

Aus der Abteilung für Thorax- und Herz- Gefäßchirurgie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Prof. Dr. med. H.- J. Schäfers

**EVALUATION DES RING-UND-STRING-VERFAHRENS BEI
PATIENTEN MIT SEKUNDÄRER
MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ INFOLGE EINER
DILATATIVEN KARDIOMYOPATHIE**

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von

Annika Alexandra Klär

geboren am 10.Oktober 1988 in Saarbrücken

Meinen Fltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Zusammenfassung	5
1.1 Deutsche Fassung.....	5
1.2 Summary	6
2 Einleitung.....	8
2.1 Hintergrund.....	8
2.2 Dilatative Kardiomyopathie	8
2.2.1 Definition und Klinik	8
2.2.2 Epidemiologie	9
2.2.3 Ätiologie	9
2.2.4 Pathophysiologie	10
2.2.5 Prognose	11
2.2.6 Diagnostik.....	12
2.2.7 Therapie	12
2.3 Ring und String Technik	14
2.4 Fragestellung	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Studienaufbau	17
3.2 Studienkohorte	17
3.3 Datenerhebung.....	18
3.4 Prä-, intra- und postoperative Daten.....	19
3.5 Operation.....	20
3.5.1 Operation.....	20
3.6 Follow-UP-Methodik	26
3.6.1 Echokardiographie.....	26
3.6.2 The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)...	27
3.6.3 6-Minuten Gehstest	28

3.7	Statistische Methodik.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Präoperative Daten.....	30
4.1.1	Patientenkollektiv.....	30
4.1.2	Komorbiditäten und Risikofaktoren.....	32
4.1.3	Körperliche Belastungstoleranz.....	33
4.1.4	Präoperative kardiale Funktionsdiagnostik.....	34
4.2	Prozedurale Daten.....	41
4.2.1	Verwendete Ringmodelle.....	41
4.2.2	Ringgröße.....	42
4.2.3	Ergänzende operative Maßnahmen.....	43
4.2.4	Zeitliche Parameter der Operation.....	44
4.2.5	Liegezeit auf der Intensivstation und Dauer der Beatmungstherapie.....	46
4.2.6	Frühe postoperative stationäre Komplikationen.....	46
4.3	Postoperativer Langzeitverlauf.....	48
4.3.1	Überleben.....	48
4.3.2	Reoperationen an der Mitralklappe.....	51
4.3.3	Klinische Verlaufparameter des Follow-Up-Kollektivs.....	53
4.3.4	Kardiale Funktionsdiagnostik.....	57
5	Diskussion.....	64
5.1	Klinischer Hintergrund.....	64
5.1.1	Anatomie der Mitralklappe.....	64
5.1.2	Klassifikation und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.....	64
5.1.3	Epidemiologie und Prognose der Mitralklappeninsuffizienz.....	66
5.1.4	Pathophysiologie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz.....	67
5.1.5	Klinik.....	68
5.2	Diagnostik.....	69
5.2.1	Echokardiographie.....	70
5.2.2	Laboruntersuchung.....	72
5.2.3	Herzkatheter.....	73

5.2.4	Weitere Diagnostik.....	74
5.3	Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz	75
5.3.1	Medikamentöse Therapie	75
5.3.2	Indikation einer chirurgischen Therapie	76
5.4	Chirurgische Therapie	78
5.4.1	Klappenersatz.....	78
5.4.2	Klappenrekonstruktion	79
5.4.3	Vergleich Rekonstruktion und Ersatz bei DCM.....	81
5.4.4	Problem eines MI-Rezidivs	83
5.5	Weitere OP-Verfahren	84
5.5.1	LV-Volumenreduktionsplastik (Batistas Technik).....	84
5.5.2	Myosplint-Device	85
5.5.3	CorCap Cardiac Support	86
5.5.4	Edge to Edge-Technik	87
5.5.5	MitraClip-Verfahren.....	88
5.5.6	Mitral-Anuloplastik im Koronarsinus.....	89
5.5.7	Transkatheter-Mitralklappenimplantation (TAMI).....	90
5.6	Diskussion der Methodik.....	91
5.6.1	RING- und STRING-Technik	91
5.7	Diskussion der Ergebnisse	94
5.7.1	Präoperative Daten.....	94
5.7.2	Prozedurale Daten.....	96
5.7.3	Frühe Postoperative Ereignisse.....	99
5.7.4	Postoperativer Langzeitverlauf, Entwicklung der Funktionsparameter 101	
5.7.5	Spätes Überleben	102
5.7.6	NYHA.....	103
5.7.7	Echokardiographische Parameter.....	104

6	Limitation	109
7	Fazit	110
8	Literaturverzeichnis	112
8.1	Abbildungsverzeichnis	130
8.2	Tabellenverzeichnis	131
9	Publikationen	132
10	Danksagung	133
11	Anhang	135
11.1	Heart Valve Repair Moderated Poster Winner	135
12.2	“The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” -Fragebogen...	136

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist eine wesentliche Komplikation im Endstadium einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Auf Grund der veränderten Geometrie kommt es sowohl zu einer Mitralklappen-Ringdilatation wie auch zu einer symmetrisch lateralen Verschiebung beider Papillarmuskeln mit resultierender restriktiver Segelbewegung. Das chirurgische Therapieverfahren der Wahl bei Kardiomyopathie-assoziiertes funktioneller MI ist eine Mitralklappenrekonstruktion mittels Anuloplastie-Ring (RING). Dennoch wird in einer Vielzahl der Fälle eine postoperative rezidivierende MI beobachtet. Eine alleinige Anuloplastik korrigiert primär die Ringdilatation, weniger die subvalvuläre Geometrie.

Methode: Zwischen Januar 2005 und Juli 2013 erhielten 80 Patienten (Alter: $65,51 \pm 11,60$ Jahre, EF: $32,25 \pm 7,78\%$, LVEDD: $63,89 \pm 6,81$ mm) mit einer funktionellen MI bei einer DCM in der Thorax-und Herz-Gefäß-Chirurgie (THGC) des Universitätsklinikum des Saarlandes eine Mitralklappenrekonstruktion: 23 (28,75%) Patienten erhielten einen Anuloplastie-Ring (Größe: 29,88mm) und 57 (71,25%) erhielten zusätzlich eine Teflon unterfütterte 3-0-Polytetrafluoroethylen-Naht (RING+STRING), welche die Spitze des posterioren und des anterioren Papillarmuskels am aortomitralen Übergang verankert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt $32,85 \pm 30,65$ Monate (RS: $38 \pm 38,32$ Monate, R: $30,65 \pm 27,03$ Monate, $p=0,877$).

Ergebnisse: Die 30-Tage-Mortalität lag im Gesamtkollektiv bei 6,25%. Im Erhebungszeitraum verstarben insgesamt 23 Patienten, davon 7 in der RING(R)-Gruppe und 16 in der RING+STRING (RS)-Gruppe. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei $81,8 \pm 4,4\%$, die 5 Jahres Überlebensrate bei $64,1 \pm 7,3\%$ und die 10-Jahres Überlebensrate bei $55,8 \pm 8,4\%$ (RS: $80,1 \pm 5,4\%$, $64,7 \pm 8,8\%$, $58,2 \pm 10,0\%$, R: $86,0 \pm 7,5\%$, $73,0 \pm 10,7\%$, $53,2 \pm 14,3\%$, ($p=0,99$)). Entsprechend

einem Reverse Remodeling zeigte sich eine postoperative Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (RS: $64,59 \pm 7,01$ mm zu $59,9 \pm 11,51$ mm, $p < 0,001$; R: $61,78 \pm 5,86$ mm zu $55,86 \pm 14,36$ mm, $R:p=0,036$), des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (RS: $53,36 \pm 7,02$ mm zu $49 \pm 10,94$ mm, $p = 0,001$; R: $49,69 \pm 7,06$ mm zu $46,85 \pm 10,69$ mm, $p = 0,038$) und eine Zunahme der Ejektionsfraktion (RS: $30,83 \pm 6,39$ % zu $37,56 \pm 8,88$ %, $p < 0,001$, R: $36,50 \pm 10,00$ % zu $40,85 \pm 8,61$ %, $p = 0,076$). Das aktuarische Überleben mit Freiheit $MI \geq II$ lag nach 1,5 und 10 Jahren der RS-Gruppe bei $92,6 \pm 4,1$ %, $92,6 \pm 4,1$ % und $92,6 \pm 4,1$ % und in der R-Gruppe bei $88,7 \pm 7,6$ %, $21,1 \pm 17,2$ % und $21,1 \pm 17,2$ %, ($p=0,01$).

Schlussfolgerung: Die RS-Methode ist ein sicheres chirurgisches Verfahren und die Ergebnisse zeigen den klaren Vorteil dieser Technik zur Bewahrung einer postoperativen rezidivierenden MI.

1.2 Summary

Background: Functional mitral regurgitation (MR) is a significant complication of end-stage dilated cardiomyopathy (DCM). Due to an altered ventricular geometry, mitral annular dilatation and symmetrically lateral displacement of both papillary muscles with restrictive mitral valve motion occur. Mitral reconstruction by using a mitral annuloplasty (RING) is the standard practice in surgical treatment of cardiomyopathy associated functional MR. However in a multiplicity of cases a postoperative recurrence of MR is observed. Isolate ring annuloplasty can correct primarily annular dilatation and only to a lesser extent the subvalvular geometry.

Methods: Between January 2005 and July 2013, 80 patients (age: $65,51 \pm 11,60$ years, ejection fraction (EF): $32,25 \pm 7,78$ %, LVEDD: $63,89 \pm 6,81$ mm) with functional MR and DCM underwent surgical mitral repair in the Cardiac Surgery of the University Hospital of Saarland: 23 (28,75%) patients got an annuloplasty ring (size: 29,88mm) and 57 (71,25%) of the patients additionally got a Teflon-pledgeted 3-0-polytetrafluoroethylene-suture (RING+STRING), which attaches the posterior and the anterior papillary muscles to the aorto-mitral continuity. The

average duration of the period following the surgery was $32,85 \pm 30,65$ months (RS: $38 \pm 38,32$ months, R: $30,65 \pm 27,03$ months, $p=0,877$).

Results: the 30-day mortality was on the whole 6,25%. During the follow-up period 23 patients died, 7 of them were part of the RING(R) - group and 16 belonged to the RING+STRING (RS)-group. Actuarial survival at 1 year was $81,8 \pm 4,4\%$, survival at 5 year was $64,1 \pm 7,3\%$ and survival at 10 years was $55,8 \pm 8,4\%$ (RS: $80,1 \pm 5,4\%$, $64,7 \pm 8,8\%$, $58,2 \pm 10,0\%$, R: $86,0 \pm 7,5\%$, $73,0 \pm 10,7\%$, $53,2 \pm 14,3\%$, ($p=0,99$)). According to a reverse remodeling, there was a postoperative reduction of the left ventricular end-diastolic diameter (RS: $64,59 \pm 7,01$ mm to $59,9 \pm 11,51$ mm, $p < 0,001$; R: $61,78 \pm 5,86$ mm to $55,86 \pm 14,36$ mm, R: $p=0,036$), as well as of the left ventricular end-systolic diameter (RS: $53,36 \pm 7,02$ mm to $49 \pm 10,94$ mm, $p=0,001$; R: $49,69 \pm 7,06$ mm to $46,85 \pm 10,69$ mm, $p=0,038$). Moreover, there was an extension of the left ventricular ejection fraction (RS: $30,83 \pm 6,39$ % to $37,56 \pm 8,88\%$, $p < 0,001$, R: $36,50 \pm 10,00\%$ to $40,85 \pm 8,61\%$, $p=0,076$). The actuarial survival with freedom from MI \geq II at 1,5 und 10 year was at $92,6 \pm 4,1\%$, $92,6 \pm 4,1\%$ and $92,6 \pm 4,1\%$ for the RS-Group and at $88,7 \pm 7,6\%$, $21,1 \pm 17,2\%$ and $21,1 \pm 17,2\%$, ($p=0,01$) for the R-Group.

Conclusions: The RS-technique is a safe surgical method and the results prove the benefit of this technique to preserve a postoperative recurrent functional MR.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Aus dem Update der Heart Disease and Stroke Statistics (2012) geht hervor, dass im Zeitraum zwischen 1998 und 2008 in den USA 31% aller Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen begründet waren. Von diesen Fällen verstarb im Jahr 2008 allein jeder neunte an einer Herzinsuffizienz (HI). [1] Die Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung und stellt den Hauptgrund für einen Krankenhausaufenthalt sowie für kardiale Mortalität dar. [2] Sie definiert sich als ein Unvermögen des Herzens, sich mit zu Blut zu füllen, dieses zu fördern oder eine Kombination aus beiden Faktoren. [3] Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie und dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellen in den westlichen Ländern die Hauptursache für eine HI dar. [3] Menschen mit einer HI auf dem Boden einer DCM haben in 20-50% der Fälle eine Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten. [4, 5] Schwere Komplikationen, vorrangig die Mitralklappeninsuffizienz (MI), trüben die ohnehin schon schlechte Prognose der DCM zusätzlich. [6]

2.2 Dilatative Kardiomyopathie

2.2.1 Definition und Klinik

Die DCM gehört zur Gruppe der Kardiomyopathien (KM). In den letzten Jahrzehnten gab es mehrere Versuche, die KM zu definieren und in ihrer Komplexität zu verstehen. [7-9] Die ESC (European Society of Cardiology) [10] stellte 2008 die neueste Definition vor. Die KM wird definiert als eine Erkrankung des Herzmuskels mit einer strukturellen oder funktionellen Störung. Es werden fünf Hauptformen unterschieden (DCM, Hypertrophische KM, Restriktive KM, Arrhythmogene rechtsventrikuläre KM, Nichtklassifizierbare KM). Jede Gruppe kann nochmals in eine familiäre und nicht familiäre Gruppe unterteilt werden. In der

aktuellen Definition wurden erstmals spezifische KM, die auf einer anderen Grunderkrankung basieren, nicht mehr als KM im eigentlichen Sinne bezeichnet. Zu diesen spezifischen KM gehört z.B. die ischämische KM auf dem Boden einer KHK. [10] Dennoch werden die spezifischen KM im klinischen Gebrauch häufig weiterhin zu den KM gezählt.

Die DCM stellt mit 40% die häufigste Form der KM dar. Sie ist definiert als eine Vergrößerung des linken, selten beider Ventrikel mit eingeschränkter Kontraktilität. Vorrangige Komplikation ist die Minderung der systolischen Pumpfunktion und die daraus resultierende limitierte Ejektionsfraktion. Darüber hinaus ist eine diastolische Funktionsstörung möglich. Daraus ergeben sich die typischen klinischen Zeichen einer HI. Wichtig für die Definition der DCM ist die Abwesenheit von Erkrankungen, die sekundär zu einer inadäquaten Volumenbelastung der Ventrikel führen (Arterielle Hypertonie, relevante KHK oder strukturelle Klappenfehler). [10]

2.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz liegt bei etwa 7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und einer Prävalenz von 37 auf 100.000 Einwohner [11-14], wobei die Inzidenz mit dem Alter zunimmt. [14] Meist sind mehr Männer als Frauen betroffen. [11]

2.2.3 Ätiologie

Die Ursachen, die zu einer DCM führen, sind sehr heterogen und oft multifaktoriell. Gehen Sie vom Muskel selbst aus, kann man sie nach familiär-genetischen Faktoren oder nach viral-entzündlichen Faktoren einteilen. 50% sind idiopathisch, d.h. man kann keine Ursache finden. Mit der Zeit erkannte man, dass die familiäre Form sehr viel häufiger vorkommt als bisher angenommen. Heute geht man davon aus, dass bei über 20% der Fälle eine familiäre Genese vorliegt. [15] Diese ist gegeben, wenn in einer Familie zwei oder mehr Mitglieder erkrankt sind oder wenn ein Verwandter ersten Grades an einem plötzlichen Herztod vor dem 35. Lebensjahr ver stirbt. [16] Durch den Fortschritt der molekularen

Forschung konnte man bis heute über 30 Gendefekte identifizieren. Diese Gene betreffen verschiedene Proteine des Zytoskeletts, der Sarkomere des Herzmuskels und des Nukleus. [17]

2.2.4 Pathophysiologie

Im Rahmen einer DCM kommt es zu einer Veränderung der Geometrie des linken Ventrikels. Durch die Größenzunahme des linken Ventrikels kommt es sekundär zu einem Umbau des Klappen-Ventrikel-Apparates. Der Klappenring wird in Folge dessen „gedehnt“. [18] Das Hauptproblem besteht folglich in einer gestörten Koaptation der Segel, da die Segel durch die Ringdilatation auseinander gezogen werden. Des Weiteren kommt es zu einer Verlagerung der Papillarmuskeln. Daraus resultiert ein apikalwärts gerichteter Zug der Segel durch die verschobenen Papillarmuskeln über die Sehnenfäden. Dies führt zu einer eingeschränkten Segelbeweglichkeit mit einer progredienten Verschlechterung des Klappenschlusses, „Leaflet Tethering“. [19] Durch diese Undichtigkeit der Klappe kommt es zu einem immer höheren Füllungsvolumen sowohl im linken Vorhof als auch im linken Ventrikel. Dies wird bedingt durch das zurückfließende Regurgitationsvolumen- ein Teufelskreis. [20] Diese Volumenbelastung führt zur weiteren Verschlechterung der Pumpfunktion und progressiven Größenzunahme der linken Herzhöhlen. [21-23] Dadurch steigt auch das Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern. Das neurohumorale System, mit Sympathikusaktivierung und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bewirkt anfänglich eine Gegenregulation. Durch die gesteigerte Vasokonstriktion und Volumenretention kommt es jedoch im Verlauf zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation. Daraus resultiert abermals ein Circulus Vitiosus. [24] Die progrediente Vergrößerung des linken Ventrikels führt zu einer weiteren Verlagerung der Papillarmuskel und der Sehnenfäden. Die Regurgitationsfläche nimmt weiter zu und somit auch die Vor- und die Nachlast. [18] Dieser Mechanismus hat häufig einen Rückstau in der Lunge und in der rechten Herzhälfte zu Folge. Dies bedingt ein vaskuläres Remodeling. Dieses vaskuläre Remodeling führt zu einer pulmonalen Hypertonie und in Folge dessen zur weiteren/sekundären

Rechtsherzbelastung und –insuffizienz sowie einer Trikuspidalinsuffizienz (TI). [25, 26] Diese Problematik wird in einer Studie von Dickerman et al. veranschaulicht, in der bei 30 Patienten mit DCM in 70% der Fälle eine MI und in 32 % der Fälle eine MI in Kombination mit einer TI diagnostiziert wurde. [25]

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine funktionelle MI keinen strukturellen Schaden der Klappe aufweist, sondern sich durch die eingeschränkte Funktion in Abhängigkeit von der Ringdilatation, der ventrikulären Dysfunktion und der Zugkraft der Chordae durch die verlagerten Papillarmuskel definiert. [27-29]

2.2.5 Prognose

Die DCM hat in Abhängigkeit des Grads der HI eine sehr schlechte Prognose. Die 1-Jahresmortalität liegt bei 23% und die 2-Jahresmortalität bei 48%. [5] Bei Patienten mit einer schlechten LV-Funktion (EF<25%) kann die 1-Jahresmortalität auf 54% und die 2-Jahresmortalität auf 76% steigen. [4]

Diese schlechte Prognose nimmt des Weiteren durch das Auftreten bestimmter Komplikationen zu. Hierzu gehören die funktionelle MI, die Herzrhythmusstörungen, die Embolien und die TI. [30]

Die funktionelle MI als wesentliche Komplikation der DCM entsteht oft im Endstadium der DCM und geht mit einer schlechten Prognose einher. Mit zunehmendem Grad der Insuffizienz versterben mehr Patienten an einem Herzversagen oder einem plötzlichen Herztod. In einer Studie von Agricola et al wurden 198 Patienten mit einer nicht-Ischämie bedingten linksventrikulären (LV) systolischen Dysfunktion prospektiv untersucht. Nach einer Beobachtungszeit von 6 Jahren überlebten 72% der Patienten ohne MI, 63 % mit leichter, 46% mit moderater und nur 36% mit schwerer MI. [31] In der Arbeit von Blondheim et al. konnte gezeigt werden, dass die 2 Jahres Überlebenszeit von Patienten mit MI bei einer LV Dysfunktion bei 22 % liegt, im Vergleich zu einem Kollektiv ohne MI bei 60%. [6]

2.2.6 Diagnostik

Die klinische Basisdiagnostik dient der Erkennung einer HI-Symptomatik. Hierzu gehören Ödeme, Luftnot und verminderte Belastbarkeit. Bei der apparativen Diagnostik ist die Zusammenschau der Ergebnisse aus Elektrokardiographie (EKG), Thoraxröntgen und Echokardiographie entscheidend. Insbesondere bei Hinweisen auf eine MI ist zur weiteren Beurteilung die Echokardiographie indiziert. [32] Mit Hilfe der (transthorakalen/transoesophagealen) Echokardiographie können die Größe der Herzhöhlen ausgemessen, die Klappen nach Funktion und Morphologie beurteilt und die Kontraktilität des Herzens erfasst werden. Das Ausmaß einer MI kann quantifiziert werden. [33] Liegt die Ejektionsfraktion unter 45% und/oder Fractional Shortening (FS) unter 25% und ist der enddiastolische linke Ventrikel größer $>2,7\text{cm/m}^2$, kann eine DCM diagnostiziert werden. [16, 34]

Zum Ausschluss einer KHK kann ein Linksherzkatheter notwendig sein. Des Weiteren ist es möglich, mit einem Rechtsherzkatheter eine eventuell vorhandene pulmonale Hypertonie zu erkennen. Dies ist von prognostischer Bedeutung. Ein weiteres Element der Diagnostik ist die Laboranalytik. Mehrere Studien konnten den prognostischen Wert des BNP „brain natriuretic peptides“ dokumentieren. Die Höhe des Plasmaspiegels korreliert eindeutig mit der Schwere und den Symptomen einer MI. [35]

2.2.7 Therapie

Hauptziel ist die Behandlung der HI nach den allgemeinen Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie. [3] Am Anfang steht vor allem die medikamentöse Therapie mit Vor- und Nachlastsenker wie z.B. ACE-Hemmer, β -Blocker, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika. [36]

Trotz dieser Therapie kommt es bei vielen Patienten zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes. [37] Die Zunahme der Symptome, der linken Ventrikelgröße und des pulmonal-arteriellen Drucks sind Zeichen für eine schlechte Prognose. [38] Ist das Krankheitsbild konservativ nicht zu beherrschen,

ist die operative Therapie indiziert. Ursprünglich war die Transplantation die einzige Maßnahme mit gutem Outcome für Patienten mit ausgeprägter MI bei DCM. Dies ist jedoch keine zielführende Option, angesichts der wenigen Spenderherzen. [39] In Anbetracht dieses Problems versuchte man alternative operative Strategien zu entwickeln. [40]

Die Überlegung der letzten Jahrzehnte war, die Mitralklappen (MK) in den Fokus der Operation zu setzen, um so die MI zu beheben und folglich den Circulus Vitiosus zu durchbrechen. [40] Anfangs wurde die MK prothetisch ersetzt. Der Gebrauch von körperfremdem Material birgt jedoch weitere Risiken. Komplikationen können Endokarditiden, Thrombembolien oder Blutungsereignisse bei einer dauerhaften Antikoagulation sein. [41] Postoperativ war vorrangig die Abnahme der linksventrikulären Funktion [42] durch eine Zerstörung der Ring-Ventrikel-Kontinuität Ursache für eine hohe Mortalitätsrate. [43, 44] Eine Abnahme der operativen Mortalität und ein verbessertes Outcome konnte für die Rekonstruktion der MK gezeigt werden. [45-48] Dabei zeigte sich eine Zunahme der postoperativen Lebensqualität. Echokardiographisch konnte eine Zunahme der EF und Abnahme der LV-Größe gezeigt werden. Die Studie von De Bonis et al. konnte belegen, dass 69% der Patienten nach einer MK-Rekonstruktion nach 6,5 Jahren noch am Leben sind. [49] Ein zu „kleiner“ („undersized“) Anuloplastie-Ring (RING) verkleinert den Mitraring und korrigiert die Geometrie des subvalvulären Apparats. Die beiden Papillarmuskeln bleiben dabei jedoch weiterhin disloziert. Dementsprechend wird die Segelbeweglichkeit nicht langfristig gesichert. Es kann zu einem Reparaturversagen kommen. Bisherige Studien beschrieben dafür eine Häufigkeit von etwa 30%. [50, 51] Man erkannte, dass sich eine optimale Operationsmethode nicht nur auf den Klappenring sondern vielmehr auf den ganzen Klappen-Ventrikel-Komplex fokussieren muss. Eine optimale Operationstechnik darf demnach nicht nur die Ringdilatation in den Fokus der Therapie stellen, sondern muss den ganzen Klappen-Ventrikel-Komplex miteinbeziehen

Viele alternative Operationstechniken wurden in den letzten Jahren erprobt, ihr

langfristiger Nutzen wird jedoch kontrovers diskutiert.

2.3 Ring und String Technik

Die funktionelle MI ist eine Endstreckenkomplikation sowohl bei der DCM als auch bei der ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Die ICM und zugehörige Therapiekonzepte waren auf Grund ihrer höheren klinischen Fallzahlen bisher allerdings viel öfter Inhalt klinischer Studien als die DCM.

Die ICM, eine häufige Komplikation im Rahmen eines Infarkts oder einer KHK, ist durch eingeschränkte Segelbeweglichkeit der MK bedingt. Der Grund ist auch hier die Verschiebung der Papillarmuskel, die die Funktion der Klappe zusätzlich zur Ringdilatation erschwert. Die MI wurde auch hier mittels Klappenersatz und späterer Rekonstruktion therapiert. Dennoch konnte kein zufriedenstellendes Therapiekonzept gefunden werden, wodurch der Patient langfristig von einer MI geheilt ist. [52-54]

Die ersten Strategien zur Behebung der restriktiven Segelbeweglichkeit zielten auf eine Zerstörung des Mechanismus ab, der zu diesem Tethering führte. Borger et al. [55] durchtrennte die sekundären Chordae tendinae, was jedoch in einer Abnahme der linksventrikulären Funktion führte. [56] Kron et al. versuchten durch eine transventrikuläre Naht den Abstand zwischen posteriorem Papillarmuskel (PP) und posteriorer Kommissur des Mitralsrings zu verkleinern. [57] Tibayan et al. zeigten in einem Schafmodell, dass der Abstand zwischen PP und midseptalem Annulus im Falle einer ischämischen MI durch die Dislokation des Papillarmuskels vergrößert ist. [58]

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine neue Technik, die Ring und String (RS) Technik, entwickelt. Hierbei verkürzt eine Naht den Abstand zwischen der Spitze des PP und dem rechten Trigonum fibrosum (aortomitraler Übergang). Diese Technik konnte in einem Schafmodell allein ohne eine begleitende Form der Ringreduktion eine ischämische MI minimieren. [59] Langer et al. zeigten an einem Patientenkollektiv, dass das Risiko eines MI-Rezidiv mit Hilfe der RS-

Technik signifikant abnimmt. Die Freiheit von MI >II lag in der RING-Gruppe bei 71% und konnte mit der RS-Methode auf 94% gesteigert werden ($p=0.01$). Des Weiteren kam es in der RS-Gruppe zu einem Reverse Remodeling mit Abnahme des LV enddiastolischen und endsystolischen Durchmessers. Mit Hilfe dieser Technik konnte eine erfolgsversprechende Reparatur für eine ischämische MI mit schwerem „Tethering“ aufgezeigt werden. [60]

Laut ESC/EACTS Guidelines von 2012 kann für Patienten mit schwerer funktioneller MI, bei denen die Gefahr eines Wiederauftretens einer postoperativen MI sehr hoch ist, die STRING Technik zusätzlich zu einem RING als sinnvoll erachtet werden. [36]

DCM und ICM sind Krankheitsbilder, die beide die Geometrie des Herzens verändern und zu einer Ringdilatation und zu einer Papillarmuskeldislokation mit anschließender Einschränkung der Segelbeweglichkeit und verminderten Klappenkoaptation führen. Dieser Prozess gipfelt bei beiden Krankheitsbildern in einer funktionellen MI. [21, 22, 28, 61]

Es konnte gezeigt werden, dass das RS-Verfahren bei Patienten mit funktioneller MI bei ICM eine vielversprechende Methode zur langfristigen Beseitigung einer Klappeninsuffizienz ist. [60] Es bleibt zu klären, ob sich mit dieser Operationstechnik ähnlich positive Resultate bei einer DCM erzielen lassen.

2.4 Fragestellung

In dieser retrospektiven klinischen Studie mit DCM-Patienten nach Mitralklappenrekonstruktion wurden folgende Fragen betrachtet:

1. Kann eine Operation mit der RS-Technik Patienten vor einer Rezidiv-MI bewahren? Lässt sich ein Reverse Remodeling erzielen?
2. Wie ist das Lang-Zeit Outcome?
3. Kommt es mit Hilfe der RS-Technik zu einer verbesserten Lebensqualität?

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war die Bearbeitung der Fragestellung, ob die RS-Methode eine effektive Operationstechnik zur Sanierung einer MI bei einer DCM darstellt. Hierfür wurde das Langzeitoutcome von Patienten, welche nach dieser Technik operiert wurden, untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Retrospektiv wurden zahlreiche Patientencharakteristika und Untersuchungsbefunde erhoben. Es folgte die prospektive Erhebung eines aktuellen Follow-Up Status.

3.2 Studienkohorte

Diese Arbeit untersucht retrospektiv Patienten, die aufgrund einer funktionellen MI bei einer DCM im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Juli 2013 in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie (THGC) des Universitätsklinikum des Saarlandes eine Mitralklappenrekonstruktion (MKR) erhalten haben. In dieser Studie wird die DCM-MI durch die Anwesenheit einer MI>II mit einem global eingeschränkten linken Ventrikel definiert. Einschlusskriterien waren eine typische Symptomatik einer HI mit NYHA II-IV, eine echokardiographisch gemessene EF<45%, ein LVEDD>55mm. Die Patienten stehen seit mehr als drei Monaten unter einer optimalen Herzinsuffizienzmedikation (ACE-Inhibitor/ AT-1-Rezeptor-Inhibitor, Beta-Blocker, Diuretikum inkl. Aldosteron-Antagonist). Ausschlusskriterien waren ein Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten, eine relative KHK, ein struktureller Schaden der Mitralklappe oder der Sehnenfäden, eine endokardial oder rheumatisch veränderte Klappe. Von der Studie ausgeschlossen werden Patienten mit schwerst eingeschränkter LV-Funktion (EF < 15 %), exzessiver LV-Dilatation (LVEDD > 90 mm), schwerer pulmonaler Hypertonie (MPAP > 45 mmHg) oder akuter Myokarditis sowie psychisch Kranke, die Zweifel an Geschäftsfähigkeit und Einsichtsfähigkeit offen ließen. Des

Weiteren wurden Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ($FEV_1 < 50\%$ des Normalwertes), schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 3.5 mg/dl) sowie schweren Lebererkrankungen (GOT und GPT mehr als das 3-fache der Norm erhöht) als auch schwangere Patientinnen ausgeschlossen. Als intraoperatives Ausschlußkriterium galt ein struktureller Defekt der Mitralklappe wie z.B. Segelprolaps durch Sehnenfadenabriß, welcher in der präoperativen Diagnostik unerkannt geblieben war. Nach Anwendung dieser Kriterien konnte ein Patientenkollektiv mit 80 Patienten bestimmt werden. Dieses Kollektiv wurde nach ihrer Operationstechnik in zwei Gruppen unterteilt. Es ergab sich eine RS-Gruppe mit 57 (71,25%) Patienten und eine R-Gruppe mit 23 (28,75%) Patienten.

3.3 Datenerhebung

Die Diagnose der funktionellen MI auf dem Boden einer DCM wurde den präoperativen Patientenakten der THGC des Universitätsklinikum des Saarlandes und den Dokumenten der zuweisenden Ärzte entnommen. Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und zu einer Follow-Up-Untersuchung in die Universitätsklinik des Saarlandes eingeladen. Bei Patienten, die aus gesundheitlichen Gründen oder wegen fehlender Verkehrsanbindung einen Termin nicht wahrnehmen konnten, wurden nach Rücksprache und Zustimmung der Patienten, die letzten postoperativen Daten vom behandelnden Kardiologen angefordert. Prä-, intra- und postoperative Daten konnten unter Verwendung der Patientenakten gewonnen werden. Anhand von Patientenakten, Briefen externer Ärzte und Telefonaten wurden gegebenenfalls Todesdatum und Todesgrund erfasst. Bei 72 Patienten konnten die Daten der jüngsten echokardiographischen Untersuchung mit Hilfe von Arztberichten ($n=40$) oder Werten des Follow-Up ($n=32$) dokumentiert werden. Zwischen dem 19.5.2011 und dem 01.12.2013 fand die Nachuntersuchung der Patienten statt. Von insgesamt 80 Patienten konnten 32 Patienten zu einer Follow-Up Untersuchung eingeladen werden. 23 Patienten waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits verstorben. Es konnten somit 56% der noch lebenden Patienten untersucht werden. Von denen im Follow-up gesehenen Patienten sind 78,1% der RS-Gruppe und 21,9% der R-Gruppe

zuzuordnen. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgten eine echokardiographische Untersuchung, eine Befragung mit dem „Minnesota Living with Heart Failure“ Fragebogen und ein 6-Minuten-Gehtest.

Die Patienten beider Gruppen (RING, RING+STRING) wurden von Dr. Langer nachuntersucht, um den Erfolg der Klappenrekonstruktion zu beurteilen. Als Endpunkte galten Versterben allgemein, sowie kardiales Versterben. Patienten bei denen retrospektiv kein Todesgrund evaluierbar war, wurden zur Gruppe mit kardialem Versterben gezählt. Weitere Endpunkte der Studie waren Re-Operationen (Mitralklappenchirurgische Einsätze oder Herztransplantation), sekundäre Endpunkte Veränderungen funktioneller Parameter wie z.B. echokardiographische Parameter und Lebensqualität.

3.4 Prä-, intra- und postoperative Daten

Präoperative Daten:

Zu jedem Patienten wurden die Basisdaten Geschlecht, Alter bei Operation, Größe, Gewicht und BMI evaluiert. Die Körperoberfläche wurde aus Körpergröße und Gewicht berechnet. Alle Patientendaten wurden nach Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern, KHK, Pulmonale Hypertonie, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Chronische Niereninsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK), Hirninfarkt und Malignom untersucht und dies bei Bestehen dokumentiert. Die Patienten wurden anhand ihrer kardialen Symptomatik nach den NYHA- Stadien klassifiziert. Es wurde evaluiert ob die HI zum Zeitpunkt der Operation bereits dekompensiert war. Des Weiteren wurden Daten der letzten präoperativen Echokardiographie und Katheteruntersuchung dokumentiert.

Intraoperative Daten:

Es wurde dokumentiert, welcher Ringtyp, welche Ringgröße und Technik (RING /

RING und STRING) verwendet wurde. Die genaue Bypass- und Aortenabklemmzeit wurden notiert. Erhielt der Patient zusätzlich eine Vorhofablation (VH-Ablation) oder einen Trikuspidalklappenersatz, Aortenklappenersatz/-rekonstruktion, einen Aortokoronaren Bypass oder einen Aorta ascendens Ersatz, wurde dies dokumentiert.

Postoperative Daten:

Bei allen Patienten wurden die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ICU), die Beatmungsdauer und bestimmte Frühkomplikationen dokumentiert. Zu diesen Komplikationen gehörten Pleuraerguss, postoperativer Infarkt, low cardiac output, Pneumothorax, Phrenikusparese, respiratorische Insuffizienz, instabiles Sternum, Psychosyndrom und Herzrhythmusstörungen (HRST). Aber auch die Re-Thorakotomie auf Grund einer Nachblutung, eine Reoperation auf Grund einer erneuten MI und das Auftreten einer funktionellen Mitralklappenstenose wurden festgehalten.

3.5 Operation

3.5.1 Operation

Die Operation erfolgte in Intubationsnarkose in Rückenlage. Durch eine mediane Sternotomie wurde der Thorax eröffnet. Das Perikard wurde längs eröffnet. Die Aorta wurde auf Höhe des Aortenbogens kanüliert. Anschließend erfolgte die Kanülierung beider Hohlvenen. Diese Kanülen wurden an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, und es erfolgte der Übergang auf eine extrakorporale Zirkulation. Der Patient wurde auf 34 bis 36 Grad Körpertemperatur gekühlt, und eine 4-8 Grad kalte Blutkardioplegielösung wurde nach Abklemmung der Aorta ascendens in die Aortenwurzel gegeben. Der rechte Vorhof wurde eröffnet und man erreichte die Trikuspidalklappe. Durch einen transatrialen Zugang gelangte man zur Mitralklappe.[62]

3.5.1.1 Trikuspidalklappe

Mit dem Eröffnen des rechten Vorhofs kam die Trikuspidalklappe ins Blickfeld, die nun nach ihrer Morphologie beurteilt werden konnte. Die funktionelle TI als häufige Komplikation einer schweren MI [25] konnte man häufig intraoperativ an einer Ringdilatation erkennen. Von 80 Patienten der Studie wurden 60 an der Trikuspidalklappe mitoperiert. Bei 59 Patienten wurde nach der modifizierten De Vega Technik der Bereich des anterioren und des posterioren Segels mittels Ethibondnaht gerafft, bis der Ring wieder eine normale Ringgröße aufwies. Ein Patient erhielt einen Taylor-Ring.

3.5.1.2 Mitralklappe

Nach erneuter Kardioplegiegabe wurde nun die Mitralklappe inspiziert. Bei der funktionellen MI, die in dieser Studie untersucht wird, wurde eine Klappe vorgefunden, die morphologisch intakt war, die aber eine ausgeprägte Ringdilatation aufwies. Der erste Schritt war die standardmäßige Reparatur der Klappe. Hierbei wurden Ethibondfäden in den Mitralling aller Patienten eingebracht und daraufhin ein Ring, welcher 1 Größe kleiner als der Ringdurchmesser war, implantiert. Seit 2008 wurde bei Patienten, mit einem linksventikulären enddiastolischen Durchmesser über 65mm, das Ringimplantat im posterioren Annulus nach primärer Knotung durch einen zweiten Stich fixiert (Double-Suture-RING-Technik).

Abb. 1: Double-Suture-RING-Technik (Schema)

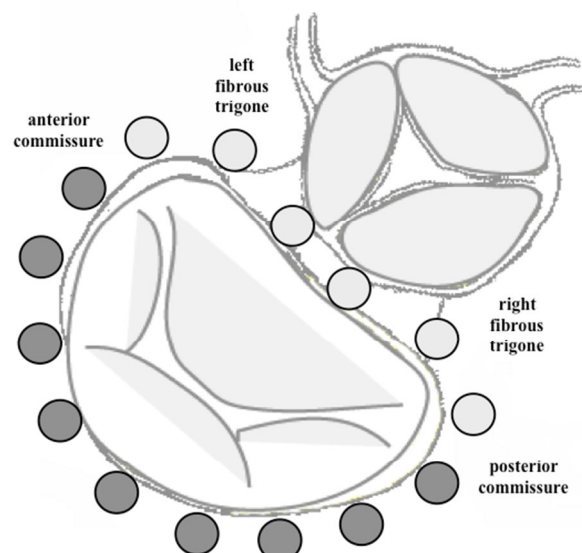
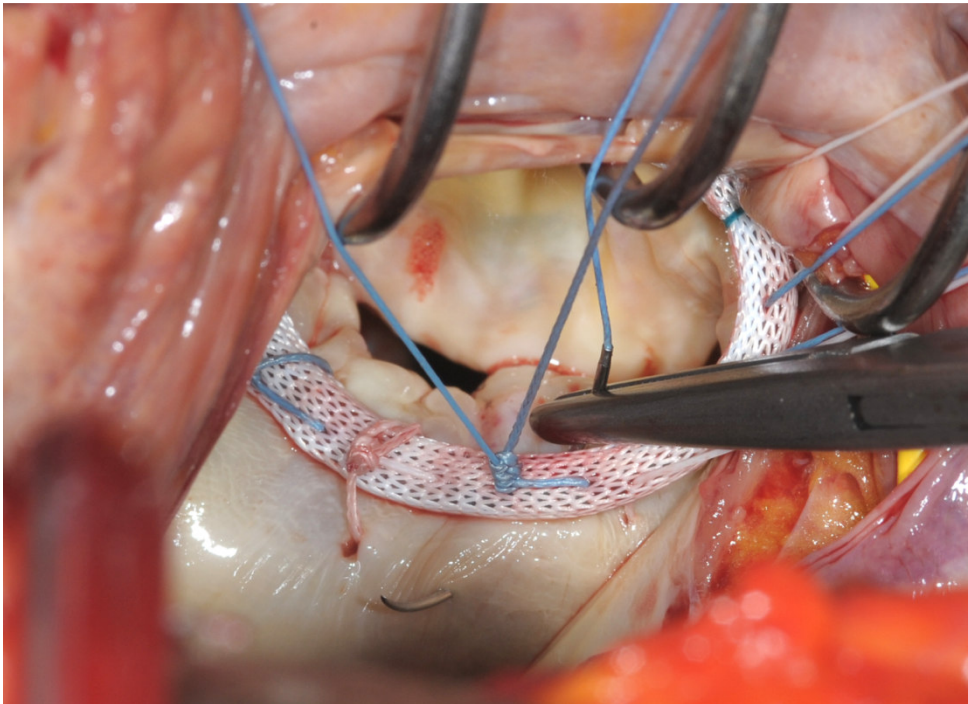


Abb. 2: Double-Suture-RING-Technik (intraoperativ)

Danach wurden die Vorhöfe verschlossen, das linke Herzohr amputiert und der Schnitt übernäht.

Als zweiten Schritt in der Gruppe der R+S wurde die Aorta quer eröffnet. Durch Retraktion der Taschenklappen der Aortenklappe hatte man einen guten Überblick über beide Papillarmuskeln und über das vordere Mitralklappensegel. Der eigentliche STRING, eine Teflon unterfütterte Gore-Tex-Naht (3-0 oder 4-0 Polytetrafluoroethylen) wurde sowohl im Kopf des posterioren und anterioren Papillarmuskel verankert und dann durch den aortomitralen Übergang gestochen (Double-STRING-Technik). Diese Region beschreibt einen fibrösen Bereich im Herzskelett zwischen anterioren Mitralklappensegel und nicht-koronaren bis linkskoronaren Taschenklappe der Aortenklappe. [59, 63]

Abb. 3: Double-STRING-Technik: Verankerung einer Teflon unterfütterte Gore-Tex-Naht im Kopf des posterioren und anterioren Papillarmuskels

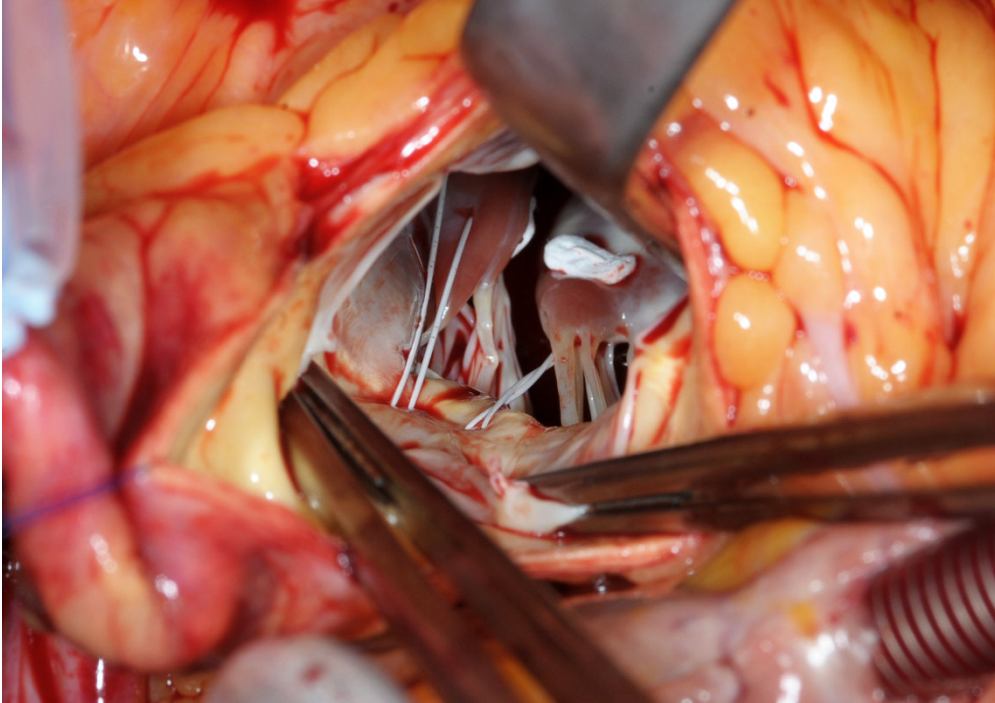


Abb. 4: Stich der beiden STRING-Nähte durch den aortomitralen Übergang

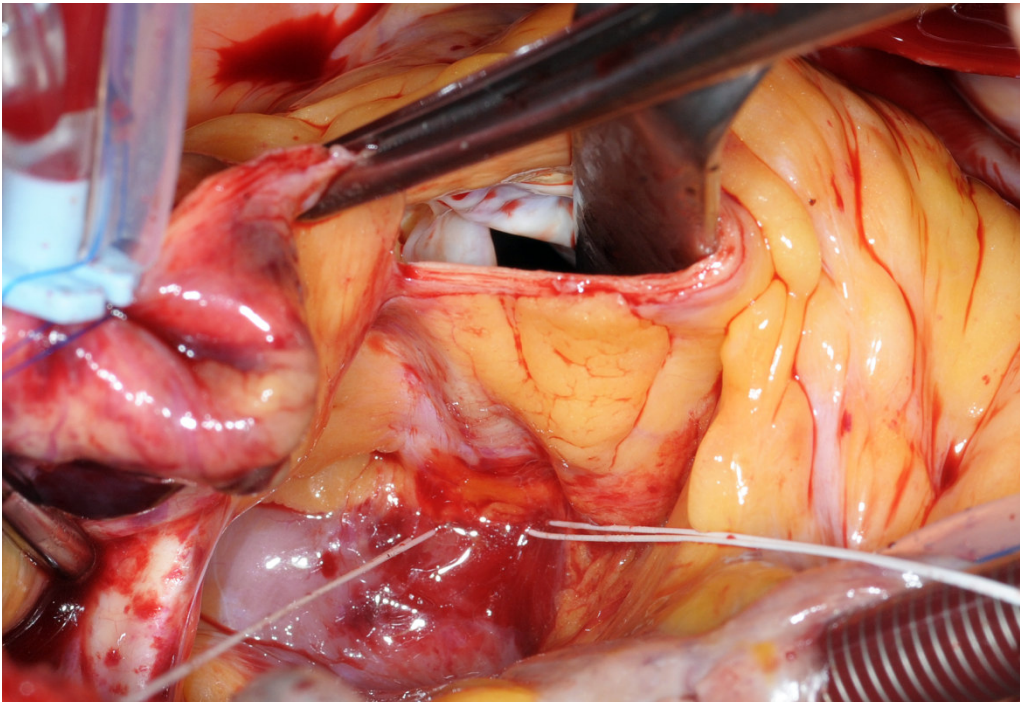
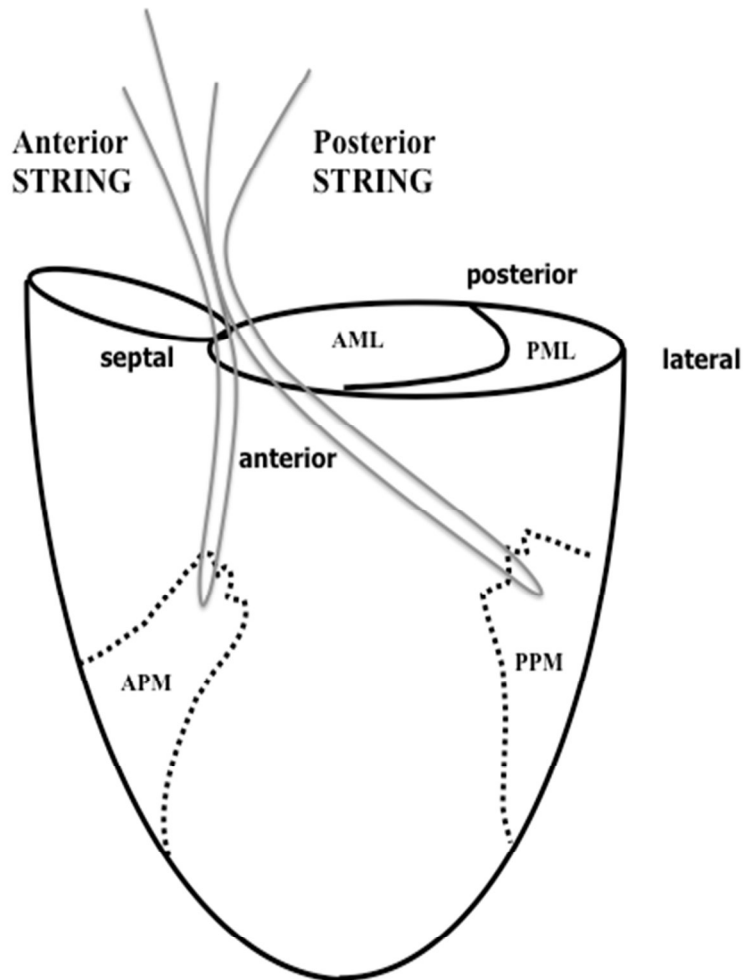


Abb. 5: Double-STRING-Technik (Schema)



3.5.1.3 Vorhofflimmern (VF)

Nach dem Eröffnen der Vorhöfe und der Amputation des linken Herzohres erfolgte bei 41 Patienten eine Elektroablation mit Hochfrequenzstrom. Die Koagulationslinie verlief um die beiden rechten wie auch um die beiden linken Pulmonalvenen. Diese Linien wurden mit einer weiteren Linie und mit dem Mitralring verbunden.

Weiterhin gab es bei einigen Patienten Operationen an der Aortenklappe, an den Koronarien oder an der Aorta, die hier nicht weiter erläutert werden. Eine Erörterung dieser Operation würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen.

Nach Reparatur der Mitralklappe wurde das Herz entlüftet und anschließend die Koronarzirkulation freigegeben. Falls das Herz nicht spontan in seinen Eigenrhythmus fiel, sondern zu flimmern begann, wurde es defibriert, bis es einen stabilen Sinusrhythmus übernahm. Anschließend wurde mit Hilfe einer transösophagealen Echokardiographie die Mitralklappe am schlagenden Herzen beurteilt. Die Gore-Tex-Nähte konnten so weit angezogen werden, bis die Klappe eine normalisierte Konfiguration der Segel aufwies. Nach Wiedererwärmung wurde der Patient schrittweise von der Herz-Lungen Maschine entwöhnt. [62]

3.6 Follow-UP-Methodik

3.6.1 Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte immer durch den selben Untersucher und am selben Gerät. Verwendet wurde ein Echogerät der Firma GE Healthcare Vivid E9. Folgende Parameter wurden von allen Patienten erhoben:

- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD in mm).
- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVESD in mm).
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF in %).
- Fractional Shortening (FS in %).
- Mitralklappeninsuffizienz (MI).
- Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP in mmHg).
- Mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe (MV-mean).

Die Mitralklappeninsuffizienz wurde semiquantitativ mit Hilfe eines Color Flow Dopplers entweder in der parasternalen langen Achse, im apikalen Vierkammerblick oder Zweikammerblick bewertet. Eingeteilt wurde sie in vier Schweregrade. Grad 1: mild (regurgitation jet signals (RJA)/left atrial area (LAA) <10%); Grad 2: moderat (RJA/LAA 10-20%); Grad 3: moderat bis schwer (RJA/LAA 20-40%) und Grad 4: schwer (RJA/LAA > 40%). [64, 65] Der linksventrikuläre enddiastolische und der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser wurden in der parasternalen langen Achse unter Verwendung des M-Modus erfasst. [66] Die LVEF und die FS wurden mit der biplanen Methode nach Simpson im Vierkammerblick berechnet und mit der Berechnung über die Teichholz Methode verglichen. Mittels CW-Doppler (Continuous Wave) wurde der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe dokumentiert. Die Spitze des Jets spiegelt den systolischen Druckgradienten zwischen linkem Vorhof und Ventrikel

wider. Die Dichte dieses Jets ist ein qualitativer Parameter für die Schwere der MI [27]. Die Bemessung des rechtsventrikulären systolischen Drucks erfolgte mittels CW-Doppler gestützter Messung der Regurgitationsgeschwindigkeit (V_{max}) über die Trikuspidalklappe. Anhand des V_{max} kann der Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und Ventrikel indirekt mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung ($\Delta P=4 \times V_{max}^2$) abgeschätzt werden.

3.6.2 The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

Alle Patienten, die zum Follow-Up in die Abteilung für THGC in die Universitätsklinik des Saarlandes nach Homburg kamen, füllten zwei Versionen der deutschen Fassung des Fragebogens aus. Die erste Version diente der Erfassung der Lebensqualität im letzten Monat vor der Operation. Die zweite Version sollte die Lebensqualität im Monat vor dem Follow up widerspiegeln. Das Ergebnis sollte darlegen, inwiefern die Herzinsuffizienz ihr Leben beeinträchtigt hat.

3.6.2.1 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen "The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire" besteht aus 21 Items. Die Beantwortung erfolgt durch eine 6 Punkte-Skala(0-5), die kategorial aufgebaut ist (0=nein; 1=sehr wenig bis 5=sehr stark).

Die 21 Fragen lassen sich in vier Untergruppen zur genaueren Einschätzung der verschiedenen Arten der Beeinträchtigung einteilen [67]:

- Körperliche Belastung: Frage 1-6, 12,13 (8 Items).
- Emotionale Belastung: Frage 17-21 (5 Items).
- Soziale Belastung: Frage 8-10, 15 (4 Items).
- In keine dieser Gruppen einteilbar: Frage 7, 11, 14, 16 (4 Items).

3.6.2.2 Auswertung

Die Patienten sollten sich innerhalb von 5-10 Minuten anhand der Fragen selbst einschätzen und die jeweilige richtige Antwort ankreuzen. Allen wurde der Fragebogen von dem selben Untersucher erklärt.

Die Auswertung erfolgte durch Aufsummieren der jeweils angekreuzten Items. Verglichen wurden u.a. Punkte mit verschiedenen Referenzskalen:

- total (0-105 Punkte; je höher die Gesamtpunktzahl, desto schlechter die Lebensqualität).
- körperlich (0-40 Punkte).
- emotional (0-25 Punkte).
- sozial (0-20 Punkte).

3.6.3 6-Minuten Gehstest

Der 6-Minuten Gehstest [68] wurde auf einer geraden und ebenen Strecke ohne Hindernisse im Gebäude der THC in Homburg durchgeführt. Die Länge betrug 50m und wurde vorher mit weißen Markierungen am Boden gekennzeichnet. Vor und nach jedem Test wurde bei allen Patienten ein Pulsstatus erhoben. Alle Teilnehmer wurden vom selben Untersucher über Nutzen und Methode informiert. Vor jedem Test saß der zu Untersuchende mindestens 10 Minuten ruhig auf einem Stuhl. Ziel war es, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Jeder Patient ging mit seiner selbst gewählten Geschwindigkeit und es war ihm erlaubt, jederzeit eine Pause einzulegen. Der Untersucher stand währenddessen etwas abseits und hat den Patienten nicht beeinflusst. Nach 6 Minuten hat der Untersucher den Patienten gestoppt, die zurückgelegte Strecke aufgeschrieben und ihn nach Symptomen, wie Brustschmerz oder Luftnot, befragt.

3.7 Statistische Methodik

Die Daten der beiden nach Operationsverfahren unterteilten Gruppen wurden in Microsoft Excel 2010 erfasst. Alle Rechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 19 durchgeführt. Die Tabellen und Diagramme mit Excel 2010 oder dem Statistikprogramm erstellt.

Bei den ordinalen und nominalen Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet und für den Vergleich in den Gruppen wurde das Signifikanzniveau mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson oder bei erwarteter Häufigkeit <5 der Fisher`s exact-Test ermittelt.

Zu allen parametrischen Tests wurden das Minimum, das Maximum, der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Um beide Gruppen vergleichen zu können, wurde zu jeder Variablen ihre Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov und den Shapiro-Wilk Test geprüft. Bei $n < 50$ wurde das Ergebnis des Shapiro-Wilk Tests dem Komogorov-Smirnov Test vorgezogen. Zum Vergleich einer normal verteilten Variablen zwischen beiden Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet und bei einer nicht normal verteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Um eine Gruppe vor und nach einer Intervention auf ein Signifikanzniveau zu untersuchen, wurde bei einer Normalverteilung ein t-Test für abhängige Stichproben und bei Nichtnormalverteilung der Wilcoxon-Test durchgeführt.

Eine Kaplan-Meier-Berechnung wurde für den primären Endpunkt Überleben und für die sekundären Endpunkte Freiheit für MI >II, Freiheit für MKE und Freiheit für Re-MKR berechnet. Eine Berechnung mit dem Log Rank (Mantel-Cox) Test diente zur Signifikanzberechnung für einen Überlebensvorteil.

Ein Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant bezeichnet.

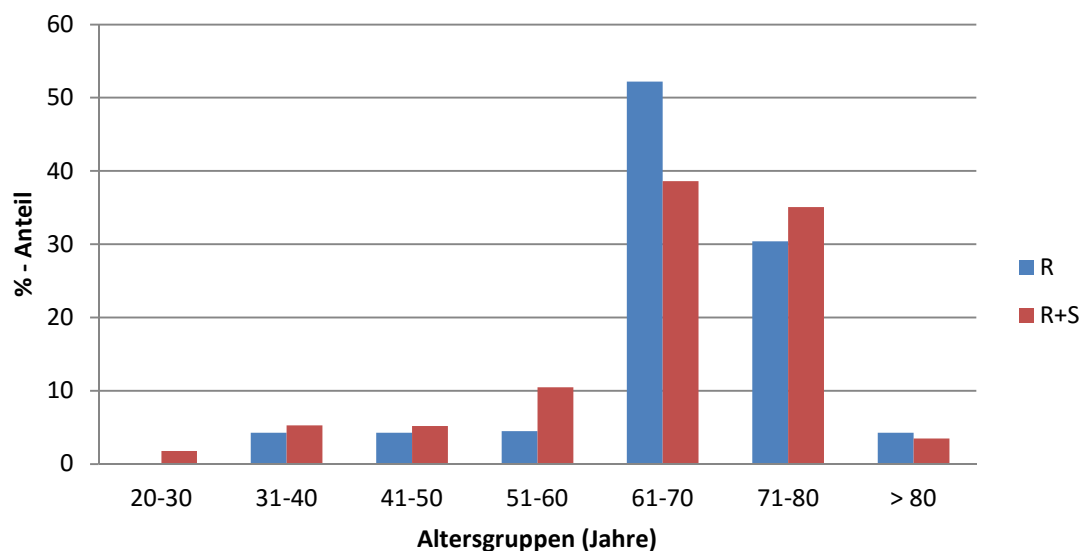
4 Ergebnisse

4.1 Präoperative Daten

4.1.1 Patientenkollektiv

Die vorgelegte Arbeit erfasste ein Kollektiv von 80 Patienten, welches im Durchschnitt $32,85 \pm 30,65$ Monate nachbeobachtet wurde. Zwischen Subgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RS: $38 \pm 38,32$ Monate, R: $30,65 \pm 27,03$ Monate, $p=0,877$). Das Patientenkollektiv bestand aus 40 (50%) Frauen und 40 (50%) Männern. Bei einem Alter zwischen 24 und 85 Jahren lag das mittlere Alter bei $65,51 \pm 11,60$ Jahren. Die exakte Altersstruktur des Kollektivs ist Abb. 6 zu entnehmen.

Abb. 6: Altersklassen bei Operation R vs. RS



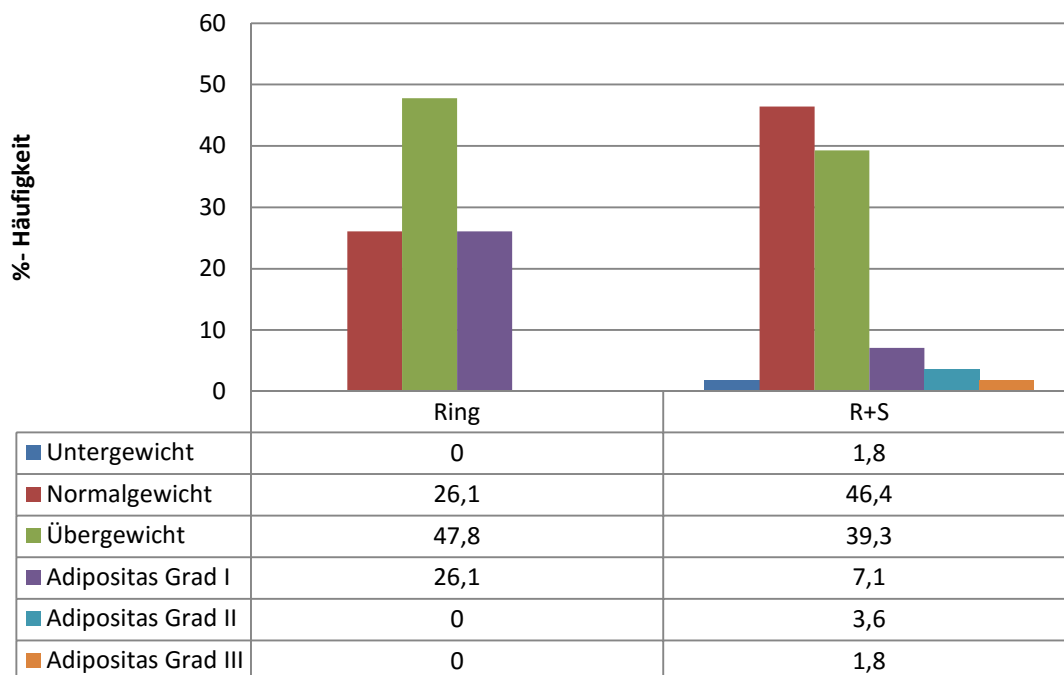
Bei einer mittleren Körpergröße von $168,69 \pm 8,55$ cm lag das durchschnittliche Körpergewicht bei $74,71 \pm 14,95$ kg. Der daraus resultierende mittlere BMI betrug $26,16 \pm 4,41$ kg/m². Im Vergleich der Subgruppen RS und R zeigte sich hinsichtlich der beschriebenen Basisparameter Geschlecht ($p=0,81$), Alter

(p=0,91), Körpergewicht (p=0,11) und Körpergröße (p=0,95) kein signifikanter Unterschied. Tab.1 und Abb.7 zeigen die genaue Verteilung der demographischen Daten und Körpermaße im Kollektiv.

Tabelle 1: Demographische Daten

	R	RS	p-Wert
Männer (%)	52,2%	49,1%	0,81
Frauen (%)	47,8%	50,9%	
Alter (Jahre)	65,96 ± 10,52	65,33 ± 12,09	0,91
Körpergewicht (kg)	78,96 ± 11,99	73,00 ± 15,77	0,11
Körpergröße (cm)	168,78 ± 8,04	168,65 ± 8,82	0,95
BMI (kg/m ²)	27,71 ± 3,76	25,53 ± 4,53	0,04

Abb. 7: BMI R vs. RS



4.1.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Zusätzlich zur Mitralklappenpathologie waren eine Arterielle Hypertonie (90%), eine pulmonale Hypertonie (61,3%), ein Vorhofflimmern (52,5%), eine chronische Niereninsuffizienz (33,8%), ein Diabetes Mellitus Typ II (28,8%), eine Koronare Herzkrankung (27,5%), ein Malignom in der Vorgeschichte (15%), eine COPD (13,8%), eine PAVK (7,5%), eine CAVK (7,5%) und ein Schlaganfall in der Vorgeschichte (7,5%) häufige Komorbiditäten. Die exakte Verteilung der Vorerkrankungen innerhalb der Subgruppen und das Ergebnis des Gruppenvergleichs sind in Tab. 2 wiedergegeben.

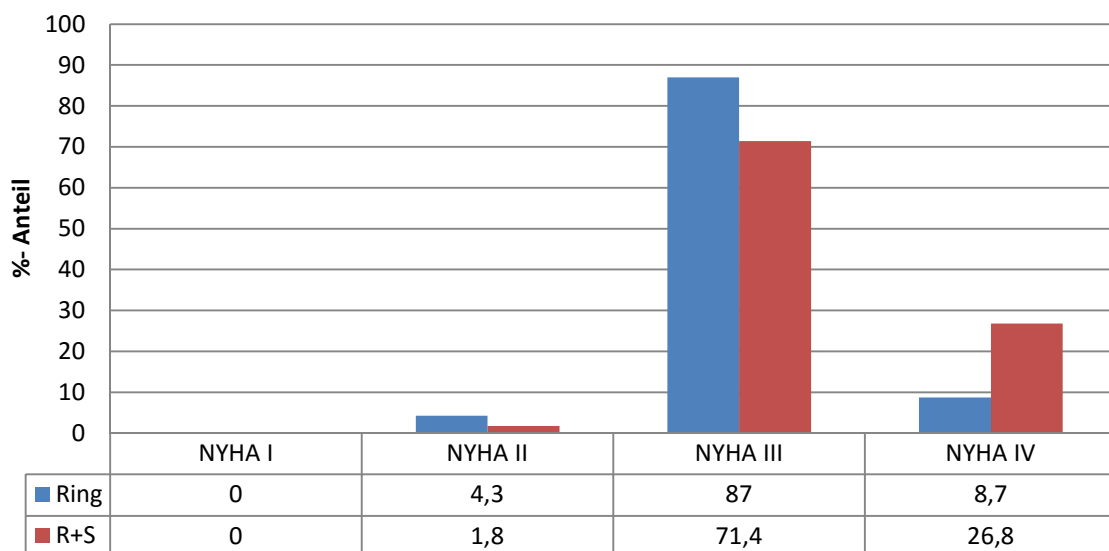
Tabelle 2: Komorbiditäten

Merkmal	Ring		RS		p-Wert
	Häufigkeiten	%	Häufigkeiten	%	
Arterielle Hypertonie	19	82,6	53	93,0	0,22
Vorhofflimmern	16	69,6	26	45,6	0,052
Pulmonale Hypertonie	8	34,8	41	71,9	0,002
Chronische Niereninsuffizienz	7	30,4	20	35,1	0,69
Diabetes Mellitus Typ II	6	26,1	17	29,8	0,73
Koronare Herzkrankheit	1	4,3	21	36,8	0,003
COPD	4	17,4	7	12,3	0,72
Malignome	4	17,4	8	14,9	0,74
PAVK	2	8,7	4	7,0	0,99
CAVK	1	4,3	5	8,8	0,66
Schlaganfall	3	13,0	3	5,3	0,34

4.1.3 Körperliche Belastungstoleranz

Die präoperative körperliche Belastungstoleranz entsprach in 97,5% der Fälle einem NYHA-Stadium \geq III (I: 0%, II: 2,5%, III: 76,0%, IV: 21,5%). Dies ergab im Mittel eine NYHA Stadium von $3,19 \pm 0,45$. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen RS- und R-Kollektiv (RS: $3,25 \pm 0,47$, R: $3,04 \pm 0,36$, $p=0,06$). Abb. 8 ist die genaue Verteilung der NYHA Stadien innerhalb der beiden Gruppen zu entnehmen.

Abb. 8: NYHA-Klassifikation präoperativ R vs. RS

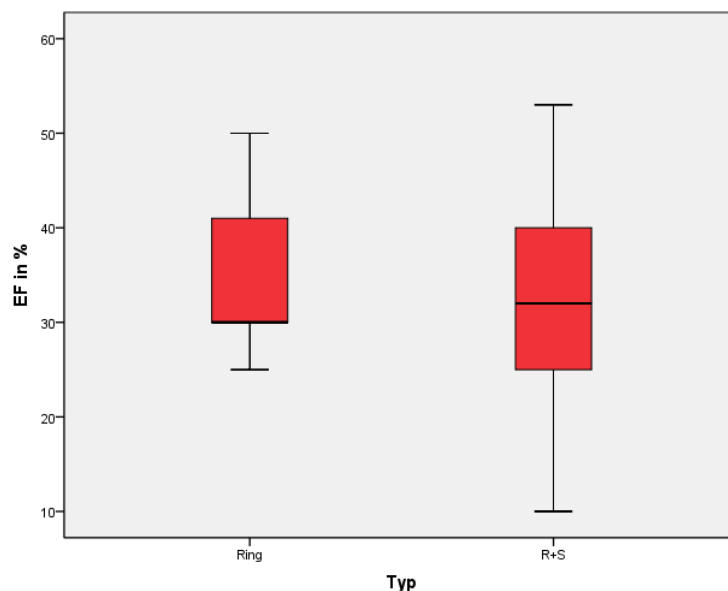


4.1.4 Präoperative kardiale Funktionsdiagnostik

4.1.4.1 Katheterdiagnostik

Die mittlere LV-EF lag im Gesamtkollektiv bei $32,85 \pm 9,87$ %. Die Betrachtung der Subgruppen zeigte, in der RS-Gruppe eine mit $31,87 \pm 10,13$ % in der Tendenz geringere EF als in der R-Gruppe ($35,47 \pm 8,92$ %). Das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht ($p=0,20$). Abb. 9 zeigt die Verteilung der bestimmten LV-EF innerhalb der Subgruppen.

Abb. 9: EF (%) im Herzkatheter R vs. RS



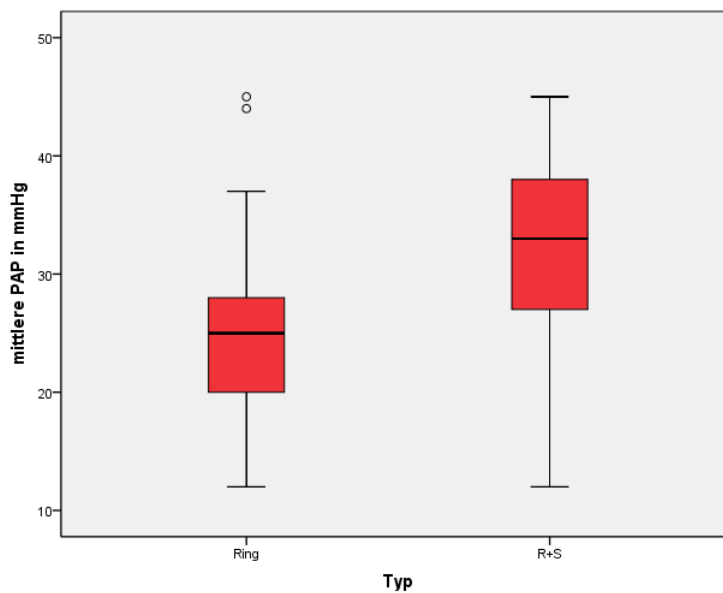
Die visuelle Gradierung der MI lag bei $3,16 \pm 0,33$. Im Gruppenvergleich der RS- und der R-Kohorte (RS: $3,17 \pm 0,35$, R: $3,13 \pm 0,28$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,87$).

Für die Gesamtkohorte wurden im Rechtsherzkatheter der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) mit $30,19 \pm 8,81$ mmHg, der Wedge Druck (PCWP) mit $21,23 \pm 8,70$ mmHg und die v-Welle mit $29,74 \pm 14,84$ mmHg quantifiziert.

Der Subgruppenvergleich zeigte einen signifikant erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck bei den Patienten der RS-Gruppe (RS: $32,25 \pm 8,13$

mmHg, R: $25,48 \pm 8,64$ mmHg, $p=0,003$). Bei in beiden Gruppen erhöhtem Wedge-Druck (RS: $21,36 \pm 8,11$ mmHg, R: $20,89 \pm 10,26$ mmHg, $p=0,67$) und erhöhter v-Welle (RS: $30,63 \pm 15,31$ mmHg, R: $27,21 \pm 13,61$ mmHg, $p=0,50$) zeigte sich für diese Werte kein signifikanter Unterschied. Abb. 10 stellt die Verteilung für den gemessenen pulmonalarteriellen Druck innerhalb der Subgruppen dar.

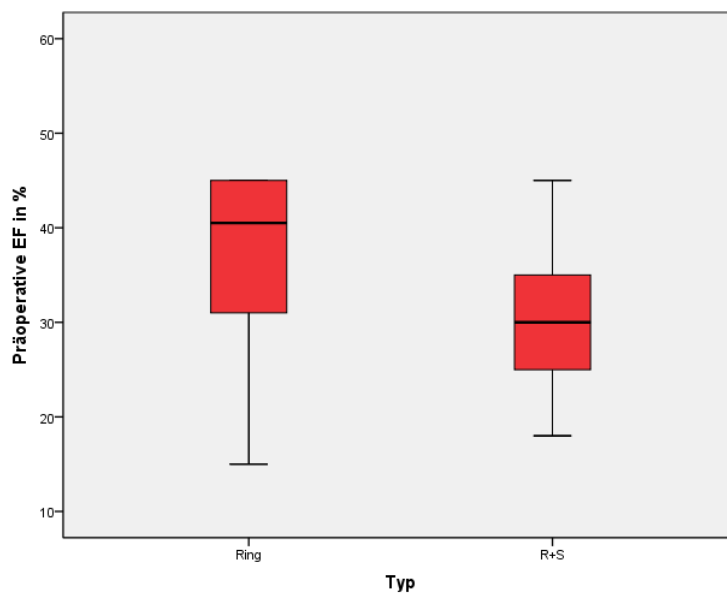
Abb. 10: Mittlerer PAP (mmHg) im Herzkatheter R vs. RS



4.1.4.2 Echokardiographie

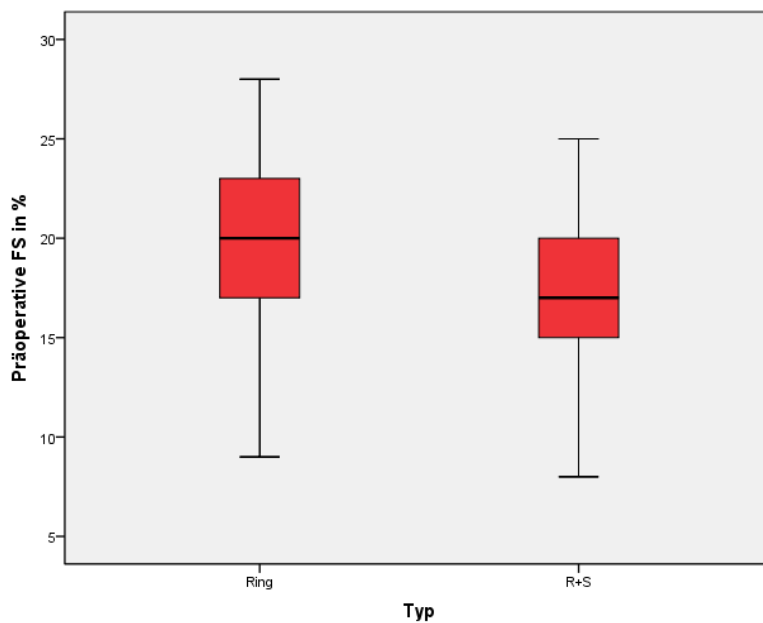
Die präoperativ bestimmte LV-EF lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei $32,25 \pm 7,78$ %. In der RS-Gruppe war diese mit $30,83 \pm 6,39$ % im Vergleich zur R-Gruppe mit $36,50 \pm 10,00$ % signifikant niedriger ($p=0,009$). Abb. 11 zeigt die Verteilung der bestimmten LV-EF innerhalb der Subgruppen.

Abb. 11: EF in % R vs. RS



Das Fractional Shortening lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei $17,91 \pm 4,53$ %. In der RS-Gruppe lag der Werte im Mittel bei $17,50 \pm 4,19$ %, in der R-Gruppe bei $19,21 \pm 5,43$ %, Es war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,22$). Abb. 12 zeigt die Verteilung der bestimmten FS innerhalb der Subgruppen.

Abb. 12: FS in % R vs. RS



Die Mitralklappeninsuffizienz lag präoperativ im Mittel bei $2,98 \pm 0,39$. Zwischen RS- und R-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RS: $3,02 \pm 0,38$, R: $2,85 \pm 0,40$, $p=0,18$). Abb. 13 stellt die Verteilung der bestimmten MI innerhalb der Subgruppen dar.

Abb. 13: MI-Gad im Gesamtkollektiv

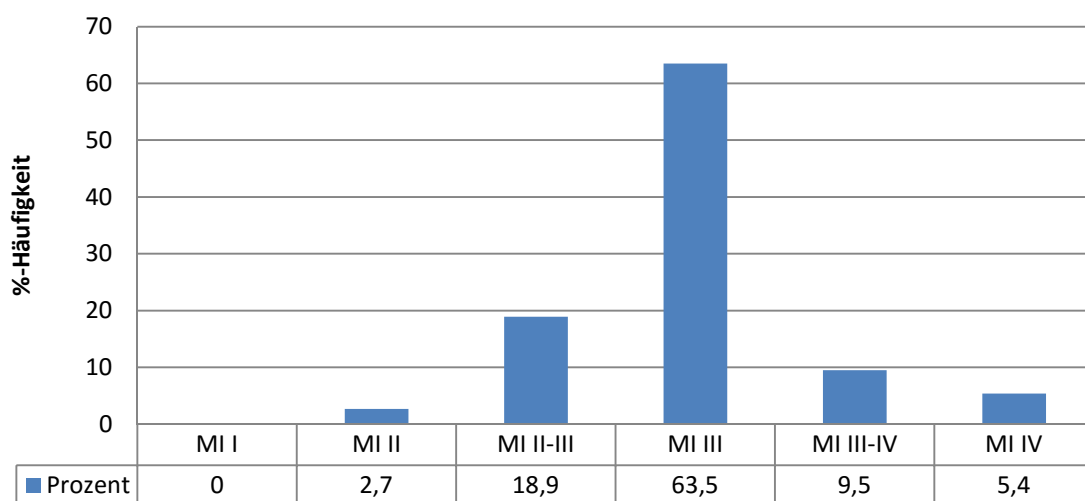
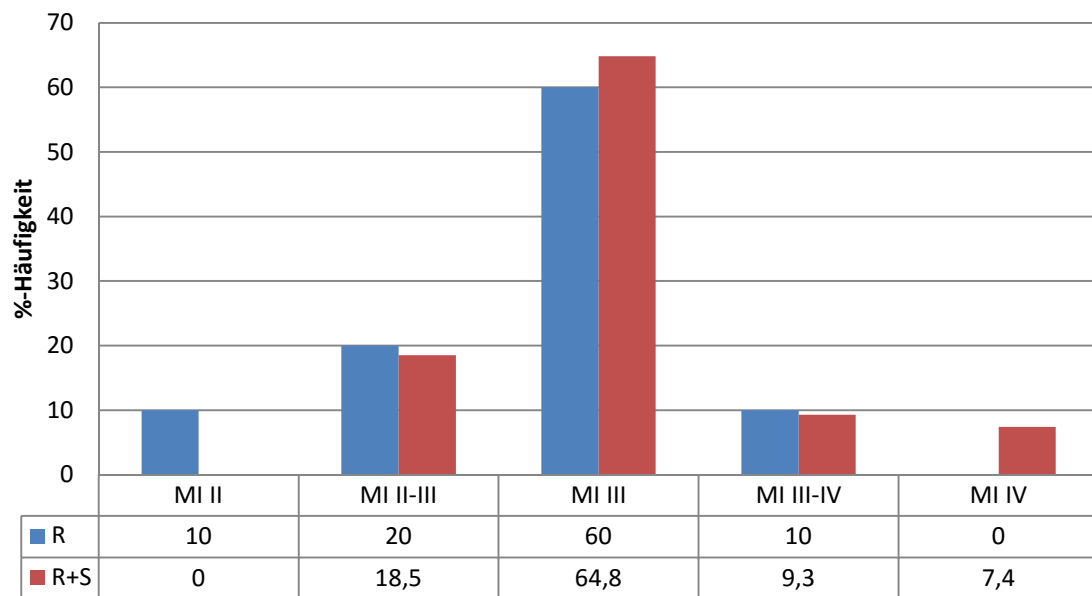
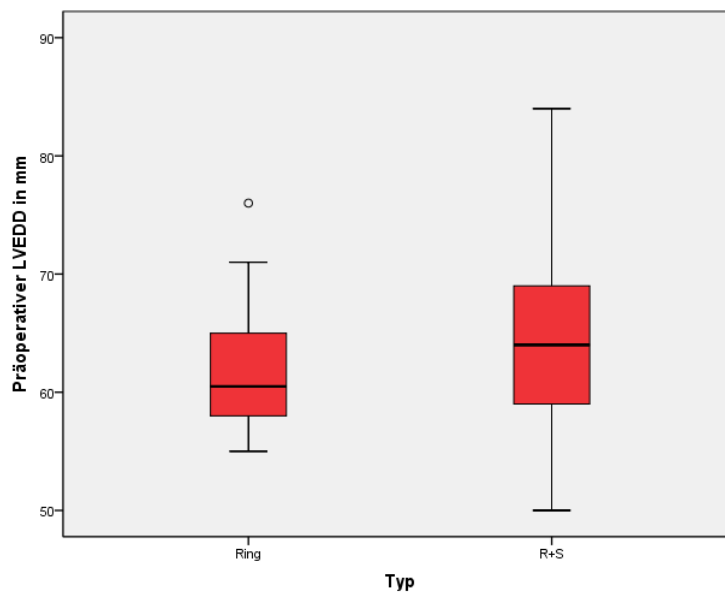


Abb. 14 zeigt die Verteilung der bestimmten MI innerhalb der Subgruppen.

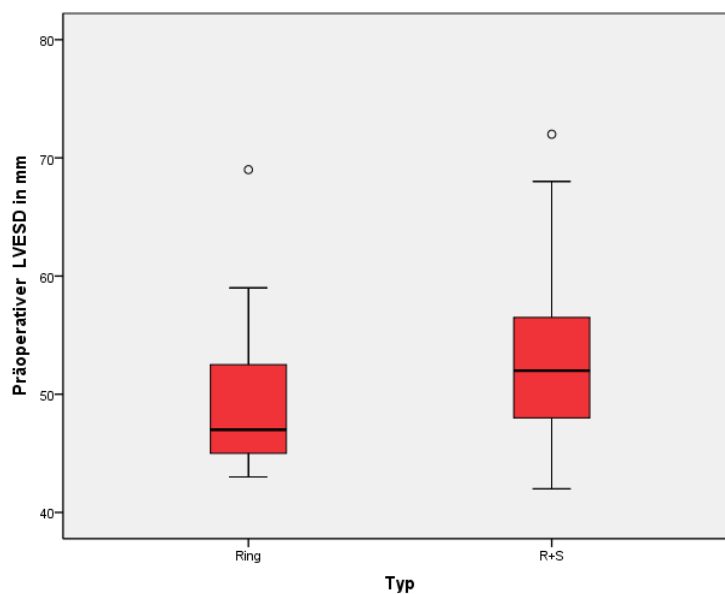
Abb. 14: MI-Grad R vs. RS



Der gemessene linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser lag bei $63,89 \pm 6,81$ mm ($3,45 \pm 0,54$ cm/m²). Im Gruppenvergleich war für den mittleren Durchmesser kein signifikanter Unterschied für diesen Parameter zu erkennen (RS: $64,59 \pm 7,01$ mm; R: $61,78 \pm 5,86$ mm, $p= 0,08$). Abb. 15 zeigt die Verteilung des bestimmten LVEDD innerhalb der Subgruppen.

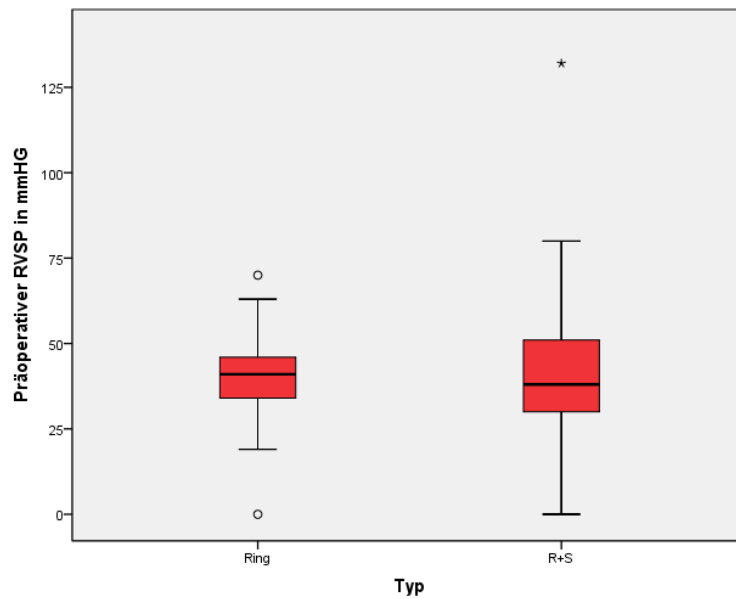
Abb. 15: LVEDD in mm R vs. RS

Unter allen Patienten lag der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser im Mittel bei $52,43 \pm 7,16$ mm. In der RS-Gruppe war dieser signifikant höher (RS: $53,36 \pm 7,02$, R: $49,69 \pm 7,06$, $p=0,029$) als in der R-Gruppe. Abb. 16 zeigt die Verteilung des bestimmten LVESD innerhalb der Subgruppen.

Abb. 16: LVESD in mm R vs. RS

Der rechtsventrikuläre systolische Druck lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei $39,44 \pm 21,14$ mmHg. Im Vergleich beider Subgruppen war kein signifikanter Unterschied zu erkennen. (RS: $39,58 \pm 22,84$ mmHg, R: $39,06 \pm 16,35$ mmHg, $p=0,85$). Abb. 17 zeigt die Verteilung des bestimmten RVSP innerhalb der Subgruppen.

Abb. 17: RVSP in mmHg R vs. RS

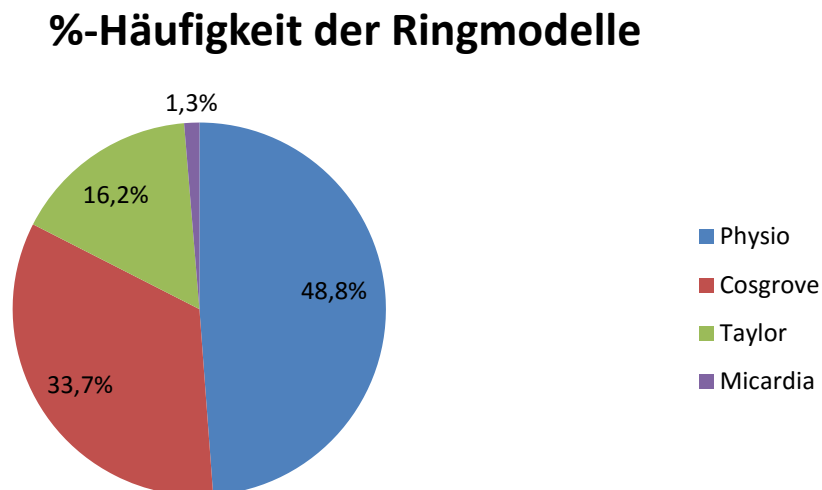


4.2 Prozedurale Daten

4.2.1 Verwendete Ringmodelle

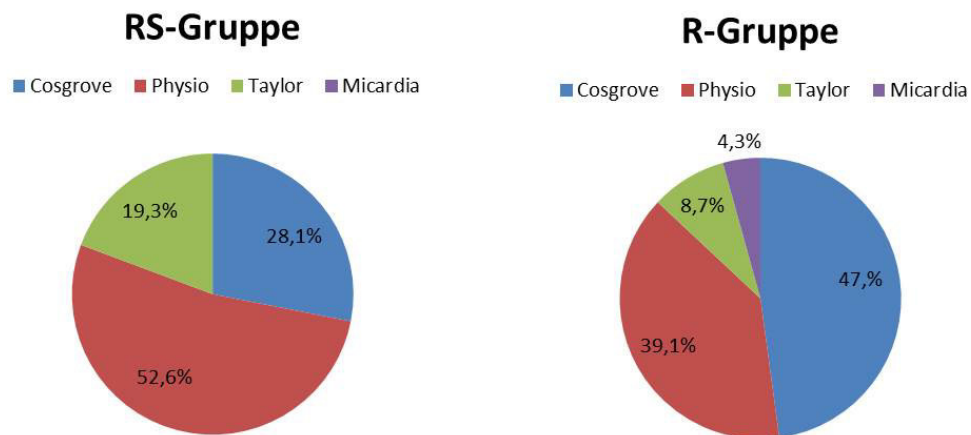
Die Patienten des Studienkollektivs erhielten vier unterschiedliche Ringmodelle. Insgesamt wurde in 48,8% (n=39) ein Carpentier-Edwards Physioring, in 33,7% (n=27) ein Edwards Cosgrove-Ring, in 16,2% (n=13) ein St. Jude Taylor-Ring und in 1,3% (n=1) ein Micardia-Ring verwendet. Abb. 18 zeigt die Häufigkeit der verwendeten Ringmodelle.

Abb. 18: Verwendete Ringmodelle



Bei den Patienten der R-Gruppe wurde in 47,8% (n=11) der Edwards Cosgrove-Ring, in 39,1% (n=9) der Carpentier-Edwards Physioring, in 8,7% (n=2) der St. Jude Taylor-Ring und in 4,3% (n=1) der Micardia-Ring verwendet. Innerhalb der RS-Gruppe erhielten 52,6% (n=30) den Carpentier-Edwards Physioring, 28,1% (n=16) einen Edwards Cosgrove-Ring und 19,3% (n=11) einen St. Jude Taylor-Ring. Ein Micardia-Ring wurde in der RS-Gruppe nicht verwendet. Abb. 19 zeigt die Verteilung der verwendeten Ringmodelle innerhalb der Subgruppen

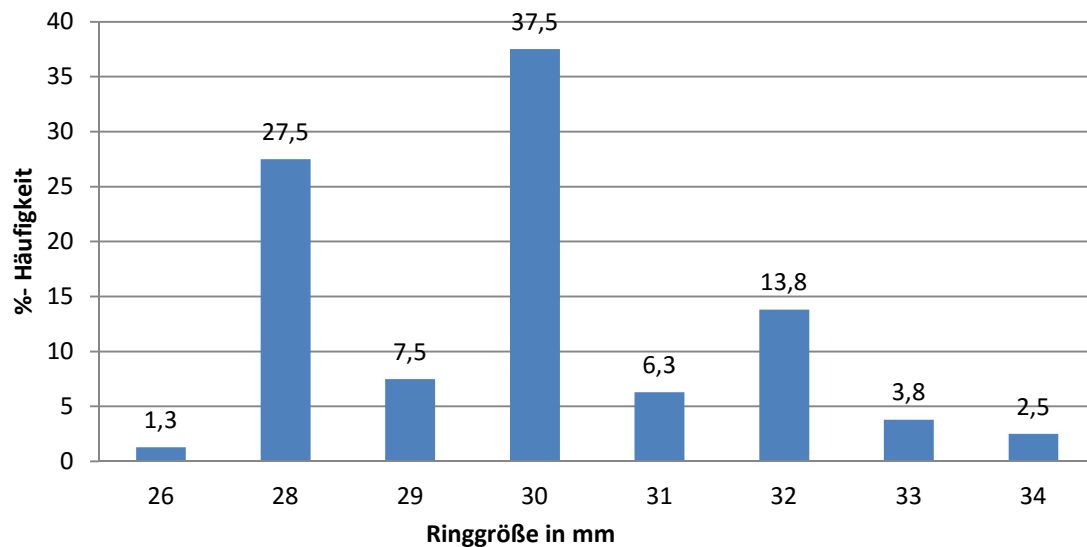
Abb. 19: Ringmodelle



4.2.2 Ringgröße

Es wurden Ringmodelle mit einem Diameter zwischen 26 und 34 mm verwendet. Der Mittelwert für die Ringgröße lag im Gesamtkollektiv bei $29,88 \pm 1,66$ mm. Am häufigsten war darunter die Anuloplastie mittels eines 30mm Rings. Abb. 14 gibt die genaue Größenverteilung der verwendeten Ringe wieder. Es zeigte sich, dass in der RS-Gruppe im Durchschnitt ein $29,51 \pm 1,47$ mm und in der R-Gruppe im Durchschnitt ein $30,78 \pm 1,76$ mm großer Anuloplastie-Ring gewählt wurde. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich für die körperoberfläche-adjustierte Ringgröße (Ringgröße in mm/BSA in m^2) kein signifikanter Unterschied (RS: $16,22 \pm 1,82$ mm/ m^2 R: $16,13 \pm 1,42$ mm/ m^2 , $p=0,98$). Die exakte Verteilung der Ringgrößen innerhalb der Subgruppen und das Ergebnis des Gruppenvergleichs sind in Abb. 20 wiedergegeben.

Abb. 20: %-Häufigkeit der Ringgrößen



4.2.3 Ergänzende operative Maßnahmen

Zusätzlich zur Mitralklappenanierung wurde in 75% (n=60) eine Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR), in 51,3% (n=41) eine Vorhofflimmerablation (VFA), in 8,8% (n=7) ein Aortenklappenersatz (AKE), in 8,8% (n=7) ein aortocoronarer Bypass (ACB), in 7,5% (n=7) ein Aortenklappenrekonstruktion (AKR) und in 2,5% (n=2) eine A.ascendens-Ersatz durchgeführt. Im Gruppenvergleich zeigte sich lediglich bezüglich der Vorhofflimmerablation eine signifikant höhere Rate in der R-Gruppe. Andere Eingriffe wurden gleichhäufig durchgeführt. Tab. 3 gibt die genaue Verteilung der zusätzlichen operativen Maßnahmen in den beiden Gruppen wieder.

Tabelle 3: Zusätzliche operative Maßnahmen R vs. RS

Merkmal	R		RS		p-Wert
	Häufigkeiten	%	Häufigkeiten	%	
TKR	18	78,3	42	73,7	0,67
VFA	17	73,9	24	42,1	0,01
AKE	4	17,4	3	5,3	0,10
ACB	0	0	7	12,3	0,18
AKR	2	8,7	4	7,0	0,99
A.ascendens-Ersatz	2	8,7	0	0	0,08

4.2.4 Zeitliche Parameter der Operation

Die mittlere Bypasszeit (CPB) lag im Gesamtkollektiv bei $78,57 \pm 24,04$ min. Der Vergleich beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (R: $81,65 \pm 36,02$ min, RS: $77,33 \pm 17,33$ min, $p= 0,67$). Abb. 21 gibt für den Parameter CPB den Mittelwert und die Standardabweichung innerhalb der Subgruppen wieder.

Im Durchschnitt zeigte sich eine Ischämiezeit (xClamp) von $53,85 \pm 18,32$ min. In der RS-Gruppe lag diese bei $52,98 \pm 13,86$ min und in der R-Gruppe bei $56,00 \pm 26,63$ min. Es zeigte sich kein signifikanten Unterschied ($p=0,64$). Abb. 22 gibt für den Parameter Ischämiezeit den Mittelwert und die Standardabweichung innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 21: CPB in Minuten R vs. RS

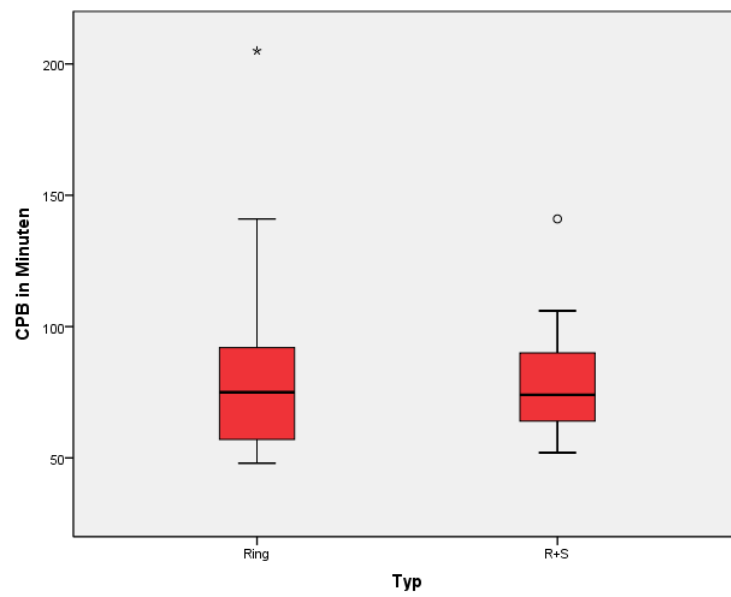
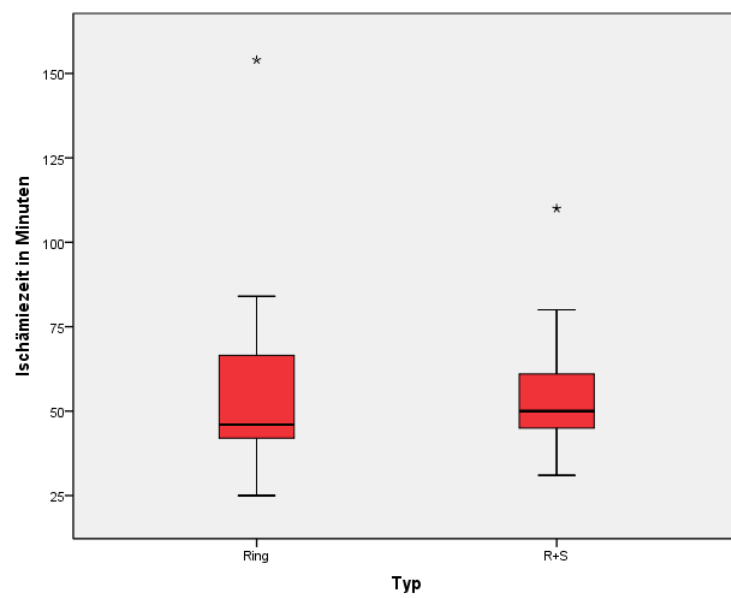


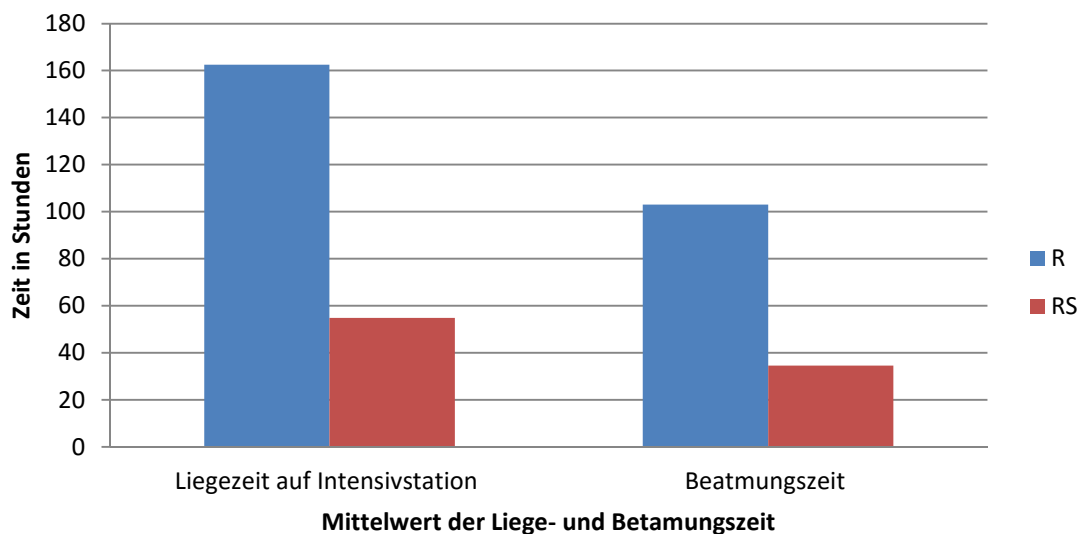
Abb. 22: Ischämiezeit in Minuten R vs. RS



4.2.5 Liegezeit auf der Intensivstation und Dauer der Beatmungstherapie

Die Patienten lagen im Durchschnitt $85,23 \pm 271,24$ Stunden auf der Intensivstation (ICU) und wurden $53,95 \pm 176,19$ Stunden beatmet. In der RS-Gruppe lag die Intensivzeit bei $54,86 \pm 76,13$ Stunden, die Beatmungszeit bei $34,55 \pm 53,94$ Stunden. In der R-Gruppe lagen die Patienten im Mittel $162,55 \pm 495,84$ Stunden auf der Intensivstation und wurden $103 \pm 320,39$ Stunden beatmet. Im Gruppenvergleich zeigte sich für die Liegezeit ($p=0,036$) auf Intensivstation ein signifikanter Unterschied. Der Mittelwert für Liege- und Beatmungszeit innerhalb der Subgruppen sind in Abb. 23 wiedergegeben. Für die Beatmungszeit ($p=0,113$) lag kein signifikanter Unterschied vor.

Abb. 23: Mittlere Liege- und Beatmungszeit R vs. RS



4.2.6 Frühe postoperative stationäre Komplikationen

Frühe postoperative stationäre Komplikationen im Gesamtkollektiv waren eine Herzrhythmusstörung (60,8%, n=48), ein Pleuraerguss (48,1%, n=38), eine resp. Insuffizienz (30,4%, n=24), ein Perikarderguss (7,6%, n=6), ein Low cardiac output Syndrom (5,1%, n=4), eine blutungsbedingte Rethorakotomie (5,1%, n=4) und ein

Pneumothorax (2,5%, n=2). Es kam zu keinem postoperativen Infarkt, keiner Phrenikusparese, keinem instabilen Sternum und zu keiner postoperativen Mitralklappenstenose. Innerhalb der Subgruppen zeigte sich für keine postoperative Komplikation ein signifikanter Unterschied. Die exakte Verteilung der postoperativen stationären Komplikationen innerhalb der Subgruppen und das Ergebnis des Gruppenvergleichs sind in Tab. 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Postoperative Komplikationen

Merkmal	Ring		RS		p-Wert
	Häufigkeiten	%	Häufigkeiten	%	
Postoperativer Infarkt	0	0	0	0	-
Pleuraerguss	10	43,5	28	50	0,59
Pericarderguss	2	8,7	4	7,1	0,81
Pneumothorax	0	0	2	3,6	0,36
Phrenicusparese	0	0	0	0	-
Respiratorische Insuffizienz	8	34,8	16	28,6	0,58
Instabiles Sternum	0	0	0	0	-
Low cardiac output	1	4,3	3	5,4	0,80
Blutungsbedingte Rethorakotomie	0	0	4	7,1	0,31
Herzrhythmusstörung	15	65,2	33	58,9	0,77
Mitralklappenstenose	0	0	0	0	-

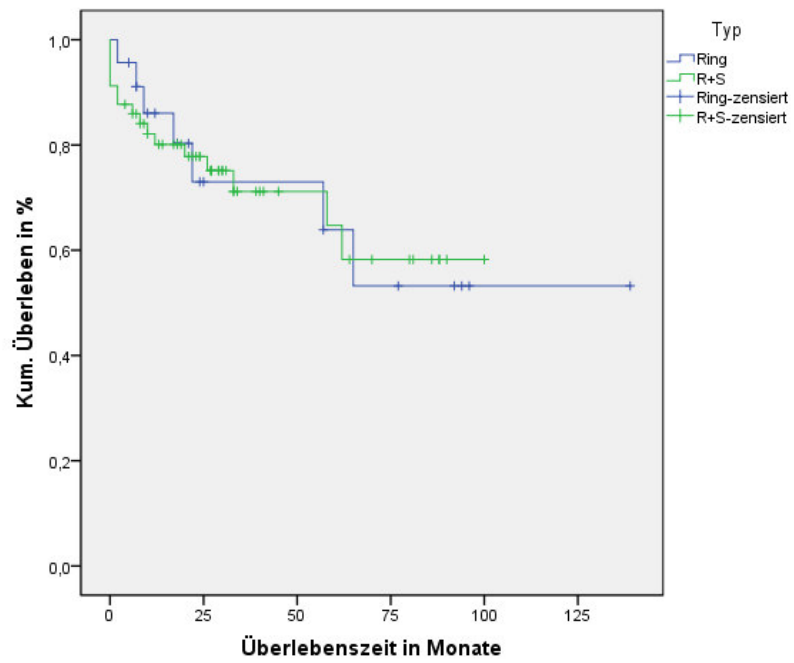
4.3 Postoperativer Langzeitverlauf

4.3.1 Überleben

4.3.1.1 Gesamtüberleben

Im Erhebungszeitraum waren insgesamt 23 Patienten verstorben, davon 7 in der R-Gruppe und 16 in der RS-Gruppe. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 6,25%. Häufige Todesursachen waren mit 30% (n=7) ein kardiogener Schock/ plötzlicher Herztod, mit 22% (n=5) eine Herzinsuffizienz, mit 13% (n=3) eine maligne Herzrhythmusstörung, mit 13% (n=3) ein Multiorganversagen und mit 13% (n=3) eine Sepsis. Jeweils ein Patient (4%) verstarb an einem Malignomleiden und ein Patient (4%) an einem Nierenversagen. In 30% (n=7) der Fälle konnte kein Todesgrund gefunden oder evaluiert werden. Die KM-Analyse zeigte für 1,5 und 10 Jahre im Gesamtkollektiv ein aktuarisches Überleben von $81,8 \pm 4,4\%$, $64,1 \pm 7,3\%$, $55,8 \pm 8,4\%$, in der RS-Gruppe von $80,1 \pm 5,4\%$, $64,7 \pm 8,8\%$, $58,2 \pm 10,0\%$ und in der R-Gruppe von $86,0 \pm 7,5\%$, $73,0 \pm 10,7\%$, $53,2 \pm 14,3\%$. Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,99$) zwischen den Gruppen. Abb. 24 gibt für die Subgruppen das aktuarische Überleben wieder.

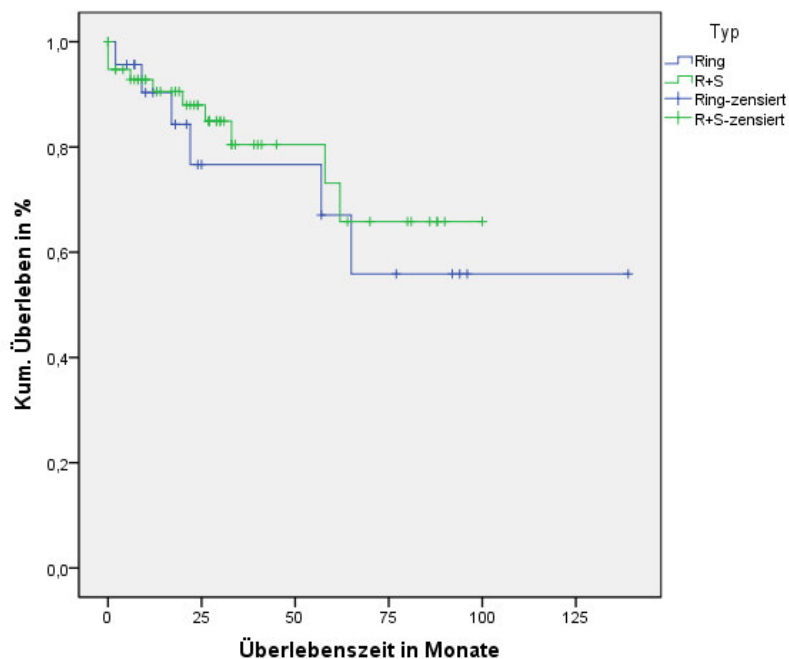
Abb. 24: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebenswahrscheinlichkeit R vs. RS



4.3.1.2 Kardiales Überleben

Von allen Todesfällen waren 15 (65,2%) durch eine kardiovaskuläre Ursache bedingt. Insgesamt waren 6 (85,7%) Patienten im R-Kollektiv und 9 (56,2%) Patienten im RS-Kollektiv betroffen. Die KM-Analyse zeigte für 1,5 und 10 Jahre im Gesamtkollektiv ein aktuarisches Überleben mit Freiheit von einem kardiovaskulären Tod von $90,5 \pm 3,4\%$, $70,9 \pm 7,6\%$, $65,9 \pm 8,6\%$, in der RS-Gruppe von $90,5 \pm 4,1\%$, $73,1 \pm 9,3\%$, $73,1 \pm 9,3\%$ und in der R-Gruppe von $90,3 \pm 6,5\%$, $67,1 \pm 12,9\%$, $55,9 \pm 14,8\%$. Im Log-Rank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,41$). Abb. 25 gibt für die Subgruppen das aktuarische Überleben für das Ereignis kardiovaskulären Tod wieder.

Abb. 25: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebenswahrscheinlichkeit für kardiales Versterben R vs. RS



4.3.2 Reoperationen an der Mitralklappe

Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv vier Reoperationen an der Mitralklappe durchgeführt, darunter eine im R-Kollektiv und drei im RS-Kollektiv. Gründe für eine Reoperationen waren eine Ringdehiszenz (n=3) und eine Klappenendokarditis (n=1). Eine Re-MKR wurde bei zwei Patienten durchgeführt, davon eine im R-Kollektiv und eine im RS-Kollektiv. Ein Mitralklappenersatz war in zwei Fällen nötig, davon beide im RS-Kollektiv. Bei Patienten des RS-Kollektivs die nach 2008 operiert wurden und bei denen der Anuloplastie-Ring mittels zweifacher Ring-Naht fixiert wurde, zeigte sich keine Ringdehiszenz. Die einzige Re-Operation nach 2008 der RS-Gruppe war ein MKE aufgrund einer Endokarditis.

Das aktuarische Überleben mit Freiheit von einer MKE nach 1,5 und 10 Jahren lag im Gesamtkollektiv bei $98,8 \pm 1,2\%$, $95,7 \pm 3,3\%$ und $95,7 \pm 3,3\%$. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich dieses Endpunktes vor ($p=0,33$). Das aktuarische Überleben für den kombinierten Endpunkt mit Freiheit MKE oder Re-MKR nach 1, 5 und 10 Jahren lag bei $97,5\% \pm 1,8\%$, $94,3\% \pm 3,5$ und $89,8 \pm 5,5\%$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,66$) zwischen den Subgruppen. Abb. 26 gibt das aktuarische Überleben für das Ereignis MKE und Abb. 27 das aktuarische Überleben für den kombinierten Endpunkt beider Subgruppen wieder.

Abb. 26: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MKE R vs. RS

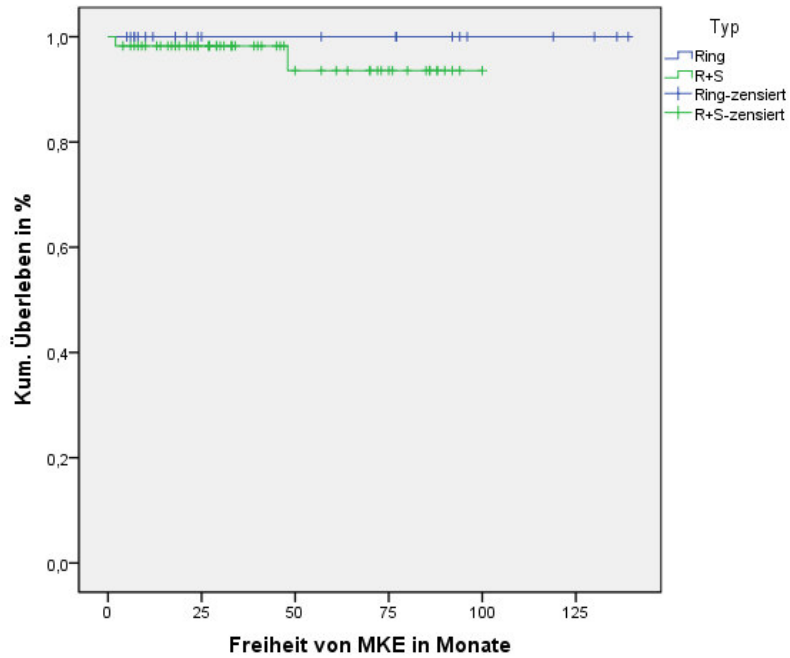
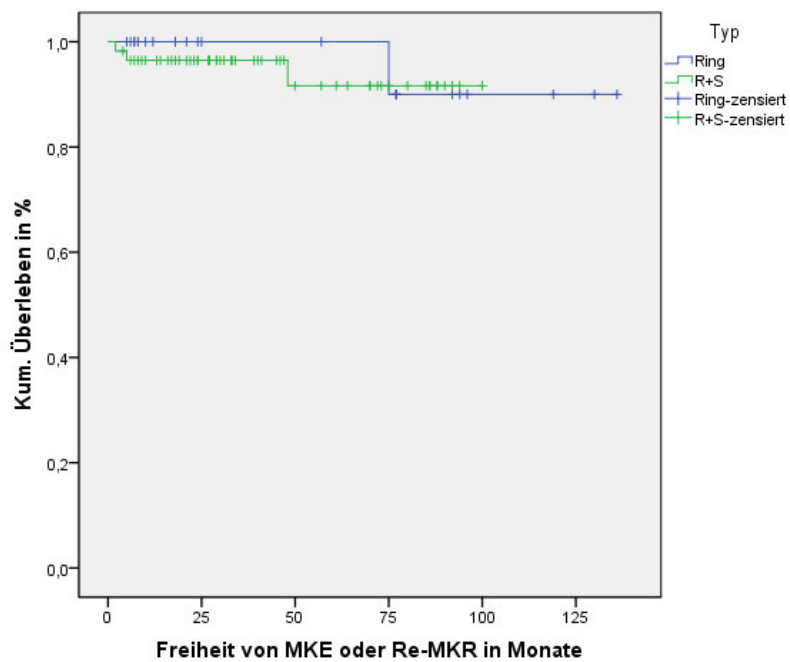


Abb. 27: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MKE oder Re-MKR R vs. RS



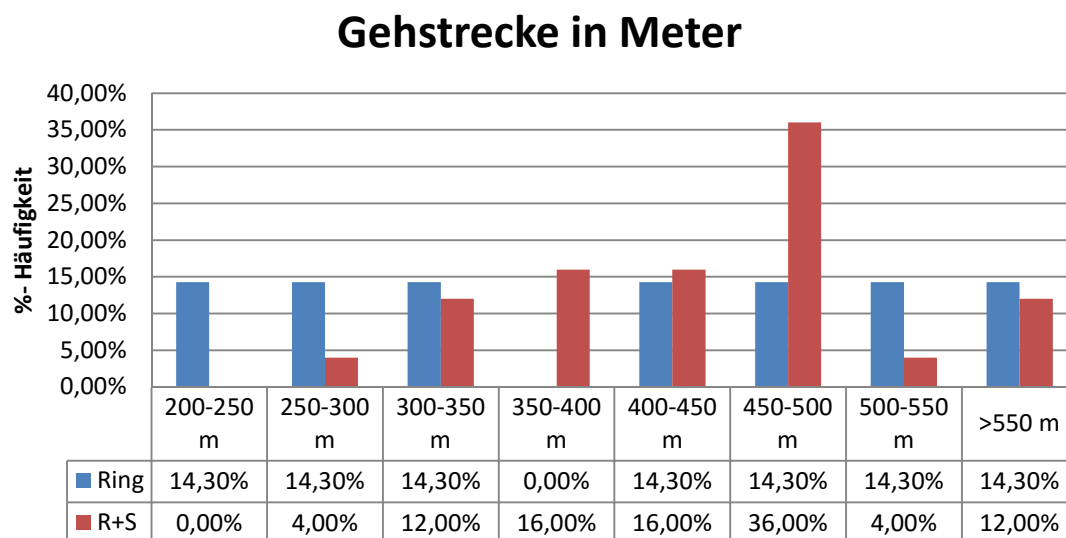
4.3.3 Klinische Verlaufparameter des Follow-Up-Kollektivs

4.3.3.1 Follow-Up

4.3.3.2 6-Minuten-Gehtest

Im Mittel legten die Patienten innerhalb der 6 Minuten $423,59 \pm 90,09$ Meter zurück. Die Patienten in der R-Gruppe erreichten dabei $394,29 \pm 135,10$ Meter, die der RS-Gruppe $431,80 \pm 74,83$ Meter. Ein Patient der R-Gruppe musste den Test wegen klinischer Symptome vorzeitig beenden. Der Streckenunterschied zwischen den Subgruppen war nicht signifikant ($p=0,50$). Die exakte Verteilung der Gehstrecke innerhalb der Subgruppen ist Abb. 28 zu entnehmen.

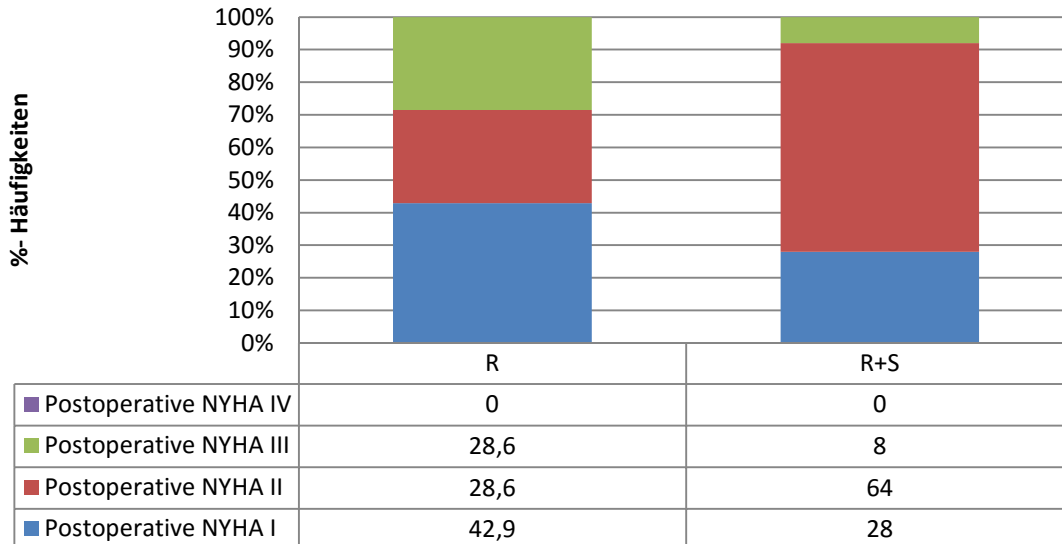
Abb. 28: Gehstrecke in Meter R vs. RS



4.3.3.3 NYHA Stadium

Die postoperative körperliche Belastungstoleranz der Patienten im Follow-Up-Kollektiv entsprach in 10 (31,3%) Fällen einem NYHA Stadium I, in 18 (56,3%) Fällen einem NYHA Stadium II und in 4 (12,5%) Fällen einem NYHA Stadium III. Insgesamt gehörte postoperativ keiner der Patienten mehr einem Stadium NYHA IV an. Dies ergab im Mittel eine NYHA Stadium von $1,81 \pm 0,64$. Die R- und die RS-Gruppe unterscheiden sich dabei nicht signifikant (RS: $1,80 \pm 0,57$, R: $1,86 \pm 0,90$, $p=0,96$). Die exakte Verteilung der NYHA-Stadien ist Abb. 29 zu entnehmen. Der Vergleich der körperlichen Belastungstoleranz zum Zeitpunkt vor und nach der Operation zeigte im RS-Kollektiv ($p<0,001$), sowie im R-Kollektiv ($p=0,038$) eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit.

Abb. 29: Häufigkeit der postoperativen NYH-Stadien



4.3.3.4 Fragebogen

Die Endpunktzahl betrug im Gesamtkollektiv präoperativ $38,12 \pm 19,71$ Punkte, postoperativ $21,22 \pm 14,80$ Punkte. Im RS-Kollektiv lag dieser Wert für die genannten Zeitpunkte bei $40,0 \pm 20,72$ Punkte und $23,28 \pm 15,98$ Punkte, im R-Kollektiv bei $31,43 \pm 14,91$ Punkten und $13,86 \pm 5,39$ Punkten. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (präoperative Punkte $p=0,32$, postoperative Punkte $p=0,21$).

Die Gegenüberstellung des prä- und postoperativen Ergebnisses zeigte postinterventionell eine signifikante Verminderung der Gesamtpunktezahl in beiden Gruppen (RS: $p=0,001$, R: $p=0,018$). Für die körperliche Beeinträchtigung zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verminderung (RS: $p < 0,001$, R: $p=0,018$), für die emotionale Beeinträchtigung zeigte sich für die RS eine signifikante Verminderung (RS: $p=0,047$, R: $p=0,08$) und für die soziale Beeinträchtigung zeigte sich in beiden Gruppen (RS: $p=0,33$, R: $p=0,39$) keine signifikante Verminderung der Punkte.

Die Ergebnisse der Auswertung für die einzelnen Themenbatterien sind in Tab. 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung einzelner Themenbatterien R versus RS

	Gesamt- kollektiv	RS	R	p- Wert
Präop. Körperliche Beeinträchtigung (max. 40 P.)	21,94 ± 9,98	22,94 ± 10,21	18,43 ± 8,86	0,21
Postop. körperliche Beeinträchtigung (max. 40 P.)	10,72 ± 8,02	11,88 ± 8,34	6,57 ± 5,35	0,15
Präop. emotionale Beeinträchtigung (max. 25 P.)	5,31 ± 5,79	5,80 ± 6,21	3,57 ± 3,86	0,44
Postop. emotionale Beeinträchtigung (max. 25 P.)	3,19 ± 3,44	3,88 ± 3,58	0,71 ± 0,75	0,005
Präop. soziale Beeinträchtigung (max. 20 P.)	5,38 ± 5,16	5,48 ± 5,62	5,0 ± 3,32	0,82
Postop. soziale Beeinträchtigung (max. 20 P.)	4,53 ± 4,09	4,68 ± 4,45	4,00 ± 2,65	0,78

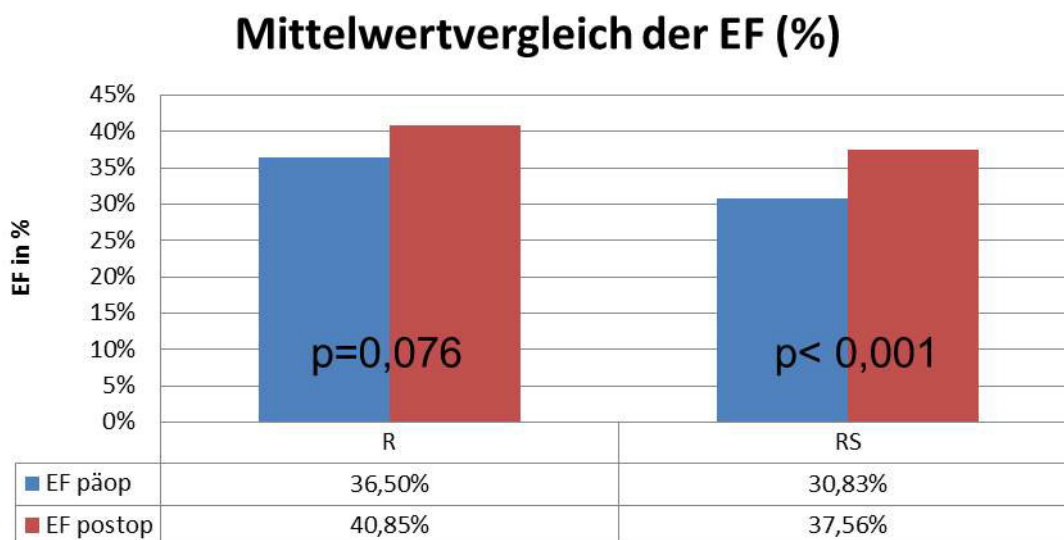
4.3.4 Kardiale Funktionsdiagnostik

4.3.4.1 Postoperative Werte

Von 90% aller Patienten konnten postoperative echokardiographische Daten erhoben werden (R: 95,7%, RS: 87,7%). Diese 72 Patienten wurden im Durchschnitt nach $15,19 \pm 17,24$ Monate nachuntersucht. Echokardiographische Befunde wurden für 95,7% (n=22) Patienten der R-Gruppe nach $16,14 \pm 19,14$ Monate und für 87,7% (n=50) Patienten der RS-Gruppe nach $14,78 \pm 16,53$ Monate erhoben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,96$).

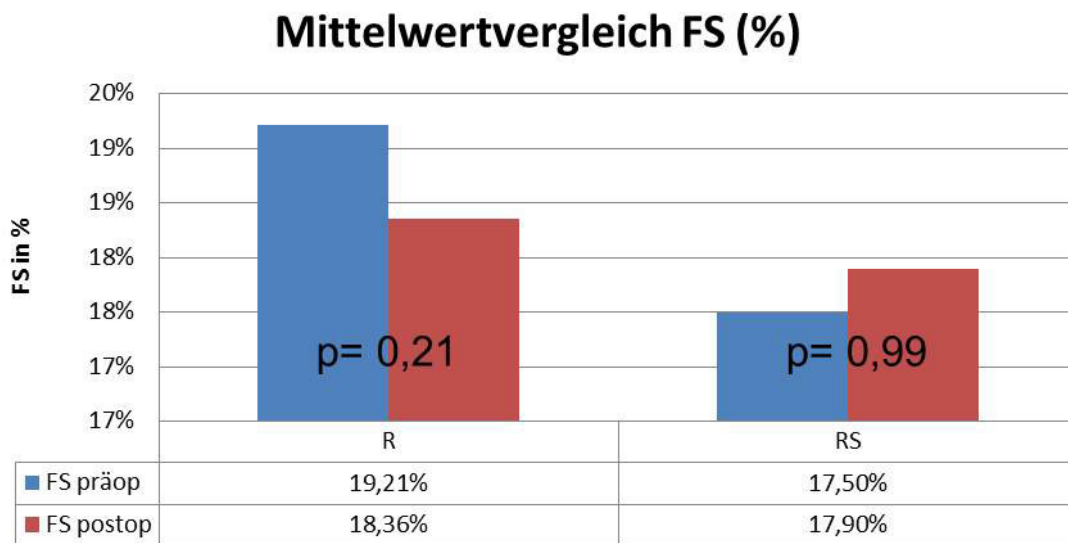
Die postoperative gemessene EF lag im Gesamtkollektiv bei $38,53 \pm 8,86\%$. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,16$). Die Gegenüberstellung des prä- und postoperativ gemessenen EF zeigte, dass die EF in der RS-Gruppe signifikant zugenommen hat. (RS: $p < 0,001$, R: $p=0,076$). Abb. 30 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter EF innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 30: Mittelwertvergleich der EF (%) R vs. RS



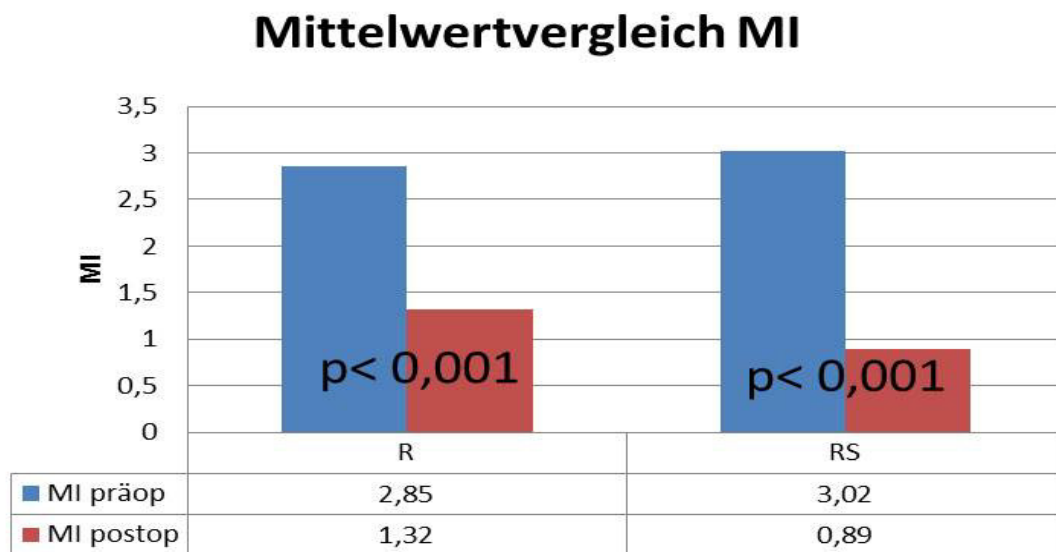
Im Durchschnitt lag die FS im Gesamtkollektiv bei $18,02 \pm 6,54$ %. Im Subgruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,81$). Im Vergleich des prä- und postoperativ gemessenen FS zeigte sich für beide Gruppen keine signifikante Veränderung (RS: $p=0,99$, R: $p=0,21$). Abb. 31 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter FS innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 31: Mittelwertvergleich der FS (%) R vs. RS



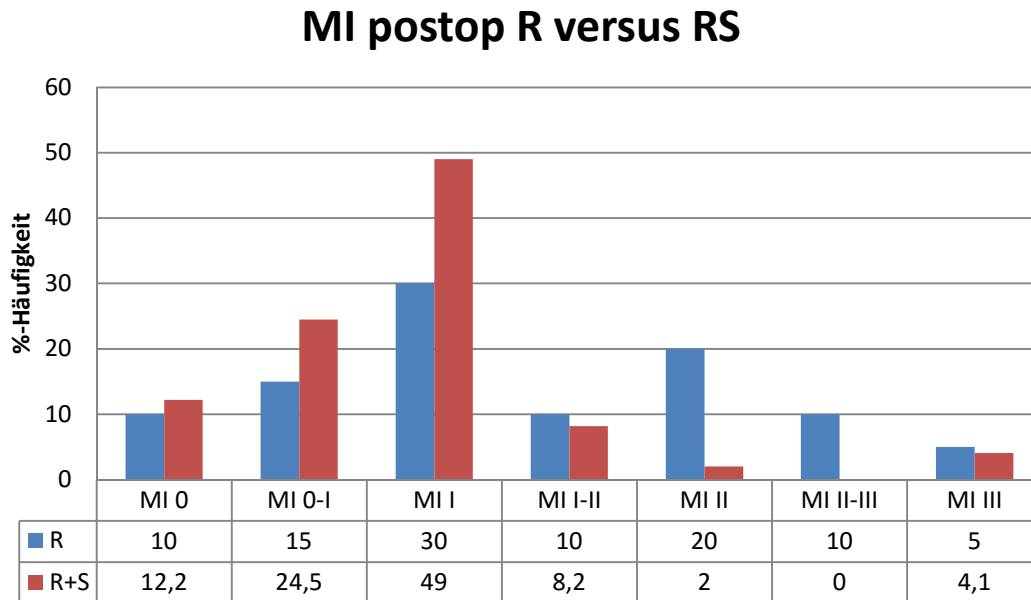
Bei Patienten der Studie zeigte sich im Mittel eine postoperative MI von $1,02 \pm 0,71$. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$). In der Nachuntersuchung zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eine signifikant gesunkene MI für beiden Gruppen ($p<0,001$). Abb.32 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter MI innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 32: Mittelwertvergleich der MI R vs. RS



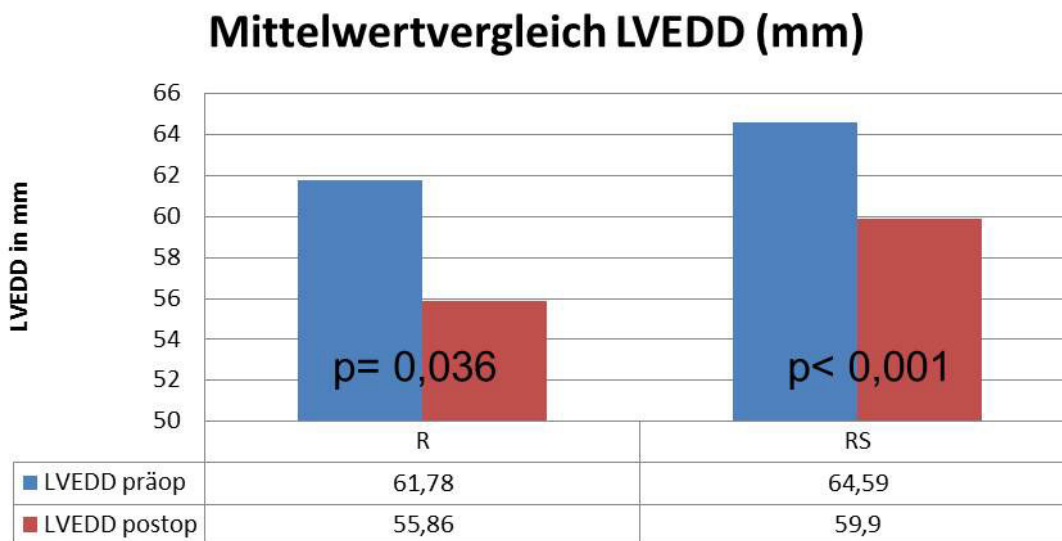
In der postoperativ gemessenen Echokardiographie gehörte keiner der Patienten mehr einem Stadium MI > III an. In der RS-Gruppe befanden sich 93,9% einem MI Stadium <II und 36,7% einem MI Stadium < I. In der R-Gruppe befanden sich 65% einem MI Stadium <II und 25% einem MI Stadium < I. Die exakte Verteilung der MI-Stadien ist Abb. 33 zu entnehmen.

Abb. 33: MI postoperativ R vs. RS



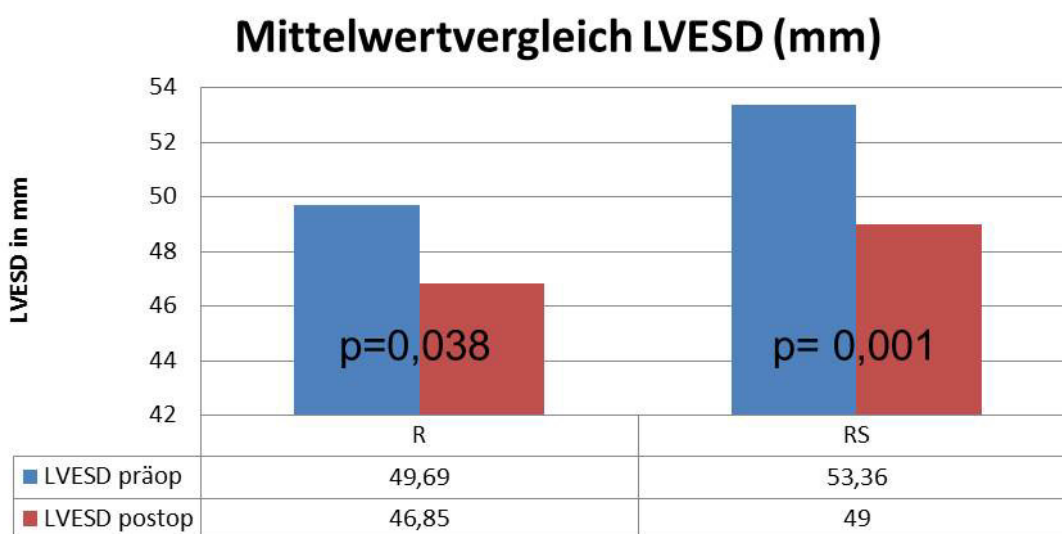
Der im Gesamtkollektiv gemessene LVEDD lag postoperativ bei $58,67 \pm 12,48$ mm. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,66$). In der Gegenüberstellung des prä- und postoperativ gemessenen LVEDD zeigte sich, dass es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Abnahme kam (RS: $p < 0,001$, R: $p=0,036$). Abb. 34 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter LVEDD innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 34: Mittelwertvergleich der LVEDD (mm) R vs. RS



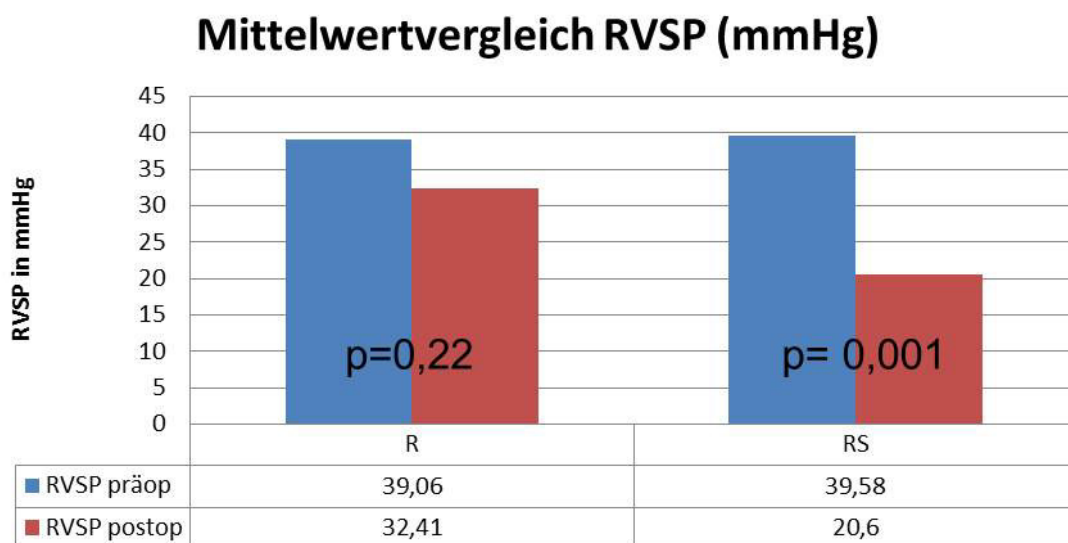
Der postoperativ gemessene LVESD wurde im Gesamtkollektiv mit $48,37 \pm 10,83$ mm bemessen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,46$). Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativ gemessenen LVESD zeigte, dass diese in beiden Gruppen signifikant abgenommen hat (RS: $p=0,001$, R: $p=0,038$). Abb. 35 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter LVESD innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 35: Mittelwertvergleich der LVESD (mm) R vs. RS



Der im Gesamtkollektiv gemessene RVSP lag bei $24,21 \pm 17,01$ mmHg. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,057$). Postinterventionell zeigte sich in der RS-Gruppe eine signifikante Abnahme des RVSP ($p=0,001$). In der R-Gruppe zeigte sich zwischen prä- und postoperativen RVSP kein signifikanter Unterschied ($p=0,22$). Abb. 36 gibt den Mittelwertvergleich für den Parameter RVSP innerhalb der Subgruppen wieder.

Abb. 36: Mittelwertvergleich der RVSP (mmHg) R vs. RS

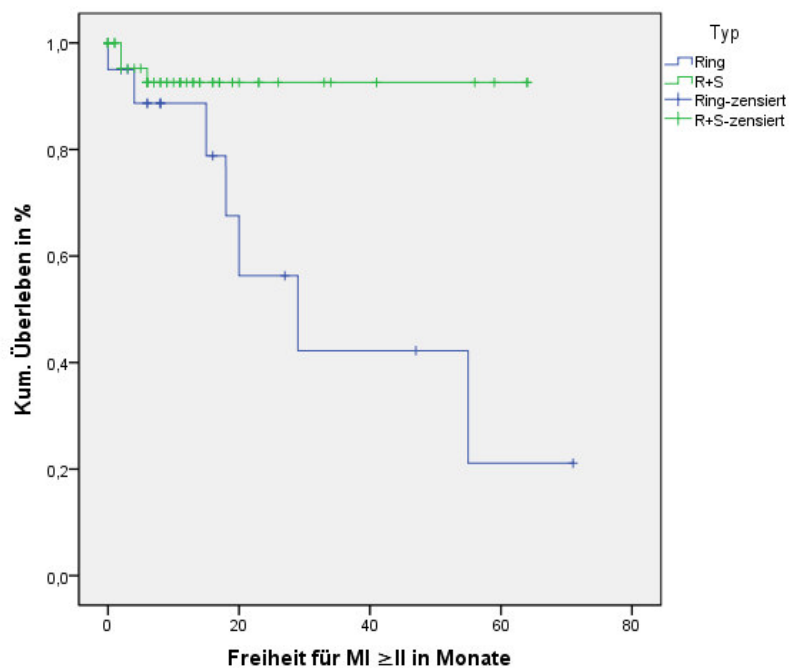


Im Gesamtkollektiv lag der MVmean bei $2,84 \pm 0,85$. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (RS: $2,79 \pm 0,82$, R: $2,98 \pm 0,99$, $p=0,84$).

4.3.4.2 Freiheit von MI \geq II

Im Erhebungszeitraum kam es insgesamt bei 10 Patienten (14,5%) zu einer Rezidiv MI \geq II, davon betroffen waren drei Patienten (6,1%) in der RS-Gruppe und sieben (35%) Patienten in der R-Gruppe. Die KM-Analyse zeigte für 1,5 und 10 Jahre im Gesamtkollektiv ein aktuarisches Überleben mit Freiheit MI \geq II mit $91,5 \pm 3,6\%$, $59,4 \pm 13,6\%$ und $59,4 \pm 13,6\%$. In der RS-Gruppe mit $92,6 \pm 4,1\%$, $92,6 \pm 4,1\%$ und $92,6 \pm 4,1\%$ und in der R-Gruppe mit $88,7 \pm 7,6\%$, $21,1 \pm 17,2\%$ und $21,1 \pm 17,2\%$. Im Vergleich beider Kurven zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$). Abb.37 gibt für die Subgruppen das aktuarische Überleben für das Ereignis Freiheit von MI \geq I wieder.

Abb. 37: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MI \geq II R vs. RS



5 Diskussion

5.1 Klinischer Hintergrund

5.1.1 Anatomie der Mitralklappe

Es ist essentiell, die Mitralklappe (MK) nicht als isolierten Teil des Herzes zu betrachten, sondern ihre funktionelle und morphologische Rolle im Gesamtgefüge des Herzens in die Überlegung zur Pathophysiologie mit einzubeziehen. [19, 28, 69] Die beiden Segel der MK haben ihren Ursprung im MK-Ring. Dieser weist eine nicht-planare D-Form auf, wobei der intercommissurale Abstand größer als der septolaterale Abstand ist. Er geht posterior in das Trigonum fibrosum dexter über und weist anterior durch den aortomitralen Übergang eine räumliche Nähe zur akoronaren Tasche der Aortenklappe auf. Beide MK-Segel werden durch die Papillarmuskeln stabilisiert, welche vor allem während der linksventrikulären Systole entscheidend zur suffizienten Koaptation beitragen. [70] Bereits hier zeigt sich, wie entscheidend die Funktion der MK durch die Gesamtgeometrie des linken Herzens beeinflusst wird. Eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert durch das Unvermögen der Klappe, während der Systole eine Regurgitation von Blut in den linken Vorhof zu verhindern. Es entsteht ein vom Schweregrad abhängiges Pendelvolumen. Diese Dysfunktion kann sowohl aus einem isolierten Defekt der MK selbst als auch aus einer Störung des Gesamtgefüges aus Klappe, Ventrikel und Papillarmuskeln resultieren. [36]

5.1.2 Klassifikation und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die MI lässt sich anhand verschiedener Aspekte klassifizieren. Abhängig vom zeitlichen Verlauf lässt sie sich in eine akute und eine chronische MI unterteilen. Ein weiterer Aspekt ist die Ursache einer Insuffizienz. Eine primäre MI ist durch eine Veränderung der MK-Anatomie verursacht. Eine sekundäre MI beschreibt eine funktionelle Störung einer morphologisch intakten MK. [36]

5.1.2.1 Akute Mitralklappeninsuffizienz

Die akute MI entsteht aus einer Vielzahl rasch destruierender Prozesse oder Erkrankungen, die ihren Ursprung an der Klappe selbst oder am subvalvulären Klappenapparat haben und zu einer Klappenundichtigkeit führen. Ursachen hierfür sind degenerative Erkrankungen im Rahmen einer Myokardischämie [71] oder einer bakteriellen Mitralklappenendokarditis. [72, 73] Die hieraus resultierenden Folgeschäden wie ein Papillarmuskelabriss und eine Klappendestruktion können in einem kardiogenen Schock gipfeln.[74]

5.1.2.2 Chronische Mitralklappeninsuffizienz

Die chronische MI beschreibt eine langsam progrediente Klappendysfunktion. Im Verlauf der Erkrankung kommt es aufgrund der veränderten Hämodynamik zu einem Umbau der Herzmorphologie. Subformen der chronischen MI sind eine primäre (strukturelle) und eine sekundäre (funktionelle) Form. [36, 75]

Ursachen der primären MI sind Erkrankungen, welche die Morphologie der MK oder des Halteapparats verändern. In bis zu 70% der Fälle sind degenerative Erkrankungen (MK-Verkalkung, primärer MK-Prolaps) für eine primäre MI verantwortlich. Sie ist seltener durch Bindegewebserkrankungen (M. Barlow, Marfan-Syndrom, Ehler`s -Danlos-Syndrom), oder durch Folgeschäden im Rahmen einer Ischämie, einer Endokarditis oder einer rheumatischen Erkrankung bedingt. [73, 76-78]

Die sekundäre MI, bei der die Klappe selbst und der Halteapparat morphologisch intakt sind, entsteht durch eine veränderte Geometrie des MK-Rings, des Ventrikels und oder des subvalvulären Apparats. [36] Dem kann eine koronare Herzerkrankung, eine Kardiomyopathie oder eine Myokarditis zugrunde liegen. Folgen dieser Erkrankungen können das komplexe Zusammenspiel von Klappensegeln, Klappenring, Chordae, Papillarmuskeln und Ventrikel beeinflussen und verändern. [27, 28, 79]

5.1.3 Epidemiologie und Prognose der Mitralklappeninsuffizienz

Die MI, ein heutzutage häufiges Krankheitsbild, ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenitium. [78] Die Prävalenz ist altersabhängig [80] und steigt mit der erhöhten Lebenserwartung in Deutschland stetig an. Bei Patienten unter 45 Jahren liegt sie unter 1% und bei Patienten über 75 Jahren bereits über 9,3%. [81] Die Framingham-Studie zeigt, dass in einem Kollektiv aus 3589 Personen jeder fünfte eine leichte MI aufwies. Männer und Frauen sind bezüglich einer MI gleich häufig betroffen. [82]

Abhängig vom Schweregrad der MI zeigt sich eine 5-Jahres-Mortalitätsrate von 20 bis 50%. [83-86] Eine Abnahme der Ejektionsfraktion (EF), eine Zunahme des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers (LVESD) und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) korrelieren stark bezüglich des Risikos eines kardialen Todes. [87] Die Studie von Lindmark et al. zeigte, dass eine Zunahme des LVESD um einen Millimeter das Mortalitätsrisiko um 2,5% erhöht und eine Abnahme der EF um 1% das Risiko um 1,8% steigert. [86]

Die Prognose der MI hängt des Weiteren von ihrer Ätiologie ab. Eine sekundäre MI hat prinzipiell eine schlechtere Prognose, da sie in der Regel im Rahmen einer Kardiomyopathie auftritt. Lindmark et al. zeigen, dass die funktionelle MI eine signifikant schlechtere Überlebensrate ($p < 0,01$) im Gegensatz zur primären MI aufweist. [86]

Rund 40 % der funktionellen MI treten im Rahmen einer DCM auf. [20] Je höher der Grad der funktionellen MI bei einer DCM, desto schlechter ist das Langzeitüberleben. [6, 29, 88] Dini et al. zeigen, dass auch die rechtsventrikuläre Funktion wichtig für das Outcome von Patienten mit funktioneller MI bei einer DCM ist. [89]

5.1.4 Pathophysiologie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Um einen physiologischen MK-Schluss während der Systole zu erreichen, bedarf es eines perfekten Zusammenspiels aller Komponenten des MK-Apparates. Dazu gehören die Klappensegel, der Klappenring, die Chordae tendinae, die Papillarmuskeln und der linke Ventrikel. Bei der funktionellen MI, bei der die Klappe pathologisch intakt ist, kommt es aufgrund einer Dysfunktion einer oder mehrerer dieser Komponenten zu einem gestörten Zusammenspiel.

Im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) führt die Vergrößerung der linken Herzhälfte zu einer veränderten Geometrie. [10] Daraus resultieren eine Ringdilatation, eine Verschiebung der Papillarmuskeln und eine restriktive Segelbeweglichkeit. Einzelne Komponenten, aber auch die Kombination mehrerer, beeinflussen das Zusammenspiel des MK-Apparates und führen zu einer MI. [19, 69, 90]

Eine Ringdilatation führt dazu, dass die beiden MK-Segel auseinander gezogen werden und eine Abnahme der Koaptationsfläche resultiert. Der MK-Ring verliert durch diese Dilatation seine sattelförmige ovale Geometrie und wird planar und rundlich. [91, 92] Bei Patienten mit einer DCM dilatiert der Ring symmetrisch und zwar in erster Linie mit einer septal-lateralen Ausdehnung. [61] Eine Ringdilatation mit Zunahme der effektiven Öffnungsfläche korreliert mit einer Abnahme der Ringkontraktion. [28]

Die beiden MK-Segel, die über Sehnenfäden (Chordae tendinae) an dem vorderen und dem hinteren Papillarmuskel fixiert sind, hindern physiologisch das Durchschlagen der MK-Segel während der Kontraktionsphase. Die beiden Papillarmuskeln werden jedoch durch die linksventrikuläre Dilatation bei einer DCM symmetrisch nach lateral und apikal verlagert. [61, 93] In Folge dessen werden die beiden MK-Segel durch die Zugkraft der an die Papillarmuskeln gebundenen Chordae zur Herzspitze gezogen. Dieser Mechanismus wird „tethering“ genannt. Durch die Zugkraft der Chordae nimmt der Abstand zwischen Mitralringebene und Papillarmuskel zu. Die Folge ist eine stark eingeschränkte

Segelbeweglichkeit. [21, 94-97]

Die zeltartige Aufspannung beider Segel, also der Abstand zwischen dem Koaptationspunkt der MK-Segel und der Mitralringebene, nennt man „Tenting-Höhe“. Im Rahmen eines linksventrikulären Remodeling mit vermehrtem Zug auf die Segelklappen kommt es zu einer Zunahme der Tenting-Höhe. Diese Zunahme korreliert mit dem Schweregrad der funktionellen MI. [28, 98] Eine Zunahme des Tenting und eine Abnahme der Ringkontraktion sind mit einer größeren effektiven Öffnungsfläche (ERO) assoziiert. [28]

Einzelne Komponenten aber auch die Kombination mehrerer, führen zu Aggravation einer funktionellen MI, welche in einer Herzinsuffizienz gipfeln kann.

5.1.5 Klinik

Die klinischen Symptome der Patienten mit einer funktionellen MI spiegeln die Auswirkungen der kardialen Dysfunktion wieder. [99] Versagt der linke Ventrikel unter der höheren Volumenbelastung, können klinische Zeichen des Rückwärts- wie Vorwärtsversagens auftreten. Im Vordergrund stehen dabei Luftnot, nächtliche Hustenanfälle, verminderte Belastbarkeit und Nykturie. Bei progredientem Rückstau des Blutes, kann eine Rechtsherzinsuffizienz mit klinischen Zeichen wie Beinödeme, Aszites, Hepatomegalie und gestauten Halsvenen auftreten. Ein Großteil der Patienten mit einer funktionellen MI kann auf Grund der Adaptionsmechanismen des Herzens über Jahre asymptomatisch bleiben. [23]

Im Zuge der Vorhofdilatation kommt es zu einer progredienten Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns. Klinische Zeichen eines Vorhofflimmerns sind Herzklopfen und Schwindel. Thrombembolien, eine häufige Komplikationen dieser Rhythmusstörung, können zu einem Schlaganfall oder Darminfarkt führen. [100]

Eine sekundäre MI auf dem Boden einer DCM kann im Laufe der Zeit in einer Herzinsuffizienz (HI) gipfeln. Sie stellt in der westlichen Welt nach der KHK und der arteriellen Hypertonie eine der Hauptursachen zur Entstehung einer HI dar. [3]

Die HI wird anhand der klinischen Symptome in NYHA-Stadien (New York Heart Association) eingeteilt [3]:

I: Beschwerdefrei, normale körperliche Belastung

II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung

III: Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung

IV: Beschwerden in Ruhe

Eine weitere Einteilung der HI wurde von der American Heart Association (ACC/AHA) 2005 vorgestellt. Dabei wird die HI in ABCD-Stadien eingeteilt. Jede Stufe beschreibt eine Risikostratifizierung zur Entstehung einer HI. [101]

5.2 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer MI beinhaltet mehrere diagnostische Schritte. Die Anamnese und die klinische Untersuchung dienen der Erfassung von HI typischen Symptomen und Zeichen, sowie der Evaluierung der Beschwerdestärke unter Belastung oder in Ruhe (NYHA). In der Auskultation kann ein leiser erster Herzton mit anschließendem bandförmigem Systolikum über dem vierten Intercostalraum zu hören sein. Dieses Herzgeräusch ist ein frühes Zeichen einer MI und kann bei asymptomatischen Patienten auf das Krankheitsbild hinweisen. Im Rahmen einer hochgradigen MI kann ein dritter Herzton hörbar sein. [99] Bei bestehendem Rückwärtsversagen mit Lungenödem können feuchte Rasselgeräusche über der Lunge auskultierbar sein. Zur weiteren Diagnosestellung gehören eine Laboruntersuchung, eine Elektrokardiographie (EKG) und eine Echokardiographie.

5.2.1 Echokardiographie

Bei zunehmendem Verdacht einer bestehenden MI ist eine weitere Abklärung mittels nichtinvasiver transthorakaler (TTE) oder transoesophagealer (TEE) Echokardiographie die Methode der Wahl. Das Prinzip der Echokardiographie ist die Aussendung von Ultraschall und die Messung der Schallreflexionen an Gewebegrenzschichten. Die Stärke der Reflexion wird in verschiedenen Grauwerten dargestellt. Mit Hilfe standardisierter Schnittebenen und verschiedener Techniken (2-D Bild, M-Mode, Farbdoppler und PW- /CW-Doppler) gibt sie Aufschluss über Herzgröße, Wanddicke, Kontraktilität, Herzklappe und Herzfunktion. Die Echokardiographie dient der Identifikation der MI und ihrer zugrunde liegenden Ursache. [32, 102] Mittels bestimmten echokardiographischen Parametern wird die MI quantifiziert und in verschiedene Schweregrade eingeteilt. [27] Diese Gradierung mit Hilfe der Echokardiographie ist im klinischen Alltag sehr wichtig, da sie ein essentielles Kriterium zur Operationsindikation darstellt. [36] Die Echokardiographie dient einerseits der Langzeitbeobachtung, um eine eventuelle Progredienz zu erkennen. Die Häufigkeit der Untersuchung korreliert mit dem Schweregrad der MI. Andererseits dient sie der präoperativen Abklärung. [103]

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand der Vena Contracta, die Regurgitationsfraktion (RF), der effektiven Regurgitationsfläche (ERO), der systolischen Flussumkehr in die Pulmonalvenen und dem Farbdopplerjet. [27] Die Gradierung an Hand des Farbdopplerjets ist eine im klinischen Alltag häufig angewandte Technik. Diese dient vor allem der Diagnosestellung und der Quantifizierung der MI. [104] Sie wird jedoch nicht als alleinige Technik zur Gradierung empfohlen. [27] Eine exakte Quantifizierung des MI Grades erfolgt mittels Vena Contracta und ERO. Die Vena Contracta wird in der parasternalen Längsachse an der engsten Stelle mit der größten Geschwindigkeit des Insuffizienzjets gemessen. [105] Abhängig von der Größe des Diameters wird die MI in Schweregrade eingeteilt. [27]

Die mittels Farbdoppler gemessene PISA (Proximal Isovelocity Surface Area), beruht auf der Radius-Messung bestimmter Konvergenzzonen, die sich bei einem

Fluss durch eine Öffnung bilden. Innerhalb dieser halbkugelförmigen Zonen kommt es zu einer bestimmten Flussbeschleunigung. Anhand des PISA-Radius, der mit weiteren Parametern in eine Gleichung eingeht, kann die ERO bestimmt werden. [105-107] Die Größe der ERO ist ein guter Parameter zur Quantifizierung der MI. [27] Ist die Konvergenzzone wie bei der funktionellen MI auf Grund dynamischer Änderung während der Systole nicht halbkugelförmig, kann der PISA-Radius nicht exakt bestimmt werden und der MI Grad wird unterschätzt. [27, 108]

Ist das Herz in transthorakaler Lage echokardiographisch schlecht beurteilbar oder ist eine weitere Abklärung im Rahmen einer therapiebedürftigen MI nötig, ist ein TEE indiziert. [73, 109] Es ermöglicht auf Grund der räumlichen Nähe eine exaktere Bemessung und eine detailliertere Untersuchung der Mitralklappe. Diese Ergebnisse sind im Rahmen einer präoperativen Abklärung zur Evaluierung der Reparaturfähigkeit und des operativen Outcomes wichtig. [73]

Mit Hilfe der Echokardiographie kann zudem die bei der funktionellen MI wichtige "Tenting-Höhe" gemessen werden. Sie beschreibt den Abstand zwischen dem Koaptationspunkt der MK-Segel und der Mitralingebene zum Zeitpunkt des maximalen MK-Schlusses während End-Systole. Die Tenting-Höhe korreliert mit der Zugkraft der Chordae an den Segelklappen („tethering“). Die Zugkraft entsteht bei der funktionellen MI durch eine Verschiebung der Papillarmuskeln. Eine vergrößerte Tenting-Höhe korreliert mit einer vergrößerten ERO [28] und gilt als prognostischer Parameter für die chirurgische Therapie. [54]

Im Rahmen einer funktionellen MI ist eine Bewertung der hämodynamischen Komplikationen wie eine mögliche pulmonale Hypertonie, eine Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) und eine Vergrößerung der Herzhöhlen gegeben. Diese sind zur Risikoabwägung und zur Operationsindikation wichtig und haben prognostischen Wert für das Outcome. [27, 32, 86, 87, 89, 110]

5.2.2 Laboruntersuchung

Eine Laboruntersuchung zur Messung des BNP- (brain natriuretic peptide) oder des NT-pro BNP- (N-terminale pro brain natriuretic peptide) Spiegels hat auf kardiologischen und herzchirurgischen Stationen einen hohen Stellenwert.

Das natriuretische Peptid Typ B ist ein Hormon, welches in den Myozyten der Herzventrikel gebildet wird. Bei zunehmendem Wandstress kommt es zu einer Dehnung der Herzkammern und das Hormon wird vermehrt gebildet und ins Blut frei gesetzt. Die physiologische Wirkung dieses Hormons sind eine Vasodilatationen und eine verstärkte Diurese und in Folge eine Abnahme der Vor- und Nachlast. [111] Sowohl die Konzentration an BNP sowie die Konzentration des biologisch inaktiven NT-pro BNP können im Blut gemessen werden. Der gemessen BNP- und NT-pro BNP –Spiegel sind jedoch nicht direkt vergleichbar. Die Referenzbereiche für das NT-pro-BNP sind sowohl alters- wie geschlechtsabhängig. Liegt ein NT-pro-BNP-Spiegel unter dem altersunabhängigen Cut off Wert von 300 pg/ml, ist eine Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich. Liegt er bei einem Patienten, welcher zwischen 50-75 Jahre alt ist, über 900 pg/ml, ist eine Herzinsuffizienz wahrscheinlich. [112]

NT-pro-BNP dient der Diagnosestellung und Schweregradeinteilung einer HI. Die Konzentration des BNPs korreliert mit dem Schweregrad der MI [35], dem pulmonalarteriellen Druck [113], der Symptomatik [35], der LV-Dysfunktion und der maximalen Sauerstoffaufnahme. [114] Er dient der Risikoabwägung und der Operationsindikation. [115] Zudem hat ein hoher BNP-Spiegel einen prognostischen Wert für die Mortalität. [116, 117]

Der Blutplasmaspiegel hat einen hohen Stellenwert bei der Erfolgskontrolle einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie. [118]

Sowohl der BNP- wie auch der NT-pro BNP-Spiegel werden durch Komorbiditäten wie eine Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern oder Anämie beeinflusst und sollten daher nie isoliert betrachtet, sondern im Gesamtbild der Anamnese und den Vorerkrankungen interpretiert werden. [112]

5.2.3 Herzkatheter

Die Katheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchung des Herzens bei der man über einen arteriellen oder venösen Zugang mittels Katheter zum Herzen gelangt. Der Linksherzkatheter wird meist über die A. femoralis eingeführt. Er dient der Darstellung der Koronarien und der Evaluierung einer KHK. Die Ventrikulographie, bei der mittels Kontrastmittel die linke Herzkammer dargestellt wird, gibt Auskunft über die Kontraktilität, Ventrikelgröße, Grad der MI und Ejektionsfraktion. Beim Rechtsherzkatheter kann ein venös eingeführter Einschwemmkatheter die verschiedenen Druckformen im Herzen erfassen. Bei der Diagnosestellung einer MI sind der pulmonalarterielle Druck (PAP) und der Wedge-Druck (PCWP) wichtig. Der PCWP entspricht dem linksventrikulären enddiastolischen Druck. Bei einer höher-gradigen MI kann dieser ansteigen. Die in der Druckkurve dargestellte v-Welle beschreibt die passive Füllung des rechten Vorhofs während der Systole und nimmt bei einer MI zu.

Eine pulmonale Hypertonie ist eine häufige Komplikation einer funktionellen MI bei einer DCM und wirkt sich negativ auf die Prognose der betroffenen Patienten aus. Die Höhe der pulmonalen Hypertonie korreliert mit der Schwere der MI. [119] Kainuma et al. zeigen an Patienten mit schwerer MI bei einer fortgeschrittenen Kardiomyopathie, dass eine pulmonale Hypertonie signifikant mit der Überlebensrate, dem Risiko für kardiale Events (Myokardinfarkt, kardialen Tod, Thromboembolien, Remission der HI oder MI, Arrhythmien) und der Symptomatik nach einer Klappenoperation korreliert. [120] Der Rechtsherz- und Linksherzkatheter kann bei der Schweregradbeurteilung der MI helfen. Eine relevante MI kann bei fehlendem Anstieg der v-Welle und des PAP ausgeschlossen werden.

Untersuchungen mittels Herzkatheter sollten sich auf Situationen beschränken, bei denen eine nicht-invasive Untersuchung ergebnislos oder diskordant zum klinischen Erscheinungsbild ist. Angesichts der potentiellen Risiken sollte eine Durchführung kritisch hinterfragt werden und nicht routinemäßig zusammen mit einer Koronarangiographie durchgeführt werden. [36]

5.2.4 Weitere Diagnostik

5.2.4.1 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein häufig angewandter Test in der Klinik, da er sehr leicht und schnell durchführbar ist. Die Bereitschaft der Patienten ist für diesen Test auch höher als bei anderen Verfahren wie zum Beispiel für einen Fahrradergometertest. Ziel dieser Untersuchung ist die Messung der individuellen Leistungsfähigkeit. [121, 122] Der 6-Minuten-Gehtest ist für Patienten mit chronischem Herzversagen ein Prognosewert für Mortalität und Morbidität. [123] Die Studie von Cahalin et al. zeige, dass eine Gehstrecke unter 300m einen Krankenhausaufenthalt oder einen Tod innerhalb der nächsten 6 Monate vorhersagen kann. [124]

5.2.4.2 Fragebogen: “The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire”

Der Fragebogen “The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ) ist der weltweit am häufigsten verwendete Test zur Messung der Lebensqualität der Menschen, die unter einer HI leiden. [67, 125] Verwendet wurde die deutsche Version des MLHFQ, die valide und zuverlässige Messungen sicherstellen kann. [126]

HI ist eine chronische Krankheit, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen kann. Es ist sehr wichtig, die HI zu erkennen und sie zu therapieren, da eine schlechte Lebensqualität mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. [127] In der Studie von Hoekstra et al. [127] liegt der Gesamtpunktwert und die Themenbatterie für die körperliche Beeinträchtigung bei Patienten die eine schwere Herzerkrankung nicht überlebten, signifikant höher als bei den Überlebenden. Die Abnahme der Überlebensrate steigt mit zunehmender Verschlechterung der Lebensqualität an. Mit jedem Punkt mehr im MLHFQ steigt das Risiko zu versterben um 1,2%. [128]

In einer randomisierten, doppel-blind Studie von Rector et al. konnte gezeigt

werden, dass der Fragebogen ein valides und verlässliches Messinstrument zur Lebensqualität ist. [125] Des Weiteren konnte in einer Studie von Garin et al. bestätigt werden, dass der Fragebogen, der in mehr als 20 Sprachen übersetzt wurde, in allen Exemplaren eine gleiche hohe Reliabilität und Validität aufweist. [67]

5.3 Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

5.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der MI richtet sich nach den offiziellen Leitlinien der HI-Therapie. Diese beinhaltet abhängig vom NYHA-Stadium ein Diuretikum, einen β -Blocker und einen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin Rezeptor- (AT1) Blocker. [79] Bei persistierender Symptomatik unter dieser medikamentösen Therapie sollte ein Aldosteron-Antagonisten dazugegeben werden. [129]

ACE-Hemmer und AT1-Blocker führen zu einer Vasodilatation mit resultierender Vor- und Nachlastsenkung. [130] ACE-Hemmer verbessern sowohl die Symptomatik als auch die Prognose und reduzieren des Weiteren die Mortalitätsrate. Die CONSENSUS-Studie (Cooperation North Scandinavian Enalapril Survival Study) zeigt an Patienten mit einer HI, die mit Enalapril behandelt werden, eine Abnahme der Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten die mit einem Placebo behandelt werden. [131] Packer et al., zeigen an Patienten mit einer DCM und einer MI, dass unter der Behandlung mit Captopril im Gegensatz zu der Placebo behandelten Gruppe, eine signifikante Abnahme der MI zu verzeichnen ist. [132] AT1-Blocker, die bei einer ACE-Hemmer Unverträglichkeit indiziert sind, zeigen eine ähnlich gute Reduktion der Mortalitätsrate. [133] Eine β -Blocker Therapie ist bei Patienten in einem NYHA Stadium II-IV indiziert. Diese verbessern auch die Symptomatik und die Prognose. Große randomisierte Studien zeigen an Patienten mit einer hochgradigen HI, dass die Gesamtmortalitätsrate mit Hilfe von Metoprolol [134] und Carvidilol [135]

signifikant gesenkt werden konnte. In der Arbeit von Capomolla et al. kam es durch die Gabe von Carvedilol nach 6 Monaten bei ICM- und DCM-Patienten zu einer signifikanten Abnahme der MI. [136]

Eine rein medikamentöse Therapie bei moderater bis schwerer MI bei DCM ist häufig unzureichend. Patienten, welche unter optimaler Pharmakotherapie keine Besserung der Symptomatik zeigen, sollten eine chirurgische Therapie erhalten.

5.3.2 Indikation einer chirurgischen Therapie

Das operative Risiko bei einer funktionellen MI bei einer DCM ist aufgrund der häufigen Komorbiditäten und der schlechten Pumpfunktion sehr viel höher als bei einer primären MI. Daher sollte eine Indikation immer im Gesamtbild und in Abhängigkeit zum operativen Risiko gesehen werden. Es ist schwierig, den richtigen Zeitpunkt zu finden, da es wenige Studien über Patienten mit einer funktionellen MI gibt. [36]

Im Jahr 2012 wurde eine überarbeitete Leitlinie zur Indikation der Klappenchirurgie bei chronisch funktioneller MI von der "American College of Cardiology/American Heart Association and European Society for Cardiology" veröffentlicht. [36] Diese Leitlinie ist in Tab. 7 wiedergegeben.

Tabelle 7: Indikation für die Mitralklappenchirurgie bei chronisch funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Eine Operation ist indiziert bei Patienten mit hochgradiger MI mit gleichzeitiger Bypassindikation mit einer LVEF >30%.	I	c
Eine Operation sollte erwogen werden bei Patienten mit mittelgradiger MI und gleichzeitiger Bypassindikation	Ila	c
Eine Operation sollte erwogen werden bei symptomatischen Patienten mit schwerer MI, LVEF <30%, Revaskularisierungsoption und bei myokardialen Vitalitätsnachweis	Ila	c
Eine Operation kann erwogen werden bei Patienten mit schwerer MI, LVEF >30%, die geringe Komorbiditäten aufweisen und die trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben (einschließlich Resynchronisationstherapie, sofern indiziert) und fehlender Indikation für eine Myokardrevasukularisation.	Ilb	c

Im Vergleich zu Patienten mit degenerativer MI [84, 85, 137, 138] oder ischämischer MI [139] gibt es bei Patienten mit asymptomatischer oder milder funktioneller MI [36] kaum Daten und Studien zur Evidenz einer MK-Operation.

5.4 Chirurgische Therapie

5.4.1 Klappenersatz

Der erste Klappenersatz der Mitralklappe (MK) wurde durch Starr im Jahre 1961 durchgeführt. [140] Anfangs enthielt ein MK-Ersatz eine komplette Exzision der Segel mit Sehnenfäden und teilweise der Papillarmuskeln. Dies barg jedoch das tödliche Risiko eines schweren myokardialen Pumpversagens. David et al., zeigten bereits 1984 an zwei Patientengruppen einen Vorteil für die Aufrechterhaltung des subvalvulären Apparats. Die Patientengruppe, welche neben dem Klappenersatz keine Exzision der Sehnenfäden und Papillarmuskel erhielt, wies einen positiven Effekt der postoperativen systolischen Ventrikelfunktion auf. [141] Weitere Studien konnten den Vorteil der Bewahrung des subvalvulären Klappenapparats demonstrieren. [142, 143]

Ein MK-Ersatz kann mit einer mechanischen oder einer biologischen Klappe durchgeführt werden. Die mechanische Klappe zeichnet sich durch eine lange Lebensdauer aus, birgt jedoch den Nachteil der Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation. [144] Da eine funktionelle MI in der Regel im Rahmen einer Kardiomyopathie auftritt, hat sie prinzipiell eine schlechte Prognose und profitiert weniger von einer langlebigen mechanischen Klappe. Die biologische Klappe, meist aus Rinderperikard, benötigt keine Antikoagulation und wird somit älteren Menschen oder Patienten mit Kontraindikationen für eine Antikoagulation (Schwangere) eingesetzt. Sie hat jedoch den Nachteil einer beschränkten Lebensdauer. [144]

Typische Komplikationen im Rahmen eines mechanischen oder biologischen Klappenersatzes sind Prothesen-Endokarditiden, Thrombembolien und mechanische Defekte. [41, 144] Rund 18% der postoperativ Verstobenen sind auf diese klappenassoziiierenden Komplikationen zurück zu führen. [41]

5.4.2 Klappenrekonstruktion

Mit zunehmendem Verständnis über die Pathophysiologie und die Wirkungsweise des MK-Apparats erkannte man den Gewinn und Nutzen eines offenen Rekonstruktionsverfahrens. Die Klassifikation nach Carpentier ist eine vereinfachte funktionelle pathologische Klassifikation. Diese wurde 1977 von Alain Carpentier, einem französischen Herzchirurgen, entwickelt, der sich als einer der ersten mit der Rekonstruktion der MK befasste. Die Einteilung orientiert sich an der Segelbeweglichkeit und beinhaltet drei Formen: Beim Typ I liegt eine normale Segelbeweglichkeit vor. Eine MI kann durch eine Ringdilatation mit der Folge einer verminderten Koaptationsfähigkeit oder durch eine Segelperforation entstehen. Die Perforation kann dabei das Resultat einer Endokarditis sein oder kann im Rahmen eines angeborenen Defekts (z.B. AV-Kanal) auftreten. Der Typ II beschreibt eine exzessive Segelbeweglichkeit (Segelprolaps). Mögliche Gründe sind eine Elongation oder Ruptur der Sehnenfäden (Degeneration, Endokarditis, Traumatisch, Rheumatisch), eine ischämisch bedingte Ruptur eines Papillarmuskels oder eine exzessive Segelsubstanz (M.Barlow, M.Marfan). Der Typ II stellt die häufigste Ursache einer MI dar. Die Typ III-Form kennzeichnet sich durch eine limitierte, restriktive Segelbeweglichkeit. Hierbei sind beide Segel meist rheumatisch oder inflammatorisch (Endokarditis, Lupus) verdickt oder geschrumpft. Des Weiteren können auch die Papillarmuskeln mitbetroffen sein, die entweder dysfunktional oder disloziert sind und zu einer verminderten Koaptationsfähigkeit der MK-Segel führen. [145]

Die funktionelle MI, eine Komplikation der DCM, kann in keine der drei Gruppen isoliert eingeteilt werden. Sie ist vielmehr eine Kombination aus Typ I und III. Es findet sich stets eine Ringdilatation und häufig eine eingeschränkte, restriktive Segelbeweglichkeit, auf Grund einer Papillarmuskeldislokation. [19, 21, 28, 61, 69, 90, 93]

Zur MK-Rekonstruktion stehen einerseits eine Ringnaht und andererseits ein Anuloplastie-Ring zur Verfügung. Mit Hilfe bestimmter Nahttechniken (Whooler, Paneth) wird der posteriore Mitrallinganteil an seinem muskulären Ringanteil gerafft. [146, 147]

Eine weitere Option der MK-Rekonstruktion ist die Implantation eines Anuloplastie-Rings. Die verschiedenen Ringtypen unterscheiden sich anhand der Flexibilität (flexible, semi-rigide und rigide Ringe) und der Form (partielle, komplette Ringe). Die Auswahl des Ringtyps unterlag in den letzten Jahren einer progredienten Entwicklung. Bei Patienten mit einer funktionellen MI bei einer DCM wurden zunehmend rigide Ringe eingesetzt, da diese eine verminderte Rate an Reoperationen und Rezidiv-MI aufwiesen. [148]

Nicht nur die unterschiedliche Form und die Flexibilität der Anuloplastie-Ringe auch die Ringgröße spielen für das operative Outcome eine wichtige Rolle. Anhand der Ergebnisse klinischer Studien wurde das Konzept des „undersized“ Anuloplastie-Ring im klinischen Alltag etabliert. Im Rahmen einer Ventrikeldilatation mit resultierender Ringdilatation und Verschiebung der Papillarmuskeln kommt es zu einer restriktiven Segelbeweglichkeit. Die Folge ist eine undichte Klappe, also eine MI. Bolling et al. zeigen, dass ein „undersized“ Anuloplastie-Ring den MK-Ring-Durchmesser, insbesondere im antero-posterioren Durchmesser reduziert. Dies führt einerseits zu einer verbesserten Segelkoaptation, andererseits kann die Geometrie des linken Ventrikels indirekt günstig beeinflusst werden. [40] Das Konzept des „undersized“ Anuloplastie-Ring ist somit „eine Ringlösung für ein ventrikuläres Problem“. [46, 48] In den letzten Jahren etablierte sich sowohl für ICM- und DCM-Patienten ein „undersized“ Anuloplastie-Ring, welcher ein bis zwei Größen kleiner als der Nativring gewählt wird. Die mittlere Ringgröße lag in früheren klinischen Studien bei 27-28mm. [149-151] Westenberg et al. untersuchte mit Hilfe einer MRT das operative Outcome an einem Patientenkollektiv mit einer DCM und einer funktionellen MI, welche einen „undersized“ Anuloplastie-Ring erhielten. Es zeigte sich neben einer postoperativen Abnahme der MI auch ein „reverse Remodeling“ des linken

Ventrikels und Vorhofs. Zudem präsentierte sich eine signifikante Zunahme der EF. [152]

Ein „undersized“ Anuloplastie-Ring kann zwar indirekt zu einem gewissen Teil die Geometrie des linken Ventrikels günstig beeinflussen, ist jedoch bei extremer Ventrikeldilatation unzureichend. Das bestehende Tethering ist in diesem Fall so dominierend, dass ein „undersized“ Anuloplastie-Ring langfristig keinen Erfolg bringt. [47] Tierexperimentelle Studien [153, 154] und klinische Studien [155-157] bei ischämischer MI zeigten, dass eine Reduktion des septal-lateralen Diameters eine zentrale Rolle für das Outcome spielt. Maisano et al. konnte den Vorteil eines Rings mit selektiver Reduktion des septal-lateralen Diameters gegenüber herkömmlichen „undersized“ Anuloplastie-Ringe insbesondere bei einem starken MK-Tethering aufzeigen. [158]

Mit der Erkenntnis, dass sich die bei einer funktionellen MI der MK-Ring nicht nur dilatiert, sondern auch seine sattelförmige Geometrie verliert [92], wurden spezielle Ringimplantate mit Doppelsattel-Konfiguration entwickelt. Diese korrigieren die MI ohne Notwendigkeit für aggressives „downsizing“. [159]

5.4.3 Vergleich Rekonstruktion und Ersatz bei DCM

Die funktionelle MI ist eine häufige Endstreckenkomplikation einer DCM und stellt einen schlechten prognostischen Wert für die Überlebensrate dar. [6, 37] Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war eine Herztransplantation die einzige Therapieoption für Patienten mit einer MI bei einer DCM. Trotz relativ guten Ergebnissen nach einer Transplantation ist eine routinemäßige Anwendung angesichts mangelnder Spenderorgane nicht gegeben. [39] Im Zuge des technischen Vorschritts und der Möglichkeit einer operativen Arbeit am nicht schlagenden Herzen mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine, wurden verschiedene Operationsmaßnahmen an der MK entwickelt.

Zunächst wurde die MI unabhängig der zugrundeliegenden Ursache mittels einer Klappenprothese therapiert. [42] Im Laufe der letzten Jahre zeigte sich der

zunehmende Trend zu einer Rekonstruktion gegenüber einem Ersatz. Gründe hierfür waren das wachsende Wissen zur Pathoanatomie des MK-Apparats, sowie die durch eine chirurgische Intervention resultierenden Komplikationen. Diese Komplikationen, wie die Notwendigkeit einer Antikoagulation oder das Risiko für Thrombembolien, werden durch eine Rekonstruktion vermindert. [41] Das zentrale Motiv der favorisierten Anwendung einer MK-Rekonstruktion war die Erkenntnis, dass bei einer Rekonstruktion der subvalvuläre Klappenapparat quasi unberührt und somit auch die systolische Pumpfunktion erhalten bleibt.

Im Rahmen eines MK-Ersatzes mit resultierender Zerstörung der Ring-Ventrikel-Kontinuität zeigte sich postoperativ eine Abnahme der linksventrikulären Funktion [42] und eine hohe Mortalitätsrate [43, 44] In einer Studie von Phillips et al. zeigte sich bei Patienten nach einem MK-Ersatz, welche eine EF unter 40% aufwiesen, eine 5-Jahresüberlebensrate von unter 40%. [44]

Eine weitverbreitete Überzeugung war, dass eine bestehende MI als ein „pop-off“ Ventil für den dysfunktionalen Herzventrikel dient und ihn vor einer Kompression während der Systole schützt. Diese Hypothese konnte durch Bolling et al. widerlegt werden. [48] In einer seiner ersten Studien zur Evaluation der MK-Rekonstruktion bei Patienten mit DCM und einer MI wurde an 16 Patienten, (EF <16%, NYHA Stadium IV) eine Korrektur der MI mittels Anuloplastie-Ring durchgeführt. Die perioperative Sterblichkeit lag bei 0% und das 1-Jahresüberleben bei 75%. Nach 8 Monaten konnte eine Verbesserung der Symptomatik (NYHA) und der LV-Funktion nachgewiesen werden. [40] Weitere klinische Studien konnten die Vorteile einer MK-Rekonstruktion demonstrieren. Diese spiegeln sich in einer Zunahme der Kontraktilität, der systolischen Pumpfunktion, sowie der Abnahme der enddiastolischen und endsystolischen Volumina/-Diameter und des MI-Grades wieder. [47, 152, 160-162] Die 1- und 5-Jahresüberlebensraten lagen dabei zwischen 80-90% und 50-80%. [45, 50, 163, 164]

Mit der Zeit konnten mehrere Studien einen Vorteil der Rekonstruktion mit Bewahrung des MK-Apparates für die LV-Funktion [56] und für das postoperative

Outcome aufweisen. [50] Ein Überlebensvorteil einer Rekonstruktion im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie ist umstritten.[165]

Trotz der positiven Ergebnisse mehrerer kleiner nicht randomisierter Single-Center-Studien fehlt es an Daten aus großen randomisierten prospektiven Studien für Patienten einer funktionellen MI mit einer DCM.

5.4.4 Problem eines MI-Rezidivs

Trotz zunehmend optimierter Operationsstrategien, wie ein „undersized“ Anuloplastie-Ring mit guten Endresultaten, zeigte sich in klinischen Studien bei einer Vielzahl der Patienten bis zu 30% postoperativ eine residuelle oder rezidivierende funktionelle MI. Lee et al. untersuchten an einem Patientenkollektiv der Acorn Studie (CorCap) mögliche Mechanismen eines MI-Rezidivs. Von 104 Patienten wiesen 25 (24%) Patienten nach 6 Monaten eine MI \geq II auf. Im Vergleich der Patienten ohne rezidivierender MI zeigte sich bei diesem Patientenkollektiv eine signifikant größere Tenting-Fläche, eine größere Segel-Koaptationstiefe und vor allem ein größerer distaler vorderer Mitralsegelwinkel. Die Größe des MK-Rings war in beiden Gruppen gleich groß. [149]

Die Arbeitsgruppe von De Bonis et al. zeigte, dass das MI-Rezidiv Risiko mit einem fehlenden postoperativen „Reverse Remodeling“ korreliert. Ein zunehmendes LV-Volumen, eine zunehmende Tenting-Fläche und größere Segelkoaptationstiefe bedingten eine rezidivierende MI. [160] Das bei einer funktionellen Mi bestehende „Mitralsegel-Tethering“ ist somit ein wichtiger Prognosefaktor für eine postoperative Rezidiv-MI.[51, 149, 166]

Die funktionelle MI bei einer DCM ist eine Kombination aus einem Carpentier Typ I und III b. [145] Es liegt sowohl eine Ringdilatation als auch ein ausgeprägtes restriktives Bewegungsmuster der MK durch eine symmetrische laterale Verschiebung beider Papillarmuskeln vor. [19, 21, 28, 61, 69, 90, 93] Die bisherigen chirurgischen Strategien zielen mehr auf die Klappe ab, weniger auf den Klappen-Ventrikel-Komplex und sind als alleinige Rekonstruktionstechnik

ungenügend.

5.5 Weitere OP-Verfahren

Trotz des allgemein besseren Outcome nach einer Rekonstruktion als nach einem Ersatz, zeigte sich ein relativ hohes Risiko einer rezidivierenden MI. Das Problem hierbei liegt im Klappenventrikel-Komplex und kann nur erfolgreich therapiert werden, wenn die subvalvuläre Geometrie mit korrigiert wird.

Daher wurden mehrere alternative Techniken entwickelt.

5.5.1 LV-Volumenreduktionsplastik (Batistas Technik)

Batista et al. [167], ein brasilianischer Chirurg, vertritt eine Technik, bei der der posterolaterale Wandabschnitt des linken Ventrikels reseziert wird. Eine Resektion verringert den linksventrikulären Durchmesser bei DCM Patienten und soll somit die Wandspannung mindern. Seine Hypothese war, dass alle Herzen das gleiche Muskel-Masse-Verhältnis ($M = 4 \times R^3$; M=Masse, R=Radius) aufweisen. Nimmt der Durchmesser des Herzen zu, nimmt auch die Muskelmasse zu um die linksventrikuläre Funktion aufrechtzuhalten. Diese Hypothese wurde 1996 an einem Schafmodell verdeutlicht. Unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine, wurde der linke Ventrikel von der Spitze zwischen dem Papillarmuskel bis zum MK-Anulus aufgeschnitten. Anschließend wurde ein Perikardpatch eingeführt, um den Ventrikeldurchmesser künstlich zu vergrößern. Postinterventionell zeigte sich eine Verschlechterung der Ejektionsfraktion (EF). Nach Entfernung des Patches zeigte sich eine Wiedezunahme der EF. [167, 168]

In einer klinischen Studie von Batista et al. wurde an 120 Patienten mit einer DCM eine Volumenreduktionsplastik durchgeführt. Der posterolaterale Wandabschnitt des linken Ventrikels wurde reseziert und mittels Vicryl Naht verschlossen. Die operative Mortalität lag bei 5%, die 30-Tage Mortalität bei 22% und das 2-Jahresüberleben bei 55%. [169] Anfangs war diese Technik vielversprechend und

aufgrund erster Ergebnisse aus klinischen Studien an kleinen Patientenkollektiven noch überzeugend. McCarthy et al. zeigten an Patienten mit einer DCM, welche eine Volumenreduktionsplastik erhielten, dass es postoperativ zu einer Abnahme des linksventrikulären Durchmessers, der MI sowie zu einer Zunahme der EF kam. [170] Die 1-Jahresüberlebensrate lag noch bei 82%. [171] Erste Langzeitergebnisse waren jedoch sehr ernüchternd. [172]

5.5.2 Myosplint-Device

Das Myosplint-Device ist eine implantierbare transventrikuläre Polyethylen-Schiene mit zwei endständigen Pads. Die beiden gepolsterten Pads kommen epikardial zum Liegen. Die Schiene kann am schlagenden Herzen durch linken Ventrikel subvalvulär platziert werden. Dadurch werden die beiden Ventrikelwände einander angenähert. Es entsteht eine achtförmige doppelkammrige Querschnittsfläche. Jede dieser Kammern hat im Vergleich zum präoperativen Ventrikel einen deutlich reduzierten Radius. Das Ziel dieser Technik bei Patienten mit einer DCM ist eine Reduktion der Wandspannung. Nach dem LaPlace-Gesetz ist die Wandspannung direkt proportional zum linksventrikulären Radius.

Diese Hypothese wurde in tierexperimentellen Studien bestätigt. [173] Es zeigte sich nach einem Monat eine Abnahme der linksventrikulär enddiastolischen und endsystolischen Volumina und der Wandspannung. [173] Das Myosplint-Device kann sowohl als alleinige Therapie, als auch in Kombination mit einem Anuloplastie-Ring bei einer bestehenden MI angewendet werden. In einer der ersten klinischen Studien von Schenk et al. [174] wurde 7 Patienten mit einer DCM ein Myosplint-Device implantiert. Drei Patienten erhielten ein alleiniges Myosplint-Device, vier eine zusätzliche MK-Korrektur. Ein Patient mit leichter MI und alleiniger Myosplint-Device Therapie zeigte während der Nachbeobachtung eine Zunahme der MI. [174] Insgesamt konnte keine signifikante Verbesserung der Herzleistung erzielt werden. Somit muss diese Therapie vor allem bei Patienten mit begleitender schwerer funktioneller MI kritisch hinterfragt werden.

5.5.3 CorCap Cardiac Support

Das CorCap Cardiac Support-Device besteht aus einem Polyester-Netzgewebe, welches um das schlagende Herz „gelegt“ wird. Hierzu bedarf es keiner Herzlungenmaschine. Es erfolgt eine Sternotomie mit Längsöffnung des Perikards. Anschließend wird mit Hilfe eines TEE der Herzdurchmesser während der Diastole und der Abstand zwischen Herzspitze und Basis berechnet, um die genaue Netzgröße zu erhalten. Das Polyester-Netz wird um die Herzkammern gelegt und mittels 4-0 Polypropylennähten auf die Außenwand fixiert. Der LVEDD sollte dabei um nicht mehr als 10% verkleinert werden. [175] Ziel des CorCap-Device ist eine Reduktion des dilatierten Ventrikels (DCM) in seine ursprüngliche elliptische Form. Diese Technik reduziert somit die Herzgröße und folglich auch die ventrikuläre Spannung. Des Weiteren resultiert eine Zunahme der Pumpfunktion des Herzens. [175, 176]

In der ACORN-Studie wurde an einem Kollektiv mit 193 Patienten, welche überwiegend eine nicht-ischämische bedingte MI aufwiesen, die CorCap-Technik evaluiert. Hierfür wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt ausschließlich einen Anuloplastie-Ring, die andere Gruppe zusätzlich ein CorCap-Device. Das Patientenkollektiv war mit 53,4 Jahren im Durchschnitt deutlich jünger im Vergleich zu den meisten klinischen Studien zur MK-Rekonstruktion. Die 30 Tage Mortalität lag bei 1,6% und die 1-Jahresüberlebensrate bei 86,5%. Hierfür zeigte sich zwischen den beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied. Postoperativ konnte in beiden Gruppen eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens sowie eine Zunahme der EF gemessen werden. Die Abnahme der Volumina war in der CorCap-Gruppe höher. [177] Im fünf Jahres Follow-up zeigte sich bei 15% der Patienten ein Rezidiv-MI \geq III. [178] Das CorCap-Device ermöglicht eine Reduktion des linksventrikulären Durchmessers. Eine Kombination aus einem Anuloplastie-Ring und einem CorCap-Devive zeigt im Vergleich zur alleinigen Anuloplastie-Ring Versorgung keinen Vorteil bezüglich der Abnahme der Mortalität oder des MI-Schweregrads. [166, 178, 179]

5.5.4 Edge to Edge-Technik

Alfieri et al. beschrieben erstmals eine Rekonstruktionstechnik, bei der eine Naht durch die freien Segelränder der MK gestochen wird, um eine bessere Koaptation zu gewährleisten. Diese Technik wird häufig nach dem Begründer, also „Alfieri-Technik“ oder nach dem operativen Prinzip „Edge to Edge-Technik“ benannt. Für diese Rekonstruktion wird eine 5-0 oder 6-0 Prolene-Naht verwendet. Es können sowohl der mittlere wie auch der seitliche Rand der Segelklappe vereinigt werden. Bei einer Naht des mittleren Segments ergibt sich im Querschnitt die typische achtförmige MK-Öffnungsfläche „Double Orifice Valve“. Diese einfache Technik wurde ursprünglich zur operativen Sanierung eines MK-Prolapses entwickelt. [180] Im Laufe der Zeit wurde sie zunehmend an Patienten mit einer ischämischen MI durchgeführt. Hierbei wurde die Alfieri-Technik jedoch nur in Kombination mit einem Anuloplastie-Ring angewendet, da die Ergebnisse mit alleiniger Alfieri-Technik unbefriedigend waren. [181]

De Bonis et al. untersuchten die Edge to Edge-Technik in Kombination eines Anuloplastie-Ring erstmals an Patienten mit einer funktionellen MI bei einer DCM. Dabei wurden zwei Patientenkollektive verglichen. Die eine Gruppe erhielt nur einen Anuloplastie-Ring und die andere zusätzliche die Alfieri-Technik. Es zeigte sich für das Gesamtkollektiv eine 2,7-Jahres Überlebensrate von 90%. Die Patienten die keine zusätzliche Alfieri-Technik erhielten, zeigten ein signifikant häufigeres MI-Rezidiv. Eine nicht durchgeführte Alfieri-Technik war der einzige Risikofaktor für ein Versagen der Rekonstruktion. [182] Dagegen stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Bhudia et al. bei denen vor allem Patienten mit einer ICM, aber auch mit einer DCM, häufiger eine Rezidiv MI aufweisen. [183]

5.5.5 MitraClip-Verfahren

In Anbetracht der Hochrisikopatienten mit einer funktionellen MI wurden in den letzten Jahren perkutane, rein interventionelle Behandlungen als Alternativtechnik zum operativen Eingriff vorangetrieben. Eine entsprechende Auswegsmöglichkeit stellt die Behandlung mittels MitraClip dar. Der MitraClip ist eine mit Polyester bedeckte Kobalt-Chrom Klammer, die über einen venös eingeführten Katheter bis zum rechten Vorhof vorgeschoben wird. Unter TEE-Kontrolle erfolgt eine senkrechte transseptale Punktion im Bereich der Fossa ovalis rund vier Zentimeter über dem MK-Anulus. Der noch geöffnete Clip an der Spitze des Katheters wird in Richtung des linken Ventrikels vorgeschoben. Anschließend wird er im Bereich der größten Klappenundichtigkeit zurückgezogen. Die beiden Greifarme werden unter TEE-Kontrolle dabei so positioniert, dass jeweils ein Arm einen Segelrand greift und durch das Schließen der Klammer die Ränder adaptieren. Anschließend kann der Clip vom Katheter gelöst werden. Besteht weiterhin eine relevante MI können ein zweiter und/ oder dritter Clip angebracht werden. [184]

Mit der klinischen EVEREST I-Studie konnte Feldman et al. erstmals an einem größeren Patientenkollektiv eine sichere Anwendbarkeit des MitraClip-Device dokumentieren. [184] Die EVEREST II Studie, eine randomisierte, prospektive Studie, verglich die MitraClip-Technik mit der konventionellen Klappenchirurgie. Dafür wurden 279 Patienten mit einem mittleren Alter von 67 Jahren eingeschlossen. Rund 27% der Patienten wiesen eine funktionelle MI auf. Bei Betrachtung des primären kombinierten Endpunktes (Tod, Notwendigkeit einer Re-Operation oder einer verbliebenen MI \geq III) zeigte sich für die MitraClip-Technik nach ein beziehungsweise zwei Jahren eine statistische Unterlegenheit. [185]

Die deutsche TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Intervention) Studie [186] mit 481 Patienten und einem mittleren Alter von 75 Jahren bildet mit der europäischen ACCESS-Europe-Studie [187] mit 566 Patienten und einem mittleren Alter von 74 Jahren eine der größten Register. Der Anteil an funktioneller MI lag zwischen 67 und 77%. Die prozedurassoziierte Mortalität war in beiden Studien niedrig. Es zeigte sich in der TRAMI-Studie eine Letalität von 2,5% bei

Krankenhausentlassung und in der ACCESS-Studie eine 30 Tage Mortalität von 3,4%. Das MitraClip-Verfahren ist für Hochrisikopatienten eine sichere Therapieoption. [186-190], jedoch zeigt sich im Vergleich zur konventionellen chirurgischen Therapie eine höhere Rate an Rezidiv-MI. [189]

5.5.6 Mitral-Anuloplastik im Koronarsinus

Eine perkutane Anuloplastik zur Behandlung einer funktionellen MI bei ICM und DCM konnte durch eine Implantation einer klammerartigen Zugspange im Koronarsinus bereits in tierexperimentellen Studien erfolgreich durchgeführt werden. [191, 192] In einer der ersten klinischen Studien von Webb et al. [193] an Patienten mit einer chronisch-ischämischen MI konnte diese nach Device-Implantation gesenkt werden. Es lagen jedoch keine Langzeitdaten vor. Die TITAN-Studie untersuchte das Outcome von 53 Patienten mit einer funktionellen MI, die das Carillon-Device erhielten. Von diesen 53 Patienten musste das Device auf Grund einer veränderten Koronardurchblutung (n=8) oder einer unzureichenden (<1Grad) MI-Abnahme(n=9) wieder entfernt werden [194]. Es zeigte sich bei den 36 Patienten, die das Carillon-Device langfristig behielten, eine signifikante Abnahme der MI mit einem reverse Remodeling. [194] Dieses Verfahren zeichnet sich zwar durch seine geringe Invasivität aus, beinhaltet jedoch die Gefahr der Perforation oder der Gefahr der Verschlechterung der Koronardurchblutung.

Es ist abzuwarten, wie sich diese Technik etablieren kann. Sie konnte zwar einen frühen positiven Trend demonstrieren, aber der Langzeiterfolg ist fraglich. Die Technik korrigiert isoliert die Ringdilatation, jedoch nicht die eingeschränkte Segelbeweglichkeit, welche ein wesentlicher Mechanismus einer Rezidiv-MI ist.

5.5.7 Transkatheter-Mitralklappenimplantation (TAMI)

Neue, mittels Katheter durchgeführte MK-Implantations-Techniken sind derzeit in Entwicklung. [195, 196] Banai et al. propagierten in Tierexperimenten und an menschlichen Leichen eine neue Technik, bei der eine bestimmte Klappenprothese (Tiara-Klappe) mittels Katheter über eine Minimal-Thorakotomie eingesetzt wurde. [197, 198] Cheung et al. [199] platzierten 2014 erstmals an zwei Patienten mit einer funktionellen MI bei einer ICM erfolgreich eine Tiara-Bioklappe. Die Tiara (Neovasc Inc, Vancouver, British Columbia, Canada) Bioklappe, ist eine Rinderperikard-Klappe innerhalb eines selbst expandierenden Metall- Aluminium-Rahmens. Diese Klappe wird über eine Minimal-Thorakotomie über die Herzspitze mit Hilfe eines kurzen flexiblen Katheterstabs in den linken Ventrikel eingeführt. Anschließend wird sie mittels speziellem Verankerungsmechanismus im Anulusbereich befestigt. Eine stabile Fixierung ist notwendig, damit die Klappe während der Systole nicht in den linken Vorhof wandert. [198] Die Problematik dieses Verfahrens besteht in der Komplexität der MK-Pathoanatomie, dem Fehlen einer festen Verankerungszone, sowie der direkten Nähe zum linksventrikulären Ausflusstrakt, zur Circumflexarterie und dem Koronarsinus. Die Klappe selbst ist nicht wie die Klappe bei einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) symmetrisch, sondern ahmt die sattelförmige D-Form des Mitralanulus nach. Somit muss die Klappe passgenau unter echokardiographischer Kontrolle eingesetzt werden. [198] Es ist essentiell, dass es zu keinem paravalvulären Leck kommt, da sie für TAMI-Patienten, anders als für TAVI-Patienten mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. [200]

Diese Technik ähnelt der TAVI-Methode, die sich in den letzten Jahren zunehmend etablieren konnte. Die wenigen Unterschiede zwischen TAVI und TAMI-Patienten bezüglich der Anatomie und der Hämodynamik sind jedoch für die TAMI-Technik so gravierend, dass es fraglich ist, ob die TAMI-Methode sich ähnlich erfolgreich durchsetzen kann.

5.6 Diskussion der Methodik

5.6.1 RING- und STRING-Technik

Tibayan et al. von der University of Stanford untersuchten an einem Schafmodell die komplexe Pathophysiologie der funktionellen MI. Grundlage dieser Studie waren 3-D-Analysen operativ implantierter röntgendichter Marker und echokardiographischer Untersuchungen. Bei 24 Schafen wurde ein posterolateraler Myokardinfarkt induziert. Acht dieser Schafe verstarben daraufhin. Die 16 überlebenden Schafe wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bestand aus den Schafen, die eine ischämische MI (n=10) entwickelte und die andere Gruppe aus denen, die keine ischämische MI (n=6) entwickelten. Die Gruppe mit provozierte postischämische MI wies eine Dilatation des Mitralringes, vor allem im septal-lateralen Durchmesser auf. Zudem zeigte sich in dieser Gruppe eine Verschiebung des posterioren Papillarmuskels nach lateral. Diese Analyse zeigt, dass eine Papillardislokation zu einem vergrößerten Abstand zwischen der posterioren Papillarmuskelspitze und der Mitte des septalen Annulus (Sattelhorn) führt. Die Folge ist eine eingeschränkte Segelbeweglichkeit. Der entscheidende Unterschied zwischen beiden Gruppen war somit der größere Abstand zwischen posteriorem Papillarmuskel und Sattelhorn bei den Tieren mit ischämischer MI. [58, 92]

Langer et al. testeten anhand dieser Ergebnisse die Hypothese, ob eine Verschiebung des posterioren Papillarmuskels in Richtung Mitte des septalen Annulus, eine funktionelle MI korrigiert. Eine anatomische Annäherung sollte mit Hilfe einer Naht durchgeführt werden. [59] Anders als in der Studie von Kron et al., [57] in der der Papillarmuskel an die posteriore Kommissur des MK-Rings verankert wurde, sollte der Fixationspunkt nun möglichst nahe dem Sattelhorn liegen. Je näher die Nahtfixation zum Sattelhorn liegt desto erfolgreicher die Reposition. Das Sattelhorn selbst diente jedoch auf Grund der anatomischen Nähe zur Mitral- und Aortenklappe nicht als Ankerpunkt. Dafür wurde das rechte Trigonum fibrosum als sicherer Zielpunkt gewählt. Diese Technik wurde 2005 in

einer tierexperimentellen Studie erstmals beschrieben. [59] An 10 Schafen wurden intraoperativ röntgendichte Marker auf die Mitralklappe, Papillarmuskeln und den Ventrikel angebracht. Anschließend wurde eine Naht (STRING) von der Spitze des posterioren und des anterioren Papillarmuskels durch den aortomitralen Übergang im Bereich des rechten Trigonum fibrosum gestochen. Durch eine künstlich herbeigeführte Koronarischämie konnte man die daraus resultierende MI intraoperativ mittels der röntgendichten Marker beurteilen. Es zeigte sich, dass dieser STRING, indem er den posterioren Papillarmuskel nach basal verlagert und so einer Segelrestriktion entgegenwirkt, die entscheidende Rolle bei der Reduktion einer ischämischen MI spielt. Ein kombinierter Eingriff, das heißt ein STRING und ein Anuloplastie-Ring, kann sowohl die Ringdilatation wie auch Papillardislokation beeinflussen. [59]

Basierend auf diesen experimentellen Daten wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes erstmals eine prospektive nicht-randomisierte Studie an 30 Patienten mit einer ICM unter echokardiographischer Kontrolle durchgeführt. Die Patienten erhielten zusätzlich zur STRING-Technik einen Anuloplastie-Ring (RS). Im Zeitraum von 2004 bis 2009 wurden diese Patienten prospektiv untersucht und anschließend mit einer Gruppe, welche einen alleinigen Anuloplastie-Ring (RING) erhielten, verglichen. Es zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein Überlebensvorteil. [60] Die Freiheit von MI > II lag in der Gruppe, welche das kombinierte RS-Verfahren erhielt, bei 94% und der Vergleichsgruppe bei 71%. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0.01$). Des Weiteren nahmen die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Funktionsparameter in der RS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ab. Mit Hilfe dieser Technik konnte eine erfolgversprechende Reparatur für eine ischämische MI bei schwerem „Tethering“ aufgezeigt werden.[60]

Laut ESC/EACTS Guidelines von 2012 kann für Patienten mit schwerer funktioneller MI, bei denen die Gefahr eines postoperativen rezidivierenden MI sehr hoch ist, die STRING Technik zusätzlich zu einem RING als sinnvoll erachtet werden. [36]

Bei einer funktionellen MI im Rahmen einer DCM zeigen sich ähnliche pathophysiologische Bedingungen. Auch hier kommt es zu einer veränderten Geometrie des Herzes mit einer Dilatation des Mitralinges und einer eingeschränkten Segelbeweglichkeit aufgrund der Papillardislokation. [21, 22, 28, 69, 90, 94] Anders als bei der ischämischen MI, zeigte sich bei der DCM eine erheblichere Dilatation von MK und linkem Ventrikel. Im Gegensatz zur ischämischen MI, die mit einer lateralen Verschiebung des posterioren Papillarmuskels einhergeht, liegt bei der DCM eine symmetrische laterale Verschiebung beider Papillarmuskeln basierend auf der erheblichen LV-Dilatation vor. [21, 61, 93]

5.7 Diskussion der Ergebnisse

Die vorgelegte Studie untersuchte 80 Patienten, die aufgrund einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (MI) bei einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) eine Mitralklappenrekonstruktion erhalten haben. Das Patientenkollektiv wurde nach ihrem Operationsverfahren in eine RS- und eine R-Gruppe unterteilt. Es finden sich in der Literatur keine Studien, welche die RING und STRING Technik isoliert an Patienten mit einer funktionellen MI bei einer DCM untersuchen. Langer et al. evaluierten die RS-Technik bei Patienten mit einer funktionellen MI bei ischämischer Kardiomyopathie (ICM). Hier stellte die RS-Methode ein probates Mittel zur langfristigen Sanierung der MI dar. [60]

Bisherige Studien beschreiben fast ausschließlich Sammelkollektive aus Patienten mit ischämischer und nicht ischämischer Kardiomyopathie. Die hier vorgelegte Studie wurde deshalb vergleichend in den Kontext der verwendeten Kollektive gesetzt. Darüber hinaus wurde das noch junge RS-Verfahren mit den Ergebnissen anderer Therapieansätze (Anuloplastie-Ring, CorCap, Edge-to-Edge, MitraClip) bei funktioneller MI verglichen.

5.7.1 Präoperative Daten

5.7.1.1 Studiengröße

Die vorgelegte Arbeit erfasste ein Kollektiv von 80 Patienten, welches entsprechend ihres Operationsverfahrens in eine RS-Gruppe (n=57; 71,25 %) und eine R-Gruppe (n=23; 28,75%) unterteilt wurde. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Durchschnitt $32,85 \pm 30,65$ Monate (RS: $38 \pm 38,32$ Monate, R: $30,65 \pm 27,03$ Monate, $p=0,877$). Bezüglich der Fallzahl des Kollektivs und der Dauer der Beobachtung ist diese Studie vergleichbar mit anderen klinischen Studien, welche das Outcome von Patienten mit einer funktionellen MI bei einer DCM abhängig vom operativen Verfahren untersuchen. [47, 49, 50, 150, 163, 164, 166, 182]

5.7.1.2 Demographische Daten

Entgegen dem in der Literatur beschriebenen Übergewicht des männlichen Geschlechtes bei Patienten mit funktioneller MI, zeigte sich im hier vorgelegten Kollektiv ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Das Patientenkollektiv bestand aus 40 (50%) Frauen und 40 (50%) Männern. [47, 50, 201] Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt lag bei $65,51 \pm 11,60$ Jahren (RS: $65,33 \pm 12,09$, R: $65,96 \pm 10,52$, $p=0,91$). Dies entspricht in etwa dem Alter zum Zeitpunkt der Intervention bei anderen Therapieansätzen [50, 151, 163, 165, 189, 201]. Acker et al. erfassten in einer großen prospektiven randomisierten Studie zur Effizienz der CorCap-Technik bei funktioneller MI und DCM deutlich jüngere Patienten (53,4 Jahre). [177] Das in anderen Studien zur CorCap-Technik angegebene Alter war vergleichbar mit dem zu der hier vorgelegten Studie. [166, 176] Beim Vergleich der R-Gruppe und der RS-Gruppe zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,81$), des Alters ($p=0,91$), des Körpergewichts ($p=0,11$) und der Körpergröße ($p=0,95$) kein signifikanter Unterschied.

5.7.1.3 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die häufigsten Komorbiditäten im Gesamtkollektiv waren eine arterielle Hypertonie (90%), eine pulmonalarterielle Hypertonie (61,3%), ein Vorhofflimmern (52,5%), eine chronische Niereninsuffizienz (33,8%), ein Diabetes mellitus Typ II (28,8%), eine Koronare Herzerkrankung (27,5%). Für die Inzidenz der Begleiterkrankungen zeigte sich mit Ausnahme der Koronaren Herzerkrankung ($p=0,003$) und der pulmonalarteriellen Hypertonie ($p=0,002$) kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen. Mit Ausnahme der arteriellen und der pulmonalarteriellen Hypertonie, sowie dem Vorhofflimmern, deren Prävalenz in der hier vorgelegten Studie besonders hoch war, entspricht die Verteilung der Begleiterkrankungen vergleichenden Studien. [151, 166, 189, 201, 202]

5.6.1.4 Katheterdiagnostik

Die mittels Linksherzkatheter angiographisch bestimmte mittlere LV-EF lag im Gesamtkollektiv bei $32,85 \pm 9,87\%$. Die Betrachtung der Subgruppen zeigte in der RS-Gruppe eine mit $31,87 \pm 10,13\%$ in der Tendenz geringere EF als in der R-Gruppe $35,47 \pm 8,92\%$, jedoch ohne Signifikanz ($p=0,20$). Die visuelle Gradierung der MI lag bei $3,16 \pm 0,33$. Im Gruppenvergleich der RS- und der R-Kohorte (RS: $3,17 \pm 0,35$, R: $3,13 \pm 0,28$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,87$).

Für die Gesamtkohorte wurde im Rechtsherzkatheter der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) mit $30,19 \pm 8,81$ mmHg, der Wedge Druck (PCWP) mit $21,23 \pm 8,70$ mmHg und die v-Welle mit $29,74 \pm 4,84$ mmHg quantifiziert. Der Subgruppenvergleich zeigte einen signifikant erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck bei den Patienten der RS-Gruppe (RS: $32,25 \pm 8,13$ mmHg, R: $25,48 \pm 8,64$ mmHg, $p=0,003$). Bezüglich des in beiden Gruppen erhöhten Wedge-Drucks (RS: $21,36 \pm 8,11$ mmHg, R: $20,89 \pm 10,26$ mmHg, $p=0,67$), und der in beiden Gruppen erhöhten v-Welle (RS: $30,63 \pm 15,31$ mmHg, R: $27,21 \pm 13,61$ mmHg, $p=0,50$) zeigte sich zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied. Die Werte für den mPAP und den PCWP sind vergleichbar mit denen in anderen Studien mittels Rechtsherzkatheter erhobenen Druckformen. [50, 163, 201] Die v-Welle wurde in keiner vergleichbaren Studie erhoben. Insgesamt gab es wenige Studien zu operativer Sanierung einer MI bei einer DCM, die diese Parameter erhoben hätten. Dies spiegelt auch die Richtlinie wieder, die eine kritische Anwendung empfiehlt. [36]

5.7.2 Prozedurale Daten

5.7.2.1 Verwendete Ringmodelle

Die Patienten des Studienkollektivs erhielten vier unterschiedliche Ringmodelle. Insgesamt wurde in $48,8\%$ ($n=39$) ein Carpentier-Edwards Physioring, in $33,7\%$ ($n=27$) ein Edwards Cosgrove-Ring, in $16,2\%$ ($n=13$) ein St.Jude Tailor-Ring und in $1,3\%$ ($n=1$) ein Micardia-Ring verwendet. Zu Beginn der Studierhebung

wurden Patienten zum Teil mit flexiblen partiellen Ringen versorgt (St.Jude Tailor-Ring, Edwards Cosgrove-Ring). Über die Jahre wurden vermehrt komplette Ringe (Carpentier-Edwards Physioring) verwendet. Frühere Erhebungen, unter anderem Spoor et al., zeigten an Mischkollektiven aus Patienten mit ICM und DCM die Überlegenheit rigider Ringe. Dies äußerte sich in einer verminderten Rate an Reoperationen und Rezidiv-MI. [148] Die über die Jahre zunehmende Tendenz zur Verwendung von rigiden Ringen zeichnet sich auch in vergleichbaren Studien ab. [46, 48, 151, 177, 189, 201]

5.7.2.2 Ringgrößen

Es wurden Ringmodelle mit einem Diameter zwischen 26 und 34mm verwendet. Der Mittelwert im Gesamtkollektiv lag bei $29,88 \pm 1,66\text{mm}$. Am häufigsten wurden der 30mm Ring (37,5%) und der 28 mm Ring (27,5%) verwendet. Zwischen den Subgruppen zeigte sich für die körperoberfläche-adjustierte Ringgröße kein signifikanter Unterschied (RS: $16,22 \pm 1,82\text{mm/m}^2$ R: $16,13 \pm 1,42\text{mm/m}^2$, $p=0,98$). Die mittlere Ringgröße lag in früheren Studien zu alleiniger Anuloplastie-Ring-Implantation und in Studien in Kombination weiterer Techniken bei 27-28mm. [149-151, 177, 203]

Die Auswahl der Ringgröße unterlag in den letzten Jahren einer progredienten Entwicklung. Während initial Ringe größenäquivalent zum Nativring verwendet wurden, etablierte sich in jüngerer Zeit sowohl für ICM und DCM Patienten ein „Downsizing“. Es wurden zunehmend Anuloplastieringe 2 oder mehrere Größen kleiner als der Nativring verwendet. Die dadurch erzielte Reduktion des MK-Ring-Durchmessers beeinflusst sowohl die Klappen- als auch indirekt die Ventrikelgeometrie positiv. [40, 155, 157] Szalay et al. zeigten an einem DCM-Patientenkollektiv, dass ein größerer Anuloplastie-Ring ein signifikanter Risikofaktor für ein frühes Versterben darstellt ($p=0,021$). [151]

5.7.2.3 Zusätzliche operative Maßnahmen

Zusätzlich zur MK-Sanierung erhielten 75% (n=60) der Patienten des Gesamtkollektivs eine Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR). Es zeigte sich zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied (RS: 73,7%, R: 78,3%, p=0.67). In anderen Studien zu operativen Verfahren zeigte sich ein geringerer Anteil von Patienten, die zusätzlich eine TKR erhielten. [47, 49, 148, 150] Durch die Intervention an der MK-Pathologie und die daraus resultierende Notwendigkeit einer offenen kardialen Operation ergibt sich die Indikation zur zeitgleichen Sanierung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz unabhängig von deren Schwere. [36] Die TI bedingt als bedeutende Komorbidität eine negative Langzeitentwicklung. [30, 204]

Des Weiteren erfolgt bei 51,3% (n=41) der Patienten eine Vorhofflimmerablation. Dabei wurde in der R-Gruppe signifikant häufiger (RS:42,1%, R: 73,9%, p=0,01) eine Ablation durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Vorhofflimmerablation war im Vergleich zu anderen Studien erhöht. [49, 150, 203]

Deutlich seltenere, ergänzende operative Maßnahmen waren in 8,8% (n=7) ein Aortenklappenersatz (AKE), in 8,8% (n=7) ein aortocoronarer Bypass (ACB), in 7,5% (n=7) eine Aortenklappenrekonstruktion (AKR) und in 2,5% (n=2) ein A. ascendens-Ersatz (AAE). Dies spiegelt das Bild vergleichbarer Studien zur operativen Therapie einer funktionellen MI wieder. [150, 151] Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied (AKE: p=0,10, ACB: p=0,18, AKR: p=0,99, AAE: p=0,08).

5.7.2.4 Zeitliche Parameter der Operation

Die mittlere Bypass-Zeit (CPB) lag im Gesamtkollektiv bei $78,57 \pm 24,02$ min und die mittlere Ischämie-Zeit (xClamp) bei $53,85 \pm 18,32$ min. Die Zeiten sind für beide Subgruppen nicht signifikant unterschiedlich (CPB: p=0,67, xClamp: p=0,64). Dies entspricht den in Studien angegebenen zeitlichen Parametern für die Implantation eines Anuloplastie-Rings. [50, 151, 163, 166] Eine STRING Implantation benötigte im Durchschnitt nur eine drei Minuten längere Ischämie-Zeit. Es ist daher von

keinem erhöhten zeitassoziiertem Risiko der Operation auszugehen.

5.7.2.5 Liegezeit auf der Intensivstation und Dauer der Beatmungstherapie

Im Durchschnitt lagen die Patienten $85,23 \pm 271,24$ Stunden (h) (Min. 24 h, Max. 2376h) auf der Intensivstation und wurden $53,95 \pm 176,19$ h (Min. 1h, Max. 1528h) beatmet. Dabei mussten die Patienten der R-Gruppe signifikant länger auf der Intensivstation überwacht (RS: $54,86 \pm 76,13$ h, R: $162,55 \pm 495,8$ h, $p=0,036$), jedoch nicht länger beatmet werden (RS: $34,55 \pm 53,94$ h, R: $103 \pm 320,39$ h, $p=0,113$). Aufgrund eines Patienten der R- und eines Patienten der RS-Gruppe, welche überdurchschnittlich lange auf der Intensivstation lagen (R: 2376 h, RS: 432 h), wurde der ausreißerempfindliche Mittelwert unverhältnismäßig erhöht. In vergleichbaren Studien lag die mittlere Intensivliegezeit zwischen 37 Stunden und 144 Stunden, die mittlere Beatmungszeit zwischen 9 und 23 Stunden. [47, 50, 60, 148, 163]

5.7.3 Frühe Postoperative Ereignisse

5.7.3.1 Postoperative stationäre Komplikationen

Häufige postoperative stationäre Komplikationen waren Herzrhythmusstörungen ($n=48$, 60,8%), ein Pleuraerguss ($n=38$, 48,1%), eine respiratorische Insuffizienz ($n=24$, 30,4%), ein Low-cardiac-output Syndrom ($n=4$, 5,1%) und eine blutungsbedingte Rethorakotomie ($n=4$, 5,1%).

Zwischen den Subgruppen zeigte sich für keine postoperative Komplikation ein signifikanter Unterschied (Herzrhythmusstörungen= $0,77$, Pleuraerguss: $p=0,59$, respiratorische Insuffizienz: $p=0,58$, Psychosyndrom: $p=0,29$, Low-cardiac-output Syndrom: $p=0,80$, blutungsbedingte Rethorakotomie: $p=0,31$). Eine STRING-Implantation führt zu keinem erhöhten Blutungsrisiko.

Die Notwendigkeit für eine blutungsbedingte Rethorakotomie lag in anderen Studien zu operativen Verfahren zwischen 0,5% und 6% [50, 148, 163, 182], für das Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz zwischen 4 und 6% [50, 163, 182]

und für das Auftreten eines Low-cardiac-output Syndroms zwischen 2 und 30%. [60, 148, 182]. In der Studie von Acker et al. kam es bei 45% der Patienten, welche mittels CorCap Technik operiert wurden, zu einem postoperativen Auftreten einer Herzrhythmusstörung. [177] Es lagen keine Daten zu postoperativem Pleuraerguss in anderen vergleichbaren operativen Studien vor.

Der direkte Vergleich der frühen Komplikationen zwischen der hier vorgelegten Studie zu anderen operativen Verfahren ist schwierig, da sowohl in der vorliegenden Studie als auch in anderen Studien nur erhoben wurde, ob eine Komplikation eintrat. Es erfolgte jedoch keine genaue Quantifizierung.

5.7.3.2 Postoperative Mitralklappenstenose

Bei keinem der Patienten der hier vorgelegten Studie zeigte sich postoperativ eine funktionelle Mitralklappenstenose (MS). Anhand des „Bolling Prinzip“, also einem Downsizing um 2 oder mehrere Größen kleineren kompletten Anuloplastie-Ring, erreicht man zwar eine akzeptable Haltbarkeit, jedoch keinen Überlebensvorteil [165], sondern vielmehr das Risiko einer funktionellen MS [205]. Durch das STRING-Konzept, als essentiellen Ansatz, kann bereits mit einem moderaten Downsizing um nur eine Größe eine suffiziente Rekonstruktion erzielt und zudem eine funktionelle MS vermieden werden.

5.7.3.3 30-Tage-Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität lag im Gesamtkollektiv bei 6,25%. In früheren Studien zu operativen Therapieansätzen bei einer MI lag diese zwischen 1,6% und 8%. [45, 50, 151, 165, 177] In der Arbeit von Acker et al. [177] verstarben nur 1,6% der Patienten in den ersten 30 Tagen. Das mittlere Alter betrug in dieser Studie jedoch nur 53,4 Jahre. Somit waren diese Patienten im Schnitt 12 Jahre jünger als die Patienten der vorgelegten Studie. Taramasso et al. verglich das Outcome von Patienten, welche entweder einen MitraClip oder eine operative Anuloplastie erhielten. Dabei lag die Krankenhaus-Mortalitätsrate in der Operationsgruppe bei 6,6% und in der MitraClip-Gruppe bei 0%. [189] Die hier vorgelegte Studie weist somit eine höhere frühe Mortalitätsrate im Vergleich zu einem nicht offenen

Verfahren, aber gleich hoch zu anderen offenen MK-Operationen auf.

5.7.4 Postoperativer Langzeitverlauf, Entwicklung der Funktionsparameter

5.7.4.1 Langzeitverlauf

5.7.4.1.1 6-Minuten-Gehtest

Im Mittel legten die Patienten $423,59 \pm 90,09$ Meter (m) zurück. Die Patienten der RS-Gruppe gingen im Durchschnitt weiter als die der R-Gruppe (RS: $431,80 \pm 74,83$ m, R: $394,29 \pm 135,10$ m). Der Streckenunterschied zwischen den Subgruppen war nicht signifikant ($p=0,50$). In beiden Subgruppen lag die erreichte Gehstrecke unter dem in der Literatur postulierten Richtwert [206, 207], aber über den 300m, die laut Studien die Grenze für eine zunehmende Mortalität darstellt. [122, 124]

5.7.4.1.2 The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

Die Endpunktzahl im Fragebogen betrug im Gesamtkollektiv präoperativ $38,12 \pm 19,71$ Punkte, postoperativ $21,22 \pm 14,80$ Punkte. Innerhalb beider Subgruppen konnte die Gesamtpunktzahl postinterventionell signifikant gesenkt werden (RS: $p= 0,001$, R: $p= 0,018$). Bei Betrachtung einzelner Themenbatterien nahm die Punktezahl für die körperliche Beeinträchtigung in beiden Gruppen signifikant ab (RS: $p < 0,001$, R: $p=0,018$) und die Punktezahl für die emotionale Beeinträchtigung nur für die RS Gruppe signifikant ab (RS: $p=0,047$, R: $p=0,08$). Dementsprechend bilden die Ergebnisse des MLHFQ eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Intervention ab. In der Studie von Acker et al. lag die präoperative Gesamtpunktezahl unter Betrachtung aller Testbatterien bei 58,8 Punkten. [177] Eine mögliche Ursache für die Differenz dieses Wertes zum Ergebnis der hier vorgelegten Studie könnte strukturell durch die retrospektive Evaluation der präoperativen Situation bedingt sein.

5.7.4.2 Re-Operation

Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv vier Reoperationen durchgeführt, darunter eine im R-Kollektiv und drei im RS-Kollektiv. Gründe für eine Reoperation waren eine Ringdehiszenz (n=3) und eine Klappenendokarditis (n=1). Eine Re-MKR wurde bei zwei Patienten durchgeführt, davon eine im R-Kollektiv und eine im RS-Kollektiv. Ein MK-Ersatz war in zwei Fällen nötig, davon beide im RS-Kollektiv. Das aktuarische Überleben mit Freiheit von einer MKE nach 1,5 und 10 Jahren lag im Gesamtkollektiv bei $98,8 \pm 1,2\%$, $95,7 \pm 3,3\%$ und $95,7 \pm 3,3\%$. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich dieses Endpunktes vor ($p= 0,33$). Das aktuarische Überleben für den kombinierten Endpunkt aus Freiheit von MKE und Re-MKR nach 1,5 und 10 Jahren lag bei $97,5\% \pm 1,8\%$, $94,3\% \pm 3,5$ und $89,8 \pm 5,5\%$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,66$) zwischen den Subgruppen. Bei Patienten des RS-Kollektivs, die nach 2008 operiert wurden und bei denen der Anuloplastie-Ring mittels zweifacher Ring-Naht fixiert wurde, zeigte sich keine Ringdehiszenz. Die einzige Re-Operation nach 2008 der RS-Gruppe war ein MKE aufgrund einer Endokarditis. Eine Ringrefixation aufgrund einer Ringdehiszenz war nach 2008 bei keinem der Patienten notwendig.

5.7.5 Spätes Überleben

Im Erhebungszeitraum verstarben insgesamt 23 Patienten, davon 7 in der R-Gruppe und 16 in der RS-Gruppe. Ein Patient verstarb während der Operation. Zwischen den Subgruppen zeigte sich kein Überlebensvorteil. Häufige Todesursachen waren mit 30% (n=7) ein kardiogener Schock/plötzlicher Herztod, mit 22% (n=5) eine Herzinsuffizienz, mit 13% (n=3) eine maligne Herzrhythmusstörung, mit 13% (n=3) ein Multiorganversagen und mit 13% (n=3) eine Sepsis. Jeweils ein Patient (4%) verstarb an einem Malignomleiden und ein Patient (4%) an einem Nierenversagen.

In Studien anderer operativer Therapieansätze (Anuloplastie-Ring, CorCap, Edge-to-Edge) bei funktioneller MI und DCM lag der Anteil der Patienten, die an einem

kardiovaskulären Tod verstarben, zwischen 70 und 100%. [45, 47-50, 150, 151, 160] Von allen Todesfällen waren in Studien zur MitraClip-Technik zwischen 50 und 60% durch eine kardiovaskuläre Ursache bedingt. [186, 189] So wie in den verglichenen Studien gehörten auch in der hier vorgelegten Studie der plötzliche Herztod und die Herzinsuffizienz zu den häufigsten Todesursachen. In der hier vorgelegten Studie lag der Anteil der Patienten, die an einem kardiovaskulären Tod verstarben, bei 65% und somit unter den prozentualen Angaben anderer operativer Studien. Grund hierfür könnte das häufigere Auftreten von Komorbiditäten sein.

Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei $81,8 \pm 4,4\%$, die 5-Jahres Überlebensrate bei $64,1 \pm 7,3\%$ und die 10-Jahres Überlebensrate bei $55,8 \pm 8,4\%$ (RS-Gruppe: $80,1 \pm 5,4\%$, $64,7 \pm 8,8\%$, $58,2 \pm 10,0\%$, R-Gruppe: $86,0 \pm 7,5\%$, $73,0 \pm 10,7\%$, $53,2 \pm 14,3\%$, ($p=0,99$)) Diese Überlebensraten spiegeln das Ergebnis anderer klinischer Studien wieder. [45, 47-50, 163] In der MitraClip-Studie von Taramasso et al. [189] zeigte sich zwar für die Operationsgruppe im Vergleich zur MitraClip-Gruppe eine signifikant höhere Krankenhaus-Mortalität ($p=0,01$), jedoch kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahresüberlebensrate ($p=0,6$).

Von allen Todesfällen waren 15 (65,2%) durch eine kardiovaskuläre Ursache bedingt. Insgesamt verstarben 6 Patienten im R-Kollektiv und 9 im RS-Kollektiv. Die KM-Analyse zeigte für 1,5 und 10 Jahre im Gesamtkollektiv ein aktuarisches Überleben mit Freiheit von einem kardiovaskulären Tod von $90,5 \pm 3,4\%$, $70,9 \pm 7,6\%$, $65,9 \pm 8,6\%$. Im Log-Rank-Test zeigte sich zwischen den beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,41$).

5.7.6 NYHA

Die präoperative körperliche Belastungstoleranz im Gesamtkollektiv entsprach in 2,5% einem NYHA Stadium II, in 76% in einem NYHA Stadium III und in 21,5% einem NYHA Stadium IV. Bei einem mittleren NYHA Stadium von $3,19 \pm 0,45$ gehörten somit 97,5% der Patienten einem NYHA-Stadium \geq III an. Dies entspricht Ergebnissen aus vergleichbaren Studien. [49, 161, 163, 178] Bei Betrachtung der

Mittelwerte der RS- und R-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RS: $3,25 \pm 0,47$, R: $3,04 \pm 0,36$, $p=0,06$).

Das mittlere NYHA Stadium sank postoperativ von $3,19 \pm 0,45$ auf $1,81 \pm 0,64$ ab. Die Patienten im Follow-Up-Kollektiv zeigten sowohl für das RS-Kollektiv ($3,25 \pm 0,47$ auf $1,80 \pm 0,57$, $p<0,001$) als auch für das R-Kollektiv ($3,04 \pm 0,36$ auf $1,86 \pm 0,90$, $p=0,038$) eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Insgesamt gehörte postoperativ keiner der Patienten im Gesamtkollektiv einem Stadium NYHA IV an. Dies entspricht der mittleren NYHA Abnahme in anderen Studien. [45, 47, 151, 163, 182] In der prospektiven Studie von Acker et al. zur Evaluierung der CorCap- Technik sank das mittlere NYHA Stadium nach 12 Monaten lediglich von 2,82 auf 2,25. [177]

5.7.7 Echokardiographische Parameter

Von 90% aller Patienten konnten postoperative echokardiographische Daten erhoben werden (R: 95,7%, RS: 87,7%). Diese 72 Patienten wurden im Durchschnitt nach $15,19 \pm 17,24$ Monaten nachuntersucht. Echokardiographische Befunde wurden für 95,7% Patienten der R-Gruppe nach $16,14 \pm 19,14$ Monate und für 87,7% Patienten der RS-Gruppe nach $14,78 \pm 16,53$ Monate erhoben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,96$).

5.7.7.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)

Die präoperativ echokardiographisch bestimmte LV-EF lag im Gesamtkollektiv bei $32,25 \pm 7,78\%$. In vergleichbaren Studien lag diese zwischen 27-33%. [50, 51, 164, 182, 189, 203] In der RS-Gruppe war diese mit $30,83 \pm 6,39\%$ im Vergleich zur R-Gruppe mit $36,50 \pm 10,00\%$ signifikant niedriger ($p=0,009$). Postoperativ zeigte sich im Gesamtkollektiv eine EF Zunahme auf $38,53 \pm 8,86\%$. Eine ähnliche Zunahme zeigt sich auch in anderen Studien. [50, 161, 166, 189, 201] Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativ gemessenen EF zeigte, dass die EF in der RS-Gruppe ($30,83 \pm 6,39\%$ zu $37,56 \pm 8,88\%$) signifikant zugenommen hat ($p<0,001$). In der R-Gruppe war kein signifikanter Zuwachs zu erkennen ($36,50 \pm$

10,00% zu $40,85 \pm 8,61\%$, $p=0,076$).

5.7.7.2 Linksventrikulärer enddiastolischer (LVEDD) und Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)

Im Gesamtkollektiv lag der körperoberflächen-adjustierte LVEDD bei $3,45 \pm 0,54$ cm/m² und entspricht somit der Definition einer DCM. [34] Bezüglich des LVEDD ($63,89 \pm 6,81$ mm) und des LVESD ($52,43 \pm 7,16$ mm) im Gesamtkollektiv zeigten sich mit anderen Studien vergleichbare Ventrikeldiameter. [60, 151, 202] Der Gruppenvergleich zeigte für den LVEDD keinen signifikanten Unterschied (RS: $64,59 \pm 7,01$ mm; R: $61,78 \pm 5,86$ mm, $p=0,08$). Der LVESD war in der RS-Gruppe signifikant größer (RS: $53,36 \pm 7,02$, R: $49,69 \pm 7,06$, $p=0,029$) als in der R-Gruppe.

In der postoperativen Echokardiographie zeigte sich im Vergleich zur präoperativen, eine LVEDD Abnahme von $63,89 \pm 6,81$ mm auf $58,67 \pm 12,48$ mm. Dies entspricht der Entwicklung bei MI-Sanierungen mittels Anuloplastie-Ring, CorCap-Technik und MitraClip. [166, 189, 201] In der Gegenüberstellung des prä- und postoperativ gemessenen LVEDD zeigte sich, dass es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Abnahme des LVEDD kam (RS: $64,59 \pm 7,01$ mm zu $59,9 \pm 11,51$ mm, $p < 0,001$; R: $61,78 \pm 5,86$ mm zu $55,86 \pm 14,36$ mm, R: $p=0,036$).

Auch der LVESD konnte von $52,43 \pm 7,16$ mm präoperativ auf $48,37 \pm 10,83$ mm postoperativ gesenkt werden. Dies entspricht der Entwicklung operativ mittels Anuloplastie-Ring und CorCap-Technik therapierter MI-Studien. [166, 201] Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativ gemessenen LVESD zeigte in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme des Durchmessers (RS: $53,36 \pm 7,02$ mm zu $49 \pm 10,94$ mm, $p= 0,001$; R: $49,69 \pm 7,06$ mm zu $46,85 \pm 10,69$ mm, $p=0,038$).

5.7.7.3 Fractional Shortening (FS)

Die FS lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei $17,91 \pm 4,53\%$. In der RS-Gruppe lag der Wert im Mittel bei $17,50 \pm 4,19\%$, in der R-Gruppe bei $19,21 \pm 5,43\%$. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,22$). Damit lag sie unter 25%, einem Kriterium für die Diagnose der DCM [34]. Postoperativ nahm die FS im Durchschnitt von $17,91 \pm 4,53\%$ auf $18,02 \pm 6,54\%$ zu. Dabei zeigte sich weder in der RS- Gruppe noch in der R-Gruppe eine signifikante Zunahme der FS (RS: $p=0,99$, R: $p= 0,21$). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich in der Studie von Takeda et al. [201] Es finden sich kaum vergleichbare Studien, welche die FS bestimmen.

5.7.7.4 Rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSP)

Der RVSP lag im Gesamtkollektiv präoperativ durchschnittlich bei $39,44 \pm 21,14$ mmHg. Es zeigte sich im Vergleich beider Subgruppen kein signifikanter Unterschied. (RS: $39,58 \pm 22,84$ mmHg, R: $39,06 \pm 16,35$ mmHg, $p=0,85$). In der postoperativen Echokardiographie zeigte sich eine RVSP Abnahme von $39,44 \pm 21,14$ mmHg auf $24,21 \pm 17,01$ mmHg. Bei Betrachtung der Subgruppen, zeigt sich nur für die RS Gruppe eine signifikante Abnahme (RS: $p=0,001$, R: $p=0,22$). Bezüglich des RVSP finden sich in der Literatur keine vergleichbaren Studien zu Patienten einer MI bei DCM.

5.7.7.5 Mitralklappeninsuffizienz (MI)

Die MI lag präoperativ im Mittel bei $2,98 \pm 0,39$. Zwischen RS- und R-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (RS: $3,02 \pm 0,38$, R: $2,85 \pm 0,40$, $p=0,18$). Im Gesamtkollektiv hatten 78,4%, in der RS-Gruppe 81,6% und in der R-Gruppe 70% eine $MI \geq III$. Diese Verteilung deckt sich mit anderen Studien. [51, 166] In der postoperativ durchgeführten Echokardiographie zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Abnahme der MI von $2,98 \pm 0,39$ auf $1,02 \pm 0,71$. Diese Entwicklung zeigt sich auch in vergleichbaren Studien. [47, 50, 51, 151] In der Nachuntersuchung zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eine signifikant gesunkene MI in beiden Gruppen (RS: $3,02 \pm 0,38$ zu $0,89 \pm 0,62$, R: $2,85 \pm 0,40$ zu $1,32 \pm 0,85$, $p < 0,001$). Es zeigte sich darüber hinaus eine signifikant niedrigere

postoperative MI in der RS-Gruppe als in der R-Gruppe ($p=0,04$)

5.7.7.6 Rezidiv MI \geq II

Im Erhebungszeitraum kam es insgesamt bei 10 Patienten zu einer Rezidiv MI \geq II. Davon betroffen waren 3 Patienten (6,1%) in der RS-Gruppe und 7 (35%) Patienten in der R-Gruppe. Die KM-Analyse zeigte für 1,5 und 10 Jahre im Gesamtkollektiv ein aktuarisches Überleben mit Freiheit MI \geq II mit $91,5 \pm 3,6\%$, $59,4 \pm 13,6\%$ und $59,4 \pm 13,6\%$. In der RS-Gruppe mit $92,6 \pm 4,1\%$, $92,6 \pm 4,1\%$ und $92,6 \pm 4,1\%$ und in der R-Gruppe mit $88,7 \pm 7,6\%$, $21,1 \pm 17,2\%$ und $21,1 \pm 17,2\%$. Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,01$).

Die Freiheit für MI \geq II lag in der Studie von Di Giammarco et al., nach vier Jahren bei 65,5%. [51]

In der Arbeit von de Bonis et al. wurden Patienten mit einer MI bei einer DCM untersucht und in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe wurde mittels Anuloplastie-Ring und eine zweite mittels zusätzlicher Edge-to-Edge-Technik therapiert. Die KM-Analyse zeigte ein aktuarisches Überleben mit Freiheit MI \geq II von $66 \pm 9\%$ nach 6,5 Jahren. Es zeigte sich für die Edge-to-Edge-Technik weder ein Überlebensvorteil noch ein Vorteil für ein Rezidiv für eine MI. [49]

Takeda et al. konnte für Patienten mit einem Reverse Remodelling eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine MI \geq II zeigen. In der Gruppe mit einem Reverse Remodling lag die mittlere MI nach einem Jahr bei $0,9 \pm 0,8$ und 27 % der Patienten hatten eine MI \geq II. In der Gruppe ohne Reverse Remodeling lag die mittlere MII nach einem Jahr bei $1,6 \pm 0,7$ und 50% der Patienten hatten eine MI-Grad \geq II ($p=0,02$). [201]

In einer Studie von Taramasso et al. [189] wurde die MitraClip-Technik im Vergleich zu einer operativen Anuloplastie-Ring-Versorgung bei Patienten mit einer MI bei einer DCM untersucht. Dabei wies kein Patient der OP-Gruppe einen präoperativen MI Grad \geq III auf, in der MitraClip-Gruppe lediglich 9, 6%. In der von

uns vorgelegten Studie hatten 78,4% des Gesamtkollektivs, 70% der R-Gruppe und sogar 81,6% der RS-Gruppe einen MI Grad \geq III. Das aktuarische Überleben mit Freiheit MI \geq III lag in der Studie von Taramasso et al. nach einem Jahr bei $79,1 \pm 8\%$ für die MitraClip-Gruppe und $94 \pm 2\%$ für die Operationsgruppe. Es zeigte sich eine signifikant häufigere Rezidiv-MI nach einer MitraClip-Intervention ($p=0,01$).

In einer Studie von Ciarka et al. zeigte sich bei 19 % der nachuntersuchten Patienten nach einer operativen Korrektur (CorCap) und einem Zeitraum von 2,6 Jahren eine MI \geq II. [166] In der Arbeit von Acker et al. zeigte sich im Vergleich zwischen der CorCap-Gruppe und der Kontrollgruppe, welche eine alleinige Anuloplastie-Ringversorgung erhielten, weder nach 6, 12 oder 18 Monaten ein signifikanter Unterschied für eine Rezidiv MI. [208] Auch nach 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied. [178]

Das erneute Auftreten einer höhergradigen MI scheint durch die RS-Technik im Vergleich zu anderen Therapieansätzen deutlich effektiver vermieden zu werden.

6 Limitation

Bei der hier vorgelegten Studie handelt es sich um eine retrospektive Erhebung. Die Daten zu medizinischen Basisparametern, medizinischer Vorgeschichte und Komorbiditäten sind dementsprechend der Genauigkeit der bereits im Vorfeld entstandenen Dokumentation unterworfen.

Bei dem beschriebenen Operationsverfahren „RING-und-STRING“ handelt es sich um ein in dieser Form noch relativ junges Verfahren, welches monozentrisch in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie (THGC) des Universitätsklinikum des Saarlandes etabliert wurde. Es ergibt sich deshalb ein relativ kleines Patientenkollektiv im Vergleich zu Studien über andere Therapiekonzepte (z.B. Mitra-Clip). Innerhalb des Studienkollektivs und zwischen den Subkollektiven (RS, R) konnte jedoch eine gute statistische Vergleichbarkeit nachgewiesen werden.

Eine zentrale Rolle bei der Evaluation des Mitralklappenvitiums und der kardialen Ventrikelfunktion spielt die Echokardiographie. In den letzten Jahren, so auch während des Erhebungszeitraums, unterlag die echokardiographische Gradierung eines Mitralklappenvitiums jedoch einer gewissen Dynamik. Stammgrößen wie eine visuelle Beurteilung des Farbdopplerprofils über der Klappe sowie eine Bestimmung des LVEDD und LVESD wurden unter anderem um die Effective Regurgitant Orifice (ERO), die Vena contracta und die Tentinghöhe erweitert. Diese neueren Parameter lagen nicht zu allen Patienten vor. Daher wurde nur der MI-Grad im Dopplerprofil, der LVEDD und der LVESD als Studienparameter gewählt, da sie als essentieller Bestandteil jedes TTE zu allen Patienten vorlagen.

Bei einigen Patienten war es nicht möglich präoperativ die Inhalte des Fragebogens zu erheben. Diese Patienten füllten postoperativ sowohl den präoperativen, als auch den Verlaufsfragebogen aus. Dieses Procedere erzeugt eine entsprechende Inhomogenität der präoperativen Daten.

7 Fazit

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie demonstrieren, dass die Kombination der doppelten Knoten-Naht des implantierten Anuloplastie-Rings mit der STRING-Technik eine erfolgreiche Mitralklappenrekonstruktion bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und schwerer LV-Dilatation sowie „Leaflet Tethering“ ermöglicht.

Die Ergänzung des bereits früher etablierten Ring-Verfahrens um die String-Methode führte zu keiner signifikanten Veränderung der operativen und perioperativen Basisparameter (Operationszeit, Bypasszeit, Nachblutungsmenge, Verweildauer auf Intensivstation, Beatmungsdauer).

Durch das „RING-und-STRING“ Verfahren lassen sich sowohl die primär valvulären als auch die ventrikulären Funktionsparameter signifikant verbessern. Durch den zusätzlichen String lässt sich ein zu aggressives Downsizing des Mitralklappenrings und das damit verbundene Risiko einer iatrogenen Mitralklappenstenose umgehen und trotzdem eine signifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz erzielen.

Sowohl in der R-Gruppe als auch in der RS-Gruppe kam es zu einem Reverse Remodeling, abgebildet durch eine signifikante Reduktion des postoperativen LVEDD und des LVEDS. Es kam jedoch ausschließlich in der RS-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Kurzfristig ermöglichen sowohl das R-Verfahren als auch das RS-Verfahren eine Verbesserung der beschriebenen Größen. Langfristig zeigt sich das RS-Verfahren jedoch bezüglich der Erhaltung einer niedriggradigen Mitralklappeninsuffizienz \leq II signifikant überlegen. Weder ein alleiniges Downsizing mittels Anuloplastie-Ring, noch andere Maßnahmen (CorCap-Technik, MitraClip-Technik, Edge-Edge-Technik) ermöglichen eine so geringe Rezidiv-MI-Rate wie die RS-Technik.

Diese langfristige Verbesserung der kardialen Funktionsparameter spiegelt sich darüber hinaus sowohl in einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, NYHA-Klassifizierung) als auch einer Steigerung der subjektiv empfundenen Lebensqualität (The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire Fragebogen) quantifizierbar wieder.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen erneut, dass eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie grundlegend als Pathologie sowohl des Klappenapparats als auch des Ventrikels verstanden werden und dementsprechend therapiert werden muss. Insbesondere, wenn sich ein Leaflet Tethering als Ausdruck der ventrikulären pathophysiologischen Komponente zeigt, ist eine auf eine Anuloplastie reduzierte Sanierung nicht als Rekonstruktion zu bezeichnen. Es findet hierdurch keine suffiziente Sanierung des pathophysiologischen Grundmechanismus statt. In früheren Studien zur Mitralklappenrekonstruktion besteht diesbezüglich eine deutliche Begriffs- und Definitionsinhomogenität.

Um zukünftig aussagekräftige Daten zur Wertigkeit einzelner operativer Konzepte zu schaffen, erscheint eine eindeutige Definition der Rekonstruktion als ganzheitliche Sanierung der valvulären und ventrikulären Pathologie unabdingbar.

8 Literaturverzeichnis

1. Members, W.G., et al., *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. 188-197.
2. Rathi, S. and P.C. Deedwania, *The Epidemiology and Pathophysiology of Heart Failure*. Medical Clinics of North America, 2012. **96**(5): p. 881-890.
3. Hunt, S.A., et al., *2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(15): p. e1-e90.
4. Stevenson, L.W., et al., *Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation*. The American Journal of Medicine, 1987. **83**(5): p. 871-876.
5. Franciosa, J.A., et al., *Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy*. The American Journal of Cardiology, 1983. **51**(5): p. 831-836.
6. Blondheim, D.S., et al., *Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus*. American Heart Journal, 1991. **122**(3, Part 1): p. 763-771.
7. J, B.H., *Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies*. Br Heart J 1980; 44:672. 1980; 44:672
8. *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-842.
9. Maron, B.J., et al., *Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and*

- Council on Epidemiology and Prevention. Circulation, 2006. 113(14): p. 1807-1816.*
10. Elliott, P., et al., *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. European Heart Journal, 2008. 29(2): p. 270-276.*
 11. Bagger JP, B.U., Rasmussen K, Møller M, Vesterlund T, *Cardiomyopathy in western Denmark. Br Heart J, 1984. Sep;52(3):327-31.*
 12. Williams DG, O.E., *Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. Br Heart J, 1985. Aug;54(2):153-5.*
 13. Codd, M.B., et al., *Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. Circulation, 1989. 80(3): p. 564-72.*
 14. TAVAZZI, L., *Epidemiology of dilated cardiomyopathy: a still undetermined entity. European Heart Journal, 1997. 18(1): p. 4-6.*
 15. Michels, V.V., et al., *The Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy in a Series of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine, 1992. 326(2): p. 77-82.*
 16. Mestroni, L., et al., *Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. European Heart Journal, 1999. 20(2): p. 93-102.*
 17. Fatkin, D., *Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Dilated Cardiomyopathy. Heart, Lung and Circulation, 2011. 20(11): p. 691-693.*
 18. Boltwood, C.M., et al., *Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. Circulation, 1983. 68(3): p. 498-508.*
 19. Otsuji, Y., et al., *Insights From Three-Dimensional Echocardiography Into the Mechanism of Functional Mitral Regurgitation. Circulation, 1997. 96: p. 1999 - 2008.*
 20. Schmitto JD, L.L., Mokashi SA, Bolman RM 3rd, Cohn LH, Chen FY., *Functional mitral regurgitation. Cardiol Rev, 2010 Nov-Dec: p. 18(6):285-91. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181e8e648.*
 21. Kono, T., et al., *Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. Journal of the American College of Cardiology, 1992. 20(7): p. 1594-1598.*
 22. Kono, T., et al., *Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either*

- coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy*. The American Journal of Cardiology, 1991. **68**(4): p. 355-359.
23. Carabello, B., *Pathophysiology of valvular heart disease: implications for nuclear imaging*. J Nucl Cardiol, 2002: p. 9(1):104-13.
24. Mehta, R.H., et al., *Relation of systemic sympathetic nervous system activation to echocardiographic left ventricular size and performance and its implications in patients with mitral regurgitation*. The American Journal of Cardiology, 2000. **86**(11): p. 1193-1197.
25. Dickerman, S.A. and S. Rubler, *Mitral and tricuspid valve regurgitation in dilated cardiomyopathy*. The American Journal of Cardiology, 1989. **63**(9): p. 629-631.
26. Trichon, B.H. and C.M. O'Connor, *Secondary mitral and tricuspid regurgitation accompanying left ventricular systolic dysfunction: Is it important, and how is it treated?* American Heart Journal, 2002. **144**(3): p. 373-376.
27. Lancellotti, P., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)*. European Journal of Echocardiography, 2010. **11**(4): p. 307-332.
28. Yiu, S.F., et al., *Determinants of the Degree of Functional Mitral Regurgitation in Patients With Systolic Left Ventricular Dysfunction: A Quantitative Clinical Study*. Circulation, 2000. **102**(12): p. 1400-1406.
29. Trichon, B.H., et al., *Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure*. The American Journal of Cardiology, 2003. **91**(5): p. 538-543.
30. Koelling, T.M., et al., *Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction*. American Heart Journal, 2002. **144**(3): p. 524-529.
31. Agricola, E., et al., *Non-ischemic dilated cardiopathy: Prognostic value of functional mitral regurgitation*. International Journal of Cardiology, 2011. **146**(3): p. 426-428.
32. Otto, C.M., *Evaluation and Management of Chronic Mitral Regurgitation*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(10): p. 740-746.
33. Aikat, S. and J.F. Lewis, *Role of echocardiography in the diagnosis and prognosis of patients with mitral regurgitation*. Current Opinion in Cardiology, 2003. **18**(5): p. 334-339.

34. Manolio, T.A., et al., *Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop)*. The American Journal of Cardiology, 1992. **69**(17): p. 1458-1466.
35. Sutton, T.M., et al., *Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **41**(12): p. 2280-2287.
36. Members, A.T.F., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Heart Journal, 2012. **33**(19): p. 2451-2496.
37. Agricola, E., et al., *Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction*. European Journal of Heart Failure, 2009. **11**(6): p. 581-587.
38. KOMAJDA, M., et al., *Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy*. European Heart Journal, 1990. **11**(9): p. 824-831.
39. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2012. **31**(10): p. 1073-1086.
40. Bolling, S.F., et al., *Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1995. **109**(4): p. 676-683.
41. Lindblom, D., et al., *Long-Term relative survival rates after heart valve replacement*. Journal of the American College of Cardiology, 1990. **15**(3): p. 566-573.
42. HV., H., *Effect of mitral valve replacement on left ventricular function in mitral regurgitation*. Br Heart J., 1983. ;**49**(4):**328-33**.
43. Hammermeister, K.E., et al., *Prediction of late survival in patients with mitral valve disease from clinical, hemodynamic, and quantitative angiographic variables*. Circulation, 1978. **57**(2): p. 341-9.
44. Phillips, H.R., et al., *Mitral valve replacement for isolated mitral regurgitation: Analysis of clinical course and late postoperative left ventricular ejection fraction*. The American Journal of Cardiology, 1981. **48**(4): p. 647-654.
45. Romano, M.A. and S.F. Bolling, *Update on Mitral Repair in Dilated Cardiomyopathy*. Journal of Cardiac Surgery, 2004. **19**(5): p. 396-400.

46. Bach, D.S. and S.F. Bolling, *Improvement Following Correction of Secondary Mitral Regurgitation in End-Stage Cardiomyopathy With Mitral Annuloplasty*. The American Journal of Cardiology, 1996. **78**(8): p. 966-969.
47. Gummert, J.F., et al., *Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits?* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003. **23**(6): p. 1017-1022.
48. Bolling, S.F., et al., *Intermediate-Term Outcome Of Mitral Reconstruction In Cardiomyopathy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1998. **115**(2): p. 381-388.
49. De Bonis, M., et al., *Long-term results of mitral repair for functional mitral regurgitation in idiopathic dilated cardiomyopathy*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2012. **42**(4): p. 640-646.
50. Calafiore, A.M., et al., *Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement?* The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **71**(4): p. 1146-1152.
51. Di Giammarco, G., et al., *Recurrence of functional mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing mitral valve repair: how to predict it*. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2007. **6**(3): p. 340-344.
52. Hung, J., et al., *Mechanism of Recurrent Ischemic Mitral Regurgitation After Annuloplasty: Continued LV Remodeling as a Moving Target*. Circulation, 2004. **110**(11 suppl 1): p. II-85-II-90.
53. McGee Jr, E.C., et al., *Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004. **128**(6): p. 916-924.
54. Kuwahara, E., et al., *Mechanism of Recurrent/Persistent Ischemic/Functional Mitral Regurgitation in the Chronic Phase After Surgical Annuloplasty: Importance of Augmented Posterior Leaflet Tethering*. Circulation, 2006. **114**(1 suppl): p. I-529-I-534.
55. Borger, M.A., et al., *Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007. **133**(6): p. 1483-1492.e1.
56. Rodriguez, F., et al., *Importance of Mitral Valve Second-Order Chordae for Left Ventricular Geometry, Wall Thickening Mechanics, and Global Systolic Function*. Circulation, 2004. **110**(11 suppl 1): p. II-115-II-122.
57. Kron, I.L., G.R. Green, and J.T. Cope, *Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation*. The Annals of Thoracic Surgery, 2002. **74**(2): p. 600-601.

58. Tibayan, F.A., et al., *Geometric Distortions of the Mitral Valvular-Ventricular Complex in Chronic Ischemic Mitral Regurgitation*. *Circulation*, 2003. **108**(10 suppl 1): p. II-116-II-121.
59. Langer, F., et al., *Subvalvular Repair, The Key to Repairing Ischemic Mitral Regurgitation?* *Circulation*, 2005. **112**: p. 383 - 389.
60. Langer, F., et al., *RING+STRING: Successful Repair Technique for Ischemic Mitral Regurgitation With Severe Leaflet Tethering*. *Circulation*, 2009. **120**(11 suppl 1): p. S85-S91.
61. Kwan, J., et al., *Geometric Differences of the Mitral Apparatus Between Ischemic and Dilated Cardiomyopathy With Significant Mitral Regurgitation: Real-Time Three-Dimensional Echocardiography Study*. *Circulation*, 2003. **107**(8): p. 1135-1140.
62. Operationsbericht der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar .
63. Langer, F. and H.-J. Schäfers, *RING plus STRING: Papillary muscle repositioning as an adjunctive repair technique for ischemic mitral regurgitation*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007. **133**(1): p. 247-249.e2.
64. Thomas, J.D., *How Leaky Is That Mitral Valve?: Simplified Doppler Methods to Measure Regurgitant Orifice Area*. *Circulation*, 1997. **95**(3): p. 548-550.
65. Helmcke, F., et al., *Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes*. *Circulation*, 1987. **75**(1): p. 175-83.
66. Lang, R.M., et al., *Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2005. **18**(12): p. 1440-1463.
67. Garin, O., et al., *Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. *Quality of Life Research*, 2013: p. 1-10.
68. *ATS Statement*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002. **166**(1): p. 111-117.
69. Otsuji, Y., et al., *Restricted diastolic opening of the mitral leaflets in patients with left ventricular dysfunction: evidence for increased valve tethering*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998. **32**(2): p. 398-404.

70. Silbiger, J.J. and R. Bazaz, *Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve*. American Heart Journal, 2009. **158**(6): p. 887-895.
71. Russo, A., et al., *Clinical Outcome After Surgical Correction of Mitral Regurgitation Due to Papillary Muscle Rupture*. Circulation, 2008. **118**(15): p. 1528-1534.
72. Lorusso, R., et al., *Mitral valve surgery in emergency for severe acute regurgitation: analysis of postoperative results from a multicentre study*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008. **33**(4): p. 573-582.
73. Enriquez-Sarano, M., et al., *Functional anatomy of mitral regurgitation: Accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **34**(4): p. 1129-1136.
74. Wei, J.Y., G.M. Hutchins, and B.H. Bulkley, *Papillary Muscle Rupture in Fatal Acute Myocardial Infarction A Potentially Treatable Form of Cardiogenic Shock*. Annals of Internal Medicine, 1979. **90**(2): p. 149-153.
75. BA, C., *The management of functional mitral regurgitation*. Curr Cardiol Rep, 2007: p. 9(2):112-7.
76. Olson LJ, S.R., Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD., *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years*. 1987: p. 62(1):22-34.
77. Monin, J.-L., et al., *Functional Assessment of Mitral Regurgitation by Transthoracic Echocardiography Using Standardized Imaging Planes: Diagnostic Accuracy and Outcome Implications*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(2): p. 302-309.
78. lung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. European Heart Journal, 2003. **24**(13): p. 1231-1243.
79. Carabello, B.A., *The Current Therapy for Mitral Regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(5): p. 319-326.
80. Klein AL, B.D., Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB, *Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers*. Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography [1990, 3(1):54-63] 1990.
81. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. The Lancet. **368**(9540): p. 1005-1011.
82. Singh, J.P., et al., *Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid,*

- and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)*. The American Journal of Cardiology, 1999. **83**(6): p. 897-902.
83. Ling, L.H., et al., *Clinical Outcome of Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflet*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(19): p. 1417-1423.
84. Enriquez-Sarano, M., et al., *Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(9): p. 875-883.
85. Rosenhek, R., et al., *Outcome of Watchful Waiting in Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation*. Circulation, 2006. **113**(18): p. 2238-2244.
86. Lindmark, K., et al., *Long-term follow-up of mitral valve regurgitation—Importance of mitral valve pathology and left ventricular function on survival*. International Journal of Cardiology, 2009. **137**(2): p. 145-150.
87. Enriquez-Sarano, M., et al., *Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Results and clinical implications*. Journal of the American College of Cardiology, 1994. **24**(6): p. 1536-1543.
88. Rossi, A., 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. **97**(20): p. 1675-1680.
89. Dini, F.L., et al., *Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction*. American Heart Journal, 2007. **154**(1): p. 172-179.
90. McGinley, J.C., et al., *Subvalvular Alterations Promote Increased Mitral Valve Regurgitation in Progressive Dilated Cardiomyopathy*. Journal of Cardiac Failure, 2005. **11**(5): p. 343-350.
91. Timek, T.A., et al., *Pathogenesis of Mitral Regurgitation in Tachycardia-Induced Cardiomyopathy*. Circulation, 2001. **104**(suppl 1): p. I-47-I-53.
92. Tibayan, F.A., et al., *Annular Remodeling in Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Ring Selection Implications*. The Annals of Thoracic Surgery, 2003. **76**(5): p. 1549-1555.
93. Nagasaki, M., et al., *The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy*. International Journal of Cardiology, 2006. **108**(2): p. 171-176.
94. Otsuji, Y., et al., *Insights From Three-Dimensional Echocardiography Into the Mechanism of Functional Mitral Regurgitation: Direct In Vivo Demonstration of Altered Leaflet Tethering Geometry*. Circulation, 1997.

- 96(6)**: p. 1999-2008.
95. Sabbah, H.N., et al., *Left ventricular shape: A factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure*. American Heart Journal, 1992. **123**(4, Part 1): p. 961-966.
96. He, S., et al., *Integrated Mechanism for Functional Mitral Regurgitation: Leaflet Restriction Versus Coapting Force: In Vitro Studies*. Circulation, 1997. **96(6)**: p. 1826-1834.
97. Di Mauro, M., et al., *Functional mitral regurgitation: From normal to pathological anatomy of mitral valve*. International Journal of Cardiology, 2013. **163**(3): p. 242-248.
98. Park, S.-M., et al., *Diastolic dysfunction and left atrial enlargement as contributing factors to functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: Data from the Acorn trial*. American Heart Journal, 2009. **157**(4): p. 762.e3-762.e10.
99. Enriquez-Sarano, M., C.W. Akins, and A. Vahanian, *Mitral regurgitation*. The Lancet. **373**(9672): p. 1382-1394.
100. Chugh, S.S., et al., *Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(2): p. 371-378.
101. MEMBERS, W.C., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2005. **112**(12): p. e154-e235.
102. Omran, A.S., A.A. Arifi, and A.A. Mohamed, *Echocardiographic atlas of the mitral regurgitation*. Journal of the Saudi Heart Association, 2011. **23**(3): p. 163-170.
103. Otto, C.M., *Timing of surgery in mitral regurgitation*. Heart, 2003. **89**(1): p. 100-105.
104. Enriquez-Sarano, M., et al., *Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral régurgitation: Influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. **21**(5): p. 1211-1219.
105. Zoghbi, W., *Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-Dimensional and Doppler*

- Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2003. **16**: p. 777 - 802.
106. Enriquez-Sarano, M., et al., *Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method*. Journal of the American College of Cardiology, 1995. **25**(3): p. 703-709.
107. Buck, T., et al., *Effect of Dynamic Flow Rate and Orifice Area on Mitral Regurgitant Stroke Volume Quantification Using the Proximal Isovelocity Surface Area Method*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(9): p. 767-778.
108. Hung, J., et al., *Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: Physiologic insights from the proximal flow convergence technique*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(2): p. 538-545.
109. Ciarka, A. and N. Van de Veire, *Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Heart, 2011. **97**(12): p. 1012-1023.
110. Abramson, S.V., et al., *Pulmonary Hypertension Predicts Mortality and Morbidity in Patients with Dilated Cardiomyopathy*. Annals of Internal Medicine, 1992. **116**(11): p. 888-895.
111. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, *Natriuretic Peptides*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(5): p. 321-328.
112. Thygesen, K., et al., *Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care*. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Vol. 33. 2012. 2001-2006.
113. Kerr, A.J., et al., *Elevated B-type natriuretic peptide despite normal left ventricular function on rest and exercise stress echocardiography in mitral regurgitation*. European Heart Journal, 2008. **29**(3): p. 363-370.
114. Felker, G.M., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: Data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study*. American Heart Journal, 2009. **158**(4, Supplement): p. S37-S44.
115. Pizarro, R., et al., *Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(12): p. 1099-1106.
116. Schou, M., et al., *The relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk for hospitalization and mortality is curvilinear in patients with chronic heart failure*. American Heart Journal, 2007. **154**(1): p. 123-

- 129.
117. Magne, J., et al., *Prognostic importance of exercise brain natriuretic peptide in asymptomatic degenerative mitral regurgitation*. European Journal of Heart Failure, 2012. **14**(11): p. 1293-1302.
118. Felker, G.M., J.W. Petersen, and D.B. Mark, *Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure*. Canadian Medical Association Journal, 2006. **175**(6): p. 611-617.
119. Enriquez-Sarano, M., et al., *Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **29**(1): p. 153-159.
120. Kainuma, S., et al., *Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2011. **142**(4): p. 783-792.
121. Gordon H. Guyatt, M., Michael J. Sullivan, MD, Penelope J. Thompson, MA, Ernest L. Fallen, MD, *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. CAN MED ASSOC J, VOL. 132, APRIL 15, 1985: p. 919-923.
122. Rasekaba, T., et al., *The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient*. Internal Medicine Journal, 2009. **39**(8): p. 495-501.
123. Bittner, V., et al., *PRediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. JAMA, 1993. **270**(14): p. 1702-1707.
124. Cahalin, L.P., et al., *The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure*. CHEST Journal, 1996. **110**(2): p. 325-332.
125. Rector, T.S. and J.N. Cohn, *Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan*. American Heart Journal, 1992. **124**(4): p. 1017-1025.
126. Michael Quittan, G.n.F.W., 1 Richard Crevenna,1 Martin J. Nuhr,1 Martin Posch,3 and Martin HuÈ Ismann, 4 Dorothe MuÈ ller,2 Richard Pacher,2,4 and Veronika Fialka-Moser1, *Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for German-speaking patients*. 2001.
127. Hoekstra, T., et al., *Quality of life and survival in patients with heart failure*. European Journal of Heart Failure, 2013. **15**(1): p. 94-102.

128. Lupón, J., et al., *Quality of life monitoring in ambulatory heart failure patients: temporal changes and prognostic value*. European Journal of Heart Failure, 2013. **15**(1): p. 103-109.
129. Members, A.T.F., 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 Failure Association (HFA) of the ESC*. European Journal of Heart Failure, 2012. **14**(8): p. 803-869.
130. Konstam, M.A., et al., *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators*. Circulation, 1993. **88**(5): p. 2277-83.
131. Swedberg, K. and J. Kjekshus, *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. The American Journal of Cardiology, 1988. **62**(2): p. 60A-66A.
132. Seneviratne B, M.G., West PD., *Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial*. Br Heart J, 1994: p. 72(1):63-8.
133. Pitt, B., et al., *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial?the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. The Lancet, 2000. **355**(9215): p. 1582-1587.
134. Groenning, B.A., et al., *Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(7): p. 2072-2080.
135. Packer, M., et al., *Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study*. Circulation, 2002. **106**(17): p. 2194-2199.
136. Capomolla, S., et al., *β -Blockade therapy in chronic heart failure: Diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol*. American Heart Journal, 2000. **139**(4): p. 596-608.
137. Uva, M.S., et al., *Surgical treatment of asymptomatic and mildly symptomatic mitral regurgitation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1996. **112**(5): p. 1240-1249.
138. Gillam, L.D. and A. Schwartz, *Primum Non Nocere: The Case for Watchful*

- Waiting in Asymptomatic "Severe" Degenerative Mitral Regurgitation.* Circulation, 2010. **121**(6): p. 813-821.
139. Enriquez-Sarano, M., *Timing of mitral valve surgery.* Heart, 2002. **87**(1): p. 79-85.
140. STARR A, E.M., *Mitral replacement: the shielded ball valve prosthesis.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1961. **42**:**673-82**.
141. David TE, B.R., Bacchus CM, Druck MN, *Mitral valve replacement for mitral regurgitation with and without preservation of chordae tendineae.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. **88**(5 Pt 1):**718-25**.
142. Rozich, J.D., et al., *Mitral valve replacement with and without chordal preservation in patients with chronic mitral regurgitation. Mechanisms for differences in postoperative ejection performance.* Circulation, 1992. **86**(6): p. 1718-26.
143. Yun, K.L., et al., *Randomized trial comparing partial versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: Effects on left ventricular volume and function.* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **123**(4): p. 707-714.
144. H-J, S., *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie.* 4.Auflage ed. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2011, 2011.
145. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery--the "French correction".* J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Sep;**86**(3):323-37, 1983.
146. Wooler, G.H., et al., *Experiences with the Repair of the Mitral Valve in Mitral Incompetence.* Thorax, 1962. **17**(1): p. 49-57.
147. Burr LH, K.C., Sutton MS., *The mitral plication suture: a new technique of mitral valve repair.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1977 Apr;**73**(4):589-95, 1977.
148. Spoor, M.T., A. Geltz, and S.F. Bolling, *Flexible Versus Nonflexible Mitral Valve Rings for Congestive Heart Failure: Differential Durability of Repair.* Circulation, 2006. **114**(1 suppl): p. I-67-I-71.
149. Lee, A.P.-W., 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): p. 2606-2614.
150. Geidel, S., et al., *Early and Late Results of Restrictive Mitral Valve Annuloplasty in 121 Patients with Cardiomyopathy and Chronic Mitral Regurgitation.* Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **56**(05): p. 262-268.

151. Szalay, Z.A., et al., *Mitral annuloplasty in patients with ischemic versus dilated cardiomyopathy*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003. **23**(4): p. 567-572.
152. Westenberg, J.J.M., et al., *Magnetic resonance imaging assessment of reverse left ventricular remodeling late after restrictive mitral annuloplasty in early stages of dilated cardiomyopathy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008. **135**(6): p. 1247-1253.
153. Tibayan, F.A., et al., *Undersized Mitral Annuloplasty Alters Left Ventricular Shape During Acute Ischemic Mitral Regurgitation*. Circulation, 2004. **110**(11 suppl 1): p. II-98-II-102.
154. Timek, T.A., et al., *Septal-lateral annular cinching abolishes acute ischemic mitral regurgitation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **123**(5): p. 881-888.
155. Geidel, S., et al., *Downsizing of the mitral valve and coronary revascularization in severe ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular and left atrial remodeling*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2005. **27**(6): p. 1011-1016.
156. Braun, J., et al., *Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2005. **27**(5): p. 847-853.
157. Bax, J.J., et al., *Restrictive Annuloplasty and Coronary Revascularization in Ischemic Mitral Regurgitation Results in Reverse Left Ventricular Remodeling*. Circulation, 2004. **110**(11 suppl 1): p. II-103-II-108.
158. Maisano, F., et al., *An Annular Prosthesis for the Treatment of Functional Mitral Regurgitation: Finite Element Model Analysis of a Dog Bone-Shaped Ring Prosthesis*. The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **79**(4): p. 1268-1275.
159. Votta, E., et al., *The Geofarm Disease-Specific Annuloplasty System: A Finite Element Study*. The Annals of Thoracic Surgery, 2007. **84**(1): p. 92-101.
160. De Bonis, M., et al., *Recurrence of Mitral Regurgitation Parallels the Absence of Left Ventricular Reverse Remodeling After Mitral Repair in Advanced Dilated Cardiomyopathy*. The Annals of Thoracic Surgery, 2008. **85**(3): p. 932-939.
161. Takeda, K., et al., *Mechanism of Beneficial Effects of Restrictive Mitral Annuloplasty in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Functional Mitral Regurgitation*. Circulation, 2010. **122**(11 suppl 1): p. S3-S9.

162. ten Brinke, E.A., et al., *Clinical and Functional Effects of Restrictive Mitral Annuloplasty at Midterm Follow-Up in Heart Failure Patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 2010. **90**(6): p. 1913-1920.
163. Bishay, E.S., et al., *Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2000. **17**(3): p. 213-221.
164. Chen, S.-W., et al., *Selective Treatment Algorithm for Mitral Valve Annuloplasty in Nonischemic Functional Mitral Regurgitation*. Journal of Cardiac Failure, 2009. **15**(4): p. 341-346.
165. Wu, A.H., et al., *Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(3): p. 381-387.
166. Ciarka, A., et al., *Predictors of Mitral Regurgitation Recurrence in Patients With Heart Failure Undergoing Mitral Valve Annuloplasty*. The American Journal of Cardiology, 2010. **106**(3): p. 395-401.
167. Batista, R.J.V., et al., *Partial Left Ventriculectomy to Improve Left Ventricular Function in End-Stage Heart Disease*. Journal of Cardiac Surgery, 1996. **11**(2): p. 96-97.
168. Starling, R.C. and P.M. McCarthy, *Partial left ventriculectomy: sunrise or sunset?* European Journal of Heart Failure, 1999. **1**(4): p. 313-317.
169. Batista Md, R.J.V., et al., *Partial Left Ventriculectomy to Treat End-Stage Heart Disease*. The Annals of Thoracic Surgery, 1997. **64**(3): p. 634-638.
170. McCarthy, P.M., et al., *Early results with partial left ventriculectomy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1997. **114**(5): p. 755-765.
171. McCarthy, J.F., et al., *Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage congestive heart failure*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1998. **13**(4): p. 337-343.
172. Franco-Cereceda, A., et al., *Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: Is this an alternative to transplantation?* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2001. **121**(5): p. 879-893.
173. McCarthy, P.M., et al., *Device-based change in left ventricular shape: A new concept for the treatment of dilated cardiomyopathy*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2001. **122**(3): p. 482-490.
174. Schenk, S., et al., *Myosplint implant and shape-change procedure: intra- and peri-operative safety and feasibility*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2002. **21**(6): p. 680-686.

175. Oz, M.C., et al., *Global surgical experience with the Acorn cardiac support device*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2003. **126**(4): p. 983-991.
176. Speziale, G., et al., *One-Year Results After Implantation of the CorCap for Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure*. The Annals of Thoracic Surgery, 2011. **91**(5): p. 1356-1362.
177. Acker, M.A., et al., *Mitral valve surgery in heart failure: Insights from the Acorn Clinical Trial*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2006. **132**(3): p. 568-577.e4.
178. Acker, M.A., et al., *Mitral valve repair in heart failure: Five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2011. **142**(3): p. 569-574.e1.
179. Mann, D.L., et al., *Clinical Evaluation of the CorCap Cardiac Support Device in Patients With Dilated Cardiomyopathy*. The Annals of Thoracic Surgery, 2007. **84**(4): p. 1226-1235.
180. Maisano, F., et al., *The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1998. **13**(3): p. 240-246.
181. Maisano, F., et al., *Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2003. **126**(6): p. 1987-1997.
182. De Bonis, M., et al., *Mitral Valve Repair for Functional Mitral Regurgitation in End-Stage Dilated Cardiomyopathy: Role of the "Edge-to-Edge" Technique*. Circulation, 2005. **112**(9 suppl): p. I-402-I-408.
183. Bhudia, S.K., et al., *Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings*. The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **77**(5): p. 1598-1606.
184. Feldman, T., 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*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(8): p. 686-694.
185. Feldman, T., et al., *Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(15): p. 1395-1406.
186. Baldus, S., et al., *MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry*. European Journal of Heart Failure, 2012. **14**(9): p. 1050-1055.

187. Maisano, F., et al., *Access Europe: a postmarket study of the mitraclip system for the treatment of significant mitral regurgitation (MR) in Europe: analysis of outcome at 6-months*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(13s1): p. E2001-E2001.
188. Treede, H., et al., *A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: Percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2012. **143**(1): p. 78-84.
189. Taramasso, M., et al., *Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2012. **42**(6): p. 920-926.
190. Whitlow, P.L., et al., *Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **59**(2): p. 130-139.
191. Daimon, M., et al., *Percutaneous Mitral Valve Repair for Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: A Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Study in an Ovine Model*. Circulation, 2005. **111**(17): p. 2183-2189.
192. Kaye, D.M., et al., *Feasibility and Short-Term Efficacy of Percutaneous Mitral Annular Reduction for the Therapy of Heart Failure-Induced Mitral Regurgitation*. Circulation, 2003. **108**(15): p. 1795-1797.
193. Webb, J.G., et al., *Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty: Initial Human Experience With Device Implantation in the Coronary Sinus*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 851-855.
194. Siminiak, T., et al., *Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial*. European Journal of Heart Failure, 2012. **14**(8): p. 931-938.
195. Lozonschi, L., et al., *Transapical mitral valved stent implantation: A survival series in swine*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2010. **140**(2): p. 422-426.e1.
196. Chiam, P.T.L. and C.E. Ruiz, *Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Repair: A Classification of the Technology*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2011. **4**(1): p. 1-13.
197. Banai, S., et al., *Tiara: A Novel Catheter-Based Mitral Valve Bioprosthesis: Initial Experiments and Short-Term Pre-Clinical Results*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(15): p. 1430-1431.
198. Banai, S., et al., *Transapical Mitral Implantation of the Tiara Bioprosthesis:*

- Pre-Clinical Results*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2014. **7**(2): p. 154-162.
199. Cheung, A., et al., *Short-Term Results of Transapical Transcatheter Mitral Valve Implantation for Mitral Regurgitation*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(17): p. 1814-1819.
200. Cho, I.J., et al., *Different Clinical Outcome of Paravalvular Leakage After Aortic or Mitral Valve Replacement*. The American Journal of Cardiology, 2011. **107**(2): p. 280-284.
201. Takeda, K., et al., *The extent of early left ventricular reverse remodelling is related to midterm outcomes after restrictive mitral annuloplasty in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2012. **41**(3): p. 506-511.
202. Shah AS1, H.S., Milano CA, Glower DD., *Isolated mitral valve repair in patients with depressed left ventricular function*. Ann Thorac Surg. 2005 Oct;80(4):1309-14; discussion 1314, 2005.
203. De Bonis, M., et al., *Mitral Replacement or Repair for Functional Mitral Regurgitation in Dilated and Ischemic Cardiomyopathy: Is it Really the Same?* The Annals of Thoracic Surgery, 2012. **94**(1): p. 44-51.
204. Hung, J., et al., *Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy*. The American Journal of Cardiology, 1998. **82**(10): p. 1301-1303.
205. Magne J., S.M., Mathieu P. et al., *Restrictive annuloplasty for ischemic mitral regurgitation may induce functional mitral stenosis*. J Am Cardiol, 2008. **51**:1692-1701.
206. Camarri, B., et al., *Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years*. Respiratory Medicine, 2006. **100**(4): p. 658-665.
207. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer, *Six minute walking distance in healthy elderly subjects*. European Respiratory Journal, 1999. **14**(2): p. 270-274.
208. Acker, M.A., *Clinical Results with the Acorn Cardiac Restraint Device with and without Mitral Valve Surgery*. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005. **17**(4): p. 361-363.

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Double-Suture-RING-Technik (Schema)	21
Abb. 2: Double-Suture-RING-Technik (intraoperativ)	22
Abb. 3: Double-STRING-Technik: Verankerung einer Teflon unterfütterte Gore-Tex-Naht im Kopf des posterioren und anterioren Papillarmuskels	23
Abb. 4: Stich der beiden STRING-Nähte durch den aortomitralen Übergang	23
Abb. 5: Double-STRING-Technik (Schema)	24
Abb. 6: Altersklassen bei Operation R vs. RS.....	30
Abb. 7: BMI R vs. RS	31
Abb. 8: NYHA-Klassifikation präoperativ R vs. RS	33
Abb. 9: EF (%) im Herzkatheter R vs. RS.....	34
Abb. 10: Mittlerer PAP (mmHg) im Herzkatheter R vs. RS	35
Abb. 11: EF in % R vs. RS.....	36
Abb. 12: FS in % R vs. RS.....	37
Abb. 13: MI-Gad im Gesamtkollektiv	37
Abb. 14: MI-Grad R vs. RS	38
Abb. 15: LVEDD in mm R vs. RS.....	39
Abb. 16: LVESD in mm R vs. RS.....	39
Abb. 17: RVSP in mmHg R vs. RS	40
Abb. 18: Verwendete Ringmodelle	41
Abb. 19: Ringmodelle.....	42
Abb. 20: %-Häufigkeit der Ringgrößen	43
Abb. 21: CPB in Minuten R vs. RS	45
Abb. 22: Ischämiezeit in Minuten R vs. RS.....	45
Abb. 23: Mittlere Liege- und Beatmungszeit R vs. RS	46
Abb. 24: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebenswahrscheinlichkeit R vs. RS.....	49
Abb. 25: Kaplan-Meier-Schätzer: Überlebenswahrscheinlichkeit für kardiales Versterben R vs. RS	50
Abb. 26: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MKE R vs. RS	52
Abb. 27: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MKE oder Re-MKR R vs. RS.....	52
Abb. 28: Gehstrecke in Meter R vs. RS	53
Abb. 29: Häufigkeit der postoperativen NYH-Stadien	54
Abb. 30: Mittelwertvergleich der EF (%) R vs. RS	57

Abb. 31: Mittelwertvergleich der FS (%) R vs. RS	58
Abb. 32: Mittelwertvergleich der MI R vs. RS.....	59
Abb. 33: MI postoperativ R vs. RS.....	60
Abb. 34: Mittelwertvergleich der LVEDD (mm) R vs. RS	61
Abb. 35: Mittelwertvergleich der LVESD (mm) R vs. RS	61
Abb. 36: Mittelwertvergleich der RVSP (mmHg) R vs. RS.....	62
Abb. 37: Kaplan-Meier-Schätzer: Freiheit von MI \geq II R vs. RS	63

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten	31
Tabelle 2: Komorbiditäten	32
Tabelle 3: Zusätzliche operative Maßnahmen R vs. RS.....	44
Tabelle 4: Postoperative Komplikationen.....	47
Tabelle 5: Prozentuale Verteilung einzelner Themenbatterien R versus RS	56

9 Publikationen

Poster:

1. Langer F, Klaer A, Baschi B, Blümel M, Kuniyara T, Aicher D, Schäfers H-J. Successful Repair of Functional Mitral Regurgitation with severe Leaflet Tethering in Patients with Dilative Cardiomyopathy: Experience with the Double-Sutured-Ring & Double-String-Technique. Meeting of the Heart Valve Society, New York 2016

(Heart Valve Repair Moderated Poster Winner)

10 Danksagung

Herrn PD. Dr. med. F. Langer (Oberarzt der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar), meinem Doktorvater, möchte ich für das interessante Thema, seine hervorragende Betreuung und seinen großen Einsatz in diesem Projekt danken.

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers (Direktor der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar) möchte ich dafür danken, dass diese Arbeit in seiner Abteilung umgesetzt werden konnte.

Ein herzliches Dankeschön gilt allen Patienten der Herz-Thorax-Chirurgie Homburg, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen.

Ganz besonders möchte ich Behnaz Baschi, meiner langjährigen Kommilitonin und Freundin für die stets produktive und bereichernde gemeinsame Arbeit danken.

Ein großer Dank gilt meinem Freund, Steffen Kriechbaum, für die überragende Unterstützung. Er hat mich stets motiviert und hat immer an mich geglaubt.

Ganz besonders möchte ich auch Lisa Hemmer danken, dafür dass Sie mir in meinem Leben eine einzigartige Freundin ist.

Beiden möchte ich darüber hinaus für die Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit danken.

Ich danke meinen besten Freundinnen, Annika Müller und Julia Schulz, die mir immer gezeigt haben, dass es auch ein Leben neben der Uni gibt.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern, meine Geschwister und meine Oma, ohne deren Unterstützung das Studium und somit diese Doktorarbeit nie möglich gewesen wäre.

11 Anhang

11.1 Heart Valve Repair Moderated Poster Winner

Heart Valve Society



The
Heart Valve Society

An International Heart Team: Leaders in
Evaluation, Management & Research.

Frank Langer, M.D.

Heart Valve Repair Moderated Poster Winner

*“Successful Repair Of Functional Mitral Regurgitation With Severe Leaflet
Tethering In Patients with Dilative Cardiomyopathy: Experience With The
Double-sutured-ring & Double-string-technique”*

12.2 “The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” - Fragebogen

THE MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE QUESTIONNAIRE

(Fragebogen zur Lebensqualität bei Herzinsuffizienz)

Diese Fragen sollen Aufschluss darüber geben, wie ihre Herzinsuffizienz (Zustand Ihres Herzens) Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert hat. Die unten aufgelisteten Punkte beschreiben verschiedene Arten der Beeinträchtigung. Wenn Sie sicher sind, dass ein Punkt nicht auf Sie zutrifft oder in keinem Zusammenhang mit Ihrer Herzinsuffizienz steht, kreuzen Sie „0“ („nein“) an und beantworten dann die nächste Frage. Wenn ein Punkt Sie betrifft, kreuzen Sie die Zahl an, die widerspiegelt, wie stark Sie an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert wurden. Beachten Sie, dass *nur nach dem vergangenen Monat* gefragt wird.

0 = nein
1 sehr wenig 5 sehr stark

Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie im vergangenen Monat an der von Ihnen gewünschten Lebensweise gehindert, dadurch dass:	0	1	2	3	4	5
1. Schwellungen Ihrer Knöchel, Beine.. auftraten?	0	1	2	3	4	5
2. Sie sich tagsüber hinlegen oder hinsetzen mussten, um auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Sie beim Gehen oder Treppensteigen Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
4. Sie bei der Haus- oder Gartenarbeit Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
5. Sie Schwierigkeiten hatten außer Haus zu gehen?	0	1	2	3	4	5
6. Sie nachts Schwierigkeiten beim Einschlafen hatten?	0	1	2	3	4	5
7. Sie Schwierigkeiten hatten, mit Familie und Freunden Kontakt zu pflegen oder gemeinsam etwas zu unternehmen?	0	1	2	3	4	5
8. Sie Schwierigkeiten hatten, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9. Sie bei Freizeit, Sport und Hobby Schwierigkeiten hatten?	0	1	2	3	4	5
10. Sie in Ihrer Sexualität beeinträchtigt waren?	0	1	2	3	4	5
11. Sie unter Appetitlosigkeit litten?	0	1	2	3	4	5
12. Sie unter Atemnot litten?	0	1	2	3	4	5
13. Sie müde, erschöpft und ohne Energie waren?	0	1	2	3	4	5
14. Sie ins Krankenhaus stationär aufgenommen werden mussten?	0	1	2	3	4	5
15. Sie Geld für medizinische Versorgung bezahlen mussten?	0	1	2	3	4	5
16. Sie unter unerwünschten Wirkungen Ihrer Medikamente litten?	0	1	2	3	4	5
17. Sie sich als Belastung für Ihre Familie und Freunde empfanden?	0	1	2	3	4	5
18. Sie das Gefühl hatten, die Kontrolle über Ihr Leben verloren zu haben?	0	1	2	3	4	5
19. Ihre Herzerkrankung ihnen Sorgen bereitete?	0	1	2	3	4	5
20. Sie Schwierigkeiten hatten, sich zu konzentrieren oder sich an etwas zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21. Sie sich depressiv fühlten?	0	1	2	3	4	5

Gesamtpunktzahl: _____