

UKS - Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Bilaterale Papillarmuskel-Reposition bei Dilatativer Kardiomyopathie mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von:

Lisa Anna Fahrige

geb. am: 07.07.1991 in Buchen

Widmung: Für Papa

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. EINLEITUNG	3
2.1 Herzinsuffizienz	3
2.2 Dilatative Kardiomyopathie	3
2.3 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMI)	4
2.4. Fragestellung.....	6
3. MATERIAL UND METHODEN	7
3.1 Patientenkollektiv	7
3.2 Chirurgische Technik.....	8
3.3 Echokardiographisches Follow-up	11
3.4 Statistische Analysen	11
4. ERGEBNISSE	13
4.1 Präoperative und Operative Daten	13
4.2 Follow-Up	15
4.3 Postoperative Echokardiographische Daten	18
4.4 Subgruppenanalyse Annuloplastie Typ (partiell vs. komplett)	18
4.5 Subgruppenanalyse Annuloplastie Typ (präoperativer LVEDD \leq 65 mm)	20
4.6 Competing Risk Regressions- Analyse.....	22
5. DISKUSSION	23

5.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens	23
5.2 Pathologie der Mitralklappe	30
5.4 Echokardiographische Beurteilung	33
5.5 Dilatative Kardiomyopathie mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz	36
5.6 Medikamentöse Therapie	37
5.7 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	39
5.8 Chirurgische Verfahren: Mitralklappenrekonstruktion, Mitralklappenersatz	40
6. LIMITATIONEN.....	48
7. ABSCHLIEßENDE WERTUNG.....	49
8. ABKÜRZUNGEN	51
9. LITERATURVERZEICHNIS	52
10. PUBLIKATION	61
11. DANKSAGUNG	62
12. LEBENSLAUF	63

1. Zusammenfassung

Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMR) bei Patienten mit nicht ischämischer dilatativer Kardiomyopathie ist mit Herzinsuffizienz und schlechter Prognose assoziiert. Eine restriktive Annuloplastik - als eine annuläre Lösung für ein ventrikuläres Problem - verbessert zwar die Symptomlast der Herzinsuffizienz, führt aber in 30 % zu einer Rezidiv-Mitralklappeninsuffizienz und verbessert das Überleben der Patienten nicht. In der folgenden Arbeit soll der Ansatz einer moderaten Annuloplastie in Kombination mit einer Reposition beider Papillarmuskeln beleuchtet werden. Ziel ist es sowohl die Klappenstabilität, als auch das Überleben bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zu verbessern.

Methodik: Bei 66 Patienten mit DCM assoziierter funktioneller Mitralklappeninsuffizienz (Alter 66 ± 12 Jahre, EF $29 \pm 6\%$, MPAP 35 ± 11 mmHg) mit restriktiver Segelbeweglichkeit (Tenting Höhe ≥ 10 mm) wurde die bilaterale Papillarmuskel-Reposition ergänzend zu einer moderat gewählten Annuloplastik durchgeführt (partiell Ringimplantat: 32%, geschlossenes Ringimplantat: 68%, Mittlere Größe: 30mm). Als Begleiteingriffe wurde in 86% der Fälle eine Trikuspidklappenrekonstruktion und in 44% eine Vorhofablation durchgeführt.

Ergebnisse: Die 30-Tage-Sterblichkeit lag bei 9 %, die 5- Jahres-Gesamt Freiheit von Tod, Implantation eines ventrikulären Assist Devices oder Herztransplantation lag bei 58% (95%-Konfidenzintervall: 45- 71 %). Insgesamt sechs Patienten mussten sich einer Reoperation unterziehen. Ein reverses Remodeling wurde während des Follow-up bei 66% der Patienten mit abnehmendem linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD: 66 ± 5 auf 61 ± 12 mm; $P < 0.001$) und linksventrikulärem endsystolischem Diameter (LVESD: 56 ± 9 auf 51 ± 14 mm; $P = 0.001$) beobachtet. Subgruppen-Analysen (partieller versus kompletter Ring; präoperativer LVEDD < 65 mm versus präoperativer LVEDD > 65 mm) zeigten gleiches Überleben.

Fazit: Die Kombination aus bilateraler Papillarmuskel-Reposition und moderater Annuloplastie führt bei Patienten mit DCM und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz mit schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit zu erfreulich stabilen mittelfristigen Reparaturergebnissen und einem reversen Remodellierung des linken Ventrikels.

English Summary

Objectives: Functional mitral regurgitation (FMR) in patients with dilative cardiomyopathy (DCM) is associated with heart failure and poor outcome. Aggressively undersized annuloplasty as annular solution for a ventricular problem ameliorates heart failure, but may be associated with recurrent FMR and does not improve survival. We sought to analyze if moderately undersized annuloplasty with repositioning of both papillary muscles can lead to improved valve stability and outcome in DCM-patients with FMR.

Methods: In 66 patients with DCM-associated FMR (age 66 ± 12 years, EF $29\pm 6\%$, MPAP 35 ± 11 mmHg) and severe leaflet tethering (tenting height ≥ 10 mm) bilateral papillary muscle repositioning was added to moderately undersized ring annuloplasty (median size 30 mm). Concomitant surgery included tricuspid valve repair in 86% of patients and atrial ablation in 44%.

Results: Early mortality was 9%, 5-year-freedom from all-cause-death, LVAD-implantation or heart transplantation was 58% (95% confidence interval 71-45%). Six patients underwent reoperation (re-repair n=4). Reverse remodeling was observed during follow-up in 66% of patients with decreasing LV end-diastolic (LVEDD: 66 ± 5 to 61 ± 12 mm, $p < 0.001$) and end-systolic diameters (56 ± 9 to 51 ± 14 mm, $p = 0.001$). Subgroup analyses (partial vs. complete ring, preoperative LVEDD < 65 mm vs. LVEDD ≥ 65 mm) documented similar survival. A competing risks regression analysis identified cerebral vascular disease ($p = 0.01$), use of partial ring ($p = 0.03$) and absence of tricuspid valve repair ($p = 0.03$) as independent predictors for death.

Conclusions: The combination of bilateral papillary muscle repositioning and moderately undersized ring annuloplasty leads to stable mid-term repair results and reverse remodeling in DCM-patients with FMR and severe leaflet tethering.

2. Einleitung

2.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (HI) wird definiert als Unvermögen des Herzens ausreichend Blut und somit Sauerstoff im Organismus zu distribuieren, um die wichtigen Organsysteme zu oxygenieren.^{1,2} In Deutschland ist die Herzinsuffizienz der häufigste Grund für Hospitalisierung und steht an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland.³ Bei Männern stellte sie im Jahr 2007 die dritthäufigste Diagnose dar, bei Frauen im gleichen Jahr sogar die häufigste.⁴ Laut der „American Heart Association“ (AHA) 2018 nimmt die Anzahl der an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten mit dem Alter stetig zu und umfasst eine Gesamtzahl von 6,5 Millionen Menschen in den USA. Die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz sind angeborene Herzfehler, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus.⁵

2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Einer der Grunderkrankungen bei Herzinsuffizienz ist die Dilatative Kardiomyopathie (DCM). Sie ist eine autochthone Erkrankung des Ventrikels, der seine systolische Pumpfähigkeit zunehmend verliert und ist charakterisiert durch einen dilatierten Ventrikel mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (EF). Die DCM ist weltweit eine wichtige Ursache für eine symptomatische Herzinsuffizienz.⁶ Mit einer Inzidenz von 6 Fällen pro 100.000 Einwohnern jährlich in Deutschland ist sie hierzulande die häufigste Form der Kardiomyopathie und betrifft Männer ca. doppelt so häufig wie Frauen.⁷ Das Manifestationsalter beträgt im Durchschnitt zwischen 20 und 50 Jahren, es können jedoch auch Kinder oder ältere Menschen betroffen sein.

Definitionsgemäß ist die dilatative Kardiomyopathie eine sowohl durch systolische, als auch diastolische Funktionseinschränkung der Ventrikel charakterisierte pathologische Dilatation des Herzens.³ Durch eine Schwäche des myokardialen Zytoskeletts kommt es zu einer dilatativen Veränderung des Ventrikels, die in bis zu 40 % zu einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz führt.⁸ Dadurch manifestiert sich eine eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit, die mit einer Druck- bzw Volumenbelastung mit enddiastolischer Druckbelastung des linken Ventrikels und Atriums einhergeht. Infolgedessen kommt es zu einer Kardiomegalie mit begleitender systolischer eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Es kommt dabei einerseits zu einem Blutrückstau in den Lungenkreislauf und andererseits zu einer verminderten Auswurfleistung des linken Ventrikels. Im weiteren Krankheitsverlauf kann

desweiteren konsekutiv eine Rechtsherzinsuffizienz auftreten, die dann aufgrund der biventrikulären Herzinsuffizienz mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Die Etablierung einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie ist essentiell. Bei sehr geringer EF von < 35% nimmt das Risiko für ein lebensbedrohliches Kammerflimmern stetig zu und es sollte die Implantation eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillators (ICD) ggf. in Kombination mit einer Resynchronisationstherapie (CRT) in Erwägung gezogen werden.⁹ Bei Entwicklung einer terminalen Herzinsuffizienz trotz optimaler Herzinsuffizienzmedikation kann eine mechanische Unterstützung (VAD=ventricular assist device) oder eine Herztransplantation erfolgen.³ Die DCM stellt bei jungen Erwachsenen die häufigste Indikation für eine Herztransplantation dar. Ein Teil der Patienten mit DCM weist eine assoziierte Mitralklappeninsuffizienz (MI) auf, deren Anwesenheit die Prognose der Patienten drastisch verschlechtert (5-Jahres-Lebenserwartung ohne relevante MI 70 % versus 30 % mit relevanter MI)⁶ Diese Mitralklappeninsuffizienz soll im Fokus dieser Arbeit stehen.

2.3 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMI)

Die Mitralklappeninsuffizienz ist definiert als die Schlussunfähigkeit der zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel liegenden Mitralklappe mit anschließendem Blutrückfluss in den linken Vorhof. Durch die Schlussunfähigkeit erfolgt ein Blutstrom in zwei Richtungen: Ein Teil gelangt wie physiologischerweise vorgesehen nach Mitralklappenschluss in den Systemkreislauf, der andere Teil jedoch fließt aufgrund des unvollständigen Klappenschlusses als Regurgitation wieder zurück in das linke Atrium (LA)¹⁰.

Die Mitralklappeninsuffizienz ist mit einer Inzidenz von zwei Prozent pro Jahr in Deutschland das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium.³ Die Prävalenz ist stark altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter stetig an (bei über 75 jährigen Patienten liegt sie bereits bei 5 Prozent). Allgemein kann die MI in eine akute Form (z.B. Papillarmuskelabriss, akute Endokarditis mit Segelperforation) und eine chronische Form (z.B. Mitralklappenprolaps bei Sehnenfadenelongation oder -abriss) eingeteilt werden. Darüber hinaus unterscheidet man zwischen einer strukturelle Mitralklappeninsuffizienz (z.B. Papillarmuskelabriss, Sehnenfadenabriss) und einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (Mitralklappe morphologisch intakt).

Im Folgenden soll lediglich auf sekundäre (funktionelle) MI mit ihrer Pathophysiologie eingegangen werden: Am Anfang einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz steht eine Kardiomyopathie mit einer annulären Dilatation der Mitralklappe.³ Um das durch die Regurgitation verminderte Herzzeitvolumen zu kompensieren, muss der Körper das Schlagvolumen anheben, was folglich

zu einer Volumenerhöhung und damit zu einer progredienten exzentrischen Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels führt. Im Rahmen der oben genannten linksventrikulären Dilatation verändert sich die Position der Papillarmuskeln mit konsekutiver Verziehung (Tethering) des Mitralklappenapparates.^{11,12,13} Die Mitralklappe weist durch eine Verlagerung des Koaptationspunktes ventrikelwärts eine zeltförmige Konfiguration auf (Tenting).

Eine pragmatische Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Ursachen und Mechanismen wurde nach dem französischen Herzchirurgen Alain Carpentier benannt. Carpentier hat durch seine Arbeit die Mitralklappenrekonstruktion maßgeblich geprägt hat. Die Einteilung erfolgt nach in der Echokardiographie dargestellter Morphologie bzw. Beweglichkeit der Mitralklappe. Die Klassifikation wird in der untenstehenden Tabelle als Übersicht dargestellt.¹⁴

Abb. 1 Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

	Carpentier Type I (normale Segelbewegung und -position)	Carpentier Type II (übermäßige Segelbewegung)	Carpentier Type IIIa (eingeschränkte systolische und diastolische Segelbewegung)	Carpentier Type IIIb (eingeschränkte systolische Segelbewegung)
primäre MI	 <p>Perforation Kongenital (z. B. „cleft“)</p>	 <p>Mitralklappenprolaps</p>	 <p>rheumatische Klappenerkrankung Kalzifizierung des Mitralanulus medikamenteninduzierte MI</p>	
sekundäre MI	 <p>atriale MI</p>	 <p>nichtischämische Kardiomyopathie</p>		 <p>ischämische Kardiomyopathie</p>

El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11 (4):628–43

Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ist eine Kombination von Carpentier Typ I und Typ IIIb. Während eine annuläre Dilatation (Carpentier Typ I) bei allen Patienten mit DCM-assoziiertes funktioneller Mitralklappeninsuffizienz vorliegt, weist ca. ein Drittel der Patienten zusätzlich eine restriktive Segelbeweglichkeit (Carpentier Typ IIIb) auf.

Die chirurgische Therapie der Wahl bei schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bei dilatativer Mitralklappeninsuffizienz ist (nach Versagen einer optimalen Herzinsuffizienzmedikation) die Rekonstruktion der Mitralklappe. Hierbei wird in der Regel ein deutlich kleinerer Annuloplastering (mindestens zwei Größen kleiner als intraoperativ ausgemessen) implantiert. Dieses aggressive „Downsizing“ wurde durch den amerikanischen Chirurgen Steve Bolling als annuläre Lösung für ein ventrikuläres Problem propagiert.¹⁵

Bei DCM-Patienten mit primär annulärer Dilatation führt dieser Ansatz zu einer Milderung der Herzinsuffizienzsymptomatik. Bei DCM-Patienten mit Kombination von Carpentier Typ I und Carpentier Typ IIIb findet sich jedoch häufig eine residuelle bzw. rezidivierende Mitralklappeninsuffizienz nach Mitralklappenrekonstruktion nach Bolling-Methode. Parameter, die auf eine restriktive Mitralklappenveränderung hinweisen, zeigten sich als prognostische Prädiktoren für das Versagen eines aggressiven „Downsizing“^{10,16}. Ferner kann sich durch aggressives „Downsizing“ eine relative Mitralklappenstenose mit erhöhten pulmonalarteriellen Drücken entwickeln¹⁷

Basierend auf tierexperimentellen Daten¹⁸ wurde am UKS Homburg ein neuartiger Rekonstruktionsansatz für funktionelle Mitralklappeninsuffizienz entwickelt. Bei Patienten mit ischämischer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz konnten durch Reposition des posterioren Papillarmuskels und nur moderatem (d.h. eine Größe kleiner als intraoperativ gemessen) Downsizing ein gute Stabilität des Rekonstruktionsergebnisses dokumentiert werden.¹⁸

2.4. Fragestellung

Die Mechanismen der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sind bei ischämischer und nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie prinzipiell ähnlich. In der Regel liegt bei dilatativer Kardiomyopathie eine ausgeprägtere globale ventrikuläre Dilatation vor, so dass hier eine Verlagerung beider Papillarmuskeln vorliegt. Basierend auf dieser Beobachtung resultieren folgende Fragen:

1. Kann eine Kombination aus moderater Annuloplastie und Reposition beider Papillarmuskeln bei DCM-Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und schwerer restriktiver Segelbeweglichkeit zu einem haltbaren Rekonstruktionsergebnis führen?

2. Führt diese Rekonstruktionstechnik zu einem reversen Remodeling des dilatierten linken Ventrikels?
3. Führen stabile Klappenfunktion und reverses Remodeling zu einem verbesserten Überleben?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für die Studie lag ein Ethikantrag des Ethik-Komitees der Ärztekammer des Saarlandes vor. Eingeschlossen in diese retrospektive Studie ohne Kontrollgruppe wurden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) zwischen 10/2004 und 12/2017 mit einer schweren funktionellen Mitralklappeninsuffizienz mit restriktiver Segelbeweglichkeit. Die restriktive Segelbeweglichkeit wurde definiert über den echokardiographischen Parameter „Tenting height“ (orthogonaler Abstand zwischen der Ebene des Mitralannulus und dem Koaptationspunkt beider Mitralklappensegel). In dieser Studie wurden lediglich Patienten mit einer Tenting Höhe von $\geq 10\text{mm}$ eingeschlossen. Patienten mit einer Tenting Höhe von $< 10\text{mm}$ wurden aus der Studie ausgeschlossen und erhielten eine Standard-Ringannuloplastik. Weiterhin exkludiert wurden Patienten mit einer strukturellen Mitralklappeninsuffizienz oder einer begleitenden Aortenklappenstenose. Patienten wurden erst dann zur Operation akzeptiert, wenn eine optimaler Herzinsuffizienz-Therapie über mindestens drei Monate bestand.

Im Vorfeld der Mitralklappenoperation erfolgte eine Evaluation in Hinsicht auf eine Herztransplantation oder die Indikation zur LVAD- Implantation. Die Mehrzahl der Patienten stellten sich als ungeeignete Kandidaten heraus, da entweder das Alter, die Komorbiditäten oder eine pulmonale Hypertension als relative Kontraindikationen vorlagen. Drei Patienten wurden für eine Herztransplantation gelistet, unterzogen sich jedoch aufgrund ihrer begleitenden pulmonalen Hypertension einer überbrückenden Rekonstruktion der Mitralklappe in der Wartezeit auf ein neues Herz (Bridge-to-Transplant). In jedem individuellen Patientenfall wurde die Entscheidung zur Mitralklappenrekonstruktion durch ein Herzteam entschieden, stetig mit Blick auf limitierte oder nicht bestehende Alternativtherapien. Ein schweres Rechtsherzversagen mit konsekutiver hepatischer Stauungsdysfunktion wurde als Kontraindikation für eine chirurgische Maßnahme angesehen.

Als Endpunkte der Studie wurden definiert:

- Freiheit von Rezidiv-Mitralklappeninsuffizienz oder Reoperation
- Reverses Remodelling des linken Ventrikels
- Freiheit von Tod, LVAD- Implantation oder eine Herztransplantation

3.2 Chirurgische Technik

Nach medianer Sternotomie wurden die Patienten an die extrakorpale Zirkulation angeschlossen durch Kanülierung der Aorta ascendens und beider Hohlvenen. Nach Klemmen der Aorta ascendens wurde Blutkardioplegie in die Aortenwurzel appliziert. Im kardioplegischen Herzstillstand wurde zunächst das rechte Atrium eröffnet. Betrag der annuläre Durchmesser der Trikuspidalklappe 4 cm in der Echokardiographie oder 7 cm in der intraoperativen Messung, so erfolgte zunächst eine Trikuspidalklappen-Annuloplastik mittels fortlaufender Naht. Der Zugang zum linken Atrium erfolgte dann durch einen transseptalen Zugang. Nach Darstellen der Mitralklappe wurde der Mitralklappenapparat zunächst sorgfältig inspiziert, um einen strukturellen Defekt auszuschließen. Es wurden dann zirkulär um den Mitralannulus Klappennähte gestochen, mit denen dann später ein Ringimplantat implantiert wurde. Anhand der gemessenen Körperoberfläche wurde der zur Annuloplastik genutzte Ring ausgewählt (z.B 28mm bei KÖF < 1,8 m², 30 mm bei KÖF 1,8 - 2,2 m², 32 mm bei KÖF >2,2 m², etc.) Die Wahl zwischen der Implantation eines partiellen oder kompletten Rings oblag jeweils der individuellen Entscheidung des Operateurs. Eine Reduktion des Ringumfangs wurde durch Implantation eines moderat zu klein gewähltem partiellen Rings (Cosgrove, Edwards Lifescience; Taylor, Medtronic) in 19 Fällen erreicht (29 %). Ein kompletter Ring (Physio Edwards Lifescience) wurde bei 47 Patienten implantiert (71%). Zwischen den Jahren 10/2014 und 01/2008 erfolgte die Annuloplastik Ring Implantation nach Standardverfahren. Seit Februar 2008 wurde diese alte Technik nun weiter ausgebaut und modifiziert. Nachdem die im Mitralannulus verankerten Klappennähte geknotet waren, wurden diese erneut um das Ringimplantat gestochen und erneut geknüpft. Das folgende Bild zeigt die oben beschriebene „Double-Suture- Naht“ intraoperativ. Mit Hilfe dieser simplen Technik konnten Ringdehissenzen vermieden werden.

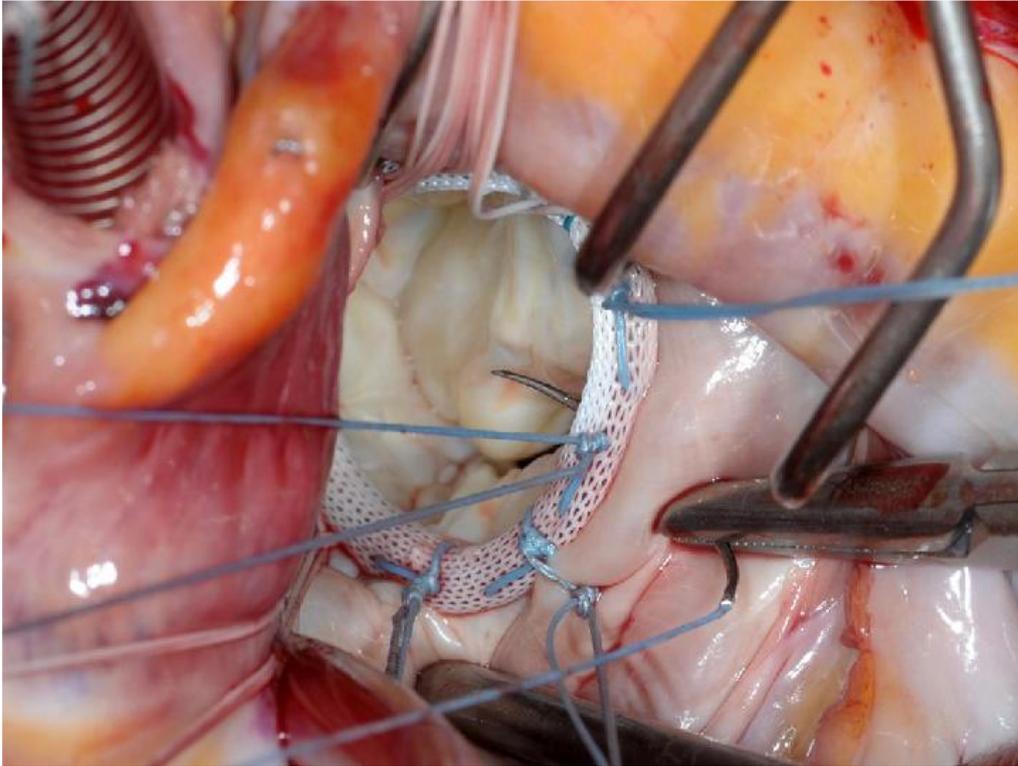


Abb. 2: Double-Suture-Technik (intraoperatives Bild, UKS Homburg)

Bei Patienten, die zudem an Vorhofflimmern litten, erfolgte eine linksatriale Ablation als modifizierte Maze-Prozedur unter Nutzung unipolarer Hochfrequenz-Ablation (Elektrokauter). Das linke Herzohr wurde in allen Fällen einer Ablation reseziert.

Die proximale Aorta ascendens wurde durch eine horizontale Inzision eröffnet. Durch Retraktion der rechten Aortenklappentasche konnten das anteriore Segel der Mitralklappe (AML) sowie beide Papillarmuskeln (PM) dargestellt werden. In jedem Papillarmuskel wurde jeweils eine doppelarmige mit einem Teflon-Filz armierte CV-4-0 Polytetraflouroethylene-(PTFE)-Naht (STRING) im Kopf des jeweiligen Papillarmuskels verankert. Beide PTFE-Nähte wurden dann durch den aorto-mitralen Übergang unterhalb der Komissur zwischen nicht-koronare und links-koronarer Aortenklappentasche nach aussen gestochen.

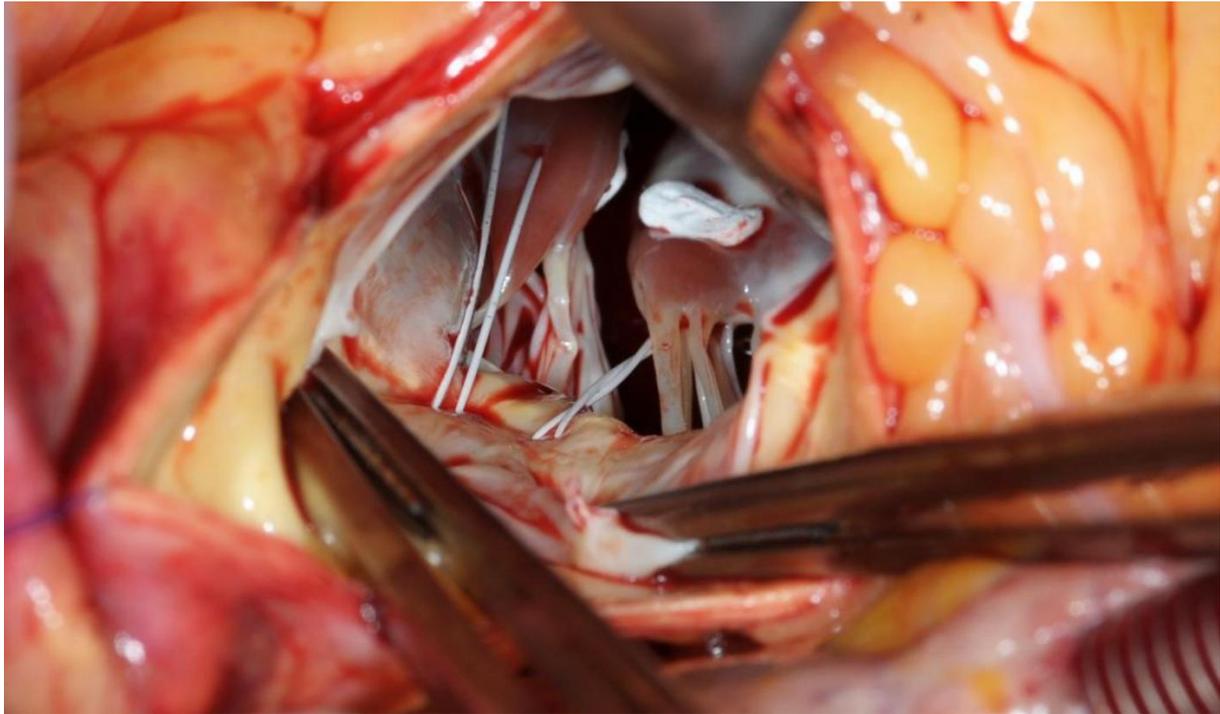


Abb. 3: Double-STRING-Technik (intraoperatives Bild, UKS Homburg)

Die Aortotomie, das interatriale Septum, sowie das rechte Atrium wurden verschlossen, das Herz wurde entlüftet und die Koronarperfusion wiederaufgenommen. Während der Reperfusion wurde die endgültige Spannung der PTFE-Nähte durch Knüpfen der Naht determiniert. Hierbei wurde das Herz durch Anstauen moderat gefüllt, um eine optimale Beurteilung mittels TEE (transösophageale Echokardiographie) zu gewährleisten. Der anteriore Papillarmuskel wurde in einem mittelösophagealen TEE-Vier-Kammer-Blick (0°) dargestellt und Zug an der anterioren PTFE-Naht ausgeübt bis das vordere Mitralklappensegel eine physiologische Form aufwies. Anschließend wurde die Naht über einem Teflon-Filz geknotet. Der posteriore Papillarmuskel wurde in einer mittelösophagealen langen TEE-Achse (ca. 150°) dargestellt und die posteriore PTFE-Naht in gleicher Weise festgezogen. Das durch den Zug der sekundären Chordae zuvor V-förmig deformierte vordere Mitralklappensegel (seagull-sign, «Möwen-Zeichen») wies nun wieder eine abgeflachte Konfiguration durch Elimination des Tetherings auf.

Das Herz wurde anschliessend vollständig gefüllt und der Patient von der extrakorporalen Zirkulation entwöhnt. Sowohl die Klappenkonfiguration als auch die Schlussfähigkeit wurden erneut mittels TEE überprüft. Die transgastrale kurze Achse des linken Ventrikels wies hierbei einen reduzierten Abstand zwischen den Papillarmuskeln auf (Abbildungen C und D). Untenstehende

echokardiographische Aufnahmen zeigen exemplarisch die erfolgreiche Reduktion des Papillarmuskelabstandes von 2,4 cm präoperativ auf 1,2 cm postoperativ nach dem Knüpfen beider PTFE-Nähte (Double-STRING-Technik).

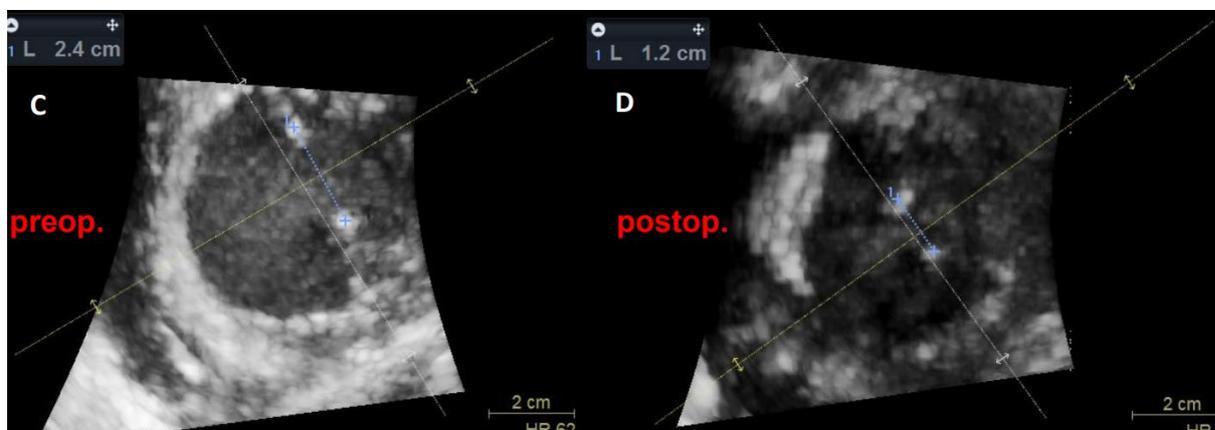


Abb. 4: Transösophageale Echokardiographie in der kurzen LV-Achse: Papillarmuskelabstand

3.3 Echokardiographisches Follow-up

Alle Patienten wurden initial postoperativ in der Ambulanz unserer Klinik zur Verlaufskontrolle gesehen. Im Verlauf wurden per Telefonkontakt die Parameter NYHA-Grad, Medikation sowie eventuelle Interventionen (Reoperation, MitraClip, LVAD, HTx) erhoben. Die weiteren echokardiographischen Nachuntersuchungen erfolgten dann entweder bei dem zuweisenden Kardiologen, der Klinik für Kardiologie des UKS Homburg oder unserer Klinik. Die postoperativen Verlaufskontrollen in unserer ambulanten Klinik wurden stets durch einen einzigen Untersucher durchgeführt (PD Dr. med. Frank Langer). Die echokardiographisch erhobenen Parameter beinhalteten den Schweregrad der MR, die EF, sowie den End-diastolischen und End-systolischen LV-Diameter. Der MR Schweregrad wurde quantifiziert als keiner (0), mild (1), moderat (II), moderat-schwer (III) und schwer (IV) in einer semiquantitativen Art der Untersuchung basierend auf der Vena Contracta und der Relation des Regurgitationsjet Arealis zur Fläche des linken Atriums.

3.4 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistik-Software «SigmaStat, Systat» ausgewertet. Sämtliche Daten wurden in Mittelwerten und Standardabweichungen angegeben - außer sie wurden anderweitig spezifiziert. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Die Gruppenvergleiche erfolgten wie folgt: Normalverteilte, kontinuierliche

Daten: t-test, nicht normalverteilte kontinuierliche Daten: Mann-Whitney U-rank-Test, kategoriell/diskrete Daten: Fisher Exakt-Test oder zwischen präoperativen vs. postoperativen Daten (normalverteilte kontinuierliche Daten: gepaarter t-Test, nicht normal verteilte kontinuierliche Daten: Wilcoxon-signed-rank-test).

Die Kaplan-Meier-Analyse für das Überleben und die Zeit ohne Reoperation wurde unter Nutzung einer anderen Statistik-Software (Prism, Graphpad) analysiert. Der Log-Rank Test wurde genutzt, um Überlebenskurven zu vergleichen.

Die Sterblichkeit, Reoperation, FMR-Wiederauftreten und das Fehlen eines reversen Remodellings wurden in unserer Studie ferner als konkurrierende Ereignisse analysiert. Die Datenanalyse des Standard Überlebens (Cox-Model) und der Kaplan-Meier-Methode zur Schätzung der kumulativen Inzidenz können jedoch zu falschen und verzerrten Resultaten führen. Dies wurde umgangen durch eine «Competing Risk-Analyse» zur Bestimmung der kumulativen Inzidenz eines Zielevents unter Beachtung konkurrierender Ereignisse.

Als passendes Regressions-Model wurde das Fine-Gray-Model für die konkurrierenden Ereignisse angewandt, da die Ereignisse in dem Standard-Cox-Model als gemeinsames Ereignis betrachtet werden. Im Fine-Gray Model konnten sie jedoch als separate Ereignisse unabhängig voneinander betrachtet werden. Ein p-wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Präoperative und Operative Daten

In die Studie eingeschlossen wurden 66 Patienten mit DCM bei einem mittleren Alter von $65 \pm 12,0$ Jahre, einer Ejektionsfraktion von $29,5 \pm 6,1\%$ und einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP) von $33,5 \pm 10,5$ mmHg.

Abb. 5 Die präoperativen und postoperativen Charakteristika der Studien-Patienten werden in folgender Tabelle dargestellt:

Präoperative Parameter	N=66
Alter	66±12
Geschlecht (m/w)	29/37
NYHA	3.3±0.4
EF (%)	29±6
MPAP (mmHg)	35±11
LVEDD (mm)	67±9
LVESD (mm)	56±9
RVSP (mmHg)	44±18
Hospitalisation wegen HI	56 (85%)
Kreatinin (mg/dl)	1,6±1,2
NT- proBNP (ng/l)	7564±1455
Beta- Blocker	60 (91%)
ACE-/AT 1- Rezeptorblocker	58 (88%)
Aldosteronantagonisten	45 (68%)

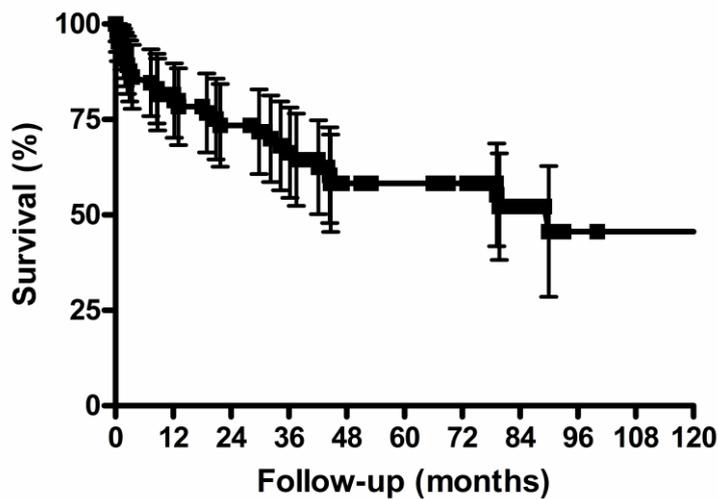
Diuretika	59 (89%)
AICD- Implantation	26 (39%)
CRT- Implantation	11 (17%)
Vorhofflimmern	26 (39%)
Arterielle Hypertension	50(76%)
Diabetes mellitus	27 (41%)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	21 (32%)
Zerebrale Gefäßerkrankung	17 (26%)
Schlaganfall	4 (6%)
Periphere Gefäßerkrankung	18(27%)
Chronisches Nierenversagen	28 (42%)
Operative Daten	
CPB-Zeit	78±17
X- Klemmen Zeit (min)	53±12
Trikuspidalrekonstruktion	57 (86%)
Vorhofablation	29 (44%)
Aortenklappenrekonstruktion	4 (6%)
Aortenklappenersatz	2 (3%)
Ringgröße	30, 26-33
Partiell	19 (29%)

Komplett	47 (71%)
30-Tages-Sterblichkeit	4 (6%)
Krankenhausmortalität	6 (9%)

Vier Patienten (6%) verstarben im Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Die Todesursachen waren postoperatives Low Cardiac Output Syndrom (n=1), Kammerflimmern (n=1) und multiples Organversagen/ Sepsis (n=1). Ein Patient starb intraoperativ an einem Pumpversagen (n=1) - eine LVAD-Implantation wurde in diesem Falle nicht in Erwägung gezogen aufgrund fortgeschrittenen Alters und eines unklaren neurologischen Status des Patienten (Herz-Kreislauf-Stillstand während der anästhesiologischen Einleitung). Zwei weitere Patienten starben an multiplem Organversagen/ Sepsis zwei Monate nach dem chirurgischen Eingriff.

4.2 Follow-Up

Das in den Jahren dokumentierte Follow-Up umfasste somit 60 verbleibende Patienten. Hierbei war das Follow-up zu 98% komplett: Eine noch lebende Patientin ging postoperativ mit stabiler Klappenfunktion verloren, da sie sich der weiteren medizinischen Nachsorge verweigerte. Das mediane Follow-up betrug 43 Monate. Drei Patienten benötigten eine LVAD-Implantation nach jeweils 9, 45 und 90 Monaten postoperativ; kein Patient benötigte im Verlauf eine Herztransplantation. Insgesamt verstarben 23 Patienten im Verlauf des Follow-Up. Die Todesursache wurde unterteilt in kardiale (n=15: Herzversagen n= 10, Kammerflimmern n=4, LVAD-Dysfunktion n=1) und nicht kardiale Ursachen (n=5: Multiples Organversagen, Sepsis n=2, Ileus n=1, Malignom=1, Insult n=1), sowie unspezifische (n=3). Somit erreichten 26 Patienten den gemeinsamen Endpunkt (Tod 90 %, LVAD-Implantation). Die Freiheit von Tod, LVAD-Implantation oder HTx betrug nach 5 Jahren postoperativ 58% (95%-Konfidenzintervall: 45- 71 %).



subjects
at risk 66 53 46 38 28 26 24 13 6 5 5

Abb. 6. Überleben in Prozent und Follow up über 120 Monate

Die 37 überlebenden Patienten zeigten sich klinisch verbessert (präoperatives NYHA- Stadium 3.2 ± 0.4 , postoperatives NYHA- Stadium 2.1 ± 0.9 , $p < 0.001$). Die Mehrzahl zeigte stabile Klappenfunktion, vier Patienten zeigten eine moderate MI, lediglich ein Patient wies einen MI Grad III, allerdings ohne Anzeichen einer kardialen Dekompensation auf.

In einer Analyse zur konkurrierenden Risikoanalyse basierend auf einem Fine-Gray-Model lag die kumulative Inzidenz im Zeitraum von fünf Jahren für den Tod im Verlauf bei 17% (95%-Konfidenzintervall: 8 - 27 %), für Rezidiv-MI bei 29% (95%-Konfidenzintervall: 18 - 41 %) und das Ausbleiben eines reversen Remodeling bei 9% (95%-Konfidenzintervall: 2 - 17 %).

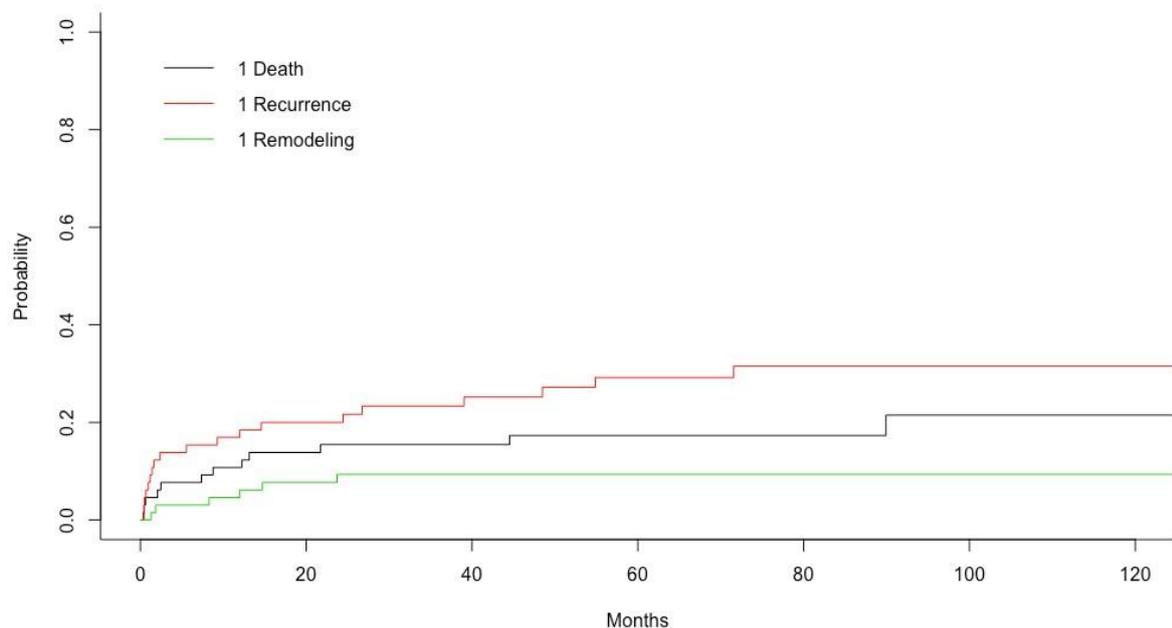


Abb. 7: Competing Risk-Analyse (Fine-Gray-Model)

Allen dieser drei o.g. Ereignisse gingen in dieser Competing Risk-Analyse (Fine-Gray-Model) eine Reoperation voraus.

Eine Reoperation wurde erforderlich bei 6 Patienten. Zum Zeitpunkt der Reoperation fanden sich alle PFTE (Polytetrafluorethylen)-Nähte intakt. Die Ursachen für das Rezidiv der MI lagen entweder in einer Ring-Dehiszenz (n=3), Endokarditis (n=2) oder einer annulären Dilatation nach Insertion eines partiellen Ringes (n=1). Die o.g. Ringdehiszenz stellte sich lediglich bei Patienten mit erheblicher LV- Dilatation ein (LVEDD>75mm). Alle drei Patienten unterzogen sich einer Refixierung des Ringes (zusätzlichen Nähte im posterioren Annulus). Diese Beobachtung führte letztendlich zur Entwicklung der o.g. Double-Suture-Technik, welche nach 02/2008 bei allen Operationen angewandt wurde. Seit diesem Zeitpunkt wurde keine Ringdehiszenz mehr beobachtet. Somit wurde bei vier der Patienten eine erneute Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt, bei zwei dieser Patienten mit Endokarditis wurde die Mitralklappe durch eine Bioprothese ersetzt. Zwei der Patienten, die sich einer Refixierung des Ringes unterzogen hatten, starben im Verlauf nach zwei und 31 Monaten postoperativ an einem Herzversagen. Ein weiterer reoperierter Patient verstarb mit stabiler Mitralklappenfunktion durch eine AICD-Dysfunktion bei einer malignen Arrhythmie 14 Monate postoperativ. Der Patient, der sich einer Umwandlung eines partiellen in einen kompletten

Ring unterzog, litt an einem persistierenden Herzversagen und benötigte 7 Monate nach Operation eine LVAD - Implantation. Die zwei Patienten, die einen Klappenersatz bei Endokarditis benötigten, waren 143 und 92 Monate nach der initialen Operation am Leben.

4.3 Postoperative Echokardiographische Daten

Die postoperativen echokardiographischen Ergebnisse beinhalteten die jeweils letzte Folge-Untersuchung in der Ambulanz unserer Klinik (46%), der Klinik für Innere Medizin III (38%) oder dem zuweisenden Kardiologen (16%). Es konnten die Daten sämtlicher Patienten gewonnen werden, bis auf die eines Patienten, der intraoperativ durch ein zirkulatorisches Versagen starb.

Keine oder milde MI wurde bei 67% der Patienten beobachtet. (keine MI: n=9 (15%), MI Grad I: n=31 (52%)). Über die Zeit entwickelten insgesamt 10 Patienten (17%) eine moderate MI (II), die jedoch klinisch stabil verblieb. In 10 Fällen (14%) wurde eine Verschlechterung zu einer moderatschweren MI (III) beobachtet, von der 6 Patienten eine erneute Operation benötigten. Drei Patienten verstarben an einem fortschreitenden Herzversagen, ein Patient mit MI weist eine MI III ohne klinische Zeichen einer kardialen Dekompensation auf. Die mittleren systolischen Drücke lagen bei 3.3 ± 1.2 mmHg. Die Mitralklappenfunktion korrelierte mit dem Überleben: das 5-Jahres Überleben lag bei Patienten mit milder oder keiner MI bei 76% und bei Patienten, die eine MI II entwickelten und/oder eine erneute Operation benötigten bei 39% ($p=0.003$). Der mittlere Grad der MI lag bei Überlebenden bei 0.9 ± 0.8 und 1.8 ± 0.8 bei den Nicht-Überlebenden. Reverses Remodelling wurde mit einer Abnahme des LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) von 66 ± 5 mm auf 61 ± 12 mm ($p < 0.001$) und des LVESD (Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser) von 56 ± 9 mm auf 51 ± 14 mm ($p=0.001$) beobachtet. Eine Abnahme des LVEDD lag bei 66% der Patienten mit einem Median von 8 mm vor. In 13% der Fälle blieb der LVEDD unverändert, während es bei 21% zu einer Zunahme des LVEDD im Verlauf der Zeit kam.

4.4 Subgruppenanalyse Annuloplastie Typ (partiell vs. komplett)

Es wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse bezüglich des implantierten Annuloplastie-Typs durchgeführt, d.h partieller (n=19) oder kompletter Ring (n=47). Unter Berücksichtigung der präoperativ erhobenen Parameter, unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (Tabelle 2). Das 5-Jahres-Überleben betrug in der Gruppe mit komplettem Ring 65 % (95%-Konfidenzintervall: 50 - 80 %) und bei partiellem Ring 42 % (95%-Konfidenzintervall: 20 - 64 %). Dieser Trend zu einem besseren Ergebnis mit kompletten Ringen war jedoch nicht signifikant ($p=0,08$). Reoperationen

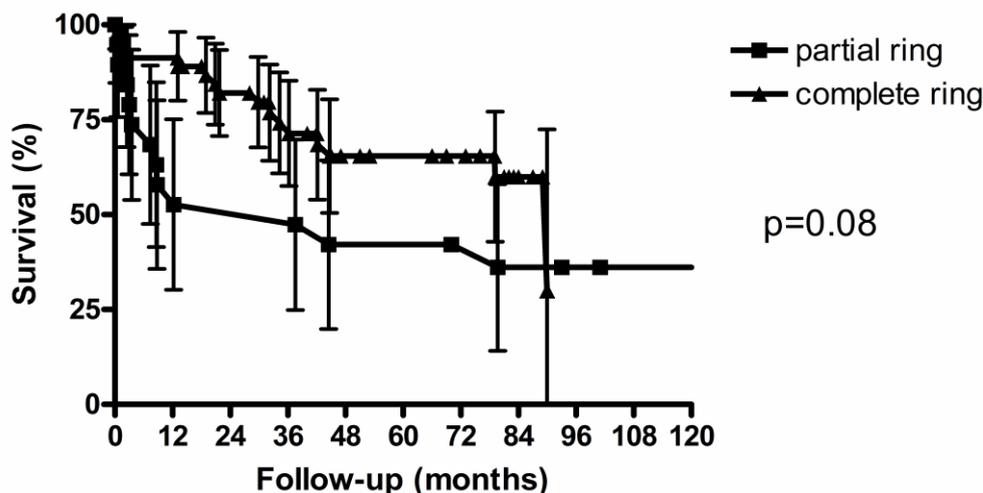
wurden bei drei Patienten notwendig, die einen partiellen Ring erhielten (16%), und bei gleichermaßen bei drei Patienten mit komplettem Ring (6%, $p=0,34$). Die 5-Jahres-Freiheit von einer erneuten Operation lag bei der Gruppe mit partiellem Ring bei 78% und bei der Patientengruppe, die einen kompletten Ring erhielt bei 93% ($p=0,20$). Zwei Patienten mit partiellem Ring und ein Patient mit komplettem Ring benötigten eine LVAD-Implantation bei progredientem Herzversagen. In der partiellen Ringgruppe wurde eine Reduktion des LVEDD von 67 ± 11 mm auf 65 ± 16 mm, $p=0.004$ beobachtet, während der LVESD sogar anstieg (56 ± 11 mm auf 57 ± 13 mm, $p=0.73$). Eine ausgeprägtere Reduktion des LVEDD (66 ± 8 mm auf 61 ± 12 mm, $p<0.00019$) und LVESD (56 ± 9 mm auf 50 ± 14 mm, $p=0.0005$) konnte bei der Gruppe mit komplettem Ring beobachtet werden. Reverses Remodelling wurde bei 74% der Patienten mit partiellem und bei 65% der Patienten mit komplettem Ring erreicht ($p=ns$).

Tabelle 2: Subgruppen Analyse Annuloplastie-Typ

Subgruppen Analyse Annuloplastie-Typ	Partiell (n=19)	Komplett (n=47)	p- Wert
Alter	68 ± 10	65 ± 13	U:0.515
EF präoperativ	29 ± 5	30 ± 6	t:0.857
MPAP (mmHg)	34 ± 11	35 ± 11	t:0.307
LVEDD präop. (mm)	67 ± 11	66 ± 8	t: 0.634
LVESD präop. (mm)	56 ± 11	56 ± 8	t: 0,938
Perfusionszeit (min.)	79 ± 15	78 ± 18	U:0.640
Myok.Ischämiezeit (min.)	52 ± 11	53 ± 13	U: 0.821
Krankenhaus- Sterblichkeit	2 (11%)	4(9%)	F:1,000
Gesamt-Überleben in 5 Jahren (95% KI)	42% (20-64)	65% (50-80)	L:0.08
Reoperationen	3 (16%)	3 (6%)	F:1,000
EF postoperativ (%)	37 ± 11	40 ± 12	t: 0.422

LVEDD postop. (mm)	62±12	61±12	t: 0.908
LVESD postop. (mm)	57±13	50±14	t: 0.097

t: t-test, U: Mann-Whitney-U Test, F: Fisher's exact Test, L: Logrank Test



subjects	19	11	11	9	9	9	8	7	6	5	5
at risk	47	43	36	27	20	18	16	8	0	0	0

Abb. 8 Subgruppenanalysen Vergleich partieller vs. Kompletter Ring

4.5 Subgruppenanalyse Annuloplastie Typ (präoperativer LVEDD \leq 65 mm)

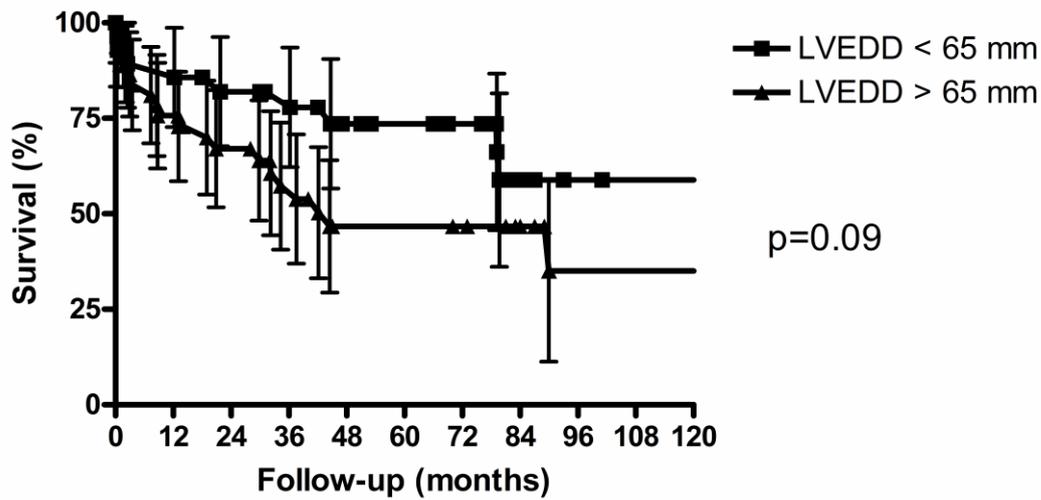
Es erfolgte eine zusätzliche Subgruppen Analyse entsprechend der Größe des linken Ventrikels (Tabelle 3). Der präoperative LVEDD lag insgesamt bei 28 Patienten (42%) bei <65 mm, während eine signifikante LV- Dilatation mit einem LVEDD von >65 mm insgesamt bei 38 Patienten (58%) vorhanden war. In Hinblick auf die präoperativen Variablen, unterschieden sich diese beide Gruppen in einem häufigeren Auftreten von pulmonaler Hypertension mit größeren Ventrikeln ($p=0,04$). Die postoperative Ejektionsfraktion zeigte sich bei den dilatierten Ventrikeln niedriger ($p=0,002$) und der linksventrikuläre Durchmesser war insgesamt grösser ($p<0,001$). Dennoch wurde eine Reduktion des LVEDD (59 ± 4 mm bis 54 ± 6 mm, $p<0.01$) und des LVESD (49 ± 4 mm

bis $43\pm 10\text{mm}$, $p=0.0.03$) bei den Patienten mit kleinerem linkem Ventrikel beobachtet. Eine signifikante Verringerung des LVEDD ($72\pm 8\text{mm}$ bis $67\pm 12\text{mm}$, $p=0.0.04$) konnte außerdem bei Patienten erzielt werden, die einen präoperativen LVEDD $>65\text{mm}$ aufwiesen, während die Veränderung des LVESD keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte ($61\pm 8\text{mm}$ bis $59\pm 13\text{mm}$, $p=0.07$). Die 5- Jahres-Überlebensrate lag bei 74% in der Gruppe mit kleinerem Ventrikel und bei 47% in der der grösseren Ventrikel; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0.09$). Eine erneute Operation wurde bei einem Patienten mit präoperativem LVEDD von $>65\text{mm}$ (13%; $p=0.23$) durchgeführt. Drei Patienten mit einem LVEDD von $>65\text{mm}$ benötigten im Verlauf ein LVAD- Unterstützungssystem.

Tabelle 2: Subgruppen Analyse präoperative LV-Dimension

Subgruppen Analyse: Präoperative LV-Dimension	LVEDD prä <65 mm (n=28)	LVEDD prä >65 mm (n=38)	p
Alter (Jahre)	65 ± 14	66 ± 12	U: 0.964
EF präop. (%)	30 ± 5	29 ± 6	t: 0.293
MPAP (mmHg)	31 ± 8	37 ± 12	t: 0.04
LVEDD präop. (mm)	59 ± 4	72 ± 8	U: <0.001*
LVESD präop. (mm)	49 ± 4	61 ± 8	t: <0.001*
Perfusionszeit (min.)	75 ± 18	80 ± 16	U: 0.105
Myok.Ischämiezeit (min.)	52 ± 14	53 ± 11	U: 0.595
Krankenhaus- Sterblichkeit	2 (7%)	4 (11%)	F: 1.000
Gesamt-Überleben in 5 Jahren (95% KI)	74% (57-91)	47% (29-64)	L: 0.09
Reoperationen	1 (4%)	5 (13%)	F: 1.000
EF postoperativ (%)	$44\pm 12\text{§}$	$35\pm 10\text{§}$	t: < 0.001*
LVEDD postop. (mm)	$54\pm 6\text{§}$	$67\pm 12\text{§}$	t: <0.001*
LVESD postop. (mm)	$43\pm 10\text{§}$	59 ± 12	t: <0.001*

t: t-test, U: Mann- Whitney-U Test, F: Fisher`s exact Test, L: Logrank Test



subjects	28	26	23	21	17	15	13	7	4	3	3
at risk	38	29	24	18	13	13	11	7	3	3	3

Abb. 9. Subgruppenanalysen Vergleich LVEDD < 65mm vs. >65mm

4.6 Competing Risk Regressions- Analyse

Eine vergleichende Risiko Analyse wurde benutzt um Risikofaktoren für Tod, Rezidiv-MI \geq II und die Abwesenheit von LV reversen Remodelling zu ermitteln. Zerebrovaskuläre Erkrankungen ($p=0.01$), partielles Ringimplantat ($p=0.03$) und die Abwesenheit von einer Trikuspidalklappen Rekonstruktion ($p=0.03$) wurden als Risikofaktoren für den Tod identifiziert. Die Anwesenheit eines CRT- Systems ($p=0.006$), präoperative LVEDD ($p=0.000004$) und LVESD ($p=0.0002$) waren Prädiktoren für Wiederauftreten einer MI. Es wurde keine Variable als unabhängiger Prädiktor für ein mangelndes reverses Remodelling gefunden.

5. Diskussion

5.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens

19

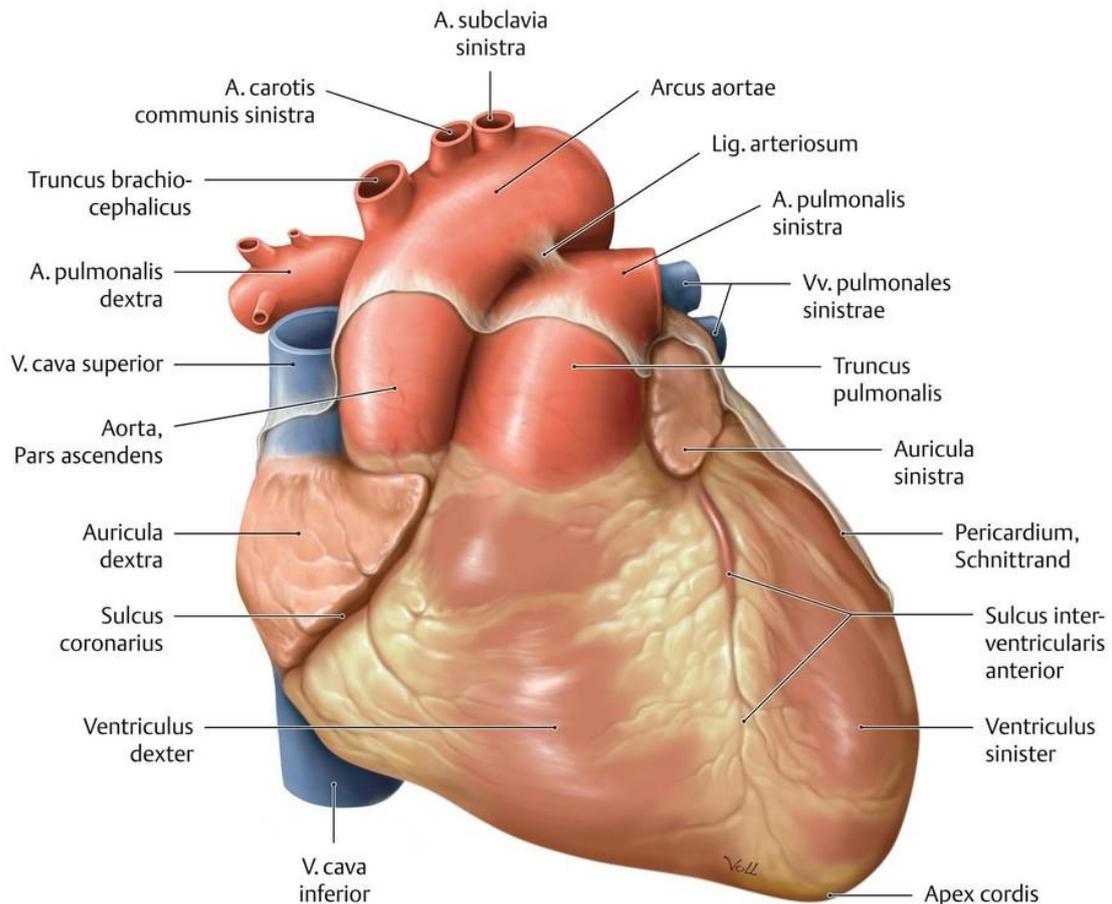


Abb.10 Anatomische Abbildung des Herzens aus Anatomieatlas Prometheus, Innere Organe

Das menschliche Herz ist ein muskuläres kegelförmiges Hohlorgan, das intrathorakal im mittleren Mediastinum zum Liegen kommt. Sein Gewicht ist sowohl geschlechter- als auch leistungsabhängig und liegt ca. zwischen 300-500g (ca. 0,4% des Körpergewichts).²⁰ Das Herz liegt in einer Perikard Höhle, die sich selbst als Pericardium serosum in ein inneres (Lamina visceralis) und in ein äußeres Blatt (Lamina parietalis) unterteilt. Die Lamina visceralis, auch Epikard genannt, liegt dem Herzen direkt auf und sezerniert ca. 10-15 ml eines flüssigen Gleitfilms, der die Herzmechanik und Bewegung des Herzens im Herzbeutel reibungslos ermöglicht. Die Lamina Parietalis stellt die zur Lamina visceralis gerichtete Innenauskleidung des Herzbeutels dar und schlägt an den großen Gefäßen (Truncus Pulmonalis und Aorta) in das viszerale Blatt über und kleidet diese

anteilhaft aus. Weiter außen, dem parietalen Blatt anliegend, folgt das Pericardium fibrosum - Eine aus Kollagen- und elastischen Fasern bestehende äußere fibröse Schicht, die dem Herzbeutel nach außen hin aufliegt. Durch das Nebeneinander elastischer- und kollagener Fasern wird sowohl eine gewisse Elastizität, als auch ein Schutz vor Überdehnung gewährleistet. Das parietale Blatt des Herzbeutels wird demnach anteilhaft aus einer innen liegenden serösen Schicht und einer außen aufliegenden fibrösen Schicht gebildet.²¹ Das Umschlagen der dem Herzen anhaftenden Lamina visceralis in die Lamina parietalis, lässt den besagten „Herzbeutel“ entstehen, in dem das Myokard seiner kontraktiven Tätigkeit nachgeht. Die Konklusion aller drei Schichten (Lamina visceralis, Lamina parietalis = Pericardium serosum und Pericardium fibrosum) wird als Perikard bezeichnet und stellt die äußerste Schicht des Herzens dar. Nach innen daran angrenzend befindet sich nun das Myokard, der eigentliche Herzmuskel. Dieser setzt sich aus vielen einzelnen Kardiomyozyten zusammen, die in Ihrer Gesamtheit dann ein sogenanntes „funktionelles Synzytium“ bilden. Dies bedeutet, dass einzelne mit Zellmembranen umgebene Herzmuskelzellen durch „Gap junctions“ miteinander verbunden sind, was die fortleitende Erregungsausbreitung als Einheit des Herzens gewährleistet.²² Morphologisch gesehen nimmt das Myokard eine Mitte zwischen der quergestreiften Skelettmuskulatur und der glatten Muskulatur ein, von derer es jeweils Anteile enthält und mit dadurch seine geringe Ermüdbarkeit bestimmt wird.²² Die Kardiomyozyten bilden spiralförmig angeordnete Muskelbündel, die sowohl durch die Vorhöfe als auch die Ventrikel ziehen. Vorallem auf linker Ventrikel Ebene sind diese schraubig angeordneten Muskelfasern besonders stark ausgeprägt und tragen dazu bei, die kraftvolle Ausreibung des Blutvolumens zu ermöglichen. Insgesamt besteht die Aufgabe des Myokards darin, die elektrisch zugeleitete Erregung in mechanisch gleichmäßige Kontraktion umzuwandeln, die folglich einen regelrechten Blutausschuss garantiert. Eine besondere Rolle kommt den atrialen Kardiomyozyten zu, die bei Überdehnung bzw. Volumenüberlastung der Vorhöfe endokrine Aktivität aufweisen und das sogenannte ANP (Atriales Natriuretisches Peptid) sezernieren, das folglich zu einer Volumenentlastung durch vermehrte Ausscheidung von Wasser und Natrium über die Nieren führt. Die zentralvenöse Druckhöhung wird durch Dehnungssensoren des Vorhofes wahrgenommen und führt folglich zu einer Ausschüttung des ANPs durch die Myozyten. Dies führt neben der besagten Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (sprich Natriurese und Diurese) zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, die eine zusätzliche Blutdrucksenkung herbeiführt.²³ Dem Herzmuskel schließt sich nach innen das Endokard an, eine aus Bindegewebe und Endothel geformte Schicht, die sowohl die Herzinnenflächen auskleidet, als auch als Duplikatur die Taschen- und Segelklappen des Herzens bildet. Seine Oberfläche ist glattwandig, um Verwirbelungen des Blutes beim Durchstrom durch das Herz entgegenzuwirken. Die einzelnen Segel der

Klappen, auf die im Folgenden noch präziser eingegangen wird, sind so dünnwandig, dass sie selbst über keine eigene Blutgefäßversorgung verfügen, sondern ihren Bedarf aus dem vorbeiströmenden Blut beziehen. Makroskopisch lässt sich das Herz in zwei Vorhöfe (Atrium cordis dextrum und sinistrum) und zwei Kammern (Ventriculus cordis dexter und sinister) einteilen. Mit seinen Ventrikeln ist es dem Lungen- sowie dem Körperkreislauf zwischengeschaltet und verbindet diese miteinander. Durch die Ausstattung mit Klappen wird ein unidirektionaler Blutstrom vom rechten Vorhof bis hin in den linken Ventrikel gewährleistet. Die Herzklappen lassen sich in Taschen- und Segelklappen einteilen. Die Segelklappen oder Atrioventrikularklappen kommen jeweils zwischen Vorhof und Ventrikel zum Liegen und sind über sogenannte Sehnenfäden (Chordae tendineae) an den mit der Herzwand verwachsenen Papillarmuskeln verankert. Diese Konstruktion dient dazu, dass ein Umschlagen der Klappen während der Systole in Richtung Vorhof verhindert wird.²⁰

Die folgende anatomische Abbildung einer Segelklappe am Beispiel der Mitralklappe, soll den Aufbau der Klappe und seine spezielle Verankerung besser veranschaulichen.

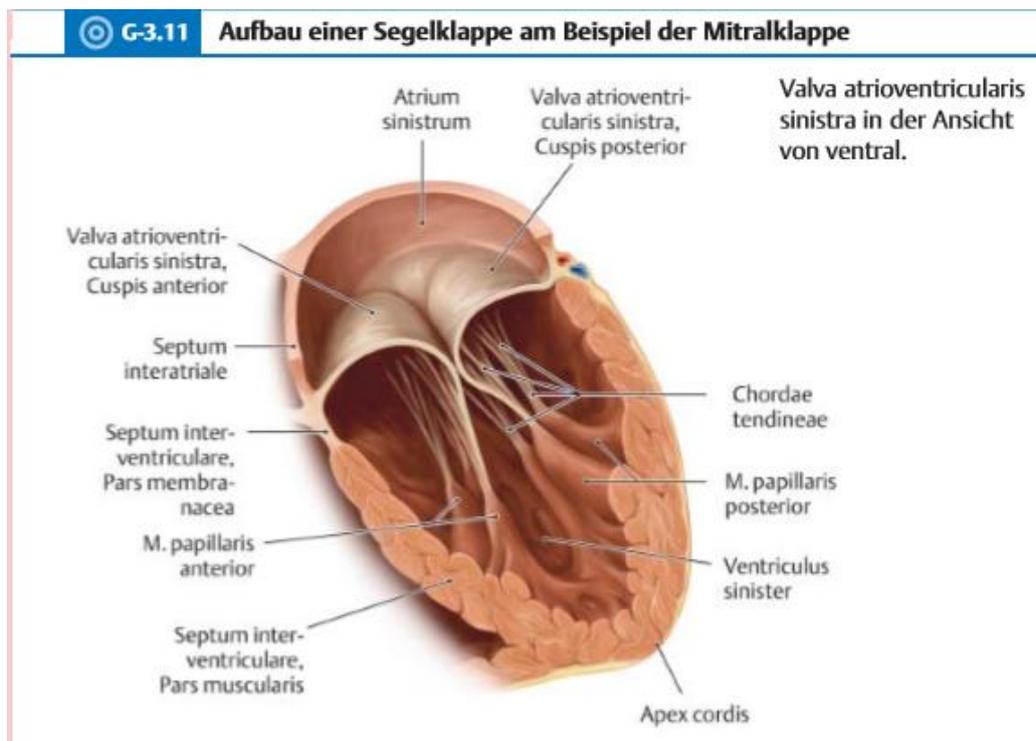


Abb.11 Aufbau einer Segelklappe, Duale Reihe Anatomie,²⁰

Zunächst gelangt das „verbrauchte“ und desoxygenierte Blut über die Vv. cavae zurück zum Herzen in den rechten Vorhof. Zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel liegt die Trikuspidalklappe, die wie ihr Name bereits erahnen lässt, aus drei Segeln besteht. Dem rechten Ventrikel schließt sich dann die Pulmonalklappe an, die das rechte Herz mit dem Truncus pulmonalis, den Arteriae pulmonalis und dem Lungekreislauf verbindet, um das venöse Blut aus dem Körperkreislauf zu oxygenieren. Sie stellt eine der beiden Taschenklappen dar, die im Gegensatz zu den Segelklappen nicht über Sehnenfäden verfügen. Nachdem das Blut in der Lunge oxygeniert wurde, gelangt es sauerstoffreich über die Venae pulmonalis zurück in den linken Vorhof. Dieser wird durch die zweisegelige Mitralklappe vom linken Ventrikel getrennt.²⁴ Ihr wird der Name „Mitralklappe“ gegeben, da ihre zwei Segel an eine Bischofsmütze, die „Mitra“ erinnern. Ist das Blutvolumen dort angekommen, wird es pulsatil über die Aorten- und zweite Taschenklappe in den Körperkreislauf gepumpt. Auch die Mitralklappe ist über Chordae tendineae mit einem anterioren und einem posterioren Papillarmuskel verankert. Alle genannten Herzklappen befinden sich in der sogenannten Klappenebene und sind von einem bindegewebigen Herzskelett umgeben, das sie in Form von Faserringen (Anuli fibrosi) jeweils einzeln umgibt. Diese Ummantelung und Verankerung am Herzskelett dient natürlich der Befestigung der Klappen, aber auch der elektrischen Isolation, damit die Erregung des Herzens ausschließlich über das dafür vorgesehene Reizleitungssystem fortgeleitet wird. Die Öffnung und der Verschluss aller Klappen erfolgt passiv durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse der umliegenden Kompartimente. Das Herz stellt das zentrale Organ des Körperkreislaufes dar, das für eine kontinuierliche Blutversorgung aller Organsysteme sorgt. Minütlich werden ca. fünf Liter oxygeniertes Blut durch das Herz gepumpt. Das rechte Herz zählt gemeinsam mit den venösen Anteilen zum sogenannten Niederdrucksystem, da es nicht maßgeblich an der Auswurfleistung des Herzens beteiligt ist, sondern vielmehr durch eine Sogwirkung und andere später eingehend erläuterte Mechanismen das zugeführte Blutvolumen weiter in die Lunge transportiert. Auch die Muskulatur dieser Seite ist viel weniger stark ausgeprägt. Der Blutdruck entspricht dem zentralvenösen Druck (ZVD), der puls-synchronen Schwankungen unterliegt und sich im Mittel auf ca. 3-8 mmHg beläuft. Die Schwankungen des ZVD, die sowohl von der Atmung als auch vom Puls abhängig sind, lassen sich in der Venenpulskurve darstellen. Da der zentralvenöse Druck ein Maß für das intravasal zirkulierende Blutvolumen darstellt, erfolgt bei bestimmten Operationen eine kontinuierliche ZVD-Messung. Im Folgenden soll nun eine Beschreibung der in der folgenden Abbildungen ersichtlichen Venenpulskurve erfolgen.²³

Definitionsgemäß stellt die Venenpulskurve die Druckveränderung des zentralvenösen Drucks über die Zeit während einer Herzaktion dar. Mit der Systole beginnen die Herzkontraktion und die

sogenannte Austreibungsphase. In dieser Phase sind die Taschenklappen geöffnet, um das Blutvolumen in den Körperkreislauf zu pumpen. Durch die Windkesselfunktion der Aorta wird ein kontinuierlicher Blutdruck- und -strom gewährleistet. Gleichzeitig verschiebt sich die Ventilebene in Richtung Herzspitze, was dazu führt, dass über die Vv. Cavae das zuvor zirkulierende Blut in den rechten Vorhof „gesogen“ wird. Dies führt zu einem Abfall des ZVD, der sog. X-Senke. Es schließt sich die Diastole an, in der sich das Herz entspannt während die Ventilebene mit geschlossenen Atrioventrikularklappen in Richtung Herzbasis wandert. Das Blut staut sich im rechten Vorhof, verbleibt jedoch noch dort bis sich der atriale Druck über den ventrikulären anhebt. Diese Phase mit einer Erhöhung des ZVDs zeichnet sich in der Venenpulskurve als v-Welle ab. Sobald der Vorhofdruck den Ventrikeldruck übersteigt befinden wir uns in der Füllungsphase: bei geöffneten Segelklappen fließt das Blut in den rechten Ventrikel, der ZVD steigt an. Es gelangt immer weniger Blutvolumen in den Ventrikel bis es am Ende der Diastole noch zu einer letzten Vorhofkontraktion kommt, was nochmals einen kurzen, jedoch steilen ZVD-Anstieg hervorruft- die a-Welle. Nun schließt sich der erste Teil der Systole an, die Anspannungsphase: das Herz kontrahiert sich bei geschlossenen Klappen und das im rechten Ventrikel befindliche Blut drückt auf die unterhalb liegende Trikuspidalklappe und wölbt sie leicht in den Vorhof vor- dadurch entsteht der letzte ansteigende Teil der Venenpulswelle- die c-Welle. ²¹

Das folgende Schaubild zeigt im oberen Teil die Druckveränderungen in mmHg über die Zeit im linken Herzen, bestehend aus linkem Vorhof, linkem Ventrikel und Aorta als Teil des Hochdrucksystems. Unmittelbar daran angelehnt ist mittig die elektrokardiografische Aufzeichnung der Herzaktion in den unterschiedlichen Phasen zu sehen. Das Schaubild schließt ab mit der oben beschriebenen Venenpulskurve, die so verständlicher veranschaulicht werden soll.

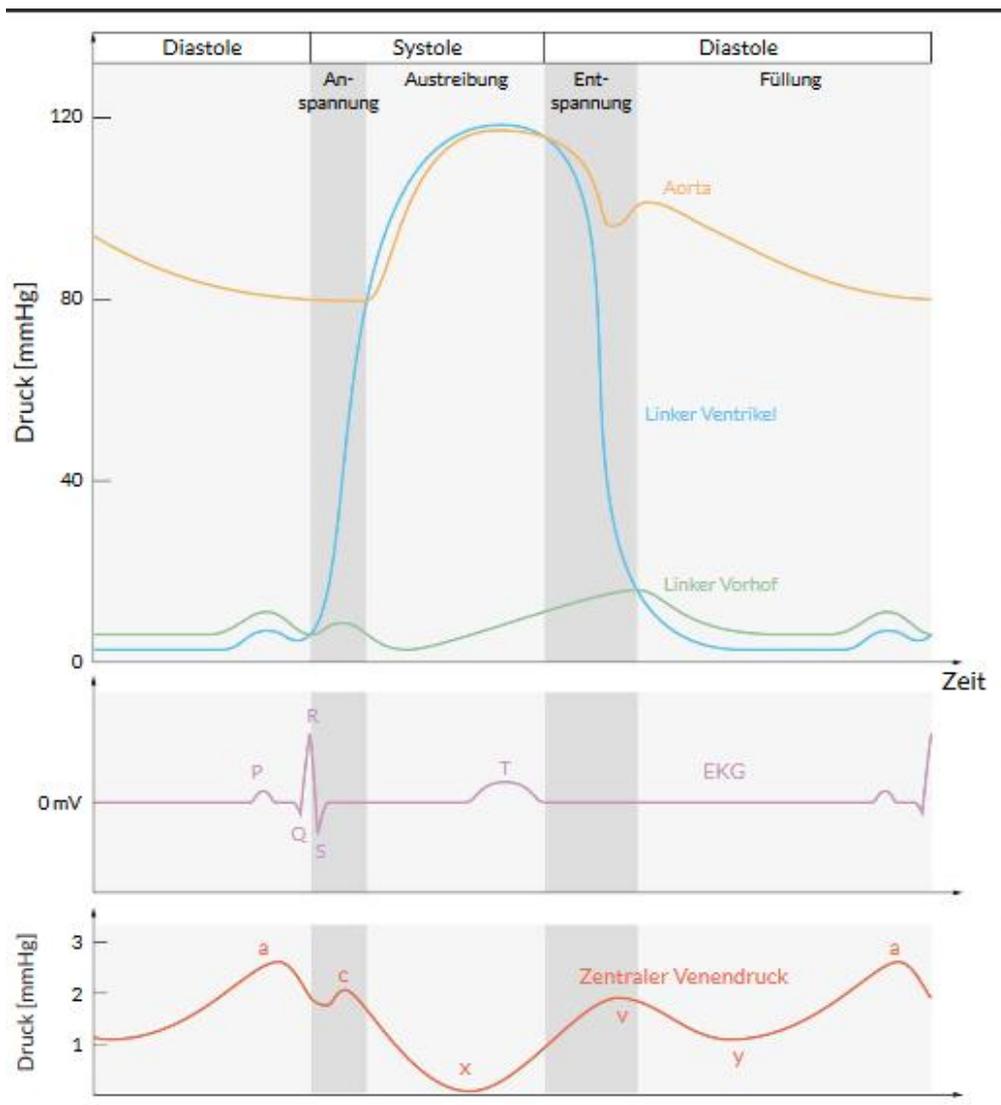


Abb. 12 Venenpulskurve, Duale Reihe Anatomie, (9)

Anschließend sollen nun die verschiedenen Mechanismen des venösen Rückstroms erläutert werden: Der venöse Rückstrom beschreibt generell das Zurückfließen des desoxygenierten Blutes zum Herzen. Wichtiger Bestandteil dieses Systems stellen die Venenklappen dar, die einen Durchfluss des Blutes lediglich unidirektional zum Herzen zulassen und in ihrer Funktion einem Ventil, geformt aus einer Intimaduplikatur, gleichen. Ein weiterer Faktor spielt die Muskelpumpe geformt durch die Skelettmuskulatur, welche die Venen von außen ummantelt und komprimiert, sodass das Blut myokardwärts von Ventil zu Ventil gepumpt wird. Auch der parallele Pulswellenverlauf der Arterien gewährleistet durch die entstehenden Drücke ein Vorantreiben des Blutes in Richtung Herz. Durch das Absinken der Ventilebene bei der Herzkontraktion wird zusätzlich ein Sog aufgebaut, der durch einen Unterdruck das venöse Blut zum Herzen „zieht“. Dieser Ventilebenenmechanismus spielt demnach eine entscheidende Rolle bei der Ventrikelfüllung. Nicht außer Acht zu lassen ist auch der durch die inspiratorische Atmung erzeugte negative Druck in intrathorakal gelegenen Venen, der auch wieder die sogenannte „Sogwirkung“ hervorruft.²¹

Das Hochdrucksystem, bestehend aus dem linken Herzanteil, sowie allen arteriellen Gefäßen, enthält ca. 15% des gesamten körperlichen Blutvolumens.²⁵ Pro Herzaktion und mit jedem Auswurf werden unter Ruhebedingungen ca. 70ml Blut ausgeworfen. Durch die Windkesselfunktion der Aorta wird ein kontinuierlicher Blutstrom erzeugt, der einen physiologischen Blutdruck von im Mittel 120/80mmHg erzeugt. Durch die große Elastizität der arteriellen Gefäße wird also in der Systole ein großes Volumen an Blut in die Aorta gepumpt, das dann anteilhaft in der Diastole als passives Blutvolumen abgegeben wird und die oben genannte Windkesselfunktion der Aorta beschreibt.²⁵

5.2 Pathologie der Mitralklappe

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist mit einer Inzidenz von zwei Prozent pro Jahr in Deutschland das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenventium.³ Die Prävalenz ist stark altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter stetig an (bei über 75 jährigen Patienten liegt sie bereits bei 5 Prozent). Allgemein kann die MI in eine akute und eine chronische Form eingeteilt werden, wobei die Grundlage der Erkrankung in einer Schlussunfähigkeit, der zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel liegenden Mitralklappe mit anschließendem Blutrückfluss in den linken Ventrikel liegt. Durch die Schlussunfähigkeit erfolgt ein Blutstrom in zwei Richtungen: Ein Teil gelangt wie physiologischerweise vorgesehen nach Mitralklappenschluss in den Systemkreislauf, der andere Teil jedoch fließt aufgrund des unvollständigen Klappenschlusses als „Regurgitation“ wieder zurück in das linke Atrium (LA)¹⁰.

Im Folgenden soll lediglich auf die sekundäre (funktionelle) MI mit ihrer Pathophysiologie eingegangen werden.

Am Anfang der sekundären Mitralklappeninsuffizienz steht eine dilatative Kardiomyopathie mit ggf. begleitender Anulusdilatation der Mitralklappe.³ Da die Venen des pulmonalen Kreislaufs, die sich an den rechten Vorhof anschließen über keine Klappen verfügen, staut sich das zurückfließende Blut bis in den Lungenkreislauf zurück. Dadurch kommt es in der Folge zu einer Lungenstauung und reaktiven pulmonalen Hypertonie, die auf lange Sicht zu einer Rechtsherzbelastung und später zu einer Rechtsherzinsuffizienz führt.²⁶ Um das durch die Regurgitation verminderte Herzzeitvolumen zu kompensieren, muss der Körper das Schlagvolumen anheben, was folglich zu einer Volumenerhöhung und damit zu einer progredienten Hypertrophie und Dilatation des LV führt. Man nimmt an, dass durch die linksventrikuläre Hypertrophie ein Remodelling und eine Veränderung der Herzgeometrie erfolgen und es dadurch zu einem unvollständigen Klappenschluss kommt. Im Rahmen der oben genannten linksventrikulären Dysfunktion und der zusätzlichen Dilatation des Anulus der Mitralklappe verändert sich die Lage der Papillarmuskeln zu den Mitralsegeln sodass es zu einer Mismatch der Mitralklappensegel kommt.^{11, 12, 13}

Im Verlauf der Therapie und bei der Entscheidung, welche operative Maßnahme geeignet ist, muss sowohl der Zug an den Chordae tendinae beachtet werden, die die Segel der Klappe spannen („tethering“), als auch die zeltförmige Erhöhung der Klappensegel an sich (tenting height).^{14, 27, 12, 28, 29, 30}. Die Einheit des Mitralapparates ist im Gegensatz zu der primären MI hier grundsätzlich aber nicht pathologisch verändert.³¹

Die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen der sekundären MI sind demnach sowohl die Ringdilatation und die dadurch verursachte Miskoaptation der Klappensegel, sowie die verminderte Beweglichkeit dieser durch erhöhte Spannung der Chordae tendinae.³¹

Da die Kompensationsmechanismen des Herzens sehr ausdauernd sind, kann sich eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz zunächst lange Zeit asymptomatisch präsentieren. Laut eines von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. veröffentlichtem Papers lag die Zahl der Behandlungsbedürftigen Mitralklappeninsuffizienz - Patienten im Jahre 2013 bei ca. 800.000 – 1.Mio.³². Im Rahmen des demographischen Wandels unserer Zeit ist jedoch mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen.

Eine Einteilung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz nach Ursachen und Mechanismen kann nach der Carpentier Klassifikation erfolgen. Benannt wurde diese nach dem französischen Herzchirurgen Alain Carpentier, der durch seine Arbeit die Mitralklappenrekonstruktion maßgeblich geprägt hat. Die Einteilung erfolgt nach in der Echokardiographie dargestellter Morphologie bzw. Beweglichkeit der Mitralklappe. Die Klassifikation umfasst Stadium I mit normaler Segelbeweglichkeit bis Stadium III mit eingeschränkter Segelbeweglichkeit. Die Ursachen für die pathologisch veränderte Segelbeweglichkeit stellt die untenstehende Tabelle als Übersicht dar.¹⁴

Tab. 3 Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

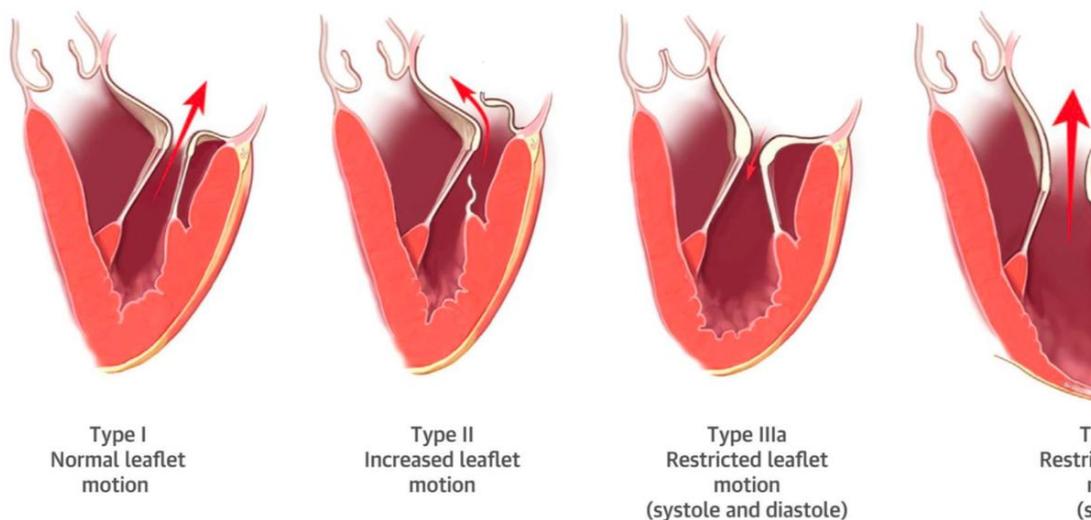


Abb. 13 Carpentier Einteilung Typ I bis III, Carpentier et al. JTCVS 1980

	Typ I	Typ II	Typ III
Beweglichkeit der Mitralsegel	Normal	Übermäßig	Eingeschränkt
Ätiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation des Mitralannulus • Segelperforation z.B infolge Endokarditits 	<ul style="list-style-type: none"> • Ruptur oder Verlängerung der Sehnenfäden • Ruptur des Papillarmuskels 	<ul style="list-style-type: none"> • Restriktive Öffnung (z.B Rheumatische Mitralklappenstenose) • Restriktives Schließen z.B durch Verkürzung der Papillarmuskeln post Myokardinfarkt

Im Verlauf können dann die typischen Symptome wie Dyspnoe, Leistungsminderung, nächtliches Husten oder Palpitationen, hervorgerufen durch ein mögliches begleitetendes Vorhofflimmern auftreten. Der Symptomkomplex richtet sich nach der Seite der Insuffizienz. Die Rechtsherzinsuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass durch das Regurgitationsvolumen ein Rückstau in die Lunge erfolgt, der langfristig zu einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung führt.³³ Durch die Rechtsherzinsuffizienz kommt es zu einem sogenannten „Rückwärtsversagen“, d.h das Blut staut sich zurück in den Körperkreislauf, was zu einer Erhöhung des hydrostatischen Drucks innerhalb des Gefäßsystems führt. Dadurch wird Flüssigkeit von intravasal in das Interstitium „gepresst“. Folge sind die typischen Beinödeme, im Verlauf oftmals auch ein Aufstau in die Leber, sowie das klinische Bild gestauter Jugularvenen durch die obere Einflusstauung.³⁴ Die Linksherzinsuffizienz kann sich klinisch sowohl als Vorwärtsversagen, als auch als Rückwärtsversagen präsentieren. Durch den Blutrückstau vom linken Herz zurück in den Lungenkreislauf, kommt es zu der oben bereits beschriebenen Dyspnoe, Zyanose, sowie dem nächtlichen Husten mit dyspnoeischen Zuständen, die in Ihrer Gesamtheit als „Asthma cardiale“ bezeichnet werden. Begleitend kann auch ein Vorwärtsversagen bestehen, bei welchem ein zu geringes Blutvolumen in den Körperkreislauf gelangt und es folglich zur Minderperfusion verschiedener Organsysteme

kommt. Es zeigen sich unspezifische Symptome wie Leistungsminderung und Abgeschlagenheit, aber auch Vigilanzminderung und delirante Zustände, wenn es zur zerebralen Hypoxie kommt.³³³ Auskultatorisch kann linksseitig ein Holosystolikum über dem 5. ICR mit Ausstrahlung in die Axilla beobachtet werden. Generell treten die Symptome erst dann auf, wenn die körpereigenen Kompensationsmechanismen versagen und sind auf das mangelnde Blutvolumen im Körperkreislauf, sowie den Blutrückstau in die Lunge gekennzeichnet.³ Diagnostisch sind zu Beginn als Basis die oben beschriebenen typischen klinischen Symptome der Herzinsuffizienz (Leistungsminderung, Dyspnoe, Schwindel etc.), sowie die auskultatorischen Merkmale Anhalt zum Verdacht einer MI. Ist dieser geäußert ist nun eine transthorakale oder ggf. transösophageale Echokardiographie indiziert, um den Verdacht zu erhärten.^{35, 12, 28, 26, 36, 37.}

5.4 Echokardiographische Beurteilung

Laut der „European Society of Cardiology“ (ESC) und der „European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ (EACTS) ist die Transthorakale Echokardiographie (TTE) Mittel der Wahl zur Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und Therapieplanung der MI.

Sollte die Bildauflösung nicht ausreichend oder der begründete Verdacht einer Endokarditis oder einer Thrombose bestehen, ist laut der oben genannten Gesellschaften ein Transösophageale Echokardiographie (TEE) indiziert.^{38, 39}

Diese weitere Diagnostik dient zum einen der Ursachenforschung für die Entstehung der MI (restriktive Segel, Verkalkungen, oder Veränderung einzelner Komponenten des Klappenapparates) und zum anderen muss das Regurgitationsausmaß, sowie die einzelnen Durchmesser und Drücke des linken Ventrikels überprüft werden. Zur Abschätzung der Folgen, die durch die MI verursacht werden, ist die echokardiographische Betrachtung des rechten Ventrikels entscheidend. Über ein Flussprofil der Trikuspidalklappe, kann beispielsweise eine etwaige pulmonale Hypertonie ergänzend erkannt werden.^{35, 28, 26, 36, 37}

Die Schweregradeinteilung der MI erfolgt mittels Dopplerechokardiographie und reicht von leicht bis schwergradiger MI.

In der Basisdiagnostik wird mittels Echokardiographie zunächst der Jet, also der aufgrund der Insuffizienz durch die Mitralklappe zurückfließende "Strom" beurteilt.

Hierbei wird die Jet Grösse in cm² gemessen, die Jet Richtung (zentral oder exzentrisch) und die proximale Jet Breite bestimmt, sowie die Grösse des linken Atriums (LA).

Die Grösse des linken Atriums wird durch das Erheben des Querdurchmessers im apikalen Vierkammerblick beurteilt.^{40,41}

Die einzelnen Parameter ergeben dann summiert in der Zusammenschau den Schweregrad der MI.⁴⁰

Ein Jet $>8\text{cm}^2$ mit einem LA $>4\text{cm}$ und einem Volumen $>36\text{ml}$, sowie ein exzentrischer Jet lassen sich bereits mit einer schwergradigen MI vereinbaren.⁴²

Reichen die oben genannten Parameter nicht aus, um den Schweregrad verlässlich zu definieren, können weitere Untersuchungen erfolgen, die eine Quantifizierung des effektiven Regurgitationsvolumens erlauben.

Dabei spielt die EROA (Effective Regurgitation Orifice Area), die mittels Kontinuitäts- bzw. PISA-Methode berechnet werden kann eine entscheidende Rolle.

Die sogenannte PISA-Methode beschreibt eine halbkugelförmige Fläche proximal des Insuffizienzjets. Sowohl ihre Fläche, als auch die dort herrschende Flussgeschwindigkeit (V_r) können über die Kontinuitätsgleichung berechnet werden.

Innerhalb dieser Fläche kommt es echokardiographisch aufgrund eines physikalischen Artefakts zu einem Farbumschlag, der effektiv keine Jetumkehr bedeutet, aber die dortige Geschwindigkeitsbestimmung erlaubt. Dadurch kann sowohl die EROA („effective regurgitant orifice area“), als auch das RV („regurgitant volume“) quantitativ mittels einer rechnerischen Formel bestimmt werden. Dies entspricht dem über der Klappe herrschende Regurgitationsvolumen, das wiederum der Klappenöffnungsfläche entspricht und Aussagen über den Schweregrad der Insuffizienz erlaubt.⁴³

Die Mitralklappeninsuffizienz äussert sich durch drei veränderte Komponenten: dilatierte Vena contracta, PISA (proximal isovelocity surface area) und einen Insuffizienzjet mit ggf. Rückfluss in die Venae pulmonalis.⁴⁴

Die Vena contracta beschreibt die engste Stelle des Insuffizienzjets; je größer sich diese Fläche darstellt, desto höhergradig ist die vorliegende MI.

In den aktuellen Richtlinien wird die PISA Methode zur Quantifizierung der Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) bei MI dringend empfohlen⁴⁵

Die EROA bestimmt dann unter Berücksichtigung weiterer Parameter den Schweregrad der MI.

Schweregrad	EROA Effective Regurgitant Orifice Area (mm ²)	RV regurgitant Volume (ml)
Mild	<20	<30
Mild- moderate	20-29	30–44
Severe-moderate	30-39	45–59
Severe	>40	>60

Tab. 4 Schweregradeinteilung der MR nach Pisa Methode, Journal für Kardiologie⁴³

Je nachdem wie schwergradig die MI ist, variieren die einzelnen Parameter. Bei der geringgradigen MI ist der Jet, also die effektive Regurgitationsöffnungsfläche, kleiner 20mm² oder kleiner 10% des LA, die Vena contracta kleiner 0,3 cm, sowie keine oder lediglich geringe Flusskonvergenz vorhanden.

Der Grenzwert für die Einteilung in eine hochgradige MR bei sekundäre MR liegt bei einer EROA von ≥ 20 mm² und eines RV ≥ 30 ml.⁴³

Insgesamt werden zur Beurteilung des Schweregrades keine isolierten Parameter, sondern die Zusammenschau mehrerer Komponenten betrachtet.⁴⁶

Im untenstehenden Schaubild sollen nochmals die Methoden zur Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz veranschaulicht werden:

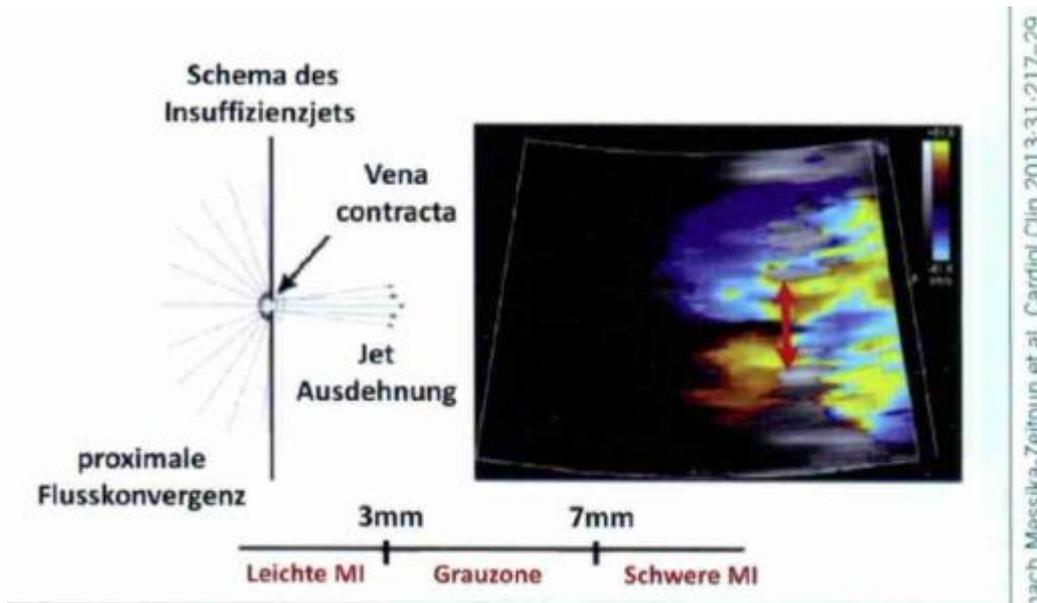


Abb. 14 nach Messika-Zeitoun et al. *Cardiol Clin* 2013,31: 217-29

5.5 Dilatative Kardiomyopathie mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

Die Dilatative Kardiomyopathie stellt eine ernstzunehmende Ursache für Herzversagen und kardiales Versterben dar.⁶ Ungefähr 30 % der an DCM erkrankten Patienten leiden zusätzlich an einer relevanten funktionellen MI, die die Symptome des Herzversagens negativ beeinflussen und einen Indikator für ein schlechteres Outcome darstellen⁷⁵. Gegenwärtig ist nicht gänzlich geklärt, ob das Auftreten der funktionellen MI als Indikator für die schlechte Prognose dieser kardialen Erkrankung anzusehen ist, oder ob die daraus resultierende Volumenüberlastung eine zusätzliche relevante Belastung für den ohnehin schon versagenden Ventrikel darstellt und somit weiteres Remodelling induziert.⁶ Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei DCM Patienten ohne funktionelle MI durchschnittlich bei 70% liegt, beläuft sie sich bei dem Vorhandensein einer relevanten FMR auf lediglich 30% und ist vergleichbar mit derer von schweren malignen Erkrankungen.^{6, 76}

Die folgende Grafik von Rossi et al soll den Zusammenhang zwischen der Lebenserwartung und einer assoziierten funktionellen Mitralklappeninsuffizienz veranschaulichen.

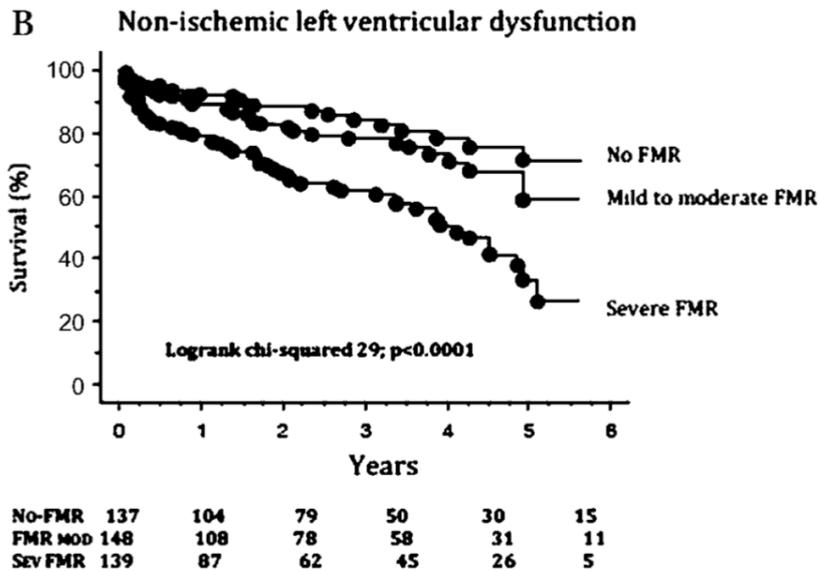


Abb.15 Überleben Patienten mit DCM und assoziierter FMR in Jahren ⁶

Die von Rossi erstellte Übersicht der prozentual überlebenden Patienten mit einer DCM im Vergleich zu einer DCM mit assoziierter moderater und schwerer FMR ist äußerst eindrücklich:

Von insgesamt 131 Patienten mit einer DCM ohne assoziierte FMR sind nach ca. vier einhalb Jahren noch 30 Patienten am Leben (22,9%), mit einer gleichzeitig vorliegenden moderaten FMR überleben von insgesamt 376 Patienten nur noch 69 (18,3%), liegt eine schwere assoziierte FMR vor, verschlechtern sich die Prognose und das Überleben drastisch. Von 138 Patienten leben nach oben genanntem Zeitraum nur noch lediglich 10 Patienten (7,2%).⁶

5.6 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der MI entspricht der der Herzinsuffizienztherapie:

Bei stabiler Herzinsuffizienz wird ein moderates körperliches Training empfohlen. ⁴⁷. Die medikamentöse Therapie erfolgt anhand der Orientierung an der NYHA-Klassifikation („New York Heart Association“) und beinhaltet somit vier Eskalationsstufen. Der Einsatz von ACE- Hemmern erfolgt regelhaft in allen NYHA-Stadien. Im Stadium I kann ergänzend bei Patienten mit Z.n Myokardinfarkt oder vorliegender Tachykardie ⁴⁸ zusätzlich ein Betablocker verabreicht werden, bei Beinödemen ein Diuretikum aus der Klasse der Schleifen - oder Thiaziddiuretika. Ab dem NYHA-Stadium II bis zum NYHA Stadium IV erfolgt die regelhafte Medikation mit Betablockern. Bei an-

haltend unter 35% liegender EF kann eine Ergänzung des ACE- Hemmers durch einen Aldosteronantagonisten erfolgen. Auch hier kommen bei peripherer Ödementwicklung Diuretika zum Einsatz. Bei Nichtansprechen der zuvor genannten Medikation mit weiterhin schlecht bleibender EF von < 35% wird laut Leitlinie die Hinzunahme von Ivabradin empfohlen. Dieses blockiert in den Schrittmacherzellen des Sinusknoten einen If („funny“) – Kanal (kationischer HCN-Kanal), was folglich zu einer Depolarisation und Frequenzreduktion des Herzens führt. Zu beachten ist, dass dieses Medikament nur bei vorhandenem Sinusrythmus mit einer HF größer 70 bpm verabreicht werden kann, da es nur an Sinusschrittmacherzellen wirkt.^{49,3} Bei Versagen auch dieser Medikamenten - Kombination wird eine weitere Eskalation mit einem Nephrylisin - Inhibitor (ARNI) empfohlen. Dieser setzt sich aus einer feststehenden Kombination von Valsartan und Sacubitril zusammen und soll anstelle des ACE - Hemmers, jedoch niemals in Kombination gegeben werden. Durch die Hemmung des Nephrylisins wird der Abbau sogenannter natriuretischer Peptide verzögert. Dies wirkt sich positiv auf die Herzinsuffizienz aus, da oben genannte Peptide zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium, einer Vasodilation und einer Aufhebung des Sympathikotonus führen. Bei nicht hinreichender Symptomkontrolle kann alternativ das Herzglykosid Digitalis verabreicht werden, welches durch eine Blockade der Na/K-ATPase sowohl zu einer positiv inotropen - und herzkraftsteigernden Wirkung führt als auch negativ chronotrop, also frequenzsenkend wirkt. Wobei die Bedeutung des Digoxins zunehmend an Stellenwert verliert.^{29,50} Zu den prognoseverbessernden Medikamenten zählen Betablocker, ACE- Hemmer und Aldosteronantagonisten. Symptomverbessernd wirken Diuretika und Digitalisglykoside.⁵¹ Bei sehr geringer EF von < 35% nimmt das Risiko für ein lebensbedrohliches Kammerflimmern stetig zu und es sollte die Implantation eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillators (ICD) in Erwägung gezogen werden.⁹

Die alleinige medizinisch- medikamentöse Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist mit einem sehr schlechten Überleben assoziiert; die 5- Jahres- Überlebensrate beläuft sich im Schnitt auf zwischen 22% und 54%.^{10,68,16,69} Bei einer terminalen Herzinsuffizienz kann ein vorübergehender mechanisch gesteuerter Herzersatz (LVAD= left ventricular assist device Entlastung schaffen, ultima ratio ist jedoch eine Herztransplantation.³

5.7 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die Kardiale Resynchronisationstherapie ist eine Methode der biventrikulären Stimulation bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Herzfunktion, HFrEF (EF<35%) sowie begleitender Erregungsleitungsstörung im Sinne eines Blockbildes trotz optimaler medikamentöser Therapie. Bedingt durch die gestörte Erregungsausbreitung erfolgt eine ungleichmässige Erregung und folglich Kontraktion des Herzmuskels, was die ohnehin verminderte Pumpleistung weiter herabsetzt.⁵²

Die Kardiale Resynchronisationstherapie hat zum Ziel, beide Herzkammern mittels biventrikulärer Stimulation wieder zu „synchronisieren“, damit eine ganzheitliche Kontraktion mit verbesserter Pumpleistung erfolgen kann.⁵³

Allgemein existieren zwei verschiedene CRT- Systeme: Der CRT- D beinhaltet neben der Resynchronisationsfunktion eine Herzschrittmacher- sowie Defibrillationsfunktion ähnlich eines ICDs. Die CRT- P Systeme verfügen auch über die Resynchronisations- sowie Herzschrittmacherfunktion, aber nicht über den Defibrillationsmodus.⁵⁴

Die Implantation des CRT- Aggregats kann minimalinvasiv oder via Mikrothorakotomie erfolgen. Der Einsatz erfolgt unterhalb der Clavicula unter die Haut oder in eine Gewebtasche der Muskulatur. Bei dem oben beschriebenen biventrikulären System wird eine linksventrikuläre Sonde transvenös über den Sinus coronarius bis zur Hinterwand des linken Ventrikels vorgeschoben und dort platziert. Die anderen zwei Elektroden werden im rechten Atrium und dem rechten Ventrikel platziert. Damit eine synchrone Kontraktion beider Herzkammern gewährleistet ist, erfolgt die simultane Triggerung der Kammerelektroden⁵³

In der MADIT-CRT Studie konnte aufgezeigt werden, dass eine frühzeitige Implantation eines CRT-D Systems das Vorkommen von Herzversagen und plötzlichem Herztod bei Patienten mit ischämischer und nicht ischämischer Herzinsuffizienz mit einer LVEF $\leq 30\%$ und ab einem NYHA Grad II deutlich reduziert⁵⁵ Es konnte neben einer kurzfristigen Verringerung der Ereignisse eines plötzlichen Herzversagens (2 Jahre), auch eine Verbesserung des Langzeitüberlebens (5-Jahre) beobachtet werden.⁵⁶

5.8 Chirurgische Verfahren: Mitralklappenrekonstruktion, Mitralklappenersatz

Die chirurgische Therapie der Wahl ist die Ringraffung des pathologisch erweiterten Mitralannulus. Diese Ringraffung muss primär den oftmals erheblich erweiterten dorsalen muskulären Ringanteil adressieren und kann entweder durch eine Nahtannuloplastie oder mit Perikardstreifens⁸² oder Dacron erfolgen. Als deutlich stabiler hat sich jedoch die Implantation eines Ringimplantats⁸¹ erwiesen. Hierbei kann zwischen partiellen Ringimplantaten (die primär den dorsalen muskulären Ringanteil rafften) und geschlossenen Ringimplantaten unterschieden werden.

Von entscheidender Bedeutung ist bei der Ringannuloplastik die Aggressivität der Ringreduktion. Die Wahl des Ringimplantates erfolgt bei der Korrektur einer primären (degenerativen) MI orientierend an der Größe des vorderen Mitralsegels, d.h. dem intertrigonalem Abstand zwischen Trigonum fibrosum sinister und dexter. Bei der Korrektur einer sekundären (funktionellen) MI muss jedoch ein Downsizing erfolgen, d.h. ein kleineres Ringimplantat gewählt werden.

Steve Bolling von der University of Michigan Ann Arbor hat speziell für die sekundäre (funktionellen) MI ein besonderes Konzept geprägt, welches nach ihm benannt wurde. Bolling propagierte ein aggressives Downsizing (mindestens um zwei Ringgrößen, am besten „smallest ring in hospital“). Die dadurch auftretenden Zugkräfte wurden durch multiple radiär verteilte Ringnähte abgefangen. Die Operation sollte aufgrund der oftmals erheblich eingeschränkten innerhalb kürzester myokardialer Ischämiezeit beim Abklemmen der Aorta erfolgen („ring and run“). Mit dieser Technik der restriktiven Annuloplastie konnte Bolling erstmals zeigen, dass eine Mitralklappenrekonstruktion auch bei schwer eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion erfolgreich durchgeführt werden kann. Bis dato war die Lehrmeinung, dass eine EF < 30 % eine Kontraindikation für eine Operation darstellt (postoperatives Myokardversagen). Das Bolling-Prinzip sollte eine annuläre Lösung für ein ventrikuläres Problem darstellen.

Das Bolling-Prinzip (restriktive Annuloplastie) vermag in mehr als der Hälfte der Patienten eine Herzinsuffizienz-Symptomatik zu verbessern.⁸⁷ und bei einem Teil der Patienten kann eine stabile Mitralklappenfunktion erzielt werden. Nichtsdestotrotz führte dieser Therapieansatz nicht zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens. Die vorhandene Literatur in diesem Kontext ist jedoch schwer zu interpretieren, da die meisten Studienberichte sich auf gemischte Patienten Kohorten beziehen, die sowohl Patienten mit Ischämischer als auch dilatativer Kardiomyopathie einschließen.^{10, 68, 16, 88}. Am wichtigsten hervorzuheben ist das Fehlen von konkreten Informationen bezüglich der linksventrikulären Geometrie oder der restriktiven Segelbeweglichkeit, sowie des postoperativen rückläufigen Remodelling in fast allen Publikationen. Ngaage aus der Mayo Clinic berichtete von einem 5-Jahres-Überleben von nur 30% bei DCM Patienten.⁸ Die besten Ergebnisse

konnte die Arbeitsgruppe aus Leiden erzielen: Braun berichtet von einem 5 Jahres Überleben von 63% in seiner Patienten Kohorte mit FMR. Jedoch muss hier darauf hingewiesen werden, dass in dieser Patientenserie 60% der Patienten zusätzlich eine Implantation eines ACORN Support Devices erhielten, welches wie ein rigider Strumpf über das dilatierte Herz gezogen wurde.⁸⁹

Wu aus Ann Arbor dokumentierte, dass 126 Patienten nach restriktiver Ringannuloplastik mit funktioneller MI keine Verbesserung des Langzeitüberlebens zeigten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die lediglich optimal medikamentös behandelt wurde.⁶⁹

Ein wesentliches Problem der restriktiven Annuloplastie ist das Auftreten einer Rezidiv-MI in bis zu 30 % der Patienten. Offensichtlich trägt gerade diese Rezidiv-MI mit Herzinsuffizienz zum eingeschränkten Überleben bei.

Ist ein Erhalt der eigenen Mitralklappe aus anatomischen oder anderen Gegebenheiten nicht sinnvoll möglich, kann zu einem Klappenersatz gegriffen werden: Hier wird der mechanische Klappenersatz von einem biologischen unterschieden. Der Vorteil der mechanischen Klappe liegt in ihrer unbegrenzten Haltbarkeit, es muss jedoch aufgrund des erhöhten Thromboembolie Risikos lebenslang eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten erfolgen. Die biologische Klappe, meist boviner Herkunft, verlangt zwar nur in den ersten Monaten nach Implantation eine Antikoagulation, hat jedoch im Gegensatz zur mechanischen Klappe ein limitiertes Überleben von ca. 10-15 Jahren, muss also ggf. ausgetauscht werden.³ Der Erhalt des subvalvulären Halteapparates beim Klappenersatz zeigt sich hier in Bezug auf die linksventrikuläre Funktion als vorteilhaft.⁸⁴

Im Vergleich beider chirurgischer Verfahren ist Mitralklappenrekonstruktion dem Klappenersatz vorzuziehen, da nicht nur das Langzeitüberleben und die postoperative Lebensqualität der Patienten besser ist, sondern auch die postoperativen Klappenkomplikationen seltener auftreten.^{66, 67} Die Mitralklappenrekonstruktion ist dem Klappenersatz zwar in puncto Überleben überlegen, ist aber mit dem o.g. Problem der Rezidiv-MI behaftet (s.o.). Der Mitralklappenersatz bietet zwar eine stabile Klappenfunktion, weist jedoch das schlechtere Überleben auf. Aufgrund der Rezidiv-MI wurde der Wert der Rekonstruktion jedoch in Frage gestellt.

5.9 Interventionelle Verfahren als alternative Behandlungsmethode:

Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion wurden in den letzten zwei Jahrzehnten verschiedene interventionelle Verfahren entwickelt.

Die wesentliche pathophysiologische Veränderung bei funktioneller MI ist die Dilatation des Mitralklappenannulus. Eine Annuloplastik kann diese pathologische Veränderung korrigieren. Hierbei wird eine direkte von einer indirekten Annuloplastik unterschieden. Die direkte Annuloplastik erfolgt mittels Cardioband (Edwards) und gleicht in seinem Verfahren der chirurgischen Ringraffung (Annuloplastik). Der Zugang erfolgt über die Vena femoralis mit Vorschub eines Katheters in den linken Vorhof. Der aus Draht bestehende Ring ist zusätzlich mit Polyester überzogen und wird entlang des posterioren Mitralklappenannulus aufgespannt und mit mehreren Schraubankern am Myokard angebracht. Über eine spezielle Katheter-Vorrichtung kann der Ring dann nach Bedarf gerafft werden, wodurch die verbesserte Koaptation der Segel erfolgen kann.

Bei der indirekten Annuloplastik mit dem am häufigsten verwendeten Carillon System (Cardiac Dimensions) erfolgt der Zugang über einen transjugulären Katheter und die Raffung des Mitralklappenannulus über den Koronarsinus (CS), der in unmittelbarer anatomischer Nähe zur Mitralklappe sitzt. Das System besteht aus zwei zylinderförmigen Ankern, die über eine Nitinolbrücke in Verbindung miteinander stehen und manuell gesteuert werden können. Dadurch kann eine individuelle Koaptation der Segel erfolgen. Ergebnisse der CARILLON Mitral Annuloplasty Studie zeigen, dass das System durchaus Potential hat Patienten mit FMR sicher zu behandeln und eine Symptomverbesserung zu erzielen. Ergebnisse, die die langfristige Effektivität zeigen, stehen jedoch noch aus⁷¹

In einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2016 mit 31 Patienten, die eine FMR mit hohem Operationsrisiko aufwiesen⁷², zeigten nach sechs Monaten 86% der Patienten nur noch eine leichte bis maximal mittelgradige (<2°) Mitralklappeninsuffizienz und dementsprechend eine Verbesserung ihrer Funktionalität.

Einen anderen Ansatz verfolgt das MitraClip Verfahren: Dieses interventionelle Verfahren beruht auf einer alten chirurgischen Technik der Mitralklappenrekonstruktion – der sogenannten Alfieri-Technik. Diese Technik wurde von dem Mailänder Herzchirurg Ottavio Alfieri entwickelt. Bei dieser Technik werden die freien Ränder des vorderen und hinteren Mitralsegels durch Nähte miteinander adaptiert. Es resultiert eine sanduhrförmige Öffnung der Mitralklappe. Aus dieser chirurgischen Technik wurde ein perkutanes katheterbasiertes Verfahren entwickelt (TEER: Transcatheter Edge to Edge Repair). Die Implantation des MitraClips erfolgt über einen venösen

Zugang mittels Katheter, an dessen Spitze sich der MitraClip befindet. Meist erfolgt die Punktion der rechten V. femoralis unter Vorschub des Katheters in die V. cava superior, welcher unter kontinuierlicher sonographischer Kontrolle und nach Durchdringen des Septums auf Höhe der Fossa ovalis, an die Mitralklappensegel positioniert und dann dort installiert wird.⁵⁸ Durch Aufladen sowohl der posterioren, als auch der anterioren Mitralsegelanteile auf den MitraClip, können diese nach der Schließung des Clips aufeinander zubewegt werden und rufen dadurch die gewünschte Ringgraffung hervor.^{58,60} Hervorzuheben ist hierbei, dass dieses „Edge to Edge“ Verfahren sich nicht nur auf die Optimierung der Klappenmorphologie selbst konzentriert, sondern auch eine Konfiguration des Mitralklappen Rings bewirkt^{58,59}.

Im Rahmen der EVEREST II Studie konnte bei dem Vergleich des MitraClips mit der chirurgischen Klappenrekonstruktion gezeigt werden, dass sich ein gleiches Überleben nach MitraClip im Vergleich zu einer operativen Klappenrekonstruktion aufweisen, jedoch die Zahl der rekurrenten MI in der Gruppe des MitraClips um ein 4.8-faches höher war als bei der chirurgischen Klappenrekonstruktion.^{61,59} In einer Subgruppenanalyse der EVEREST II Studie zeigte das MitraClip Verfahren auch bei älteren Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion keinen Nachteil gegenüber einem herzchirurgischen Eingriff.^{60,59}

Die häufigste Indikation für das MitraClip-Verfahren ist heutzutage die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, welche sich vor allem für Hochrisikopatienten eignet.⁵⁷

In der COAPT Trial Studie von 2018 wurden 614 Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer MI an 78 verschiedenen Zentren in den USA und Kanada in zwei Gruppen randomisiert. Die „Device Gruppe“ unterzog sich einer transkatheter assoziierten Mitralklappenrekonstruktion, wohingegen die Kontrollgruppe mit einer optimal medikamentösen Herzinsuffizienztherapie behandelt wurde. (312 Patienten Kontrollgruppe vs. 302 Patienten Device Gruppe). Der primäre Endpunkt lag in der Beobachtung der durch die Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisationen binnen 24 Monaten sowie der Mortalität jeglicher Ursache im Follow Up. Es konnte gezeigt werden, dass mittels MitraClip im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Einstellung ein Überlebensvorteil bestand. Es konnte neben einer Verringerung der Hospitalization aufgrund von Herzversagen auch eine Reduktion der Mortalität nach 24 Monaten beobachtet werden.⁶²

Im Rahmen der FRENCH MITRA Studie von 2018 wurden Patientengruppen mit schwerer sekundärer MI (EF 15-40%) und symptomatischer Herzinsuffizienz in zwei Gruppen mit dem primären Endpunkt des Ein-Jahres-Überlebens oder einer ungeplante Hospitalisation verglichen.

Die erste Gruppe unterzog sich sowohl einem MitraClip Verfahren in Ergänzung zu einer medikamentösen herzinsuffizienzgerechten Therapie, wobei die Kontrollgruppe lediglich eine optimale medikamentöse Therapie erhielt. Die Ein-Jahres-Ergebnisse zeigten keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben oder ungeplante Klinikeinweisung.

5.10 Guidelines

Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) von 2021 empfehlen folgendes Vorgehen bei sekundärer MI:

Mitralklappenchirurgie oder ein interventionelles Verfahren ist nur empfohlen bei Patienten mit schwerer sekundärer MI, die trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie (inklusive CRT) symptomatisch sind. Welches Verfahren dann zur Anwendung kommt, soll durch das interdisziplinäre Herz Team entschieden werden (Klasse I Indikation, Level B).

Ein TEER-Verfahren soll bei ausgewählten Patienten in Betracht gezogen werden, welche schlechte operative Kandidaten sind, aber Kriterien für ein erfolgreiches TEER-Verfahren erfüllen (Klasse IIa Indikation, Level B).

Klappenchirurgie soll bei symptomatischen Patienten in Betracht gezogen werden, die durch das Herz Team als geeignete operative Kandidaten angesehen werden (Klasse IIb Indikation, Level C).

Bei Hochrisiko-Patienten, welche nicht als geeignete Kandidaten für OP oder TEER angesehen werden, sollte als Ausweg ein TEER- oder anderes interventionelles Verfahren erwogen werden – nachdem eine sorgfältige Evaluation für VAD oder HTx erfolgt ist (Klasse IIb Indikation, Level C).

5.11 Chirurgische Alternativen

Um die verschiedenen Formen der Mitralklappeninsuffizienz genauer zu unterscheiden, wurde die Carpentier Einteilung etabliert. Sie klassifiziert das Bewegungsausmaß der Mitralsegel durch echokardiographische Darstellung. Dabei reicht sie von Typ I mit normaler Segelbeweglichkeit, über Typ II mit übermäßiger Beweglichkeit bis hin zu Typ III mit restriktiver Beweglichkeit, die abermals in Typ a und b differenziert wird, je nachdem ob die restriktive Komponente während Systole und Diastole (Typ IIIa) oder lediglich während der Systole (Typ IIIb) auftritt.

Analysiert man die sekundäre (funktionelle) MI bei DCM, so ist diese primär durch eine Ringdilatation charakterisiert und entspricht dem Typ I. Ein Drittel aller Patienten weist jedoch darüber hinaus auch eine restriktive Komponente auf, die dem Typ III nach Carpentier entspricht. Diese restriktive Segelbeweglichkeit resultiert aus der ventrikulären Dilatation. Der linke Ventrikel geht im Laufe des Krankheitsprozesses bei DCM von einer elliptischen Form in eine zunehmend pathologische Kugelform über. Durch dieses pathologische Remodeling kommt es zu einer symmetrischen Verlagerung beider Papillarmuskeln,⁸⁶ welche über die Chordae tendinae die Segel nach unten zerren („Leaflet Tethering“). Bei sekundärer (funktioneller) MI bei ICM kommt es dagegen meist nur einer Verlagerung des posterioren Papillarmuskels.

Die Ringannuloplastik als chirurgische Therapie der Wahl bei DCM korrigiert somit nur die Ringdilatation (Carpentier Typ I). Kommt nun jedoch eine veränderte Papillarmuskelgeometrie hinzu, die zu einer restriktiven Segelbeweglichkeit führt, ist die Ringannuloplastik nicht ausreichend und führt in 30% der Fälle zu Rezidiv-MI⁷⁷ und im Verlauf zu Herzinsuffizienz und Tod.^{78,79} Ein erfolgreiches chirurgisches Rekonstruktionsverfahren muss also neben einer Ringraffung auch die pathologisch veränderte subvalvuläre Geometrie korrigieren.

Durch die Verlagerung der Papillarmuskeln resultiert wie oben beschrieben eine zeltförmige Veränderung der Klappenebene. Je ausgeprägter diese Veränderung und je stärker der Verlust der zirkulären systolischen Kontraktionskraft, desto größer ist die effektive regurgitierende Öffnung der Mitralklappe.⁸⁶ Parameter, die auf eine diese zeltförmige Mitralklappenveränderung (Tenting Area, Tenting Height) hinweisen, zeigten sich als prognostische Vorhersage für das Versagen der stark zu klein gewählten Annuloplastik^{10,16}. Es scheint so, als wäre das Fehlen der Korrektur dieser ventrikulären Umverlagerung die Hauptlimitation für das Versagen der restriktiven Ringannuloplastik.

Untersuchungen durch Lee¹⁰ und Ciarka¹⁶ dokumentierten Rezidiv-MI in 25% beziehungsweise 19%. Die Analysen identifizierten den Grad der restriktiven Segelbeweglichkeit als zugrunde liegende Ursache des Scheiterns der „Reparatur“. In beiden Studien zeigten diejenigen Patienten, die keine wiederkehrende funktionelle MI aufwiesen, meist präoperativ eine zeltförmige Erhöhung kleiner 10 mm („Tenting height“), während diejenigen Patienten mit wiederkehrender funktioneller MI ein Tenting height von mehr als 10 mm aufzeigten^{10,16}. Lee¹⁰ analysierte die das MI-Kollektiv der ACORN- Studie mit DCM-Patienten. In dieser Patientengruppe hatten 56% der Patienten präoperativ ein „Tenting Height“ von >10mm - das Auftreten von Rezidiv-MI lag bei dieser Patientengruppe bei 40%.

Die Leiden Gruppe fasste zusammen, dass das Überleben und die Klappenstabilität mit ausgeprägter LV- Dilatation, d.h Deformation vermindert sei^{89,93} ; wobei das „Tenting“ selbst nicht quantifiziert wurde. In diesem Kontext, erscheint es überraschend, dass in fast allen Untersuchungsreihen mit Ringannuloplastik für funktionelle MI der Grad des „Tentings“ nicht weiter spezifiziert wurde.

Die o.g. Untersuchungen erscheinen nicht überraschend: Bereits Calafiore postulierte vor zwei Jahrzehnten, dass ein „Tenting height“ von mehr als 10 mm zu einer unzureichenden Lebensdauer der Ringannuloplastik führt.⁹²

Wie kann nun diese subvalvuläre Geometrie verändert werden?

Die Arbeitsgruppe aus Leiden korrigierte diese alterierte subvalvuläre Geometrie von außen: In ihrer Patientenserie erhielten 60% der Patienten die Implantation eines ACORN Support Devices erhielten, welches wie ein rigider Strumpf über das dilatierte Herz gezogen wurde.⁸⁹

In einer Arbeit von Mihos et al. wurde die Papillarmuskel-Annäherung (Papillary muscle approximation) im Vergleich zur alleinigen restriktiven Annuloplastik bei ischämischer und non- ischämischer Kardiomyopathie betrachtet. Die Kombination einer Mitralklappenrekonstruktion und einer ergänzenden Papillarmuskel- Annäherung behandelt sowohl die annuläre, als auch die gleichzeitig bestehende subvalvuläre Problematik der sekundären MI.⁷³ Hierbei zeigte die Kombination im Vergleich zur alleinigen Ringraffung weniger Mitralklappen„Tethering“, aber auch eine reduzierte Zahl rekurrenter MI im 5- Jahres- Follow up.⁷⁴

Basierend auf tierexperimentellen Daten entwickelte das Team des UKS Homburg eine erkrankungsspezifische Rekonstruktionstechnik für funktionelle MI bei ICM. Der Gedanke zur Entwicklung dieser Technik beruht auf einer wegweisenden experimentellen Arbeit von Tibayan aus der Arbeitsgruppe um D. Craig Miller aus Stanford. Tibayan konnte in einem chronischen Schafmodell eine ICM mit linksventrikulärer Dilatation erzeugen (Tibayan CIRC 2003). Ein Teil der Tiere entwickelte eine MI, während andere keine aufwiesen. Der entscheidende Unterschied in diesen beiden Gruppen war ein vergrößerter Abstand zwischen dem mit-septalen anterioren Annulus („Sattelhorn“) und der Spitze des hinteren Papillarmuskels bei den Tieren mit funktioneller MI. Basierend auf diesen Daten entwickelte Langer in einem Schafmodell einer akuten funktionellen ischämischen MI eine Rekonstruktionstechnik durch Reposition des posterioren Papillarmuskels (CIRC 2005). Diese im Tierexperiment entwickelte Technik wurde dann von Prof. Dr. Schäfers und PD Dr. Langer am UKS Homburg in die klinische Realität umgesetzt (Langer JTCVS 2007, Langer CIRC 2009). Die Technik erlaubte eine Reposition des posterioren Papillarmuskels in

Richtung Sattelhorn am schlagenden Herzen unter TEE-Kontrolle. Um die linksventrikuläre Deformation mit symmetrischer Verlagerung beider Papillarmuskeln bei DCM-Patienten mit FMR zu behandeln, modifizierte das Team um Prof. Schäfers und PD Dr. Langer diese o.g. subvalvuläre Technik durch Repositionierung der beider Papillarmuskeln. Durch die Repositionierung der beider Papillarmuskeln resultierte ultimativ auch ein reduzierter Abstand beider Papillarmuskeln (s.o. Abb. 4).

Durch die Kombination einer nur moderat gewählten restriktiven Annuloplastie (im Gegensatz zu der aggressiv gewählten restriktiven Annuloplastie nach Bolling) mit der bilateralen Papillarmuskelreposition konnte bei 66 Patienten mit DCM und assoziierter sekundärer funktioneller MI eine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik erzielt werden (präoperatives NYHA-Stadium 3.2 ± 0.4 , Gesamt-Patienten-Kohorte vs. Postoperatives NYHA-Stadium 2.1 ± 0.9 , $p < 0.001$). Die Mehrheit der Patienten verfügen über eine stabile Klappenfunktion, vier Patienten entwickelten eine moderate MR und nur ein einziger Patient verfügt über eine MR III. Grades, jedoch ohne Zeichen eines Herzversagens. Das 5-Jahres-Überleben unserer Patienten mit stabiler Mitralklappenfunktion war vergleichsweise gut (74% bei Patienten ohne oder mit leichter Mitralregurgitation). Tatsächlich ist das Überleben vergleichbar mit dem, was bei einer stabilen DCM ohne funktionelle MI zu erwarten wäre.⁶ Auch wurden in unserer aktuellen Studie bei mehr als 50% der Patienten des Follow-ups verringerte LV-Ausmaße beobachtet, obwohl es sich um eine Patientenkohorte mit fortgeschrittener Erkrankung handelte. Der Anteil der Patienten, der eine Rezidiv-MI $\geq 2+$ entwickelte (33%), korrelierte gut mit anderen Studien, die restriktive Annuloplastik verwendeten (24%)^{70, 16}, wobei alle unserer Patienten einem hohen Risiko des Versagens ausgesetzt waren ($TH \geq 10\text{mm}$). In einer solchen Hochrisiko-Patientenpopulation muss das Auftreten einer Rezidiv-MI sehr viel höher eingeschätzt werden.

In der Subgruppenanalyse Ringtyp konnte beobachtet werden, dass die Implantation eines vollständigen Annuloplastie Ringes der Implantation eines partiellen Ringes überlegen war. Das 5-Jahres Überleben lag bei der Gruppe mit komplettem Ring bei 65% (KI: 50-80, $p < 0.08$), bei der Gruppe mit partiellem Ring bei lediglich 42% (KI: 20-64). Dies führt auch dazu, dass bei gleicher Zahl an Reoperationen, 16% der partiellen Ringgruppe davon betroffen waren, wohingegen die Gruppe mit kompletter Ringimplantation nur 6% Reoperationen verzeichnete. Die anderen klinischen Parameter unterschieden sich nicht voneinander. Diese Ergebnisse sind analog zu der Studie von Kwon et al aus der Arbeitsgruppe des Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School wurden 2013 partielle Ringimplantate mit kompletten Ringimplantaten bei funktionellen Mitralklappeninsuffizienz betrachtet.⁶⁸ Von den Patienten mit partiellem Ring hatten 21 % der

Patienten postoperativ eine Rezidiv-MI), bei dem kompletten Ring lediglich 10 % ($p=0.01$)⁶⁸. Dennoch zeigte sich kein Überlebensvorteil im Vergleich beider Gruppen.

In der Subgruppenanalyse präoperative LV-Dimensionen zeigte sich, dass eine reverses Remodeling mit Reduktion des LVEDD bei sehr schwerer LV-Dilatation - auch ohne ACORN-Implantation wie bei der Leidener Arbeitsgruppe - zu erzielen ist (68 % bei Patienten mit präop. LVEDD < 65 mm und 66 % bei Patienten mit präop. LVEDD > 65 mm). Wie zu erwarten war das Überleben der Patienten mit kleineren Ventrikeln besser (74 % versus 47 %, $p=0,09$). Drei Patienten mit erheblicher LV-Dilatation benötigten ein VAD.

6. Limitationen

Unsere vorliegende retrospektive Studie wurde in nur einem Zentrum durchgeführt. Interessant wäre eine multizentrische Studie mit größerer Fallzahl – idealerweise als eine prospektiv randomisiert durchgeführte Studie (restriktive Annuloplastie versus moderate Annuloplastie mit Reposition beider Papillarmuskeln). Eine aggressive restriktive Annuloplastie wurde im UKS Homburg bewusst vermieden, um die Entstehung einer funktionellen Mitralstenose zu verhindern. Möglicherweise wären jedoch unsere Ergebnisse bei aggressiver Ringraffung sogar noch besser. In unserem Patientenkollektiv wurden sogar partielle Ringimplantate verwendet, welche international eigentlich nur bei primärer MI und nicht bei sekundärer MI implantiert werden. Prof. Schäfers hatte diese partiellen Ringimplantate benutzt, um den Effekt der Papillarmuskelreposition unter Beweis zu stellen. In einer o.g. prospektiv randomisierten Studie sollten jedoch zukünftig lediglich komplette Ringimplantate zum Einsatz kommen.

Die Belastung eines kardiochirurgischen Eingriffs mit Kardioplegie darf bei der Schwere der Erkrankung der meisten Patienten mit DCM nicht vernachlässigt werden. Von daher wäre eine dritte Vergleichsgruppe mit katheterbasierter TEER als optimal anzusehen.

Man könnte ferner argumentieren, dass die Hochrisiko-Patienten (DCM, tenting height > 10 mm) besser primär mit einem Klappenersatz versorgt werden sollten – und zwar angesichts der schlechten Prognose mit einem biologischen. D.h. eine vierte Gruppe einer solchen idealen o.g. prospektiv randomisierte durchgeführte Studie sollte somit eine Gruppe mit biologischem Klappenersatz sein.

Unsere Follow-up-Daten stützten sich primär auf Daten wie Überleben, LV-Diameter und semi-quantitative Graduierung der MI. Hintergrund war hier eine sehr robuste Art der Datenerhebung,

welche auch aus der Ferne (durch niedergelassene Kardiologen) untersucherunabhängig ohne Besuch in unserer Studienambulanz funktioniert. Es sollte ferner abgewogen werden, ob die rein auf Überleben und funktionelle Parameter bezogene Analysen durch einen Gesundheitsfragebogen (z.B. „RAND- 36- Score“) ergänzt werden sollten. Ein solches Questionnaire könnte subjektive, gesundheitsbezogene Lebensqualität vor und nach Operation erheben, um zu sehen, ob das Mehr an Überlebenszeit auch gleichzeitig mit einer besseren Lebensqualität einhergeht.

7. Abschließende Wertung

Bei den zwei großen multizentrischen TEER-Studien (COAPT, MITRA-FR) zeigte sich eine niedrige 30-Tage-Sterblichkeit (COAPT 2%, FRENCH-MITRA 0%). Die akute Mortalität lag in unserer chirurgischen Patientengruppe höher (9% vs. 2,3%).

Nach einem Jahr fand sich in mehr als 50% der Patienten nach TEER eine Milderung der Herzinsuffizienzsymptomatik (COAPT 71%, FRENCH-MITRA 51%). Beide Studien wiesen ein ähnliches 1-Jahres-Überleben der Therapiegruppe auf (COAPT 81 %, FRENCH-MITRA 76 %). Die MITRA- FR Studie zeigte die interventionell behandelte Gruppe im Vergleich zu einer medikamentös behandelten Kontrollgruppe binnen eines Jahres keinerlei klinische Verbesserung (76 % vs. 78%).⁶³ Eine Überlegenheit gegenüber optimaler medikamentöser Therapie fand sich bei COAPT nach zwei Jahren (71% vs. 54 %). Das kürzlich publizierte 5-Jahres-Überleben lag bei COAPT bei 43 % (Stone NEJM 2023) - absolut identisch mit dem 5-Jahres-Überleben nach restriktiver Annuloplastie (Wu JACC 2005). Die in unserem Hochrisiko-Patientenkollektiv beobachtete Freiheit von Tod, VAD-Implantation oder HTx (1- Jahre: 82 %, 2- Jahre: 74, 5-Jahre: 58 %) ist somit im Vergleich zu den oben genannten TEER-Studien als äußerst positiv zu werten – im Besonderen, weil alle unsere Patienten eine schwere restriktive Segelbeweglichkeit aufwiesen.

Interessanterweise zeigte sich in einem bedeutsamen Anteil der Patienten nach TEER eine Rezidiv-MI (COAPT Supplementary Appendix: 31%, FRENCH MITRA Supplementary Appendix: 50%). Dies zeigt, dass das katheterbasierte „Edge to Edge“ Verfahren zwar die klinische Herzinsuffizienzsymptomatik mildern kann, aber eine ähnliche Probleme vorliegen (fraglicher Überlebensvorteil, Rezidiv-MI) wie bei der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion mit restriktiver Annuloplastik.⁶³

Interessanterweise werden aber in keiner der o.g. TEER-Studien echokardiographische Parameter genannt, die auf eine restriktive Segelbeweglichkeit hinweisen oder quantifizieren könnten. Beide MitraClip-Kohorten beinhalteten somit folglich Patienten mit weniger linksventrikulärem Remodelling (beurteilt anhand des Grades der restriktiven Segelbeweglichkeit). Es kann die Vermutung angestellt werden, dass die Ergebnisse dieser Studien schlechter ausgefallen wären, würden sie ebenfalls ausschließlich aus Hochrisiko-Patienten mit restriktiver Segelbeweglichkeit bestehen wie unser Kollektiv. Die Rezidiv-MI wurde zwar auch als Ursache des mangelnden klinischen Nutzen in der MITRA-FR Studie angeschuldigt, das Ausmaß einer restriktiven Segelbeweglichkeit jedoch wurde weiterhin nicht bestimmt.⁹⁴

Basierend auf den vorliegenden mittelfristigen Ergebnissen betrachten wir somit die Kombination einer moderat gewählten Ringannuloplastik mit einem kompletten Ringimplantat in Kombination mit einer bilateralen Papillarmuskelreposition als Therapie der Wahl für Patienten mit schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bei DCM.

8. Abkürzungen

ACB	Aortokoronare Bypassoperation Operation
AML	Anterior mitral leaflet
PM	Papillar Muscles
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
GDMT	Guideline-directed medical therapy
HI	Herzinsuffizienz
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
MPAP	Mittlerer pulmonaler arterieller Druck
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVAD	Left ventrikular assist device
PTFE	Polytetraflouroethylene
TEE	Transösophagale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
FS	Verkürzungsfraktion
PRÄOP	Präoperativ
POSTOP	Postoperativ
EROA	Effective Regurgitation Orifice Area
PISA	Proximal isovelocity surface area

9. Literaturverzeichnis

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs104
2. Adrian L, Werner C, Laufs U. ESC-Leitlinie 2016 - Herzinsuffizienz. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2017. doi:10.1055/s-0042-117750
3. Herold G. HEROLD Innere Medizin 2018. In: *HEROLD Innere Medizin 2018*. ; 2018.
4. Neumann T, Biermann J, Erbel R, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl*. 2009. doi:10.3238/arztebl.2009.0269
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
6. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011. doi:10.1136/hrt.2011.225789
7. Heiner G, Franz R, Tim G. *Innere Medizin 13. Auflage.*; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
8. Ngaage DL, Schaff H V. Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004;45(5):477-486.
9. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2004. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.038
10. Lee APW, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation*. 2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.796151
11. Langer F, Schäfers HJ. RING plus STRING: Papillary muscle repositioning as an adjunctive repair technique for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

2007. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.04.059
12. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: Accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999. doi:10.1016/S0735-1097(99)00314-9
 13. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.*; 2009. doi:10.1002/9781118484784.ch1
 14. Carpentier A. Cardiac valve surgery: The "French correction." *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983.
 15. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(2):381-388. doi:10.1016/S0022-5223(98)70282-X
 16. Ciarka A, Braun J, Delgado V, et al. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *Am J Cardiol.* 2010. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.042
 17. Magne J, Sénéchal M, Mathieu P, Dumesnil JG, Dagenais F, Pibarot P. Restrictive Annuloplasty for Ischemic Mitral Regurgitation May Induce Functional Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1692-1701. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.082
 18. Langer F, Kuniyama T, Hell K, et al. RING+STRING Successful repair technique for ischemic mitral regurgitation with severe leaflet tethering. *Circulation.* 2009;120(SUPPL. 1). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840173
 19. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. *PROMETHEUS Innere Organe.*; 2018. doi:10.1055/b-006-149645
 20. Aumüller G, Aust G, Engele J, et al. *Duale Reihe Anatomie.*; 2017. doi:10.1055/b-005-143674
 21. Kurtz A, Pape H-C, Silbernagl S, et al. 6 Das Kreislaufsystem (II). In: *Physiologie.* ; 2018. doi:10.1055/b-0038-159166
 22. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie.*; 2019. doi:10.1055/b-006-163361
 23. *Taschenatlas Physiologie.*; 2018. doi:10.1055/b-006-149287
 24. Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie,*

Embryologie, Zellbiologie Band 1 Und 2.; 2008.

25. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. 5.2 Das Hochdrucksystem. In: *Duale Reihe Physiologie.* ; 2014. doi:10.1055/b-0034-24759
26. M. E-S, C.W. A, A. V. Mitral regurgitation and prolapse. *Lancet.* 2009. doi:10.1016/S0140-6736(09)60692-9
27. OLSON LJ, SUBRAMANIAN R, ACKERMANN DM, ORSZULAK TA, EDWARDS WD. Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. *Mayo Clin Proc.* 1987. doi:10.1016/S0025-6196(12)61522-5
28. Monin JL, Dehant P, Roiron C, et al. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes: Diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol.* 2005. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.064
29. Dreyfus GD. MitraClip and surgery should not compete. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2016;50(3):495-496. doi:10.1093/ejcts/ezw165
30. Yiu SF, Enriquez-sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left. *October.* 2000:1400-1407.
31. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe.* 2013. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
32. Schuler GC, Koenig W, Adams V, Gohlke H. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2012) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologe.* 2013. doi:10.1007/s12181-013-0507-2
33. Renz-Polster H. Basislehrbuch Innere Medizin - Studienausgabe, 5. Auflage. In: *Basislehrbuch Inner Medizin.* ; 2013. doi:978-3-437-41053-6
34. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al. Duale Reihe Innere Medizin. In: *Duale Reihe Innere Medizin.* ; 2013. doi:10.1055/b-001-3193
35. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidel. *Circulation.* 2006. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177303

36. Lancellotti P, Gérard PL, Piérard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005. doi:10.1093/eurheartj/ehi189
37. Gisbert A, Soulière V, Denault AY, et al. Dynamic quantitative echocardiographic evaluation of mitral regurgitation in the operating department. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006. doi:10.1016/j.echo.2005.08.019
38. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehl428
39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. 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). *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012. doi:10.1093/ejcts/ezs455
40. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3
41. Voelker W. A structured report data set for documentation of echocardiographic studies - Update 2004. *Z Kardiol*. 2004. doi:10.1007/s00392-004-0182-1
42. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002. doi:10.1067/mje.2002.120202
43. Kooperation I. *Kardiologie*. 2014.
44. Buck T, Breithardt OA, Faber L, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2009. doi:10.1007/s11789-009-0074-z
45. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010. doi:10.1093/ejechocard/jeq031
46. Baldus S, v. Bardeleben RS, Eggebrecht H, et al. Interventional treatment of AV valvular diseases—Criteria for certification of mitral valve centers: Position paper of the German Cardiac Society. *Kardiologe*. 2020;14(5):339-363. doi:10.1007/s12181-020-00409-w

47. Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, et al. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe*. 2013. doi:10.1007/s12181-013-0491-6
48. Hoffmann R. Positionspapier zu qualitätsstandards in der echokardiographie. *Z Kardiol*. 2004. doi:10.1007/s00392-004-0181-2
49. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie*. ; 2013. doi:10.1016/b978-3-437-42523-3.00001-4
50. Colucci W. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction. *up*. 2016.
51. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2012. doi:10.1055/s-0031-1292894
52. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(3):417-426. doi:10.1016/j.iccl.2017.03.010
53. Stellbrink C, Auricchio A, Lemke B, Von Scheidt W, Vogt J. Positionspapier zur kardialen resynchronisationstherapie. *Z Kardiol*. 2003;92(1):96-103. doi:10.1007/s00392-003-0906-7
54. Butter C, Eckardt L, Israel CW, Perings CA, Steven D, Stockburger M. *Schrittmacher- Und Kardiale Resynchronisationstherapie*.; 2022. doi:10.1007/s12181-022-00568-y
55. Goldenberg I, Kutlyifa V, Klein HU, et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-1701. doi:10.1056/nejmoa1401426
56. &NA; Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *Surv Anesthesiol*. 2003;47(2):73. doi:10.1097/00132586-200304000-00009
57. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiol*. 2013. doi:10.1007/s12181-013-0492-5
58. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.077
59. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using

- the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065
60. Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011. doi:10.1056/NEJMoa1009355
 61. Takagi H, Ando T, Umemoto T. A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation. *Int J Cardiol*. 2017;228:289-294. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.153
 62. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/nejmoa1806640
 63. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1805374
 64. Sündermann SH, Falk V. Leitlinie „Management von Herzklappenerkrankungen“ der EACTS und ESC – Version 2017. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2018. doi:10.1007/s00398-017-0192-8
 65. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
 66. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2007. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.014
 67. H. J, A.M. G, J.J. I, et al. Valve Repair Is Superior to Replacement in Most Patients With Coexisting Degenerative Mitral Valve and Coronary Artery Diseases. *Ann Thorac Surg*. 2017. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.08.076 LK - <http://bb2sz3ek3z.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=15526259&id=doi:10.1016%2Fj.athoracsur.2016.08.076&atitle=Valve+Repair+Is+Superior+to+Replacement+in+Most+Patients+With+Coexisting+Degenerative+Mitral+Valve+and+Coronary+Artery+Diseases&stitle=Ann.+Thorac.+Surg.&title=Annals+of+Thoracic+Surgery&volume=103&issue=6&spage=1833&epage=1841&aulast=Javadikasgari&aufirst=Hoda&aunit=H.&aufull=Javadikasgari+H.&coden=ATHSA&isbn=&pages=1833-1841&date=2017&a>
 68. Kwon MH, Lee LS, Cevasco M, et al. Recurrence of mitral regurgitation after partial versus complete mitral valve ring annuloplasty for functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.049

69. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.073
70. Lee APW, Acker M, Kubo SH, et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy importance of distal anterior leaflet tethering. *Circulation*. 2009;119(19):2606-2614. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.796151
71. Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: Results of the CARILLON mitral annuloplasty device european union study. *Circulation*. 2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885
72. F. M, M. T, G. N, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: Early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehv603
<http://sfxit.ugent.be/ugent?sid=EMBASE&issn=15229645&id=doi:10.1093%2Feurheartj%2Fehv603&atitle=Cardioband%2C+a+transcatheter+surgical-like+direct+mitral+valve+annuloplasty+system%3A+Early+results+of+the+feasibility+trial&stitle=Eur.+Heart+J.&title=European+Heart+Journal&volume=37&issue=10&spage=817&epage=825&auplast=Maisano&aupfirst=Francesco&aupunit=F.&aupfull=Maisano+F.&coden=EHJOD&isbn=&pages=817-825&date=2016&aupunit1=F&aupunitm=>
73. Mihos CG, Yucel E, Santana O. The role of papillary muscle approximation in mitral valve repair for the treatment of secondary mitral regurgitation. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2017;51(6):1023-1030. doi:10.1093/ejcts/ezw384
74. Langer F, Rodriguez F, Ortiz S, et al. Subvalvular repair: The key to repairing ischemic mitral regurgitation? *Circulation*. 2005;112(9 SUPPL.). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523464
75. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):538-543. doi:10.1016/S0002-9149(02)03301-5
76. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2002. doi:10.1067/mhj.2002.123575

77. Hung J, Papakostas L, Tahta S, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty. *Circulation*. 2004.
78. Matsunaga A, Tahta SA, Duran CMG. Failure of reduction annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. In: *Journal of Heart Valve Disease*. ; 2004.
79. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.037
80. E. B, A. D, A. B, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001.
81. Adams DH, Filsoufi F, Aklog L. Surgical treatment of the ischemic mitral valve. *J Heart Valve Dis*. 2002.
82. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, Canosa C, Iacò AL. Optimal length of pericardial strip for posterior mitral overreductive annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 2003. doi:10.1016/S0003-4975(02)04685-4
83. Rose EA, Oz MC. Preservation of anterior leaflet chordae tendineae during mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 1994. doi:10.1016/0003-4975(94)90593-2
84. Rahmanian PB, Strauch JT, Wahlers T. Mitralklappenersatz mit Erhalt des subvalvulären Apparats. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2010. doi:10.1007/s00398-010-0770-5
85. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehm001
86. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000. doi:10.1161/01.CIR.102.12.1400
87. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995. doi:10.1016/S0022-5223(95)70348-9
88. De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy: Role of the "edge-to-edge" technique. *Circulation*. 2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525188

89. Braun J, Ciarka A, Versteegh MIM, et al. Cardiac support device, restrictive mitral valve annuloplasty, and optimized medical treatment: A multimodality approach to nonischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.12.027
90. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
91. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1312808
92. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2004. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.11.017
93. Braun J, Bax JJ, Versteegh MIM, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. ; 2005. doi:10.1016/j.ejcts.2004.12.031
94. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
95. Ngaage DL, Schaff H V. Mitral valve surgery in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004.
96. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: A review. *Am J Med*. 2006. doi:10.1016/j.amjmed.2005.08.025
97. Langer F, Kuniyama T, Miyahara S, et al. Bilateral papillary muscle repositioning: successful repair of functional mitral regurgitation in dilative cardiomyopathy. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2019. doi:10.1093/ejcts/ezz204

10. Publikation

Bilateral Papillary Muscle Repositioning: Successful Repair of Functional Mitral Regurgitation in Dilatative Cardiomyopathy.⁹⁷

Langer F¹, Kuniyara T², Miyahara S¹, **Fahrig L**¹, Blümel M¹, Klär A¹, Raddatz A³, Karliova I¹, Bekhit A⁴, Schäfers HJ¹.

Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Feb 1; 57(2):285-292 ⁹⁷

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei all den Menschen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit tatkräftig unterstützt und in besonderer Weise zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Frank Langer, der sich trotz seines so vollen Alltages stets die Zeit nahm, um die zahlreichen Fragen zu beantworten oder einfach nur durch seine stärkenden und motivierenden Worte wieder Antrieb zu verleihen. In dieser Arbeit und dem veröffentlichten Paper stecken vorallem auch seine umfassende Arbeit und viel Herzensblut, die letztendlich dazu beigetragen haben, dass diese Dissertation nun besteht.

Desweiteren möchte ich der Ambulanz der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie des UKS Homburg für die unkomplizierte und stets freundliche Organisation der Patientenkontrolluntersuchungen danken.

Meinen lieben Freunden danke ich für die mentale und computertechnische Unterstützung, ohne die ich oftmals sicher verzweifelt wäre. Danke, dass Ihr mit Liebe immer an mich geglaubt habt. Ohne euch wäre ich heute nicht dort, wo ich jetzt bin.

Meinem Vater danke ich dafür, dass er die Faszination der Medizin bereits in jungen Jahren in mir erweckt und mich auf einem Teil des Studiums begleitet hat.

Ein großer Dank geht zuletzt an meinen treuen Lebenspartner Dominic Ditsch, der all die emotionalen Höhen und Tiefen mit seiner ausgleichenden und zuversichtlichen Art abgepuffert hat und mir während des Studiums und der Promotion eine unglaubliche Stütze und mein Ruhepol war.

12. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 8. April 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: PD. Dr. med Frank Langer

Prof. Dr. Michael Böhm