

**Vergleich der endoskopischen Therapieverfahren  
bei atrialer und ventrikulärer, sekundärer  
Mitralklappeninsuffizienz am  
Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg  
im Zeitraum 2012 bis 2022**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr.med.)  
an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Mirko Voß

geb. in Herdecke

Hamburg 2024

Betreuer / Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. med. Lenard Conradi

Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. med. Christoph Sinning

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Dr. Marc Hirt

Datum der mündlichen Prüfung: 08.09.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Fragestellung und Hypothesen</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1	<i>Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz</i>	6
2.2	<i>Anatomie, Physiologie und Pathologie der Mitralklappe</i>	7
2.3	<i>Ätiologie und Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz</i>	8
2.4	<i>Pathophysiologie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz</i>	10
2.5	<i>Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz</i>	13
2.5.1	Therapieempfehlungen aus der aktuellen Leitlinie der ESC/EACTS	13
2.5.2	Chirurgische Therapie der atrialen, sekundären Mitralklappeninsuffizienz	16
2.5.3	Chirurgische Therapie der ventrikulären, sekundären Mitralklappeninsuffizienz	17
2.5.4	Subvalvuläre Verfahren bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	19
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>23</b>
3.1	<i>Datenerhebung und -aufbereitung</i>	23
3.2	<i>Chirurgisches Vorgehen</i>	26
3.3	<i>Statistische Methoden</i>	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	<i>Charakterisierung des Gesamtkollektivs</i>	32
4.2	<i>Vergleich der Gruppen mit atrialer und ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz</i>	36
4.2.1	Präoperative Patientencharakteristika	36
4.2.2	Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter	39
4.2.3	Perioperative Parameter	40
4.2.4	Postoperative Parameter	41
4.2.5	Verlaufparameter	42
4.2.6	Nachsorgeparameter	43
4.3	<i>Vergleich der isolierten Ringanuloplastie bei atrialer und ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz</i>	44
4.3.1	Patientencharakteristika	44
4.3.2	Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter	46
4.3.3	Perioperative Parameter	47
4.3.4	Postoperative Parameter	47
4.3.5	Verlaufparameter	48

4.3.6	Nachsorgeparameter	49
4.4	<i>Vergleich der isolierten Ringanuloplastie gegenüber Ringanuloplastie und ergänzender standardisierter Papillarmuskelrepositionierung bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz</i>	51
4.4.1	Patientencharakteristika	51
4.4.2	Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter	52
4.4.3	Perioperative Parameter	54
4.4.4	Postoperative Parameter	55
4.4.5	Verlaufsparemeter	56
4.4.6	Nachsorgeparameter	57
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
5.1	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	60
5.1.1	Hypothese I	60
5.1.2	Hypothese II	61
5.1.3	Hypothese III	64
5.1.4	Hypothese IV	67
5.2	<i>Diskussion der Methodik</i>	69
5.3	<i>Ausblick</i>	71
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>73</b>
6.1	<i>Zusammenfassung auf Deutsch</i>	73
6.2	<i>Zusammenfassung auf Englisch</i>	74
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b>	<b>90</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>91</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>92</b>

# 1 Fragestellung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist der „Vergleich der endoskopischen, chirurgischen Therapieverfahren bei atrialer und ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg im Zeitraum 2012 bis 2022“ unter besonderer Berücksichtigung der:

- 1) **Sicherheit der Verfahren**, gemessen an perioperativen Parametern und Verlaufsparemtern, insbesondere der OP-Zeiten, Verweildauer auf der Intensivstation, Beatmungszeit, Rate an postoperativen Komplikationen und Krankenhausmortalität.
- 2) **Effektivität und Haltbarkeit der Verfahren**, gemessen an TTE-Parametern postoperativ und bei der Nachsorgeuntersuchung sowie der Freiheit von unerwünschten Ereignissen.

Hierzu sollen die folgenden Hypothesen überprüft werden:

- I) Bei Patient\*innen mit **sekundärer Mitralklappeninsuffizienz** können die endoskopischen, operativen Therapieverfahren sicher angewendet werden.
- II) Patient\*innen mit **atrialer** und **ventrikulärer**, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz unterscheiden sich hinsichtlich Demographie, Vorerkrankungen und Prognose.
- III) Die **endoskopische Therapie mittels Ringanuloplastie** ist bei atrialer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz haltbarer als bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.
- IV) Als ergänzendes, subvalvuläres Verfahren verbessert die **endoskopische standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR)** möglicherweise die Haltbarkeit der Ringanuloplastie bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die **Mitralklappeninsuffizienz (MI)** ist das häufigste Herzklappenitium des Menschen. Ihre Prävalenz steigt von 1-2% in der Gesamtbevölkerung auf bis zu 10% bei Menschen im Alter von über 75 Jahren (Nkomo et al., 2006, Cahill et al., 2021, de Marchena et al., 2011). Mit 21,3% aller therapierten Klappenitien stellt die MI in Europa, nach der Aortenklappenstenose, die zweithäufigste Indikation für eine interventionelle oder chirurgische Therapie dar (lung et al., 2019).

Der Anteil der **sekundären Mitralklappeninsuffizienz (SMI)** unterscheidet sich je nach untersuchtem Patientenkollektiv und Studiendesign. So ergab eine retrospektive Analyse aller Patient\*innen mit MI in Olmsted County, MN, USA einen Anteil von 65% SMIs. Sie war damit die häufigere Unterform (Dziadzko et al., 2019). Im Rahmen einer prospektiven Querschnittsstudie in Oxforshire, UK wurden 4000 repräsentative Erwachsene echokardiographisch untersucht. Der Anteil an mittel- und hochgradiger SMI lag bei 26,6%. Es ergab sich eine Prävalenz von 0,6% bis 2% in der Gesamtbevölkerung im Alter über 65 Jahren (Cahill et al., 2021). Eine weitere multizentrische, prospektive Kohortenstudie zeigte, dass 30% aller hochgradigen MIs in Europa sekundären Ursprungs sind (Monteagudo Ruiz et al., 2018).

Die häufigsten Ursachen der SMI sind langanhaltendes Vorhofflimmern und ischämische Kardiomyopathien. Beide treten mit einer Prävalenz von ca. 2% in der Bevölkerung auf und nehmen mit dem Alter zu (Bartko et al., 2021, Kagiya et al., 2020). Zwischen 3% und 15% der Menschen mit Vorhofflimmern haben eine SMI, wobei sie als unabhängiger Prädiktor für den Herztod und Krankenhauseinweisungen identifiziert wurde (Kagiya et al., 2020, Abe et al., 2018). Ebenso zeigen bis zu 25% der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) eine hochgradige SMI. Auch hier stellt sie, unabhängig von einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT), einen unabhängigen Prädiktor für Mortalität und Hospitalisierung dar (Bartko et al., 2021, Sannino et al., 2017). Ein ähnlicher Einfluss wurde für Patient\*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie nachgewiesen (Vallejo Garcia et al., 2021, Rossi et al., 2011). Insgesamt beträgt die jährliche Mortalitätsrate bei Patient\*innen mit mittel- oder hochgradiger SMI 15-30 % (Rossi et al., 2011).

Obwohl sie in verschiedenen Studien unabhängig von ihrer Ätiologie als relevanter Mortalitätsprädiktor identifiziert wurde, ist sie weiterhin unterdiagnostiziert und untertherapiert, insbesondere im Vergleich zur primären MI (Cahill et al., 2021, Dziadzko et al., 2019, Bartko et al., 2021). Uneindeutigkeiten bezüglich Indikation und Nutzen der verfügbaren interventionellen und chirurgischen Therapieverfahren in den aktuellen Leitlinien könnten dazu einen Beitrag leisten (Vahanian et al., 2021, Nickenig et al., 2013).

## 2.2 Anatomie, Physiologie und Pathologie der Mitralklappe

Die **Mitralklappe** (*Valva atrioventricularis sinistra*) ist die Segelklappe zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel. Sie besteht aus vier Komponenten: Dem Mitralklappenring (*Anulus fibrosus*), vorderem und hinterem Mitralklappensegel (*Cuspis anterior et posterior*) mit jeweils drei Segmenten (A1-A3 und P1-P3), mehreren Sehnenfäden (*Chordae tendineae*) und den Papillarmuskeln (*Musculi papillares*) (Topilsky, 2020). In Abbildung 1 sind die Beziehungen der Komponenten zueinander dargestellt.

Die Mitralklappe ist eine dynamische Struktur und ermöglicht den gerichteten, diastolischen Blutfluss vom linken Atrium in den linken Ventrikel. Während der Systole verhindert die Koaptation beider Segel den Rückfluss in das linke Atrium und die Lungenstrombahn, sodass der Großteil des linksventrikulären enddiastolischen Blutvolumens durch die Aortenklappe in den Körperkreislauf ausgeworfen wird. Die Klappe bildet eine funktionelle Einheit mit dem linken Ventrikel und schließt passiv durch die systolische, linksventrikuläre Druckerhöhungen (Abbildung 1B). Die Kontraktion der Papillarmuskeln und die Spannung der Sehnenfäden bedingen hierbei den Klappenschluss auf Höhe des Mitralklappenanulus und verhindern somit das Durchschlagen der Segel in den linken Vorhof. Eine Undichtigkeit entsteht aufgrund von pathologischen Veränderungen der einzelnen Klappenkomponenten oder einer Störung in deren Zusammenspiel im Rahmen von Erkrankungen des Ventrikels oder des Atriums. Sie führt zum Rückfluss (sog. Regurgitation) von Blut in das linke Atrium und zur Reduktion des ausgeworfenen Blutvolumens. Dieser Zustand wird als **Mitralklappeninsuffizienz** bezeichnet (Topilsky, 2020).

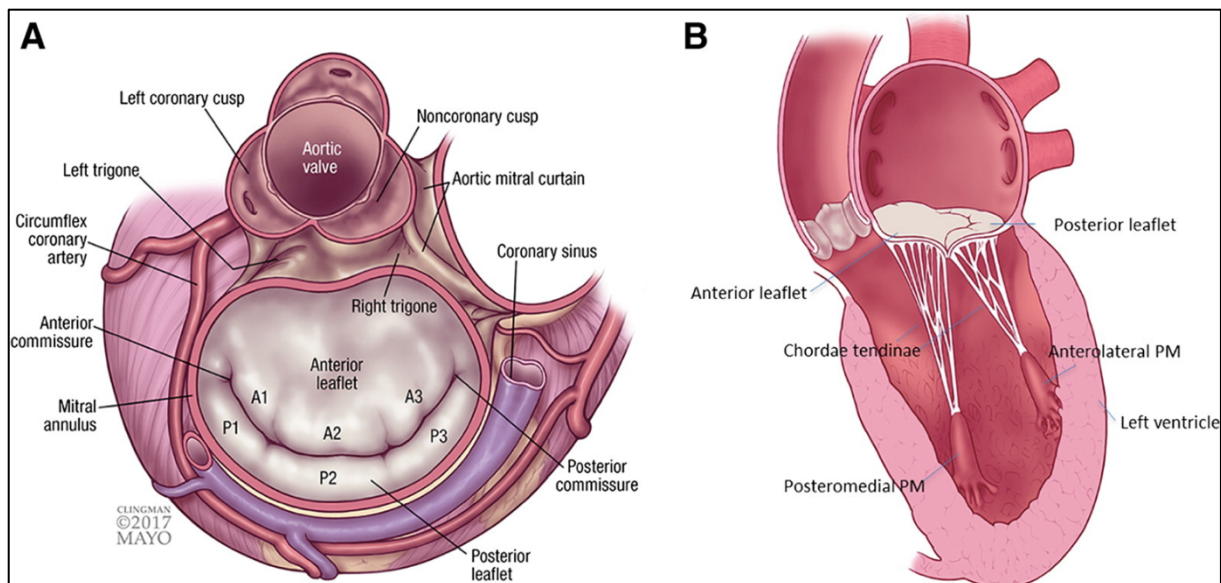


Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe im physiologischen Zustand – A) "Chirurgischer Blick" auf die geschlossene Mitralklappe mit Bezeichnung der Segelsegmente (A1-A3 und P1-P3). B) Darstellung von linkem Atrium, linkem Ventrikel und Aorta in der Längsachse während der Systole bei geschlossener Mitralklappe und geöffneter Aortenklappe. Die Sattelform der Mitralklappe und ihre Verbindung zu den Papillarmuskeln über die Sehnenfäden ist erkennbar. PM – Papillarmuskel (Maréchaux et al., 2017).

Die Folgen der MI sind eine Reduktion des Herzzeitvolumens mit zeitgleicher Volumenbelastung des linken Atriums und Ventrikels. Langfristig können sich hierdurch u.a. Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern), eine pulmonalarterielle Hypertonie, eine sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) sowie eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln. Unbehandelt kommt es zur Entstehung einer globalen Herzinsuffizienz und zu einer Verstärkung der MI selbst im Sinne eines Circulus vitiosus (Nickenig et al., 2013).

### 2.3 Ätiologie und Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

Der französische Herzchirurg Alain Carpentier revolutionierte 1983 mit seiner funktionellen Betrachtungsweise das Verständnis der MI, welche bis heute die Grundlage der chirurgischen Therapie darstellt (Nickenig et al., 2013).

Die **Carpentier-Klassifikation** (Abbildung 2) beschreibt drei pathophysiologische Zustände, bei denen eine MI auftritt: Normale Segelbewegung, exzessive Segelbewegung und eingeschränkte (sog. restriktive) Segelbewegung (Carpentier, 1983).

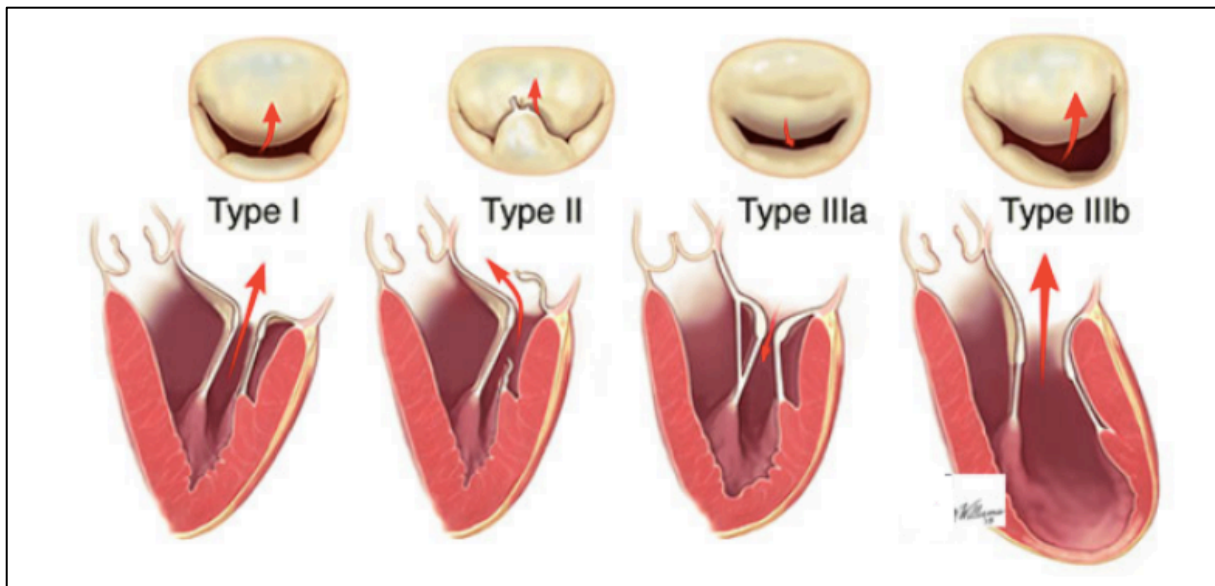


Abbildung 2: Carpentier-Klassifikation – Oben: Blick auf die insuffiziente Mitralklappe von atrial. Unten: Linker Ventrikel im Längsschnitt. Typ I – Normale Segelbewegung; Typ II - Exzessive Segelbewegung; Typ IIIa – Restriktive Segelbewegung in der Diastole; Typ IIIb – Restriktive Segelbewegung in der Systole (Leeb, 2018).

Bei der **ätiologischen Klassifikation** wird grundsätzlich zwischen primären und sekundären Ursachen unterschieden. Eine **primäre MI (PMI)** entsteht durch Erkrankungen einzelner Bestandteile des Mitralklappenapparats selbst. Beispiele hierfür sind eine myxomatöse Degeneration der Mitralklappensegel bis hin zum Morbus Barlow (Typ II), eine degenerative Elongation oder Ruptur der Sehnenfäden (Typ II), Endokarditiden mit Segelperforationen (Typ I), Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Typ IIIa) sowie ischämische oder traumatische Papillarmuskelrupturen (Typ II). Bei der **sekundären oder funktionellen MI (SMI)** sind Erkrankungen des Atriums oder Ventrikels ursächlich, welche sekundär mit einer Dilatation der Herzhöhlen und des Mitralklappenannulus einhergehen, während die einzelnen Klappenkomponenten per Definition gesund sind. Hierbei sind die häufigsten Ursachen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) (Typ I) sowie ischämische und dilatative Kardiomyopathien (HFrEF, Typ IIIb). Die SMI kann anhand des Pathomechanismus weiter subklassifiziert werden, was entscheidend für die Diagnostik, Therapie und Prognose ist (Nickenig et al., 2013).

## 2.4 Pathophysiologie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die **atriale, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (aSMI)** resultiert aus pathologischen Umbauprozessen des Vorhofes (sog. atriales Remodeling). Der entscheidende Pathomechanismus ist die **Dilatation des Mitralklappenannulus**, welche zum Auseinanderweichen der Klappensegel und zur Schlussunfähigkeit der Klappe in der Systole führt. Die Segelbewegung bleibt hierbei per Definition normal (Typ-I-Mechanismus). Die Dilatation ist Konsequenz von unregelmäßigen Kontraktionen, Druckerhöhung und diastolischer Dysfunktion des linken Atriums, welche zu einem fibrotischen Umbau von Atrium und Anulus führen und deren dynamisches Zusammenspiel stören (Abbildung 3, links). Die kompensatorische Wachstumsfähigkeit der Mitralklappensegel ist dabei zur Anpassung nicht ausreichend und es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Anulus- und Segelfläche. Die Folge ist ein Schlussdefekt der Segel, welcher echokardiographisch meist als zentraler Regurgitationsjet zu erkennen ist (Abbildung 3, rechts) (Deferm et al., 2019, Kagiya et al., 2020).

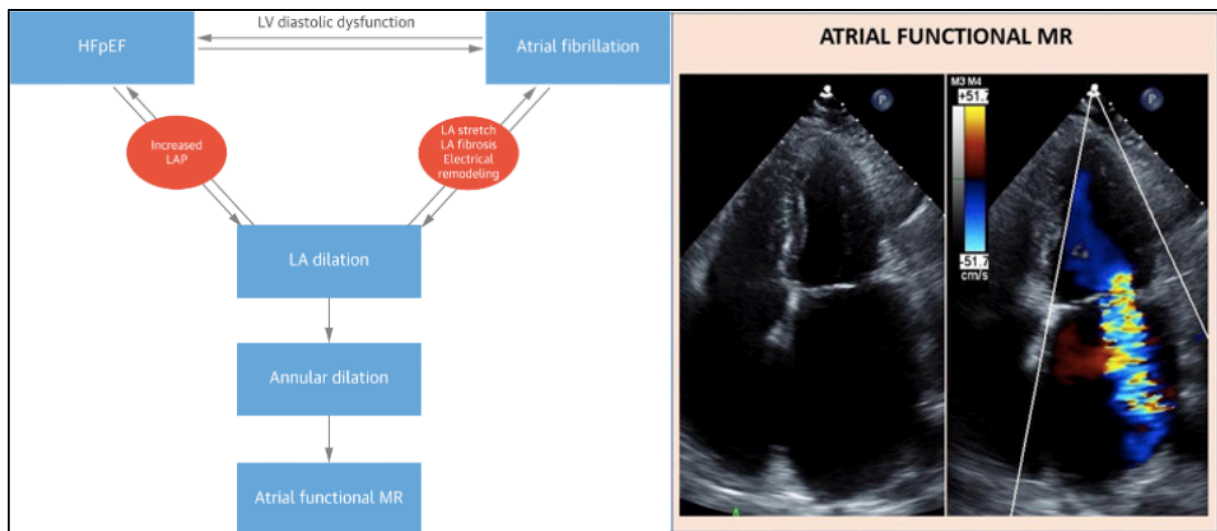


Abbildung 3: Links – Pathophysiologie der aSMI bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). LV – Linker Ventrikel. LA – Linkes Atrium; Rechts – Echokardiographische Darstellung einer aSMI mit (rechts) und ohne (links) farbkodierter Duplexsonographie. Der zentrale Jet ist farbig im dilatierten linken Atrium dargestellt (Deferm et al., 2019).

Die aSMI wird vor allem bei Patient\*innen mit langanhaltendem Vorhofflimmern oder HFpEF beobachtet. Bei Letzteren tritt eine mindestens leichtgradige SMI bei 71% der Betroffenen auf. Beides sind große und wachsende Patientengruppen (Deferm et al., 2019, Kagiya et al., 2020).

Die **ventrikuläre, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (vSMI)** resultiert aus pathologischen Umbauprozessen des linken Ventrikels (sog. ventrikuläres Remodeling). Sie treten insbesondere im Rahmen von ischämischen Kardiomyopathie, v.a. bei Patient\*innen mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF), sowie von angeborenen oder erworbenen dilatativen Kardiomyopathie auf (Nickenig et al., 2013).

Der zentrale Pathomechanismus ist die **regionale** (z.B. Myokardnarbe nach einem Myokardinfarkt) oder die **globale** (z.B. dilatative Kardiomyopathie) **Dilatation** des linken Ventrikels. Sie führt durch ein apikolaterales Ab- und/oder Auseinanderweichen der Papillarmuskeln zu verstärkten Zugkräften an den Mitralklappensegel, dem sog. „Tethering“. Hierbei werden die Mitralklappensegel, vermittelt durch die unter Zug stehenden Sehnenfäden, zeltförmig im linken Ventrikel fixiert, was als „Tenting“ bezeichnet wird (Abbildung 4, C & D). Dies verändert die physiologische Sattelform der Klappe, reduziert die Koaptationslänge der Segel und trägt wesentlich zur Insuffizienz bei (Asgar et al., 2015).

Durch die myokardiale Grunderkrankung kommt eine Kontraktionsschwäche des linken Ventrikels (systolische Dysfunktion) hinzu, sodass insgesamt ein Ungleichgewicht zwischen Zug- und Schlusskräften der Klappe und eine Insuffizienz durch restriktive Segelbewegung in der Systole entstehen (Typ-IIIb-Mechanismus). Überwiegt der Zug an einem der Segel, ist dies echokardiographisch meist anhand eines exzentrisch, nach posterior oder anterior gerichteten Regurgitationsjets zu erkennen (Abbildung 4, B) (Asgar et al., 2015).

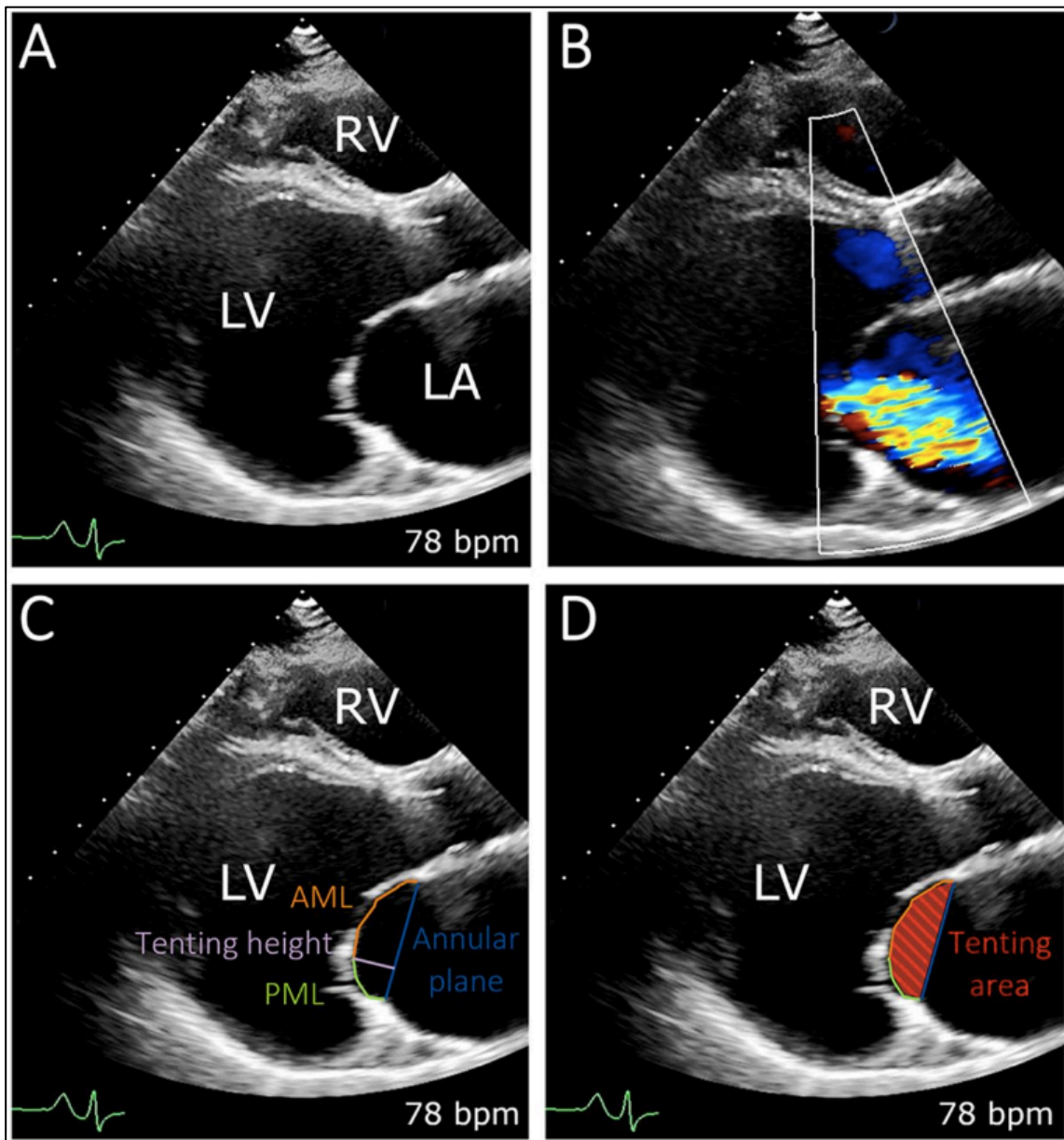


Abbildung 4: Echokardiographische Darstellung einer vSMI - A) Darstellung von linkem Ventrikel (LV), linken Atrium (LA) und rechtem Ventrikel (RV). B) Darstellung der SMI als zentrales Regurgitationsjet in der farbcodierten Duplexsonographie. C) Darstellung relevanter Tethering-Parameter. Die kompetente Mitralklappe schließt auf Höhe der Mitralklappenebene (Annular Plane). Durch das Tethering kommt es zur Zeltförmigen Aufspannung der Segel, was mit Hilfe der Tenting-Höhe (Tenting Hight) und D) Tenting-Fläche (Tenting Area) quantifiziert werden kann. AML: Vorderes Mitralklappensegel, PML: Hinteres Mitralklappensegel (Pausch et al., 2021).

Neben diesen pathophysiologischen Unterschieden konnten unter Zuhilfenahme der dreidimensionalen transösophagealen Echokardiographie (3D-TEE) auch Gemeinsamkeiten der beiden SMI-Subtypen identifiziert werden. Eine Gegenüberstellung enthält die Abbildung 5. So zeigt sich bei Patient\*innen mit vSMI häufig als Folgeerscheinung der atrialen Volumenbelastung auch eine Vorhof- und Anulusdilatation. Andersherum kann eine aSMI über eine andauernde

linksventrikuläre Volumenbelastung einen Beitrag zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie leisten und somit zur Entstehung einer vSMI beitragen (Uno et al., 2021).

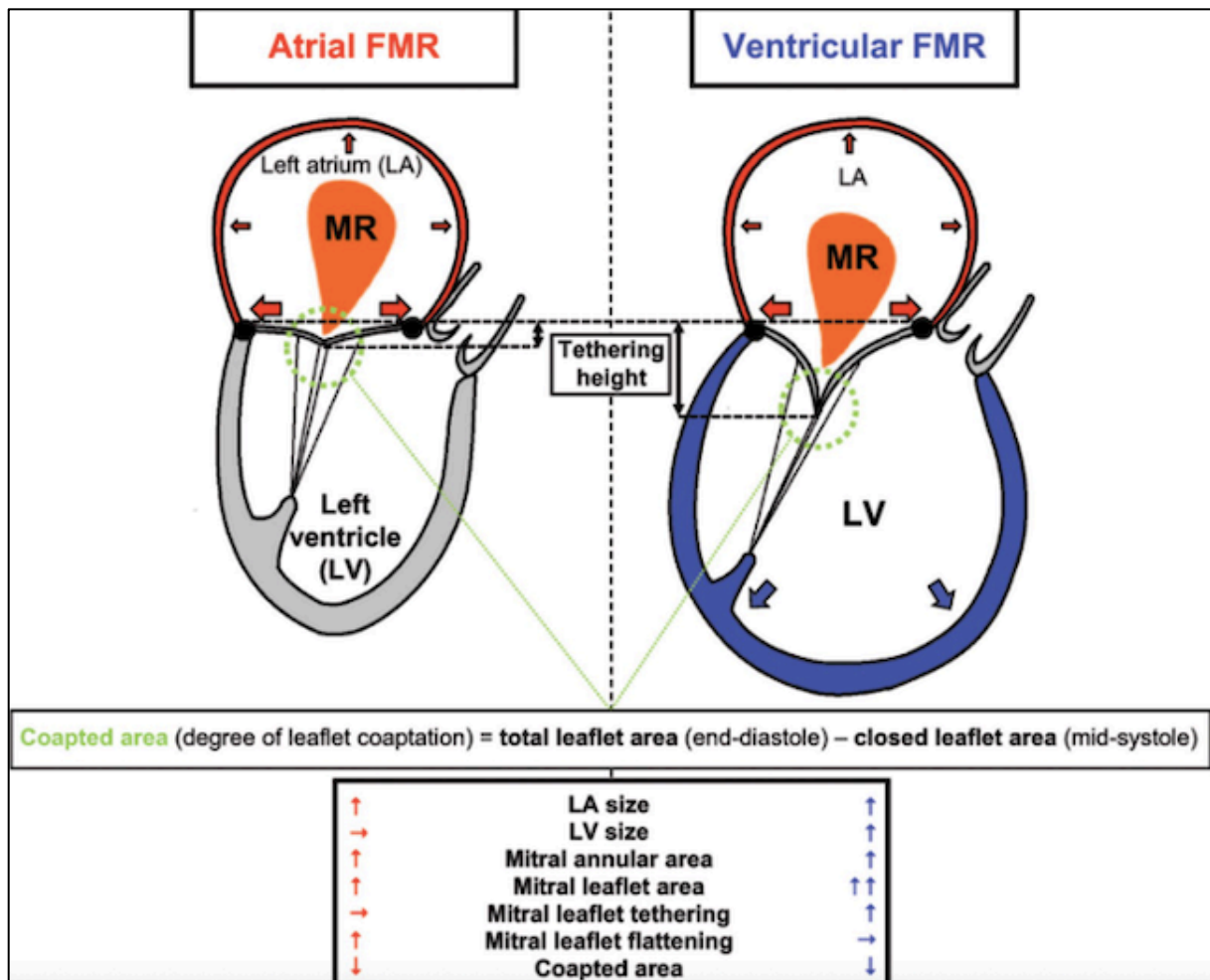


Abbildung 5: Gegenüberstellung der Pathomechanismen bei aSMI (links) und vSMI (rechts). MR – Mitralklappeninsuffizienz, LV - Linker Ventrikel, LA linkes Atrium (Uno et al., 2021).

## 2.5 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

### 2.5.1 Therapieempfehlungen aus der aktuellen Leitlinie der ESC/EACTS

Für die Therapie einer hochgradigen **PMI** sind die Empfehlungen aus der aktuellen Leitlinie eindeutig: Eine operative Mitralklappenrekonstruktion (MKR) wird bei allen symptomatischen Patient\*innen, aber auch asymptomatischen Patient\*innen mit kardialen Folgeschäden empfohlen, solange das operative Risiko vertretbar ist (Empfehlungsklasse I, Evidenzlevel B) (Vahanian et al., 2021).

Für die Therapie der **SMI** sind die Empfehlungen zur chirurgischen Therapie komplexer und stützen sich auf ein niedriges Evidenzniveau. Sie gelten für **symptomatische Patient\*innen mit schwerer SMI**, trotz OMT der möglicherweise zugrundeliegenden Herzinsuffizienz sowie einer kardialen Resynchronisierungstherapie (CRT), falls indiziert (Klasse I, Level B). Die gemeinsame Falldiskussion und Entscheidungsfindung im interdisziplinären Heart Team, bestehend aus Kardiolog\*innen, Herzchirurg\*innen und Anästhesist\*innen sowie die Versorgung an einem ausgewiesenen Herzklappenzentrum werden vorausgesetzt (Vahanian et al., 2021). Zur detaillierten Betrachtung sind die relevanten Empfehlungen in Tabelle 1 zusammengefasst.

*Tabelle 1: Empfehlungen zur Therapie der SMI aus der aktuellen Leitlinie zur Therapie von Herzklappen-erkrankungen. CABG – Coronary Artery Bypass Graft, TEER – Transcatheter edge-to-edge Repair. COAPT-Kriterien – Patientencharakteristika der Studie „Cardiovascular Outcome Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation“: LVEF > 20%, LVESD < 70 mm, sPAP < 70 mmHg, keine mittel- oder hochgradige TI . Adaptiert aus (Vahanian et al., 2021).*

Empfehlungen	Empfehlungs- klasse	Evidenz- level
<b>Zusätzliche Indikation zur Herzoperation</b>		
Chirurgische Therapie der SMI <b>wird</b> während einer CABG-Versorgung oder anderer Herzoperation <b>empfohlen</b> .	Klasse I	Level B
Bei Patient*innen mit hohem operativem Risiko und Indikation zur PCI <b>sollte</b> anschließend eine TEER <b>in Erwägung gezogen werden</b> , wenn eine schwere SMI persistiert.	Klasse IIa	Level C
<b>Keine zusätzliche Indikation zur Herzoperation</b>		

Die chirurgische Therapie der SMI <b>kann in Erwägung gezogen werden</b> , insbesondere wenn zusätzlich eine relevante TI besteht.	Klasse IIb	Level C
TEER <b>sollte</b> bei symptomatischen Patient*innen mit hohem operativem Risiko, die den COAPT-Kriterien entsprechen, <b>in Erwägung gezogen werden</b> .	Klasse IIa	Level B

Eine definitive Empfehlung zur chirurgischen Therapie wird demnach nur bei Patient\*innen mit zusätzlicher Indikation zur koronararteriellen Bypassoperation (CABG) oder einer anderen Herzoperation ausgesprochen (Empfehlungsklasse I) (Vahanian et al., 2021). Ohne eine solche Indikation kann die chirurgische Therapie in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn zusätzlich eine relevante TI besteht (Empfehlungsklasse IIb). Hierzu gibt es allerdings nur unzureichende und/oder widersprüchliche Erkenntnisse aus kleineren, retrospektiven Untersuchungen (Evidenzlevel C) (Vahanian et al., 2021).

Die katheterbasierte MKR, sog. *Transcatheter Edge-to-Edge-Repair* (TEER), hat im Vergleich mit den Leitlinien aus 2017 eine Hochstufung von Empfehlungsklasse IIb auf IIa erfahren (Evidenzlevel B). Diese Änderung basiert im Wesentlichen auf den zwei randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien COAPT und MITRA-FR, die das TEER-Verfahren mit der OMT verglichen. Die Ergebnisse waren teils widersprüchlich und erklären sich größtenteils durch Unterschiede in der Patientenselektion. Daher gelten die Empfehlungen nur für inoperable Hochrisikopatienten mit vSMI, die den Teilnehmern der COAPT-Studie ähneln, also die sog. COAPT-Kriterien (u.a. LVEF > 20%, LVESD < 70 mm, sPAP < 70 mmHg, keine mittel- oder hochgradige TI) erfüllen (Grinberg et al., 2019, Pibarot et al., 2019, Vahanian et al., 2021).

## **2.5.2 Chirurgische Therapie der atrialen, sekundären Mitralklappeninsuffizienz**

Die pathophysiologischen Unterschiede der aSMI und vSMI verdeutlichen, dass eine Anpassung der operativen Therapie an den jeweiligen SMI-Subtyp sinnvoll ist. Der primäre Pathomechanismus der aSMI ist die Dilatation des Mitralklappenannulus. Eine operative MKR mittels Ringanuloplastie, also einer Raffung des dilatierten Mitralklappenannulus, erscheint geeignet zu sein, diesen Zustand effektiv zu korrigieren (Uno et al., 2021, Deferm et al., 2021).

Vohra et al. und Takahashi et al. demonstrierten die Umsetzbarkeit, Sicherheit und Effektivität dieses Vorgehens an kleinen Patientenkollektiven mit langanhaltendem Vorhofflimmern. Bereits hier zeigten sich signifikante Verbesserungen der linksatrialen Dilatation, SMI und Symptome auch im Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren (Takahashi et al., 2015, Takahashi et al., 2020, Vohra et al., 2012).

Wagner et al. konnten kürzlich mittelfristige Ergebnisse von Patient\*innen mit aSMI (n=123) präsentieren, welche an einem nordamerikanischen Zentrum im Zeitraum 2010 bis 2020 minimalinvasiv operiert wurden. Im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 1001 Tagen, lag die Rezidivrate einer mittel- bis hochgradigen MI bei 6% und zwei Patient\*innen (1,6%) mussten erneut an der Mitralklappe operiert werden. Die Gesamtmortalität lag bei 23% mit einer medianen Überlebenszeit von 3,4 Jahren (Wagner et al., 2024).

Balogh et al. verglichen retrospektiv Patient\*innen mit HFpEF und aSMI, die eine minimalinvasive MKR (MIC-MKR) mittels Ringanuloplastie erhielten (n=131) mit einer vergleichbaren Patientengruppe, welche konservativ mittels OMT behandelt wurde (n=139). Während eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 5 Jahren zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil (88% vs. 60%,  $p < 0,001$ ) und eine Reduktion der Hospitalisierungsrate (56% vs. 13%,  $p < 0,001$ ) in der Gruppe der operierten Patient\*innen. Auch in der multivariaten Analyse war die chirurgische MIC-MKR der stärkste Prädiktor der Mortalitätsreduktion (HR: 0,16;  $p < 0,001$ ) (Balogh et al., 2020).

Ein Vergleich der MIC-MKR bei Patient\*innen mit aSMI (n=97) und vSMI (n=119) ergab deutliche Unterschiede bezüglich der Rezidivrate einer mindestens mittelgradigen MI (7% vs. 25%, Log Rank Test = 0,001) im Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Die aSMI war zudem mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert (HR 0,43, p = 0,011) (Deferm et al., 2021).

Auch in den Leitlinien der ESC/EACTS findet die Vermutung Erwähnung, dass die chirurgische Therapie mittels Ringanuloplastie bei aSMI möglicherweise effektiver ist, insbesondere wenn sie mit einer chirurgischen, antiarrhythmischen Therapie des Vorhofflimmerns kombiniert wird. Es werden jedoch keine Spezifizierungen über die generellen Empfehlungen hinaus getätigt (Vahanian et al., 2021). Die nord-amerikanischen Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) von 2020 sehen hierbei eine Klasse-IIb-Empfehlung mit Evidenzlevel B vor (Otto et al., 2021).

### **2.5.3 Chirurgische Therapie der ventrikulären, sekundären Mitralklappeninsuffizienz**

Im Gegensatz zur aSMI wird der entscheidende Pathomechanismus der vSMI - die aus linksventrikulären Umbauprozessen resultierende Restriktion der beiden Mitralklappensegel („Tethering“ und „Tenting“) - durch eine alleinige Ringanuloplastie nur ungenügend adressiert (Asgar et al., 2015). Neben einer deutlich häufigeren Rekurrenz einer mindestens mittelgradigen MI scheint die isolierte Anuloplastie bei Patient\*innen mit vSMI auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert zu sein (HR 0,43; p = 0,011) (Deferm et al., 2021).

Im Rahmen einer retrospektiven Registerstudie, in welcher Patient\*innen mit mittel- und hochgradiger, nicht-ischämischer vSMI eingeschlossen wurden, konnten Li und Wei einen prognoseverbessernden Effekt der MKR im Vergleich zur OMT zeigen. Im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren trat der primäre Endpunkt - Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz - bei 44,8% der Patient\*innen in der MKR-Gruppe gegenüber 68,5% der Patient\*innen in der OMT-Gruppe auf (HR: 0,28; 95%-KI: 0,14-0,55; p < 0,001). In der MKR-Gruppe gab es 10 Todesfälle (17,2%) gegenüber 20 Todesfällen (37%) in der OMT-Gruppe (p = 0,03). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war der stärkste Prädiktor für das Überleben. Die Autoren betonen daher den Nutzen einer frühzeitigen chirurgischen Therapie, vor einer fortgeschrittenen Dilatation des linken Ventrikels (Li and Wei, 2023).

Die multizentrische, randomisierte Interventionsstudie des nordamerikanischen Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN) mit 251 Patient\*innen mit hochgradiger vSMI untersuchte das Ergebnis nach MKR (n=126) und MKE mit Erhalt des subvalvulären Halteapparates (n=125). Zwei Drittel der Patient\*innen erhielten eine konkomitante Myokardrevaskularisation. Der primäre Endpunkt war der linksventrikuläre endsystolische Volumenindex (LVESVI) nach einem Jahr, als Marker für rückläufige linkventrikuläre Umbauvorgänge (sog. Reverse Remodeling). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch die Mortalität war zu diesem Zeitpunkt mit 14,3% in der MKR- und 17,6% in der MKE-Gruppe vergleichbar ( $p = 0,450$ ). Patient\*innen nach MKR hatten allerdings eine deutlich höhere Rezidivrate einer mindestens mittelgradigen SMI von 32,6% gegenüber 2,3% ( $p < 0,001$ ) (Acker et al., 2014). Die Ergebnisse bestätigten sich auch nach zwei Jahren mit Rezidivraten von 58,8% (MKR) und 3,8% (MKE) ( $p < 0,001$ ) und einer Gesamtmortalität von 19% (MKR) und 23,2% (MKE) ( $p = 0,39$ ) (Goldstein et al., 2016). Im Rahmen einer Subgruppenanalyse von Patient\*innen ohne Rezidiv der MI ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des LVESVI nach MKR im Vergleich zur MKE-Gruppe, was von den Autoren als Hinweis auf ein rückläufiges Remodeling („Reverse Remodeling“) gewertet wurde (Acker et al., 2014).

Auch verschiedene systematische Übersichtsarbeiten zeigten für die MKR jeweils eine signifikant niedrigere 30-Tage-Mortalität bei erhöhter Rezidivrate und gleicher Langzeitmortalität im Vergleich mit dem MKE (Nappi et al., 2022, Salmasi et al., 2016, Wang et al., 2018).

Darüber hinaus wurde von Petrus et al. mittels einer retrospektiven Analyse von echokardiographischen Nachuntersuchungen bei Patient\*innen nach MKR und CABG-Versorgung (n=261) eine direkte Beziehung zwischen einer mindestens mittelgradigen Rezidivrate der SMI und der Gesamtmortalität nachgewiesen (HR: 3,28 (1,85-5,75);  $p < 0,001$ ). Die kumulativen Rezidivraten nach 1, 2, 5 und 10 Jahren ( $9,6 \pm 1,8\%$ ;  $14,3 \pm 2,2\%$ ;  $20,3 \pm 2,5\%$ ;  $27,6 \pm 2,9\%$ ) waren dabei deutlich niedriger als in der Studie des CTSN, bei der nur Patient\*innen mit hochgradiger vSMI eingeschlossen wurden. Der LVEDVI und die LVEF waren allerdings vergleichbar, sodass die Autoren die unterschiedlichen Ergebnisse u.a. auf die höhere Rate einer postoperativen residuellen MI in der CTSN-Studie und das standardisierte chirurgische

Vorgehen an ihrem Zentrum (Leiden University Medical Center) zurückführen (Petrus et al., 2019).

Während der MKE also mit einer erhöhten perioperativen Mortalität einhergeht und die Gefahren von Prothesendegeneration (biologische Prothese), Thromboembolien sowie Blutungsereignissen (mechanische Prothese) und Endokarditis birgt, sind die Rezidivraten nach MKR mittels alleiniger Anuloplastie deutlich höher (Petrus et al., 2019). Ein Vorteil der MKR im Vergleich zum MKE konnte somit bislang nicht überzeugend nachgewiesen werden. Auch die Leitlinie der ESC/EACTS enthalten diesbezüglich keine eindeutige Empfehlung (Vahanian et al., 2021). Die nordamerikanischen Leitlinien sind detaillierter und sprechen hier eine Klasse-IIb-Empfehlung für die chirurgische Therapie bei persistierenden, schweren Symptome einer vSMI (NYHA III oder IV) trotz OMT aus, wobei es Hinweise für eine Überlegenheit des MKE gibt (Evidenzlevel B) (Otto et al., 2021).

#### **2.5.4 Subvalvuläre Verfahren bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz**

Subvalvuläre Therapieverfahren bezeichnen operative Eingriffe an Papillarmuskeln und/oder Sehnenfäden und werden i.d.R. bei der MKR ergänzend zur Anuloplastie durchgeführt. Sie wurden speziell entwickelt, um der Restriktion der Mitralklappensegel („Tethering“ und „Tenting“) bei vSMI zu begegnen und die Effektivität und Haltbarkeit der MKR zu verbessern (Mihos et al., 2016).

Relevante Beispiele sind:

1. Das **Absetzen sekundärer Sehnenfäden** („Secondary Chordal Cutting“) (Borger et al., 2007, Calafiore et al., 2014, Murashita et al., 2014)
2. Die **Annäherung der Papillarmuskeln** („Papillary Muscle Approximation“) (Nappi et al., 2016, Wakasa et al., 2014, Roshanali et al., 2006)
3. Die **Versetzung der Papillarmuskeln** („Papillary Muscle Relocation“) (Kron et al., 2002, Girdauskas et al., 2017, Fattouch et al., 2012)

In einer umfassenden systematischen Meta-Analyse untersuchten Harmel et al. den generellen Nutzen subvalvulärer Verfahren als Ergänzung zur Annuloplastie bei Patient\*innen mit ischämischer vSMI und zeitgleicher CABG-Versorgung (n=1093). Für den primären Endpunkt, definiert als Rekurrenz einer mittel- bis hochgradigen MI nach drei oder mehr Jahren, konnte für die meisten Verfahren eine signifikante Reduktion festgestellt werden (OR: 0,27; 95%-KI: 0,19-0,38;  $p < 0,001$ ) (Abbildung 6). Die Rekurrenzzraten lagen dabei zwischen 3,4% und 18,2%. Von den 12 eingeschlossenen Studien waren 11 retrospektive Beobachtungsstudien. Die untersuchten Patientenkohorten bestanden aus 60 bis 186 Personen (Harmel et al., 2018).

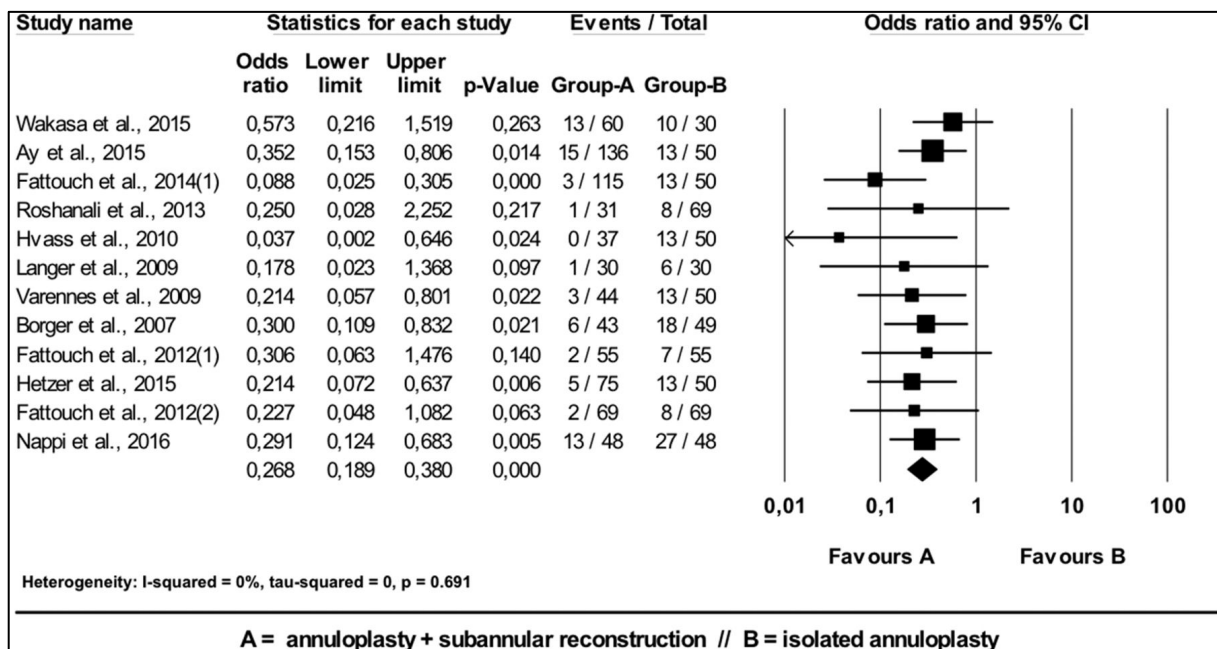


Abbildung 6: Meta-Analyse der späten Rekurrenz einer MI nach MKR durch Ringannuloplastie mit (A) bzw. ohne (B) verschiedene subvalvuläre Verfahren (OR: 0,27 (95% KI: 0,19-0,38),  $p < 0,001$ ) (Harmel et al., 2018).

Die Versetzung beider Papillarmuskeln, sog „**Papillary Muscle Relocation**“ (PMR), ist ein subvalvuläres Verfahren, welches auf Grundlage der experimentellen Untersuchungen von Liel-Cohen et al. von Krohn et al. weiterentwickelt und schließlich am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg angepasst und vereinfacht wurde. In der modifizierten Form ist sie standardisiert und endoskopisch umsetzbar (Liel-Cohen et al., 2000, Kron et al., 2002, Girdauskas et al., 2017). Der detaillierte Ablauf ist in Kapitel 3.2 dargestellt.

Die perioperative Sicherheit und Effektivität des Verfahrens wurde bereits an einem Patientenkollektiv mit hochgradiger vSMI (n = 105) untersucht. Dazu wurden im Zeitraum 2016 bis 2019 prospektiv 51 Patient\*innen, bei denen Anuloplastie und PMR und 54 Patient\*innen, bei denen eine isolierte Anuloplastie durchgeführt wurde, eingeschlossen. Dabei waren 41,2% (PMR-Gruppe) bzw. 22,2% (Anuloplastie-Gruppe) endoskopische Eingriffe (p = 0,037) und 41,2% (PMR-Gruppe) bzw. 46,3% (Anuloplastie-Gruppe) zeitgleiche CABG-Versorgungen (p = 0,600). Die Operationszeiten und Verweildauern im Krankenhaus und auf der Intensivstation waren vergleichbar. Es gab keine (PMR-Gruppe) bzw. drei (5,6%, Anuloplastie-Gruppe) postoperative Todesfälle (p = 0,090). Alle Patient\*innen konnten ohne relevante residuelle MI entlassen werden. Echokardiographische Parameter für die Restriktion der Mitralklappensegel (sog. Tethering-Parameter: Tenting-Höhe und Tenting-Fläche) zeigten sich in der PMR-Gruppe postoperativ signifikant niedriger, sowohl im Vergleich zu den präoperativen Werten als auch im Vergleich zur Anuloplastie-Gruppe. Die LVEF und der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) waren im Vergleich zum präoperativen Befund sowie zwischen den Gruppen vergleichbar. In der echokardiographischen Untersuchung nach zwei Jahren wurde eine mindestens mittelgradige Rekurrenz der SMI bei 13% (PMR-Gruppe) gegenüber 32% (Anuloplastie-Gruppe) festgestellt (p = 0,035) (Abbildung 7) (Pausch et al., 2022).

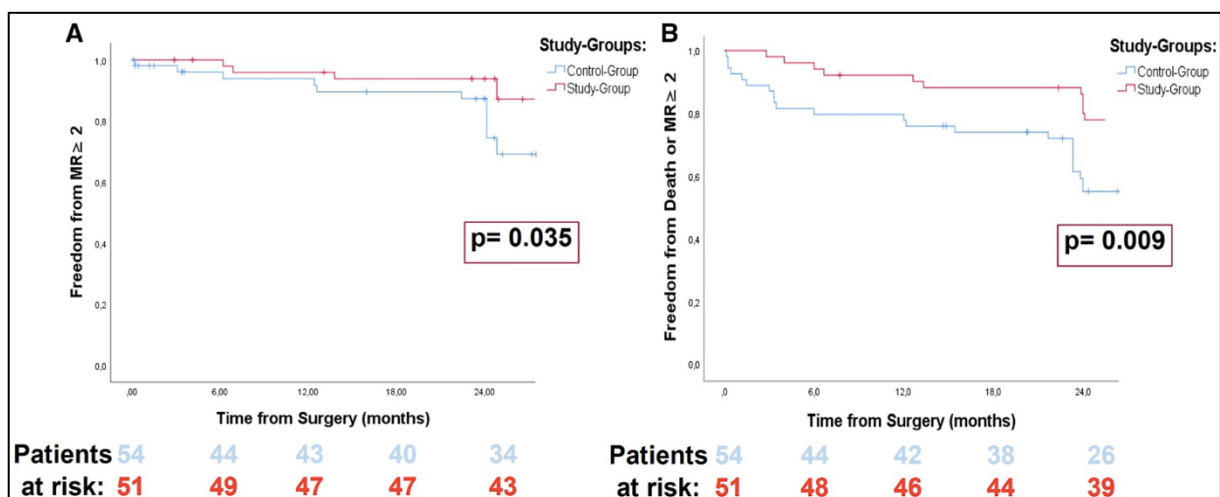


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse einer mindestens mittelgradigen Rekurrenz der Mitralklappeninsuffizienz (A) und dem kombinierten Endpunkt aus Rekurrenz oder Tod (B) nach Anuloplastie mit PMR (Study-Group) und ohne PMR (Control-Group) in Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren (Pausch et al., 2022).

Die Tethering-Parameter waren in der PMR-Gruppe weiterhin signifikant niedriger. Die Verbesserung der LVEF war in beiden Gruppen vergleichbar, während der LVEDD

und die NYHA-Klasse nur für die PMR-Gruppe signifikant reduziert war. Die Gesamtmortalität im Nachbeobachtungszeitraum zeigte einen Trend mit 8% (4 Patient\*innen) für die PMR-Gruppe gegenüber 19% (10 Patient\*innen) für die Anuloplastie-Gruppe (HR: 0,39 (0,14-1,11)  $p = 0,098$ ) (Pausch et al., 2022).

Pausch et al. führten auch den prospektiven Vergleich einer Patientenkohorte mit vSMI ischämischer (N = 54) und nicht-ischämischer (N = 30) Genese durch, wobei auch hier ein Teil der Patient\*innen eine CABG-Versorgung über eine mediane Sternotomie erhielt. Nach einem Jahr gab es keinen Unterschied beim primären Endpunkt, Überleben und Freiheit von relevanter MI (6% vs. 13 %,  $p = 0,10$ ). Es zeigte sich zudem eine signifikante Verbesserung von Symptomen und pro-BNP-Werten in beiden Gruppen sowie eine signifikante Reduktion des LVEDD in der Gruppe mit nicht-ischämischer vSMI. Die Autoren schlussfolgern, dass die PMR auch bei dilatativer Kardiomyopathie eine vielversprechende Therapiemöglichkeit darstellt (Pausch et al., 2021).

Zusätzlich konnten auch in einem multizentrischen Setting (N = 94, 5 Zentren) gute Kurzzeitergebnisse für die PMR gezeigt werden. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate einer relevanten SMI nur 3,6% bei signifikanter Reduktion des LVEDD und der Tenting-Parameter, was für die kurzfristige Effektivität und Haltbarkeit durch die PMR spricht (Pausch et al., 2023b).

Die Untersuchung der PMR bei vSMI in einem rein minimal-invasiven Kontext ist Teil dieser Dissertationsarbeit. Ebenso erfolgt ein Vergleich der isolierten Anuloplastie bei aSMI und vSMI über den endoskopischen Zugangsweg. Davor wird die gesamte Patientenkohorte und die Sicherheit der operativen Verfahren analysiert.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Datenerhebung und -aufbereitung

Im Rahmen dieser monozentrischen, nicht-randomisierten Registerstudie erfolgte im Zeitraum von Mai 2022 bis Mai 2023 eine retrospektive Datenerhebung unter Zuhilfenahme des krankenhausinternen Informationssystems (KIS) des UHZ Hamburg. Hierfür wurde eine Serie von insgesamt 1055 konsekutiven Patient\*innen, welche sich im Zeitraum von 01.01.2012 bis 31.12.2022 am UHZ Hamburg einer minimalinvasiven, endoskopischen Mitralklappenoperation unterzogen, eingeschlossen und anonymisiert in einer Datenbank erfasst.

Die Grundlage bildeten Einträge und Dokumente aus der digitalen Patientenakte, d.h. Aufnahmebögen, Operationsberichte, Anästhesieprotokolle sowie Verlegungs- und Entlassungsberichte. Die Datenerhebung erfolgte streng anonymisiert und beinhaltete ausschließlich Parameter der klinischen Routine, welche regulär im Rahmen des stationären Aufenthalts oder bei der Nachsorgeuntersuchung erhoben wurden. Gemäß der Deklaration von Helsinki und zusätzlicher Beratung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf konnte auf eine Patienteneinwilligung verzichtet werden.

Passend zu den Zielen und Hypothesen dieser Studie wurden anschließend 125 Datensätze von Patient\*innen mit SMI aus der Datenbank extrahiert und weitergehend analysiert. Ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit PMI oder kombinierten Mitralklappenvitien sowie Notfalleingriffe bei Endokarditis. Konkomitante Prozeduren, wie beispielsweise die begleitende, chirurgische Vorhofflimmerablation, der Verschluss des linken Vorhofohrs oder eine begleitende Trikuspidalklappenoperation waren ebenso wie vorrangegangene herzchirurgische Eingriffe kein Ausschlusskriterium. Gemäß der Analyse der präoperativen TTEs wurde das Gesamtkollektiv in zwei Subgruppen mit aSMI (N = 62) oder vSMI (N = 63) unterteilt (Abbildung 8). Hierbei wurden qualitative und quantitative Parameter berücksichtigt:

- **aSMI:** Atriales Remodeling mit Vorhofdilatation, Anulusdilatation, zentraler Regurgitationsjet, kein Hinweis auf Segelrestriktion, Normale linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF > 50%) (Vahanian et al., 2021, Deferm et al., 2021, Kagiya et al., 2020).

- **vSMI**: Ventrikuläres Remodelling mit deutlicher Dilatation des linken Ventrikels, linksventrikuläre Dysfunktion (LVEF < 50% oder abnormale Wandbewegung), deutliche Segelrestriktion (Tethering & Tenting), exzentrischer Regurgitationsjet (Vahanian et al., 2021, Asgar et al., 2015, Uno et al., 2021).

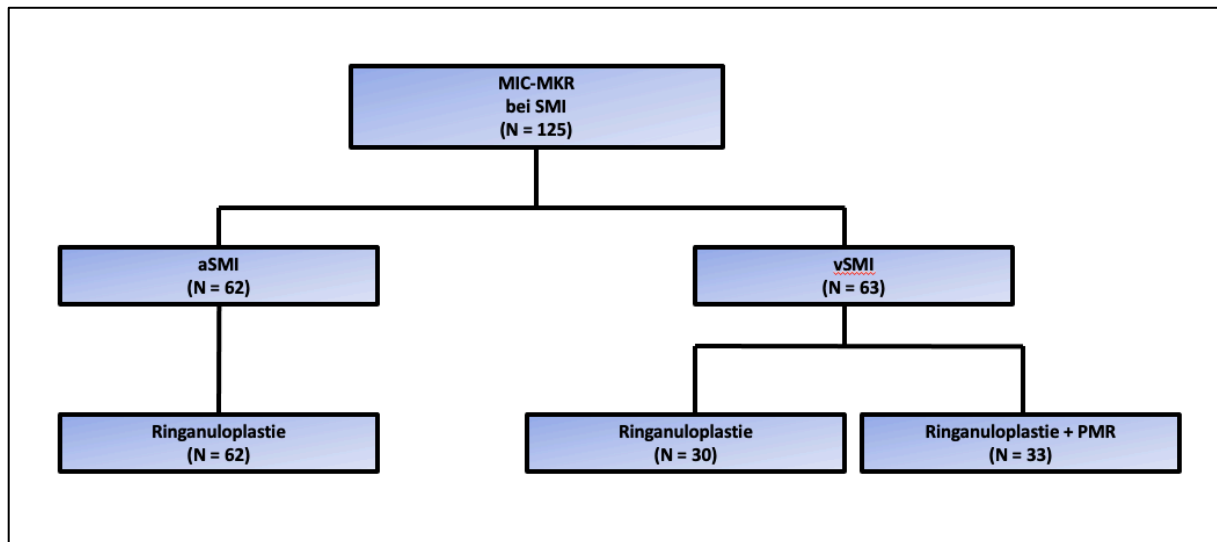


Abbildung 8: Studiendesign – 125 Patient\*innen entsprachen den Einschlusskriterien. Die SMI wurde bei 62 Patient\*innen als atriale, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (aSMI) und bei 63 Patient\*innen als ventrikuläre, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (vSMI) klassifiziert. Bei 33 Patient\*innen mit vSMI wurde eine Anuloplastie und ergänzend eine standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR) durchgeführt. MIC-MKR – minimalinvasive (endoskopische) Mitralklappenrekonstruktion.

Die Bestimmung des Schweregrads erfolgte ebenfalls anhand von qualitativen und quantitativen Parametern in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien der ESC/EACTS (Vahanian et al., 2021). Die Analyse der präoperativen TTEs und somit die Einteilung in aSMI und vSMI wurde von zwei unabhängigen ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Dr. med. Jonas Pausch und Dr. med. Oliver Bhadra) validiert. Bei Patient\*innen mit vSMI erfolgte zudem anhand des Operationsberichtes eine weitere Subklassifikation in eine Gruppe mit (N = 33) und ohne (N = 30) zusätzlich durchgeführter PMR.

Zur Charakterisierung der Patientenkohorte und zum Vergleich der Subgruppen wurden insgesamt 187 Parameter aus den folgenden Kategorien erhoben und analysiert:

- 1) Patientencharakteristika:** Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Maß-Index, Vorerkrankungen, präoperativer Befund des Elektrokardiogramms (EKG), Symptomatik mit Klassifikation anhand der Skala der New York Heart Association (NYHA) und Voroperationen. Zur Einschätzung des operativen Risikos wurde der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II – Score (EuroSCORE II) und der Society of Thoracic Surgeons Mortality Score (STS PROM Score) berechnet.
  
- 2) Präoperative Parameter:** Routine-Laborwerte wie Hämoglobingehalt des Blutes, Gesamtbilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), International Normalized Ratio (INR), Troponin I, Kreatin-Kinase mit MB-Fraktion (CK, CK-MB), Kreatinin und NT-pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP); TTE-Parameter wie der Schweregrad der MI und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) sowie eine begleitende Aortenklappenstenose oder -insuffizienz, Restriktion des vorderen und hinteren Segels der Mitralklappe, Dilatation und Verkalkungen des Mitralklappenanulus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), Volumen des linken Ventrikels, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), systolischer pulmonalarterieller Druck und Prävalenz einer pulmonalarteriellen Hypertonie.
  
- 3) Perioperative Parameter:** Zugangsweg, kanülierte Gefäße für die Herz-Lungen-Maschine (HLM), Zeit an der HLM, Klemmzeit der Aorta und Schnitt-Naht-Zeit, zusätzliche Eingriffe wie Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR), Vorhofflimmerablation, Verschluss des linken Vorhofohrs und Verschluss eines persistierenden Foramen Ovale (PFO) oder eines Atriumseptumdefekts (ASD), Art und Größe des Anuloplastierings, ergänzende Verfahren wie PMR und Alfieri-Naht, intraoperative Komplikationen und Verlegung mit oder ohne mechanischer Krauslaufunterstützungssysteme auf die Intensivstation.
  
- 4) Postoperative Parameter:** Die unter 2) genannten Laborwerte wurden postoperativ erneut bestimmt und zusätzlich die jeweiligen Maximalwerte im Verlauf des gesamten stationären Aufenthalts erhoben; die unter 2) genannten

TTE-Parameter wurden postoperativ erneut bestimmt. Bei mehrfacher Untersuchung zählte jeweils der letzte Wert vor der Entlassung.

- 5) **Verlaufparameter:** Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, Beatmungszeit auf der Intensivstation, postoperative Komplikationen: Rethorakotomie, postoperative Dialyse, Rechtsherzversagen, Low-Cardiac-Output-Syndrom, Schrittmacherimplantation, Krankenhausmortalität.
  
- 6) **Nachsorgeparameter:** Zeitraum bis zur Nachsorge, unerwünschte Ereignisse bis zur Nachsorge: Reoperation an der Mitralklappe, Intervention an der Mitralklappe, Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD), Herztransplantation oder Revaskularisation der Koronararterien; NYHA-Klasse, Vorhofflimmern im postoperativen EKG, Kreatinin und pro-BNP, TTE-Parameter: Schweregrad der MI und TI, LVEF, LVEDD, Volumen des linken Ventrikels, TAPSE, systolischer pulmonalarterieller Druck und pulmonarterielle Hypertonie.

### 3.2 Chirurgisches Vorgehen

Die Indikationsstellung zur MIC-MKR erfolgte gemäß den Empfehlungen der ESC und EACTS sowie nach interdisziplinärer Abstimmung im Heart Team des UHZ, bestehend aus Kardiolog\*innen, Herzchirurgen\*innen und Anästhesist\*innen.

Der standardmäßige chirurgische Zugangsweg bestand aus einer anterolateralen Minithorakotomie im 4. Interkostalraum, welche über eine 3-4 cm Hautinzision - submamär bei Frauen und periareolär bei Männern (Abbildung 9) - unter Zuhilfenahme eines nicht-rippenspreizenden Weichteilretraktors durchgeführt wurde (Abbildung 10) (Pausch et al., 2023a).

Die Etablierung des kardiopulmonalen Bypasses erfolgte vornehmlich durch die Kanülierung der rechtsseitigen A. femoralis oder alternativ der A. axillaris, entweder perkutan oder nach chirurgischer Freilegung der Gefäße. Zudem erfolgte die Kanülierung der rechten V. femoralis. Bei Patient\*innen mit einem Gewicht von über 85 kg oder bei begleitend durchgeführter TKR wurde zusätzlich eine weitere Kanüle in

der rechte V. jugularis interna platziert. Unter 3D-endoskopischer Sicht wurde der kardioplege Herzstillstand durch antegrade Verabreichung kristalliner, kardiopleger Lösung über die Aortenwurzel sowie einer Chitwood Aortenklemme erreicht. Zudem erfolgte die Etablierung einer milden Hypothermie von 32°C (Pausch et al., 2023a).

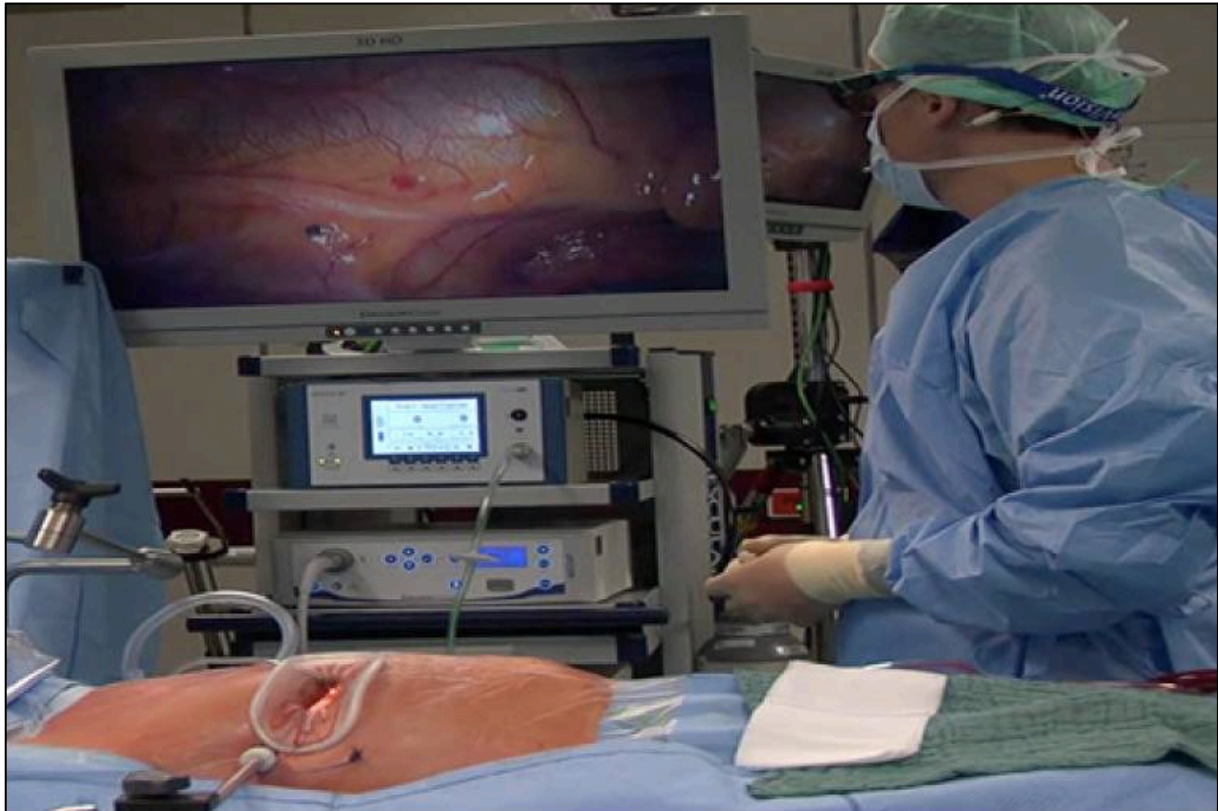


Abbildung 9: Chirurgisches Setup – Einliegender Weichteilretractor im 4. Interkostalraum. Unterhalb das über einen zusätzlichen Trokar eingeführte 3D-Endoskop. Das entsprechende intrathorakale Bild ist auf dem Monitor sichtbar (Pausch et al., 2023a).

Über eine direkte Inzision des linken Vorhofs erfolgte die Darstellung und strukturierte Inspektion der Mitralklappe, um die Ätiologie der SMI zu bestätigen und das chirurgische Prozedere festzulegen (Pausch et al., 2023a).

Die chirurgische Rekonstruktion der SMI beinhaltete in allen Fällen die Raffung und Stabilisierung des nativen Mitralklappenannulus durch Implantation eines synthetischen Anuloplastierings (sog. Ringanuloplastie) verschiedener Modelle, darunter *Carpentier-Edwards Physio II (Physio II)*, *Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix (IMR)*, *Memo 3D ReChord (Memo 3D)*, *Medtronic Profile 3D (Profile 3D)* und *Sorin Sovering Mitral Ring (Sorin Sovering)*.

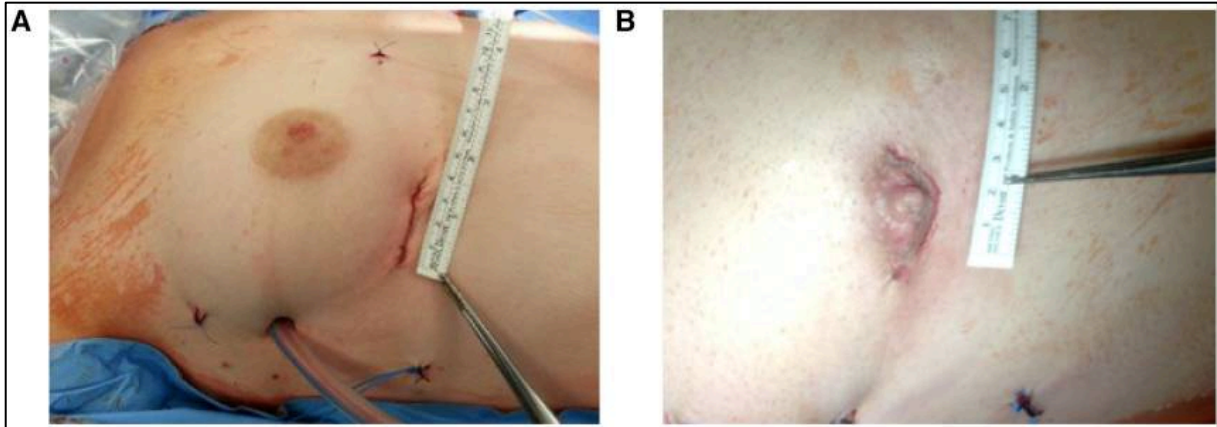


Abbildung 10: Postoperatives Ergebnis des Hautschnitts nach endoskopischer Mitralklappenrekonstruktion – A) Submamärer Zugangsweg bei Frauen. B) Periareolärer Zugangsweg bei Männern (Pausch et al., 2023a).

Bei insgesamt 33 Patient\*innen (52,4%) aus der Gruppe mit vSMI wurde als zusätzliches Verfahren eine **PMR** durchgeführt. Sie ist ein ergänzendes, subvalvuläres Therapieverfahren mit dem Ziel, die bestehende Segelrestriktion (sog. „Tethering“) - den entscheidenden Pathomechanismus der vSMI - zu reduzieren und umfasste die folgenden Schritte:

1. Die Ursprünge beider Papillarmuskeln werden mit 3-0 Polytetrafluorethylen (PTFE) Nähten U-förmig durchstochen (Abbildung 11, A).
2. Die Nähte werden anschließend hinter dem posterioren Mitralklappensegel durch den posterioren Aspekt des Mitralklappenanulus gestochen und außerhalb des OP-Felds gesichert (Abbildung 11, B).
3. Nun erfolgt eine standardmäßige Anuloplastie (Abbildung 11, C).
4. Der linke Ventrikel wird im Anschluss mit Kardioplegie oder wahlweise mit 0,9% Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) maximal gefüllt, bis die echokardiographisch vorbeschriebene Segelrestriktion beider Mitralklappensegel zur Darstellung kommt. Durch schrittweises Erhöhen des Zugs an den vorgelegten PTFE-Nähten wird nun die Segelrestriktion korrigiert. Die PTFE-Nähte werden anschließend unter fortbestehendem Zug auf dem Anuloplastierung als Widerlager geknotet und ggf. zusätzlich mit Hemoclips gesichert (Abbildung 11, D).

Durch den ausgeübten Zug an den PTFE-Nähten kann die Distanz zwischen Papillarmuskeln und Anulusebene aktiv verkleinert werden, um die bestehende Segelrestriktion aufzuheben oder zu vermindern (Girdauskas et al., 2017).

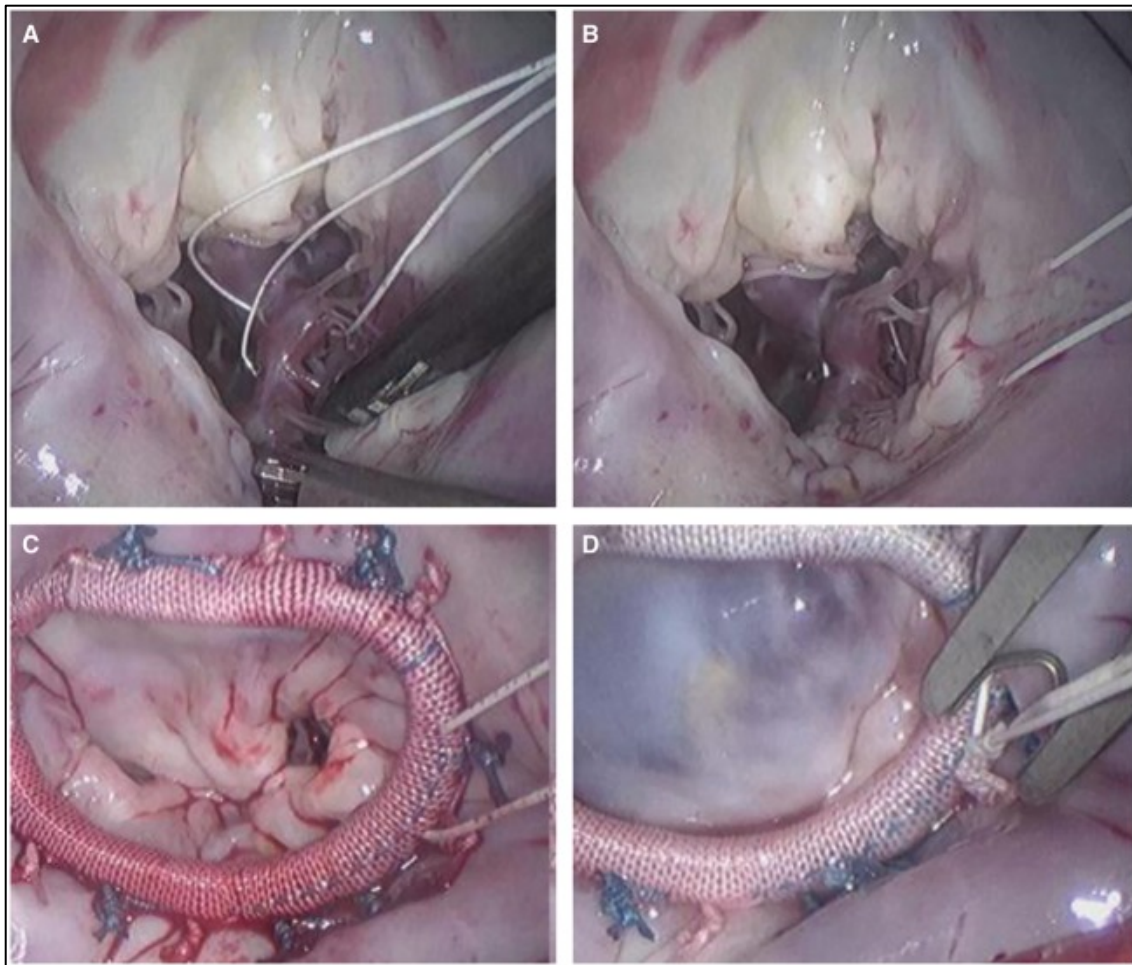


Abbildung 11: Schritte der standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR) – A) Durchstechen der Ursprünge der Papillarmuskeln mit 3-0 PTFE-Nähten. B) Durchstechen des posterioren Aspekts des Mitralklappenanulus mit den PTFE-Nähten. C) Standartmäßige Anuloplastie D) Knoten der PTFE-Nähte auf dem Anuloplastierung unter Füllung des Ventrikels mit Kardioplegielösung und fortlaufendem Zug (Girdauskas et al., 2017).

Bei Patient\*innen mit begleitender relevanter sekundärer TI erfolgte zudem eine Trikuspidalklappenanuloplastie. Bei entsprechender Indikation wurden begleitende Operationsschritte, wie bspw. eine Vorhofflimmerablation, der Verschluss des linken Vorhofohrs, sowie der Verschluss von PFO oder ASD ergänzt. Vor Verschluss des linken Atriums erfolgte eine Wasserprobe zur Beurteilung des Rekonstruktionserfolgs. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde eine transösophageale, echokardiographische Kontrolle zur Überprüfung des Operationsergebnisses durchgeführt. Die Patient\*innen wurden zur weiteren postoperativen Überwachung auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt.

### 3.3 Statistische Methoden

Die statistische Analyse und graphische Exploration der Ergebnisse erfolgte unter Einsatz des Statistikprogramm *SPSS Statistics 29* (IBM, Armonk, New York, USA) im Januar 2024 mit der zum Zeitpunkt aktuellen Version.

Metrische Variablen wurden mit dem Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Nominale sowie ordinale Variablen wurden mit absoluten Zahlen und Prozentwerten angegeben. Metrische Variablen wurden mit graphischen Methoden und anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Zur Untersuchung der statistischen Signifikanz beim Vergleich von Variablen zwischen den Patientengruppen kamen die folgenden statistischen Standardtests zur Anwendung:

- **Chi-Quadrat-Test** für nominale und ordinale, unabhängige Variablen.
- **McNemar-Test** für nominale, verbundene Variablen.
- **Wilcoxon-Test** für ordinale, verbundene Variablen und metrische, verbundenen Variablen ohne Normalverteilung.
- **T-Test für unabhängige Stichproben** für metrische, unabhängige Variablen, mit Normalverteilung.
- **Mann-Whitney-U-Test** für metrische, unabhängige Variablen, ohne Normalverteilung.
- **T-Test für abhängige Stichproben** für metrische, verbundenen Variablen mit Normalverteilung.

Zuerst wurde die gesamte Patientenkohorte charakterisiert und relevante Kennzahlen bezüglich der Sicherheit der Operationsverfahren erhoben. Im Hinblick auf die Zielsetzung und Hypothesen der Studie erfolgte anschließend anhand der in Kapitel 3.1 genannten Parameter ein Vergleich zwischen den folgenden Subgruppen:

1. Alle Patient\*innen mit **aSMI** vs. alle Patient\*innen mit **vSMI**.
2. Alle Patient\*innen mit aSMI vs. Patient\*innen mit vSMI, welche eine **isolierte Ringanuloplastie** erhielten (vSMI-A).
3. Patient\*innen mit vSMI, welche eine **Ringanuloplastie mit** (vSMI-PMR) vs. **ohne PMR** (vSMI-A) erhielten.

Zur graphischen Darstellung wurden Tabellen und Balkendiagramme, sowie Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität und die Freiheit von unerwünschten

Ereignissen erstellt. Zur Untersuchung von mutmaßlichen Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität wurde eine Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Eine statistische Beratung zur Überprüfung des methodischen Vorgehens ist beim Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE erfolgt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2022 wurden 125 Patient\*innen identifiziert, welche den Einschlusskriterien entsprachen. Hiervon litten 62 Patient\*innen (49,6%) unter einer **aSMI** und 63 Patient\*innen (50,4%) unter einer **vSMI** (Kapitel 3.1, Abbildung 8). Im Median waren die Patient\*innen 66 (54-73) Jahre alt. Das weibliche Geschlecht überwog mit einem Anteil von 60% (Tabelle 2).

Tabelle 2: Demographische Daten - Gesamtkollektiv

Variable	Median (IQR) oder N
Alter (Jahre)	66 (54-73)
Weibliches Geschlecht	75 (60%)
Männliches Geschlecht	50 (40%)
Größe (cm)	172 (167-178)
Gewicht (kg)	75 (64-84)
Body-Maß-Index	25,1 (22,7-27,6)

Gemäß der Ätiologie der SMI waren Vorhofflimmern (64,8%), koronare Herzkrankheit (36,8%), dilatative Kardiomyopathien (32,8%) und ischämische Kardiomyopathien (27,2%) die häufigsten Komorbiditäten. Von den kardiovaskulären Risikofaktoren war die arterielle Hypertonie mit 54,4% am häufigsten, während Hyperlipidämie (22,4%), aktiver Nikotinabusus (20%) und Diabetes mellitus (10,4%) seltener vorlagen. Der Body-Maß-Index betrug 25,1 (22,5-27,6) und lag damit an der Grenze zur Übergewichtigkeit. Eine terminale Niereninsuffizienz im Sinne einer präoperativen Dialysepflichtigkeit lag bei 5 Patient\*innen (4%) vor. Der EKG-Befund zum Aufnahmezeitpunkt zeigte bei 61,6% der Patient\*innen einen Sinusrhythmus und bei

35,2% Vorhofflimmern. Insgesamt 103 Patient\*innen (82,4%) berichteten über Belastungs- oder Ruhedyspnoe, teilweise in Kombination mit weiteren Symptomen wie Brustenge oder -schmerzen, Palpitationen, Schwindel und Leistungsknick. 14 Patient\*innen (11,2%) waren asymptomatisch (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vorerkrankungen – Gesamtkollektivs

Variable		Median (IQR) oder N
EuroSCORE II (%)		2,0 (1,3-3,5)
STS PROM Score Mortality (%)		1,1 (0,7-1,4)
STS PROM Score Mortality & Morbidity (%)		7,1 (5,6-8,8)
Vorhofflimmern		81 (64,8%)
Schlaganfall in der Vorgeschichte		14 (11,2%)
Koronare Herzkrankheit		46 (36,8%)
Herzinfarkt in der Vorgeschichte		29 (23,2%)
Ischämische Kardiomyopathie		34 (27,2%)
Dilatative Kardiomyopathie		41 (32,8%)
Myokarditis in der Vorgeschichte		8 (6,4%)
Präoperative NYHA-Klasse	I	19 (15,2%)
	II	40 (32,0%)
	III	55 (44,0%)

	IV	11 (8,8%)
--	----	-----------

Abkürzungen: EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; STS PROM – Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk for Operative Mortality; NYHA – New York Heart Association.

Bei 98,4% der Patient\*innen wurde die SMI anhand des präoperativen TTE als mindestens mittelgradig und bei 76,8% als hochgradig klassifiziert. Etwas mehr als ein Drittel (37,6%) zeigte zusätzlich eine mindestens mittelgradige TI.

Tabelle 4: Verteilung von Klappenerkrankungen - Gesamtkollektiv

Variable		N
Schweregrad MI	Keine/Minimal	0
	Leicht	2 (1,6%)
	Mittel	27 (21,6%)
	Hoch	96 (76,8%)
TI (mindestens mittelgradig)		47 (37,6%)

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz, TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Alle Patient\*innen wurden elektiv über einen minimal-invasiven Zugangsweg operiert. Hierbei waren 48 (38,4%) isolierte Eingriffe an der Mitralklappe während bei 77 (61,6%) Patient\*innen ein konkomitanter Eingriff stattfand (Tabelle 5). Nur ein Eingriff (0,8%) wurde als Reoperation nach vorheriger CABG-Versorgung durchgeführt. Bei 113 Patient\*innen (90,4%) wurde die Arteria femoralis und bei 12 Patient\*innen (9,6%) die Arteria axillaris kanüliert. Eine zusätzliche venöse Kanülierung der Vena jugularis interna war bei 20 Patient\*innen (16%) notwendig. Alle Patient\*innen konnten nach der Operation ohne mechanische Kreislaufunterstützungssysteme auf die Intensivstation verlegt werden. Die mediane Schnitt-Naht-Zeit betrug 230 (191-290) Minuten, die mediane Zeitdauer an der Herz-Lungen-Maschine 162 (137-191) Minuten und die mediane Klemmzeit der Aorta 84 (73-103) Minuten.

Tabelle 5: Konkomitante operative Prozeduren – Gesamtkollektiv

Variable	N
Verschluss linkes Vorhofohr	66 (52,4%)
Vorhofflimmerablation	56 (44,8%)
Trikuspidalklappenrekonstruktion	26 (20,8%)
Verschluss eines PFO	5 (4%)
Verschluss eines ASD	1 (0,8%)
Verschluss einer Mitralklappen-Cleft	1 (0,8%)
Trikuspidalklappenersatz	1 (0,8%)

Abkürzungen: PFO – Persistierendes Foramen ovale; ASD – Atrium-Septum-Defekt; Cleft – Spalte.

Die Angaben zur Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sind in (Tabelle 6) zusammengefasst. Die Krankenhausmortalität betrug 0%. Postoperative Komplikationen, darunter Rethorakotomien (11,2%), postoperatives Nierenversagen mit Dialyse (6,4%), Rechtsherzversagen (0,8%), ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (6,4%), die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (2,4%) sowie eine intraoperative Läsion des Ramus circumflexus (0%) traten insgesamt in 21 Fällen (16,8%) auf.

Bei 68 Patient\*innen (54,4%) fand im Median nach 2 (0,54-4,4) Jahren eine Nachuntersuchung statt. In diesem Zeitraum traten **unerwünschte Ereignisse** bei 12 Patient\*innen (9,6%) auf. Die Erhebung der Mortalität erfolgte nach einem medianen Zeitraum von 4,6 (2,2-6,6) Jahren. Zu diesem Zeitpunkt ergab sich eine **Gesamtmortalität** von 11,5% (12 Patienten).

Tabelle 6: Zeitangaben zur Verweildauer, Nachsorgeuntersuchung und Mortalitätserhebung – Gesamtkollektiv

Variable	Median (IQR)
Verweildauer im Krankenhaus (Tage)	8 (7-11)
Verweildauer auf Intensivstation (Tage)	2 (2-4)
Beatmungszeit auf Intensivstation (Stunden)	5,2 (3,7-9,4)
Zeit bis zur Nachsorgeuntersuchung (Tage)	744 (198-1566)
Zeit bis zur Mortalitätserhebung (Tage)	1694 (794-2400)

## 4.2 Vergleich der Gruppen mit atrialer und ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

### 4.2.1 Präoperative Patientencharakteristika

Beim Vergleich der demographischen Daten der Gruppen mit **aSMI** (N=62) und **vSMI** (N=63) ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung mit einem erhöhten Frauenanteil von 69,4 % in der Gruppe mit aSMI im Gegensatz zu 50,8% in der Gruppe mit vSMI ( $p = 0,034$ ). Alter, Größe, Gewicht und BMI waren homogen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Demographische Daten – aSMI vs. vSMI

Variable	aSMI	vSMI	p-Wert
Alter (Jahre)	69 (58-74)	63 (54-72)	0,089
Weibliches Geschlecht	43 (69,4%)	32 (50,8%)	<b>0,034</b>

Männliches Geschlecht	19 (30,6%)	31 (49,2%)	
Größe (kg)	170 (165-178)	172 (168-178)	0,940
Gewicht (cm)	72 (64-84)	77 (64-86)	0,243
Body-Maß-Index	24,9 (22-27,5)	25,1 (23,1-28,4)	0,928

Bei der Analyse der Vorerkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf den Anteil von Patient\*innen mit koronarer Herzkrankheit, Herzinfarkt in der Vorgeschichte und ischämischer Kardiomyopathie mit einem höheren Anteil in der vSMI-Gruppe. Ebenso waren die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und aktiver Nikotinabusus hier häufiger vertreten. Demgegenüber wurde bei Patient\*innen mit aSMI öfters Vorhofflimmern im präoperativen EKG detektiert, während ein vorbekanntes Vorhofflimmern gleich häufig angegeben wurde. Anderweitige kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit waren homogen zwischen den Gruppen. Auch das perioperative Risiko, gemessen am EuroSCORE II und STS PROM Score, war vergleichbar (Tabelle 8).

Tabelle 8: Vorerkrankungen - aSMI vs. vSMI

Variable	aSMI	vSMI	p-Wert
EuroSCORE II (%)	2,1 (1,3-3,4)	2 (1,2-3,7)	0,928
STS PROM Score Mortality (%)	1,1 (0,7-1,4)	1 (0,7-1,6)	0,532
STS PROM Score Mortality & Morbidity (%)	7 (5,6-8,4)	6,9 (5,4-9,7)	0,930
Vorhofflimmern in der Vorgeschichte	44 (71%)	37 (58,7%)	0,152

Schlaganfall in der Vorgeschichte		7 (11,3%)	7 (11,1%)	0,975
Koronare Herzkrankheit		17 (27,4%)	29 (46%)	<b>0,031</b>
Klassifikation Koronare Herzkrankheit	1-Gefäß-KHK	10 (58,6%)	13 (44,8%)	<b>0,04</b>
	2-Gefäß-KHK	4 (23,5%)	3 (10,3%)	
	3-Gefäß-KHK	3 (17,6%)	13 (44,8%)	
Herzinfarkt in der Vorgeschichte		5 (8,1%)	24 (38,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
Ischämische Kardiomyopathie		11 (17,7%)	23 (36,5%)	<b>0,018</b>
Dilatative Kardiomyopathie		17 (27,4%)	24 (38,1%)	0,240
Myokarditis in der Vorgeschichte		2 (3,2%)	6 (9,5%)	0,150
Arterielle Hypertonie		35 (56,55)	33 (52,4%)	0,648
Diabetes mellitus		2 (3,2%)	11 (17,5%)	<b>0,009</b>
Hyperlipidämie		13 (21%)	15 (23,8%)	0,703
Aktiver Nikotinabusus		7 (11,3%)	18 (28,6%)	<b>0,016</b>
COPD		2 (3,2%)	7 (11,3%)	0,088
Präoperative Dialysepflichtigkeit		3 (4,8%)	2 (3,2%)	0,635

*Abkürzungen:* EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; STS PROM – Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality Score; NYHA – New York Heart Association; KHK – Koronare Herzkrankheit; COPD – Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung.

#### 4.2.2 Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter

Die präoperativen Laborwerte für Hämoglobin, Gesamtbilirubin, AST, ALT, INR, CK, CK-MB und Kreatinin waren in beiden Gruppen vergleichbar und normwertig, während sich Troponin I (aSMI: 8 (4-13) pg/ml vs. vSMI: 18 (8-30) pg/ml,  $p = 0,021$ ) und pro-BNP (aSMI: 1557 (892-2424) ng/l vs. vSMI: 1847 (786-3838) ng/l,  $p = 0,725$ ) erhöht zeigten.

Die präoperative TTE erbrachte die in Tabelle 9 dargestellten Befunde. Nennenswert ist der vergleichbare präoperative Schweregrad der SMI ( $p = 0,334$ ). Die LVEF war bei Patient\*innen mit vSMI leicht- bis mittelgradig reduziert ( $p < 0,001$ ) und der LVEDD grenzwertig erhöht ( $p = 0,013$ ). Das linke Atrium zeigte sich in beiden Gruppen hochgradig dilatiert ( $p = 0,221$ ) und auch eine pulmonalarterielle Hypertonie wurde ähnlich häufig festgestellt ( $p = 0,739$ ).

Tabelle 9: Präoperative TTE – aSMI vs. vSMI

Variable		aSMI	vSMI	p-Wert
Schweregrade MI	Keine/Minimal	0	0	0,334
	Leicht	2 (3,2%)	0	
	Mittel	14 (22,6%)	13 (20,6%)	
	Hoch	46 (74,2%)	50 (79,4%)	
TI (mind. mittelgradig)		27 (43,5%)	20 (31,7%)	0,145
LVEF (%)		53 (44-60)	40 (32-45)	<b>&lt; 0,001</b>
Pulmonalarterielle Hypertonie		32 (71,1%)	29 (74,4%)	0,739
Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)		34 (29-40)	37 (31-52)	0,145

LVEDD (mm)	54 (45-60)	58 (51-65)	0,122
TAPSE (mm)	20 (17-24)	20 (17-24)	0,956
Volumen des LA (ml)	81 (64-99)	89 (71-113)	0,487

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

#### 4.2.3 Perioperative Parameter

Bei den perioperativen Parametern zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung bezüglich des Anteils isolierter Mitralklappeneingriffe (aSMI: 37,1% vs. vSMI: 39,7%,  $p = 0,088$ ) und konkomitanter Prozeduren wie TKR (aSMI: 25,8% vs. vSMI: 15,5%,  $p = 0,468$ ), Vorhofflimmerablation (aSMI: 53,2% vs. vSMI: 36,5%,  $p = 0,06$ ) und Verschluss des linken Vorhofohrs (aSMI: 56,5% vs. vSMI: 49,2%,  $p = 0,417$ ). Die verwendeten Modelle und Größe des Anuloplastierings sind in (Tabelle 10) zusammengefasst. Die Aortenklammzeit war mit 79 (69-95) Minuten in der aSMI-Gruppe gegenüber 94 (77-105) Minuten in der vSMI-Gruppe signifikant kürzer ( $p = 0,015$ ). Die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (aSMI: 158 (129-191) Minuten vs. vSMI: 165 (145-193) Minuten,  $p = 0,324$ ) und die Schnitt-Naht-Zeit (aSMI: 225 (185-265) Minuten vs. vSMI: 250 (197-295) Minuten,  $p = 0,179$ ) waren vergleichbar.

Tabelle 10: Model und Größe Anuloplastierung – aSMI vs. vSMI

Variable	aSMI	vSMI	p-Wert
Physio II	14 (22,6%)	7 (11,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
IMR	18 (29%)	43 (68,3%)	
Memo 3D	19 (30,6%)	8 (12,7%)	

Sorin Sovering	0	1 (1,6%)	
Profile 3D	8 (12,9%)	4 (6,3%)	
HRT	3 (4,8%)	0	
Größe Anuloplastierung (mm)	30 (30-31)	30 (29-30)	0,310

*Physio II - Carpentier-Edwards Physio II, IMR - Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix, Memo 3D - Memo 3D ReChord, Profile 3D - Medtronic Profile 3D, Sorin Sovering - Sorin Sovering Mitral Ring, HRT – HRT Mitra Bridge.*

#### 4.2.4 Postoperative Parameter

Die postoperative TTE ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrads der SMI ( $p = 0,340$ ) oder TI ( $p = 0,664$ ). Der Großteil der Patient\*innen beider Gruppen (aSMI: 96,8% vs. vSMI: 92,1%,  $p = 0,034$ ) hatte höchstens noch eine leichtgradige MI. Bei Patient\*innen mit vSMI war die LVEF analog zum präoperativen Befund reduziert ( $p < 0,001$ ), während der LVEED - anders als im präoperativen Befund - signifikant größer war als in der aSMI-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Das linke Atrium war bei beiden Gruppen weiterhin hochgradig dilatiert (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Postoperative TTE – aSMI vs. vSMI*

Variable		aSMI	vSMI	p-Wert
Schweregrad MI	Keine/Milde	42 (67,7%)	34 (54%)	0,340
	Leicht	18 (29%)	24 (38,1%)	
	Mittel	2 (3,2%)	5 (7,9%)	
	Hoch	0	0	
TI (mind. mittelgradig)		18 (29,5%)	14 (22,2%)	0,664

LVEF (%)	49 (35-60)	36 (30-45)	<b>&lt; 0,001</b>
LVEDD (mm)	50 (42-52)	57 (53-66)	<b>&lt; 0,001</b>
TAPSE (mm)	13 (11-17)	14 (12-17)	0,095
Volumen des LA (ml)	77 (60-99)	80 (63-96)	0,649

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

#### 4.2.5 Verlaufsparmeter

Die mediane Krankenhausverweildauer lag bei 7 (7-9) Tagen für Patient\*innen mit aSMI und 8 (7-12) Tagen für Patient\*innen mit vSMI ( $p = 0,232$ ). Die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug 2 (1-4) Tage für Patient\*innen mit aSMI und 2 (2-5) Tage für Patient\*innen mit vSMI ( $p = 0,413$ ). Die Krankenhausmortalität lag bei 0%. Die Rate an postoperativen Komplikationen war mit 16,1% in der aSMI-Gruppe und 17,5% in der vSMI-Gruppe vergleichbar ( $p = 0,842$ ), ebenso wie deren Verteilung (Tabelle 12). Patient\*innen mit aSMI zeigten während des Aufenthaltes eine numerisch höhere Rate an perioperativem Vorhofflimmern (aSMI: 62,9% vs. vSMI: 46%,  $p = 0,058$ ) und waren zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant seltener im Sinusrhythmus (aSMI: 58,1% vs. vSMI: 77,8%,  $p = 0,018$ ).

Tabelle 12: Verteilung von postoperativen Komplikationen – aSMI vs. vSMI

Variable	aSMI	vSMI	p-Wert
Rethorakotomie	7 (11,3%)	7 (11,1%)	0,975
Postoperative Dialysepflichtigkeit	2 (3,2%)	6 (9,5%)	0,150
Rechtsherzversagen	1 (1,6%)	0	0,311

Low-Cardiac-Output-Syndrom	3 (4,8%)	5 (7,9%)	0,479
Postoperative Schrittmacherimplantation	2 (3,2%)	1 (1,6%)	0,550

#### 4.2.6 Nachsorgeparameter

In der aSMI-Gruppe fand bei 54,8%, in der vSMI-Gruppe bei 69,8% der Patient\*innen eine Nachsorgeuntersuchung statt. Hierbei zeigte sich in der echokardiographischen Kontrolluntersuchung bei 20,5% der Patient\*innen mit aSMI eine mindestens mittelgradige Rekurrenz der MI im Vergleich zu 29,6% der Patient\*innen mit vSMI ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 12). Die LVEF war in der vSMI-Gruppe weiterhin reduziert mit 35 (25-47)% im Vergleich zu 50 (39-55)% ( $p = 0,005$ ) in der aSMI-Gruppe und der LVEDD war weiterhin verbreitert mit 57 (51-68) mm (vSMI) bzw. grenzwertig erhöht mit 51 (45-56) mm (aSMI) ( $p = 0,012$ ). Die Symptomatik der Patient\*innen gemäß NYHA-Klassifikation war vergleichbar (aSMI: 33,3% NYHA III/IV vs. vSMI: 35% NYHA III/IV,  $p = 0,186$ ).

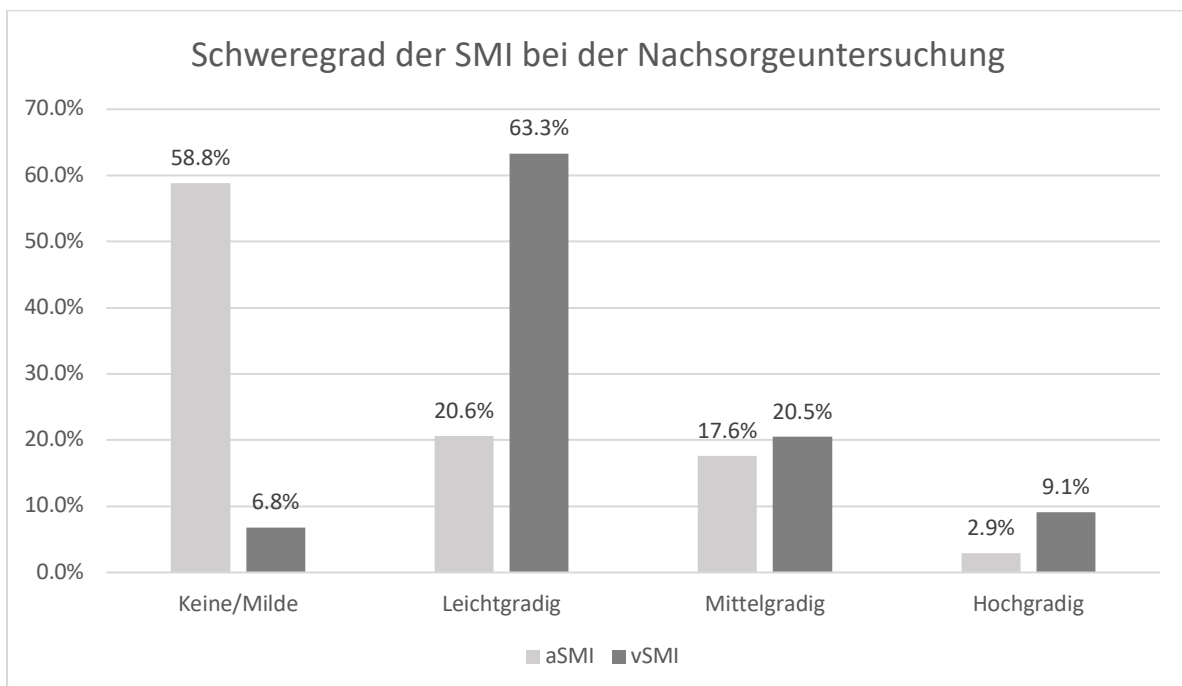


Abbildung 12: Schweregrad der MI bei der Nachsorgeuntersuchung – aSMI vs. vSMI

In der aSMI-Gruppe betrug die Rate unerwünschter Ereignisse 6,5% im Vergleich zu 15,9% in der vSMI-Gruppe ( $p=0,095$ ). Die Gesamtmortalität zeigte sich mit 18,4% ( $N=9$ ) für Patient\*innen mit vSMI gegenüber 5,5% ( $N=3$ ) für Patient\*innen mit aSMI dreifach erhöht ( $p = 0,028$ , Log Rank Test = 0,041) (Abbildung 13).

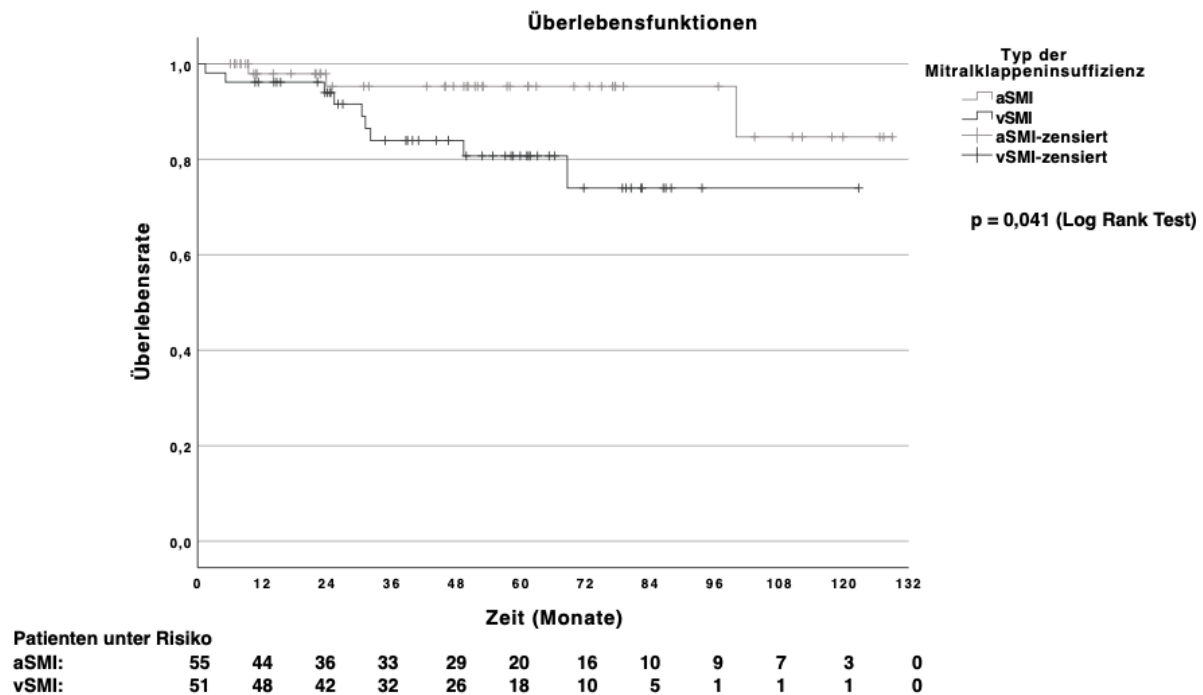


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – aSMI vs. vSMI

### 4.3 Vergleich der isolierten Ringanuloplastie bei atrialer und ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

#### 4.3.1 Patientencharakteristika

Alle 62 Patient\*innen mit **aSMI** erhielten eine MKR durch isolierte Ringanuloplastie. Darüber hinaus wurde bei 30 von 63 Patient\*innen (47,6%) mit **vSMI** eine isolierte Ringanuloplastie ohne PMR durchgeführt (**vSMI-A**) (Kapitel 3.1, Abbildung 8).

Bezüglich der demographischen Daten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Analog zum Vergleich der aSMI-Gruppe und der gesamten vSMI-Gruppe, berichteten die Patient\*innen der vSMI-A-Subgruppe häufiger von einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte ( $p < 0,001$ ), Diabetes mellitus ( $p = 0,007$ ) und aktivem Nikotinkonsum ( $p = 0,011$ ). Bezüglich ischämischer und dilatativer Kardiomyopathien zeigten sich

keine signifikanten Unterschiede und auch die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren sowie bekanntes Vorhofflimmern waren gleich verteilt (Tabelle 13). Im präoperativen EKG wurde Vorhofflimmern häufiger bei Patient\*innen mit aSMI detektiert (aSMI: 50% vs. vSMI-A: 20%,  $p = 0,006$ ).

Tabelle 13: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen - aSMI vs. vSMI-A

Variable	aSMI	vSMI-A	p-Wert
Alter (Jahre)	69 (58-74)	63 (54-69)	0,158
Weibliches Geschlecht	43 (69,4%)	18 (60%)	0,374
Body-Maß-Index	24,9 (22-27,5)	24,2 (22,2-26,6)	0,824
EuroSCORE II (%)	2,1 (1,3-3,4)	1,7 (1-3,3)	0,824
STS PROM Score (%)	1,1 (0,7-1,4)	1 (0,6-1,3)	0,505
Vorhofflimmern in der Vorgeschichte	44 (71%)	17 (56,7%)	0,174
Koronare Herzkrankheit	17 (27,4%)	13 (43,3%)	0,127
Herzinfarkt in der Vorgeschichte	5 (8,1%)	11 (36,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
Ischämische Kardiomyopathie	11 (17,7%)	7 (23,3%)	0,526
Dilatative Kardiomyopathie	17 (27,4%)	10 (33,3%)	0,559

Abkürzungen: EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; STS PROM – Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

### 4.3.2 Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter

Mit Ausnahme von Troponin I (aSMI: 8 (4-13) pg/l vs. vSMI-A: 20 (8-39) pg/l,  $p = 0,094$ ) und pro-BNP (aSMI: 1557 (892-2424) ng/l vs. vSMI-A: 1597 (322-3579) ng/l,  $p = 0,847$ ) lagen die präoperativ Laborparameter innerhalb des Referenzbereiches.

Die präoperative TTE ergab einen vergleichbaren Schweregrad der SMI ( $p = 0,466$ ). Auch für eine relevante TI, die LVEF, den systolischen pulmonalarteriellen Druck, den LVEDD und das Volumen des linken Atriums ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 14).

Tabelle 14: Präoperative TTE – aSMI vs. vSMI-A

Variable		aSMI	vSMI-A	p-Wert
Schweregrade MI	Keine/Minimal	0	0	0,466
	Leicht	2 (3,2%)	0	
	Mittel	14 (22,6%)	5 (16,7%)	
	Hoch	46 (74,2%)	25 (83,3%)	
TI (mind. mittelgradig)		27 (43,5%)	13 (33,4%)	0,221
LVEF (%)		53 (44-60)	44 (39-60)	0,266
Pulmonalarterielle Hypertonie		32 (71,1%)	14 (73,7%)	0,141
Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)		34 (29-40)	37 (31-40)	0,382
LVEDD (mm)		54 (45-60)	57 (50-59)	0,498
TAPSE (mm)		20 (17-24)	21 (17-25)	0,798

Volumen des LA (ml)	81 (64-99)	84 (68-109)	0,615
---------------------	------------	-------------	-------

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

### 4.3.3 Perioperative Parameter

In der aSMI-Gruppe fanden 37,1% und in der vSMI-A-Subgruppe 40,0% der Operationen als isolierte Eingriffe an der Mitralklappe statt ( $p = 0,788$ ). Auch Art und Verteilung der konkomitanten Prozeduren stellten sich homogen dar. Die Schnitt-Naht-Zeit, HLM-Zeit und Aortenklemmzeit waren vergleichbar (Tabelle 15). Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Model ( $p = 0,361$ ) und Größe ( $p = 0,936$ ) der verwendeten Annuloplastieringe.

Tabelle 15: Operative Zeitangaben – aSMI vs. vSMI-A

Variable	aSMI	vSMI-A	p-Wert
Schnitt-Naht-Zeit (Minuten)	255 (185-265)	227 (191-295)	0,938
HLM-Zeit (Minuten)	158 (129-191)	166 (127-209)	0,266
Aortenklemmzeit (Minuten)	79 (69-95)	86 (69-103)	0,554

Abkürzungen: HLM – Herz-Lungen-Maschine.

### 4.3.4 Postoperative Parameter

In der postoperativen TTE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrads der SMI und der Häufigkeit von relevanten TIs. Mit 96,7% (aSMI) bzw. 93,3% (vSMI-A) hatte der Großteil der Patient\*innen höchstens noch eine leichtgradige MI ( $p = 0,246$ ) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Postoperative TTE – aSMI vs. vSMI-A

Variable		aSMI	vSMI-A	p-Wert
Schweregrad MI	Keine/Milde	42 (67,7%)	15 (50%)	0,246
	Leicht	18 (29%)	13 (43,3%)	
	Mittel	2 (3,2%)	2 (6,7%)	
	Hoch	0	0	
TI (mind. Mittelgradig)		18 (29,5%)	7 (33,3%)	0,518
LVEF (%)		49 (35-40)	41 (33-50)	<b>0,012</b>
LVEDD (mm)		50 (42-52)	52 (47-59)	0,430
TAPSE (mm)		13 (11-17)	14 (12-17)	0,155
Volumen des LA (ml)		77 (60-99)	73 (58-96)	0,998

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

#### 4.3.5 Verlaufparameter

Die mediane Verweildauer im UHZ (aSMI: 7 (7-9) Tage vs. vSMI-A: 8 (7-12) Tage,  $p = 0,946$ ) und auf der Intensivstation (aSMI: 2 (1-4) Tage vs. vSMI-A: 3 (2-5) Tage,  $p = 0,121$ ) sowie die postoperative Beatmungszeit (aSMI: 5 (3,7-8,7) Std. vs. vSMI-A: 6,5 (3,5-10) Std.,  $p = 0,311$ ) waren vergleichbar. Auch bezüglich der Gesamtrate postoperativer Komplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede (aSMI: 16,1% vs. vSMI-A: 16,7%,  $p = 0,948$ ). Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass bei Patient\*innen der vSMI-A-Subgruppe häufiger eine postoperative Dialyse durchgeführt wurde (aSMI:

3,2% vs. vSMI-A: 16,7%,  $p = 0,023$ ). Die Verteilung von Rethorakotomien (aSMI: 7 (11,3%) vs. vSMI-A: 3 (11,3%),  $p = 0,852$ ), postoperativem Rechtsherzversagen (aSMI: 1 (1,6%) vs. vSMI-A: 0,  $p = 0,484$ ) und Low-Cardiac-Output-Syndromen (aSMI: 3 (4,8%) vs. vSMI: 1 (3,3%),  $p = 0,740$ ) war homogen.

#### 4.3.6 Nachsorgeparameter

Für 54,8% der Patient\*innen mit aSMI und 53,3% der Patient\*innen mit vSMI-A waren Nachsorgeparameter verfügbar. Im Hinblick auf Rekurrenz und Schweregrad der SMI zeigten sich die Ergebnisse aus Abbildung 14. Die Rekurrenzzrate einer mindestens mittelgradigen MI betrug demnach 20,5% in der aSMI-Gruppe bzw. 37,5% in der vSMI-A-Subgruppe ( $p = 0,003$ ).

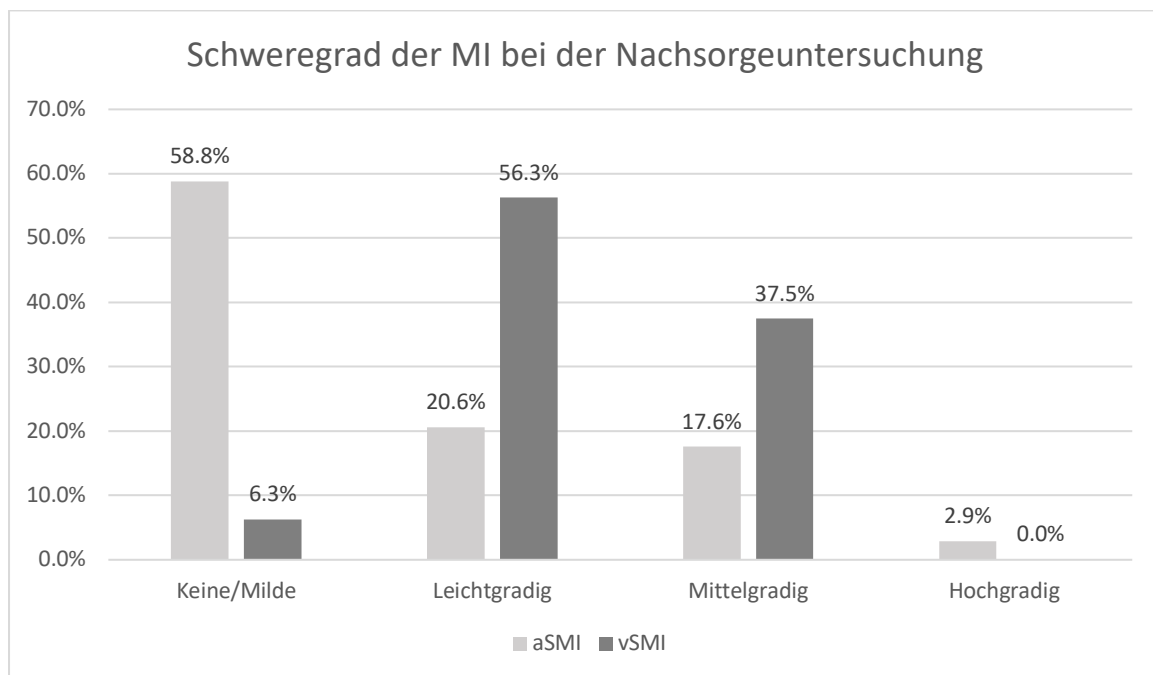


Abbildung 14: Schweregrad der MI bei der Nachsorgeuntersuchung – aSMI vs. vSMI-A.

Die weiteren TTE-Parameter sind in (Tabelle 17) zusammengefasst. Nennenswert ist der numerisch höhere Anteil relevanter TIs ( $p = 0,119$ ) sowie die leicht bis mittelgradig reduzierte LVEF in der vSMI-Subgruppe ( $p = 0,118$ ). Weiterhin wurde bei beiden Gruppen häufig eine pulmonalarterielle Hypertonie festgestellt ( $p = 0,234$ ). Der LVEDD lag an der Grenze des Normbereichs ( $p = 0,894$ ).

Tabelle 17: TTE bei Nachsorge – aSMI vs. vSMI-A

Variable	aSMI	vSMI-A	p-Wert
TI (mind. mittelgradig)	6 (17,6%)	6 (49%)	0,119
LVEF (%)	50 (39-55)	42 (30-50)	0,165
Pulmonalarterielle Hypertonie	10 (47,6%)	7 (77,8%)	0,234
Syst. pulmonalarterieller Druck (mmHg)	30 (25-36)	34 (33-40)	0,236
LVEDD (mm)	51 (45-56)	52 (48-69)	0,894
TAPSE (mm)	18 (16-20)	16 (13-21)	0,807
Volumen des LA (ml)	64 (62-100)	79 (63-91)	0,427

Abkürzungen: TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

Die Einschätzung der Symptomatik nach NYHA war homogen (aSMI: 33,3 % NYHA III/IV vs. vSMI: 42,9% NYHA III/IV,  $p = 0,384$ ) und Vorhofflimmern wurde mit 35,5% (aSMI) und 46,7% (vSMI-A) gleich häufig detektiert ( $p = 0,466$ ). Für die Gesamtmortalität zeigte sich ein Trend mit 5,5% in der aSMI-Gruppe gegenüber 17,4% in der vSMI-A-Subgruppe ( $p = 0,093$ ). Die Rate unerwünschter Ereignisse war statistisch gesehen gleich (aSMI: 4 (6,5%) vs. vSMI-A: 4 (13,3%),  $p = 0,272$ ). Dies verdeutlicht auch die dargestellte Kaplan-Meier-Kurve mit einem p-Wert von 0,277 im Log Rank Test (Abbildung 15). Die genauere Analyse ergab eine Reoperation an der Mitralklappe (25%), eine Reoperation an der Trikuspidalklappe (25%), einen Kombinationseingriff an beiden Klappen (25%) sowie eine TEER (25%) in der aSMI-Gruppe. Hingegen fand bei der Subgruppe mit vSMI-A eine Reoperation an der Mitralklappe (25%), eine LVAD-Implantation (25%) und zwei Herz-transplantationen statt (50%).

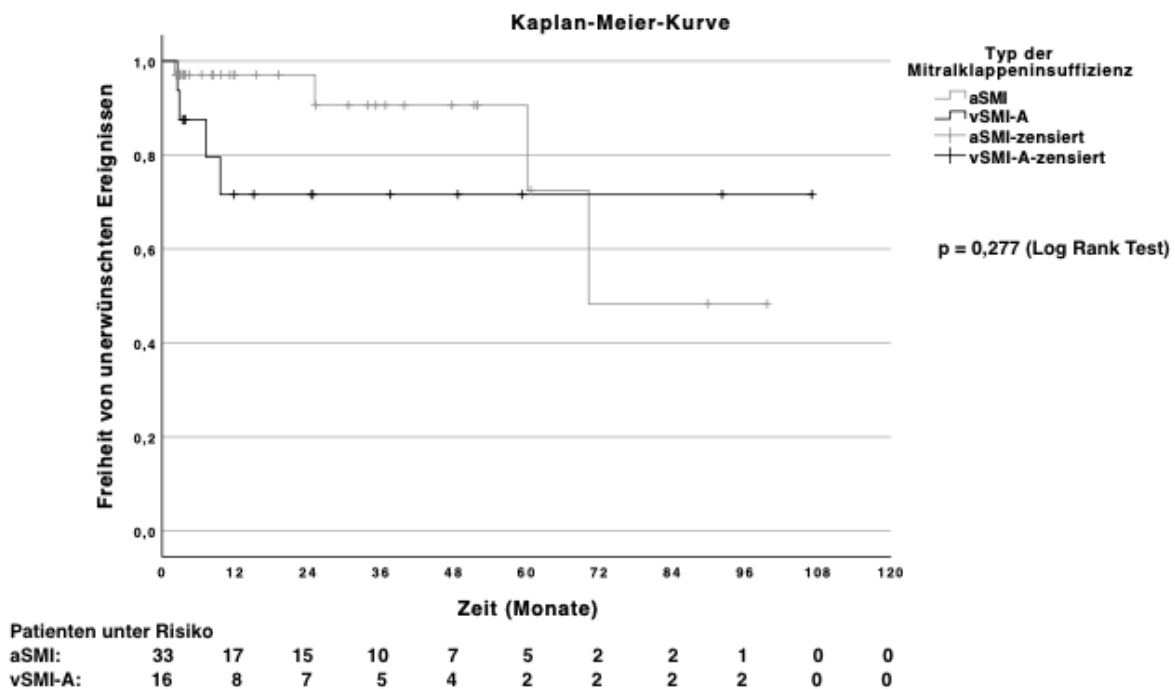


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse – aSMI vs. vSMI-A

#### 4.4 Vergleich der isolierten Ringanuloplastie gegenüber Ringanuloplastie und ergänzender standardisierter Papillarmuskelrepositionierung bei ventrikulärer, sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

##### 4.4.1 Patientencharakteristika

Von 63 Patient\*innen mit vSMI erhielten 33 Patient\*innen (52,4%) eine MKR durch Ringanuloplastie und ergänzende standardisierte PMR (Kapitel 3.1, Abbildung 8). Die Subgruppen mit (**vSMI-PMR**) und ohne PMR (**vSMI-A**) ähnelten sich hinsichtlich Geschlechterverteilung ( $p = 0,163$ ) und Alter ( $p = 0,895$ ). Der BMI lag mit 26,4 (23,9-28,9) in der vSMI-PMR-Subgruppe im Bereich der Übergewichtigkeit ( $p = 0,032$ ). Patient\*innen dieser Subgruppe hatten auch signifikant häufiger eine ischämische Kardiomyopathie ( $p = 0,038$ ). Der Anteil dilatativer Kardiomyopathien ( $p = 0,458$ ) und vorbekannten Vorhofflimmerns ( $p = 0,751$ ) war vergleichbar (Tabelle 18). Auch bezüglich der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Art der Symptome ( $p = 0,230$ ) und deren Schweregrad nach NYHA ( $p = 0,916$ ) waren homogen.

Tabelle 18: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen - vSMI-A vs. vSMI-PMR

Variable	vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
Alter (Jahre)	63 (54-69)	64 (53-72)	0,895
Weibliches Geschlecht	18 (60%)	14 (42,4%)	0,163
Body-Maß-Index	24,2 (22,2-26,6)	26,4 (23,9-28,9)	<b>0,032</b>
EuroSCORE II (%)	1,7 (1-3,3)	2,2 (1,5-4)	0,254
STS PROM Score (%)	1 (0,6-1,3)	1 (0,7-2,2)	0,914
Vorhofflimmern in der Vorgeschichte	17 (56,7%)	20 (60,6%)	0,751
Koronare Herzkrankheit	13 (43,3%)	16 (48,5%)	0,682
Herzinfarkt in der Vorgeschichte	11 (36,7%)	13 (39,4%)	0,824
Ischämische Kardiomyopathie	7 (23,3%)	16 (48,5%)	<b>0,038</b>
Dilatative Kardiomyopathie	10 (33,3%)	14 (42,4%)	0,458

Abkürzungen: EuroSCORE II – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; STS – Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality.

#### 4.4.2 Präoperative Labor- und Echokardiographieparameter

Die präoperativen Laborwerte zeigten sich normwertig und vergleichbar mit Ausnahme von Troponin I (vSMI-A: 20 (8-39) pg/l vs. vSMI-PMR: 15 (9-25) pg/l,  $p = 0,927$ ) und pro-BNP (vSMI-A: 1597 (322-3579) ng/l vs. vSMI-PMR: 1849 (1179-3934) ng/l,  $p = 0,731$ ), welche oberhalb der Referenzbereiche lagen.

Die Befunde der präoperativen TTE sind in Tabelle 19 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Restriktion des vorderen Segels der Mitralklappe mit einem höheren Anteil in der vSMI-PMR-Subgruppe (vSMI-A: 6,7%, vs. vSMI-PMR: 27,3%  $p = 0,031$ ). Für diese Subgruppe mit PMR zeigte sich die LVEF zudem mittelgradig reduziert mit 35 (29-40) % gegenüber einer leichtgradigen Reduktion mit 44 (39-69) % für die Subgruppe ohne PMR ( $p < 0,003$ ). Davon abgesehen waren die Befunde homogen. Alle Patient\*innen hatten eine mindestens mittelgradige und 83,3% (vSMI-A) bzw. 75,2% (vSMI-PMR) eine hochgradige SMI. Bei zwei Drittel der Patient\*innen beider Subgruppen wurde eine pulmonalarterielle Hypertonie festgestellt. Der LVEDD ( $p = 0,365$ ) war grenzwertig und das Volumen des linken Atriums ( $p = 0,149$ ) deutlich erhöht.

Tabelle 19: Präoperative TTE – vSMI-A vs. vSMI-PMR

Variable		vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
Schweregrad MI	Keine/Milde	0	0	0,458
	Leicht	0	0	
	Mittel	5 (16,7%)	8 (24,2%)	
	Hoch	25 (83,3%)	25 (75,2%)	
Restriktion des hinteren Segels		30 (100%)	32 (97%)	0,336
Restriktion des vorderen Segels		2 (6,7%)	9 (27,3%)	<b>0,031</b>
TI (mind. mittelgradig)		13 (33,4%)	7 (21,2%)	0,059
LVEF (%)		44 (39-60)	35 (29-40)	<b>0,009</b>
Pulmonalarterielle Hypertonie		14 (73,7%)	15 (75%)	0,925

Systolischer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	37 (31-40)	39 (31-54)	0,745
LVEDD (mm)	57 (50-59)	59 (55-68)	0,365
TAPSE (mm)	21 (17-25)	19 (16-24)	0,818
Volumen des Linken Atriums (ml)	84 (68-109)	97 (71-114)	0,149

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

#### 4.4.3 Perioperative Parameter

In 40% (vSMI-A) bzw. 39,4% (vSMI-PMR) der Fälle wurde ein isolierter Mitralklappeneingriff durchgeführt ( $p = 0,961$ ). Konkomitante Eingriffe wie Verschlüsse des linken Vorhofohrs (43,3% vs. 54,5%,  $p = 0,374$ ), Vorhofflimmerablation (36,7% vs. 36,4%,  $p = 0,980$ ) und Verschlüsse von PFOs (6,7% vs. 3,3%,  $p = 0,257$ ) waren homogen verteilt zwischen den Gruppen. In der vSMI-PMR-Subgruppe wurde zu 90% ein IMR-Ring mit einem signifikant kleinerem Durchmesser gegenüber der vSMI-A-Subgruppe verwendet (vSMI-A: 30 (28-32) mm vs. vSMI-PMR: 28 (28-30),  $p = 0,030$ ) (Tabelle 20). Die Schnitt-Naht-Zeit (vSMI-A: 227 (191-295) Minuten vs. vSMI-PMR: 285 (205-295) Minuten,  $p = 0,159$ ), HLM-Zeit (vSMI-A: 166 (127-209) Minuten vs. vSMI-PMR 165 (148-185) Minuten,  $p = 0,895$ ) sowie Aortenklemmzeit (vSMI-A: 86 (69-108) Minuten vs. vSMI-PMR: 96 (81-104) Minuten,  $p = 0,446$ ) waren vergleichbar.

Tabelle 20: Model Anuloplastierung – vSMI-A vs. vSMI-PMR

Variable	vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
Physio II	5 (16,7%)	2 (6,1%)	<b>0,002</b>
IMR	13 (43,3%)	30 (90,9%)	

Memo 3D	7 (23,3%)	1 (3%)	
Sorin Sovering	1 (3,3%)	0	
Profile 3D	4 (13,3%)	0	

*Physio II - Carpentier-Edwards Physio II, IMR - Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix, Memo 3D - Memo 3D ReChord, Profile 3D - Medtronic Profile 3D, Sorin Sovering - Sorin Sovering Mitral Ring, HRT – HRT Mitra Bridge.*

#### 4.4.4 Postoperative Parameter

Die postoperative TTE ergab einen vergleichbaren Schweregrad der SMI zwischen den Subgruppen ( $p = 0,683$ ). Hierbei waren 93,3% (vSMI-A) bzw. 90,9% (vSMI-PMR) der Patient\*innen frei von einer relevanten SMI. Auch die weiteren Befunde zeigten sich homogen und ohne signifikante Unterschiede oder Trends (Tabelle 21).

*Tabelle 21: Postoperative TTE – vSMI-A vs. vSMI-PMR*

Variable		vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
Schweregrad MI	Keine/Milde	15 (50%)	19 (57,6%)	0,683
	Leicht	13 (43,3%)	11 (33,3%)	
	Mittel	2 (6,7%)	3 (9,1%)	
	Hoch	0	0	
TI (mind. mittelgradig)		7 (33,3%)	7 (21,2%)	0,346
LVEF (%)		41 (33-50)	34 (25-40)	0,251
LVEDD (mm)		52 (47-59)	58 (55-68)	0,615
TAPSE (mm)		14 (12-17)	14 (11-17)	0,995

Volumen des LA (ml)	73 (58-96)	86 (69-96)	0,617
---------------------	------------	------------	-------

Abkürzungen: MI – Mitralklappeninsuffizienz; TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

#### 4.4.5 Verlaufsparemeter

In der vSMI-A-Subgruppe betrug die mediane Krankenhausverweildauer 8 (7-12) und in der vSMI-PMR-Subgruppe 9 (7-12) Tage ( $p = 0,367$ ). Die Verweildauer auf der Intensivstation lag bei 3 (2-5) (vSMI-A) bzw. 2 (2-3) (vSMI-PMR) Tagen ( $p = 0,167$ ).

Die Rate postoperativer Komplikationen war für beide Subgruppen vergleichbar mit 16,7% (vSMI-A) gegenüber 18,2% (vSMI-PMR,  $p = 0,874$ ) und deren Verteilung zeigte sich homogen (Tabelle 22). In beiden Subgruppen befand sich der Großteil der Patient\*innen bei der Entlassung im Sinusrhythmus (vSMI-A: 76,7% vs. vSMI-PMR: 78,8%,  $p = 0,840$ ).

Tabelle 22: Postoperative Komplikationen - vSMI-A vs. vSMI-PMR

Variable	vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
Rethorakotomie	3 (10%)	4 (12,1%)	0,789
Schrittmacherimplantation	0	1 (3%)	0,336
Postoperative Dialyse	5 (16,7%)	1 (3%)	0,066
Rechtsherzversagen	0	0	-
Low-Cardiac-Output-Syndrom	1 (3,3%)	4 (12,1%)	0,197

#### 4.4.6 Nachsorgeparameter

Für die betrachteten Subgruppen waren bei 53,3% der Patient\*innen mit vSMI-A und für 84,8% der Patient\*innen mit vSMI-PMR Nachsorgeparameter verfügbar. Bezüglich Rekurrenz und Schweregrad der SMI ergaben sich die in Abbildung 16 dargestellten Befunde. Demnach lag die Rekurrenzzrate einer mindestens mittelgradigen MI bei 37,5% für die vSMI-A-Subgruppe und 25% für die vSMI-PMR-Subgruppe ( $p = 0,108$ ). Insgesamt zeigten sich bezüglich des Schweregrads der MI keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,311$ ). Auch die Einschätzung der Symptomatik nach NYHA war vergleichbar ( $p = 0,655$ ).

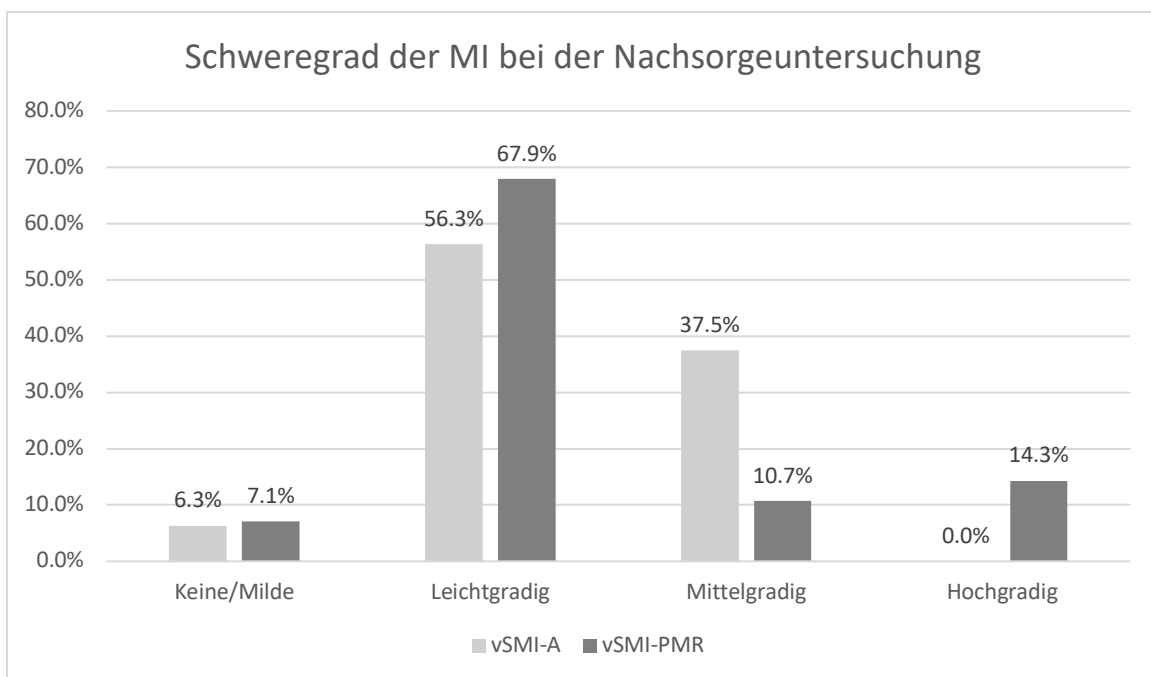


Abbildung 16: Schweregrad der MI bei Nachsorge – vSMI-A vs. vSMI-PMR.

Die übrigen TTE-Parameter ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die LVEF war leichtgradig (vSMI-A) bzw. mittelgradig (vSMI-PMR) reduziert ( $p = 0,656$ ) und das linke Atrium bei beiden deutlich dilatiert ( $p = 1$ ). Der LVEDD zeigte sich grenzwertig (vSMI-A) bzw. leichtgradig (vSMI-PMR) erhöht ( $p = 0,219$ ) und beim Großteil der Patient\*innen wurde eine pulmonalarterielle Hypertonie festgestellt ( $p = 0,756$ ) (Tabelle 23).

Tabelle 23: TTE bei Nachsorge – vSMI-A vs. vSMI-PMR

Variable	vSMI-A	vSMI-PMR	p-Wert
TI (mind. mittelgradig)	6 (40%)	6 (22,2%)	0,565
LVEF (%)	42 (30-50)	35 (25-44)	0,656
Pulmonalarterielle Hypertonie	7 (77,8%)	13 (72,2%)	0,756
Syst. pulmonalarterieller Druck (mmHg)	34 (33-40)	33 (31-40)	1
LVEDD (mm)	52 (48-69)	61 (55-68)	0,219
TAPSE (mm)	16 (13-21)	17 (14-19)	0,744
Volumen des LA (ml)	79 (63-91)	75 (63-99)	1

Abkürzungen: TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz; LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE – Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion; LA – linkes Atrium.

Die Gesamtmortalität war vergleichbar mit 17,4% in der Subgruppe ohne PMR gegenüber 19,2% in der Subgruppe mit PMR ( $p = 0,868$ ). Gleiches gilt für die Rate unerwünschter Ereignisse mit 13,3% (vSMI-A) und 18,2% (vSMI-PMR) ( $p = 0,599$ ). Dies verdeutlicht auch die aufgeführte Kaplan-Meier-Kurve mit einem p-Wert von 0,457 im Log-Rank-Test (Abbildung 17). Dabei fand in der vSMI-A-Subgruppe eine Reoperation an der Mitralklappe (25%), eine LVAD-Implantation (25%) und zwei Herztransplantationen (50%) statt. In der vSMI-PMR-Subgruppe gab es drei Reoperationen an der Mitralklappe (60%) und zwei CABG-Versorgungen (40%). Für die Verteilung ergab sich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,518$ ).

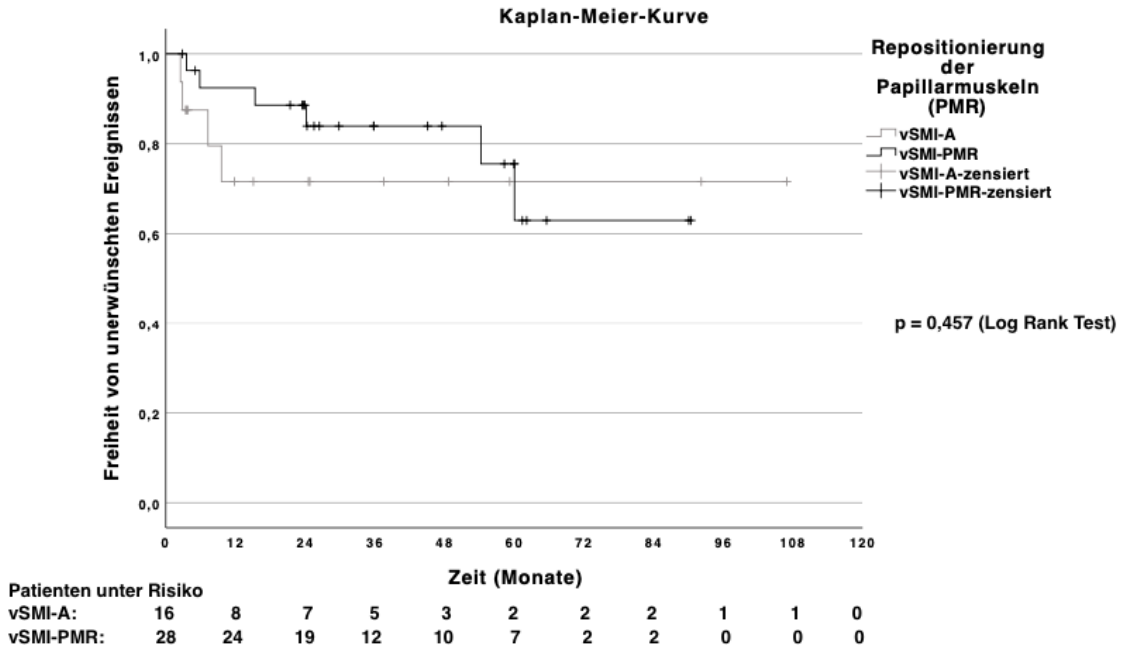


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse - vSMI-A vs. vSMI-PMR.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 5.1.1 Hypothese I

Die endoskopische Mitralklappenrekonstruktion ist als sichere Alternative zur konventionellen Operation via medianer Sternotomie etabliert und mit einer Reduktion des Gewebetraumas, verbesserter Wundheilung, niedrigeren Komplikationsraten und kürzerer Krankenhausverweildauer, bei vergleichbarer Effektivität, assoziiert (Hawkins et al., 2018, Chitwood et al., 1997).

**Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben die Schlussfolgerung, dass die operativen, endoskopischen Therapieverfahren bei Patienten\*innen mit SMI sicher angewendet werden können.**

Gemäß der perioperativen Risikoeinschätzung (via EuroScore II, STS PROM Score) gehörten die eingeschlossenen Patienten\*innen zur Gruppe mit niedrigem Risiko (Nashef et al., 1999, Vahanian et al., 2021, Balan et al., 2017). Trotz des hohen Anteils prognoserelevanter Grunderkrankungen wie KHK, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Vorhofflimmern sowie ischämische und dilatative Kardiomyopathien, gab es keinen Todesfall innerhalb des stationären Aufenthaltes. Die Operationszeiten waren vergleichbar mit denen anderer Zentren (Wagner et al., 2024, Balogh et al., 2020, Li and Wei, 2023, Hirji et al., 2022). Die Aortenklammzeit lag deutlich unter dem als kritischen Wert angesehenen 150 Minuten (Nissinen et al., 2009) und es traten keine relevanten intraoperativen Komplikationen auf. Zudem war die Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation vergleichbar mit denen nach MIC-MKR bei PMI (Pausch et al., 2023a).

Die Rate postoperativer Komplikationen war mit denen anderer Studien vergleichbar, wohingegen die Krankenhausmortalität geringer ausfiel (Wagner et al., 2024, Balogh et al., 2020, Li and Wei, 2023, Hirji et al., 2022). Die leicht erhöhte Rate perioperativer Rethorakotomien von 11,2% war hauptsächlich auf perioperativer Pleuraergüsse zur Drainageanlage zurückzuführen und nicht etwa bedingt durch akute Nachblutungen mit Perikardtamponade. Weitere lebensbedrohliche Komplikationen wie RHV, Low-Cardiac-Output-Syndrom und postoperative Dialyse traten deutlich seltener auf.

Erwähnenswert ist, dass zur rein endoskopischen Therapie der ischämischen vSMI ohne begleitende Myokardrevaskularisation zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien existieren, die einen direkten Vergleich ermöglichen. Anders als die vorliegenden Ergebnisse ergaben Studien mit Einschluss von konventionell-offenen Verfahren eine höhere Rate intra- und postoperativer Komplikationen und teilweise auch eine längere Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation (Petrus et al., 2019, Deferm et al., 2019).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur sprechen die Ergebnisse insgesamt für eine verlässliche Patientenselektion, die standardisierten Abläufe und die Expertise der Chirurg\*innen am UHZ Hamburg. Die sichere Umsetzung der operativen endoskopischen Verfahren bei Patient\*innen mit SMI und entsprechenden Grunderkrankungen ist somit gewährleistet. Obwohl sie zu keinem Todesfall geführt haben, ist eine weitere Reduktion der postoperativen Komplikationsrate, insbesondere der Rate perioperativer Drainageanlagen, wünschenswert und Ziel weiterer Untersuchungen.

### **5.1.2 Hypothese II**

Sowohl die aSMI als auch vSMI sind unabhängig von ihrer Genese mit einer erhöhten Patientenmorbidity sowie -mortality assoziiert (Kagiyama et al., 2020, Abe et al., 2018, Goliash et al., 2018, Sannino et al., 2017, Rossi et al., 2011, Vallejo Garcia et al., 2021), wobei diesbezügliche Unterschiede beider Kollektive Gegenstand aktueller Forschung sind.

**Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben die Schlussfolgerung, dass sich die Patient\*innen mit aSMI und vSMI hinsichtlich Demographie, Vorerkrankungen und perioperativer Prognose unterscheiden.** Verdeutlicht wird dies anhand der mehr als dreifach erhöhten Gesamtmortality der Patient\*innen mit vSMI (18,4%) gegenüber den Patient\*innen mit aSMI (aSMI: 5,5%;  $p = 0,028$ ) im medianen Nachbeobachtungs-zeitraum von 4,4 Jahren.

Bei der Analyse der demographischen Daten fiel ein signifikant höherer Frauenanteil und ein Trend zum höheren Alter der Patient\*innen mit aSMI auf. Mögliche Erklärungen hierfür ergeben sich aus ihrer Ätiologie. Einerseits haben Frauen eine

höhere Lebenserwartung, andererseits ist Vorhofflimmern die häufigste Ursache einer aSMI und eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Kagiyama et al., 2020, Deferm et al., 2019).

Während KHK und ischämische Kardiomyopathien gemäß ihrer Ätiologie häufiger in der Gruppe der vSMI-Patient\*innen zu finden war, verdeutlicht der hohe Anteil von Vorhofflimmern und dilatativen Kardiomyopathien in beiden Gruppen die pathophysiologischen Überschneidungen der Krankheitsentitäten. So führen Kardiomyopathien jeglicher Entität langfristig neben der ventrikulären Dilatation auch zur Vorhofdilatation und können Vorhofflimmern begünstigen. Gleichzeitig kann eine aSMI (bspw. bedingt durch atriale Umbauprozesse im Rahmen von chronischem Vorhofflimmern) durch die linksventrikuläre Volumenbelastung in einer valvulären Kardiomyopathie mit konsekutiver vSMI resultieren. Zusätzlich ist Vorhofflimmern auch eine häufige Komorbidität bei Patient\*innen mit koronarer Herzkrankheit und ischämischer Kardiomyopathie (Uno et al., 2021, Asgar et al., 2015, Nickenig et al., 2013). Gemäß der Ätiologie der koronaren Herzkrankheit gab es in der vSMI-Gruppe einen größeren Anteil der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und aktivem Nikotinkonsum.

Trotz der unterschiedlichen Vorerkrankungen und Gesamtmortalität fielen die präoperativen Risikoscores in beiden Gruppen vergleichsweise niedrig aus. Dies ist am ehesten auf die Patientenselektion der Patient\*innen mit vSMI zurückzuführen. Zudem wurden Patient\*innen mit höhergradigen, relevanten Koronarstenosen mit Indikation zur simultanen Bypass-Operation ausgeschlossen.

Der präoperative Schweregrad der SMI war für beide Gruppen vergleichbar, wobei der Anteil mittelgradiger SMIs auffallend ist, da sie nach den ESC/EACTS-Leitlinien keine eindeutige Operationsindikation darstellen (Vahanian et al., 2021). Hierbei gilt es zu bedenken, dass die echokardiographische Schweregradeinschätzung der SMI maßgeblich von Vor- und Nachlast zum Untersuchungszeitpunkt abhängig ist. Mögliche Einflussfaktoren sind Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt, körperliche Aktivität und eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (Grayburn et al., 2014). Als ausgewiesenes Herzklappenzentrum mit entsprechender Expertise und hohen Fallzahlen wurde die Indikation zur Therapie der SMI aufgrund der fortbestehenden Beschwerdesymptomatik trotz optimierter medikamentöser Therapie hier frühzeitig

gestellt, um einen Circulus Vitiosus aus SMI, linksventrikulärer Volumenbelastung und fortschreitender Linksherzdilatation zu vermeiden (Li and Wei, 2023, Nickenig et al., 2013). Zu betonen ist hierbei die unabdingbare individualisierte Patientenelektion durch ein interdisziplinäres Heart Team.

Erwartungsgemäß zeigten beide Gruppen eine ausgeprägte Dilatation des linken Atriums. Die linksventrikuläre Pumpfunktion, gemessen an der LVEF, war nur in der vSMI-Gruppe leicht- bis mittelgradig reduziert und der linke Ventrikel präsentierte sich gemessen an einem erhöhten LVEDD dilatiert (Lang et al., 2015). Als Ausdruck der Volumenbelastung wurde beim Großteil der Patient\*innen eine pulmonalarterielle Hypertonien und eine laborchemische Erhöhung des pro-BNP festgestellt. Als Zeichen der chronischen Myokardschädigung hatten Patient\*innen mit vSMI zudem eine relevante Toptoninämie (Nickenig et al., 2013). Zusammengenommen deuten neben den niedrigen Risikoscores auch die echokardiographischen Befunde auf einen frühen Operationszeitpunkt, noch vor einer Dekompensation der Linksherzinsuffizienz, hin (Nickenig et al., 2013, Li and Wei, 2023).

Die perioperativen Parameter wie der Anteil konkomitanter Eingriffe, die Operationszeiten, intraoperative und postoperative Komplikationen, Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, die Krankenhausmortalität und auch die postoperative Echokardiographie präsentierten sich ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Nachuntersuchung bei der vSMI-Gruppe eine höhere Rekurrenzrate einer relevanten MI und ein Trend zu häufigeren Reoperationen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse sind folgende Faktoren mögliche Ursachen für die schlechtere Prognose der Patient\*innen mit vSMI:

- männliches Geschlecht
- erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (insb. Diabetes mellitus und aktiver Nikotinkonsum)
- erhöhte Prävalenz von KHK und ischämischen Kardiomyopathien
- reduzierte Linksherzfunktion (Reduktion der LVEF und Erhöhung des LVEDD)
- erhöhte Rate der Rekurrenz der SMI

Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse der einzelnen Faktoren war aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht konklusiv. Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ergab jedoch eine hohe Übereinstimmung.

Hirji et al. verglichen retrospektiv eine aSMI- (N = 94) und vSMI-Kohorte (N = 84) und stellten eine Gesamtmortalität von 10% (aSMI) bzw. 23,6% (vSMI) ( $p = 0,04$ ) im medianen Zeitraum von 5 Jahren fest. Signifikante Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika ergaben sich ebenfalls beim männlichen Geschlecht, Diabetes mellitus, HFrEF, LVEF und LVEDD und zusätzlich auch beim Alter. Circa ein Fünftel der Patient\*innen erhielten statt einer MKR einen Mitralklappenersatz ( $p = 0,320$ ) (Hirji et al., 2022).

In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie mit 90 aSMI-Patient\*innen und 288 vSMI-Patient\*innen zeigte sich eine Gesamtmortalität von 16% (aSMI) gegenüber 29% (vSMI) ( $p = 0,010$ ). Die multivariate Cox-Regressions-Analyse ergab ein HR von 1,66 (1,03 - 2,66;  $p = 0,038$ ) für die vSMI-Gruppe. Unabhängige prognoserelevante Faktoren waren Alter, Vorhofflimmern, erhöhtes pro-BNP, LVEDD und Volumen des linken Atriums (Okamoto et al., 2021).

### 5.1.3 Hypothese III

Die pathophysiologischen Überlegungen zur Genese der aSMI legen nahe, dass sie effektiv mittels einer Ringanuloplastie therapiert werden kann (Uno et al., 2021, Deferm et al., 2019, Wagner et al., 2024, Balogh et al., 2020).

**Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben die Schlussfolgerung, dass die endoskopische, chirurgische Therapie mittels isolierter Ringanuloplastie bei der aSMI haltbarer ist als bei der vSMI.** Dies ist insbesondere an den unterschiedlichen Rekurrenzzraten einer relevanten MI in der Nachuntersuchung erkennbar (aSMI: 20,6% vs. vSMI-A: 36,4%,  $p = 0,003$ ).

Die Patientencharakteristika der beiden Subgruppen, welche mittels isolierter Anuloplastie behandelt wurden, zeigten sich homogener als beim Vergleich der Gesamtgruppen, wobei ein signifikanter Unterschied nur bei Myokardinfarkten in der Vorgeschichte bestand.

Auch hier ergab die präoperative Echokardiographie einen vergleichbaren Schweregrad der SMI, der linksventrikuläre Pumpfunktion und Dilatation. Dies ist mutmaßlich ebenfalls auf die Patientenselektion zur MIC-MKR und speziell zur isolierten Ringanuloplastie in der vSMI-Gruppe zurückzuführen. Des Weiteren könnte auch die geringere Fallzahl (N = 30) bei der Subgruppenanalyse eine Rolle gespielt haben. Die Beobachtung passt zur Vermutung, dass die Patient\*innen mit vSMI zu einem frühen Zeitpunkt in der Krankheitsprogression operiert wurden. Sie wird auch durch die vergleichbaren präoperativen pro-BNP-Werte gestützt. Zusätzlich könnten pathophysiologische Überschneidungen und die hieraus resultierenden Ungenauigkeiten bei der Klassifizierung des SMI-Subtypen einen Einfluss gehabt haben (Uno et al., 2021). Insgesamt sprechen die Befunde jedoch für vergleichbare präoperative Ausgangsbedingungen.

Die perioperativen Parameter, wie der Anteil konkomitanter Eingriffe, Modell und Größe des Anuloplastierings, die Operationszeiten und intraoperative Komplikationsraten waren vergleichbar, sodass die unterschiedlichen Rezidivraten hierdurch nicht erklärbar sind. Ebenso ergab die postoperative Echokardiographie einen vergleichbar niedrigen Anteil residueller SMIs zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. In der vSMI-A-Subgruppe war die LVEF zu diesem Zeitpunkt - anders als präoperativ - signifikant reduziert und der LVEDD zeigte einen Trend zur Vergrößerung. Zusammengenommen sind dies Hinweise auf eine schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion, möglicherweise aufgrund einer ausgeprägteren Linksherzdilatation (Lang et al., 2015). Bei Patient\*innen mit vSMI ist der linke Ventrikel vorgeschädigt und kann die perioperative Belastung (Volumengabe, ionotrope Substanzen, Wundheilung) schlechter kompensieren (Nickenig et al., 2013, Asgar et al., 2015). Trotzdem wurde ein vergleichbares postoperatives Akutergebnis erzielt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse sind mögliche Faktoren für die erhöhte Rezidivrate in der vSMI-A-Subgruppe:

- Die verursachende Grunderkrankungen (insb. ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte)
- Die kardiale Pumpfunktion (reduzierte LVEF und erhöhter LVEDD unter Belastung)

- Ein Fortschreiten der ursächlichen ventrikulären Grunderkrankung, was zu einer Verstärkung der Segelrestriktion in der vSMI-A-Subgruppe im Verlauf führt

Pathophysiologisch ist es nachvollziehbar, dass ein Fortschreiten von linksventrikulären Umbauprozesse bei ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie die Haltbarkeit der isolierten Ringanuloplastie negativ beeinflussen (Kuwahara et al., 2006, Shiota et al., 2011, Gelsomino et al., 2008, Magne et al., 2009, Asgar et al., 2015, Deferm et al., 2019). Zur weiteren Einordnung der Ergebnisse wären die Analyse spezieller echokardiographischer Tenting-Parameter wie Tenting-Höhe und -Fläche hilfreich (Pausch et al., 2022).

Petrus et al. untersuchten anhand eines Patientenkollektivs mit vSMI (N = 261) die Rekurrenz einer SMI nach Ringanuloplastie und CABG-Versorgung retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren. Sie konnten nicht nur zeigen, dass die Rekurrenz mit einer erhöhten Mortalität einherging (Kapitel 2.5.3), sondern identifizierten mittels multivariater Analyse auch unabhängige Prädiktoren für die Rekurrenz selbst. Darunter waren: Das weibliche Geschlecht, ein ST-Hebungsinfarkt in der Vorgeschichte, eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (>120 ms), ein höherer präoperativer Schweregrad der SMI und eine Erhöhung des LVESVI als Zeichen der Linksherzdilatation (Petrus et al., 2019). Dies ist passend zu der Annahme, dass fortschreitende, linksventrikuläre Umbauprozesse mit zunehmender Dilatation des linken Ventrikels maßgeblich zur Rekurrenz der SMI beitragen.

Kron et al. entwickelten auf Basis der Daten aus der prospektiven, multizentrischen CTNS-Studie (Kapitel 2.5.3) ein Model zur Vorhersage einer mindestens mittelgradigen Rekurrenz einer vSMI im Zeitraum von 2 Jahren (N = 119). Beim Vergleich der Gruppen mit und ohne Rekurrenz identifizierten sie 10 Faktoren, die in das Model integriert wurden (Alter, BMI, Geschlecht, Ethnizität, EROA, basales Ventrikulaneurysma, NYHA, Ventrikularrhythmie, CABG und PCI in der Vorgeschichte) (Kron et al., 2015).

Bezüglich der Reinterventionsraten innerhalb der beiden Subgruppen zeigt die Kaplan-Meier-Analyse einen kreuzenden Kurvenverlauf ohne signifikante Unterschiede. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass in der vSMI-A-Subgruppe alle Reinterventionen bereits innerhalb eines Jahres postoperativ stattfanden. Bei der aSMI waren sie über

6 Jahre verteilt, was ein Hinweis auf eine bessere Haltbarkeit der isolierten Anuloplastie in der aSMI-Gruppe sein könnte. Zudem zeigte sich, dass in der aSMI-Gruppe drei Eingriffe an der Mitralklappe selbst stattfanden, während das in der vSMI-A-Subgruppe nur bei einem Eingriff der Fall war. Es wurde zusätzlich eine LVAD-Implantation und zwei Herztransplantationen durchgeführt. Insgesamt stützten auch diese Ergebnisse die Annahme, dass die fortschreitende Linksherzdilatation bei Kardiomyopathie zur Rekurrenz der vSMI beiträgt.

Passend hierzu stellten die Autoren der CTNS-Studie für die ischämische vSMI eine deutlich höhere Rekurrenzrate von 58,8% nach zwei Jahren fest. Anders als in der vorliegenden Studie, wurden nur Patient\*innen mit schwerere vSMI untersucht und ein Teil der Patient\*innen erhielt eine Myokardrevaskularisation (Goldstein et al., 2016, Acker et al., 2014).

#### **5.1.4 Hypothese IV**

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse hinsichtlich subannulärer Korrekturmethode wurde auch beim untersuchten vSMI-Patientenkollektiv ein positiver Einfluss der PMR auf die Haltbarkeit der Ringanuloplastie erwartet (Pausch et al., 2021, Pausch et al., 2022, Pausch et al., 2023b).

**Die dargestellten Ergebnisse erlauben jedoch nur eingeschränkte Schlussfolgerungen zum Einfluss der PMR, da sich Hinweise auf einen Selektionsbias hin zu einer fortgeschritteneren Linksherzdilatation und Restriktion der Mitralklappensegel in der vSMI-PMR-Subgruppe ergaben.** Nichtsdestotrotz wurde ein vergleichbares postoperatives Akut- und Langzeitergebnis erzielt und die PMR scheint keinen negativen Einfluss auf die Operationszeiten, Komplikationsraten und Verweildauern gehabt zu haben.

Trotz vergleichbarer Kohortengrößen und perioperativer Patientencharakteristika, zeigte sich sowohl akut postoperativ als auch im Nachbeobachtungszeitraum keine signifikante Reduktion der Rekurrenzrate, der Reinterventionenrate oder der Gesamtmortalität für die vSMI-PMR-Subgruppe.

Bei Betrachtung der präoperativen Echokardiographiebefunde zeigte sich eine signifikant eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (mittelgradig vs. leichtgradig) und ein höherer Anteil von Restriktion des vorderen Mitralklappensegels in der vSMI-PMR-Subgruppe. Die Analyse der Patientencharakteristika ergab zudem ein signifikant größeren Anteil ischämischer Kardiomyopathien. Auch der größere Anteil hochgradiger vSMIs bei der Nachuntersuchung und die Durchführung von zwei CABG-Versorgungen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums bestätigen die Annahme, dass die PMR häufiger bei Patient\*innen mit fortgeschrittener linksventrikulärer Dilatation und Restriktion der Mitralklappensegel durchgeführt wurde.

Im Gegenzug scheint die PMR keinen negativen Einfluss auf die Operationszeiten, Komplikationsraten, Verweildauern im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie die Gesamtmortalität zu haben. Insbesondere die Aortenklammzeit betrug deutlich weniger als die als kritisch angesehenen 150 Minuten, was für eine gute Umsetzbarkeit und Standardisierbarkeit des Verfahrens spricht (Nissinen et al., 2009). Trotz einer schlechteren linksventrikulären Pumpfunktion mit ausgeprägter Restriktion der Mitralklappensegel konnte postoperativ und auch bei der Nachuntersuchung ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Neben einem numerischen Unterschied der Rezidivraten (37,5% in der vSMI-A-Subgruppe vs. 25% in der vSMI-PMR-Subgruppe;  $p = 0,108$ ) zeigt die Kaplan-Meier-Kurve, dass alle Reinterventionen in der vSMI-A-Subgruppe innerhalb des ersten Jahres postoperativ stattfanden, während sie in der vSMI-PMR-Gruppe über 5 Jahre verteilt waren. Möglicherweise wurde somit ein positiver Effekt auf die Haltbarkeit bei verstärktem Tethering erzielt. Aufgrund der geringen Fallzahl ist diese Vermutung statistisch jedoch nicht belegbar.

Ein möglicher zusätzlicher Nutzen der PMR wird bei noch höhergradiger vSMI und noch fortgeschrittenerer Linksherzdilatation deutlicher (Pausch et al., 2022). Der Einfluss einer simultanen CABG-Versorgung, welche zu 41,2% (PMR-Gruppe) bzw. 46,3% (Anuloplastie-Gruppe) in oben genannter Studie vorlag, ist bisher ungeklärt.

## 5.2 Diskussion der Methodik

Bei der abschließenden Betrachtung von Zielsetzung, Design und Durchführung der vorliegenden Studie werden Stärken und Schwächen deutlich, welche die Übertragbarkeit und Relevanz der Ergebnisse beeinflussen.

Datenerhebung und -analyse erfolgten retrospektiv, sodass naturgemäß keine Vollständigkeit erreicht werden konnte. Dies betrifft insbesondere die Nachsorgeparameter, was die Bewertung der Haltbarkeit der MKR erschwerte. Mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren sind die Ergebnisse als mittelfristig einzuordnen. Die Gesamtmortalität hingegen konnte nahezu vollständig erhoben werden. Auch die Vollständigkeit der präoperativen und perioperativen Parameter sowie der Verlaufparameter ist als hoch zu bewerten.

Gemäß dem Studiendesign erfolgte keine Randomisierung und Verblindung, sodass Confounding und Selektionsbias möglich und im Falle der PMR auch wahrscheinlich sind. Die Entscheidung zur Durchführung der PMR wurde auf Basis von präoperativen und intraoperativen Befunden durch die Chirurg\*innen getroffen. Die Indikationsstellung zur MKR erfolgte im interdisziplinären Heart Team. Daten zum direkten Vergleich mit OMT oder TEER-Verfahren wurden nicht erhoben, sodass hierzu keine Schlussfolgerungen gezogen werden konnten.

Die endoskopischen Verfahren wurden nach etablierten Standards von erfahrenen Herzchirurg\*innen durchgeführt. Anhand der Operationsberichte konnte eine detaillierte Analyse stattfinden. Dabei waren zusätzliche Eingriffe, welche einen Einfluss auf Sicherheit, Haltbarkeit und Prognose haben können, homogen zwischen den Patientengruppen.

Die Studie wurde an einem einzelnen Zentrum durchgeführt, was die Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen einschränkt. Es handelt sich hierbei um ein ausgewiesenes Herzklappenzentrum mit etablierten Standards für Diagnostik, Indikationsstellung, Operationsdurchführung und Nachsorgeuntersuchungen, gemäß den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (Vahanian et al., 2021).

Durch den langen Einschlusszeitraum von 10 Jahren konnte ein vergleichsweise großer Stichprobenumfang für die rein endoskopische, chirurgische Therapie der SMI erreicht werden. Insbesondere für die vSMI sind hier aktuell keine vergleichbaren

Studien verfügbar. Zudem ergab sich eine ausgeglichene Verteilung zwischen aSMI und vSMI sowie zwischen MKR mit und ohne PMR, was die Aussagekraft erhöht. Nachteile des langen Einschlusszeitraums sind Änderungen von Klassifikationskriterien und Therapierichtlinien sowie technische Neuerungen.

Für das verwendete Register wurden ausschließlich Routine-Parameter der klinischen Versorgung verwendet. Mögliche anderweitige relevante Faktoren (bspw. echokardiographische Tenting-Parameter der Mitralklappe) wurden nicht berücksichtigt.

Da die Klassifikation der SMI in aSMI und vSMI besonders entscheidend ist, wurden die präoperativen echokardiographischen Befunde zusätzlich von zwei unabhängigen ärztlichen Mitarbeitern des UHZ validiert. Sie erfolgte auf Basis von qualitativen und quantitativen Parametern. Da es für letztere aktuell keine einheitlichen Grenzwerte gibt, sind fehlerhafte Zuordnungen, insbesondere vor dem Hintergrund pathophysiologischen Gemeinsamkeiten v.a. in den frühen Krankheitsstadien, nicht gänzlich auszuschließen. Der Schweregrad der SMI ist zudem dynamisch (Grayburn et al., 2014).

Obwohl der Stichprobenumfang als vergleichsweise groß einzuordnen ist, ergaben sich Einschränkungen der statistischen Validität, insbesondere für die Kaplan-Meier-Kurven bei der Nachsorgeuntersuchung. Bei der Cox-Regressions-Analyse konnten aufgrund der niedrigen Ereigniszahl kein konklusives Ergebnis erzielt werden.

Zusammenfassend zeichnet sich die vorliegende Studie durch eine gute Aussagekraft bezüglich Charakterisierung und Prognose des Patientenkollektivs und der Subgruppen sowie die postoperative Effektivität der endoskopischen Therapieverfahren aus. Bezüglich der Haltbarkeit der MKR bei aSMI und vSMI ergaben sich deutliche Hinweise. Aussagen zum Einfluss der PMR auf die Effektivität der Ringanuloplastie bei vSMI waren aufgrund des Selektionsbias nur sehr eingeschränkt möglich. Stattdessen ergaben sich Rückschlüsse auf die Indikationsstellung der PMR durch die Chirurg\*innen am UHZ.

### 5.3 Ausblick

Durch die verlässliche Patientenselektion anhand einer interdisziplinären Heart-Team-Diskussion und die standardisierten Abläufe und Expertise an einem ausgewiesenen Herzklappenzentrum ist die sichere Umsetzung der endoskopischen, operativen Therapieverfahren bei Patient\*innen mit SMI gewährleistet. Unterschiede bezüglich Demographie, Vorerkrankungen und Prognose der Patient\*innen mit aSMI und vSMI wurden aufgezeigt und mögliche Faktoren hierfür identifiziert. Zudem wurden deutliche Hinweise erkennbar, dass die MIC-MKR mittels isolierter Ringanuloplastie bei aSMI haltbarer ist als bei vSMI. Für Beides scheinen die Grunderkrankungen, die mit Umbauprozessen und Dilatation des linken Ventrikels einhergehen, entscheidend zu sein. Aufgrund eines Selektionsbias konnte keine Überlegenheit der MIC-MKR durch Ringanuloplastie und PMR gegenüber der alleinigen Ringanuloplastie in der vSMI-Gruppe gezeigt werden. Trotz Hinweisen auf eine ausgeprägtere Segelrestriktion und linksventrikuläre Dilatation in der vSMI-PMR-Subgruppe, konnten hier vergleichbare Langzeitergebnisse erzielt werden.

Für die Therapie der SMI ist eine differenzierte Betrachtung der Subentitäten aSMI und vSMI erforderlich. Zur Entscheidungsfindung im Heart Team sind einheitliche Diagnosekriterien und Therapieempfehlungen notwendig, die auch die verschiedenartige Ätiologie (Vorhofflimmern, HFpEF, ischämische Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie) berücksichtigen. Das Spektrum der SMI reicht von einer isolierten Dilatation des Mitralklappenanulus (Typ-I-Mechanismus, aSMI) bis hin zur schwergradigen Segelrestriktion auf dem Boden linksventrikulärer Umbauprozesse (Typ-IIIb-Mechanismus, vSMI). Dazwischen existieren Mischformen, bei denen eine detaillierte echokardiographische Evaluation zur individuellen Therapieplanung unumgänglich ist. Insbesondere die Differenzierung der verschiedenen SMI-Subtypen sollte in zukünftigen Empfehlungen der ESC/EACTS aufgenommen werden, um eine bestmögliche Therapie für betroffene Patient\*innen zu gewährleisten.

Bei der PMI ist die MIC-MKR als chirurgisches Standardverfahren bereits etabliert. Patient\*innen mit SMI haben zwangsläufig prognoserelevante Grunderkrankungen und können daher ebenfalls vom minimal-invasiven Vorgehen profitieren. Dabei ist die endoskopische Therapie insbesondere für Patient\*innen mit aSMI und nicht-ischämischer vSMI relevant, bei denen i.d.R. kein konventionell-offener, chirurgischer

Zugangsweg notwendig ist. Neben prospektiven Registerstudien erscheint diesbezüglich auch ein direkter Vergleich mit den etablierten TEER-Verfahren erstrebenswert.

Zur Rolle der MIC-MKR und PMR bei ischämischer vSMI ohne begleitenden Myokardrevaskularisation existieren nur wenige, retrospektive Untersuchungen. Die Ergebnisse der prospektiven Untersuchungen an gemischten Kollektiven mit endoskopischen und konventionell-offenen Verfahren konnten einen Nutzen zeigen. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Prävalenz der ursächlichen Grunderkrankungen und dem relevanten Einfluss auf die Mortalität der Patient\*innen sind weitere Untersuchungen erstrebenswert.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Zusammenfassung auf Deutsch

**Einleitung:** Ein relevanter Anteil von Patient\*innen mit Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion sowie ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie entwickelt eine **sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (SMI)**. Anhand des dominierenden Pathomechanismus wird sie in eine **atriale (aSMI)** und eine **ventrikulären Form (vSMI)** subklassifiziert. Beide Formen sind unabhängige Mortalitätsprädiktoren. Evidenz und medizinischer Konsensus bezüglich der chirurgischen Therapieoptionen sind weniger eindeutig als bei der primären Mitralklappeninsuffizienz. Ziel dieser Dissertationsarbeit ist daher ein Vergleich der endoskopischen, chirurgischen Therapieverfahren im Hinblick auf deren Sicherheit, Effektivität und Haltbarkeit.

**Material und Methoden:** In diese monozentrische, retrospektive Registerstudie wurden 125 Patient\*innen mit SMI (davon 62 mit aSMI und 63 mit vSMI) eingeschlossen, bei denen am UHZ Hamburg, im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2022, eine endoskopische Mitralklappenrekonstruktion mittels **Ringanuloplastie** durchgeführt wurde. Bei 33 Patient\*innen mit vSMI wurde zudem ein ergänzendes subvalvuläres Verfahren, die sog. **standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR)**, angewendet. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 2 Jahre.

**Ergebnisse:** Das mediane Alter der Kohorte lag bei 66 Jahren mit einem EuroScore II von 2% und einem STS PROM Score von 1,1%. Intraoperativ gab es keine schwerwiegenden Komplikationen. Die Rate postoperativer Komplikationen betrug 11,2% mit einer Krankenhausmortalität von 0%. Bei einem vergleichbaren präoperativen und postoperativen Schweregrad war die Rezidivrate einer relevanten SMI nach 2 Jahren (aSMI: 20,5% vs. vSMI: 29,6%;  $p < 0,001$ ) sowie die Gesamtmortalität (aSMI: 5,5% vs. vSMI: 18,4%;  $p = 0,028$ ) in der vSMI-Gruppe signifikant erhöht. Eine erhöhte Rezidivrate ergab sich auch beim Vergleich der aSMI-Gruppe (20,5%) mit der vSMI-A-Subgruppe, welche eine isolierte Ringanuloplastie erhielt (37,5%;  $p = 0,003$ ). Beim Vergleich der vSMI-Subgruppen mit und ohne PMR konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Rezidiv und Mortalität festgestellt werden. Jedoch zeigte präoperativ ein größerer Anteil von Patient\*innen der vSMI-PMR-Subgruppe eine zusätzliche Restriktion des vorderen Mitralklappensegels (vSMI-A: 6,7%, vs. vSMI-PMR: 27,3%;  $p = 0,031$ ) sowie eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (vSMI-A: 44% vs. vSMI-PMR: 35%;  $p < 0,003$ ).

**Diskussion:** Die endoskopischen, chirurgischen Therapieverfahren können bei Patient\*innen mit SMI sicher angewendet werden. Dabei unterscheiden sich die Patient\*innen mit aSMI und vSMI deutlich hinsichtlich Demographie, Vorerkrankungen und Prognose. Zudem ist die Mitralklappenrekonstruktion mittels isolierter Ringanuloplastie bei der aSMI haltbarer. In der untersuchten Kohorte wurde die PMR bevorzugt bei Patient\*innen mit fortgeschrittenerer Linksherzdilatation und Restriktion der Mitralklappensegel durchgeführt. Nichtsdestotrotz konnte ein vergleichbares postoperatives Akut- und Langzeitergebnis erzielt werden und die PMR hatte keinen negativen Einfluss auf die Operationszeiten, Komplikationsraten und Verweildauern. Die individuelle Therapieplanung im Heart Team bleibt unabdingbar.

## 6.2 Zusammenfassung auf Englisch

**Introduction: Secondary mitral regurgitation (SMR)** develops frequently in patients with persisting atrial fibrillation, heart failure with preserved ejection fraction as well as ischemic and dilatative cardiomyopathy. It can be subclassified into an **atrial (aSMR)** and a **ventricular SMR (vSMR)**, according to the underlying pathomechanisms. Both types are independent predictors of mortality. Compared to primary mitral regurgitation, scientific evidence and medical consensus concerning surgical treatment options are less conclusive. Therefore, this study aims at analysing the endoscopic, surgical treatment options with regards to their safety, efficacy and durability.

**Material & Methods:** For this single-centre, retrospective registry trial a total of 125 patients with SMR (62 with aSMR and 63 with vSMR) were included. All patients underwent **endoscopic mitral valve repair by annuloplasty** at the University Heart and Vascular Center Hamburg between January 2012 and December 2022. Additionally, 33 patients with vSMR underwent **standardised papillary muscles relocation (PMR)**. The median follow-up period was 2 years.

**Results:** For the entire patient population the median age was 66 years with a EuroScore II of 2% and a STS PROM Score of 1,1%. No major complications were recorded during the surgery. The rate of postsurgical complications was 11,2% with no hospital mortality. When comparing the groups with aSMI and vSMI, an elevated recurrence rate of relevant SMR (aSMR: 20,5% vs. vSMR: 29,6%;  $p < 0,001$ ) as well as overall mortality (aSMR: 5,5% vs. vSMR: 18,4%;  $p = 0,028$ ) was evident, while the severity of SMR was similar between the groups before and after surgery. An increase in recurrence rate was also present when comparing the aSMI group (20,5%) with the vSMI A subgroup (37,5%;  $p = 0,003$ ), that received an annuloplasty alone. In contrast, there was no statistically significant difference concerning recurrence of SMR or mortality between the vSMI subgroups with and without PMR. However, more patients of the vSMI PMR subgroup showed restriction of the anterior mitral leaflet (vSMR A: 6,7%, vs. vSMR PMR: 27,3%;  $p = 0,031$ ) and a lower LVEF (vSMI-A: 44% vs. vSMI-PMR: 35%;  $p < 0,003$ ).

**Conclusions:** Endoscopic mitral valve repair can be safely performed in patients with SMR. Demography, underlying comorbidities and prognosis differ considerably among patients with aSMR and vSMR. Furthermore, mitral valve repair by isolated annuloplasty is more durable in patients with aSMR. PMR was more frequently used in patients with signs of progressive left ventricular dilatation and significant restriction of both mitral leaflets. Nevertheless short- and long-term outcomes were comparable and the additional procedure does not seem to affect complication rates, length of surgery or hospital stay. An interdisciplinary heart team discussion to determine the optimal treatment strategy for each individual patient is inevitable.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Amerikanische Gesellschaft für Kardiologie
AML	Anteriores Mitralklappensegel
ASD	Vorhofseptumdefekt
aSMI	Atriale sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
CABG	Koronararterielle Bypassoperation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
EACTS	Europäische Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EuroScore II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score II
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IQR	Interquartilsabstand
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVI	Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
MI	Mitralklappeninsuffizienz

MIC-MKR	Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NYHA-Klasse	Klassifikation der New York Heart Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PM	Papillarmuskel
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PML	Posteriores Mitralklappensegel
PMR	Versetzung der Papillarmuskeln
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
STS PROM Score	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality Score
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TEER	Interventionelle Mitralklappenrekonstruktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum (Hamburg)
vSMI	Ventrikuläre sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
3D-TEE	Dreidimensionale transösophageale Echokardiographie

## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Anatomie der Mitralklappe im physiologischen Zustand – A) "Chirurgischer Blick" auf die geschlossene Mitralklappe mit Bezeichnung der Segelsegmente (A1-A3 und P1-P3). B) Darstellung von linkem Atrium, linkem Ventrikel und Aorta in der Längsachse während der Systole bei geschlossener Mitralklappe und geöffneter Aortenklappe. Die Sattelform der Mitralklappe und ihre Verbindung zu den Papillarmuskeln über die Sehnenfäden ist erkennbar. PM – Papillarmuskel (Maréchaux et al., 2017). \_\_\_\_\_ 8
- Abbildung 2:** Carpentier-Klassifikation – Oben: Blick auf die insuffiziente Mitralklappe von atrial. Unten: Linker Ventrikel im Längsschnitt. Typ I – Normale Segelbewegung; Typ II - Exzessive Segelbewegung; Typ IIIa – Restriktive Segelbewegung in der Diastole; Typ IIIb – Restriktive Segelbewegung in der Systole (Leeb, 2018). \_\_\_\_\_ 9
- Abbildung 3:** Links – Pathophysiologie der aSMI bei Patienten\*innen mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). LV – Linker Ventrikel. LA – Linkes Atrium; Rechts – Echokardiographische Darstellung einer aSMI mit (rechts) und ohne (links) farbkodierter Duplexsonographie. Der zentrale Jet ist farbig im dilatierten linken Atrium dargestellt (Deferm et al., 2019). 10
- Abbildung 4:** Echokardiographische Darstellung einer vSMI - A) Darstellung von linkem Ventrikel (LV), linken Atrium (LA) und rechtem Ventrikel (RV). B) Darstellung der SMI als zentrales Regurgitationsjet in der farbcodierten Duplexsonographie. C) Darstellung relevanter Tethering-Parameter. Die kompetente Mitralklappe schließt auf Höhe der Mitralklappenebene (Annular Plane). Durch das Tethering kommt es zur zeltförmigen Aufspannung der Segel, was mit Hilfe der Tenting-Höhe (Tenting Hight) und D) Tenting-Fläche (Tenting Area) quantifiziert werden kann. AML: Vorderes Mitralklappensegel, PML: Hinteres Mitralklappensegel (Pausch et al., 2021). \_\_\_\_\_ 12
- Abbildung 5:** Gegenüberstellung der Pathomechanismen bei aSMI (links) und vSMI (rechts). MR – Mitralklappeninsuffizienz, LV - Linker Ventrikel, LA linkes Atrium (Uno et al., 2021). \_\_\_\_\_ 13
- Abbildung 6:** Meta-Analyse der späten Rekurrenz einer MI nach MKR durch Ringanuloplastie mit (A) bzw. ohne (B) verschiedene subvalvuläre Verfahren (OR: 0,27 (95% KI: 0,19-0,38),  $p < 0,001$ ) (Harmel et al., 2018). \_\_\_\_\_ 20

<b>Abbildung 7:</b> Kaplan-Meier-Analyse einer mindestens mittelgradigen Rekurrenz der Mitralklappeninsuffizienz (A) und dem kombinierten Endpunkt aus Rekurrenz oder Tod (B) nach Anuloplastie mit PMR (Study-Group) und ohne PMR (Control-Group) in Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren (Pausch et al., 2022).	21
<b>Abbildung 8:</b> Studiendesign – 125 Patient*innen entsprachen den Einschlusskriterien. Die SMI wurde bei 62 Patient*innen als atriale, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (aSMI) und bei 63 Patient*innen als ventrikuläre, sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (vSMI) klassifiziert. Bei 33 Patient*innen mit vSMI wurde eine Anuloplastie und ergänzend eine standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR) durchgeführt. MIC-MKR – minimalinvasive (endoskopische) Mitralklappenrekonstruktion.	24
<b>Abbildung 9:</b> Chirurgisches Setup – Einliegender Weichteilretraktor im 4. Interkostalraum. Unterhalb das über einen zusätzlichen Trokar eingeführte 3D-Endoskop. Das entsprechende intrathorakale Bild ist auf dem Monitor sichtbar (Pausch et al., 2023a).	27
<b>Abbildung 10:</b> Postoperatives Ergebnis des Hautschnitts nach endoskopischer Mitralklappenrekonstruktion – A) Submamärer Zugangsweg bei Frauen. B) Periareolärer Zugangsweg bei Männern (Pausch et al., 2023a).	28
<b>Abbildung 11:</b> Schritte der standardisierte Papillarmuskelrepositionierung (PMR) – A) Durchstechen der Ursprünge der Papillarmuskeln mit 3-0 PTFE-Nähten. B) Durchstechen des posterioren Aspekts des Mitralklappenannulus mit den PTFE-Nähten. C) Standardmäßige Anuloplastie D) Knoten der PTFE-Nähte auf dem Anuloplastierung unter Füllung des Ventrikels mit Kardioplegielösung und fortlaufenden Zug (Girdauskas et al., 2017).	29
<b>Abbildung 12:</b> Schweregrad der MI bei der Nachsorgeuntersuchung – aSMI vs. vSMI	43
<b>Abbildung 13:</b> Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – aSMI vs. vSMI	44
<b>Abbildung 14:</b> Schweregrad der MI bei der Nachsorgeuntersuchung – aSMI vs. vSMI-A	49
<b>Abbildung 15:</b> Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse – aSMI vs. vSMI-A	51
<b>Abbildung 16:</b> Schweregrad der MI bei Nachsorge – vSMI-A vs. vSMI-PMR	57
<b>Abbildung 17:</b> Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse - vSMI-A vs. vSMI-PMR	59

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Empfehlungen zur Therapie der SMI aus den aktuellen Leitlinie zur Therapie von Herzklappen-erkrankungen. CABG – Coronary Artery Bypass Graft, TEER – Transcatheter edge-to-edge Repair. COAPT-Kriterien – Patientencharakteristika der Studie „Cardiovascular Outcome Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation“: LVEF > 20%, LVESD < 70 mm, sPAP < 70 mmHg, keine mittel- oder hochgradige TI . Adaptiert aus (Vahanian et al., 2021).	14
<b>Tabelle 2:</b> Demographische Daten - Gesamtkollektiv	32
<b>Tabelle 3:</b> Vorerkrankungen – Gesamtkollektivs	33
<b>Tabelle 4:</b> Verteilung von Klappenerkrankungen - Gesamtkollektiv	34
<b>Tabelle 5:</b> Konkomitante operative Prozeduren – Gesamtkollektiv	35
<b>Tabelle 6:</b> Zeitangaben zur Verweildauer, Nachsorgeuntersuchung und Mortalitätserhebung – Gesamtkollektiv	36
<b>Tabelle 7:</b> Demographische Daten – aSMI vs. vSMI	36
<b>Tabelle 8:</b> Vorerkrankungen - aSMI vs. vSMI	37
<b>Tabelle 9:</b> Präoperative TTE – aSMI vs. vSMI	39
<b>Tabelle 10:</b> Model und Größe Anuloplastierung – aSMI vs. vSMI	40
<b>Tabelle 11:</b> Postoperative TTE – aSMI vs. vSMI	41
<b>Tabelle 12:</b> Verteilung von postoperativen Komplikationen – aSMI vs. vSMI	42
<b>Tabelle 13:</b> Patientencharakteristika und Vorerkrankungen - aSMI vs. vSMI-A	45
<b>Tabelle 14:</b> Präoperative TTE – aSMI vs. vSMI-A	46
<b>Tabelle 15:</b> Operative Zeitangaben – aSMI vs. vSMI-A	47
<b>Tabelle 16:</b> Postoperative TTE – aSMI vs. vSMI-A	47
<b>Tabelle 18:</b> TTE bei Nachsorge – aSMI vs. vSMI-A	50
<b>Tabelle 19:</b> Patientencharakteristika und Vorerkrankungen - vSMI-A vs. vSMI-PMR	52
<b>Tabelle 20:</b> Präoperative TTE – vSMI-A vs. vSMI-PMR	53
<b>Tabelle 21:</b> Model Anuloplastierung – vSMI-A vs. vSMI-PMR	54
<b>Tabelle 22:</b> Postoperative TTE – vSMI-A vs. vSMI-PMR	55
<b>Tabelle 23:</b> Postoperative Komplikationen - vSMI-A vs. vSMI-PMR	56
<b>Tabelle 24:</b> TTE bei Nachsorge – vSMI-A vs. vSMI-PMR	58

## 10 Literaturverzeichnis

- ABE, Y., AKAMATSU, K., ITO, K., MATSUMURA, Y., SHIMENO, K., NARUKO, T., TAKAHASHI, Y., SHIBATA, T. & YOSHIYAMA, M. 2018. Prevalence and Prognostic Significance of Functional Mitral and Tricuspid Regurgitation Despite Preserved Left Ventricular Ejection Fraction in Atrial Fibrillation Patients. *Circulation Journal*, 82, 1451-1458.
- ACKER, M. A., PARIDES, M. K., PERRAULT, L. P., MOSKOWITZ, A. J., GELIJNS, A. C., VOISINE, P., SMITH, P. K., HUNG, J. W., BLACKSTONE, E. H., PUSKAS, J. D., ARGENZIANO, M., GAMMIE, J. S., MACK, M., ASCHEIM, D. D., BAGIELLA, E., MOQUETE, E. G., FERGUSON, T. B., HORVATH, K. A., GELLER, N. L., MILLER, M. A., WOO, Y. J., D'ALESSANDRO, D. A., AILAWADI, G., DAGENAIS, F., GARDNER, T. J., O'GARA, P. T., MICHLER, R. E. & KRON, I. L. 2014. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 370, 23-32.
- ASGAR, A. W., MACK, M. J. & STONE, G. W. 2015. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, 65, 1231-1248.
- BALAN, P., ZHAO, Y., JOHNSON, S., ARAIN, S., DHOBLE, A., ESTRERA, A., SMALLING, R. & NGUYEN, T. C. 2017. The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardiol*, 29, 109-114.
- BALOGH, Z., MIZUKAMI, T., BARTUNEK, J., COLLET, C., BELES, M., ALBANO, M., KATBEH, A., CASSELMAN, F., VANDERHEYDEN, M., VAN CAMP, G., VAN PRAET, F. & PENICKA, M. 2020. Mitral Valve Repair of Atrial Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med*, 9.
- BARTKO, P. E., HEITZINGER, G., PAVO, N., HEITZINGER, M., SPINKA, G., PRAUSMÜLLER, S., ARFSTEN, H., ANDREAS, M., GABLER, C., STRUNK, G., MASCHERBAUER, J., HENGSTENBERG, C., HÜLSMANN, M. & GOLIASCH, G. 2021. Burden, treatment use, and outcome of secondary mitral regurgitation across the spectrum of heart failure: observational cohort study. *BMJ*, 373, n1421.
- BORGER, M. A., MURPHY, P. M., ALAM, A., FAZEL, S., MAGANTI, M., ARMSTRONG, S., RAO, V. & DAVID, T. E. 2007. Initial results of

- the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133, 1483-92.
- CAHILL, T. J., PROTHERO, A., WILSON, J., KENNEDY, A., BRUBERT, J., MASTERS, M., NEWTON, J. D., DAWKINS, S., ENRIQUEZ-SARANO, M., PRENDERGAST, B. D. & MYERSON, S. G. 2021. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*, 107, 1003-1009.
- CALAFIORE, A. M., REFAIE, R., IACÒ, A. L., ASIF, M., AL SHURAF, H. S., AL-AMRI, H., ROMEO, A. & DI MAURO, M. 2014. Chordal cutting in ischemic mitral regurgitation: a propensity-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 41-6.
- CARPENTIER, A. 1983. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86, 323-37.
- CHITWOOD, W. R., JR., ELBEERY, J. R., CHAPMAN, W. H., MORAN, J. M., LUST, R. L., WOODEN, W. A. & DEATON, D. H. 1997. Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: the "micro-mitral" operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113, 413-4.
- DE MARCHENA, E., BADIYE, A., ROBALINO, G., JUNTILLA, J., ATAPATTU, S., NAKAMURA, M., DE CANNIERE, D. & SALERNO, T. 2011. Respective Prevalence of the Different Carpentier Classes of Mitral Regurgitation: A Stepping Stone for Future Therapeutic Research and Development. *Journal of Cardiac Surgery*, 26, 385-392.
- DEFERM, S., BERTRAND, P. B., VERBRUGGE, F. H., VERHAERT, D., REGA, F., THOMAS, J. D. & VANDERVOORT, P. M. 2019. Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 73, 2465-2476.
- DEFERM, S., BERTRAND, P. B., VERHAERT, D., DAUW, J., VAN KEER, J. M., VAN DE BRUAENE, A., HERREGODS, M.-C., MEURIS, B., VERBRUGGHE, P., REX, S., VANDERVOORT, P. M. & REGA, F. 2021. Outcome and durability of mitral valve annuloplasty in atrial secondary mitral regurgitation. *Heart*, 107, 1503-1509.
- DZIADZKO, V., DZIADZKO, M., MEDINA-INOJOSA, J. R., BENFARI, G., MICHELENA, H. I., CRESTANELLO, J. A., MAALOUF, J., THAPA, P. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2019. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *European Heart Journal*, 40, 2194-2202.
- FATTOUCH, K., LANCELLOTTI, P., CASTROVINCI, S., MURANA, G., SAMPOGNARO, R., CORRADO, E., CARUSO, M., SPEZIALE, G., NOVO, S. & RUVOLO, G. 2012. Papillary muscle relocation in

- conjunction with valve annuloplasty improve repair results in severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 1352-5.
- GELSOMINO, S., LORUSSO, R., DE CICCO, G., CAPECCHI, I., ROSTAGNO, C., CACIOLLI, S., ROMAGNOLI, S., DA BROI, U., STEFÀNO, P. & GENSINI, G. F. 2008. Five-year echocardiographic results of combined undersized mitral ring annuloplasty and coronary artery bypass grafting for chronic ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 29, 231-40.
- GIRDAUSKAS, E., CONRADI, L., HARMEL, E. K. & REICHENSPURNER, H. 2017. Minimally Invasive Mitral Valve Annuloplasty With Realignment of Both Papillary Muscles for Correction of Type IIIb Functional Mitral Regurgitation. *Innovations (Phila)*, 12, 329-332.
- GOLDSTEIN, D., MOSKOWITZ, A. J., GELIJNS, A. C., AILAWADI, G., PARIDES, M. K., PERRAULT, L. P., HUNG, J. W., VOISINE, P., DAGENAIS, F., GILLINOV, A. M., THOURANI, V., ARGENZIANO, M., GAMMIE, J. S., MACK, M., DEMERS, P., ATLURI, P., ROSE, E. A., O'SULLIVAN, K., WILLIAMS, D. L., BAGIELLA, E., MICHLER, R. E., WEISEL, R. D., MILLER, M. A., GELLER, N. L., TADDEI-PETERS, W. C., SMITH, P. K., MOQUETE, E., OVERBEY, J. R., KRON, I. L., O'GARA, P. T. & ACKER, M. A. 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 374, 344-53.
- GOLIASCH, G., BARTKO, P. E., PAVO, N., NEUHOLD, S., WURM, R., MASCHERBAUER, J., LANG, I. M., STRUNK, G. & HÜLSMANN, M. 2018. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 39, 39-46.
- GRAYBURN, P. A., CARABELLO, B., HUNG, J., GILLAM, L. D., LIANG, D., MACK, M. J., MCCARTHY, P. M., MILLER, D. C., TRENTO, A. & SIEGEL, R. J. 2014. Defining "Severe" Secondary Mitral Regurgitation: Emphasizing an Integrated Approach. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 2792-2801.
- GRINBERG, D., DONAL, E. & OBADIA, J.-F. 2019. What do MITRA-FR and COAPT teach us about the percutaneous treatment of secondary mitral regurgitation? *EuroIntervention*, 14, 1713-1715.
- HARMEL, E. K., REICHENSPURNER, H. & GIRDAUSKAS, E. 2018. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart*, 104, 1783-1790.
- HAWKINS, R. B., MEHAFFEY, J. H., MULLEN, M. G., NIFONG, W. L., CHITWOOD, W. R., KATZ, M. R., QUADER, M. A., KISER, A. C.,

- SPEIR, A. M. & AILAWADI, G. 2018. A propensity matched analysis of robotic, minimally invasive, and conventional mitral valve surgery. *Heart*, 104, 1970-1975.
- HIRJI, S. A., COTE, C. L., JAVADIKASGARI, H., MALARCZYK, A., MCGURK, S. & KANEKO, T. 2022. Atrial functional versus ventricular functional mitral regurgitation: Prognostic implications. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 164, 1808-1815.e4.
- IUNG, B., DELGADO, V., ROSENHEK, R., PRICE, S., PRENDERGAST, B., WENDLER, O., BONIS, M. D., TRIBOUILLOY, C., EVANGELISTA, A., BOGACHEV-PROKOPHIEV, A., APOR, A., INCE, H., LAROCHE, C., POPESCU, B. A., PIÉRARD, L., HAUDE, M., HINDRICKS, G., RUSCHITZKA, F., WINDECKER, S., BAX, J. J., MAGGIONI, A., VAHANIAN, A., GODA, A., MASCHERBAUER, J., SAMADOV, F., PASQUET, A., LINHARTOVA, K., IHLEMANN, N., ABDELHAMID, M., SARASTE, A., TRIBOUILLOY, C., KOSTOVSKA, E. S., BAJRAKTARI, G., MIRRAKHIMOV, E., ERGLIS, A., MIZARIENE, V., CASSAR, D., DELGADO, V., TOMKIEWICZ-PAJAK, L., RIBEIRAS, R., BELESLIN, B., SIMKOVA, I., EVANGELISTA, A., DOGAN, S. M. & RAHMAN-HALEY, S. 2019. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*, 140, 1156-1169.
- KAGIYAMA, N., MONDILLO, S., YOSHIDA, K., MANDOLI, G. E. & CAMELI, M. 2020. Subtypes of Atrial Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights Into Their Mechanisms and Therapeutic Implications. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13, 820-835.
- KRON, I. L., GREEN, G. R. & COPE, J. T. 2002. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 74, 600-1.
- KRON, I. L., HUNG, J., OVERBEY, J. R., BOUCHARD, D., GELIJNS, A. C., MOSKOWITZ, A. J., VOISINE, P., O'GARA, P. T., ARGENZIANO, M., MICHLER, R. E., GILLINOV, M., PUSKAS, J. D., GAMMIE, J. S., MACK, M. J., SMITH, P. K., SAI-SUDHAKAR, C., GARDNER, T. J., AILAWADI, G., ZENG, X., O'SULLIVAN, K., PARIDES, M. K., SWAYZE, R., THOURANI, V., ROSE, E. A., PERRAULT, L. P. & ACKER, M. A. 2015. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149, 752-761.e1.

- KUWAHARA, E., OTSUJI, Y., IGURO, Y., UENO, T., ZHU, F., MIZUKAMI, N., KUBOTA, K., NAKASHIKI, K., YUASA, T., YU, B., UEMURA, T., TAKASAKI, K., MIYATA, M., HAMASAKI, S., KISANUKI, A., LEVINE, R. A., SAKATA, R. & TEI, C. 2006. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. *Circulation*, 114, 1529-34.
- LANG, R. M., BADANO, L. P., MOR-AVI, V., AFILALO, J., ARMSTRONG, A., ERNANDE, L., FLACHSKAMPF, F. A., FOSTER, E., GOLDSTEIN, S. A., KUZNETSOVA, T., LANCELLOTTI, P., MURARU, D., PICARD, M. H., RIETZSCHEL, E. R., RUDSKI, L., SPENCER, K. T., TSANG, W. & VOIGT, J. U. 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28, 1-39.e14.
- LEEB, L. 2018. Untersuchung der hämodynamischen Konsequenzen des transseptalen Zugangs während einer MitraClip®-Prozedur.
- LI, J. & WEI, X. 2023. Outcomes and predictors of patients with moderate or severe functional mitral regurgitation and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*, 46, 922-929.
- LIEL-COHEN, N., GUERRERO, J. L., OTSUJI, Y., HANDSCHUMACHER, M. D., RUDSKI, L. G., HUNZIKER, P. R., TANABE, H., SCHERRER-CROSBIE, M., SULLIVAN, S. & LEVINE, R. A. 2000. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*, 101, 2756-63.
- MAGNE, J., PIBAROT, P., DUMESNIL, J. G. & SÉNÉCHAL, M. 2009. Continued global left ventricular remodeling is not the sole mechanism responsible for the late recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, 1256-64.
- MARÉCHAUX, S., ILLMAN, J. E., HUYNH, J., MICHELENA, H. I., NKOMO, V. T. & TRIBOUILLOY, C. 2017. Functional anatomy and pathophysiologic principles in mitral regurgitation: Non-invasive assessment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60, 289-304.
- MIHOS, C. G., LARRAURI-REYES, M. & SANTANA, O. 2016. A Meta-Analysis of Ring Annuloplasty Versus Combined Ring Annuloplasty and Subvalvular Repair for Moderate-to-Severe Functional Mitral Regurgitation. *Journal of Cardiac Surgery*, 31, 31-37.

- MONTEAGUDO RUIZ, J. M., GALDERISI, M., BUONAURO, A., BADANO, L., ARUTA, P., SWAANS, M. J., SANCHIS, L., SARASTE, A., MONAGHAN, M., THEODOROPOULOS, K. C., PAPITSAS, M., LIEL-COHEN, N., KOBAL, S., BERVAR, M., BERLOT, B., FILIPPATOS, G., IKONOMIDIS, I., KATSANOS, S., TANNER, F. C., CASSANI, D., FALETRA, F. F., LEO, L. A., MARTINEZ, A., MATABUENA, J., GRANDE-TRILLO, A., ALONSO-RODRIGUEZ, D., MESA, D., GONZALEZ-ALUJAS, T., SITGES, M., CARRASCO-CHINCHILLA, F., LI, C. H., FERNANDEZ-GOLFIN, C. & ZAMORANO, J. L. 2018. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 19, 503-507.
- MURASHITA, T., OKADA, Y., KANEMITSU, H., FUKUNAGA, N., KONISHI, Y., NAKAMURA, K. & KOYAMA, T. 2014. Midterm outcomes of chordal cutting in combination with downsized ring annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 20, 1008-15.
- NAPPI, F., ANTONIOU, G. A., NENNA, A., MICHLER, R., BENEDETTO, U., AVTAAR SINGH, S. S., GAMBARDELLA, I. C. & CHELLO, M. 2022. Treatment options for ischemic mitral regurgitation: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 163, 607-622.e14.
- NAPPI, F., LUSINI, M., SPADACCIO, C., NENNA, A., COVINO, E., ACAR, C. & CHELLO, M. 2016. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2334-2346.
- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- NICKENIG, G., MOHR, F. W., KELM, M., KUCK, K.-H., BOEKSTEGERS, P., HAUSLEITER, J., SCHILLINGER, W., BRACHMANN, J., LANGE, R. & REICHENSPURNER, H. 2013. Konsensus der Deutschen Gesellschaft f,ur Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung@ und der Deutschen Gesellschaft f,ur Thorax-, Herz- und Gef%oflchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 7, 76-90.
- NISSINEN, J., BIANCARI, F., WISTBACKA, J.-O., PELTOLA, T., LOPONEN, P., TARKIAINEN, P., VIRKKILÄ, M. & TARKKA, M.

2009. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion*, 24, 297-305.
- NKOMOMO, V. T., GARDIN, J. M., SKELTON, T. N., GOTTDIENER, J. S., SCOTT, C. G. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368, 1005-1011.
- OKAMOTO, C., OKADA, A., NISHIMURA, K., MORIUCHI, K., AMANO, M., TAKAHAMA, H., AMAKI, M., HASEGAWA, T., KANZAKI, H., FUJITA, T., KOBAYASHI, J., YASUDA, S. & IZUMI, C. 2021. Prognostic comparison of atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *Open Heart*, 8.
- OTTO, C. M., NISHIMURA, R. A., BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., ERWIN, J. P., GENTILE, F., JNEID, H., KRIEGER, E. V., MACK, M., MCLEOD, C., O'GARA, P. T., RIGOLIN, V. H., SUNDT, T. M., THOMPSON, A. & TOLY, C. 2021. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143, e72-e227.
- PAUSCH, J., BHADRA, O. D., HUA, X., STOLFA, P., KUHLMANN, C., VOS, M., GIRDAUSKAS, E., REICHENSPURNER, H. & CONRADI, L. 2023a. Early outcome of endoscopic mitral valve surgery in elderly patients: a high-volume single center experience. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1182752.
- PAUSCH, J., HARMEL, E., REICHENSPURNER, H., KEMPFERT, J., KUNTZE, T., OWAIS, T., HOLUBEC, T., WALTHER, T., KRANE, M., VITANOVA, K., BORGER, M. A., EDEN, M., HACHATURYAN, V., BRAMLAGE, P., FALK, V. & GIRDAUSKAS, E. 2023b. Subannular repair in secondary mitral regurgitation with restricted leaflet motion during systole. *Heart*, 109, 1394-1400.
- PAUSCH, J., SEQUEIRA GROSS, T., MÜLLER, L., VON STUMM, M., KLOTH, B., REICHENSPURNER, H. & GIRDAUSKAS, E. 2021. Subannular repair for functional mitral regurgitation type IIIb in patients with ischaemic versus dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 60, 122-130.
- PAUSCH, J., SEQUEIRA GROSS, T. M., BHADRA, O. D., HUA, X., MÜLLER, L., CONRADI, L., REICHENSPURNER, H. & GIRDAUSKAS, E. 2022. Standardized papillary muscle relocation for type IIIb secondary mitral regurgitation improves two-year outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*.

- PETRUS, A. H. J., DEKKERS, O. M., TOPS, L. F., TIMMER, E., KLAUTZ, R. J. M. & BRAUN, J. 2019. Impact of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation: long-term analysis of competing outcomes. *European Heart Journal*, 40, 2206-2214.
- PIBAROT, P., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2019. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 620-624.
- ROSHANALI, F., MANDEGAR, M. H., YOUSEFNIA, M. A., ALAEDDINI, F. & WANN, S. 2006. Low-dose dobutamine stress echocardiography to predict reversibility of mitral regurgitation with CABG. *Echocardiography*, 23, 31-7.
- ROSSI, A., DINI, F. L., FAGGIANO, P., AGRICOLA, E., CICOIRA, M., FRATTINI, S., SIMIONIUC, A., GULLACE, M., GHIO, S., ENRIQUEZ-SARANO, M. & TEMPORELLI, P. L. 2011. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 97, 1675-1680.
- SALMASI, M. Y., ACHARYA, M., HUMAYUN, N., BASKARAN, D., HUBBARD, S. & VOHRA, H. 2016. Is valve repair preferable to valve replacement in ischaemic mitral regurgitation? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 50, 17-28.
- SANNINO, A., SMITH, R. L., II, SCHIATTARELLA, G. G., TRIMARCO, B., ESPOSITO, G. & GRAYBURN, P. A. 2017. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients With Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 2, 1130-1139.
- SHIOTA, M., GILLINOV, A. M., TAKASAKI, K., FUKUDA, S. & SHIOTA, T. 2011. Recurrent mitral regurgitation late after annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Echocardiography*, 28, 161-6.
- TAKAHASHI, Y., ABE, Y., SASAKI, Y., BITO, Y., MORISAKI, A., NISHIMURA, S. & SHIBATA, T. 2015. Mitral valve repair for atrial functional mitral regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 21, 163-8.
- TAKAHASHI, Y., ABE, Y., TAKASHI, M., FUJII, H., MORISAKI, A., NISHIMURA, S., SAKON, Y., ITO, K., SHINTANI, A. & SHIBATA, T. 2020. Mid-term results of valve repairs for atrial functional mitral and tricuspid regurgitations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 68, 467-476.

- TOPILSKY, Y. 2020. Mitral Regurgitation: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology—Lessons Learned From Surgery and Cardiac Imaging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7.
- UNO, G., OMORI, T., SHIMADA, S., RADER, F., SIEGEL, R. J. & SHIOTA, T. 2021. Differences in mitral valve geometry between atrial and ventricular functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a 3D transoesophageal echocardiography study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 22, 1106-1116.
- VAHANIAN, A., BEYERSDORF, F., PRAZ, F., MILOJEVIC, M., BALDUS, S., BAUERSACHS, J., CAPODANNO, D., CONRADI, L., DE BONIS, M., DE PAULIS, R., DELGADO, V., FREEMANTLE, N., GILARD, M., HAUGAA, K. H., JEPSSON, A., JÜNI, P., PIERARD, L., PRENDERGAST, B. D., SÁDABA, J. R., TRIBOUILLOY, C., WOJAKOWSKI, W. & GROUP, E. E. S. D. 2021. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 43, 561-632.
- VALLEJO GARCIA, V., GONZALEZ CALLE, D., CASTRO GARAY, J., GARCIA MONSALVO, M., BORREGO RODRIGUEZ, J., GONZALEZ MARTIN, J., ELVIRA LAFFOND, A., NUNEZ GARCIA, J., ECHARTE MORALES, J., CRUZ GONZALEZ, I., BARREIRO PEREZ, M. & SANCHEZ FERNANDEZ, P. 2021. Functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: clinical implications and prognosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 22.
- VOHRA, H. A., WHISTANCE, R. N., MAGAN, A., SADEQUE, S. A. & LIVESEY, S. A. 2012. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, 634-7.
- WAGNER, C. M., BRESCIA, A. A., WATT, T. M. F., BERGQUIST, C., ROSENBLOOM, L. M., CENIZA, N. N., MARKEY, G. E., AILAWADI, G., ROMANO, M. A. & BOLLING, S. F. 2024. Surgical strategy and outcomes for atrial functional mitral regurgitation: All functional mitral regurgitation is not the same! *J Thorac Cardiovasc Surg*, 167, 647-655.
- WAKASA, S., KUBOTA, S., SHINGU, Y., OOKA, T., TACHIBANA, T. & MATSUI, Y. 2014. The extent of papillary muscle approximation affects mortality and durability of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg*, 9, 98.

WANG, X., ZHANG, B., ZHANG, J., YING, Y., ZHU, C. & CHEN, B. 2018. Repair or replacement for severe ischemic mitral regurgitation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97, e11546.

## **11 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, PhD für die Möglichkeit bedanken, an seiner Klinik promovieren zu dürfen. Zudem hat er mir die Chance geboten, im Rahmen einer Famulatur, die praktische Umsetzung der untersuchten Verfahren zu beobachten.

Ebenso danke ich sehr herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Lenard Conradi für die wissenschaftliche Schirmherrschaft und Überlassung des Themas. Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Jonas Pausch, für seine ausdauernde Betreuung, die konstruktiven Ratschläge und das mehrfache Korrekturlesen dieser Promotionsarbeit.

Ich widme sie meinen Eltern Heike und Markus sowie meiner Schwester Camille, als Dank für ihre andauernde Unterstützung vor, während und nach der intensiven Zeit meines Medizinstudiums.

## **12 Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

### 13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

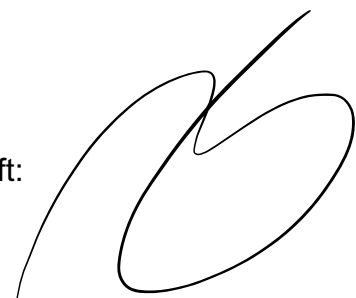
Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum: 01.11.2025

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'B' shape with a long, sweeping horizontal stroke extending to the left.