RV = Regurgitationsvolumen, LAA = Vorhoffläche, RJA = Jetfläche.

Pat.-Nr.	Pat.-Geschl.	Körperoberfl. BSA m <sup>2</sup>	Ätiologie der Mitralklappensuffizienz	M-Mode-PISA-Profil	Ejektionsfraktion	dp/dt mm Hg/s	PVI RV ml	PISA Hemisphäre RV ml	Hemielipse RV ml	M-Mode-PISA Hemisphäre RV ml	Jet Planimetrie max. RJA/ LAA max/ RJA max/ LAA max
1	m	1,86	funktioneil (DCM)	konkav	14%	356	29,5	8,3	13,6	26,8	54% 49%
2	m	1,86	funktioneil (ischämisch)	konvex	41%	6400	18,8	11,5	14,8	16,8	47% 47%
3	w	1,57	funktioneil, Prolaps	konvex	42%	1067	12,7	14,8	17,7	13,2	50% 48%
4	w	1,57	degen., inflamm.	konvex	55%	1067	18,7	16,6	18,8	14,6	65% 65%
5	m	1,70	funktioneil (ischämisch)	flach	27%	1067	28,7	19,0	23,1	26,7	52% 37%
6	m	1,92	degenerativ	flach	60%	914	27,6	12,4	22,0	19,0	68% 54%
7	w	1,57	degen., inflamm.	konvex	50%	1280	28,6	21,4	27,8	32,8	100% 100%
8	m	2,03	funktioneil	konkav	39%	1067	19,1	4,5	6,3	14,1	38% 36%
9	m	1,91	funktioneil, degenerativ	konkav	44%	1600	31,1	8,5	21,2	24,4	61% 58%
10	m	1,69	funktioneil	konkav	44%	1067	23,7	6,1	12,6	17,3	43% 39%
11	w	1,65	degenerativ, funktioneil	konvex	48%	711	35,4	25,8	28,7	27,3	66% 53%
12	m	2,23	funktioneil (DCM)	konkav	61%	1280	12,1	6,7	7,7	11,7	36% 29%
13	w	1,60	degen., Prolaps, funkt.	flach	56%	1600	11,5	4,6	8,7	8,1	49% 45%
14	w	1,56	funktioneil	konkav	64%	1067	23,7	6,9	13,1	22,1	48% 43%
15	w	1,66	funktioneil	konkav	65%	3200	31,8	14,5	25,9	31,8	60% 49%
16	m	1,40	funktioneil	flach	32%	457	36,9	23,2	25,3	26,9	53% 34%
17	m	1,91	degenerativ	flach	28%	800	35,8	23,0	26,9	27,6	47% 46%
18	m	2,07	funktioneil	konkav	44%	1067	15,5	4,4	7,1	13,2	23% 23%
19	w	1,70	funktioneil	konkav	65%	1067	14,6	6,1	8,6	17,8	61% 53%
20	w	1,69	funktioneil	konkav	35%	681	15,7	4,9	7,5	9,3	29% 28%
21	w	1,87	Prolaps, funktioneil	konkav	57%	1280	12,2	4,0	6,5	9,3	23% 22%
22	m	2,20	funktioneil (DCM)	konkav	34%	800	37,4	7,3	10,7	20,5	57% 57%
23	w	1,67	degen., inflamm.	konvex	62%	914	31,0	29,4	32,7	31,1	50% 47%
24	m	1,92	funktioneil (ischämisch)	konkav	20%	800	14,9	6,8	10,4	10,4	47% 43%
Mittelwert	56	1,78			45%	1317	23,6	12,1	16,6	19,7	51% 46%
Standard-Abweichung	17,3	0,21			15%	1209	8,9	7,8	8,3	7,8	16% 16%
Mittl. Abw. MRT							-0,1	-11,6	-7,2	-4,0	
Stand.-Abw. mittl. Abw. r gegen MRT							4,6	8,0	6,7	3,6	
p Abweich. gg. 0 [Ref. MRT]							0,88	0,59	0,72	0,92	0,5
p Abweich gg. PVI							0,92	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,34



Max. Jet-Volumen (MOD) ml	Proximale Jetbreite			Proximale Jetbreite biphan Fl, cm <sup>2</sup> RV/ml	Kontinuitäts- methode RV/ml	Referenz MRT RV/ml	
	4CH cm	2CH cm	Mittel cm				
15,3	0,30	1,00	0,65	0,23	44,1	29,7	31,8
24,9	0,47	0,48	0,47	0,17	15,1	14,9	19,2
17,5	0,30	0,23	0,27	0,05	10,6	7,3	12,5
18,4	0,28	0,76	0,52	0,17	25,6	19,6	18,1
18,7	0,47	0,47	0,47	0,17	28,7	21,4	27,9
44,2	0,35	0,50	0,42	0,14	26,5	28,3	23,8
62,8	0,34	0,60	0,47	0,16	27,4	14,6	32,2
8,1	0,27	0,65	0,46	0,14	20,5	30,3	18,4
54,0	0,46	0,52	0,49	0,19	38,2	15,2	27,7
6,8	0,28	0,41	0,34	0,09	17,5	9,9	22,8
45,4	0,65	0,54	0,59	0,27	39,7	58,4	31,5
6,94	0,36	0,35	0,36	0,10	18,2	22,9	15,5
8,46	0,29	0,33	0,31	0,08	9,8	4,5	6,4
14,1	0,27	0,90	0,59	0,19	40,8	31,3	30,0
16,2	0,35	0,92	0,63	0,25	47,3	17,7	46,0
8,0	0,40	0,53	0,46	0,16	32,2	29,4	36,3
38,7	0,59	0,60	0,60	0,28	37,9	27,1	33,0
3,29	0,29	0,55	0,42	0,12	18,5	8,9	15,0
18,3	0,21	0,47	0,34	0,08	17,7	17,5	20,3
9,2	0,37	0,28	0,32	0,08	12,1	23,9	17,5
4,71	0,24	0,27	0,26	0,05	8,4	1,7	11,0
57,1	0,38	1,09	0,73	0,32	35,6	41,0	28,0
18,7	0,47	0,67	0,57	0,25	45,8	37,2	31,0
18,5	0,39	0,53	0,46	0,16	19,2	8,5	13,4
22,4	0,4	0,6	0,5	0,2	26,6	21,7	23,7
17,8	0,1	0,2	0,1	0,1	12,3	13,0	9,4
	0,42	0,62	0,74	0,74	0,88	0,54	
					<0,05	<0,05	
					0,06	<0,05	

#### 4 DISKUSSION

Die Quantifikation des mitralen Regurgitationsvolumens ist und bleibt eine Herausforderung. Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Methode zur Flussquantifizierung zu evaluieren, die die Limitationen der herkömmlichen im klinischen Alltag genutzten Methoden überwinden kann.

Bislang galten die semiquantitativen Parameter zur Beurteilung von Mitralklappeninsuffizienzen als Standard. Sie wurden in den verschiedenen Studien gegen die semiquantitative angiographische Einteilung nach Sellers et al. (Sellers, R. D. et al. 1964) evaluiert, die ihrerseits als Goldstandard galt, trotz der bei ihr bekannten Limitationen (Croft, C. H. et al. 1984).

Doch in den letzten Jahren zeichnet sich ein deutlicher Paradigmenwechsel ab: Die Wichtigkeit von quantitativen Ansätzen zur Evaluation von Mitralklappeninsuffizienzen wurde erkannt (Enriquez-Sarano, M. 2002; Grigioni, F. et al. 2001) und es wurden echokardiographische Messverfahren gefordert, die die nicht-invasive, objektive und möglichst untersucher-unabhängige Messung zum Beispiel von Regurgitationsvolumina ermöglichen (Bolger, A. F. et al. 1988; Davies, C. et al. 2001; Grayburn, P. A. et al. 1996; McCully, R. B. et al. 1994). Bereits Flachskampf et al. untersuchten in einer Studie verschiedene quantitative und semiquantitative Echoparameter, hier transösophageal erhoben (Flachskampf, F. A. et al. 1998), und verglichen diese gegen invasiv gemessene quantitative und semiquantitative Parameter. Es zeigte sich eine Unterlegenheit der

semiquantitativen Echoparameter in Bezug auf die invasiv gemessenen Regurgitationsvolumina.

Ein Verfahren, das genau den aktuellen Anforderungen, quantitativ und nicht-invasiv, entsprechen könnte, ist die in dieser Studie evaluierte *PVI*-Methode, die mit Hilfe des auf einem Matrix-Array-Schallkopf basierenden neu entwickelten Prototypen zum ersten Mal in einem größeren Patientenkollektiv gegen andere Methoden verglichen werden konnte.

Das wissenschaftliche Projekt sollte dabei besonders die technische Anwendbarkeit der neuen Matrix-Array-Schallkopf-Technik zur Erzeugung eines breiten Messstrahls sowie die klinische Anwendbarkeit und Genauigkeit der *PVI*-Methode im Vergleich zu existierenden Ultraschallmethoden und der MRT-Messung als Referenzmethode untersuchen.

Das Prinzip der *PVI*-Methode wurde bereits in den Experimenten von Buck et al. evaluiert (Buck, T. et al. 2000a; Buck, T. et al. 2000b). In der jetzt erfolgten In-vitro-Validierung des *PVI*-Prototypen-Systems fanden wir innerhalb des Messbereichs von 0,24 bis 0,57 cm<sup>2</sup> eine sehr gute Korrelation zwischen den Referenzwerten und den gemessenen Flussraten ( $r=0,98$ ), Regurgitationsvolumina ( $r=0,99$ ) und Klappenöffnungsflächen ( $r=0,95$ ) mit geringem Fehler. Innerhalb dieses Bereiches sollte also eine genaue Bestimmung der zu akquirierenden Parameter innerhalb üblicher Größenbereiche von Mitralklappeninsuffizienzen möglich sein. Insuffizienzen, die über dieses Maß hinausgehen, werden also in ihrer Quantifizierung schwierig sein, allerdings wird man diese im klinischen Alltag selten zu untersuchen haben (Enriquez-Sarano, M. et al. 1993; Zoghbi, W. A. et al. 2003).

Zu bedenken ist, dass die Ergebnisse an idealen Flussverhältnissen mit sauberen laminaren Flüssen ohne in vivo vorkommende Translationsbewegungen ermittelt wurden. Offene Fragen sind auch die sich aus den theoretischen Überlegungen abzuleitende Winkelunabhängigkeit der Methode sowie der Grad der Turbulenz, bei dem eine genaue Messung der Regurgitationsvolumens noch möglich ist. Eigene, bislang unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe bestätigen allerdings sowohl die Winkelunabhängigkeit als auch die Möglichkeit der Flussquantifikation in turbulenten Jets.

Die praktische Bedienung der Software, die voll in die übliche Bedienoberfläche des Echokardiographiesystems integriert war, stellte sich als sehr einfach dar und ist damit für den Einsatz in der klinischen Routine geeignet.

Die klinische Schweregradbestimmung bei Patienten mit MI erfolgt heute üblicherweise mit Hilfe der semiquantitativen Jetgrößen-Beurteilung im Farb-Doppler, weil diese auf nahezu jedem Echogerät verfügbar ist. Bislang wurde die Jetflächen-Methode gegen angiographische Graduierung nach Sellers et al. (Sellers, R. D. et al. 1964) oder

Abwandlungen evaluiert, wo sie immer eine gute Korrelation (Helmcke, F. et al. 1987; Maurer, G. et al. 1987; Miyatake, K. et al. 1986; Mohr-Kahaly, S. et al. 1989; Spain, M. G. et al. 1989) zeigte. Das verwundert nicht, da ja auf zwei völlig unterschiedlichen Wegen vergleichbare hämodynamische Prozesse dargestellt werden. Aber auch wenn der Ansatz, dass eine größere Jet-Fläche einer größeren Schwere der Klappenerkrankung entspricht, intuitiv einleuchtend erscheint, kann unsere Studie nur einen groben Zusammenhang zwischen der Jet-Ausdehnung und dem Regurgitationsvolumen feststellen. Weder die Jet-Länge ( $r=0,45$ ) noch die Jet-Fläche im Vierkammerblick ( $r=0,45$ ) korrelieren befriedigend mit den Referenzwerten. Auch das Verfahren nach Helmcke et al. (Helmcke, F. et al. 1987) ( $r=0,5$ ) lieferte keinen echten Hinweis auf die Schwere der Klappenerkrankung nach dem Regurgitationsvolumen. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse (Flachskampf, F. A. et al. 1998; Spain, M. G. et al. 1989). Um diesen Zusammenhang zu verstehen, muss man die Abhängigkeit der Erscheinung des Jets von sowohl den anatomischen und hämodynamischen Begebenheiten als auch von den technischen Eigenschaften der den Jet darstellenden Echogeräte betrachten. So erscheinen exzentrische Jets durch ihr „Anhaften“ an der Vorhofwand („Impinging“), wodurch der Fluss an kinetischer Energie verliert, oft kleiner, als man es für den Schweregrad erwarten würde (Chen, C. G. et al. 1991). Zwar gibt es einen Zusammenhang zwischen der Flussgeschwindigkeit – und damit dem transvalvulären Druckgradienten - durch das Klappenleck und der Größe des Jets (Simpson, I. A. et al. 1989), allerdings ist der nicht linear und zudem von der Viskosität des Blutes abhängig (Schmidt, A. et al. 2001). Auch führt ein linearer Anstieg der Klappenleckfläche nicht zu einem linearen Anstieg der Jetfläche (Simpson, I. A. et al. 1989). Einzig das Jet Momentum, berechnet aus der Flussrate x Flussgeschwindigkeit, ist ein Prädiktor der Jetgröße in einem freien, turbulenten Jet und sollte innerhalb des Jets in Analogie zum Impulserhaltungssatz konstant sein. Das Momentan ist in vivo allerdings nicht zu akquirieren (Thomas, J. D. et al. 1990).

McCully et al. deuteten an, dass der Zusammenhang zwischen der Jetfläche im Vierkammerblick und dem Regurgitationsvolumen von der der MI zugrunde liegenden Ätiologie abgänglich ist (McCully, R. B. et al. 1994). Bei funktioneller MI erzeugte ein geringeres Regurgitationsvolumen (bei McCully gemessen durch eine Variante der echokardiographischen Kontinuitätsmethode, deren Ergebnisse allerdings kritisch zu bewerten sind) eine größere Jetfläche als bei organischer MI.

Unsere Daten bescheinigen eher einen umgekehrten Zusammenhang: Bei vergleichbaren mittleren Regurgitationsvolumina ( $24,7 \pm 9,6$  ml in organischen gegen  $22,9 \pm 9,6$  ml in funktionellen MIs;  $p=0,64$ ) waren die mittleren Jetflächen bei funktionellen MIs kleiner ( $11,9 \pm 4,3$  cm<sup>2</sup> in organischen gegen  $8,4 \pm 4,4$  cm<sup>2</sup> in funktionellen MIs;  $p=0,06$ ).

Allerdings erreichten unsere Daten zum einen kein ausreichendes Signifikanzniveau, zum anderen hatten McCully et al. ein größeres Patientenkollektiv zur Verfügung (n=170). Zusätzlich zu den oben diskutierten Faktoren beeinflussen technische Faktoren wie Gain (Signalverstärkung), Pulswiederholfrequenz des Farb-Dopplers (Pulse repetition frequency, PRF) und die Schallkopffrequenz Jetgröße und –morphologie, was eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der Messungen erschwert (Hoit, B. D. et al. 1989). Diese Erfahrungen sind in die aktuellen Empfehlung der American Society of Echocardiography (ASE) bezüglich der Evaluation von Mitralklappeninsuffizienzen eingeflossen, die vom American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) als Richtlinie akzeptiert worden sind. Hierin heißt es, dass zwar der Grundsatz gelte, dass schwere MIs große Jets und geringe MI kleine Jets erzeugen, das alleinige Abschätzen oder Messen der Jetfläche zur Bestimmung des Schweregrades einer MI allerdings nicht empfohlen werden kann (Zoghbi, W. A. et al. 2003). Dennoch ist dieses Vorgehen immer noch weit verbreitet, was zum einen an der mangelnden Verfügbarkeit alternativer, quantitativer Echomethoden liegt. Zum anderen ist zumindest das reine Abschätzen der Jetfläche („Eyeballing“) aufgrund seines geringen Zeitbedarfs (*siehe Abb. 37*) im Vergleich zu den zeitlich aufwändigeren Messmethoden sehr attraktiv. Und auch wenn sich in Zukunft quantifizierende Methoden durchsetzen werden, wird die Jetflächen-Methode trotz ihrer Limitationen weiterhin in Gebrauch bleiben, vor allen Dingen aufgrund der exzellenten Sensitivität bezüglich der Detektion einer MI (Miyatake, K. et al. 1986; Spain, M. G. et al. 1989). Zum Beispiel wird sie weiterhin auf den portablen „Hand-Held“-Echogeräten (zum Beispiel Philips OptiGo) in der Diagnostik von akuten oder chronischen Mitralklappeninsuffizienzen eingesetzt werden, da die portablen Echogeräte der ersten Generation noch nicht den Einsatz quantitativer Methoden ermöglichen und vor allen Dingen zur orientierenden Beurteilung der linksventrikulären Funktion, zur Diagnose von Perikard- und Pleuraergüssen und zur Detektion von Klappenfehlern am Patientenbett eingesetzt werden (Fredson, S. et al. 2003).

Im Rahmen der Evaluation der Jet-Flächen-Methoden haben wir die immer wieder in die Diskussion gebrachte, aber nie wirklich evaluierte Messung des Jet-Volumens überprüft, und konnten zeigen, das kein direkter Rückschluss vom Jet-Volumen auf das Regurgitationsvolumen möglich ist ( $r=0,4$ ). Der Jet repräsentiert nicht das Rückflussvolumen, sondern ist eine von den oben genannten Faktoren abhängige Darstellung komplexer hämodynamischer Vorgänge.

Im Gegensatz zur Jetflächen-Methode hat sich die Messung der proximalen Jet-Weite als konsistenter gegenüber hämodynamischen Einflüssen wie der Flussrate oder dem Druckgradienten oder technischen Einflüssen erwiesen (Baumgartner, H. et al. 1991;

Zoghbi, W. A. et al. 2003). In der Leitlinie der ASE wird empfohlen, die Breite der Vena contracta in einem Echofenster möglichst parallel zu den Kommissuren (wie zum Beispiel in der parasternalen langen Achse) auszumessen (wovon wir leicht abwichen, indem wir im Vierkammerblick gemessen hatten). In einem unklaren Größenbereich der proximalen Jet-Weite zwischen 0,3 cm und 0,7 cm, wo es zu Überlappung der Schweregrade kommt, soll eine weitere Methode zur Bestätigung hinzugezogen werden, für Werte darunter könne man von einer MI Grad I, darüber von einer MI Grad III sprechen. Die Messung der PJW im Zweikammerblick wird nicht empfohlen, da es hier bereits bei milden MIs zu sehr breiten und damit den Schweregrad überschätzenden PJW komme.

Unsere Ergebnisse deuteten allerdings in eine andere Richtung: Die proximale Jet-Weite, gemessen im Vierkammerblick, korrelierte nicht gut mit dem Regurgitationsvolumen aus dem *MRT* ( $r=0,42$ ) in Widerspruch zu den Ergebnissen von Mele et al. (hier  $r=0,9$ ) (Mele, D. et al. 1995), allerdings wurden auch hier die Referenzwerte mit quantitativer Doppler-Analyse gewonnen. Interessanterweise lag unsere Korrelationen bei der Messung der PJW im Zweikammerblick mit  $r=0,62$  besser. Eine potentielle Erklärung hierfür könnte der in unserer Studie hohe Anteil an funktionellen MIs sein (die genaue Zusammensetzung der Patientenpopulation und der zugrunde liegenden Ätiologien wird bei Mele nicht beschrieben), die bei einer genaueren Analyse der Daten von einer Messung der PJW im Zweikammerblick erheblich mehr profitieren als die MIs organischer Genese. Diese lassen sich besser im Vierkammerblick quantifizieren. Die Ursache hierfür ist in der Klappenleckanatomie funktioneller MIs zu finden, da hier ein erheblicher Anteil der Regurgitation entlang der auseinanderweichenden Kommissuren der Mitralsegel verläuft, die im Vierkammerblick nicht adäquat darstellbar sind. Eine gute Übereinstimmung zeigen unsere Daten bezüglich der mittleren proximalen Jet-Breite ( $r=0,74$ ) mit den Daten von Hall et al. ( $r=0,85$ ), hier als biplane proximale Jet-Breite bezeichnet (Hall, S. A. et al. 1997). Das Patientenspektrum bei Hall et al. bestand zu 74% aus funktionellen MIs, im Vergleich zu 54% funktionellen MIs in unserer Studie. Allerdings gibt es in unserer Studie keinen wesentlichen Unterschied in der Korrelation bei funktioneller ( $r=0,75$ ) und organischer MI ( $r=0,74$ ). Die elliptisch angenommene proximale Jet-Fläche liefert die gleichen Korrelationen wie die mittlere proximale Jet-Weite, was aber nicht verwundert, da sie nur ein mathematisches Produkt aus den gleichen Einzelwerten ist. Dennoch muss auch hier ein Störfaktor bedacht werden: Die proximale Jet-Fläche basiert auf der Annahme eines elliptischen Klappenleckes, dessen Regurgitationsjet aus zwei orthogonalen Perspektiven dargestellt wird. Diese Vereinfachung birgt neue Ungenauigkeiten in sich, da Zwei- und Vierkammerblick nicht vollkommen orthogonal zueinander stehen. Erheblich bessere Ergebnisse finden wir bei der Multiplikation der proximalen Jet-Fläche mit dem VTI aus dem CW-Doppler-Signal der

Mitralklappeninsuffizienz ( $r=0,88$ ), allerdings mit einer leichten Überschätzung ( $y = 1,14x - 0,54$ ; mittlerer Fehler  $2,8 \pm 6$  ml). Zwei mögliche Faktoren für diese Überschätzung sind denkbar: zum einen die mögliche Überschätzung der mittleren Flussgeschwindigkeiten mit dem CW-Doppler. Schließlich berechnet man das Integral über die Geschwindigkeiten in dem Bereich, in dem der Fluss am schnellsten ist, was idealer Weise im Zentrum des hellen Geschwindigkeitsspektrums ist. Nach der Theorie der Vena contracta liegt in und kurz hinter der Läsion laminarer Fluss vor, in dessen Randbereich langsamere Flussgeschwindigkeiten vorherrschen sollten (Yoganathan, A. P. et al. 1988). Diese Überschätzung der Geschwindigkeiten sollte aber gering sein. Der andere Faktor ist die mögliche Überschätzung der Fläche. Das liegt an technischen Einschränkungen: Die laterale Auflösung des Farb-Dopplers ist nicht sehr hoch (Hoit, B. D. et al. 1989). Das führt zu einer breiteren Darstellung der Vena contracta als sie der Realität entspricht und damit Überschätzung der Fläche und des Gesamtflusses.

Besonders die Messung des Regurgitationsvolumens mit der proximalen Jet-Weite (Proximale Jet-Fläche  $\times$   $VTI_{CW}$ ) liefert gute Ergebnisse, allerdings ist sie mit im Schnitt benötigten  $3,7 \pm 0,2$  Minuten relativ zeitaufwändig, während die Messung der PJW im Vierkammerblick mit  $1,7 \pm 0,2$  Minuten weniger als die Hälfte Zeit in Anspruch nimmt. Gleiches gilt für den Zweikammerblick. Allerdings ist die Messung aus nur einem Schallfenster zu fehlerbehaftet.

Zwar ist die quantitative *Kontinuitätsmethode* eine bisherige Standardmethode zur Berechnung des Regurgitationsvolumens (in der englischsprachigen Literatur als „Quantitative Doppler“ bezeichnet), allerdings sind die Ergebnisse der Messung gegenüber der Bestimmung des Regurgitationsvolumens im MRT eher unbefriedigend, zeigten sie doch nur eine verhältnismäßig geringe Korrelation ( $r=0,54$ ,  $y = 0,75x + 3,9$ ,  $p < 0,05$  gegen 0 und PVI). Wir fanden eine leichte Unterschätzung mit einer mittleren Abweichung von  $-2 \pm 11,2$  ml, Standardfehler 11,1 ml. Hauptgründe für die schwache Korrelation können in der Vielzahl unterschiedlicher Messvorgänge gesehen werden. So bietet allein die Messung des Schlagvolumens mit der monoplanen Scheibchensummationsmethode verschiedene Fehlerquellen. Das Schlagvolumen kann aufgrund der nicht hinreichenden Beurteilbarkeit der Endokard-Grenzen sowohl unter- als auch überschätzt werden. Hier könnte die linksventrikuläre Kontrastechokardiographie hilfreich sein, um die Ergebnisse zu verbessern, allerdings wird sie aus Kosten- und Praktikabilitätsgründen häufig nicht angewendet. Bei der Messung des aortalen Ausstromvolumens wird eine runde Form des linksventrikulären Ausflustraktes angenommen. Allerdings unterliegt auch die während der Systole einer Dynamik. Zudem gehen Messfehler bei der Durchmesserbestimmung des LVOT mit dem Quadrat in die Gleichung

ein. Hier liegt damit eine mögliche Quelle für Unterschätzungen des Regurgitationsvolumens. Insgesamt ist diese Methode nicht geeignet, mit hinreichend hoher Genauigkeit Regurgitationsvolumina im klinischen Alltag zu bestimmen und damit auch ungeeignet, als Referenzmethode in klinischen Studien zu dienen.

Die *PISA*-Methode ist bis heute ein viel diskutierter Ansatz zur Flussquantifikation bei Mitralklappeninsuffizienz. Ursprünglich entwickelt als Methode zur Berechnung der Regurgitationsflussrate (Bargiggia, G. S. et al. 1991), konnte durch Erweiterung des Prinzips auch die effektive Regurgitationsfläche (Recusani, F. et al. 1991) und auch das Regurgitationsvolumen (Rivera, J. M. et al. 1992) bestimmt werden. Die Methode ist deshalb so interessant, da man mit ihr Flüsse ohne Umwege - wie zum Beispiel im Gegensatz zur Kontinuitätsmethode über mehrere Messschritte - an der Läsion messen kann. Die technischen Voraussetzungen stehen an nahezu jedem aktuellen Echo-Gerät zur Verfügung. Doch liegen auch der *PISA*-Methode vereinfachende hämodynamische Annahmen zu Grunde, die starken Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Dass die Methode immer noch nicht den Weg in den klinischen Alltag geschafft hat, zeigt sich auch in den Empfehlungen der ASE, in denen gegenüber der *PISA*-Methode ein eher abwartendes Verhalten auf weitere Studienergebnisse entgegen gebracht wird (Zoghbi, W. A. et al. 2003). Aktuell wird sie eher als komplementäres Verfahren gesehen.

Der Vorteil der *PISA*-Methode im Vergleich zu den bereits diskutierten liegt in der Möglichkeit zur Messung der Flussrate und der Ableitung anderer quantitativer Parameter am Klappenleck. Allerdings wird auch hier der Fluss nicht direkt, sondern über die proximale Flusskonvergenz bestimmt. Das ist der Grund, warum die Ergebnisse wenig befriedigend im Vergleich zur Messung des Regurgitationsvolumens aus dem *MRT* sind. Die Berechnung der mittelsystolischen Flussrate korreliert sowohl im hemisphärischen ( $r=0,53$ ) als auch im hemieliptischen Ansatz ( $r=0,63$ ) nur mäßig mit dem Referenzwert, leicht bessere Ergebnisse konnten mit der Berechnung des Regurgitationsvolumens (für hemisphärisches *PISA*  $r=0,59$  und für hemieliptisches *PISA* mit  $r=0,72$ ) erzielt werden, allerdings mit einer ausgeprägten Unterschätzung. Grundsätzlich sind die Ergebnisse mit dem hemieliptischen Ansatz signifikant besser als mit dem hemisphärischen Ansatz ( $p<0,05$ ).

Mögliche Einflussfaktoren sind die meist unregelmäßig geformten Klappenlecks sowie dynamischen Veränderungen des Lecks während der Systole (Enriquez-Sarano, M. et al. 1995; Hung, J. et al. 1999; Schwammenthal, E. et al. 1994; Shiota, T. et al. 1995; Yoganathan, A. P. et al. 1988). Allerdings scheint sich das proximale Flussfeld in ausreichender Entfernung zum Leck – zumindest unter idealen Flussbedingungen - einer gleichmäßigen geometrischen Form zu nähern. Dennoch ist, das zeigen unsere Daten, besonders in funktionellen Mitralklappeninsuffizienzen, bei denen die Klappenöffnung eine

eher schlitzförmige Form aufweist, das proximale Flussfeld durch einen hemielliptischen Ansatz deutlich besser repräsentiert. In vivo liegen zudem keine idealen Flussbedingungen vor, so dass davon auszugehen ist, dass sich keine idealen Halbkugeln oder Hemiellipsen im proximalen Flussfeld ausbilden können. Das liegt zum einen am systolischen Fluss in Richtung der linksventrikulären Ausstrombahn, der Einfluss auf die Flusskonvergenz haben wird, und zum anderen an Störeinflüssen durch die Seitenwand des Ventrikels. Diese Einflüsse werden größer, je geringer die Nyquist-Geschwindigkeit gewählt wurde und je höher das PISA damit wird. Eine mögliche Lösung dieser Probleme könnte eine genaue dreidimensionale Darstellung und Analyse des proximalen Flussfeldes erbringen (Flachskampf, F. A. et al. 1998; Hung, J. et al. 1999).

Die Wahl der Nyquist-Geschwindigkeit selbst führt zu Über- oder Unterschätzungen der Flussgeschwindigkeiten. Eine experimentelle Arbeit von Schwammenthal et al. demonstrierte dies an einem Hunde-Modell (Schwammenthal, E. et al. 1996). Sie zeigten, dass Flussgeschwindigkeiten in weiterer Entfernung von der Klappenöffnungsfläche über- und in der Nähe der Klappenöffnung unterschätzt werden, da sich die Konturen der Zonen gleicher Geschwindigkeiten in zunehmender Nähe zur Klappenöffnung abflachen, während die Flusskonvergenzzonen in weiterer Entfernung spitz ausgezogen werden. Nach Schwammenthal gab es einen Nyquist-Level, der das möglichst ideale PISA erzeugte. Dieser konnte anhand einer polynomischen Formel ermittelt werden („Inflation-Point“). Um einen dem klinischen Alltag näher kommenden Ansatz zu wählen, haben wir dieses beschriebene Problem mit der oben beschriebenen Radius-Optimierung gelöst, in dem wir das PISA zur Auswertung herangezogen haben, das im Vierkammerblick der Hemisphäre am nächsten kommt.

Zu einer Unterschätzung der Flussvolumina am Klappenleck kommt es, da in die PISA-Formel die durch den CW-Doppler ermittelte höchste Flussgeschwindigkeit am Klappenleck eingeht. Diese herrscht aber nur im Zentrum des Flusses vor. Im Schnitt ist von leicht geringeren Geschwindigkeiten innerhalb der Regurgitation auszugehen.

Einen komplexen Einfluss auf die proximale Flusskonvergenz hat die Dynamik der Flussverhältnisse. Sie ist abhängig von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. In den ersten Arbeiten zur PISA-Methode wurde die Dynamik überhaupt nicht berücksichtigt. Erst später wurde sie zur Betrachtung hinzugezogen. Die PISA-Methode in der hier diskutierten Form ist eine typische Single-Point-Methode. Als Ausgangspunkt für die Bewertung der Insuffizienz wird also nur ein Zeitpunkt der Systole herangezogen, der die gesamte Insuffizienz repräsentieren soll. Wir haben als Referenzpunkt die Mittsystole gewählt, da man zur Berechnung der abgeleiteten Parameter (EROA, Reg.-Vol.) die maximale Geschwindigkeit aus dem CW-Doppler-Signal heranzieht, die regelhaft mittsystolisch auftritt. In den bekannten Studien wurde in der Regel das größte PISA



herangezogen, allerdings meist unter der Annahme, dieses entspräche dem mittsystolischen PISA, was, wie die dynamischen M-Mode-PISAs zeigen, nicht in allen Fällen, insbesondere bei funktioneller MI, korrekt ist. Dadurch erklären sich Diskrepanzen mit unserer Studie.

Mit der gleichzeitigen Aufzeichnung der M-Mode-PISA-Profile über der Systole sind Einflüsse der Dynamik gut zu erklären. So zeigte sich die beste Korrelation des PISA-Regurgitationsvolumens mit dem Referenzwert aus dem *MRT* bei Patienten mit flachen M-Mode-PISA-Profilen (die am ehesten degenerative MIs repräsentierten). Das ist dadurch zu erklären, dass das PISA als Maß für die Flussrate zu jedem Zeitpunkt der Systole konstant war und damit das mittsystolische PISA repräsentativ für die Gesamtsystole war. Pathophysiologisch ist das am ehesten durch ein rigides Leck aufgrund degenerativer Veränderungen der Segel und des Mitralanulus zu erklären. Die schlechteste Korrelation wurde durch die PISA-Messungen bei konkavem M-Mode-Profil (in der Regel bei funktioneller MI) erreicht, da mittsystolisch ein sehr kleines PISA nicht repräsentativ für den gesamten Fluss sein kann. Pathophysiologisch erklärt sich das durch eine mittsystolisch auftretende Verringerung der Leckgröße durch die Ventrikelkontraktion (Levine, R. A. 2004; Otsuji, Y. et al. 2001). Die Korrelation für Patienten mit konvexem Profil (bei den anderen organischen MIs) lag in der Mitte, allerdings wurde hier die geringste Unterschätzung erreicht, am ehesten deshalb, weil die Überschätzung des Flusses durch das in der Systole größte gemessene PISA teilweise durch die Überschätzung der Flussgeschwindigkeiten in der KÖF durch den CW-Doppler ausgeglichen wird.

Als letztes muss der Einfluss technischer Faktoren auf die Darstellung des proximalen Flussfeldes diskutiert werden.

Eine Schwäche der PISA-Methode ist, dass Ungenauigkeiten in der Messung des proximalen Flussfeldes über das Quadrat in das Ergebnis mit eingehen (im Gegensatz zum Beispiel zu Proximalen Jetbreite (Roberts, B. J. et al. 2003)), so dass kleine Ungenauigkeiten bereits zu größeren Fehlern führen.

Wie oben beschrieben, basiert die PISA-Methode auf der Farb-Doppler-Darstellung der proximalen Fluss-Konvergenzzone. Damit unterliegt sie dem Dopplerfehler. Während man sich bei der Messung des hemisphärischen PISA auf die Höhenmessung beschränken kann, ist im hemielliptischen Ansatz die Messung der Breiten der PISAs wichtig. Hier kommt es in Abhängigkeit von der Breite der proximalen Flusskonvergenzzone zu einer Breitenunterschätzung, die im Dopplerfehler ihren Ursprung findet: Während bei zentral eingestelltem Klappenleck die Spitze des PISAs senkrecht zum Dopplerstrahl steht, liegen die Ränder des PISAs bereits in einem gewissen Winkel zum Dopplerstrahl. Der Dopplerfehler führt nun durch eine verkürzte Farbdarstellung der Breite zu einer

Unterschätzung des PISAs. Insgesamt ist jedoch die Unterschätzung der Regurgitationsvolumina im Vergleich zur hemisphärischen Berechnung geringer, so dass der Dopplerfehler bei hemielliptischen PISA einen geringeren Einfluss hat als die Unterschätzung durch die Annahme eines hemisphärischen proximalen Flussfeldes.

Im Gegensatz zu der eben diskutierten Single-Point-Auswertung eines PISAs dient als Grundlage zur Berechnung des Regurgitationsvolumens im M-Mode-PISA die Dynamik der proximalen Flusskonvergenz (Zeit-Integral-Methode). In der in dieser Studie verwendeten Weise wurde das M-Mode-PISA bislang nicht verwendet. Schwammenthal et al. verwendeten eine manuelle Digitalisierung der einzelnen PISA-Radii eines M-Mode-Profiles mit Hilfe eines Grafiktablets (Schwammenthal, E. et al. 1994). Das Prinzip, über den Umweg der Akquisition eines M-Mode-Volumens mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode direkt mit dem Echosystem das mittlere PISA-Radius-Quadrat zu erhalten, ist bislang in der Literatur nicht beschrieben worden. Der Mittelwert wurde aus zwanzig Einzelwerten ermittelt, was allerdings als ausreichend erscheint.

Das *M-Mode-PISA* zeigte eine deutlich bessere Korrelation zum Referenzregurgitationsvolumen aus dem *MRT* als die oben diskutierten Methoden ( $r=0,92$ ). Zum anderen ist sie konsistenter bezüglich der Ätiologie als die anderen PISA-Ansätze (konkaves M-Mode-PISA-Profil  $r=0,96$ ; konvex  $r=0,97$ ; flach  $r=0,97$ ). Allerdings kommt es immer noch zu einer Unterschätzung (mittlere Abweichung betrug  $-4,0 \pm 3,6$  ml (Standardfehler 3 ml). Diese lässt sich am ehesten mit der Verwendung der hemisphärischen PISA-Formel als Grundlage für die Berechnung des Regurgitationsvolumens erklären, deren Limitationen bereits oben ausführlich diskutiert wurden. Das Prinzip des M-Mode-PISAs kann allerdings nicht auf die hemielliptische PISA-Formel erweitert werden, da in der eindimensionalen M-Mode-Aufzeichnung die Akquisition der Breitendurchmesser nicht möglich ist.

Um ein möglichst genaues M-Mode-PISA zu akquirieren, ist es erforderlich, den M-Mode-Cursor während der gesamten Systole im Zenith des PISAs zu halten. Das ist durch mögliche Translationsbewegungen erschwert, so dass hier eine mögliche Ursache für Unterschätzungen zu finden ist.

Als einzige Methode im Spektrum der getesteten Verfahren ermöglicht die neue *PVI*-Methode eine direkte Quantifikation des Regurgitationsvolumen im laminaren Anfangsteil des Regurgitationsjets. Uns lag erstmalig ein Prototypensystem vor, das das bereits evaluierte Prinzip in ein handelsübliches Echokardiographiesystem implementierte und so der klinischen Anwendung annäherte.

Das Prototypensystem lieferte gute Ergebnisse bezüglich der Bestimmung des Regurgitationsvolumens gegenüber der Referenzmethode ( $r=0,88$  mit guten Übereinstimmungswerten  $-0,1 \pm 4,6$  ml, Standardfehler 4,3 ml). Nach Elimination zweier

Ausreißer verbesserten sich die Ergebnisse noch einmal deutlich und machten die *PVI*-Methode zur genauesten in dieser Studie ( $r=0,94$ , mittlerer Fehler:  $0,1 \pm 3$  ml; Standardfehler 3 ml).

Die Vorteile der Methode liegen in der direkten Messung am Klappenleck (im Gegensatz zu allen anderen oben beschriebenen Methoden, die Epiphänome der Regurgitation zur Quantifizierung nutzen) und der Unabhängigkeit von der Klappenleckgeometrie in den oben beschriebenen Grenzen des Messbereiches. Zudem wird die Dynamik der Regurgitation berücksichtigt (Zeit-Integral-Methode). Außerdem ist die Methode, zumindest nach den theoretischen Überlegungen und wie bislang noch unveröffentlichte Ergebnisse zeigten, winkelunabhängig, im Gegensatz zu den auf dem reinen Doppler-Effekt basierenden Methoden.

Der erste Ausreißer zeigt eine aktuelle Limitation des Prototypensystems: Die effektive Regurgitationsfläche der Mitralklappeninsuffizienz überschritt die durch den weiten Dopplerstrahl maximal messbare Fläche. Das gemessene Ergebnis von  $0,6 \text{ cm}^2$  zeigt also die maximale Strahlbreite in der Tiefe der Vena contracta an.

Der zweite Ausreißer zeigt eine andere aktuelle Limitation der Methode an, die in der Notwendigkeit liegt, in zwei Schritten, Kalibration und Messung, das Regurgitationsvolumen zu akquirieren. Im vorliegenden Fall war das Spektrum des Kalibrationsstrahls schwächer als das Spektrum des Messstrahls. Der Kalibrationskoeffizient war damit relativ zu klein, was zu einer Überschätzung von effektiver Klappenöffnungsfläche und Regurgitationsvolumen führte.

Die Bedienbarkeit des Systems stellte sich als sehr einfach dar, so dass auch hier eine Routine-Verwendung außerhalb des reinen wissenschaftlichen Rahmens denkbar wäre. Die notwendige Akquisition zweier Signale, dem Kalibrations- und Messsignal, ist allerdings noch sehr aufwändig und auch, wie bereits beschrieben, als mögliche Fehlerquelle zu sehen. Wichtig war es, Kalibrations- und Messsignale vergleichbarer Intensität zu erzeugen. Es musste also die Platzierung des Sample-Volumens möglichst exakt übereinstimmen.

Nicht immer war es möglich, perfekte laminare Doppler-Spektren zu erhalten. Die Ergebnisse schienen davon aber unbeeinflusst. In weiteren Studien gilt es zu untersuchen, wie turbulent der Jet bereits sein darf, um noch hinreichend genaue Ergebnisse bezüglich des Regurgitationsvolumens zu liefern. Bislang ist unklar, wie genau die Turbulenzen das Zurückwerfen der Doppler-Power beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Studie sowie von noch nicht publizierten Experimenten zeigen eine gute Robustheit gegenüber turbulenten Anteilen im Flusssignal.

Wir haben die Flussquantifikation mittels kernspintomographischer Flussanalyse aus Phase-Velocity-Maps als Referenzmethode herangezogen. Damit liegt die erste Studie

vor, die verschiedene echokardiographische Methoden untereinander in einer größeren Patientenzahl an einem unabhängigen, nicht-invasiven Standard evaluiert hat.

Bisherige Untersuchungen verglichen MRT-Messungen mit invasiven Messungen im Herzkatheter (Hundley, W. G. et al. 1995) oder überprüften andere Echo-Methoden (Kizilbash, A. M. et al. 1998). Hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung. Auch aktuellere Studien (Kon, M. et al. 2004; Westenberg, J. et al. 2005) bestätigen eine gute Genauigkeit der Flussquantifikation bei Mitralklappeninsuffizienz. Eine Evaluation der Genauigkeit an einem in-vitro- oder kontrolliertem In-vivo-Modell steht allerdings bislang aus. Dennoch scheint aktuell ein Konsens über die Genauigkeit der MRT-Messung zu herrschen, so dass eine Akzeptanz der MRT-Flussmessung als Referenzstandard gerechtfertigt ist.

*Zukünftige Entwicklungen:* Unsere Studie hat die Funktionalität und Überlegenheit der neuen *PVI*-Methode gegenüber herkömmlichen Methoden zur Flussquantifikation sowohl im In-vitro-Versuch als auch in einer klinischen Studie belegt.

Wichtige Schritte in der Weiterentwicklung des Prototypens müssen noch erfolgen, um eine Erhöhung der klinischen Praktikabilität und Einsatzfähigkeit zu erreichen. So könnte durch eine Erweiterung der Doppler-Strahl-Weite die Quantifikation noch höhergradiger Mitralklappeninsuffizienzen über das aktuelle Spektrum hinaus ermöglicht werden.

Eine direkte Umsetzung der Technologie auf aktuelle 3D-Matrix-Schallköpfe wäre denkbar, da die *PVI*-Technologie ihrerseits auf einer solchen Technologie zweidimensional angeordneter Piezokristalle basiert, wenn auch aktuell mit einer kleineren Matrix.

Ein weiterer Entwicklungsschritt wird in der gleichzeitigen Verarbeitung des Kalibrations- und des Messsignals bestehen („Dual Processing“). Dadurch würde die Akquisitionszeit halbiert werden und die mögliche Fehlerquelle, dass die beiden Signale nicht an exakt der gleichen Position erzeugt wurden, ausgeschaltet werden.

Eine Verbesserung des Auto-Tracings der akquirierten Doppler-Spektren würde die Auswertung beschleunigen und noch unempfindlicher gegenüber Fehler machen. Somit wäre auch ein System vorstellbar, dass die Vena contracta innerhalb einer Region-of-interest selbständig aufsucht und dort völlig automatisiert eine Quantifizierung der Flüsse durchführt.

Ein breiter klinischer Einsatz dieser Methode als sicheres und einfaches Instrument zur Messung des Regurgitationsvolumens würde die Durchführung neuer Studien zum prä- und postoperativen Outcome von Patienten mit hohen Fallzahlen ermöglichen, wie sie bislang von Grigioni et al. (303 Patienten, (Grigioni, F. et al. 2001)) und Enriquez-Sarano et al. (456 Patienten, (Enriquez-Sarano, M. et al. 2005)) durchgeführt wurden, hier

allerdings mit der PISA- und der Kontinuitätsmethode als echokardiographische Quantifizierungsmethoden.

Mit solchen Studien wäre es langfristig gesehen möglich, die Prognose- und Verlaufparameter auf wenige Kriterien, wie die effektive Klappenöffnungsfläche, das Regurgitationsvolumen oder die Regurgitationsfraktion, zu stützen. Die aktuelle Einteilung der Schweregrade mit Hilfe mehrerer, komplementär erhobener semiquantitativer Parameter, könnte abgelöst werden.

Denkbar wären Anwendungen der *PVI*-Methode auf andere Fragestellungen: So wäre eine genaue Bestimmung der Klappenöffnungsfläche bei Klappenstenosen denkbar. Auch eine intraluminale Anwendung zur Messung von Flüssen innerhalb der Konorarterien oder in anderen Gefäßabschnitten ist vorstellbar.

## **5 SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Wir konnten zeigen, dass die Flussquantifizierung mit dem *PVI*-Prototypen allen anderen untersuchten echokardiographischen Methoden im Vergleich zur Messung im *MRT* als Referenzmethode überlegen war.

Wir konnten zeigen, dass sich das *PVI*-Prototypensystem vollständig in ein Routine-Echokardiographiesystem implementieren lässt und damit grundsätzlich für den Einsatz in der klinischen Routine geeignet ist. Das wird durch den noch hohen zeitlichen Aufwand erschwert. Künftige technische Entwicklung werden diesen Nachteil beheben können.

Unsere Studie zeigt die Überlegenheit der Zeit-Integral-Methoden (*PVI*, *M-Mode-PISA*) gegenüber den Single-Point-Methoden (Jetfläche, *PISA*, Proximale Jet-Breite) in der Genauigkeit der Schweregradbestimmung bei *MI*. Sie sind konsistenter gegenüber den dynamischen Veränderungen am Klappenleck, die in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie der *MI* in unterschiedlicher Weise Einfluss auf die Genauigkeit der Messmethoden haben.

Einzig die *PVI*-Methode als direkte Messung am Klappenleck ist unabhängig von der Klappenleckgeometrie und vereinfachenden hämodynamischen Annahmen, so dass sie das Potential hat, herkömmliche Methoden zur Schweregradbestimmung abzulösen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die echokardiographische Flussquantifizierung zur quantitativen Schweregradbestimmung bei Mitralklappeninsuffizienzen (MI) ist technisch schwierig. Bislang dienen im klinischen Alltag semiquantitative Parameter der Schweregradbeurteilung, die ihrerseits in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt sind. Bereits existierende echokardiographisch zu akquirierende quantitative Parameter haben den Einzug in den klinischen Alltag nicht geschafft, da sie zum einen aufwändig in der Erfassung sind und zum anderen auf vereinfachenden hämodynamischen Annahmen basieren, die die Genauigkeit der Messungen einschränken.

Mit der *Power-Velocity-Integral*-Methode (*PVI*) wird erstmalig ein Verfahren vorgestellt, das, basierend auf der Analyse des mittels Pulsed-Wave-Doppler akquirierten Doppler-Power-Spektrums der mitralen Regurgitation, die Messung von Regurgitationsvolumina direkt und ohne vereinfachende hämodynamische Annahmen am Klappenleck ermöglicht. Diese Technologie wurde in ein Prototypen-System, bestehend aus einem speziellen Matrix-Schallkopf und der dazugehörigen Analyse-Software, in einem handelsüblichen Echokardiographie-Gerät implementiert.

Ziel dieser Studie war es, die Funktionalität dieses Prototypen-System in vitro in einem Flussmodell sowie in vivo im klinischen Alltag im Vergleich zu herkömmlichen Methoden (*Jetfläche*, *Kontinuitätsmethode*, *proximale Jet-Breite*, *PISA*, *M-Mode-PISA*) gegenüber der Messung des Regurgitationsvolumens mittels Magnetresonanztomographie (*MRT*) als Referenzmethode zu evaluieren. Zudem sollte die klinische Anwendbarkeit anhand des notwendigen Zeitaufwandes überprüft werden.

24 Patienten mit mindestens milder MI wurden untersucht. Es zeigte sich eine gute Korrelation der mit *PVI* gemessenen Regurgitationsvolumina gegenüber den Referenzwerten aus dem *MRT*. Vergleichbare Ergebnisse lieferte nur die *M-Mode-PISA*-Methode. Die *Jetfläche*, *PISA* und die *proximale Jetbreite* waren den anderen Methoden unterlegen. Es zeigte sich, dass die Genauigkeit der einzelnen Methoden stark abhängig von der jeweiligen Ätiologie der MI ist. Nur das *PVI*-Prinzip blieb unbeeinflusst. Der Einsatz des *PVI*-Prototypens zur Flussquantifikation ist bislang vergleichsweise zeitaufwändig, hier sind die semiquantitativen Methoden überlegen. Die vorhandenen Nachteile ließen sich allerdings durch eine technische Weiterentwicklung des Prototypen-Systems leicht ausgleichen.

Mit der *PVI*-Technik liegt eine viel versprechende Methode zur direkten Flussquantifikation bei MI vor, die aufgrund der hohen Genauigkeit der Messung des Regurgitationsvolumens sowie der Unabhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie der MI anderen echokardiographischen Methoden zur Schweregradeinteilung überlegen ist.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Angelsen, B. A. J. (1980): A theoretical study of the scattering of ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng* BME-27, 61-67.
2. Ascione, L., De Michele, M., Accadia, M., Rumolo, S., Damiano, L., Guarini, P., D'Andrea, A., Tucillo, B. (2004): Accuracy and feasibility of a simplified approach to assess the regurgitant orifice area in patients with mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 20, 95-100.
3. Avierinos, J. F., Gersh, B. J., Melton III, L. J., Bailey, K. R., Shub, C., Nishimura, R. A., Tajik, A. J., Enriquez-Sarano, M. (2002): Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 106, 1355-1361.
4. Bargiggia, G. S., Bertucci, C., Recusani, F., Raisaro, A., De Servi, S., Valdez-Cruz, L. M., Sahn, D. J., Tronconi, L. (1989): A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography - validation studies at cardiac catheterization. *Circulation* 80, 1287-1292.
5. Bargiggia, G. S., Tronconi, L., Sahn, D. J., Recusani, F., Raisaro, A., De Servi, S., Valdez-Cruz, L. M., Montemartini, C. (1991): A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 84, 1481-1489.
6. Baumgartner, H., Schima, H., Kuhn, P. (1991): Value and limitations of proximal jet dimensions for the quantitation of valvular regurgitation: an in vitro study using Doppler flow imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 4, 57-66.
7. Bland, J. M. and Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
8. Blumlein, S., Bouchard, A., Schiller, N. B., Dae, M., Byrd III, B. F., Ports, T., Botvinick, E. H. (1986): Quantitation of mitral regurgitation by Doppler echocardiography. *Circulation* 74, 306-314.
9. Bolger, A. F., Eigler, N. L., Maurer, G. (1988): Quantifying valvular regurgitation - Limitations and inherent assumptions of Doppler techniques. *Circulation* 78, 1316-1318.
10. Bonow, R. O., Carabello, B., de Leon, A. C., Edmunds, H. J. jr., Fedderly, B. J., Freed, M. D., Gaasch, W. H., McKay, C. R., Nishimura, R. A., O'Gara, P. T., O'Rourke, R. A., Rahimtoola, S. H., Ritchie, J. L., Cheitlin, M. D., Eagle, K. A., Gardner, T. J., Garson, A. jr., Gibbons, R. J., Russel, R. O., Ryan, T. J., Smith, S. C. jr. (1998): Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation* 98, 1949-1984.
11. Boote, E. J. and Zagzebski, J. A. (1988): Performance tests of Doppler ultrasound equipment with a tissue and blood-mimicking phantom. *J Ultrasound Med* 7, 137-147.
12. Braunwald, E. (1992): Heart disease - a textbook of cardiovascular medicine. 4<sup>th</sup> Edition

13. Buck, T., Mucci, R. A., Guerrero, J. L., Holmvang, G., Handschumacher, M. D., Levine, R. A. (2000a): Flow quantification in valvular heart disease based on the integral of backscattered acoustic power using Doppler ultrasound. *Proceedings of the IEEE* 88, 307-330.
14. Buck, T., Mucci, R. A., Guerrero, J. L., Holmvang, G., Handschumacher, M. D., Levine, R. A. (2000b): The power-velocity integral at the vena contracta - a new method for direct quantification of regurgitant volume flow. *Circulation* 102, 1053-1061.
15. Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Mucci, R. A., Erbel, R., Levine, R. A. (2005): Broad-Beam Spectral Doppler Sonification of the Vena Contracta Using Matrix-Array Technology - A New Solution for Semi-Automated Quantification of Mitral Regurgitant Flow Volume and Orifice Area. *J Am Coll Cardiol* 45, 770-779.
16. Buck, T., Plicht, B., Wenzel, R. R., Hunold, P., Erbel, R. (2002): Echocardiographic flow quantification for the evaluation of severity of valvular regurgitation. *Herz* 27, 254-268.
17. Chen, C. G., Koschyk, D., Brockhoff, C., Heik, S., Hamm, C., Bleifeld, W., Kupper, W. (1993): Noninvasive estimation of regurgitant flow rate and volume in patients with mitral regurgitation by Doppler color mapping of accelerating flow field. *J Am Coll Cardiol* 21, 374-383.
18. Chen, C. G., Thomas, J. D., Anconina, J., Harrigan, P., Mueller, L., Picard, M. H., Levine, R. A., Weyman, A. E. (1991): Impact of impinging wall jet on color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation* 84, 712-720.
19. Condado, J. A. and Velez-Gimon, M. (2003): Catheter-based approach to mitral regurgitation. *J Interv Cardiol* 16, 523-534.
20. Croft, C. H., Lipscomb, K., Mathis, K., Firth, B. G., Nicod, P., Tilton, G., Winniford, M. D., Hillis, L. D. (1984): Limitations of qualitative angiographic grading in aortic or mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 53, 1593-1598.
21. Davies, C. and Sahn, D. J. (2001): Detection and significance of subclinical mitral regurgitation by colour Doppler techniques. *Heart* 85, 369-370.
22. Desjardins, V. A., Enriquez-Sarano, M., Tajik, A. J., Bailey, K. R., Seward, J. B. (1996): Intensity of murmurs correlates well with severity of valvular regurgitation. *Am J Med* 100, 146-156.
23. Enriquez-Sarano, M. (2002): Timing of mitral valve surgery. *Heart* 87, 79-85.
24. Enriquez-Sarano, M., Avierinos, J. F., Messika-Zeitoun, D., Detaint, D., Capps, M., Nkomo, V., Scott, C., Schaff, H. V., Tajik, A. J. (2005): Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N. Engl. J Med.* 352, 875-883.
25. Enriquez-Sarano, M., Bailey, K. R., Seward, J. B., Tajik, A. J., Krohn, M. J., Mays, J. M. (1993): Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 87, 841-848.
26. Enriquez-Sarano, M., Miller, F. A., Hayes, S. N., Bailey, K. R., Tajik, A. J., Seward, J. B. (1995): Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Coll Cardiol* 25, 703-709.



27. Evans, J. M., Skidmore, R., and Wells, P. N. T.: A new technique to measure blood flow using Doppler ultrasound. In: Evans, J. A. (Hrsg.): *Physics in Medical Ultrasound*. S. 141-144. London: Institute of Physical Sciences in Medicine
28. Flachskampf, F. A., Frieske, R., Engelhard, B., Grenner, H., Frielingsdorf, J., Beck, F., Reineke, T., Thomas, J. D., Hanrath, P. (1998): Comparison of transoesophageal Doppler methods with angiography for evaluation of the severity of mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 11, 882-892.
29. Fredson, S., Neithardt, G., Thomas, P., Lickerman, A., Radzienda, M., DeCara, J. M., Lang, R. A., Spencer, K. T. (2003): Unsuspected clinically important findings detected with a portable ultrasound device in patients admitted to a general medicine service. *J Am Soc Echocardiogr* 16, 901-905.
30. Fujita, N., Chazouilleres, A. F., Hartiala, J. J., O'Sullivan, M., Heidenreich, P., Kaplan, J. D., Sakuma, H., Foster, E., Caputo, G. R., Higgins, C. B. (1994): Quantification of mitral regurgitation by velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 23, 951-958.
31. Grayburn, P. A. and Peshock, R. M. (1996): Noninvasive quantification of valvular regurgitation. *Circulation* 94, 119-121.
32. Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr, K. J., Bailey, K. R., Tajik, A. J. (2001): Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 103, 1759-1764.
33. Grossmann, G., Giesler, M., Stein, M., Kochs, M., Höher, M., Hombach, V. (1998): Quantification of mitral and tricuspid regurgitation by the proximal flow convergence method using two-dimensional colour Doppler and colour Doppler M-mode: Influence of the mechanism of regurgitation. *Int J Cardiol* 66, 299-307.
34. Hall, S. A., Brickner, M. E., Willet, D. L., Irani, W. I., Afridi, I., Grayburn, P. A. (1997): Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 95, 636-642.
35. Hayek, E., Gring, C. N., Griffin, B. P. (2005): Mitral valve prolapse. *Lancet* 365, 507-518.
36. Helmcke, F., Nanda, N. C., Hsiung, M. C., Soto, B., Adey, C. K., Goyal, R. G., Gatewood, R. P. (1987): Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 75, 175-183.
37. Hoit, B. D., Jones, M., Eidbo, E. E., Elias, W., Sahn, D. J. (1989): Sources of variability for Doppler color flow mapping of regurgitant jets in an animal model of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 13, 1631-1636.
38. Hopmeyer, J., He, S., Thorvig, K. M., McNeil, E., Wilkerson, P. W., Levine, R. A., Yoganathan, A. P. (1998): Estimation of mitral regurgitation with a hemielliptic curve-fitting algorithm: in vitro experiments with native mitral valves. *J Am Soc Echocardiogr* 11, 322-331.
39. Hottinger, C. F. and Meindl, J. D. (1979): Blood flow measurements using the attenuation compensated flowmeter. *Ultrasonic Imag* 1, 1-15.
40. Hundley, W. G., Li, H. F., Willard, J. E., Landau, C., Lang, R. A., Meshack, B. M., Hillis, L. D., Peshock, R. M. (1995): Magnetic resonance imaging assessment of

the severity of mitral regurgitation: comparison with invasive techniques. *Circulation* 92, 1151-1158.

41. Hung, J., Otsuji, Y., Handschumacher, M. D., Schwammenthal, E., Levine, R. A. (1999): Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation - physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *J Am Coll Cardiol* 33, 545.
42. Kizilbash, A. M., Hundley, W. G., Willett, D. L., Franco, F., Peshock, R. M., Grayburn, P. A. (1998): Comparison of quantitative Doppler with magnetic resonance imaging for assessment of the severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 81, 792-795.
43. Kon, M., Myerson, S., Moat, N., Pennell, D. (2004): Quantification of regurgitant fraction in mitral regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: comparison of techniques. *J Heart Valve Dis* 13, 600-607.
44. Levine, R. A. (2004): Dynamic mitral regurgitation--more than meets the eye. *N. Engl. J Med.* 351, 1681-1684.
45. Levine, R. A., Triulzi, M. O., Harrigan, P., Weyman, A. E. (1987): The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 75, 756-767.
46. Loogen, F. (1965): Diagnostische Synopsis und Operationsindikation der Herzklappeninsuffizienz. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 31, 215-229.
47. Maurer, G., Czer, L. S. C., Chaux, A., Bolger, A. F., DeRobertis, M., Resser, K., Kass, R. M., Lee, M. E., Matloff, J. M. (1987): Intraoperative Doppler color flow mapping for assessment of valve repair for mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 60, 333-337.
48. McCully, R. B., Enriquez-Sarano, M., Tajik, A. J., Seward, J. B. (1994): Overestimation of severity of ischemic/functional mitral regurgitation by color Doppler jet area. *Am J Cardiol* 74, 790-793.
49. Mele, D., Vandervoort, P. M., Palacios, I., Rivera, J. M., Dinsmore, R. E., Schwammenthal, E., Marshall, J. E., Weyman, A. E., Levine, R. A. (1995): Proximal jet size by Doppler color flow mapping predicts severity of mitral regurgitation. *Circulation* 91, 746-754.
50. Miyatake, K., Izumi, S., Okamoto, M., Kinoshita, N., Asonuma, H., Nakagawa, H., Yamamoto, K., Takamiya, M., Sakakibara, H., Nimura, Y. (1986): Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 7, 82-88.
51. Mo, L. and Cobbold, R. (1992): A unified approach to modeling the backscattered Doppler ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng* 39, 450-461.
52. Mohr-Kahaly, S., Erbel, R., Zenker, G., Drexler, M., Wittlich, N., Schaudig, M., Bohlander, M., Esser, M., Meyer, J. (1989): Semiquantitative grading of mitral regurgitation by color-coded Doppler echocardiography. *Int J Cardiol* 23, 223-230.
53. Otsuji, Y., Handschumacher, M. D., Liel-Cohen, N., Tanabe, H., Jiang, L., Schwammenthal, E., Guerrero, J. L., Nicholls, L. A., Vlahakes, G. J., Levine, R. A. (2001): Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular

- dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 37, 641-648.
54. Otsuji, Y., Handschumacher, M. D., Schwammenthal, E., Jiang, L., Song, J. K., Guerrero, J. L., Vlahakes, G. J., Levine, R. A. (1997): Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 96, 1999-2008.
  55. Recusani, F., Bargiggia, G. S., Yoganathan, A. P., Raisaro, A., Bertucci, C., Gallati, M., Moises, V. A., Simpson, I. A., Tronconi, L., Sahn, D. J. (1991): A new method for quantification of regurgitant flow rate using color flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice: an in vitro study. *Circulation* 83, 594-604.
  56. Reynen, K. and Daniel, W. G.: Erworbene Herzklappenfehler. In: Alexander, K., Daniel, W. G., Diener, H., Freund, M., Köhler, H., Matern, S., Maurer, H. H., Michel, B. A., Nowak, D., Risler, T., Schaffner, A., Scherbaum, W. A., Sybrecht, G. W., Wolfram, G., and Zeitz, M. (Hrsg.): 1. Aufl. Thiemes Innere Medizin. S. 1123-1144. Stuttgart, New York: Thieme Verlag
  57. Rivera, J. M., Vandervoort, P. M., Thoreau, D. H., Levine, R. A., Weyman, A. E., Thomas, J. D. (1992): Quantification of mitral regurgitation with the proximal flow convergence method: A clinical study. *Am Heart J* 124, 1289-1296.
  58. Roberts, B. J. and Grayburn, P. A. (2003): Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 16, 1002-1006.
  59. Rokey, R., Sterling, L. L., Zoghbi, W. A., Sartori, M. P., Limacher, M. C., Kuo, L. C., Quinones, M. A. (1986): Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 7, 1273-1278.
  60. Rossi, A., Dujardin, K. S., Bailey, K. R., Seward, J. B., Enriquez-Sarano, M. (1998): Rapid estimation of regurgitant volume by the proximal isovelocity surface area method in mitral regurgitation: can continuous-wave Doppler echocardiography be omitted? *J Am Soc Echocardiogr* 11, 138-148.
  61. Sahn, D. J. (1988): Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 12, 1354-1365.
  62. Schiller, N. B., Acquatella, H., Ports, T. A., Drew, D., Goerke, J., Ringertz, H., Silverman, N. H., Brundage, B., Botvinick, E. H., Boswell, R., Carlsson, E., Parmley, W. W. (1979): Left ventricular volume from paired biplane 2D echocardiography. *Circulation* 60, 547-555.
  63. Schmidt, A., Pazin-Filho, A., Almeida-Filho, O. C., Gallo-Júnior, L., Marin-Neto, J. A., Maciel, B. C. (2001): Effects of blood viscosity on proximal flow convergence calculations of regurgitant flow rate and jet dimensions as evaluated by color Doppler flow mapping: an in vitro study. *J Am Soc Echocardiogr* 14, 569-579.
  64. Schwammenthal, E., Chen, C., Benning, F., Block, M., Breithardt, G., Levine, R. A. (1994): Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area - physiologic

- application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing. *Circulation* 90, 307-322.
65. Schwammenthal, E., Chen, C., Giesler, M., Sagie, A., Guerrero, J. L., Vazquez de Prada, J. A., Hombach, V., Weyman, A. E., Levine, R. A. (1996): New method for accurate calculation of regurgitant flow rate based on analysis of Doppler flow maps of the proximal flow field - validation in a canine model of mitral regurgitation with initial application in patients. *J Am Coll Cardiol* 27, 161-172.
  66. Sellers, R. D., Levy, M. J., Amplatz, K., Lillehei, C. W. (1964): Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* 14, 437-447.
  67. Shiota, T., Jiones, M., Teien, D. E., Yamada, I., Passafini, A., Ge, S., Sahn, D. J. (1995): Dynamic change in mitral regurgitant orifice area: comparison of Doppler echocardiographic and electromagnetic flowmeter-based methods in a chronic animal model. *J Am Coll Cardiol* 26, 528-536.
  68. Shung, K. K., Sigelmann, R. A., Reid, J. M. (1976): Scattering of ultrasound by blood. *IEEE Trans Biomed Eng* 23, 460-467.
  69. Sigelmann, R. A. and Reid, J. M. (1973): Analysis and measurements of ultrasound backscattering from an ensemble of scatterers excited by sine-wave bursts. *J Acoust Soc Am* 53, 1351.
  70. Simpson, I. A., Valdez-Cruz, L. M., Sahn, D. J., Murillo, A., Tamura, T., Chung, K. J. (1989): Doppler color flow mapping of simulated in vitro regurgitant jets: Evaluation of the effects of orifice size and hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 13, 1195-1207.
  71. Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., Lehmann, B., Benjamin, E. J. (1999): Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83, 897-902.
  72. Spain, M. G., Smith, M. D., Grayburn, P. A., Harlamert, E. A., DeMaria, A. N. (1989): Quantitative Assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging: angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 13, 585-590.
  73. Switzer, D. F., Yoganathan, A. P., Nanda, N. C., Woo, Y.-R., Ridgway, A. J. (1987): Calibration of color Doppler flow mapping during extreme hemodynamic conditions in vitro: a foundation for a reliable quantitative grading system for aortic incompetence. *Circulation* 75, 837-846.
  74. Thomas, J. D., Liu, C.-M., Flachskampf, F. A., O'Shea, J. P., Davidoff, R., Weyman, A. E. (1990): Quantification of jet flow by momentum analysis: an in vitro color Doppler flow study. *Circulation* 81, 247-259.
  75. Tokushima, T., Reid, C. L., Hata, A., Gardin, J. M. (2001): Simple method for estimating regurgitant volume with use of a single radius for measuring proximal isovelocity surface area: an in vitro study of simulated mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 14, 104-113.

76. Tribouilloy, C. M., Enriquez-Sarano, M., Schaff, H. V., Orszulak, T. A., Kent, R., Tajik, A. J., Frye, R. L. (1999): Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 99, 400-405.
77. Utsunomiya, T., Ogawa, T., Doshi, R., Patel, D., Quan, M., Henry, W. L., Gardin, J. M. (1991): Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and machine factors. *J Am Coll Cardiol* 17, 1103-1111.
78. Westenberg, J., Dornboss, J., Versteegh, M., Bax, J., van der Geest, R., de Roos, A., Dion, R., Reiber, J. (2005): Accurate quantitation of regurgitant volume with MRI in patients selected for mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 462-466.
79. Yoganathan, A. P., Cape, E. G., Sung, H. W., Williams, F. P., Jimoh, A. (1988): Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol* 12, 1344-1353.
80. Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Quinones, M. A., Rakowski, H., Stewart, W. J., Waggoner, A., Weissman, N. J. (2003): Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 16, 777-802.

# 8 ANHANG

## 8.1 Das Untersuchungsprotokoll

**P01** - Flußquantifikation bei Mitralsuffizienz durch Doppler-Sonographie - Klinischer Vergleich  
 Untersuchungsablauf Udt. Nr.: \_\_\_\_\_ (v482 22.02.02)

U.-Datum \_\_\_\_\_ Name Patient \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Orm. Cw Geschlecht \_\_\_\_\_  
 Band \_\_\_\_\_ Größe \_\_\_\_\_ cm Gewicht \_\_\_\_\_ kg

Ätiologie der Mitralsuffizienz  
 Herschrittmacher  ja  nein  Methodenvergleich  Vorbetand (Art): \_\_\_\_\_ Schweregrad \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Untersucher \_\_\_\_\_  
 Jet Area vs. Flow  ja  nein

**Untersuchungen**

Standard-Software laden Uhrzeit Datum Institution einstellen  
 Videoband und MOD austauschen

**DO Globale LV-Funktion**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_ EDV: SV: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_  
 Planimetrie LV Diast.  EF: \_\_\_\_\_  
 Planimetrie LV Syst.

**DO Indirekt: EDV - ESV - Aortaler Fluß**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_  
 LVOT Diameter  VTI Pw-Doppler  VTI mean

**DO Jet Planimetrie**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_  
 Jet Area + LA-Area: \_\_\_\_\_ Jet-Volumen: \_\_\_\_\_ Jet-Length: \_\_\_\_\_  
 4CH  2CH  5CH  5CH  5CH

**DO M-Mode-PISA** (Fläche, Länge, Vol., 2D) (Zeit: M-Mode)  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_ M-Mode-PISA 4CH: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Nyq1  Nyq2  Nyq3  Nyq4  Nyq5  Nyq6  
 4CH  2CH

**DO 2D-PISA in 2 Ebenen**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Hemisphäre \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_ PISA 4CH: \_\_\_\_\_ PISA 2CH: \_\_\_\_\_  
 Nyq1  Nyq1  Nyq2  Nyq2  Nyq3  Nyq3  Nyq4  Nyq4  Nyq5  Nyq5  Nyq6  Nyq6  
 CW-Intlow  Vmax  VTI  dp/dt

**DO Proximal Jet Width biplan**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Width 4CH: \_\_\_\_\_ Width 2CH: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_

**DO PVI Dual Beam**  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_  
 Aquil: \_\_\_\_\_  
 Aquil: \_\_\_\_\_  
 Aquil: \_\_\_\_\_  
 Compress: \_\_\_\_\_ Reject: \_\_\_\_\_ Gain: \_\_\_\_\_  
 Primär: laminares schmales Doppelspektrum  
 Sekundär: Doppelspektrum aus turbulenten Bereichen  
 Rohdaten für Jet Area Probiolli

Standard-Software laden Uhrzeit Datum Institution einstellen  
 Videoband und MOD austauschen

**DO MRT**  
 Datum: \_\_\_\_\_  
 Uhrzeit: \_\_\_\_\_  
 Puls: RR: \_\_\_\_\_  
 Notizen: \_\_\_\_\_  
 Mitraleinstrom: \_\_\_\_\_ ml  
 Aortaler Ausstr.: \_\_\_\_\_ ml

Seite 2 / 2

Untersuchungsablauf

Seite 1 / 2

Untersuchungsablauf

Abb. 38: Das in der Studie verwendete Untersuchungsprotokoll wurde basierend auf den Erfahrungen mit den ersten Patientenstudien entwickelt. Es diente zur Dokumentation aller studienrelevanten Daten und gab einen für den Patienten und den Untersucher optimierten Ablauf vor.

## 8.2 Abkürzungen

2CH	Zweikammerblick	MRT	Magnetresonanztomographie
4CH	Vierkammerblick	Reg.-Vol.	Regurgitationsvolumen
CSA	Flussquerschnittsfläche	PJA	Proximale Jet-Fläche
CW	Continuous Wave	PJW	Proximale Jet-Weite
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	PVI	Power-Velocity-Integral
Echo	Echokardiographie	PVTI	Power-Velocity-Time-Integral
EROA	Effektive Klappenöffnungsfläche	PW	Pulsed Wave
LA	Linker Vorhof	PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
LV	Linker Ventrikel	SD	Standardabweichung
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt	VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral
MI	Mitralklappeninsuffizienz		

## 9 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Raimund Erbel als Direktor der Klinik für Kardiologie für die großzügige zur Verfügung Stellung der notwendigen Ressourcen für dieses Projekt.

In besonderer Weise gilt mein Dank meinem Doktorvater und Mentor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Buck, der mich weit über dieses spannende wissenschaftliche Projekt hinaus für die Kardiologie begeistert und gefördert hat, und mir erste Schritte auf dem Parkett der klinischen Forschung ermöglicht hat.

Äußerst wichtige und wertvolle Partner bei dieser Arbeit waren Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Barkhausen, Herr Dr. med. Peter Hunold und ihre Mitarbeiter, die sich mit Geduld und Engagement für die Durchführung und Auswertung der Kernspintomographie verantwortlich zeigten.

Dank auch an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unseres Echokardiographielabors für die Einführung in die Grundbegriffe der kardialen Ultraschalluntersuchung und für die Unterstützung bei der Patientenfindung.

Ich danke Dorothea und Dirk Ikemann, mit denen ich gemeinsam die ersten Laborexperimente am Flussphantom bestreiten durfte.

Dank auch an Stephanie Carius-Eckertz für die sprachlich-versierte Durchsicht des ersten Manuskripts.

Wie immer bei solchen langwierigen Projekten gilt auch es vielen ungenannten Menschen zu danken, die direkt oder indirekt, wissentlich oder unwissentlich, ihren Beitrag am Gelingen dieses Projektes geleistet haben. Es ist gut zu wissen, niemals wirklich allein zu sein.



## 10 LEBENSLAUF

<b>Persönliche Angaben</b>	Name	Björn Plicht, wohnhaft in Essen
	geboren am	30.10.1976 in Oberhausen (Rheinl.)
	Staatsangehörigkeit	deutsch
	Konfession	römisch-katholisch
	Familienstand	ledig
<b>Schulbildung</b>	1983 - 1987	Grundschule
	1987 - 1996	Freiherr-vom-Stein-Gymnasium, Oberhausen
<b>Zivildienst</b>	07/1996 – 07/1997	Sozialdienst in den Alten- und Sozialeinrichtungen der Stadt Oberhausen (Elly-Heuss-Knapp-Stiftung)
<b>Hochschul- ausbildung und (Auslands-) Praktika</b>	10/1997-11/2003	Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen
	09/1999	Ärztliche Vorprüfung
	03/2000	Famulatur: Unfallchirurgische Abteilung der St. Clemens Hospitale Oberhausen-Sterkrade
	09/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	03/2001	Famulatur: Klinik für Kardiologie am Zentrum f. Innere Medizin des Universitätsklinikums Essen
	06/2001	IFORES-Promotionsstipendium der Universität Essen für das Projekt „Das Power-Geschwindigkeitsintegral des Doppler-Spektrums zur direkten Flussquantifizierung bei Mitralklappeninsuffizienz – Ein klinischer Vergleich“
	09/2001	Famulatur: Abteilung für Gynäkologie am A.B.U. Teaching Hospital, Kaduna, Nigeria, gefördert durch den Deutschen Famulantenaustausch
	03/2002	Famulatur: Abteilung für Kardiologie im New England Medical Center, Boston, MA, USA
	09/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	10/2002 - 09/2003	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Essen Pädiatrie, Chirurgie und Innere Medizin
11/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	
<b>Berufliche Laufbahn</b>	seit 01/2004	Assistenzarzt, Westdeutsches Herzzentrum, Zentrum f. Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen

## 11 PUBLIKATIONEN

- Buck, T., Plicht, B., Barkhausen, J., Holmvang, G., Erbel, R., Levine, R. A. (2001): Quantification of Mitral Regurgitant Stroke Volume in Routine Clinical Practice: What is the Most Accurate Method? *J Am Soc Echocardiogr* 14, 450. Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Barkhausen, J., Mucci, R. A., Levine, R. A. (2001): The power-velocity integral at the vena contracta for automated regurgitant flow quantification: Clinical validation against existing techniques. *Circulation* 104, 3191 Suppl. S. Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Barkhausen, J., Mucci, R. A., Levine, R. A. (2001): Automated mitral regurgitant flow quantification by the new power-velocity integral technique: clinical validation against existing techniques. *Eur J Echocardiogr.* Abstract.
- Buck, T., Mucci, R. A., Plicht, B., Hunold, P., Barkhausen, J., Levine, R. A. (2001): A new system for automated quantification of mitral regurgitant volume based on backscattered acoustic power analysis of the vena contracta Doppler spectrum. *Eur J Echocardiogr.* Abstract
- Buck, T., Mucci, R. A., Plicht, B., Hunold, P., Barkhausen, J., Levine, R. A. (2001): Automated quantification of mitral regurgitant volume: Practical application of backscattered acoustic power analysis of the vena contracta Doppler spectrum. *Circulation* 104, 3185 Suppl. S. Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Levine, R. A. (2002): Evaluation of the severity of mitral regurgitation: Benefit of regurgitant stroke volume and vena contracta quantification versus jet area grading. *Circulation.* Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Wenzel, R. R., Hunold, P., Erbel, R. (2002): Echocardiography flow quantification for determining the severity of heart valve insufficiency. *Herz* 27, 254-268.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Schwammenthal, E., Levine, R. A. (2003): Accurate mitral regurgitant stroke volume calculation: Single-point methods versus integration over time. *J Am Soc Echocardiogr.* Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Erbel, R. (2003): Comparison of cineventriculography, echo, and MRI for evaluation of severity of mitral regurgitation: nonconformity of semiquantitative and quantitative grading. *European Heart Journal.* Abstract.

- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Levine, R. A. (2003): Ueberschaetzung des Schweregrads bei Mitralinsuffizienz durch die Farb-Doppler-Jetgroesse im Vergleich zur Quantifizierung von Regurgitationsvolumen und Vena contracta-Breite. Z Kardiol. Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Levine, R. A. (2003): Vergleich der automatischen Messung des Regurgitationsvolumens bei Mitralinsuffizienz mittels Power-Velocity-Integral an der Vena contracta mit herkoemmlichen Methoden. Z Kardiol. Abstract.
- Buck, T., Plicht, B., Hunold, P., Mucci, R. A., Erbel, R., Levine, R. A. (2005): Broad-Beam Spectral Doppler Sonification of the Vena Contracta Using Matrix-Array Technology - A New Solution for Semi-Automated Quantification of Mitral Regurgitant Flow Volume and Orifice Area. J Am Coll Cardiol 45, 770-779.
- Kahlert, P., Plicht, B., Buck, T. (2005): Bestimmung der proximalen Jetfläche bei Mitralklappeninsuffizienz mittels Echtzeit-3D-Farbdopplerechokardiographie: Direkter Vergleich mit 2D-Dimensionen und Bedeutung für die Schweregradbeurteilung. Z Kardiol 94, V279. Abstract.
- Plicht, B., Buck, T., Hunold, P., Erbel, R. (2002): Accurate calculation of mitral regurgitant volume: comparison of four practical approaches based on the proximal isovelocity surface area technique. Eur J Echocardiogr 3, S49.
- Plicht, B., Hunold, P., Schenk, I., Buck, T. (2003): Vergleich von 4 unterschiedlichen Methoden basierend auf der Proximal-Isovelocity-Surface-Area zur Quantifizierung des Regurgitationsvolumens bei Mitralklappeninsuffizienz. Z Kardiol. Abstract.
- Plicht, B., Buck, T., Hunold, P., Erbel, R. (2003): Accuracy of mitral regurgitant stroke volume calculation using the proximal isovelocity surface area method: comparison of four practical approaches. Herz. Abstract.
- Plicht, B., Gössl, M., Wieneke, H., Erbel, R. (2004): Außenschichtschämie im EKG: Eine falsche Fährte. Intensiv-News 3, 20-21.
- Plicht, B., Hunold, P., Buck, T. (2004): Importance of biplane measurement of proximal jet width for estimation of severity of mitral regurgitation: Implications to mitral regurgitation etiology. Circulation. Abstract.

Plicht, B., Hunold, P., Erbel, R., Buck, T. (2004): Point-of-Care: Erlaubt die orientierende Beurteilung des Farb-Doppler-Jets eine Unterscheidung zwischen schwerer und nicht schwerer Mitralklappeninsuffizienz? Intensivmedizin und Notfallmedizin. Abstract.

Plicht, B., Kahlert, P., Buck, T. (2005): Live3D-Farbdoppler-Echokardiographie zur 3D-Flussquantifizierung bei Mitralklappeninsuffizienz: In vivo Validierung. Z Kardiologie 94, V278. Abstract.

Plicht, B., Hunold, P., Erbel, R., Buck, T. (2005): Biplane measurement of proximal jet width: Importance of extending a current standard approach for echocardiographic grading of mitral regurgitation severity. Cardio-Visionen 2004 - Junge Exzellenz in der Kardiovaskulären Forschung 212-214. Abstract.

Plicht, B., Rechenberg, W., Kahlert, P., Buck, T., Erbel, R. (2006): [Mitral Valve Prolapse: Identification of High-Risk Patients and Therapeutic Management.]. Herz 31, 14-21.

Schütt, P., Plicht, B., Ebeling, P., Lütke, P., Nowrouzian, M. R., Seeber, S., Erbel, R., Haude, M. (2004): Intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung: Überlebensanalyse und Identifizierung von prognostischen Faktoren. Intensivmedizin und Notfallmedizin. Abstract.