

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären
Herzzentrums Hamburg

Direktor Prof. Dr. Dr. H. Reichenspurner

**Chirurgische Therapie der
ischämischen Mitralklappeninsuffizienz
Retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Mohamed Jemmali aus Menzel Bouzelfa

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 03.06.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Evaldas Girdauskas

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Arbeitshypothese und Fragestellungen.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Geschichte der Mitralklappenoperation	3
2.2 Anatomie/Pathologie	5
2.3 Ischämischer Kardiomyopathie.....	8
2.3.1 Echokardiographische Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz	9
2.3.2 Echokardiographische Beurteilung der LV-Funktion	10
2.4 Operationsindikation	11
2.5 Behandlungsstrategien	12
2.5.1 Konservative Therapie	12
2.5.2 Operative Verfahren.....	13
2.5.2.1 Mitralklappenrekonstruktion.....	13
2.5.3 Operative Myokardrevaskularisation	15
2.5.4 Kompetenzprüfung nach klappenerhaltendem Mitraleingriff	17
2.5.5 Perkutane Mitralklappenversorgung – MitraClip®.....	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Konsekutive Patientenauswahl.....	19
3.2 Operationsverfahren	21
3.3 Datenerhebung.....	22
3.3.1 Datenanalyse	23
3.3.2 Präoperativ erhobene Daten	23
3.3.3 Perioperativ erhobene Daten	24
3.3.4 Postoperativ erhobene Daten	24
3.4 Echokardiographische Auswertung und Nachuntersuchung	24
3.5 Ergometrie und Echokardiographie	25
3.6 Befragung und Nachuntersuchung	25
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Präoperative Daten.....	28

4.1.1	Patientendaten	28
4.1.2	KHK und Infarkt.....	29
4.1.3	NYHA-Stadium und EuroScore.....	30
4.1.4	Echokardiographische Befunde präoperativ	30
4.1.4.1	Linksventrikuläre Funktion.....	30
4.1.4.2	Mitralklappeninsuffizienz	31
4.1.4.3	Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	31
4.1.4.4	Pulmonaler Hypertonus.....	32
4.1.5	Herzrhythmus präoperativ.....	33
4.2	Perioperative Daten.....	33
4.2.1	Operative Zeiten	35
4.2.2	Operative Methoden.....	35
4.2.2.1	Kardioplegie und Zugang zur Mitralklappe	35
4.2.2.2	Operative Myokardrevaskularisation	35
4.2.2.3	Anuloplastie der Mitralklappe	36
4.2.3	Frühes postoperatives Kreislaufmanagement.....	37
4.2.3.1	Postoperative Beatmung und ICU-Behandlungszeit	37
4.2.4	Rethorakotomie.....	38
4.2.5	Postoperative Herzschrittmacher- und Defibrillatorversorgung ...	38
4.2.6	Entlassungsmanagement.....	38
4.2.7	Postoperative Mortalität	39
4.2.7.1	Katecholamintherapie und Mortalität	39
4.2.7.2	IABP und Mortalität	40
4.2.8	Echokardiographische Befunde postoperativ	40
4.2.8.1	Postoperative Mitralklappenbefunde	40
4.2.8.2	Postoperative linksventrikuläre Funktion	41
4.3	Follow-up.....	41
4.3.1	Zeitraum und Patientendaten.....	41
4.3.2	Überleben im Verlauf	41
4.3.3	Risikoanalyse.....	42
4.3.4	Reoperation	44
4.3.5	NYHA-Klasse im Follow-up.....	44
4.3.6	Echokardiographische Befunde im Follow-up.....	45
4.3.6.1	Mitralklappenbefunde im Follow-up.....	45
4.3.6.2	LV-Funktion im Follow-up.....	46
4.3.7	Sonstige echokardiographische Befunde im Follow-up.....	47

4.3.8	Fahrradergometrie	47
4.3.8.1	Mitralklappenbefund unter Belastung	49
4.4	EQ-5D-Bogen	50
4.4.1	Einschätzung des Gesundheitszustandes anhand der visuellen Analogskala.....	50
4.4.2	Allgemeines Befinden laut EQ-5D.....	50
4.4.3	Fragen des EQ-5D-Reports	51
5	Diskussion.....	55
5.1	Einteilung der Gruppen.....	56
5.2	Behandlungsindikation der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz	57
5.3	Präoperative Befunde	60
5.3.1	Nebenerkrankungen.....	60
5.3.2	Trikuspidalklappeninsuffizienz und pulmonaler Hypertonus.....	61
5.3.3	Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt	61
5.4	Chirurgische Therapie	63
5.4.1	Allgemeine Anmerkungen	63
5.4.2	Chirurgische Myokardrevaskularisation	64
5.4.3	Chirurgische Therapie der Mitralklappe	64
5.5	Postoperative Ergebnisse.....	66
5.5.1	Klinische Patientendaten postoperativ	66
5.5.2	Postoperative echokardiographische Daten.....	68
5.5.2.1	Mitralklappenbefunde der postoperativer Echokardiographie	68
5.5.2.2	LV-Funktion postoperativer Echokardiographie.....	69
5.5.3	Postoperative Letalität.....	69
5.6	Follow-up	72
5.6.1	Klinische Patientendaten.....	72
5.6.2	Echokardiographische Daten im Follow-up.....	73
5.6.2.1	Mitralklappenbefunde in der Follow-up- Echokardiographie	73
5.6.2.2	LV-Funktion in der Follow-up-Echokardiographie.....	75
5.6.2.3	Stressechokardiographie im Follow-up	76
5.7	Lebensqualität (EQ-5D-Bogen)	76
5.8	Langzeitüberleben	77
5.9	Risikoanalyse	79
5.10	Ausblick	79

5.11 Einschränkungen.....	81
6 Zusammenfassung	83
7 Abstract	84
8 Abkürzungsverzeichnis.....	85
9 Literaturverzeichnis	87
10 Danksagung	95
11 Lebenslauf	96

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Carpentier-Klassifizierung der Mitralinsuffizienz	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Remodeling-Prozesses nach Myokardinfarkt	8
Abbildung 3: Restriktion des anterioren und posterioren Segel	10
Abbildung 4: Hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit exzentrischem Jet ..	10
Abbildung 5: Äußere obere Eckmarkierungen handelsüblicher Ringmessgeräte [Filsoufi & Carpentier, 2007]	15
Abbildung 6: Anatomische Strukturen der Mitralklappe [Beyersdorf et. al., 2015].....	15
Abbildung 7: Koronararterien-Bypass-Grafts; hier sind drei Transplantate abgebildet, die linke Arteria mammaria interna (LIMA) auf der Ramus [Lynch, 23 December 2006].....	15
Abbildung 8: Chirurgische Technik der Bypass-Chirurgie.....	16
Abbildung 9: Wunde nach endoskopischer Entnahme der Vena saphena magna.....	16
Abbildung 10: Mitralringimplantation mit dem ‚Mund des Smileys‘	17
Abbildung 11: Verwendete Anuloplastieringe bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz (N = 110).....	19
Abbildung 12: Vergleich des klassischen Physio- (oben) und des IMR Rings (unten)	20
Abbildung 13: Angeschlossene Herz-Lungen-Maschine	21
Abbildung 14: Linksatriale Zugang, Darstellung der Mitralklappe	21
Abbildung 15: Darstellung der Mitral-klappen mit Vorhofhaken	22
Abbildung 16: Ablauf der Stressechokardiographie	25
Abbildung 17: Deutscher Patienten-Fragebogen zum EQ-5D-5L-Verfahren ...	27
Abbildung 18: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz in den Gruppen	31
Abbildung 19: PHT in den Gruppen	33
Abbildung 20: Kaplan-Meyer-Schätzungen der Todesrate	42
Abbildung 21: NYHA-Klassifikation im Verlauf der Studie	45

Abbildung 22:	Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up.....	46
Abbildung 23:	LV-Funktion im Follow-up	47
Abbildung 24:	Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck unter fahrradergometrischer Belastung (5 min).....	48
Abbildung 25:	Visuelle Analogskala.....	50
Abbildung 26:	Allgemeiner Gesundheitszustand nach der Operation (Follow-up).....	51
Abbildung 27:	Einschätzung der Beweglichkeit (Follow-up)	52
Abbildung 28:	Einschätzung der Sorgen (Follow-up).....	52
Abbildung 29:	Einschätzung bzgl. allgemeiner Tätigkeiten (Follow-up)	53
Abbildung 30:	Einschätzung der Schmerzen (Follow-up)	53
Abbildung 31:	Einschätzung der Angst (Follow-up)	54
Abbildung 32:	AATS Leitlinie:	59
Abbildung 33:	Meta-Analyse perioperativer Letalität bei ACB und MVR bzw. isolierter ACB	70
Abbildung 34:	Meta-Analyse perioperativer Letalität bei MKE bzw. MVR im Falle von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz;.....	71
Abbildung 35:	Zeitlicher Trend der NYHA-Funktionsklassen III oder IV.....	72
Abbildung 36:	Anteil der erneuten Mitralklappeninsuffizienz in unterschiedlichen Zeitintervallen nach der Rekonstruktion aufgrund von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz	74

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz	9
Tabelle 2: Standardisiertes Messprotokoll einer transthorakalen Echokardiographie, Mod. nach Lang	10
Tabelle 3: Indikationen für Mitralklappenoperationen bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz	12
Tabelle 4: Patienten-Charakteristika	29
Tabelle 5: Verteilung KHK in den Gruppen	29
Tabelle 6: Unterteilung der Pumpfunktion	30
Tabelle 7: Trikuspidalklappeninsuffizienz präoperativ	32
Tabelle 8: Pulmonale Hypertonie präoperativ	32
Tabelle 9: Rhythmusstörung präoperativ	33
Tabelle 10: Intra- und postoperative Ergebnisse	34
Tabelle 11: Subgruppenanalyse der Patienten ab 2004, Aufteilung Ringtyp	37
Tabelle 12: Subgruppenanalyse der Patienten ab 2004, Aufteilung Ringgröße	37
Tabelle 13: Verlauf postoperativ und nach Entlassung	39
Tabelle 14: Inotrop-Dosis und Mortalität	40
Tabelle 15: IABP und Mortalität	40
Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse des postoperativen Todes	43
Tabelle 17: Stressechokardiographische Ergebnisse	49

1 Arbeitshypothese und Fragestellungen

Die Mitralklappenrekonstruktion ist heute die meistgewählte Behandlungsform für die Korrektur der Mitralinsuffizienz. Dabei werden immer häufiger komplexe Rekonstruktionstechniken zur Wiederherstellung einer adäquaten Koaptationszone, insbesondere bei der Pathologie des vorderen Mitralsegels oder mehrerer Elemente des Klappenapparates, angewendet.

Mit erfahrenen Operateuren kann die Mitralklappenrekonstruktion (MVR) heute bei den meisten Patienten erfolgreich und mit sehr guten Langzeitergebnissen durchgeführt werden.

Der Schweregrad der Insuffizienz ist nur in Bezug auf die Indikationsstellung relevant. Für eine erfolgreiche Rekonstruktion ist die adäquate echokardiographische Beurteilung der Klappenmorphologie und des Insuffizienzmechanismus entscheidend. Dabei haben sich die systematische prä- oder intraoperative transösophageale Echokardiographie und die direkte chirurgische Beurteilung der Klappe bewährt. In diesem Rahmen wird häufig eine echokardiographische 3D-Rekonstruktion der Mitralklappe angewendet, die das Verständnis des Pathomechanismus der Mitralklappeninsuffizienz vereinfacht.

Die ischämische Mitralklappeninsuffizienz (IMR) charakterisiert durch einen strukturell normalen Klappensegelapparat mit funktioneller Insuffizienz infolge einer Anulus- oder Ventrikeldilatation bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), bedarf der speziellen Diagnostik und Behandlung. Bereits eine mäßige Insuffizienz erweist sich als prognostisch ungünstig und sollte daher im Rahmen einer operativen Therapie der Grunderkrankung chirurgisch behandelt werden. Eine wesentliche Rolle spielen hier die Geometrie des linken Ventrikels (LV) und die damit einhergehende Funktion und Lage der Papillarmuskel, die über eine Verziehung der Sehnenfäden eine Mitralklappeninsuffizienz bedingen können. Eine eingeschränkte Herzfunktion mit Dilatation des LV geht daher häufig mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz einher.

Wir vermuten daher, dass die präoperative linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) und der Schweregrad der New-York-Heart-Association-Klasse (NYHA) das Ergebnis von Patienten mit IMR nach Aorto-Coronarer-Venen-Bypass Operation (ACVB) in Kombination mit einer MV-Rekonstruktion beeinflussen. Um diese Hypothese zu

testen, analysieren wir retrospektiv die Wirkung klinischer Variablen, einschließlich der LV-Funktion und der NHYA-Klassen, auf das Ergebnis bei 101 konsekutiv operierten Patienten mit IMR, die eine operative Myokardrevaskularisation mit begleitender MVR am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) erhalten haben.

Es wurden die Patienten retrospektiv eingeschlossen, die eine Ringrekonstruktion mittels IMR-ETlogix™- und CE-Physio™-Ring zur Anuloplastie erhalten haben.

Neben den prä- und perioperativen klinischen Daten wurden die echokardiographischen Daten evaluiert. Die Langzeitergebnisse wurden durch eine echokardiographische Nachuntersuchung, die eine kontrollierte ergometrische Belastung der Patienten einschloss, und die Evaluierung der Lebensqualität mittels EQ-5D-Fragebogen ergänzt.

2 Einleitung

2.1 Geschichte der Mitralklappenoperation

Die weltweit erste erfolgreiche MVR wurde von Dr. Elliott Cutler im Peter Bent Brigham Hospital im Jahr 1923 bei Mitralklappenstenose mit einem eigens konstruierten Valvulotom zur transventrikulären Mitralklappensprengung durch mediane Sternotomie versucht. Die Patientin war ein 12-jähriges Mädchen mit rheumatischer Mitralklappenstenose. Die Ergebnisse dieser Versuche waren anfangs entmutigend [Cutler, 1923]; erst 1925 gelang dem englischen Chirurg Henry Souttar in London die erfolgreiche operative Behandlung einer Mitralklappenstenose durch das linke Herzohr. [Souttar et. al., 1925]

Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine in den 1950er Jahren ebnete den Weg für den Ersatz der Mitralklappe durch eine künstliche Herzklappe in den 1960er Jahren [Böttcher, 2006]. Über Jahrzehnte hinweg waren der Mitralklappenersatz und die Mitralklappenvalvuloplastie die Optionen für Patienten mit einer ernsthaft erkrankten Mitralklappe, wobei der Mitralklappenersatz allerdings einige erhebliche Nachteile hatte. In vielen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass sich die LV-Funktion nach einem Ersatz der Mitralklappe nach kurzer Zeit verschlechtert und die Patienten postoperativ eine Herzinsuffizienz entwickeln. Dies schränkt die Lebenserwartung der Patienten auch nach Therapie des Mitralklappenvitiums deutlich ein [Gillinov et. al., 2001, Gammie et. al., 2009].

Auch die verwendeten Mitralklappenprothesen zum Klappenersatz gehen mit Komplikationen einher. So kann eine Infektion der Prothese auftreten, die risikoreich und kompliziert, ggfs. auch mit einem operativen Prothesenwechsel, zu behandeln ist. Patienten mit mechanischen Herzklappen müssen für den Rest ihres Lebens Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) nehmen, die ein Risiko in Form von Blutungskomplikationen implizieren. In Bezug auf die künstliche Mitralklappe wiederum besteht ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Die biologische Herzklappenprothese hat auch heute noch eine begrenzte Haltbarkeit, die zwischen zehn und fünfzehn Jahren liegt, was unter Umständen einen erneuten Klappenersatz im fortgeschrittenen Alter erforderlich werden lässt.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden chirurgische Techniken zur Rekonstruktion der Mitralklappe anstelle des Mitralklappenersatzes entwickelt [Gammie

et al., 2009]. Insbesondere beim Vorliegen einer Mitralklappeninsuffizienz ist die Rekonstruktion heute der Goldstandard und ein Ersatz der Mitralklappe nur noch in Ausnahmefällen, z. B. bei einer schweren destruierenden Mitralklappeninsuffizienz, notwendig. Die Techniken zur MVR wurden von dem französischen Herzchirurgen Alain F. Carpentier in Pionierarbeit entwickelt, der erstmals auch die unterschiedlichen Pathomechanismen, die zur Insuffizienz der Mitralklappe führen, systematisch analysiert hat. Dies ist noch heute die Grundlage zur Therapieentscheidung bei der chirurgischen Rekonstruktion der Mitralklappe. Eine solche Rekonstruktion bietet für viele Patienten wesentliche Vorteile durch die dauerhafte Vermeidung von Antikoagulantien und ein gutes Langzeitergebnis [Carpentier et. al., 1980].

Heute stehen außerdem endoskopische minimalinvasive Optionen zur Verfügung, die durch Hugo Vanerman in Belgien entwickelt wurden. Als schonende, effektive und sichere minimalinvasive Technik gilt die anterolaterale Minithorakotomie in Höhe des vierten Interkostalraums. Diese Methode kann sicher angewendet werden und geben den Patienten die Möglichkeit, früher zu ihren alltäglichen Tätigkeiten zurückzukehren als nach konventionellen Operationen [Casselmann et. al., 2003].

In den letzten Jahren hat sich die rekonstruktive Therapie der Mitralklappe deutlich weiterentwickelt. Neben der klassischen Ringanuloplastie werden die Segel zunehmend durch den Einzug von künstlichen Sehnenfäden stabilisiert. Dadurch lässt sich ein zu deutliches ‚Downsizen‘ des Mitralklappenrings vermeiden. Es werden bessere Hämodynamikergebnisse besser erreicht und die Stenosekomponente ist geringer [Mestres et. al., 2012]. Insbesondere bei einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz hat aber auch der Mitralklappenersatz eine Renaissance in der Literatur erfahren, da durch diesen das Risiko eines erneuten Auftretens einer Mitralklappeninsuffizienz in den vorgestellten Studien deutlich geringer ist [Mick et. al., 2015].

Innovative Techniken im Rahmen der interventionellen Therapie von Herzklappenfehlern erhöhen zusätzlich den Druck, Patienten nach chirurgischen Eingriffen mit exzellenten Ergebnissen zu entlassen. Im Langzeitverlauf sollen die Ergebnisse stabil sein und mit einem Benefit für die Patienten einhergehen.

Standardisiert ist mittlerweile ein Kathetereingriff über die Leiste, bei dem die Klappensegel zusammengeklippt werden (MitraClip®) [Boekstegers et. al., 2013]. Diese

Technik der perkutanen MVR wird bei Patienten mit hohem operativen Risiko angewendet. Trotzdem ist auch hier ausreichende Expertise notwendig, um die gewünschten Langzeitergebnisse zu erreichen. Eine Behandlung der Grunderkrankung bei ischämischer Kardiomyopathie (die KHK) erfolgt bei diesem Eingriff nicht, weshalb zusätzliche Herzkathetereingriffe zur perkutanen Koronarintervention notwendig sind.

2.2 Anatomie/Pathologie

Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln, dem anterioren ‚aortalen‘ und dem posterioren ‚muralen‘ Segel, und ist eine ‚bikuspide‘ Herzklappe. Die Segel der Mitralklappe werden nach der Klassifizierung von Carpentier in je drei Segmente unterteilt, das vordere Segel in A1 bis A3, das hintere in P1 bis P3 (von der anterolateralen zur posteromedialen Kommissur). Das vordere Mitralsegel ist mit der akoronaren und der linkskoronaren Aortenklappentasche verbunden und steht in enger Nachbarschaft zu der anterioren Kommissur der Aortenklappe sowie dem His-Bündel bzw. dem AV-Knoten. Das hintere Mitralsegel ist benachbart zur A. circumflexa. Beide Segel stellen sich bei Klappenschluss am jeweils freien Rand der Segel gegeneinander und sind so wesentlich für die Dichtigkeit der Klappe. Die Koaptationshöhe beträgt bei gesunden Mitralklappen mindestens 10 mm.

Der Mitralanulus umfasst eine Öffnungsfläche von 5,0 bis 11,4 cm² (im Mittel 7,6 cm²), wobei das posteriore Segel zwei und das vordere Segel ein Drittel der Zirkumferenz umfasst. Bei einer potenten Mitralklappe ist physiologisch ein 3:4-Verhältnis von anteroposteriorem zu transversalem Durchmesser vorhanden [Schmid 2007, Adams et. al., 2006]. Auf Höhe der Klappenebene befindet sich ein, ebenfalls aus Bindegewebe bestehender, flexibler Faserring (Anulus fibrosus). Die Mitralklappe ist eine dynamische Struktur, die herzyklusabhängig schwingt und ihre räumliche Konfiguration ändert [Timek et. al., 2003]. Während der Systole ist der Mitralanulus mehr ellipsoid, wobei sich die Öffnungsfläche um fast 25 % verringert, in der Diastole dagegen ist der Anulus kreisförmig.

Die Innenwand der Herzkammern ist durch Trabekel geformt, von denen, ausgehend vom Boden des Ventrikels, Papillarmuskeln an die Klappen zwischen Vorhof und Kammer ziehen. Sie haften über die Chordae tendineae an den Segelklappen

an und sorgen so dafür, dass die Segelklappen bei einer Kontraktion des Herzmuskels nicht atrial prolapieren können. Damit wird eine gleichbleibende Strömungsrichtung gewährleistet. Die Chordae werden wie folgt unterteilt:

Chordae 1. Ordnung verbinden die Papillarmuskeln mit dem Rand der Klappensegel. Chordae 2. Ordnung haben entweder den gleichen Ursprung wie die Chordae 1. Ordnung oder entspringen aus diesen. Sie setzen ventrikelseitig entlang der Koaptationslinie an, sind etwas dicker als die Chordae 1. Ordnung und verankern die Klappe. Aus den Trabekeln gehen die Chordae 3. Ordnung hervor, die direkt am Mitralsegel in der Nähe vom Anulus ansetzen. Die intakte Anatomie und die Einheit aus Sehnenfäden, Mitralklappenanulus, Ventrikelmuskulatur und Papillarmuskel sind von entscheidender Bedeutung für die Funktion der Mitralklappe [Schmid, 2007].

In der Definition der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier werden vier verschiedene Arten der Insuffizienz beschrieben.

- **Normale Segelbeweglichkeit (Typ-1):** Diese Form der Mitralklappeninsuffizienz wird durch eine Dilatation des Anulus verursacht, durch die die Koaptationsfläche der Segel zu gering wird, um während der gesamten Systolendauer einen dauerhaften Verschluss zu gewährleisten. Auch die Segelperforation gehört in diese Kategorie. In der Regel ist diese Form der Mitralklappeninsuffizienz mit einem dilatierten Ventrikel verbunden. Diese Form der isolierten Anulusdilatation wird mit einer Häufigkeit von etwa 10 % bezogen auf alle Fälle verhältnismäßig selten angetroffen.
- **Mitralklappeninsuffizienz durch exzessive Segelbeweglichkeit (Typ-2):** Diese Form ist insbesondere durch den sogenannten ‚Morbus Barlow‘ charakterisiert. Segelvergrößerung, Sehnenfädenelongationen und Ringdilatationen führen hierbei zur Klappeninsuffizienz. Weitere Klappeninsuffizienzen dieses Typs treten nach Sehnenfadenrupturen, besonders des posterioren Segels, oder in Zusammenhang mit Chordae-Elongationen und –Rupturen auf, bei denen auch die Ruptur eines Papillarmuskels eingeordnet wird. Es handelt sich hier mit einer Häufigkeit von etwa 60 % der Fälle um die häufigste Form der Mitralklappeninsuffizienz.
- **Mitralklappeninsuffizienz durch eingeschränkte Segelbeweglichkeit (Typ-3a/Typ-3b):** Beim Typ-3 ist die Beweglichkeit der Segel durch eine restriktive

Störung vermindert, wobei dies beim Typ-3a durch eine Fibrose des Klappenhalteapparates bedingt ist. Beim Typ-3b hingegen liegt eine durch linksventrikuläre Dilatation bedingte Deplatzierung der Papillarmuskeln mit nachfolgend gesteigertem Zug an den Mitralsegeln vor [Filsoufi, 2006], (**Abbildung 1**).

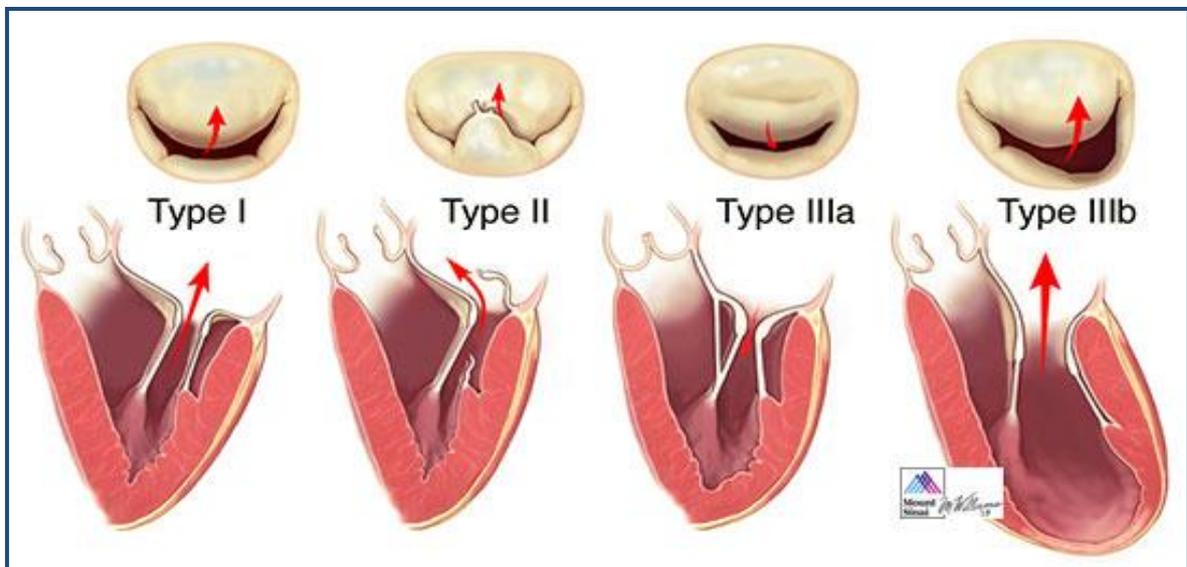


Abbildung 1: Carpentier-Klassifizierung der Mitralsuffizienz
[Department of Cardiovascular Surgery | The Mount Sinai Hospital, 2006]

Üblicherweise führt die chronisch ischämische MI und LV-Funktionsstörung zu einem Typ-3b-Fehler. Durch Restriktion im posterioren Segelbereich lokalisierten Chordae (meist im Segmentbereich P3) führt dies zu posterior asymmetrischer Segelbewegung mit exzentrischem Jet. Ursächlich kann eine Myokardischämie im Hinterseitenwandbereich sein. Ein im Vorderseitenwandbereich gelegenes Infarktareal führt durch apikal symmetrische Restriktion (zentraler Jet) zum inkompletten Klappenschluss. Liegt somit eine relevante Typ-3b-Komponente vor, gilt eine sog. restriktive MK-Ringanuloplastie inzwischen als die empfohlene Rekonstruktionsmethode. Diese führt durch eine Reduktion des anteroposterioren (AP) MK-Durchmessers (Downsizing) zu einer Änderung der Anulus- und Klappengeometrie. Sie hat zusätzlich einen entlastenden Einfluss auf den Halteapparat und damit auf die Koaptationshöhe bei Klappenschluss [Yaku, 2013].

Bei alleiniger MK-Anulusdilatation (isolierter Typ-1) und intakter LV-Funktion erfolgt keine Reduktion der AP-Distanz, sondern die Implantation eines Anuloplastieringes, dessen Größe der des anterioren Segels entspricht [Yaku, 2013].

2.3 Ischämischer Kardiomyopathie

Der Begriff ‚ischämische Kardiomyopathie‘ wird verwendet, um die myokardiale Dysfunktion zu beschreiben, die sekundär aus okklusiven oder obstruktiven koronaren Herzkrankheit entsteht. Obwohl die ischämische Kardiomyopathie laut Framingham-Studie [Framingham Heart Study, 2016] die zweithäufigste Todesursache (nach Hypertonie) bei Herzinsuffizienz ist, gilt sie heute, klinischen Studien mit Patienten mit reduzierter LV-Funktion zufolge, als die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz.

Ischämische Kardiomyopathie kann durch drei zusammenhängende pathophysiologische Prozesse, dargestellt in **Abbildung 2**, erklärt werden: Der erste ist die myokardiale Hibernation, definiert als dauerhafte kontraktile Dysfunktion im Ruhezustand und verursacht durch koronare Minderdurchblutung, die ganz oder teilweise durch myokardiale Revaskularisation normal wiederhergestellt werden kann. Stunning, der zweite Prozess, ist durch eine reversible, postischämische Dysfunktion trotz wiederhergestellter Durchblutung gekennzeichnet. Der dritte Prozess besteht im irreversiblen Myozytenzelltod, der zu ventrikulärer Remodellierung und kontraktile Dysfunktion führt [Mann et. al., 2015]. In **Abbildung 2** zeigt eine Schematische Darstellung des Remodeling-Prozesses nach Myokardinfarkt. Erleidet ein gesundes Herz (links) einen Herzinfarkt (Mitte), fällt das betroffene Areal als kontraktionsfähiges Gewebe aus. Darüber hinaus bewirkt der Infarkt, dass das Restmyokard hypertrophiert und dilatiert (rechts) [Doenst, 2004].



Abbildung 2: Schematische Darstellung des Remodeling-Prozesses nach Myokardinfarkt [Doenst, 2004].

In dieser Hinsicht konnte die multizentrisch und prospektiv randomisierte STICH-Studie bzgl. der Langzeitauswertung zeigen, dass eine zur optimalen medizinischen

Therapie gleichzeitig durchgeführte operative Revaskularisierung die Letalität reduziert und eine positive Auswirkung auf die Angina-pectoris-Symptomatik hat. Die in der Studie betrachteten Patienten wiesen eine diffuse koronare Mehrgefäßerkrankung und eine linksventrikuläre Auswurffraktion von 35 % oder weniger auf [Carson et. al., 2013].

Die Prognose der Patienten mit dem Krankheitsbild der ischämischen Kardiomyopathie und begleitender Mitralklappeninsuffizienz hängt entscheidend vom präoperativen klinischen Zustand, von der LV-Funktion und, bei bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK), von den koronaren Revaskularisationsmöglichkeiten ab [Elmistekawy et. al., 2013].

Bei weniger ausgeprägten Mitralklappeninsuffizienzen wird in der Regel nur eine Bypass-Operation durchgeführt. Dabei ist allerdings zu beobachten, dass in den meisten Fällen keine Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf erzielt werden kann [Vaskelyte et. al., 2006]. Bei mittelgradigen und schweren Mitralklappeninsuffizienzen wird grundsätzlich eine Klappenrekonstruktion durchgeführt oder ein Klappenersatz gewählt. Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz und KHK eine deutlich ungünstigere Prognose haben als Patienten ohne Mitralklappeninsuffizienz mit vergleichbarer Herzfunktion. Die Wiederherstellung einer Klappenkompetenz hat somit einen günstigen Einfluss auf das Langzeitüberleben [Mihaljevic et al., 2007].

2.3.1 Echokardiographische Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Die MK-Klappeninsuffizienz wird wie folgt eingeteilt [Buck, 2009]:

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz

	leicht	Mittel	Schwer
LA-Durchmesser	≤ 4,0 cm		> 4,0 cm
LA-Volumen	≤ 36 ml/m ²		> 36 ml/m ²
Jetfläche	< 4,0 cm ²	4,0 - 8,0 cm ²	> 8,0 cm ²
Jet-/Vorhoffläche	< 0,2 cm ²	0,2 - 0,4 cm ²	> 0,4 cm ²
Vena-contracta-Breite	< 0,3 cm	0,3 - 0,69 cm	≥ 0,7 cm
Reg.-Volumen	< 30 ml	30 - 59 ml	≥ 60 ml
EROA	< 0,2 cm ²	0,2 - 0,39 cm ²	≥ 0,4 cm ²

Um die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu gewährleisten, muss der Schweregrad ‚mittelgradig‘ eindeutig definiert werden. In der Literatur herrscht jedoch Uneinigkeit darüber, ob eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz in einem Skalenniveau von 1 bis 4 als 2 oder als 3 zu bezeichnen ist. Um dieser Uneinheitlichkeit entgegenzuwirken, erfolgt die Orientierung im Rahmen dieser Arbeit anhand der Definition aus der Leitlinie zum Management von Herzklappen-erkrankungen des American College of Cardiology bzw. der American Heart Association. In dieser gilt die folgende Einteilung: leicht (1), mittelgradig (2) und schwer (3 und 4) [Zoghbi et. al., 2003], die entsprechend auch für **Tabelle 1** gewählt wurde.

In **Abbildung 3 und 4** sind Beispiele für echokardiographische Befunde:



Abbildung 3: Restriktion des anterioren und posterioren Segel

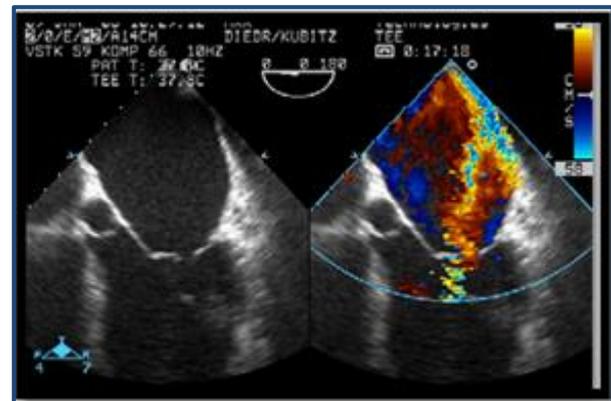


Abbildung 4: Hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit exzentrischem Jet

2.3.2 Echokardiographische Beurteilung der LV-Funktion

In der **Tabelle 2** sind die standardisierten Untersuchungsschritte, welche bei jeder Untersuchung (auch bei Normalbefund) als minimaler Datensatz erhoben werden sollen, dargestellt.

Tabelle 2: Standardisiertes Messprotokoll einer transthorakalen Echokardiographie, Mod. nach Lang [Lang et. al., 2006].

Messungen	Normalwerte
linksventrikuläre Größe 2D- oder 3D-Volumina a	EDV: 35 - 75 ml/m ² ESV: 12 - 30 ml/m ²
LV-Diameter (M-Mode, 2D)	EDD: 22 - 32 mm/m ² ESD: 14 - 21 mm/m ²

Messungen	Normalwerte
Septum- und Hinterwanddicke (M-Mode)	IVS: 6 - 10 mm LVPW: 6 - 10 mm
LVEF regionale Wandbewegungsanalyse (Score-Index) b	≤ 1
LAV	< 29 ml/m ²

a: Die geindexten Werte sind zu bevorzugen; b: 16- bzw. 17-Segmente-Modell; EDV: enddiastolisches Volumen; ESV: endsystolisches Volumen; EDD: enddiastolischer Durchmesser; ESD: endsystolischer Durchmesser; IVS: interventrikuläres Septum; LVPW: Hinterwand; LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion (ejection fraction); LAV: linksatriales Volumen.

2.4 Operationsindikation

Eine Behandlungsindikation zur operativen Koronarrevaskularisation ergibt sich bei klinischen Symptomatik generell aus koronarangiographischer Sicht bei gesicherten Koronarstenosen von über 70 % sowie bei einer Hauptstammstenose von über 50 %. Bei Patienten mit koronarer 3-Gefäß-Erkrankung oder Stenose des linken Hauptstamms wird die Operation der perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation vorgezogen.

Die Ergebnisse der SYNTAX-Studie zeigten allerdings, dass die Patienten von einer Bypass-Operation desto stärker profitieren, je komplexer das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung ist [Kappetein et. al., 2006]. Bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und niedrigem SYNTAX-Score [SYNTAX-Score, 2016] sowie Stenosen des linken Hauptstamms mit niedrigem und mittlerem SYNTAX-Score ist die PCI eine akzeptable Alternative zur Bypass-Operation. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen und einem mittleren SYNTAX-Score sowie bei allen Patienten mit komplexen koronaren Herzkrankheiten und hohem SYNTAX-Score ist die koronare Bypass-Operation der PCI jedoch vorzuziehen [Kastrati et. al., 2014].

Umstritten ist, worin die optimale Behandlung von Patienten mit chronischer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz besteht. Die CABG-Leitlinien der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association aus dem Jahr 2011 empfehlen eine MVR oder einen Mitralklappenersatz bei Patienten mit mindestens mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz und die Indikation zur die aortokoronaren Bypass haben [Hillis et. al., 2012]. Die Richtlinien der European Society for Cardiology/European Society for Cardio-Thoracic Surgery von 2012 [Vahanian et. al.,

2012] sind in **Tabelle 3** dargestellt. Diese empfehlen bei indizierter MVR ein Downsizing mit starrem Ring.

Tabelle 3: Indikationen für Mitralklappenoperationen bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz [Vahanian et. al., 2012]

	Empfehlung	Evidenz
Eine Operation ist indiziert bei Patienten mit schwerer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer ACB unterziehen mussten und bei denen eine LVEF > 30 %.	I	C
Eine Operation sollte bei Patienten mit moderater ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, die sich einer ACB unterziehen mussten.	Ila	C
Die chirurgische Behandlung sollte bei symptomatischen Patienten mit schwerer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, LVEF < 30 %, Option zur Revaskularisierung und Nachweis der Viabilität, in Betracht gezogen werden.	Ila	C
Bei Patienten mit schwerer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, LVEF > 30 %, die trotz optimalen Medizinmanagements (einschließlich der kardialen Resynchronisation, falls vorhanden) symptomatisch bleiben und eine geringe Komorbidität aufweisen, wenn die Revaskularisation nicht indiziert wird.	IIb	C

Die genaue Indikation zur Kombination von MVR und ACB-Operation hängt von der Schwere der Mitralklappeninsuffizienz ab. Es gibt darüber hinaus eine Debatte über das Management von mittelgradiger IMR bei Patienten, die eine operative Myokardrevaskularisation bekommen sollen. In solchen Fällen wird eine MVR bevorzugt [Vahanian et. al., 2012, Chan et. al., 2012, Fattouch et. al., 2009, Campwala et. al., 2006].

2.5 Behandlungsstrategien

2.5.1 Konservative Therapie

Die medikamentöse Therapie stellt die Behandlungsgrundlage zur klinischen Verbesserung bei IMR dar. Zum Einsatz kommen ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika, Aldosteron-Antagonisten sowie Stickstoffmonoxide. Jedoch besteht hierbei die

Gefahr der Maskierung einer irreversiblen Myokardschädigung durch eine weiterbestehende Volumenbelastung des linken Ventrikels.

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die eine geordnete, synchrone Ventrikelkontraktion zum Ziel hat, kann hingegen zu einer sofortigen Reduzierung der Mitralklappeninsuffizienz führen. Durch erhöhte Schließkraft und Resynchronisation der papillären Muskeln kann die Koaptationsfähigkeit der Mitralklappensegel im Idealfall wiederhergestellt werden [Van Bommel et. al., 2011].

2.5.2 Operative Verfahren

2.5.2.1 Mitralklappenrekonstruktion

Die offenen Rekonstruktionsverfahren basieren auf dem zunehmenden Verständnis für die Funktion des erkrankten Mitralklappenapparats, die insbesondere von Carpentier analysiert und klassifiziert wurde. Er entwickelte ein System, nach dem es grundsätzlich bei den meisten Mitralklappen-Erkrankungen, mit Ausnahme der stark verkalkten und der endokarditisch zerstörten Klappen, möglich sein müsste, eine Rekonstruktion durchzuführen [Mick et. al., 2015].

Außerdem ist zu bedenken, dass die MVR im Vergleich zum Mitralklappenersatz sowohl zu einem besseren Kurz- als auch zu einem besseren Langzeitüberleben führt. Diese Einschätzung beruht unter anderem auf einer 2011 veröffentlichten Meta-Analyse [Vassileva et. al., 2011]. Der Mitralklappenersatz wird hier vor allem bei Patienten mit einem komplexen Regurgitationsjet oder einem schweren Tethering beider Segel empfohlen [Borger et. al., 2006]. Im aktuellen Update (2016) der ‚The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines‘ wurde der Mitralklappenersatz bei hochgradiger ischämischer Mitralklappeninsuffizienz als angemessene Therapie bezeichnet, insbesondere bei symptomatischen Patienten mit basalem Aneurysma oder Dyskinisie mit Tethering des Mitralsegels [Kron et. al., 2016] [Kron et. al., 2017].

Für die Implantation eines Ringes in Mitralklappenposition gibt es zahlreiche Gründe, wobei in erster Linie die Wiederherstellung der normalen Anulusgröße und -form sowie die Stabilisierung einer rekonstruktiven Maßnahme hervorzuheben sind. Im Verlauf der letzten Jahre wurde eine Reihe von Klappenringen eingeführt, die dazu dienen, die Verkleinerung bzw. Raffung des Anulus zu stabilisieren. Einige dieser Ringe zwingen dem Anulus eine bestimmte Form auf, die die Approximation

des posterioren an den anterioren Anulus aufrechterhält. Verwendung finden derzeit offene und geschlossene sowie flexible und starre Ringe.

In der Regel wird jede Rekonstruktion mit einem Mitralklappenring auf Anulushöhe verstärkt, um die dauerhafte Stabilität dieser Rekonstruktion zu gewährleisten. Der Mitralklappenring wird hierbei mit U-Nähten auf den Anulus aufgenäht, ähnlich wie dies bei Mitralklappenprothesen erfolgt. Das praktische Vorgehen ist dabei meist wie folgt: Wesentlich für die Planung des operativen Vorgehens ist die transösophageale echokardiographische Beurteilung, die intraoperativ zwingend erfolgen muss. Bereits hierbei lassen sich die Anulusgröße und die Höhe der Segel ausmessen.

Am Beginn der chirurgischen Anuloplastik steht dann die Bestimmung der adäquaten Ringgröße. Carpentier empfiehlt die Bestimmung der Höhe des anterioren Mitralklappensegels, durch Unterfahren und Anspannen desselben in Richtung des posterioren Segels, als Grundlage für die Größe des zu wählenden Ringes. Den Verfassern dieser vorliegenden Arbeit nach sollte die Messung aber auch die Bestimmung des Abstands zwischen beiden Kommissuren einbeziehen. Diese Messung für die exakte Größenbestimmung wird an der Basis des anterioren Segels vorgenommen. Hierbei sind die beiden äußeren, oberen Eckmarkierungen der handelsüblichen Ringmessgeräte äußerst hilfreich (**Abbildung 5**).

Wie beim Vorlegen der Nähte für die Mitralklappenimplantation muss auch beim Stechen der Nähte zur Ringimplantation auf das oberhalb des hinteren Trigonums verlaufende Reizleitungsbündel und den außerhalb des posterioren Anulus verlaufenden Ramus circumflexus Rücksicht genommen werden, dargestellt in **Abbildung 6**.

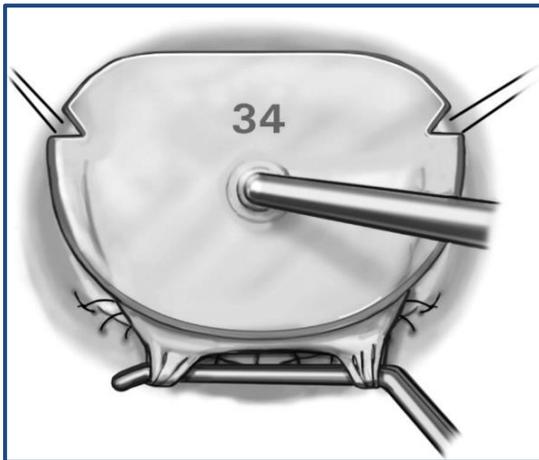


Abbildung 5: Äußere obere Eckmarkierungen handelsüblicher Ringmessgeräte [Filsoufi & Carpentier, 2007]

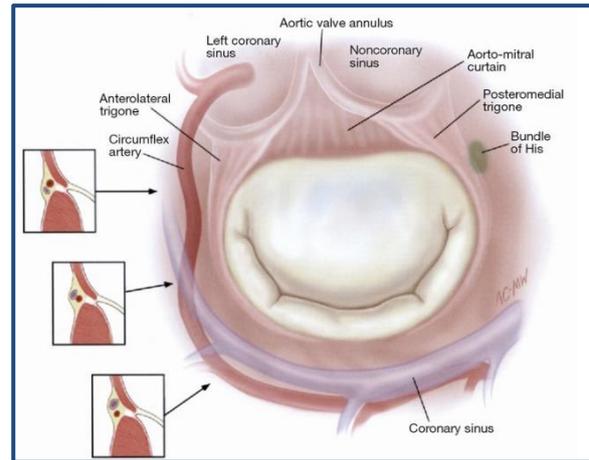


Abbildung 6: Anatomische Strukturen der Mitralklappe [Beyersdorf et. al., 2015]

2.5.3 Operative Myokardrevaskularisation

Bei der operativen Myokardrevaskularisation wird in der Regel die linke Arteria thoracica interna, im Englischen als ‚left internal mammary artery‘ (LIMA) bezeichnet, wegen der räumlichen Nähe zur Versorgung des Ramus interventricularis anterior verwendet (**Abbildung 7**).

Die rechte Arteria thoracica interna wird mit der linksseitigen Arterie verbunden (LIMA-RIMA-T-Graft) (**Abbildung 8**) und kann dann für die laterale und teilweise auch für die Hinterwandgefäße benutzt werden. In selteneren Fällen können auch die Arteria radialis verwendet werden.

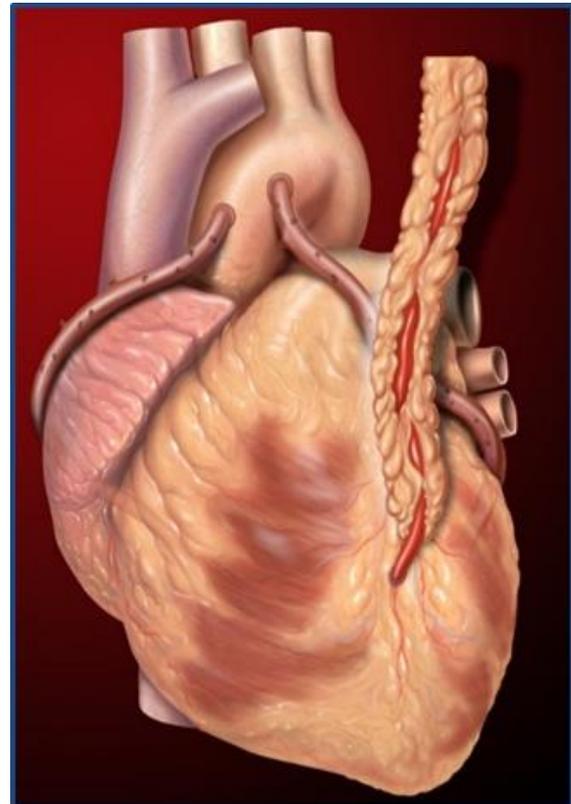


Abbildung 7: Koronararterien-Bypass-Grafts; hier sind drei Transplantate abgebildet, die linke Arteria mammaria interna (LIMA) auf der Ramus [Lynch, 23 December 2006]

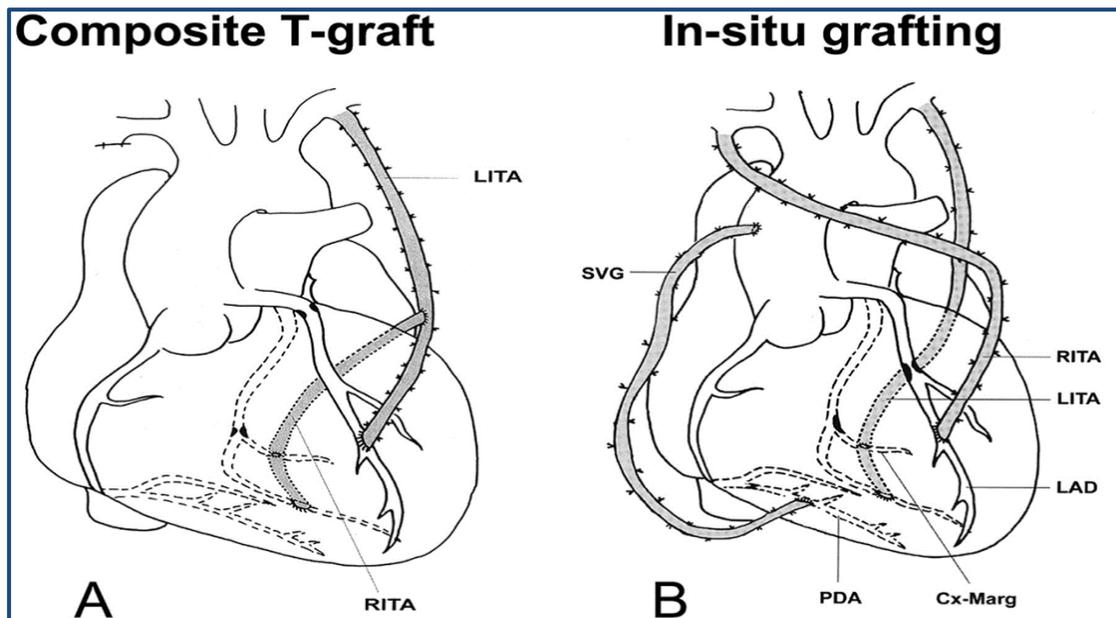


Abbildung 8: Chirurgische Technik der Bypass-Chirurgie [Pevni et al., 2008].

Für einen Venenbypass wird eine der Venen des Beines (Vena saphena magna) verwendet, die von der Knöchelinnenseite bis zur Leiste verläuft [Haverich, 2010.], dargestellt in (**Abbildung 9**).



Abbildung 9: Wunde nach endoskopischer Entnahme der Vena saphena magna

Diese Operation kann am schlagenden Herz durchgeführt (Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass, OPCAB) werden. Bei den hier nachuntersuchten Patienten war aufgrund des mit der MVR kombinierten Eingriffs der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine immer notwendig ist.

Hinsichtlich der Art des gewählten Bypassmaterials gilt mittlerweile vielerorts die Devise, dass je jünger der Patient, je besser die LV-Funktion und je geringer die Komorbidität sind, desto mehr arterielle Grafts sollten zur Revaskularisation Anwendung finden. Bei Kombinationseingriffen und schwer eingeschränkter Kammerfunk-

tion muss jedoch, insbesondere bei älteren Patienten, mitunter auf das Konzept einer kompletten arteriellen Revaskularisation verzichtet werden, um die Dauer und Komplexität des Eingriffs zu begrenzen [Chan et al., 2012].

2.5.4 Kompetenzprüfung nach klappenerhaltendem Mitraleingriff

Ein verlässliches Ergebnis nach einer MVR ist an die Möglichkeit gebunden, die Funktionsfähigkeit der Klappe bereits intraoperativ überprüfen zu können. Hierzu wurden zahlreiche Verfahren vorgeschlagen.

Bei der unkompliziertesten und daher am weitesten verbreiteten Methode wird physiologische Kochsalzlösung mithilfe einer Spritze durch die Mitralklappe in den kardioplegisch stillgestellten Ventrikel injiziert und so die Mitralklappe getestet. Entscheidend ist hierbei eine breite Koaptation der beiden Segel entlang der gesamten Schlusslinie, ohne dass an irgendeiner Stelle ein lokalisierter Segelprolaps erkennbar ist. Eine in ganzer Länge koaptierende Klappe ist die sicherste Voraussetzung für ein gutes Ergebnis. Carpentier hat diese gekrümmte, koaptierende Verschlusslinie mit dem „Mund einer lächelnden Klappe-Smileys“ verglichen (**Abbildung 10**) [Carpentier, 1983].



Abbildung 10: Mitralingimplantation mit dem ‚Mund des Smileys‘

Die beste Überprüfung wird dann allerdings durch die intraoperative echokardiographische Untersuchung vorgenommen. Diese erfordert jedoch den Verschluss des Herzens, das Aufheben des kardioplegischen Stillstands und die vollständige Wiedererwärmung des Organismus bis zur Möglichkeit eines zumindest kurzfristigen Abgehens von der extrakorporalen Zirkulation sowie die Generierung einer ausreichenden Auswurfleistung des linken Ventrikels. Ist bei der echokardiographischen Überprüfung der Klappenfunktion eine deutliche Mitralklappeninsuffizienz zu erkennen, muss das Operationsergebnis korrigiert und je nach Ausgangssituation ggf. ein Mitralklappenersatz durchgeführt werden [Maisano et. al., 2003].

2.5.5 Perkutane Mitralklappenversorgung – MitraClip®

Inspiziert durch den Alfieri-Stich, bei dem eine Verminderung der Klappenundichtigkeit durch Schaffung einer Nahtverbindung in der Mitte der beiden Mitralsegel erreicht wird [Alfieri, 2011], führten Fann et al. 2004 eine perkutane Vorrichtung ein, die später als ‚Mitra-Clip®‘ bezeichnet werden sollte [Fann et. al., 2004]. Diese Vorrichtung wird unter Verwendung eines femoralen venösen Zugangs implantiert, wobei der linke Vorhof und die Mitralklappe durch eine Atriotomie des interatrialen Septums erreicht werden. Eine Klammer wird echokardiographisch kontrolliert und mittels Durchleuchtung so freigegeben, dass die anterioren und posterioren Mitralklappensegel auf gleicher Höhe fixiert werden. Dadurch wird ein weiteres Durchschlagen des pathologisch veränderten Abschnitts des Segels verhindert. Die perkutane Mitralklappenversorgung führt zu einer ähnlichen Mortalität und zu einer ähnlichen symptomatischen Verbesserung wie die offene chirurgische Therapie, aber eine höhere Rate von wiederholten interventionellen Mitralklappeneingriffen. Die LV-Dimension ist weniger reduziert als in der Chirurgie [Mauri et. al., 2013].

Die MitraClip®-Therapie hat als erster der interventionellen Ansätze zur Behandlung von Mitralklappeninsuffizienz das Potenzial, Hochrisikopatienten mit sekundärer, funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion, bei denen eine chirurgische Sanierung des Mitralklappenvitiums in der Vergangenheit häufig abgelehnt wurde, wirksam zu behandeln [Boekstegers, 2013].

Weitere interventionelle Prozeduren bis hin zum interventionellen Mitralklappenersatz werden derzeit entwickelt und in den nächsten Jahren das Spektrum interventioneller Therapien für die Patienten deutlich erweitern [Arsalan, 2017].

3 Material und Methoden

3.1 Konsekutive Patientenauswahl

Zwischen 2002 und 2007 wurden am UKE insgesamt 241 Patienten mithilfe einer Anuloplastie an der Mitralklappe operiert, ohne dass ein weiterer rekonstruktiver Eingriff an der Mitralklappe bei Segelpathologie durchgeführt wurde. Viele dieser Patienten hatten zusätzliche operative Eingriffe am Herzen. Patienten mit begleitenden Eingriffen an den Herzklappen wurden ausgeschlossen. Es wurden nur die Patienten in diese Nachuntersuchung aufgenommen, bei denen eine operative Myokardrevaskularisation und eine MVR mittels Anuloplastie vorgenommen wurde. Von den verbleibenden 110 Patienten wurden neun weitere Patienten ausgeschlossen, da die Rekonstruktion der Mitralklappe mittels Edwards-GeoForm®-Annuloplasty-Ring (7/7,1%) oder Future Band (2/2,2%) erfolgte (**Abbildung 11**).

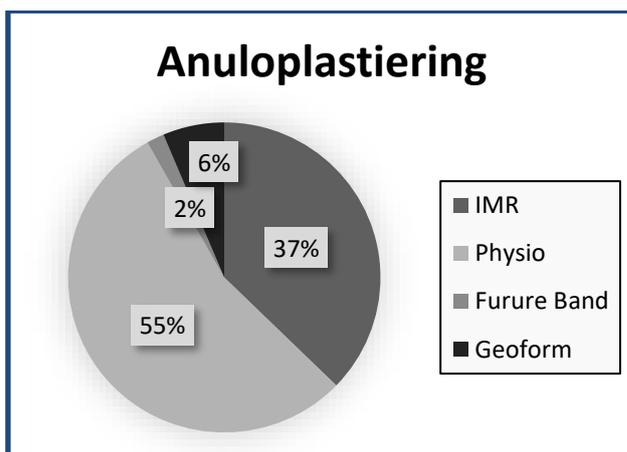


Abbildung 11: Verwendete Anuloplastieringe bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz (N = 110)

Durch diese Selektion konnte ein homogenes Patientenkollektiv von 101 Personen (100 %) gebildet und nachuntersucht werden, die bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz eine Anuloplastie mittels IMR-ETlogix™-Ring (41/40,6%) oder CE-Physio™-Ring (Edwards Lifesciences Corporation) (60/59,4%) begleitend zur operativen Myokardrevaskularisation erhalten hatten. Die Entscheidung, entweder den IMR-ETlogix™- oder CE-Physio™-Ring zu verwenden, lag im Ermessen des Operateurs. Die primäre Indikation für die Chirurgie war die symptomatische KHK mit mittelgradiger bis schwerer Mitralklappeninsuffizienz.

Die beiden Ringe wurden in **Abbildung 12** (oben) des klassischen Physio- und (unten) des IMR-Rings verglichen. Unterschiede zwischen den beiden Ringen innerhalb der beschriebenen Dimensionen wurden wie folgt bezeichnet bzw. berechnet: Septomedial Dimension (D1 und D1'), Anteroposterior Dimension (D2 und D2') und Septolateral Dimension (D3 und D3'). D2' ist eine Größe kleiner als D2 und D3' zwei Größen kleiner als D3 [Filsoufi et al., 2007] (**Abbildung 12**).

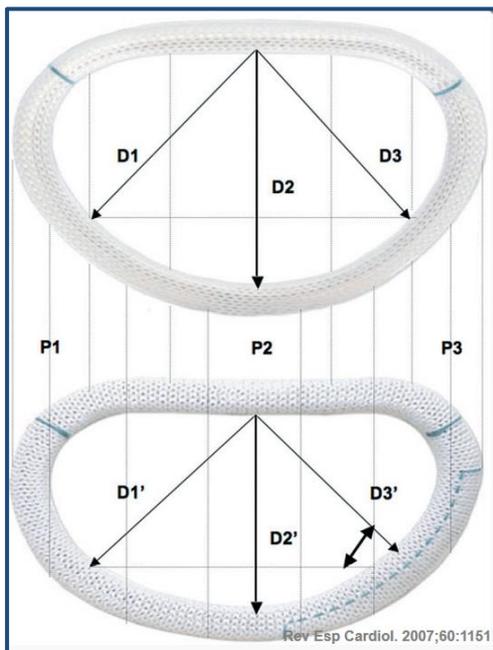


Abbildung 12: Vergleich des klassischen Physio- (oben) und des IMR Rings (unten) [Filsoufi et al., 2007]

Die Patienten wurden in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 mit normaler oder leicht bis mittelgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion (EF > 35 %)

Gruppe 2 mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion (EF ≤ 35 %)

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden alle Patienten durch eine klinische Untersuchung und durch eine transthorakale Echokardiographie beurteilt. Insgesamt 32 Patienten starben während des Zeitraums, in dem die Nachuntersuchungen vorgenommen wurden. Von den überlebenden 69 Patienten wurde im Rahmen des Follow-ups bei 59 eine Echokardiographie am UKE durchgeführt. Neun weitere Patienten wurden von ihren Hauskardiologen untersucht und ein Patient konnte nicht nachverfolgt werden.

3.2 Operationsverfahren

Alle chirurgischen Eingriffe erfolgten mittels medianer Sternotomie. Die Patienten erhielten einen kardiopulmonalen Bypass (CPB) mit antegrader und retrograder Kardioplegie (kristalline Kardioplegie nach Bretschneider oder Blutkardioplegie nach Calafiore) und moderater systemischer Hypothermie (32 - 34 °C) (**Abbildung 13**).

Die Kanülierung erfolgte über eine aortale Kanüle am distalen Scheitelpunkt der Aorta ascendens oder am Übergang zum Aortenbogen. Der venöse Abstrom zur HLM wurde über eine bicavale Kanülierung erreicht (**Abbildung 14**).

Im nächsten Schritt wurde Kammerflimmern induziert und die Aorta ascendens wurde abgeklemmt. Es wurde zwischen zwei verschiedenen kardioplegischen Methoden, im Wesentlichen abhängig von der präoperativen LV-Funktion ausgewählt. Die Kardioplegie nach Bretschneider wurde überwiegend bei Patienten mit guter Pumpfunktionen gewählt.

Bei Patienten mit schlechter Pumpfunktion hingegen wurde Blutkardioplegie verwendet, die alle fünfzehn bis zwanzig Minuten erneuert wurde.

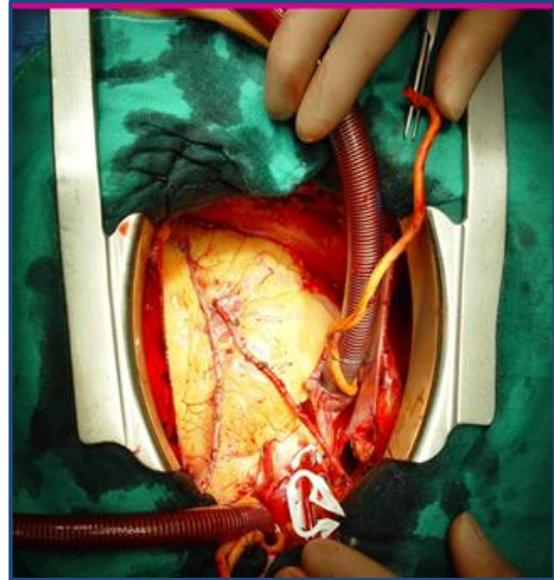


Abbildung 13: Angeschlossene Herz-Lungen-Maschine

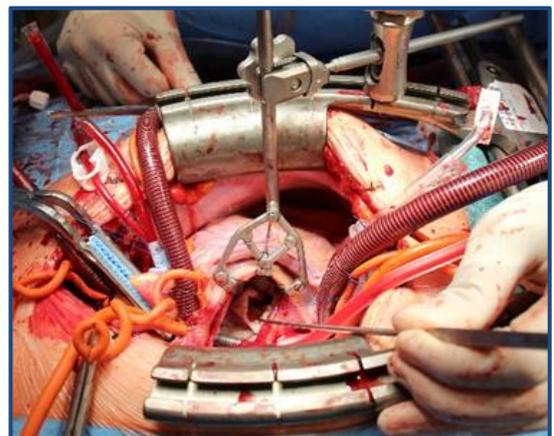


Abbildung 14: Linksatriale Zugang, Darstellung der Mitralklappe

Um die Mitralklappe einzustellen, können zwei Zugangswege genutzt werden, der linksatriale Standardzugang (**Abbildung 15**) und der transseptale Zugang. Die Wahl lag hier beim jeweiligen Chirurgen, ebenso die Wahl des Ringmaterials.

Die Anuloplastie sollte ein leichtes Undersizing auf Basis der Messung des anterioren Segels erreichen. Die Fixation des Ringes wurde durch die einzelne U-Naht-Technik mittels Ethibond® Naht vorgenommen. Die Dichtigkeit der Mitralklappe wurde zunächst durch Injektion von kalter Kochsalzlösung in den LV während der Kardioplegie beurteilt.

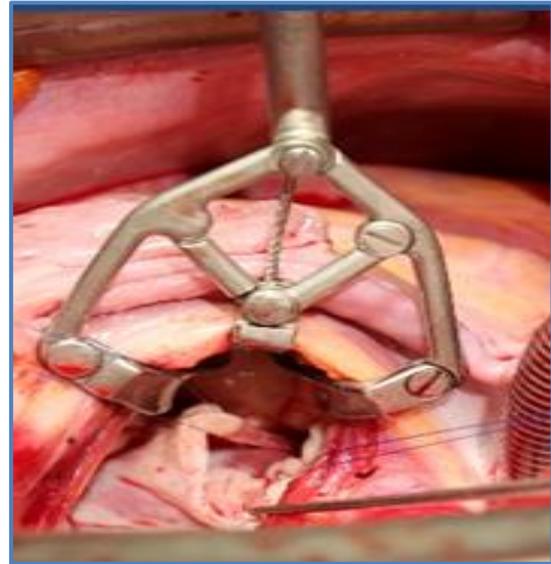


Abbildung 15: Darstellung der Mitralklappen mit Vorhofhaken

Nach Verschluss der Atriotomie wurde das Herz luxiert, um einen optimalen Zugang zu der koronaren Insertionsstelle zu ermöglichen. Als Bypassgefäße wurden in der Regel die Arteria mammaria (LIMA) und die Venensegmente der Vena saphena magna verwendet. Ein zweites arterielles Graft wurde nicht regelhaft verwendet. Die koronaren Anastomosen wurden in fortlaufender Nahttechnik mit einem monofilen Prolene-Faden in der Stärke 7-0 oder 8-0 genäht. Nach Fertigstellung des Bypass-Grafts und nach Beendigung des kardioplegischen Herzstillstandes wurde das Ergebnis der MVR mithilfe einer intraoperativen transösophagealen Echokardiographie kontrolliert.

Das Fixieren von epikardialen Herzschrittmacherdrähten sowie das Abtrainieren des Herzens vom CPB erfolgten nach gleichbleibendem Standard. Im weiteren Verlauf der Operation wurden die Kontrolle auf Bluttrockenheit nach Protamingabe, das Einbringen von Drainagen, die Adaptation der Sternumhälften mittels Drahtcerclagen und der Wundverschluss durchgeführt. Alle Patienten wurden am Ende der Operation intubiert und beatmet auf die Intensivstation gebracht.

3.3 Datenerhebung

Die Patienten wurden retrospektiv in die Untersuchung eingeschlossen, weshalb die klinischen Daten aus den Patientenakten und den Unterlagen der zuweisenden

Ärzte entnommen wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Software SPSS 20 des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) von IBM für alle statistischen Tests verwendet.

Die Daten der Studie, sowohl klinische Daten als auch echokardiographische Ergebnisse, wurden prä-, peri- und postoperativ in Bezug auf den Verlauf untersucht und ausgewertet, wobei eine Analyse der einzelnen Werte hinsichtlich des Verlaufs vor und nach der Operation sowie während des Follow-up-Zeitraums stattfand. Zusätzlich wurden Ergebnisse zur Lebensqualität dargestellt, die mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens (EQ-5D, 1995) im Rahmen der Nachuntersuchung erhoben wurden. Abschließend erfolgte die Auswertung der Sterblichkeitsrate mit Darstellung der Kaplan-Mayer-Kurven und die Risikofaktoren-Analyse bzgl. der Patienten.

3.3.1 Datenanalyse

Baseline-Eigenschaften zwischen Patientengruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Daten, dem χ^2 -Test oder Fisher's exact test für nominale und kategorische Daten verglichen. Für die Ereigniszeitanalyse wurde eine univariate Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse durchgeführt, bei der nur Variablen mit einem P-Wert unter 0,05 in die Rückwärtselimination eingeschlossen wurden, um unabhängige Prädiktoren für das Ergebnis zu bestimmen. Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier wurde verwendet, um das Auftreten von Endpunkten im Laufe der Zeit anzuzeigen. Alle P-Werte waren zweiseitig und P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Sofern nicht anders angegeben, wurden in dieser Arbeit quantitative Daten als Mittelwerte plus/minus Standardabweichung und qualitative Daten als Prozentwerte angeführt.

3.3.2 Präoperativ erhobene Daten

Da die Untersuchung retrospektiv erfolgte, wurden die präoperativen Daten aus den Patientenakten übernommen und ausgewertet. Die echokardiographischen Ergebnisse mussten dabei im Wesentlichen den präoperativen Untersuchungen der zuweisenden Kardiologen entnommen werden. Zusätzlich erfolgte die Auswertung der echokardiographischen Voruntersuchungen, die vor der Operation im UKE durchgeführt wurden. Die klinischen Daten wurden aus der dokumentierten präoperativen Anamnese der Patienten übertragen und mit den Befunden der zuweisenden Kardiologen abgeglichen. Hierbei wurde ebenfalls die koronare Herzerkrankung beurteilt und stattgefunden Myokardinfarkte dokumentiert.

3.3.3 Perioperativ erhobene Daten

Die perioperativen Daten umfassten die üblichen operativen Parameter, mit denen ein herzchirurgischer Eingriff beurteilt wird. Neben den operativen Zeiten werden die Typen und Größen der für die Rekonstruktion der Mitralklappe implantierten Anuloplastieringe ausgewertet. Zusätzlich wurde die operative Therapie der koronaren Herzerkrankung analysiert. Das klinische Bild der Patienten wurde anhand der postoperativ notwendigen kreislaufunterstützenden Maßnahmen in Form von medikamentösen oder mechanischen Maßnahmen dokumentiert. Diese Daten wurden den Operations- und Narkoseprotokollen entnommen.

3.3.4 Postoperativ erhobene Daten

Die frühen postoperativen Daten könnten durch die retrospektive Auswertung der Intensivkurven der Patienten bewertet werden. Neben den Angaben zur medikamentösen Therapie wurden Beatmungszeiten, Verlegung von der Intensivstation auf eine andere Station, postoperative Komplikationen, wie Nachblutungen, Wundheilungsstörungen und Myokardinfarkte, für die Auswertung hinzugezogen. Der Entlassungszeitpunkt und die echokardiographische Untersuchung vor dieser Entlassung waren die wesentlichen Punkte für die Analyse der Patientendaten zu einem frühen Nachbeobachtungszeitpunkt.

Weitere echokardiographische und klinische Daten bzgl. des Zustands vier Wochen nach der Operation konnten aus den Berichten der Rehakliniken hinzugezogen werden, da nach diesem Zeitraum alle Patienten erneut echokardiographisch untersucht wurden.

3.4 Echokardiographische Auswertung und Nachuntersuchung

Das in dieser Arbeit vorgestellte postoperative Nachuntersuchungsprotokoll umfasst die routinemäßige Echokardiographie am Tag vor der postoperativen Entlassung und teilweise die der Follow-up-Untersuchungen aus den Rehakliniken. Alle echokardiographischen Kontrollen wurden als transthorakale Untersuchungen mit Fokus auf der Mitralklappen- und der LV-Funktion mithilfe eines aktuellen echokardiographischen Geräts Typ Vivid® 4 (GE Medical Systems Ltd. - Ultrasound) durchgeführt. Die Beurteilung umfasste die Klappenanatomie, den Grad der Mitralinsuffizienz (MI), den transmitralen Druckgradienten und die Regurgitation von der Trikuspidalklappe. Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz wurde mithilfe

des Farbdopplers im parasternal lange Achse und des apikalen Vierkammer-Blicks bewertet. Die Mitralklappeninsuffizienz wurde durch Messen der maximalen Jet-Fläche bzw. der Fläche des linken Vorhofs quantifiziert und den Empfehlungen der American Society of Echocardiography als leicht, mittelgradig oder schwer (< 30 %, 30 - 49 % und \geq 50 %) bestimmt (Zoghbi et. al., 2003). Die LV-Funktion wurde mithilfe der biplanen Simpson-Methode von Apex bei Zwei- und Vierkammer-Blick quantifiziert (Schiller et. al., 1989).

3.5 Ergometrie und Echokardiographie

Als Follow-up-Untersuchung wurde bei allen Patienten, die im UKE durch die Verfasser dieser Arbeit persönlich nachuntersucht wurden, eine Fahrrad-Stress-Echokardiographie durchgeführt. Diese wurde für einen Zeitraum von fünf Minuten bei 50 Watt Belastung begonnen, nach einer Pause wurden die Patienten für weitere fünf Minuten bei 100 Watt Belastung getestet (**Abbildung 16**). Eine höhere Belastungsstufe konnte von keinem Patienten erreicht werden. Zur Kontrolle wurden Blutdruck und Puls automatisch alle zwei Minuten gemessen und aufgezeichnet.

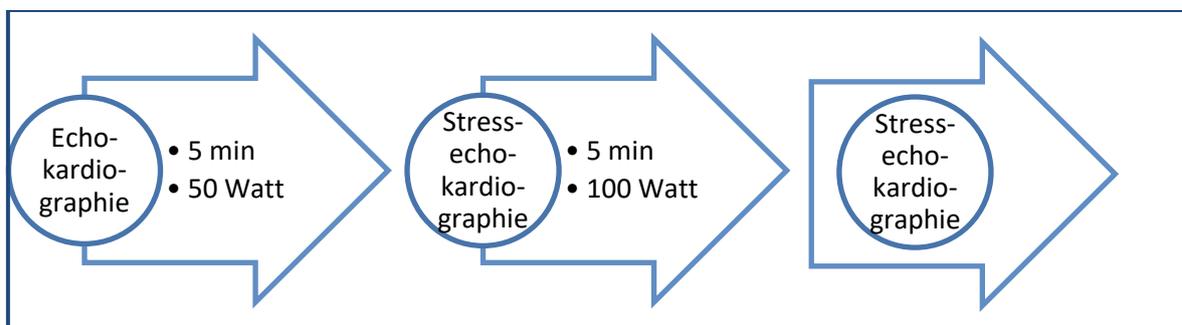


Abbildung 16: Ablauf der Stressechokardiographie

Im Rahmen dieser Nachuntersuchung wurden somit das klinische Bild und die Belastungsmöglichkeit der Patienten erhoben. Das NYHA-Stadium [Dolgin, 1994] der Patienten wurde definiert und der aktuelle Herzrhythmus dokumentiert.

3.6 Befragung und Nachuntersuchung

Das Follow-up konnte für alle Patienten, abgesehen von einem, der nicht mehr zu erreichen war, vollständig erstellt werden. 32 Patienten verstarben während der Nachuntersuchung. Von den 69 überlebenden Patienten wurden 59 Patienten im UHZ nachuntersucht, bzgl. der weiteren 9 Patienten konnten die echokardiographischen Befunde von den nachbetreuenden Kardiologen bezogen werden.

Eine persönliche Befragung fand im Rahmen der Nachuntersuchung am UHZ statt. Die Patienten, die nicht persönlich angetroffen werden konnten, erhielten den Fragebogen per Post und anschließend wurden Telefoninterviews durchgeführt. Im Rahmen dieser Befragung wurde auch das Einverständnis der Patienten eingeholt, die Daten für eine wissenschaftliche Untersuchung und Auswertung anonym zu nutzen.

Die Befragung der Patienten hatte einen standardisierten EQ-5D-Fragebogen [EQ-5D, 1995] als Grundlage (**Abbildung 17**). Zusätzlich wurden die Patienten befragt, ob sie mit der Operation zufrieden waren, ob zwischenzeitlich eine erneute Koronarangiographie oder Herzoperation erfolgte und ob sie weiterhin mit Marcumar therapiert wurden.

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

Ich habe keine Probleme herumzugehen

Ich habe leichte Probleme herumzugehen

Ich habe mäßige Probleme herumzugehen

Ich habe große Probleme herumzugehen

Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGEFLAGENHEIT

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert

Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert

Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert

Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

• Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit HEUTE ist.

• Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.

• 100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

• 0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

• Bitte kreuzen Sie den Punkt auf der Skala an, der Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

• Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

IHRE GESUNDHEIT HEUTE =

1

2

Abbildung 17: Deutscher Patienten-Fragebogen zum EQ-5D-5L-Verfahren

4 Ergebnisse

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung konnten 101 Patienten mit operativer Myokardrevaskularisation und begleitender MVR bei ischämischer MI eingeschlossen werden. Alle Patienten hatten entweder den IMR-ETlogix™- oder den CE-Physio™-Ring im Rahmen der MVR erhalten. Das Follow-Up war für alle bis auf einen Patienten, den wir nicht mehr erreichten, komplett. 32 Patienten verstarben während der Nachuntersuchung. Von den 69 überlebenden Patienten wurden 59 Patienten im UHZ nachuntersucht. Von weiteren 9 Patienten erhielten wir die echokardiographischen Befunde der nachbetreuenden Kardiologen.

4.1 Präoperative Daten

4.1.1 Patientendaten

Wie im vorigen Kapitel erläutert hat im Rahmen der Patientenselektion eine Einteilung der Patienten stattgefunden, die eine Homogenität der betrachteten Patientengruppe gewährleistet.

Die Patienten, die in die Gruppe mit normal oder mittelgradig reduzierter EF ($> 35\%$) und in die mit schlechter EF ($\leq 35\%$) eingeteilt wurden, zeigen ein vergleichbares Alter (67.5 ± 9.3 Jahre bei Patienten mit EF $> 35\%$, 64.8 ± 10.5 Jahre in der Gruppe mit EF $\leq 35\%$). Der Anteil der Frauen entspricht mit 33% dem der Grunderkrankung bei koronarer Herzkrankheit. Auch die Nebenerkrankungen, die für diese beiden Gruppen als Risikofaktoren erhoben wurden, können als erwartungsgemäß bewertet werden. Die nachfolgende (**Tabelle 4**) zeigt, dass es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied gibt. Notfalloperationen wurden nur in der Gruppe mit der besseren EF durchgeführt.

Tabelle 4: Patienten-Charakteristika

Variable	EF > 35 % (n = 62)	EF ≤ 35 % (n = 39)	P
Alter [Jahre]	67.5 ± 9.3	64.8 ± 10.5	0.303
Frauen, n (%)	21 (33.9 %)	13 (33.3 %)	1.000
BMI	25.8 ± 4.4	24.8 ± 5.1	0.251
Anamnese, n (%)			
Hypertonie	48 (77.4 %)	26 (60.7 %)	0.356
Diabetes mellitus	12 (19.3 %)	19 (35.9 %)	0.265
Hyperlipidämie	41 (66.1 %)	22 (56.4 %)	0.296
Niereninsuffizienz	14 (22.6 %)	15 (38.5 %)	0,086
aktuell/ehemalig Raucher	22 (35.5 %)	15 (38.5 %)	0.834
Notfall	4 (6.5 %)	0	0.140
NYHA-class > II	35 (57.4 %)	26 (66.7 %)	0.050
EuroSCORE	7.4 ± 2.9	9.5 ± 9.7	0.259

4.1.2 KHK und Infarkt

Eine koronare Herzerkrankung lag bei allen Patienten vor, da diese die Indikation zur operativen Versorgung sowie das Kriterium für die Einbeziehung in die Studie darstellte. Bei den meisten Patienten bestand eine Dreifäßerkrankung der Herzkranzgefäße. So beträgt der Anteil der Patienten mit Dreifäßerkrankung in Gruppe 1 69,4 %, in Gruppe 2 sogar 76,9 % (P=0.079), das mehr als drei Viertel der Patienten sind (**Tabelle 1**).

Tabelle 5: Verteilung KHK in den Gruppen

	EF > 35 % (n = 62)	EF ≤ 35 % (n = 39)
1-Gefäß-Erkrankung	1,6 %	10,3 %
2-Gefäß-Erkrankung	29,0 %	12,8 %
3-Gefäß-Erkrankung	69,4 %	76,9 %

Der Anteil der Patienten, deren Anamnese keinen Infarkt aufweist, ist in Gruppe 1 (34.4 %) deutlich niedriger als in Gruppe 2 (24.3 %). Bei elf bzw. zehn Patienten

(21 % der Gesamtpatienten) konnte nicht geklärt werden, ob sie bereits einen Infarkt hatten. Der Anteil der Patienten, deren Infarkt innerhalb des letzten Monats vor der Operation stattfand, war in Gruppe 1 (14 Patienten, 23 %) höher als in Gruppe 2 (5 Patienten, 13,5 %).

4.1.3 NYHA-Stadium und EuroScore

Entsprechend der reduzierten linksventrikulären Funktion und vorliegenden Mitralklappeninsuffizienz wies ein Großteil der Patienten eine reduzierte Belastbarkeit und einen eingeschränkten klinischen Zustand im Sinne der NYHA-Klassifikation auf. In Gruppe 1 wurden 57 % der Patienten mit einer NYHA-Klasse größer als II eingestuft, in Gruppe 2 betrug dieser Anteil sogar 67 %, was zwei Drittel der Patienten ausmacht. Hier lässt sich ein Trend entsprechend der Herzfunktion ausmachen, zu dem allerdings zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz vorliegt. Ähnliches findet sich bei der Bewertung des EuroScores, bei der sich ebenfalls ein deutlich höherer Score entsprechend der schlechteren präoperativen klinischen Situation der Patienten in Gruppe 2 zeigt (**Tabelle 4**).

4.1.4 Echokardiographische Befunde präoperativ

4.1.4.1 Linksventrikuläre Funktion

Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion vor der Operation wurde dazu genutzt, die Patienten in die beiden Gruppen ($EF > 35\%$ und $EF \leq 35\%$) einzuteilen. Unterteilt man die so entstandene erste Gruppen erneut in eine Gruppe mit Patienten mit normaler Funktion ($EF > 50\%$) und eine mit Patienten mit einer mittelgradig reduzierten Funktion ($EF \leq 50\%$ und $> 35\%$) ergibt sich die folgende Verteilung:

Tabelle 6: Unterteilung der Pumpfunktion

n=101 (100%)	EF > 35 % (n = 62)	EF ≤ 35 % (n = 39)
EF > 50%	27 (26,7 %)	-
EF ≤ 50 % und > 35 %	35 (34,7 %)	-
EF ≤ 35 %	-	39 (38,6 %)

4.1.4.2 Mitralklappeninsuffizienz

Alle Patienten wiesen, als Voraussetzung für die Studie definiert, eine mindestens mittel- oder hochgradige (schwere) Mitralklappeninsuffizienz auf, die durch eine Ringdilataation bzw. Segelrestriktion ohne Segelpathologie bedingt war. Der Anteil der Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz ist in den Gruppen vor der Operation nicht relevant unterschiedlich (Gruppe 1: 51,6 %, Gruppe 2: 53,8 %, $P = 0.827$) (**Abbildung 18**).

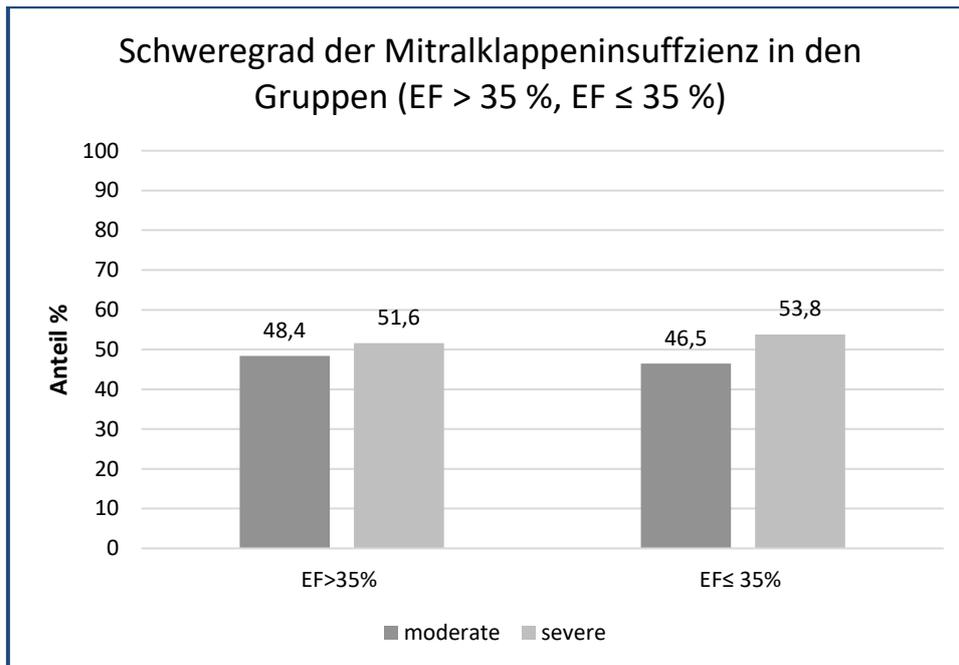


Abbildung 18: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz in den Gruppen

Bei keinem der Patienten war präoperativ eine Mitralklappenstenose mit erhöhtem Gradienten festzustellen.

4.1.4.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Für beide Gruppen wurden im Rahmen der ersten Analyse alle Patienten ausgeschlossen, bei denen ein anderer Herzklappeneingriff als die Anuloplastie der Mitralklappen vorgenommen wurde. Die echokardiographischen Daten der präoperativen Analyse zeigten dementsprechend kein relevantes Aortenklappenvitium, bei einigen Patienten allerdings eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz. Für insgesamt acht dieser Patienten waren keine Angaben über einen Befund an der Trikuspidalklappe notiert.

In Gruppe 1 wies nur ein kleiner Anteil (5,3 % der bekannten Patienten) eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) vor der Operation auf, wohingegen eine

mittel- oder hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 16,6 % der Patienten aus Gruppe 2 mit bekanntem Untersuchungsergebnis der Trikuspidalklappe vorlag. Dies ist statistisch signifikant ($P = 0.034$).

Tabelle 7: Trikuspidalklappeninsuffizienz präoperativ

	EF > 35 % (n = 57)	EF ≤ 35 % (n = 36)
keine TI°	63,2 %	36,1 %
leichte TI°	31,6 %	47,2 %
mittelgradige TI°	5,3 %	11,1 %
hochgradige TI°	0,0 %	5,6 %

4.1.4.4 Pulmonaler Hypertonus

Ein pulmonaler Hypertonus der Patienten entwickelt sich häufig aufgrund der Herzinsuffizienz bei schlechter Herzfunktion und aufgrund der Mitralklappeninsuffizienz. Eine klassische Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde nur bei 35 Patienten vor der Operation durchgeführt. Bei weiteren 35 Patienten wurde der pulmonale Hypertonus anhand der echokardiographischen Befunde festgestellt. Für die übrigen 31 Patienten lagen keine Angaben zum präoperativen pulmonalen Hypertonus in den Unterlagen oder Untersuchungsergebnissen vor.

Anhand der vorhandenen Daten lässt sich ein Trend ausmachen, dass die Patienten aus Gruppe 2 häufiger einen pulmonalen Hypertonus haben ($P = 0.029$), dargestellt in **Tabelle 8** und **Abbildung 19**.

Tabelle 8: Pulmonale Hypertonie präoperativ

	EF > 35 % (n = 57)	EF ≤ 35 % (n = 36)	gesamt
keine PHT	17 (27,42 %)	4 (10,25 %)	21 (20,79 %)
sPAP 30-50 mmHg	16 (25,8 %)	15 (38,46 %)	31 (30,69 %)
sPAP > 50 mmHg	7 (11,29 %)	11 (28,2 %)	18 (17,82 %)
unbekannt	22 (35,48 %)	9 (23,07 %)	31 (30,69 %)
gesamt	62 (100 %)	39 (100 %)	101 (100 %)

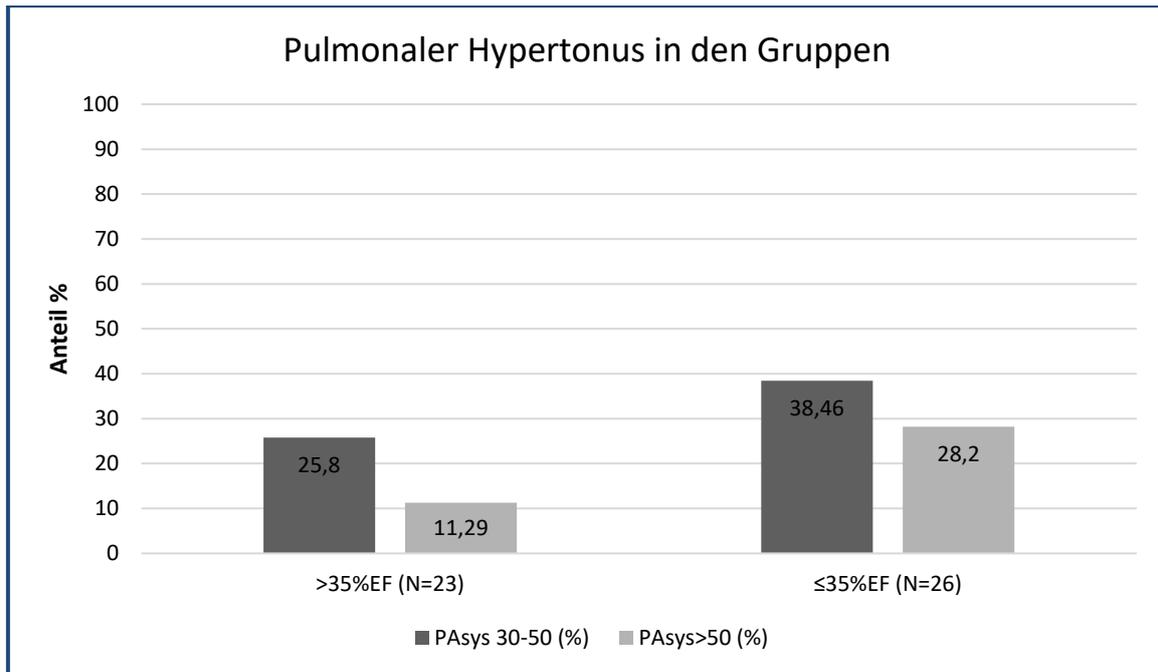


Abbildung 19: PHT in den Gruppen

4.1.5 Herzrhythmus präoperativ

Die Auswertung des präoperativen Herzrhythmus zeigte, dass nur ein kleiner Anteil der in dieser Studie betrachteten Patienten keinen Sinusrhythmus hatte. Es lässt sich keine Korrelation zwischen der Herzfunktion und dem Anteil der Patienten mit Sinusrhythmus feststellen ($P = 0.114$) (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Rhythmusstörung präoperativ

	EF > 35 % (n = 61)	EF ≤ 35 % (n = 38)
SR	55,7 %	78,9 %
intermittierendes Vorhofflimmern	23,0 %	7,9 %
chronisches Vorhofflimmern	18,0 %	10,5 %
SM	3,3 %	2,6 %

4.2 Perioperative Daten

Die Daten der perioperativen Untersuchungsergebnisse sind in der folgenden **Tabelle 10** zusammengefasst.

Tabelle 10: Intra- und postoperative Ergebnisse

	EF > 35 % (n = 62)	EF ≤ 35 % (n = 39)	P
Dauer der Operation [min]	329.9 ± 93.7	367.8 ± 109.8	0.074
HLM-Zeit (min)	179.8 ± 55.8	193.2 ± 58.7	0.238
Klemmzeit [min]	113.8 ± 32.3	119 ± 33.5	0.519
ACB (Anzahl Grafts)	2.5 ± 0.9	2.5 ± 1.1	0.735
Art von Ring			0.146
IMR ETlogix™	29 (46.8 %)	12 (30.8 %)	
CE Physio™	33 (53.2 %)	27 (69.2 %)	
Ringgröße [mm]			0.724
26	2 (3.9 %)	4 (10.3 %)	
28	33 (53.2 %)	19 (48.7 %)	
30	18 (29.0 %)	10 (25.6 %)	
32	7 (11.3 %)	5 (12.8 %)	
34	1 (1.6 %)	1 (2.6 %)	
36	1 (1.6 %)	0	
Hochdosisinotrope	6 (9.8 %)	8 (20.5 %)	0.308
NO-Beatmung	3 (4.8 %)	3 (7.7 %)	0.674
IABP	5 (8.2 %)	10 (25.6 %)	0.023
Rethorakotomie	8 (12.9 %)	4 (10.3 %)	0.710
MI (keine/leicht)	53 (92.8 %)	35 (97.3 %)	0.293
Δp mean MV	4.7 ± 3.0	4.6 ± 2.7	0.642
Dauer der Beatmung (h)	29.8 ± 37.9	43 ± 72.2	0.635
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (d)	5.7 ± 5.1	5.4 ± 4.5	0.935
Krankenhausaufenthalt (d)	11.6 ± 10.3	9.6 ± 5.8	0.457
Mortalität (30 Tage)	5 (8.2%)	3 (7.7%)	0.537
Überleben (Follow-up)	44 (71%)	25 (64%)	0.514

4.2.1 Operative Zeiten

Bei insgesamt langen Operationszeiten findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Zeiten an der Herz-Lungen-Maschine und die Zeiten mit abgeklemmter Aorta ascendens sind in beiden Gruppen vergleichbar lang, wobei die tendenziell längeren Zeiten in Gruppe 2 beobachtet werden können (**Tabelle 10**).

4.2.2 Operative Methoden

Alle Patienten wurden mittels medianer Sternotomie operiert, wobei kein Patient bereits am Herzen voroperiert war. Die Wahl der operativen Technik, der Kardioplegielösung, des Zugangs zur Mitralklappe, des Anuloplastierings und des Bypassmaterials war vollständig den Operateuren überlassen.

4.2.2.1 Kardioplegie und Zugang zur Mitralklappe

Zur kardioplegischen Protektion der Herzen standen die Bretschneider-Kardioplegie und eine Blutkardioplegie nach Calafiore [Herz-Lungen-Maschine, 2017] zur Auswahl, wobei die Operateure frei wählen konnten (vgl. auch Kapitel Operationsverfahren). Dabei war üblich, bei komplexeren Eingriffen eine Blutkardioplegie als kardioplegische Lösung zu verwenden. Auf diese Weise wurden auch die meisten Patienten dieser Studie, insgesamt 77 Personen (76,2 %), kardioplegiert.

Zwischen den Gruppen ergibt sich jedoch ein hoch signifikanter Unterschied. Aus Gruppe 1 wurden 22 Patienten (35,5 %) mit Bretschneider-Kardioplegie operiert, in Gruppe 2 wurde diese Methode nur bei 2 Patienten (5,1 %) angewendet ($P < 0.001$). Ein solcher Unterschied zeigt sich auch, wenn die Art der Kardioplegie in Abhängigkeit von der koronaren Herzerkrankung analysiert wird. Bei Patienten mit Dreifäßerkrankung wurde Blutkardioplegie in 83,6 % der Operationen eingesetzt, bei koronarer Ein- und Zweifäßerkrankung nur in 57 % ($P = 0.016$).

Der Zugang zur Mitralklappe erfolgte bei den meisten Patienten durch direkte Eröffnung des linken Atriums (LA), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt: Bei 46 Patienten (76,7 %) der Gruppe 1 und 27 Patienten (69,2 %) der Gruppe 2 ($P = 0.411$) wurde auf diese Weise verfahren.

4.2.2.2 Operative Myokardrevaskularisation

Die Anzahl der Bypässe, die perioperativ angelegt wurden, unterscheidet sich nicht in Bezug auf die Gruppen mit unterschiedlicher EF, aber in Bezug auf die Gruppen,

die anhand der Schwere der koronaren Herzerkrankung gebildet wurden (**Tabelle 10**). Patienten mit Eingefäßerkrankung wurden mit einem Bypass versorgt. Bei Zweigefäßerkrankung jedoch betrug die durchschnittliche Bypass-Anzahl $2,1 \pm 0,85$ Bypässe/Patient, bei Dreigefäßerkrankung $2,7 \pm 0,93$ Bypässe/Patient. Die Art der Bypassgrafts wurde nicht untersucht, in der Regel wurden die Patienten in dieser Zeit mittels LIMA und einzelner Venenbypässe im UKE operativ myokardrevaskularisiert.

4.2.2.3 Anuloplastie der Mitralklappe

Bei der Analyse der durchgeführten Operationen zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der verwendeten Anuloplastieringe zwischen den Gruppen. In beiden untersuchten Gruppen war der Anteil der Patienten, deren Mitralklappe mittels CE-Physio-Ring™ rekonstruiert wurde, deutlich höher als der der Patienten, die eine Rekonstruktion der Mitralklappe mittels IMR-ETlogix-Ring™ erhalten haben. Auch bzgl. der Größe der verwendeten Mitralklappenringe gab es keinen Unterschied (**Tabelle 10**). Wird die verwendete Ringgröße, unabhängig von der Art des Rings, analysiert, lässt sich feststellen, dass die meisten Patienten einen Ring mit einem Durchmesser von 28, 30 oder 32 mm erhalten haben.

Insgesamt wurde der Physio-Ring bei 60 Patienten, der IMR-ETlogix-Ring™ nur bei 41 der Patienten implantiert. Dies kann auf einen zeitlichen Zusammenhang mit der Einführung des neueren IMR-ETlogix-Rings™ zurückgeführt werden, der erst ab September 2004 im UKE verwendet wurde.

Eine Subgruppenanalyse der Patienten, die ab September 2004 in die Studie aufgenommen wurden, belegt, dass ab diesem Zeitpunkt überwiegend der IMR ETlogix-Ring zur Rekonstruktion der Mitralklappe verwendet wurde (41 von 65 Patienten, 63,1 %). Einen relevanten Unterschied zwischen den Patienten der Gruppe 1 und denen der Gruppe 2 gibt es jedoch auch in diesem Fall nicht ($P = 0.281$) (**Tabelle 11**). Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 11: Subgruppenanalyse der Patienten ab 2004, Aufteilung Ringtyp

	EF > 35 % (n = 44)	EF ≤ 35 % (n = 21)
IMR ETlogix-Ring	29 (65,9 %)	12 (57,1 %)
CE-Physio-Ring	15 (34,1 %)	9 (42,9 %)

Auch anhand dieser Subgruppenanalyse ist zu erkennen, dass Ringe mit einem Durchmesser von 28 oder 30 mm am häufigsten verwendet wurden (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Subgruppenanalyse der Patienten ab 2004, Aufteilung Ringgröße

Ringgröße	IMR ETlogix™ (n = 41)	CE Physio™ (n = 24)
26 mm	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
28 mm	25 (61,0 %)	15 (62,5 %)
30 mm	12 (29,3 %)	4 (16,7 %)
32 mm	3 (7,3 %)	4 (16,7 %)

4.2.3 Frühes postoperatives Kreislaufmanagement

Die Auswertung der Narkose- und Intensivprotokolle zeigt, dass die meisten Patienten beider Gruppen unkompliziert vom extrakorporalen Kreislauf geweant und auf die Intensivstation verlegt werden konnten. Der Anteil der Patienten, die eine medikamentöse oder mechanische Unterstützung zur Aufrechterhaltung der Kreislauf-funktion brauchten, ist niedrig, in Gruppe 2 aber erwartungsgemäß höher als in Gruppe 1. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bzgl. der Notwendigkeit einer Kreislaufaugmenta-tion mittels IABP. 5 Patienten (8,2 %) der Gruppe 1 und 10 Pati-enten (25,6 %) der Gruppe 2 wurden mit IABP versorgt ($P = 0.023$) (**Tabelle 10**).

4.2.3.1 Postoperative Beatmung und ICU-Behandlungszeit

Die Beatmungszeit war in den untersuchten Gruppen deutlich länger als bei ande-ren herzchirurgischen Routinepatienten. Eine längere Nachbeatmung war bei den Patienten der Gruppe 2 notwendig, jedoch ist der Unterschied zwischen den Grup-pen nicht signifikant (**Tabelle 10**).

Auch die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation war bei den Patienten der Studie länger als bei Routinepatienten des UKE. Der durchschnittliche Zeitraum der Nachbetreuung herzchirurgischer Patienten auf der Intensivstation betrug zur Zeit

der Studie 2,4 Tage. Die Patienten der Studie lagen jedoch, unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen, länger als fünf Tage auf der Intensivstation. Die verlängerte Nachbeatmung der Patienten aus Gruppe 2 hatte nicht zur Folge, dass die Patienten länger auf der Intensivstation blieben.

4.2.4 Rethorakotomie

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von Nachblutungen, Tamponaden oder Sternuminstabilitäten rethorakotomiert werden mussten, ist in beiden Gruppen vergleichbar groß (**Tabelle 10**). Bei acht Patienten erfolgte die Rethorakotomie aufgrund von postoperativer Blutung oder Tamponade, bei vier Patienten war die zweite Operation am Brustbein durch eine Brustbeininstabilität indiziert. Keiner der Patienten wurde aus einem anderen Grund (Bypass- oder Mitralklappeninsuffizienz) im Rahmen des operativen Aufenthaltes nachoperiert.

4.2.5 Postoperative Herzschrittmacher- und Defibrillatorversorgung

Vor der Operation hatten nur 8 Patienten der Gruppe 1 und 3 Patienten der Gruppe 2 einen Herzschrittmacher oder Defibrillator ($P = 0.678$). Nach der Operation war bei einem Patienten der Gruppe 1 die Herzschrittmacherimplantation notwendig, in Gruppe 2 waren zwei Patienten betroffen ($P = 0.225$). Zusätzlich wurden zwei Patienten der Gruppe 2 mit einem Defibrillator versorgt.

4.2.6 Entlassungsmanagement

Der postoperative Gesamtaufenthalt ist in den Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich, in Gruppe 2 sogar kürzer als in Gruppe 1. Die Dauer beträgt 11.6 ± 10.3 Tage in Gruppe 1 und 9.6 ± 5.8 Tage in Gruppe 2 ($P = 0.457$). Dies lässt sich durch eine Analyse der einzelnen Behandlungszeiten erklären, da in Gruppe 1 insgesamt vier Patienten länger als dreißig Tage stationär betreut wurden und in Gruppe 2 der Tod der verstorbenen Patienten innerhalb der ersten drei Tagen eintrat. Der längste Betreuungszeitraum in dieser Gruppe beläuft sich auf 28 Tage vor Verlegung. Die meisten überlebenden Patienten wurden direkt in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen. Keiner der Patienten dieser Gruppe konnte direkt nach Hause entlassen werden, jedoch wurden 40 % bzw. 30 % der Patienten in ein Akutkrankenhaus zur abschließenden Behandlung und Rekompensation verlegt. Diese Anteile beider Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich, allerdings ist der Anteil

größer bei den Patienten, die vor der Operation eine hochgradig reduzierte Herzfunktion aufwiesen (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Verlauf postoperativ und nach Entlassung

Variable	EF > 35 % (n = 62)	EF ≤ 35 % (n = 39)	P
Behandlungsdauer postop. (Tage)	11,6 ± 10,3	9,5 ± 5,7	0,169
Entlassung			
Reha	44 (71 %)	24 (61,5 %)	
Akut-KH	13 (21 %)	12 (30,8 %)	
Tod	5 (8,1 %)	3 (7,7 %)	0,535

4.2.7 Postoperative Mortalität

In den ersten dreißig Tagen nach der Operation verstarben 5 Patienten (8,2%) der Gruppe 1 und 3 Patienten (7,7%) der Gruppe 2, wobei der Unterschied statistisch irrelevant ist (Tabelle 10). Die Patienten verstarben, mit einer Ausnahme, während des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation. Ein Patient verstarb im Rahmen der Behandlung einer postoperativen Sternuminstabilität, die anderen Patienten verstarben an postoperativem Herzversagen mit begleitendem Multiorganversagen. Bei vier dieser Patienten entwickelte sich zusätzlich ein septisches Krankheitsbild. Nur ein Patient war nach einem perioperativen Schlaganfall beatmet verlegt worden und verstarb im weiteren Verlauf an einem septischen Krankheitsbild.

4.2.7.1 Katecholamintherapie und Mortalität

Die Analyse der Kreislaufunterstützung der postoperativ früh verstorbenen Patienten belegt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Patienten mit hochdosierter Katecholaminunterstützung und Patienten mit leichter bzw. keiner medikamentösen Kreislaufunterstützung. Von den Patienten, die hoch katecholaminpflichtig waren, überlebten nur 8 von 14 (57,2 %) (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Inotrop-Dosis und Mortalität

	Reha	Entlassung Akutkrankenhaus	Tod	Gesamt
keine Inotropie	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)	0 (0,0 %)	15 (100 %)
leichte Inotropie	49 (68,0 %)	21 (29,2%)	2 (2,8 %)	72 (100 %)
hochdosierte Inotropie	6 (42,9 %)	2 (14,3 %)	6 (42,9 %)	14 (100 %)
gesamt	68 (67,3 %)	25 (24,7 %)	8 (7,9 %)	101(100%)

4.2.7.2 IABP und Mortalität

Weniger Einfluss auf die frühe postoperative Mortalität hat die Behandlung mit einer IABP im Rahmen der Operation, bei der nur 20 % der Patienten verstarben ($P = 0.093$) (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: IABP und Mortalität

	Reha	Entlassung Akutkrankenhaus	Tod	Gesamt
keine IABP	61 (70,9 %)	20 (23,3 %)	5 (5,8 %)	86 (100 %)
IABP	7 (46,7 %)	5 (33,3 %)	3 (20,0 %)	15 (100 %)
gesamt	68 (67,3 %)	25 (24,7 %)	8 (7,9 %)	101 (100 %)

4.2.8 Echokardiographische Befunde postoperativ

4.2.8.1 Postoperative Mitralklappenbefunde

Die erste echokardiographische Untersuchung nach der Operation, die vor der Entlassung der Patienten durchgeführt wurde, zeigte, dass bei allen überlebenden Patienten eine suffiziente Mitralklappenfunktion durch die Anuloplastie erreicht werden konnte. Nur ein geringer Anteil der Patienten in beiden Gruppen hatte eine mittelgradige Insuffizienz, keiner eine hochgradige. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Rekonstruktionsergebnis und präoperativer linksventrikulärer Funktion. Sowohl die Patienten mit schlechterer linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 35\%$) als auch die Patienten mit besserer Herzmuskelfunktion konnten erfolgreich an der Mitralklappe behandelt werden (**Tabelle 10** und **Abbildung 22**).

Ebenfalls keinen Unterschied ergibt die Untersuchung des mittleren Gradienten über der Mitralklappe (Δp mean MV) nach der Rekonstruktion. Die Gradienten sind bei beiden Patientengruppen vergleichbar niedrig mit durchschnittlich $4,7 \pm 3,0$ mmHg. Auch die Analyse bzgl. des verwendeten Mitralklappenringtyps deckt in diesem Zusammenhang keine Differenzen auf. Sowohl die Patienten, die mit dem CE-Physio-Ring behandelt wurden, als auch die Patienten, die einen IMR-ETlogix-Ring erhalten haben, haben vergleichbar niedrige mittlere Gradienten (CE-Physio-Ring: $4,8 \pm 2,8$ mmHg, IMR-ETlogix-Ring: $4,5 \pm 3,0$ mmHg, $P = 0.899$).

4.2.8.2 Postoperative linksventrikuläre Funktion

Früh postoperativ ließ sich bei der echokardiographischen Untersuchung der linksventrikulären Funktion der überlebenden Patienten beider Gruppen bereits eine Änderung der Ausgangsfunktion erkennen. In Gruppe 1 kam es zwar bei einem Patienten zur Verschlechterung im Vergleich zur LV-Funktion vor der Operation, bei einem kleinen Anteil jedoch konnte bereits jetzt eine Verbesserung der LV-Funktion dokumentiert werden. Die gleiche Tendenz zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit der schlechteren linksventrikulären Funktion ($EF \leq 35\%$), in der bei einem Drittel der Patienten eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion echokardiographisch festgestellt werden konnte. Dargestellt auf Seite 52 **Abbildung 23** mit den Verlaufsergebnissen.

4.3 Follow-up

4.3.1 Zeitraum und Patientendaten

Die Datenerhebung im Verlauf konnte vollständig vorgenommen werden, nur für einen Patienten konnte keine Nachuntersuchung erfolgen. 59 von 69 überlebenden Patienten (85,5 %) konnten persönlich durch die Verfasser der vorliegenden Arbeit echokardiographisch und klinisch am UKE nachuntersucht werden. Die echokardiographischen Daten der übrigen zehn Patienten wurden von den betreuenden Kardiologen bezogen. Mit diesen Patienten wurde darüber hinaus ein telefonisches Interview hinsichtlich ihrer körperlichen Verfassung und Belastbarkeit geführt. Im Durchschnitt beträgt der Nachuntersuchungszeitraum 34 ± 25 Monate.

4.3.2 Überleben im Verlauf

Die Überlebenskurve der Patienten der Gruppe 1 unterscheidet sich nicht signifikant von der der Patienten aus Gruppe 2. In diesem Zusammenhang wird nicht zwischen

kardialer und extrakardialer Todesursache unterschieden. Im Vergleich der Patientengruppe mit einer EF > 35 % und der mit einer EF ≤ 35 % beträgt der Anteil des Ein-Jahres-Überlebens 80,6 % bzw. 84,6 % ($P = 0.720$), der des Zwei-Jahres-Überlebens 77,4 % bzw. 76,9 % ($P = 0.865$). Das Gesamtüberleben während des Nachuntersuchungszeitraums liegt bei 71 % (Gruppe 1) bzw. 64 % (Gruppe 2) ($P = 0.514$) (**Abbildung 20**).

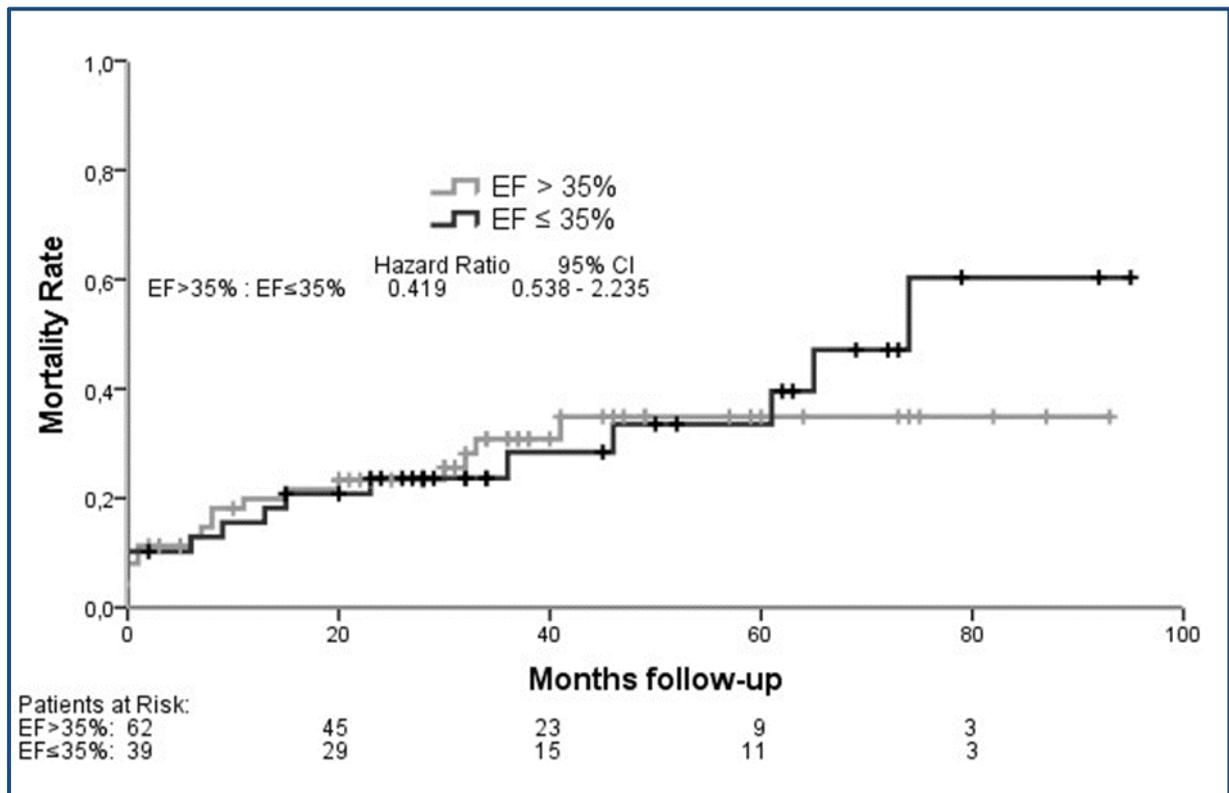


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzungen der Todesrate

Bei den Patienten, die über einen Zeitraum von fünf Jahren nachuntersucht werden konnten, zeigt sich in der Gruppe mit der besseren linksventrikulären Funktion (EF > 35 %) eine deutliche Tendenz bzgl. des Langzeitüberlebens. Dieses ist besser als das der Patienten, die präoperativ eine hochgradig reduzierte Herzfunktion hatten (EF ≤ 35 %). Die absolute Zahl der Patienten, die diesen Zeitraum erreicht haben, ist jedoch gering (drei Patienten je Gruppe).

4.3.3 Risikoanalyse

Wie durch eine univariate Cox-Regressionsanalyse (**Tabelle 16**) ermittelt, sind die einzigen Risikofaktoren für das postoperative Versterben der Patienten das höhere Lebensalter sowie eine schlechte klinische Kondition der Patienten zum Zeitpunkt

der Operation. Patienten, die vor der Operation einen deutlich erhöhten EuroSCORE oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko, nach der Operation zu versterben.

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse des postoperativen Todes

Variablen	postoperative Tod		P ¹	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall		P ²
	präsent (N = 32)	fehlend (N = 69)			niedriger	höher	
Männliches Geschlecht	17 (53%)	50 (73%)	0.056	1.915	0.953	3.845	0.068
Alter [Jahre]	71 ± 8	64 ± 10	0.001	1.081	1.034	1.130	0.001
EuroSCORE	11 ± 10	7 ± 2	0.001	1.028	1.004	1.054	0.023
BMI	24 ± 4	26 ± 5	0.163	0.960	0.888	1.038	0.306
NYHA-Klassifikation III/IV	25 (80%)	36 (52%)	0.007	3.008	1.232	7.349	0.006
Hypertonie	24 (75%)	49 (72%)	0.757	1.368	0.610	3.066	0.447
Diabetes mellitus	10 (31%)	16 (24%)	0.412	1.461	0.690	3.096	0.322
Hyperlipoproteinämie	21 (34%)	42 (62%)	0.707	1.136	0.548	2.358	0.732
Derzeit Raucher	13 (41%)	44 (65%)	0.607	1.079	0.532	2.190	0.833
Niereninsuffizienz	12 (38%)	17 (25%)	0.181	1.851	0.902	3.800	0.093
Vorangegangener Herzinfarkt	21 (66%)	26 (38%)	0.029	0.988	0.894	1.093	0.819
EF ≤ 35 %	13 (41%)	22 (32%)	0.419	1.097	0.538	2.235	0.800
Notoperation	5 (16%)	13 (19%)	0.694	0.683	0.260	1.793	0.439
EKZ-Zeit [min]	191 ± 77	184 ± 45	0.573	1.001	0.995	1.007	0.728
Cross-Clamp-Zeit [min]	119 ± 41	115 ± 28	0.541	1.002	0.991	1.012	0.778
IABP	6 (19%)	9 (13%)	0.414	1.371	0.557	3.376	0.492

Die präoperativ schlechte linksventrikuläre Funktion hat überraschender Weise keinen Einfluss auf das Versterben nach der Operation. Patienten, die präoperativ eine linksventrikuläre Funktion von $EF \leq 35\%$ aufwiesen, besaßen im Rahmen der Nachbeobachtung kein erhöhtes Risiko zu versterben. Ebenso stellen Eingriffe unter Notfallbedingungen oder die postoperative Verwendung der intraaortalen Ballonaugmentation zur Kreislaufunterstützung keine Risikofaktoren dar (**Tabelle 16**).

4.3.4 Reoperation

Nur bei einer Patientin aus der Gruppe mit $EF > 35\%$, bei der ein IMR-ETlogix-Ring verwendet wurde, musste 14 Monate nach dem ersten Eingriff ein Mitralklappenersatz durchgeführt werden. Bei dieser Patientin bestand postoperativ eine leichtgradige Mitralklappeninsuffizienz, die sich im weiteren Verlauf verschlechterte. Während des Zweiteingriffs wurde ein ausgerissener Mitralklappenring beobachtet.

Keiner der Patienten wurde erneut operativ revaskularisiert. Ob im späteren Verlauf eine erneute Herzkatheteruntersuchung oder eine interventionelle Therapie an den Herzkranzgefäßen erfolgten, wurde im Rahmen der hier beschriebenen Studie nicht erfragt.

4.3.5 NYHA-Klasse im Follow-up

Der Anteil der Patienten, die sich bzgl. der NYHA-Klasse verbessern konnten, ist in beiden Gruppen deutlich. Die überlebenden Patienten beider Gruppen haben somit hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit von der Operation profitiert. Der Anteil der Patienten, die nun in die NYHA-Klassen I und II eingestuft werden können, ist allerdings in der Gruppe mit der besseren linksventrikulären Funktion ($EF > 35\%$) größer. In dieser Gruppe befindet sich keiner der Überlebenden in der NYHA-Klasse IV, über 80 % der Patienten sind den NYHA-Klassen I und II zugeordnet.

Von den Patienten, die präoperativ eine schlechtere linksventrikuläre Funktion ($EF \leq 35\%$) aufwiesen, ist ein Patient durch die Verlaufskontrolle in die NYHA-Klasse IV einzuordnen. Auch in dieser Gruppe sind jedoch die meisten Patienten den NYHA-Klassen I und II zugewiesen (**Abbildung 21**). Insgesamt ist das klinische Belastungsbild der Patienten als erfreulich stabil zu bewerten.

Werden die Mittelwerte der NYHA-Klassen berechnet, zeigt sich eine signifikante Verbesserung während der Nachbeobachtung für beide Gruppen. Für die Patienten der Gruppe 1 ergibt sich für den Zeitpunkt vor der Operation ein Mittelwert von 2,5

$\pm 0,7$ und für die Patienten der Gruppe 2 ein Mittelwert von $2,7 \pm 0,5$ ($P = 0.18$). Im Rahmen der Nachuntersuchung konnte ein deutlich verbesserter NYHA-Wert von $1,9 \pm 0,7$ für die Patienten der Gruppe 1 und von $2,0 \pm 0,8$ für die Patienten der Gruppe 2 ($P = 0.56$) gemessen werden.

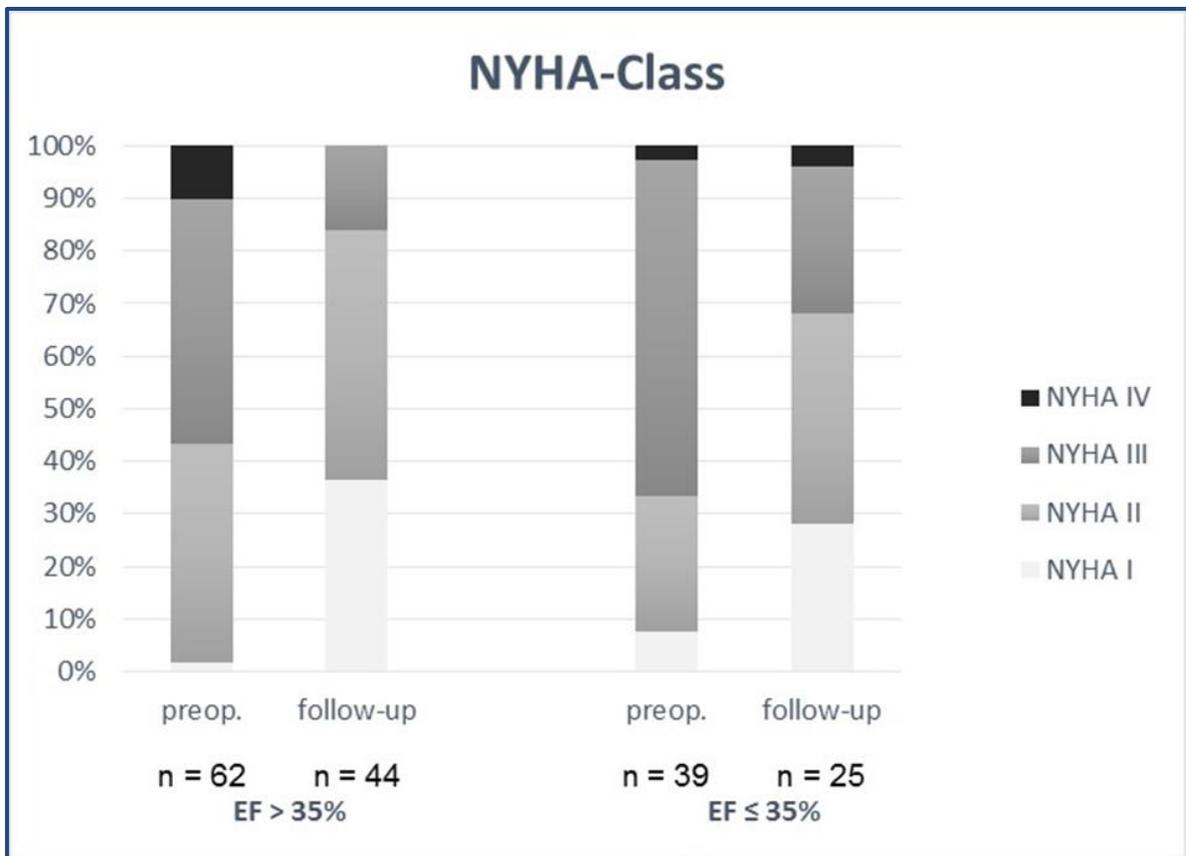


Abbildung 21: NYHA-Klassifikation im Verlauf der Studie

4.3.6 Echokardiographische Befunde im Follow-up

4.3.6.1 Mitralklappenbefunde im Follow-up

Das echokardiographische Follow-up zeigt stabile Befunde der Ergebnisse nach der MVR. Lediglich bei einem kleinen Anteil der nachuntersuchten Patienten hat sich eine relevante Mitralklappeninsuffizienz entwickelt (**Abbildung 22, Tabelle 10**), wobei diese Feststellung für beide betrachteten Gruppen gilt. Der mittlere Gradient der Mitralklappe hat sich nicht verschlechtert, sondern bleibt im Verlauf konstant niedrig, was ebenfalls in beiden Gruppen zu beobachten ist (**Tabelle 10**).

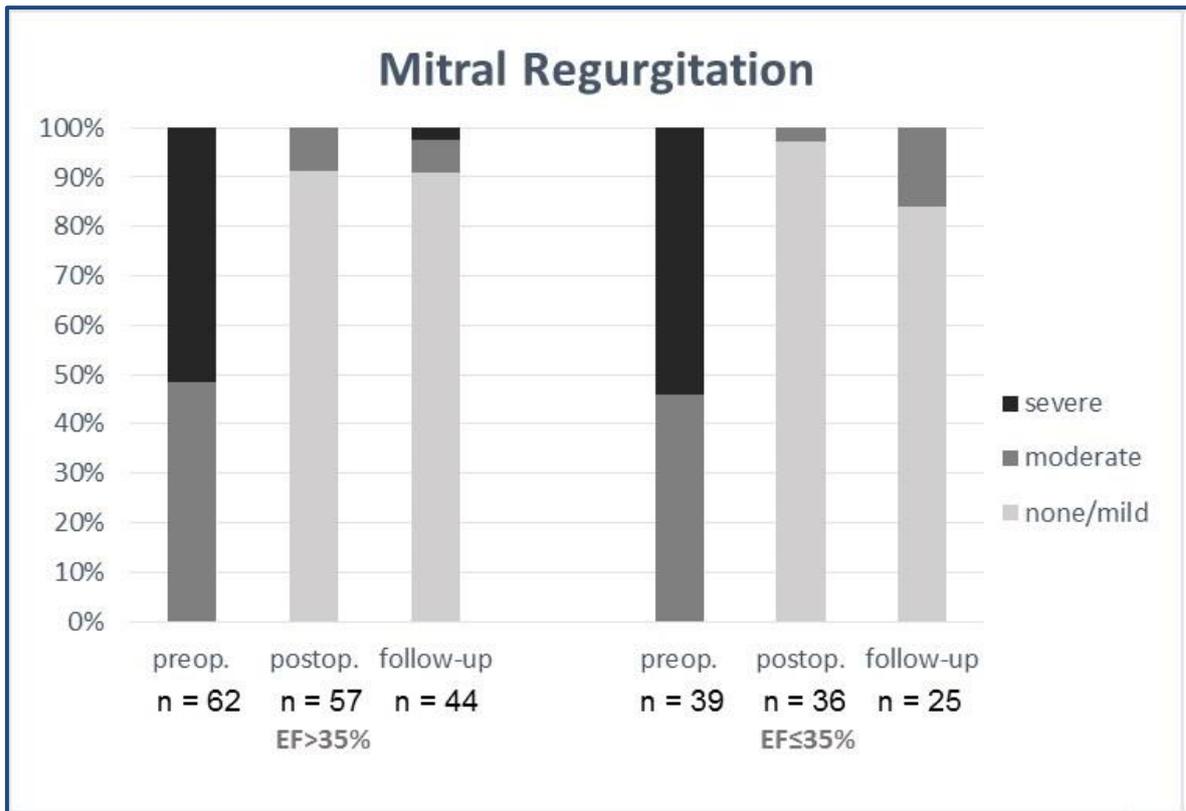


Abbildung 22: Mitralklappeninsuffizienz im Follow-up

4.3.6.2 LV-Funktion im Follow-up

Wie bereits bei der frühen postoperativen Nachuntersuchung beobachtet, profitiert ein Großteil der Patienten von der Operation. Dem klinischen Befund entsprechend verbessert sich die linksventrikuläre Funktion der Patienten: Der Anteil der Patienten auf Gruppe 2, die nach der Operation eine deutlich gebesserte bis normale Herzfunktion aufweisen, liegt bei über 50 %. Ein kleiner Anteil der Patienten erreicht sogar eine normale linksventrikuläre Herzfunktion (**Abbildung 23**).

Für Gruppe 1 lassen sich stabile Langzeitergebnisse feststellen. Die linksventrikuläre Herzfunktion verschlechtert sich nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf einen Wert von $EF < 35\%$ (**Abbildung 23**).

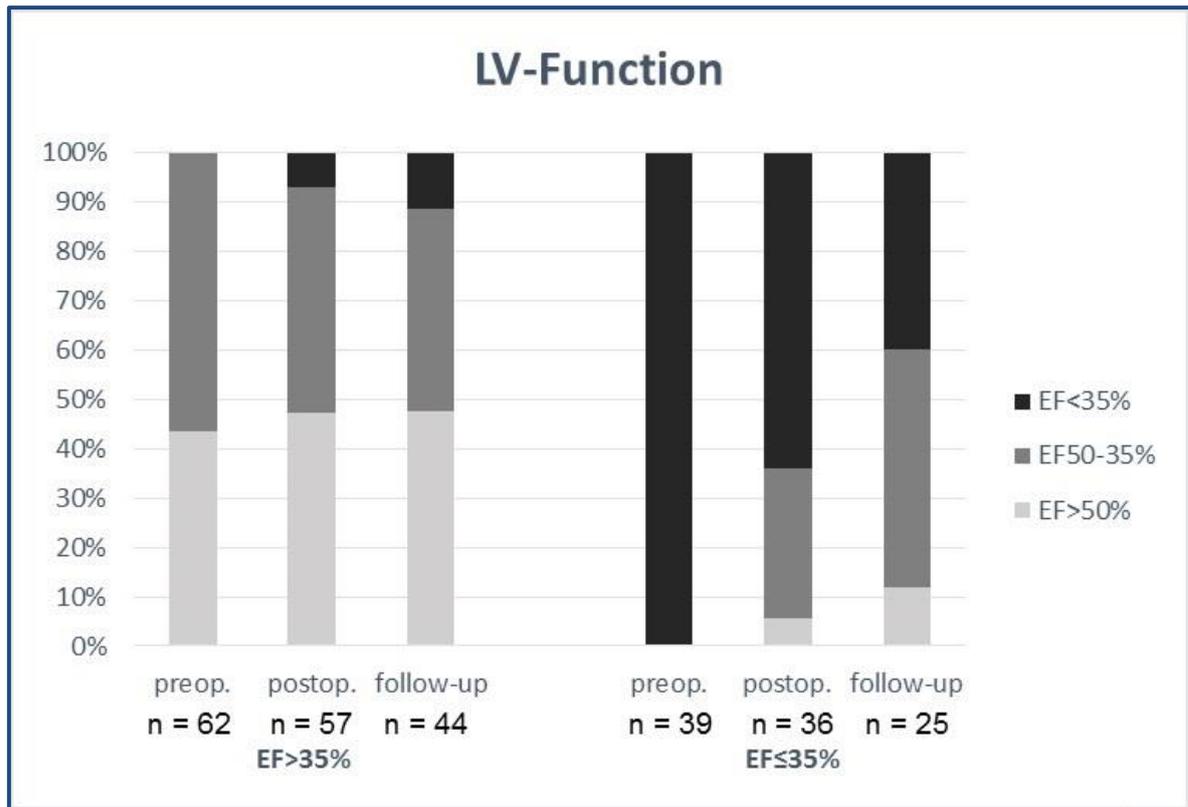


Abbildung 23: LV-Funktion im Follow-up

Die gemessenen linksventrikulären Diameter unterscheiden sich nur hinsichtlich der EF im Verlauf der Studie signifikant (EF > 35 %: 52 ± 13 % EF, EF ≤ 35 %: 38 ± 13 % EF, $P < 0.001$). Die übrigen LV-Diameter beider Gruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied (EDD: 50 ± 18 mm bzw. 63 ± 11 mm, $P = 0.17$; ESD: 42 ± 13 mm bzw. 51 ± 14 mm, $P = 0.1$).

4.3.7 Sonstige echokardiographische Befunde im Follow-up

Eine leicht- bis mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz wurde bei 15 % der Patienten beider Gruppen beobachtet, wobei es keinen relevanten Gradienten über der Aortenklappe bei den Patienten gab.

Eine höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz ließ sich lediglich bei zwei Patienten der Gruppe 1 feststellen. Alle anderen Patienten wiesen, unabhängig von der Ausgangsfunktion ihres linken Ventrikels, maximal eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf.

4.3.8 Fahrradergometrie

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden die Patienten nach dem in Kapitel 3.5 beschriebenen Protokoll fahrradergometrisch getestet. Aus beiden Gruppen konnte

nur die Hälfte der Patienten an diesem Belastungstest teilnehmen, da die anderen Patienten aufgrund neurologischer, orthopädischer oder kardialer Einschränkungen nicht belastbar waren. Von den Patienten, die mithilfe des Fahrradergometers getestet wurden, konnten nahezu alle auf den Stufen von 50 Watt und 100 Watt belastet werden (**Abbildung 24**)**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Dabei ergab sich kein Unterschied bzgl. der besseren oder schlechteren präoperativen linksventrikulären Funktion der Patienten. Als Ausdruck einer adäquaten Belastung und zur Überwachung wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen.

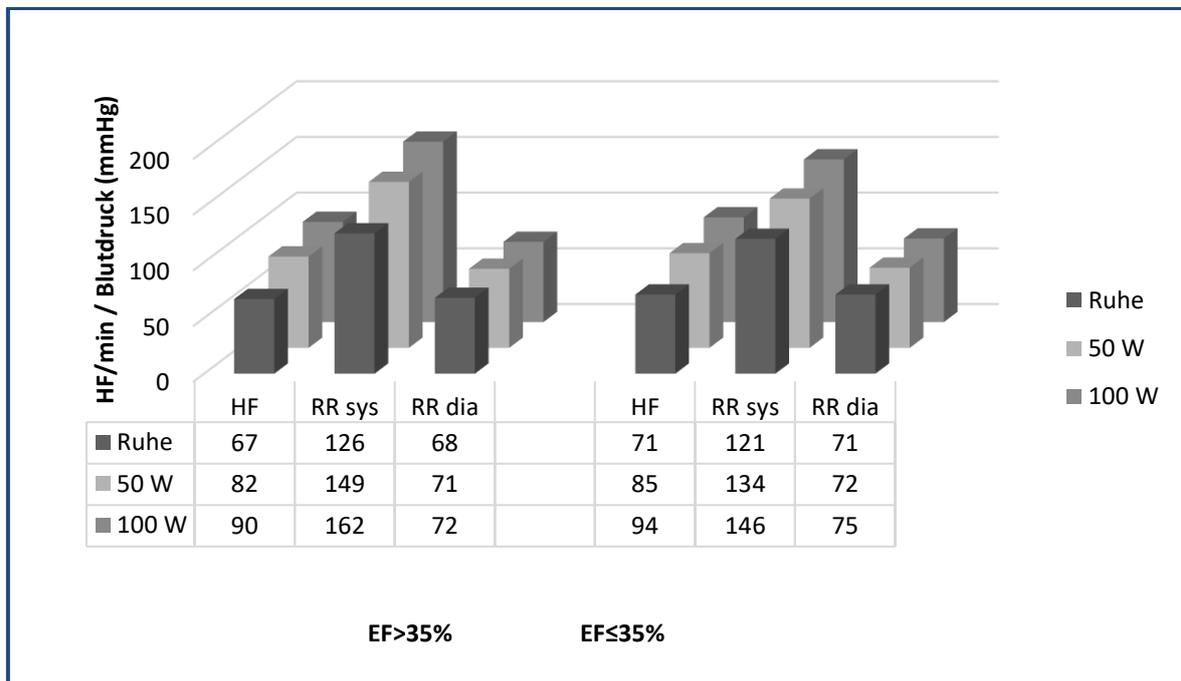


Abbildung 24: Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck unter fahrradergometrischer Belastung (5 min)

Der fünfminütige Test zeigte, dass die Pulsfrequenz in der Gruppe mit schlechterer Herzpumpfunktion (Gruppe 2) deutlicher angestiegen ist. Auch der systolische Blutdruck war in dieser Gruppe niedriger. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich allerdings in Bezug auf keinen dieser Parameter errechnen. Der Anteil der Patienten beider Gruppen, die sich bis auf eine Belastung von 100 Watt steigern konnten, ist gleich groß (Abbildung 26). In Gruppe 1 konnten 17 von 38 Patienten (44,7 %) fahrradergometrisch diese Belastungsstufe erreichen, in Gruppe 2 nahezu der gleiche Anteil der Patienten (10 von 21 Patienten, 47,6 %).

4.3.8.1 Mitralklappenbefund unter Belastung

Sowohl in der Ruhe- als auch in der Belastungssituation ist der Anteil der Patienten, die eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz entwickeln, in beiden Gruppen gering. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich diesbezüglich nicht feststellen (**Tabelle 17**). Dasselbe ist hinsichtlich des mittleren Gradienten über der Mitralklappe zu beobachten. Die gemessenen Gradienten liegen im Normbereich und auch hier zeigt sich kein Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen (**Tabelle17**).

Tabelle 17: Stressechokardiographische Ergebnisse

Variable	EF > 35 %	EF ≤ 35 %
MI im Ruhezustand	n = 38	n = 21
Keine	20 (52.6 %)	8 (38.1 %)
Leicht	16 (42.1 %)	9 (42.9 %)
mittelgradig	1 (2.6 %)	0
Schwer	1 (2.6 %)	0
Δp mean MV (mmHg)	4.9 ± 3.8	3.1 ± 1.8
MI 50 Watt	n = 19 (50 %)	n = 10 (47.6 %)
Keine	11 (57.9 %)	6 (60 %)
Leicht	8 (42.1 %)	2 (20 %)
mittelgradig	0	2 (20 %)
Schwer	0	0
MI 100 Watt	n = 17 (44.7 %)	n = 10 (47.6 %)
Keine	11 (64.7 %)	6 (60 %)
Leicht	6 (35.3 %)	2 (20 %)
mittelgradig	0	1 (10 %)
Schwer	0	1 (10 %)

4.4 EQ-5D-Bogen

Im Rahmen der persönlichen Nachuntersuchung haben 61 Patienten zusätzlich den EuroQual-5D-Nachuntersuchungsbogen bearbeitet.

4.4.1 Einschätzung des Gesundheitszustandes anhand der visuellen Analogskala

Entsprechend der Auswertung der NYHA-Stadien und der Entwicklung infolge der Operation kann auch die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes ausgewertet werden. Diese Einschätzung anhand einer Skala von 1 bis 100 (**Abbildung 25**) hat gezeigt, dass die Patienten der Gruppe 2, die vor der Operation eine schlechtere Herzfunktion von $EF \leq 35\%$ aufwies, ihren Gesundheitszustand präoperativ auch schlechter beschrieben hat ($EF > 35\%$: 42 ± 27 bzw. $EF \leq 35\%$: 29 ± 23 , $P = 0.324$).

Die Überlebenden beider Gruppen beschreiben ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt des Follow-ups jedoch auf dem gleichen Niveau. Bei Patienten der Gruppe 1, die vor der Operation die bessere Herzfunktion von $EF > 35\%$ hatten, hat sich das subjektive Befinden deutlich verbessert ($EF > 35\%$: 75 ± 16 bzw. $EF \leq 35\%$: 78 ± 18 , $P = 0.991$). Diese Zahlen passen zum klinischen Bild und zu den echokardiographischen Befunden beider Gruppen während des Follow-ups, wobei die Unterschiede jedoch nicht signifikant sind.

Einschränkend muss an dieser Stelle allerdings erwähnt werden, dass die präoperative Einschätzung durch die Patienten erst während der Nachuntersuchung retrospektiv erfolgte.

4.4.2 Allgemeines Befinden laut EQ-5D

Auch mithilfe des EQ-5D-Bogens wird der allgemeine Gesundheitszustand nur von jeweils einem Patienten jeder Gruppe als schlechter als

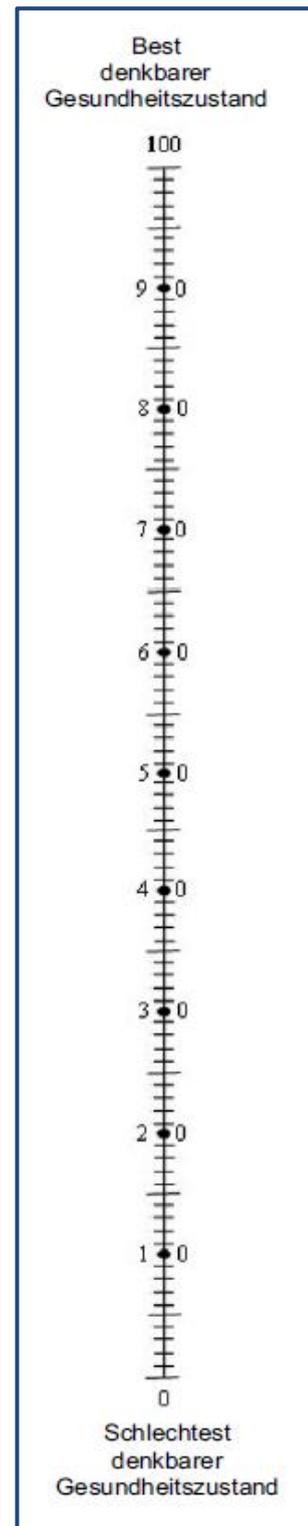


Abbildung 25: Visuelle Analogskala

vor der Operation eingeschätzt. Die meisten Patienten haben jedoch eine deutliche Verbesserung zu dem Zustand vor der Operation angegeben ($P = 0.199$).

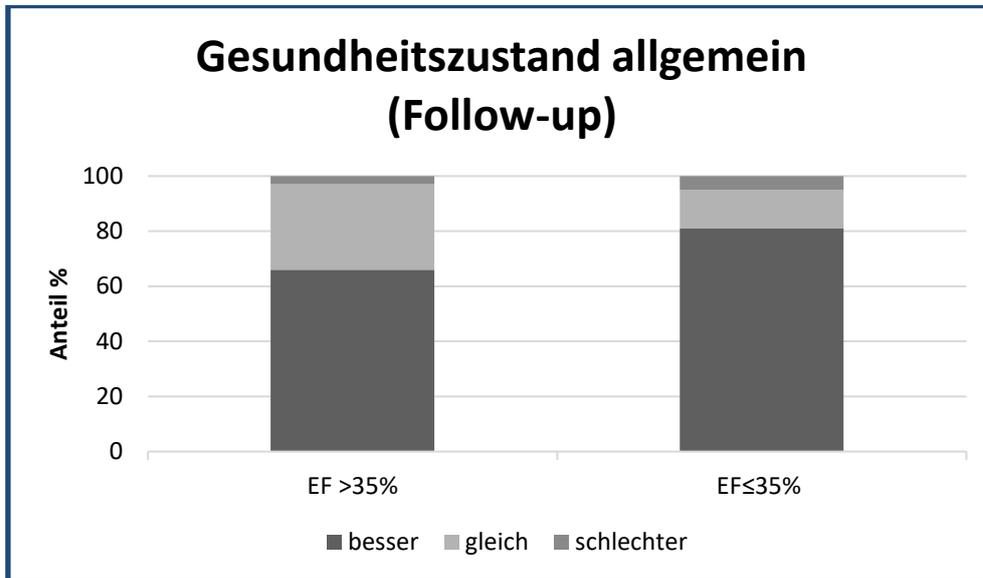


Abbildung 26: Allgemeiner Gesundheitszustand nach der Operation (Follow-up)

4.4.3 Fragen des EQ-5D-Reports

In Bezug auf die fünf Qualitäten, die im Rahmen des EQ-5D-Reports zur Lebensqualität abgefragt werden (Beweglichkeit, Sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen, Angst), ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden beobachteten Gruppen. Der Anteil der Patienten, die diese Fragen mit ‚keine Probleme‘ beantworteten, ist in Gruppe 1 zwar größer, aber nicht signifikant. Kein Patient gab als Antwort ‚erhebliche Probleme‘ an. In 20 bis 40 % der Fälle wurde mit ‚einige Probleme‘ geantwortet.

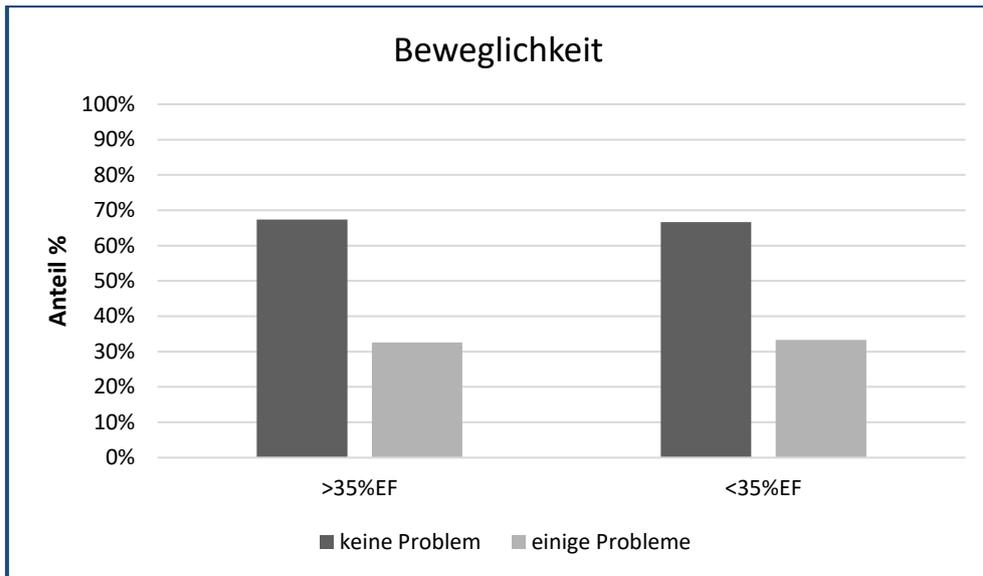


Abbildung 27: Einschätzung der Beweglichkeit (Follow-up)

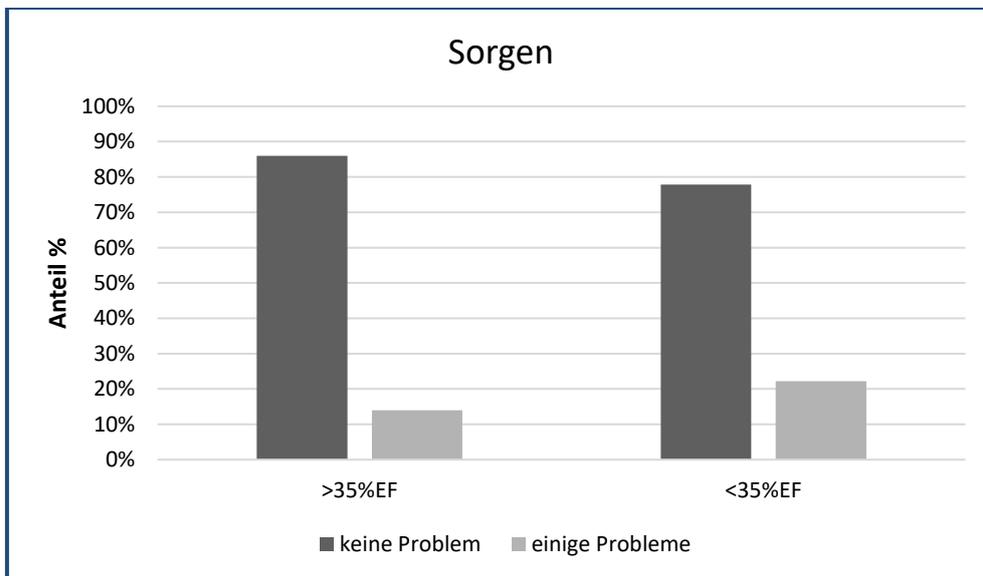


Abbildung 28: Einschätzung der Sorgen (Follow-up)

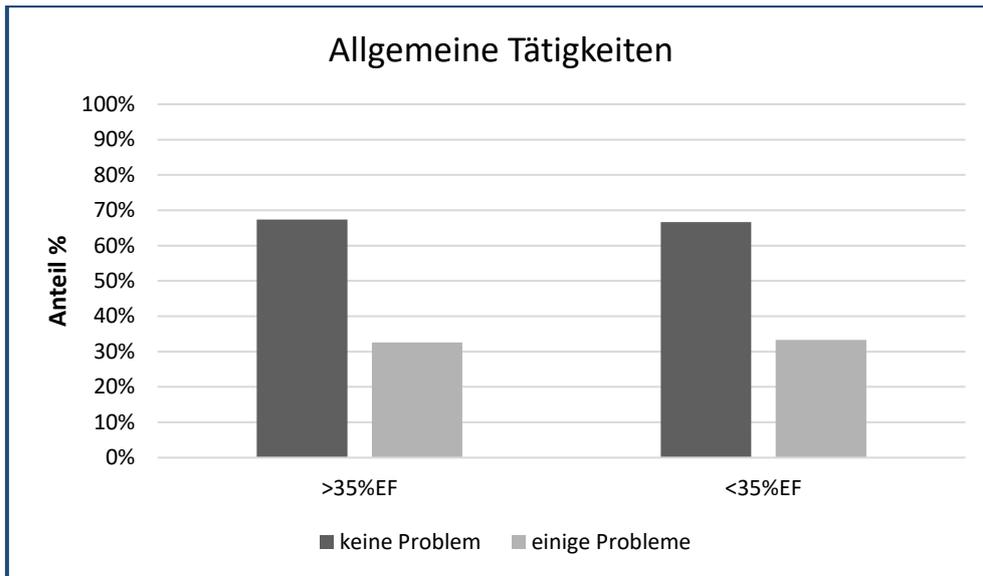


Abbildung 29: Einschätzung bzgl. allgemeiner Tätigkeiten (Follow-up)

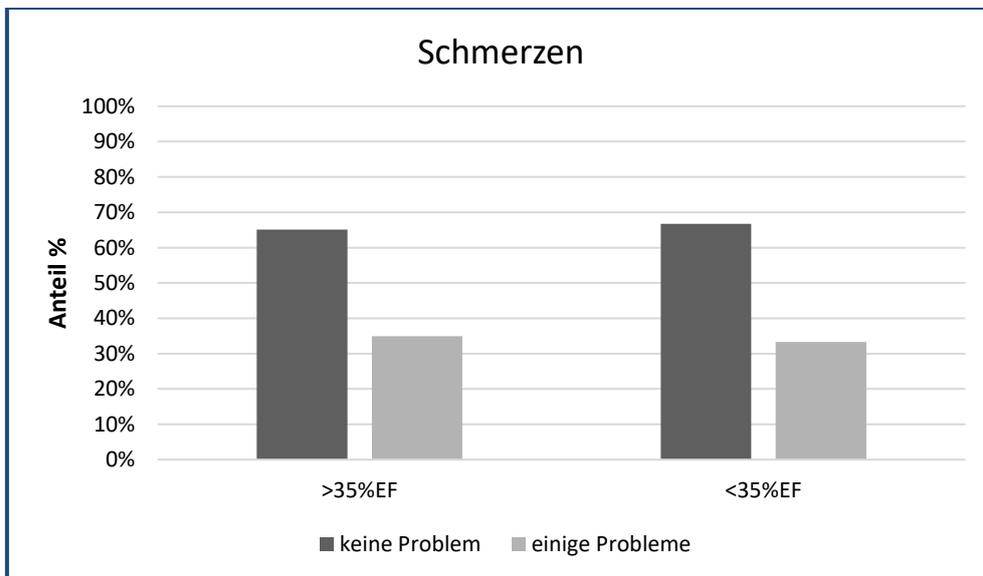


Abbildung 30: Einschätzung der Schmerzen (Follow-up)

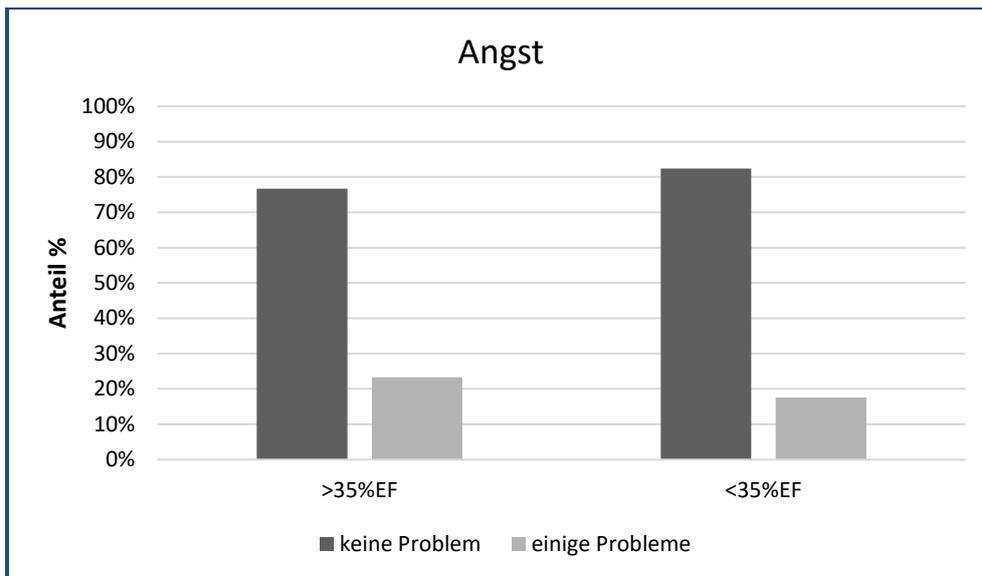


Abbildung 31: Einschätzung der Angst (Follow-up)

5 Diskussion

Im Rahmen der in dieser Arbeit dargestellten Studie wurde das langfristige Überleben von 101 Patienten mit mittelgradiger oder schwerer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz untersucht. Die linksventrikuläre Funktion und die NYHA-Klasse der Patienten wurden als Ausdruck der klinischen Situation im Langzeitverlauf beobachtet, um den Einfluss der kombinierten operativen Myokardrevaskularisation und MVR zu erkennen. Der Vergleich von 62 Patienten mit einer EF > 35 % (Gruppe 1) und 39 Patienten mit einer EF ≤ 35 % (Gruppe 2) identifiziert vergleichbare chirurgische Ergebnisse der MVR, unabhängig von der präoperativen LV-Funktion. Die Mortalität unterscheidet sich zwischen den Gruppen weder zum frühen postoperativen Zeitpunkt noch im Langzeitverlauf. Wie von den Verfassern der Studie erwartet, war bei den Patienten der Gruppe 2 in der frühen postoperativen Phase vermehrt medikamentöse oder mechanische Kreislaufunterstützung notwendig.

Das klinische Bild der überlebenden Patienten zeigte im Rahmen der Nachuntersuchung eine deutliche Erholung. Unabhängig von der Ausgangsfunktion des linken Ventrikels verbesserte sich diese Funktion merklich und die Patienten wiesen eine entsprechende Belastbarkeit während der Fahrradergometrie auf. Eine Übereinstimmung fand sich auch zwischen der subjektiven klinischen Beurteilung der Patienten mithilfe des EQ-5D-Tests und der objektiven Beurteilung der NYHA-Klassen. In beiden Gruppen war eine erhebliche Verbesserung in diesen Bereichen festzustellen. Die langfristigen Befunde der Mitralklappe nach der operativen Rekonstruktion waren stabil und es entwickelte sich keine höhergradige Insuffizienz. Auch diese Ergebnisse waren für beide Gruppen zutreffend.

Als überraschend ist das Ergebnis der Studie zu werten, dass eine präoperativ schlechtere Herzfunktion von EF < 35 % keinen Risikofaktor für das Überleben der Patienten darstellt. Eine wesentlichere Rolle spielen hierbei das klinische Bild der Patienten und die damit verbundene NYHA-Klasse. Für Patienten mit einer schlechteren klinischen Kondition zum Zeitpunkt der Operation besteht ein erhöhtes Risiko, an ischämischer Kardiomyopathie zu versterben.

Die ischämische Kardiomyopathie, die mit einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (Typ IIIb nach Carpentier) einhergeht, ist eine Erkrankung mit einer hohen Mortalität. In der medikamentös behandelten Gruppe des STICH-Trails [Deja et. al.,

2012] starben, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, zwischen 32 % (mild/trace MI) und 50 % bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz in einem Zeitraum von fünf Jahren nach der Operation. In größeren Multizenterstudien wurde in den letzten Jahren der Verlauf sowohl bei optimierter medikamentöser Therapie als auch bei verschiedenen operativen Verfahren untersucht. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang der STICH-Trail [Velazquez et. al., 2011, Deja et. al., 2012] und der RIME-Trail [Chan et. al., 2012], die die Klärung von Indikationsstellung und Risikofaktoren sowie eine Beschäftigung mit den Ergebnissen während des Verlaufs beinhalten. Auch die Frage, ob nicht der Ersatz der Mitralklappe (unter Erhalt des Sehnenfadenapparates) eine bessere Alternative für die Patienten ist als die Rekonstruktion der Mitralklappe mit dem Risiko einer erneuten Insuffizienz [Acker et. al., 2014], [Goldstein et. al., 2016], spielt dabei weiterhin eine Rolle. Letztendlich haben diese Studien zu einer aktualisierten Version der Richtlinien der American Association for Thoracic Surgery im Jahr 2016 geführt [Kron et. al., 2017].

5.1 Einteilung der Gruppen

Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz kann im Rahmen ischämischer Kardiomyopathie schon bei weitgehend normaler linksventrikulärer Funktion als Folge regionaler Wandbewegungsstörungen auftreten (vgl. Kapitel 2.2). Bei vielen Patienten findet sich jedoch erst bei eingeschränkter Herzmuskelfunktion infolge der koronaren Herzerkrankung eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz. Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie wurden die Patienten daher in zwei Gruppen eingeteilt, die über den Wert der in der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung vor der Operation ermittelten linksventrikulären Funktion definiert wurden. Nach den Richtlinien für Herzinsuffizienz werden die Patienten ab einer EF von unter 35 % als ‚hochgradig reduziert‘ eingestuft. Von einer ‚normalen‘ linksventrikulären Funktion wird bei einer EF von über 55 % gesprochen. In viele klinischen Arbeiten zum Thema ‚Ischämische Kardiomyopathie‘ werden die Patienten mit einer linksventrikulären Funktion von EF < 40 % [Geidel et. al., 2007] oder EF < 45 % [Mihaljevic et. al., 2007] einbezogen. In Anlehnung an diese Richtlinien für Herzinsuffizienz und Leitlinien der Myokardrevaskularisation wurde für die in dieser Arbeit beschriebene Studie die Gruppengrenze bei einer EF von 35 % gezogen [Dickstein et. al., 2008, Wijns et. al., 2010]. Dies entspricht auch der Einteilung der STICH-Studie [Velazquez et. al., 2011, Deja et. al., 2012] oder der der Arbeit von [Vaskelyte

et. al., 2006]. Im RIME-Trail wurden Patienten mit einer EF von unter 30 % ausgeschlossen und nur Patienten mit einer EF zwischen 30 % und 49 % betrachtet [Chan et. al., 2012].

5.2 Behandlungsindikation der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz erfolgt im Rahmen der operativen Myokardrevaskularisation der koronaren Herzerkrankung. Zur Zeit der Patientenselektion (2002 bis 2007) war eine Therapie der Mitralklappeninsuffizienz im Rahmen der Richtlinien noch kontrovers diskutiert und im Wesentlichen offen. Die erste AHA-Guideline von 1998 gibt zwar Empfehlungen bzgl. der primären Mitralklappeninsuffizienz, beurteilt die Therapie der ischämischen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz jedoch zurückhaltend und als schwierig [Bonow et. al., 1998]. In der Überarbeitung der Richtlinien von 2006, was im Wesentlichen der Zeit entspricht, in der die Patienten in dieser Nachuntersuchung operiert wurden, wurde die Indikation großzügiger gestellt, da die Therapie der koronaren Herzerkrankung keinen deutlichen Einfluss auf die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz nimmt [Bonow et. al., 2006]. Doch auch in diesen Richtlinien wird die Prognose der Patienten weiterhin als deutlich reduziert angesehen. Die Überarbeitung der Richtlinien in 2008 ändert in dieser Hinsicht nichts [Nishimura et. al., 2008].

Es gibt jedoch eindeutige Hinweise darauf, dass eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz bei operativer Therapie der koronaren Herzerkrankung mit einem schlechteren Langzeitergebnis verbunden ist. Schroder zeigte durch seine 2005 veröffentlichte Studie, dass eine unbehandelte mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz bei operativer Therapie der koronaren Herzerkrankung sowohl perioperativ als auch im Langzeitverlauf mit einem erhöhten Risiko für Tod, Herzversagen und erneute Krankenhausaufenthalte einhergeht [Schroder, 2005]. Die Patienten waren mit mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz auch in deutlich schlechterer Verfassung. Der Anteil der Patienten mit mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz, die mit einer NYHA-Klasse größer II oder einer schlechteren EF unter 35 % operiert wurden, war signifikant höher. Alle Patienten in Schroders Studie, die zum Zeitpunkt der Operation eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen, wurden mittels kombinierten Eingriffs und MVR behandelt [Schroder, 2005].

Es entwickelte sich in diesem Zeitraum die zunehmende Übereinstimmung, auch bei mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz und koronarer Herzerkrankung im Rahmen einer operativen Myokardrevaskularisation eine chirurgische Therapie der Mitralklappen durchzuführen [Elmistekawy et. al., 2013]. Hierfür sprechen auch die Subgruppenanalysen der beiden großen Multizenterstudien, die inzwischen vorliegen. Der STICH-Trail zeigt einen deutlichen Unterschied bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Mitralklappeninsuffizienz, die eine eingeschränkte Herzfunktion hatten und die mit oder ohne MVR myokardrevaskularisiert wurden [Deja et. al., 2012]. In der RIME-Studie wurden Patienten mit moderater ischämischer Mitralklappeninsuffizienz randomisiert und mit bzw. ohne MVR operativ revaskularisiert. Diese Patienten hatten eine EF von 40 %. Die Patienten beider Gruppen zeigten die gleiche 30-Tage- und Ein-Jahres-Letalität, jedoch war die NYHA-Klasse der Patienten, die zusätzlich eine MVR erhalten hatten, deutlich besser. Dasselbe gilt für den Anteil der Patienten, die wieder eine mittelgradige oder hohe MI entwickelt hatten (ACB und MVR: 4 %, nur ACB: 50 %) [Chan et. al., 2012].

Erst 2014 hat eine eindeutige Therapiebeurteilung für den Fall einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz und begleitenden Herzoperation stattgefunden. Bei einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz soll eine MVR durchgeführt werden (Class of recommendation 2a, Level of Evidence: C). Bei einer mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz ist zwar die Empfehlung zur MVR vorhanden, hier kann jedoch individuell entschieden werden (Class of recommendation 2b, Level of Evidence: C) [Nishimura et. al., 2014].

Die letzte Aktualisierung der Leitlinien American Association for Thoracic Surgery ist ausschließlich auf die ischämische Mitralklappeninsuffizienz bezogen und gibt klare Therapieentscheidungen vor. Im Rahmen dieser Diskussion hat der Mitralklappenersatz wieder merklich an Bedeutung gewonnen. Voraussetzung für diesen ist aber, dass der Mitralklappensehnenfadenapparat beim Ersetzen der Mitralklappe erhalten wird (**Abbildung 32**).

Existing Association Guidelines	AATS Guidelines
<p>Moderate Ischemic MR</p> <p>A. MV repair may be considered at time of other cardiac surgery, including CABG (COR IIb, LOE B)</p>	<p>Moderate Ischemic MR</p> <p>A. In patients with moderate IMR undergoing CABG, MV repair with an undersized complete rigid annuloplasty ring may be considered (COR IIb, LOE B).</p>
<p>Severe Ischemic MR</p> <p>A. MV surgery is reasonable at time of other cardiac surgery (e.g., CABG, AVR)(COR IIa, LOE C)</p> <p>B. MV surgery may be considered as an isolated procedure for treatment of patients with severe symptoms (NYHA III/IV) despite GDMT(COR IIb, LOE C)</p>	<p>Severe Ischemic MR</p> <p>A. MV replacement is reasonable in patients with severe IMR who remain symptomatic despite guideline directed medical and cardiac device therapy, and who have a basal aneurysm/dyskinesis, significant leaflet tethering, and/or severe LV dilation (EDD>6.5 cm) (COR IIa, LOE B).</p> <p>B. MV repair with an undersized complete rigid annuloplasty ring may be considered in patient with severe IMR who remain symptomatic despite guideline directed medical and cardiac device therapy and who <i>do not</i> have a basal aneurysm/dyskinesis, significant leaflet tethering, or severe LV enlargement (COR IIb, LOE B).</p>
<p>Mitral Valve Replacement (MVR) vs. Repair</p> <p style="text-align: center;">Not Available</p>	<p>Mitral Valve Replacement (MVR) vs. Repair</p> <p>A. MVR for IMR is performed with complete preservation of both anterior and posterior leaflet chords (COR I, LOE B).</p> <p>B. MV repair for IMR is performed with small undersized complete rigid annuloplasty ring (COR IIa, LOE B).</p>

Abbildung 32: AATS Leitlinie:

The American Association for Thoracic Surgery; MR: mitral regurgitation; MV: mitral valve; CABG: coronary artery bypass grafting; COR: class of recommendation; LOE: levels of evidence; IMR: ischemic mitral valve regurgitation; AVR: aortic valve replacement; LV: left ventricle; EDD: end diastolic diameter; NYHA: New York Heart Association; GDMT: goal-directed medical therapy [Kron et. al., 2017]

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der bisher vorgestellten Studien stehen die einer Multizenterstudie, in den Patienten mit moderater Mitralklappeninsuffizienz bzgl. der

operativen Therapie der koronaren Herzerkrankung randomisiert wurden. Die Patienten wurden entweder mit oder ohne begleitende MVR am Herzen revaskularisiert. Sowohl in den Ein-Jahres- [Smith et. al., 2014] als auch in den 2-Jahres-Ergebnissen zeigt sich kein Unterschied zwischen den so entstandenen Gruppen [Michler et. al., 2016]. Die Todesrate ist in beiden Gruppen nahezu gleich (MVR und ACB: 10,6 %, nur ACB: 10,0 %), ebenso der kombinierte MACCE-Endpunkt (MVR und ACB: 30,7 %, nur ACB: 31,8 %). Allerdings besteht ein Unterschied bzgl. des Vorliegens einer mittel- bis hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz zwischen beiden Gruppen, der sich aber nicht im klinischen Outcome widerspiegelt. 32,3 % der Gruppe, die nur mit einer ACB behandelt wurde, und 11,2 % der Gruppe, die die ACB in Kombination mit einer MVR erhalten hat, wiesen eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz auf, wobei sich eine hochgradige Insuffizienz nur in der Gruppe ohne MVR fand [Michler et. al., 2016].

Diese Übersicht der Indikationsstellungen verdeutlicht, dass eine hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz im Rahmen der operativen Therapie der koronaren Herzerkrankung mittherapiert werden sollte. Im Fall von Patienten, bei denen eine mindestens mittelgradige ischämische Mitralklappeninsuffizienz vorliegt und die operativ revaskularisiert werden müssen, sollte die Indikation zur operativen Therapie der Mitralklappe großzügiger gestellt werden. In dieser Studie wiesen in beiden Gruppen über die Hälfte der Patienten präoperativ eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz auf (EF > 35 %: 51,6 % bzw. EF ≤ 35 %: 53,8 %).

5.3 Präoperative Befunde

5.3.1 Nebenerkrankungen

Die in dieser Studie beobachteten Patienten leiden an koronarer Herzerkrankung und zeigen daher die typischen Risikofaktoren, die mit dieser Erkrankung korrelieren. Die Patienten sind im Durchschnitt älter als 65 Jahre und der Anteil der Männer überwiegt deutlich (67%). Die Nebenerkrankungen unterscheiden sich in den gebildeten Gruppen 1 und 2 nicht signifikant (**Tabelle 4**), was dem Ergebnis vieler Studien, die in Bezug auf ischämische Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt und veröffentlicht wurden z. B. [Geidel et. al., 2007, Smith et al., 2014] entspricht. Der Anteil der Patienten aus Gruppe 2, die eine Niereninsuffizienz hatten, in die NYHA-Klassen III oder IV einzuordnen waren oder einen höheren EuroSCORE aufwiesen,

ist größer als der der entsprechenden Patienten aus Gruppe 1. Bezüglich dieser Faktoren war jedoch keiner der Unterschiede statistisch signifikant (**Tabelle 4**).

5.3.2 Trikuspidalklappeninsuffizienz und pulmonaler Hypertonus

Relevante Unterschiede fanden sich hingegen bei der Beurteilung einer begleitenden Trikuspidalklappeninsuffizienz. Hiervon waren in der Gruppe mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion deutlich mehr Patienten betroffen (**Tabelle 7**). Für 8 % der Patienten lagen keine Befunde in den präoperativen echo-kardiographischen Untersuchungen vor. Patienten, die im gleichen Zeitraum neben einer operativer Revaskularisation und MVR auch eine Trikuspidal-Klappenrekonstruktion erhalten haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen. In den präoperativen Daten der Fachliteratur finden sich keine Angaben zur Trikuspidalklappeninsuffizienz vor dem operativen Eingriff.

Häufiger wird der pulmonale Druck in den Lungengefäßen beschrieben und als Verlaufsfaktor für den Erfolg der Therapie beobachtet. Diese Werte liegen in der hier betrachteten Patientengruppe nur eingeschränkt vor (vgl. Kapitel 4.1.4.4), da von 30 % der Patienten die Angaben fehlten und retrospektiv nicht erhoben werden konnten. Trotzdem lässt sich feststellen, dass der Anteil der Patienten, die vor der Operation einen erhöhten pulmonalen Druck aufwiesen, in der Gruppe mit schlechter Herzfunktion größer ist als in der anderen Gruppe. 28,2 % der Patienten hatte einen pulmonalen Hypertonus von über 50 mmHg. Dieser Befund passt zu den Folgen einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz und wird auch in anderen Studien beschrieben [Vaskelyte et. al., 2006, Fattouch et. al., 2009].

5.3.3 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt

In Bezug auf den Schweregrad der koronaren Herzerkrankung unterscheiden sich die beobachteten Gruppen nicht signifikant. Bei über 70 % der Patienten war die Indikation zur Operation durch das Vorliegen einer Dreifäßerkrankung gegeben (**Tabelle 5**).

Ob in der Anamnese vor der Operation bereits ein Infarkt vorlag, lässt sich bei 21 % der Patienten nicht retrospektiv aus den Patientenakten entnehmen. Für die Patienten, bei denen entsprechende Daten bekannt sind, zeigt sich, dass in Gruppe 1 weniger Infarkte vorliegen als in Gruppe 2 (34,4 % bzw. 24,3 %). Dies entspricht dem Anteil von Infarktpatienten, der auch bei anderen Studien zur ischämischen

Mitralklappeninsuffizienz dargestellt wird. Chan hat bei 72 % bzw. 74 % der von ihm beobachteten Gruppen einen vorhergegangenen Myokardinfarkt beschrieben [Chan et. al., 2012]. Geidel gibt an, dass 90% der in die von ihm durchgeführte Studie eingeschlossenen Patienten vor der Operation bereits einen Myokardinfarkt hatten [Geidel et. al., 2007].

Anhand der retrospektiven Auswertung der echokardiographischen Befunde der im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Studie ist es nicht möglich, das Infarktareal im linken Ventrikel genau zu beschreiben und zu analysieren. Dies ist allerdings von wesentlicher Bedeutung hinsichtlich der Ätiologie ischämischer Mitralklappeninsuffizienz. Auch die Möglichkeit einer Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz nach Revaskularisation ist von der Größe und Lage des Infarktareals im linken Ventrikel beeinflusst. Daher können diese Angaben als Prognosefaktoren, insbesondere für die Therapieplanung sowie beim Vorliegen einer mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz, einbezogen werden.

In einer Übersichtsarbeit von Punnoose von 2014 wird die aktuelle funktionelle Vorstellung von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz und deren Übergang zur funktionellen Mitralklappeninsuffizienz bei zunehmender ventrikulärer Dysfunktion beschrieben. Diese Arbeit umfasst ebenfalls aktuelle chirurgische und interventionelle Therapiemöglichkeiten [Punnoose et. al., 2014].

Die Auswirkungen eines posterioren Myokardinfarktes auf die gesamte Geometrie des Mitralklappen-Ventrikel-Komplexes konnten mithilfe einer tierexperimentellen Studie am Schaf echokardiographisch dokumentiert werden. Hierzu wurden feste Marker am Myokard der Schafe platziert. Nach Etablierung eines Myokardinfarktes wurden die Dimensionen des Mitralklappenrings und der Ventrikelgeometrie im Verlauf dieses Infarktes dokumentiert. Durch den Infarkt entwickelte sich eine MI $2,5 \pm 0,6$ (Kontrollgruppe: $0,9 \pm 0,2$). Die Zunahme des AP-Durchmessers des Mitralklappenrings betrug 2 ± 1 mm in der Kontroll- und 5 ± 3 mm mehr in der Infarktgruppe. Der Spitze des posterioren Papillarmuskels verschob sich nach Infarkt 7 ± 3 mm weiter nach unten und 7 ± 3 mm weiter nach außen als in der Kontrollgruppe. Diese Werte sind als hochsignifikant zu bewerten [Tibayan et. al., 2003].

Die dreidimensionale echokardiographische Untersuchung des Mitralklappenannulus bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zeigt, dass der Anulus in allen drei Ebenen erheblich in seiner Mobilität während eines Herzzyklus eingeschränkt ist.

Insgesamt ist der Anulus vergrößert, hier besonders in der Ebene vom Septum zur lateralen Wand (AP-Diameter) [Levack et. al., 2012].

Die Arbeitsgruppe aus Stanford konnte zudem in einer zweiten Tierversuchsreihe bzgl. durch einen Defekt im posterioren Mitralklappensegel hervorgerufener isolierter Mitralklappeninsuffizienz zeigen, dass dabei die dreidimensionale Funktion des Mitralklappenanulus in seiner Bewegung während des Herzzyklus nicht beeinträchtigt ist. Eine Dilatation des Anulus findet in diesem Fall im Wesentlichen entlang der Längsachse zwischen den beiden Kommissuren statt und nicht entlang der kurzen Achse zwischen Septum und Ventrikelwand [Nguyen et. al., 2008].

5.4 Chirurgische Therapie

5.4.1 Allgemeine Anmerkungen

Die Patienten der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie wurden alle mittels medianer Sternotomie operiert, unterstützt durch die Herz-Lungen-Maschine. Die operativen Zeiten (OP-Zeit, HLM-Zeit und Aortenklemmzeit) waren lang, wobei es keinen Zusammenhang zur Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten gibt (Tabelle 10). Diese Zeiten entsprechen aber vergleichbaren Daten in der Fachliteratur [Deja et. al., 2012, Chan et. al., 2012, Geidel et. al., 2007]. Die verwendete Kardioplegie-Lösung sowie der Zugang zur Mitralklappe waren unterschiedlich und wurden von den Chirurgen gewählt. Hierbei wurde signifikant häufiger Blutkardioplegie für die Patienten der Gruppe 2 (35,5 %) als für die der Gruppe 1 gewählt (5,1 %) ($P < 0.001$). Auch bei anderen Arbeitsgruppen findet die Blutkardioplegie bei ischämischer Kardiomyopathie bevorzugt Anwendung [Deja et al., 2012]. Seit der Durchführung der Studie und ihrer Veröffentlichung wurde das Protokoll des UKE geändert: Bei Kombinationseingriffen, eingeschränkter Herzfunktion oder verlängerter erwarteter Ischämiezeit wird nun als Standard-Kardioplegielösung die Blutkardioplegie nach Calafiore genutzt. Das bedeutet, dass diese Patientengruppe aktuell ausschließlich unter Verwendung von Blutkardioplegie operiert würde.

Der Zugang zur Mitralklappe kann nach Eröffnung des rechten Atriums transseptal oder im interatrialen Sulcus über die direkte Eröffnung des linken Atriums erfolgen. Bzgl. dieser Vorgehensweisen findet sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei bei über 70 % der Patienten der direkte Zugang über die Eröffnung des linken Atriums bevorzugt wurde.

5.4.2 Chirurgische Myokardrevaskularisation

Die Patienten beider Gruppen haben durchschnittlich 2,5 Bypässe erhalten, unabhängig zur Gruppenzugehörigkeit und damit linksventrikulären Funktion (Tabelle 10). Es gibt jedoch Arbeitsgruppen, die von einer größeren durchschnittlichen Anzahl von Bypässen pro Patient sprechen (Smith 2014: $3,2 \pm 0,9$ distale Anastomosen/Patient; Deja 2012: 3 distale Anastomosen/Patient) [Smith et. al., 2014, Deja et. al., 2012]. Die POINT-Studie verweist infolge eines randomisierten Settings auf ähnliche Bypass-Anzahlen (2,7 distale Anastomosen/Patient) wie die Studie am UKE [Fattouch et. al., 2009]. Wie bei vielen Studien zeigt sich auch hier, dass bei isolierter Bypasschirurgie zur Behandlung ischämischer Kardiomyopathie im Durchschnitt mehr Bypässe verwendet werden, als bei gleichzeitigem Eingriff an der Mitralklappe durchgeführt wird.

Bei allen Patienten der Studie wurde eine vollständige Myokardrevaskularisation angestrebt. Da es sich um eine bereits länger zurückliegender Patientengruppe (die Operationen wurden von 2002 bis 2007 durchgeführt) handelt, wurden die Patienten in der Regel mittels Operation der A. thoracica interna auf die Vorderwand des Herzens und Einfach-Venenbypässen auf die restlichen Gefäße versorgt. Eine genauere Analyse der operativen Technik der Myokardrevaskularisation wurde im Rahmen dieser Datenerhebung nicht durchgeführt, da dies nicht in die Fragestellung einbezogen wurde (vgl. Kapitel 1). In einer aktuellen Meta-Analyse zur chirurgischen Therapie ischämischer Mitralklappeninsuffizienz wurde dieser Aspekt im Hinblick auf das Resultat bei den Patienten ebenfalls nicht weiter analysiert [Virk et. al., 2015]. Heute zeigt sich im klinischen Alltag auch noch die Tendenz, bei Patienten mit hochgradig reduzierter Herzfunktion und häufig deutlich dilatiertes LV eher ein Venen als zweites Graft zu verwenden.

5.4.3 Chirurgische Therapie der Mitralklappe

Die chirurgische Therapie der Mitralklappe erfolgte nach dem Konzept des ‚Downsizing‘ (vgl. Kapitel 2.5.2.1). Nach eingehender Analyse der Segel sowie der Ringverhältnisse und nach dem Ausmessen der Abstände wird die Reduktion des Mitralklappenrings in Abhängigkeit des ‚normalisierten‘ Ringdiameters und der Länge des anterioren Mitralklappensegels beim Vorliegen einer Typ-3b-Pathologie der Mitralklappe vorgenommen [Carpentier, 1983]. Über 50 % der Patienten haben, unabhängig von ihrer präoperativen linksventrikulären Funktion, einen Ring von 28 mm

Durchmesser erhalten. Weitere 25 % der Patienten wurden mit einem 30 mm Ring versorgt (**Tabelle 10**). Bzgl. der verwendeten Ringgröße zur Rekonstruktion ergibt sich kein Unterschied zwischen den beobachteten Gruppen. Eine solche Größenverteilung findet sich z. B. auch bei der Analyse von Magne, bei der ebenfalls 68 % der Patienten einen Mitralklappenring in den Größen 26 oder 28 mm erhalten haben [Magne et. al., 2009]. Die Arbeitsgruppe der Cleveland-Clinic in Toronto hat in einer umfassenden Auswertung ebenfalls vergleichbare Ringgrößen beschrieben. Hier wurden bei 58 % der Patienten Ringe der Größen 26 bzw. 28 mm eingesetzt und weitere 21 % haben einen Ring der Größe 30 mm erhalten [Gillinov et. al., 2001].

Die Patienten der in dieser Arbeit dargelegten Studie bekamen einen rigiden Ring (IMR-ETlogix™- oder CE-Physio™-Ring). Insgesamt wurde der IMR-ETlogix™-Ring seltener implantiert, da dieser erst seit 2004 im UKE verwendet wird (vgl. Kapitel 4.2.2.3). Eine ausführliche wissenschaftliche Diskussion hinsichtlich der Vor- und Nachteile bei der Verwendung von flexiblen oder rigiden Anuloplastierungen zur MVR findet immer wieder statt.

Die dreidimensionale Anulusbewegung der Mitralklappe und die damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen bleiben bei flexiblen Ringen besser erhalten als bei rigiden [Roshanali et. al., 2012]. Zudem sind die Gradienten, insbesondere unter Belastung, niedriger. Allerdings ist die Anulusbewegung vor allem bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz bereits reduziert [Levack et. al., 2012] und mehrere Studien haben gezeigt, dass der Anteil der Patienten, die im Verlauf eine erneute Mitralklappeninsuffizienz entwickeln, unter Verwendung von flexiblen Ringen signifikant erhöht ist [Silberman et. al., 2009, Spoor et al., 2006, H. Kwon et. al., 2013, Roshanali et. al., 2012].

Auf die Verwendung von Sehnenfäden und die Einbeziehung des subvalvulären Halteapparates zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz [Fattouch et. al., 2009, Fattouch et. al., 2014, Girdauskas et. al., 2017] wurde in dieser Gruppe vollständig verzichtet. Allerdings scheint insbesondere der ‚dynamische‘ Ansatz des Sehnenfadenersatzes, der eine abschließende Einstellung der Koaptationshöhe der Mitralklappensegel unter Funktionstestung der Klappe zulässt, ein potenzieller Vorteil für die Patienten zu sein [Girdauskas et. al., 2017]. Trotzdem wird die Flexibilität des Mitralklappenanulus bei der Verwendung eines rigiden Rings zur Stabilisierung er-

heblich eingeschränkt [Roshanali et. al., 2012], wobei bei Anwendung einer Sehnenfadenplastik jedoch auf ein ‚Downsizing‘ verzichtet werden kann und größere Ringe für die Anuloplastie genutzt werden können.

Die Diskussion, ob ein Mitralklappenersatz bei Erhalt der subvalvulären Sehnen- und Papillarmuskelstrukturen eine sinnvolle Alternative für die Patienten sein kann, wird immer wieder geführt. In einer Meta-Analyse von 2014, die 2.508 Patientendaten umfasst, wird kein Vorteil der MVR ersichtlich [Dayan et. al., 2014]. Die Rate der Patienten, die eine erneute Mitralklappeninsuffizienz entwickeln, ist hier in der Gruppe, bei der eine Rekonstruktion durchgeführt wurde, signifikant höher. Allerdings konnten entsprechende Ergebnisse nur aus vier der zwölf insgesamt betrachteten Studien bezogen werden. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen der Erhalt des subvalvulären Mitralklappenapparats nicht beschrieben war oder bei weniger als 20 % der Patienten durchgeführt wurde (aus bei einem Mitralklappenersatz). Die Therapie der koronaren Herzerkrankung wird in dieser Meta-Analyse überhaupt nicht berücksichtigt. In der Arbeit von Mihaljevic spielte die Kombination aus Bypass-Operation und MVR eine positive Rolle für die postoperativen Ergebnisse bzgl. der Mitralklappeninsuffizienz und für die übrigen Resultate, die Mitralklappenanuloplastie allein scheint nicht ausreichend für langfristige klinische Ergebnisse [Mihaljevic et. al., 2007].

Ähnliche Daten können einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 entnommen werden, in der die perioperative Letalität und die Letalität im Follow-up nach Mitralklappenersatz als höher beschrieben werden, wobei jedoch nicht konsequent auf einen Erhalt des Mitralklappenapparats geachtet wurde [Vassileva et. al., 2011]. Eine prospektiv randomisierte Studie von 2014 [Acker et. al., 2014] konnte keinen relevanten Nachteil für den Ersatz bei Mitralklappeninsuffizienz und ischämischer Kardiomyopathie aufdecken. Als Vorteil konnte hingegen ein positives Langzeitergebnis bzgl. der Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf nach einem Mitralklappenersatz genannt werden.

5.5 Postoperative Ergebnisse

5.5.1 Klinische Patientendaten postoperativ

Der postoperative Verlauf der beobachteten Patienten in den ersten 30 Tagen weist im Vergleich der beiden Gruppen mit besserer bzw. schlechterer EF nur in wenigen

Punkten signifikante Unterschiede auf (**Tabelle 10**). Ein wesentlicher Unterschied besteht in der Notwendigkeit der Kreislaufaugmentation mittels IABP nach der Operation, die in Gruppe 2 signifikant höher ausfällt als in Gruppe (EF > 35 %: 8,2 %, EF ≤ 35 %: 25,6 %, P = 0.023). Die anderen Parameter, insbesondere die postoperative Behandlungszeit auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus insgesamt sowie die Raten an Rethorakotomien, sind nicht abhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und gleichzeitig vergleichbar mit den Daten, die in Fachliteratur veröffentlicht wurden (**Tabelle 10**). Geidel nennt eine durchschnittliche Verweildauer von fünf Tagen auf der Intensivstation und dreizehn Tagen im Krankenhaus infolge der Operation. Eine Unterstützung mittels IABP sei bei 9 % der Patienten notwendig gewesen und keiner der Patienten hatte eine Rethorakotomie oder Wundinfektion [Geidel et. al., 2007]. In der Analyse von Mihaljevic et al. waren bei 11 % der Patienten, die ausschließlich myokardrevaskularisiert wurden, und bei 9,3 % der Patienten, bei denen ein kombinierter Eingriff (ACB und MVR) vorgenommen wurde, eine postoperative Kreislaufunterstützung mittels IABP notwendig. Diese Gruppen waren mittels Propensity-Score gematched [Mihaljevic et al., 2007] und unterschieden sich nicht signifikant bzgl. der perioperativen Behandlungszeiten. Die Patienten waren durchschnittlich 1,5 bzw. 2 Tage lang auf der Intensivstation und 7 bzw. 8 Tage in postoperativer Behandlung (ACB bzw. ACB und MVR, P = n.s., [Mihaljevic et. al., 2007]). Eine andere Studie zum Vergleich rigider und flexibler Ringe zeigt ebenfalls Behandlungszeiten von im Durchschnitt 2,6 Tagen auf der Intensivstation und 7,8 Tagen im Krankenhaus postoperativ auf. Sonstige postoperative Komplikationen, wie eine Rethorakotomie, waren ebenfalls als niedrig eingeschätzt [Spoor et. al., 2006].

Eine Studiengruppe zeigte ebenso, dass der Anteil der Patienten, bei denen postoperativ eine Komplikation auftrat, in der Gruppe, die mit einem kombinierten Eingriff behandelt wurde, niedriger war als in der Gruppe, die nur operativ myokardrevaskularisiert wurde. Diese Patienten hatten eine EF < 50 %. Ein Low-Cardiac-Output kam bei 6,3 % bzw. 42,3 % der Patienten vor, auch Vorhofflimmern (6,3 % bzw. 38,5 %) und respiratorische Komplikationen (18,8 % bzw. 34,6 %) waren in der isolierten ACB-Gruppe signifikant häufiger als in der Gruppe der Patienten, die ACB und MVR kombiniert erhalten hatten [Sá et. al., 2013].

Die Subgruppenanalyse für die operierten Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz aus dem STICH-Trail (91 Patienten), die mit oder ohne MVR operativ myokardrevaskularisiert wurden, zeigt für die Patienten mit kombiniertem Eingriff eine verlängerte Behandlungszeit auf der Intensivstation (102 Stunden) und im Krankenhaus (11 Tage). 33 % dieser Patienten wurden mittels IABP behandelt und 67 % benötigten Inotropika zur Kreislauftherapie nach der Operation (Deja et al., 2012).

5.5.2 Postoperative echokardiographische Daten

5.5.2.1 Mitralklappenbefunde der postoperativer Echokardiographie

Die retrospektiv ausgewerteten echokardiographischen Befunde stammen aus den Kontrolluntersuchungen, die vor der Entlassung der Patienten durchgeführt wurden. Keiner der Patienten hatte bei Entlassung eine höhergradige Mitralklappeninsuffizienz. Keine bzw. eine leichte Mitralklappeninsuffizienz wurde in beiden Gruppen bei fast allen Patienten erreicht (**Tabelle 10**). Dies ist ein besseres Resultat als bei vielen vergleichbaren Arbeiten, die im Zusammenhang mit dieser Studie einbezogen wurden.

Bei Mihaljevic wird keine bzw. eine geringe Mitralklappeninsuffizienz nach MVR und operativer Myokardrevaskularisation bei 86 % der Patienten dokumentiert [Mihaljevic et. al., 2007].

In den echokardiographischen Daten der Studie von Kron wird für den Zeitpunkt der Verlegung aus dem Operationssaal für alle Patienten eine „mild or less“ Insuffizienz der Mitralklappe beschrieben. Allerdings hatten 6 der 116 untersuchten Patienten nach schlechtem Ergebnis der primären Rekonstruktion bereits intraoperativ einen Mitralklappenersatz erhalten. Im frühen postoperativen Verlauf der überlebenden Patienten bis zum 30. Tag benennt diese Arbeitsgruppe allerdings einen Anteil von 24,8 % an Patienten, die bereits erneut eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz entwickelt hatten, und einen Anteil von 3 %, bei denen eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz vorlag [Kron et al., 2015].

Der Vergleich des Einsatzes von flexiblen und rigiden Ringen bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zeigt bei der Auswertung der intraoperativen echokardiographischen Befunde für beide Gruppen ein positives Ergebnis von einer Mitralklappeninsuffizienz 0-I bei allen Patienten (Silberman et al., 2009). Dieses Ergebnis entspricht dem Ziel, das durch jede Rekonstruktion angestrebt werden muss und

auch erreichbar ist. Eine mittel- oder sogar höhergradige Mitralklappeninsuffizienz sollte bei einer chirurgischen Rekonstruktion der Mitralklappe nicht akzeptiert werden. Trotz der nicht immer optimalen Ergebnisse bei Verwendung des MitraClips ist dieser für Patienten mit hohem Operationsrisiko prädestiniert und dient der Verbesserung der NYHA-Klasse [Lenard Conradi et. al., 2013].

5.5.2.2 LV-Funktion postoperativer Echokardiographie

Die Auswertung der linksventrikulären Funktion im Rahmen der postoperativen echokardiographischen Kontrolle erfolgt in der Regel nicht. Die meisten Studien geben entsprechende Ergebnisse erst für einen Zeitpunkt von sechs Monaten nach der Operation und für den weiteren Verlauf an [Dayan et. al., 2014]. Dies erscheint zunächst logisch, da ein schnelles Remodeling des linken Ventrikels innerhalb von wenigen Tagen nach einer Herzoperation nicht zu erwarten ist. Trotzdem werden die in dieser Studie erhobenen Werte als relevant beurteilt, da es bei den Patienten zu einer Verschlechterung dieser Funktion kommen kann und bei einem Teil der Patienten auch eine solche Verschlechterung eintritt (**Abbildung 23**). Zudem ist ebenfalls eine schnelle Verbesserung der LV-Funktion möglich, da sich das Schlagvolumen durch die fehlende Mitralklappeninsuffizienz infolge der Rekonstruktion der Mitralklappe verbessert.

Zu diesem Kontext gibt es ähnliche Daten von Sá, bei dem sich ebenfalls schon früh postoperativ eine deutliche Verbesserung der LV-Funktion zeigte, die nach kombiniertem Eingriff (ACB und MVR) signifikant besser war als nach isoliertem ACB ($8,9 \pm 2,4 \%$ bzw. $4,3 \pm 1,2 \%$, $P < 0.001$) [Sá et. al., 2013].

Die Daten, die retrospektiv aus den klinischen Nachuntersuchungen vor Entlassung der Patienten entnommen wurden, sind jedoch auch kritisch zu bewerten, da in diesen Nachuntersuchungen keine standardisierte Analyse der linksventrikulären Funktion stattgefunden hat, sondern die Funktion häufig ausschließlich visuell bewertet wurde.

5.5.3 Postoperative Letalität

Einen Überblick über die veröffentlichten Daten zur perioperativen Letalität nach operativer Myokardrevaskularisation und MVR bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz gibt die 2007 veröffentlichte Meta-Analyse. Die in der Studie am UKE nach dreißig Tagen erhobene perioperative Letalität ist in den beobachteten Gruppen

nicht signifikant unterschiedlich (EF > 35 %: 8,2 %, EF ≤ 35 %: 7,7 %, P = 0.514) und liegt gleichzeitig im Niveau der im Folgenden dargestellten Übersicht.

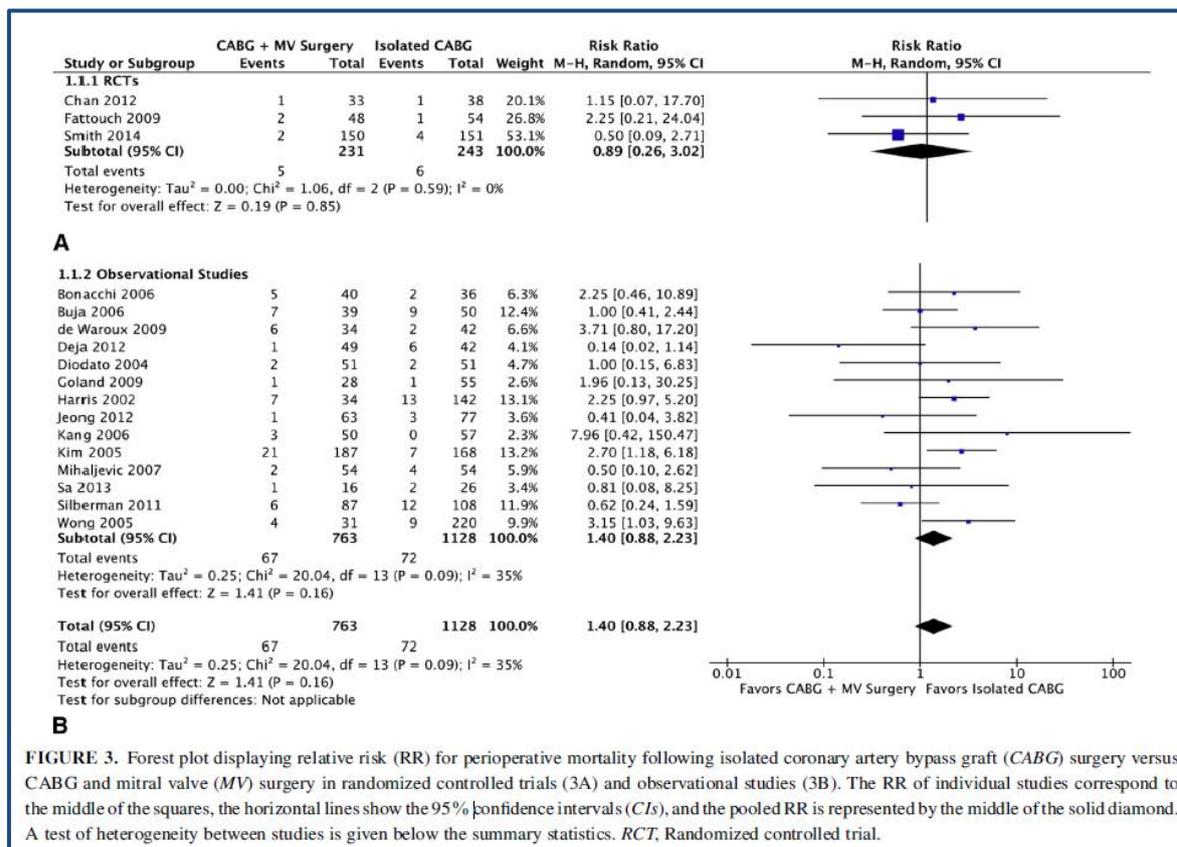


Abbildung 33: Meta-Analyse perioperativer Letalität bei ACB und MVR bzw. isolierter ACB [Sohaib A. Virk et. al., 2017]

In Abschnitt A wird die perioperative Letalität in randomisierten Kontrollstudien ausgewertet, in Abschnitt B die perioperative Letalität in Beobachtungsstudien zum Vergleich isolierter operativer Myokardrevaskularisation mit kombinierter MVR und Myokardrevaskularisation bei Patienten mit IMR verglichen (**Abbildung 33**).

Die Arbeitsgruppe aus Cleveland beschreibt eine erhöhte perioperative Letalität bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz, die nur operativ myokardrevaskularisiert wurden (7,4 %), im Vergleich zu den Patienten mit einer kombinierter Behandlung aus ACB und MVR (3,7 %). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant [Mihaljevic et. al., 2007]. Ähnlich stellen sich die Ergebnisse einer kleineren Studie mit nur 42 Patienten dar, in der die Letalität bei isolierter Myokardrevaskularisation bei einem Wert von 7,7 % liegt sowie bei operativer Myokardrevaskularisation und MVR bei einem Wert von 6,3 % (P = 0.79) [Sá et. al., 2013]. Einen deutlichen Vorteil bzgl. der perioperativen Letalität zeigt der STICH-Trail beim

Vergleich von isolierter Myokardrevaskularisation (14,3 %) mit kombinierter operativer Therapie aus MVR und Revaskularisation (2,0 %) [Deja et. al., 2012].

Eine Meta-Analyse zum Vergleich des Einsatzes von Mitralklappenersatz und -rekonstruktion bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz beschreibt für die Patienten, bei denen eine MVR vorgenommen wurde, eine bessere perioperative Letalität. Relevant ist in diesem Fall auch das Jahr der Operation, da sich die perioperative Letalität in den Studien, die Operationen nach 1998 einschließen, deutlich besser darstellt (**Abbildung 34**) [Dayan et al., 2014].

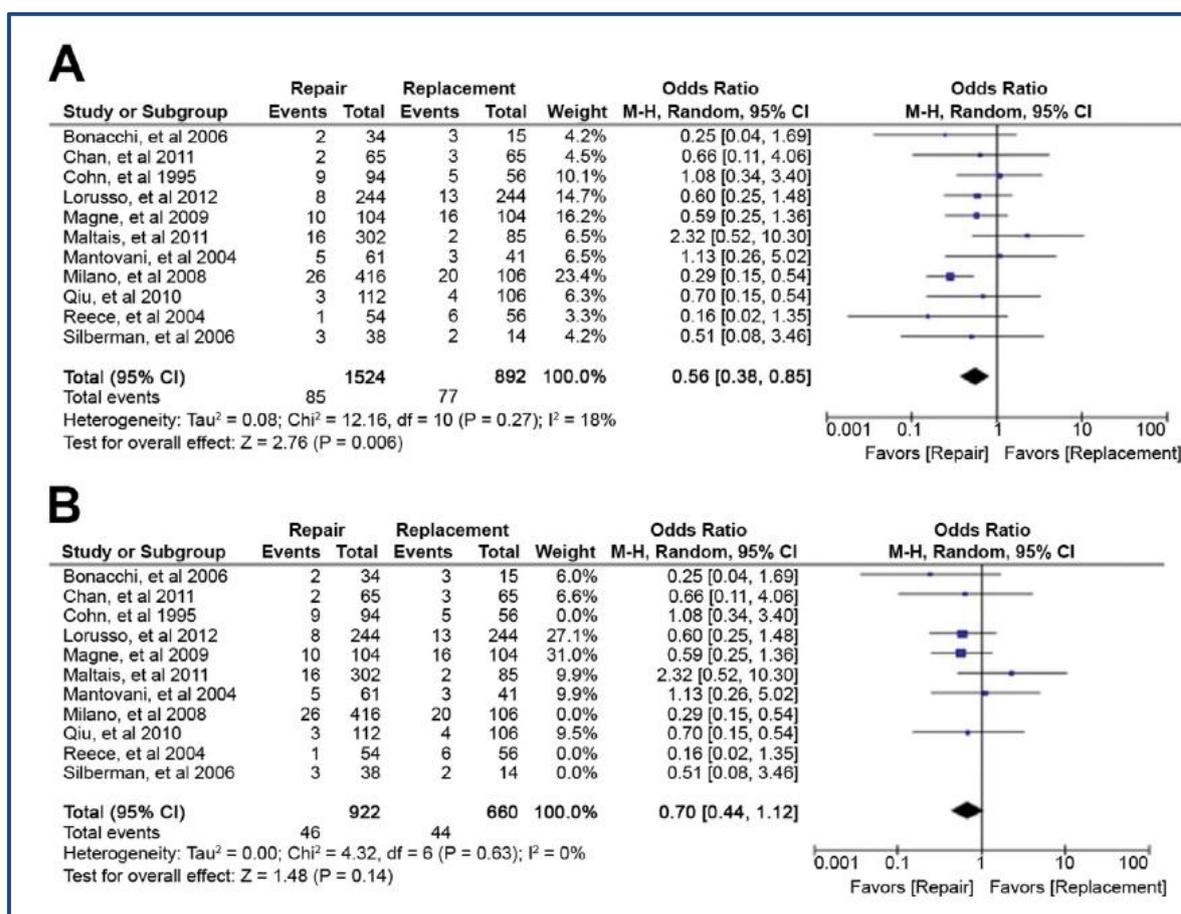


Abbildung 34: Meta-Analyse perioperativer Letalität bei MKE bzw. MVR im Falle von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz;
A: alle Patienten der einbezogenen Studien; B: Patienten, die nach 1998 operiert wurden [Dayan et. al., 2014]

Acker nennt für die postoperative Letalität nach dreißig Tagen einen Betrag von 1,6 % in der Rekonstruktionsgruppe (2 Todesfälle) und einen von 4,0 % in der Ersatzgruppe (5 Todesfälle). Nach 12 Monaten gibt es jedoch keinen signifikanten Unterschied bzgl. der kumulativen Mortalität zwischen der Rekonstruktions- und der Ersatzgruppe (Hazard Ratio, 0,79; 95% CI, 0,42 bis 1,47) [Acker et. al., 2014].

5.6 Follow-up

5.6.1 Klinische Patientendaten

Die NYHA-Klasse verbessert sich zwar bei Patienten beider Gruppen signifikant, allerdings nicht bei allen Patienten. Zudem lässt sich erkennen, dass eine schlechte NYHA-Klasse präoperativ einen Risikofaktor für das Überleben darstellt (vgl. Kapitel 4.3.5 und **Abbildung 21**). Ähnliche Befunde werden in Fachliteratur beschrieben, wobei in der Regel im weiteren Verlauf wieder deutlich mehr Patienten den NYHA-Gruppen III und IV zuzuordnen sind. [Mihaljevic et. al., 2007] kann hier als eindrückliches Beispiel dafür angeführt werden, dass die NYHA-Klasse bei den Patienten, die im Rahmen der operativen Therapie nur revaskularisiert wurden, eine schlechtere Belastbarkeit früher postoperativ erreichen [**Abbildung 35**].

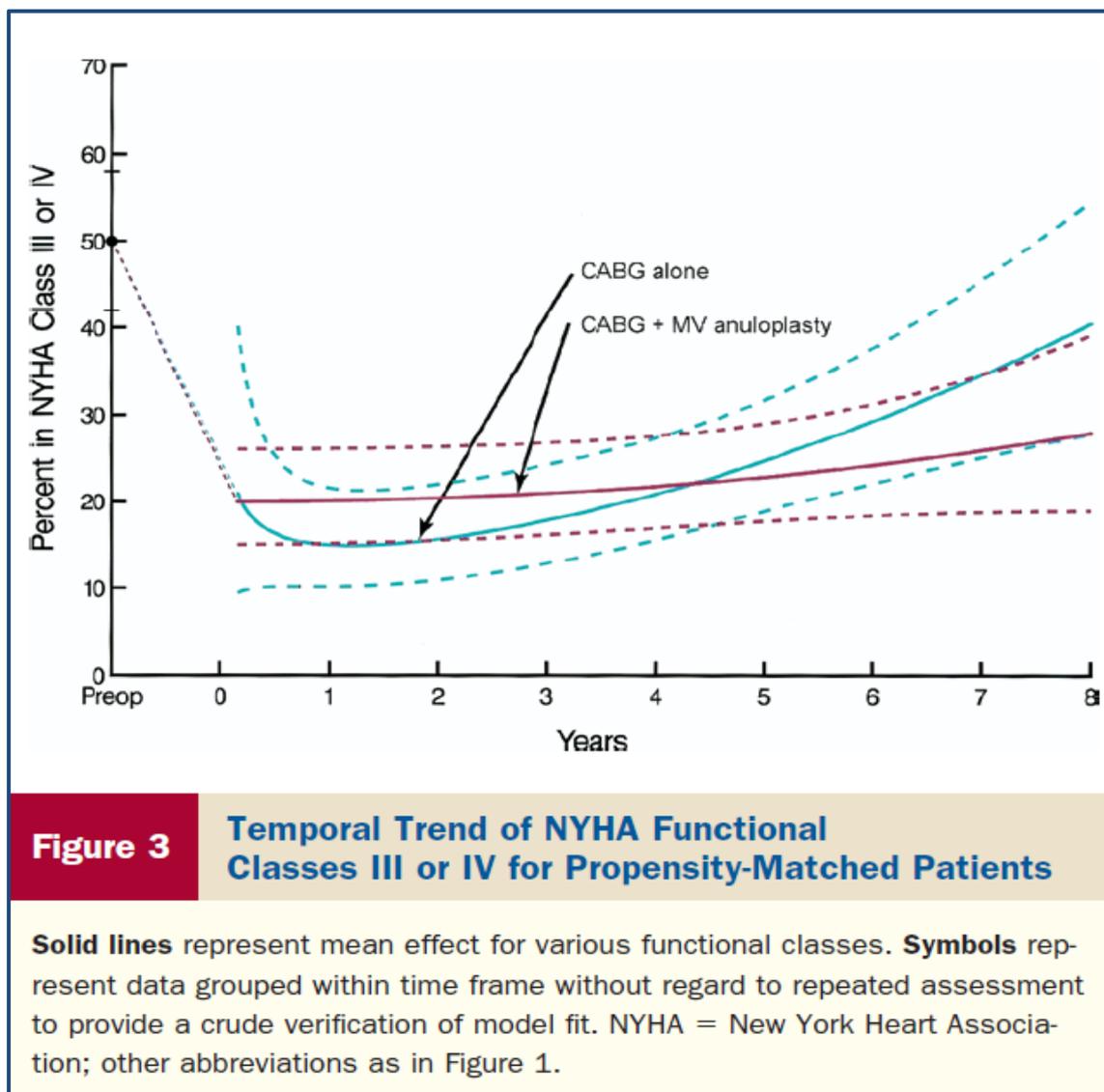


Abbildung 35: Zeitlicher Trend der NYHA-Funktionsklassen III oder IV [Mihaljevic et. al., 2007]

Der Anteil der Patienten, die in die NYHA-Klassen III und IV einzustufen sind, ist ein Jahr nach isolierter ACB bzw. nach MVR und ACB etwa gleich (10,3 % bzw. 7,9 %, $P = 0.52$) [Smith et. al., 2014]. Auch der Anteil der Patienten, die rehospitalisiert wurden, ist in den beiden Gruppen nicht verschieden (71,6 % bzw. 68,5 %, $P = 0.76$) [Smith et. al., 2014]. Interessant wäre in diesem Zusammenhang, wie viele Patienten trotz formal erfolgreicher Operation, d. h. keine relevante Mitralklappeninsuffizienz und erfolgreiche Revaskularisation, dann doch klinisch mit einem schlechten Belastungszustand verbleiben. Diese Frage kann allerdings im Rahmen dieser Arbeit bzw. mit den in der Studie erhobenen Daten nicht beantwortet werden.

5.6.2 Echokardiographische Daten im Follow-up

5.6.2.1 Mitralklappenbefunde in der Follow-up-Echokardiographie

Die echokardiographischen Befunde der im Rahmen der Studie beobachteten Patientengruppen waren im Follow-up stabil. Insbesondere der Anteil der Patienten mit höhergradigen Mitralklappeninsuffizienzen ist im weiteren Verlauf nicht wesentlich angestiegen (**Abbildung 22**). Weiterhin lässt sich feststellen, dass die Gruppe mit hochgradig reduzierter LV-Funktion ($EF \leq 35\%$) nach der Operation ebenso stabile Befunde hinsichtlich der Mitralklappeninsuffizienz aufweist wie die Gruppe mit $EF > 35\%$. In beiden Gruppen liegt der Anteil der Patienten mit fehlender oder geringer Mitralklappeninsuffizienz bei über 80 %. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass nur bei den überlebenden Patienten echokardiographische Verlaufskontrollen durchgeführt wurden, weshalb nicht berücksichtigt ist, wie die Verlaufskontrollen der Patienten ausfielen, die nach der Entlassung verstorben sind.

Vergleichbare Beobachtungen werden auch in anderen Studien beschrieben. Beim Vergleich von Patientengruppen mit ischämischer Kardiomyopathie ($EF 40\%$) und präoperativ moderater Mitralklappeninsuffizienz kam es nach isolierter Myokardrevaskularisation bei 31 % und nach Kombinationseingriff (MVR und ACB) nur bei 11,2 % der Patienten ($P < 0.001$) zu einer erneuten Mitralklappeninsuffizienz III° und IV° [Smith et. al., 2014]. Eine Folgestudie von Smith, nun mit zwei Jahren Outcome, legt dar, dass die MVR eine dauerhaftere Korrektur der Mitralinsuffizienz darstellt (32,3 % bei ausschließlicher ACB, 11,2 % bei MVR und ACB, $P < 0.001$), die neurologischen Ereignisse und supraventrikulären Arrhythmien jedoch häufiger in der mithilfe des kombinierten Verfahrens behandelten Patientengruppe auftreten

[Michler et. al., 2016]. Patienten, die präoperativ eine Mitralklappeninsuffizienz größer II° aufweisen, zeigen in 25 % der Fälle nach 18 weiteren Monaten ohne durchgeführte MVR eine Mitralklappeninsuffizienz \geq III°, wenn die Mitralklappeninsuffizienz nicht mitbehandelt wurde [Campwala et. al., 2006]. Als Risikofaktoren gelten in dieser Studie die fehlende Beta-Blocker-Therapie, ein Linksschenkelblock im EKG sowie die fehlende Myokardrevaskularisation der Seitenwand.

Kron et al. konnten durch eine prospektive Studie Risikofaktoren für das Wiederauftreten einer Mitralklappeninsuffizienz bestimmen, wobei sie gleichzeitig herausfanden, dass die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz behandelbar ist. Patienten, die nach 6 Monaten eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen, zeigten in der Untersuchung nach einem Jahr nur noch eine leichte Mitralklappeninsuffizienz [Kron et. al., 2015]. Die Verlaufskontrollen der Patienten zeigen somit hinsichtlich der Mitralklappeninsuffizienz Befunde, die den echokardiographischen Ergebnissen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie entsprechen (**Abbildung 36**). Die Kron-Studie soll noch bis zu einem Follow-up nach fünf Jahren verlängert werden.

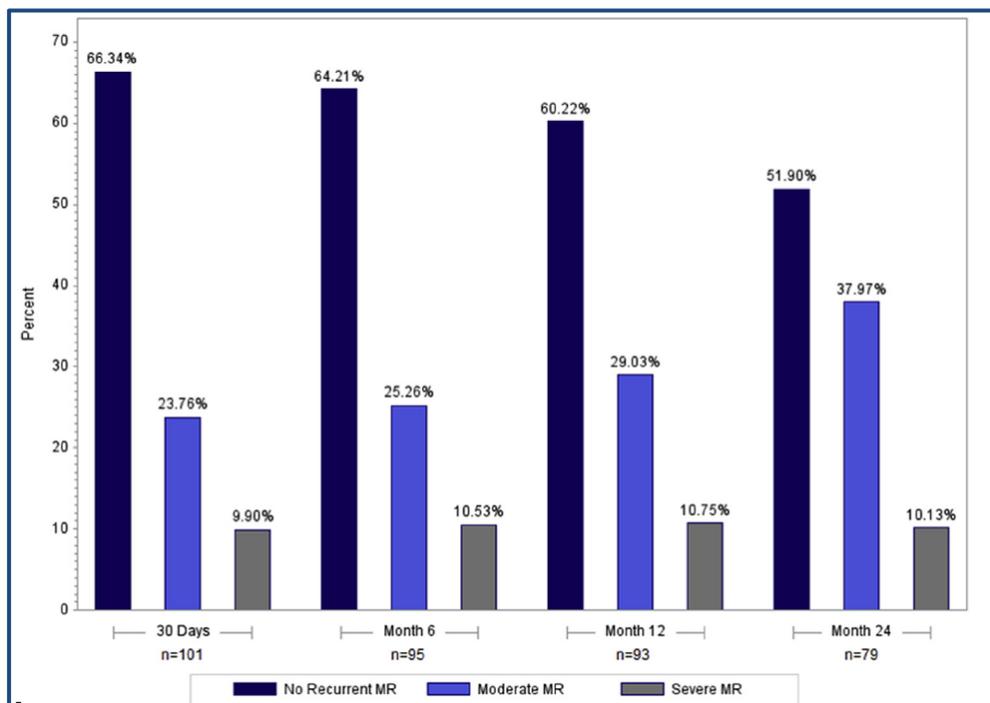


Abbildung 36: Anteil der erneuten Mitralklappeninsuffizienz in unterschiedlichen Zeitintervallen nach der Rekonstruktion aufgrund von ischämischer Mitralklappeninsuffizienz [Kron et. al., 2015]

Langzeitdaten, z. B. aus der bereits genannten Studie von Mihaljevic et al., haben gezeigt, dass in der Patientengruppe, die mittels isolierter operativer Myokardrevaskularisation behandelt wurde, frühzeitig erneut eine Mitralklappeninsuffizienz auftritt, wobei der Anteil der Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz deutlich erhöht ist [Mihaljevic et. al., 2007].

In Bezug auf die Verwendung unterschiedlicher, flexibler bzw. rigider Ringe wird deutlich, dass nicht nur der Ringtyp ein Risiko für das Wiederauftreten von Mitralklappeninsuffizienzen darstellt,

Hinsichtlich des erneuten Auftretens einer Mitralklappeninsuffizienz nach erfolgter MVR lassen sich einige Studienergebnisse anführen, die für diese Hochrisikogruppe auch einen Ersatz der Mitralklappe als Therapieoption nennen, wobei der Erhalt des Mitralklappensehnenfadenapparats wesentlich ist. Die prospektiv randomisierte Studie, in der der Ersatz der Mitralklappe mit der Rekonstruktion verglichen wurde, zeigt im Ein-Jahres-Follow-up einen signifikanten Unterschied bzgl. des erneuten Auftretens einer Mitralklappeninsuffizienz. Nach Rekonstruktion der Mitralklappe wiesen 32,6 %, nach Mitralklappenersatz 2,3 % der Patienten ($P < 0.0001$) eine erneute relevante Mitralklappeninsuffizienz auf. Als Risikofaktor hierfür wurde das fehlende linksventrikuläre Remodeling in dieser Patientengruppe benannt [Acker et. al., 2014].

In vielen der Studien lässt sich jedoch nicht nachweisen, dass das vermehrte Auftreten von höhergradigen Mitralklappeninsuffizienzen im postoperativen Verlauf auch dann mit einer erhöhten Letalität verbunden ist, wenn die Mitralklappeninsuffizienz nicht mitbehandelt wird [Smith et. al., 2014, Mihaljevic et. al., 2007] (vgl. Kapitel 5.8).

5.6.2.2 LV-Funktion in der Follow-up-Echokardiographie

Das Follow-up der hier vorgestellten Studie zeigt eine Stabilisierung der Linksherzfunktion infolge der Operation. Nur bei einem kleinen Anteil der Patienten aus der Gruppe mit besserer linksventrikulärer Funktion ($EF > 35\%$, Gruppe 1) verschlechtern sich die Werte während des Follow-up-Zeitraums. Für die Patienten der Gruppe 2 (präoperative $EF \leq 35\%$) gilt, dass der Anteil der Patienten, die postoperativ eine bessere EF als 35 % aufweisen, in demselben Zeitraum zunimmt (**Abbildung 23**). Inwieweit dies der konsequenten vollständigen Myokardrevaskularisation oder der ebenfalls stabilen Mitralklappenfunktion geschuldet ist, kann nicht beurteilt werden. Allerdings ist davon auszugehen, dass beide Faktoren sich wechselseitig positiv beeinflussen. Bei Campwala gilt die Veränderung der linksventrikulären Geometrie, insbesondere der Seiten-/Hinterwand, durch fehlende Myokardrevaskularisation, Linksschenkelblock oder spontane Verschlechterung in diesem Wandabschnitt mit Zunahme der Größe des linken Ventrikels als wesentlicher Pathomechanismus, der

zu einem Auftreten einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten nach operativer Myokardrevaskularisation führt [Campwala et. al., 2006]. Dieser Mechanismus ist jedoch durch entsprechende medikamentöse Behandlung im Sinne einer Herzinsuffizienztherapie positiv zu beeinflussen.

5.6.2.3 Stressechokardiographie im Follow-up

Die fahrradergometrische Untersuchung der Patienten konnte bei etwa der Hälfte der Patienten beider Gruppen bis zu einem Belastungsniveau von 100 Watt durchgeführt werden (vgl. Kapitel 4.3.6.1). Die Rekonstruktionsergebnisse der Mitralklappe blieben unter Belastung stabil und waren auch in funktioneller Hinsicht als positiv zu bewerten, sowohl bzgl. der Regurgitation über die Mitralklappe als auch bzgl. der Stenosekomponente (**Tabelle 17**). Keiner der Patienten klagte bei der Untersuchung über Angina pectoris, jedoch waren viele Patienten aufgrund von muskulärer Erschöpfung nicht in der Lage, ein höheres Belastungsniveau zu erreichen.

In Fachliteratur werden nur wenige Studien vorgestellt, die unter ähnlichen Untersuchungsbedingungen durchgeführt wurden. In einer Arbeit aus den Niederlanden wurde die Untersuchung unterschiedlicher Belastungsniveaus mithilfe der Fahrradergometrie bei asymptomatischen Patienten nach erfolgter MVR vorgenommen und währenddessen wurden verschiedene Parameter gemessen, bzw. der systolische PAP-Druck und Δp mean MV [Jansen et. al., 2018].

5.7 Lebensqualität (EQ-5D-Bogen)

Die Arbeitsgruppe von Smith konnte durch ihre Nachuntersuchung belegen, dass sich der EQ-5D-Score der untersuchten Gruppen (isolierter ACB bzw. ACB und MVR bei Kardiomyopathie und moderater Mitralklappeninsuffizienz) ein Jahr nach der Operation nicht unterscheidet. Dieser wurde in beiden Gruppen von den Patienten mit 75 angegeben ($P = 0.93$) [Smith et. al., 2014], was sich mit den Befunden der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie deckt. Obwohl bei dieser die präoperativen Daten retrospektiv bei den Patienten erhoben wurden, zeigt sich ein signifikanter Unterschied des Ausgangswerts. Dieser liegt bei den Patienten der Gruppe 1 bei 42 ± 27 , bei den Patienten der Gruppe 2 bei 29 ± 23 . Die postoperative Selbsteinschätzung der Patienten mithilfe der EQ-5D-Skala zeigt, entsprechend dem gleich guten Belastungsniveau der Patienten in beiden Gruppen und der dazu

passenden deutlichen Verbesserung der NYHA-Klasse sowie der LV-Funktion, einen nahezu gleichen Wert (EF > 35 %: 75 ± 16 , EF \leq 35 %: 78 ± 18). Dieser Befund passt zu der fahrradergometrischen Nachuntersuchung, während der die Patienten beider Gruppen zu etwa 50 % eine Belastung von 100 Watt erreicht haben (**Tabelle 17**).

In beiden Gruppen liegt nur bei einem Anteil von unter 10 % eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zum präoperativen Zustand vor (**Abbildung 26**). Dies ist im Hinblick auf den Schweregrad der Erkrankung als unerwartet positiver Befund zu bewerten, stimmt aber mit den Angaben überein, die die Patienten beider Gruppen bei der Abfrage der übrigen fünf Qualitäten (Beweglichkeit/Angst/Schmerzen/Sorgen/allgemeine Tätigkeiten) gemacht haben. Auch diese Qualitäten werden von den Patienten überwiegend als besser eingeschätzt (vgl. Kapitel 4.4.3). In der Literatur wird eine bessere NYHA-Funktionsklasse ebenfalls mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden [Goldstein et. al., 2016].

5.8 Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie ist deutlich reduziert. Dem STICH-Trail kann entnommen werden, dass die Gesamtlletalität der Patienten bei 40,5 % nach fünf Jahren medikamentöser Therapie liegt. Für die Patienten, die operativ revaskularisiert wurden, gilt eine Gesamtlletalität von 35,7 % ($P = 0.12$) [Carson et. al., 2013]. In der Gruppe der innerhalb dieses Zeitraums verstorbenen Patienten lag ein signifikant höherer Anteil an Mitralklappeninsuffizienz \geq III° vor (überlebende Patienten: 34 %, verstorbene Patienten: 42 %, $P = 0.003$).

Ischämische Kardiomyopathie mit stark reduzierter LV-Funktion führt weiterhin zu einer hohen langfristigen Mortalität. Hierbei ist bemerkenswert, dass kein signifikanter Unterschied in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zwischen Patienten mit EF > 35 % und EF \leq 35 % ($P = 0.514$) festgestellt wurde. Die Ergebnisse der STICH-Studie stimmen mit diesen Beobachtungen überein, da auch diese Forscher einen Trend zu einer geringeren Mortalität beobachtet haben, wenn die Mitralklappeninsuffizienz mit MVR und ACB behandelt wurde [Deja et. al., 2012]. Allerdings gibt es keinen Unterschied zwischen Patienten mit stark eingeschränkter LV-Funktion, die medikamentös therapiert wurden und solchen, die ausschließlich mit ACB behan-

delt wurden. Die Mortalität hängt allein mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zusammen und liegt zwischen 32 und 50% [Deja et. al., 2012, Velazquez et. al., 2011]. Derselbe Trend zur späten Mortalität kann in anderen Studien ausgemacht werden [Mihaljevic et. al., 2007, Fattouch et. al., 2009, Goldstein et. al., 2016].

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und schwerer Mitralklappeninsuffizienz profitieren ebenfalls von einer MVR (American Heart Association/American College of Cardiology and ESC guidelines) [Dickstein et al., 2008]. Derzeit wird daher die chirurgische Mitbehandlung mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen, diskutiert [Fattouch et. al., 2014]. Eine Studie von Robert et al. zeigt, dass die Kombinationstherapie aus ACB und MVR innerhalb von zwei Jahren zu keinem signifikant anderen linksventrikulären Reverse-Remodeling als die ausschließliche ACB-Operation führt. Die MVR liefert zwar eine dauerhaftere Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz, jedoch keine signifikante Verbesserung des Überlebens oder unerwünschter Ereignisse und ist gleichzeitig mit der Gefahr erhöhter neurologischer Ereignisse und supraventrikulärer Arrhythmien verbunden [Robert et. al., 2016].

Die Letalität ein Jahr nach der Operation wird in der Arbeit von Smith, die Patienten mit und ohne MVR bei operativer Myokardrevaskularisation und moderater Mitralklappeninsuffizienz (EF 40 %) untersucht hat, mit Werten von 7,3 % nach isolierter Myokardrevaskularisation und 6,7 % bei MVR und ACB ($P = 0.83$) angegeben [Smith et. al., 2014].

Die Langzeitergebnisse nach MVR und operativer Myokardrevaskularisation liegen nach isolierter Myokardrevaskularisation bei vielen Studien im gleichen Bereich. Eine postoperative höhergradige Mitralklappeninsuffizienz nach isolierter Operation hat keinen Einfluss auf das Überleben, wie die Arbeit von Mihaljevic et al. gezeigt hat [Mihaljevic et. al., 2007], in der bei der Analyse des 1-, 5- und 10-Jahresüberlebens keine Unterschiede zwischen den beobachteten Gruppen deutlich wurden.

Die Patienten der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie zeigen in Bezug auf ihre Gruppenzugehörigkeit keinen signifikanten Unterschied in der Letalität während der ersten fünf Jahre des Follow-ups (**Abbildung 20**). Insgesamt liegen die Werte für die Letalität im Rahmen der entsprechenden Werte in der Fachliteratur. Die Sterblichkeit bei ischämischer Kardiomyopathie und hochgradig reduzierter

linksventrikulärer Funktion ist somit, auch bei entsprechender Behandlung, höher als bei mancher Tumor-Erkrankung.

5.9 Risikoanalyse

Als Risikofaktoren für das postoperative Versterben der Patienten konnten durch die Studie eine höhere NYHA-Klasse sowie das Alter der Patienten identifiziert werden. Die hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion hat sich jedoch nicht als Risikofaktor herausgestellt. Ähnliches findet sich bei Kron et al., die im Jahr 2015 eine Studie veröffentlicht haben [Kron et. al., 2015], in der unter anderem ein NYHA-Stadium von III oder IV ein Risikofaktor genannt wird. Weiterhin werden als Risikofaktoren für das Wiederauftreten hochgradiger MI oder für den Tod eine basale Dyskinesie oder ein Aneurysma im Bereich des linken Ventrikels beschrieben [Kron et. al., 2015]. Eine solche Auswertung der echokardiographischen Daten ist durch die retrospektive Betrachtung der Befunde nicht durchzuführen. Schurr et al. bestätigten das erhöhte Alter als Risikofaktor für den perioperativen Tod nach MVR bei den von ihnen betrachteten Patienten mit ischämischer Mitralklappenrekonstruktion [Schurr et. al., 2010].

Eine Übersicht über die aktuelle Diskussion und über die Risikoanalyse sowohl bei der Therapieentscheidung zur operativen Myokardrevaskularisation und Mitralklappenpentherapie als auch bei der Entscheidung zwischen Rekonstruktion und Mitralklappenersatz unter Beachtung von Nebenerkrankungen gibt die Arbeit von Mick [Mick et. al., 2015]. In dieser wird der Versuch unternommen, die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Indikationsstellung zusammenzufassen.

5.10 Ausblick

Aufgrund der insgesamt hohen Letalität in beiden Gruppen muss trotz der dokumentierten Erfolge der Therapie, die für die überlebenden Patienten zudem mit einer subjektiven Verbesserung ihrer Lebensqualität und Leistungsfähigkeit einhergeht, auch über alternative Behandlungsmethoden gesprochen werden. Ziel weiterer Studien sollte es daher sein, die Patienten zu identifizieren, die von einem kausalen operativen Prozedere langfristig nicht profitieren, um diesen Patienten alternative Behandlungskonzepte anbieten zu können.

Allerdings zeigt sich auch bei der operativen Therapieplanung der Trend, dass insbesondere für Hochrisikopatienten ein Ersatz der Mitralklappe eine gute oder sogar bessere Alternative zur Rekonstruktion dieser sein kann, solange der Klappensehnenfadenapparat erhalten wird [Mick et. al., 2015, Fattouch et. al., 2014]. Dieser Trend spiegelt sich auch in den Richtlinien wider (ESC/EACTS 2017) [Baumgartner et. al., 2017]. Ein weiterer viel diskutierter und nicht zu unterschätzender Aspekt besteht darin, dass die chirurgische Erfahrung für das Ergebnis einer MVR wesentlich, bei einem Mitralklappenersatz aber weniger bedeutsam ist (Guidelines ESC/EACTS 2017) [Baumgartner et. al., 2017].

Darüber hinaus müssen aktuelle Entwicklungen im Bereich der Chirurgie der Mitralklappe berücksichtigt werden. Borger et al. [Borger et. al., 2006] haben hierzu schon im Jahr 2006 eine Übersichtsarbeit mit dem Titel ‚Chronic ischemic mitral regurgitation: Repair, Replace or Rethink‘ veröffentlicht, in der insbesondere die Weiterentwicklung des ‚Downsizing‘ mittels Mitralklappenring als Ansatz vorgestellt wird. Die von Kron et al. beschriebene [Kron et. al., 2002] und von Giradauskas weiterentwickelte Methode der Relokation des Papillarmuskels, die technisch unkompliziert und zudem reproduzierbar ist [Giradauskas et. al., 2017], wird zukünftig wahrscheinlich mehr Bedeutung finden. Andere chirurgische Methoden sind technisch zu aufwendig und liefern darüber hinaus nur dann zuverlässige Ergebnisse, wenn die Expertise des Operateurs nicht ausreichend ist.

Die interventionelle Therapie ischämischer Kardiomyopathie muss in diesem Zusammenhang ebenfalls Berücksichtigung finden. Eine Koronarstentimplantation stellt eine Alternative zur Behandlung der KHK dar und ein MitraClip® kann verwendet werden, um die Mitralklappeninsuffizienz zu verbessern. Die EVEREST-II-Studie hat die Behandlungsergebnisse einer Mitralklappeninsuffizienz Grad III und Grad IV durch MitraClip® und durch MVR verglichen. Nach fünf Jahren die kombinierte Rate für die Freiheit von Tod, Operation, oder Mitralklappeninsuffizienz Grad III oder Grad IV war nur 44,2 % bei MitraClip®, bei Mitralklappenrekonstruktion jedoch 64,3% [Feldman T et. al., 2015]. Somit erscheinen die Ergebnisse nach interventioneller Behandlung weniger vorteilhaft, obwohl die EVEREST-II-Studie im Gegensatz zu der am UKE durchgeführten Studie zeigte, dass alle Patienten eine EF ≥ 60 % aufwiesen. In diesem Zusammenhang ist auch die MATTERHORN-Studie zu nennen, die den MitraClip® mit der MVR bei Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, bei primär funktionaler Pathologie und reduzierter LV-

Funktion, vergleicht. Dieser Patientengruppe wird ein hohes Operationsrisiko zugeschrieben [Baldus, 2015].

Die Patienten brauchen selbstverständlich eine langfristige und konsequente Herzinsuffizienztherapie, die von engagierten Kardiologen aber auch Hausärzten betreut und motiviert werden muss.

Ein bedeutender und inzwischen standardisierter Schritt ist die kardiale Resynchronisation unter Verwendung eines CRT-Systems, durch die sich erstaunliche klinische Ergebnisse erreichen, falls die Patienten auf die Therapie ansprechen. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang die korrekte Selektion der Patienten. Patienten, die von dieser Therapie profitieren, weisen eine merkliche Reduktion ihrer Mitralklappeninsuffizienz sowie eine erhebliche Verbesserung im Langzeitüberleben bei deutlich besserer NYHA-Klasse auf [Van Bommel et. al., 2011]. Die Überlebensrate nach einem bzw. nach zwei Jahren betrug in der Patientengruppe, die vom CRT profitieren, 97 % bzw. 92 % gegenüber 88 % bzw. 67 % bei den Patienten, die keine Verbesserung ihrer kardialen Befunde unter CRT-Therapie zeigten ($P < 0.001$).

Eine konsequente Evaluation der Patienten, die sich nach operativer Therapie der ischämischen Kardiomyopathie klinisch nicht stabilisieren lassen, muss daher in Erwägung gezogen werden. In diesem Zusammenhang sollte der Schritt Richtung Assist-Therapie als letztem Therapiekonzept, insbesondere für Patienten, die eine hochgradig reduzierte Linksherzfunktion aufweisen, zumindest eine Option sein.

5.11 Einschränkungen

Zur Interpretation der durch die Studie erhobenen Daten sollten einige Punkte berücksichtigt werden. Zum einen wurde das Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit nicht beim Follow-up beurteilt. Die Progression der ischämischen Herzerkrankung kann für eine Abnahme der LV-Funktion in der postoperativen Periode verantwortlich sein. Zum anderen war die Anzahl der Patienten mit präoperativ besserer EF deutlich höher als die Anzahl der Patienten mit präoperativ stark reduzierter LV-Funktion.

Außerdem war es nicht möglich, die prä- und postoperativen echokardiographischen Befunde im Original zu nutzen. Hier musste eine Beschränkung auf die verschriftlichten echokardiographischen Befunde in den Patientenakten stattfinden, was die Datenqualität deutlich einschränkt.

Darüber hinaus bleibt anzumerken, dass keine Kontrollgruppen existierten, in denen die Patienten ausschließlich ACB erhielten oder in denen alternative Verfahren, wie die isolierte perkutane Koronarintervention oder der MitraClip®, angewendet wurden. Zudem hat sich die chirurgische Therapie in den letzten 10 Jahren, sowohl hinsichtlich der operativen Myokardrevaskularisation und der Verwendung von mehr arteriellen Grafts, als auch die chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz weiterentwickelt.

6 Zusammenfassung

Die kombinierte MVR und ACB-Operation bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz zeigt positive echokardiographische Ergebnisse sowie eine verbesserte EF und NYHA-Klassifikation beim Follow-up. In der hier durchgeführten Studie korreliert die präoperative LV-Funktion weder mit der frühen Mortalität noch mit dem langfristigen Überleben. Die MVR bietet ein zufriedenstellendes, stabiles funktionelles Ergebnis für die meisten Patienten, unabhängig von ihrer präoperativen LV-Funktion. Zukünftige Studien sind erforderlich, um angemessene Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit mittelgradiger Mitralklappeninsuffizienz zu erforschen. Sollte bei Patienten nach einer Operation klinisch keine wesentliche Verbesserung zu erkennen sein, muss eine konsequente Erweiterung der Therapie unter Ausschöpfung aller medikamentösen und interventionellen Behandlungsmöglichkeiten bis hin zur Kunstherztherapie in Erwägung gezogen werden.

Die Patienten, die sich deutlich stabilisieren und überleben, profitieren auf einem verbesserten Belastungsniveau auch langfristig vom operativen Vorgehen der Myokardrevaskularisation und Mitralklappenrekonstruktion.

7 Abstract

Combined mitral valve reconstruction (MVR) and aorto-coronary bypass surgery in patients with ischaemic mitral valve insufficiency has shown positive results in echocardiography examination, improved ejection fraction, and improved NYHA classification on follow-up. In this study, pre-operative left-ventricular function did not correlate with either early mortality or long-term survival. MVR offers a satisfactory, stable and functional result for most patients, independently of their pre-operative left-ventricular function. Further studies are needed in the future to research into appropriate treatment options for patients with middle-grade mitral value insufficiency. If patients do not exhibit any significant clinical signs of improvement following surgery, treatment must be carefully expanded, exploring all medication-based and surgical treatment options, up to and including consideration of an artificial valve replacement.

Patients showing significantly improved stability and who survive even profit from the procedure of myocardial vascularisation and mitral valve reconstruction over the long term due to an improved ability to cope with physical load.

8 Abkürzungsverzeichnis

AATS	The American Association for Thoracic Surgery
ACB	Aortocoronarer Bypass
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AVR	Aortic valve replacement
CABG	Coronary artery bypass graft
COR	Class of recommendation
CPB	Kardiopulmonalen Bypass
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ESV	Endsystolisches Volumen
GDMT	Goal-directed medical therapy
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IBM	International Business Machines Corporation
ICU	Intensive Care Unit
IMR	Ischemische Mitralklappe Regurgitation
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAV	Linksatriales Volumen
LOE	Levels of evidence
LV	Linker Ventrikel
EF	Ejektionsfraktion
LVPW	Linksventrikuläre Hinterwand

MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
MV	Mitral valve
MVR	Mitral valve repair
NYHA	New-York-Heart-Association-Klasse
OPCAB	Off-Pump-Coronar-Artery-Bypass
PCI	Perkutane koronare Intervention
PHT	Pulmonaler Hypertonus
sPAP	Systolic pulmonary artery pressure
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Δp_{Mean}	Mittlerer Druckgradient
Δp_{Peak}	Spitzendruckgradient

9 Literaturverzeichnis

- Framingham Heart Study, 2016. *Framingham Heart Study*. [Online] Available at: <https://www.framinghamheartstudy.org/> [Accessed 16 Oktober 2016].
- Acker et al., 2014. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, p. 370:23-32.
- Adams et al., 2006. Current concepts in mitral valve repair for degenerative disease. *Heart Failure Reviews*, pp. 11:241-257, DOI 10.1007/s10741-006-0103-7.
- Alfieri, D., 2011. Alfieri stitch and its impact on mitral clip. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 1 June, p. 807–808.
- Arsalan, W., 2017. Interventioneller Mitralklappenersatz. *Kliniker*, pp. 46(04): 154-158.
- Baldus, R., 2015. A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral valve reconstruction for advanced insufficiency of functional or ischemic mitral regurgitation (MATTERHORN). *ClinicalTrials.gov*, Feb, p. NCT02371512.
- Baumgartner et al., 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, pp. 38, 2739–2791.
- Benedetto U et al., 2009. Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, pp. 10: 109-114.
- Beyersdorf et al., 2015. Special considerations in mitral valve repair during aortic root surgery. *Annals of cardiothoracic Surgery*, September, pp. Vol 4, No 5.
- Boekstegers et al., 2013. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe*, 15 März, p. 7:91–104.
- Boekstegers, 2013. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologe*, p. 7:91–104 .
- Bonow et al., 1998. ACC/AHA PRACTICE Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*, 3 November, pp. 98:1949-1984.
- Bonow et al., 2006. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*, 31 July, pp. 114:e84-e231.
- Borger et al., 2006. Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replace or Rethink?. *The Annals of Thoracic Surgery*, p. 81: 1153–1161.
- Böttcher, W., 2006. Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, December, pp. Volume 20, Issue 6, pp 248–260.

- Buck, 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 4:3–51, pp. DOI 10.1007/s11789-009-0051-6.
- Campwala et al., 2006. MR progression following isolated coronary artery bypass surgery: frequency, risk factors, and potential prevention strategies. *Euro J Cardiothorac Surg*, p. 29: 348.
- Carpentier et al., 1980. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, pp. 79(3):338-348.
- Carpentier, 1983. Cardiac valve surgery – the “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg*, p. 86:323 .
- Carson et al., 2013. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail*, Oct, pp. 1(5):400-8.
- Casselmann et al., 2003. Mitral Valve Surgery Can Now Routinely Be Performed Endoscopically. *Circulation*, 11 September, pp. 108:II-48-II-54.
- Chan et al., 2012. Coronary Artery Bypass Surgery With or Without Mitral Valve Annuloplasty in Moderate Functional Ischemic Mitral Regurgitation: Final Results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) Trial. *Circulation*, p. 126: 2502–2510.
- Cutler, L., 1923. Cardiomy and Valvulotomy for Mitral Stenosis; Experimental Observations and Clinical Notes Concerning an Operated Case with Recovery. *Boston Med Surg J*, 28 June, pp. 188:1023-1027.
- Dayan et al., 2014. Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, pp. 97: 758-765.
- Deja et al., 2012. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, pp. 125: 2639-2648.
- Department of Cardiovascular Surgery | The Mount Sinai Hospital, 2006. *Mitral Valve Repair Center*. [Online] Available at: <https://www.mitralvalverepair.org/content/view/58/>[Accessed 16.10.2017 Oktober 2016].
- Dickstein et al., 2008. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail*, Oct, pp. 10(10):933-89.
- Doenst, 2004. Ventrikelrekonstruktion bei ischämischer Kardiomyopathie. *Ärzteblatt*, 27 Februar, pp. A570-A576.
- Dolgin, M., 1994. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. s.l.:Lippincott Williams and Wilkins; Auflage: 9.

- Elmistekawy et al., 2013. Ischemic mitral regurgitation. *Current Opinion in Cardiology*, p. 28: 661–665 .
- EQ-5D, 1995. *euroqol*. [Online] Available at: <http://www.euroqol.org/> [Accessed 2006].
- Fann et al., 2004. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation*, pp. 110(8):988-93.
- Fattouch et al., 2009. Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: A randomized trial.. *J Thorac Cardvasc Surg*, 2009, pp. 138: 278-285.
- Fattouch et al., 2014. Speziale G. Surgical management of moderate ischemic mitral valve regurgitation: Where do we stand?. *World J Cardiol*, pp. 6: 1218-1222.
- Feldman T et al., 2015. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, pp. 66: 2844-2854.
- Filsoufi et al., 2007. Remodeling Annuloplasty Using a Prosthetic Ring Designed for Correcting Type-IIIb Ischemic Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol*, pp. 60:1151-8 - Vol. 60 Num.11.
- Filsoufi, 2006. Physiologic basis for the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation. *Am Heart Hosp J*, p. 4: 261–268.
- Filsoufi & Carpentier, 2007. Degenerative mitral valve disease, Principles of Reconstructive Surgery in Degenerative Mitral Valve Disease. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Summer, pp. Volume 19, Issue 2, Pages 103-110.
- Gammie et al., 2009. Trends in Mitral Valve Surgery in the United States: Results From The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *The Annals of Thoracic Surgery*, May.
- Geidel et al., 2007. Changes of myocardial function after combined coronary revascularization and mitral valve downsizing in patients with ischemic mitral regurgitation and advanced cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg*, pp. 55: 1-6.
- Gillinov et al., 2001. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery*, December.
- Gillinov et al., 2001. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation?. *Surgery for Acquired Cardiovascular Disease*, December, pp. 122:1125-41.

- Girdauskas et al., 2017. Minimally Invasive Mitral Valve Annuloplasty With Realignment of Both Papillary Muscles for Correction of Type IIIb Functional Mitral Regurgitation. *Innovations (Phila)*, Sep/Oct, pp. 12(5):329-332.
- Goldstein et al., 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, pp. 374: 344-353.
- H. Kwon et al., 2013. Recurrence of mitral regurgitation after partial versus complete mitral valve ring annuloplasty for functional mitral regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, September, pp. 146:616-22.
- Haverich, Z., 2010.. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. 3. Auflage ed. Berlin: Springer Verlag.
- Herz-Lungen-Maschine, 2017. *Herz-Lungen-Maschine*. [Online] Available at: <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/kardiotechnik/kardioplegie/plegie-nach-calafiore>[Accessed 14 April 2017].
- Hillis et al., 2012. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, pp. 143(1):4-34.
- Kappetein et al., 2006. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 20 January, p. 486—491.
- Kastrati et al., 2014. Kurzfassung der "ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization". *European Heart Journal*.
- Kron et al., 2002. Surgical Relocation of the Posterior Papillary. *Ann Thorac Surg*, p. 74:600–1.
- Kron et al., 2015. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, pp. 149: 752-761.
- Kron et al., 2016. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, April, pp. Volume 151, Issue 4, Pages 940–956.
- Kron et al., 2017. 2016 update to The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, May, pp. 1076-1079.
- Lang et al., 2006. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*, p. 7: 79–108.

- Lenard Conradi et al., 2013. Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: comparison of patient characteristics and clinical outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 10 February, p. 490–496.
- Levack et al., 2012. 3D-Echocardiographic Analysis of Mitral Annular Dynamics: Implication for Annuloplasty Selection. *Circulation*, 11 Sep, p. 126(11 Suppl 1): S183–S188..
- Levack et al., 2012. Three-Dimensional Echocardiographic Analysis of Mitral Annular Dynamics: Implication for Annuloplasty Selection. *Circulation*, pp. 126:S183-S188.
- Lynch, 23 December 2006. *Wikimedia Commons*. [Online] Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_saphenous_coronary_grafts.jpg [Accessed 11 April 2017].
- Magne et al., 2009. Mitral Repair versus Replacement for Ischemic Mitral Regurgitation, Comparison of Short-Term and Long-Term Survival. *Circulation*, p. 120[suppl 1]:S104–S111.
- Maisano et al., 2003. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, pp. 126:1987-97.
- Mann et al., 2015. *Braunwald's Heart Disease. Single Volume: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. s.l.:Elsevier Ltd, Oxford; Auflage: 10th edition. Expert Consult - Online and Print. (18. September 2014).
- Mauri et al., 2013. Four-year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.*, 23 Jul, pp. 62(4):317-28.
- Mestres et al., 2012. Mitral Valve Repair: The Chordae Tendineae. *J Tehran Heart Cent*, 31 Aug, p. 7(3): 92–99.
- Michler et al., 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 19 May, pp. 374(20):1932-41.
- Michler et. al., 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *The new england journal of medicine*, 3 April, pp. 374:1932-41..
- Mick et al., 2015. Mitral valve repair versus replacement. *Ann Cardiothorac Surg*, May, p. 4(3): 230–237..
- Mick et al., 2015. Mitral valve repair versus replacement. *Ann Cardiothorac Surg*, May, p. 4(3): 230–237.
- Mihaljevic et al., 2007. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 5 Jun, pp. 49(22):2191-201.

- Nguyen et al., 2008. The effect of pure mitral regurgitation on mitral annular geometry and three-dimensional saddle shape. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, pp. 136:557-65.
- Nishimura et al., 2008. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. *Circulation.*, 18 August, pp. 118:887-896.
- Nishimura et al., 2014. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation*, 3 March, p. 129.
- Pevni et al., 2008. Routine Use of Bilateral Skeletonized Internal Thoracic Artery Grafting. *Circulation*, 11 August, pp. 118:705-712.
- Punnoose et al., 2014. Functional mitral regurgitation: therapeutic strategies for a ventricular disease. *J Card Fail*, Apr, pp. 20(4):252-67.
- Robert et al., 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* , 19 May, pp. 1932-1941.
- Rosemarijn Jansen et al., 2018. Reference Values for Physical Stress Echocardiography in Asymptomatic Patients after Mitral Valve Repair. *Front. Surg*, 19 February, p. 5:6..
- Roshanali et al., 2012. The Viable Mitral Annular Dynamics and Left Ventricular Function after Mitral Valve Repair by Biological Rings. *Int Cardiovasc Res J.*, pp. 6(4):118-123.icrj.10051.
- Roshanali et al., 2012. The Viable Mitral Annular Dynamics and Left Ventricular Function after Mitral Valve Repair by Biological Rings. *Int Cardiovasc Res J.*, pp. 6(4):118-123.icrj.10051.
- Sá et al., 2013. Mitral valve replacement combined with coronary artery bypass graft surgery in patients with moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol.*, pp. 32(2):131-137.
- Sá et al., 2013. Mitral valve replacement combined with coronary artery bypass graft surgery in patients with moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation. *Rev Port Cardiol*, pp. 32: 131-137.
- Schiller et al., 1989. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, pp. 2: 358-367 .
- Schmid, 2007. *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*. s.l.:Darmstadt: Steinkopff.
- Schroder, 2005. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 30 August, pp. 112(9 Suppl):I293-8..
- Schurr et al., 2010. Impact of mitral valve repair in patients with mitral regurgitation undergoing coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol*, pp. 65: 441-447.

- Silberman et al., 2009. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings.. *Ann Thorac Surg*, Jun, pp. 1721-6.
- Smith et al., 2014. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *NEJM*, pp. 371: 2178-2188.
- Sohaib A. Virk et al., 2017. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: Meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, pp. 154:127-36.
- Souttar et al., 1925. SURGICAL TREATMENT OF MITRAL STENOSIS. *THE BRITISH MEDICAL JOURNAL*, 3 OCT, pp. 603-606.
- Spoor et al., 2006. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair.. *Circulation*, 4 Jul, pp. 167-71.
- SYNTAX-Score, 2016. *Syntaxscore*. [Online] Available at: <http://www.syntaxscore.com/> [Accessed 18 10 2017].
- Tibayan et al., 2003. Geometric distortions of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation. *Circulation*, 9 Sep, pp. 108 Suppl 1:II116-21.
- Timek et al., 2003. Ablation of mitral annular and leaflet muscle: effects on annular and leaflet dynamics. *ajpheart*, 1 October, pp. H1668-H1674.
- Vahanian et al., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on 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*, pp. 33, 2451–2496.
- van Bommel et al., 2011. Cardiac Resynchronization Therapy as a Therapeutic Option in Patients With Moderate-Severe Functional Mitral Regurgitation and High Operative Risk. *Circulation*, pp. 124:912-919.
- Van Bommel et al., 2011. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*, p. 124:912–919.
- Vaskelyte et al., 2006. The impact of unrepaired versus repaired mitral regurgitation on functional status of patients with ischemic cardiomyopathy at one year after coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis*, pp. 15: 747-754.
- Vassileva et al., 2011. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, pp. 39, 295—303.
- Vassileva et al., 2011. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation.. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, p. 39:295—303.

- Velazquez et al., 2011. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *NEJM*, pp. 364: 1607-1616.
- Virk et al., 2015. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*, Sep, pp. 4(5):400-10.
- Virk et al., 2017. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: Meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, July.
- Wijns et al., 2010. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 1 October, p. 2501–2555.
- Yaku, 2013. Surgical management of ischemic mitral regurgitation: indications, procedures, and future prospects. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, p. 61: 497–503 .
- Zoghbi et al., 2003. Recommendations for Evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, pp. 16: 777-802 .

10 Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinem vorherigen Doktorvater PD Dr. med. Florian Mathias Wagner und meinem jetzigen Doktorvater Prof. Dr. med. Evaldas Girdauskas danken. Für die hervorragende Betreuung während der Arbeit möchte ich vor allem Dr. med. Beate Reiter danken. Insbesondere die fachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Aufbereitung sowie die Beantwortung vieler Fragen waren sehr hilfreich. Mein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Yskert von Kodolitsch, der mit wertvollen Hinweisen einen wesentlichen Beitrag zur Strukturierung der Arbeit gegeben hat. Ein besonderer Dank gilt den Patienten für ihr Verständnis und ihre Mitarbeit bei der Einbestellung zur Nachkontrolle, der Untersuchung und Rücksendung von Unterlagen. Abschließend möchte ich meiner Freundin Maybritt für die Geduld und die immerwährende Unterstützung in der Zeit der Erstellung der Doktorarbeit herzlich danken.

11 Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen Entfernt“

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Datum

Unterschrift