

Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Hans-H. Sievers

**In-vitro-Untersuchungen der Auswirkung der Papillarmuskeldislokation
und Rekonstruktion der Mitralklappe durch Repositionierung
der Papillarmuskeln bei ischämischer Mitralinsuffizienz**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -



vorgelegt von
Rebecca Janina Warnecke
aus Bremen

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Bode

Tag der mündlichen Prüfung: 14.9.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.9.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Anatomie und Funktionsweise der linken Atrioventrikularklappe	5
1.2 Pathogenese der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz	7
1.3 Pathophysiologie der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz	8
1.4 Epidemiologie und Klinik der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz	9
1.5 Operationsverfahren	10
1.5.1 Mitralklappenersatz	10
1.5.2 Annulusringprothese	11
1.5.3 Alfieri-Stitch	11
1.5.4 Durchtrennung Chordae tendineae zweiter Ordnung	11
1.5.5 Annäherung der Papillarmuskeln	11
1.5.6 Repositionierung des posterioren Papillarmuskels	12
1.5.7 Volumenreduktion des dilatierten linken Ventrikels	12
1.5.8 Anpassung der Mitralklappensegel und des Mitralklappenannulus	13
1.5.9 Coapsys-Vorrichtung	13
1.6 Operationszeitpunkt	14
1.7 Beurteilung der heutigen Verfahren	14
1.8 Zielsetzung	16
2. Material und Methoden	18
2.1 Vorbemerkungen	18
2.2 Material	18
2.2.1 Prothesenringe und Konstrukte	18
2.3 Techniken	21
2.3.1 Präparation der Ringprothese	21
2.3.2 Präparation des Mitralklappenkomplexes	21
2.3.3 Einbau des Mitralklappenannulus in die Ringprothese	21
2.3.4 Einbau der Papillarmuskelfüßchen	22
2.3.5 Einbau der Konstrukte	23
2.4 Versuchsaufbau und Datenerfassung	24
2.4.1 Versuchsaufbau	24
2.4.1.1 Pulsduplikator	24
2.4.2 Datenerfassung und -auswertung	26
2.4.2.1 Länge der Papillarmuskeln	26
2.4.2.2 Regurgitationsvolumen	26

2.5	Versuchsdurchführung	27
2.6	Statistik	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Vorbemerkungen	29
3.2	1. Versuchsreihe	29
3.2.1	Länge der Papillarmuskeln	29
3.2.2	Dislokation der Papillarmuskeln	29
3.2.3.	Schließ- und Leckvolumen	30
3.3	2. Versuchsreihe	32
3.3.1	Längen der Papillarmuskeln	32
3.3.2	Bestimmung der Regurgitationsvolumina	33
3.3.2.1	Vorversuche	33
3.3.2.2	Rekonstruktion	33
3.4.	Vergleich der Schließvolumina	35
4.	Diskussion	36
4.1.	Einschränkungen der Studie	50
5.	Zusammenfassung	51
6.	Literaturverzeichnis	52
7.	Anhang	66
7.1.	Tabelle	66
7.2	Abkürzungsverzeichnis	67
7.3.	Abbildungsverzeichnis	68
7.4.	Tabellenverzeichnis	69
8.	Danksagung	70
9.	Lebenslauf	71

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Funktionsweise der linken Atrioventrikularklappe

Die Atrioventrikularklappe sinistra, auch Mitralklappe genannt, trennt das Atrium sinistrum und den Ventriculus sinister voneinander und reguliert den Blutfluss während der Herzaktion. Während der Diastole öffnet sich die Klappe, da der linksventrikuläre Druck durch Relaxation unter den linksatrialen Druck fällt. So kann das Blut vom linken Vorhof in den linken Ventrikel fließen. Im Gegensatz dazu ist die Klappe während der Systole verschlossen und verhindert während der Austreibungsphase die Regurgitation des Blutes in das Atrium sinistrum.

Die Klappe ist über einen kollagenen Annulus im Herzskelett verankert. Die Trigona fibrosa dextrum und sinistrum sind Zusammenläufe aller Fasern der vier Herzklappen. Diese liegen zwischen der Aorten- und Mitralklappe oberhalb der Mitralklappenkommissuren im Herzskelett (26). Auch die Atrien- und Ventrikelmuskeln haben am Herzskelett ihren Ursprung.

Die Mitralklappe ist eine Segelklappe und besitzt zwei Segel (Biskuspidalklappe), das Cuspis anterior und das Cuspis posterior. Der Mitralklappenannulus ist bohnen- oder sattelförmig, die nach innen gebogene Seite des Annulus liegt der Aortenklappe an. Das Cuspis anterior, Aortensegel genannt, setzt in der subaortalen Region am Annulus fibrosus an und geht in das linke, nicht-koronare Segel der Aortenklappe über (26). Dort ist der Annulus ausschließlich aus kollagenem, nicht kontraktilem Gewebe aufgebaut. Das Aortensegel ist das größere, setzt aber nur an etwa einem Drittel des Annulus an. Das Cuspis posterior setzt entsprechend an den posteriolateralen zwei Dritteln an. Der Annulus besteht in diesem Bereich aus kontraktilem, muskulären Fasern (45, 120). Da das posteriore Segel randständig ist, wird es auch Wandsegel genannt. Es hat, zum exakten Verschluss während der Systole, kleine Einbuchtungen. Zwischen dem Cuspis anterior und posterior liegen zwei Kommissuren: Commissura posteromedial und anterolateral (45). Die Fläche der beiden Segel ist fast doppelt so groß wie die Öffnungsfläche der Mitralklappe. Während des Klappenverschlusses liegen ca. 30% des anterioren und 50% des posterioren Segels aneinander (140). Der Begriff Mitralklappe ist entstanden, da beide Segel eine Ähnlichkeit mit einer Mitra, einer Bischofsmütze, haben (49).

Beide Segel sind über Chordae tendineae mit zwei Papillarmuskeln, dem Musculus papillaris anterior, auch anterolateraler, und dem Musculus papillaris posterior, verbunden. Diese zwei Papillarmuskeln entspringen aus den Trabekeln der Ventrikelmuskulatur (17). Der vordere Muskel von der seitlichen Ventrikelwand hat meist nur eine Muskelkuppe und ist kräftiger als der hintere. Der hintere entspringt in der Rinne zwischen Kammerseptum und Seitenwand und hat meist mehrere Erhebungen (45, 49). Die Blutversorgung beider ist unterschiedlich: Der anterolaterale Papillarmuskel wird von zwei verschiedenen Gefäßästen aus dem Ramus circumflexus und der

Arteria coronaria sinistra versorgt, während der hintere Papillarmuskel nur mit einem Ast aus der Arteria coronaria dextra oder aus dem Ramus circumflexus versorgt wird und damit häufiger von einer Ischämie betroffen ist (14).

Von den Papillarmuskeln ziehen die Chordae tendineae jeweils zu beiden Segeln. Es wird zwischen Chordae tendineae erster, zweiter und dritter Ordnung unterschieden. Die Chordae tendineae erster Ordnung setzen am freien Ende der Segel an und verhindern ein Durchschlagen der Segel während der Systole. Die Chordae tendineae zweiter Ordnung setzen mittiger an den Segeln und am Rand des Annulus an und verankern die Klappe. Außerdem sind sie für die störungsfreie Systole wichtig. Und die Chordae tendineae dritter Ordnung kommen nur am posterioren Segel vor und ziehen direkt von den Trabekeln der Ventrikelwand zum Cuspis posterior bzw. direkt zum Mitralklappenannulus (45). Sie verhindern vermutlich das Ektropionieren des posterioren Segels in der ventrikulären Systole (85).

Während der Systole ist die Klappe geschlossen. Der vordere Papillarmuskel bildet zusammen mit dem vorderen Segel die Ausflussbahn des linken Ventrikels, in dem sich beide Papillarmuskeln annähern und so die Ausstrombahn hinter der Rückseite des vorderen Papillarmuskels und der Rückseite des Aortensegels freigeben (49). Das Blut fließt durch die Aortenklappe in die Aorta. Dabei verkürzen sich die Papillarmuskeln während der Systole um etwa 2-4 mm (140), um durch Spannung der Chordae tendineae die Regurgitation zu verhindern (111). Zusätzlich verkleinert sich auch die Öffnungsfläche des Mitralklappenannulus. Zwei unterschiedliche Modelle werden hierbei diskutiert: Die muskulären Fasern im Bereich des posterioren Segels kontrahieren sich (120) oder die Öffnungsfläche verkleinert sich mit Hilfe der Papillarmuskeln über die in den Annulus fibrosus einstrahlenden Chordae tendineae (10).

Gleichzeitig füllt sich während der Systole das Atrium sinistra. Die Füllung wird durch eine Bewegung des Mitralannulus in Richtung des linken Ventrikels unterstützt (45). Sobald die Systole beendet ist und der Druck im linken Ventrikel während der Entspannungsphase in der Diastole unter den im Atrium fällt, öffnet sich die Mitralklappe passiv. Dies beginnt mit einer zentralen Abflachung. Erst anschließend öffnen sich die freien Ränder zum Ventrikel hin, wobei sich das hintere um etwa 8-40 ms später öffnet. Die Ventrikelfüllung wird ebenfalls durch eine Bewegung des Mitralannulus in Richtung linker Vorhof und durch die Vorhofkontraktion unterstützt (45). Kurz vor der Vorhofkontraktion ist die Öffnungsfläche der Mitralklappe mit $3,9 \pm 0,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ am größten (140). Sobald der Druck im Ventrikel den des Atriums überschreitet, schließt sich die Mitralklappe, indem sich die Segel am Ursprungsrand in Richtung Vorhof vorwölben (45, 140). Das posteriore Segel beginnt sich, aufgrund des Zugs der annulären Chordae tendineae durch die Papillarmuskelkontraktion, zuerst vorzuwölben. Das anteriore Segel legt sich anschließend passiv an (10).

1.2 Pathogenese der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz

Um die korrekte Funktion der Mitralklappe aufrecht zu erhalten, muss neben der Klappe der komplette so genannte Klappen-Ventrikel-Komplex funktionieren, zu dem neben allen Bestandteilen der Klappe auch der linke Vorhof und der linke Ventrikel gehören (45).

Die chronische ischämische Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch Koronararterienerkrankungen bzw. durch einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und stellt sich als funktionelle Insuffizienz dar (57). Einige Autoren unterteilen noch zwischen funktioneller, durch Ringdilatation und fehlende Segelbeweglichkeit, und struktureller, durch beschädigte Papillarmuskeln, ischämischer Mitralinsuffizienz (28). Die ischämische Mitralklappeninsuffizienz wird auch als sekundäre Insuffizienz bezeichnet, da definitionsgemäß die Segel und Chordae tendineae nicht krankhaft verändert sind (14, 22, 72).

Im Rahmen des Remodelling nach einem Myokardinfarkt, vor allem nach inferioren oder lateralen Infarkten (45), kommt es zur Dilatation des linken Ventrikels. Die Ventrikelform verändert sich von elliptisch zu sphärisch (22, 47) und die Papillarmuskeln, vor allem der posteriore Papillarmuskel, werden verzogen und dehnen die Chordae tendineae. Die Klappensegel können sich aufgrund des Zuges nicht mehr vollständig verschließen. Ebenso wird der Mitralklappenring dilatiert, so dass während der Systole keine Annuluskontraktion und damit keine vollständige Segeladaptation mehr stattfinden kann (45). Durch die linksventrikuläre Dilatation verliert der linke Ventrikel zusätzlich an Kraft zum Segelschließen (119). Die Regurgitationsöffnungsfläche wird ebenfalls durch den transmitralen Druck, der auch zum Klappenschluss beiträgt, beeinflusst. Dieser wirkt entgegengesetzt zum Zug der Chordae tendineae (73).

Eine bis heute gültige Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Klappenschadens und der resultierenden Klappenfehlfunktion (47) wurde von Carpentier eingeführt (24). Beim Typ I herrscht eine normale Klappenbewegung vor. Die Insuffizienz entsteht durch Ringdilatation oder Segelperforation. Typ II entsteht durch Chordaeruptur oder -dehnung oder durch Papillarmuskelruptur bzw. -dehnung und führt zu einem Segelprolaps. Dagegen sind beim Typ III die Segel durch Fusion der Kommissuren, Segelverdickung, Chordae fusion oder -verdickung stark in ihrer Bewegung eingeschränkt (24) (Tabelle 1). Bei Typ IIIa ist die Segelbewegung während Diastole und Systole eingeschränkt, während bei Typ IIIb die Bewegung nur während der Systole eingeschränkt ist (47). Bei einer ischämischen Insuffizienz kann vorkommen: Ringdilatation (Typ I), Papillarmuskel- oder Chordaeruptur (Typ II) oder Papillarmuskelverrückung im Rahmen einer linksventrikulären Dilatation (Typ IIIb) (47).

Von der ischämischen Insuffizienz sind somit die Ursachen der primären, organischen, Mitralklappeninsuffizienz wie Mitralklappenveränderungen im Rahmen bakterieller Entzündungen

oder rheumatischer Erkrankungen, degenerative Prozesse wie Kalkanlagerungen und Mitralklappenprolaps im Rahmen myxomatöser Klappenapparatveränderungen abzugrenzen (22). Die durch eine dilatative Kardiomyopathie verursachte Insuffizienz wird von einigen Autoren zur primären, von anderen zur sekundären Insuffizienz gezählt.

Typ	Segelbewegung	Darstellung
Ia	Normal	Nur Annulusdilatation
Ib		Segelperforation
IIa	Übermäßig	Chordaeverdickung
IIb		Chordaeruptur
IIc		Papillarmuskelfarkt/-verdickung
IId		Papillarmuskeleruptur
IIIa	Eingeschränkt	Kommissuren-/Chordaefusion
IIIb		Segelspannung durch linksventrikuläre Dilatation oder Papillarmuskeldisposition

Tabelle 1: Carpentier-Klassifikation der Mitralsuffizienz (zusammengesetzt aus (24) und (66))

1.3 Pathophysiologie der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz

Das Regurgitationsvolumen der insuffizienten Mitralklappe führt zu einer Volumenbelastung des linken Atriums. Durch das größere linksatriale Volumen wird auch der linke Ventrikel über eine vermehrte Füllung volumenbelastet. So lange die Mitralklappeninsuffizienz nur leichtgradig ist, das heißt die Regurgitationsfraktion 30% des enddiastolischen Volumens nicht überschreitet, kann das linke Herz die neuen Bedingungen adaptieren (72). Durch eine exzentrische Hypertrophie, Dilatation und Myokardhypertrophie des linken Ventrikels kann das Schlagvolumen und darüber auch das Herzminutenvolumen gleich gehalten werden. Da ein Teil des enddiastolischen Volumens bereits vor der Öffnung der Aortenklappen durch die insuffiziente Mitralklappe in den linken Vorhof entweicht, muss die Wandspannung nicht gesteigert werden, wodurch auch der Sauerstoffverbrauch des Herzens nicht ansteigt (48, 79). Zusätzlich steigt auch die Compliance des linken Vorhofs. Um dem Druck weiter standzuhalten, fibrosiert die Vorhofwand im weiteren Verlauf, so dass die Lunge zunächst nicht belastet wird (45, 131).

Steigt die Regurgitationsfraktion auf bis zu 50% an (72), kann das Schlagvolumen nicht aufrechterhalten werden. Umgekehrt steigt das enddiastolische Volumen stark an. Der Ventrikel ist enddiastolisch um bis zu 65 mm vergrößert (72) und auch das endsystolische Volumen nimmt zu.

Ein enddiastolischer Volumenindex von $> 200\text{ml/m}^2$ Körperoberfläche führt über eine hochgradige Dilatation zu einer Dekompensation des linken Herzens (72), da die Wandspannung nach dem Laplace-Gesetz (Wandspannung = transmuraler Druck \times Radius/2 \times Wanddicke) stark ansteigt und damit die Kontraktilität des linken Ventrikels abnimmt (22, 48). Der Druck im linken Vorhof steigt und im Verlauf steigt auch der Druck in den Pulmonalvenen. Dies bedingt die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie mit Lungengefäßveränderungen und einer Rechtsherzbelastung (72, 131). Durch die oben beschriebene Volumenbelastung des linken Atriums wird das Cuspid posterior dorsal vom Cuspid anterior entfernt und damit die Insuffizienz verstärkt. Ähnliche Auswirkungen hat auch die exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. So werden durch die Dilatation die Cuspides weiter voneinander entfernt (79). Ein Circulus vitiosus entsteht (131). Kommt es zur Dekompensation des linken Herzens, kann die linksventrikuläre Funktion irreversibel beeinträchtigt und somit eine operative Therapie nicht mehr möglich sein.

Eine akute Mitralinsuffizienz entsteht meist im Rahmen eines Myokardinfarktes durch Papillarmuskelabriss, meist des posterioren Papillarmuskels. Weitere häufige Ursachen sind Ruptur eines Papillarmuskels während einer infektiösen Endokarditis und gerissene Chordae tendineae durch Myokardinfarkt oder infektiöse Endokarditis (10, 72).

Bei der akuten Mitralklappeninsuffizienz sind der linke Vorhof und die Pulmonalvenen nicht an das vermehrte Volumen adaptiert. Durch die fehlende Compliance fließt das Blut direkt in die Pulmonalvenen. Steigt der onkotische Druck über 25-30 mmHg, bildet sich ein Lungenödem (72).

1.4 Epidemiologie und Klinik der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz

In den USA wird die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz zwischen 1,6 und 2,9 Millionen Menschen geschätzt. Diese Schätzung beruht auf der Beobachtung, dass 10-20% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Mitralinsuffizienz haben (66, 140). Die Framingham-Studie von 1999 konnte eine Mitralinsuffizienz bei 87,7% der teilnehmenden Männer und 91,5% der Frauen nachweisen (133).

2007 wurden in Deutschland über 157000 Herzoperationen durchgeführt. Davon waren über 11000 Mitralklappeneingriffe (ca. 7% aller Herzoperationen), von denen fast 5000 isolierte Mitralklappenoperationen waren (62). So wurden 5656 Mitralannuloplastiken und 2640 Segelrekonstruktionen durchgeführt. Bei 1110 Patienten wurden die Chordae tendineae und Papillarmuskeln rekonstruiert (137). Insgesamt wurden über 60% der Klappen rekonstruiert. Im Vergleich zum Vorjahr 2006 ist die Tendenz zur Rekonstruktion steigend: 2006 wurden nur 56% der Klappen rekonstruiert (62).

Eine chronische Mitralklappeninsuffizienz führt zu einer erhöhten Langzeitmortalität. So steigt die kardiovaskuläre Mortalität nach einem Myokardinfarkt auf 29% bei Vorliegen einer Mitral-

insuffizienz im Vergleich zu 12% ohne Mitralinsuffizienz (86). Das Mortalitätsrisiko steigt besonders mit einer Regurgitationsöffnungsfläche größer als 20 mm² an, aber auch mit einem Regurgitationsvolumen von mehr als 30 ml (59). Je höher der Grad der Insuffizienz ist, desto höher ist auch die Langzeitmortalität. Grigioni (59) führt dies auf den Einfluss der Mitralinsuffizienz auf den Füllungsdruck des linken Ventrikels und die damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen zurück, die über den linksventrikulären Umbau die Mitralinsuffizienz verstärken. Außerdem steigt die Entstehungswahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz an. So haben nur 18% der Patienten nach einem Myokardinfarkt ohne eine ischämische Mitralinsuffizienz nach fünf Jahren eine Herzinsuffizienz, dagegen aber 53% mit einer ischämischen Mitralinsuffizienz (45). Insgesamt wird in dieser Studie von einer kardialen Mortalität von fast 60% nach fünf Jahren bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz berichtet, gegenüber einer kardialen Mortalität von etwa 40% bei Patienten, die zwar eine ischämische Herzerkrankung, jedoch keine Mitralklappeninsuffizienz haben (59).

Eine pharmakologische Therapie mit Beta-Blockern, Calciumkanalblockern oder Digoxin bei Vorhofflimmern und inotropen und vasodilatierenden Medikamenten im kardiogenen Schock (61) reicht alleine nicht aus (18). So liegen die Mortalitätsraten nach fünf bis sieben Jahren zwischen 60 bis 100 % (31). Um diese hohe Mortalität zu senken, sollten Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz operativ behandelt werden.

1.5 Operationsverfahren

Zu den operativen Möglichkeiten bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zählen die folgenden Verfahren.

1.5.1 Mitralklappenersatz

Hierbei wird die defekte Mitralklappe entfernt und anschließend entweder durch eine mechanische Ersatzklappe oder durch eine biologische Klappe ersetzt. Mechanische Klappen werden meist bei jüngeren Patienten oder bei Patienten, die beispielsweise durch Vorhofflimmern schon vorab eine dauerhafte Antikoagulation benötigen verwendet. Eine biologische Klappe wird meist bei älteren Patienten eingesetzt, da aufgrund der geringeren Lebenserwartung keine Reoperation nötig wird und gleichzeitig Blutungskomplikationen durch Antikoagulation vermieden werden, oder bei Patienten, die eine dauerhafte Antikoagulation vermeiden wollen (61). Für den Klappenersatz stehen neben der offenen Operation über eine Sternotomie mittlerweile auch minimalinvasive Verfahren zur Verfügung (61).

1.5.2 Annulusringprothese

1969 wurde das erste Modell zur Ringrekonstruktion von Carpentier vorgestellt. Dieses Modell besteht aus einem rigiden Ring und wird noch bis heute verwendet (25). Daneben gibt es mittlerweile auch flexible und semiflexible, sowie komplette und inkomplette Ringe (14). Welcher Ringtyp verwendet werden sollte, ist Gegenstand vieler Diskussionen, bei denen bisher keine klaren Vor- oder Nachteile für bestimmte Ringtypen vorliegen (102).

Ziel der Ringprothese ist eine Verkleinerung des septolateralen Durchmessers, um die Aneinanderlagerung des posterioren und des anterioren Segels während der Systole zu vergrößern (141). Der posteriore Anteil des Annulus wird dazu in Richtung des anterioren Annulusanteils gezogen. In den meisten Fällen wird ein Ring verwendet, der ein bis zwei Größen kleiner ist als die Annulusgröße, ermittelt durch die Messung zwischen den Trigona (140), um gleichzeitig den Umbau des linken Ventrikels positiv zu beeinflussen. Durch einen kleinen Ring nehmen das Gesamtausmaß des linken Ventrikels und der endsystolische Durchmesser ab und damit auch die Wandspannung und die Gesamtbelastung (55, 142).

1.5.3 Alfieri-Stitch

Der so genannte Alfieri-Stitch, auch Edge-to-Edge-Technik genannt, ist ein Verfahren, bei dem das am Prolaps beteiligte Randstück des Segels an das korrespondierende Stück des gegenüberliegenden Segels genäht wird. Befindet sich der Prolaps am Segelrand, entsteht eine einzelne verkleinerte Mitralklappenöffnung. Dagegen entstehen zwei neue Öffnungen, wenn sich der Prolaps in der Mitte der Klappe befindet (97). Zusätzlich sollte eine Ringrekonstruktion eingesetzt werden, da einige Studien schlechte Langzeitergebnisse ohne gleichzeitigen Ringeinbau nachgewiesen haben (96, 128).

1.5.4 Durchtrennung Chordae tendineae zweiter Ordnung

Bei diesem Verfahren, welches von Messas 2001 beschrieben wurde, werden Chordae tendineae zweiter Ordnung durchtrennt. Durch Papillarmuskelverrückung aufgrund linksventrikulären Umbaus bei ischämischen Herzerkrankungen wird das anteriore Segel stark gespannt. Es entsteht innerhalb des Segels eine Abknickung. Durch Trennung der Chordae tendineae zweiter Ordnung wird die Spannung reduziert und die Aneinanderlagerung beider Segel verbessert. Ein Prolaps der Segel wird dabei von den Chordae tendineae erster Ordnung verhindert (105, 106). Auch diese Methode wird meistens mit einem Ringeinbau verbunden.

1.5.5 Annäherung der Papillarmuskeln

Die Annäherung beider Papillarmuskeln soll der Verrückung der Papillarmuskeln durch den linksventrikulären Umbau entgegenwirken (100). Dafür werden verschiedene Möglichkeiten

beschrieben. Die Papillarmuskeln können mit einem Nahtfaden aneinander gezogen werden und im Bereich der Papillarmuskeln wird dieser durch autologes Perikard verstärkt. Zusätzlich wird noch ein Mitralling eingebaut (121). Matsui führt die Annäherung mit drei nebeneinander liegenden, an der Basis der Papillarmuskeln beginnenden, Nähten durch und erreicht so zusätzlich eine Verkürzung der posterioren Ventrikelwand zwischen beiden Muskeln (100). Nair und Kollegen (116) führen dieses Verfahren durch einen sehr kleinen Schnitt in der anterolateralen Wand in der Nähe der Herzspitze durch. Anstatt der Nähte kann auch ein Gore-Tex[®]-Schlauch eingebaut werden (75). Dieser Schlauch wird erst durch die Trabekel um die Basis des posterioren Papillarmuskels und danach um die des anterioren Muskels gebunden. Die Papillarmuskeln selbst werden nicht am Schlauch festgenäht. Arai und Kollegen durchtrennen zunächst die Chordae tendineae, die zum anterioren Klappensegel ziehen. Zur Repositionierung der Papillarmuskeln werden je zwei Paar Gore-Tex[®]-Nähte zwischen beiden Papillarmuskeln und dem jeweils freien, mittleren Anteil des anterioren Segels und dem posterioren Anteil des Annulus und der Ringprothese gespannt. Die Nähte repositionieren den Papillarmuskel und fungieren zusätzlich als Chordae tendineae-Rekonstruktion (5).

1.5.6 Repositionierung des posterioren Papillarmuskels

Da vorwiegend der posteriore Papillarmuskel im Rahmen einer ischämischen Herzerkrankung verzogen wird, beschränken sich einige Verfahren zur Rekonstruktion der ursprünglichen Position auf den hinteren Muskel. Zur Repositionierung kann der fibröse Anteil des posterioren Papillarmuskels mittels eines Fadens mit dem rechten Trigonum fibrosum bzw. kurz dahinter verbunden werden. Anschließend wird der Faden so lange gespannt, bis die Mitralklappe in der Annulusebene schließt (82, 87). Langer (88) verbindet die Spitze des posterioren Papillarmuskels mit der Aortenwand unterhalb der Kommissur zwischen nicht- und linkskoronarem Segel unter transösophagealer Echokardiographie am schlagenden Herzen.

Entsteht die Papillarmuskelversetzung durch einen posterioinferioren Myokardinfarkt, kann zur Repositionierung ein doppelt laufender Faden neben der Basis des posterioren Papillarmuskels aus dem Inneren des linken Ventrikels durch das vernarbte Infarktgewebe nach außen und auf der anderen Seite der Papillarmuskelbasis wieder zurück in den linken Ventrikel geführt werden. Durch Spannung der Fäden wird das vernarbte Gewebe nach innen gezogen und drückt den Papillarmuskel in Richtung Annulusebene (150). Die Repositionierung des posterioren Papillarmuskels wird in den meisten Fällen als Unterstützung der Ringkonstruktion angewendet.

1.5.7 Volumenreduktion des dilatierten linken Ventrikels

Liel-Cohen (89) erreicht eine Volumenreduktion des durch Myokardinfarkt geschädigten linken Ventrikels durch Faltung der Myokardnarbe. Dadurch wird auch gleichzeitig der posteriore

Papillarmuskel wieder der Klappenebene angenähert und somit die Spannung der Klappensegel reduziert.

In den meisten Fällen wird eine Verkleinerung des linken Ventrikels mit anderen Verfahren zur Mitralinsuffizienz kombiniert. So kombiniert Matsui (99, 100) eine Ventrikelverkleinerung durch Überlappung mit Annäherung der Papillarmuskel und Annulusprothese. Zur Verkleinerung wird nach einer Inzision entlang des Ramus interventrikularis anterior im Bereich der vergrößerten freien Ventrikelwand die rechte Hälfte über die linke Hälfte des linken Ventrikels vernäht. Die Papillarmuskelannäherung wird mit drei Nähten, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Durch das „Dor-Verfahren“ wird neben einer Volumenreduzierung versucht, die ursprüngliche Ventrikelform wiederherzustellen. Hierzu wird eine intraventrikuläre Patch-Plastik anstatt des dilatierten Ventrikelgewebes eingebaut (41). Jedoch kann als eine Spätfolge, aufgrund einer Veränderung der Ventrikelform von elliptisch in Richtung sphärisch, eine Mitralinsuffizienz auftreten (39). Mandegar (98) kombiniert das „Dor-Verfahren“ mit einer Papillarmuskelannäherung mit einem Gore-Tex[®]-Schlauch oder einem Umbilicalband und einer Ringkonstruktion. Menicanti (103) dagegen verbindet das „Dor-Verfahren“ mit einer Papillarmuskelannäherung mittels Nähten und einer Verstärkung des Mitralannulus durch Nähte ohne Mitralringprothese.

1.5.8 Anpassung der Mitralklappensegel und des Mitralklappenannulus

Ziel einer Anpassung der Mitralklappensegel und des -annulus ist die Wiederherstellung der ursprünglichen Verhältnisse des anterioren-posterioren und diakommissuralen Durchmessers, um damit die Aneinanderlagerung der Segel wieder zu erhöhen.

Fundarò (53) entwickelte eine Methode, den posterioren Annulusanteil zu raffen, indem das posteriore Segel mittig vom Rand des Annulus abgetrennt wurde. Dann wird sowohl der Annulus als auch das posteriore Segel gerafft und vernäht und der Annulus an der gerafften Stelle mit einem Gore-Tex[®]-Band verstärkt. Zusätzlich werden, zur besseren Mobilität des posterioren Segels, Chordae tendineae zweiter Ordnung durchtrennt. Kincaid und Kollegen (81) entwickelten dagegen ein Verfahren zur Vergrößerung des anterioren Segels. Das anteriore Segel wird vom Annulus abgelöst. Anschließend wird in den entstandenen ellipsenförmigen Defekt ein Stück Rinderperikard eingenäht und der Mitralannulus mit einem Ringprothesenband verstärkt.

1.5.9 Coapsys-Vorrichtung

Die Coapsys-Vorrichtung (Myocor Inc., Maple Grove, Minnesota, USA) ist eine Entwicklung zur Versetzung des posterioren Papillarmuskels und zur Verkleinerung des anterior-posterioren Mitralannulusdurchmessers sowie zur Verhinderung der Dilatation des linken Ventrikels (50). Die Vorrichtung besteht aus zwei mit Epikard belegten „Pads“, einem anterioren und einem

posterioren, die über einen Gurt verbunden sind. Beide „Pads“ liegen auf dem Herzen, während der Gurt durch den linken Ventrikel führt. Das posteriore „Pad“ hat zwei Köpfe, einen zur Annulusrekonstruktion und einen zur Papillarmuskelverrückung. Durch Spannung des Gurtes verringert sich der anterior-posteriore Durchmesser des Mitralannulus und der posteriore Papillarmuskel wird in Richtung des anterioren Muskels gezogen: Gleichzeitig wird eine linksventrikuläre Dilatation verhindert. Eingebaut wird die Coapsys-Vorrichtung am schlagenden Herzen unter echokardiographischer Kontrolle (50, 112).

1.6 Operationszeitpunkt

Eine Operation sollte stattfinden, bevor das linke Herz dekompenziert, da sonst irreversible Schäden am Herzen vorliegen und Patienten in diesem Stadium als inoperabel gelten. Eine Ejektionsfraktion unter 40% spricht für eine schwere linksventrikuläre Störung und ist daher assoziiert mit ungünstigen Operationsergebnissen (61).

Da die ischämische Mitralklappeninsuffizienz durch koronare Herzkrankheit bzw. einen Infarkt ausgelöst wird, benötigen die Patienten zusätzlich eine Revaskularisationsoperation, z.B. eine Bypass-Operation. Sofern das Operationsrisiko nicht größer als der erwartete Nutzen ist, sollte bei Patienten mit schwerer oder moderater Mitralklappeninsuffizienz die Mitralklappenoperation zeitgleich zur Bypass-Operation erfolgen (47).

Die Behandlung von Patienten mit moderater Insuffizienz ist umstritten. Einige Studien besagen, dass eine alleinige Koronararterien-Bypass-Operation zu einer Verminderung bzw. zu einem Sistieren der Insuffizienz führt (145). Andere Studien dagegen belegen eine Zunahme der Mitralinsuffizienz bzw. fordern eine begleitende Klappenoperation (47, 84). So haben Lam und Kollegen gezeigt, dass sich eine unbehandelte moderate Insuffizienz nach einer Bypass-Operation verstärkt und die Überlebensrate mit 73% nach fünf Jahren deutlich unter der von Patienten ohne Mitralinsuffizienz mit Bypassen (85%) liegt (84). Calafiore und Kollegen (21) empfehlen bei milder bis moderater Insuffizienz bei geringer Ejektionsfraktion oder großem linksventrikulären Volumen eine begleitende Klappenoperation. Bei einer milden Insuffizienz sollte ein kombinierter Klappeneingriff mit dem Risiko einer Luftembolie und dem durch die längere extrakorporale Kreislaufzeit voraussichtlich erhöhten Operationsmortalitätsrisiko abgewogen werden (110).

1.7 Beurteilung der heutigen Verfahren

Welches Verfahren zur chirurgischen Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz am besten geeignet ist, ist umstritten. Ältere Studien favorisieren den Klappenersatz (28), während neuere Studien die Rekonstruktion vorziehen (2). Ein Vergleich der Mortalitätsraten zeigt eine

Krankenhausmortalität von 1,5% nach Rekonstruktion und 21% nach Klappenersatz (2). Im fünften Jahr postoperativ gleichen sich jedoch die Überlebenschancen beider Verfahren an (57, 109). Für Patienten mit schweren oder komplizierten Klappenschäden, schwerwiegenden Begleiterkrankungen, lateralen Myokardinfarkten mit Bewegungseinschränkungen des Ventrikels oder akuter Insuffizienz ist die Indikation für Mitralklappenersatz gegeben (14, 56, 57, 110).

Die anfänglich geringeren Mortalitätsraten und die bereits beschriebenen Nachteile des Klappenersatzes sprechen insgesamt für eine Rekonstruktion (66). Das Verfahren der Wahl ist momentan eine Annulusplastik mittels Ringprothese. Bei fast 30% der Patienten kehrt jedoch postoperativ die Mitralinsuffizienz zurück (102). Ebenso wirkt die Ringprothese nicht dem linksventrikulären Umbau und der dadurch verursachten Papillarmuskelverrückung entgegen. Durch die Verschiebung des posterioren Annulusanteils nach anterior wird dabei die Verlagerung in Bezug zu den Papillarmuskeln verstärkt und damit auch der Zug an den Segeln (74, 119).

Um das Wiederauftreten der Insuffizienz zu verhindern, werden die oben beschriebenen weiteren Verfahren mit unterschiedlichem Erfolg angewendet. So haben Studien gezeigt, dass der Alfieri-Stitch gute Ergebnisse für Rekonstruktionen bei Insuffizienz durch myxomatöse Mitralklappenerkrankungen aufweist, bei ischämischer Insuffizienz nur die Kurzzeit- jedoch nicht die Langzeitergebnisse Erfolge aufweisen. Bhuda und Kollegen (11) wiesen nach 18 Monaten bei über 30% der Patienten mit ischämischer Mitralinsuffizienz postoperativ erneut eine höhergradige Mitralinsuffizienz nach. Croft und Mitarbeiter (33) belegten zusätzlich, dass der Alfieri-Stitch nur gegen die Ringdilataion wirkt und eine Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskeldisposition nicht reduziert werden kann.

Auch die Durchtrennung der Chordae tendineae zweiter Ordnung ist umstritten. Rodriguez belegt Veränderungen des linken Ventrikels und des subvalvulären Apparates sowie eine reduzierte linksventrikuläre Funktion (126). Zusätzlich zeigt er auf, dass die Schwere der Insuffizienz nicht signifikant abnimmt (127). Neuere Ergebnisse zeigen gute Resultate mit diesem Verfahren zur Unterstützung einer Ringprothese im Gegensatz zur Ringprothese allein (15, 153). Jedoch tritt immer noch in 15% der Fälle eine erneute Insuffizienz auf.

Eine Volumenreduktion des linken Ventrikels ist indiziert bei Patienten mit stark dilatiertem Ventrikel, das heißt ab einem Grenzwert von größer als 90ml/m² Körperoberfläche (100). Bei weniger dilatierten Ventrikeln liefert die Volumenreduktion mit Papillarmuskelannäherung gegenüber einer alleinigen Papillarmuskelannäherung keine Vorteile.

Die alleinige Rückpositionierung des posterioren Papillarmuskels als Rekonstruktionsverfahren korrigiert die Annulusdilataion nicht und reduziert so eine Mitralinsuffizienz nicht deutlich (143). Die posteriore Papillarmuskelversetzung mittels Myokarddurchstechung ist für die Mehrheit der Patienten nicht anwendbar. Das Myokard muss zur Durchstechung dünn sein, sonst steigt die Wandspannung zu sehr an (150).

Liel-Cohen (89) beschreibt durch Faltung von Infarktgewebe eine deutliche Reduktion der Mitralinsuffizienz. Das Ventrikelvolumen verringert sich jedoch kaum. Daraus schließt er, dass die Ventrikeldilatation an sich keinen direkten Einfluss auf die Mitralinsuffizienz hat, sondern nur lokalisierte Veränderungen der Klappe und des subvalvulären Apparates einen Einfluss haben. Andere Studien zeigen jedoch, dass eine Ventrikeldilatation zu einer Verstärkung der Mitralinsuffizienz führen kann (45, 118), somit sollte dieses Verfahren der Ventrikelverkleinerung in Frage gestellt werden, zumal auch die Langzeitergebnisse noch ausstehen (122). Auch die Ergebnisse des „Dor-Verfahrens“ zusammen mit einer Ringprothese sind durch den linksventrikulären sphärischen Umbau nicht zufrieden stellend (149). Die Coapsys-Vorrichtung liefert bisher vielversprechende Ergebnisse. Allerdings stehen auch hier die ersten Langzeitergebnisse noch aus (60).

Einige Verfahren sind bisher noch nicht in größeren Fallzahlen durchgeführt worden, wie die Verfahren zur Anpassung der Mitralklappensegel und des Mitralklappenannulus. Dementsprechend können keine konkreten Aussagen über deren Effizienz gemacht werden.

1.8 Zielsetzung

Auch wenn verschiedene Entwicklungen zur Korrektur ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen vorliegen, gibt es bisher kein Verfahren, dessen Nutzen für die Mehrzahl der Patienten erwiesen ist und sich neben der Annuloplastie mit Ringprothese durchgesetzt hat. Die Ergebnisse bisheriger Verfahren betonen, dass zur suffizienten Behebung einer Mitralklappeninsuffizienz sowohl der Mitralklappenannulus als auch die subvalvulären Strukturen korrigiert werden sollten (143). Viele Methoden setzen jedoch nur an einer der Möglichkeiten an oder sind für einige Patientensubgruppen nicht anwendbar.

Über den Einfluss der subvalvulären Strukturen, besonders den der Papillarmuskeln, auf die Entwicklung einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz liegen bisher nur wenige Daten vor. Nachuntersuchungen von Mitralklappenrekonstruktionen zeigen allerdings, dass chirurgische Maßnahmen ohne Einbeziehung des subvalvulären Apparates schlechtere Langzeitergebnisse erbringen als solche mit dessen Einbeziehung (143). Dies legt die Vermutung nahe, dass hier eine Beteiligung bei der Entwicklung ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen vorhanden ist (45, 118). Im Rahmen dieser Arbeit soll der Einfluss einer Dislokation der Papillarmuskeln auf eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz genauer untersucht werden. Es soll untersucht werden, inwieweit die alleinige Papillarmuskeldislokation zur Entwicklung einer Mitralinsuffizienz beiträgt und ob die Zunahme des Insuffizienzgrades mit dem Ausmaß der Papillarmuskeldislokation zusammenhängt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sollen als Basis für die Entwicklung bzw. Weiterentwicklung eines üblichen Mitralklappenringes als Verfahren zur gleichzeitigen Rekonstruktion der annulären und subvalvulären Strukturen des Mitralklappenkomplexes im Rahmen der chirurgischen Therapie ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen verwendet werden. Hierzu soll der übliche Mitralklappenring um eine Befestigungsmöglichkeit für die Papillarmuskeln ergänzt werden, wodurch das Rekonstruktionsverfahren aufgrund der Unabhängigkeit von der Anatomie und Pathologie des Patienten einem großen Patientenkreis zugänglich sein sollte. Ist dieses Verfahren erfolgreich, kann es zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Rekonstruktion ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen beitragen.

In einer ersten Versuchsreihe wurden dafür die Papillarmuskeln porciner Mitralklappen mittels höhenverstellbarer Füßchen und Vergrößerung ihres Abstandes zwischen einander mittels eines längenverstellbaren Stabes in mehreren Stufen aus ihrer Normalstellung disloziert und die dadurch hervorgerufene Insuffizienz ermittelt. In einer zweiten Versuchsreihe wurden verschiedene Modifikationen des üblichen Mitralklappenringes entwickelt, um die dislozierte Position der Papillarmuskeln zu korrigieren. Der Einfluss der Maßnahme auf das Ausmaß der Mitralinsuffizienz wurde ebenfalls ermittelt.

2. Material und Methoden

2.1. Vorbemerkungen

Die in dieser Arbeit aufgeführten Volumina werden in ml und die Längen in mm angegeben.

2.2 Material

Für die Versuche wurden Schweineherzen von Schlachttieren der Schlachtereier Pirdzuhn (Todesfelde, Deutschland) verwendet. Einige Herzen wurden frisch nach dem Schlachten verwendet; die meisten Herzen wurden jedoch zunächst eingefroren.

Schweineherzen sind dem menschlichen Herzen anatomisch sehr ähnlich. Da zusätzlich auch die physiologischen Funktionen vergleichbar sind, sind Schweineherzen für diese Versuchsreihe gut geeignet (16, 32).

Aus den Schweineherzen wurde der Mitralklappenkomplex aus Mitralklappenannulus und beiden Segeln sowie die Chordae tendineae mitsamt beiden Papillarmuskeln frei präpariert. Die Mitralklappe wird anschließend auf einen Prothesenring mit einer fortlaufenden Naht festgenäht. Für die Naht wurde 5/0-Prolene Nahtmaterial (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) verwendet. Die Papillarmuskeln werden unter Verwendung von 4/0-Prolene (Ethicon, Norderstedt, Deutschland) mit fortlaufender Naht entweder auf jeweils ein Papillarmuskelfüßchen oder auf das für die jeweilige Versuchsreihe entwickelte Konstrukt aufgenäht.

2.2.1 Prothesenringe und Konstrukte

In beiden Versuchsreihen wurden Mitralklappenringprothesen der Abb. 1 verwendet. Die Form der Prothesen entspricht der anatomischen Annulusform und ist leicht bohnenförmig. Die Prothesen aus rostfreiem Edeldraht sind mit Baumwolle umwickelt und dienen als Nahtring. In der ersten Versuchsreihe wurden Ringprothesen mit einem anterior-posterioren Durchmesser von 18 mm oder 21 mm (entsprechend der Größe der Mitralklappen) verwendet; in der zweiten Versuchsreihe wurde eine größere Ringprothese mit einem anterior-posterioren Durchmesser von 37 mm verwendet (entsprechend einer Dilatation von 106% bzw. 76%). Ermittelt wurden die Durchmesser in der Mitte des anterior-posterioren Durchmessers.

Kurz unterhalb der Höhe der ursprünglichen Trigona fibrosa befindet sich je ein kleines Loch im Prothesenring. Darüber ist ein kleiner Halter befestigt, über den die Füßchen für die Papillarmuskeln bzw. die entwickelten Konstrukte verbunden werden. Zur Abdichtung des Mitralklappenkomplexes beim Einbau in den Kreislaufsimulator wird ein Ring aus Filz außen an der Ringprothese befestigt.



Abb. 1: Mitralklappenringprothesen (oben), Papillarmuskelfüßchen (unten links) und verstellbarer Stab zur Papillarmuskelspreizung (unten rechts)

Die für die erste Versuchsreihe und den ersten Teil der zweiten Versuchsreihe verwendeten Papillarmuskelfüßchen (Abb. 1) sind ebenfalls aus rostfreiem Edelstahldraht. Die Füßchen bestehen jeweils aus einem Haltestab an dessen Ende ein halbkreisförmiger Boden beginnt. Dessen Rand ist aus Edelstahldraht gebogen und komplett mit Filz bespannt, um eine geschlossene Bodenfläche zu bekommen. An diese werden die Papillarmuskeln angenäht. Über den Haltestab werden die Papillarmuskelfüßchen verschiebbar mit der Ringprothese verbunden, so dass die Füßchen an die verschiedenen Längen der Papillarmuskeln angepasst werden können. Zusätzlich haben die Füßchen zwischen dem Boden und dem Haltestab eine seitliche Verstärkung in Form eines Winkels. Der Haltestab verhindert große Bewegungen des Füßchens während der Versuche im Pulsduplikator, so dass kein Prolaps durch Durchschlagen der Segel aufgrund von Verlagerung der Papillarmuskeln entsteht. Zur definierten lateralen Dislokation der Papillarmuskeln wurde zusätzlich ein Verstellmechanismus zwischen den beiden Böden der Füßchen befestigt (Abb. 1).

Für die zweite Versuchsreihe wurde ein Konstrukt zur Befestigung der Papillarmuskeln entwickelt, welches an einer Ringprothese befestigt werden kann. Dieses Konstrukt wird dann über den linken Vorhof hindurch eingesetzt und reicht bis in den linken Ventrikel. In Abb. 2 sind die Konstrukte ihrer Entstehung nach von links oben nach rechts unten aufgeführt. Die Konstrukte bestehen aus Edelstahldraht und sind im Bereich der Befestigung der Papillarmuskeln mit Baumwolle umwickelt.

Das erste Modell besteht aus spitz zusammenlaufenden Bügeln, zwischen denen (im Bild von rechts und links kommend) die Papillarmuskeln aufgenäht werden.

Im zweiten Modell sind die Bügel auf der Seite des posterioren Papillarmuskels leicht nach außen gebogen, da dieser in einigen der vorherigen Versuche breitbasiger war. Zusätzlich ist dieses Modell nach unten verlängert.



Abb. 2: 5 Konstrukte zur Insuffizienzbehebung in der Reihenfolge ihrer Entstehung von links oben nach rechts unten

Beim dritten Modell wurden beide Bügel auf beiden Seiten leicht aufgebogen, da sich in den Versuchen gezeigt hat, dass sich das Konstrukt besser einbauen lässt und auch die Papillarmuskeln besser befestigt werden können, wenn beide Bügel aufgebogen sind. Zusätzlich sind beide Bügel unten an der Beuge mit einem Verbindungsstück zur besseren Stabilität verstärkt, welches auch als weitere Befestigung für die Papillarmuskeln dient.

Die ersten drei Modelle reichen jedoch nicht durch die Klappe hindurch und können so nicht an einer Ringprothese im linken Vorhof befestigt werden. Stattdessen werden sie, wie die Papillarmuskelfüßchen, über einen Haltestab, der durch eine Verlängerung einer der beiden Bügel gebildet wird, an den kleinen Gewinden in der Ringprothese angebracht.

Das vierte Modell ist eine Weiterentwicklung des dritten Modells hinsichtlich der Befestigungsmöglichkeit an der Rindprothese. Dieses Modell kann so durch die Mitralklappe hindurch geführt werden. Die Haltestäbe sind dazu länger und mehrfach gebogen. Um die Haltestäbe an der Ringprothese befestigen zu können, werden diese von der Vorhofebene an den Prothesenring geführt. Da in diesem Modell die Haltestäbe eingebaut sind, können diese in der Mitte der Koaptationsfläche der Segel in den linken Vorhof gelangen, ohne den Klappenschluss zu behindern.

Die Bügelform ist der Form der Papillarmuskeln angenähert worden. Hierfür sind die Bügel stark verkleinert und auf beiden Seiten jeweils in einem Winkel von etwa 80° aufgebogen worden. Nach ca. 15 mm bzw. 10 mm laufen jeweils beide Seiten eines Bügels ca. 10 mm bzw. 5 mm schräg aufeinander zu; unten sind die Bügel dann jeweils gerade. Da sich in den ersten Versuchen gezeigt

hat, dass einer von beiden Papillarmuskeln meistens etwas kürzere Chordae tendineae hat, ist ein Bügel etwas kleiner.

Da sich beim Einbau des vierten Modells der kleinere Bügel als vorteilhafter zur Befestigung der Papillarmuskeln erwiesen hatte, wurden beim letzten Modell für beide Bügel die Maße des kleineren Bügels des vierten Modells gewählt. Zusätzlich wurde der leicht eckige Bogen der Haltestäbe durch rechtwinklig gebogene Winkel ersetzt.

2.3 Techniken

2.3.1 Präparation der Ringprothese

Der Filz wird zur besseren Abdichtung mit Silikon eingerieben.

2.3.2 Präparation des Mitralklappenkomplexes

Um den Mitralklappenkomplex ausbauen zu können, wird zunächst der rechte Ventrikel entfernt und anschließend der linke Ventrikel durch die Aorta und den aortalen Ausflusstrakt bis zum Apex aufgeschnitten. Nun kann der Mitralklappenkomplex unter Sicht so frei präpariert werden, dass anschließend der Mitralklappenannulus mit beiden Klappensegeln und den Papillarmuskeln, mit den Chordae tendineae frei, sind (Abb. 3).

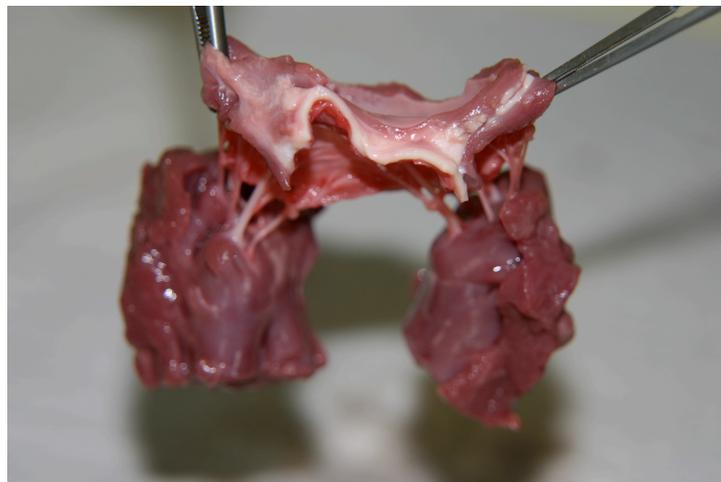


Abb. 3: Nativer frei präparierter Mitralklappenkomplex

2.3.3 Einbau des Mitralklappenannulus in die Ringprothese

Zur korrekten Fixierung in der Ringprothese wird der Mitralklappenannulus zunächst jeweils auf Höhe der Trigona fibrosa dextra und sinistra mit zwei 5/0-Prolene-Fäden an den

korrespondierenden Punkten der Ringprothese befestigt. Anschließend wird die Mitte des posterioren Anteils des Mitralklappenannulus ermittelt und an der korrespondierenden Stelle, der Mitte des stark gebogenen Anteils der Prothese, festgenäht. Der Mitralklappenannulus wird von diesen drei Stellen aus mit einer fortlaufenden Naht, mit 5/0-Prolene-Nahtmaterial, komplett an der Ringprothese festgenäht.

Bei den kleinen Ringen muss der Annulus gerafft aufgenäht werden, da dieser durch das Entfernen aller umgebenden Strukturen bei der Präparation maximal geweitet ist. Hierfür wird der Abstand zwischen zwei Stichen am Annulus ungefähr doppelt so groß ausgeführt wie der Abstand zwischen zwei Stichen an der Ringprothese. Bei der größeren, einer Dilatation entsprechenden Ringprothese ist der Abstand zwischen den Stichen am Annulus und an der Prothese in etwa gleichgroß. Die Abstände zwischen den einzelnen Stichen dürfen nicht größer als 1-3 mm sein, da sonst kleine Lecks entstehen können.

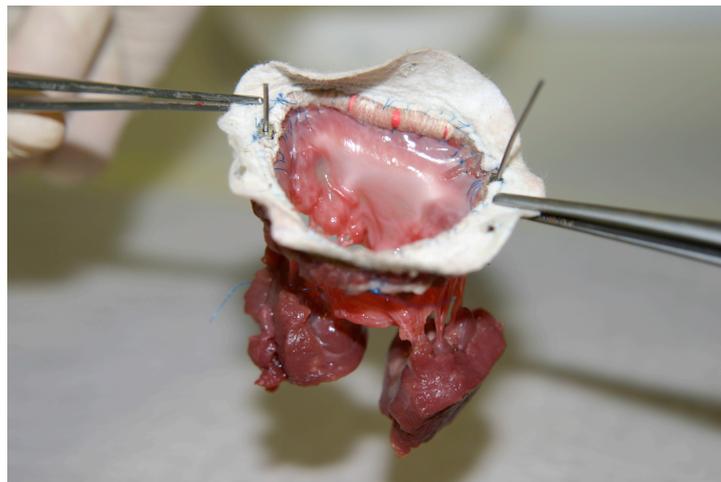


Abb. 4: Mitralklappenkomplex nach Einbau einer Ringprothese

2.3.4 Einbau der Papillarmuskelfüßchen

Die Papillarmuskelfüßchen werden zunächst über die kleinen Gewinde mit dem Haltestab an der Ringprothese der Länge der Papillarmuskeln angepasst und befestigt. Anschließend werden die Papillarmuskeln mit der geraden Unterseite mittels einer fortlaufenden Naht mit 4/0-Prolene-Nahtmaterial auf den Filzböden der Füßchen festgenäht. Zur Verstärkung werden die Papillarmuskeln zusätzlich an der seitlichen Verstärkung der Füßchen und am Haltestab, ebenfalls mit 4/0-Prolene-Nahtmaterial, festgenäht (Abb. 5).

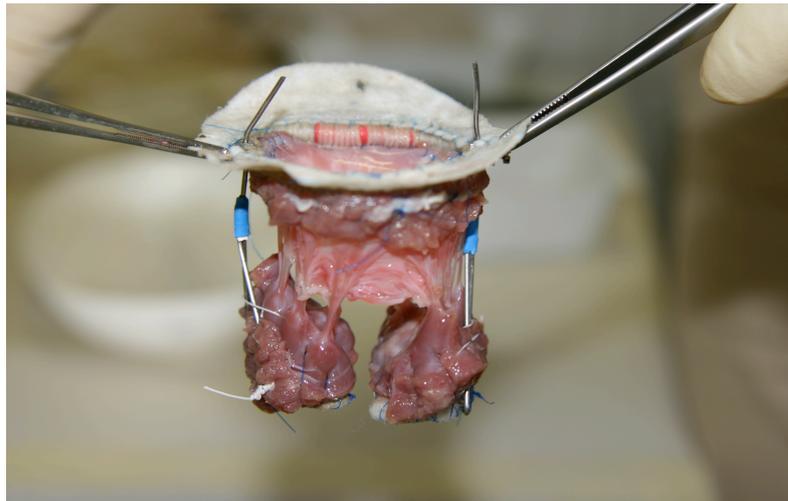


Abb. 5: Mitralklappenkomplex mit eingebauter Ringprothese und Papillarmuskelfüßchen

2.3.5 Einbau der Konstrukte

Die ersten drei Modelle werden von unten, der Ventrikelseite, in den Mitralklappenkomplex eingesetzt. Hierfür werden die Haltestäbe von unten in die beiden kleinen Gewinde eingeführt und der Länge der Papillarmuskeln angepasst, so dass die unteren Biegungen der Bügel mit den Papillarmuskeln enden. Bei diesen ersten drei Modellen werden die Papillarmuskeln von innen mit der Muskelrückfläche auf die Bügel aufgenäht. Sie werden auf beiden Seiten jeweils mit einer fortlaufenden Naht unter Verwendung von 4/0-Prolene-Nahtmaterial festgenäht. Dabei müssen sie stramm, ohne weitere Bewegungsmöglichkeiten angenäht werden. Die Chordae tendineae sollten auf Spannung sein, damit sie hinterher während des Herzzyklus keinen Prolaps verursachen.

Beim Einbau des zweiten Modells sitzt der posteriore Papillarmuskel zwischen den beiden nach außen gebogenen Bügeln. Beim Einbau des dritten Modells muss nicht auf eine bestimmte Ausrichtung in Bezug auf den posterioren Papillarmuskel geachtet werden, da die Bügel auf beiden Seiten leicht aufgebogen sind.

Die Anbringung der Papillarmuskeln am dritten Modell entspricht ebenfalls jener der ersten beiden Modelle, nur dass beide Papillarmuskeln zusätzlich an den Verbindungsstücken der Bügel mit einzelnen Stichen mit 4/0-Prolene unterstützt werden. Die einzelnen Stiche werden von der Rückseite der Muskeln nach vorne gestochen und anschließend um das Verbindungsstück gezogen. Das vierte Modell wird von der Seite des linken Vorhofs durch die geöffnete Klappe geschoben und liegt zwischen beiden Papillarmuskeln. Der etwas größere Bügel liegt vor dem Papillarmuskel mit den längeren Chordae tendineae. Die Haltestäbe werden von Vorhofseite in die kleinen Gewinde geschoben. Auch dieses Modell wird an die Größe der Papillarmuskeln angepasst. Mit einer fortlaufenden Naht mit 4/0-Prolene-Nahtfaden werden die Papillarmuskeln jeweils von hinten

ringsherum an jeweils einem Bügel befestigt und nicht wie bei den Modellen zuvor an beiden Bügeln. Dies ist möglich, da das Modell im Verhältnis zu den ersten Modellen, um 90° gedreht eingebaut wird. Die Naht verläuft an der Seite und Unterfläche der Papillarmuskeln. Damit die Muskeln sehr fest und die Chordae tendineae unter Spannung stehen, werden zusätzlich einzelne Stiche von der Muskelhinterfläche zur Vorderseite und um die Bügel herum gesetzt.

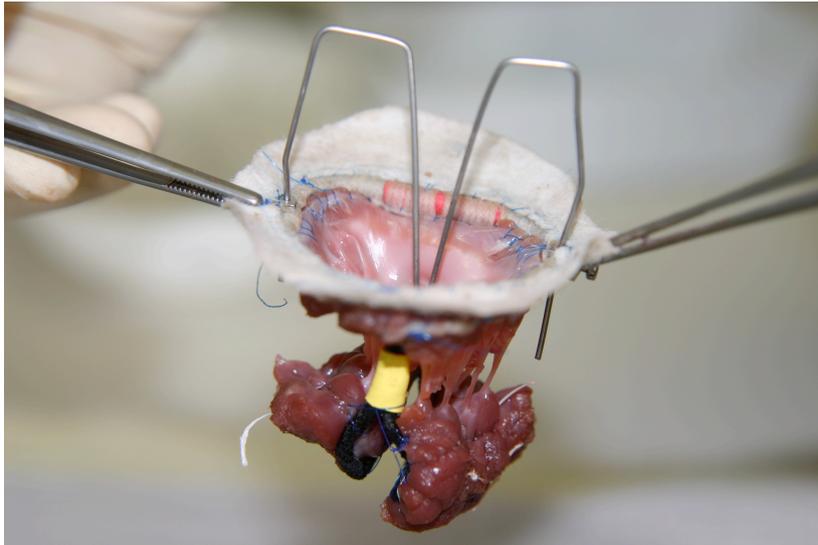


Abb. 6: Mitralklappenkomplex nach Einbau des fünften Modells

Der Einbau des fünften Modells ist identisch mit dem des vierten Modells. Da beide Bügel die gleiche Größe haben, muss hierbei aber nicht mehr darauf geachtet werden, welcher Bügel auf welcher Seite liegt. Abb. 6 zeigt einen Mitralklappenkomplex nach Einbau des fünften Modells.

2.4 Versuchsaufbau und Datenerfassung

2.4.1 Versuchsaufbau

2.4.1.1 Pulsduplikator

Beide Versuchsreihen wurden an einem Pulsduplikator zur Linksherz-Simulation durchgeführt (129). Eine schematische Darstellung und den Pulsduplikator im Original zeigt Abb. 7.

Die atriale Vorlast wird durch ein offenes Reservoir [1] gebildet. Die Höhe der Flüssigkeit innerhalb dieses Reservoirs ist einstellbar. Über zwei Zuflüsse, die den Lungenvenen entsprechen, gelangt die Flüssigkeit zur Kammer für die Mitralklappe [2].

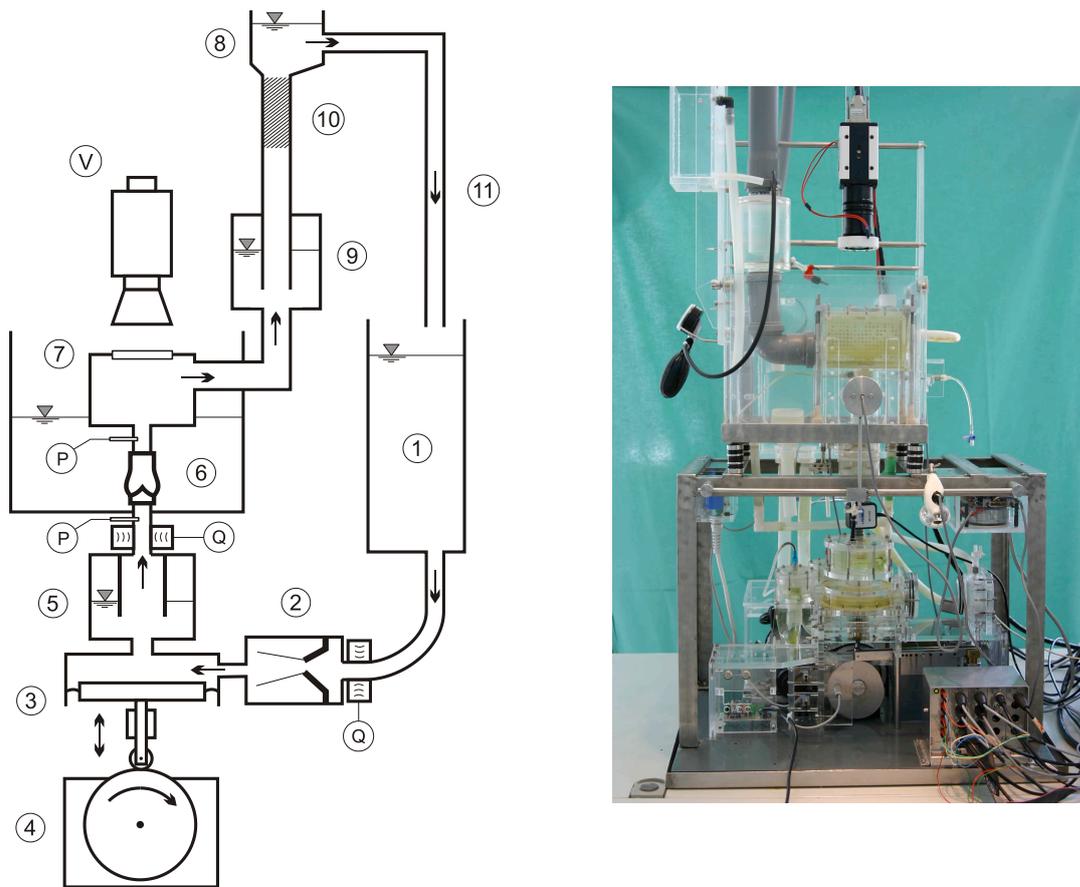


Abb. 7: Schematische Darstellung (links) und Fotografie des Pulsduplikators (rechts)

Der Mitralklappe schließt sich die kurvengesteuerte Kolbenpumpe an, die aus einem kurzhubigen Membrankolben [3] besteht, der von einer Steuerscheibe [4] angetrieben wird. Diese Pumpe treibt den Pulsduplikator an. Die Steuerscheibe ist austauschbar und somit können unterschiedliche Schlagvolumina untersucht werden. Der Antrieb ist der Volumenkurve des Herzens angeglichen und frequenzvariabel. Im Anschluss an die Pumpe befindet sich eine verstellbare Luftkammer [5], die die Ventrikel elastizität widerspiegelt und Druck- und Flussschwankungen während der Systole verhindert. In einer weiteren Kammer [6] oberhalb der verstellbaren Luftkammer sitzt eine freistehende, zwischen zwei Klappenhalterungen fixierte, künstliche Aortenklappe. Falls eine biologische Aortenklappe zu untersuchen ist, kann dieser Raum mit physiologischer Kochsalzlösung zur Verhinderung einer Austrocknung befüllt werden. Am oberen Ende der Klappenhalterung befindet sich eine Umlenkammer [7] mit einem optischen Fenster zur Beobachtung und Dokumentation einer zu untersuchenden Aortenklappe. Über dem optischen Fenster befindet sich eine Hochgeschwindigkeitskamera [V], um Klappenbewegungen der Aortenklappe festhalten zu können. Die Kamera kann bei Bedarf auch vor die Kammer der Mitralklappe gesetzt werden.

Der diastolische Druck wird durch eine höhenvariable Wassersäule [8], die Dehnbarkeit der Aorta durch eine justierbare Luftkammer [9] und der periphere Widerstand durch ein speziell entwickeltes Widerstandselement [10] gebildet. Über einen Überlauf [11] an der Wassersäule gelangt die Flüssigkeit wieder in das offene Reservoir.

2.4.2 Datenerfassung und -auswertung

In beiden Versuchsreihen wurden die ursprünglichen Längen der Papillarmuskeln und die Größe des Regurgitationsvolumen bestimmt.

2.4.2.1 Länge der Papillarmuskeln

Die Länge beider Papillarmuskeln wurde in Normalstellung nach Einbau der Mitralklappe in den Prothesenring und dem Einbau der Papillarmuskelfüßchen mit einem Messschieber gemessen. Hierfür wurde der Abstand des Bodens des Papillarmuskelfüßchens zum Prothesenring vermessen. Zusätzlich wurde in der ersten Versuchsreihe der Abstand der Papillarmuskeln zueinander durch Abmessung des inneren Abstandes beider Papillarmuskelfüßchen bestimmt.

Von den erhobenen Längen der Papillarmuskeln wurden jeweils für den anterioren und den posterioren Papillarmuskel und in der ersten Versuchsreihe für ihren Abstand zueinander, die Mittelwerte bestimmt. Eine weitere statistische Auswertung erfolgte jedoch nicht. Die Mittelwerte dienen der Information, wie lang Papillarmuskeln sind, dem Überblick über die Länge aller Papillarmuskeln der untersuchten Mitralklappenkomplexe und in der ersten Versuchsreihe als Basismaß für die Dehnung der Papillarmuskeln.

2.4.2.2 Regurgitationsvolumen

Das Regurgitationsvolumen der Mitralklappen wurde mittels des Ultraschall-Flussmessgeräts HT-107 (Transonic Inc., Ithaca, USA) gemessen. Für die Messungen war das Gerät auf einem der beiden Zuflüsse zur Mitralklappe im Pulsduplikator angebracht (Abb. 7, [Q]). Der Sensor misst den Volumenfluss durch die Mitralklappe sowohl in ventrikuläre als auch in atriale Richtung. Der Messwert in atriale Richtung entspricht dem Regurgitationsvolumen. Diese Daten wurden gemäß ISO 5840 (76), der Norm für die Testung von Herzklappen, erfasst. Aus den ermittelten Daten wurde das Regurgitationsvolumen jeder einzelnen Klappe berechnet.

Abb. 8 stellt den Volumenfluss durch die Mitralklappe während der Systole dar. Die negativen Werte repräsentieren den Rückfluss durch die Klappe. Die anfängliche Spitze (A-B) entsteht durch das physiologische Schließvolumen; der Bereich zwischen B und C bildet das Leck- bzw. Regurgitationsvolumen ab.

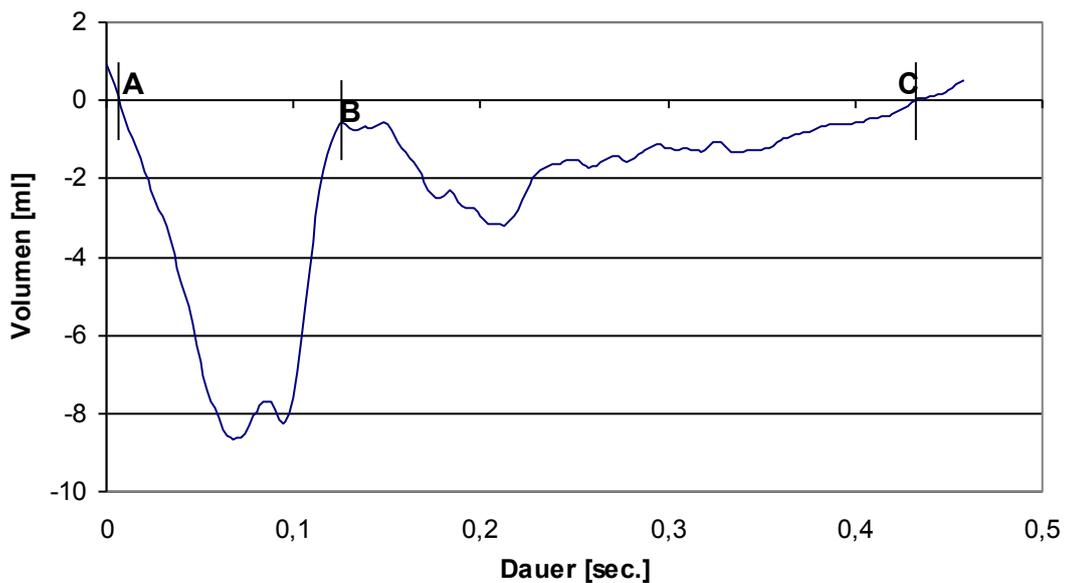


Abb. 8: Beispiel für die Messung des Volumenflusses durch die Mitralklappe während einer Systole

Zur Berechnung des Regurgitationsvolumens wurde das numerische Integral der negativen Fläche bestimmt. Dabei wurde sowohl das numerische Integral zwischen A und B, als auch das numerische Integral zwischen B und C bestimmt. Falls die Volumenkurve zwischen B und C mehrmals wieder positiv wurde, wurden für die Berechnung trotzdem die Punkte B und C verwendet. So wurde jeweils die Summe des Schließ- und Leckvolumens als auch das gesamte Regurgitationsvolumen, Schließ- und Leckvolumen, der jeweiligen Mitralklappe bestimmt. Da der Vorhof im Pulsduplikator zwei Zuleitungen hat, aber nur an einer Zuleitung der Messsensor sitzt, wurde das Volumen mit zwei multipliziert, ausgehend davon, dass durch beide Zuleitungen bei gleichem Durchmesser das gleiche Volumen fließt.

2.5 Versuchsdurchführung

Die Arbeit teilt sich in zwei Versuchsreihen, die im Folgenden einzeln beschrieben werden. Für beide Versuchsreihen wurden für alle Einstellungen und Konstrukte im Pulsduplikator ein systolischer Druck von 125 mmHg und ein diastolischer Druck von 80 mmHg aufgebaut. Die Herzschlagrate lag bei 64 Schlägen pro Minute. Das Schlagvolumen betrug 54 ml. Als Testflüssigkeit wurde eine 0,9%ige physiologische Natriumchloridlösung verwendet. Jede Mitralklappe wurde bei jeder neuen Einstellung über zehn Herzzyklen gemessen. Dieses entspricht der Norm für die Testung von Herzklappen (76). Alle Versuche wurden bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

1. Versuchsreihe

In der ersten Versuchsreihe wurde der Einfluss der Dislokation der Papillarmuskeln auf die Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz untersucht. Die Mitralklappenannuli wurden passend auf einen der beiden kleinen Prothesenringe und die Papillarmuskeln auf die Füßchen aufgenäht. Nach einer Messung im Pulsduplikator in Normalstellung wurden die Papillarmuskeln in drei Stufen, so weit dies bei gegebener Länge der Einbau-Kammer möglich war, um jeweils 15% in die Länge gestreckt und gleichzeitig auch ihr Abstand zwischen einander in gleichen Stufen mit Hilfe des Dilatationsstabes um 100% vergrößert. In jeder Stufe wurde das Insuffizienzmaß durch Bestimmung der Größe des Regurgitationsvolumens im Pulsduplikator bestimmt.

Vermessen wurden in dieser Versuchsreihe elf Mitralklappen.

2. Versuchsreihe

Die zweite Versuchsreihe diente der Entwicklung eines Konstruktes, welches über den linken Vorhof durch die Mitralklappe eingesetzt und an einem Mitralklappenprothesenring befestigt werden kann. Durch Annäherung beider Papillarmuskeln an das Konstrukt soll eine Mitralklappeninsuffizienz aufgehoben werden.

Hierfür wurden die Mitralklappenannuli in Simulation einer 106%igen bzw. 76%igen Dilatation auf die große Ringprothese aufgenäht und die Papillarmuskeln zunächst an den normalen Papillarmuskelfüßchen fixiert. In dieser insuffizienten Position wurden die Mitralklappenkomplexe im Pulsduplikator vermessen und das Ausmaß der Insuffizienz ebenfalls durch Messung des Regurgitationsvolumens festgestellt. Anschließend wurde anstelle der Papillarmuskelfüßchen das entwickelte Konstrukt in den Mitralklappenkomplex eingebaut und im Pulsduplikator erneut das Insuffizienzmaß bestimmt. In dieser zweiten Versuchsreihe wurden insgesamt 14 Mitralklappen vermessen. Davon wurden drei Herzen mit Konstrukt eins bis drei und elf Herzen mit Konstrukt vier bzw. fünf vermessen.

2.6 Statistik

Die gemessenen Werte der ersten Versuchsreihe wurden mit der einfaktoriellen Varianzanalyse auf Unterschiede untersucht. Als Folgetest, im Falle von Signifikanzen, wurde der Tukey-HSD-Test angewandt. Für die zweite Versuchsreihe wurde der T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Zum Vergleich der Schließvolumina in Normalposition mit denen nach Einbau des Konstruktes wurde der unabhängige T-Test verwendet. Werte von $p < 0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Alle Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Vorbemerkungen

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen.

3.2 1. Versuchsreihe

In der ersten Versuchsreihe wurden 10 Herzen untersucht.

3.2.1 Länge der Papillarmuskeln

Es wurde bei allen zehn Herzen die Länge beider Papillarmuskeln bestimmt. Die Werte sind Tabelle 2 zu entnehmen. Der anteriore Papillarmuskel war im Durchschnitt $42,99 \pm 4,28$ mm und der posteriore Papillarmuskel $44,85 \pm 4,54$ mm lang. Der Abstand der Papillarmuskeln zueinander betrug $8,37 \pm 5,21$ mm. Der Abstand der Papillarmuskeln der ersten Mitralklappe ist leider verloren gegangen.

Herz	anteriorer Papillarmuskel [mm]	posteriore Papillarmuskel [mm]	Abstand [mm]
1	37,00	37,00	-
2	46,00	50,00	5,70
3	46,00	50,00	19,10
4	42,50	40,00	4,30
5	37,00	43,50	6,30
6	40,00	41,50	9,80
7	44,70	44,00	3,40
8	48,00	50,00	14,40
9	40,20	45,00	5,50
10	48,50	47,50	6,80
Mittelwert	$42,99 \pm 4,28$	$44,85 \pm 4,54$	$8,37 \pm 5,21$

Tabelle 2: Längen der Papillarmuskeln der Herzen der 1. Versuchsreihe

3.2.2 Dislokation der Papillarmuskeln

Für die Messungen der ersten drei Stufen betrug die auswertbare Fallzahl 10 Mitralklappen. Bei der vierten Stufe konnten nur sieben Mitralklappen ausgewertet werden, weil durch die gegebene Länge der Einbau-Kammer für den Mitralklappenkomplex im Pulsduplikator bei den Herzen zwei, drei und acht aufgrund ihrer Größe keine entsprechende Verlängerung mehr eingestellt werden konnte. Bei den anderen Herzen wurden für die vierte Messung die Papillarmuskeln so weit in die

Länge gedehnt, wie es die Rahmenbedingungen zuließen. Daraus resultieren die unterschiedlichen prozentualen Werte für diese Messung.

Der anteriore Papillarmuskel war unter der größten Dilatation durchschnittlich $57,49 \pm 4,83$ mm und der posteriore Papillarmuskel $57,84 \pm 3,57$ mm lang. Ihr Abstand betrug $24,07 \pm 8,96$ mm. Dies entspricht einer Elongation des anterioren Papillarmuskels von $39,10 \pm 6,78\%$ und $35,96 \pm 5,73\%$ des posterioren Papillarmuskels. Die weiteren Längen der Papillarmuskel und ihre prozentuale Dilatation für die vier verschiedenen Messungen, ebenso wie ihr Abstand untereinander, sind der Tabelle A 1 im Anhang zu entnehmen.

Zu beachten ist, dass das zweite Herz drei Papillarmuskeln hatte. Der dritte Muskel wurde an einen der beiden anderen Papillarmuskeln auf einem Extrafüßchen befestigt. Außerdem konnte der posteriore Papillarmuskel nur einmal in der Länge verstellt werden, da er sonst zu lang für die Einbau-Kammer gewesen wäre. Beim dritten Herz war durch sehr große und weit gespreizte Papillarmuskeln bei Stufe drei in der Weite nur eine weitere Spreizung um 19% statt um weitere 100% möglich. Aus dem gleichen Grund konnte der anteriore Papillarmuskel nur um weitere 2% gedehnt werden und der posteriore Muskel musste sogar im Zusammenspiel mit dem anterioren Papillarmuskel um 4 % auf 11% verkürzt werden. Bei der vierten Messung des vierten Herzens konnte der anteriore Papillarmuskel nicht weiter gedehnt werden und der posteriore Papillarmuskel konnte nur um weitere 7,5% (3 mm) auf 55 mm verlängert werden. Beim Präparieren des achten Herzens musste ein kleiner, evtl. ein dritter Papillarmuskel, abgeschnitten werden. Zusätzlich konnte aufgrund langer Papillarmuskeln und vor allem bedingt durch den weiten Abstand, nur die zweite Messung mit den üblichen Verstellungen durchgeführt werden. Bei der dritten Messung konnte nur noch die Weite um 78% gespreizt werden. Außerdem ist bei Mitralklappe neun der anteriore Papillarmuskel für die dritte Messung um 1 mm zu lang auf 53,2 mm, entsprechend 32%, gedehnt worden.

3.2.3. Schließ- und Leckvolumen

Das Schließvolumen der Mitralklappen in der Normalposition betrug $-8,82 \pm 2,53$ ml. Das Schließvolumen der zweiten Messung betrug $-8,87 \pm 2,70$ ml, das der dritten Messung $-8,36 \pm 2,06$ ml und das der vierten Messung $-8,02 \pm 1,53$ ml. Zwischen den Stufen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die gemessenen Schließvolumina sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Das Leckvolumen der ersten Messung mit den Papillarmuskeln in Normalstellung betrug $-12,05 \pm 5,64$ ml. In der zweiten Messung betrug das Leckvolumen $-10,54 \pm 8,52$ ml, in der dritten Messung $-11,17 \pm 8,40$ ml und in der letzten Messung $-8,26 \pm 3,61$ ml. Auch zwischen den Leckvolumina konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die genaue Auflistung der gemessenen Leckvolumina ist in Tabelle 4 zu finden.

Herz	Schließvolumen [ml]			
	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung
1	-5,77	-4,97	-6,23	-7,62
2	-9,16	-8,91	-8,88	-
3	-10,67	-8,40	-9,74	-
4	-7,40	-7,26	-7,50	-8,02
5	-4,90	-6,22	-6,26	-6,01
6	(-12,79)	-8,72	-7,90	-7,22
7	-12,41	-14,29	-11,78	-10,87
8	-10,39	-11,92	-12,10	-
9	-10,92	-10,03	-8,56	-8,94
10	-7,79	-8,00	-7,33	-7,46
Mittelwert	$-8,82 \pm 2,53$	$-8,87 \pm 2,70$	$-8,63 \pm 2,06$	$-8,02 \pm 1,53$

Tabelle 3: Schließvolumina der Mitralklappen in der 1. Versuchsreihe

Herz	Leckvolumen [ml]			
	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung
1	-6,61	-3,86	-7,07	-8,60
2	-15,08	-11,84	-13,57	-
3	-16,64	-9,72	-14,07	-
4	-11,10	-10,44	-10,85	-14,18
5	-7,78	-5,34	-4,94	-5,74
6	(-22,33)	-6,85	-5,07	-3,04
7	-5,514	-5,50	-6,28	-6,93
8	-22,97	-33,54	-33,26	-
9	-8,89	-7,15	-8,19	-10,99
10	-13,91	-11,12	-8,42	-8,35
Mittelwert	$-12,05 \pm 5,64$	$-10,54 \pm 8,52$	$-11,17 \pm 8,40$	$-8,26 \pm 3,61$

Tabelle 4: Leckvolumina der Mitralklappen in der 1. Versuchsreihe

Herz	Regurgitationsvolumen [ml]			
	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung
1	-12,39	-8,83	-13,31	-16,22
2	-24,24	-20,75	-22,45	-
3	-27,30	-18,12	-23,81	-
4	-18,50	-17,70	-18,35	-22,19
5	-12,67	-11,56	-11,19	-11,75
6	(-35,12)	-15,57	-12,97	-10,26
7	-17,93	-19,79	-18,06	-17,80
8	-33,37	-45,47	-45,36	-
9	-19,81	-17,18	-16,75	-19,94
10	-21,70	-19,12	-15,76	-15,81
Mittelwert	$-20,88 \pm 6,75$	$-19,41 \pm 9,88$	$-19,80 \pm 9,83$	$-16,28 \pm 4,24$

Tabelle 5: Gesamtregurgitationsvolumina der Mitralklappen der 1. Versuchsreihe

Bei der ersten Messung der sechsten Mitralklappe war die Klappe deutlich insuffizienter als bei den anschließenden Messungen. Hier waren die Papillarmuskeln zu Beginn nicht genug gespannt. Diese erste Messung wurde daher aus der Statistik genommen.

Beim Vergleich der Gesamtregurgitation der Dilatationsstufen zur Messung in Normalstellung der Papillarmuskeln fällt eine stetige Reduktion auf. So betrug das Regurgitationsvolumen der Normalposition $-20,88 \pm 6,75$ ml, während das der vierten Messung nur noch $-16,28 \pm 4,24$ ml betrug. Die Volumina der zweiten Messung mit $-19,41 \pm 9,88$ ml und der dritten Messung mit $-19,80 \pm 9,83$ ml waren gleich bleibend. Der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. Die Übersicht der Regurgitationsvolumina ist in Tabelle 5 aufgeführt.

3.3 2. Versuchsreihe

In der zweiten Versuchsreihe wurden insgesamt 14 Herzen untersucht. Um die Herzen der zweiten Versuchsreihe besser von denen der ersten Versuchsreihe unterscheiden zu können, wurde bei der Bezeichnung eine Eins vor die jeweilige Herznummer gestellt.

3.3.1 Längen der Papillarmuskeln

Die Länge beider Papillarmuskeln wurde bei allen 14 Herzen bestimmt (Tabelle 6). Der anteriore Papillarmuskel war durchschnittlich $45,31 \pm 3,87$ mm lang, der posteriore dagegen $50,73 \pm 4,86$ mm.

Herz	anteriorer Papillarmuskel [mm]	posteriore Papillarmuskel [mm]
101	44,50	42,50
102	45,65	50,90
103	37,83	43,13
104	52,82	56,36
105	44,89	51,61
106	46,49	57,70
107	46,84	50,67
108	52,00	49,17
109	46,30	53,88
110	41,06	46,99
111	41,98	46,93
112	44,49	57,14
113	43,99	54,55
114	45,54	48,72
Mittelwert	$45,31 \pm 3,87$	$50,73 \pm 4,86$

Tabelle 6: Längen der Papillarmuskeln der Mitralklappen der Herzen der 2. Versuchsreihe

3.3.2 Bestimmung der Regurgitationsvolumina

3.3.2.1 Vorversuche

Die Tabelle 7 umfasst sowohl die Regurgitationsvolumina der insuffizienten Position als auch die der Rekonstruktion mit den ersten drei Konstrukten. Die Regurgitationsvolumina sind nach Schließ-, Leck- und Gesamtregurgitationsvolumen getrennt aufgeführt.

Herz	Dilatationsposition			Rekonstruktion		
	Schließ-	Leck- Volumen [ml]	Gesamt-	Schließ-	Leck- Volumen [ml]	Gesamt-
101	-	-	-57,92	-	-	-62,60
102	-26,77	-15,44	-42,13	-36,72	-30,39	-67,11
103	-25,15	-32,55	-57,71	-26,16	-24,22	-50,38

Tabelle 7: Ergebnisse der ersten drei Konstrukte

Da es sich bei diesen drei Modellen um Vorstufen handelt und mit jedem Modell jeweils nur ein Versuch stattgefunden hat, wurden hierfür keine Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Bei Mitralklappe 101 zeigte sich in der Dilatationsposition, dass die Klappe durch fehlendes Aneinanderlagern und Durchschlagen der Segel nicht schließt. Es war ein sichtbares Leck vorhanden. Zwischen Schließ- und Leckvolumen konnte keine Trennung ausgemacht werden, daher wurde nur das Gesamtregurgitationsvolumen bestimmt. Das Gesamtregurgitationsvolumen nimmt nach Einbau des Konstruktes von -57,92 ml auf -62,60 ml zu. In Mitralklappe 102 wurde das zweite Modell eingebaut. Da die Chordae tendineae nicht richtig angeordnet werden konnten und somit die Klappensegel durchschlugen, war die Mitralklappe nach Einbau des Modells mit einem Leckvolumen von -30,39 ml insuffizienter als in der Dilatationsposition (Leckvolumen -15,44 ml). Nach Einbau des dritten Modells in die Mitralklappe 103 nahmen das Leckvolumen und somit auch das Gesamtregurgitationsvolumen von -32,55 ml bzw. -57,71 ml auf -24,22 ml bzw. -50,38 ml ab. Jedoch war auch diese Mitralklappe immer noch deutlich insuffizient. Die drei ersten Modelle wurden aufgrund dieser Ergebnisse verworfen.

3.3.2.2 Rekonstruktion

In Tabelle 8 sind die Regurgitationsvolumina der Dilatationsposition und der Rekonstruktion mit dem vierten bzw. fünften Modell aufgeführt. Die Regurgitationsvolumina sind jeweils aufgeteilt nach Schließ-, Leck- und Gesamtregurgitationsvolumen. In die Mitralklappen 104 und 105 wurde das vierte Modell und in die Mitralklappen 106 bis 114 das fünfte Modell eingebaut.

Das Gesamtregurgitationsvolumen der Dilatationsposition betrug $-44,30 \pm 12,38$ ml, davon entsprachen $-18,95 \pm 7,09$ ml dem Leckvolumen und $-23,68 \pm 4,10$ ml dem Schließvolumen. Im Vergleich dazu findet sich in allen Volumina eine Reduktion nach Einbau des Konstruktes zur Rekonstruktion. So betrug das Gesamtregurgitationsvolumen nur noch $-33,10 \pm 11,68$ ml, von dem $-11,76 \pm 6,67$ ml dem Leckvolumen und $-21,53 \pm 5,93$ ml dem Schließvolumen entsprachen. Die Reduktion des Leck- und Gesamtregurgitationsvolumen war statistisch signifikant ($p = 0,008$ und $p = 0,009$). Die Reduktion des Schließvolumens war nicht signifikant. Die weiteren Regurgitationsvolumina sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Herz	Dilatationsposition			Rekonstruktion		
	Schließ-	Leck-	Gesamt-	Schließ-	Leck-	Gesamt-
	Volumen [ml]			Volumen [ml]		
104	-23,10	-18,27	-41,37	-22,22	-8,01	-30,23
105	-	-	-63,06	-30,92	-12,26	-43,17
106	-28,28	-26,09	-54,37	-30,76	-22,61	-53,37
107	-24,23	-23,52	-47,76	-26,77	-24,35	-50,92
108	-19,54	-18,74	-38,19	-18,48	-12,95	-31,03
109	-30,25	-27,79	-58,05	-21,70	-16,14	-37,84
110	-26,61	-21,43	-48,04	-16,29	-7,41	-23,09
111	-26,24	-23,85	-50,09	-16,86	-6,71	-23,57
112	-20,00	-13,37	-33,33	-23,08	-5,84	-28,70
113	-18,48	-5,87	-22,45	-15,31	-6,90	-21,63
114	-20,02	-10,58	-30,60	-14,37	-6,20	-20,58
MW	-23,68	-18,95	-44,30	-21,53	-11,76	-33,10
SA	4,10	7,09	12,38	5,93	6,67	11,68

Tabelle 8: Regurgitationsvolumina des vierten und fünften Konstruktes (MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung)

Es sind folgende Punkte zu bemerken: Das Herz 105 war insgesamt sehr klein und die Klappe wurde in der Dilatationsposition besonders stark dilatiert. Im hervorgerufenen Regurgitationsvolumen der Dilatationsposition konnte daher das Schließ- nicht vom Leckvolumen abgegrenzt werden. Nach Einbau des Konstruktes zur Rekonstruktion gelang dies. Aus diesem Grund wurde diese Klappe bei der statistischen Auswertung der Schließ- und Leckvolumen in der Dilatationsposition aus der Statistik genommen und nur bei der Auswertung der Gesamtvolumina gewertet. In der Mitralklappe 107 war im Rekonstruktionsversuch ein kleines Loch in der Klappe. Sichtbar war eine Beschädigung der obersten Segelschicht von der Vorhofseite aus.

Während des Dilatationsversuches riss die Mitralklappe des Herzens 109 im Bereich des Aortenklappenansatzes über die ganze Länge. Im anterioren Bereich war ein kleines Loch sichtbar. Die Klappe wurde an dieser Seite von der Prothese abgetrennt und erneut angenäht. Anschließend wurde zunächst der Rekonstruktionsversuch durchgeführt und danach der Dilatationsversuch

wiederholt. Innerhalb der Messungen des Dilatationsversuchs wurde die Klappe erneut insuffizienter. Jedoch konnte in und an der Mitralklappe kein neuer Schaden erkannt werden, noch hatten sich die Papillarmuskeln von ihren Füßchen gelöst.

Da die Mitralklappe 113 schon im Dilatationsversuch mit einem Leckvolumen von -5,87 ml nur geringfügig insuffizient war, war das Leckvolumen nach der Rekonstruktion mit -6,90 ml fast gleich bleibend.

3.4. Vergleich der Schließvolumina

In Tabelle 9 sind die Schließvolumina der ersten Versuchsreihe der Normalposition den Schließvolumina der zweiten Versuchsreihe nach Einbau der Konstrukte gegenübergestellt.

1. Versuchsreihe, 1.Messung (Normalposition) [ml]	2.Versuchsreihe, 2. Messung [ml]
-5,77	-22,22
-9,16	-30,92
-10,67	-30,76
-7,40	-26,77
-4,90	-18,48
(-12,79)	-21,70
-12,41	-16,29
-10,39	-16,86
-10,92	-23,08
-7,79	-15,31
-8,82 ± 2,53	-21,53± 5,93

Tabelle 9: Schließvolumina der 1. Versuchsreihe, 1. Messung gegenüber der der 2. Versuchsreihe, 2. Messung

Das Schließvolumen nach Einbau des Konstruktes ist mit $-21,53 \pm 5,93$ ml signifikant größer als in der Normalposition der Mitralklappe mit $-8,82 \pm 2,53$ ml ($p = 0,00002$).

4. Diskussion

Die Notwendigkeit, Mitralklappeninsuffizienzen operativ behandeln zu müssen, wurde schon früh erkannt. So wurden bereits 1951 erste Rekonstruktionen von Mitralklappen bei Mitralinsuffizienz durchgeführt (8), damals noch ohne Herz-Lungen-Maschine. Bereits 1957 wurde das erste Verfahren zur Reduktion des Mitralklappenringes vorgestellt (90) und 1960 wurde die erste künstliche Mitralklappe implantiert (29). Die darauf folgende Einführung der Mitralklappenringprothese 1969 war dann ein großer Schritt zur effizienten Mitralklappenrekonstruktion (23). Schließlich wurde in den 1970er und frühen 1980er Jahren die Möglichkeit der Rekonstruktion von Mitralklappeninsuffizienzen immer präsenter (29).

Die Mortalitätsraten, vor allem die Kurzzeitmortalität, sind nach Klappenrekonstruktion deutlich geringer als nach Klappenersatz (siehe oben) (2, 109). Diese Raten sind jedoch nicht auf alle Ursachen der Mitralinsuffizienz übertragbar. So haben Patienten mit ischämischer Mitralinsuffizienz eine schlechtere Prognose (56). Seipelt und Kollegen zeigten in ihrer Studie eine Krankenhausmortalität von 19,5% bei Patienten mit ischämischer Mitralinsuffizienz im Gegensatz zu 6,7% bei nicht-ischämischer Ursache (130). Jedoch nähern sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Langzeitvergleich über zehn Jahre an. Und Cohn und Kollegen (28) zeigten, dass die Wahl des Operationsverfahrens, Rekonstruktion oder Klappenersatz, einen geringeren Einfluss auf den Erfolg hat als die Ursache der Mitralinsuffizienz. Da die Ergebnisse ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen aber nach Rekonstruktion tendenziell besser sind als nach Klappenersatz, wird der Rekonstruktion der Vorzug gegeben, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (57, 130).

Für eine korrekte Funktion der Mitralklappe müssen neben dem Mitralklappenannulus mit beiden Mitralklappensegeln ebenfalls die subvalvulären Strukturen, die Chordae tendineae und Papillarmuskeln, vorhanden sein (114). Diese Notwendigkeit des Vorhandenseins des kompletten Mitralklappenkomplexes zeigte sich bereits nach dem Einbau der ersten Mitralklappenprothesen, denn die Resultate der ersten Klappenersatzoperationen waren nicht erfolgsversprechend. So belegte eine schwedische Studie zwischen 1980 und 1992 eine beobachtete 10-Jahre-Überlebensrate von nur 55% und eine relative Überlebensrate für diesen Zeitraum von 68,5% (135). David und Kollegen zeigten eine 10-Jahre-Überlebensrate von 63% nach Mitralklappenersatz ohne Erhaltung des subvalvulären Apparates (36) und Ferrazzi (46) belegte sogar, dass sich die Ergebnisse der Mitralklappenersätze in den Jahren von 1975 bis 1983 in Bezug auf die Überlebensraten nicht verbessert hatten, im Gegensatz zu den Resultaten der Koronarchirurgie und Operationen angeborener Herzfehler. Zunächst bestand Uneinigkeit, ob der subvalvuläre Klappenanteil wichtig für die Funktion der Mitralklappe ist und die Entfernung dieser

Strukturen für die schlechten Resultate verantwortlich war (12, 64, 107, 123). Doch neuere Studien belegen die Notwendigkeit der subvalvulären Strukturen (37, 125, 147). So ist die Kontinuität zwischen den Chordae tendineae und den Papillarmuskeln nötig für die Aufrechterhaltung der Geometrie des linken Ventrikels (124). Bei Entfernung der subvalvulären Strukturen wird der enddiastolische Längsdurchmesser des Ventrikels verlängert, während die enddiastolische Querachse verkürzt wird (38, 54). Die normalerweise stattfindende systolische Verkürzung des Längsachsendurchmessers wird reduziert (54). Durch diese Veränderungen kommt es gebietsweise zur Abnahme der linksventrikulären Elastanz (65) und das Schlagvolumen kann nur durch eine erhöhte Vorlast aufrechterhalten werden. Um ein gleich bleibendes Schlagvolumen zu erhalten, ist somit eine erhöhte Volumenzufuhr nötig, was zu einer erhöhten Wandspannung führt (54).

Neue Rekonstruktionsverfahren zur Behebung der Mitralklappeninsuffizienz sollten somit den kompletten Mitralklappenkomplex in allen Funktionen unterstützen. Um dies erreichen zu können, wurden in der vorliegenden Studie die Auswirkungen von Papillarmuskeldislokationen auf die Mitralklappenfunktion untersucht.

Der Zusammenhang zwischen Dysfunktion der Papillarmuskeln und Mitralinsuffizienz wurde schon früh vermutet. So liegen Fallberichte vor, bei denen als Ursache der Mitralklappenregurgitation eine Fehlfunktion der Papillarmuskeln vermutet wurde (9, 30). Corte führt in einem dieser Fallberichte als Ursache der Mitralinsuffizienz eine fehlende Kontraktion ischämischer Papillarmuskeln während der isotonischen Phase der Kontraktion des linken Ventrikels auf (30). In einer Versuchsreihe von Hider mit Hunden (70) wurden ein oder beide Papillarmuskeln infarziert. Nur eines der Tiere zeigte dabei direkt nach der Infarzierung eine Mitralinsuffizienz, nach zehn bis 16 Wochen wiesen jedoch fünf weitere eine Mitralinsuffizienz auf. Als Ursache für diese späte Entwicklung wurde entweder eine Überbelastung der infarzierten Papillarmuskeln oder eine Fehlkoordination zwischen aktivem und infarziertem Papillarmuskel vermutet. Wegen des Ausbleibens einer akuten Insuffizienzentwicklung schlossen sie allerdings eine aktive Rolle der Papillarmuskeln zur Verhinderung der Mitralinsuffizienz aus. Nielsen belegte eine Beeinträchtigung der Segelkoaptation sowohl an der posterioren als auch an der anterioren Kommissur nach posterolateraler Dislokation des posterioren Papillarmuskels, die zur Bildung eines Lecks im Bereich der posterioren Kommissur führte (117). Das anteriore Segel prolapierte und durch die Spannung des posterioren Segels entstand zusätzlich ein Leck an der anterioren Kommissur. Eine symmetrische Fehlausrichtung beider Papillarmuskeln führt dagegen zur Entwicklung eines zentralen Lecks der Mitralklappe. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Cochran (27). Eine Dislokation der Papillarmuskeln verändert das normale Belastungsprofil der Mitralklappe, beschränkt den kompletten Klappenverschluss und führt so zur Mitralklappeninsuffizienz.

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Miller und Kollegen (111) weder nach Infarzierung des anterioren noch des posterioren Papillarmuskels eine Mitralinsuffizienz. Zu ähnlichen Ergebnissen

kamen auch Tsarkiris und Kollegen (146). Nur zwei von elf Hunden entwickelten eine milde Mitralklappeninsuffizienz. Diese Tiere wiesen jedoch weitere defekte Areale des linken Ventrikels an der Papillarmuskelbasis auf. Kaul und Kollegen bestätigten diese Ergebnisse, nachdem sie keine Insuffizienz nach Unterbindung der Blutzufuhr für einen oder beide Papillarmuskeln beobachten konnten. Vergleichend bewirkten sie in einer parallelen Untersuchung eine umfassende linksventrikuläre Funktionsstörung, durch die eine Mitralklappeninsuffizienz verursacht werden konnte (80).

Auch die Resultate der eigenen Untersuchungen unterstützen diese Ergebnisse. Die zeigen ebenfalls keine signifikante Zunahme des Regurgitationsvolumen nach Dilatation und Dislokation der Papillarmuskeln. Werden die Herzen einzeln betrachtet, weisen nur zwei Mitralklappen eine Zunahme des Leckvolumens zwischen den einzelnen Messungen auf. Dabei ist zu beachten, dass das Entfernen eines kleinen dritten Papillarmuskels im achten Mitralklappenkomplex vermutlich die deutliche Insuffizienz mitbewirkt hat. Da hiervon jedoch alle vier Messungen gleich beeinflusst waren, konnte die Klappe mit ausgewertet werden. Bei vier Mitralklappen nahm das Leckvolumen dagegen stufenweise ab, bei zwei weiteren Klappen zeigten sich Schwankungen zwischen den einzelnen Stufen und zwei Mitralklappen zeigten keine großen Veränderungen innerhalb der Versuchsreihe auf. Bei der Betrachtung der einzelnen Gesamtvolumina nehmen diese nur bei einer Mitralklappe kontinuierlich zu und bei zwei weiteren Mitralklappen beim alleinigen Vergleich zwischen der ersten und vierten Messung. Bei vier Mitralklappen nehmen die Gesamtvolumina sogar ab und bei drei Klappen zeigten sich keine großen Veränderungen. Insgesamt betrachtet nehmen sowohl das Leckvolumen als auch die Gesamtregurgitation innerhalb der Versuchsreihe ab. Aus diesen Ergebnissen lässt sich also folgern, dass eine alleinige Dislokation der Papillarmuskeln nicht zur Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz führt und es konnte somit auch kein Zusammenhang zwischen der Zunahme des Insuffizienzgrades und dem Ausmaß der Papillarmuskeldislokation nachgewiesen werden.

Einen Erklärungsansatz für die fehlende Entwicklung der Insuffizienz in der ersten Versuchsreihe könnten die Ergebnisse einer Versuchsreihe von Messas aufzeigen (104). Er belegt eine Abnahme des Ausmaßes der Mitralinsuffizienz, wenn neben der inferioren Ventrikelbasis auch der anteriore Papillarmuskel infarziert ist. Der Papillarmuskel erscheint nach der Ischämie ausgestreckter und seine Spitze näher an der Mitralklappenebene. Zusätzlich ist der Sitz der Mitralsegel im Mitralannulus verbessert. Die Regurgitationsfläche wird ebenfalls verkleinert. Messas vermutet, dass durch Fehlen der Kontraktionsfähigkeit des Papillarmuskels und eine darüber erfolgende Minderung bzw. Normalisierung der Spannung der Mitralsegel in Richtung Apex, die Segel in der Annulusebene verbleiben können.

Ein ähnlicher Mechanismus könnte in der vorliegenden ersten Versuchsreihe vorgelegen haben. Bei der Durchführung der Versuche im Pulsduplikator ist eine Kontraktion der Papillarmuskeln

nicht möglich. Bei ihrer Dilatation sowohl in die Länge als auch der seitwärtigen Dislokation wurden sie deutlich gestreckt. Es scheint, dass die Spitzen der Papillarmuskeln dabei vergleichbar mit dem oben Beschriebenen näher an die Klappenebene reichten und die Mitralsegel so über den genannten Mechanismus in der Annulusebene verbleiben konnten. Die Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz wurde somit unterdrückt. Da die Papillarmuskeln bei jeder Messung stärker gedehnt und damit näher an die Annulusebene gelangten, würde dies auch die annähernd stufenweise Senkung der Leckvolumina erklären.

Ein anderer möglicher Erklärungsansatz ergibt sich durch die unterschiedliche Größe der mitralen Regurgitationsfläche zu verschiedenen Zeitpunkten der Systole. Zu Beginn und zum Ende der Systole ist sie größer, während sie in der Mitte abnimmt (67). Der ansteigende transmitrale Druck bewirkt während der Systole den Verschluss der Mitralklappe (80). Dieser Druck ist während der maximalen Ventrikelkontraktion etwa in der Mitte der Systole am größten und drückt die Segel aneinander. Bei Vorliegen einer Mitralinsuffizienz entsteht zu Beginn und Ende der Systole bei noch bzw. geringerem transmitralen Druck durch entgegengesetzten Zug an den Mitralsegeln eine Vergrößerung der Regurgitationsfläche. Bei schwerer Mitralinsuffizienz mit stark dilatierten Annuli und extremen Papillarmuskeldislokationen kann die Mitralklappe jedoch auch durch den transmitralen Druck nicht vollständig verschlossen werden (67). Da in der aktuellen Versuchsreihe keine Dilatation des Annulus vorlag, könnte eine entsprechende Koaptation der Segel durch den transmitralen Druck eine weitergehende Insuffizienz verhindert haben.

Auch die so genannte funktionale Reserve der Mitralklappe könnte eine einfache Erklärung für die Ergebnisse liefern. Die Fläche der Mitralsegel entspricht im Normalfall ca. dem 1,5 – 2-fachen der Annulusfläche. Dieser Segelüberschuss findet sich normalerweise in der Koaptationsfläche (114). Durch den Versuchsaufbau begrenzt, konnten die Papillarmuskeln möglicherweise nicht weit genug disloziert werden, um die funktionelle Reserve der Mitralklappe zu überschreiten.

Die Papillarmuskeln wurden in der vorliegenden Versuchsreihe immer symmetrisch verstellt. Versuchsreihen über die Auswirkungen sowohl symmetrischer als auch asymmetrischer Dislokation zeigten jedoch keine unterschiedlichen Resultate (68, 117). Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen wurden dabei in beiden Positionen Mitralklappeninsuffizienzen nachgewiesen. Es ist somit schwer abzuschätzen, ob eine asymmetrische Papillarmuskeldislokation im Versuchsaufbau andere Werte für die Mitralklappeninsuffizienz ergäbe. Dies wäre Gegenstand nachfolgender Untersuchungen.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden ersten Versuchsreihe lässt sich schließen, dass weitergehende Veränderungen als die alleinige Papillarmuskeldislokation zur Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz vorliegen müssen. Miller und Kollegen vermuteten ebenfalls, dass eine Mitralinsuffizienz nur ausgelöst werden kann, wenn weitere Strukturen, wie die linksventrikuläre Wand, beschädigt sind oder eine generelle Ventrikeldilatation vorliegt (111). Diese Vermutung

wurde bereits 1971 von Mittal bestätigt (113). In einer Studie wurde entweder ein Infarkt des anterioren Papillarmuskels in Kombination mit einer Ischämie der anterioren Ventrikelwand verursacht oder der posteriore Papillarmuskel wurde zusammen mit der posterior-inferioren Ventrikelwand infarziert. Als Vergleich wurde bei weiteren Hunden nur eine oder gar keine Veränderung durchgeführt. 14 der 16 Hunde mit Infarkt einer der beiden Papillarmuskeln und Ischämie der Ventrikelwand entwickelten eine Mitralklappeninsuffizienz, jedoch keiner der Hunde aus einer der beiden Kontrollgruppen. Auch die oben aufgeführte Studie von Kaul bestätigt diese Hypothese. Eine Mitralklappeninsuffizienz konnte weder nach alleiniger Papillarmuskelinfarzierung noch nach alleiniger Infarzierung des papillarmuskelumgebenden Myokards nachgewiesen werden, sondern nur nach ausgedehnter linksventrikulärer Fehlfunktion, dann jedoch auch bei intakten Papillarmuskeln. Das Ausmaß der Mitralinsuffizienz war umgekehrt zur Funktionsfähigkeit des linken Ventrikels. Kaul und Kollegen vermuteten, dass die Kontraktion der Papillarmuskeln während der Systole nicht zur Verhinderung eines Prolaps der Mitralklappe nötig ist, sondern die Papillarmuskeln nur als Fixierungspunkte dienen. Als Ursache für die Entwicklung der Insuffizienz vermuteten sie einen zu langsamen Anstieg des linksventrikulären Drucks während der Systole bei erhöhter Nachlast, durch dessen Ausbleiben die Kraft zum Klappenverschluss sinkt und eine inkomplette Aneinanderlagerung der Mitralklappensegel durch eine veränderte Form des linken Ventrikels infolge der ausgedehnten Beeinträchtigung (80).

In anderen Studien wurden weitere einzelne Einheiten des Mitralklappenkomplexes ohne Entwicklung einer Mitralinsuffizienz verändert. So weisen z.B. Patienten mit alleiniger Dilatation des Mitralrings infolge von Vorhofflimmern nicht signifikant häufiger eine Mitralklappeninsuffizienz auf (119). Diese zeigte sich nur mit gleichzeitiger linksventrikulärer Dilatation und Fehlfunktion (119). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Green, nachdem er Schafen das Muskelband um den anterioren Anteil des Mitralringes infarzierte und so eine Zunahme des kommissuralen Durchmessers erreichte (58). Nur ein Tier entwickelte dabei eine Mitralinsuffizienz, jedoch wurde eine Dislokation des anterioren Papillarmuskels in Richtung der anterioren Ventrikelwand und näher an die Ebene des Mitralannulus beobachtet. Dies könnte das Ausbleiben der Mitralinsuffizienz bei den anderen Tieren, neben dem Fehlen von Veränderungen des subvalvulären Apparates, erklären. He und Kollegen wiesen in ihrer Studie zwar eine Insuffizienz bei normaler Position der Papillarmuskeln nach, jedoch erst nach einer Dilatation des Annulus um das 1,75fache (69). Solche extremen Dilatationen kommen jedoch nicht bei Mitralregurgitation infolge ischämischer Ursachen, welche Gegenstand der vorliegenden Studie sind, vor (19). Auch Messungen der Mitralklappendimensionen erbrachten keine Beziehung zwischen der Größe des Mitralringes und dem Auftreten einer Mitralinsuffizienz, außer bei Abnormitäten der Klappe bzw. des fibrösen Herzskeletts z.B. bei Patienten mit Marfan-Syndrom (19). Ebenso entsteht nach alleiniger linksventrikulärer Dilatation infolge eines Infarktes keine Mitralinsuffizienz (91, 92).

Neben den dargestellten Veränderungen der Leckvolumina der ersten Versuchsreihe wurden ebenfalls die Schließvolumina beobachtet und auf Veränderungen und Regelmäßigkeiten untersucht. In der ersten Versuchsreihe ist zwischen den einzelnen Messungen keine signifikante Veränderung zu finden. Bei zwei Mitralklappen ist eine stufenweise Steigerung der Volumina zu beobachten, jedoch wies nur eine Klappe auch eine Zunahme der Leckvolumina auf. Tendenziell war mit steigender Stufe insgesamt sogar eine Abnahme der Schließvolumina zu beobachten, die jedoch nicht signifikant war. Ähnliches zeigte sich beim Abgleich der einzelnen Schließvolumina der zweiten Versuchsreihe untereinander. Ein Vergleich beider Versuchsreihen ergab ein signifikant größeres Schließvolumen in der Rekonstruktionsposition der zweiten Versuchsreihe im Vergleich zur Normalposition der Mitralklappe (1. Versuchsreihe, 1. Messung).

Die fehlende signifikante Zunahme der Schließvolumina innerhalb der ersten Versuchsreihe zeigt, wie schon bei den Leckvolumina zu beobachten, dass das Schließvolumen nicht durch alleinige Dislokation der Papillarmuskeln beeinflusst wird. Die jedoch ebenso fehlende Reduktion der Schließvolumina nach Einbau des entwickelten Konstruktes belegt, dass bereits eine alleinige Dilatation des Annulus zur Zunahme des Schließvolumens beiträgt. Ähnliche Ergebnisse belegten auch He und Kollgen. Sie zeigten nach Annulusdilatation die größte Veränderung der Schließvolumina (67), allerdings wiesen sie auch eine Zunahme nach alleiniger Dislokation der Papillarmuskeln nach. Die ausgeprägteste Zunahme zeigten auch sie durch die Kombination der posterolateralen Dislokation in Verbindung mit einer Dilatation des Annulus, die den Bedingungen der ersten Messung der zweiten Versuchsreihe entsprachen.

Das Ausbleiben einer Mitralinsuffizienz in der ersten Versuchsreihe unterstützt die Ansicht, dass das Zusammenspiel aller Bestandteile des Mitralklappenkomplexes für die kompetente Funktion notwendig ist. Dieses Zusammenspiel ist beim Vorliegen einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz nicht mehr gegeben, da meist im Rahmen des linksventrikulären Umbaus ein dilatierter, sphärischer, linker Ventrikel mit dislozierten Papillarmuskeln und dadurch gespannten Chordae tendineae (22) in Kombination mit einem dilatierten Mitralklappenring (45) vorliegt. Dieser linksventrikuläre Umbau schreitet über die Zeit weiter voran (43, 63). Eine lettische Studie belegt ein Jahr nach Rekonstruktion ischämischer Mitralinsuffizienzen bei über 30% der Patienten einen Anstieg des linksventrikulären diastolischen Durchmessers (108). Es können aber auch einzelne Strukturen wie die Papillarmuskeln ohne Vorliegen starker linksventrikulärer Dilatation in ihrer Funktion beeinflusst werden (94). Das ischämieumgebende Myokard wird ebenfalls durch die veränderte ventrikuläre Form und Belastungsbedingungen in seiner Funktion behindert. Schwere Funktionsstörungen des linken Ventrikels und der Papillarmuskeln werden als wichtigste Parameter für das spätere Überleben aufgezeigt (28). Daher sollten alle Ansätze zur Korrektur ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen auch diesen Umbau abfangen (63). Außerdem sollte die immer noch hohe Reoperationsrate in dieser Patientensubgruppe gesenkt werden (2, 34, 43),

besonders im Hinblick auf die operativen Mortalitätsrate, die für die erste Operation noch bei 2% liegt und für die Reoperation eine vierfach erhöhte Rate aufweist (13). Neue Methoden sollen also neben der Revaskularisierung des noch regenerationsfähigen Myokards auch die Reduktion der Annulusdilatation, die Wiederherstellung der ursprünglichen Papillarmuskelanordnung, die Reduktion des Ventrikelvolumens und die Wiederherstellung der elliptischen Ventrikelform umfassen (136).

Da nach alleiniger linksventrikulärer Verkleinerung Mitralinsuffizienzen durch ein weiteres Vorschreiten des Umbaus wieder auftreten bzw. sich bei Patienten mit dilatiertem Ventrikel ohne Vorliegen einer Mitralinsuffizienz neu entwickeln (39), müssen solche Verfahren mit anderen Methoden zur Korrektur von Mitralinsuffizienzen kombiniert werden. Erste Ergebnisse von Langzeitstudien, die eine Verkleinerung des linken Ventrikels mit einer Annulusprothese oder Mitralklappenersatz kombinieren, zeigen, dass diese Verfahren effizient eine Mitralklappeninsuffizienz mit kombiniertem dilatiertem Ventrikel beheben können (138, 139). Da aber die meisten Patienten mit einem dilatierten Ventrikel bereits eine New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV der Herzinsuffizienz aufweisen, beträgt die 3-Jahre-Überlebensrate hier dennoch nur 67,7%. NYHA ist die Einteilung der Herzinsuffizienz entsprechend der Leistungsfähigkeit, wobei Patienten mit Klasse IV bereits in Ruhe Beschwerden verspüren (71). Bei Verwendung einer Annulusprothese als ergänzendes Verfahren liegt die Überlebensrate mit 79,7% nach drei Jahren deutlich über der nach Mitralklappenersatz (32%). Die Papillarmuskeln werden dabei üblicherweise nicht relokalisiert. Da sich ein signifikantes Risiko für eine Wiederkehr der Mitralinsuffizienz zeigte, wenn der Abstand zwischen beiden Papillarmuskelspitzen präoperativ mehr als 40 mm betrug (138), wurden auch Verfahren entwickelt, die die Ventrikelverkleinerung mit einer Papillarmuskelannäherung verbinden. Die Kombination des Dor-Verfahrens mit Annäherung der Papillarmuskeln liefert nicht die gewünschten Ergebnisse (149), auch wenn erste Befunde noch gute Ergebnisse (98) aufweisen. Der linke Ventrikel entwickelt hierbei durch Verkürzung der Längsachse eine sphärische Form. Hierdurch steigt vermutlich die Wandspannung und die Compliance nimmt ab. Dagegen zeigt die Überlappung des Infarktgewebes mit unterstützender Papillarmuskelannäherung gute Ergebnisse (149). Langzeitstudien fehlen jedoch noch. Die bisherigen kombinierten Verfahren werden nur angewendet, wenn der linke Ventrikel schon deutlich dilatiert ist. Matsui (100) legt als Grenzwerte zur Abgrenzung zwischen Verfahren zur alleinigen Papillarmuskelrelokation und Verfahren mit zusätzlicher Ventrikelverkleinerung ein Ventrikelvolumen von 90 ml/m² Körperoberfläche oder weniger, ein enddiastolisches linksventrikuläres Volumen von 150 ml oder geringer und das Fehlen von Kontraktionsstörungen der anterioren Ventrikelwand fest. Auch wenn die Resultate nach Kombination beider Verfahren nicht signifikant besser sind, gemessen an der Versetzung des Koaptationspunktes der Mitralklappe, weisen sie Tendenzen einer Verbesserung auf. Unter der

Annahme des Voranschreitens des linksventrikulären Umbaus könnte sich diese Tendenz im Langzeitverlauf als günstig erweisen.

Da nach einem Myokardinfarkt vor allem der posteriore Papillarmuskel verzogen wird (45), wurden eine Reihe von Methoden zur Relokation dieses Muskels entwickelt (82, 88, 150). Diese Ansätze sind jedoch eher für Patienten mit nur leicht dilatierten Ventrikeln oder regionalen Veränderungen des posterolateralen Ventrikels geeignet (4). Eine Repositionierung beider Papillarmuskeln scheint bei solch stark gedehnten Mitralklappenkomplexen wirkungsvoller zur Behebung der Mitralinsuffizienz zu sein (4). Verbleibt nach Repositionierung des posterioren Papillarmuskels eine leichte Insuffizienz, kann diese durch zusätzliche Rückpositionierung des anterioren Papillarmuskels aufgehoben werden (5). Bisherige Ansätze zur Repositionierung beider Papillarmuskeln wie das Zusammenziehen mit perikardverstärkten Nahtfäden (100, 121) oder einem Gore-Tex®-Schlauch (75) zeigten gute Ergebnisse. In einer Studie an Schweinen wies Jensen, zusätzlich zur Verkürzung des Abstandes zwischen dem posterioren Papillarmuskel und dem anterioren Trigonum, eine Reduktion des lateralen Zuges an der Koaptationsfläche nach (77). Außerdem wird vermutet, dass durch die Annäherung der Papillarmuskeln ebenfalls eine Beeinflussung der Form des dilatierten linken Ventrikels von sphärisch zurück zu elliptisch stattfindet (52). Bisher sind diese Verfahren jedoch alle nur an sehr kleinen Patientengruppen angewendet worden und es stehen noch keine Langzeitergebnisse zur Verfügung (7). Somit ist unklar, ob eine Annäherung bzw. Rückpositionierung dauerhaft einem linksventrikulären Umbau entgegenwirken kann. Untersuchungen von Matsunaga und Kollegen zeigten die Bedeutung der Rückpositionierung der Papillarmuskeln, speziell des posterioren Papillarmuskels (101). Sie unterzogen Patienten vor und nach einer Bypass-Operation mit gleichzeitiger Ringannuloplastie einer transthorakalen Echokardiographie und belegten, dass das Ausmaß der Dislokation des posterioren Papillarmuskels die größte Bedeutung für das Wiederkehren einer Mitralinsuffizienz nach alleiniger Ringannuloplastie hat. Zusätzlich hat eine Neuordnung der Papillarmuskeln Verbesserungen der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit ischämisch-dilatierten Ventrikeln zur Folge (115). Dies ist vermutlich durch die Reduktion der Wandspannung und eine Behebung der apikalen Verdrehung des linken Ventrikels bedingt.

Um aufgrund des Voranschreitens des linksventrikulären Umbaus bessere Resultate bei der Behandlung von ischämischen Mitralklappeninsuffizienzen zu erzielen, sollten Patienten bereits in einem frühen Krankheitszustand behandelt werden. Dafür sind Methoden nötig, die sowohl bei stark dilatierten als auch weniger dilatierten Ventrikeln anwendbar sind und durch die Kombination der Vorteile bisheriger Verfahren die vollständige Funktion des Mitralklappenkomplexes wieder herstellen. Aus den genannten Gründen wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Erweiterung für eine Mitralklappenringprothese entwickelt, welche die Möglichkeit einer Rückpositionierung beider Papillarmuskeln zusammen mit der Ringannuloplastie bietet. Beide Muskeln gelangen so wieder in

ihre ursprüngliche Lage und reduzieren damit auch die Spannung der Chordae tendineae. Dieser Ansatz zur Rekonstruktion ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen zeigt eine signifikante Reduktion sowohl des Leckvolumens ($p = 0,008$) als auch der Gesamtregurgitation ($p = 0,009$). Beim Vergleich der einzelnen Leck- und Gesamtregurgitationsvolumina weisen nur zwei Mitralklappen keine Reduktion auf. Zu beachten ist, dass eine dieser Klappen schon im Dilatationsversuch nur geringfügig insuffizient war und das Leckvolumen nach der Rekonstruktion fast gleich bleibend war. Die Zunahme der Regurgitation im Rekonstruktionsversuch der anderen Klappe resultiert wahrscheinlich aus einem kleinen Loch im Segel. Eine Inspektion nach dem Versuch zeigte vorhofseitig eine sichtbare Beschädigung der obersten Segelschicht. Unter Berücksichtigung dieser Erläuterungen scheint ein geeignetes Modell zur gleichzeitigen Rekonstruktion annulärer und subvalvulärer Strukturen gefunden, welches effektiv bei ischämischen Mitralklappeninsuffizienzen angewandt werden kann.

He und Kollegen dilatierten den Mitralklappenannulus unter Beibehaltung der normalen Papillarmuskelkonfiguration (69). Bis zu einer 75%igen Dilatation der normal $5,5 \text{ cm}^2$ großen Mitrallingfläche blieb die Regurgitation auf einem niedrigen Level. Unter der Annahme, dass der Ring kreisförmig ist, entspricht dies einem Durchmesser von ca. 26 mm; da die Form jedoch D-förmig ist, fällt der tatsächliche Durchmesser geringer aus und ist damit vergleichbar mit dem in der ersten Versuchsreihe verwendeten Mitralling mit 21 mm Durchmesser. Eine 75%ige Vergrößerung dieser Ringfläche entspricht einer Fläche von $9,63 \text{ cm}^2$. Dies wiederum entspricht einem Durchmesser von 35 mm. Der verwendete Prothesenring der zweiten Versuchsreihe wies einen Durchmesser von 37 mm auf. Die Ergebnisse beider Studien weisen also bei einer vergleichbaren Dilatation des Annulus keine deutliche Mitralinsuffizienz nach. Die Regurgitationsvolumina in der Studie von He stiegen bei einer weitergehenden Dilatation stark an (69). Daher lässt sich ebenfalls eine Zunahme der Regurgitationsvolumen der zweiten Versuchsreihe bei stärkerer Ringdilatation vermuten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, das Konstrukt mit dem Einbau einer Ringprothese zu unterstützen, um einer fortschreitenden Annulusdilatation und damit dem Wiederkehren der Insuffizienz entgegenzuwirken. In dieser Kombination scheint mit dem vorliegenden Konstrukt ein Modell zur gleichzeitigen Rekonstruktion annulärer und subvalvulärer Strukturen gefunden, welches effektiv bei ischämischen Mitralklappeninsuffizienzen angewandt werden kann.

Der korrekte Abstand zwischen beiden Papillarmuskeln liegt laut Hvass bei $2,5 \pm 0,3 \text{ cm}$ (75). In der vorliegenden ersten Versuchsreihe wurde dagegen ein Abstand von $8,37 \pm 5,21 \text{ mm}$ unter Normalbedingungen gemessen. Da Hvass keine Angaben darüber macht, wie der obige Wert entstanden ist, kann nur spekuliert werden, dass die Werte unterschiedlich ermittelt wurden. Im vorliegenden Fall wurde der innere Abstand zwischen den Papillarmuskeln gemessen. So ergeben sich zwangsläufig geringere Werte im Vergleich zu einer Messung von Mittelpunkt zu Mittelpunkt

der Papillarmuskeln. Zudem muss beachtet werden, dass der Abstand der Papillarmuskeln über den Herzzyklus nicht konstant bleibt. Die Bügel des Konstruktes in der zweiten Versuchsreihe liegen 5 mm voneinander entfernt. Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass der ermittelte Normalabstand nach Einbau in die dilatierten Mitralklappen wieder erreicht wurde und somit auch eine adäquate Normalposition.

Mit der Übertragung des entwickelten Modells auf reale Gegebenheiten können folgende Annahmen geäußert werden: Durch eine Relokation beider Papillarmuskeln, die dem Ventrikelmyokard entspringen, kann die Form des linken Ventrikels wieder in Richtung der ursprünglichen Konfiguration beeinflusst werden. Beide Muskeln werden zur Ventrikelmitte unter den Koaptationspunkt der Mitralklappe und teilweise zusätzlich in Richtung des linken Vorhofs versetzt. Hierdurch verlängert sich der Längsdurchmesser des linken Ventrikels und der Querdurchmesser wird verkürzt. Die sphärische Form des linken Ventrikels infolge der ischämischen Erkrankung erreicht wieder eine elliptische Gestalt. Da die Größe der Ventrikeloberfläche nicht verändert wird, wird durch die Formveränderung des Ventrikels gleichzeitig auch sein Volumen reduziert. Dem voranschreitenden linksventrikulären Umbau und der dadurch verursachten Formveränderung wird durch die feste Verbindung der Papillarmuskeln mit dem mittig zwischen ihnen sitzenden Modell entgegengewirkt. So kann mit einem solchen Konstrukt die, durch eine sphärische Ventrikelform entstandene, erhöhte laterale Wandspannung reduziert und die Muskelverkürzung wieder verbessert werden (103).

Sowohl die posterioren basalen Chordae tendineae als auch die Chordae, die an den Kommissuren ansetzen, reagieren sensitiv auf eine Dislokation. Dagegen weisen die marginalen, am freien Segelrand ansetzende, Chordae kaum Veränderungen der Spannung bei unterschiedlichen Positionen auf. Je weiter die Chordae tendineae also vom Annulus entfernt ansetzen, desto weniger reagieren sie auf die Dislokation der Papillarmuskeln und umgekehrt. Chordae tendineae an den Segelrändern gehören zu den Chordae tendineae erster Ordnung und verhindern vorrangig einen Prolaps der Segel. Chordae, die weiter entfernt von den Segelrändern ansetzen, zählen zu den Chordae tendineae zweiter Ordnung und halten die Mitralklappe in Position (45).

Die Bedeutung der Chordae tendineae zweiter Ordnung für die Wechselwirkungen zwischen der Mitralklappe und dem Ventrikel belegten auch Lomholt und Kollegen (93). So entspricht die Spannung der Chordae zweiter Ordnung dem Dreifachen der Spannung der Chordae tendineae erster Ordnung, wobei die Stärke der Spannung hauptsächlich durch den ventrikulären Druck bestimmt wird. Rodriguez und Kollegen unterstützten ebenfalls diese Aussage. Sie untersuchten Herzen nach Durchtrennung der Chordae tendineae zweiter Ordnung und wiesen eine posteriore Papillarmuskeldislokation, einen Umbau der lateralen Ventrikelwand zwischen beiden Papillarmuskeln, Wandverdickungen und transmurale Veränderungen nach. Die gesamtsystolische Effizienz des linken Ventrikels, gemessen anhand der Elastanz, nimmt um 34% ab (126). Diese

Ergebnisse unterstreichen, dass die Durchtrennung der Chordae tendineae zweiter Ordnung zur Korrektur einer Mitralinsuffizienz keine geeignete Methode ist, auch wenn erste Resultate zunächst positiv waren und keine Änderungen der ventrikulären Funktion festgestellt wurden (15), zumal in 15% der Fälle eine Mitralinsuffizienz rezidiert (15).

Es ist also im Rahmen einer ischämischen Mitralinsuffizienz wichtig, die Spannung der Chordae tendineae zweiter Ordnung durch Repositionierung und nicht durch Durchtrennung zu reduzieren. Dies scheint mit dem entwickelten Konstrukt zu gelingen, da beide Papillarmuskeln deutlich versetzt werden und eine signifikante Reduktion der Regurgitationsvolumina zu beobachten ist.

Das entwickelte Modell wird an einem Prothesenring der Mitralklappe befestigt. Jedoch wurde in dieser Versuchsreihe die Mitralklappe durch den Prothesenring dilatiert und nicht, wie durch die normalerweise im Rahmen der Korrektur einer Mitralinsuffizienz eingesetzten Prothesenringe, verkleinert. Bis auf die Annulusdilataion werden jedoch alle Veränderungen des Mitralklappenkomplexes durch die ischämische Mitralinsuffizienz mit Einbau des Modells korrigiert. Die trotzdem deutliche Reduzierung sowohl des Leck- als auch des Gesamtregurgitationsvolumens unterstützt die Vermutung, dass eine einzelne Veränderung des Mitralklappenkomplexes, in diesem Fall die Ringdilataion, noch nicht zu einer deutlichen Mitralinsuffizienz führt. Wird das Modell zusammen mit einer durchmesser- verkleinernden Prothese verwendet, kann unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Studien und Ergebnisse wahrscheinlich auch das restliche Regurgitationsvolumen behoben werden. So wurde auch in der Studie von Jensen und Kollegen die Repositionierung der Papillarmuskeln mittels Gore Tex®-Naht mit dem Einbau einer durchmesser- verkleinernden Mitralklappenprothese kombiniert, welches gute Ergebnisse erbrachte (77).

Da nach einer alleinigen Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz mit durchmesser- verkleinernden Ringprothesen in ca. 30% die Insuffizienz rezidiert (102), werden auch die derzeit genutzten Ringmodelle überdacht (35). Daimon und Kollegen entwickelten eine Prothese, die den anterior-posterioren Durchmesser des Mitralklappenannulus vor allem in der Nähe der posterioren Kommissur und damit asymmetrisch verkleinert (35). Dieser Ansatz erscheint sinnvoll, da der Annulus im Rahmen ischämischer Mitralinsuffizienzen asymmetrisch dilatiert (83) und eine asymmetrische Annulus- reduktion die subvalvulären Strukturen beeinflussen kann (144). In wie weit sich dieser Einfluss jedoch auf den linksventrikulären Umbau auswirkt, bleibt fraglich. De Simone und Kollegen belegten dagegen eine gleichförmige Dilataion an allen Punkten des Annulus und schlugen daher eine möglichst physiologische Prothesenform vor, um eine homogene Abnahme zu erzielen (132). Ein anderer Ansatz ergibt sich daraus, dass sich die Form des Annulus während des Herzzyklus ändert. So nimmt dieser während der Systole eine Sattelform an. Ein Prothesenring in Sattelform reduziert die Spannungen, die beim Einbau einer flachen Ringprothese auf die Prothese und die kommissuralen Chordae tendineae einwirken (78). In weiteren Studien muss erörtert werden,

welcher Prothesenring sich als am effizientesten und sichersten zur Behandlung der ischämischen Mitralinsuffizienz erweist oder ob mit individuell angepassten Ringen (40) gearbeitet werden sollte. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Modell eignet sich im Prinzip zur Anwendung mit jeder Art (starrer) Ringprothesen.

Ein ideales Modell zur Korrektur ischämischer Insuffizienzen sollte bei allen Patienten anwendbar sein. Doch nicht bei allen ischämischen Mitralklappeninsuffizienzen liegen die gleichen Bedingungen vor. So kann im Rahmen der Pathophysiologie zwischen symmetrischem und asymmetrischem Zug an den Mitralsegeln unterschieden werden (1). Eine asymmetrische Spannung wird durch Zug des posterioren Papillarmuskels in posteriore Richtung im Rahmen eines inferioren Myokardinfarktes verursacht. Dadurch wird vor allem das posteriore Segel gespannt. Der Koaptationspunkt wird nach hinten verschoben und es resultiert ein posteriores oder in seltenen Fällen ein zentrales Leck der Mitralklappe. Eine symmetrische Spannung entsteht dagegen, wenn infolge der Veränderungen im Rahmen eines anterioren Myokardinfarkts zusätzlich ein Zug in apikale und mediolaterale Richtung stattfindet. So werden beide Segel gespannt und der Koaptationspunkt nach apikal verschoben. Es resultiert ein zentrales Leck. Agricola et al. empfehlen, die Lage eines solchen Lecks vorher genau zu untersuchen, da der Erfolg der Rekonstruktion bei Patienten mit komplexen, exzentrischen Lecks meist schlechter ist. Da das hier vorgestellte Modell beide Papillarmuskeln wieder nahezu in eine normale anatomische Position bringt, damit die Spannung von beiden Segeln reduziert und eine normale Koaptationsfläche erstellt, ist dieses Verfahren sowohl für Patienten mit asymmetrischer als auch mit symmetrischer Spannung nutzbar. Auch Patienten mit sehr stark gespanntem posteriorem Segel, die bisher teilweise sogar einem Mitralklappenersatz unterzogen wurden (109), könnten von diesem Verfahren profitieren. Ein weiterer Unterschied liegt in dem Mechanismus, der der Insuffizienz zu Grunde liegt. So unterscheiden sich Insuffizienzen verursacht durch Funktionsstörungen der Papillarmuskeln von solchen durch Ventrikelfunktionsstörungen, wobei letztere schlechtere Korrekturerfolge aufweisen (2). Durch die zusätzliche Mitbehandlung der Ventrikelfunktion beim vorliegenden Modell könnte die Erfolgsrate der Korrektur ventrikelfunktionsabhängiger Mitralinsuffizienzen möglicherweise verbessert werden.

Einige Patienten weisen auch anatomische Besonderheiten auf. So gibt es verschiedene Ausbildungen beider Papillarmuskeln, wie beispielsweise zwei posteriore Papillarmuskeln bzw. eine Teilung eines Muskels mit zwei Köpfen. Außerdem ist die Anordnung der Chordae tendineae in einem Herzen einzigartig für den jeweiligen Patienten (151). Für einige dieser Patienten wurden teilweise eigene Ansätze entwickelt (148). Mit dem hier entwickelten Konstrukt ist dies nicht unbedingt nötig, da eine Repositionierung unabhängig von der anatomischen Anordnung der Papillarmuskeln möglich ist und z.B. auch doppelte Muskelköpfe an den Bügeln befestigt werden können. Die Wiederherstellung der ursprünglichen Form des Ventrikels und die Verkleinerung

seines Volumens mit dem neuen Modell könnte auch Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, lateralen Myokardinfarkten mit Bewegungseinschränkungen des Ventrikels oder akuter Insuffizienz helfen. Unklar ist jedoch, wie sich die Leistung des linken Ventrikels dabei verbessert und welcher Zeitraum dafür nötig ist. Weitere in-vivo Untersuchungen an Tieren sind hierfür erforderlich. Ein solcher Zeitraum könnte jedoch mit vasodilatierenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren und auch β -Blockern unterstützend behandelt werden (44, 152).

Einen Ausblick auf die Anwendung des neuen Modells bietet die Coapsys-Einrichtung, welche ebenfalls gleichzeitig die Dislokation der Papillarmuskeln und die Dilatation des Mitralannulus korrigiert (50). In einer ersten randomisierten Studie wurden tatsächlich neben der Mitralinsuffizienz auch der anteriorposteriore Annulusdurchmesser und der Ventrikeldurchmesser signifikant reduziert. Der posteriore Papillarmuskel wurde in anterosuperiorer Richtung verrückt, wodurch der Koaptationspunkt wieder näher der Annulusebene liegt. Durch Abnahme des Ventrikeldurchmessers sowohl apikal als auch mittig und basal ändert sich die Ventrikelform wieder vom Sphärischen ins Elliptische. Diese Volumenreduktion könnte zusätzlich eine begleitende Herzinsuffizienz erleichtern (60). Auch die Ergebnisse ein Jahr nach Einbau der Coapsys-Einrichtung sind vielversprechend. So besteht die Reduktion der Mitralinsuffizienz weiterhin und es konnte eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse erreicht werden. Langzeitstudien fehlen jedoch bisher (112). Im Tierversuch wies Fukamachi (51) zunächst eine signifikante Abnahme des Ventrikeldurchmessers nach. Dieser stieg allerdings im Verlauf von acht Wochen wieder signifikant an, blieb jedoch kleiner als der präoperative Basiswert. Ähnliches gilt für den kommissuralen Ventrikeldurchmesser, so dass nach den acht Wochen kein signifikanter Unterschied zum präoperativen Basiswert bestand. Unklar ist, ob sich dieser Trend bei einem längeren Verlauf fortsetzt und die Mitralinsuffizienz rezidiert. So liefert auch die Einjahresverlaufsstudie noch keine neuen Angaben über die Maße des linken Ventrikels und deren Veränderungen (112). Das neu entwickelte Modell ähnelt der Coapsys-Einrichtung in einigen Punkten. Ebenfalls werden gleichzeitig die Papillarmuskeln und sowohl die Ventrikelform als auch das Ventrikelvolumen korrigiert. Auch wenn die Signifikanz des neuen Modells im Vergleich zur Verwendung des Coapsys-Ansatzes geringer ausfällt (50, 51), muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse ohne die Korrektur der Annulusdilatation erhoben wurden.

Die Coapsys-Einrichtung wird unter echokardiografischer Kontrolle eingesetzt. Dabei ist die korrekte Positionierung des posterioren „Pads“ wichtig, um eine größtmögliche Reduktion der Insuffizienz zu erreichen (50). Der ideale Einbau erfordert demnach einige Übung und ist stark operateurabhängig. Das neue Konstrukt lässt sich dagegen ähnlich wie ein handelsüblicher Annuloplastie-Ring einbauen. Wie sich das Konstrukt tatsächlich auf die Gestalt des Ventrikels und eine begleitende Herzinsuffizienz auswirkt bleibt abzuwarten. Die bisher guten Resultate ähnlicher Ansatzpunkte, wie das Coapsys-Verfahren, lassen jedoch darauf schließen, dass die

erreichten Ergebnisse des neu entwickelten Konstruktes nach Implantation in einen Patienten bestehen bleiben und eventuell unter Berücksichtigung der dargestellten Vorteile sogar verbessert werden.

Betrachtet man die Ergebnisse beider Versuchsreihen gemeinsam, wird ein wesentlicher Zusammenhang zwischen Annulusdilatation der Mitralklappe, Papillarmuskeldislokation und Mitralklappeninsuffizienz deutlich. Solange keine Dilatation des Mitralannulus vorliegt, hat eine alleinige Dislokation der Papillarmuskeln keine große Auswirkung auf die Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz. Liegt im Gegensatz dazu jedoch eine Dilatation des Annulus vor, kann eine vorliegende Mitralinsuffizienz durch eine alleinige Repositionierung der Papillarmuskeln bei bleibender Annulusdilataion signifikant reduziert werden.

Wie auch bei anderen Verfahren zur Korrektur von Mitralklappeninsuffizienzen stellt sich die Frage einer anschließenden Antikoagulation bei Verwendung artifizieller Materialien. Unter der Voraussetzung, dass das Konstrukt bei Anwendung im lebenden Organismus einen Überzug aus Dacron® erhält, welches nach einigen Wochen postoperativ mit Endothel überzogen wird (134), muss keine dauerhafte Antikoagulation mit Phenprocoumon stattfinden. Allgemein steht zur Diskussion, ob Patienten in den ersten drei Monaten nach der Operation eine Antikoagulation bekommen sollen, da die thrombembolischen Komplikationsraten in diesem Zeitraum am häufigsten sind (6, 42). Anschließend sind die eingesetzten Materialien endothelisiert. Es gibt keine eindeutige Empfehlung zur Antikoagulation für Patienten ohne weitere Indikationen. So ist eine Anti-koagulation weitgehend sicher und möglicherweise lohnenswert, aber auch eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ist möglich (42). In den meisten Fällen wird eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz durch einen Myokardinfarkt verursacht, bei dem zur Anschlussbehandlung ohnehin die Einnahme von Acetylsalicylsäure indiziert ist. Bei den anderen Patienten sollten die Indikationen zur Antikoagulation mit den persönlichen Risiken abgewogen werden. Die dünne Bindegewebsschicht auf dem Dacron® nach einigen Wochen stört die Klappenfunktion nicht, im Gegenteil, sie kann sich sogar positiv auswirken. Die Mitralsegel schlagen beim Öffnen der Mitralklappe gegen das eingebaute Modell. Ist dieses mit einer dünnen Bindegewebsschicht überzogen, wird die Oberfläche glatter und eine mögliche Schädigung der Segel bei Berührung unwahrscheinlicher. Nur eine sehr dicke Gewebeschicht könnte die Klappenfunktion womöglich durch eine Behinderung der vollständigen Klappenöffnung beeinträchtigen. Der Strömungsverlauf durch das Konstrukt hindurch könnte sich bei Wirbelbildung gegebenenfalls auch ungünstig auf Thrombenbildung und Widerstand auswirken. Zur genaueren Klärung dieser Frage werden weiterführende Tierstudien benötigt.

Die Prävalenz der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz nimmt zu, besonders bedingt durch die steigende Inzidenz von Herzinfarkten aufgrund von Übergewicht und Diabetes in der modernen Bevölkerung (95). Die Angaben zur Prävalenz der Mitralinsuffizienz infolge eines

Myokardinfarktes liegen zwischen 1,6 und 19% bis zu 74% (20). Durch die Zunahme schwerer Mitralinsuffizienzen steigt auch die Inzidenz der Herzinsuffizienz mit Verschlechterung der Prognose. So ist mit schwerwiegender Mitralinsuffizienz das Risiko für kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität erhöht (3, 20). Die gleichzeitig immer noch ungünstigen Langzeitergebnisse bisheriger Behandlungsmethoden betonen die Notwendigkeit von Weiter- bzw. Neuentwicklungen für diese Patientengruppe. Die Ergebnisse des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Modells belegen einen effizienten Nutzen. Sollte dieser in weiterführenden Tierstudien belegt werden, steht eine für ein breites Patientenkontinuum anwendbare Methode zur Behandlung ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen zur Verfügung.

4.1. Einschränkungen der Studie

Verschiedene Gesichtspunkte stellen mögliche Studieneinschränkungen dar. Zunächst ist zu beachten, dass es sich bei dieser Studie um eine in-vitro-Studie handelt. Es wurden nur isolierte Mitralklappen losgelöst vom Ventrikel betrachtet. Dies bedeutet, dass das Zusammenspiel von Mitralklappe und Ventrikelmyokard über die Papillarmuskeln und Chordae tendineae unterbrochen wurde, durch welches der Funktionsablauf des Mitralklappenkomplexes beeinflusst werden könnte. Zusätzlich wurden die Annuli und Papillarmuskeln der Mitralklappen an nichtlebenden und auch nicht anpassungsfähigen Materialien befestigt. Die Aussagen der Studie sind somit vermutlich nicht komplett auf lebende Organismen übertragbar. Allerdings kann der Einfluss unterschiedlicher Positionen der Papillarmuskeln und ihr Zusammenwirken mit einer Dilatation des Mitralannulus auf die Funktionsfähigkeit der Mitralklappe methodisch gut unter solchen in-vitro-Bedingungen untersucht werden.

Eine weitere Einschränkung stellt die Verwendung von Kochsalzlösung anstatt von Blut dar, da Kochsalzlösung eine niedrigere Viskosität als Blut aufweist, in dessen Folge der transvalvuläre Druckgradient und auch die Regurgitationsvolumina beeinflusst werden. Zusätzlich könnte sich dies auch auf die Klappenbewegung auswirken. Jedoch waren alle in dieser Studie verwendeten Mitralklappen den gleichen Einschränkungen ausgesetzt, wodurch die Vergleichbarkeit erhalten wurde.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde der Einfluss der Dislokation der Papillarmuskeln auf eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz untersucht. Es sollte geklärt werden, in wie weit eine Papillarmuskeldislokation zur Entwicklung einer Mitralinsuffizienz beiträgt und ob eine Repositionierung eine vorhandene Mitralinsuffizienz reduzieren kann.

Hierfür wurden in einer Versuchsreihe die Papillarmuskeln porciner Mitralklappen mittels verstellbarer Halterungen und Vergrößerung ihres Abstandes untereinander in mehreren Stufen aus ihrer Normalstellung disloziert und die dadurch hervorgerufene Insuffizienz in einem Kreislaufmodell ermittelt. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe dienten als Basis für die Weiterentwicklung eines üblich eingesetzten Mitralklappenringes als Verfahren zur gleichzeitigen Rekonstruktion der annulären und subvalvulären Strukturen des Mitralklappen-komplexes im Rahmen der chirurgischen Therapie ischämischer Mitralklappeninsuffizienzen. Dazu wurden verschiedene Modifikationen entwickelt, um die dislozierte Position zu korrigieren und diese in einer weiteren Versuchsreihe im Kreislaufsimulator untersucht.

Die Resultate der ersten Versuchsreihe zeigten nach apikaler und lateraler Dislokation der Papillarmuskeln keine signifikante Zunahme des Regurgitationsvolumens. Unter Verwendung des, im Rahmen der zweiten Versuchsreihe endgültig entwickelten, Konstruktes zeigte sich dann eine signifikante Reduktion sowohl des Leckvolumens als auch der Gesamtregurgitation. Hierbei wurden die Papillarmuskeln bei dilatiertem Mitralklappenannulus unter Zuhilfenahme eines zentralen Befestigungsbügels in ihre normale anatomische Position zurückgeführt. Die Schließvolumina beider Versuchsreihen wiesen keine deutliche Veränderung zwischen den einzelnen Messungen auf. Dagegen zeigten die Schließvolumina der zweiten Versuchsreihe verglichen mit der ersten Versuchsreihe eine signifikante Vergrößerung. Dies zeigt, dass das Schließvolumen der Mitralklappe durch eine Dilatation des Mitralannulus beeinflusst wird, im Gegensatz zur alleinigen Dislokation der Papillarmuskeln.

Zusammengefasst belegen die Resultate beider Versuchsreihen einen komplexen Zusammenhang zwischen Annulusdilatation, Papillarmuskeldislokation und Mitralklappeninsuffizienz. Eine laterale und apikale Versetzung der Papillarmuskeln hat nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Dilatation des Mitralannulus signifikante Auswirkungen auf die Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz. Allerdings kann eine Mitralinsuffizienz bereits durch die Relokation der Papillarmuskeln bei erhaltener Annulusdilatation signifikant reduziert werden. Somit bietet das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Modell eine Möglichkeit zur Verbesserung der Rekonstruktionsergebnisse und wirkt zusätzlich unterstützend auf die Normalisierung der Ventrikeldimensionen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, De Bonis M, Schinkel AF, Torracca L, Margonato A, Melisurgo G, Alfieri O: Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 5, 326–334 (2004)
- 2 Al-Radi OO, Austin P, Tu JV, David TE, Yau TM: Mitral repair versus replacment for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 79, 1260–1267 (2005)
- 3 Amigoni M, Meris A, Thune JJ, Mangalat D, Skali H, Bourgoun M, Warnica JW, Barvik S, Arnold JMO, Velazquez EJ, Van de Werf F, Ghali J, McMurray JJV, Køber L, Pfeffer MA, Solomon SD: Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 28, 326–333 (2007)
- 4 Arai H: What is the optimal surgical therapeutic target in functional ischemic mitral regurgitation: annulus, chord, ventricle, or papillary muscle. *Ann Thorac Surg* 15, 141–143 (2009)
- 5 Arai H, Itoh F, Someya T, Oi K, Tamura K, Tanaka H: New surgical procedure for ischemic/functional mitral regurgitation: mitral complex remodeling. *Ann Thorac Surg* 85, 1820–1822 (2008)
- 6 Asopa S, Patel A, Dunning J: Is short-term anitcoagulation necessary after mitral valve repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5, 761–766 (2006)
- 7 Badiwala MV, Verma S, Rao V: Surgical managemant of ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 120, 1287–1293 (2009)
- 8 Bailey CP, O'Neill TJE, Glover RP, Jamison WL, Ramirez HP: Surgical repair of mitral insufficiency (A preliminary report). *Dis Chest* 19, 125–137 (1951)
- 9 Bashour F: Mitral regurgitation following myocardial infarction: the syndrome of papillary mitral regurgitation. *Dis Chest* 48, 113–122 (1965)
- 10 Bernhard A, Sievers HH: Herzklappenprothesen. In: Hombach V: *Kardiovaskuläre Chirurgie*. Mit 319 Abbildungen in zahlreichen Einzeldarstellungen und 89 Tabellen. 3. Aufl., 51–54, Schattauer, Stuttgart, 1990
- 11 Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG, Lam B, Rajeswaran J, Blackstone EH: Edge-to-Edge (Alfieri) mitral repair: resultes in diverse clinical settings. *Ann Thorac Surg* 77, 1598–1606 (2004)

-
- 12 Björk VO, Björk L, Malers E: Left-ventricular function after resection of the papillary muscles in patients with total mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 48, 635–639 (1964)
 - 13 Block P: Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation. *J Interv Cardiol* 16, 93–96 (2003)
 - 14 Borger MA, Alam A, Murphy PM, Doenst T, David TE: Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink. *Ann Thorac Surg* 81, 1153–1161 (2006)
 - 15 Borger MA, Murphy PM, Alam A, Fazel S, Maganti M, Armstrong S, Rao V, David T E: Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 1483–1492 (2007)
 - 16 Bowman TA, Hughes HC: Ventriculoatrial conduction in swine during cardiac pacing: animal model for retrograde conduction. *Am Heart J* 108, 337–341 (1984)
 - 17 Von Brandis H: Anatomie und Physiologie für Krankenpflegeberufe sowie andere medizinische und pharmazeutische Fachberufe. 9. Aufl., 187, Urban & Fischer, Stuttgart, 1995
 - 18 Buja P, Tarantini G, Del Bianco F, Razzolini R, Bilato C, Ramondo A, Napodano M, Isabella G, Gerosa G, Iliceto S: Moderate-to-severe mitral regurgitation and multivessel coronary artery disease: Impact of different treatment on survival and rehospitalization. *Int J Cardiol* 111, 26–33 (2006)
 - 19 Bulkley B, Roberts W: Dilatation of the mitral annulus. A rare cause of mitral regurgitation. *Am J Med* 59, 457–463 (1975)
 - 20 Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL: Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 119, 103–112 (2006)
 - 21 Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, Di Giammarco G, Iacò AL, Teodori G, Tavarozzi I: Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 77, 1989–1997 (2004)
 - 22 Carabello BA: Ischemic mitral regurgitation and ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 43, 384–385 (2004)
 - 23 Carpentier A: Reconstructive valvuloplasty. A new technique of mitral valvuloplasty. *Presse Med*. 77, 251–253 (1969)
 - 24 Carpentier AF: Cardiac valve surgery - the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 86, 323–337 (1983)

-
- 25 Carpentier AF, Lessana A, Relland JYM, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, Palsky E, Loulmet DF: The "Physio-Ring": An advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 60, 1177–1185 (1995)
- 26 Chen FY, Cohn LH: Mitral valve repair. In: Cohn, LH, Edmunds, LH, Cohn, LH, Edmunds, LH: *Cardiac surgery in the adult*. 2. Aufl., 1013–1030, McGraw-Hill, New York, 2008
- 27 Cochran RP, Kunzelman KS: Effect of papillary muscle position on mitral valve function: relationship to homograft. *Ann Thorac Surg* 66 (6 Suppl), S155-161 (1998)
- 28 Cohn LH, Rizzo R, Adams DH, Couper GS, Sullivan T, Collins Jr J, Aranki S: The effect of pathophysiology on the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and late risks of repair versus replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 9, 568–574 (1995)
- 29 Cohn LH, Soltesz EG: The evolution of mitral valve surgery: 1902-2002. *Am Heart Hosp J* 1, 40–46 (2003)
- 30 Corte P: The papillary muscle dysfunction syndrome. *S Afr Med J* 46, 1526–1528 (1972)
- 31 Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, Munfakh N, Pasque MK, Lawton JS, Moazami N, Aubuchon KA, Al-Dadah A, Damiano Jr RJ: Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 85, 1537–1543 (2008)
- 32 Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH: Anatomy of the pig heart: comparison with normal human cardiac structure. *J Anat.* 193, 105–119 (1998)
- 33 Croft LR, Jimenez JH, Gorman RC, Gorman HJ, Yoganathan AP: Efficacy of the Edge-to-Edge repair in the setting of a dilated ventricle: an in vitro study. *Ann Thorac Surg* 84, 1578–1584 (2007)
- 34 Dahlberg PS, Orszulak TA, Mullany CJ, Daly RC, Enriquez-Sarano M, Schaff HV: Late outcome of mitral valve surgery for patients with coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 76, 1539–1548 (2003)
- 35 Daimon M, Fukuda S, Adams DH, McCarthy PM, Gillinov AM, Carpentier A, Filsoufi F, Abascal VM, Rigolin VH, Salzberg S, Huskin A, Langenfeld M, Shiota T: Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation. Early echocardiographic results from a multi-center study. *Circulation* 114[suppl I], I-588-I-593 (2006)
- 36 David TE, Armstrong S, Sun Z: Left ventricular function after mitral valve surgery. *J Heart Valve Dis* 4 (Suppl), 175–180 (1995)

-
- 37 David TE: Papillary muscle-annular continuity: is it important. *J Card Surg* 9 (2Suppl), 252–254 (1994)
- 38 Deutsch H, Curtius J, Bongarth C, Behlke E, Borowski A, De Vivie ER, Hilger HH: Left ventricular geometry and function before and after mitral valve replacement. *J Heart Valve Dis* 3, 288–294 (1994)
- 39 Di Donato M, Sabatier M, Dor V, Gensini GF, Toso A, Maioli M, Stanley AWH, Athanasuleas C, Buckberg G: Effects of the Dor procedure on left ventricular dimension and shape and geometric correlates of mitral regurgitation one year after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 91–96 (2001)
- 40 Díaz Lantada A, Valle-Fernández RD, Morgado PL, Muñoz-García J, Muñoz Sanz J, Muñoz-Guijosa JM, Otero JE: Development of personalized annuloplasty rings: combination of CT images and CAD-CAM Tools. *Ann Biomed Eng* 38, 280–290 (2010)
- 41 Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M: Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116, 50–59 (1998)
- 42 Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kohl P, Lockowandt U, Nashef SA, EACTS Audit and Guidelines Committee: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 73–92 (2008)
- 43 Enomoto Y, Gorman HJ, Moainie SL, Guy TS, Jackson BM, Parish LM, Plappert T, Zeeshan A, St. John-Sutton MG, Gorman RC: Surgical treatment of ischemic mitral regurgitation might not influence ventricular remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129, 504–511 (2005)
- 44 Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A: Mitral regurgitation. *Lancet* 373, 1382–1394 (2009)
- 45 Fann JJ, Ingels NB, Miller DC: Pathophysiology of mitral valve disease. In: Cohn LH, Edmunds LH: *Cardiac surgery in the adult*. 2. Aufl., 973–1012, McGraw-Hill, New York, 2008
- 46 Ferrazzi P, McGiffin DC, Kirklin JW, Blackstone EH, Bourge RC: Have the results of mitral valve replacement improved. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92, 186–197 (1986)
- 47 Filsoufi F, Salzberg SP, Adams DH: Current management of ischemic mitral regurgitation. *Mt Sinai J Med*. 72, 105–115 (2005)
- 48 Flachskampf AF, Daniel WG: Mitralinsuffizienz. *Der Internist* 47, 275–284 (2006)

-
- 49 Frick H, Leonhardt H, Starck D: Spezielle Anatomie 2. Eingeweide, Nervensystem, Systematik der Muskeln und Leitungsbahnen. Bd. 2. 4. Aufl., 34-36, Thieme, Stuttgart, 1992
- 50 Fukamachi K, Inoue M, Popović ZB, Doi K, Schenk S, Nemeh H, Ootaki Y, Kopcak MW, Dessoffy R, Thomas JD, Bianco RW, Berry JM, McCarthy PM: Off-pump mitral valve repair using the coapsys device: a pilot study in a pacing-induced mitral regurgitation model. *Ann Thorac Surg* 77, 688–693 (2004)
- 51 Fukamachi K, Popović ZB, Inoue M, Doi K, Schenk S, Ootaki Y, Kopcak MW, McCarthy PM: Changes in mitral annular and left ventricular dimensions and left ventricular pressure - volume relations after off-pump treatment of mitral regurgitation with the coapsys device. *Eur J Cardiothorac Surg* 25, 352–357 (2004)
- 52 Fumimoto KU, Fukui T, Shimokawa T, Takanashi S: Papillary muscle realignment and mitral annuloplasty in patients with severe ischemic mitral regurgitation and dilated heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7, 368–372 (2008)
- 53 Fundarò P, Pocar MMA, Donatelli F, Grossi A: Posterior mitral valve reconstruction for ischemic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 77, 729–730 (2004)
- 54 Gams E, Hagl S, Schad H, Heimisch W, Mendler N, Sebening F: Significance of the subvalvular apparatus for left-ventricular dimensions and systolic function: experimental replacement of the mitral valve. *Thorac Cardiovasc Surg* 39, 5–12 (1991)
- 55 Geidel S, Lass M, Schneider CGG, Boczar S, Kuck K, Ostermeyer J: Downsizing of the mitral valve and coronary revascularization in severe ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular and left atrial remodeling. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 1011–1016 (2005)
- 56 Gillinov AM: Is ischemic mitral regurgitation an indication for surgical repair or replacement. *Heart Fail Rev* 11, 231–239 (2006)
- 57 Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J, Lytle BW, McCarthy PM: Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 1125–1141 (2001)
- 58 Green GR, Dagum P, Glasson JR, Daughters GT, Bolger AF, Foppiano LE, Berry GJ, Ingels NB, Miller DC: Mitral annular dilatation and papillary muscle dislocation without mitral regurgitation in sheep. *Circulation* 100[Suppl II], II-95-II102 (1999)
- 59 Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik J: Ischemic mitral regurgitation. long-term outcome and prognostic implications with quantitative doppler assessment. *Circulation* 103, 1759–1764 (2001)

-
- 60 Grossi E, Woo Y, Schwartz C, Gangahar D, Subramanian V, Patel N, Wudel J, DiGiorgi P, Singh A, Davis R: Comparison of Coapsys annuloplasty and internal reduction mitral annuloplasty in the randomized treatment of functional ischemic mitral regurgitation: impact of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 1095–1098 (2006)
- 61 Gudbjartsson T, Absi T, Aranki S: Mitral valve replacement. In: Cohn, LH, Edmunds, LH: *Cardiac surgery in the adult*. 2. Aufl., 1031–1068, McGraw-Hill, New York, 2008
- 62 Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A: Cardiac surgery in Germany during 2007: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 56, 328–336 (2008)
- 63 Guy TSIV, Moainie SL, Gorman HJ, Jackson BM, Plappert T, Enomoto Y, St. John-Sutton MG, Edmunds Jr LH, Gorman RC: Prevention of ischemic mitral regurgitation does not influence the outcome of remodeling after posterolateral myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 43, 377–383 (2004)
- 64 Hansen DE, Cahill PD, DeCampli WM, Harrison DC, Derby GC, Mitchell R, Miller DC: Valvular-ventricular interaction: importance of the mitral apparatus in canine left ventricular systolic performance. *Circulation* 73, 1310–1320 (1986)
- 65 Hansen DE: Physiologic role of the mitral apparatus in left ventricular regional mechanics, contraction synergy, and global systolic performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97, 521–533 (1989)
- 66 Hashim SW, Rousou AJ, Geirsson A, Ragnarsson S: Solving the puzzle of chronic ischemic mitral regurgitation. *Yale J Biol Med* 81, 167–173 (2008)
- 67 He S, Fontaine AA, Schwammentahl E, Yoganathan AP, Levine RA: Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* 96, 1826–1834 (1997)
- 68 He S, Jimenez J, He Z, Yoganathan AP: Mitral leaflet geometry perturbations with papillary muscle displacement and annular dilatation: an in-vitro study of ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 12, 300–307 (2003)
- 69 He S, Lemmon Jr J, Weston M, Jensen M, Levine RA, Yoganathan AP: Mitral valve compensation for annular dilatation: in vitro study into the mechanisms of functional mitral regurgitation with adjustable annulus model. *J Heart Valve Dis* 8, 294–302 (1999)
- 70 Hider C, Taylor E, Wade J: The effect of papillary muscle damage on atrioventricular valve function in the left heart. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 50, 15–22 (1965)

-
- 71 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488–509 (2005)
- 72 Horstkotte D, Loogen F: *Erworbene Herzklappenfehler*. Mit 112 Tabellen, 13-86, Urban & Schwarzenberg, München, 1987
- 73 Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammentahl E, Levine RA: Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation. Physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *Circ Res* 33, 538–545 (1999)
- 74 Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, Levine RA: Mechanismen of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty. Continued LV remodeling as a moving target. *Circulation* 110 [suppl II], 85–90
- 75 Hvass U, Tapia M, Baron F, Pouzet B, Shafy A: Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 75, 809–811 (2003)
- 76 ISO 5840: Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses. 3. Aufl., 2-68, International Organisation for Standardization, Genf, 1996
- 77 Jensen H, Jensen MO, Smerup MH, Vind-Kezunovic S, Ringgaard S, Andersen N, Vestergaard R, Wierup P, Hasenkam JM, Nielsen SL: Impact on papillary muscle relocation as adjunct procedure to mitral ring annuloplasty in functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 120 (11 Suppl), S92-98 (2009)
- 78 Jensen M, Jensen H, Smerup M, Levine RA, Yoganathan AP, Nygaard H, Hasenkam JM, Nielsen SL: Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings. *Circulation* 118[suppl 1], S250-S255 (2008)
- 79 Kaufmann W, Löhr G, Bock HE, Allolio B: *Pathophysiologie*. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch; 124 Tabellen. 4. Aufl., 433-436, Thieme, Stuttgart, 1992
- 80 Kaul S, Spotnitz WD, Glasheen WP, Touchstone DA: Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation. *Circulation* 84, 2167–2180 (1991)
- 81 Kincaid EH, Riley RD, Hines MH, Hammon JW, Kon ND: Anterior leaflet augmentation for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 78, 564–568 (2004)
- 82 Kron IL, Green RG, Cope JT: Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 74, 600–601 (2002)
- 83 Kwan J, Shiota T, Agler DA, Popović ZB, Quin JX, Gillinov AM, Stewart WJ, Cosgrove DM, McCarthy PM, Thomas JD: Geometric differences of the mitral apparatus between

- ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation. Real-time three-dimensional echocardiography study. *Circulation* 107, 1135–1140 (2003)
- 84** Lam B, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Yuh B, Bhudia SK, McCarthy PM, Cosgrove DM: Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 79, 462–470 (2005)
- 85** Lam JHC, Ranganathan N, Wicle ED, Silver MD: Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation* 41, 449–458 (1970)
- 86** Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, Smith SC, Gersh BJ, Basta L, Moyé L, Braunwald E, Pfeffer MA: Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation* 96, 827–833 (1997)
- 87** Langer F, Rodriguez F, Ortiz S, Cheng A, Nguyen TC, Zasio MK, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC: Subvalvular repair. The key to repairing ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 112 [Suppl I], I-383-I-389 (2005)
- 88** Langer F, Schäfers H: RING plus String: Papillary muscle repositioning as an adjunctive repair technique for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 247–249 (2007)
- 89** Liel-Cohen N, Guerrero JL, Otsuji Y, Handschumacher MD, Rudski LG, Hunziker PR, Tanabe H, Scherrer-Crosbie M, Sullivan S, Levine RA: Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation. Insights from 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation* 101, 2756–2763 (2000)
- 90** Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL: Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. *J Lancet* 77, 446–449 (1957)
- 91** Llaneras M, Nance ML, Streicher JT, Lima JA, Savino J, Bogen D, Deac RF, Ratcliffe M, Edmunds Jr LH: Large animal model of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 57, 432–439 (1994)
- 92** Llaneras M, Nance ML, Streicher JT, Linden PL, Downing SW, Lima JA, Deac R, Edmunds Jr LH: Pathogenesis of ischemic mitral insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105, 439–442 (1993)
- 93** Lomholt M, Nielsen SL, Hansen SB, Andersen NT, Hasenkam JM: Differential tension between secondary and primary mitral chordae in an acute in-vivo porcine model. *J Heart Valve Dis* 11, 337–345 (2002)
- 94** Magne J, Pibarot P, Dumesnil JG, Sénéchal M: Continued global left ventricular remodeling is not the sole mechanism responsible for the late recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr* 22, 1256–1264 (2009)

-
- 95 Magne J, Sénéchal M, Dumesnil JG, Pibarot P: Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology* 112, 244–259 (2009)
- 96 Maisano F, Caldarola A, Blasio A, De Bonis M, La Canna G, Alfieri O: Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 1987–1997 (2003)
- 97 Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, Addario GD, La Canna G, Zogno M, Alfieri O: The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 240–246 (1998)
- 98 Mandegar MH, Roshanali F, Yousefnia MA, Marzban M: Papillary muscle approximation combined with ventriculoplasty in patients with ischemic cardiomyopathy and functional mitral regurgitation: effects on mitral valve and LV shape. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5, 81–84 (2006)
- 99 Matsui Y, Fukada Y, Naito Y, Sasaki S: Integrated overlapping ventriculoplasty combined with papillary muscle plication for severely dilated heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 1221–1223 (2004)
- 100 Matsui Y, Suto Y, Shimura S, Fukada Y, Naito Y, Yasuda K, Sasaki S: Impact of papillary muscles approximation on the adequacy of mitral coaptation in functional mitral regurgitation due to dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 11, 164–171 (2005)
- 101 Matsunaga A, Tahta SA, Duran CM: Failure of reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 13, 390–397 (2004)
- 102 McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, Shiota T, Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM: Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128, 916–924 (2004)
- 103 Menicanti L, Di Donato M, Frigiola A, Buckberg G, Sanatambriogio C, Ranucci M, Santo D: Ischemic mitral regurgitation: Intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring during left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123, 1041–1050 (2002)
- 104 Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Chow C, Sullivan S, Schwammentahl E, Levine RA: Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction. Insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation* 104, 1952–1957 (2001)

-
- 105** Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Conrad C, Chow C, Sullivan S, Yoganathan AP, Levine RA: Chordal Cutting. A new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 104, 1958–1963 (2001)
- 106** Messas E, Pouzet B, Touchot B, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Desnos M, Menasché P, Hagège A, Levine RA: Efficacy of chordal cutting to relieve chronic persistent ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 108 [suppl II], II-111-II-115 (2003)
- 107** Miki S, Kusuhara K, Ueda Y, Komeda M, Ohkita Y, Tahata T: Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae and papillary muscles. *Ann Thorac Surg* 45, 28–34 (1988)
- 108** Mikuckaite L, Vaskelyte J, Radauskaite G, Zaliunas R, Benetis R: Left ventricular remodeling following ischemic mitral valve repair: predictive factors. *Scand Cardiovasc J* 43, 57–62 (2009)
- 109** Milano CA, Daneshmand MA, Rankin JS, Honeycutt E, Williams ML, Swaminathan M, Linblad L, Shaw LK, Glower DD, Smith PK: Survival prognosis and surgical management of ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 86, 735–744 (2008)
- 110** Miller DC: Ischemic mitral regurgitation redux - To repair or to replace. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 1059–1062 (2001)
- 111** Miller GE, Cohn KE, Kerth WJ, Selzer A, Gerbode F: Experimental papillary muscle infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 56, 611–616 (1968)
- 112** Mishra YK, Mittal S, Jaguri P, Trehan N: Coapsys mitral annuloplasty for chronic ischemic functional ischemic mitral regurgitation: 1-year results. *Ann Thorac Surg* 81, 42–46 (2006)
- 113** Mittal AK, Langston Jr M, Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ: Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental Study. *Circulation* 44, 174–180 (1971)
- 114** Muresian H: The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat* 22, 85–98 (2009)
- 115** Nair RU, Barker D, Kumar S, Javengula K, Tan LB: Medium-term results of surgical ventricular restoration with papillary muscle realignment: providing additional benefits in enlarged ischemic left ventricle. *Surg Technol Int* 17, 222–226 (2008)
- 116** Nair RU, Williams SG, Nwafor KU, Hall AS, Tan L: Left ventricular volume reduction without ventriculectomy. *Ann Thorac Surg* 71, 2046–2049 (2001)
- 117** Nielsen SL, Nygaard H, Fontaine AA, Hasenkam JM, He S, Yoganathan AP: Papillary muscle misalignment causes multiple regurgitant jets: an ambiguous mechanism for functional mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 8, 551–564 (1999)

-
- 118 Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, Tanabe H, Jiang L, Schwammentahl E, Guerrero JL, Nicholls LA, Vlahakes GJ, Levine RA: 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 (2001)
- 119 Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Levine RA, Tei C: Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation. Comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 39, 1651–1656 (2002)
- 120 Padera Jr RF, Schoen FJ: Pathology of cardiac surgery. In: Cohn, LH, Edmunds, LH: *Cardiac surgery in the adult.* 2. Aufl., 111–178, McGraw-Hill, New York, 2008
- 121 Rama A, Prashker L, Barreda E, Gandjbakhch I: Papillary muscle approximation for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 84, 2130–2131 (2007)
- 122 Ramadan R, Al-Attar N, Mohammadi S, Ghostine S, Azmoun A, Therasse A, Kortas C, Caussin C, Nottin R: Left ventricular infarct plication restores mitral function in chronic ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129, 440–442 (2005)
- 123 Rastelli G, Tsakiris AG, Frye RL, Kirklin JW: Exercise tolerance and hemodynamic studies after replacement of canine mitral valve with and without preservation of chordae tendineae. *Circulation* 35, I-34-I-41 (1967)
- 124 Rayhill SC, Daughters GT, Castro LJ, Niczyporuk MA, Moon MR, Ingels NB, Stadius ML, Derby GC, Bolger AF, Miller DC: Dynamics of normal and ischemic canine papillary muscles. *Circ Res* 74, 1179–1187 (1994)
- 125 Reardon MJ, David TE: Mitral valve replacement with preservation of the subvalvular apparatus. *Curr Opin Cardiol* 14, 104–110 (1999)
- 126 Rodriguez F, Langer F, Harrington KB, Tibayan FA, Zasio MK, Cheng A, Liang D, Daughters GT, Covell JW, Criscione JC, Ingels NB, Miller DC: Importance of mitral valve second-order chordae for left ventricular geometry, wall thickening mechanics, and global systolic function. *Circulation* 110[suppl II], II-115-II-122 (2004)
- 127 Rodriguez F, Langer F, Harrington KB, Tibayan FA, Zasio MK, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC: Cutting second-order chords does not prevent acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 110 [suppl II], II-91-II-97 (2004)
- 128 Sartipy U, Albage A, Mattsson E, Lindblom D: Edge-to-Edge mitral repair without annuloplasty in combination with surgical ventricular restoration. *Ann Thorac Surg* 83, 1303–1309 (2007)

-
- 129 Scharfschwerdt M, Misfeld M, Sievers HH: The influence of a nonlinear resistance element upon in vitro pressure tracings and aortic valve motions. *ASAIO J* 50, 498–5052 (2004)
- 130 Seipelt R, Schoendube FA, Vazquez-Jimenez JF, Doerge H, Voss M, Messmer BJ: Combined mitral valve and coronary artery surgery: ischemic versus non-ischemic mitral valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 21, 270–275 (2001)
- 131 Silbernagl S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. 181 Farbtafeln von Rüdiger Gay und Astrid Rothenburger. 3236, 196, Dt. Taschenbuch-Verl., München, 1998
- 132 De Simone R, Wolf I, Mottl-Link S, Hoda R, Mikhail B, Sack F, Meinzer H, Hagl S: A clinical study of annular geometry and dynamics in patients with ischemic mitral regurgitation: new insights into asymmetrical ring annuloplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 29, 355–361 (2006)
- 133 Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ: Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83, 897–902 (1999)
- 134 Sottiurai VS, Sue SL, Hsu MK, Mann WK, Batson RC: Pseudointima formation in woven and knitted dacron grafts. A comparative ultrastructural analysis. *J Cardiovasc Surg* 30, 808–816 (1989)
- 135 Ståhle E, Kvidal P, Nyström SO, Bergström R: Long-term relative survival after primary heart valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 11, 81–91 (1997)
- 136 Stanley AW, Athanasuleas CL, Buckberg GD, RESTORE Group: Left ventricular remodeling and functional mitral regurgitation: mechanisms and therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 13, 486–495 (2001)
- 137 Statistisches Bundesamt: DRG-Statistik., Wiesbaden, 2008
- 138 Suma H, Tanabe H, Uejima T, Isomura T, Horii T: Surgical ventricular restoration combined with mitral valve procedure for endstage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 36, 280–285 (2009)
- 139 Suma H, Tanabe H, Uejima T, Suzuki S, Horii T, Isomura T: Selected ventriculoplasty for idiopathic dilated cardiomyopathy with advanced congestive heart failure: midterm results and risk analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 32, 912–916 (2007)
- 140 Szeto WY, Gorman RC, Gorman HJ, Acker MA.: Ischemic mitral regurgitation. In: Cohn, LH, Edmunds, LH, Cohn, LH, Edmunds, LH: *Cardiac surgery in the adult*. 2. Aufl., 785–802, McGraw-Hill, New York, 2008

-
- 141 Tanemoto K: Surgical treatment of ischemic mitral valve regurgitation. *Ann Thorac Surg* 11, 228–231 (2005)
- 142 Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC: Undersized mitral annuloplasty alters left ventricular shape during acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 110 [suppl II], II-98-II102 (2004)
- 143 Tibayan FA, Rodriguez F, Langer F, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC: Annular or subvalvular approach to chronic ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129, 1266–1275 (2005)
- 144 Timek TA, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC: Effect of local annular interventions on annular and left ventricular geometry. *Eur J Cardiothorac Surg* 33, 1049–1054 (2008)
- 145 Tolis GA, Korkolis DP, Kopf GS, Elefteriades JA: Revascularization alone (without mitral valve repair) suffices in patients with advanced ischemic cardiomyopathy and mild-to-moderate mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 74, 1476–1480 (2002)
- 146 Tsakiris AG, Rastelli GC, De Amorm DS, Titus JL, Wood E: Effect of experimental papillary muscle damage on mitral valve closure in intact anesthetized dogs. *Mayo Clin Proc* 45, 275–285 (1970)
- 147 Tsuneyoshi H, Komeda M: Update on mitral valve surgery. *J Artif Organs* 8, 222–227 (2005)
- 148 Ueno T, Sakata R, Iguro Y, Nagata T, Otsuji Y, Tei C: New surgical approach to reduce tethering in ischemic mitral regurgitation by relocation of separate heads of the posterior papillary muscle. *Ann Thorac Surg* 81, 2324–2325 (2006)
- 149 Ueno T, Sakata R, Iguro Y, Yamamoto H, Ueno M, Ueno T, Matsumoto K: Mid-term changes of left ventricular geometry and function after Dor, SAVE, and overlapping procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 32, 52–57 (2007)
- 150 Ueno T, Sakata R, Ueno M, Ueno T: Papillary muscle elevation: an alternative subvalvular procedure for selective relocation of displaced posterior papillary muscle in posterioinferior infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6, 9–11 (2007)
- 151 Victor S, Nayak V: Variations in the papillary muscles of the normal mitral valve and their surgical relevance. *J Card Surg* 10, 597–607 (1995)
- 152 Waagstein F, Strömblad O, Andersson B, Böhm M, Darius M, Delius W, Goss F, Osterziel K, Sigmund M, Trenkwalder S, Wahlqvist I: Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart

failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 5, 679–691 (2003)

- 153** Yamamoto H, Iguro Y, Sakata R, Arata K, Yotsumoto G: Effectively treating ischemic mitral regurgitation with chordal cutting in combination with ring annuloplasty and left ventricular reshaping approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 589–590 (2005)

7. Anhang

7.1. Tabelle

Herz	1. Messung			2. Messung			3. Messung			4. Messung		
	ant. PM [mm]	post. PM [mm]	Weite [mm]	ant. PM [mm]	post. PM [mm]	Weite [mm]	ant. PM [mm]	post. PM [mm]	Weite [mm]	ant. PM [mm]	post. PM [mm]	Weite [mm]
1	37,00	37,00		42,55 (15%)	42,55 (15%)		41,80 (30%)	41,80 (30%)		52,50 (41,89%)	51,70 (39,73%)	
2	46,00	50,00	5,70	53,00 (15%)	57,50 (15%)	11,40 (100%)	60,00 (30%)	57,50 (30%)	17,10 (200%)			
3	46,00	50,00	19,10	53,00 (15%)	57,50 (15%)	38,20 (100%)	54,00 (17%)	55,50 (11%)	41,80 (119%)			
4	42,50	40,00	4,30	48,90 (15%)	46,00 (15%)	8,60 (100%)	55,30 (30%)	52,00 (30%)	12,90 (200%)	55,30 (30%)	55,00 (37,5%)	17,20 (300%)
5	37,00	43,50	6,30	42,50 (15%)	50,00 (15%)	12,60 (100%)	48,00 (30%)	56,55 (30%)	18,90 (200%)	53,50 (44,6%)	57,00 (31%)	25,20 (300%)
6	40,00	41,50	9,80	46,00 (15%)	47,70 (15%)	19,60 (100%)	52,00 (30%)	53,90 (30%)	29,40 (200%)	58,00 (45%)	60,00 (44,6)	39,20 (300%)
7	44,70	44,00	3,40	51,30 (15%)	50,60 (15%)	6,80 (100%)	58,00 (30%)	57,20 (30%)	10,20 (200%)	65,00 (45%)	61,00 (39%)	13,60 (300%)
8	48,00	50,00	14,40	55,20 (15%)	57,50 (15%)	28,80 (100%)	55,20 (15%)	57,50 (15%)	40,10 (178%)			
9	40,20	45,00	5,50	46,20 (15%)	51,75 (15%)	11,00 (100%)	53,20 (32%)	58,50 (30%)	16,50 (200%)	55,00 (37%)	58,50 (30%)	22,00 (300%)
10	48,50	47,50	6,80	55,80 (15%)	54,60 (15%)	13,60 (100%)	63,10 (30,1%)	61,70 (29,9%)	20,40 (200%)	63,10 (30,1%)	61,70 (29,9%)	27,20 (300%)
MW	42,99	45,73	8,37	49,45 (15%)	52,57 (15%)	16,73 (100%)	54,06 (27,41%)	56,71 (26,59%)	23,03 (188,56%)	57,49 (39,10%)	57,84 (35,96%)	24,07 (300%)
SA	4,28	4,54	5,21	4,95 (0,00)	5,22 (0,00)	10,41 (0,00)	6,03 (6,06)	5,39 (7,22)	11,47 (27,08)	4,83 (6,78)	3,57 (5,73)	8,96 (0,00)

Tabelle A 1: Die Längen der Papillarmuskeln, ihr Abstand untereinander und ihre prozentuale Dilatation für die vier verschiedenen Messungen der ersten Versuchsreihe

7.2 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
sec.	Sekunde
z.B.	zum Beispiel

7.3. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Mitralklappenringprothesen, Papillarmuskelfüßchen und verstellbarer Stab	19
Abb. 2: Konstrukte zur Insuffizienzbehebung in der Reihenfolge ihrer Entstehung	20
Abb. 3: Nativer frei präparierter Mitralklappenkomplex	21
Abb. 4: Mitralklappenkomplex nach Einbau einer Ringprothese	22
Abb. 5: Mitralklappenkomplex mit eingebauter Ringprothese und Papillarmuskelfüßchen	23
Abb. 6: Mitralklappenkomplex nach Einbau des fünften Modells	24
Abb. 7: Schematische Darstellung (links) und Fotografie des Pulsduplikators (rechts)	25
Abb. 8: Beispiel für die Messung des Volumenflusses durch die Mitralklappe	27

7.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Carpentier-Klassifikation der Mitralinsuffizienz (zusammengesetzt aus 24 und 66)	8
Tabelle 2: Längen der Papillarmuskeln der Herzen der 1. Versuchsreihe	29
Tabelle 3: Schließvolumina der Mitralklappen in der 1. Versuchsreihe	31
Tabelle 4: Leckvolumina der Mitralklappen in der 1. Versuchsreihe	31
Tabelle 5: Gesamtregurgitationsvolumina der Mitralklappen der 1. Versuchsreihe	31
Tabelle 6: Längen der Papillarmuskeln der Mitralklappen der Herzen der 2. Versuchsreihe	32
Tabelle 7: Ergebnisse der ersten drei Konstrukte	33
Tabelle 8: Regurgitationsvolumina des vierten und fünften Konstruktes	34
Tabelle 9: Schließvolumina der 1. Versuchsreihe gegenüber 2. Versuchsreihe, 2. Messung	35
Tabelle A 1: Die Längen der Papillarmuskeln, ihr Abstand untereinander und ihre prozentuale Dilatation für die vier verschiedenen Messungen der ersten Versuchsreihe	66

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung meines Doktorvaters Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers an der Klinik für Herzchirurgie an der Universität zu Lübeck durchgeführt. Ich möchte mich herzlich für das Vertrauen zur Bearbeitung dieses interessanten Themas sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und des Materials bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. hum. biol. Dipl.-Ing. Dipl.-Ing. Michael Scharfschwerdt für seine tatkräftige Unterstützung während der Versuchsreihen und seine Ratschläge beim Bearbeiten der Ergebnisse, die maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Böhmer für seine Unterstützung und Ideen während der Entwicklung des Konstruktes. Den Mitarbeitern der wissenschaftlichen Metallwerkstatt der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Herrn Reinhard Schulz danke ich herzlichst für Herstellung der Mitralannuli. Außerdem möchte ich mich bei der Norddeutschen Fleischzentrale Lübeck für die fachmännische Entnahme und die Zurverfügungstellung der Schweineherzen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Liselotte Warnecke, und meinem Freund Manuel Tobschall sowie Charlotte Rettberg für ihre Unterstützung, ihren Rückhalt und ihre Geduld in dieser Zeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Rebecca Janina Warnecke
Geburtsdatum: 12.08.1984
Geburtsort: Bremen
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulbildung

1991-1995 Grundschule „Bürgermeister-Smidt-Schule“, Bremen
1995-1997 Orientierungsstufe „Schule an der Brokstraße“, Bremen
1997-2004 „Gymnasium an der Hamburger Straße“, Bremen
2004 Abitur

Studium

Seit 10/2004 Medizinstudium an der „Universität zu Lübeck“, Schleswig-Holstein,
Deutschland

Dissertation

01/2008-10/2010 Doktorarbeit mit dem Thema „In-vitro-Untersuchungen der Auswirkung der Papillarmuskeldislokation und Rekonstruktion der Mitralklappe durch Repositionierung der Papillarmuskeln bei ischämischer Mitralinsuffizienz“ an der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Universität zu Lübeck, Deutschland

01/2008-12/2008 Praktische Versuche der Dissertation

03/2009-12/2010 Auswertung und schriftliche Ausarbeitung

Lübeck, April 2011