

**Degenerative Mitralklappeninsuffizienz.
Resultate einer retrospektiven monozentrischen Studie.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
David Johannes Krankenberg
aus
Bremen

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Hermann Reichensperner

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Daniel Kalbacher

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Daniel Kalbacher

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Andreas Schäfer

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Torsten Christ

Datum der mündlichen Prüfung: 14.04.2026

Inhaltsverzeichnis

Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1. Einleitung	6
1.1 Das Herz in Antike und Frühzeit	6
1.2 Leonardo da Vinci: Grundlagen für das moderne Verständnis der Mitralklappe	7
1.3 Anatomische Grundlagen der Mitralklappe	10
1.4 Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.4.1 Epidemiologie.....	11
1.4.2 Pathophysiologie	11
1.4.3 Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz	12
1.5 Entwicklung der Mitralklappenchirurgie bei degenerativer MI	15
2. Material und Methoden	19
2.1 Studienpopulation.....	19
2.2 Operationstechnik der MKR in MIC	20
2.3 Verwendete Annuloplastieringe	25
2.4 Statistische Methoden.....	31
2.5 Ethikvotum	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Demographische Daten.....	33
3.2 Operative Daten.....	35
3.3 Periprozedurale Komplikationen.....	36
3.4 Funktionelle und klinische Ergebnisse	38
3.5 Vergleich der implantierten Annuloplastieringe	42
3.6 Follow-up Daten	51

3.7 Prädiktoren für eine Reintervention	57
3.8 Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität	61
4. Diskussion.....	65
4.1 Hauptergebnisse.....	65
4.2 Prädiktoren für eine Reintervention und für kardiovaskuläre Mortalität	68
4.3 Vergleich der Annuloplastieringe.....	70
4.4 Komplikationen	72
4.5 Limitationen.....	75
5. Zusammenfassung	77
6. Literaturverzeichnis	78
7. Abkürzungsverzeichnis	88
8. Abbildungsverzeichnis	90
9. Tabellenverzeichnis	94
10. Erklärung des Eigenanteils.....	95
11. Eidesstattliche Versicherung	96
12. Danksagung.....	97

Arbeitshypothese und Fragestellung

Ziel der Dissertation ist es prä- und intraoperative Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität und Notwendigkeit einer Reintervention über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nach Mitralklappenrekonstruktion (MKR) mittels minimalinvasiver Chirurgie (MIC) bei primärer degenerativer Mitralklappeninsuffizienz (MI) zu identifizieren sowie klinische und echokardiografische Unterschiede zwischen verschiedenen implantierten Annuloplastierungen herauszuarbeiten.

Hypothese 1:

Bestimmte prä- und intraoperative Faktoren beeinflussen die Langzeitmortalität und die Notwendigkeit einer Reintervention nach MKR in MIC.

Hypothese 2:

Der Typ des verwendeten Annuloplastierings hat Einfluss auf klinische und echokardiografische Ergebnisse nach MKR in MIC. Es wird angenommen, dass sich die Ergebnisse zwischen den Ringtypen unterscheiden.

Wenn Einflussfaktoren identifiziert werden, die die Überlebenszeit, Reinterventionsrate oder kardiovaskuläre Outcomes nach MKR in MIC beeinflussen, kann dies die Grundlage für nachfolgende randomisierte kontrollierte Studien bilden. Auf dieser Basis könnten Patientenselektion, Indikationsstellung und operative Strategie gezielter angepasst werden.

1. Einleitung

Um den Einstieg in das Thema der vorliegenden Dissertation zu vertiefen, soll im Folgenden ein kurzer Überblick über die Entstehung des Verständnisses des Herzens und speziell der Mitralklappe gegeben werden.

1.1 Das Herz in Antike und Frühzeit

Die erste Untersuchung des Herzens geht auf die Zeit von 1550 v. Chr. zurück, als das Herz in verschiedenen altägyptischen Schriften als zentrales Organ zur Verteilung des Bluts im menschlichen Körper durch die Arbeit ägyptischer Einbalsamierer beschrieben wurde. In den medizinischen Papyri Edwin Smith und Ebers wurden erste rudimentäre Strukturen des Herzens beschrieben. Im antiken Griechenland konnten später die Heiler und Anatomen Herophilos und Erasistratos 400-300 v. Chr. bei ihren Untersuchungen des Herzens, physiologische Vorgänge, wie den Schluss der Herzklappen mit retrogradem Blutfluss in Verbindung bringen (Loukas *et al.*, 2011).

Der griechische Universalgelehrte Aristoteles (384-322 v. Chr.) widmete sich in seinen Arbeiten ebenfalls der Anatomie des Herzkreislaufsystems. In seinen Schriften postulierte er, dass das Herz aus drei Kammern besteht - zwei Vorhöfe und einem verbundenen Ventrikel. Bei begrenztem Verständnis für die physiologischen Aspekte des Herzens schrieb er dem Herzkreislaufsystem zusätzliche metaphysische Kräfte zu (Shoja *et al.*, 2008).

Später trug der griechische Mediziner und Anatom Galen (130-201 n. Chr.) wesentlich zum fortschreitenden Verständnis von Anatomie und Physiologie des Herzkreislaufsystems bei. Er erkannte, dass das Herz aus vier Kammern besteht, wobei er die Vorhöfe als eine Erweiterung der zuführenden Gefäße statt als eigenständige anatomische Struktur betrachtete. Galen war der Erste, der verstand, dass die Arterien dazu dienen, Blut und nicht - wie zuvor angenommen - Luft zu transportieren. Er postulierte, dass die Leber über venöse Gefäße das Blut im gesamten Körper verteile. Seine wohl bekannteste Hypothese besagt, dass dies über intraseptale Poren von der rechten zur linken Herzkammer erfolge. Dieser Irrtum hielt sich fast 1500 Jahre (Karamanou *et al.*, 2015).

1.2 Leonardo da Vinci: Grundlagen für das moderne Verständnis der Mitralklappe

Im Jahr 1452 wurde Leonardo di ser Piero da Vinci, heute als Leonardo da Vinci bekannt, in der Nähe des Dorfes Vinci geboren. Obwohl er als uneheliches Kind keine formale medizinische Ausbildung erhielt und ausschließlich in den bildenden Künsten unterrichtet wurde, zeigte er ein ausgeprägtes Interesse an der Erforschung der menschlichen Anatomie in Bezug auf Form und Funktion. Dies führte dazu, dass er sich intensiv mit der Anatomie des menschlichen Körpers auseinandersetzte, indem er Modelle malte (Silva, 2008).

Die Grundlage seiner anatomischen Forschung bildeten die Autopsien von 30 menschlichen Kadavern, die er trotz des damaligen Verbots von Obduktionen in einem Zeitraum von 14 Jahren durchführte (Dunn, 1997).

Leonardo da Vinci untersuchte die Funktionsweise der verschiedenen Herzklappen unter anderem anhand des Modells eines Ochsenherzens. Hierzu füllte er die Herzkammern mit Wachs, um durch Abdrücke präzisere Einblicke in die Anatomie und Funktionsweise der Klappenmechanik zu gewinnen. Unter dem Einfluss der galenischen Theorie, welche postulierte, dass die rechte Herzkammer in Verbindung mit Lunge und Leber eine zentrale Rolle in der physiologischen Dynamik des Herzens spielt, konzentrierte sich Leonardo da Vinci in seinen Studien und Zeichnungen mehr auf die Untersuchung der rechten Herzkammern als auf die linken (zitiert in Wells, 2013).

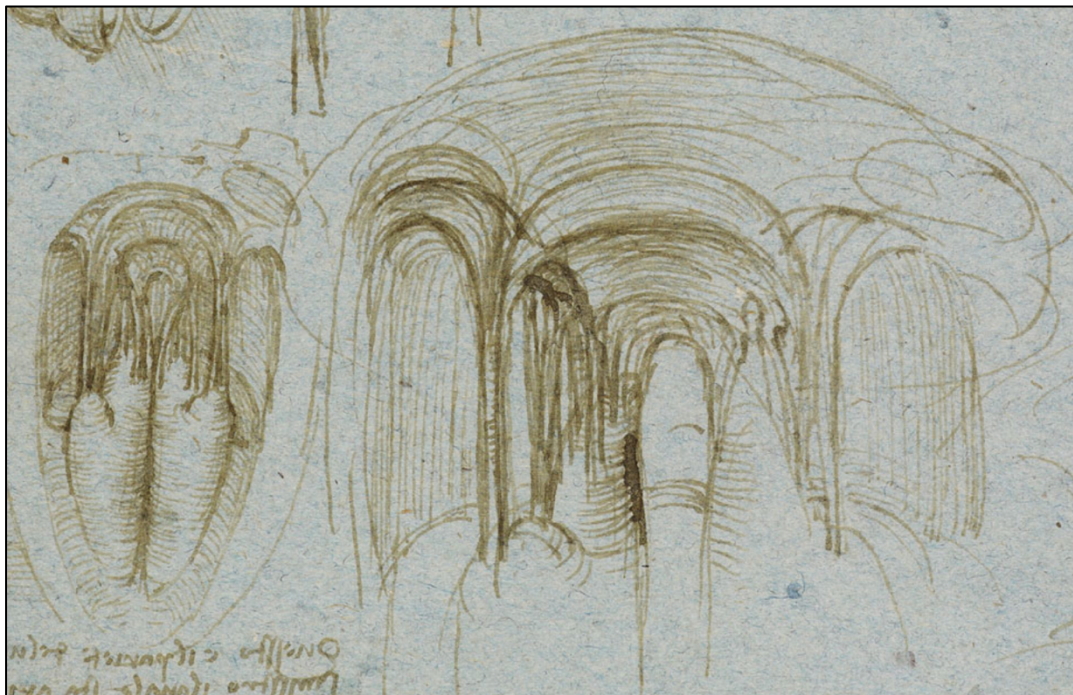
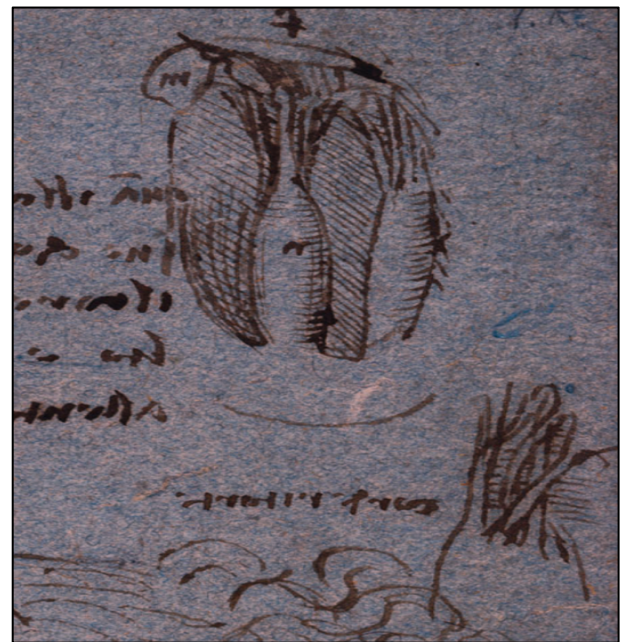


Abbildung 1: Zeichnung des linken Ventrikels und der Mitralklappe; Leonardo da Vinci, RL 19080 recto. Royal Collection Trust © HM Queen Elizabeth II., abgebildet in Wells, F.C. (2013).

Bei der Untersuchung der subvalvulären Strukturen der Atrioventrikulär-Klappen teilte er die an den Papillarmuskeln befindlichen Sehnenfäden in drei Typen ein: primär, sekundär und tertiär. Die Aufgabe der primären Sehnenfäden, die mit der freien Kante verwachsen sind, wäre es, eine möglichst genaue Apposition der Segel bei Schließung der Klappe zu ermöglichen, um so zurückdrängendes Blut nicht über eine offene Stelle der Klappe zu verlieren und ein Überblähen der Klappensegel zu verhindern. Leonardo da Vinci maß den sekundären Sehnenfäden eine besondere Wichtigkeit bei, da diese während der Bewegung



a)



b)

Abbildung 2: a) Zeichnung des subvalvulären Mitralklappenapparats; Leonardo da Vinci, RL 19082 recto; b) Zeichnung der Papillarmuskeln der Mitralklappe; Leonardo da Vinci, RL 19093 recto; Royal Collection Trust © HM Queen Elizabeth II.; abgebildet in Wells, F.C. (2013).

des Herzmuskels die stärkste Zugkraft der Klappensegel zu tragen hätten. So begründete er die vermehrte Anzahl der sekundären Sehnenfäden. Bei ihrer Betrachtung zog da Vinci einen Vergleich zu hereinscheinenden Sonnenstrahlen im Gebälk großer Kirchen, die er während seiner Arbeit an architektonischen Projekten wiederholt beobachten konnte. Die tertiären Sehnenfäden, die von der posterioren Basis der Papillarmuskeln über die Kammerwand bis unter die Segel der Klappen verlaufen, sollten aufgrund ihrer robusten Natur eine Überdehnung der Kammern durch ein zu großes Blutvolumen verhindern, um für eine gute Schließung zu sorgen und ein Umschlagen der Segel zu verhindern (zitiert in Wells, 2013). Da Vinci beschrieb, dass die Kontraktion des Papillarmuskels und die damit einhergehende Verkürzung der Sehnenfäden eine Weitung des Herzens bewirken würden. Die Entspannung

des Papillarmuskels und die Verlängerung der Sehnenfäden sollten wiederum die Schließung der Segelklappen bei zurückfließendem Blut erleichtern. Dieser Mechanismus sollte als integraler Bestandteil der Herzfunktion dienen, indem der Muskel in verschiedenen zyklischen Intervallen kontrahiert und relaxiert (zitiert in Wells, 2013).

Er erkannte, dass das Herz aus vier separaten Kammern besteht. Hätte das Herz lediglich zwei Kammern - eine linksseitige und eine rechtsseitige -, ergäbe sich für ihn keine Notwendigkeit, diese mittels atrioventrikulärer Klappen als "Türen" zu separieren (zitiert in Wells, 2013)

In seinen Arbeiten beschrieb er die Fusion von Sehnenfäden und Klappensegeln als harmonisch, was als kontinuierlich und fließend interpretiert werden kann. Das Zusammenführen der beiden Segel mit einem Kontakt der Segeloberfläche und der daraus resultierenden Koaptation war schon damals in da Vincis Verständnis essenziell, um eine ausgewogene Lastverteilung auf den Segeln zu gewährleisten. Er betonte, dass bereits ein Ungleichgewicht einer dieser Variablen eine Undichtigkeit oder ein Prolabieren der Klappe zur Folge haben könnte (zitiert in Wells, 2013).

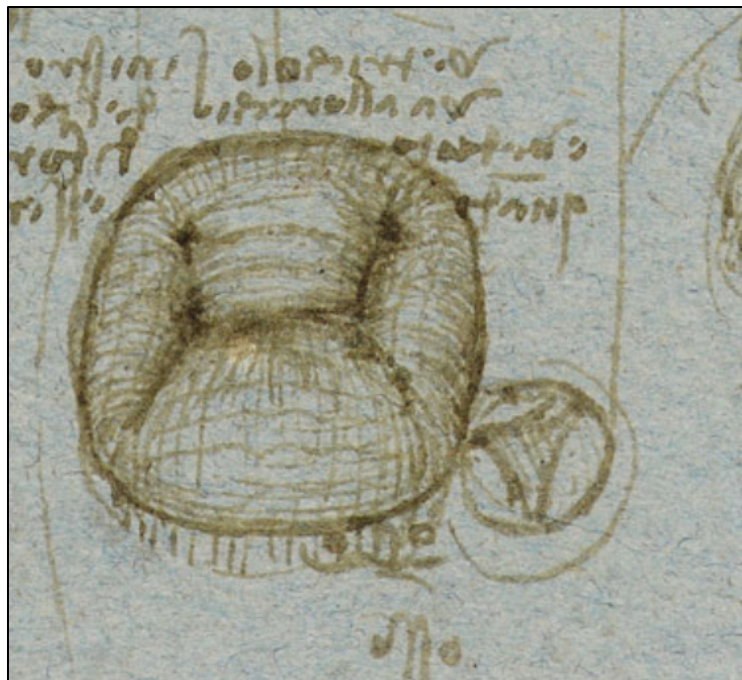


Abbildung 3: Zeichnung der Mitralklappe in Relation zur Aortenklappe; Leonardo da Vinci, RL 19080 recto; Royal Collection Trust © HM Queen Elizabeth II.; abgebildet in Wells, F.C. (2013).

Um eine funktionelle Klappe zu gewährleisten, erkannte er, dass alle Teilelemente des Klappenapparats nicht pathologisch verändert sein dürfen. (zitiert in Silva, 2008).

Darüber hinaus erkannte er, dass eine kraftvolle Kontraktion des Ventrikels zu einer effektiveren Schließung der Atrioventrikularklappen führen würde. Trotz eines intakten Klappenapparats können solche Fälle zu einer sekundären MI führen (Wells, 2013).

Zeit seines Lebens fertigte Leonardo da Vinci über 190 anatomische Zeichnungen an. In mehr als der Hälfte dieser Zeichnungen widmete er sich der Anatomie und Funktionsweise des Herzens (Keele, 1951).

1.3 Anatomische Grundlagen der Mitralklappe

Die bicuspide Mitralklappe, auch Valva atrioventricularis sinistra genannt, liegt zwischen dem linken Atrium und Ventrikel. Ihr Name entstand im Mittelalter aufgrund ihrer Ähnlichkeit zur Mitra, einer Kopfbedeckung christlicher Bischöfe. Diese Analogie prägt die aktuelle Namensgebung (Murphy *et al.*, 2019).

Das anteriore und posteriore Segel bilden zusammen mit dem Annulus mitralis, den Chordae tendinae, den Musculi papillaris und der Wand des linken Ventrikels den Mitralklappenapparat. Der Mitralklappenannulus bildet einen D-förmigen Faserring, der sowohl zur Aufhängung der Klappe dient als auch eine Sphinkter-Funktion besitzt. Diese Funktion verkleinert die Klappenöffnungsfläche während der Systole und ermöglicht eine Koaptation der Segel. Das anteriore Segel, das über das Trigonum fibrosum dextrum sinistrum in direkter Kontinuität mit der Aorta steht, nimmt etwa ein Drittel des Umfangs des Annulus ein. Die restlichen zwei Drittel werden vom posterioren wandständigen Segel eingenommen. Beim Schließen der Klappe bildet sich zwischen beiden Segeln eine halbmondförmige Koaptationslinie, die an ihren Enden in der anterolateralen posteromedialen Kommissur endet. An den freien Enden der Segel befindet sich eine raue Zone, die der Koaptation dient. Die Segel werden durch die Sehnenfäden gehalten, die über den Papillarmuskel mit der Ventrikelwand und der freien Kante des Segels verbunden sind. Diese Sehnenfäden werden als primäre Sehnenfäden bezeichnet. Die sekundären Sehnenfäden inserieren in die ventrikuläre Seite der Segel und sind fester als die primären. Tertiäre Sehnenfäden inserieren ausschließlich in das posteriore wandständige Segel. Die mit der Wand des linken Ventrikels verwachsenen Papillarmuskeln bilden die muskuläre Komponente des Mitralklappenapparats. Von ihrer Spitze gehen die Sehnenfäden aus (Ho, 2002).

Die Papillarmuskeln verhindern über die Sehnenfäden ein Prolabieren und Vorwölben der Segel in Richtung des linken Vorhofs (de Oliveira und Antunes, 2006).

Die beiden Klappensegel sind jeweils in drei Segmente unterteilt: A1-3 für das anteriore und P1-3 für das posteriore Segel (Carpentier *et al.*, 1971).

Die Mitralklappe beeinflusst die Blutflussrichtung zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel. Im ersten Drittel der Diastole fließt passiv etwa 80% des Blutes aufgrund des Druckunterschieds vom Vorhof zum Ventrikel über die geöffnete Klappe. Im zweiten Drittel ist der Blutfluss gering, während im letzten Drittel der Diastole der Vorhof kontrahiert und es zu einer aktiven Relaxation des Ventrikels kommt, wodurch weitere 20% des Blutes in den Ventrikel gelangen. Der Annulus, normalerweise sattelförmig, ist in der Diastole flach. Während der Systole schließen sich das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe passiv durch den Druck des Blutes (Hall, 2020).

1.4 Mitralklappeninsuffizienz

1.4.1 Epidemiologie

Die MI ist neben der Aortenstenose der häufigste Klappenfehler in der westlichen Welt. Etwa ein Drittel aller Fälle kann der primären degenerativen MI zugeschrieben werden (Nishimura *et al.*, 2014). Im Jahr 2017 wurde weltweit eine Prävalenz von etwa 18,1 Millionen Fällen degenerativer Mitralklappenerkrankungen verzeichnet. Im Gegensatz zur Aortenstenose sind bei der MI mehr Frauen als Männer betroffen (Yadgir *et al.*, 2020).

1.4.2 Pathophysiologie

Physiologisch schließen die Segel der Mitralklappe in der frühen Systole, wobei die Sehnenfäden und die Papillarmuskeln die beiden Segel unterstützen und kompetent halten, während der Ventrikel kontrahiert. Eine Insuffizienz der Mitralklappe, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie, führt dazu, dass das Herzzeitvolumen während der Systole nicht nur in die systemische Zirkulation, sondern auch in den linken Vorhof gepumpt wird. Die resultierende

chronische Volumenbelastung des linken Vorhofs führt zu einer Dilatation. Veränderte geometrische Verhältnisse begünstigen Reizleitungsstörungen und fördern dadurch die Entstehung von Vorhofflimmern (VHF). Das Regurgitationsvolumen kann des Weiteren durch einen Rückstau des Bluts zu einer Lungenstauung führen, welche wiederum eine reaktive pulmonale Hypertonie (PHT) verursacht. Bei anhaltender Hypertonie kommt es zur Rechtsherzbelastung und somit zur Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz, die wiederum eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) auslösen kann. Da ein Teil des Herzzeitvolumens in den linken Vorhof verloren geht, muss das Myokard kompensatorisch das Schlagvolumen erhöhen. Diese Kompensation führt durch eine gesteigerte Volumenbelastung zu einer Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels (Herold, 2020). Die MI beginnt initial mit einer kardial kompensierten Phase, in der die Patienten asymptomatisch sind. In einer Übergangsphase kommt es dann zu einem progressiven und nachteiligen Umbau des linken Ventrikels und Vorhofs und letztendlich zur kardialen Dekompensation und klinischen Symptomen (Harb und Griffin, 2017).

1.4.3 Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

Die MI lässt sich hinsichtlich des Verlaufs, der Ursache und des Mechanismus unterteilen. Bezüglich des zeitlichen Verlaufs unterscheidet man die akute und die chronische MI. Die akute MI ist durch einen raschen destruierenden Fortgang gekennzeichnet. Ursächlich kann die Mitralklappe durch einen ischämischen, infektiösen oder traumatischen Vorgang geschädigt werden. Einzelne Bestandteile des Klappenapparats werden irreversibel geschädigt und es kommt zur linksventrikulären Dysfunktion. Beim chronischen Verlauf lässt sich zwischen primärer (degenerativer) und sekundärer (funktioneller) MI unterscheiden. Bei der primären MI entsteht die Insuffizienz der Klappe durch eine Erkrankung an einem oder mehreren Bestandteilen des Klappenapparats. Gründe hierfür können degenerative Veränderungen, und rheumatische und inflammatorische Umbauprozesse sein. Ursachen einer funktionellen MI können ein vorangegangener Myokardinfarkt, eine infektiöse Myokarditis oder auch eine dilatative Kardiomyopathie sein. Die dadurch erzeugten Umbauprozesse des Myokards führen zu Größenveränderungen der Kammerdimensionen. Dadurch entstehen mechanische Zugkräfte auf die Mitralklappe. Die Koaptation der Mitralsegel geht verloren, indem der Mitralklappenannulus verzogen wird. Er verliert so seine natürliche Sattelform. Zudem sorgt

ein verstärkter Zug auf Papillarmuskeln und Sehnenfäden für eine Einschränkung der Segelbeweglichkeit. Letztendlich führt dies zu einer Undichtigkeit der Mitralklappe und zu einer Regurgitation des Bluts (Olson *et al.*, 1987; Nickenig *et al.*, 2013; Jensen, 2015; Körber und Rudolph, 2018).

Tabelle 1: Ätiologie und Segelbeweglichkeit der Mitralklappeninsuffizienz; (Carpentier, 1983) Nickening et al. 2013.

	Primär (Degenerativ)		Sekundär (Funktionell)	
Segelbeweglichkeit				
	Typ I^a	Typ II^b	Typ IIIa^c	Typ I^a/Typ IIIb^c
Nicht ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen - Bestrahlung - Medikamente	Myokarditis
	Kongenital (z.B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae/ Papillarmuskel)	Inflammatorisch - Lupus - Endokarditis - Endomyokardfibrose	Andere Ursachen linksventrikulärer Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie
^a normale Segelbewegung, ^b exzessive Segelbewegung, ^c restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole.				

Eine weitere heute allseits anerkannte physiopathologische Klassifikation der MI stammt von dem französischen Herzchirurgen Alan Carpentier, der unabhängig von der Ätiologie eine Einteilung nach vermehrter und vermindeter Segelbeweglichkeit vornimmt.

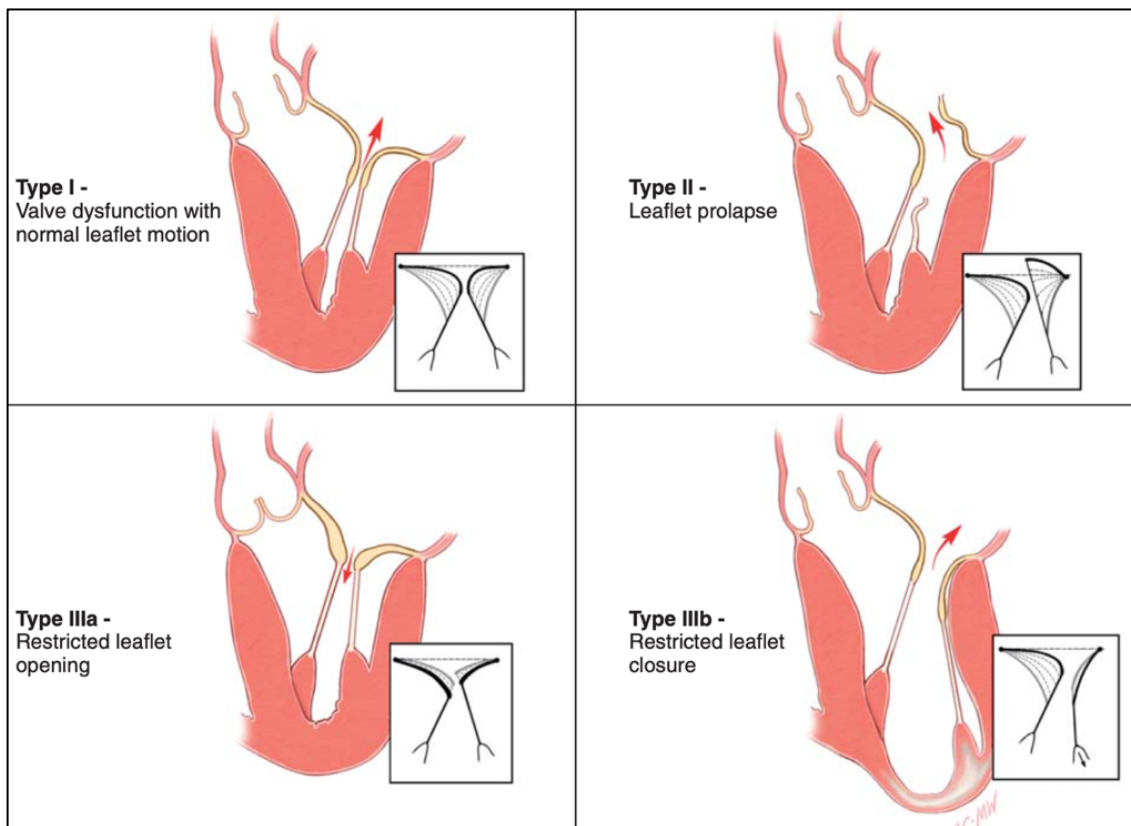


Abbildung 4: Einteilung der Segelbeweglichkeit nach Carpentier; (Carpentier *et al.*, 2010).

Typ I zeigt normale Segelbeweglichkeit, Insuffizienzen entstehen durch Annulusdilataion oder Segelperforation.

Typ II-Insuffizienzen sind durch erhöhte Segelbeweglichkeit gekennzeichnet, mit Prolaps durch Elongation oder Ruptur der Sehnenfäden oder des Papillarmuskels. Das "flail leaflet" führt zu einem unilateralen Prolaps in den linken Vorhof während der Systole.

Typ III gliedert sich in die Subgruppen a und b. Segelbeweglichkeit ist eingeschränkt, eine restriktive Veränderung des Klappenapparats verursacht die Insuffizienz.

Typ IIIa zeigt verminderte Segelbeweglichkeit, Verplumpung, Restriktion und Verdickung der Segel und Sehnenfäden durch entzündliche oder iatrogene Prozesse. Eine kommissurale Verschmelzung kann auftreten.

Typ IIIb zeigt Restriktion der Segel durch versteifte oder dislozierte Papillarmuskeln. Dies kann nach einem abgeheilten Infarkt oder bei Kardiomyopathien auftreten. Kombinationen verschiedener Klappenläsionen sind möglich (Carpentier, 1983).

1.5 Entwicklung der Mitralklappenchirurgie bei degenerativer MI

Nach den eingangs erwähnten Erkenntnissen von Leonardo da Vinci trug William Harvey im Jahr 1628 mit seiner Abhandlung 'On the Motion of the Heart and Blood in Animals' wesentlich zum grundlegenden Verständnis der Physiologie und der mechanischen Funktion der Zirkulation bei. Dabei widerlegte er die bis dahin von Galen akzeptierte Theorie der intraseptalen Poren (Aird, 2011).

Bereits 1902 veröffentlichte Sir Lauder Brunton im Lancet eine wegweisende Anmerkung zur chirurgischen Behandlung von Mitralklappenstenosen (MS) mittels transventrikulärer Valvotomie, jedoch ohne diese jemals klinisch durchgeführt zu haben (Sir Brunton, 1902). Circa 20 Jahre später führten Cutler und Levine erstmals eine Valvulotomie an einer 12-jährigen Patientin mit hochgradiger MS durch. Die Patientin überlebte noch 4 Jahre nach dem Eingriff (Cutler und Levine, 1923). Wenig später gelang es Souttar eine MS mittels kleinem Finger zu sprengen (Souttar, 1925).

In den 1940er Jahren und nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs waren nur wenige herzchirurgische Eingriffe möglich. Dazu gehörten der Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus, Operationen zur Korrektur von Koarktationen, die Anlage eines Blalock-Tussing-Shunts, die Kommissurotomie der Mitralklappe und die Versorgung eines Atrium-Septum-Defekts (Stoney, 2009). Erst mit der Erfindung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durch Gibbon 1953 wurde der Grundstein der heutigen Herzchirurgie gelegt (Gibbon, 1954). Daraufhin konnte durch Walter Lillehei die ersten erfolgreichen Korrekturen insuffizienter Herzklappen an der HLM durchgeführt werden (Lillehei *et al.*, 1957, 1958). Erste Versuche, die bei der MI entstehende Annulusdilatation zu behandeln, nahmen ihren Ursprung in den 50er Jahren. Chirurgische Techniken wie Tabaksbeutelnähte am Mitralklappenannulus, die Plikatur des Annulus oder die der Segel wurden mit dem Ziel einer Reduktion des Mitralklappenumfangs zur Behandlung der MI entwickelt (Kay *et al.*, 1960; Belcher, 1964).

Die rekonstruktiven Maßnahmen bei einer degenerativen Mitralklappen-Insuffizienz begannen in den frühen 1960er Jahren mit der Plikatur des prolabierenden Segments und des Mitralklappenannulus (McGoon, 1960; Gerbode *et al.*, 1962). Auch Versuche, wie die erneute Anheftung des frei prolabierenden Segments und die Interposition mittels künstlicher Sehnenfäden durch Nahtmaterial wurden durchgeführt (Kay und Egerton, 1963; Morris *et al.*, 1964).

Diese doch eher palliativen Eingriffe mit einer hohen Rate an wieder auftretenden MI wurde dann Anfang der 60er Jahre durch den Mitralklappenersatz (MKE) mittels mechanischer Prothese abgelöst (Starr und Edwards, 1961).

Zum Ende des Jahrzehnts stellte Alan Carpentier erstmal das Konzept der Ringannuloplastie vor. Eine Technik in der die Implantation eines Annuloplastierings die physiologische Form der Mitralklappe während der Systole nachahmen sollte, um eine adäquate Koaptation der Mitralklappensegel zu ermöglichen (Carpentier, 1969; Carpentier *et al.*, 1971). Mit dieser Technik konnten im Vergleich zum Klappenersatz besser Langzeitergebnisse erzielt werden, welche sich auch nach 20 Jahren noch als nachhaltig erwiesen (Oury *et al.*, 1977; Braunberger *et al.*, 2001).

Bis heute treibt die Frage nach dem geeigneten Annuloplastiering, abhängig von der zugrunde liegenden Pathologie der Mitralklappe, die Entwicklung zahlreicher Modelle voran. Diese reichen von flachen, sattelförmigen, O-förmigen, D-förmigen, starren, semiflexiblen bis hin zu flexiblen Annuloplastierungen.

Entgegen den vorangegangenen Techniken schlug Alain Carpentier im Jahr 1978 erstmals die Resektion des prolabierenden Segments vor. Hierbei sollte die Resektion für kleine Prolapse der beiden Segel triangulär und für größere Prolapse des posterioren Segels quadrangulär sein. Für ausgeprägtere Prolapse des anterioren Segels schlug er die „sliding-Plastik“ des Papillarmuskels und die „shortening-Plastik“ der Sehnenfäden vor. Bei der „sliding-Plastik“ wird der Papillarmuskel, der dem dazugehörigen verlängerten Sehnenfaden entspricht, längs gespalten und der Sehnenfaden in einer tieferen Ebene im Papillarmuskel reimplantiert. Die Verschiebung sollte der überschüssigen Chordae-Länge entsprechen, die anhand der Überlagerung des Segels über dem Annulus beurteilt wird. Sollten alle Sehnenfäden des gleichen Papillarmuskels elongiert sein, wird die „shortening Plastik“ durchgeführt. Dabei wird die Spitze des Papillarmuskels longitudinal eingeschnitten. Eine Fixiernäht wird durch die Chordae geführt, die der Hälfte der überschüssigen Länge der Chordae von der Spitze des Papillarmuskels entspricht. Diese Naht wird dann durch den Papillarmuskel an der Basis der Einschnittstelle geführt, um die überschüssige Länge der Chordae zu verbergen (Carpentier *et al.*, 1978).

Die Behandlung des anterioren Prolaps wurde 5 Jahre später in der „French Correction“ von Carpentier durch die Sehnenfädentransposition und die Fixierung des freien Segels an sekundäre Sehnenfäden erweitert (Carpentier, 1983).

Eine zusätzliche Methode war die "Flip-over-Technik", bei der das prolabierende anteriore Segelsegment am Papillarmuskel des posterioren Segels verankert wurde (Duran, 1986) sowie die durch Dreyfus vorgestellte Methode, bei welcher der Papillarmuskel des elongierten Sehnenfadens weiter in Richtung des Ventrikels repositioniert wird (Dreyfus *et al.*, 1999). Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bildete die von Alfieri *et al.* präsentierte „Edge-to-Edge“-Technik, bei der die multiplen prolabierenden Segmente des anterioren und posterioren Segels an der freien Kante des Segments vernäht wurden. (Fucci *et al.*, 1995). Diese Technik wurde aus späterer Sicht kritisiert, da die Beweglichkeit der Segel nicht erhalten werden kann, was zu erhöhtem mechanischem Stress auf den Segeln führt und die Bildung von Stenosen begünstigen könnte (Nielsen *et al.*, 2001).

Bei Mitralinsuffizienzen mit übermäßigem Gewebe des posterioren Segels und Patienten mit M. Barlow wurde in den frühen 90er Jahren von Carpentier die „sliding-Plastik“ des posterioren Segels ergänzt. Nach rechteckiger Resektion des prolabierenden Segments und seiner zugehörigen Sehnenfäden erfolgte eine Raffung des Mitralklappenannulus und die Vernähtung der freien Kanten der posterioren Segelsegmente (Jebara *et al.*, 1993).

Des Weiteren konnten Gillinov *et al.* zeigen, dass eine „sliding-Plastik“ in Verbindung mit Ringannuloplastie und Sehnenfädentransposition einen positiven Einfluss auf die Lebensdauer bei degenerativer Mitralinsuffizienz der Klappe hat (Gillinov *et al.*, 1998).

Ein weiterer Meilenstein neben den von Carpentier eingeführten Rekonstruktionstechniken der „French correction“ war die Verwendung von Polytetrafluorethylen (PTFE), Gore-Tex Neochordae. Die Verwendung dieser Materialien zeigte exzellente Langzeitergebnisse ohne ein erhöhtes Risiko für klappenassoziierte Komplikationen und eine gute Rekonstruktionsrate beider Segel (David *et al.*, 1998; Lawrie *et al.*, 2006).

Um eine maximale Koaptationsfläche der beiden Segel zu gewährleisten, präsentierte Patrick Perrier eine Alternative zur quadrangulären Resektion: die Implantation von PTFE-Sehnenfäden zur Behandlung isolierter Segment-Prolapse, basierend auf dem Grundsatz "respect, rather than resect"(Perrier, 2005).

Langzeitergebnisse zeigen vergleichbare Resultate zur Segelresektion, bestätigen jedoch die größeren Koaptationsfläche im Vergleich zur Resektionstechnik (Falk *et al.*, 2008).

Parallel zur fortschreitenden Entwicklung der MKR etablierten sich neben der konventionellen Sternotomie, die bis in die 90er Jahre durchgeführt wurde, weitere minimalinvasive Zugangswege. Mit dem Ziel eines weniger invasiven Eingriffs, theoretisch reduzierter Komplikationen, beschleunigter Rehabilitation und geringerer Krankenhauskosten wurden Ende

der 1990er erstmals herzchirurgische Eingriffe an der Mitralklappe endoskopisch und minimalinvasiv durchgeführt (Carpentier *et al.*, 1998; Loulmet *et al.*, 1998; Mohr *et al.*, 1998; Reichenspurner *et al.*, 2000).

Patienten, bei denen eine chirurgische MKR kontraindiziert ist und die ein erhöhtes operatives Risiko aufweisen, können auch von kathetergestützten Verfahren zur Behandlung sowohl der primären als auch der sekundären MI profitieren (Feldman *et al.*, 2015; Messika-Zeitoun *et al.*, 2019; Lim *et al.*, 2022).

Heutzutage stellt die MKR in MIC den Standard in der Therapie der symptomatischen chronischen MI bei Patienten mit akzeptablem operativem Risiko dar (Vahanian *et al.*, 2022). Dabei zeigt sich bei degenerativer MI ein Vorteil im Vergleich zum Klappenersatz, verbunden mit guten und nachhaltigen Langzeitergebnissen (David *et al.*, 2013; Jung *et al.*, 2019).

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

In einer retrospektiven Analyse wurden initial 1202 Patienten mit degenerativer MI betrachtet, welche im Zeitraum von November 2008 bis Dezember 2018 in der Abteilung für Herzchirurgie des Sana Klinikums Stuttgart eine MKR in MIC erhalten haben. Das Ziel war eine Analyse der MKR in MIC bei primärer degenerativer MI. Daher wurden Patienten mit Barlow-Klappe (n=197) und primärem Klappenersatz (n=37) sowie solche, die am Herzen voroperiert waren (n=25) oder intraoperativ zu einer Sternotomie konvertiert wurden oder einen Klappenersatz nach vorherigem Versuch einer MKR erhielten (n=33), ausgeschlossen. Bei der Auswertung konnten außerdem die Daten von 248 Patienten für die Analyse zur Identifizierung von Prädiktoren für eine Reintervention und von 220 Patienten für die Analyse zur Identifizierung von Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität nicht berücksichtigt werden (Abbildung 5). Das hat die im Folgenden aufgeführten Ursachen:

- Ablehnung der Studienteilnahme
- Kontaktverlust (Namensänderung/ Umzug/ Wechsel der Kontaktdaten)
- Unvollständigkeit des Follow-up Bogens
- Fehlende Befunde der kardiologischen Nachsorge

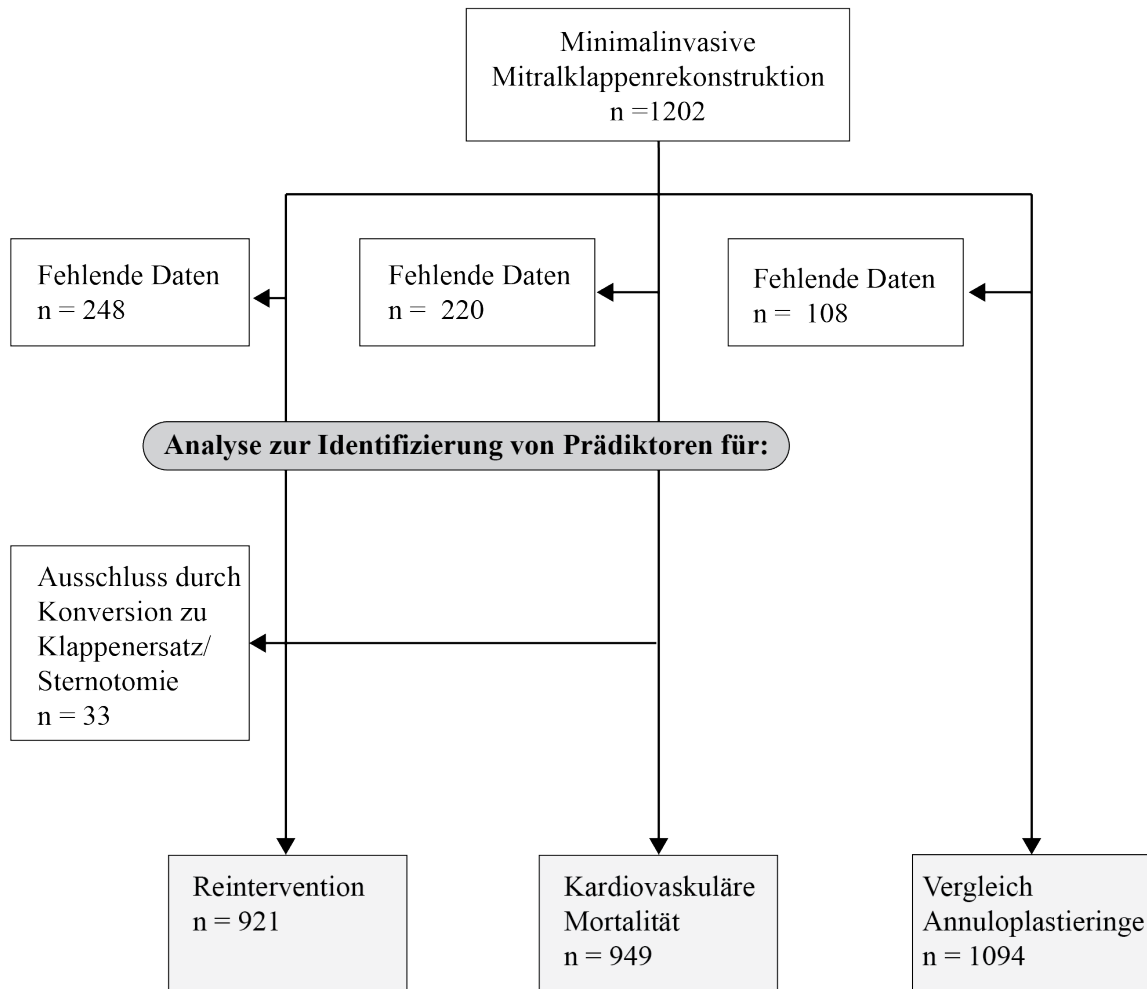


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Patientenselektion und Analysepopulation.

2.2 Operationstechnik der MKR in MIC

Zu Beginn der Operation kam es bei allen Patienten zu einem Anschluss an die HLM. Dies erfolgte im Leistenbereich über eine Kannülierung der rechten Vena und Arteria femoralis für einen femorofemorale Bypass. Um die adäquate Lage der venösen Zweistufenkanüle und am Ende auch der rekonstruierten Mitralklappe zu überprüfen, wurden die Prozeduren per transösophagealer Echokardiografie (TEE) begleitet. Nach Anschluss und Kühlung des Patienten auf ca. 34 °C über die HLM erfolgte der Zugang der anterolateralen Minithorakotomie rechtsseitig durch eine 5 cm lange Inzision des 5. Intercostalraums (ICR) in mittlerer Axillarlinie. Beim Mann befindet sich die Inzision inferior-lateral der Mamille und bei der Frau in der submammären Falte. Über die Inzision wurde dann, um die Sicht auf den Operationssitus zu verbessern, ein Weichteilretractor zum Spreizen der Rippen eingeführt und

die Lunge vorsätzlich kollabiert. Die extrakorporale Perfusion erfolgte während der Operation über die HLM. Über einen 10mm Port im 3. ICR, wurde zur Visualisierung eine Kamera eingeführt und der Situs, um das Risiko von Luftembolien zu verringern, mit CO₂ insuffliert. Im 4. ICR wurde des Weiteren parasternal ein Vorhofretraktor eingeführt. Das Perikard wurde 3 Zentimeter anterior des Nervus phrenicus eröffnet. Eine weitere Stichinzision im 2. ICR diente zur Einführung der Chitwoodklemme. Diese wurde zum Abklemmen der Aorta während der Operation benutzt.

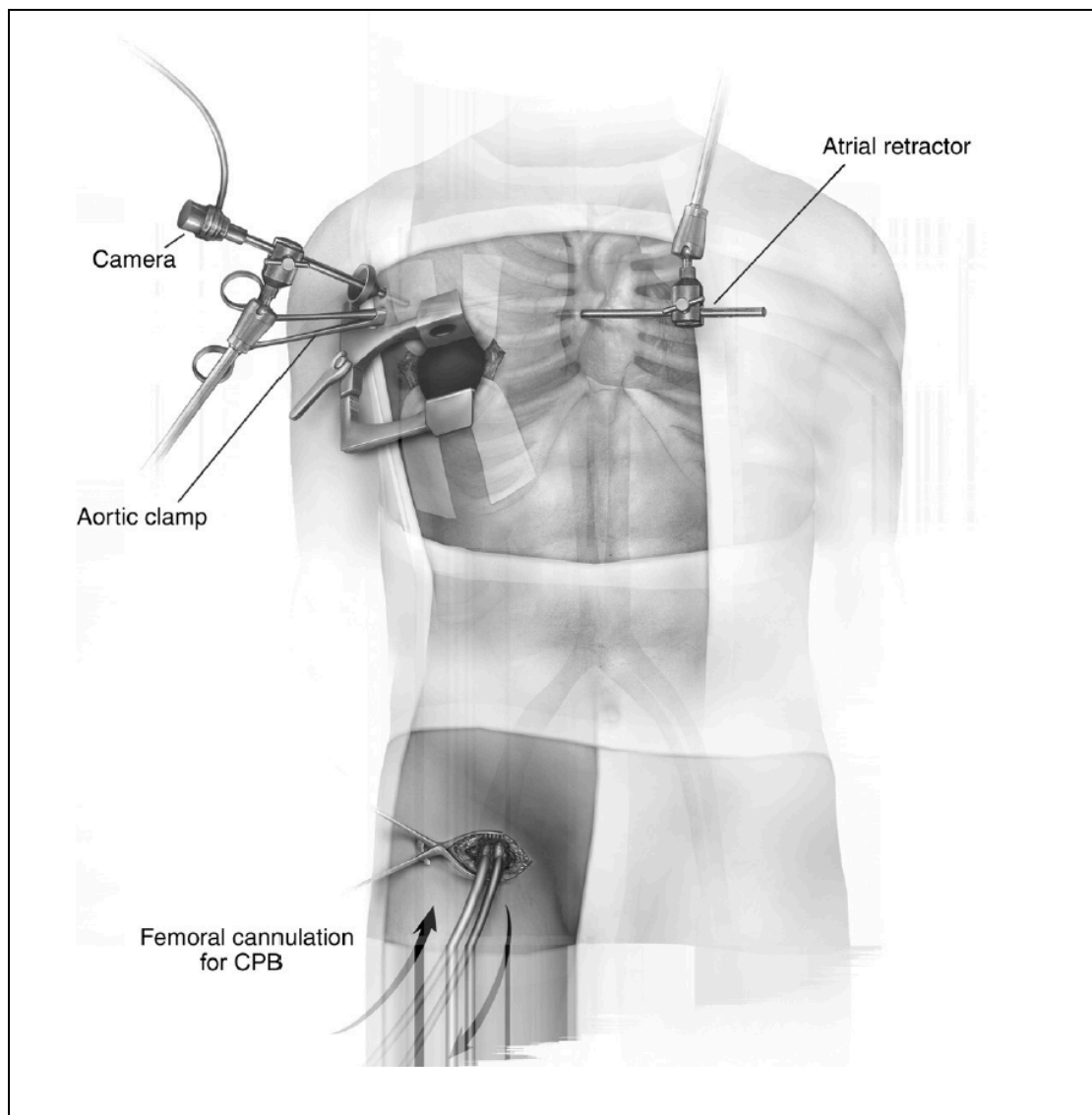


Abbildung 6: Operatives Set-up; Aortic clamp, Aortenklemme; Camera, Kamera; Atrial retractor, Vorhofretraktor; Femoral cannulation for cardiopulmonary bypass (CPB), femorale Kannülierung für kardiopulmonalen Bypass; (Seeburger *et al.*, 2008).

Mit einer Hohlnadel wurde zu Anfang der Operation die jeweilige Kardioplegielösung in die abgeklemmte Aortenwurzel infundiert. In den durchgeführten MKRs wurden abhängig vom Operateur entweder kristalloide Brettschneider-, kolloidale Eppendorfer- oder Blutkardioplegie benutzt. Anschließend erfolgte die Eröffnung des linken Vorhofs anterior der rechten Pulmonalvenen im Sulcus interatriales. Um das zugrundeliegende Klappenvitium zu eruieren, wurden zunächst mithilfe eines feinen Hakens die einzelnen Segelsegmente, angefangen von P1-P3 wechselseitig mit denen des anterioren Segel A1-A3, angehoben und untersucht.

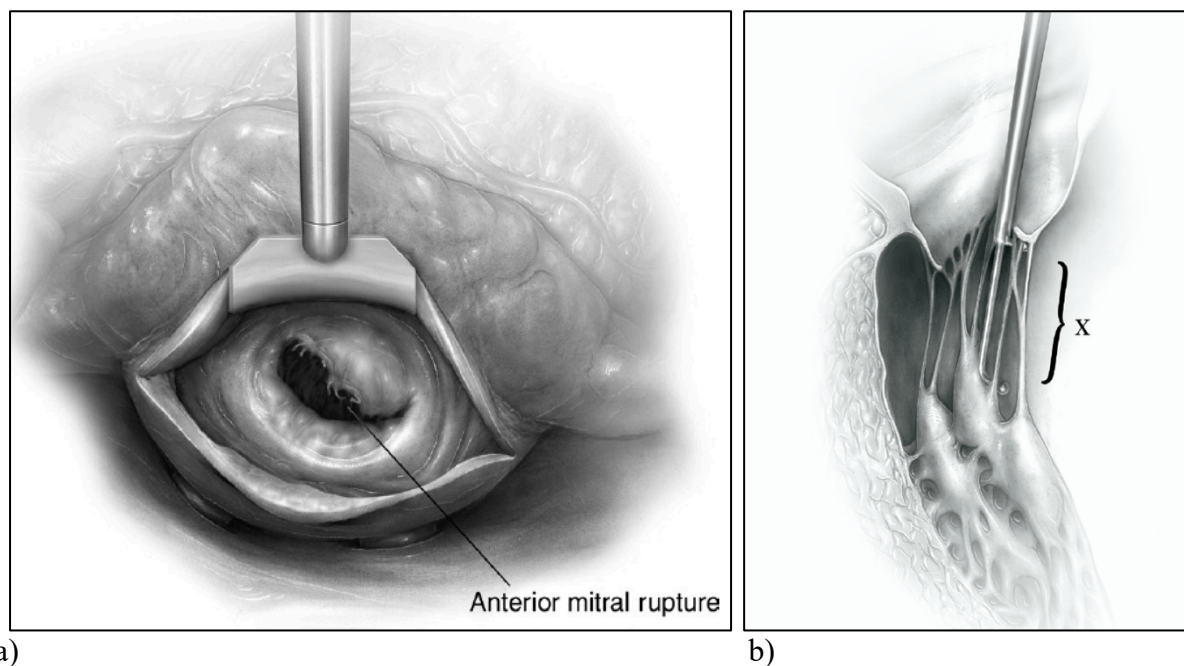


Abbildung 7: a) Atrialer Blick auf die Mitralklappe mit exemplarischem Prolaps in den Segmenten A1-A2 bei Sehnenfadenelongation und Ruptur; Anterior mitral rupture, anteriorer Sehnenfadenabriss; b) Messung der Distanz zwischen Papillarmuskel und nicht prolabierender freier Kante des Mitralsegels; (Seeburger *et al.*, 2008).

So sollte zunächst mit dem Ziel der Wiederherstellung der Segelbeweglichkeit, einer ausreichenden Koaptationslinie, einer effektiven Öffnungsfläche und einer Stabilisierung des Mitralklappenannulus die Mitralklappe vor der Rekonstruktion untersucht werden. In unserer Kohorte wurden die MKR in MIC nach dem von Perier *et al.* 2005 eingeführten Prinzip ‚*respect rather than resect*‘ durchgeführt, mit dem Ziel, das natürliche Gewebe der Mitralklappe zu erhalten. Hierbei kam die Implantation von Neochordae zum Einsatz, die in unserer Analyse bei allen Patienten angestrebt wurde. Dabei wurden aus PTFE bestehende Neochordae als Ersatz für elongierte und rupturierte Sehnenfäden verwendet. Jene Neochordae wurden bei dieser Technik mit einem Filz an einem der Papillarmuskeln verankert und mit

dem freien Rand des prolabierten Segments auf Annulusebene verbunden. Die Länge der zu implantierenden Loops wurde vorher über das Einführen einer Messschiene ermittelt, um den Abstand zwischen Papillarmuskel und der Annulusebene zu messen. Weitere Neochordae konnten dadurch bei großen und segmentübergreifenden Prolapsen implantiert werden, bis eine ausreichende Kompetenz und

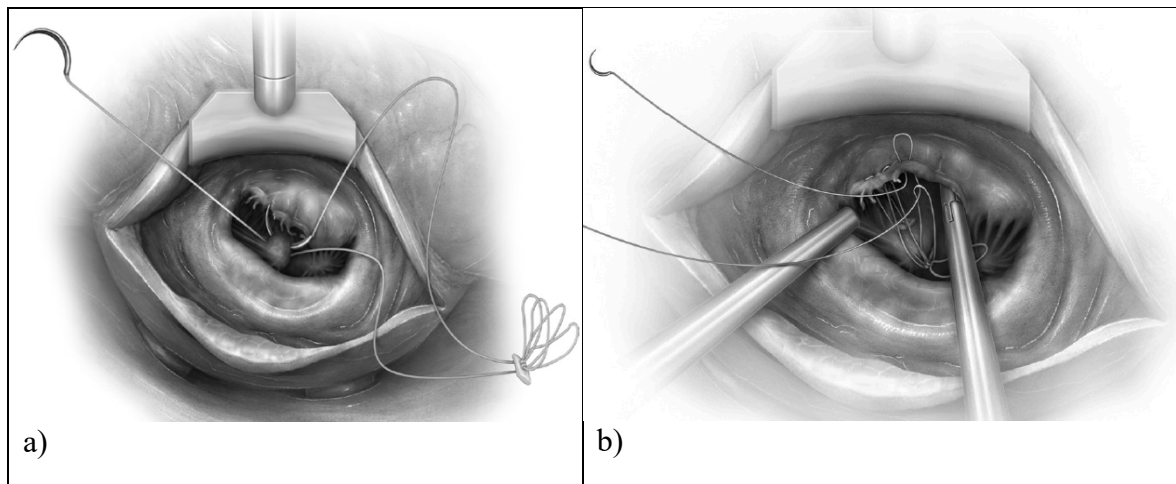


Abbildung 8: a) Implantation der Neochordae im Bereich des Papillarmuskeln; b) Vernä- hnung der Neochordae mit der freien Kante des prolabierenden Segments; (Seeburger *et al.*, 2008).

Koaptation des anterioren und posterioren Mitralklappensegels erreicht werden konnte. Um einen durch chronische Volumenbelastung dilatierten Mitralklappenannulus mechanisch zu unterstützen, wurde in allen MKRs in MIC unserer Kohorte eine Implantation eines Annuloplastierings durchgeführt. Die passende Größe des Annuloplastierings wurde durch eine Messung des anteroposterioren Diameters und der Distanz zwischen lateraler und medialer Kommissur ermittelt. Anschließend kam es zur Implantation des Annuloplastierings indem dieser mittels Einzelnähten auf den Annulus genäht werden konnte. Anschließend wurde die Kompetenz der Klappe durch Injektion von Kochsalzlösung in den linken Ventrikel getestet.

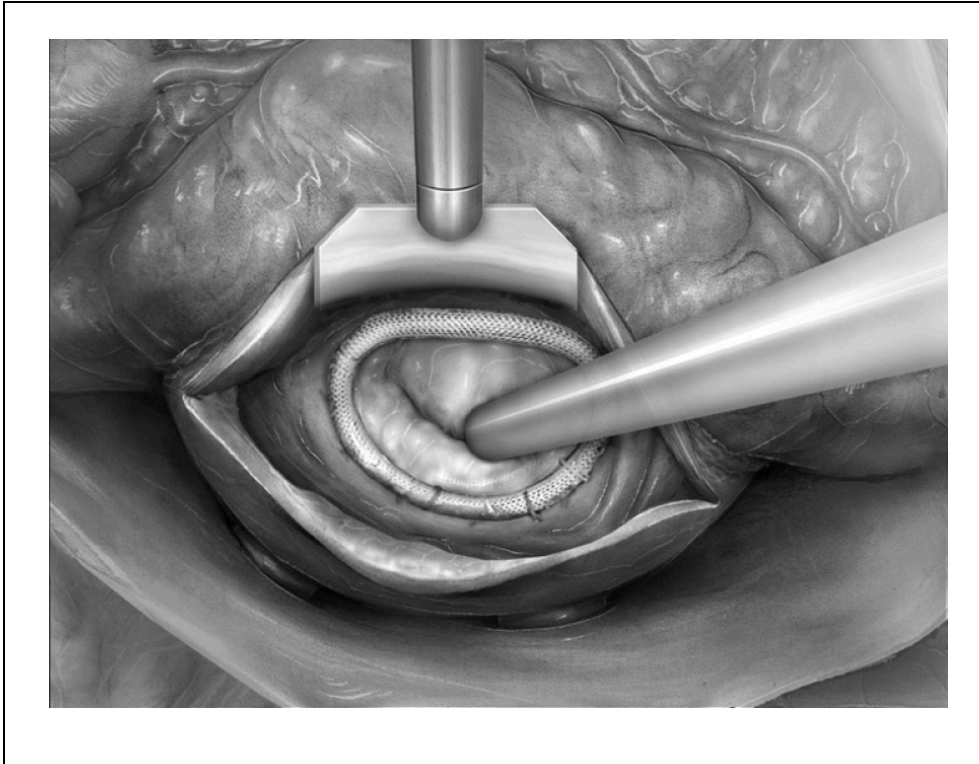


Abbildung 9: Testung der Klappenkompetenz nach Ringannuloplastie; (Seeburger *et al.*, 2008).

Nach stattgehabter MKR erfolgte der mehrschichtige Verschluss des linken Atriums. Die Stichstelle, welche zuvor zur Infusion der Kardioplegie in der Aortenwurzel genutzt wurde, wurde nun zum Entlüften des Herzens genutzt und im TEE kontrolliert. Nach vorsichtigem Verschluss der Kardioplegieeinstichstelle konnte der Patient nach langsamem Öffnen der Chitwoodklemme und Einlage einer ventrikulären Pacing-Elektrode von der HLM entwöhnt werden. Nach Entfernung der HLM-Kanülen, sorgfältiger Blutstillung und Verschluss des Situs war die Operation beendet.

2.3 Verwendete Annuloplastieringe

Physio I

Der semiflexible D-förmige Physio I Annuloplastiering ist flach und besitzt einen anterioren starren, sattelförmigen Anteil, welcher sich der Aortenwurzel und dem Annulus fibrosus der Mitralklappe physiologisch anpassen kann. Der posteriore Anteil bleibt für eine bessere 3-dimensionale Beweglichkeit des Annulus während der Systole flexibel (Kurosawa *et al.*, 1999).

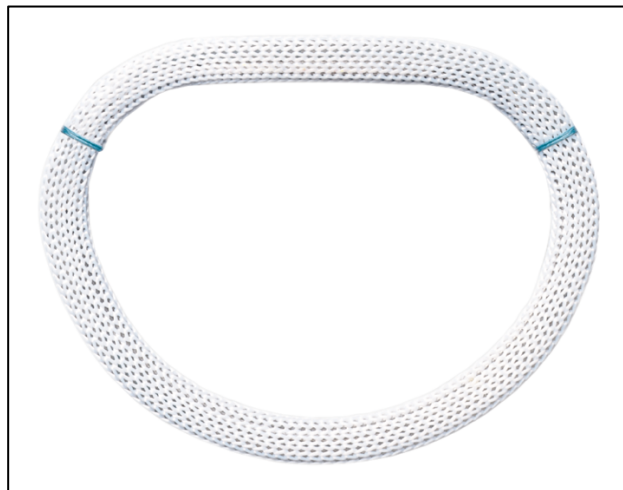


Abbildung 10: Physio I Annuloplastiering; (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA).

Physio II

Der Physio II Annuloplastierung weist eine doppelte Sattelform am anterioren und posterioren Ringsegment auf. Ähnlich wie beim Physio I Annuloplastierung sind beide Ringsegmente starr. Zusätzlich erlaubt der Physio II Annuloplastierung während der ventrikulären Kontraktion eine querlaufende Flexibilität. Dadurch soll der mechanische Stress auf den Nähten reduziert und eine Remodellierung unterstützt werden. Der Physio II Annuloplastierung ist im Vergleich zum Physio I Annuloplastierung in seiner Form runder und besitzt eine O-Form.

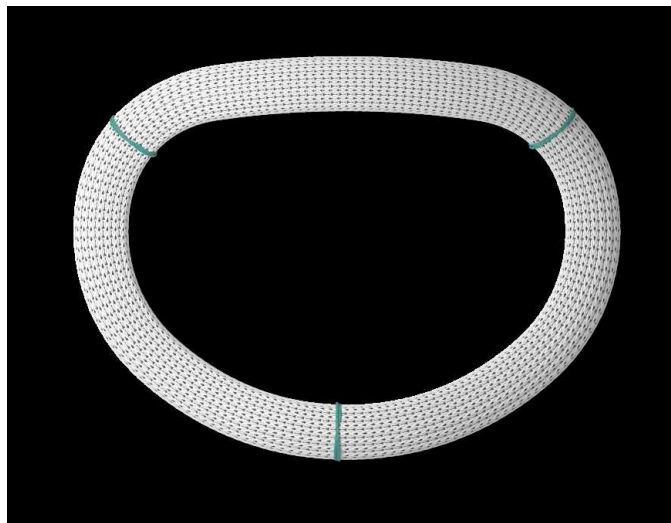


Abbildung 11: Physio II Annuloplastierung; (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA).

Rigid Saddle

Der D-förmige Rigid Saddle Annuloplastierung ist durch einen Kern aus Titanlegierung versteift und weist keine flexiblen Anteile auf. Ein Unterschied von 15% zwischen der Ebene der Klappe und den Kommissuren soll dazu beitragen, die physiologische Form des Mitralklappenannulus wiederherzustellen und bildet so die Sattelform.



Abbildung 12: Rigid Saddle Annuloplastierung; (Abbott (ehemals St. Jude Medical), St. Paul, Minnesota, USA)

Simulus

Der semirigide Simulus Annuloplastierung ist ein Hybrid aus einem flachen und einem sattelförmigen Annuloplastierung mit großem anteriorposteriorem Diameter. Die Steifigkeit wird durch eine Nickel-Kobalt-Chrom Legierung im posterioren Segment erreicht, welche von Trigon zu Trigon verläuft. Dadurch soll sich der Annuloplastierung dynamisch dem Herzyklus anpassen und sich in der Systole sattelförmig anheben, während er sich in der Diastole flach absenkt.

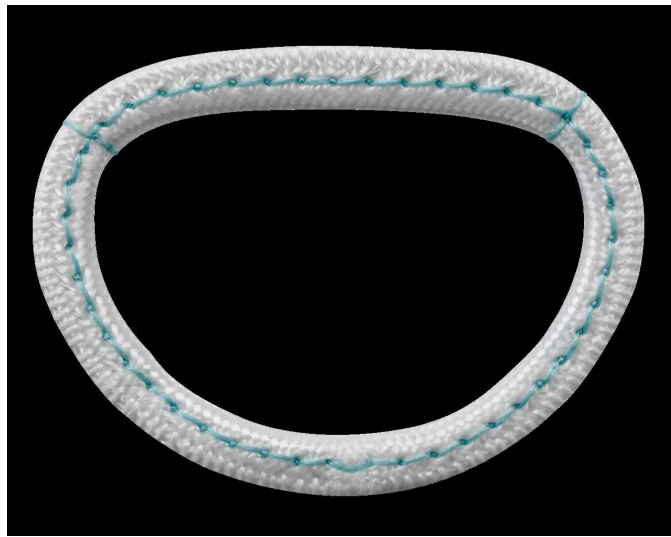


Abbildung 13: Simulus Annuloplastierung; (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA).

Sorin Memo 3D

Der Sorin-Memo 3D Annuloplastierung ist ebenso semiflexibel und sattelförmig, wobei er einen anterioren flexiblen und einen posterioren starren Anteil aufweist. Durch die Mobilität soll während des Herzzyklus eine physiologische Dynamik zwischen Mitralklappenannulus und linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) gewährleistet werden. Zusätzlich besitzt er eine querverlaufende Flexibilität sowie eine longitudinale Starrheit. Der Kern des Annuloplastierings ist aus Nitinol. Bei der Implantation ist der Annuloplastierung flach, nimmt jedoch während des Herzzyklus eine sattelförmige Struktur an.



Abbildung 14: Sorin Memo 3D Annuloplastierung; (Corcym (ehemals Sorin Biomedica Cardio) Saluggia, Italien).

Colvin Galloway Future

Der semiflexible, flache Colvin Galloway (CG) Future Annuloplastierung ist mit einem flexiblen anterioren Segment und einer starren Nickel-Kobalt-Legierung im posterioren Ringsegment versehen, welche von Trigon zu Trigon verläuft.



Abbildung 15: CG Future Annuloplastierung; (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA).

Tabelle 2: Charakteristika der Annuloplastieringe

Annuloplastieringe	Flexibilität	Form
Physio I	semiflexibel	flach; anteriore Sattelform
Physio II	semiflexibel	doppelte Sattelform
Rigid Saddle	starr	sattelförmig
Simulus	semiflexibel	Hybrid aus Sattelform und flach
Sorin Memo 3D	semiflexibel	flach
CG Future	semiflexibel	flach

Alle Produktabbildungen wurden mit freundlicher Genehmigung der jeweiligen Hersteller zur Verfügung gestellt.

2.4. Statistische Methoden

Die Bearbeitung der Patientendaten erfolgte anonymisiert und retrospektiv. Metrische Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand, und kategoriale Daten als Anzahl und Prozente angegeben. Vergleiche von verbundenen Stichproben mit ordinalen Daten wurden mit Wilcoxon signed-rank Test (zwei verbundene Stichproben) oder Friedman- Test (>2 verbundene Stichproben) durchgeführt. Unverbundene Stichproben (kategorial) wurden mit Chi-Quadrat Test (>60 Datensätze) bzw. Fisher-Exakttest (<20 Datensätze) oder mit dem Kruskal-Wallis Test (metrische, nichtparametrische Daten) verglichen. Ein multipler paarweiser Vergleich erfolgte mit Dunn's Prozedur nach Kruskal-Wallis Test und mit Nemenyi's Prozedur nach Friedman-Test.

Die Cox Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss ausgewählter Variablen auf die kardiovaskuläre Mortalität und die Reinterventionsrate zu ermitteln. Die multiple Cox Regression berücksichtigte Variablen unterhalb des Signifikanzniveaus von $\leq 0,25$ nach univariabler Cox Regression und diente zur Adjustierung der Effektstärke der Kovariablen, um unabhängige Prädiktoren zu ermitteln. Effektgröße war die Hazard Ratio (HR) mit 95%igem Konfidenzintervall (CI) (Risiko zu jedem Zeitpunkt eines definierten Zeitraums). Kaplan-Meier Analysen mit Log-rank Test wurden durchgeführt, um die Überlebenskurven darzustellen und miteinander zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% festgelegt. Bei multipler Testung erfolgte eine entsprechende Anpassung durch Bonferroni Korrektur. Die Analysen wurden mit dem Statistikprogramm XLSTAT (Version 2015.6.01.24026, Adinsoft, Paris, Frankreich) durchgeführt.

2.5 Ethikvotum

Die Datenerhebung und die Durchführung der Studie erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen, (683/2015R) gemäß der Deklaration von Helsinki. Nach positivem Ethikvotum wurden Patientinnen gemäß den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert und retrospektiv in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wurden, soweit möglich, Follow-up-Daten zur postoperativen Entwicklung erhoben und in die Auswertung einbezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die in der Evaluation berücksichtigten Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und zu 72% männlich. Präoperativ lag bei 29% der Patienten eine PHT und bei 36% ein VHF vor. Bei den meisten Patienten (88%) wurde ein Prolaps des posterioren Mitralklappensegels diagnostiziert.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und kardiale Parameter.

Demographie		n= 1202	%
	Alter	63,6 ± 12,3	-
	Mittelwert ± SD		
	Männer	859	71,5
Vorerkrankungen			
	VHF	427	35,5
	PHT	349	29,0
	DM	74	6,2
	COPD	52	4,3
Mitralklappenvitium			
	Prolaps posteriores Segel	1062	88,4
	Prolaps anteriores Segel	195	16,2
	Mitralklappen-Cleft	275	22,9
NYHA-Klassen			
	IV	60	5
	III	476	39,6
	II	478	39,8
	I	188	15,6

Präoperative Echo-Parameter	n= 1202	%
MI-Grade		
IV	232	19,3
III	942	78,5
LVEF		
< 30%	8	0,7
30-50%	84	7
>50 %	1110	92,5
Präoperative Dauermedikation		
ASS	219	18,3
NOAK	159	13,3
Vitamin-K Antagonist	144	12,0
DAPT	26	2,3
P2Y ₁₂ -Antagonisten	7	0,6

Angaben in Anzahl und prozentuaem Anteil bzw. Mittelwert mit Standardabweichung.

Aufgrund von Rundung summieren sich die Proportionen nicht immer auf 100%.

ASS, Acetylsalicylsäure; DM, Diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DAPT, duale Thrombozytenaggregationshemmung; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI, Mitralklappeninsuffizienz; NOAK, neue orale Antikoagulantien; NYHA, New York Heart Association Category; PHT, pulmonaler Hypertonus; VHF, Vorhofflimmern.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit sekundärer MI, rheumatischer MI oder Klappenendokarditis. Eine herzchirurgische Voroperation oder gleichzeitige koronararterielle Bypass-Operation (CABG) sorgten ebenfalls für einen Ausschluss.

3.2 Operative Daten

Die Operationen der gesamten Kohorte erfolgten durch insgesamt 5 verschiedene Operateure. Dabei betrug die mittlere Operationszeit 213 Minuten mit einer Aortenklemmzeit von 99 Minuten im Mittel. Bei Patienten mit VHF wurde in 96% der Fälle ein Verschluss des linken Herzhohrs und bei 82% eine linksatriale Kryoablation durchgeführt. Als begleitende Eingriffe wurden bei 6,3 Prozent der Patienten eine Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR) und bei 18% der Patienten ein Verschluss eines Atriumseptumdefekts (ASD) durchgeführt. Bei 92% der Patienten wurden Gore-Tex Loops implantiert. Der durchschnittliche Durchmesser der implantierten Annuloplastieringe betrug 34 mm. Nur bei wenigen (1,6 %) der Patienten konnte keine primäre MKR durchgeführt werden und es kam zum konventionellen Klappenersatz.

Tabelle 4: Operative Daten.

		n= 1202	%
Intraoperative Parameter			
	Operationszeit [Minuten] Mittelwert ± SD	213 ± 65	-
	Aortenklemmzeit [Minuten] Mittelwert ± SD	99 ± 31	-
	Kardioplegielösung [mL]	1719 ± 608	
MKR			
	Implantation von Neochordae	1109	92,3
	Segelteilresektion	66	5,5
	intraoperativer Annuloplastieringwechsel	23	1,9
	Durchmesser der Annuloplastieringe [mm] Mittelwert ± SD	34 ± 3	-
	Rekonstruktionsrate	1156	96,2
	MKR nach Konversion zu Sternotomie	27	2,2
	MKE nach frustraner MKR in MIC	19	1,6
	mit Sternotomie	4	0,3

Begleitende Eingriffe		n= 1202	%
	LAA-Verschluss	411	34,2
	LA-Maze-Ablation	350	29,1
	ASD -Verschluss	210	17,5
	TKR	76	6,3
	BA-Maze-Ablation	19	1,5
	ECMO	9	0,7
	IABP	7	0,6

Angaben in Anzahl und prozentualen Anteil bzw. Mittelwert mit Standardabweichung.

ASD, Atriumseptumdefekt; BA, biatrial; ECMO, extrakorporaler Membranoxygenator;

IABP, intraaortale Ballonpumpe; LA, linksatrial; LAA, left atrial appendage; MIC, mini-

malinvasive Chirurgie; MKE, Mitralklappenersatz; MKR, Mitralklappenrekonstruktion;

TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion.

3.3 Periprozedurale Komplikationen

Komplikationen sind in Tabelle 5 dargestellt: Die Mortalität (Sterblichkeit bis 30 Tage nach

dem Eingriff) betrug 1,3%. Die häufigsten Komplikationen waren VHF (13%), postopera-

tives Delir (9%), postoperativer AV-Block III (8%) sowie Hämatothorax (7%).

Bei 2% wurde aufgrund von postoperativen Herzrhythmusstörungen eine Schrittmacher

(SM)-Implantation durchgeführt.

Tabelle 5: Periprozedurale Komplikationen.

		n= 1202	%
Postoperative 30-Tage-Mortalität		15	1,3
Operationsassoziierte Komplikationen			
	Hämatothorax	84	7,0
	Re-Thorakotomie	82	6,8
	RCX-Verschluss	7	0,6
	Aortendissektion	3	0,3

Rythmologische Komplikationen		n= 1202	%
	postoperatives VHF	155	13,1
	postoperativer AV-Block III°	94	7,8
	SM-Implantation	29	2,4
Weitere Komplikationen			
	POD	103	8,6
	ANV	28	2,3
	neurologische Störung	21	1,8
	Apoplex	17	1,4
	ALV	15	1,2
	Sepsis	12	1,0
	Wundinfektion	3	0,2
	retroperitoneales Hämatom	3	0,2

Angaben in Anzahl und prozentualem Anteil.

ALV, akutes Lungenversagen; ANV, akutes Nierenversagen; AV-Block, atrioventrikulärer Block; LCOS, low cardiac output syndrome; POD, postoperatives Delir; RCX, Ramus circumflexus; SM, Schrittmacher; VHF, Vorhofflimmern.

3.4 Funktionelle und klinische Ergebnisse

Im Folgenden soll die Wirksamkeit der MKR hinsichtlich des New York Heart Association (NYHA)-Status, der LVEF, des Insuffizienz-Grads und des Stenose-Grades analysiert werden. Dabei werden prä- und postoperative Daten sowie Ergebnisse des Follow-ups miteinander verglichen.

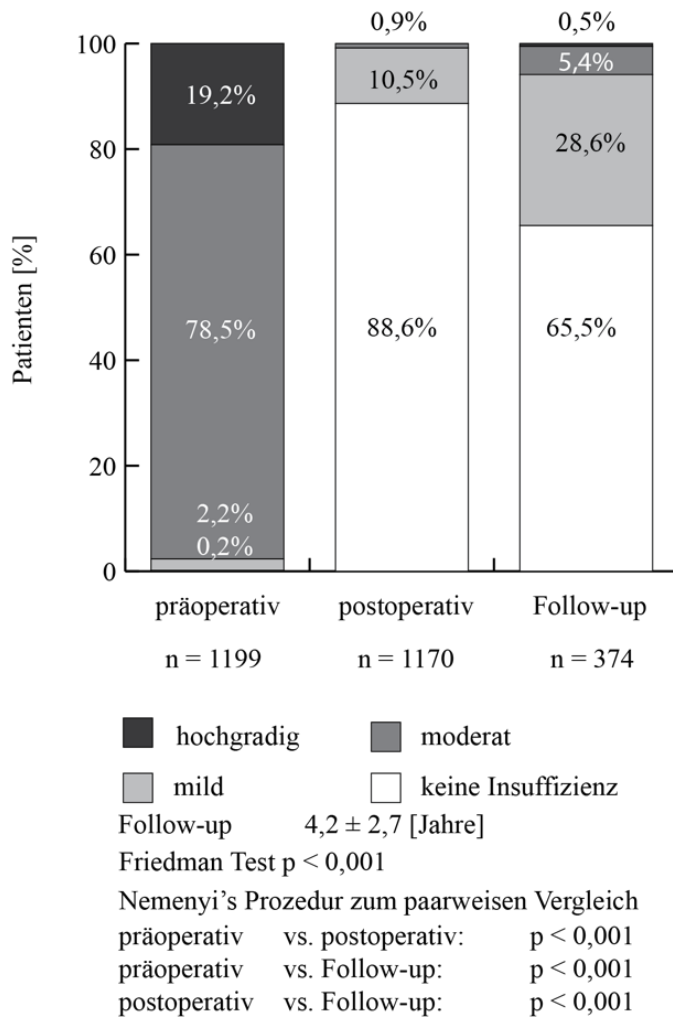


Abbildung 16: Grad der MI präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups.

Auch der Schweregrad der MI wurde präoperativ, postoperativ und im Follow-up verglichen. Dieser verbesserte sich nach dem Eingriff signifikant häufig, sowohl bereits 30-Tage postoperativ als auch im Langzeit-Follow-up gegenüber dem präoperativen Zustand. Darüber hinaus zeigte sich, dass es zwischen postoperativer Erhebung und Follow-up signifikant häufiger wieder zu einer Verschlechterung der MI gekommen war. Postoperativ zeigten 89% der Patienten keine MI und im Langzeit-Follow-up 66% der Patienten keine MI mehr. Allerdings stand nur etwa ein Drittel der Patienten zum klinischen Follow-up zur Verfügung.

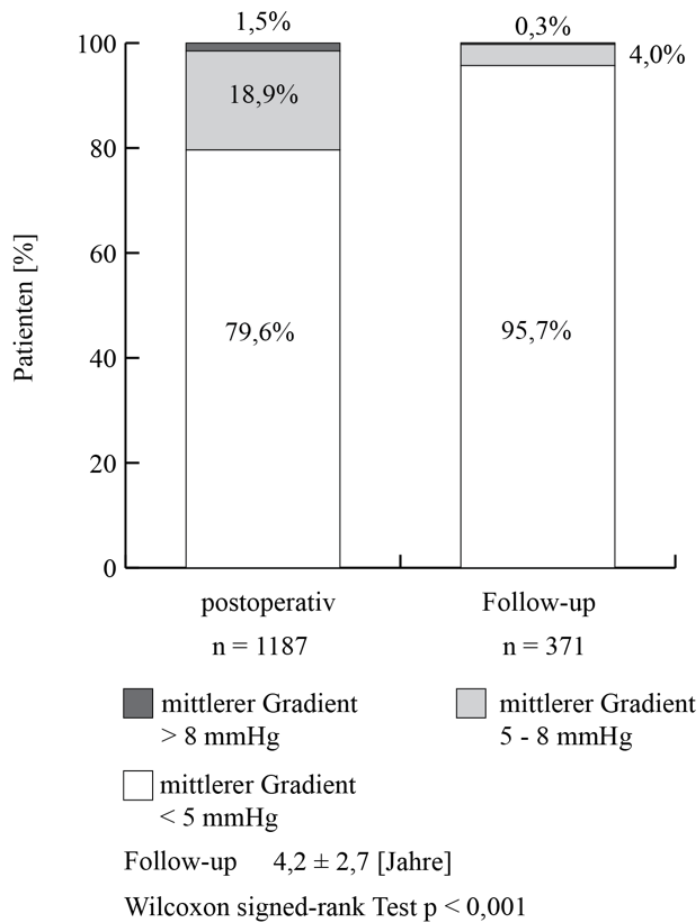


Abbildung 17: Häufigkeit und Schweregrad der MS postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups. Vor der Prozedur wurden bei keinem Patienten eine Stenose festgestellt. Der Schweregrad der Stenose wird durch den mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe beschrieben.

Nach erfolgter MKR mit Implantation eines Annuloplastierings wurde der mittlere diastolische transmitrale Druckgradient postoperativ und im Follow-up gemessen, um eine mögliche MS festzustellen. Zwischen den beiden Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon signed-rank Test ($p < 0,001$). Postoperativ zeigten sich noch in 18,9% der Fälle eine mittelgradige Stenose und in 1,5% eine hochgradige Stenose. Im Follow-up konnte die Anzahl der mittel und hochgradigen Stenose von 20,4% insgesamt auf 4,3% gesenkt werden. 95,7 % der Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums ohne Stenose.

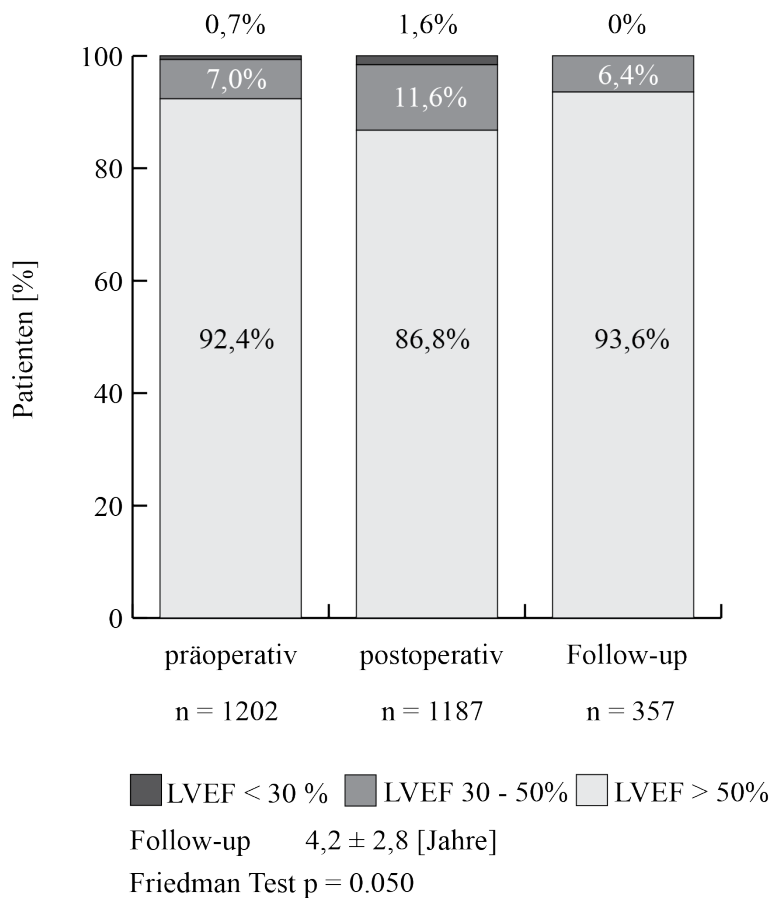


Abbildung 18: LVEF präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die LVEF der Patienten wurde vor der Operation, unmittelbar nach der Operation und im Langzeit-Follow-up nach $4,2 \pm 2,8$ Jahren erfasst. Bei der postoperativen Stichprobe lag im Vergleich zur präoperativen Stichprobe bei mehr Patienten eine verminderte LVEF vor. Im Langzeit-Follow-up konnte bei keinem Patienten eine Ejektionsfraktion unter 30% dargestellt werden. Die Veränderung im Laufe der Zeit waren nicht signifikant ($p = 0.050$). Allerdings stand nur etwa ein Drittel der Patienten für die Langzeit-Nachuntersuchung der LVEF zur Verfügung.

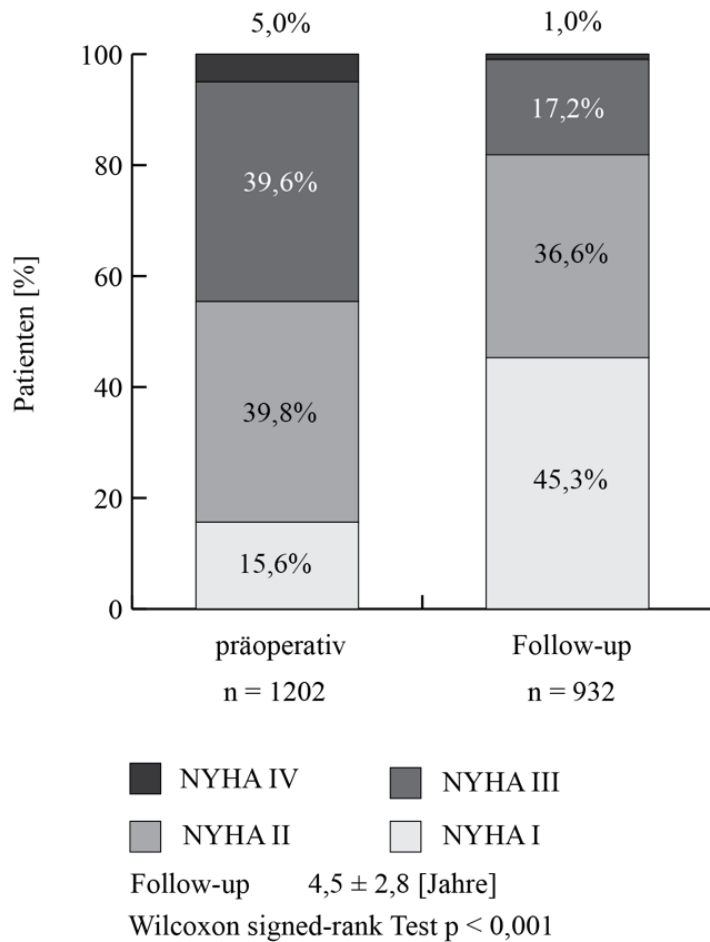


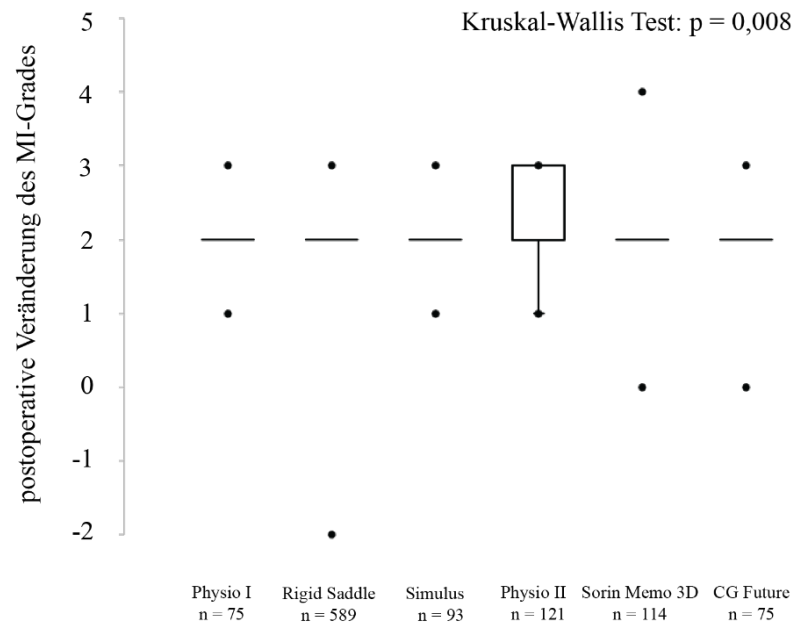
Abbildung 19: NYHA-Stadien präoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups. NYHA, New York Heart Association Category.

Um den Einfluss der MKR auf die klinischen Symptome der Patienten darzustellen, wurden die NYHA-Stadien vor der Operation mit denen des Follow-ups verglichen. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel $4,5 \pm 2,8$ Jahre. In diesem Zeitraum nach dem Eingriff verbesserte sich die klinische Symptomatik der Patienten signifikant ($p < 0.001$).

3.5 Vergleich der implantierten Annuloplastieringe

Im Folgenden sollen die Annuloplastieringe, welche bei der MKR Verwendung gefunden haben, miteinander verglichen werden. Die dabei betrachtete Stichprobe umfasst n=1094 Patienten. Es wurden nur Annuloplastiering-Typen berücksichtigt, die mindestens bei 50 Patienten der Kohorte eingesetzt wurden.

Die verschiedenen Annuloplastieringe wurden auf echokardiografische Daten, den Einfluss auf das NYHA-Stadium der Patienten und auf eine Wahrscheinlichkeit der Re-Intervention nach Implantation untersucht.

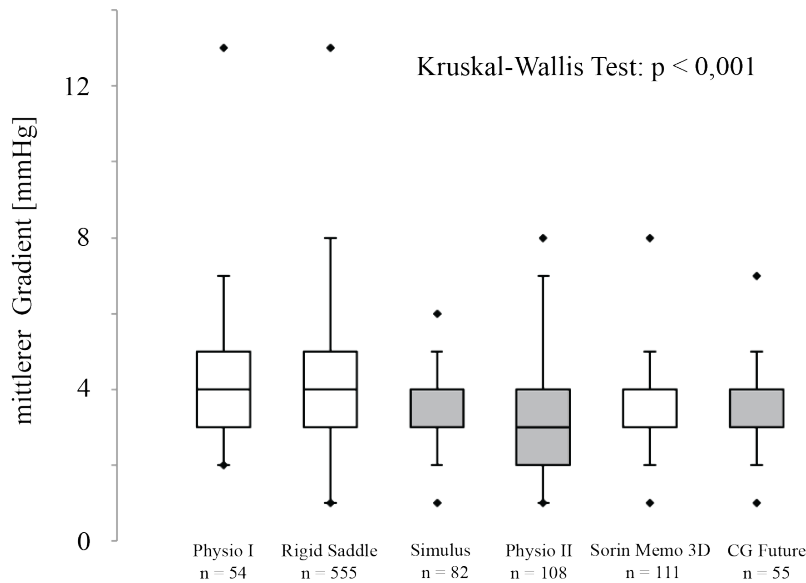


Median (IQR) 2 (0) 2 (0) 2 (0) 2 (1) 2 (0) 2 (0)

Physio I					
Rigid Saddle	ns				
Simulus	ns	ns			
Physio II	ns	p < 0,001	ns		
Sorin Memo 3D	ns	ns	ns	ns	
CG Future	ns	ns	ns	ns	ns

Abbildung 20: Multipler paarweiser Vergleich der postoperativen Veränderung des MI-Grades nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen. Die Box-Plot Graphik zeigt den Median, die Interquartilsabstände (IQR) (Boxen), die Streuung bis zum 1,5-fachen der IQR (Whisker) sowie die minimalen und maximalen Werte (Punkte) für jeden Ringtyp. Die Veränderung wird ausgedrückt in der Anzahl der Kategorien um die sich die Insuffizienz (keine, milde, moderate, schwere Insuffizienz) verbessert oder verschlechtert hat (prä- vs. postoperativ). Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: 0,0033. IQR, Interquartilsabstand; MI, Mitralklappeninsuffizienz; Ns, nicht signifikant.

Der Schweregrad der MI verbesserte sich bei allen Ringtypen im Median um 2 Grade. D.h. von schwer- auf leichtgradig und von mittelgradig auf keine Insuffizienz. Allein beim Physio II Annuloplastierung (n=121) lässt sich im Vergleich zum Rigid Saddle Annuloplastierung (n=589) ein signifikanter Unterschied (p=0,001) zeigen. Zwischen den anderen untersuchten Annuloplastierungen besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Änderung des MI-Grades von prä- zu postoperativ.



Median (IQR) 4 (2) 4 (2) 3 (1) 3 (2) 4 (1) 3 (1)

Physio I					
Rigid Saddle	ns				
Simulus	p = 0,001	p < 0,001			
Physio II	p = 0,002	p < 0,001	ns		
Sorin Memo 3D	ns	ns	p < 0,001	p < 0,001	
CG Future	p = 0,002	p < 0,001	ns	ns	p < 0,001

Abbildung 21: Multipler paarweiser Vergleich des postoperativen mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe unter sechs verschiedenen Ringtypen. Die Box-Plot Graphik zeigt den Median, die Interquartilsabstände (Boxen), die Streuung bis zum 1,5-fachen der IQR (Whisker) sowie die minimalen und maximalen Werte (Punkte) für jeden Ringtyp. Die weißen bzw. grauen Boxen bezeichnen diejenigen Ringtypen, die sich im multiplen Vergleich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: 0,0033). IQR, Interquartilsabstand, Ns, nicht signifikant.

In dem in Abbildung 21 präsentierten Boxplot wurden die verschiedenen Ringtypen hinsichtlich des mittleren postoperativen Druckgradienten über der Mitralklappe betrachtet. Der Rigid Saddle Annuloplastierung wurde mit Abstand am häufigsten verwendet (n=555). Der mittlere postprozedurale Druckgradient nach Implantation der Annuloplastierung-Typen Simulus, Physio II und CG Future war signifikant geringer als der nach Implantation der Annuloplastierung Physio Rigid Saddle und Sorin Memo.

Kruskal-Wallis Test: $p = 0,001$

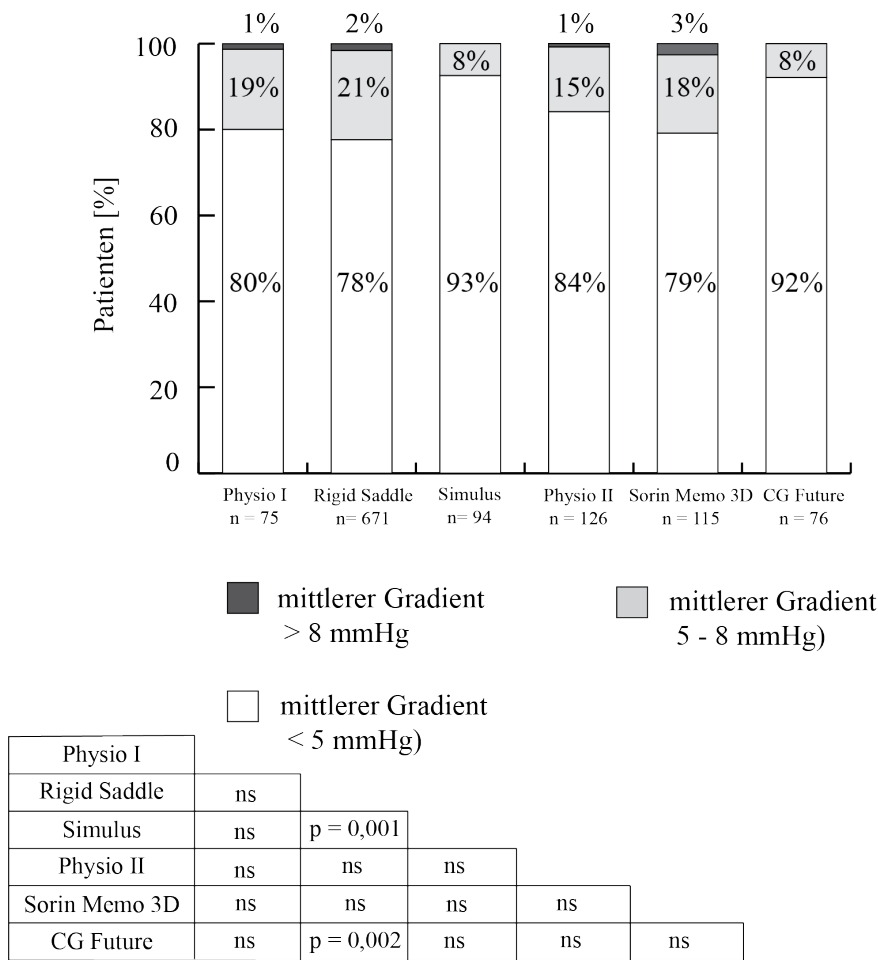
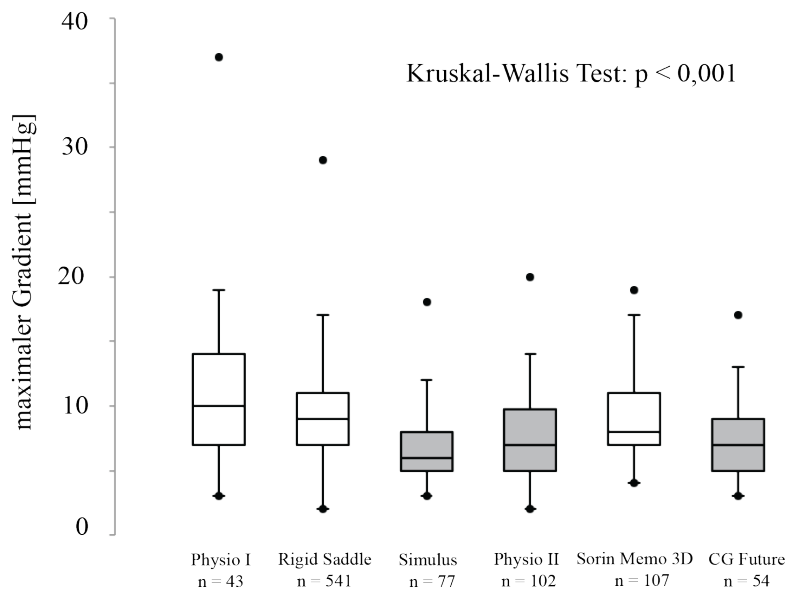


Abbildung 22: Multipler paarweiser Vergleich der Häufigkeit und des mittleren Gradienten nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen. Der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe beschreibt den Schweregrad der Stenose. Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: 0,0033. Aufgrund von Rundung summieren sich die Proportionen nicht immer auf 100%. Ns, nicht signifikant.

Der multiple paarweise Vergleich in Abbildung 22 zeigt den Unterschied der verschiedenen Annuloplastieringe hinsichtlich des postprozeduralen Stenosegrades. Der Rigid Saddle führte signifikant häufiger zu Stenosen als der Simulus und der CG Future Annuloplastierung.



Median (IQR) 10 (7) 9 (4) 6 (3) 7 (4,8) 8 (4) 7 (4)

Physio I					
Rigid Saddle	ns				
Simulus	p < 0,001	p < 0,001			
Physio II	p < 0,001	p < 0,001	ns		
Sorin Memo 3D	ns	ns	p < 0,001	p = 0,001	
CG Future	p < 0,001	p < 0,001	ns	ns	p = 0,002

Abbildung 23: Multipler paarweiser Vergleich des postoperativen maximalen Druckgradienten über der Mitralklappe unter sechs verschiedenen Ringtypen. Die Box-Plot Graphik zeigt den Median, die Interquartilsabstände (Boxen), die Streuung bis zum 1,5-fachen der IQR (Whisker) sowie die minimalen und maximalen Werte (Punkte) für jeden Ringtyp. Die weißen bzw. grauen Boxen bezeichnen diejenigen Ringtypen, die sich im multiplen Vergleich nicht signifikant voneinander unterscheiden (Bonferroni korrigiertes Signifikanzniveau: 0,0033). IQR, Interquartilsabstand; Ns, nicht signifikant.

In dem in Abbildung 23 dargestellten paarweisen Vergleich wurden die verschiedenen Annuloplastieringe hinsichtlich des postoperativen maximalen transmitralen Druckgradienten verglichen. Dabei zeigte sich der niedrigste mediane maximale Druckgradienten bei dem Simulus Annuloplastierung (n=77).

Auch der maximale postprozedurale Druckgradient war nach Implantation der Annuloplastierung Typen Simulus, Physio II und CG Future signifikant geringer als der nach Implantation der Annuloplastieringe Physio, Rigid Saddle und Sorin Memo.

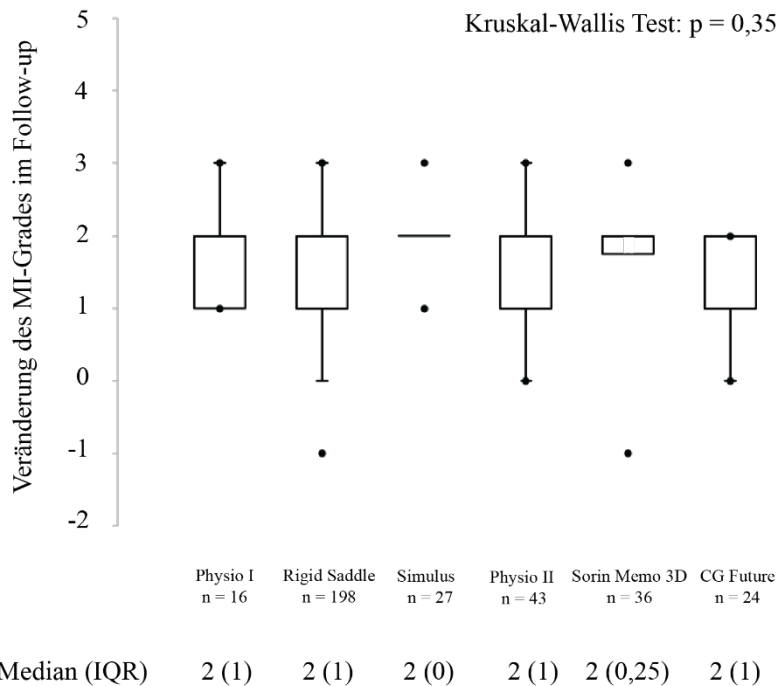


Abbildung 24: Multipler paarweiser Vergleich der Verbesserung der MI zum Follow-up nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren unter sechs verschiedenen Ringtypen. Die Box-Plot Graphik zeigt den Median, die Interquartilsabstände (Boxen), die Streuung bis zum 1,5-fachen der IQR (Whisker) sowie die minimalen und maximalen Werte (Punkte) für jeden Ringtyp. Die Verbesserung wird ausgedrückt in der Differenz der Kategorien (keine, milde, moderate, schwere Insuffizienz) zwischen vor MKR und Follow-up. IQR, Interquartilsabstand; MI, Mitralklappeninsuffizienz.

Abbildung 24 zeigt die Auswertung des Effekts der einzelnen Annuloplastieringe auf den vorbestehenden MI-Grad im Vergleich zum Follow-up ($4,4 \pm 6,8$ Jahre). Mit diesem Vergleich konnte dargestellt werden, dass sich der MI-Grad im Median stets um 2 Stufen verbessert hat. Damit wurden auch hier schwere Insuffizienzen auf leichtgradige und mittelgradige- auf fehlende Insuffizienzen verändert. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Annuloplastierungen ermittelt werden ($p=0,35$).

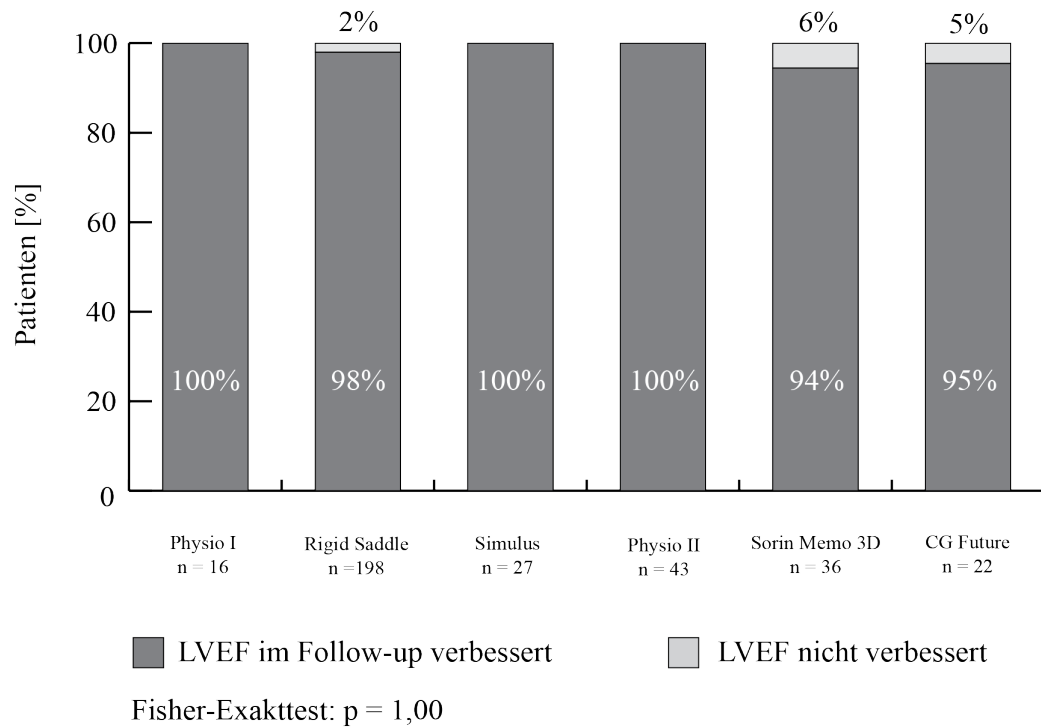


Abbildung 25: Anteil an Patienten mit verbesserter LVEF zum Zeitpunkt des Follow-ups nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren gegenüber der präoperativen Messung unter 6 unterschiedlichen Ringtypen. Die Ejektionsfraktion wurde in den Kategorien $>50\%$, $30-50\%$ und $< 30\%$ erfasst. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Abbildung 25 zeigt den Vergleich der Annuloplastieringe hinsichtlich ihres Einflusses auf die LVEF. Dafür wurden Messwerte präoperativ und aus dem Follow-up verwendet. Im Fisher-Exakttest konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der EF-Verbesserung zwischen den einzelnen Annuloplastierungen ermittelt werden ($p=1,00$).

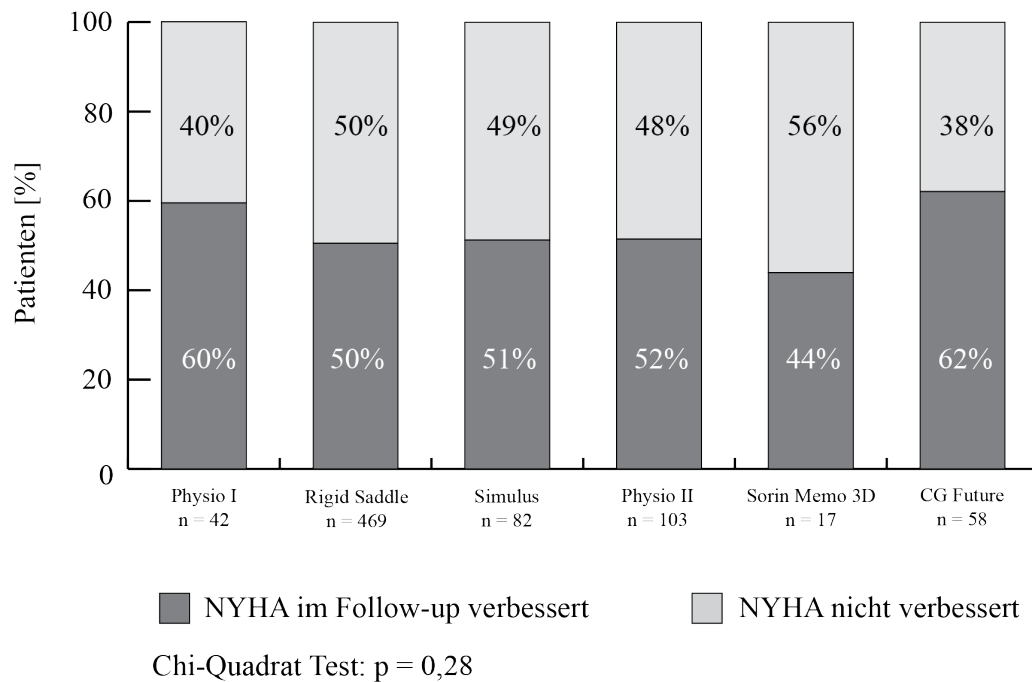


Abbildung 26: Anteil an Patienten mit verbesserter NYHA-Klasse zum Zeitpunkt des Follow-ups nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren gegenüber dem präoperativen Zustand unter sechs verschiedenen Ringtypen. NYHA, New York Heart Association Category.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verbesserung der NYHA-Stadien beim Langzeit-Follow-up ($4,4 \pm 6,8$ Jahre) in Abhängigkeit von dem verwendeten Ringtyp. Der Anteil der Patienten, deren NYHA-Klasse sich verbessert hatte, lag je nach Ringtyp zwischen 44% und 62%.

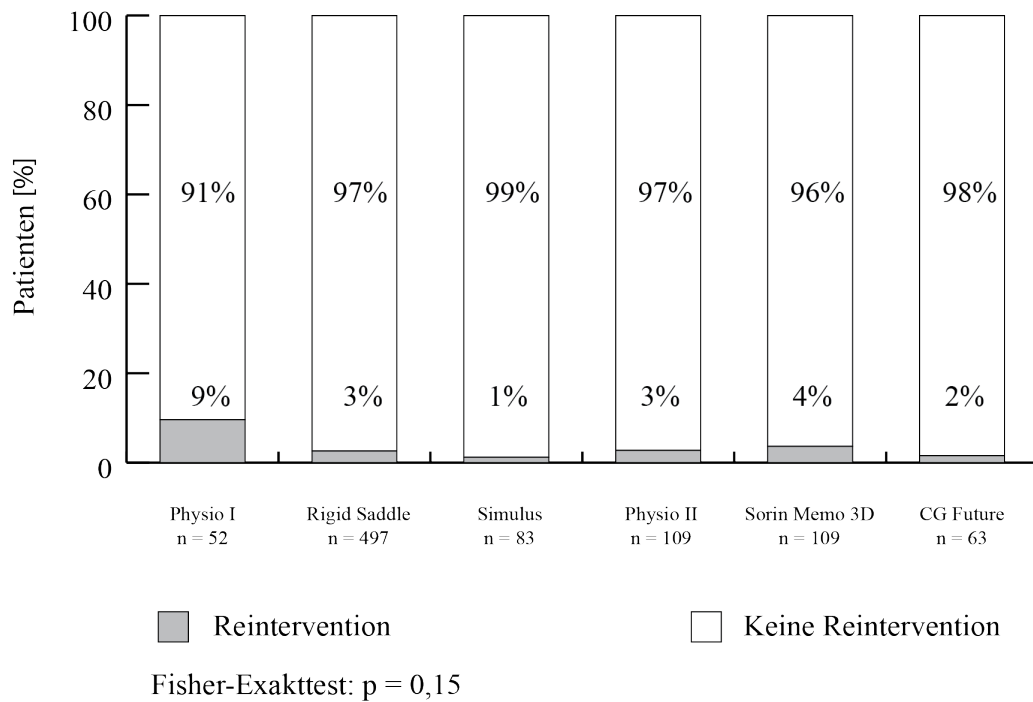


Abbildung 27: Anteil an Patienten mit Reintervention an der Mitralklappe nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Reinterventionsrate in Abhängigkeit vom eingesetzten Ringtyp. Die Reinterventionsrate betrug je nach Ringtyp 1 – 9%.

3.6 Follow-up Daten

Im Zuge der Datenerhebung konnte von n=982 Patienten ein Follow-up erhoben werden (67,21%).

Die Mortalität im Langzeit-Follow-up ($4,3 \pm 2,8$ Jahre) betrug insgesamt 4.5%. Dabei waren 2,1% der Todesfälle auf kardiale Ursachen zurückzuführen. Eine Reintervention an der Mitralklappe war bei 2,8% der Patienten notwendig. Herzrhythmusstörungen traten bei 17% der Patienten auf. Eine Kardioversion war bei 3,8% nötig (Tabelle 6).

Tabelle 6: Follow-up-Daten. [$4,3 \pm 2,8$ Jahre].

	n= 982	%
Mortalität	58	5,9
Kardiale Todesursachen	21	2,1
Herzinsuffizienz	13	1,3
Herzinfarkt	5	0,5
Endokarditis	1	0,1
Mitralkappenausriss	1	0,1
Herzbeutelamponade	1	0,1
Nicht-kardiale Todesursachen	37	3,8
Unklar	17	1,7
Tumorerkrankung [†]	8	0,8
Multiorganversagen [†]	4	0,4
Apoplex	2	0,2
Darmischämie	1	0,1
COPD	1	0,1
Pneumonie	1	0,1
Lungenarterienembolie	1	0,1
Verkehrsunfall	1	0,1
Suizid	1	0,1

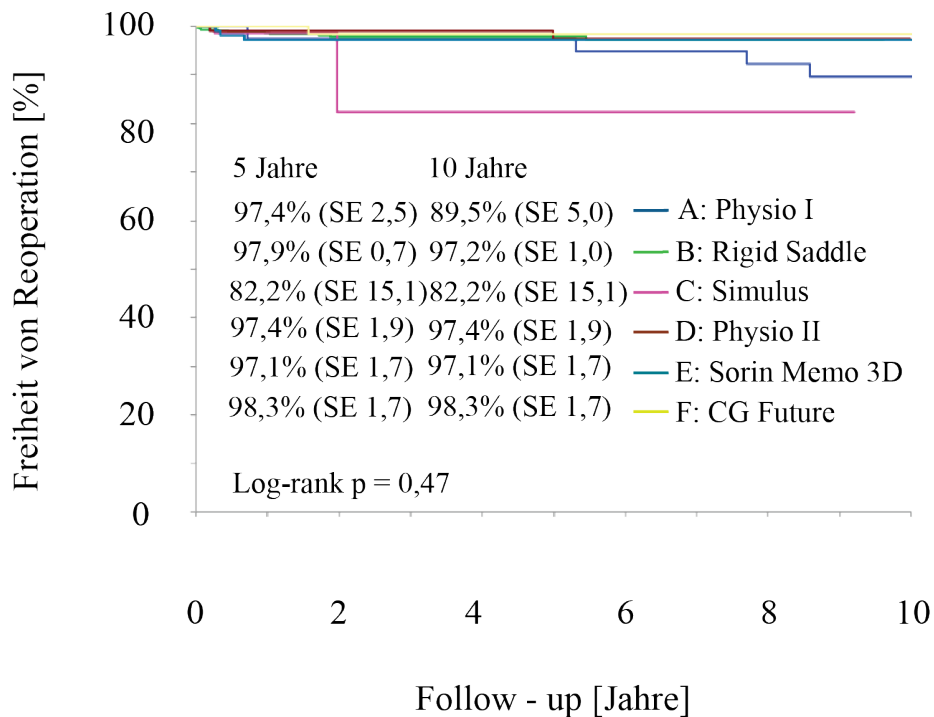
		n= 982	%
Reoperation / Reintervention		111	11,1
	Re-MKR / MKE	28/999	2,8
	Reintervention*	83/999	8,3
Kardiovaskuläre Komplikationen			
	Herzrhythmusstörungen, nicht fatal	158/932	17,0
	Kardioversion	35/927	3,8
	Apoplex, nicht fatal	33/932	3,5
	Wundheilungsstörung	26/887	2,9
	erneute Herzklappenprobleme [†]	21/932	2,3
	Nachblutung	8/933	0,9
	Herzinfarkt, nicht fatal	6/933	0,6
Dauermedikation im Follow-up			
	ASS	245/924	26,5
	NOAK	177/922	19,2
	Vitamin-K-Antagonisten	79/922	8,6
	P2Y ₁₂ -Antagonisten	10/926	1,1

Angaben in Anzahl (n/N) und Prozent. ASS, Acetylsalicylsäure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MKE; Mitralklappenersatz; MKR, Mitralklappenrekonstruktion; NOAK, neue orale Antikoagulanzen.

† Nicht näher bezeichnet.

* Als Composite-Endpunkt wurde die Reintervention definiert, welche sowohl erneute Mitralklappeneingriffe als auch interventionelle oder chirurgische Maßnahmen bei rhythmologischen Langzeitkomplikationen einschließt. Diese Definition trägt dem Umstand Rechnung, dass bei vielen Patienten zusätzlich eine Ablationstherapie bei VHF durchgeführt wurde und so das klinische Behandlungsergebnis ganzheitlich abgebildet werden kann.

Die unterschiedlichen Nenner in den Abschnitten: Reoperation / Reintervention, Kardiovaskuläre Komplikationen und Dauermedikation im Follow-up, resultieren daraus, dass aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht für alle Komplikationen vollständige Angaben vorlagen.

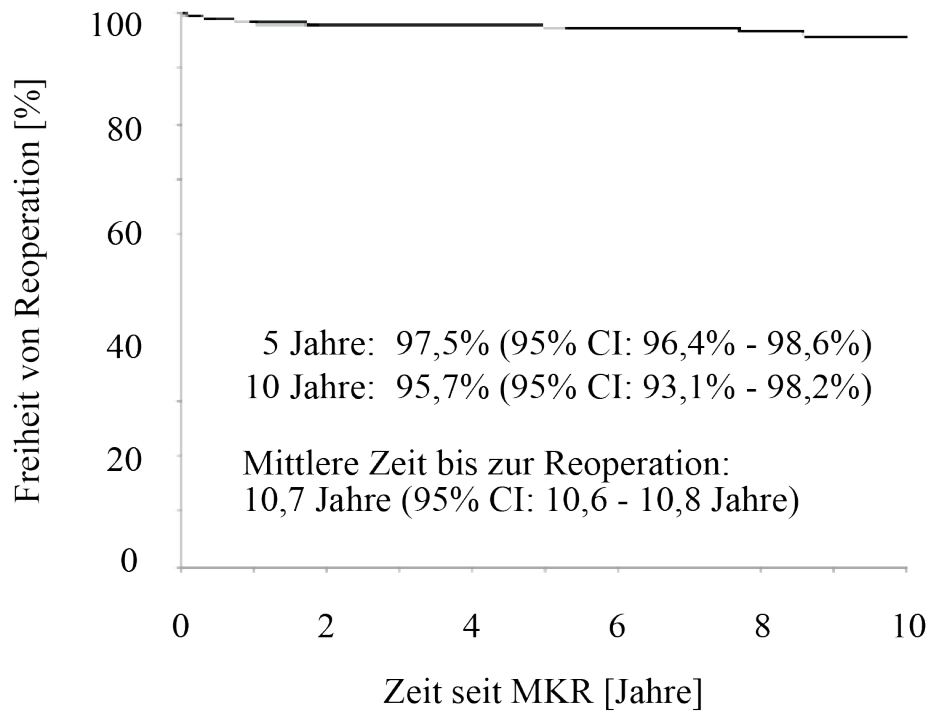


Patienten unter Risiko

A:	39	39	39	38	35	8
B:	467	337	235	120	32	0
C:	79	5	3	3	3	0
D:	104	97	75	40	24	0
E:	103	71	7	0	0	0
F:	60	59	54	32	20	9

Abbildung 28: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Freiheit von Reoperationen nach MKR in MIC unterschieden nach sechs Ringtypen. Population ohne Konversion zu Klappenersatz und/oder Sternotomie. SE, standard error;

Die Kaplan-Meier-Analyse zum reoperationsfreien Überleben zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den sechs untersuchten Annuloplastierungen (log-rank p = 0,47). Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg blieben die Reoperationsraten in allen Gruppen insgesamt niedrig. Die Mehrzahl der Kurven verlief parallel mit einer stabilen Ereignisfreiheit, wobei bei einzelnen Ringtypen tendenziell frühzeitige Reoperationen beobachtet wurden – insbesondere beim Simulus Annuloplastierung. Der Unterschied zwischen den Annuloplastierungen ist dennoch nicht signifikant.

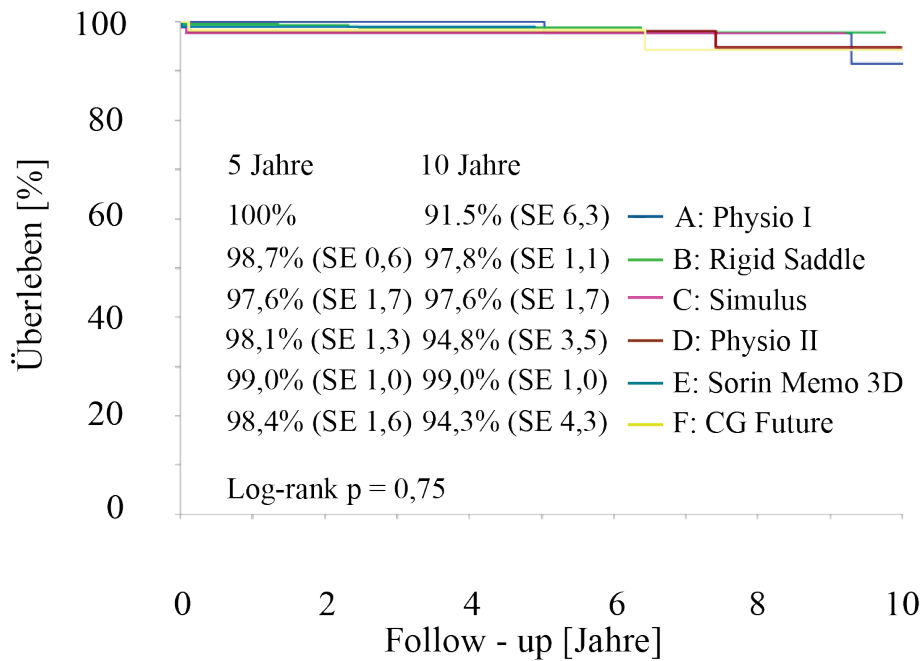


Patienten unter Risiko

921 662 458 272 132 23

Abbildung 29: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Freiheit von Reoperationen nach MKR in MIC - unabhängig vom Ringtyp. Population ohne Konversion zu Klappenersatz und/oder Sternotomie. MKR, Mitralklappenrekonstruktion.

Die Kaplan-Meier-Schätzung zur Freiheit von einer erneuten Operation an der Mitralklappe ergab Werte von 97,5 % nach 5 Jahren und 95,7 % nach 10 Jahren. Somit blieb der Anteil an Patienten ohne erneuten chirurgischen Eingriff an der Mitralklappe auch im Langzeitverlauf hoch. Der Rückgang der unter Risiko stehenden Patientenzahl im Zeitverlauf ist auf Zensierungen und Ereigniseintritte zurückzuführen.



Patienten unter Risiko

A:	43	43	43	40	38	7
B:	482	349	242	124	33	0
C:	83	5	3	3	3	0
D:	106	99	77	41	25	0
E:	103	72	7	0	0	0
F:	61	61	56	32	19	7

Abbildung 30: Kaplan-Meier Überlebenskurven zu kardiovaskulärer Mortalität und 30-Tage-Gesamtmortalität nach MKR in MIC unterschieden nach sechs Ringtypen. Population ohne Konversion zu Klappenersatz und/oder Sternotomie.

Abbildung 30 zeigt die Gesamtmortalität während des Beobachtungszeitraums für die sechs untersuchten Annuloplastieringe. In allen Gruppen war die Mortalität insgesamt sehr niedrig. Im zeitlichen Verlauf ergaben sich lediglich geringe Unterschiede in der Überlebenschance, ohne deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven. Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen konnte anhand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden.

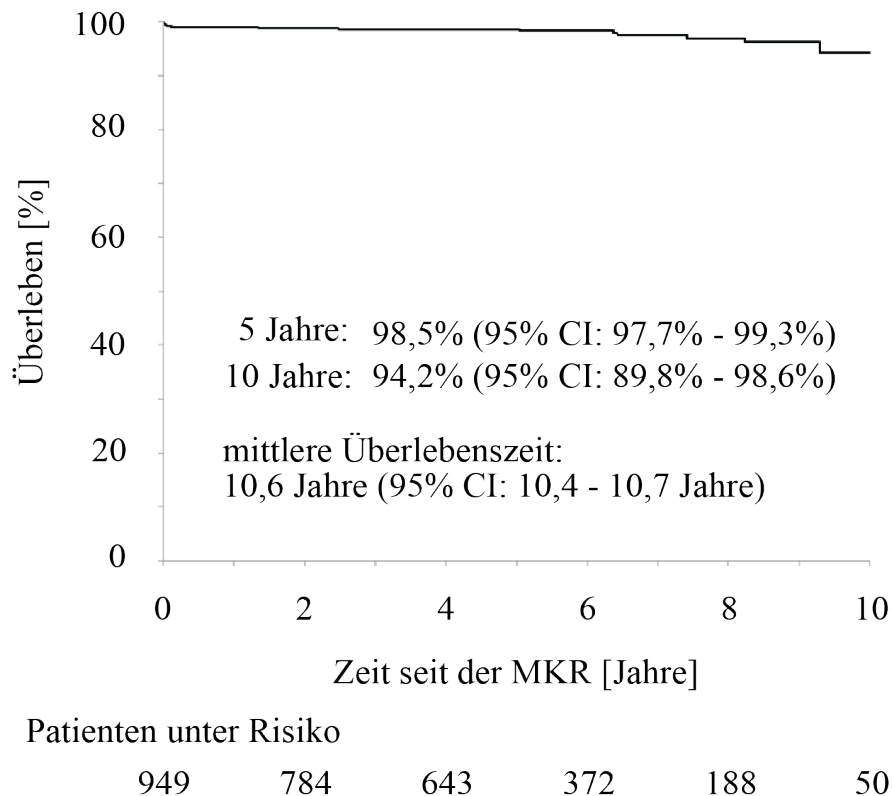


Abbildung 31: Kaplan-Meier Überlebenskurven zu kardiovaskulärer Mortalität und 30-Tage-Gesamtmortalität nach MKR in MIC – unabhängig vom Ringtyp. Population ohne Konversion zu Klappenersatz und/oder Sternotomie. CI, Konfidenzintervall; MKR, Mitralklappenrekonstruktion.

Die Kaplan-Meier-Schätzung ergab eine geschätzte Überlebensrate von 98,5 % nach 5 Jahren und 94,2 % nach 10 Jahren. Damit zeigte sich eine anhaltend hohe Überlebenswahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf. Die Anzahl der Patienten unter Risiko nahm im Zeitverlauf entsprechend der Studiendauer durch Ereignisse und Zensierungen ebenfalls ab.

3.7 Prädiktoren für eine Reintervention

In der multiplen Cox Regressionsanalyse zeigt sich, dass der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe (HR 1,3 [pro mmHg]; $p = 0.01$), das präoperative Vorliegen von VHF (HR 6,2; $p = 0.02$) oder das Vorhandensein einer COPD (HR 3,6; $p = 0.03$) das Risiko einer Reintervention im Laufe des Beobachtungszeitraumes von $4,4 \pm 2,9$ Jahren signifikant erhöhten. Wurden Patienten bei denen eine Konversion zu Klappenersatz und/oder eine Sternotomie durchgeführt wurde, aus der Analyse ausgeschlossen, war jedoch keine der Variablen mehr signifikant mit einer Reintervention assoziiert (Abbildung 32, Tabelle 7).

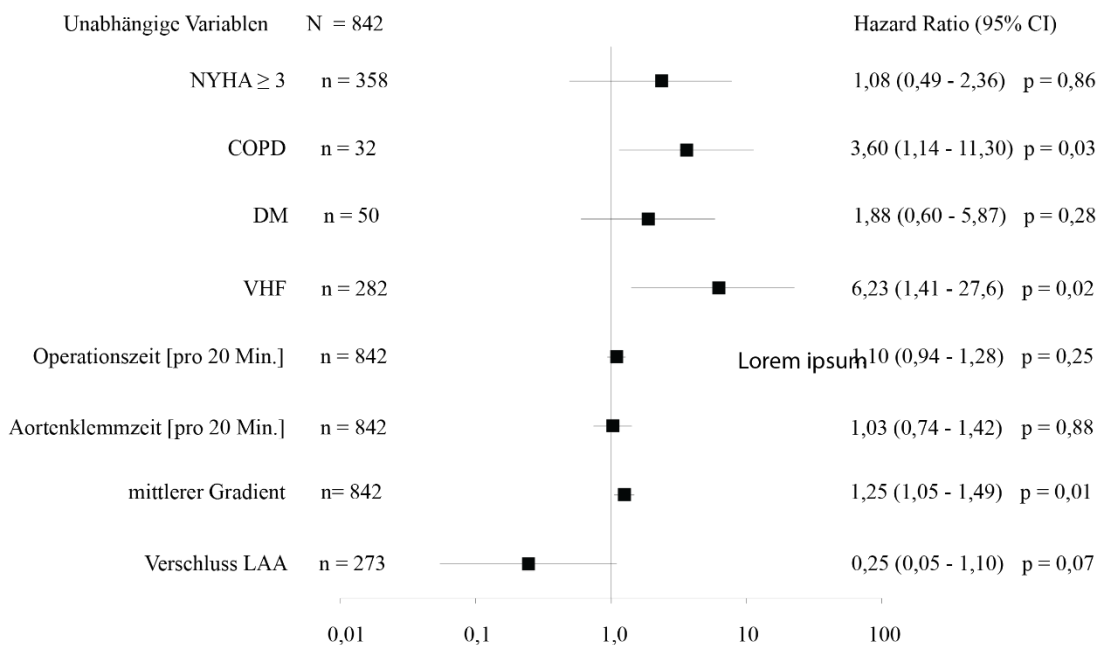


Abbildung 32: Multivariable Cox proportionale Hazard Regression für Reinterventionen nach MKR in MIC. Gesamtpopulation einschließlich Konversion zu Klappenersatz und/oder Sternotomie. DM, Diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAA, left atrial appendage; NYHA, New York Heart Association Category; VHF, Vorhofflimmern.

Tabelle 7: Prädiktoren für eine Reintervention nach MKR in MIC, in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Prozeduren.

	Gesamtpopulation 32 Ereignisse bei 954 Patienten, Follow-up [4,3 ± 2,9]				Ohne Patienten mit Konversion zu Klappenersatz oder Sternotomie* 26 Ereignisse bei 921 Patienten, Follow-up [4,4 ± 2,9]			
Unabhängige Variablen	Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert [†]		Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert [†]	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Patienten-Charakteristika								
Alter [≥ 65 Jahre]	0,8 (0,4 – 1,6)	p = 0,56			0,9 (0,4 – 1,9)	p = 0,73		
Geschlecht [männlich]	1,3 (0,6 – 3,1)	p = 0,51			1,3 (0,5 – 3,1)	p = 0,62		
BMI	1,0 (1,0 – 1,0)	p = 0,80			1,0 (0,9 – 1,0)	p = 0,94		
Vorerkrankungen								
VHF	2,2 (1,1 – 4,5)	p = 0,02	6,2 (1,4 – 27,6)	p = 0,02	2,3 (1,1 – 5,1)	p = 0,03	4,6 (0,7 – 31,2)	p = 0,12
PHT	0,9 (0,4 – 1,9)	p = 0,74			1,0 (0,4 – 2,3)	p = 1,0		
DM	2,4 (0,9 – 7,0)	p = 0,10	1,9 (0,6 – 5,9)	p = 0,28	2,3 (0,7 – 7,6)	p = 0,18	2,0 (0,6 – 6,7)	p = 0,29
COPD	3,7 (1,3 – 10,4)	p = 0,02	3,6 (1,1 – 11,3)	p = 0,03	2,1 (0,5 – 8,9)	p = 0,31		
Präoperative kardiale Parameter								
NYHA ≥ III	1,5 (0,8 – 3,1)	p = 0,23	1,1 (0,5 – 2,4)	p = 0,86	1,6 (0,7 – 3,4)	p = 0,24	1,2 (0,5 – 2,8)	p = 0,62
MI-Grad IV	1,3 (0,5 – 2,9)	p = 0,60			1,7 (0,7 – 4,0)	p = 0,24		
LVEF ≤ 50%	1,3 (0,4 – 4,4)	p = 0,63			1,7 (0,5 – 5,8)	p = 0,37		
mittlerer Gradient [mmHg]	1,3 (1,1 – 1,5)	p = 0,001	1,3 (1,1 – 1,5)	p = 0,01	1,2 (0,9 – 1,5)	p = 0,18	1,2 (0,9 – 1,5)	p = 0,24
Prozedurale Parameter								
Operationszeit [je 20 Min.]	1,1 (1,1 – 1,2)	p < 0,001	1,1 (0,9 – 1,3)	p = 0,25	1,2 (1,1 – 1,2)	p = 0,001	1,2 (1,0 – 1,4)	p = 0,09
Aortenklammzeit [je 20 Min.]	1,3 (1,1 – 1,5)	p < 0,001	1,0 (0,7 – 1,4)	p = 0,88	1,3 (1,1 – 1,6)	p = 0,005	0,9 (0,7 – 1,4)	p = 0,90

	Gesamtpopulation 32 Ereignisse bei 954 Patienten, Follow-up [4,3 ± 2,9]				Ohne Patienten mit Konversion zu Klappenersatz oder Sternotomie* 26 Ereignisse bei 921 Patienten, Follow-up [4,4 ± 2,9]			
Unabhängige Variablen	Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert†		Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert†	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Begleitende Eingriffe								
LAA-Verschluss	1,8 (0,9 – 3,7)	p = 0,09	0,2 (0,1 – 1,1)	p = 0,07	2,1 (1,0 – 4,5)	p = 0,06	0,4 (0,1 – 2,5)	p = 0,29
Maze-Ablation	1,7 (0,8 – 3,5)	p = 0,14			1,8 (0,8 – 4,0)	p = 0,13		
TKR‡					2,0 (0,5 – 8,6)	p = 0,34		

* Ohne Patienten, bei denen nach Rekonstruktionsversuch in der gleichen Prozedur ein Klappenersatz und/oder eine Sternotomie erfolgte.

† Adjustiert durch multiple Cox Regression (Modell unter Einschluss unabhängiger Variablen mit einem Signifikanzniveau $\leq 0,25$).

‡ Ereignisrisiko der Gruppen in der ITT-Population nicht proportional.

BMI, Body-Mass-Index; DM, Diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAA, left atrial appendage; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI, Mitralklappeninsuffizienz, NYHA, New York Heart Association Category; PHT, pulmonaler Hypertonus; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion; VHF, Vorhofflimmern.

In der Gesamtgruppe aller Patienten mit primärer MI, die sich einer MKR in MIC unterzogen hatten – einschließlich derjenigen, bei denen intraoperativ eine frustrane Rekonstruktion zu einer MKE führte oder eine Konversion zur medianen Sternotomie erforderlich war,- intention-to-treat-Kohorte (ITT) –, zeigte sich in Bezug auf die Baseline-Charakteristika (Alter ≥ 65 Jahre, Geschlecht, BMI) kein signifikanter Einfluss auf das Reinterventionsrisiko. Sowohl die Operationszeit als auch die Aortenklemmzeit waren in der univariaten Cox-Regression signifikant mit einem erhöhten Reinterventionsrisiko assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte jedoch in der multivariablen Analyse nicht bestätigt werden. Lediglich VHF, PHT und ein erhöhter mittlerer Gradient zeigten sich sowohl in der univariaten als auch in der kovariablenadjustierten Cox-Regression als signifikante unabhängige Prädiktoren für eine Reintervention.

In der Subkohorte jener Patienten, bei denen eine MKR über MIC erfolgreich durchgeführt wurde ohne Konversion zum Klappenersatz oder Sternotomie, -Per-Protocol-Kohorte (PP) -, zeigte sich keiner der untersuchten Parameter in der multivariablen Analyse als signifikanter Prädiktor für eine spätere Reintervention. Für die Variable TKR konnte in der Intention-to-treat-Population keine HR berechnet werden, da die Proportional-Hazards-Annahme verletzt war. Dies deutet auf ein zeitlich nicht konstantes Risiko für Reinterventionen hin – z. B. ein erhöhtes Risiko in der Frühphase nach Operation mit abnehmender Relevanz im Langzeitverlauf. Einige weitere Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $\leq 0,25$ aufwiesen und somit formal für die Aufnahme in das multivariate Modell qualifiziert gewesen wären (z. B. COPD, NYHA \geq III, MI-Grad IV), wurden aufgrund methodischer Erwägungen (Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme oder hohe Multikollinearität mit anderen Kovariablen) nicht in das finale Modell integriert.

3.8 Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität

In der multivariable Cox Regressionsanalyse wurden ein NYHA-Stadium ≥ 3 (HR 3.0; $p = 0.02$), TKR in derselben Prozedur (HR 3.1; $p = 0.02$) und die Prozedurdauer (HR 1.2 je 20 Minuten; $p < 0.001$) als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von $4,3 \pm 2,8$ Jahren identifiziert. Unter Ausschluss von Patienten, bei denen es zu einer Konversion zum Klappenersatz und/oder Sternotomie kam, konnte für keine der Variablen eine signifikante Assoziation gezeigt werden (Abbildung 33, Tabelle 8).

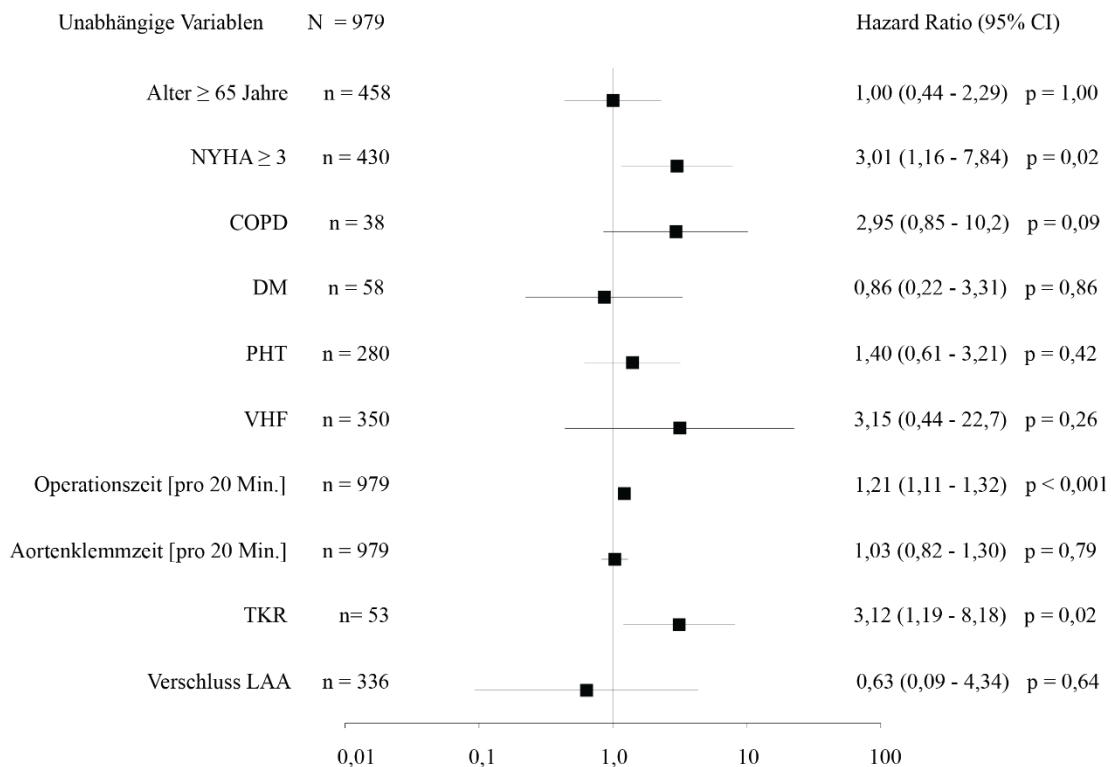


Abbildung 33: Multivariable Cox proportionale Hazard Regression für kardiovaskuläre Mortalität nach MKR in MIC. Gesamtpopulation einschließlich Konversion zu Klappenrekonstruktion.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DM, Diabetes mellitus; LAA, left atrial appendage; NYHA, New York Heart Association Category; PHT, pulmonaler Hypertonus; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion; VHF, Vorhofflimmern.

Tabelle 8: Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität nach MKR in MIC in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Prozedur.

	Gesamtpopulation 27 Ereignisse bei 982 Patienten, Follow-up [4,3 ± 2,8 Jahre]				Ohne Patienten mit Konversion zu Klappenersatz oder Sternotomie* 19 Ereignisse bei 949 Patienten, Follow-up [4,4 ± 2,8 Jahre]			
Unabhängige Variablen	Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert [†]		Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert [†]	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Patienten-Charakteristika								
Alter ≥ 65 Jahre	1,7 (0,8 – 3,6)	p = 0,18	1,0 (0,4 – 2,3)	p = 1,00	1,6 (0,6 – 4,0)	p = 0,31		
Geschlecht [männlich] [‡]					0,4 (0,2 – 1,0)	p = 0,06	0,4 (0,2 – 1,1)	p = 0,09
BMI	1,0 (1,0 – 1,0)	p = 0,94			1,0 (0,9 – 1,1)	p = 0,97		
Vorerkrankungen								
VHF	3,3 (1,5 – 7,2)	p = 0,003	3,1 (0,4 – 22,7)	p = 0,26	4,3 (1,6 – 11,3)	p = 0,003	5,1 (0,6 – 41,2)	p = 0,13
PHT	2,4 (1,1 – 5,1)	p = 0,02	1,4 (0,6 – 3,2)	p = 0,42	3,6 (1,4 – 9,0)	p = 0,006	2,1 (0,8 – 5,5)	p = 0,15
DM	2,1 (0,6 – 7,0)	p = 0,23	0,9 (0,2 – 3,3)	p = 0,83	2,1 (0,5 – 9,0)	p = 0,33		
COPD	4,8 (1,7 – 13,9)	p = 0,004	2,9 (0,8 – 10,2)	p = 0,09	5,5 (1,6 – 18,8)	p = 0,007	2,7 (0,7 – 10,7)	p = 0,15
Präoperative kardiale Parameter								
NYHA ≥ III	4,5 (1,8 – 11,1)	p < 0,001	3,0 (1,2 – 7,8)	p = 0,02	4,8 (1,6 – 14,6)	p = 0,005	2,8 (0,9 – 9,2)	p = 0,08
MI-Grad IV	1,8 (0,8 – 4,1)	p = 0,17			1,9 (0,7 – 5,2)	p = 0,17		
LVEF ≤ 50%	1,0 (0,2 – 4,1)	p = 0,96			1,4 (0,3 – 6,0)	p = 0,66		
mittlerer Gradient [mmHg]	1,1 (0,8 – 1,5)	p = 0,43			1,08 (0,7 – 1,6)	p = 0,70		
Prozedurale Parameter								
Operationszeit [je 20 Min.]	1,2 (1,1 – 1,3)	p < 0,001	1,2 (1,1 – 1,3)	p < 0,001	1,2 (1,1 – 1,3)	p = 0,002	1,0 (0,8 – 1,3)	p = 0,71
Aortenklemmzeit [je 20 Min.]	1,5 (1,3 – 1,7)	p < 0,001	1,0 (0,8 – 1,3)	p = 0,79	1,4 (1,1 – 1,8)	p = 0,002	1,3 (0,8 – 1,9)	p = 0,27

	Gesamtpopulation 27 Ereignisse bei 982 Patienten, Follow-up [4,3 ± 2,8 Jahre]				Ohne Patienten mit Konversion zu Klappenersatz oder Sternotomie* 19 Ereignisse bei 949 Patienten, Follow-up [4,4 ± 2,8 Jahre]			
Unabhängige Variablen	Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert†		Univariable Cox Regression		Kovariablen adjustiert†	
	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert	HR (95% CI)	p Wert
Begleitende Eingriffe								
LAA-Verschluss	3,0 (1,4 – 6,5)	p = 0,005	0,6 (0,09 – 4,3)	p = 0,64	3,6 (1,4 – 9,2)	p = 0,007	0,4 (0,05 – 3,04)	p = 0,37
Maze-Ablation	3,0 (1,4 – 6,5)	p = 0,004			4,2 (1,6 – 10,6)	p = 0,003		
TKR	7,6 (3,2 – 18,2)	p < 0,001	3,1 (1,2 – 8,2)	p = 0,02	8,3 (3,0 – 23,4)	p < 0,001	2,5 (0,8 – 8,2)	p = 0,13

* Ohne Patienten, bei denen nach Rekonstruktionsversuch in der gleichen Prozedur ein Klappenersatz und/oder eine Sternotomie erfolgte.

† Adjustiert durch multiple Cox Regression (Modell unter Einschluss unabhängiger Variablen mit einem Signifikanzniveau ≤ 0,25).

‡ Ereignisrisiko der Gruppen in der ITT-Population nicht proportional.

§ Als die Mitralklappenrekonstruktion begleitende Maßnahme.

BMI, Body-Mass-Index; DM, Diabetes mellitus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LAA, left atrial appendage; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI, Mitralklappeninsuffizienz, NYHA, New York Heart Association Category; PHT, pulmonaler Hypertonus; TKR, Trikuspidalklappenrekonstruktion; VHF, Vorhofflimmern.

Auch im zweiten Analyseansatz wurde das Ziel verfolgt, mögliche Prädiktoren für Mortalität zu identifizieren. In der ITT-Kohorte zeigte sich bei den Baseline-Charakteristika (Alter ≥ 65 Jahre, Geschlecht und BMI) kein signifikanter Einfluss auf das Mortalitätsrisiko, weder in der univariaten noch in der multivariablen Analyse. Dies bestätigte sich ebenfalls in der PP-Kohorte. Bezüglich der präoperativen kardialen Parameter fiel lediglich VHF in der adjustierten Analyse der ITT-Kohorte als signifikanter Prädiktor für Mortalität auf. In der PP-Analyse konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden. Sowohl die Operationszeit als auch die Aortenklemmzeit waren in der univariaten Cox-Regression signifikant mit einem

erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Nach Adjustierung blieb jedoch nur die Operationszeit als unabhängiger Prädiktor bestehen. Zusätzlich zeigte sich NYHA-Klasse \geq III sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse der ITT-Kohorte als signifikant mit einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert. In der PP-Kohorte konnte hingegen keiner der untersuchten Parameter in der adjustierten Analyse als belastbarer Prädiktor für Mortalität identifiziert werden. Auch hier zeigte sich also kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und dem Sterblichkeitsrisiko in dieser selektierten Population. Für die Variable Geschlecht konnte in der ITT-Kohorte keine HR berechnet werden, da die Proportional-Hazards-Annahme verletzt war. Dies weist auf eine zeitlich variierende Wirkung dieser Variable auf die Mortalität hin. In der PP-Kohorte wurde zwar ein numerischer Zusammenhang berechnet, dieser war jedoch nicht signifikant. Einige weitere Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert $\leq 0,25$ aufwiesen und somit formal für die Aufnahme in das multivariate Modell geeignet gewesen wären (z. B. BMI, MI-Grad IV, LVEF ≤ 50 %, Maze-Ablation), wurden aufgrund methodischer Erwägungen – etwa einer Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme oder multikollinearer Strukturen – ebenfalls in dieser Analyse nicht in das finale Modell aufgenommen

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die primäre bzw. degenerative MI ist mit einer Reihe progressiver kardialer Folgeerscheinung assoziiert, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen. Die Dilatation des Mitralklappenannulus sowie die konsekutive Vergrößerung des linken Vorhofs begünstigen die Entstehung atrialer Rhythmusstörungen, insbesondere von VHF. Der persistierende Anstieg des linken Vorhofdrucks fördert die Proliferation von glatten Muskelzellen in der pulmonalen Gefäßwand, was zur Entwicklung einer PHT beiträgt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden konsekutiven Degeneration des rechten Herzens, die schließlich in einer globalen Herzinsuffizienz gipfelt.

Die Prinzipien für eine dauerhafte MKR bei degenerativer MI zielen darauf ab, sowohl die anatomischen als auch die physiologischen Eigenschaften der Klappe wiederherzustellen. Dabei wird eine ausreichende Koaptationsfläche der Segel geschaffen und der Annulus remodelliert. In der Regel erfolgt dies durch eine Kombination aus Chordae-Ersatz zur Wiederaufhängung des erkrankten Segels und der Implantation eines Annuloplastierings zur Stabilisierung des Annulus. Die von Alan Carpentier formulierten Prinzipien für die chirurgische MKR haben über Jahre und Jahrzehnte hinweg exzellente sehr langfristige Ergebnisse geliefert (Braunberger *et al.*, 2001; Seeburger *et al.*, 2008; Galloway *et al.*, 2009; Davierwala *et al.*, 2013; Glauber *et al.*, 2015)

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der MKR in MIC zur Behandlung der degenerativen MI zu bewerten, Prädiktoren für Mortalität und Reintervention zu identifizieren sowie Auswirkungen verschiedener Annuloplastieringe auf klinische und echokardiografische Parameter zu untersuchen.

Die Patienten wurden zwischen 2008 und 2018 operiert und in einem mittleren Zeitraum von $4,3 \pm 2,8$ Jahren nachverfolgt; bei einem Teil der Kohorte lagen Langzeitdaten mit bis zu 10 Jahren Follow-up vor. In 96,2 % aller Fälle gelang eine erfolgreiche MKR. Bei 34,2 % der Patienten wurden begleitende Eingriffe wie eine Ablation, ein LAA- oder ASD-Verschluss oder eine TKR durchgeführt. In 2,5 % der Fälle war eine Konversion zur Sternotomie erforderlich. Die 30-Tage-Mortalität lag bei lediglich 1,3 % und unterstreicht das insgesamt niedrige perioperative Mortalitätsrisiko der MKR im MIC. Auch zum Zeitpunkt des Follow-ups bestätigte sich die Sicherheit des Verfahrens mit einer kardialen Mortalität von nur 2,1 %. Die Qualität einer MKR bemisst sich jedoch nicht allein an der akuten Erfolgsrate und der geringen perioperativen Mortalität, sondern insbesondere an der langfristigen Haltbarkeit des Rekonstruktionsergebnisses. In unserer Kohorte benötigten 97,2 % der Patienten ($n = 971$) im Follow-up keine erneute Mitralkappenoperation; bei 91,7 % war keine Reintervention am Herzen erforderlich.

Der nachfolgende Abschnitt stellt die vorangegangenen Ergebnisse in den Kontext vergleichbarer Kohorten mit MKR in MIC bei degenerativer MI.

Die im Herzzentrum Leipzig von Davierwala et al. prospektiv erhobenen Daten zu 2.829 minimalinvasiv durchgeführten MKRs aus dem Zeitraum 1999 bis 2010 belegen die langfristige Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens. Etwa ein Drittel der Eingriffe wurde mit begleitenden Prozeduren kombiniert. Die Konversionsrate zur Sternotomie lag bei lediglich 1,4 %, die 30-Tage-Mortalität bei 0,8 %. Die Überlebensrate betrug $87,0 \pm 0,7$ % nach fünf Jahren und $74,2 \pm 1,4$ % nach zehn Jahren. Die Reoperationsfreiheit lag bei $96,6 \pm 0,4$ % nach fünf Jahren und $92,9 \pm 0,9$ % nach zehn Jahren (Davierwala *et al.*, 2013). Ähnlich überzeugende Ergebnisse zeigt auch die Studie von Galloway et al., in der 1.601 Patienten mit degenerativer MI behandelt wurden, darunter 1.071 mittels MKR in MIC. Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,3 % bei isolierten MIC-Eingriffen. Wurden zusätzliche chirurgische Maßnahmen wie Ablation oder TRK durchgeführt, lag die Mortalität unabhängig vom Zugangsweg bei 3,6 %. Die Reoperationsfreiheit nach acht Jahren lag im MIC Kollektiv bei 95 ± 1 %, die Freiheit von Reoperation oder signifikanter Restinsuffizienz bei 93 ± 1 % und die Freiheit von allen klappenbezogenen Komplikationen bei 90 ± 2 % (Galloway *et al.*, 2009)

In der Studie von Braunberger und Carpentier et al., mit dem bis dato längsten Follow-up von bis zu 29-Jahren, lag die 30-Tages-Mortalität bei 1,9 %. Die 20-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 48 % und entsprach damit weitgehend der Überlebensrate einer altersentsprechenden Normalbevölkerung. Die Rate kardialer Todesfälle innerhalb von 20 Jahren lag bei 19,3 %, während die kombinierte Rate für kardiale Morbidität und Mortalität – einschließlich kardialen Tod, Schlaganfall und Reoperation – 26 % betrug. Die Reoperationsfreiheit an der Mitralklappe lag bei 94 % nach 10 Jahren und 92 % nach 20 Jahren. Auch wenn die Rekonstruktion der Mitralklappe in dieser Studie über eine Sternotomie als Zugang durchgeführt wurde, verdeutlichen ihre Ergebnisse, dass die MKR nach den Prinzipien Carpentiers – unabhängig vom Zugangsweg – den entscheidenden Beitrag zur langfristigen Haltbarkeit leistet. Die Tatsache, dass 74 % der Patienten nach 20 Jahren frei von kardialen Ereignissen waren, unterstreicht die Rolle der rekonstruktiven Technik selbst als maßgeblichen Erfolgsfaktor und bestätigt ihren Stellenwert als Goldstandard bei degenerativer MI (Braunberger *et al.*, 2001).

Die drei genannten Studien von Davierwala et al., Galloway et al. und Braunberger et al. liefern konsistente Langzeitergebnisse zur MKR bei degenerativer Mitralinsuffizienz über unterschiedliche Zeiträume und Patientenkollektive hinweg. Trotz teils unterschiedlicher Zugangswege und Kombinationseingriffe zeigen sie durchweg hohe Rekonstruktionsraten, niedrige Frühmortalität und eine anhaltend hohe strukturelle Haltbarkeit der rekonstruierten Klappe. Im Vergleich hierzu fügen sich die Ergebnisse dieser Arbeit gut in das internationale Gesamtergebnis ein und bestätigen die langfristige Sicherheit sowie Effektivität der MKR in MIC.

4.2 Prädiktoren für eine Reintervention und für kardiovaskuläre Mortalität

Bei der Bestimmung prä- und intraoperativer Risikofaktoren konnten in der vorliegenden PP-Analyse – also unter Ausschluss von Konversionen zur Sternotomie oder Klappenersatz – weder für die kardiovaskuläre Langzeitmortalität noch für die Notwendigkeit einer Reintervention signifikante Prädiktoren in der multivariablen Cox-Regression identifiziert werden. Zwar zeigten sich in der univariablen Analyse einzelne Assoziationen (z. B. mit VHF oder COPD), diese verloren aber nach Adjustierung ihre Signifikanz. Dies weist auf mögliche konfundierende Einflüsse anderer Variablen hin. In dieser selektierten, ausschließlich minimalinvasiv versorgten Patientengruppe ließ sich somit kein belastbarer Risikofaktor für beide Endpunkte belegen.

Anders stellt sich die Situation in der ITT-Analyse dar, welche auch Patienten mit Konversion zu einem Klappenersatz oder Sternotomie einschließt. Hier zeigten sich für Reintervention in der multivariablen Analyse VHF, COPD sowie ein erhöhter mittlerer transmitraler Gradient als signifikant. Für die Mortalität erwiesen sich ein NYHA-Stadium \geq III sowie eine verlängerte Operationszeit als unabhängige Risikofaktoren. Damit konnte die Hypothese – dass bestimmte prä- und intraoperative Variablen mit Mortalität und Reintervention assoziiert sind – nur für die Gesamtpopulation bestätigt werden, nicht jedoch für die reine MKR in der MIC-Kohorte. Die Wahl des Endpunkts „Reintervention“ anstelle von „Reoperation“ erfolgte bewusst, da dieser ein breiteres Spektrum klinischer Folgemaßnahmen abbildet. Neben erneuten operativen Eingriffen an der Mitralklappe umfasst er auch Maßnahmen wie SM-Implantationen oder rhythmuschirurgische Eingriffe. Angesichts der hohen Prävalenz an VHF (35,5 %) und der häufig durchgeführten Ablationsverfahren (29,1 % linksatrial, 1,5 % batrial) erscheint dieser erweiterte Endpunkt besonders relevant. Reintervention bildet somit praxisnah die therapeutischen Konsequenzen eines funktionellen oder strukturellen Klappenversagens sowie arrhythmiebedingter Folgeeingriffe ab.

Ein Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigt ein heterogenes Bild. Ko et al. identifizierten in einer Kohorte von 745 minimalinvasiv operierten Patienten (davon 30 % mit Klappenersatz) eine reduzierte LVEF und eingeschränkte Nierenfunktion als Prädiktoren für schwere 30-Tage-Komplikationen – ein Endpunkt, der in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wird (Ko *et al.*, 2020).

Iaccarino et al. fanden bei 1600 MIC-Patient:innen lediglich eine postoperative Rest-MI \geq Grad 2 als unabhängigen Prädiktor für ein Rekonstruktionsversagen, jedoch nicht klassische Basisvariablen wie Alter oder Vorerkrankungen (Iaccarino *et al.*, 2024).

Auch in der prospektiven Arbeit von David et al. zeigten sich im multivariablen Modell eine LVEF $< 40\%$, ein höheres Alter, einen AV-Block Grad III, eine MKR ohne Annuloplastierung sowie den Grad der myxomatösen Degeneration der Mitralklappe als Risikofaktoren für ein Wiederauftreten einer MI– bei allerdings konventionell operierten Patienten (David *et al.*, 2019).

Chang et al. konnten in ihrer Studie den Mitralklappenprolaps eine präoperative Trikuspidalinsuffizienz \geq Grad 3, eine dilatative Kardiomyopathie und männliches Geschlecht mit einem Wiederauftreten einer MI assoziieren (Chang *et al.*, 2007).

Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie von Pfannmüller et al.. Hier korrelierten Alter, Loop-Technik -mit protektivem Effekt gegenüber Resektion, ein stattgehabter Myokardinfarkt und weibliches Geschlecht mit der kardialen Mortalität, während in der Untersuchung von Gardner et al. NYHA III–IV, präoperatives VHF und reduzierte LVEF Prädiktoren für ein schlechteres Überleben waren (Gardner *et al.*, 2019; Pfannmueller *et al.*, 2021).

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich das NYHA-Stadium III–IV als signifikanter Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität – jedoch ausschließlich in der ITT-Gruppe. Insgesamt erschwert die Heterogenität der Patientenkollektive, Pathologien, Endpunkte und chirurgischen Zugangswege einen direkten Vergleich. Während sich viele Studien auf gemischte Populationen und konventionelle Techniken fokussieren, zeigt sich in der vorliegenden Analyse, dass bei standardisierter MKR in MIC kein klassischer prä- oder intraoperativer Risikofaktor zuverlässig eine höhere Mortalität oder Reinterventionsrate vorhersagt. Dies deutet auf die Sicherheit und Stabilität der minimalinvasiven Technik in dieser Patientengruppe hin.

4.3 Vergleich der Annuloplastieringe

Die Auswahl des geeigneten Annuloplastierings spielt eine zentrale Rolle bei der MKR in MIC bei degenerativer MI. Annuloplastieringe unterscheiden sich in Form, Material und Flexibilität, um sich bestmöglich an patientenspezifische anatomische Gegebenheiten anzupassen, die physiologische Sattelform des Mitralklappenannulus zu erhalten und gleichzeitig dessen annuläre Dynamik zu bewahren. Ein gezielter Vergleich verschiedener Ringtypen ermöglicht eine differenzierte Bewertung ihres Einflusses auf funktionelle und klinische Ergebnisse.

Dabei stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit der Studie von Panicker et al., die in einer retrospektiven Analyse von 112 Patienten mit primärer MI nach fünf Jahren vergleichbare Raten an rezidivierender MI und linksventrikulärem Remodeling zwischen flexiblen und starren Annuloplastierungen zeigte (Panicker *et al.*, 2020). Ähnliche Resultate fanden sich in der Arbeit von Cetinkaya et al., in der eine Kohorte von 1120 Patienten über zehn Jahre hinsichtlich funktioneller Parameter (MI-Grad, LVEF, LV-Durchmesser, NYHA-Klasse) untersucht wurde. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im klinischen Outcome oder Überleben zwischen flexiblen offenen und starren geschlossenen Annuloplastierungen (Cetinkaya *et al.*, 2021). Eine systematische Metaanalyse von Hu und Zhao, die zwölf Studien (davon vier randomisiert kontrolliert) aus dem Zeitraum 1966–2010 einschloss, fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Reoperation, Überleben oder rezidivierender MI. Interessanterweise zeigten sich jedoch echokardiografische Vorteile zugunsten flexibler Annuloplastieringe in Bezug auf Mitralklappenöffnungsfläche, LVEF und maximalem transvalvulären Gradienten (Hu und Zhao, 2011).

Ein ähnliches Bild zeigte sich in unserer Kohorte. Es konnten signifikante Unterschiede in den postoperativen echokardiografischen Parametern festgestellt werden – insbesondere hinsichtlich des Grades der MI-Verbesserung sowie der mittleren und maximalen Gradienten. Semiflexible Annuloplastieringe wie Stimulus, Physio II und CG-Future schnitten dabei signifikant besser ab, als der starre Rigid Saddle.

Auch in der prospektiv-randomisierten Studie von Chang et al. wurden 356 Patient:innen mit primär degenerativer MI entweder mit einem starren Carpentier-Annuloplastierung (n = 186) oder einem flexiblen Duran-Annuloplastierung (n = 170) behandelt. Nach einem

durchschnittlichen Follow-up von $46,6 \pm 30,4$ Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in echokardiografischen Parametern oder klinischen Endpunkten. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag bei 85,9 % (Carpentier) vs. 75,7 % (Duran; $p = 0,21$), die 8-Jahres-Freiheit von $MI \geq \text{Grad } 3$ bei 62,6 % vs. 55,5 % ($p = 0,172$) (Chang *et al.*, 2007).

Hinsichtlich der klinischen Langzeitparameter (LVEF, NYHA-Klasse, Reintervention, Reoperation und Gesamtüberleben) konnten auch in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Ringtypen festgestellt werden. Damit decken sich unsere Daten weitgehend mit den bisherigen Studien.

Die aufgestellte Hypothese lässt sich daher nur teilweise bestätigen: Zwar konnten echokardiografisch relevante Unterschiede zwischen den Ringtypen festgestellt werden, diese zeigten jedoch keine signifikante klinische Auswirkung im Langzeitverlauf. Insgesamt sprechen die Daten für eine vergleichbar gute klinische Wirksamkeit aller untersuchten Annuloplastieringe – was die Möglichkeit einer individuellen, patientenzentrierten Annuloplastierungwahl unterstützt. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist aufgrund unterschiedlicher Zugangswege, Rekonstruktionstechniken und Einschlusskriterien methodisch eingeschränkt. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

4.4 Komplikationen

Die Analyse der perioperativen Komplikationen bestätigt das insgesamt günstige Sicherheitsprofil der MKR in MIC bei degenerativer MI. In der untersuchten Kohorte lag die Rate schwerwiegender intra- und postoperativer Komplikationen im erwartbaren Bereich und entspricht weitgehend den publizierten Erfahrungswerten aus spezialisierten Zentren. Die geringe Konversionsrate (2,5%) zur medianen Sternotomie sowie eine insgesamt niedrige Reoperationsrate (2,8%) unterstreichen die technische Sicherheit des Zugangsweges bei standardisierter operativer Durchführung. Dennoch treten auch bei der MKR im MIC relevante Komplikationen auf, die im klinischen Alltag berücksichtigt und systematisch erfasst werden müssen. Im Folgenden werden die, in der vorliegenden Kohorte beobachteten häufigsten postoperativen Komplikationen dargestellt und im Kontext der aktuellen Literatur bewertet. Obwohl sich die MKR in MIC durch geringere Blutverluste, schnellere Mobilisation und kürzere Krankenhausverweildauer auszeichnet, wurde wiederholt diskutiert, ob der rechtsseitige thorakoskopische Zugang mit einem erhöhten Risiko für Embolien, Luftembolisationen oder atheroembolischen Ereignissen einhergeht. Die Rate periprozeduraler Schlaganfälle (innerhalb der ersten 30 Tage) lag bei 1,4 % und im Langzeitverlauf traten Schlaganfälle bei 3,5 % der Patienten auf.

In der vorliegenden Kohorte wurde die MKR in MIC mit direkter transthorakaler Aortenklammer unter antegrader Perfusion durchgeführt, gefolgt von einer standardisierten Entlüftungsprozedur. Diese Technik entspricht einem zunehmend etablierten Standard in der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie, da sich die transthorakale Aortenklammer in vielen Zentren gegenüber der endoaortalen Ballonokklusion durchgesetzt hat – nicht zuletzt aufgrund der operativen Kontrolle und technischen Einfachheit. Dennoch gelten beide Verfahren hinsichtlich der Schlaganfallrate als vergleichbar (Khan *et al.*, 2018). In der retrospektiven Analyse von 1604 Patienten bei Miceli *et al.* wurde die Technik im Verlauf der Lernkurve von einer ballonokklusiven endoaortalen Technik mit retrograder Perfusion hin zu einer offenen Aortenklammer mit antegrader Perfusion über die Aorta ascendens weiterentwickelt. Die Schlaganfallrate lag bei 1,5 % (Glauber *et al.*, 2015). Auch in der bekannten „Leipzig Experience“ mit 2829 MKRs in MIC wurde durchgehend eine transthorakale Chitwood-Klammer mit antegrader Kardioplegie und anschließender Entlüftung verwendet; hier lag die Schlaganfallrate bei 2,0 % (Davierwala *et al.*, 2013). Galloway *et al.* berichte-

ten bei einer Kohorte von 1071 Patienten mit degenerativer MI, bei denen die Technik ähnlich schrittweise von ballonokklusiver Perfusion auf eine thorakale Aortenklammung umgestellt wurde. In dieser Kohorte betrug die Schlaganfallrate 2,3 % (Galloway *et al.*, 2009).

Die perioperative Schlaganfallrate von 1,4 % in unserer Kohorte liegt damit unter den in der Literatur berichteten Werten und bestätigt, dass die transthorakale Aortenklamme mit anterograde Perfusion und anschließendem Entlüften des Herzens eine niedrige Schlaganfallrate ermöglicht. Bezüglich der präoperativen 35,5% Prävalenz von VHF und einer rhythmuschirurgischen Behandlung in 30,6% der Fälle in unserer Kohorte zeigte sich bei 7,8 % der Patienten postoperativ ein AV-Block III°, wobei aufgrund des häufig nur transienten postoperativen Blockbilds – insbesondere im Rahmen der posterioren Annuloplastierungsfixation – lediglich 2,4 % eine permanente SM-Implantation erhielten.

Im Vergleich der aktuellen Literatur zeigt eine retrospektive, landesweite, registerbasierte Analyse von Ivert *et al.*, dass bei Patienten mit Mitralklappenoperation und zusätzlicher Cox-Maze-IV-Ablation die SM-Rate bei 13,3 % lag, verglichen mit 5,5 % bei alleiniger Mitralklappenoperation bei vorbestehendem VHF. Die kumulative Rate dauerhafter SM-Implantation betrug nach fünf Jahren 22 %, was im Vergleich zu den in unserer Kohorte dokumentierten 17 % neu aufgetretener Rhythmusstörungen im Follow-up ein ähnliches Langzeitmuster erkennen lässt (Ivert *et al.*, 2025). Auch die randomisierte multizentrische Studie von de Rose *et al.* bestätigt die Zunahme von SM-Implantationen bei gleichzeitiger Mitralklappenoperation und rhythmuschirurgischem Eingriff. Die Raten lagen bei 7,7 % für die Mitralklappenoperation allein, 16,1 % bei zusätzlicher Pulmonalvenenisolation und 25 % bei Kombination mit einem biatrialen Maze-Verfahren (DeRose *et al.*, 2019). Eine Scoping Review von Finke *et al.* gibt für isolierte Mitralklappenoperationen eine SM-Rate von 1–10 % an, wobei nach MKR tendenziell niedrigere SM-Raten beobachtet wurden als nach MKE (Finke *et al.*, 2025). Darüber hinaus zeigen propensity-matched Analysen, dass bei der MKR in MIC im Vergleich zur medianen Sternotomie signifikant seltener eine postoperative SM-Implantation erforderlich ist (Paparella *et al.*, 2020). Eine mögliche Erklärung liefert die Hypothese von Cox *et al.*, wonach die Retraktion des rechten Vorhofs zur Visualisierung des linken Vorhofs bei Sternotomie das Risiko einer Schädigung des Vorhof-Reizleitungssystems erhöht und so zu einer erhöhten SM-Rate führen kann (Cox *et al.*, 2018)

Somit liegt die SM-Rate unserer Kohorte im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte.

Die postoperative Blutung stellt eine weitere relevante Komplikation nach MKR in MIC dar, bleibt jedoch in der Literatur insgesamt auf niedrigem Niveau. In einer retrospektiven Analyse prospektiv erhobener Daten von 703 Patienten mit degenerativer MI, die zwischen 2003 und 2011 operiert wurden, lag die Reoperationsrate aufgrund von Nachblutung bei 4,4 % (Miceli *et al.*, 2015). Eine weitere retrospektive Studie mit 842 Patienten, die zwischen 2006 und 2012 ebenfalls minimalinvasiv operiert wurden, berichtete über eine Reoperationsrate infolge postoperativer Blutungen von lediglich 1,5 %, - ein Hinweis auf die insgesamt geringe Morbidität des minimalinvasiven Zugangs (Perier *et al.*, 2013). Die erhöhte Rate postoperativer Hämatothoraces (7 %) in unserer Kohorte ist auf die damals häufige Anwendung von Cumarin-Derivaten bei Patienten mit präoperativem VHF und thromboembolischer Vorgeschichte zurückzuführen. Aufgrund der langen Halbwertszeit und des erhöhten perioperativen Blutungsrisikos gelten diese Substanzen als Risikofaktor. Passend dazu zeigt sich in der bereits diskutierten „Leipzig Experience“, in der Patienten im Zeitraum von 1999-2010 rekrutiert wurden bei Nachblutungen ebenfalls eine Reoperationsrate von 7% (Davierwala *et al.*, 2013). Heute wird die Antikoagulation vorwiegend mit DOAKs durchgeführt, die ein besseres perioperatives Sicherheitsprofil aufweisen und mit geringeren Raten schwerwiegender Blutungsereignisse assoziiert sind (Ruff *et al.*, 2014; Hindricks *et al.*, 2021).

Insgesamt bestätigt sich in der vorliegenden Kohorte ein günstiges Komplikationsprofil für die MKR in MIC. Die Daten sprechen für eine hohe prozedurale Sicherheit. Gleichzeitig unterstreichen sie die Notwendigkeit einer differenzierten Indikationsstellung und sorgfältigen Nachsorge – insbesondere im Hinblick auf Rhythmusstörungen, Blutungskomplikationen und neurologische Ereignisse.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Erstens handelt es sich um eine retrospektive, nicht-randomisierte monozentrische Studie. Die Auswahl und Behandlung der Patienten erfolgte somit nicht kontrolliert und könnte durch institutionelle Standards und individuelle ärztliche Entscheidungen beeinflusst worden sein. Die Auswahl des implantierten Ringtyps erfolgte nicht randomisiert, sodass potenzielle Selektionsverzerrungen nicht auszuschließen sind. Zweitens wurde das echokardiografische Follow-up überwiegend durch niedergelassene externe Kardiologinnen und Kardiologen durchgeführt. Dadurch könnten interindividuelle Unterschiede in der Beurteilung der Bildgebung entstanden sein. Zudem war die Datenlage unvollständig: Es konnten nur für einen Teil der Patienten vollständige echokardiografische Langzeitdaten erhoben werden.

Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die Erhebung der klinischen Follow-up-Daten. Diese erfolgte teils postalisch, teils telefonisch, wobei die Angaben durch die Patienten selbst gemacht wurden. Dies birgt die Gefahr subjektiver Fehleinschätzungen – insbesondere bei Fragen zu kardialen Symptomen, Reoperationen und Reinterventionen – und ist zudem von einem gewissen Recall-Bias betroffen. Auch besteht die Möglichkeit, dass Patienten ihr Krankheitsbild und erneute medizinische Maßnahmen nicht in vollem Umfang verstanden und dadurch ungenaue Angaben gemacht haben. Darüber hinaus ist die Interpretation der Prädiktoren für Reintervention mit Vorsicht vorzunehmen. In der vorliegenden Studie wurde „Reintervention“ als zusammengesetzter Endpunkt definiert, der nicht nur erneute Mitralklappenoperationen (Rekonstruktion oder Ersatz), sondern auch SM-Implantationen, Ablationen und rhythmuschirurgische Eingriffe umfasst. Diese Eingriffe reflektieren jedoch unterschiedliche pathophysiologische Entwicklungen und können durch verschiedene Faktoren beeinflusst sein. Die in der multivariaten Analyse identifizierten Prädiktoren für Reintervention sind daher nicht zwangsläufig spezifisch für klappenspezifisches Versagen oder strukturelle Rekonstruktionsprobleme. Eine separate Analyse mit dem Fokus auf isolierte Reoperationen an der Mitralklappe könnte andere Einflussfaktoren aufzeigen und wäre im Rahmen weiterführender Studien wünschenswert.

Dennoch verfügt die Studie über mehrere wesentliche Stärken: Sie umfasst eine sehr große Patientenkohorte von 1202 Fällen, die über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren nachbeobachtet und nach einem standardisierten operativen Protokoll behandelt wurden. Die hohe Rekonstruktionsrate, die Verwendung einer einheitlichen Zugangstechnik und die Integration klinischer sowie echokardiografischer Follow-up-Daten stärken die Aussagekraft der Ergebnisse. Zudem erfolgte die statistische Auswertung unter Verwendung multivariater Modelle zur Kontrolle potenzieller Confounder, was die Validität der identifizierten Einflussfaktoren erhöht.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Analyse bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit der MKR in MIC bei degenerativer MI. Die Technik war mit einer niedrigen perioperativen Mortalität, einer signifikanten Verbesserung sowohl der klinischen Symptomatik als auch echokardiografischer Parameter sowie einer geringen Reoperationsrate assoziiert. In der ITT-Kohorte zeigten sich bestimmte prä- und intraoperative Faktoren als signifikant mit Mortalität und Reintervention assoziiert. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den untersuchten Annuloplastierungen konnten hingegen nicht festgestellt werden. Alle eingesetzten Ringtypen führten zu vergleichbaren funktionellen und echokardiografischen Ergebnissen, was deren Anwendung in der klinischen Praxis unterstützt, und eine patientenindividuelle Auswahl erlaubt. Die wichtigsten Limitationen der Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign, der eingeschränkten Nachverfolgbarkeit einzelner Langzeitparameter sowie aus der fehlenden Randomisierung bei der Annuloplastierzuteilung. Zukünftige prospektive idealerweise multizentrische Studien mit randomisierter Annuloplastierzuteilung und gezielter Risikostratifizierung einzelner prädiktiver Faktoren könnten helfen, die hier gewonnenen Erkenntnisse zu validieren und die Entscheidungsgrundlagen im operativen Management der degenerativen MI weiter zu stärken.

Synops

This retrospective analysis confirms the efficacy and safety of minimally invasive mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. The procedure was associated with low perioperative mortality, significant improvement in both clinical symptoms and echocardiographic parameters, and a low rate of reoperation. In the ITT-cohort, specific pre- and intraoperative factors were significantly associated with mortality and reintervention. In contrast, no clinically relevant differences were observed between the annuloplasty ring types studied. All ring designs yielded comparable functional and echocardiographic outcomes, supporting their use in clinical practice, and allowing for individualized selection based on patient-specific factors. The main limitations of this study are its retrospective design, limited completeness of long-term follow-up data, and the absence of randomized assignment of ring types. Future prospective, preferably multicenter studies with randomized ring allocation and targeted risk stratification of individual predictive factors may help validate the findings presented here and further strengthen evidence-based decision-making in the surgical management of degenerative mitral regurgitation.

6. Literaturverzeichnis

Aird WC (2011) Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 9. 118–129.

Belcher JR (1964) The surgical Treatment of mitral regurgitation. *British Heart Journal*. 26. 513–523.

Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, Abdallah F, Celestin JA, Meimoun P, Chatellier G, Chauvaud S, Fabiani JN, Carpentier A (2001) Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 104(12 Suppl 1). I8-11.

Carpentier A (1969) Reconstructive valvuloplasty. A new technique of mitral valvuloplasty. *La Presse Medicale*. 77(7). 251–253.

Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, Soyer R, Blondeau P, Piwnica A, Dubost CH, McGoon DC (1971) A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 61(1). 1–13.

Carpentier A, Relland J, Deloche A, Fabiani JN, D'Allaines C, Blondeau P, Piwnica A, Chauvaud S, Dubost C (1978) Conservative management of the prolapsed mitral valve. *The Annals of Thoracic Surgery*. 26(4). 294–302.

Carpentier A (1983) Cardiac valve surgery-the "French correction". *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 86(3). 323–337.

Carpentier A, Loulmet D, Aupècle B, Kieffer JP, Tournay D, Guibourt P, Fiemeyer A, Méléard D, Richomme P, Cardon C (1998) Chirurgie à cœur ouvert assistée par ordinateur. Premier cas opéré avec succès. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*. 321(5). 437–442.

Cetinkaya A, Waheed M, Bramlage K, Liakopoulos OJ, Zeriouh M, Hein S, Bramlage P, Schönburg M, Choi YH, Richter M (2021) Comparison of flexible, open with semi-rigid, closed annuloplasty-rings for mitral valve repair. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 16(1). 35.

Chang, BC, Youn YN, Ha JW, Lim SH, Hong YS, Chung M (2007) Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 133(4). 995–1003.

Cox JL, Ad N, Churyla A, Malaisrie SC, Pham DT, Kruse J, Kislitsina ON, McCarthy PM (2018) The Maze Procedure and Postoperative Pacemakers. *The Annals of Thoracic Surgery*. 106(5). 1561–1569.

Cutler EC und Levine SA (1923) Cardiotomy and Valvulotomy for Mitral Stenosis; Experimental Observations and Clinical Notes Concerning an Operated Case with Recovery. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 188(26). 1023–1027.

David TE, Omran A, Armstrong S, Sun Z, Ivanov J (1998) Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 115(6). 1279–1285. Diskussion 1285-1286.

David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C (2013) Late Outcomes of Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation Due to Degenerative Disease. *Circulation*. 127(14). 1485–1492.

David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C (2019) Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. *JACC*. 74(8) 1044–1053.

Davierwala PM, Seeburger J, Pfannmueller B, Garbade J, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW (2013) Minimally invasive mitral valve surgery: “The Leipzig experience”. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2(6). 744–750.

DeRose JJ, Mancini DM, Chang HL, Argenziano M, Dagenais F, Ailawadi G, Perrault LP, Parides MK, Taddei-Peters WC, Mack MJ, Glower DD, Yerokun BA, Atluri P, Mullen JC, Puskas JD, O’Sullivan K, Sledz MN, Tremblay H, Moquete E, Ferket BS, Moskowitz AJ, Iribarne A, Gelijns AC, O’Gara PT, Blackstone EH, Gillinov AM (2019) Pacemaker Implantation After Mitral Valve Surgery With Atrial Fibrillation Ablation. *JACC*. 73(19). 2427–2435.

Dreyfus G, Al Aylé N, Dubois C, de Lentdecker P (1999) Long-term results of mitral valve

repair: posterior papillary muscle repositioning versus chordal shortening. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 16(1). 81–87.

Dunn PM (1997) Leonardo Da Vinci (1452-1519) and reproductive anatomy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 77(3). 249.

Duran CG (1986) Repair of Anterior Mitral Leaflet Chordal Rupture or Elongation (The Flip-Over Technique). *Journal of Cardiac Surgery*. 1(2). 161–166.

Falk V, Seeburger J, Czesla M, Borger MA, Willige J, Kuntze T, Doll N, Borger F, Perrier P, Mohr FW (2008) How does the use of polytetrafluoroethylene neochordae for posterior mitral valve prolapse (loop technique) compare with leaflet resection? A prospective randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 136(5). 1205. Discussion 1205-1206.

Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack PJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L (2015) Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(25). 2844–2854.

Finke J, Pasiński M, Dąbrowski EJ, Kurasz A, Braczkowski J, Drzazdzynska A, Benny A, Kozłowski L, Pawełczak K, Stec S, Kuzma L, Urbanowicz T, Lorusso R, Suwałski P, Kowalewski M (2025) Permanent pacemaker implantation following mitral valve surgery. State-of-the-art scoping review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 67(7). 210.

Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O (1995) Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 9(11). 621–627.

Galloway AC, Schwartz CF, Ribakove GH, Crooke GA, Gogoladze G, Ursomanno P, Mirabella M, Culliford AT, Grossi EA (2009) A Decade of Minimally Invasive Mitral Repair: Long-Term Outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*. 88(4). 1180–1184.

Gardner MA, Hossack KF, Smith IR (2019) Long-Term Results Following Repair for Degenerative Mitral Regurgitation – Analysis of Factors Influencing Durability. *Heart, Lung and Circulation*. 28(12) 1852–1865.

Gerbode F, Kerth WJ, Osborn JJ, Selzer A (1962) Correction of mitral insufficiency by open operation. *Annals of Surgery*. 155. 846–854.

Gibbon JH (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 37(3). 171–185.

Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, Diaz R, Arnold JH, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, McCarthy PM, Loop FD (1998) Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 116(5). 734–743.

Glauber M, Miceli A, Canarutto D, Lio A, Murzi M, Gilmanov D, Ferrarini M, Farneti PA, Quaini EL, Solinas M (2015) Early and long-term outcomes of minimally invasive mitral valve surgery through right minithoracotomy: a 10-year experience in 1604 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 10(1). 181.

Hall JE (2020) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Harb SC, Griffin BP (2017) Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*. 19(8). 73.

Herold G. (2020) Mitralklappeninsuffizienz. *Innere Medizin*. 172–175.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GH, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 42(5). 373–498.

Ho SY (2002) Anatomy of the mitral valve. *Heart*. 88(4). 5-10.

Hu X, Zhao Q (2011) Systematic evaluation of the flexible and rigid annuloplasty ring after mitral valve repair for mitral regurgitation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 40. 480-487.

Iaccarino A, Giambuzzi I, Galbiati D, Cuko E, Droandi G, Forcina S, Kushta E, Basciu A, Barbone A, Fumero A, Torracca L (2024) Survival and Durability of Minimally Invasive Mitral Valve Repair: Insights from Different Repair Techniques. *Medical Sciences*. 12(3) 46.

Ivert T, Boano G, Vanky F, Gadler F, Holmgren A, Jidéus L, Johansson B, Kenneback G, Nozohoor S, Scherstén H, Sjögren J, Wickbom A, Friberg Ö, Albage A (2025) High incidence of permanent pacemaker after Cox-maze IV and mitral valve surgery: a nationwide registry-based study. *Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 40(4). ivaf085.

Jebara VA, Mihaileanu S, Acar C, Brizard C, Grare P, Latremouille C, Chauvaud S, Fabiani JN, Deloche A, Carpentier A (1993) Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair. Results of the sliding leaflet technique. *Circulation*. 88(5) 30-34.

Jensen H (2015) Surgical treatment of functional ischemic mitral regurgitation. *Danish Medical Journal*. 62(3). B4993.

Jung JC, Jang MJ, Hwang HY (2019) Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *The American Journal of Cardiology*. 123(3). 446–453.

Karamanou M, Stefanadis C, Tsoucalas G, Laios K, Androutsos G (2015) Galen's (130-201 AD) Conceptions of the Heart. *Hellenic J Cardiol*. 56. 197–200.

Kay EB, Nogueira C, Zimmerman HA (1960) Correction of mitral insufficiency under direct vision. *Circulation*. 21. 568–577.

Kay JH, Egerton WS (1963) The repair of mitral insufficiency associated with ruptured chordae tendineae. *Annals of Surgery*. 157. 351–360.

Keele KD (1951) Leonardo da Vinci, and the Movement of the Heart. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 44(3). 209–213.

Khan H, Hadjittofi C, Uzzaman M, Salhiyyah K, Garg S, Butt S, Aya H, Chaubey S (2018) External aortic clamping versus endoaortic balloon occlusion in minimally invasive cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 27(2). 208–214.

Ko K, de Kroon TL, Post MC, Kelder JC, Schut KF, Saouti N, van Putte BP (2020) Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic safety analysis. *Open Heart*. 7(2). e001393.

Körber MI, Rudolph V (2018) Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 12(4). 285–294.

Kurosawa H, Nakano M, Kawase M, Kasegawa H, Nakano K, Eishi K (1999) Mitral valve repair by Carpentier-Edwards Physio annuloplasty ring. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 47(8). 355–360.

Lawrie GM, Earle EA, Earle NR (2006) Feasibility and intermediate term outcome of repair of prolapsing anterior mitral leaflets with artificial chordal replacement in 152 patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 81(3). 849–856. Diskussion 856.

Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL (1957) Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision. *The Journal-Lancet*. 77(11). 446–449.

Lillehei CW, Gott VL, Dewall RA, Varco RL (1958) The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump-oxygenator. *The Journal of Thoracic Surgery*. 35(2). 154–191.

Lim DS, Smith RL, Gillam LD, Zahr F, Chadderdon S, von Bardeleben RS, Kipperman RM, Rassi AN, Szerlip M, Goldman S, Inglessis-Azuaje I, Yadav P, Lurz P, Davidson CJ, Mumtaz M, Gada H, Kar S, Kodali SH, Laham R, Hiesinger W, Fam NP, Keßler M, O’Neil WW, Whisenant B, Kliger C, Kapadia S, Rudolph V, Choo J, Hermiller J, Morse MA, Schofer N, Gafoor S, Latib A, Koulogiannis K, Marcoff L, Hausleiter J (2022) Randomized Comparison of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Degenerative Mitral Regurgitation in Prohibitive Surgical Risk Patients. *JACC. Cardiovascular interventions*. 15(24). 2523–2536.

Loukas M, Hanna M, Alsaiegh N, Shoja MM, Tubbs RS (2011) Clinical anatomy as practiced by ancient Egyptians. *Clinical Anatomy*. 24(4). 409–415.

Loulmet DF, Carpentier A, Cho PW, Berrebi A, d’Attellis N, Austin CB, Couetil JP, Lajos P (1998) Less invasive techniques for mitral valve surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 115(4). 772–779.

McGoon DC (1960) Repair of mitral insufficiency due to ruptured chordae tendineae. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 39(3). 357–362.

Messika-Zeitoun D, Nickenig G, Latib A, Kuck KH, Baldus S, Schueler R, La Canna G,

Agricola E, Kreidel F, Huntgeburth M, Zuber M, Verta P, Grayburn P, Vahanian A, Maisano F (2019) Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes. *European Heart Journal*. 40(5). 466–472.

Miceli A, Murzi M, Canarutto D, Gilmanov D, Ferrarini M, Ferneti PA, Solinas M, Glauber M (2015) Minimally invasive mitral valve repair through right minithoracotomy in the setting of degenerative mitral regurgitation: early outcomes and long-term follow-up. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 4(5). 422–427.

Mohr FW, Falk V, Diegeler A, Walther T, van Son JAM, Autschbach R, (1998) Minimally Invasive Port-Access Mitral Valve Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 115(3). 567–576.

Morris JD, Penner DA, Brandt RL (1964) ‘Surgical correction of ruptured chordae tendineae. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 48(5). 772–780.

Murphy JG, Luis SA, Wright RS (2019) A New Fix for the Bishop’s Hat, Let’s Give It Time to Wear Before We Pass Judgment. *Mayo Clinic Proceedings*. 94(1). 4–6.

Nickenig, G. *et al.* (2013) ‘Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz’, *Der Kardiologe*, 7(2), pp. 76–90.

Nielsen SL, Timek TA, Lai DT, Daughters GT, Liang D, Hasenkam JM, Ingels NB, Miller DC (2001) Edge-to-edge mitral repair: tension on the approximating suture and leaflet deformation during acute ischemic mitral regurgitation in the ovine heart. *Circulation*. 104(12 Suppl 1). 29-35.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Guyton RA, O’Gara OT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt III TM, Thomas JD (2014) „2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129(23). 2440–2492.

de Oliveira JMF, Antunes MJ (2006) Mitral valve repair: better than replacement. *Heart*. 92(2). 275–281.

Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD (1987) Surgical

pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clinic Proceedings*. 62(1). 22–34.

Oury JH, Peterson KL, Folkerth TL, Daily PO (1977) Mitral valve replacement versus reconstruction. An analysis of indications and results of mitral valve procedures in a consecutive series of 80 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 73(6) 825–835.

Panicker VT, Sreekantan R, Kotera SS (2020) Flexible or rigid ring in mitral annuloplasty—do the results differ?. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 36(6) 566–571.

Paparella D, Fattouch K, Moscarelli M, Santarpino G, Nasso G, Guida P, Margari V, Martinelli L, Coppola R, Albertini A, Del Giglio M, Gregorini R, Speziale G (2020) Current trends in mitral valve surgery: A multicenter national comparison between full-sternotomy and minimally-invasive approach. *International Journal of Cardiology*. 306. 147–151.

Perier P (2005) A New Paradigm for the Repair of Posterior Leaflet Prolapse: Respect Rather Than Resect. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 10(3). 180–193.

Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Batz G, Diegeler A (2013) Rate of repair in minimally invasive mitral valve surgery. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2(6). 751–757.

Pfannmueller B, Misfeld M, Verevkin A, Garbade J, Holzhey DM, Davierwala P, Seeburger J, Noack T, Borger MA (2021) Loop neo-chord versus leaflet resection techniques for minimally invasive mitral valve repair: long-term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 59(1). 180–186.

Reichenspurner H, Boehm DH, Gulbins H, Schulze C, Wildhirt S, Welz A, Detter C, Reichart B (2000) Three-dimensional video and robot-assisted port-access mitral valve operation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 69(4). 1176–1181. Diskussion 1181-1182.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz J, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 383(9921). 955–962.

Seeburger J, Borger MA, Falk V, Mohr FW (2008) Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 13(2). 83–90.

Seeburger J, Borger MA, Falk V, Kuntze T, Czesla M, Walther T, Doll N, Mohr FW (2008) Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 34(4). 760–765.

Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M, Ardalan MR (2008) The Aristotelian account of “heart and veins”. *International Journal of Cardiology*. 125(3). 304–310.

Silva JME (2008) Leonardo da Vinci and the first hemodynamic observations. *Rev Port Cardiol*. 27. 30.

Sir Brunton L (1902) Preliminary note on the possibility of treating mitral stenosis *Lancet*. 159. 353.

Souttar HS (1925) The surgical treatment of mitral stenosis. *British Medical Journal*. 2(3379). 603–606.

Starr A, Edwards ML (1961) Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball-Valve Prosthesis. *Annals of Surgery*. 154(4). 726.

Stoney WS (2009) Evolution of Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*. 119(21). 2844–2853.

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 KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast, BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W (2022) 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(7). 561–632.

Wells FC (2013) *The Heart of Leonardo*. Springer London.

Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Durães AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F,

Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jürisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Rahman Khan A, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoï RI, Nguyen HLT, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia FW, Rezapour A, Roever L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA (2020) Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation*. 141(21). 1670–1680.

7. Abkürzungsverzeichnis

ALV	=	akutes Lungenversagen
ANV	=	akutes Nierenversagen
ASD	=	Atriumseptumdefekt
ASS	=	Acetylsalicylsäure
BA	=	biatrial
BMI	=	Body-Mass-Index
CABG	=	engl. coronary artery bypass graft
CI	=	Konfidenzintervall
COPD	=	engl. chronic obstructive pulmonary disease
CPB	=	engl. cardiopulmonary bypass
DM	=	Diabetes mellitus
DAPT	=	duale Thrombozytenaggregationshemmung.
ECMO	=	extrakorporale Membranoxygenierung
HLM	=	Herz-Lungen-Maschine
HR	=	engl. hazard ratio
IABP	=	intraaortale Ballonpumpe
ICR	=	Intercostalraum
IQR	=	Interquartilsabstand
LA	=	linksatrial
LAA	=	engl. left atrial appendage
LCOS	=	engl. low cardiac output syndrome
LVEF	=	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	=	Mitralklappeninsuffizienz
MIC	=	minimalinvasive Chirurgie
MKE	=	Mitralklappenersatz
MKR	=	Mitralklappenrekonstruktion
NOAK	=	neue orale Antikoagulanzen
NYHA	=	New York Heart Association
PHT	=	pulmonaler Hypertonus
POD	=	postoperatives Delir
PP	=	engl. per-protocol

PTFE	=	Polytetrafluorethylen
RCX	=	lat. Ramus circumflexus
SE	=	engl. Standard error
SM	=	Schrittmacher
TEE	=	engl. transesophageal echocardiography
TI	=	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKR	=	Trikuspidalklappenrekonstruktion
VHF	=	Vorhofflimmern

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	Zeichnung des linken Ventrikels und der Mitralklappe.	7
Leonardo da Vinci, (RL 19080 recto). Wells, F.C. (2013) <i>The Heart of Leonardo</i> . London: Springer London, nach einer Zeichnung in der Royal Collection Trust © Her Majesty Queen Elizabeth II. Vergrößert und zurechtgeschnitten.		
2a	Zeichnung des subvalvulären Mitralklappenapparats.	8
Leonardo da Vinci, (RL 19082 recto). Wells, F.C. (2013) <i>The Heart of Leonardo</i> . London: Springer London, nach einer Zeichnung in der Royal Collection Trust © Her Majesty Queen Elizabeth II. Vergrößert und zurechtgeschnitten.		
2b	Zeichnung der Papillarmuskeln der Mitralklappe.	8
Leonardo da Vinci, (RL 19093 recto). Wells, F.C. (2013) <i>The Heart of Leonardo</i> . London: Springer London, nach einer Zeichnung in der Royal Collection Trust © Her Majesty Queen Elizabeth II. Vergrößert und zurechtgeschnitten.		
3	Zeichnung der Mitralklappe in Relation zur Aortenklappe.	9
Leonardo da Vinci, (RL 19080 recto). Wells, F.C. (2013) <i>The Heart of Leonardo</i> . London: Springer London, nach einer Zeichnung in der Royal Collection Trust © Her Majesty Queen Elizabeth II. Vergrößert und zurechtgeschnitten.		
4	Einteilung der Segelbeweglichkeit nach Carpentier.	14
Carpentier, A., Adams, D. and Filsoufi, F. (2010) Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. Saunders. Vergrößert und zurechtgeschnitten.		
5	Flussdiagramm zur Patientenselektion und Analysepopulation.	20
6	Operatives Set-up.	21
Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) 'Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique', <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> , 13(2), pp. 83–90		

7a	Atrialer Blick auf die Mitralklappe mit exemplarischem Prolaps in den Segmenten A1-A2 bei Sehnenfadenelongation und Ruptur.	22
<p>Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) ‘Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique’, <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 13(2), pp. 83–90.</p> <p>Vergrößert und zurechtgeschnitten.</p>		
7b	Messung der Distanz zwischen Papillarmuskel und nicht prolabierender freier Kante des Mitralsegels.	22
<p>Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) ‘Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique’, <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 13(2), pp. 83–90.</p> <p>Vergrößert und zurechtgeschnitten.</p>		
8a	Implantation der Neochordae im Bereich des Papillarmuskeln.	23
<p>Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) ‘Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique’, <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 13(2), pp. 83–90.</p> <p>Vergrößert und zurechtgeschnitten.</p>		
8b	Vernähung der Neochordae mit der freien Kante des prolabierenden Segments.	23
<p>Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) ‘Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique’, <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 13(2), pp. 83–90.</p> <p>Vergrößert und zurechtgeschnitten.</p>		
9	Testung der Klappenkompetenz nach Ringannuloplastie.	24
<p>Seeburger, J., Borger, M.A., Falk, V. and Mohr, F.W. (2008) ‘Gore-Tex Loop Implantation for Mitral Valve Prolapse: The Leipzig Loop Technique’, <i>Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 13(2), pp. 83–90.</p> <p>Vergrößert und zurechtgeschnitten.</p>		
10	Physio I Annuloplastierung	25
<p>Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA.</p> <p>Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.</p>		
11	Physio II Annuloplastierung	26
<p>Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA.</p>		

Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.		
12	Rigid Saddle Annuloplastierung	27
Abbott (ehemals St. Jude Medical), St. Paul, Minnesota, USA. Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.		
13	Simulus Annuloplastierung	28
Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA. Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.		
14	Sorin Memo 3D Annuloplastierung	29
Corcym (ehemals Sorin Biomedica Cardio) Saluggia, Italien. Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.		
15	CG Future Annuloplastierung	30
Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA. Verwendung des Bildmaterials mit Genehmigung des Herstellers.		
16	Grad der MI präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups.	38
17	Häufigkeit und Schweregrad der MS postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups.	39
18	LVEF präoperativ, postoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups.	40
19	NYHA-Klassen präoperativ und zum Zeitpunkt des Follow-ups.	41
20	Multipler paarweiser Vergleich der postoperativen Veränderung des MI-Grades nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen.	43
21	Multipler paarweiser Vergleich des postoperativen mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe unter sechs verschiedenen Ringtypen.	44
22	Multipler paarweiser Vergleich der Häufigkeit und Schwere von MS nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen.	45
23	Multipler paarweiser Vergleich des postoperativen maximalen Druckgradienten über der Mitralklappe unter sechs verschiedenen Ringtypen.	46

24	Multipler paarweiser Vergleich der Verbesserung der MI zum Follow-up nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren unter sechs verschiedenen Ringtypen.	47
25	Anteil an Patienten mit verbesserter LVEF zum Zeitpunkt des Follow-ups nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren gegenüber der präoperativen Messung unter 6 unterschiedlichen Ringtypen.	48
26	Anteil an Patienten mit verbessertem NYHA-Stadium zum Zeitpunkt des Follow-ups nach $4,4 \pm 6,8$ Jahren gegenüber dem präoperativen Zustand unter sechs verschiedenen Ringtypen.	49
27	Anteil an Patienten mit Reintervention an der Mitralklappe nach MKR unter sechs verschiedenen Ringtypen.	50
28	Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Freiheit von Reoperationen nach MKR in MIC unterschieden nach sechs Ringtypen.	53
29	Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Freiheit von Reoperationen nach MKR in MIC - unabhängig vom Ringtyp.	54
30	Kaplan-Meier Überlebenskurven zu kardiovaskulärer Mortalität und 30-Tage-Gesamtmortalität nach MKR in MIC unterschieden nach sechs Ringtypen.	55
31	Kaplan-Meier Überlebenskurven zu kardiovaskulärer Mortalität und 30-Tage-Gesamtmortalität nach MKR in MIC – unabhängig vom Ringtyp.	56
32	Multivariable Cox proportionale Hazard Regression für Reinterventionen nach MKR in MIC.	57
33	Multivariable Cox proportionale Hazard Regression für kardiovaskuläre Mortalität und 30-Tage-Gesamtmortalität nach MKR in MIC.	61

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
1	Ätiologie und Segelbeweglichkeit der Mitralklappeninsuffizienz.	13
<p>Carpentier, A. (1983) ‘Cardiac valve surgery-the “French correction”’, <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>, 86(3), pp. 323–337.</p> <p>Nickenig, G. <i>et al.</i> (2013) ‘Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz’, <i>Der Kardiologe</i>, 7(2), pp. 76–90.</p>		
2	Charakteristika der Annuloplastieringe.	30
3	Patientencharakteristika und kardiale Parameter.	33
4	Operative Daten.	35
5	Periprozedurale Komplikationen.	36
6	Follow-up-Daten.	51
7	Prädiktoren für eine Reintervention nach MKR in MIC, in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Prozeduren.	58
8	Prädiktoren für kardiovaskuläre Mortalität nach MKR in MIC in Abhängigkeit von Charakteristika der Patienten und Prozedur.	62

10. Erklärung des Eigenanteils

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Die Betreuung und fachliche Aufsicht erfolgte unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Hermann Reichensperner.

Die wissenschaftliche Konzeption der Arbeit, einschließlich der Formulierung der Hypothesen und Fragestellungen, erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Zweitbetreuer Herrn Prof. Dr. Nicolas Doll. Die Planung und Durchführung der Studie, einschließlich der Datenerhebung aus klinischen Akten und Operationsprotokollen sowie der Erhebung von Follow-up-Daten, wurde von mir persönlich durchgeführt.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde von mir inhaltlich konzipiert, die statistischen Fragestellungen entwickelt, die Ergebnisse interpretiert und in den Ergebnisteil der Arbeit integriert. Die statistische Beratung und Berechnung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. vet. Maja Ingwersen, der ich für ihre fachliche Unterstützung danke.

Die Gestaltung und grafische Umsetzung der Abbildungen (inkl. Design und Anpassung) wurde von mir selbstständig in Adobe Illustrator vorgenommen.

Die Literaturrecherche, der Vergleich der Ergebnisse mit aktuellen internationalen Studien sowie die Verfassung und Strukturierung des Diskussionsteils erfolgten eigenverantwortlich. Der Text der Dissertation wurde vollständig eigenständig verfasst. Die Redaktion und Überarbeitung der Arbeit erfolgte gemeinsam mit Herrn Dr. Mahmoud Wehbe.

Datum

Unterschrift

11. 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

Unterschrift

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während der Entstehung – und insbesondere der Fertigstellung – dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchzuführen. Für sein Vertrauen und den Freiraum, eigene Ideen einbringen zu können, bin ich sehr dankbar.

Ebenso danke ich meinem Betreuer und Freund, Herrn Professor Dr. med. Nicolas Doll, seiner Frau, Frau Dr. med. Susanne Doll, sowie ihren Töchtern Antonia und Filina. Ihre herzliche Art, die offene und freundschaftliche Atmosphäre sowie ihre Unterstützung – sowohl fachlich als auch persönlich – haben mir den Einstieg und die Zeit vor Ort sehr erleichtert und mich in meiner Entwicklung während des Studiums wie auch persönlich entscheidend geprägt. Die zwei Sommer, die ich zur Datenerhebung bei ihnen in Stuttgart verbringen durfte, sind mir in bester Erinnerung geblieben – ebenso wie die Verbindung, die daraus entstanden ist. Ich schätze all das, was sie für mich getan haben, sehr.

Meinem Zweitbetreuer, Herrn Dr. med. Mahmoud Wehbe, danke ich für seine Zeit, seine konstruktiven Rückmeldungen und die enge Begleitung – insbesondere in der entscheidenden letzten Phase dieser Arbeit. Seine Unterstützung hat wesentlich dazu beigetragen, dass ich die Dissertation erfolgreich abschließen konnte.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. med. vet. Maja Ingwersen für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Ihre fachkundige Beratung, ihre Geduld und ihr ruhiger, analytischer Blick auf komplexe Zusammenhänge waren in vielen Momenten außerordentlich wertvoll und haben mir oft aus der Not geholfen.

Darüber hinaus danke ich meinen Eltern von Herzen – für ihre unermüdliche Unterstützung, ihre Liebe, ihre aufbauenden Worte und das Vertrauen, das sie mir stets entgegengebracht haben – besonders in Momenten, in denen mir selbst davon nicht viel geblieben war. Sie haben mich zu der Person gemacht, die ich heute bin, und dafür bin ich unendlich dankbar.

Ein besonderer Dank gilt meiner Partnerin Theresia Fisch, die mich mit großer Geduld, Verständnis und Liebe begleitet hat und mich bis heute in meinen Zielen unterstützt und bestärkt.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Freunden, die mich in dieser Zeit mit offenen Ohren, ehrlichen Worten und motivierendem Zuspruch begleitet haben.