

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus
Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

**Echokardiographische Untersuchungen bei schwangeren Frauen
mit Mitralklappeninsuffizienz.**

**Ein Vergleich mit gesunden Schwangeren und gesunden nicht-schwangeren
Frauen.**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Yvonne Deutschmanek-Gofron
aus Hindenburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Hermann Eichstädt
2. Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen
3. Prof. Dr. med. C.A. Nienaber

Datum der Promotion: 18.9.2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abkürzungen	4
1. Einleitung und Fragestellung.....	5
2. Methodik	15
2.1 Studienplan und Durchführung	15
2.2 Patientinnen.....	15
2.3 Blutdruckmessungen	17
2.4 Echokardiographie	17
2.5 Biometrie.....	21
2.5.1 Fallzahlschätzung.....	21
2.5.2 Deskriptive und konfirmatorische Statistik.....	22
2.5.3 Untersuchungen zur Variabilität	24
2.5.4 Dokumentation und Data Management	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Demographische Daten, Diagnose der Mitralinsuffizienz.....	27
3.2 Blutdruckwerte	30
3.2.1 Mittlerer Blutdruck und peripherer Widerstand.....	32
3.3.1 Zielvariablen LVDD, LVSD und LADD.....	34
3.3.2 EDV, ESV, EF	38
3.3.3 Herzminutenvolumen und Herzindex	41
3.3.4 Schlagvolumen und Verkürzungsfraktion.....	43
3.3.4 Rechtsventrikulärer Durchmesser	45
3.3.6 Aortenwurzel-Durchmesser und Pulmonalis-Durchmesser	46
3.4 Test-Retest-Variabilität	47
4. Diskussion	54
4.1 Kardiovaskuläre Anpassungsvorgänge während der Schwangerschaft ..	54
4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse	57
4.2.1 Veränderungen bei gesunden Schwangeren.....	57
4.2.2 Veränderungen bei schwangeren Frauen mit Mitralinsuffizienz.....	61
4.2.3 Reproduzierbarkeit echokardiographischer Parameter bei gesunden und bei schwangeren Frauen	63
4.3 Zur Kritik am Studiendesign und zur Methodik	66
5. Zusammenfassung.....	69
6. Literaturverzeichnis.....	71

Verzeichnis der Abkürzungen

dcrit	kritische Differenz
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Auswurfraction
ESV	endsystolisches Volumen
HZV	Herzminutenvolumen
kA	keine Angaben
MI	Mitralklappeninsuffizienz
n	Anzahl der Patienten
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
s	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVR	peripherer Gesamt-Widerstand

1. Einleitung und Fragestellung

Herzklappenerkrankungen bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter sind selten. Manchmal handelt es sich um Residuen einer rheumatischen Herzerkrankung (Elkayam und Bitar, 2005), angeborene Herzerkrankungen (Köhler et al. 2001) oder die Folgen einer früher durchgemachten bakteriellen Endokarditis (Reimold u. Rutherford 2003).

Die Prävalenz klinisch signifikanter Herzklappenerkrankungen während der Schwangerschaft ist mit etwa 1 % insgesamt gering (Müller und Dohrn 1979, Burlew 1990, Zuber und Jenni 1998, Weiss et al. 1999, Siu et al 2001, DeLa-Rosa et al 2002, Horstkotte et al. 2003, van Mook und Peeters 2005a). Jedoch können Herzklappenerkrankungen das mütterliche und auch das kindliche Risiko der Schwangerschaft erheblich erhöhen. Die konkrete Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen im Verlauf der Gravidität hängt vom Typ und vom Schweregrad der Herzerkrankung ab und den hieraus resultierenden Einschränkungen der funktionellen Kapazität des Herz-Kreislaufsystems, der linksventrikulären Funktion und dem Druck in der Lunge.

Die meisten komplexen angeborenen Herzfehler werden seit vielen Jahren frühzeitig operiert, so daß sie bei Eintritt einer Schwangerschaft kein gesundheitliches Hindernis mehr darstellen (Karamermer und Roos-Hesselink 2007). Falls ohne Korrektur einmal eine Schwangerschaft eintreten sollte, ist die Komplikationsrate besonders hoch (Fesslova et al. 2008), wobei auch das Risiko höher ist, dass die Kinder ebenfalls angeborene Herzerkrankungen aufweisen.

Die Fortschritte in der Medizin im allgemeinen und in der Geburtshilfe im speziellen haben dazu geführt, dass mütterliche Probleme durch Infektionen, Blutungen und geburtshilfliche Komplikationen in den letzten Jahren und Jahrzehnten dramatisch abgenommen haben. Dadurch treten jetzt Herz-Kreislaufenerkrankungen an die erste Stelle der nicht-geburtshilflich bedingten mütterlichen Morbidität und Mortalität (Austin und Davis 1991), unter denen den Herzklappenerkrankungen wiederum ein großer Teil zukommt.

Die American Heart Association und das American College of Cardiology haben den Versuch unternommen, das mütterliche und fetale Risiko durch eine begleitende Herzklappenerkrankung zu klassifizieren (ACC/AHA Guidelines 1998). Diese Guidelines nennen insbesondere eine klinische NYHA Klassifizierung III

oder IV sowie eine EF von $< 40\%$ (neben klinischen Symptomen wie Zyanose oder ischämischen Symptomen) als wichtigsten Hinweis auf ein hohes mütterliches Risiko (zur mütterlichen Mortalität siehe auch Poole und Long 2004: 12 mütterliche Todesfälle pro 100.000 Geburten in den USA).

Mulder und Bleker (2003) wiesen weiterhin darauf hin, dass ein hohes Risiko für die Mutter nicht nur bis zur Entbindung besteht, sondern durch den Rückgang der komplexen kardiovaskulären Adaptationsvorgänge (insbesondere auch nach Aufhebung der Cava-Kompression durch die plötzliche Erhöhung des venösen Rückstroms mit deutlicher Vorlast-Erhöhung (Clark et al. 1985, Elkayam und Bitar 2005) ein hohes Mortalitäts-Risiko innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung besteht. Ein hoher Anteil der mütterlichen Todesfälle bei Patientinnen mit Herzklappenerkrankungen tritt nicht vor oder während, sondern erst nach der Entbindung auf (Cooper et al. 2002, Lupton et al. 2002).

Ganz allgemein kann aufgrund klinischer Beobachtungen gelten (Lao et al. 1993, Rothlin et al 1995, Oakley 1996, Stangl et al. 2001, van Mook und Peeters 2005a und 2005b, Eichstädt et al. 2008), dass während einer Schwangerschaft Mitral- und Aortenklappenstenosen mit einem deutlich höheren Risiko als Klappeninsuffizienzen verbunden sind, sowohl für die Mutter als auch für den Feten.

Die Mitralstenose ist weltweit die häufigste Herzklappenerkrankung während der Schwangerschaft (Elkayam und Bitar, 2005, siehe aber auch Stangl, Baumann, Stangl 2001). In einer Untersuchung von Hameed et al (2001) an insgesamt 64 spanisch-stämmigen schwangeren Frauen aus Los Angeles mit Mitral- und Aortenklappen-Vitien stand nur bei 3 Patientinnen eine (milde) Aortenklappen-Regurgitation im Vordergrund der klinischen Symptomatik, bei 61 Patientinnen handelte es sich dagegen um deutliche Stenosen, meist der Mitralklappe. Malhotra et al (2003) fanden dagegen bei 312 indischen Patientinnen immerhin 58 Frauen mit isolierter Mitralklappen-Regurgitation. Die Autoren betonen, dass ein rheumatisches Fieber in den Ländern der dritten Welt noch immer eine wesentliche Ursache für mütterliche Komplikationen darstellt.

Bei der Mitralstenose kommt es zu einem Anstieg der Vorlast mit Zunahme des Drucks im linken Vorhof, zu erhöhten intrapulmonalen Drücken und einer

Abnahme der diastolischen Füllung durch den Anstieg der Herzfrequenz. Die Aortenklappenstenose führt zu einer reinen Druckbelastung des linken Ventrikels mit Anstieg der Vor- und Abnahme der Nachlast, sowie zu einer Verminderung der Koronarperfusion durch Verkürzung der Diastolendauer infolge Frequenzzunahme.

Eine Insuffizienz der Mitralklappe, meist als Folge einer rheumatischen Herzkrankung, Folge angeborener Herzerkrankungen durch eine früher durchgemachte Endokarditis (Reimold u. Rutherford 2003) oder durch einen Mitralklappen-Prolaps, wird - überwiegend durch die Abnahme des peripheren Widerstandes in der Schwangerschaft und wegen der reduzierten Nachlast im Verlauf der Schwangerschaft - gut toleriert und erfordert üblicherweise keine spezielle Therapie.

Konkrete klinische Daten für Therapieempfehlungen bei Patientinnen mit Mitralsuffizienz und schwerer klinischer Symptomatik entsprechend einer Klassifizierung nach NYHA III oder IV und/oder einer Auswurffraktion EF von $< 40\%$ fehlen und man wird therapeutisch individuell nach der konkreten Situation vorgehen müssen, bzw. häufig bei den schweren Formen der Erkrankung zu einem Abbruch der Schwangerschaft raten müssen (Eichstädt et al. 2008).

Die Aortenklappeninsuffizienz bei jungen Frauen ist Folge einer angeborenen bikuspidalen Klappe, einer rheumatischen Herzerkrankung und/oder Endokarditis oder einer dilatierten Aortenwurzel. Wie bei der Mitralsuffizienz wird die Aorteninsuffizienz während der Schwangerschaft durch den verminderten peripheren Widerstand im Allgemeinen gut vertragen. Aber wie auch bei der Mitralklappeninsuffizienz ist das Risiko für Mutter und Kind sehr hoch, wenn die linksventrikuläre Funktion eingeschränkt ist (Austin und Davis 1991) und diese Frauen bedürfen in aller Regel während der Schwangerschaft einer engen Kontrolle durch Kardiologen, Geburtshelfer und geburtshilflichen Anästhesisten (Scirica et al. 2006).

Die kardiovaskulären Anpassungsvorgänge fangen in der 6. bis 12. Schwangerschaftswoche an mit einer massiven Vergrößerung des utero-plazentaren Gefäßbetts (Eichstädt et al. 2008) und der Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes, die ihrerseits durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem Anstieg des Plasmavolumens führt. Auch die

Produktion der Erythrozyten steigt an, allerdings geringer als das Plasmavolumen, was zu einem reduzierten Hämatokrit und relativ verminderter Hämoglobinkonzentration führt (Pivarnek et al 1994). Hieraus resultiert die relative "Schwangerschaftsanämie.

Das Herzminutenvolumen ist ab der 5. bis 6. Schwangerschaftswoche erhöht (Mashini et al 1987, Robson et al. 1989, Chapman et al. 1998, Duvekot et al 1993), steigt weiter an im 2. Trimenon, um dann auf einem Plateau (mit Anstieg von etwa 50 % gegenüber nicht schwangeren Frauen) bis zur Entbindung zu bleiben (Mabie et al. 1994, Desai et al. 2004). Dieser Anstieg resultiert aus dem Anstieg der Pulsfrequenz (im ersten Trimenon der Schwangerschaft), während für den HZV-Anstieg im 2. und 3. Trimenon vor allem die Zunahme des Schlagvolumens verantwortlich ist.

In der normalen Schwangerschaft steigt das Plasma- und Blutvolumen um 30 bis 50 %.

In mehreren Publikationen beschrieben Valensise et al. (2003, 2004) mittels eines Impedanz-Verfahrens auch einen signifikant erhöhten Gesamt-Wassergehalt bei Schwangeren mit normalem Blutdruck.

Korrespondierend zum Plasmavolumen kommt es zu einem Anstieg des HZV (Desai et al. 2004), was zu einer massiven Zunahme der Vorlast (preload) führt (Katz 1991).

Gleichzeitig mit dem Anstieg des Herzminutenvolumens steigt die Pulsfrequenz um 10 bis 20 Schläge pro Minute an (Abbildung 18).

Auch bei körperlich trainierten schwangeren Sportlerinnen ist die -bei Sportlern sonst niedrige- Ruheherzfrequenz hoch, was zeigt, dass die Schwangerschaftsbedingten hämodynamischen Adaptationen so ausgeprägt sind, dass sie die normalen Trainingseffekte der Ruhe-Pulsfrequenz maskieren (Wolfe et al. 1999). Erst unter submaximaler Belastung von körperlich trainierten schwangeren Gesunden lässt sich zeigen (Veille et al. 1992), dass bei diesen Frauen trotz der schwangerschaftsbedingten Adaptationsvorgänge der Frank-Starling Mechanismus prinzipiell erhalten bleibt und die Pulsfrequenz dann doch -im Gegensatz zur Situation in Ruhe- unter Belastung noch weiter (obwohl ohnehin bereits hoch in der Schwangerschaft) ansteigt. Eine Übersicht über die hämodynami-

schen Veränderungen bei Schwangeren unter Belastung findet sich bei Veille (1996) und bei Khodigian et al. (1996).

Das Schlagvolumen vergrößert sich bei gesunden Schwangeren und es kommt zu einem substantiellen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes SVR, der ab etwa der 30. Schwangerschaftswoche wie der auf die Ausgangswerte vor der Schwangerschaft ansteigt.

Bei Patientinnen mit Hypertonus während der Schwangerschaft bleibt der periphere Gefäßwiderstand hoch und die typische Zunahme des intravaskulären Volumens ist gegenüber gesunden Schwangeren deutlich geringer (Tihonen et al. 2007).

Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck fallen gering ab (Mashini et al. 1987, Duvekot et al. 1993, Duvekot et al. 1994, Desai et al. 2004).

Jayawardana (2001) bestimmte mittels Power-Spektralanalyse im Rahmen einer Doppler-Echokardiographie die Sensitivität der Barorezeptoren und fand einen Anstieg im Verlauf der Schwangerschaft. Dieser Anstieg bewirkt eine größere hämodynamische Stabilität und eine stärkere autonome Kontrolle des Kreislaufsystems bei der Schwangeren. Dieses hilft, den mütterlichen Blutdruck (und dadurch die Plazenta-Perfusion) konstant zu halten.

Ferner ist bei der normalen Schwangerschaft das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels etwas vergrößert (Katz et al. 1978). Die Auswurffraktion EF und die fraktionelle Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels sind dagegen nicht verändert. Die linksventrikuläre Masse steigt während der Schwangerschaft gering an, normalisiert sich aber wieder nach der Entbindung.

Insgesamt ähneln die Veränderungen als Folge des "natural volume overload" (Katz et al. 1978) denen einer Herzinsuffizienz (vergrößertes Herz und Anstieg der Herzfrequenz), aber im Gegensatz zu dieser bleibt die linksventrikuläre systolische Funktion unversehrt und führt zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens (Katz et al. 1978). Diese während der Schwangerschaft entstehende Hypertrophie des linken Ventrikels und die Zeichen einer diastolischen Dysfunktion im letzten Trimenon (Kametas et al. 2001) als Folge der chronischen Volumenbelastung unterscheiden sich von der typischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Hypertrophie insofern, als die typischen molekularbiologischen Marker der Herzinsuffizienz bei den schwangerschaftsbedingten Herzveränderungen unverändert bleiben. Einzelheiten zu den molekularbiologischen Mecha-

nismen und den Down- und Up-Rezeptor-Regulierungen während der Schwangerschaft und nach der Entbindung finden sich bei Eghbali et al. (2006).

Nach Kametas et al. (2001a) arbeitet das Herz der schwangeren Frau in der ersten Hälfte der Schwangerschaft unter den Bedingungen einer erhöhten Vorlast, in der zweiten Hälfte aber unter erhöhter Vorlast und gleichzeitig unter zunehmender Nachlast durch den langsam ansteigenden mittleren Blutdruck am Ende der Schwangerschaft, was die oben erwähnte geringe Abnahme der diastolischen linksventrikulären Funktion erklären könnte. Im wesentlichen gleiche Ergebnisse bezüglich der linksventrikulären diastolischen Funktion fanden auch Fok et al. (2006) mittels gepulster Doppler-Echokardiographie, die weniger von Vor- und Nachlast beeinflusst wird und deshalb die diastolische linksventrikuläre Funktion möglicherweise besser beschreibt.

Kametas et al. (2001b) vergleichen die beschriebene reversible linksventrikuläre Hypertrophie während der Schwangerschaft mit der linksventrikulären Hypertrophie von Sportlern (vor allem von Ausdauersportlern, wie Langstreckenläufern), bei denen sich ähnliche und ebenfalls reversible Veränderungen finden (Shapiro 1997), allerdings mit dem wesentlichen Unterschied, daß das erhöhte HZV ausschließlich Folge des erhöhten Schlagvolumens ist, während die Herzfrequenz unverändert bleibt. Zudem nimmt die linksventrikuläre diastolische Funktion bei Ausdauer-Sportlern nicht ab, sondern steigt möglicherweise eher an (Fagard 1997).

Bei Zwillingsschwangerschaften sind alle beschriebenen Veränderungen hämodynamischer Parameter stärker ausgeprägt als bei Einlingsschwangerschaften (Veille et al. 1985, Rovinsky und Jaffin 1966a and 1966b,) und stellen höhere Anforderungen an den mütterlichen Kreislauf. Das Herzminutenvolumen HZV ist um etwa 20 % größer als bei einer Einlingsschwangerschaft (Rovinsky und Jaffin 1966a, Kametas et al. 2003). Die Kontraktilität des linken Ventrikels ist bei Mehrlingsschwangerschaften erhöht, was -zusammen mit dem stärkeren Anstieg der Herzfrequenz- nach Veille et al. (1985) auf eine verminderte kardiovaskuläre Reserve hinweist.

Auch die enddiastolischen und endsystolischen Volumina des linken Ventrikels und die linksventrikuläre Masse sind bei Zwillingschwangerschaften signifikant größer als bei Einzelschwangerschaften (Kametas et al. 2003). Ferner sind Plasmavolumen und Erythrozyten-Volumen stärker erhöht als bei Einzel-Schwangerschaft (MacGillivray et al (1971).

Das ätiologische Spektrum von Herzkrankheiten während der Schwangerschaft im Verhältnis von erworbenen zu angeborenen Herzkreislaufkrankungen hat sich in den letzten Jahrzehnten in Deutschland grundlegend geändert (Stangl, Baumann, Stangl 2001). War früher - wie bereits erwähnt - die rheumatische Mitralstenose die häufigste kardiale Erkrankung der schwangeren Frau auch hierzulande, so haben rheumatisch bedingte Herzerkrankungen durch verbesserte diagnostische, therapeutische und prophylaktische Möglichkeiten in Deutschland und den übrigen westlichen Industrieländern deutlich abgenommen. Eine weiterhin hohe Inzidenz an rheumatisch bedingten Herzerkrankungen findet sich immer noch bei eingewanderten ethnischen Gruppen, in deren Herkunftsländern das rheumatische Fieber noch eine endemische Erkrankung darstellt, wie z.B. vereinzelt in Ost-Europa, auf dem Balkan, im vorderen Orient und in vielen unterentwickelten Gebieten Asiens (Szekely et al. 1973, WHO Study Group 1989, Ayabakan et al. 2003, Bahadur et al. 2003, Malhotra et al 2003). Daraus resultiert, dass in Städten mit hohem Ausländeranteil (wie z.B. in Berlin, aber auch anderen deutschen Großstädten mit vielen arabischen, anatolischen oder z.B. osteuropäischen Bevölkerungsgruppen) die Inzidenz der Klappenschäden durch rheumatische Herzerkrankungen bei schwangeren Frauen wieder ansteigt.

Empfehlungen an die Schwangere mit einer Herzklappenerkrankung und das Management des Verlaufs ihrer Schwangerschaft basieren mehr oder weniger auf Einzelfallbeobachtungen oder Studien mit nur wenigen Patienten, was zwangsläufig der Fall sein muss, wenn prospektive Untersuchungen mit unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten aus ethischen Gründen nicht vertretbar sind.

Die Diagnose einer Herzklappenerkrankung während einer Schwangerschaft ist klinisch nicht einfach. Symptome einer Herzerkrankung, wie Dyspnoe und

Unterschenkelödeme, treten auch während einer normalen Schwangerschaft auf (Milne 1979). Herzgeräusche bei der Auskultation sind bei fast allen Schwangeren im Verlauf der Gravidität nachweisbar (Elkayam und Gleiches 1998, Eichstädt 2008). Das EKG zeigt oft durch schwangerschaftsbedingte Änderungen der elektrischen Herzachse Befunde, die der mit dieser speziellen Problematik weniger vertraute Arzt nicht leicht einordnen kann (Eichstädt 2008). Nach Untersuchungen von Milne (1979) klagen bis zu 50 % aller Frauen in der frühen Schwangerschaft über Dyspnoe, wobei dieses Symptom nicht so sehr durch mechanische Veränderungen durch den graviden Uterus herrührt, sondern wahrscheinlich hormonell bedingt ist, und zwar vor allem durch den Anstieg von Progesteron. Dyspnoe kann aber auch bedingt sein durch die individuelle Adaptation an die in der Schwangerschaft typische Hyperventilation.

Die Diagnose einer Herzklappenerkrankung während der Schwangerschaft kann somit nichtinvasiv und zuverlässig nur mittels Echokardiographie gestellt werden, im Idealfall bereits vor dem Eintreten der Schwangerschaft.

Es fehlen unseres Wissens aber bisher Untersuchungen darüber, wie bei den verschiedenen Herzklappenerkrankungen die einzelnen echokardiographischen Parameter der Morphologie und der Funktion des Herzens konkret verändert sind. Lediglich Tzemos et al (2008) haben kürzlich erstmals die wesentlichen echokardiographischen Veränderungen bei allerdings nur 10 schwangeren Frauen mit Aortenstenose im Vergleich mit 10 herzgesunden Schwangeren und 10 nichtschwangeren gesunden Frauen untersucht. Die Autoren beschreiben typische Befunde im Sinne eines "twist" (Querwicklung der linksventrikulären Muskulatur) des linken Ventrikels. Wegen der kleinen Anzahl von nur 10 Patientinnen pro Gruppe ist eine verallgemeinernde Aussage anhand dieser Untersuchung nicht möglich, es handelt sich aber zweifelsfrei um eine wichtige "Pilot-Studie", d.h. eine kleine Studie, die in einer prospektiven Untersuchung an einem größeren Patientengut validiert werden sollte.

Entsprechende echokardiographische Untersuchungen liegen für schwangere Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz als dem klassischen Beispiel einer volumenbelastenden Herzerkrankungen nicht vor, sondern es existiert nur - wie bereits oben ausgeführt - die pauschale Feststellung, dass Klappeninsuffizienzen

während der Schwangerschaft meist klinisch gut vertragen werden, bzw. dass die Komplikationsrate bei den Klappeninsuffizienzen im Vergleich mit den Stenosen der Herzklappen deutlich geringer ist.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war deshalb die quantitative Echokardiographie von schwangeren Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz des Schweregrades NYHA I und II und die exakte Beschreibung der hierbei gewonnenen quantitativen Parameter im Vergleich mit gesunden schwangeren Patientinnen und im Vergleich mit nicht schwangeren gesunden Frauen.

Als Arbeitshypothese wurden 3 Annahmen formuliert:

1. Herzgesunde Schwangere haben durch die chronische Volumenbelastung des Herzens in der Schwangerschaft (als physiologische Adaptation an die Bedürfnisse von Mutter und Fetus) ein vergrößertes enddiastolisches Volumen (EDV) und einen vergrößerten enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVDD). Durch den erhaltenen Frank-Starling-Mechanismus steigt jedoch das Schlagvolumen (SV) an, so dass das endsystolische Volumen ESV und der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVSD) nicht oder nur gering vergrößert sind.
2. Bei schwangeren Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz des Schweregrades NYHA I und II kommt es durch die zusätzliche Volumenbelastung infolge der Regurgitation durch die defekte Mitralklappe zu einem noch stärker vergrößerten enddiastolischen Volumen (EDV) und einem stärker vergrößerten linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVDD) als bei den gesunden Schwangeren. Durch Nachlassen der Wirkung des Frank-Starling-Mechanismus ist das endsystolische Volumen (ESV), sowie evtl. auch der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVSD) gegenüber den normalen Schwangeren ohne Herzerkrankung vergrößert. Die Auswurffraktion (EF) ist bei den Patientinnen mit dem Schweregrad NYHA I und II und einem relativ kleinen Regurgitationsvolumen noch normal.
3. Die Veränderungen bei den Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz zeigen zwar (möglicherweise sogar statistisch signifikante) Unterschiede zu den

gesunden Schwangeren, diese sind aber nicht oder nicht wesentlich größer als die normale Variabilität der echokardiographischen Parameter, definiert als "limit of agreement" und als "kritische Differenz d_{crit} " (siehe Kapitel 2.5.3). Diese Annahme beruht auf der klinischen Beobachtung, dass sich der Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz des klinischen Schweregrades NYHA I und II üblicherweise ohne wesentliche Besonderheiten darstellt.

2. Methodik

2.1 Studienplan und Durchführung

Die Untersuchung war als prospektive, multizentrische, kontrollierte Untersuchung mit 3 Gruppen von mindestens 30 Frauen pro Gruppe (30 schwangere Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz, 30 gesunde schwangere Frauen und 30 gesunde, nicht schwangere Frauen) geplant und wurde auch so an den insgesamt 7 Studienzentren (5 Praxen in Berlin, 2 in Düsseldorf) durchgeführt.

Die Anzahl von mindestens 30 Frauen pro Gruppe beruhte auf einer Fallzahl-schätzung, die im Kapitel "Biometrie" dargestellt ist.

Jede der 7 Praxen untersuchte im Laufe von zwei Jahren zwischen 15 und 20 Patienten aus allen 3 Patienten-Kollektiven (siehe Kapitel 2.2). Zwischen den einzelnen Praxen fanden sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Patienten.

Die an der Untersuchung beteiligten Ärzte waren zuvor von Herrn Prof. Dr. H. Eichstädt (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow-Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin) und Frau Y. Gofron (Fachärztin für Innere Medizin und Kardiologie, Düsseldorf und Verfasserin der vorliegenden Dissertationsschrift) über die Meßwerte der konkreten echokardiographischen Untersuchung unterrichtet worden. Das "Monitoring" des Prüffortschritts in den einzelnen Praxen sowie die gesamte Auswertung der Befunde-sammlung erfolgte durch die Doktorandin Frau Y. Gofron.

Die Untersuchungen wurden von Anfang 2006 bis Mitte 2008 durchgeführt, also in einem Zeitraum von etwa zweieinhalb Jahren.

2.2 Patientinnen

Innerhalb von zweieinhalb Jahren wurden in den sieben kardiologischen Praxen 145 Probandinnen untersucht, die sich aus den drei Gruppen: gesunde Frauen, Schwangere ohne Herzerkrankungen, Schwangere mit Herzerkrankungen zu-

sammensetzten. Unter den Herzkranken befanden sich auch zwei Mitralstenosen, drei Aorteninsuffizienzen, ein kombiniertes Aortenvitium eine dilatative Kardiomyopathie, drei Trikuspidalinsuffizienzen und zwei Sekundumdefekte.

Zur Homogenisierung der Gruppe wurden nur die Mitralinsuffizienzen eingeschlossen, wenn es sich hierbei teilweise auch nur um diskrete Regurgitationen und relative Insuffizienzen handelte, was für eine ad hoc-Messung der Volumenbelastung unerheblich ist, da die myokardiale Dehnung ja auf jeden einzelnen Schlag hin erfolgt (vergl. Dehnungsverhalten nach postextrasystolischer Pause).

Es wurden 32 schwangere Frauen mit der Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz des klinischen Schweregrades NYHA I und II ohne Medikation eingeschlossen. Ferner wurden 31 schwangere gesunde Frauen und als drittes Kollektiv 34 nicht-schwangere, ebenfalls gesunde Frauen in die Untersuchung aufgenommen.

Die Beschränkung auf Mitralklappeninsuffizienzen des Schweregrades I und II erfolgte, weil in einer Umfrage bei mehreren Echokardiographie-Praxen vor Beginn der Untersuchung ersichtlich wurde, dass höhere Schweregrade selten sind, in spezialisierten Zentren betreut werden und in der ambulanten Praxis praktisch nicht gesehen werden.

Alle schwangeren Patientinnen befanden sich im 2. Trimenon der Schwangerschaft (5. und 6. Monat), die in allen Fällen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung komplikationslos verlaufen war. Es bestand bei keiner Patientin ein Hinweis für das Vorliegen einer Präeklampsie oder eines schwangerschaftsbedingten Hypertonus.

Bei allen schwangeren Frauen handelte es sich um eine Einlingsschwangerschaft, überwiegend um Primipara.

2.3 Blutdruckmessungen

Die Messungen des Blutdrucks erfolgten oszillometrisch unmittelbar vor der Echokardiographie nach mindestens 5-minütiger Ruhe der Patientin im Sitzen. Der Puls sollte während einer Minute über der A. radialis ausgezählt werden.

2.4 Echokardiographie

Die linksventrikuläre Morphologie und Funktion wurde bei allen Patienten in der vorliegenden Untersuchung echokardiographisch erfasst.

Das Kollektiv der gesunden Probandinnen wurde nach der unauffälligen Anamnese bezüglich der Begleiterkrankungen rekrutiert.

Anschließend wurden die Personen gemessen und gewogen und nach einer zehnminütigen Ruhephase wurde der Blutdruck nach der Korotkow Methode an beiden Armen gemessen.

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mit Hilfe des Ultraschall-Bildverarbeitungssystems HP Sonos 7500, ausgestattet mit AQ (Akustische Quantifizierung) und Harmonic Imaging.

Der Sektor-Schallkopf weist Frequenzen von 2-4 MHz fundamental (mit Harmonic Fusion 1,8-3,6MHz) und den elektronisch steuerbaren PW / CW Doppler- und Farbdoppler- Betrieb (1,9-3,5 MHz) auf.

Sämtliche Messungen wurden insgesamt dreimal in drei aufeinander folgenden Herzzyklen durchgeführt und die im Echosystem implementierte Software errechnete die zugehörigen mittleren Werte.

Eine erneute Echokardiographie wurde am nächsten Tag wiederholt.

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte bei liegender Person in der Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper (20-30°) im halb abgedunkeltem Raum.

Die Untersuchung erfolgte zunächst vom 3. bis zum 5. Interkostalraum von links parasternal aus in den sog. parasternalen Quer- und Längs- Achsen, entsprechend der Standardsektorebenen.

In diesen Schnittebenen wurden:

- im sog. 2-D-Mode, die Messungen der Aorta ascendens am sinutubulären Übergang von der parasternalen Längsachse, sowie die Diameterbestimmung des Pulmonalisarterienstammes von der parasternalen Querachse in Höhe der großen Gefäße nach der „leading-edge“-Methode bestimmt
- im sog. M-Mode, die Bestimmung der Vorhofgröße (LA), endsystolisch, in Höhe des linken Vorhofs und in Höhe des Chorda-Mitralsegel-Übergangs, senkrecht zur Längsachse des linken Ventrikels (LV), die Rechtsventrikelgröße (RV), enddiastolisch, die Dicke des intraventrikulären Septums und der Hinterwand, sowie des linksventrikulären Diameters in Enddiastole (LVED) und -Systole (LVES) durchgeführt

Desweiteren wurde nach folgender Formel (s.u.) die zirkumferenzielle Verkürzungsfraction (FS) berechnet.

$$FS = (LVEDD - LVESD) / LVEDD$$

Im Anschluss wurden die sog. apikalen Vier- und Zweikammerebenen eingestellt. Der Schallkopf wurde im Bereich des Herzspitzenstoßes aufgesetzt (meistens 6. Interkostalraum links auf der vorderen Axillarlinie) und die Durchschallung erfolgte in Richtung auf die Herzbasis. In dem apikalen Vierkammerblick wurden, außer der LA, LV, RV, auch das rechte Atrium dargestellt. Die quantitative Ermittlung seiner Größe erfolgte durch Ausmessung der Querachse zwischen der lateralen Wand und dem intraatrialen Septum, in der halben Höhe der Längsachse zwischen der Koaptationsstelle der Trikuspidalklappensegel und dem entferntesten Punkt am Vorhofdach.

Die Berechnung der linksventrikulären Volumina erfolgte nach der Scheibchensummationsmethode, der sog. „modified Simpson`s rule“.

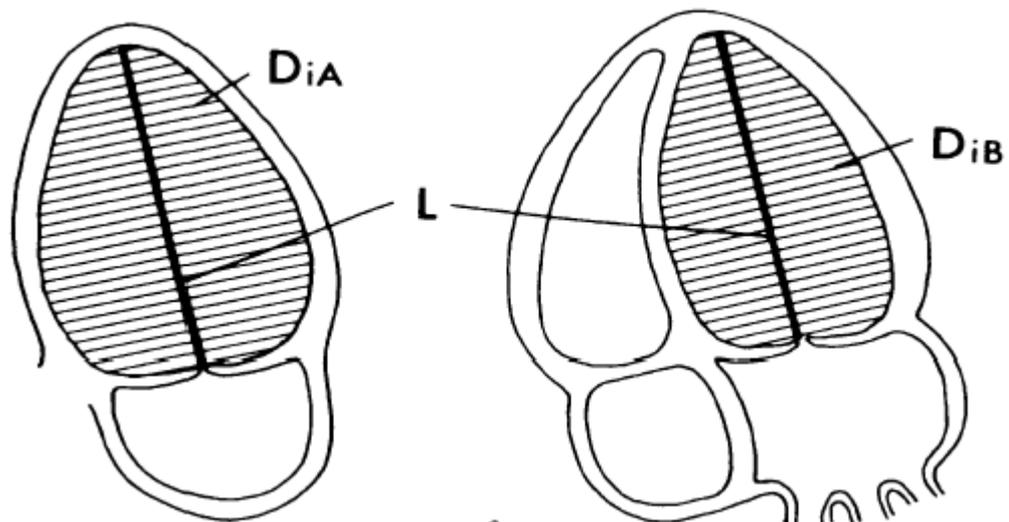
Die Durchführung erfolgte biplan im apikalen Zwei- und Vierkammerblick. Die Endokardkontur wurde unter der Anwendung von Harmonic Imaging enddiastolisch und endsystolisch nachgezeichnet (die Papillarmuskeln wurden ausgelassen) und der Abstand (L) zwischen dem Apex und Herzbasis wurde ebenfalls enddiastolisch und endsystolisch gemessen (siehe Abb. 1).

Das im Echogerät implementierte Programm hat nach der Gleichung (s. u.) die endsystolischen und enddiastolischen Volumina errechnet.

$$V = \pi/4 \sum_{i=1}^{20} D_{iA} D_{iB} \times L/20$$

Dabei sind V- Volumen, D_A -Scheibchendurchmesser im Zweikammerblick, D_B – Scheibchendurchmesser im Vierkammerblick, L Länge des Ventrikels (s. Abb. 1)

Abb. 1: Scheibchensummationsmethode, die sog. “modified Simpson`s rule“



Das Schlagvolumen (SV) errechnet sich als die Differenz aus dem enddiastolischen (LVEDV) und dem endsystolischen (LVESV) Volumen.

$$SV = LVEDV - LVESV \text{ (ml)}$$

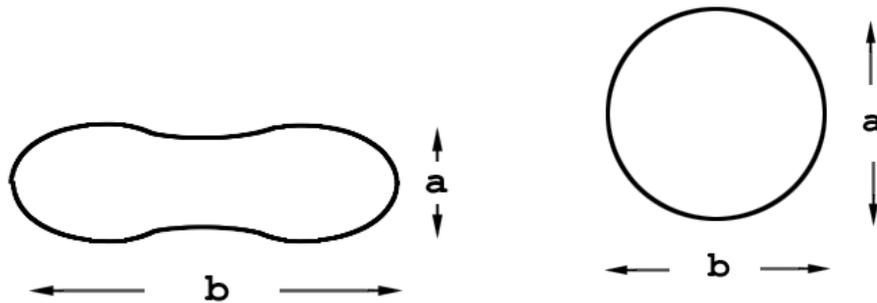
Zur Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV) wurde aktuelle Herzfrequenz (HF) hinzugezogen. Die wurde durch ein parallel zur Echountersuchung abgeleitetes EKG ermittelt.

$$HZV = SV \times HF \text{ (ml/min)}$$

Die Ejektionsfraktion (EF) wurde nach Teicholz-Formel bestimmt:

$$EF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100\%$$

Für die Beurteilung der Vena cava inferior (VCI) wurde die Gefäßdarstellung von der subcostalen Anschallung zwischen dem rechten Vorhof und den Lebervenen vorgenommen. Anhand der Venensilhouette wurde eine qualitative Beurteilung des Füllungszustandes durchgeführt (siehe Skizze unten), wobei $b:a \sim 3:1=1$ keine Volumenbelastung und $b:a \sim 1:1=2$ eine (nach Angaben von Eichstädt) Volumenbelastung bedeutet.



Zusätzlich zu den Parametern, die von dem in die Echo-Einheit integrierten Rechner direkt ausgegeben wurden, ließen sich die folgenden Variablen mittels SPSS 16 (siehe unten) berechnen:

- Körperoberfläche KO (nach DuBois und DuBois 1916):

$$KO = 0,007184 \times \text{Größe}^{0,725} \times \text{Gewicht}^{0,425} \text{ (m}^2\text{)}$$

- peripherer Gesamt-Widerstand (SVR)

$$SVR = ([80 \times \text{mittlerer Blutdruck}] / \text{HZV}) \times 1000 \text{ (dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}\text{)}$$

- mittlerer Blutdruck

$$\text{mittlerer Blutdruck} = (2 \times \text{RR diastolisch} + \text{RR systolisch}) / 3 \text{ (mm Hg)}$$

und

- Herzindex

$$\text{Herzindex} = \text{HZV} / \text{Körperoberfläche} \text{ (ml/min/ m}^2 \text{ Körperoberfläche)}$$

2.5 Biometrie

2.5.1 Fallzahlschätzung

Vor Beginn der Untersuchung wurde eine biometrische Fallzahlschätzung durchgeführt.

Hierfür wurden Literaturdaten (Mittelwert und Standardabweichung) von gesunden Schwangeren Frauen im 2. Trimenon herangezogen (Desai et al. 2004). Es wurde in einem zweiten Schritt davon ausgegangen, dass bei Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz die entsprechenden echokardiographisch bestimmten Parameter bei sehr konservativer Schätzung um mindestens 10 % höher oder niedriger sein müssen als bei den Gesunden, damit ihnen eine klinische Relevanz zukommt. Konkrete quantitative echokardiographische Befunde über Schwangere mit Mitralklappeninsuffizienz waren zum Zeitpunkt der Planung der Studie nicht publiziert worden, so dass man auf die obige Annahme von 10% zurückgreifen musste.

Mit dem Computerprogramm "N", Version 2.2 (IDV, München, 1990) wurde schließlich berechnet, wie hoch bei einem vorgegebenen Fehler 2. Art (β -Fehler) von 0,2 (d.h. einer statistischen "Power" von 80 %) der Fehler erster Art α (= Irrtumswahrscheinlichkeit p) bei einer Fallzahl von 20 herzgesunden Schwangeren und 20 herzkranken schwangeren Patientinnen ist¹. Die Fallzahl von $n = 20$ herzkranken Schwangeren wurde gewählt, weil von den Untersuchern geschätzt wurde, dass diese Anzahl an schwangeren herzkranken Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz innerhalb eines Jahres (2 bis 3 Patientinnen je Kardiologenpraxis) in die Untersuchung eingeschlossen werden könnte.

Bei der Fallzahlschätzung unter diesen Prämissen fanden sich für alle im Studienplan vorgesehenen Variablen p -Werte von deutlich $\leq 0,05$ (meist von $\leq 0,001$).

¹ Ich danke Herrn Prof. Eichstädt für die Angaben zur Fallzahlschätzung

Es wurde deshalb festgelegt, dass pro Patientengruppe (schwängere Patientinnen mit Mitralinsuffizienz und schwängere Gesunde) nicht nur 20, sondern unter Ausdehnung auf zwei Jahre sicherheitshalber 30 Patientinnen untersucht werden sollen (bei zwei Patientinnen je Praxis und Jahr), um genügend Spielraum für eventuelle Abweichungen zu haben, falls die Literaturdaten (bzw. das dort untersuchte Patienten-Kollektiv) nicht unmittelbar auf die eigenen Untersuchungen übertragen werden können. Die Vergleichsgruppe "gesunde, nicht-schwängere Frauen" sollte konsequenterweise ebenfalls 30 Patientinnen umfassen.

Unabhängig von den dargestellten statistischen Überlegungen zur Fallzahl kann man auch unter klinischen Gesichtspunkten davon ausgehen, dass Unterschiede von zwei Patientenkollektiven, die erst dann deutlich werden, wenn mehr als 30 Patienten pro Vergleichsgruppe herangezogen werden müssen, klinisch nicht relevant sein dürften.

2.5.2 Deskriptive und konfirmatorische Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten durch Frau Y. Gofron mit "SPSS für Windows", deutsche Version 16, SPSS Inc., Chicago. Die Abbildungen im Kapitel "Ergebnisse" wurden ebenfalls mit SPSS angefertigt.

Als Zielvariable wurden der linksventrikuläre Durchmesser während der Diastole (LVDD), der enddiastolische Durchmesser des linken Vorhofs (LADD) und der linksventrikuläre Durchmesser während der Diastole (LVSD) festgelegt. Für diese Parameter war als Zielvariable eine Korrektur des α -Niveaus nicht nötig.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

Alle übrigen Variablen waren Begleitvariablen. Wegen der multiplen Testungen ohne α -Korrektur erfolgten alle teststatistischen Aussagen bei diesen Begleitvariablen auf dem 1 % Niveau, d.h. Signifikanz wurde erst bei einem p-Wert $\leq 0,01$ angenommen. Die im folgenden angegebenen p-Werte müssen ferner, ebenfalls wegen der multiplen Testung, bei den Begleitvariablen deskriptiv betrachtet werden.

Es war zu Beginn der Untersuchung festgelegt worden, dass nur diejenigen Variablen in die Auswertung eingehen, bei denen von mindestens 30 Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz und von ebenfalls mindestens 30 gesunden Schwangeren valide Daten der 3 Zielvariablen und der Begleitvariablen EDV, ESV und SV vorliegen. Die übrigen Begleitvariablen sollten nur dann in die Auswertung

eingehen, wenn von mindestens 20 Frauen pro Gruppe Daten vorhanden waren. Dieses war der Fall bei dem diastolischen Durchmesser des rechten Vorhofs (Werte bei nur 11 Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz und bei nur 14 gesunden Schwangeren). Der diastolische Durchmesser des rechten Vorhofs ging deshalb nicht in die vorliegende Auswertung ein; von allen übrigen Variablen existierten vollständige Daten bei allen untersuchten Frauen.

Zunächst wurden für alle 3 Kollektive Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle des Mittelwerts, Mediane, Standardabweichungen sowie Maximal- und Minimalwerte berechnet.

Für die weitere Auswertung erfolgte dann eine Überprüfung auf Normalverteilung der Blutdruckwerte und echokardiographischen Parameter mittels des Kolmogorov-Smirnow-Tests (siehe Tabelle 1).

Hierbei zeigte sich, dass die Mehrzahl der echokardiographischen Variablen nicht normal verteilt ist.

Tabelle 1

Überprüfung der Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Parameter	Signifikanz
diastolischer Blutdruck	$p \leq 0,001$
mittlerer Blutdruck	n.s.
Puls	$p \leq 0,004$
peripherer Gesamt-Widerstand	n.s.
LVDD	n.s.
LADD	$p \leq 0,001$
LVSD	$p \leq 0,010$
EDV	$p \leq 0,001$
ESV	n.s.
Verkürzungsfraction	$p \leq 0,001$
SV	$p \leq 0,031$
HZV	n.s.
Herzindex	n.s.
Aortenwurzel-Durchmesser	$p \leq 0,005$
Pulmonalis-Durchmesser	$p \leq 0,017$

Die nicht normal-verteilten Variablen (d. h. Abweichung von der Normalverteilung, $p \leq 0,05$) sind hervorgehoben.

Damit konnte das ursprünglich vorgesehene statistische Testverfahren (einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA) nicht angewendet werden, da die ANOVA eine Normalverteilung der Studiendaten zwingend voraussetzt.

Stattdessen wurde für den Vergleich der Patienten der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Der Mann-Whitney-U-Test (Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test) ist ein parameterfreier statistischer Test für unverbundene Stichproben, der von Henry Mann und Donald Whitney (1947) sowie von Frank Wilcoxon (1945) entwickelt wurde. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Stichproben zu derselben Grundgesamtheit gehören.

Die Nullhypothese lautet: die zu vergleichenden Stichproben aus dem Kollektiv der Schwangeren gesunden Frauen und schwangeren Frauen mit Mitralinsuffizienz, sowie gesunden Frauen, stammen aus einer identischen Verteilung; die Alternativhypothese besagt: die Verteilung der Stichproben unterscheidet sich durch ihre Lage; die Stichproben sind also signifikant unterschiedlich.

Voraussetzungen für die Anwendung des Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test sind:

- ordinales Skalenniveau für eine der Zielgrößen,
- stetige Verteilung der Messdaten; dagegen ist eine Gaußverteilung nicht nötig.

Diese beiden Voraussetzungen werden in der vorliegenden Untersuchung erfüllt.

Der Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test kann auch bei relativ kleinen Stichproben (beispielsweise bei 8 bis 10 Beobachtungen pro Messreihe) angewendet werden. Bei sehr kleinen Fallzahlen (Faustregel: wenn mehr als 20 % der Felder einer entsprechenden Kreuztabelle eine Häufigkeit von < 5 aufweisen) muss die Berechnung dagegen mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test als "Fishers exakter Test" (Fisher 1922) durchgeführt werden. Dieses war in der vorliegenden Untersuchung jedoch angesichts der vergleichsweise hohen Fallzahlen von ≥ 30 Patienten pro Gruppe nicht nötig.

2.5.3 Untersuchungen zur Variabilität

Zur Abschätzung der Variabilität wurde an Hand von sogenannten Test-Retest-Untersuchungen bei 31 schwangeren gesunden Patientinnen und bei 30 gesunden, nicht-schwangeren Frauen das "Limit of agreement" nach Bland und Alt-

man (1986) sowie die "kritische Differenz d_{crit} " nach Lienert (1969) berechnet. Die beiden Echo-Untersuchungen erfolgten meist im Abstand von 24 Stunden, vereinzelt auch nach bis zu 46 Stunden, da der Einfluss biologischer Faktoren gering gehalten werden sollte.

Zuvor (d.h. vor der mathematischen Auswertung) wurde ein bei Untersuchungen zur Variabilität wichtiges Phänomen, die Regression zur Mitte (regression toward the mean, Bland und Altman 1994) ausgeschlossen.

Dieses "Regression-to-the-mean"-Phänomen, das durch den englischen Mathematiker Francis Galton im vorigen Jahrhundert beschrieben wurde, bezeichnet im Verlauf einer Studie den Rückgang von Messwerten zur Mitte, oder auch die spontane Angleichung der Messwerte an einen Durchschnittswert bei Einbeziehung von Patienten mit Extremwerten in experimentellen oder klinischen Studien (Kleist 2006). Regression to the mean ist damit ein statistisches Artefakt, bei dem die natürliche Varianz von Messwerten bei wiederholten Messungen z. B. als Wirkung einer Therapie verkannt wird. Regression to the mean tritt hauptsächlich dann auf, wenn ungewöhnlich hohe oder ungewöhnlich niedrige Messwerte kontrolliert werden und bei der zweiten Messung dann näher am Durchschnittswert liegen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Regression zur Mitte dadurch ausgeschlossen, dass gezeigt wurde, dass die Werte der ersten Messung und die der zweiten Messung weitgehend gleichmäßig um eine Regressionsgerade verteilt sind. Das Fehlen einer Regression zur Mitte war auch bei den übrigen Variablen der Fall.

- Das "limit of agreement" wurde wie folgt berechnet:

limit of agreement = Mittelwert der Differenzen beider Messungen
 $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung der Differenzen

Es wurden ferner sog. "Bland-Altman-Plots" (Darstellung des Mittels beider Messungen gegen die Differenz zwischen den beiden Messungen) erstellt, die sehr übersichtlich die Variabilität einer Untersuchung graphisch wiedergeben und einfach statistisch signifikante Abweichungen auf dem 5 % Niveau erkennen lassen.

Die "kritische Differenz d_{crit} " nach Lienert (1969) gibt an, ab welchem Anstieg oder Abfall eines Messwertes eine statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Veränderung eingetreten ist. Typische Anwendung für den d_{crit} ist die Entscheidung, ob bei der Zweitmessung eines Parameters dieser innerhalb der Variabilität des ersten Messwertes liegt oder ob eine Veränderung tatsächlich eine Verbesserung oder Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert darstellt.

- Die Berechnung des d_{crit} erfolgte nach der von Lienert (1969) angegebenen Formel:

$$d_{crit} = 1,96 \times \text{Standardabweichung} \times \sqrt{2(1-r)},$$

wobei r den Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Messungen darstellt.

Mittels jeder dieser beiden Kenngrößen (limit of agreement und d_{crit}) kann einfach und zuverlässig entschieden werden, ob und unter welchen Bedingungen auch eine Erkennung von pathologischen Veränderungen mittels Echokardiographie im Einzelfall möglich ist, also z.B. eine Aussage über eine Verbesserung oder Verschlechterung beim individuellen Patienten.

2.5.4 Dokumentation und Data Management

Alle Studien-Daten (demographische Daten, anamnestische Daten, Blutdruck und Pulswerte, echokardiographische Befunde) wurden direkt von den Untersuchern in ein Excel-Spreadsheet eingegeben und anschließend in das statistische Auswerteprogramm SPSS eingelesen, um Übertragungsfehler zu vermeiden.

Es wurden nachträglich keine Patientinnen oder Befunde von der biometrischen Analyse ausgeschlossen, auch wenn diese vom Statistik-Programm als "Extremwert" oder "Ausreißer" bezeichnet wurden. Diese Bewertung durch das Computerprogramm SPSS erfolgte ausschließlich an Hand der statistischen Verteilung der Messdaten und war im konkreten Fall der vorliegenden Untersuchung falsch. Alle von SPSS als "Ausreißer" markierten Werte waren ja tatsächliche Parameter des klinischen Alltags und stellten lediglich im Vergleich mit den anderen Patienten relativ große bzw. kleine Messwerte dar. Sie mußten also in der statistischen Analyse verbleiben. Diese "Ausreißer" sind in den im folgenden dargestellten Abbildungen ("Box-Whisker-Plots") als Stern oder Kreis markiert.

3. Ergebnisse

Komplette Datensätze liegen - wie bereits erwähnt - von 32 schwangeren Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz, 31 gesunden schwangeren Patientinnen und von 34 nicht-schwangeren gesunden Patientinnen vor. Bei allen Patientinnen erfolgte die echokardiographische Untersuchung nach Anforderung durch die Zuweiser.

Im folgenden werden die Daten des eigentlich interessierenden Kollektivs der schwangeren Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz nicht alleine, sondern zusammen mit den beiden übrigen Kollektiven dargestellt, da infolge der komplexen hämodynamischen Anpassungsvorgänge während der Schwangerschaft (siehe Kapitel "Diskussion") ein isoliertes Erkennen der postulierten Veränderungen möglicherweise recht schwierig wäre. Die Kenntnis und gleichzeitige Präsentation der entsprechenden schwangerschaftsbedingten Veränderungen (mit und ohne Herzklappenerkrankung) gegenüber normalen jungen Frauen unter den gleichen Studien-Bedingungen ist deshalb hilfreich.

Die Ergebnisse werden nicht nur tabellarisch, sondern auch graphisch als sogenannte "Box-Whisker-Plots" präsentiert, sofern dieses vorteilhaft für die Interpretation der Befunde ist.

3.1 Demographische Daten, Diagnose der Mitralinsuffizienz

Die demographischen Daten aller drei Patienten-Kollektive sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die beiden Kollektive mit den schwangeren Patientinnen unterscheiden sich nur unbedeutend voneinander bezüglich ihres Alters und nicht bezüglich ihrer Größe. Erwartungsgemäß ist das Gewicht bei den schwangeren Frauen höher als in der Gruppe der nicht-schwangeren Frauen. Die insgesamt nur diskreten Unterschiede zwischen den Patientengruppen haben keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

Von den 32 Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz lag bei 5 Patientinnen auch eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz vor, wobei aber die Insuffi-

zienz an der Mitralklappe im Vordergrund stand. Der Schweregrad der Insuffizienz, bzw. der Regurgitation wurde entsprechend dem üblichen Vorgehen semi-quantitativ geschätzt (Schweregrad I bis IV mit ansteigendem Schweregrad). Die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung wiesen überwiegend den Schweregrad I bis II, selten II bis III auf.

Tabelle 2

Demographische Daten

Patientenkollektiv	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körperoberfläche (m²)
Schwanger Mitralsuffizienz (n = 32)	26,7 ± 3,5	166,5 ± 45	69,7 ± 3,8	1,78 ± 0,09
Schwanger gesund (n = 31)	27,3 ± 2,4	167,0 ± 2,2	68,9 ± 2,4	1,78 ± 0,04
nicht schwanger (n = 34)	32,2 ± 7,9	166,4 ± 6,8	60,8 ± 10,2	1,67 ± 0,15

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters, der Größe, des Gewichts und der Körperoberfläche zwischen den Kollektiven der mitralinsuffizienten (I) und der gesunden Schwangeren (II). Zwischen den Schwangeren (I+II) und nicht Schwangeren (III) ist ebenfalls keine signifikante Differenz bezüglich des Alters und der Größe zu verzeichnen, allerdings wie zu erwarten, ergibt sich eine geringgradige Abweichung im Hinblick auf das Gewicht und folglich auch auf die Körperoberfläche (siehe Tab. 3).

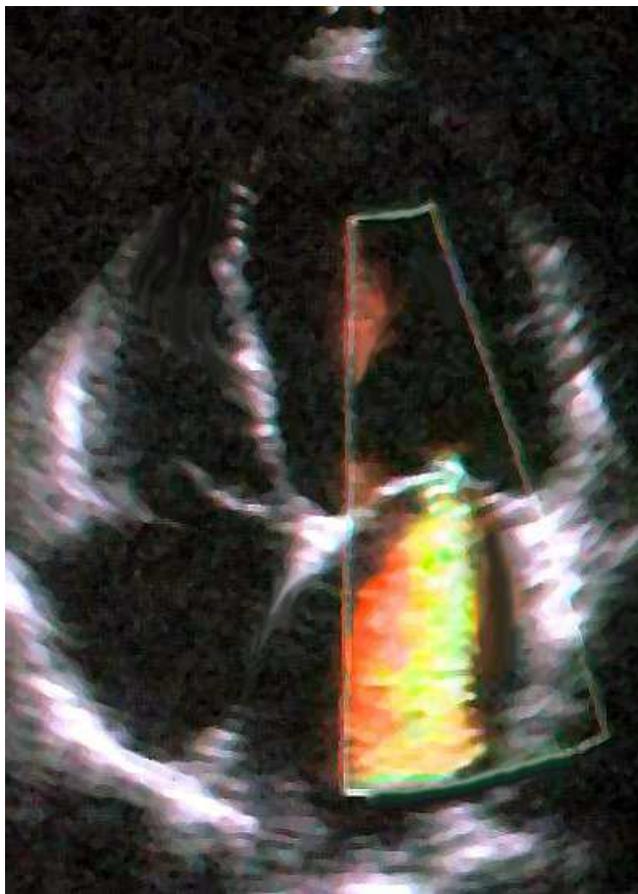
Tabelle 3

Signifikanz der demographischen Daten im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körperober- fläche (m ²)
I versus II ¹⁾	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
I versus III ¹⁾	n.s.	n.s.	$p \leq 0,00$	$p \leq 0,01$
II versus III ¹⁾	n.s.	n.s.	$p \leq 0,00$	$p \leq 0,01$

¹⁾Mann-Whitney-U-Test, n.s. nicht signifikant

Abb. 2: Mitralklappen-Insuffizienz II°



Alle Patientinnen wiesen - entsprechend den Einschlusskriterien - einen klinischen Schweregrad NYHA I oder II auf. Keine der Patientinnen zeigte klinische Symptome einer Herzinsuffizienz oder einer Lungenstauung.

16 der 32 Patientinnen mit Mitralsuffizienz stammten aus Deutschland, die übrigen 16 Patientinnen kamen aus Ost-Europa, Vorderasien und verschiedenen arabischen Ländern.

3.2 Blutdruckwerte

Die deskriptive und die konfirmatorische Statistik zum systolischen und diastolischen Blutdruck und zur Pulsfrequenz aller 97 Patientinnen ist in Tabelle 4 mit Mittelwerten und Standardabweichung dargestellt. Mediane, 25% und 75% Quartile sowie Maxima und Minima sind in den Boxplots wiedergegeben.

Tabelle 4

Blutdruck- und Pulsverhalten

Patientenkollektiv	systolischer Blutdruck (mm Hg)	diastolischer Blutdruck (mm Hg)	Pulsfrequenz (min⁻¹)
Schwanger Mitralsuffizienz (n = 32)	122,8 ± 14,2	78,6 ± 10,3	96,9 ± 4,1
Schwanger gesund (n = 31)	120,7 ± 6,2	75,7 ± 3,8	90,9 ± 5,3
nicht schwanger (n = 34)	122,1 ± 11,4	74,7 ± 6,1	70,5 ± 8,4

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Die Daten in Tabelle 4 zeigen eine deutlich schnellere Pulsfrequenz in der Gruppe der Schwangeren im Vergleich zu den Nicht-Schwangeren (III). Die Plusfrequenz ist in dem Kollektiv der mitralinsuffizienten Schwangeren (I) noch höher als bei der gesunden Schwangeren (II). Die Pulsfrequenzen zeigen im Vergleich aller Kollektive eine hochgradige Signifikanz. Das Blutdruckverhalten ist dagegen in allen drei Patientengruppen nicht signifikant different (siehe Tab. 5)

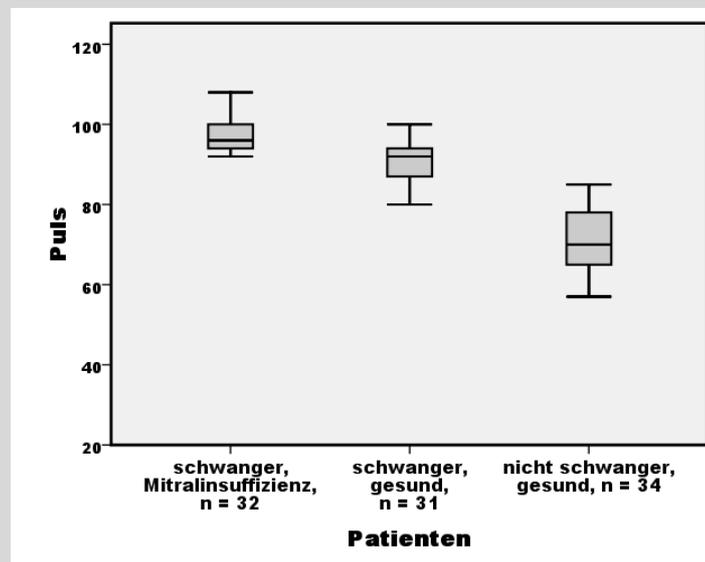
Tabelle 5

Signifikanz der Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	systolischer Blutdruck (mm Hg)	diastolischer Blutdruck (mm Hg)	Pulsfrequenz (min ⁻¹)
I versus II ¹⁾	n.s.	n.s.	$p \leq 0,000$
I versus III ¹⁾	n.s.	n.s.	$p \leq 0,000$
II versus III ¹⁾	n.s.	n.s.	$p \leq 0,000$

¹⁾Mann-Whitney-U-Test, n.s. nicht signifikant

Abb. 3: Boxplotdarstellung der Pulsfrequenz bei den drei Patientenkollektiven



In der Abbildung 3 kann man den Anstieg der Pulsfrequenz bei den Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz eher noch deutlicher wahrnehmen als in Tabelle 4.

3.2.1 Mittlerer Blutdruck und peripherer Widerstand

Tabelle 6

Verhalten des mittleren Blutdruckes und des peripheren Widerstandes in den Patientengruppen

Patientinekollektiv	Mittlerer Blutdruck (mm Hg)	Peripherer Gesamt-Widerstand (dyn*sec*cm-5)
Schwanger Mitralsuffizienz (n = 32)	93,3 ± 10,2	1524,8 ± 360,5
Schwanger gesund (n = 31)	90,6 ± 4,0	1638,0 ± 215,3
nicht schwanger (n = 34)	90,5 ± 6,7	2062,7 ± 407,5

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Der mittlere Blutdruck zeigt keine signifikanten Unterschiede im Bereich aller drei Patientenkollektive. Dagegen ist der periphere Widerstand bei den Schwangeren hoch signifikant erniedrigt. Bei den Patientinnen mit Mitralsuffizienz ist der Wert noch etwas ausgeprägter als bei den gesunden Schwangeren (siehe Tab. 6 und 7).

Tabelle 7

Signifikanz des Blutdruck- und des peripheren Gesamwiderstandverhaltens im Kollektivvergleich

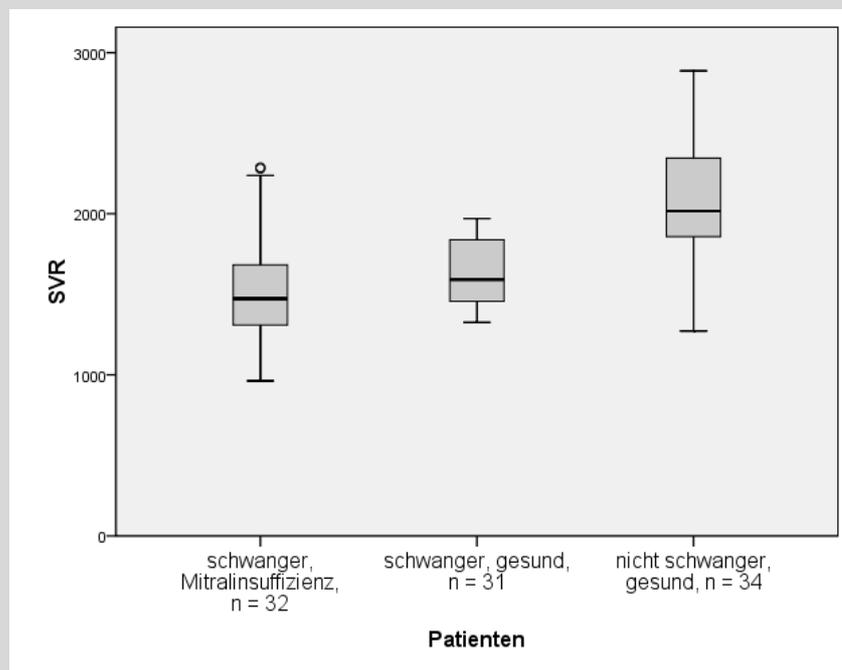
Patientenkollektiv	Mittlerer Blutdruck (mm Hg)	Peripherer Gesamt-Widerstand (dyn*sec*cm ⁻⁵)
I versus II ¹⁾	n.s.	$p \leq 0,049$
I versus III ¹⁾	n.s.	$p \leq 0,000$
II versus III ¹⁾	n.s.	$p \leq 0,000$

Kollektive: (I) mitralinsuffiziente Schwangere, (II) gesunde Schwangere, (III) nicht Schwangere, ¹⁾Mann-Whitney-U-Test, n.s. nicht signifikant

Der mittlere Blutdruck verändert sich nicht bei den schwangeren Frauen und ist in allen drei Kollektiven gleich.

Der periphere Widerstand dagegen ist bei den Schwangeren hoch signifikant erniedrigt, und zwar bei den Patientinnen mit Mitralinsuffizienz noch etwas ausgeprägter als bei den gesunden Schwangeren. Dieses zeigt sich auch sehr anschaulich im Box-Whisker-Plot (siehe Abb. 4)

Abb. 4: Plotdarstellung des peripheren Widerstands (SVR) bei den drei Patientenkollektiven.



3.3.1 Zielvariablen LVDD, LVSD und LADD

Die echokardiographisch bestimmten endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVSD und LVDD) und der diastolische Durchmesser des linken Vorhofs (LA) aller drei Kollektive sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei diesen Variablen handelt es sich um die Zielparameter der vorliegenden Untersuchung.

Tabelle 8

Größe des linken Atriums und Ventrikels im Patientenkollektiv

Patientenkollektiv	LVDD (mm)	LA (mm)	LVSD (mm)
Schwanger Mitralinsuffizienz (n = 32)	52,6 ± 4,7	47,3 ± 3,3	36,7 ± 4,1
Schwanger gesund (n = 31)	51,0 ± 2,0	44,7 ± 2,2	28,9 ± 1,5
nicht schwanger (n = 34)	44,2 ± 3,2	33,4 ± 4,0	27,2 ± 3,6

LVDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LA: diastolischer Durchmesser des linken Vorhofs, LVSD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 9

Signifikanz der echographischen Parameter der Herzgröße im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	LVDD (mm)	LA (mm)	LVSD (mm)
I versus II ¹⁾	$p \leq 0,005$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$
I versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$
II versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,015$

¹⁾Mann-Whitney-U-Test

Die Abbildungen 5, 6 und 7 geben die entsprechenden Daten graphisch wieder, wobei im Unterschied zu anderen Tabellen in den Box-Plots die Mediane dargestellt werden.

Abb. 5: Plotdarstellung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVDD) bei den drei Patientenkollektiven

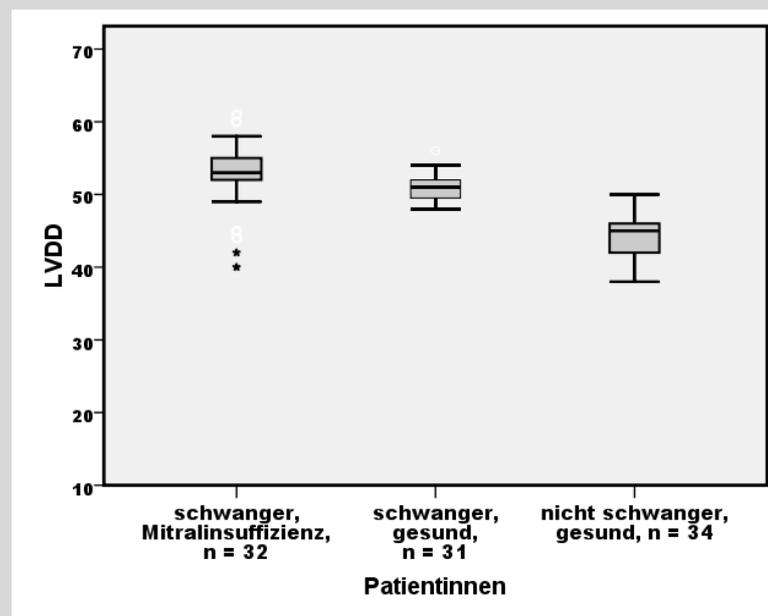


Abb. 6: Plotdarstellung des linken Vorhofdurchmessers (LADD) bei den drei Patientenkollektiven

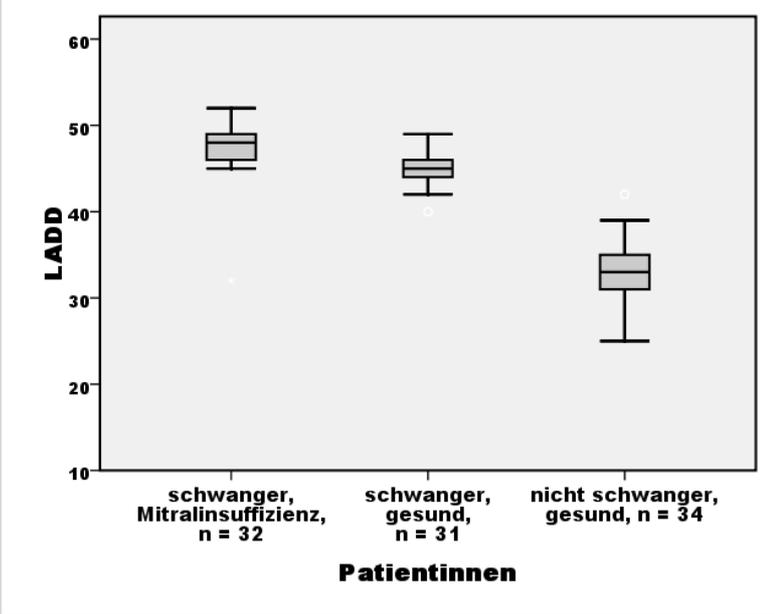
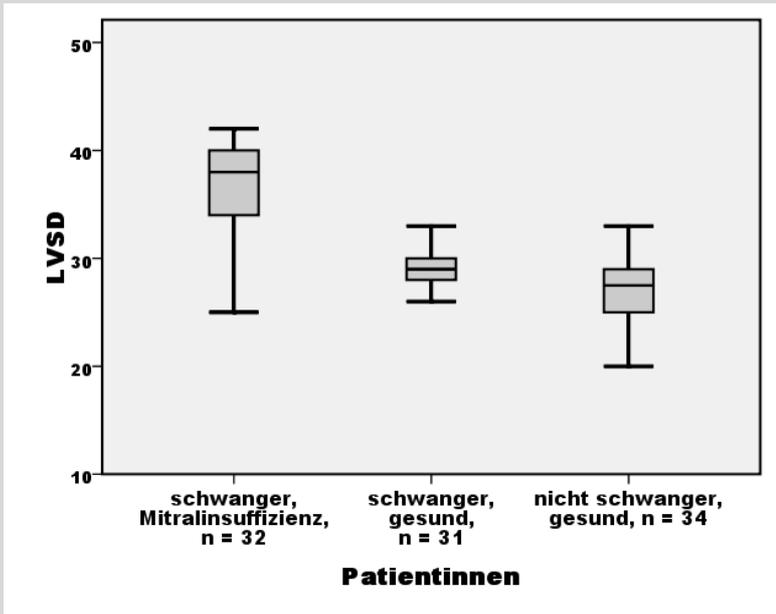


Abb. 7: Plotdarstellung des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVSD) bei den drei Patientenkollektiven



Die Daten zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen drei Parametern und allen drei Kollektiven.

Jedoch lassen sich auch Differenzen zwischen den drei Zielvariablen erkennen. Die diastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVDD) und des linken Vorhofs (LADD) sind deutlich größer bei den beiden Gruppen von Schwangeren als bei den nicht schwangeren Frauen; die Werte für die diastolischen Durchmesser sind bei den Patientinnen mit Mitralinsuffizienz außerdem zusätzlich gegenüber den gesunden Schwangeren gering höher, sowohl bei deskriptiver Betrachtung als auch teststatistisch (mit statistischer Signifikanz: LADD $47,3 \pm 3,3$ mm bei Mitralinsuffizienz und $44,7 \pm 2,2$ mm bei gesunden Schwangeren; LVDD $52,6 \pm 4,7$ bei Mitralinsuffizienz und $51,0 \pm 2,0$ mm bei gesunden Schwangeren). Dieser signifikante Unterschied zwischen den beiden Kollektiven ist zwar relativ gering (insbesondere beim LVDD) und klinisch wahrscheinlich nicht bedeutsam. Er könnte aber pathophysiologisch, d.h. zur Erklärung der prinzipiellen hämodynamischen Veränderungen bei zusätzlicher Volumenbelastung infolge der Regurgitation, von Interesse sein.

Bezüglich der diastolischen Links-Herzdurchmesser besteht somit ein Unterschied zwischen den beiden Schwangeren-Kollektiven; die beobachteten Messwerte bei den gesunden Schwangeren spiegeln die normale hämodynamische Adaptation an die Schwangerschaft wieder, die Befunde bei den Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz die zusätzlichen Veränderungen infolge der Regurgitation durch die Mitralklappe.

Anders dagegen beim linksventrikulären endsystolischen Durchmesser LVSD (siehe Abb. 6). Dieser ist bei beiden Gesunden-Kollektiven (schwanger und nicht schwanger) weitgehend gleich (im Verlauf der normalen Schwangerschaft kommt es also zu keiner Vergrößerung des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers), dagegen ist bei den Patientinnen mit Mitralinsuffizienz der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser deutlich (um im Mittel fast 8 mm) größer als bei den gesunden Schwangeren ($36,7 \pm 4,1$ mm bei Patientinnen mit Mitralinsuffizienz, $28,9 \pm 1,5$ mm bei gesunden Schwangeren).

3.3.2 EDV, ESV, EF

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für das enddiastolische Volumen EDV, das endsystolische Volumen ESV und die Auswurfraction EF sind in Tabelle 10 dargestellt; die Abbildungen 8 bis 10 geben die Mediane, Quartile, Minima und Maxima wieder.

Tabelle 10

Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion

Patientenkollektiv	EDV (ml)	ESV (ml)	EF (%)
Schwanger Mitralinsuffizienz (n = 32)	103,1 ± 13,2	50,7 ± 8,2	50,7 ± 5,7
Schwanger gesund (n = 31)	95,4 ± 2,8	41,0 ± 2,1	56,7 ± 2,5
nicht schwanger (n = 34)	74,6 ± 19,2	30,1 ± 14,0	64,3 ± 5,2

*EDV: enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels, ESV: endsystolisches Volumen des linken Ventrikels, EF: Auswurfraction
Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung*

Tabelle 11

Signifikanz der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	EDV (ml)	ESV (ml)	EF (%)
I versus II ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$
I versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$
II versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$

¹⁾Mann-Whitney-U-Test

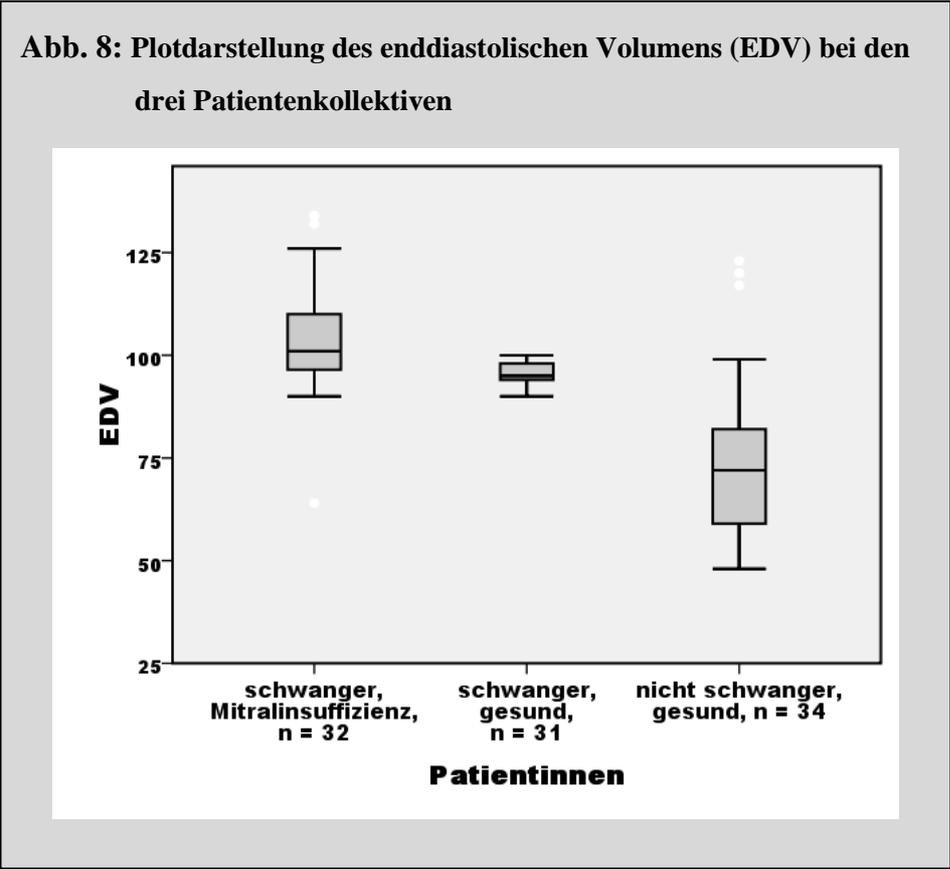


Abb. 9: Plotdarstellung des endsystolischen Volumens (ESV) bei den drei Patientenkollektiven

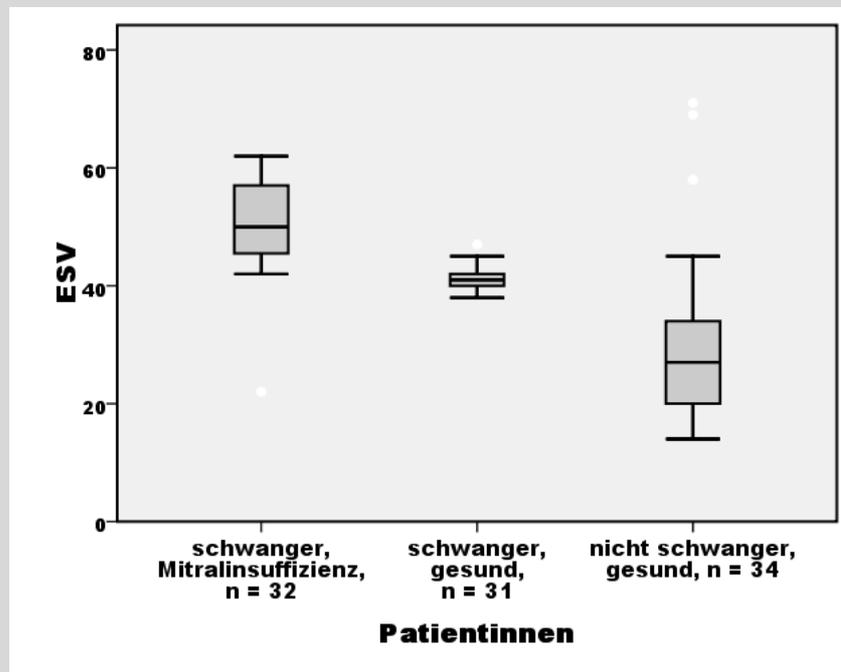
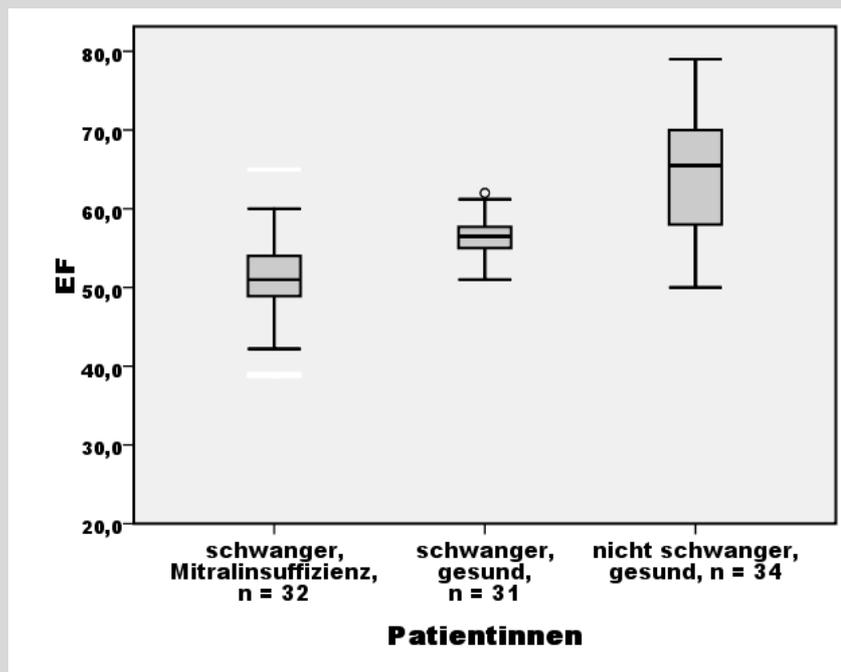


Abb. 10: Plotdarstellung der Auswurffraktion (EF) bei den drei Patientenkollektiven



In der Schwangerschaft kommt es bei den gesunden Schwangeren zu einem signifikanten Anstieg des enddiastolischen Volumens EDV von $74,6 \pm 19,2$ ml (schwängere Gesunde) auf $95,4 \pm 2,8$ ml; das endsystolische Volumen ESV steigt von $30,1 \pm 14,0$ ml auf $41,0 \pm 2,1$ ml an, ebenfalls statistisch signifikant.

Bei zusätzlicher Volumenbelastung (d.h. additiv zu der ohnehin großen Volumenbelastung in der normalen Schwangerschaft) durch eine Mitralklappeninsuffizienz steigen sowohl EDV als auch ESV weiter an: EDV von $95,4 \pm 2,8$ ml bei gesunden Schwangeren auf $103,1 \pm 13,2$ ml bei Mitralinsuffizienz, bzw. ESV von $41,0 \pm 2,1$ ml auf $50,7 \pm 8,2$ ml.

Die Auswurfraction fällt bei beiden Gruppen von schwangeren Patientinnen als Folge der Volumenbelastung im Vergleich mit den nicht-schwangeren Frauen ab: bei den gesunden Schwangeren von $64,3 \pm 5,2\%$ auf $56,7 \pm 2,5\%$, bei den Patientinnen mit Mitralinsuffizienz noch weiter auf $50,7 \pm 5,7\%$.

3.3.3 Herzminutenvolumen und Herzindex

Herzminutenvolumen (HZV) und Herzindex sind von allen 3 Kollektiven in Tabelle 12 deskriptiv dargestellt mit konfirmativer Statistik.

Tabelle 12

Hämodynamische Parameter

Patientenkollektiv	Herzminutenvolumen (ml/min)	Herzindex (ml/min/m ² KO)
Schwanger Mitralinsuffizienz (n = 32)	$5092,4 \pm 987,4$	$2854,8 \pm 516,0$
Schwanger gesund (n = 31)	$5092,4 \pm 987,4$	$2854,8 \pm 516,0$
nicht schwanger (n = 34)	$3640,8 \pm 763,4$	$2176,3 \pm 419,4$

KO: Körperoberfläche. Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert \pm Standardabweichung

Tabelle 13

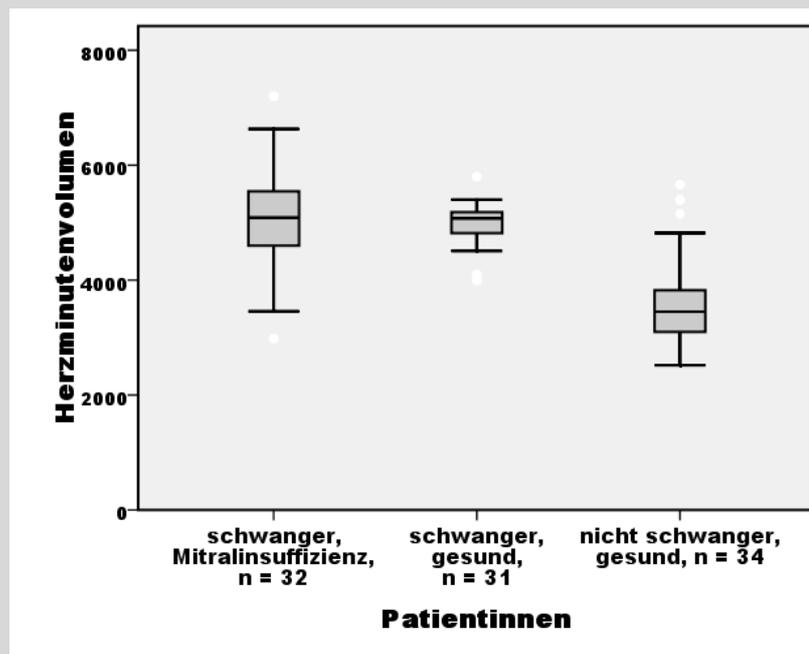
Signifikanz der hämodynamischen Parameter im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	Herzminutenvolumen (ml/min)	Herzindex (ml/min/m ² KO)
I versus II ¹⁾	n.s.	n.s.
I versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$
II versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	$p \leq 0,000$

¹⁾Mann-Whitney-U-Test, KO: Körperoberfläche

Wie zu erwarten war, steigt das Herzminutenvolumen im Vergleich mit den gesunden, nicht-schwangeren Frauen in der Schwangerschaft an, ohne zusätzlichen Anstieg bei den Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz (siehe auch Abbildung 11). Entsprechendes gilt auch für den Herzindex.

Abb. 11: Plotdarstellung des Herzminutenvolumen (HZV) bei den drei Patientenkollektiven



3.3.4 Schlagvolumen und Verkürzungsfraction

Schlagvolumen und Verkürzungsfraction, sowie Signifikanz der errechneten Mittelwerte sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt.

Tabelle 14

Parameter der linksventrikulären Herzfunktion

Patientenkollektiv	SV (ml)	FS (%)
Schwanger Mitralinsuffizienz (n = 32)	52,4 ± 8,7	37,3 ± 3,1
Schwanger gesund (n = 31)	54,4 ± 3,3	36,5 ± 2,0
nicht schwanger (n = 34)	44,8 ± 15,8	37,8 ± 6,0

SV: Schlagvolumen, FS: Verkürzungsfraction

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 15

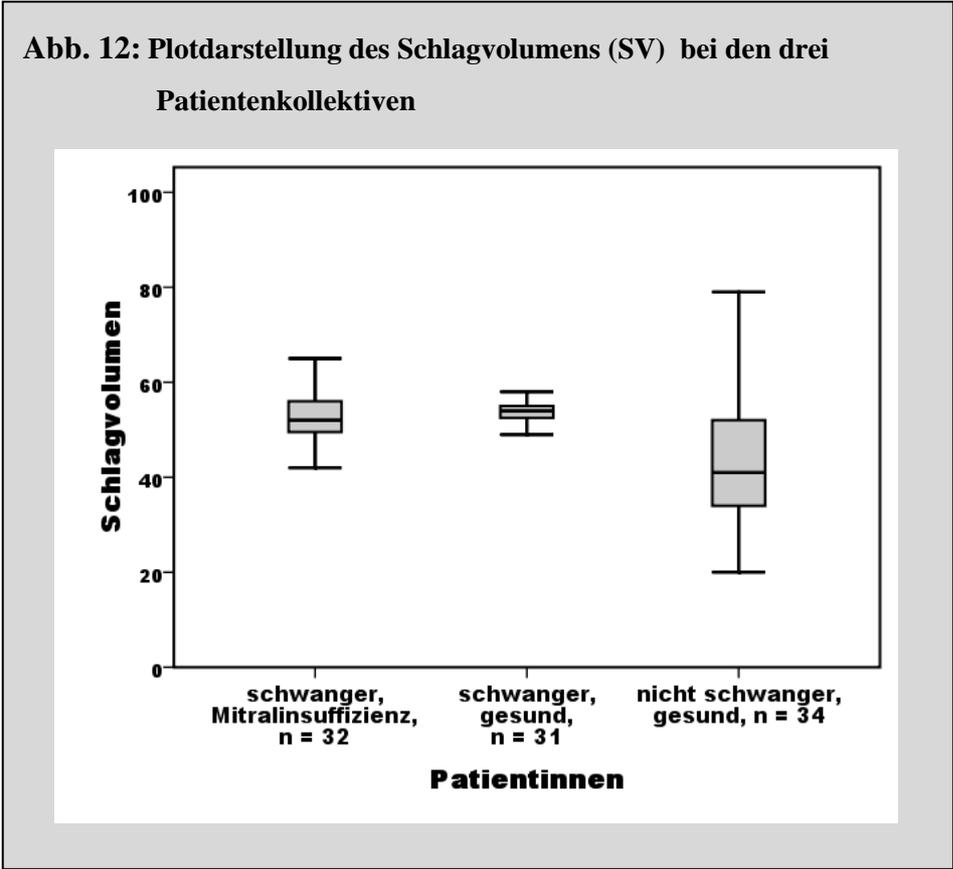
Signifikanz des Schlagvolumens und der Verkürzungsfraktion im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	SV (ml)	FS (%)
I versus II ¹⁾	n.s.	n.s.
I versus III ¹⁾	$p \leq 0,001$	n.s.
II versus III ¹⁾	$p \leq 0,000$	n.s.

SV Schlagvolumen, FS Verkürzungsfraktion, ¹⁾Mann-Whitney-U-Test

Es ist offensichtlich, dass es in der Schwangerschaft zu einem deutlichen Anstieg des Schlagvolumens SV kommt, das bei den Patientinnen mit Mitralsuffizienz im Vergleich zu den gesunden Schwangeren aber nicht weiter ansteigt (siehe auch Abbildung 12).

Die Verkürzungsfraktion ist in allen drei Patientenkollektiven gleich und fällt bei den schwangeren Frauen im Vergleich mit den Nicht-Schwangeren nicht ab.



3.3.4 Rechtsventrikulärer Durchmesser

Der Durchmesser des rechten Ventrikels (RVDD) und dessen Signifikanz im Kollektivvergleich sind in den Tabellen 16 und 17 dargestellt.

Tabelle 16

Rechtsventrikulärer Durchmesser

Patientenkollektiv	RVDD (mm)
Schwanger Mitralinsuffizienz (n = 32)	33,7 ± 4,8
Schwanger gesund (n = 31)	29,2 ± 1,2
nicht schwanger (n = 34)	23,3 ± 3,0

RVDD: diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels. Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 17

Signifikanz des rechtsventrikulären Diameters im Kollektivvergleich

Patientenkollektiv	RVDD (mm)
I versus II ¹⁾	p ≤ 0,000
I versus III ¹⁾	p ≤ 0,000
II versus III ¹⁾	p ≤ 0,000

RVDD: diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels, ¹⁾Mann-Whitney-U-Test,

Man sieht, dass bei den Schwangeren der enddiastolische Durchmesser des rechten Ventrikels größer ist als bei den gesunden nicht-schwangeren Frauen und in der Gruppe der Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz noch größer ist als bei den gesunden Schwangeren. Diese Unterschiede sind durchweg statistisch hochsignifikant (siehe Tab. 17).

Für den diastolischen Durchmesser des rechten Vorhofs lagen nicht genügend Werte vor, so dass dieser Parameter nicht in die Auswertung einging.

3.3.6 Aortenwurzel-Durchmesser und Pulmonalis-Durchmesser

Die deskriptive und konfirmatorische Statistik für den Aortenwurzel-Durchmesser und für den Pulmonalis-Durchmesser finden sich in den Tabellen 18 und 19.

Tabelle 18

Aortenwurzel- und Pulmonalis-Diameter

Patientenkollektiv	Aortenwurzel-Durchmesser (mm)	Pulmonalisdurchmesser (mm)
Schwanger Mitralsuffizienz (n = 32)	28,9 ± 2,3	27,0 ± 1,9
Schwanger gesund (n = 31)	28,0 ± 1,1	26,2 ± 1,1
nicht schwanger (n = 34)	27,9 ± 2,5	26,1 ± 2,5

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 19**Signifikanz der Aortenwurzel- und Pulmonalis-Diameter im Kollektivvergleich**

Patientenkollektiv	Aortenwurzel-Durchmesser (mm)	Pulmonalisdurchmesser (mm)
I versus II¹⁾	n.s.	n.s.
I versus III¹⁾	n.s.	n.s.
II versus III¹⁾	n.s.	n.s.

¹⁾Mann-Whitney-U-Test, n.s. nicht signifikant

Keiner der beiden Durchmesser ist in der Schwangerschaft gegenüber den gesunden, nicht schwangeren Frauen vergrößert, weder bei den gesunden Schwangeren, noch bei den Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz.

3.4 Test-Retest-Variabilität

Bei 30 gesunden, nicht schwangeren Frauen und 31 Schwangeren ohne Herzerkrankung wurde die echokardiographische Untersuchung nach 24 Stunden (vereinzelt bis maximal nach 46 Stunden) wiederholt, um die "Test-Retest"-Variabilität abschätzen zu können.

Hierfür wurden - wie bereits erwähnt - die Parameter "limit of agreement" und "kritische Differenz dcrit" berechnet. Ferner wurde bei einigen Variablen auch ein so genannter "Bland-Altman-Plot" angefertigt, wenn hierdurch relevante Unterschiede in der Variabilität graphisch einfacher zu erkennen sind.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Test-Retest-Variabilität für die Blutdrucke, die Pulsfrequenz und für den peripheren Gesamtwiderstand sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20

Test-Retest-Variabilität von Blutdruck, Pulsfrequenz und peripherem Gesamt-Widerstand bei gesunden schwangeren (n=31) und gesunden nicht-schwangeren (n=30) Frauen

Variable	Kollektiv	Limit of Agreement ¹⁾	Kritische Differenz dcrit ²⁾
systolischer RR	nicht schwanger	- 13,1 bis 10,7	11,26
	schwanger	-5,4 bis 10,8	7,8
diastolischer RR	nicht schwanger	-8,2 bis 9,7	9,0
	schwanger	-5,9 bis 8,8	7,3
mittlerer RR	nicht schwanger	-7,3 bis 7,4	7,7
	schwanger	-4,2 bis 8,0	6,0
Pulsfrequenz	nicht schwanger	-7,0 bis 7,6	7,3
	schwanger	-5,1 bis 5,7	4,7
peripherer Gesamt-Widerstand	nicht schwanger	-823,7 bis 739,0	826,2
	schwanger	-79,5 bis 113,2	90,5

¹⁾ Ein "Limit of Agreement" von +7,6 (Pulsfrequenz, nicht schwanger) bedeutet, dass auf dem 5% Signifikanz-Niveau ein zweiter Messwert von bis zu 107,6 Schlägen/min nicht unterschiedlich ist von einem ersten Messwert von 100 Schlägen/min; ebenso in den folgenden Tabellen.

²⁾ Eine "kritische Differenz dcrit" von 7,3 (Pulsfrequenz, nicht schwanger) bedeutet, dass ein zweiter Messwert erst dann von dem ersten Messwert signifikant (auf dem 5 % Niveau) unterschiedlich ist, wenn er 7,3 Schläge/min höher oder niedriger ist als der erste Messwert; ebenso in den folgenden Tabellen

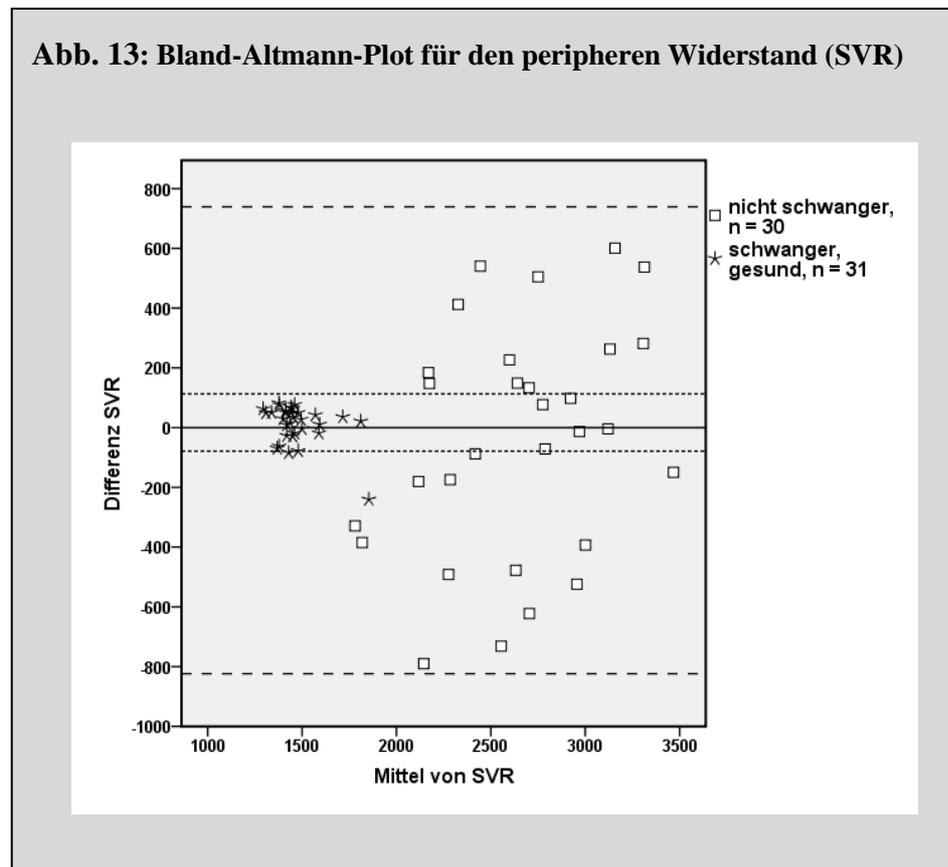
Man erkennt zwei Sachverhalte:

- 1) beide Variablen zur Beschreibung der Variabilität (limit of agreement und dcrit) stimmen weitgehend überein, obwohl sie mit einem etwas anderen mathematischen Ansatz abgeleitet wurden
- 2) die Variabilität ist bei den Schwangeren zum Teil ganz wesentlich niedriger als bei den nicht-schwangeren Frauen.

Darüber hinaus fällt auf, dass die Schwankungen beim Blutdruck und auch den übrigen Variablen relativ groß sind. Ein limit of agreement von - 13,1 bis 10,7 mm Hg beim systolischen Blutdruck bedeutet, dass ein bei der Wiederholungsuntersuchung gemessener Wert auch 10,7 mm Hg höher oder 13,1 mm Hg

niedriger sei kann als der Wert der ersten Messung, ohne dass beide Werte statistisch signifikant abweichen.

Abbildung 13 zeigt die Test-Retest-Variabilität graphisch sehr anschaulich für den peripheren Widerstand.



Die beiden gepunkteten Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall bei den schwangeren Frauen, die beiden gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall für die nicht-schwangeren Frauen.

Man sieht in dem Bland-Altman-Plot deutlich, dass die Differenzen des peripheren Widerstands bei den Schwangeren deutlich kleiner sind als bei den nicht-schwangeren Frauen und dass die Varianz bei den Schwangeren wesentlich kleiner ist mit deutlich kleineren 95% Konfidenzintervallen. Man kann ferner bei dieser Darstellung sehen, dass das Ausmaß der Varianz unabhängig von der Höhe des Widerstands SVR ist.

Tabelle 12 gibt die Parameter der Test-Retest-Variabilität für LVDD, LADD und LVSD wieder.

Tabelle 21

Test-Retest-Variabilität für LVDD, LADD und LVSD bei gesunden schwangeren (n=31) und gesunden nicht-schwangeren (n=30) Frauen

Variable	Kollektiv	Limit of Agreement	Kritische Differenz dcrit
LVDD	nicht schwanger	-4,4 bis 3,7	3,9
	schwanger	-2,2 bis 2,0	2,1
LADD	nicht schwanger	-3,6 bis 4,5	4,0
	schwanger	-1,9 bis 1,1	1,5
LVSD	nicht schwanger	-4,3 bis 4,3	3,7
	schwanger	-1,9 bis 1,2	1,5

LVDD: enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, LADD: diastolischer Durchmesser des linken Vorhofs, LVSD: endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels

Auch hier lässt sich wieder feststellen, dass die kritische Differenz dcrit und auch das limit of agreement gut übereinstimmen und dass beide wiederum sehr groß sind.

In Tabelle 22 sind die Daten für EDV, ESV, SV und EF zusammengefasst, mit der zusätzlichen graphischen Präsentation in den Abbildungen 14, 15 und 16.

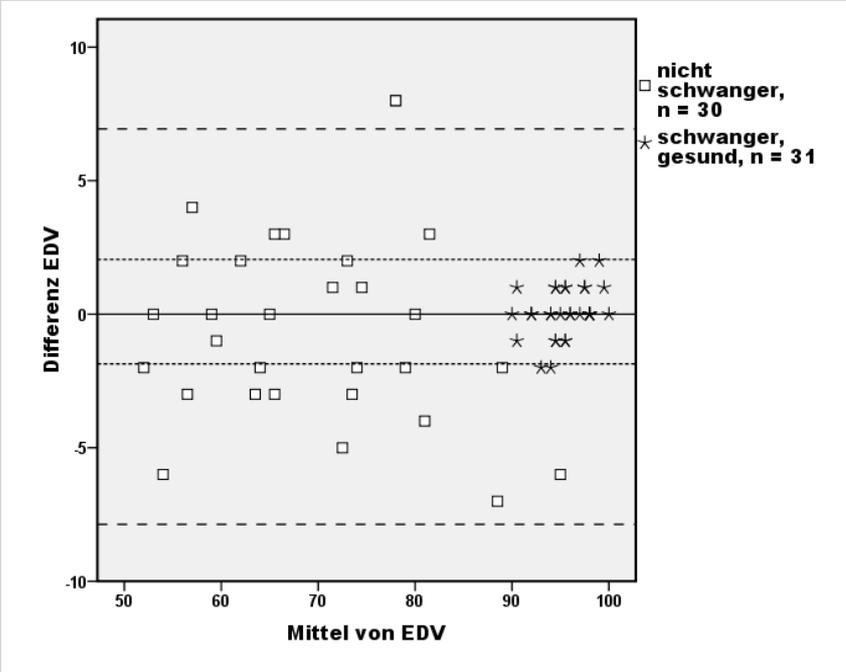
Tabelle 22

Test-Retest-Variabilität für EDV, ESV und SV und EF bei gesunden schwangeren (n=31) und gesunden nicht-schwangeren (n=30) Frauen

Variable	Kollektiv	Limit of Agreement	Kritische Differenz dcrit
EDV	nicht schwanger	-7,9 bis 6,9	7,1
	schwanger	-1,9 bis 2,1	1,9
ESV	nicht schwanger	-9,9 bis 7,9	8,4
	schwanger	-2,3 bis 1,6	1,9
SV	nicht schwanger	-9,3 bis 11,8	11,0
	schwanger	-1,5 bis 2,4	1,9
EF	nicht schwanger	- 9,7 bis 12,3	11,0
	schwanger	-4,6 bis 4,2	2,9

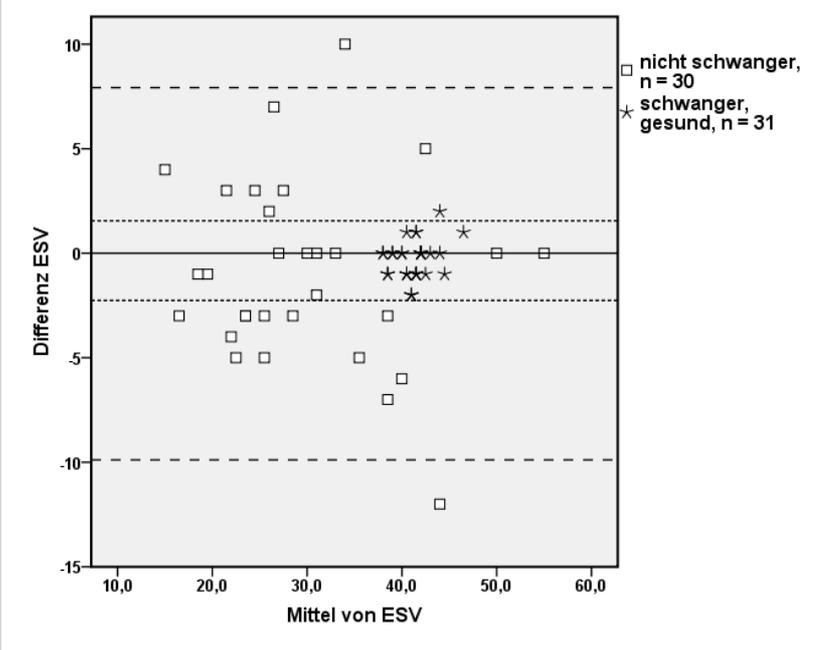
EDV: enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels, ESV: endsystolisches Volumen des linken Ventrikels, SV: Schlagvolumen, EF: Auswurfraction

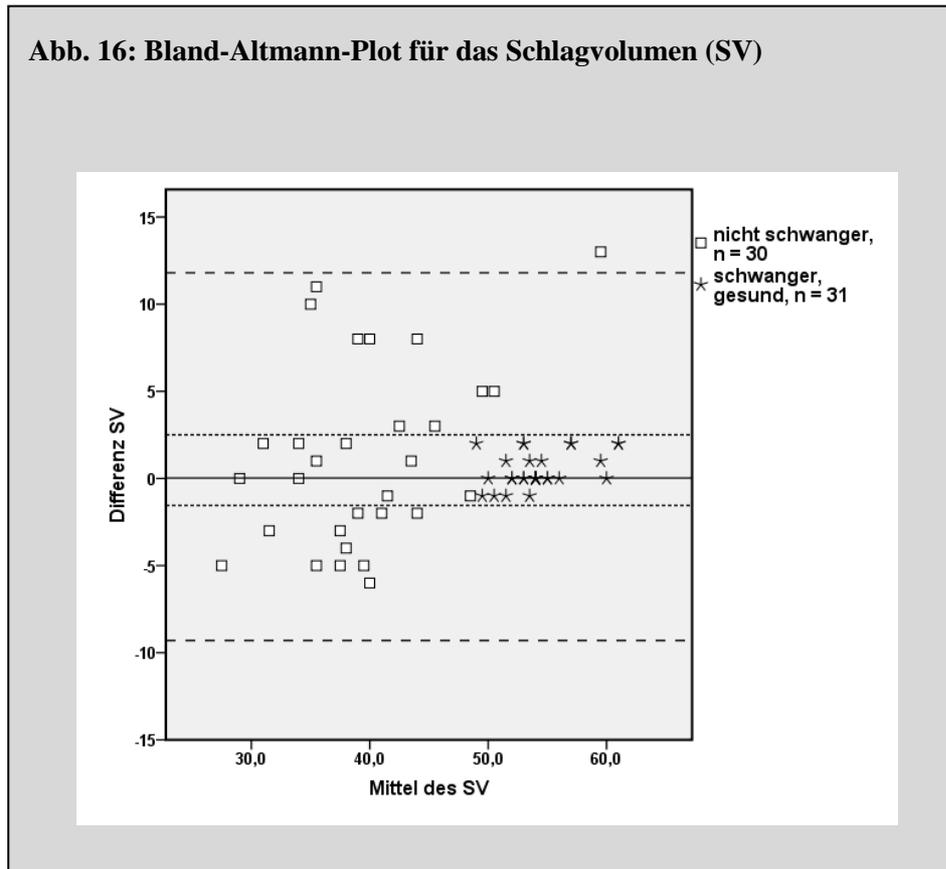
Abb. 14: Bland-Altman-Plot für das enddiastolische Volumen (EDV)



Die beiden gepunkteten Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall bei den schwangeren Frauen, die beiden gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall für die nicht-schwangeren Frauen

Abb. 15: Bland-Altman-Plot für das endsystolische Volumen (ESV)





Die beiden gepunkteten Linien zeigen das 95% Konfidenzintervall bei den schwangeren Frauen, die beiden gestrichelten Linien das 95 % Konfidenzintervall für die nicht-schwangeren Frauen

In allen drei Abbildungen sieht man den deutlichen Unterschied zwischen nicht-schwangeren und schwangeren Frauen und - wie bereits bei den vorhergehenden Tabellen und Abbildungen zur Variabilität - die erheblich kleineren Streuungen und 95 % Konfidenzintervalle bei den schwangeren Frauen.

In Tabelle 23 sind schließlich die Parameter zur Beschreibung der Test-Retest-Variabilität der Verkürzungsfraktion, des Herzminutenvolumens und des Herzindex wiedergegeben.

Tabelle 23

Test-Retest-Variabilität für FS, HZV und HI bei gesunden schwangeren (n=31) und gesunden nicht-schwangeren (n=30) Frauen

Variable	Kollektiv	Limit of Agreement	Kritische Differenz d _{crit}
FS	nicht schwanger	-9,5 bis 7,8	7,8
	schwanger	-1,4 bis 1,4	1,4
HZV	nicht schwanger	-738,0 bis 929,5	862,8
	schwanger	-208,1 bis 323,6	246,3
HI	nicht schwanger	-448,7 bis 561,9	531,1
	schwanger	117,1 bis 182,4	139,6

FS: Verkürzungsfraktion, HZV: Herzminutenvolumen, HI: Herzindex

Auch hier fallen wieder sehr große Varianzen (sowohl sichtbar bei der kritischen Differenz als auch bei dem limit of agreement) für alle dargestellten Parameter auf, mit wiederum wesentlich kleinerer Varianz bei den schwangeren als bei den nicht schwangeren Frauen. Zur Verdeutlichung der abstrakten Zahlenwerte in der Tabelle sei noch einmal ein konkretes Beispiel für das Herzminutenvolumen gegeben: die kritische Differenz für das HZV bei gesunden, nicht-schwangeren Frauen beträgt 863 ml/min. Dieses bedeutet, dass bei einer ersten Messung des Herzminutenvolumens von 5000 ml/min eine zweite Messung um 863 ml/min höher oder niedriger sein kann (also 5863 ml/min oder 4137 ml/min betragen kann), ohne jedoch statistisch (auf dem 5 % Niveau) unterschiedlich zu sein. Erst größere oder kleinere Werte als 863 ml/min bedeuten eine Zunahme oder Abnahme des HZV.

4. Diskussion

In einer prospektiven Studie wurden bei 32 schwangeren Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz mittels Echokardiographie quantitativ Parameter der Herzfunktion und der Herzmorphologie gemessen und mit den Werten von 31 gesunden Schwangeren und denen von 34 gesunden, nicht schwangeren Frauen verglichen.

Während der Schwangerschaft adaptiert sich das mütterliche Herzkreislaufsystem, um die zunehmenden Anforderungen des Feten hinsichtlich Wachstum und Entwicklung sicherzustellen (Übersicht bei Hunter und Robson 1992, Stangl et al 2001, Gohlke-Bärwolf und Eichstädt 2004, Weissgerber et al 2004, Eichstädt et al. 2008). Die Kenntnis dieser Anpassungsvorgänge kann dem Kliniker helfen, Abweichungen von der normalen Entwicklung, die später zu Komplikationen führen können, frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls eingreifen zu können. Vor allem aber wird die Kenntnis dieser physiologischen Adaptationsmechanismen während der Schwangerschaft beitragen, die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu verstehen und zu interpretieren. Aus diesem Grund werden sie hier kurz dargestellt.

4.1 Kardiovaskuläre Anpassungsvorgänge während der Schwangerschaft

In den ersten Untersuchungen über die hämodynamischen Veränderungen bei Schwangeren wurden überwiegend invasive Verfahren eingesetzt, später meist echokardiographische Methoden, wie auch in der vorliegenden Studie. Diese haben den Vorteil, dass sie - im Gegensatz zu den invasiven Untersuchungen oder zu Untersuchungen, die Gefäßpunktionen erfordern - den Sympathikotonus nicht verändern und somit unter echten basalen Untersuchungsbedingungen durchgeführt werden können.

Die kardiovaskulären Anpassungsvorgänge beginnen in der 6. bis 12. Schwangerschaftswoche mit einer massiven Vergrößerung des utero-plazentaren Gefäßbetts (Eichstädt et al. 2008) und der Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes, die ihrerseits durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einem Anstieg des Plasmavolumens führt (möglicherweise auch

durch einen direkten Effekt von Östrogen und Progesteron, siehe Stachenfeld und Taylor 2005). Auch die Produktion der Erythrozyten steigt an, allerdings geringer als das Plasmavolumen, was zu einem reduzierten Hämatokrit und relativ verminderter Hämoglobinkonzentration führt (Pivarnek et al 1994). Hieraus resultiert eine relative "Schwangerschaftsanämie".

Das Herzminutenvolumen ist ab der 5. bis 6. Schwangerschaftswoche signifikant erhöht (Mashini et al 1987, Robson et al. 1989, Chapman et al. 1998, Duvekot et al 1993), steigt weiter an im 2. Trimenon, um dann auf einem Plateau (mit Anstieg von etwa 50 % gegenüber nicht schwangeren Frauen) bis zur Entbindung zu bleiben (Mabie et al. 1994, Desai et al. 2004). Dieser Anstieg resultiert aus dem Anstieg der Pulsfrequenz (im ersten Trimenon der Schwangerschaft), während für den HZV-Anstieg im 2. und 3. Trimenon vor allem die Zunahme des Schlagvolumens verantwortlich ist.

In der normalen Schwangerschaft steigt das Plasma- und Blutvolumen um 30 bis 50 % (Pritchard 1965, Lund und Donovan 1966, Chesley und Duffus 1971, Chesley 1972, Pirani et al. 1973).

Eine neuere Übersicht über die Regulierung des Plasmavolumens und des Blutdrucks während der normalen Schwangerschaft und bei hypertensiven Schwangeren findet sich bei Ganzevoort et al. (2004).

Korrespondierend zum Plasmavolumen kommt es zu einem Anstieg des HZV (Desai et al. 2004), was einer massiven Zunahme der Vorlast (preload) gleichkommt (Katz 1991).

Gleichzeitig mit dem Anstieg des Herzminutenvolumens steigt die Pulsfrequenz um 10 bis 20 Schläge pro Minute an.

Das Schlagvolumen vergrößert sich bei gesunden Schwangeren und es kommt zu einem substantiellen Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes SVR, der ab etwa der 30. Schwangerschaftswoche wieder auf die Ausgangswerte vor der Schwangerschaft ansteigt.

Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck fallen gering ab (Mashini et al. 1987, Duvekot et al. 1993, Duvekot et al. 1994, Desai et al. 2004).

Ferner ist bei der normalen Schwangerschaft das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels etwas vergrößert (Katz et al. 1978), aber nicht die Auswurf-fraktion EF und die fraktionelle Verkürzungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels. Die linksventrikuläre Masse steigt während der Schwangerschaft gering an, normalisiert sich aber wieder nach der Entbindung.

Die diastolische Dysfunktion im letzten Trimenon (Kametas et al. 2001) infolge der Zunahme der Herzmuskelmasse (Hypertrophie) bildet sich nach der Entbindung schnell zurück.

Nach Kametas et al. (2001a) arbeitet das Herz der schwangeren Frau in der ersten Hälfte der Schwangerschaft unter den Bedingungen einer erhöhten Vorlast, in der zweiten Hälfte aber unter erhöhter Vorlast und gleichzeitig unter zunehmender Nachlast durch den langsam ansteigenden mittleren Blutdruck am Ende der Schwangerschaft, was die oben erwähnte geringe Abnahme der diastolischen linksventrikulären Funktion erklären könnte.

Im wesentlichen gleiche Ergebnisse bezüglich der linksventrikulären diastolischen Funktion fanden auch Fok et al. (2006) mittels gepulster Doppler-Echokardiographie, die weniger von Vor- und Nachlast beeinflusst wird und deshalb die diastolische linksventrikuläre Funktion möglicherweise besser beschreibt.

Übersichten über die Veränderungen bei normaler Schwangerschaft und bei Schwangerschaften von Frauen mit angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen finden sich bei Austin und Davis (1991), Rothlin et al. (1995), Stangl et al. (2001), Reimold u. Rutherford (2003), van Mook und Peeters (2005a und 2005b), Weissgerber und Wolfe (2004), Duvekot et al. (1993), Duvekot und Peeters (1994) und Eichstädt et al. (2008), wobei in diesen Übersichten allerdings keine gezielten Angaben mit konkreten Daten zur linksventrikulären Funktion oder Morphologie bei angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen gemacht werden, also z. B. bei schwangeren Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz.

Eine Darstellung der hämodynamischen Veränderungen bei pathologischem Schwangerschaftsverlauf ist zwar faszinierend, für die vorliegende Untersu-

chung bei gesunden Schwangeren und Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz jedoch nicht relevant und würde den Rahmen des Themas sprengen.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Bei der Diskussion unserer eigenen Ergebnisse wollen wir speziell auf folgende Punkte eingehen:

- 1) Veränderungen bei gesunden Schwangeren
- 2) Veränderungen bei schwangeren Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz
- 3) Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit der echokardiographischen Variablen und ihre Übertragbarkeit auf den individuellen Patienten zur Beurteilung einer Therapie

4.2.1 Veränderungen bei gesunden Schwangeren

Betrachtet man die in der vorliegenden prospektiven Untersuchung gefundenen Befunde der verschiedenen Parameter bei den gesunden Schwangeren, so können diese wie folgt in Tabelle 24 schematisch zusammengefasst werden.

Tabelle 24

Parameteränderungen im Kollektivvergleich (II vs. III)

Parameter	Gesunde Schwangere vs. Nicht-Schwangere (Kollektiv II gegen III)
EDV	↑↑
LVDD	↑
LADD	↑
ESV	↑
LVSD	↔
SV	↑
EF	↓
HZV	↑↑
SVR	↓↓
Pulsfrequenz	↑↑

Es kommt danach in unserer Untersuchung bei den schwangeren gesunden Frauen zu deutlichen Veränderungen der hämodynamischen Variablen im Vergleich mit den nicht-schwangeren Frauen. Diese sind in der Literatur zum Teil bereits berichtet (siehe Kapitel 4.1) und insofern nicht neu. Jedoch wurden hier erstmals sämtliche echokardiographischen Parameter in einer Studie mit modernen echokardiographischen Methoden untersucht und bezüglich der Veränderungen von ESV und Auswurfraction bei gesunden Schwangeren im zweiten Trimenon (denn nur hierfür gelten die dargestellten Daten) neue Ergebnisse beschrieben: Gesunde schwangere und nicht-schwangere Frauen unterscheiden sich in unserer Untersuchung in allen gemessenen Parametern mit besonders starkem Anstieg von enddiastolischem Volumen, Herzminutenvolumen und Pulsfrequenz und massivem Abfall des peripheren Gesamt-Widerstands. LVDD, LADD, ESV und SV steigen weniger ausgeprägt, aber statistisch signifikant an, lediglich LVSD bleibt unverändert.

Vergleicht man diese Veränderungen mit der zuvor postulierten Arbeitshypothese, so kann man feststellen, dass die Annahmen bezüglich des enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels und des enddiastolischen Volumens zutreffen, auch die Zunahme des Schlagvolumens. Offensichtlich reicht aber der Frank-Starling-Mechanismus und somit der Anstieg des Schlagvolumens für eine vollständige Kompensation der Hämodynamik in der Schwangerschaft nicht aus: der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels bleibt zwar unverändert, das endsystolische Volumen steigt aber signifikant (und auch klinisch relevant um im Mittel mehr als 10 ml) an und auch die Auswurfraction EF nimmt dadurch leicht (jedoch ebenfalls statistisch signifikant) ab. Die systolische Funktion des linken Ventrikels bleibt aber -zumindest im zweiten Trimenon- unbeeinträchtigt, wie die unveränderte Verkürzungsfraction des linken Ventrikels zeigt.

In den Tabellen 25 und 26 sind unsere Ergebnisse bei gesunden schwangeren Frauen den Befunden anderer Autoren gegenübergestellt. Dabei wurden nur Publikationen berücksichtigt, in denen hämodynamische Variablen bei gesunden Schwangeren mittels Echokardiographie bestimmt wurden und mit den Werten eines Kontrollkollektivs (oder den Werten 6 bis 12 Wochen nach der Entbindung) verglichen wurden. Drei interessante Arbeiten (Hirata et al. 1984, Hunter und Robson 1992 und Kametas et al. 2001a) wurden nicht berücksichtigt, da die

Ergebnisse nur graphisch präsentiert wurden. Andere Arbeiten wurden ebenfalls nicht zitiert, wenn andere Parameter als hier angegeben, publiziert wurden, wie z.B. die linksventrikuläre diastolische Funktion mittels Gewebe-Doppler-Echokardiographie bei Bamfo et al. (2007a und 2007b). Ferner wurde auch die große Zahl an Untersuchungen an speziellen Patienten-Kollektiven (Hypertonus, Prae-Eklampsie, Eklampsie, Wachstumsverzögerung des Feten, Schwangerschaft in Hochgebirgs-Lagen, Übergewicht oder Untergewicht der Mutter) nicht berücksichtigt, da sie zur typischen physiologischen Herz-Kreislauf-Adaptation bei Gesunden keinen Beitrag liefern.

In diesen Tabellen 25 und 26 erfolgte die Angabe über Veränderungen in der Schwangerschaft ebenfalls schematisch, da die konkreten Zahlenwerte bei den einzelnen Untersuchern zu unterschiedlich sind, als dass man sie direkt numerisch miteinander vergleichen könnte. Die differenten Messwerte beruhen offensichtlich auf methodischen Unterschieden der in den jeweiligen Untersuchungen verwendeten echokardiographischen Methoden (M-Mode-Echokardiographie, Doppler-Echokardiographie, gepulste Echokardiographie) und führen anschaulich vor Augen, wie wichtig eine standardisierte Auswertung bei echokardiographischen Untersuchungen zweifelsohne ist.

Tabelle 25

**Vergleich eigener Ergebnisse mit den Daten verschiedener Autoren:
Gesunde Schwangere versus Nicht-Schwangere bzw. 6 Wochen bis 3 Monate
post partum / Teil I**

Parameter	eigene Befunde 2008	Rubler et al. 1977	Katz et al. 1978	Mashini et al. 1987	Duvekot et al. 1993 u.1994
EDV	↑↑	↑↑	↑	kA	kA
LVDD	↑	↑	(↑)	kA	↔
LADD	↑	↔	kA	kA	↓
ESV	↑	↔	kA	kA	kA
LVSD	↔	↑	↔	kA	kA
SV	↑	↑	↑	(↑)	↔
EF	↓	↑	↔	↔	kA
HZV	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
SVR	↓↓	kA	↓↓	↓	↓
Puls	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑

Tabelle 26

**Vergleich eigener Ergebnisse mit den Daten verschiedener Autoren:
Gesunde Schwangere versus Nicht-Schwangere bzw. 6 Wochen bis 3 Monate
post partum / Teil II**

Parameter	eigene Befunde 2008	Mabie et al. 1994	Robson et al. 1989	Kodiguian et al. 1996	Desai et al. 2004
EDV	↑↑	kA	kA	kA	kA
LVDD	↑	↔	↑	kA	kA
LADD	↑	kA	↑	kA	kA
ESV	↑	kA	kA	kA	kA
LVSD	↔	kA	↔	kA	kA
SV	↑	↑	↑	↑	↑
EF	↓	kA	(↑)	kA	kA
HZV	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
SVR	↓↓	↓↓	↓↓	kA	↓↓
Puls	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑

Überraschend ist die Tatsache, dass es nicht allzu viele Untersuchungen über die hämodynamischen Veränderungen in der Schwangerschaft gibt und dass häufig nur wenige Variablen gemessen wurden. Bei der Lektüre der zahlreichen Übersichten über die physiologische Herz-Kreislauf-Anpassung an die Situation der Schwangerschaft könnte der Eindruck entstehen, dass die dort beschriebenen schwangerschaftsbedingten Änderungen der Hämodynamik auf einem gesicherten und großen Wissensstand basierten. Dieses ist eher nicht der Fall.

Häufig beruhen die Aussagen über Veränderungen auf Vergleichen mit den Befunden an der gleichen Schwangeren einige Wochen nach der Geburt. Dieses ist methodisch anfechtbar, da es sich im Prinzip um die gleiche Situation wie bei der "regression to the mean" handelt: sehr hohe (z.B. beim HZV) oder sehr niedrige Erstmessungen (wie beim peripheren Widerstand) steigen bei der Folgemessung nach der Geburt an oder fallen ab. Methodisch korrekter ist zweifelsohne der Vergleich zweier Kollektive (schwangere und gesunde nicht-schwangere).

gere Frauen), wie in der vorliegenden Untersuchung. Dennoch kann man festhalten, dass angesichts der Übereinstimmung mit mehreren anderen Arbeitsgruppen an den bei uns beschriebenen hämodynamischen Veränderungen bei gesunden Schwangeren kein Zweifel bestehen kann - und somit konsequenterweise auch nicht an dem von uns erstmals beschriebenen Phänomen, dass der im Zustand der chronischen Volumenbelastung offensichtlich nicht voll erhaltene Frank-Starling Mechanismus mit dem ungenügenden Anstieg des Schlagvolumens nicht in der Lage ist, das endsystolische Volumen auf eine normale Größe zu reduzieren.

4.2.2 Veränderungen bei schwangeren Frauen mit Mitralinsuffizienz

Die hämodynamischen Veränderungen bei schwangeren Frauen mit leichter Mitralklappeninsuffizienz, also mit einer zusätzlichen Volumenbelastung des linken Ventrikels, sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27

Parameteränderungen im Kollektivvergleich (I vs. III und I vs. II)

Parameter	Schwangere mit MI vs. Nicht-Schwangere (Kollektiv I gegen III)	Schwangere mit MI vs. gesunde Schwangere (Kollektiv I gegen II)
EDV	↑↑↑	↑
LVDD	↑↑	↔
LADD	↑↑	(↑)
ESV	↑↑	↑
LVSD	↑	↑
SV	↑	↔
EF	↓↓	↓
HZV	↑↑	↔
SVR	↓↓↓	↔
Pulsfrequenz	↑↑↑	↑

Infolge der zusätzlichen Volumenbelastung kommt es bei den Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich mit den nicht-schwangeren Frauen zu noch ausgeprägteren Veränderungen, insbesondere einer weiteren Vergrößerung des enddiastolischen Volumens und weiteren Zunahme der Pulsfrequenz, bzw. zu noch ausgeprägterer Abnahme des peripheren Widerstandes. Das Schlagvolumen bleibt konstant und steigt nicht weiter an, dementsprechend sind das endsystolische Volumen und auch der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels statistisch signifikant vergrößert. Dieses trifft auch auf den enddiastolischen Durchmesser des linken Vorhofs zu, der sich statistisch signifikant im Vergleich mit den gesunden Schwangeren weiter vergrößert.

Die Auswurffraktion nimmt weiter (auch statistisch) signifikant ab, die Verkürzungsfraction des linken Ventrikels bleibt aber unverändert.

Somit hat sich die zuvor postulierte Arbeitshypothese bezüglich der Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz als weitgehend real erwiesen, lediglich die Auswurffraktion EF ist entgegen unserer Annahme noch weiter (d.h. im Vergleich mit den gesunden Schwangeren) abgefallen.

Unsere Daten zeigen also, dass es auch bei Patientinnen mit relativ leichter Mitralklappeninsuffizienz (klinischer Schweregrad NYHA I und II, relativ geringes Regurgitationsvolumen) zu hämodynamisch deutlichen Veränderungen kommt, die als Folge der noch weiter gesteigerten Volumenbelastung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels infolge der Regurgitation durch die Mitralklappe angesehen werden können. Diese eindeutig nachweisbaren und statistisch hochsignifikanten Veränderungen der Hämodynamik sind aber nicht so stark ausgeprägt, dass sie für die Patientin zu einem Problem (Herzinsuffizienz, Lungenstauung) werden könnten und erklären sehr gut, warum eine Schwangerschaft bei Mitralklappeninsuffizienz im allgemeinen eine gute Prognose für Mutter und Kind beinhaltet.

Nach unserer Kenntnis existieren keine weiteren speziellen Untersuchungen über die Hämodynamik bei schwangeren Frauen mit einer Mitralklappeninsuffizienz, so dass ein Vergleich mit anderen Untersuchungen nicht möglich ist.

4.2.3 Reproduzierbarkeit echokardiographischer Parameter bei gesunden und bei schwangeren Frauen

Die Frage, ob sich gesunde Patienten von Kranken nicht nur im Vergleich zweier Kollektive statistisch signifikant unterscheiden (z.B. in einer klinischen Prüfung oder der vorliegenden Untersuchung), sondern ob auch im Einzelfall entschieden werden kann, ob ein spezielles Individuum "gesund" oder "krank" ist, erfordert genaue Kenntnisse über die Reproduzierbarkeit eines für die Diagnosestellung verwendeten analytischen oder diagnostischen Verfahrens. Denn nur, wenn der Unterschied zwischen dem kranken Individuum und einem Vergleichskollektiv gesunder Personen größer ist als die Variabilität der Methode bei zwei aufeinander folgenden Untersuchungen ("Test-Retest-Variabilität"), kann auch eine Aussage im Einzelfall gemacht werden. Dieses gilt auch für die Echokardiographie.

Die Anzahl publizierter Daten über die Test-Retest-Variabilität von echokardiographisch bestimmten Variablen bei Gesunden ist nicht sehr groß. Untersuchungen bei Schwangeren fehlen sogar ganz. Zudem sind die Ergebnisse der Publikationen zur Variabilität häufig widersprüchlich.

Für die mathematische Beschreibung der Test-Retest-Variabilität wurden in der eigenen Untersuchung zwei seit langem bekannte und allgemein akzeptierte Methoden herangezogen: die Berechnung des "limit of agreement" nach Bland und Altman (1986 und 1999) und die Berechnung der "kritischen Differenz d_{crit} " nach Lienert (1969). In den meisten der im folgenden zitierten Arbeiten über die Reproduzierbarkeit von echokardiographisch bestimmten Variablen wurde das Bland-Altman-Verfahren (also die Berechnung des limits of agreement und die Darstellung als sogenannter Bland-Altman-Plot) herangezogen.

Die Berechnung von kritischen Differenzen hat ihren Stellenwert überwiegend in der Klinischen Pharmakologie (Breuel 1996) und wurde auch in neueren Publikationen benutzt zur Abschätzung, ob die Zweitmessung eines Laborwertes signifikant vom Ausgangswert abweicht (Scope et al. 2006, Bertelsen et al. 2007).

Einige wenige Untersuchungen liegen über die Variabilität der echokardiographisch bestimmten Parameter vor. Meist wird als Maß für eine geringe Variabilität und gute Übereinstimmung zweier Messungen jedoch der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Untersuchungen angegeben (z. B. bei Rowland et al. 1998, Jenkins et al. 2004, Jenkins et al. 2007a und 2007b).

Bland und Altman (1986 und 1999) haben aber wiederholt darauf hingewiesen, dass Korrelationskoeffizienten kein Maß für die Übereinstimmung zweier Messungen bzw. Methoden sind, obwohl sie häufig hierfür in der medizinischen Literatur verwendet werden. Deswegen wurden sie in der vorliegenden Untersuchung auch nicht benutzt.

Methode 2 in einer Messreihe hat identische Werte wie Methode 1 erbracht, Methode 3 dagegen doppelt so hohe Werte wie Methode 1. Methode 1 kann somit durch Methode 2 ersetzt werden, aber nicht durch Methode 3, obwohl beide Messreihen (mit Methode 2 und mit Methode 3) eine perfekte Korrelation mit Methode 1 aufweisen (in beiden Fällen $r = 1,000$).

Im Unterschied zu unseren Messungen an gesunden Frauen oder gesunden Schwangeren über die Variabilität der echokardiographisch bestimmten Parameter wurden die erwähnten Untersuchungen zur Variabilität echokardiographisch bestimmter Herz-Volumina oder linksventrikulärer Funktionsparameter aber durchweg an speziellen Patientengruppen entsprechend der jeweiligen Fragestellung durchgeführt, also meist an Patienten mit Hypertonus bzw. hypertensiver Herzerkrankung und an Patienten mit Verdacht auf Motilitätsstörungen des linken Ventrikels. Damit können diese Ergebnisse nicht direkt mit unseren Befunden verglichen werden.

Auch Erbel (2002) betont am Beispiel von Untersuchungen zur diastolischen Funktion des linken Ventrikels, dass es sich bei der quantitativen Echokardiographie nicht um eine Routineuntersuchung handelt, da die registrierten Messgrößen ganz wesentlich von der methodischen Durchführung der Untersuchung und der exakten Positionierung des Schallmesskopfes abhängen. Die offensichtlich große Variabilität der Echokardiographie ist nach Préda und Nyolczas (2000) die Ursache dafür, dass sich in der Kardiologie bekannte Zusammenhänge von linksventrikulären Funktionsparametern nicht nachweisen lassen,

wenn diese mittels Echokardiographie bestimmt wurden, sich beim Einsatz invasiver Verfahren oder nuklearmedizinischer Methoden dagegen problemlos darstellen lassen.

Neuere echokardiographische Methoden bringen keine Vorteile bezüglich der Variabilität der Parameter (Whalley et al. 2004), wobei in der Untersuchung von Whalley et al. das "limit of agreement" nach Bland und Altman benutzt wurde, das mit $16,7 \pm 14,5$ für die Auswurffraktion mittels konventioneller Echokardiographie (und eher noch höheren Werten = schlechterer Reproduzierbarkeit für drei moderne Echo-Verfahren, u.a. auch mit Echo-Kontrastmitteln) sehr hoch war. Auch van der Heide et al. (2008) zeigten kürzlich (u.a. anhand von Bland-Altman Plots), dass die Reproduzierbarkeit echokardiographisch bestimmter endsystolischer und enddiastolischer Volumina sowie die der Auswurffraktion nicht wesentlich durch Echo-Kontrastmittelgabe verbessert werden kann.

Diese große Variabilität mit sehr weiten 95 % Konfidenzintervallen erlaubt im Einzelfall nur sehr eingeschränkt eine Aussage. Gottdiener et al. (1995) fanden beispielsweise für die echokardiographisch bestimmte Masse des linken Ventrikels ein 95 % Konfidenzintervall von 59 g, was bedeutet, dass nur Veränderungen von > 59 g statistisch signifikant sind und eine echte Zunahme oder Verkleinerung des linken Ventrikels darstellen. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass diese Einschränkung (d.h., dass im Einzelfall nur Veränderungen der linksventrikulären Muskelmasse von mehr als 59 g erfasst werden können) nicht bei der Beurteilung zweier Kollektive gilt, z. B. im Rahmen einer klinischen Prüfung oder bei der vorliegenden Studie. Dieses deshalb, weil das Konfidenzintervall einer Population proportional mit der inversen Quadratwurzel der Anzahl an Patienten abnimmt. Bei einem Kollektiv von beispielsweise 50 Hypertonikern würde also das 95 % Konfidenzintervall für die Masse des linken Ventrikels $59 \text{ g} / \sqrt{50} = 8,4 \text{ g}$ betragen und einen sehr akzeptablen Wert darstellen.

Dieses gilt in gleicher Weise auch für alle anderen echokardiographisch bestimmten Variablen.

Ein überraschender Befund, der bisher noch niemals publiziert wurde, ist die Tatsache, dass die Variabilität bei den gesunden Schwangeren wesentlich geringer ist als bei den nicht schwangeren Frauen. Offensichtlich ist das Folge der

starken Regulations-Mechanismen in der Schwangerschaft, die versuchen, die hämodynamischen Variablen möglichst stabil zu halten. Diese erheblich geringere Variabilität läßt sich sowohl mittels des "limit of agreement" als auch durch die "kritische Differenz" belegen. Dass diese geringere Variabilität tatsächlich real und nicht Folge zufälliger Messfehler ist, zeigt sich auch darin, dass sie ausnahmslos bei allen echokardiographischen Variablen nachweisbar ist, obwohl diese mit unterschiedlicher Echomethodik bestimmt wurden (Details, siehe Kapitel "Methodik"). Ob der geringeren Variabilität bei Schwangeren allerdings eine klinische Bedeutung zukommt, muss zur Zeit offen bleiben.

Vergleicht man nun die bei den schwangeren Frauen gefundenen Werte für die Variabilität der Echo-Daten mit den im vorhergehenden beschriebenen Veränderungen der echokardiographischen Befunde bei den Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz, so kann man festhalten, dass diese primär wohl nicht Folge der großen Variabilität sein dürften, sondern offensichtlich die durch die zusätzliche Volumenbelastung hervorgerufenen Veränderungen widerspiegeln.

Unsere zu Beginn geäußerte Vermutung (Punkt 3 der Arbeitshypothesen), dass die Variabilität der echokardiographisch bestimmten hämodynamischen und morphologischen Parameter größer ist als die im Vergleich mit gesunden Schwangeren gefundenen Veränderungen, trifft somit nicht zu. Dieses dürfte in erster Linie auf die unerwartet kleine Variabilität bei den Schwangeren zurückzuführen sein.

4.3 Zur Kritik am Studiendesign und zur Methodik

Die vorliegende Untersuchung erbrachte eindeutige Ergebnisse, die zuvor noch nicht beschrieben wurden. Dennoch muss man verschiedene Punkte andiskutieren, die vielleicht bei Folgeuntersuchungen verbessert werden könnten.

Zum Design der Untersuchung und zu den echokardiographischen Messungen

Die Untersuchung wurde als prospektive, multizentrische Untersuchung in mehreren Praxen durchgeführt, da herzkrank Schwangere nur sehr selten und nur über einen größeren Zeitraum zu finden sind. Wegen der hohen Interobserver-Variabilität von echokardiographischen Untersuchungen mußte zuvor eine gute Abstimmung zwischen den Untersuchern herbeigeführt werden. Dennoch mußte ich bei der Sammlung aller Befunde noch mehr als 20 % als "nicht auswertbar" komplett verwerfen. Danach genügten die in die Auswertung eingegangenen Befunde überdurchschnittlich hohen Standards.

Zu dem Durchführungszeitraum

Die experimentelle Dauer der Studie betrug etwa zwei Jahre und dauerte länger als zu Beginn der Untersuchung angenommen worden war. Dadurch könnte es zu einer ungleichmäßigen Verteilung eventueller saisonaler Effekte auf die untersuchten Variablen gekommen sein. Hierüber gibt es jedoch keine gezielten Untersuchungen, so dass dieser potentielle Einfluss auf die echokardiographisch bestimmten Variablen klinisch nicht allzu gravierend sein dürfte.

Zu den Blutdruck- und Pulsmessungen

Nach der Literatur kommt es infolge der Abnahme des Gesamt-Widerstandes zu einem leichten Abfall des diastolischen und des mittleren Blutdrucks ab der 6. Schwangerschaftswoche (Chapman et al. 1998, Spaandermann et al. 2000, Desai et al. 2004, Eichstädt et al. 2008) bis zum Ende des zweiten Trimenons.

Dieser lässt sich in unseren Untersuchungen jedoch nicht aufzeigen.

Die Ursache hierfür dürfte methodisch begründet sein und darin liegen, dass der Blutdruck in der vorliegenden Untersuchung nicht durchgängig nach 5-minütigem Sitzen gemessen wurde, sondern unmittelbar nach dem Eintreffen der Patientinnen zur ambulanten Echokardiographie-Untersuchung. Dadurch sind viele Blutdruckwerte wahrscheinlich etwas zu hoch und maskieren bei den Schwangeren den leichten physiologischen Abfall in der Schwangerschaft.

Auch der Puls wurde nicht wie vorgesehen über eine Minute ausgezählt, sondern in vielen Fällen nur über $\frac{1}{4}$ Minute und der so erhaltene Wert mit 4 multipliziert. Die echokardiographischen Messungen wurden jedoch vorwiegend durch routinierte Ärzte mit standardisiertem Vorgehen durchgeführt.

Zu den Test-Retest-Untersuchungen

Die beiden Messungen erfolgten durch Wiedereinbestellung im Abstand von einem Tag. Dieses kurze Zeitintervall wurde gewählt, weil mit dieser Untersuchung ausschließlich die methodisch bedingte Variabilität erfasst werden sollte und der Einfluss von -im Einzelnen häufig nicht quantifizierbaren- zusätzlichen biologischen Faktoren gering gehalten werden sollte.

Fasst man die oben angeführten Punkte zusammen, so muss man insgesamt feststellen, dass es -mit Ausnahme der Blutdruck- und Pulsmessungen- zu keinen Fehlern oder sonstigen Problemen in der Planung, Durchführung oder Auswertung der vorliegenden Untersuchung kam, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben oder sie verfälschen könnten.

5. Zusammenfassung

In einer prospektiven multizentrischen Studie wurden bei 32 schwangeren Patientinnen mit Mitralklappeninsuffizienz mittels 2D-Doppler-Echokardiographie quantitativ Parameter der Herzfunktion und der Herzmorphologie gemessen und mit den Werten von 31 gesunden Schwangeren und denen von 34 gesunden, nicht schwangeren Frauen verglichen. Die schwangeren Frauen befanden sich im zweiten Trimenon ihrer Schwangerschaft, die bis dahin komplikationslos verlaufen war. Die Mitralklappeninsuffizienz war bei allen Schwangeren leicht (klinischer Schweregrad NYHA I bis II) mit nur mäßigem bis mittlerem Regurgitationsvolumen.

Dabei fanden sich bei den gesunden Schwangeren im Vergleich mit den nicht schwangeren Frauen typische Veränderungen als Folge der Adaptationsvorgänge mit ausgeprägter Volumenbelastung und Erhöhung der Vorlast, die prinzipiell in der Literatur bereits echokardiographisch beschrieben wurden, hier aber in einer einzigen Untersuchung demonstriert wurden. Neu war aber der Befund, dass der Frank-Starling-Mechanismus bei den gesunden Schwangeren nicht ausreichte, um das stark vergrößerte enddiastolische Volumen des linken Ventrikels mittels einer Erhöhung des Schlagvolumens auf ein nicht vergrößertes endsystolisches Volumen zu kompensieren. Das endsystolische Volumen des linken Ventrikels war vielmehr im Vergleich zu dem der nicht-schwangeren Frauen statistisch signifikant vergrößert.

Bei den Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz kam es infolge der zusätzlichen Volumenbelastung durch die Mitralklappen-Regurgitation zu einer weiteren Vergrößerung des enddiastolischen und des endsystolischen Volumens des linken Ventrikels. Die bereits bei den gesunden Schwangeren leicht erniedrigte Auswurffraktion fiel nicht weiter ab.

Insgesamt zeigten die Schwangeren mit Mitralklappeninsuffizienz trotz des nur geringen Schweregrades der Erkrankung deutliche Veränderungen der echokardiographisch bestimmten Links-Herz-Parameter. Diese waren aber nicht so stark ausgeprägt, als dass sie für die Patientinnen zu einem Schwangerschaftsrisiko hätten werden können -obwohl sie etwas größer waren als die spontane Variabilität echokardiographischer Parameter- und als reale Veränderungen in Folge der Herzklappenerkrankung. Die Befunde dieser Untersuchung erklären, warum der

Schwangerschaftsverlauf bei einer Mitralklappeninsuffizienz des Schweregrades NYHA I und II meist unauffällig und das Risiko für Mutter und Feten im allgemeinen gering ist.

Als nicht erwarteter Befund zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, dass die Variabilität der echokardiographisch bestimmten Parameter des linken Ventrikels bei gesunden Schwangeren wesentlich geringer ist als bei nicht-schwangeren Frauen, was möglicherweise Folge der physiologischen Adaptationsvorgänge während der Schwangerschaft ist.

6. Literaturverzeichnis

ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. (1998) *J Am Coll Cardiol* **32**, 1486 - 1588

Austin DA, Davis PA (1991)
Valvular disease in pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* **5**, 13-24

Ayabakan C, Ozkutlu S, Kilic A (2003)
The Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation in normal children. *Turk J Pediatr* **45**, 102 - 107 (Medline Abstract, PMID 12921295)

Bahadur KC, Sharma D, Shrestha MP et al. (2003)
Prevalence of rheumatic and congenital heart disease in schoolchildren in Kathmandu valley in Nepal. *Indian Heart J* **55**, 615 - 618 (Medline Abstract, PMID 14989511)

Bamfo JE, Kametas NA, Nicolaides KH et al. (2007a)
Reference ranges for tissue Doppler measures of maternal systolic and diastolic left ventricular function. *Ultrasound Obstet Gynecol* **29**, 414-420

Bamfo JE, Kametas NA, Nicolaides KH et al. (2007b)
Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *Eur J Echocardiogr* **8**, 360-368

Bertelsen MF, Kjølgaard-Hansen M, Howell JR et al. (2007)
Short-term biological variation of clinical chemical values in Dumeril's monitors (*Varanus dumerili*). *J Zoo Wildl Med* **38**, 217 - 221

Bland JM, Altman DG (1986)
Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, 307 - 310

Bland JM, Altman DG (1999)
Measuring agreement in method comparison studies
Stat Methods Med Res **8**, 135 - 160

Bland JM, Altman DG (1994)
Regression towards the mean. *BMJ* **308**, 1499

Breuel H-P (1996)
Clinical Pharmacology in the Elderly, Reference Ranges and Biological Variations After Repeated Measurements. Springer Verlag Berlin, Heidelberg

Burlew BS (1990)
Managing the pregnant patient with heart disease. *Clin Cardiol* **13**, 757 - 762

- Chapman A, Abraham WT, Zamudio S et al. (1998)
Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* **54**, 2056 - 2063
- Chesley LC (1972)
Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **112**, 440-450
- Chesley LC, Duffus GM (1971)
Posture and apparent plasma volume in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* **78**, 406 - 412
- Clark SC, Phelan JP, Greenspoon I (1985)
Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* **152**: 984 - 988
- Cooper GM, Lewis G, Neilson J (2002)
Confidential enquiries into maternal deaths 1997 - 1999
Br J Anaesth. **89**, 369 - 372
- DeLaRosa J, Sharoni E, Guyton RA (2002)
Pregnancy and valvular heart disease. *Heart surgery forum* **6**, E7-E9
- Desai DK, Moodley J, Naidoo DP (2004)
Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* **104**, 20-29
- Dubois D, Dubois EF (1916)
A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med Chicago* **17**, 863–871.
- Duvekot JJ, Peeters LL (1994)
Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy.
Obstet Gynecol Surv **49** (Suppl 12) S1-S14
- Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA et al. (1993)
Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone.
Am J Obstet Gynecol **169**, 1382-1392
- Eghbali M, Wang Y, Toro L et al. (2006)
Heart hypertrophy during pregnancy: a better functioning heart ?
Trends Cardiovasc Med **16**, 285-291
- Eichstädt H (1996)
Herzkrankheiten und Schwangerschaft. In: *Herzkrankheiten*. H Roskamm, H Reindell (Hrsg) Springer Heidelberg Berlin New York, 4. Aufl. 1996, 1718-1725

- Eichstädt H, Haverkamp W, Kirsch KA et al. (2008)
Physiologische Herz- und Kreislaufveränderungen in der Schwangerschaft
herzmedizin **25**, 58 - 63
- Elkayam U, Bitar F (2005)
Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves.
J Am Coll Cardiol **46**, 223-230
- Elkayam U, Gleiches N (1998)
Cardiac evaluation during pregnancy, in: Elkayam U, Gleiches N, editors.
Cardiac Problems in Pregnancy, New York, NY: Wiley-Liss, 1998, 22 - 32
- Erbel R, Neumann T, Zeidan Z et al. (2002)
Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz.
Herz **27**, 99-106
- Fagard I (1997)
Effect of training on left ventricular structure and functioning on the normo-
tensive and hypertensive subject. Blood Press Monit **2**, 241 - 245
- Fesslova VM, Villa L, Chessa M, Butera et al. (2008)
Prospective evaluation from single centre of pregnancy in women with conge-
nital heart disease. Int J Cardiol in press, printed online January 10 2008
(Medline document ND ME18191250)
- Fisher RA (1922)
On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P.
Journal of the Royal Statistical Society **85**, 87-94.
- Fok WY, Chan LY, Wong JT et al. (2006)
Left ventricular diastolic function during normal pregnancy: assessment by spec-
tral tissue Doppler imaging. Ultrasound in Obstet Gynecol **28**, 789-793
- Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ et al. (2004)
Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy.
J Hypertens **22**, 1235-1242
- Gohlke-Bärwolf C, Eichstädt H (2004)
Herzerkrankungen und Schwangerschaft. In: H Roskamm, F-J Neumann, D
Kalusche, H-P Bestehorn: Herzkrankheiten.
Springer Berlin, Heidelberg, New York, 5. Aufl. 2004, S. 1285-90
- Gottdiener JS (1997)
Hypertension: the left ventricular hypertrophy, hypertensive heart disease, and
the impact of echocardiographic data on treatment options, prognosis and assess-
ment of therapy. In: Otto CM ed. The practice of clinical echocardiography.
Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997, 521- 546

- Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS et al. (1995)
Should Echocardiography be performed to Assess Effects of Antihypertensive Therapy ? Test-Retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* **25**, 424 - 430
- Gottdiener JS, Panza JA, Sutton M et al. (2002)
Testing the test: the reliability of echocardiography in the sequential assessment of valvular regurgitation. *Am Heart J* **144**, 115 - 121
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP et al. (2001)
The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J. Am Coll Cardiol* **37**, 893-899
- Hirata F, Nishida N, Kanamaru S et al. (1984)
Non-invasive estimates of hemodynamics in normal pregnancy. *J Cardiogr* **14**, 775-784
- Horstkotte D, Fassbender D, Piper C (2003)
Angeborene Herzfehler und erworbene Herzklappenfehler in der Schwangerschaft. *Herz* **28**, 227-239
- Hunter S, Robson SC (1992)
Adaptation of the maternal heart in pregnancy
Br Heart J. **68**, 540-543
- Jayawardana MA (2001)
Baroreceptor sensitivity and haemodynamics in normal pregnancy.
J Obstet Gynaecol **21**, 559-62
- Jenkins C, Bricknell K, Chan J et al (2007a)
Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction.
Am J Cardiol **99**, 300 - 306
- Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L. et al. (2004)
Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography.
J Am Coll Cardiol **44**, 878 - 886
- Jenkins C, Chan J, Bricknell K et al (2007b)
Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography, comparison with cardiac MRI.
Chest **131**, 1844 - 1851
- Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E et al. (2003)
Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* **102**, 806-15

- Kametas NA, McAuliffe F, Cook B et al. (2001a)
Maternal left ventricular transverse and long-axis systolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**, 467-474
- Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J et al. (2001b)
Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**, 460-466
- Karamermer Y, Roos-Hesselink JW (2007)
Pregnancy and adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **5**, 859-69
- Katz VL (1991)
Physiologic changes during normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* **3**, 750-758.
- Katz R, Karliner JS, Resnik R (1978)
Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* **58**, 434-441
- Khodiguan N, Jaque-Fortunato SV, Wiswell RA et al. (1996)
A comparison of cross-sectional and longitudinal methods of assessing the influence of pregnancy on cardiac function during exercise. *Seminars in Perinatology* **20**, 232-241
- Kleist P (2006)
Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin. Ihre Relevanz und ihre historischen Wurzeln. *Schweiz Med Forum* **6**, 1023 - 1027
- Kochsiek K, Eichstädt H (1978)
Herz- und Gefäßkrankheiten als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. *Internist* **19**, 269-72
- Köhler F, Fotuhi P, Baumann G (2001)
Schwangerschaft und angeborene Herzfehler. *Z. Kardiol* **90** Suppl 4, 30-35
- Lao TT, Sermer M, MaGee L et al. (1993)
Congenital aortic stenosis and pregnancy-a reappraisal. *Am J Obstet Gyn:* **169**, 540-545
- Lienert GA (1969)
Testaufbau und Testanalyse. 3. Auflage. Beltz, Weinheim
- Lund CJ, Donovan JC (1967)
Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* **98**, 393 – 403
- Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G et al. (2002)
Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **14**, 137 - 143 (2002)

- Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG et al. (1994)
A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy.
Am J Obstet Gynecol **170**, 849-856
- MacGillivray I, Campbell D, Duffus GM (1971)
Maternal metabolic response to twin pregnancy in primigravidae.
J Obstet Gynaecol Brit Commonw **78**, 530-534
- Malhotra M, Sharma JB, Tripathii R et al. (2004)
Maternal and fetal outcome in valvular heart disease.
Int J Gynaecol Obstet **84**, 11-16
- Mann H, Whitney D. (1947)
On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of mathematical Statistics* **18**, 50-60.
- Mashini IS, Albazzaz SJ, Fadel HE, Abdulla et al. (1987)
Serial noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **156**, 1208-1213
- Milne JA (1979)
The respiratory response to pregnancy.
Postgrad Med J **55**, 318 - 324
- Müller K, Dohrn D (1979)
Zur Entbindung von Schwangeren mit Vitium cordis.
Zentralbl Gynakol **101**, 1059-1066
- Mulder BJ, Bleker OP (2003)
Valvular heart disease in pregnancy. *N Eng J Med* **349**, 1387 - 1391
- Oakley CM (1996)
Valvular disease in pregnancy. *Cur Opin Cardiol* **11**, 155-1599
- Palmer AJ, Walker AHC (1949)
The maternal circulation in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol Brit Emp* **56**, 537 - 547
- Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I (1973)
Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* **80**, 884-887
- Pivarnek JM, Mauer MB, Ayres NA et al. (1994)
Effects of chronic exercise on blood volume expansion and hematologic indices during pregnancy. *Obstet Gynecol* **83**, 265 - 269
- Poole JH, Long J (2004)
Maternal mortality - a review of current trends. *Crit Care Nurs Clin North Am* **16**, 227 - 230

- Préda I, Nyolczas N (2000)
Prognosis in heart failure: the value of parameter-changes over time.
Eur Heart J **21**, 98 - 99
- Pritchard JA (1965)
Changes in the blood volume during pregnancy and delivery.
Anesthesiology **26**, 393-399
- Reimold SC, Rutherford JD (2003)
Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med* **349**, 52-59
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ et al. (1989)
Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* **256**, H1060 - H1065 (1989)
- Rothlin ME, Egloff L, Fleisch M et al. (1995)
Erworbene Herzkrankheiten und Schwangerschaft. *Schweiz Med Wochenschr* **125**, 304 - 310
- Rovinsky JJ, Jaffin H (1966a)
Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. II. Cardiac output and left ventricular work in multiple pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **95**, 781-786
- Rovinsky JJ, Jaffin H (1966b)
Cardiovascular hemodynamics in pregnancy. III. Cardiac rate, stroke volume, total peripheral resistance, and central blood volume in multiple pregnancy. Synthesis of results. *Am J Obstet Gynecol* **95**, 787-794
- Rowland TW, Melanson EdL, Popowski BE et al. (1998)
Test-retest reproducibility of maximum cardiac output by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* **81**, 1228 - 1230
- Rubler S, Damani PM, Pinto ER (1977)
Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* **40**, 534-540
- Scirica BM, O'Gara PT (2006)
Valvular heart disease in pregnancy. *Curr Cardiol Rep* **8**, 83-89
- Scope A, Schwendenwein I, Frommlet F (2006)
Biological variation, individuality and critical differences of eight biochemical blood constituents in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*).
Vet Rec **159**, 839 - 843
- Shapiro LM (1997)
The morphologic consequences of systemic training. *Cardiol Clin* **15**, 373 - 379
- Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. (2001)
Prospektive multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* **104**, 515 - 521

- Spaanderman ME, Meertens M, van Bussel M et al. (2000)
Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **278**, H1585 - H1588
- Stachenfeld NS, Taylor HS (2005)
Progesterone increases plasma volume independent of estradiol.
J Appl Physiol **98**, 1991 - 1997
- Stangl V, Baumann G, Stangl K (2001)
Schwangerschaftsrisiken bei erworbenen Herzerkrankungen.
*Z Kardiol.***90**, Suppl 4, IV16 - IV29
- Szekely P, Turner R, Snaith L (1973)
Pregnancy and the changing pattern of rheumatic heart disease.
Br Heart J **35**, 1293-303
- Tihtonen K, Kööbi T, Huhtala H et al. (2007)
Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension.
Hyperten Pregnancy **26**, 315-328
- Tzemos N, Silversides CK, Carasso S et al (2008)
Effect of pregnancy on left ventricular motion (twist) in women with aortic stenosis. *Am J Cardiol* **101**, 870-873
- Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP et al. (2004)
Total body water estimation and maternal cardiac systolic function assessment in normal and gestational hypertensive pregnant women.
Med Sci Monit **10**, CR530-534
- Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP et al. (2003)
Maternal cardiac systolic function and total body water estimation in normal and gestational hypertensive women. *Acta Diabetol* **40** Suppl 1, S216-221
- van der Heide J-A, Mannaerts HFJ, Yang L et al. (2008)
Contrast enhanced versus non-enhanced three-dimensional echocardiography of left ventricular volumes. *Neth Heart J* **16**, 47 - 52
- van Mook WN, Peeters L (2005a)
Severe cardiac disease in pregnancy, part I: hemodynamic changes and complaints during pregnancy, and general management of cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Crit Care* **11**, 430-434
- van Mook WN, Peeters L (2005b)
Severe cardiac disease in pregnancy, part II: impact of congenital and acquired cardiac diseases during pregnancy. *Current opinion in critical care* **11**, 435-448
- Veille JC (1996)
Maternal and fetal cardiovascular response to exercise during pregnancy.
Semin Perinatol **20**, 250-262

Veille JC, Hellerstein HK, Bacevice AE Jr (1992)
Maternal left ventricular performance during bicycle exercise.
Am J Cardiol **69**, 1506-1508

Veille JC, Morton MJ, Burry KJ (1985)
Maternal cardiovascular adaptations to twin pregnancy.
Am J Obstet Gynecol **153**, 261-263

Weiss RN, Rhomberg P, Fehr S et al. (1999)
Pregnant patients with mitral stenosis 1998 - 1998. zitiert nach Stangl et al.
2001.

Weissgerber TL, Wolfe LA (2006)
Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance
maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab* **31**, 1-11

Whalley GA, Gamble GD, Walsh HJ et al. (2004)
Effect of tissue harmonic imaging and contrast upon between observer and test-
retest reproducibility of left ventricular ejection fraction measurement in patients
with heart failure. *Eur J Heart Fail* **6**, 85 - 93

WHO Study Group (1989)
Rheumatic fever and rheumatic heart disease.
WHO Technical Reports in Science **764**: 21 - 25

Wilcoxon F (1945)
Individual Comparisons by Ranking Methods.
Biometrics Bulletin **1**, 80-83.

Wolfe LA, Preston RJ, Burggraf GWJ et al. (1999)
Effects of pregnancy and chronic exercise on maternal cardiac structure and
function. *Can J Physiol Pharmacol* **77**, 909-17

Zuber M, Jenni R (1998)
Herzklappenfehler bei Frauen im gebärfähigen Alter.
Ther Umsch **55**, 762-766

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Frau Yvonne Deutschmanek-Gofron, erkläre, daß ich die hier vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema „*Echokardiographische Untersuchungen bei schwangeren Frauen mit Mitralklappeninsuffizienz*“ selbst verfasst und keine anderen als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hermann Eichstädt, der mir über viele Jahre in Fragen der kardiovaskulären Bildgebung mit Rat und Tat zur Seite stand und insbesondere das Thema meiner Arbeit formuliert und jeden Schritt der weiteren Arbeit mit großem Engagement, seinen aufwändigen Korrekturen und viel Geduld begleitet hat.

Ferner danke ich meinen zuweisenden Ärzten, die mit Beharrlichkeit die Patientinnen selektiert und termingerecht überwiesen haben.

Ebenso danke ich den weiteren kardiologischen Praxen, die mir kollegialer ihre Messungen und Befunde zur Verfügung gestellt haben, wenn auch der Datenabgleich und die Vereinheitlichung nicht immer einfach war und so manches Mal zum Verwerfen einiger Datensätze führen musste.

In Berlin danke ich herzlich meinem Kollegen Herrn Dr. med. Ingo Hoffmann, der in großer Zahl Echokardiographien durchgeführt hat und mit großer Mühe über lange Zeit die Daten seiner Kollegen gesammelt, koordiniert und an mich weitergeleitet hat.

Auch danke ich meinem langjährigen Chef, Herrn Dr. M. Schwick, für vielfältigen Rat auf dem Boden seiner immensen kardiologischen Erfahrung.

Für den großen Aufwand bei der mathematischen Berechnung der Variabilitäten und der Verlässlichkeit der Daten, für kritische Diskussion und für die Einführung in die Grundlagen der statistischen Mathematik danke ich Herrn Prof. Dr. H. P. Breuel sehr.

Neben all der fachlichen Hilfe und Betreuung möchte ich es nicht versäumen, ganz besonders meinem Ehemann für seine große Geduld, Aufrichtung und Trost, aber auch für seinen kritischen fachlichen und kollegialen Rat zu danken, ebenso wie unserer Tochter, die mit Geduld und Verzicht zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat. Meiner Mutter danke ich für die seelische Unterstützung.