

Aus der interventionellen Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Führt die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mittels M-TEER und / oder
CMCS zu einer Änderung der kardialen Strukturen?**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Ben Luca Schwidtal
aus Soest

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 11.12.2024

1 Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
2 Einleitung.....	9
2.1 Anatomie der Mitralklappe und der Gefäßversorgung.....	10
2.1.1 Mitralklappensegel.....	10
2.1.2 Klappenannulus.....	12
2.1.3 Chordae tendineae und Papillarmuskeln	12
2.1.4 Linkes Atrium.....	13
2.1.5 Linker Ventrikel.....	14
2.1.6 Gefäßversorgung.....	14
2.1.7 Vorhofflimmern	14
2.2 Epidemiologie.....	15
2.3 Pathogenese	17
2.4 Therapie.....	19
2.4.1 Medikamentöse Therapie	20
2.4.2 Kardiale Resynchronisationstherapie	21
2.4.3 Operative Therapie.....	21
2.4.4 Interventionelle Verfahren.....	22
3 Literaturdiskussion.....	30
4 Ziel und Fragestellung	33
5 Material und Methoden	34
5.1 Patientenauswahl.....	34
5.2 Studiendesign	36
5.3 Präinterventionelle Diagnostik.....	36
5.3.1 Anamnese/Funktionstests	36
5.3.2 Transthorakale Echokardiographie.....	37

5.3.3	Laborwerte.....	38
5.4	Prozeduren.....	39
5.4.1	M-TEER Prozedur	39
5.4.2	M-TEER Implantation	40
5.4.3	CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS)	41
5.4.4	CMCS Implantation.....	45
5.5	Retrospektive Datenerhebung.....	49
5.5.1	Transthorakale Echokardiographie	49
5.5.2	Laborwerte.....	51
5.5.3	Abfrage Sterbezeitpunkt	51
5.6	Statistik.....	51
6	Ergebnisse	52
6.1	Baseline Ergebnisse.....	52
6.2	Ergebnisse TTE-Daten 30 Tage.....	65
6.3	Ergebnisse TTE-Daten 1 Jahr.....	73
6.4	Ergebnisse EKG	82
7	Diskussion	84
7.1	Limitationen	87
8	Zusammenfassung	88
9	Anhang	89
10	Eigenständigkeitserklärung	90
	Danksagung	91
	Literaturverzeichnis	92

Abkürzungsverzeichnis

6MWT: 6-Minute-Walking-Test / 6-Minuten-Geh-Test

ACT: Activated clotting time (aktivierte Koagulationszeit)

ACVB: Aorto-coronary-venous bypass graft (Aorto-koronarer Venenbypass)

AML: Anterior mitral leaflet (anteriores Mitralklappensegel)

ANP: Atriales natriuretisches Peptid

ALPM: Anterolateral/-posteromedial

AP: Anterior-/Posterior

CDS: Clip Delivery System (Katheter zur Clip-Platzierung)

CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®

CRT: Cardiac resynchronisation therapy (Kardiale Resynchronisationstherapie)

CS: Coronary Sinus (Koronarvenensinus)

CW-Doppler: Continuous wave Doppler (kontinuierliche Dopplermessung)

EROA: Effective regurgitant orifice area (Effektive Regurgitationsfläche)

ESC: European Society of Cardiology

F: French

IE: Internationale Einheit

LA: Linkes Atrium

LAO: Left-anterior-Oblique (Stellung des Röntgenempfängers auf schräg-links Stellung)

LogES: Logistischer Euroscore

LV: Linker Ventrikel

LVEDV: Linksventrikuläres-Enddiastolisches-Volumen

LVEF: Linksventrikuläre-Ejektionsfraktion

LVESV: Linksventrikuläres-Endsystolisches-Volumen

LVOT: Linksventrikulärer Ausflusstrakt

MAE: Major-adverse-event (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

MC: MitraClip®

MR: Mitral regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)

M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair (Perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit edge-to-edge)

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

NYHA: New York Heart Association (Klassifizierung der Herzinsuffizienz)

PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)

PISA: Proximal Isovelocity Surface Area (Oberfläche der proximalen Doppler-Grenzgeschwindigkeit)

PML: Posterior mitral leaflet (Posteriores Mitralklappensegel)

PMR: Primäre (ehem. Degenerative) Mitralklappenregurgitation

PW-Doppler: Pulsed wave Doppler (punktuelle Dopplermessung)

RAO: Right-anterior-Oblique (Stellung des Röntgenempfängers auf schräg-rechts Stellung)

RAS: Renin-Angiotensin-System

RCX: Ramus circumflexus

SMR: Sekundäre (ehem. funktionelle) Mitralklappenregurgitation

STEMI: ST-Hebungsinfarkt

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion (Bewegung des TK-Anulus)

TK: Trikuspidalklappe

TEE: Transösophageale Echokardiographie

TTE: Transthorakale Echokardiographie

OMT: Optimale medikamentöse Therapie

VC: Vena contracta

VCM: Vena cardiaca magna

1YFU: 1 Year follow up (Nachkontrolle nach einem Jahr)

2KB: Zweikammerblick

4KB: Vierkammerblick

30dFU: 30 days follow up (Nachkontrolle nach einem Monat)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Carpentier Klassifikation	18
Tabelle 2: Baseline Charakteristika aller Patienten	53
Tabelle 3: Baseline Vorerkrankungen aller Patienten.....	53
Tabelle 4: Baseline Medikamente aller Patienten.....	55
Tabelle 5: Baseline Laborwerte aller Patienten	56
Tabelle 6: Baseline TTE-Daten aller Patienten.....	57
Tabelle 7: Baseline Charakteristika nach Eingriff	59
Tabelle 8: Baseline Laborwerte nach Eingriff	60
Tabelle 9: Baseline Vorerkrankungen nach Eingriff.....	61
Tabelle 10: Baseline Medikamente nach Eingriff.....	62
Tabelle 11: Baseline TTE-Daten nach Eingriff.....	64
Tabelle 12: TTE-Daten M-TEER 30 Tage	66
Tabelle 13: TTE-Daten CMCS 30 Tage	68
Tabelle 14: TTE-Daten COMBO 30 Tage	69
Tabelle 15: TTE-Daten M-TEER 1 Jahr	74
Tabelle 16: TTE-Daten CMCS 1 Jahr.....	75
Tabelle 17: TTE-Daten COMBO 1 Jahr.....	77
Tabelle 18: EKG Sinusrhythmus nach Eingriff 30 Tage und 1 Jahr.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mitralklappensegel.....	11
Abbildung 2: Flussdiagramm Follow-Up.....	35
Abbildung 3:TTE- Live Bilder LA-Volumen	38
Abbildung 4: CARILLON XE2 Implantat	42
Abbildung 5: Anwendungskatheter.....	43
Abbildung 6: Baugruppe CMCS-Handstück	44
Abbildung 7: CMCS-Messkatheter	44
Abbildung 8: CMCS-Größenbestimmung und -Implantation	48
Abbildung 9: CMCS-Implantation schematisch	49
Abbildung 10: Baseline vs. 30 Tage LA Volumen biplan	71
Abbildung 11: Baseline vs. 30 Tage Anulus ALPM	71
Abbildung 12: Baseline vs. 30 Tage Anulus AP	72
Abbildung 13: Baseline vs. 30 Tage Tenting Höhe.....	72
Abbildung 14: Baseline vs. 30 Tage Tenting Fläche	73
Abbildung 16: Baseline vs. 1 Jahr LA Volumen biplan	79
Abbildung 17: Baseline vs. 1 Jahr Anulus ALPM.....	79
Abbildung 18: Baseline vs. 1 Jahr Anulus AP.....	80
Abbildung 19: Baseline vs. 1 Jahr Tenting Höhe.....	80
Abbildung 20: Baseline vs. 1 Jahr Tenting Fläche.....	81
Abbildung 22: Baseline vs. 30 Tage EKG	83
Abbildung 23: Baseline vs. 1 Jahr EKG.....	83

2 Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MR) ist nach der Aortenklappenstenose die häufigste operationsbedürftige Herzklappenerkrankung in den westlichen Industrieländern. Im Durchschnitt tritt die Mitralklappeninsuffizienz bei 1-2% der Gesamtbevölkerung der Industrieländer auf. Bei einem Alter von mehr als 75 Jahren steigt die Inzidenz auf über 10% (1-6). Eingeteilt wird diese in die primäre bzw. degenerative (PMR) und die sekundäre bzw. funktionelle (SMR) (2, 3). Auch gemischte Verlaufsformen sind möglich.

Zur Therapie der MR gibt es verschiedene Optionen: Goldstandard bei der schwerwiegenden MR bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko ist die OP mit Reparatur der Mitralklappe. Ist diese nicht möglich, kann die Klappe auch operativ durch eine Prothese ersetzt werden. Andere Möglichkeiten sind die ausschließlich medikamentöse Therapie, die „watchful-waiting“ Strategie bei symptomloser MR und letztlich ein Transkathetereingriff, welcher bei Patienten mit hohem operativem Risiko angewandt wird (2, 3). Dazu gehören u.a. das Cardioband-System®, das CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS) und das MitraClip® System(7). Zu dem CMCS existieren bisher wenige Studien. Diese zielen größtenteils auf die Durchführbarkeit und Sicherheit ab. Nur eine Studie wurde Placebo-kontrolliert durchgeführt (4, 5, 8-10). Zunächst werden in der vorliegenden Arbeit die anatomischen und strukturellen Grundlagen des Herzens, der Mitralklappeninsuffizienz sowie des Vorhofflimmerns beschrieben. Anschließend wird der aktuelle Stand der Therapie mit den Möglichkeiten der benannten interventionellen Verfahren dargestellt. Die aktuellen Studien werden intensiver beschrieben und auf die hierzu relevanten Variablen betrachtet. Basierend auf diesen Grundlagen werden Hypothesen formuliert. Darauf folgen der Methoden- und Ergebnisteil mit anschließender Diskussion.

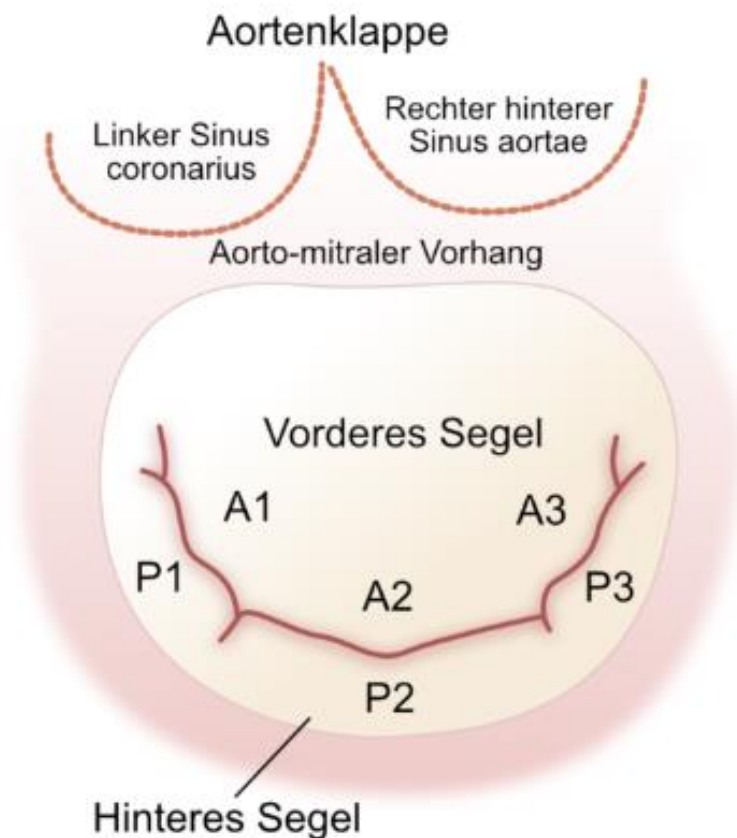
2.1 Anatomie der Mitralklappe und der Gefäßversorgung

Die Mitralklappe ist das Verbindungsstück zwischen dem linken Atrium (LA) und dem linken Ventrikel (LV). Sie besteht aus den Klappensegeln, dem Klappenanulus, den Chordae tendineae und den Papillarmuskeln. Die Mitralklappe ermöglicht den Zufluss des Blutes vom LA in den LV während der Diastole und verhindert den Rückfluss vom LV in den LA während der Systole. Die Mitralklappe bildet mit dem anterioren Segel zusätzlich einen Teil des linksventrikulären Ausflusstraktes. Durch strukturelle (primäre) und / oder funktionelle (sekundäre) Störungen kann es zur Insuffizienz mit Rückfluss kommen; der sogenannten Mitralklappenregurgitation (MR) (11-15).

2.1.1 Mitralklappensegel

Die Mitralklappe ist eine Segelklappe, bestehend aus zwei Segeln, die aus dem Mitralklappenanulus entspringen. Man unterscheidet anteriores und posteriores Segel (siehe Abbildung 1 (16)). Diese sind jeweils unterschiedlich geformt, in ihrer Größe hingegen nahezu identisch (11, 12). Die Segel sind über eine anterolaterale und eine posteromediale Kommissur verbunden (14). Die Segel sind flexibel, dünn und durchscheinend (12). Ihre zusammen gelegte Fläche ist in etwa 2,5-mal größer als die Öffnungsfläche der Klappe. Beim effektiven Klappenschluss während der Systole, entsteht bei einer physiologischen Klappe eine „Überlappungsreserve“ der Segelenden von durchschnittlich 8-10 mm, der sogenannten Koaptationslänge. Diese Überlappung findet bei dem die Koaptation genannten Klappenschluss nicht auf Anulusebene statt, sondern weiter apikal, im linken Ventrikel. Bei der Dilatation des Klappenanulus kann diese „Reserve“ durch Auseinanderziehen der Segel („Tethering“) aufgebraucht werden und es entsteht eine MR (15). Der Klappenschluss wird verbessert durch eine raue, weiche Oberfläche der Segelenden, welche ca. einen Zentimeter messen (17). Beide Segel sind kranial mit dem Klappenanulus verbunden und kaudal über die Chordae tendineae mit den Papillarmuskeln (11-15, 17, 18).

Abbildung 1: Mitralklappensegel



Das anteriore Mitralklappensegel, auch anteromediales Segel (AML, anterior mitral leaflet) genannt, ist schmaler, aber länger (15-18mm) als das posteriore Segel. Es ist an einem Drittel des Klappenanulus' befestigt (12, 14, 18). Durch die Form und Befestigung ist es mobiler (11). Die Befestigung am Klappenanulus ist eine fibröse Verbindung mit der septalen und linken Aortenklappentasche (15). Des Weiteren separiert es den linksventrikulären Einfluss- vom Ausflusstrakt (12).

Das posteriore Segel, auch „murales“ Segel genannt, ragt kürzer in die Klappenöffnung hinein (10-12mm) und ist an zwei Dritteln des Klappendurchmessers befestigt. Dadurch ist es weniger mobil und hat während der Systole eher eine sekundär unterstützende Funktion (11, 14, 18). Durch zwei sog. Indentationen an der freien Kante wird das posteriore Segel in drei Ausbuchtungen (P1, P2, P3) eingeteilt, wovon das mittlere Segment das Größte ist (12, 14, 19). Obwohl das AML keine Indentationen hat wird ebenfalls in drei Segmente eingeteilt um den

gegenüberliegenden Bereichen des PMLs in der Nomenklatur zu entsprechen (M1, M2, M3) (14).

2.1.2 Klappenannulus

Der Mitralklappenannulus ist ein Kidneybohnen-artig geformter Ring mit Erhöhungen an der lateralen und medialen (septalen) Seite. Es ist der Ursprung der beiden Mitralklappensegel. An der posterioren Seite besteht der Annulus vorwiegend aus myokardialem-, an der anterioren dagegen vor allem aus fibrinös- elastischem Gewebe. Zwischen Aortenklappe und Mitralklappe befinden sich Trigonum fibrosum sinistrum (laterale) und dextrum (medial). Zusammen mit der anterioren Seite der Mitralklappe bilden sie den aorto-mitralen Übergang (15, 20). Durch das Trigonum fibrosum dextrum tritt das His-Bündel hindurch (12). Die Vena Cardia Magna (VCM) verläuft vom Trigonum fibrosum dextrum aus entlang des Klappenannulus und mündet in den Koronarvenensinus (CS). Der CS wiederum verläuft entgegen des Uhrzeigersinnes, bis zum aorto-mitralen Übergang und kreuzt zum rechten Vorhof, in den er mündet (13).

2.1.3 Chordae tendineae und Papillarmuskeln

Von den Papillarmuskeln entspringen die Kollagen-haltigen Chordae tendineae, die sich auf einer Länge von 15-20 mm bis zur Fixation an den beiden Mitralklappensegeln verjüngen. Am Ursprung beträgt die Dicke durchschnittlich 0,45mm (21). Die Chordae tendineae werden in primäre (marginale), sekundäre (intermediale) und tertiäre (basale) Fäden unterteilt. Die primären Chordae dienen der Koaptation, und setzen an den Segelenden an. Die sekundären Chordae sind essenziell für die Geometrie der Segel und inserieren in der Mitte der Segel. Die tertiären Chordae dienen ebenfalls der Geometrie des LV im posterioren Bereich. Daher sind sie nur am PML zu finden und verstärken dort den Annulus (13).

Die beiden Papillarmuskeln entspringen im LV, im Übergang zwischen dem apikalen Teil und dem mittleren Drittel aus der ventrikulären Wand (18). Man unterteilt die beiden Muskeln in einen anterolateralen und einen posteromedialen Muskel (12). Im Verlauf spalten sie sich in mehrere Köpfe auf, aus denen die Chordae tendineae entspringen. Der posteromediale Papillarmuskel ist, bedingt durch seine Ein-Gefäß-Versorgung aus dem Ramus Circumflexus oder der Arteria coronaria dextra, anfälliger für Ischämien. Der anteromediale Papillarmuskel wird von einem oder mehreren Ästen des Ramus Circumflexus oder diagonalen Ästen versorgt (15, 22).

Zusammen ermöglichen die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln den effektiven Klappenschluss und verhindern die Insuffizienz während der Systole (23, 24).

2.1.4 Linkes Atrium

Obwohl das linke Atrium anatomisch nicht zum Mitralklappenapparat gehört, spielt es aufgrund der direkten Verbindung zum Mitralklappenannulus und der damit verbundenen Nähe und der Interaktionen mit dem Mitralklappenapparat bei der Betrachtung der MI eine wichtige Rolle. Letztlich führt eine MI aufgrund der Volumenbelastung immer zu einer Dilatation von Anulus und LA. Besonders hervorzuheben ist die atriale Form der sekundären MR, welche erst in jüngster Zeit Beachtung gefunden hat. Diese zeigt ein gehäuftes Auftreten in zusammen mit Vorhofflimmern und / oder HFpEF. Verantwortlich für diese Form von Regurgitation erscheint eine durch das Vorhofflimmer bedingte Dilatation des LA die sekundäre Erweiterung des Anulus, einhergehend mit einer pathologischen Steifigkeit des Anulus und verminderten Beweglichkeit der Mitralklappensegel (25).

Anatomisch ist das Endokard des LA verbunden mit dem posterioren Segel der Mitralklappe. Das anteriore Segel ist nicht mit dem linken Atrium verbunden, sondern ist über den Aorto-Mitralen-Übergang mit der Aortenwurzel verwachsen (11, 24, 26). Die Kontraktion und Relaxation des LA trägt zu einem funktionellen Klappenschluss bei (27).

2.1.5 Linker Ventrikel

Bei Veränderung der Größe oder Form des LV kann die Position und Funktion der Papillarmuskeln erheblich eingeschränkt werden und so ebenfalls die MR beeinflussen(12). Beispielsweise verändert sich der Zugwinkel der Papillarmuskeln bei einer Dilatation ungünstig, wodurch die aufzubringende Kraft der im LV verankerten Papillarmuskeln für den Klappenschluss größer wird, woraus die ventrikuläre sekundäre MR resultieren kann (28).

2.1.6 Gefäßversorgung

Der venöse Abfluss des Herzens kann sehr variabel sein. Anatomisch wiederkehrend ähnlich gestalten sich jedoch die Vena cordis magna (VCM) und der CS. Die VCM beginnt im unteren bis mittleren Drittel des Sulcus interventricularis anterior, weshalb sie auch Vena interventricularis anterior genannt wird (15, 29). Die VCM verläuft im Epikard gegen den Uhrzeigersinn vom Trigonum fibrosum dextrum den Klappenannulus entlang. Dort mündet sie in den CS, der weiter bis zum aorto-mitralen Übergang zieht und anschließend im rechten Vorhof endet.

Die Arteria coronaria sinistra teilt sich nach einem Verlauf von etwa 1cm in den RCX und den Ramus interventricularis anterior auf. Der RCX zieht durch den Sinus coronarius zur Facies diaphragmatica (13, 30). Während des Verlaufes kreuzt er den CS (30), wodurch es zu Komplikationen während der Manipulation/Intervention am CS kommen kann.

2.1.7 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung Europas und stellt eine erhebliche Belastung für Patienten dar. Um das Vorhofflimmern beweisend diagnostizieren zu können, muss diese Herzrhythmusstörung in einem EKG dokumentiert sein. Es handelt sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, welche

durch eine unkoordinierte elektrische Aktivierung des Vorhofs ausgelöst wird mit folglich ineffektiver Vorhofkontraktion. Die Leitlinien zeigen verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten des Vorhofflimmerns. Kurz zusammengefasst sind es neben allgemeinen Risikofaktoren wie dem fortschreitenden Alter, genetischer Vorbelastung, der ethnischen Zugehörigkeit, dem männlichen Geschlecht, dem Lebensstil und verschiedener Vorerkrankungen speziell alle Zustände, die einen Druck auf die Vorhöfe ausüben und deren Dilatation herbeirufen können (31). Hierzu zählen neben einem erhöhten systemischen und / oder pulmonalarteriellen Blutdruck auch Vitien, so wie Stenosen aller Herzklappen aber v.a. auch Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienzen (32).

2.2 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist in Europa nach der Aortenstenose das zweithäufigste, operationsbedürftige Herzklappenvitium (1-3). Trotzdem gibt es nur wenige Studien über die genaue Prävalenz, Inzidenz und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung zur MR. Folgende Studien verschaffen einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung.

Nkomo VT et al. veröffentlichte 2006 im Lancet eine Studie, bei der eine zufällig Populations-basierte Gruppe mit einer größeren Kontrollgruppe verglichen wurde (11.911 vs. 16.501). Bei der populations-basierten Gruppe fanden sich insgesamt 615 moderate bis schwerwiegende Klappenerkrankungen, wovon 449 Patienten eine MR aufwiesen. Die Prävalenz der MR, angepasst an eine US-Population im Jahre 2000, beträgt 1,7%. Die Prävalenz stieg ab dem 75. Lebensjahr sprunghaft an (0,5% 18-44 vs. 9,3% \geq 75) (33).

In der 1999 veröffentlichten Framingham-Studie von Singh JP et al. wurden 3589 Patienten untersucht. Bei 19% der Männer und 19,1% der Frauen im Alter von 26-83 Jahren wurde mindestens eine milde oder schwerwiegendere MR echokardiographisch festgestellt. Ebenfalls stieg mit steigendem Alter der Patienten der Grad der MR (Mild 57 ± 10 Jahre vs. \geq Moderate 62 ± 9 Jahre)(34).

Witte K et al. stellte in seiner REDUCE FMR Studie 2018 fest, dass das 1-Jahres Mortalitätsrisiko der Placebo-randomisierten Gruppe 15,2% betrug (10). In der TITAN

1-Studie von Siminiak T et al. lag die 1-Jahres Mortalität der nicht behandelten Patienten bei 23,5% (5). Diese beiden Studien sind insofern interessant, da nur Patienten mit einer „funktionellen“, das heißt sekundären Mitralklappeninsuffizienz (SMR) eingeschlossen wurden.

Weitere zu nennende Studien die ausschließlich Patienten mit einer SMR inkludierten ist einerseits die 2018 veröffentlichte COAPT Studie von Stone G. W. et al und die ebenfalls 2018 veröffentlichte Mitra-FR Studie von Obadia J. F. et al.

In der MITRA-FR Studie konnte nach einem Jahr, bei Patienten, die eine optimale medikamentöse Therapie allein gegenüber Patienten die dies in Kombination mit einer M-TEER (Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair) Intervention erhielten, kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisierungsrate (OMT; 48,7%, 74 / 152 Patienten vs. M-TEER + OMT; 47,4%, 72 / 152) und der Mortalitätsrate (OMT; 24,3%, 37 / 152 Patienten vs. M-TEER + OMT; 22,4%, 34 / 152 Patienten) festgestellt werden.

Nach zwei Jahren ergab sich weiterhin kein signifikanter Unterschied der Hospitalisierungsrate (OMT; 61,8%, 94 / 152 Patienten vs. M-TEER + OMT; 55,9%, 85 / 152) und der Mortalitätsrate (OMT; 34,2%, 52 / 152 Patienten vs. M-TEER + OMT; 34,9%, 53 / 152 Patienten) (35).

Die COAPT Studie betrachtete hingegen über zwei Jahre eine ebenfalls in OMT und OMT + MTEER aufgeteilte Studienpopulation. Hier stellt sich ein signifikanter Unterschied in der jährlichen Hospitalisierungsrate (OMT; 67,9% vs. OMT + M-TEER; 35,8%: $p \leq 0,001$) sowie der Mortalität innerhalb der 24 Monate (OMT; 46,1% vs. OMT + M-TEER; 29,1%: $p \leq 0,001$) (36).

Nach fünf Jahren betrachtet ergab sich eine jährliche Hospitalisierungsrate in der OMT-Gruppe von 57,2% gegenüber der M-TEER + OMT-Gruppe von 33,1%. Ebenfalls ergab sich ein Unterschied in der Mortalität innerhalb der fünf Jahre. Auf der einen Seite von 67,2% in der OMT-Gruppe und 57,3% in der M-TEER + OMT-Gruppe (37).

In einer weiteren Studie von Grigioni F et al. im Jahr 2001 wurde die Langzeit-Überlebensrate von Patienten nach Myokardinfarkt mit und ohne MR beurteilt. Nach fünf Jahren waren $62 \pm 5\%$ mit MR verstorben, im Gegensatz zu $39 \pm 6\%$ ohne MI (38).

Insgesamt zeigen die Daten, dass die MR vor allem im hohen Alter eine erhöhte Prävalenz hat und das linear zum Alter auch der Grad der MR steigt. Des Weiteren ist die unbehandelte MR mit einer hohen Mortalität verbunden.

2.3 Pathogenese

Die Ursachen der MR werden in die primäre (PMR / degenerativ) und sekundäre (SMR / funktionell) eingeteilt.

Bei der PMR ist die Mitralklappe, oder der Mitralklappenapparat selbst betroffen. Man kann zwischen der kongenitalen, der degenerativen sowie, der rheumatischen PMR unterscheiden (39).

Bei der SMR ist der Klappenapparat intakt (2, 40, 41). Dem unzureichenden Klappenschluss liegen andere Erkrankungen zugrunde. Nach Carpentier kann die SMR entweder als Typ1 oder als Typ3b klassifiziert werden (26, 42). Die FMR entsteht entweder aus nichtischämischen Gründen wie einer Kardiomyopathie, einer Myokarditis oder anderen Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion. Als einzige ischämische Ursache wird die funktionelle Ischämie als eine Ursache der SMR genannt (siehe Tabelle 1: modifiziert nach Nickenig G. „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ (43)).

Tabelle 1: Carpentier Klassifikation

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I ^a	Typ II ^b	Typ IIIa ^c	Typ I ^a / Typ IIIb ^c
Nichtischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z.B. „cleff“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch	-	Rupturierte Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

Abk.: ^aNormale Segelbewegung, ^bexzessive Segelbewegung, ^crestriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole

Da die PMR nicht Teil dieser Arbeit ist, wird sie nicht weiter behandelt. Im Folgenden soll ausschließlich die SMR betrachtet werden.

Der determinierende Faktor für die SMR scheint das LV-Remodeling. Gemeint ist die Veränderung der Geometrie von der ellipsoiden zu einer sphärischen Form des LV. Das Remodeling mit der Veränderung der Geometrie sowie der Zunahme des LV-Volumens geschieht auf histologischer Ebene mit der Hypertrrophie der Myozyten, der Apoptose der Zellen und der Zunahme der Fibrosierung des Gewebes. Dies ist ohne medizinische Intervention ein circulus vitiosus (44, 45).

Obwohl die LV-Dilatation, die sekundäre Dilatation des Anulus und die Dysfunktion der Papillarmuskeln oft als Ursache für eine MR gesehen werden, scheinen dies lediglich verstärkende Faktoren für die Entwicklung einer MR zu sein (46-48). Die Dilatation des LV kann durch die daraus resultierenden Zugkräfte die Kontraktion des

Mitralklappenannulus überwinden und wiederum zu dessen Dilatation führen (11). Durch die unterschiedliche Beschaffenheit des Annulus ist der posteriore Teil vulnerabler für die Dilatation als der aortale Teil (15). Des Weiteren werden die Papillarmuskeln durch die Dilatation des Ventrikels in ihrer Funktion beeinträchtigt. Zum einen verändert sich der optimale Zugwinkel. Zum anderen verschieben sich die Papillarmuskeln weiter nach apikal, wodurch der Klappenschluss ebenfalls erschwert wird (15, 24, 28, 49). Bei der daraus resultierenden Mitralklappendeformation vergrößert sich die Tenting Fläche. Diese Fläche bezeichnet den Bereich zwischen der Mitralklappenebene und den koaptierenden Segeln. Durch zunehmenden Zug an den Segeln („Tethering“) im Rahmen einer SMR nimmt infolge der Klappendeformierung die Tentingfläche zu. Wegen der Volumbelastung durch die MR nimmt das Volumen des LA i.S. einer Dilatation zu (26). Aber auch die LA-Dilatation kann eine MR begünstigen. Durch die bereits erwähnte Verbindung zwischen LA und PML, wird dieses bei einer LA-Dilatation nach postero-inferior disloziert. Durch die Fixation an den Chordae tendineae und dem Zug durch den LA wird die Funktion respektive Koaptation des PMLs erheblich beeinträchtigt (24).

2.4 Therapie

Generell sollte je nach Alter, MR-Grad, Co-Morbiditäten und vorangegangener Therapien für jeden Patienten individuell die Behandlung durch ein interdisziplinäres Heart-Team entschieden werden (2). Zur genaueren Abschätzung des perioperativen Risikos wird im Allgemeinen ein spezieller Algorithmus genutzt. Zu dem Zeitpunkt der Studie war der logistische Euroscore (logES) der Standard an der Uniklinik.

Generell wurden Patienten mit einem erhöhten operativen Risiko eher einer interventionellen Therapie zugeführt. Hier werden die Patienten in der additiven Variante des EuroScores in eine niedrige (0-2 Punkte), eine mittlere (3-5 Punkte) und eine hohe Risiko Gruppe (6-45 Punkte) sortiert. Ab einem Alter von 60 Jahren bekommen die Patienten einen Punkt. Für jede weitere 5 Jahre wird ein zusätzlicher Punkt gewertet (z.B. 75-79 Jahre = 4 Punkte oder 85-89 Jahre = 6 Punkte). Des Weiteren gibt das weibliche Geschlecht einen Punkt und verschiedene Vorerkrankungen zwischen einem (Atemwegserkrankungen) und vier

(Ventrikelseptumruptur) Punkte. Als letztes wird eine LVEF zwischen 30% und 50% mit einem und eine LVEF >30% mit zwei Punkten bewertet. Dies ist die vereinfachte Form der eigentlichen Variante, nämlich des logistischen EuroScore, kurz logES. Hier wird mit den gleichen Variablen das periprozedurale Risiko über eine logistische Regressions Formel errechnet (50).

Für die Therapie der sekundären MR gibt es verschiedene Optionen. Im Gegensatz zur primären MR liegen hierfür aber weniger Daten zur Behandlung vor. Dadurch ergibt sich eine niedrigere evidenzbasierte Leitlinien Empfehlung. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden vorgestellt.

2.4.1 Medikamentöse Therapie

Abhängig von den jeweiligen Kontraindikationen sollte jeder Patient mit ACE-Inhibitoren (ACEI) bzw. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI), Beta-Blockern (β B), Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten (ARB), SGLT2-Inhibitoren und Schleifendiuretika behandelt werden. Weitere Möglichkeiten sind weitere Diuretika, If-Kanalblocker, sGC-Stimulatoren, AT1-Rezeptorantagonisten und eine Kombination aus Hydralazin und Isosorbiddinitrat. Diese Medikamente senken u.a. die linksventrikuläre Nachlast, was einen positiven Effekt auf die MR ausübt, ökonomisieren die Herzarbeit und initiieren zudem das „Reverse-Remodeling“. Dies gilt vor allem für die ACEI und ARNI. Beim „Reverse-Remodeling“ werden zumindest Anteile des abträglichen Remodelings aufgehoben, u.a. kann es zu einer Abnahme der Dilatation des LVs und / oder Las und auch zur Zunahme der Herzleistung kommen. Zur symptomatischen Therapie in Betracht gezogen werden können laut Leitlinien Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) 2021 bei gleichzeitig bestehendem Vorhofflimmern auch Digitalis Glykoside (2, 51, 52).

2.4.2 Kardiale Resynchronisationstherapie

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) kann bei Patienten genutzt werden, welche eine verlängerte QRS-Überleitungszeit aufweisen (>130ms). Durch diese biventrikuläre Stimulation verringert sich bei einigen Patienten die langfristige Mortalitätsrate durch Verbesserung der Herzfunktion sowie durch Umkehren des kardialen Remodeling i.S. eines „Reverse-Remodelings“ (53-55).

2.4.3 Operative Therapie

Die Operative Therapie hat laut Leitlinien, bei gleichzeitig indiziertem Aorto-koronarem Venenbypass (ACVB, aorto-coronary venous bypass graft), den höchsten Empfehlungsgrad. Auch ohne Revaskularisierung ist die OP bei symptomatischen Patienten mit niedrigstem Operationsrisiko zu präferieren, wenn die medikamentöse Therapie ausgeschöpft und die kardiale Resynchronisationstherapie ausgeschlossen ist. Zu beachten ist das individuelle OP-Risiko (2). Operativ gibt es zwei Möglichkeiten: den Austausch oder die Reparatur der Klappe. Da bei der SMR die Klappe selbst intakt ist (2, 40, 41), wird die Reparatur bevorzugt. Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied beim reversen LV-Remodeling oder der 1-Jahres Mortalität (41, 56).

Genutzt wird bei der Reparatur die Anuloplastie, bei der die Koaptation der Segel, durch Verkleinerung des Anulusdurchmessers, verbessert wird (57). Eine weitere Möglichkeit ist die Segelplikation durch die Alfieri-Naht. Dabei wird die freie Kante des Segels an das gegenüberliegende Segel genäht, um die Mitralklappendichtigkeit zu erhöhen. Dabei wird die effektive Mitralklappenöffnung allerdings verkleinert (58). Die beiden interventionellen Verfahren, CMCS und M-TEER, sind an die Anuloplastie (CMCS) respektive die Alfieri-Naht (M-TEER) angelehnt (26, 59, 60).

Subvalvulär gibt es die Möglichkeit der Approximation der Papillarmuskeln an den valvulären Apparat. Diese Therapievariante zeigt gute Ergebnisse. Weiterführende Untersuchungen sind hierzu erforderlich (61).

Steht der Klappenaustausch als Therapie der Wahl fest, wird individuell, je nach Alter, Komorbiditäten und Kontraindikationen zwischen einer mechanischen oder biologischen Mitralklappe entschieden (62).

Obwohl die Mitralkappen-Operation eine Leitlinien-Empfehlung hat, (2) werden viele Patienten, trotz schwerwiegender MR nicht operiert. Ein Grund hierfür ist, dass trotz erfolgreicher Operation die Mortalität der Patienten nicht geringer ist als bei denen, die nicht operiert wurden (63). Aber auch aufgrund des Alters, der Komorbiditäten oder einer zu geringen linksventrikulären-Ejektionsfraktion (LVEF) wird das perioperative Operationsrisiko als zu hoch eingestuft. Bei nur 15% der Patienten in Europa die 80 Jahre oder älter sind wird eine Operation durchgeführt. Im Gegensatz dazu sind es 60% bei den 70-jährigen und jüngeren Patienten (64).

2.4.4 Interventionelle Verfahren

Viele Patienten können aufgrund von Kontraindikationen nicht operativ behandelt werden. Bei einem Teil dieser Patienten mit schwerwiegender symptomatischer MR, kann ein interventionelles Verfahren in Betracht gezogen werden (2, 52). Wie in den aktuellen Leitlinien empfohlen, sollen zwei Verfahren näher betrachtet werden. Auf der einen Seite das M-TEER-Verfahren zur Segelplikation und auf der anderen Seite die indirekte Anuloplastie mittels des CMCS-Verfahrens. Im nächsten Abschnitt sollen diese beiden Verfahren weiter erläutert und der aktuelle Stand der Literatur geschildert werden.

2.4.4.1 Transcatheter Edge-to-Edge der Mitralklappe (M-TEER)

Das M-TEER-Verfahren ist angelehnt an die Alfieri-Naht und erzeugt eine doppelte Öffnung der Mitralklappe, durch Koaptation der beiden Segelklappen (Edge-to-Edge) (26, 60, 65). Um die korrekte Koaptation der Segelklappen zu erreichen bei diesem interventionellen Verfahren wird mittels intraprozeduralen TEE-Aufnahmen die Live-Position des Devices in Bezug zu den Segelklappen dargestellt und beurteilt. Dies wird „TEE-Guidance“ genannt. Verschiedene Protokolle, zu verschiedenen System sind von Hahn R. T. et al. 2019 veröffentlicht worden (66). Das System wird bei der SMR meist mittig in dem Segment 2 platziert, um den größten Effekt auf die pathologische Segelzügelung auszuüben und die Koaptation verbessern zu können. (26, 65, 67, 68) (60, 67, 68). Bereits 2008 erhielt das System das CE-Kennzeichen und Stand 2023 wurden bereits über 150.000 Patienten damit behandelt (7, 69). Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der wichtigsten Studien dargestellt. Der genaue Ablauf der Implantation wird in einem weiteren Abschnitt behandelt.

In der EVEREST I Studie von Feldman T et al. 2009 wurde die Durchführbarkeit und Sicherheit des MitraClip-Systems untersucht. Von 107 Studienteilnehmern wurde bei 96 Patienten die Clip Implantation erfolgreich durchgeführt. 10% (11 von 107) der Patienten erhielten keinen Clip. Davon 7% (8 von 107) aufgrund keiner oder einer zu geringe MR-Reduktion und 3% (3 von 107) aufgrund von Komplikationen bei der transseptalen Punktion. Es gab keinen periprozeduralen Todesfall. 9,1% (10 von 107) der Intention-to-treat Gruppe erlitten ein Major-adverse-event (MAE) nach 30 Tagen. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt bestand aus der „Freiheit vom Tod in der per-protocol Gruppe“, der „Freiheit von einer MR ≥ 2 “ und der „Freiheit von einer OP aufgrund einer valvulären Dysfunktion“. Diesen Endpunkt erreichten 66% der per-protocol Patienten. Vor Beginn der Studie waren 45% (29 von 65) der Patienten in der NYHA Klasse I/II und 55% (36 von 65) in Klasse III/IV eingruppiert. Nach 12 Monaten befanden sich 92% (60 von 65) in Klasse I/II und 8% (5 von 65) in Klasse III/IV. 75 von 107 Patienten benötigten nach einem Median Follow-Up von 680 Tagen kein weiteres Verfahren (67).

Ziel der EVEREST II High Risk Studie von Glower DD et al. war es, das Outcome bei Hochrisiko-Patienten nach 12 Monaten darzustellen. Von 351 Patienten erhielten 336 Patienten mindestens einen MitraClip. Es gab keinen periprozeduralen Todesfall. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 17 Patienten. Ein Patient verstarb aufgrund

einer OP-Komplikation bei der transeptalen Punktion (Perikardtamponade). Innerhalb von 12 Monaten erlitten 132 von 351 Patienten ein MAE, wovon 79 Patienten eine Bluttransfusion von ≥ 2 Einheiten benötigten. Die Bluttransfusionen ausgenommen, waren es 98 Patienten, die ein MAE erlitten (27,9%). 11 Patienten hatten eine MitraClip bedingte Komplikation innerhalb von 30 Tagen und 7 Patienten danach. Der MR-Grad sowie die NYHA-Klasse verbesserten sich im Laufe von 12 Monaten (MR-Grad ≤ 2 ; 14,2% vs. 83,6%; NYHA-Klasse III/IV; 82,1% vs. 17,1%). In dieser Studie wurden vorw (68).

In einer 2015 veröffentlichten randomisierten-klinischen Studie von Feldman T et al. (5-Years Results of EVEREST II) wurde das klinische Outcome und die Beständigkeit der Patienten aus der EVEREST II Studie mit der von randomisierten Patienten, die konventionell operiert wurden, verglichen. 210 Patienten wurden in die Analyse inkludiert (154 MitraClip-Patienten vs. 56 OP-Patienten).

Nach 5 Jahren hatten 64,3 % der M-TEER Gruppe einen der Endpunkte erreicht. Im Vergleich hierzu waren es 44,2% ($p = 0,01$) in der Referenz-Gruppe. Der Treiber dieses Unterschiedes vor allem auf Grund der Endpunkte MR-Grad 3+ bis 4+ (12,3 % vs. 1,8 %; $p = 0,02$) und einer notwendigen konventionellen OP (27,9 % vs. 8,9 %; $p = 0,03$). 78% der konventionell durchgeführten Ops in der M-TEER Kohorte wurde in den ersten 6 Monaten registriert. In der anschließenden Zeit war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich eines MR-Grades 3+ bis 4+ und einer notwendigen OP vergleichbar. Trotz der besseren MR-Reduktion befanden sich nach 6 Monaten von den konventionell operierten Patienten mehr in der NYHA-Klassifizierung III/IV als bei der MitraClip-Gruppe (7,5% vs. 1%). Nach 5 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied mehr (8,6% vs. 2,5%). Insgesamt konnte kein statistischer Unterschied bei der Mortalität nach 5 Jahren zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,36$). Somit ließ sich aufzeigen, dass trotz der initial erhöhten OP-Rate in der M-TEER Gruppe, im Zeitraum zwischen einem und 5 Jahren eine vergleichbar niedrige OP-Rate und eine beständige MR-Reduktion in beiden Gruppen erreicht wurde. Im Gegensatz zur 12-monatigen Auswertung von Glower et al. wurden in dieser Studie vornehmlich Patienten mit einer PMR inkludiert (73% M-TEER und 77,5% OP). In Subgruppen unterteilt ergab die Ätiologie der MR einen statistischen Unterschied. Eine FMR im Gegensatz zur PMR ergab einen negativen Vorhersagewert bezüglich des fünf Jahres-Überleben ($p \leq 0,001$), zusätzlich zu anderen Aspekten wie ein höheres Alter, Diabetes mellitus oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (60).

In den bisher angeführten Studien litt ein Großteil der Patienten an einer PMR. Im Gegenteil hierzu lässt sich die ACCESS-EU Studie 2013 von Maisano F et al anführen. Hier waren es 77,1 % SMR vs. 22,9 % PMR. Die Patienten waren dabei im Schnitt höheren Alters (45,1% über 75 Jahre), hatten eine schlechte Herzfunktion (NYHA-Klasse III/IV 84,9%) und einen hohen MI-Grad (97,7% MI-Grad ≥ 3). Von 567 Patienten erhielten 99,6% einen MitraClip. Nur bei 2 Patienten war die Intervention nicht erfolgreich. Trotz eines logistischen EuroScores von durchschnittlich $23 \pm 18,3$ gab es keinen Patienten, der intraprozedural oder direkt post-operativ verstarb, einen Schlaganfall oder ein Lungenversagen erlitt. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 3,4% (19 von 567) der Patienten, nach 12 Monaten waren es 17,3% (98 von 567). Vor der Intervention hatten 97,7% (554 von 567) der Patienten einen MI-Grad von ≥ 3 , nach einem Jahr waren es 21,1% (69 von 327). 30,6% (100 von 327) der Patienten hatten nach 12 Monaten einen MI-Grad von 0 oder 1, vor der Intervention waren es 0%. 15,1% hatten vor der Intervention eine NYHA-Klassifizierung von I/II, nach 12 Monaten waren es 74,1% (245 von 343). Der 6-Minuten-Geh-Test (6-Minute-Walking-Test; 6MWT) verbesserte sich von anfangs $274,7m \pm 118,7m$ auf $334,2m \pm 127,9m$ nach 12 Monaten (216 Patienten verfügbar) (69).

2018 wurde die randomisierte MITRA-FR Studie von Obadia JF et al. veröffentlicht. In dieser Studie wurden Patienten mit einer schweren sekundären MR entweder mit einem MitraClip plus medikamentöser Therapie oder nur medikamentös behandelt (152 vs. 152). Bei 144 Patienten wurde eine Implantation geplant, mit einer Erfolgsquote von 95,8%. 21 von 144 hatten periprozedurale Komplikationen. Es gab keinen periprozeduralen Todesfall. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt nach einem Jahr bestand aus; Todesfall aus jedwedem Grund und/oder Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Implantationsgruppe 54,6% vs. 51,3% Kontrollgruppe). Echokardiographisch zeigte sich bei 76,4% der Patienten aus der Implantationsgruppe eine MI von 0-1 (70).

Ebenfalls 2018 wurde die randomisierte COAPT Studie von Stone GW et al. veröffentlicht. 614 Patienten mit einer sekundären MR von ≥ 3 , die maximal medikamentös therapiert waren und wenn nötig eine CRT erhalten hatten, wurden in eine Interventionsgruppe für M-TEER und eine Kontrollgruppe randomisiert. Beide Gruppen erhielten die leitliniengerechte medikamentöse Therapie weiter. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt (Krankenhauseinweisung aus jedwedem Grund nach 24

Monaten) wurde als Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr angegeben. In der Interventionsgruppe waren 35,8% versus 67,9% in der Kontrollgruppe betroffen. Der primäre Sicherheits-Endpunkt wurde deklariert als die „Freiheit von Device-assoziierten Komplikationen nach einem Jahr“. Als Ziel waren 88% gesetzt, erreicht wurden 96,6%. Es zeigten sich nach einem Jahr signifikante Unterschiede der Todesfälle aus jedwedem Grund (80 von 302 Patienten [M-TEER] vs. 121 von 312 Patienten [Kontroll-Gruppe]), bei einer MR von ≤ 2 (199 von 210 Patienten [M-TEER] vs. 82 von 175 Patienten [Kontroll-Gruppe]) und in der NYHA-Klasse I/II (171 von 237 Patienten [M-TEER] vs. 115 von 232 Patienten [Kontroll-Gruppe]). Im 6MWT verschlechterten sich beide Gruppen, jedoch gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($-2,2\text{m} \pm 9,1\text{m}$ [M-TEER] vs. $-60,2\text{m} \pm 9\text{m}$ [Kontroll-Gruppe]). In allen genannten Punkten war die Interventionsgruppe signifikant überlegen (36).

Laut aktuellen Leitlinien sollte das MitraClip-System von dem interdisziplinären Heart-Team nur in Betracht gezogen werden, wenn keine Revaskularisierung oder Resynchronisationstherapie indiziert, die medikamentöse Therapie ausgereizt ist, die Patienten trotzdem symptomatisch bleiben und ein hohes OP-Risiko besteht (ESC-Leitlinienempfehlung IIA Evidenzgrad B) (2, 52).

2.4.4.2 CARILLON Mitral Contour System (CMCS)[®]

Das von Cardiac Dimensions[®], Inc. Entwickelte CARILLON[®] Mitral Contour System[®] (CMCS) ist eine spangenartige, perkutane Anuloplastie Vorrichtung, die im CS platziert und durch zwei Anker gesichert wird. Durch die anatomische Nähe zum Mitralklappenannulus wird dessen Durchmesser durch Zug am CMCS indirekt verringert. Aufgrund der geringen Entfernung des CS zum RCX muss auf eine etwaige Komprimierung bzw. Einschnürung dessen geachtet werden (5, 9). CMCS und M-TEER sind die einzigen Transkathetersysteme zur Behandlung der MR, die in den aktuellen Leitlinien Erwähnung finden (52, 71).

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der wichtigsten Studien dargestellt. Der genaue Ablauf der Implantation wird in einem weiteren Abschnitt behandelt.

In der nicht-verblindeten, prospektiven, multizentrischen AMADEUS Studie von Schofer J et al. (2012) sollten 48 Patienten das CMCS erhalten, um primär die Sicherheit der Prozedur zu evaluieren. Sekundär wurden die langfristige Sicherheit und die MR-Reduktion erfasst. Bei den 18 nicht implantierten Patienten waren die Gründe größtenteils eine nicht ausreichende MR-Reduktion oder eine RCX-Komprimierung (10 von 18). Bei 5 Patienten wurde die Implantation aufgrund von Screening-Fehlern nicht durchgeführt. Die ersten vier Patienten erhielten die erste Version des CMCS (Original Carillon) mit einer 25% Erfolgsquote (1 von 4). In den folgenden Implantationen wurde die verbesserte Version (Carillon XE) mit einer Erfolgsquote von 74% (29 von 39) verwendet. Die Probanden waren im Schnitt 64 Jahre alt, männlich (87%), wiesen die NYHA-Klasse III oder IV (80%; 24 von 30) und einen MR-Grad von $3 \pm 0,6$ auf. Sie erreichten im 6MWD durchschnittlich $307\text{m} \pm 87\text{m}$. 6 der Patienten erlitten insgesamt 7 MAE innerhalb der ersten 30 Tage. Eine Patientin verstarb 22 Tage nach der Prozedur auf Grund eines Multiorganversagens ohne Zusammenhang mit dem CMCS. Die MR wurde durchschnittlich um 23% reduziert, ohne eine Veränderung der LVEF hervorzurufen (24 Patienten mit Baseline und 6 Monats FollowUp). Der Anteil der Patienten in der NYHA-Klasse I/II stieg von 20% auf 88% nach 6 Monaten. Die durchschnittliche NYHA-Klasse konnte von 2,9 auf 1,8 gesenkt werden. Der 6MWD verbesserte sich innerhalb von 6 Monaten von $307\text{m} \pm 87\text{m}$ auf $407\text{m} \pm 137\text{m}$. Die jährliche Mortalitätsrate wurde für die Patienten der AMADEUS Studie nach dem Seattle Heart Failure Model anhand der Baseline-Daten berechnet und betrug 10%. Mit den erhobenen Daten nach 6 Monaten wurde jedoch eine jährliche Mortalitätsrate von 7% errechnet (9, 72). Bei den verbliebenen 20 Patienten wurden zusätzliche echokardiografische Messwerte erhoben. Diese zeigten, dass der MR-Grad ($3 \pm 0,6$ vs $2 \pm 0,8$), die Vena Contracta (VC) ($0,69\text{cm} \pm 0,29\text{cm}$ vs. $0,46\text{cm} \pm 0,26\text{cm}$), die Effective regurgitant orifice area (EROA) ($0,33\text{cm}^2 \pm 0,29\text{cm}^2$ vs. $0,19\text{cm}^2 \pm 0,08\text{cm}^2$), das Insuffizienz-Volumen ($40\text{ml} \pm 20\text{ml}$ vs. $24\text{ml} \pm 11\text{ml}$) und die MR Jet Area/LA-Area (MRJA/LAA) ($45\% \pm 13\%$ vs. $32\% \pm 12\%$) direkt nach der Implantation reduziert wurden (72).

Tomasz Siminiak veröffentlichte 2012 die TITAN I Studie in der Sicherheit und Effektivität, sowie der langfristige Benefit evaluiert wurden. 53 Patienten wurden in retrospektiv zwei Gruppen eingeteilt; bei der ersten Gruppe wurde das CMCS wie geplant implantiert, während die zweite Gruppe alljene Patienten umfasste, bei denen die Implantation abgebrochen wurde (36 vs. 17). Bei den nicht-implantierten Patienten

waren die Gründe eine transiente Komprimierung der Koronararterien (8 von 17) oder eine nicht ausreichende MR-Reduktion (9 von 17). In der Baseline gab es zwischen der ersten und zweiten Gruppe präprozedural keine signifikanten Unterschiede. Periprozedural verstarb ein Patient aufgrund eines Kontrastmittel-induziertem Nierenversagens. Dieser Patient gehörte der nicht-implantierten Gruppe an. Ansonsten gab es kein MAE innerhalb der ersten 30 Tage (1,9%; 1 von 53). Innerhalb von 12 Monaten starben 12 von 53 Patienten, 8 in der implantierten Gruppe und 4 in der nicht-implantierten Gruppe (22,2% vs. 23,5%). Zusätzlich wurden in jeder Gruppe jeweils 2 Myokardinfarkte registriert, jedoch ohne Korrelation mit dem CMCS selbst. Bei 9 Patienten wurde in der Kontroll-Fluoroskopie ein Bruch des proximalen Ankers festgestellt, jedoch ohne dass dabei eine Korrelation zu einem MAE bestand. Bei einem Patienten verschlechterte sich die MR. Die echokardiographisch gewonnen Messwerte verbesserten sich in der Therapiegruppe signifikant nach 6 Monaten und auch nach 12 Monaten blieben die Messwerte signifikant besser [EROA in cm² (0,23 ± 0,07 vs. 0,15 ± 0,1 vs. 0,12 ± 0,08); Insuffizienz Volumen in ml (34 ± 10 vs. 20 ± 13 vs. 17 ± 12); VC in cm (0,67 ± 0,13 vs. 0,45 ± 0,35 vs. 0,43 ± 0,26); MRJA/LAA in % (49 ± 9 vs. 33 ± 15 vs. 30 ± 16); LVEF in % (29 ± 7 vs. 31 ± 8 vs. 33 ± 8)]. Der 6MWD verbesserte sich in der Interventionsgruppe von 302,5m ± 75m auf 429,9m ± 209m nach 6 Monaten bzw. 406m ± 180m nach 12 Monaten. Wohingegen sich in der Gruppe ohne Intervention kein signifikanter Unterschied feststellen ließ (337,9m ± 83m vs. 348,1m ± 138m nach 12 Monaten). Die NYHA-Klasse verbesserte sich wiederum in Interventionsgruppe von 3,1 ± 0,23 vor der Prozedur auf 2,1 ± 0,64 nach 12 Monaten (5).

Im Jahr 2016 wurden die Ergebnisse der TITAN II Studie von Lipiecki J et al. veröffentlicht. In dieser Studie ging es um die Wirksamkeit und die Sicherheit des CMCS, vor allem bezüglich der Bruchsicherheit. Anwendung fand das weiterentwickelte mXE2 System. Bei 6 von 36 Patienten war die Implantation aufgrund von RCX-Komprimierungen nicht erfolgreich. Es gab keinen prozedur-bezogenen Todesfall nach 17 Tagen (MAE; 1 von 36; 2,8%). Außerdem ergab sich bei dem weiterentwickelten System kein Ermüdungsbruch am CMCS. Nach 12 Monaten waren 23% der Patienten verstorben (7 von 30), jedoch stand kein Todesfall in Zusammenhang mit dem CMCS. Die NYHA-Klassifikation verbesserte sich innerhalb von einem Jahr bei 77,3% der Patienten um mindestens eine Klasse. Des Weiteren verlängerte sich die Laufstrecke beim 6MWD um durchschnittlich 78m in 12 Monaten

(294,1m ± 83m vs. 381,6m ± 130m. Vor der Prozedur hatten 64% der Patienten die NYHA-Klasse III/IV, nach 12 Monaten waren es noch 25%. Zur Baseline wiesen 46% der Patienten eine MR Grad 3-4 auf, im Gegensatz zu 25% nach einem Jahr. Ebenso zeigte sich nach einem Jahr der in AP gemessene Mitralklappenannulus um 15% signifikant reduziert (4).

Die REDUCE-FMR Studie war die erste doppelt-verblindete randomisierte klinische Studie zur transkatheter Mitralklappenreperatur. 120 Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert (CMCS vs. Kontrolle). Bei 73 von 87 Patienten (84%) war die Implantation erfolgreich. Der Hauptgrund, der nicht gelungenen Implantationsversuche war die Komprimierung von Koronararterien (8 von 14 nicht-implantierten). Im Durchschnitt wiesen mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen eine NYHA-Klassifizierung von III/IV auf (52,9% CMCS vs. 51,5% Kontrolle). Insgesamt waren die Patienten weniger morbide als in den vorangegangenen Studien. Innerhalb von 30 Tagen sind zwei Patienten der Implantationsgruppe gestorben. Ein Tod wurde als „möglicherweise“ Prozedur-bezogen gewertet („Clinical Endpoints Committee“). Nach einem Jahr hatten 16,1% (14 von 87) der CMCS-Patienten ein MAE. Bei der Kontrollgruppe waren es 18,2% (6 von 33). Die Veränderung des Regurgitationsvolumens nach einem Jahr war der primäre Endpunkt. In der Kontrollgruppe vergrößerte sich dieses durchschnittlich um 3,3ml. In der CMCS-Gruppe verringerte es sich um durchschnittlich 7,1ml. Die Kontrollgruppe verschlechterte sich von 38,1ml auf 42,3ml, wohingegen die CMCS-Gruppe sich von 40,4ml auf 31,7ml verbesserte. Als sekundärer Endpunkt zeigte sich nach einem Jahr eine signifikante Reduktion des LVEDV der CMCS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (-10.4 ml vs. 6.5ml; p = 0.03). Derselbe Effekt zeigte sich beim LVESV (-6.2 ml vs. 6.1ml; p = 0.04). Beides sind Hinweise auf ein „Reverse-Remodeling“ des linken Ventrikels (10).

In keiner der vier CMCS-Studien wurde die Fläche/Volumen des LA vor und nach der Prozedur evaluiert (4, 5, 9, 10).

2.4.4.3 Weitere transkatheter Verfahren zur Mitralklappentherapie

Es existieren einige weitere interventionelle Verfahren. Zunächst zu nennen sind die direkten Annuloplastieverfahren von Cardioband, das Mitralign Percutaneous Annuloplasty System, Millipede und AccuCinch. Das NeoChord-Verfahren adressiert die PMR. Das PASCAL ist eine Alternative zum MitraClip zur M-TEER Segeltherapie (7).

3 Literaturdiskussion

Die vorgestellten Mitra-Clip Studien zeigen, dass das Verfahren als sicher einzustufen ist. Nach der neuesten ESC-Guideline 2021 zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen ist es bei schwerkranken Patienten eine valide Therapieoption. In den Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz von 2021 wird ebenso die indirekte Anuloplastie mittels des CMCS als ein vielversprechendes Verfahren erwähnt, bei dem allerdings noch keine ausreichende Anzahl an Studien durchgeführt wurde (52).

Ebenso wie die M-TEER-Studien zeigen auch die oben angeführten CMCS-Studien die Sicherheit und Durchführbarkeit des Verfahrens. Speziell das Risiko bei der transseptalen Punktion besteht aufgrund des anderen Zugangsweges nicht. Des Weiteren zeigen die Daten meist die Verbesserung von funktionellen Parametern, z.B. in der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität. Zusätzlich zeigen sich strukturelle Verbesserung: z.B. eine Reduktion des Mitralklappenannulus in AP gemessen, des Grades der und des Remodelings des linken Ventrikels (4, 5, 9).

Bislang beziehen sich die meisten Studien auf die NYHA-Klassifizierung, den 6-Minuten-Geh-Test, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder das BNP. Strukturelle echokardiographische Daten wie das links atriale Volumen, der Mitralklappenannulus gemessen in allen Ebenen, oder das Tenting der Mitralklappe wurden nicht erfasst. Dabei zeigt sich in der aktuellen Literatur das eine Tenting Area $> 2,5 \text{ cm}^2$ mit einer

ungünstigeren Prognose hinsichtlich des Rekonstruktionserfolgs der Mitralklappe assoziiert ist (73). In einer der angeführten Studien (EVEREST I) wird der Mitralklappenannulus in AP gemessen, in Bezug zur Baseline und im 1-Jahres Follow-up. Diese Studie ist jedoch eine Single-Center Studie und muss im Vergleich zu anderen multizentrischen Studien vor dem Hintergrund und den Begebenheiten der Institution gesehen werden.

Von Rottländer et al. wurde im Jahr 2022 eine Studie veröffentlicht, in welcher erstmalig M-TEER (20 Patienten) mit CMCS (21 Patienten) verglichen wurde. Dazu wurden retrospektiv, nicht randomisiert die Patienten im drei Monats-Follow-Up und im ein Jahres-Follow-Up untersucht. Es ergaben sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Reduktion der NYHA-Klassifizierung nach drei Monaten (M-TEER; NYHA III/IV, 80.0% vs. 42.0%; CMCS; NYHA III/IV, 84.0% vs 32.0%) und darauffolgend konstant nach einem Jahr. In den echokardiographischen Daten ergab sich jedoch erstens eine größere Reduktion der Vena contracta mittels M-TEER im Vergleich zu CMCS (M-TEER vs. CMCS; drei Monate $-65,8 \pm 31,2\%$ vs. $-33,9 \pm 17,5\%$; ein Jahr $-50,8 \pm 27,9\%$ vs. $-23,9 \pm 17,0\%$; $p < 0,05$) und zweitens eine geringere SMR-Klassifikation im Follow-Up (Drei Monate; [M-TEER: $62,5 \pm 17,3\%$, CMCS: $20,0 \pm 19,9\%$; $p < 0,05$]; ein Jahr; [M-TEER: $54,6 \pm 17,8\%$, CMCS: $19,4 \pm 18,4\%$; $p < 0,05$]). Auch wurde in dieser Studie das links atriale Vorhofvolumen betrachtet. Es ergab sich im Zeitraum von einem Jahr eine signifikante Veränderung im Vergleich der beiden Gruppen (LA Volumen: M-TEER: $+9,6 \pm 25,1\%$, CMCS: $-12,3 \pm 12,7\%$; $p < 0,05$). Auch konnte festgestellt werden, dass sich in der CMCS-Gruppe eine signifikante Reduktion der Anulusweite nach drei Monaten und nach einem Jahr (Baseline: $4,2 \pm 0,1$, Drei-Monats-Follow-up: $3,82 \pm 0,53$ cm, Ein-Jahres-Follow-up: $3,85 \pm 0,36$ cm; $p < 0,05$) ergab (74). Allerdings wurde in dieser Studie nur in einer Ebene gemessen und zudem wurde nicht beschrieben, in welcher. Es könnte angenommen werden, dass arbiträr der apikale 4-Kammerblick hierfür genutzt wurde. Allerdings ist diese Messung fehleranfällig. Zum einen wird der Anulus schräg getroffen, was Fehlmessungen per se begünstigt. Zudem ist der Anulus, wie eingangs beschrieben, eine komplexe „sattelförmige“ dreidimensionale Struktur. Um ein genaueres Bild über die Dimensionen des Anulus zu erfahren, erscheint zumindest die Messung zweier Ebenen erforderlich, günstigsterweise derer, die den längsten (von anterolateral nach posteromedial, ALPM) und den kürzesten Diameter (von anterior nach posterior, AP) abbilden

Zusätzlich zu den speziellen CMCS- und M-TEER-Studien zeigen weitere Studien, dass Veränderungen der geometrischen Struktur und der hämodynamischen Struktur des linken Vorhofes, auch links atriales Remodeling genannt, durch Stress unterschiedlicher Genese, welcher auf den linken Vorhof einwirkt, hervorgerufen werden kann. So z.B. atriale Arrhythmien, eine Deformierung des Mitralklappenannulus oder eine Klappen-Dysfunktion (75). Beeinflusst wird dies des Weiteren durch das RAS-System, das BNP, das atriale natriuretische Peptid (ANP) und einen erhöhten links atrialen Druck (76). Daraus resultiert eine atriale Kardiomyopathie. Diese ist als links atriales Remodeling mit einem erhöhtem Risiko für kardiovasculäre Ereignisse verbunden (77). Dies zeigt die Bedeutung der Erfassung des Vorhofflimmerns sowie verschiedener Messparameter zur Beurteilung des Mitralklappenannulus.

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und des Ortes der Implantation schließt das CMCS als einen Vorteil weitere Mitralklappeprozeduren nicht aus (52) Bei insgesamt über 1000 erfolgreich implantierten CMCS-Systemen Stand 2019, gibt es einen deutlichen Hinweis auf den Bedarf an weiteren Studien (78, 79). Aktuellere Zahlen liegen weder offen zugänglich vor noch auf Nachfrage beim Unternehmen.

Aktuell geht keine der bisherigen Studien die zu den beiden Verfahren veröffentlicht wurde auf den Zusammenhang zwischen einer Dilatation des linken Vorhofes beim älteren Patienten und der Assoziation mit dem dadurch erhöhten Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken ein bzw. über eine mögliche Reduktion von Vorhofflimmern auf Grund eines atrialen Remodeling bei den Patienten nach indirekter Anuloplastie ein (32).

4 Ziel und Fragestellung

Wie in der Einleitung dargestellt ist die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ein globales Problem gerade bei älteren Menschen (1, 33). Dies auch vor dem Hintergrund einer älter werdenden Gesellschaft. Zur Therapie gibt es verschiedene operative Möglichkeiten (61, 62). In den europäischen Leitlinien werden jedoch kaum interventionelle Verfahren aufgeführt (2, 52).

Hinsichtlich des CMCS zielen die Studien, die bisher durchgeführt wurden, auf die Durchführbarkeit und die Sicherheit des Systems ab. Des Weiteren auf eine Verbesserung des klinischen Outcomes oder linksventrikuläre Parameter. Es gibt jedoch keine Studie, die das CMCS mit anderen interventionellen Verfahren vergleicht. Zudem wird in den Studien mehr auf funktionelle Veränderungen geachtet als auf strukturelle. Vor dem Hintergrund dieser Problematik hat die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen:

1. Das Carillon® Mitral Contour System führt langfristig zu einer signifikanten **Reduktion der Vorhofdilatation**.
2. Das Carillon® Mitral Contour System reduziert signifikant postprozedural die **Mitralklappendeformation**, gemessen als Tenting-Höhe und -Fläche.
3. Das Carillon® Mitral Contour System führt postinterventionell zu einer signifikanten Reduktion des **Mitralklappenannulus** in AP und ALPM gemessen.
4. Das Carillon® Mitral Contour System führt zu einem strukturellen **Reverse-Remodeling des linken und rechten Ventrikels**.
5. Das Carillon® Mitral Contour System verringert durch ein links atriales Remodeling postprozedural das **Auftreten von Vorhofflimmern** bei Patienten, die an Vorhofflimmern erkrankt sind.

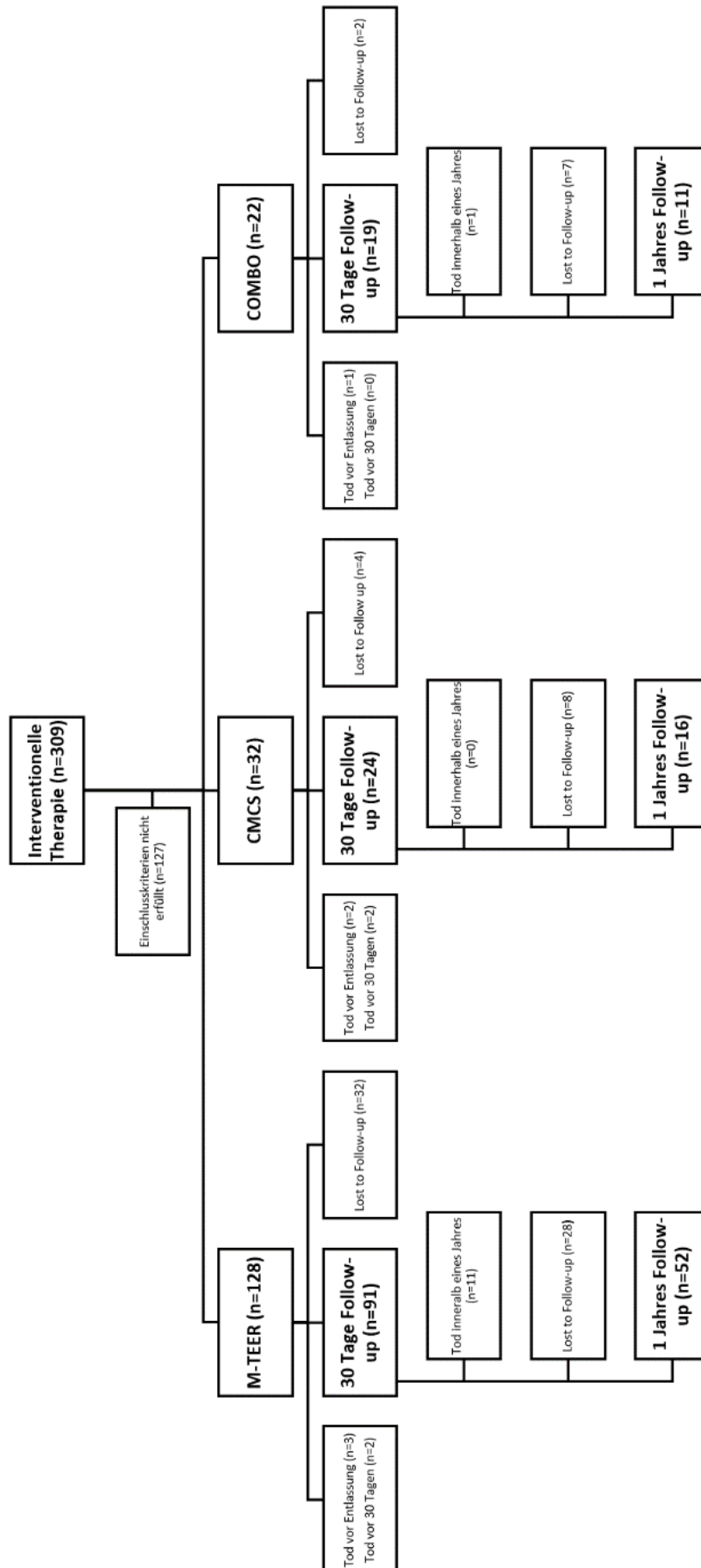
5 Material und Methoden

5.1 Patientenauswahl

Wir evaluierten die Daten aller Patienten, die mit dem CMCS im Zeitraum von März 2014 bis April 2018 an der Uniklinik Mainz behandelt wurden. Hierbei wurde sowohl diejenigen Patienten berücksichtigt, die alleine mit CMCS behandelt wurden (CMCS), wie auch diejenigen, die zusätzlich eine M-TEER-Implantation erfuhren (COMBO). Demgegenüber wurden weitere Patienten, bei denen im selben Zeitraum die MR mittels alleiniger M-TEER behandelt wurden, anhand des LogES gematched (M-TEER).

Insgesamt wurden 309 mögliche Patienten interventionell therapiert, wovon 127 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Aussortiert wurden z.B. alle Patienten mit einer LVEF >50%. 32 Patienten mit einer CMCS-Monotherapie, 22 Patienten mit einer Kombinationstherapie und 128 mit einer M-TEER-Monotherapie wurden in unsere Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Flussdiagramm Follow-Up



5.2 Studiendesign

Die Studie war retrospektiv, nicht-randomisiert, nicht-verblindet und unizentral. Beide Patientengruppen wurden identisch vor- und nachuntersucht, jeweils einmal präinterventionell und zweimal postinterventionell (30 Tage bzw. nach einem Jahr).

Die Interventionen und Nachsorgeuntersuchungen wurden ausschließlich in der Uniklinik Mainz durchgeführt. Vor der Intervention wurden alle Patienten von dem interdisziplinären Heart-Team untersucht und besprochen. Alle Patienten waren mit einer leitliniengerechten Herzinsuffizienz Medikation therapiert. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die aufgrund der Heart-Team Empfehlung nicht dem operativen Verfahren zugeführt wurden. Die eingeschlossenen CMCS-Prozeduren wurden alle zwischen Juni 2014 und April 2018 durchgeführt. Aufgrund des ermittelten logES wurden dementsprechend übereinstimmende M-TEER-Patienten aus dem Archiv gesucht gematched (M-TEER n=128 vs. CMCS n=32 vs. COMBO n=22).

5.3 Präinterventionelle Diagnostik

Um einen Überblick zu erlangen wurde die Anamnese erhoben, Blut abgenommen und der Patient körperlich untersucht, sowie ein EKG geschrieben. Speziell für diesen Eingriff wurde noch ein TTE angefertigt.

5.3.1 Anamnese/Funktionstests

Jeder Patient wurde einer ausführlichen Anamnese zugeführt. In dieser wurden weitere zusätzliche zu der bestehenden MR vorliegende kardiologische Komorbiditäten und bereits vorgenommene Eingriffe an den Herzklappen erfragt. Anschließend wurde die Medikamentenliste erfasst. Weitere generelle

Vorerkrankungen und Kontraindikationen wurde erfragt. Die NYHA-Klassifizierung wurde vorab bestimmt und ein EKG angefertigt. Das Hauptaugenmerk lag auf einem bestehenden Vorhofflimmern. Beides wurde als Verlaufsparemeter nach 30 Tagen und einem Jahr kontrolliert. Schlussendlich wurde der logES berechnet.

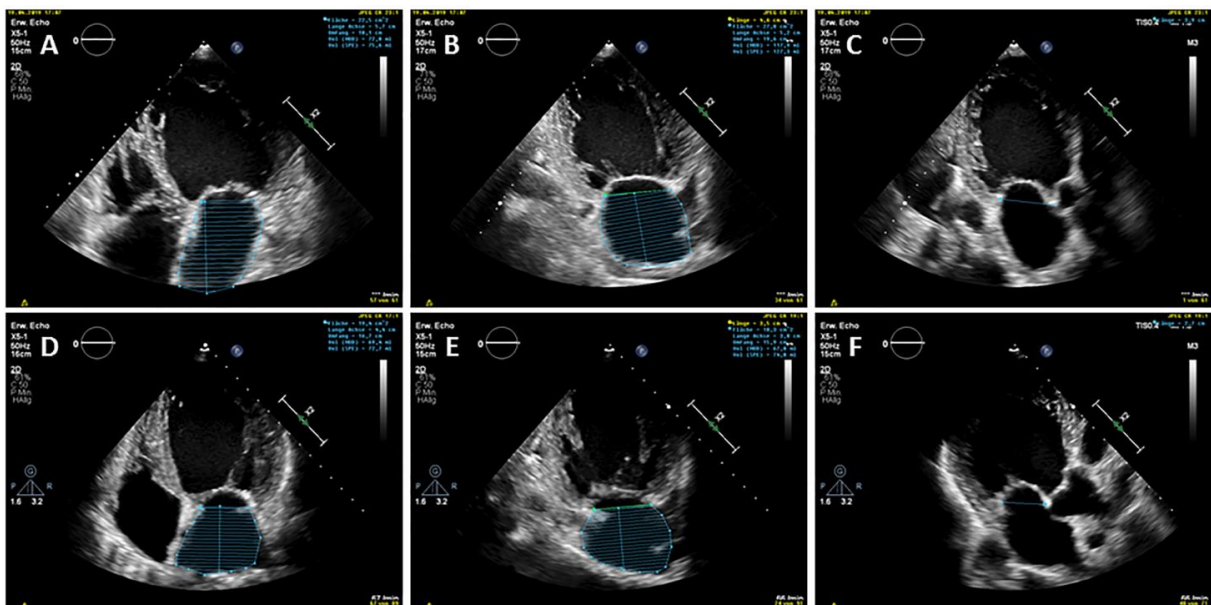
5.3.2 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik durchgeführt. Bei dieser Untersuchung wurden die beiden Ultraschallgeräte iE33 und EPIQ 7 von Philips sowie das Vivid E95 von GE-Healthcare genutzt. In allen Schallpositionen wurden mehrere Herzzyklen aufgenommen. Teilweise wurden noch zusätzliche Messmethoden wie der M-Modus oder verschiedene Dopplervarianten erfasst.

Zuerst wurde im dritten oder vierten Zwischenrippenraum die parasternale Langachse des Herzens dargestellt. In dieser Position wurde nur der konventionelle EKG-getaktete EKV-B Modus aufgenommen. Anschließend wurde im fünften Interkostalraum in der Medioklavikularlinie der apikale 4-Kammerblick abgeleitet. Dafür zielte der Sektorschallkopf Richtung rechter Schulter. Zusätzlich zum EKV-B Modus wurde noch jeweils von der Mitral- und Trikuspidalklappe eine Farbdoppler-Sequenz aufgenommen. Über diese Farbdopplersequenzen wurde noch zusätzlich ein Continuous-Wave (CW) und ein Pulsed-Wave (PW) gelegt, um die verschiedenen Flussgeschwindigkeiten an der Klappe zu messen. Von diesen wurde mittel vereinfachter Bernoulli-Gleichung die korrespondierenden Drücke berechnet. Bei den Farbdoppler-Aufnahmen wurde überdies noch der Farbumschlagpunkt nach Leitlinienempfehlung angepasst (Nyquist Grenze), um eine bessere Messung der Proximal Isovelocity Surface Area (PISA)-Methode zu ermöglichen (80). Als letztes wurde noch im 4-Kammerblick eine M-Mode Messung von der „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) angefertigt. Nun wurde der Schallkopf Richtung Sternum gekippt, um den apikalen 5-Kammerblick zu erhalten. Hier wurde ebenfalls eine Farbdoppler-Sequenz von der Mitral- und Trikuspidalklappe angefertigt. Ebenso auch von der Aortenklappe respektive dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Von diesen Farbdoppleraufnahmen wurden ebenfalls CW und PW Doppler Messungen

durchgeführt. Wenn man den Schallkopf zurück in den 4-Kammerblick dreht und dann um 60° Grad gegen den Uhrzeigersinn dreht, erhält man den apikalen 2-Kammerblick. In dieser Position wurden der EKV-B Modus sowie eine Farbdoppleraufnahme der Mitralklappe aufgenommen. Dreht man den Schallkopf noch weiter um 60° Grad gegen den Uhrzeigersinn erhält man den apikalen 3-Kammerblick. In beiden Positionen wurden zusätzlich zu der Standard EKV-B Modus Aufnahme wieder ein Farbdoppler der Mitralklappe angefertigt um später die VC, sowie das Tenting (nur im 3-Kammerblick) der Mitralklappe zu messen. Diese Bilder wurden von jedem Patienten, sofern möglich, präprozedural, 30-Tage nach und 1-Jahr nach der Intervention angefertigt.

Abbildung 3: TTE- Live Bilder LA-Volumen



Abk.: 1: Baseline (Oben) vs. 1 Jahres Follow-up (Unten); Biplane Volumenmessung des linken Atriums; A und D: Biplanes links atriales Volumen im 4-Kammer Blick, B und E: Volumetrie des LA und Mitralklappenannulusdurchmesser (ALPM) im 2-Kammer Blick, C und F: Mitralklappenannulusdurchmesser (AP) im 3-Kammer Blick

5.3.3 Laborwerte

Jedem Patienten wurde vor der Prozedur Blut abgenommen. Für diese Arbeit wurden Kreatinin, die GFR, Urease, GPT, GLT, GLDH, alkalische Phosphatase, gGT, Kreatininkinase, Troponin, CRP, BNP, INR, APTT, Leukozyten, Erythrozyten, Hb und

Hämatokrit bewertet. Diese wurden ebenfalls bei Entlassung, nach 30 Tagen und nach einem Jahr zur Verlaufskontrolle erhoben.

5.4 Prozeduren

Durchgeführt wurden die Prozeduren im Hybrid-OP der Uniklinik Mainz. Zum ärztlichen Interventionsteam gehörten ein kardiologischer Interventionalist, ein Kardiologe mit Verantwortung für die periprozedurale Guidance mittels TEE und ein Anästhesist, der für die Narkose verantwortlich war.

5.4.1 M-TEER Prozedur

Die transkatheter edge-to-edge Mitralklappenreperatur (M-TEER) besteht aus drei Teilen, dem Führungskatheter, dem Clip Delivery System (CDS) und dem MitraClip®.

Der sich verjüngende Führungskatheter, von proximal 24-F auf distal 22-F, hat an seinem proximalen Ende einen Stellknopf, der der Krümmung des distalen Endes dient.

Das CDS besteht aus einem Handstück, zwei Stellknöpfen und einem Katheter an dessen Ende der MitraClip® befestigt ist. Das Handstück besteht aus einem Sicherheitsauslöser, einem drehbaren Knopf (Clip-Arm-Positioner), je einem Hebel zum Greifen und Schließen des MitraClip®, einem Spanngerät und einem Stellgerät. Distal davon befinden sich die beiden Stellknöpfe die der Steuerung in der medio-lateralen und anterior-posterioren Ebene dienen.

Der MitraClip® ist eine, 20x4mm große, Kobalt/Chrom Spange, die mit einem Polyester-Netz umhüllt ist. Diese Spange kann geöffnet werden, sodass später die Mitralklappensegel auf den Spangenarmen zu liegen kommen. Auf der Innenseite befinden sich zwei mit Polyester umhüllte „Greifer“, die beim Verschließen je ein Mitralklappensegel an einem Arm des MitraClip® sichern. Die „Greifer“ und der

Verschlussmechanismus sind über Zugleinen mit dem Handstück verbunden. Das Polyester-Netz dient einerseits dem Schutz des Gewebes vor dem Metall des MitraClip®, und andererseits der schnelleren Verwachsung bzw. Endothelialisierung mit den beiden Mitralklappen Segeln.

5.4.2 M-TEER Implantation

Zunächst wurden die Patienten über die Implantation und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Die Implantation wurde nach sterilem Abdecken, Desinfektion etc. der Punktionsstelle unter Vollnarkose durchgeführt. Zur Darstellung wurden intraoperativ ein TEE (Philips EPIQ 7) durchgeführt und ein C-Bogen zur Röntgendurchleuchtung genutzt. Um Thromben zu vermeiden, wurden alle verwendeten Katheter mit heparinisierter Kochsalzlösung gespült.

Standardmäßig wurde die rechte Vena Femoralis mit einer 18G Nadel punktiert. Nach erfolgreicher Punktion wurde in Seldingertechnik ein Führungsdraht eingebracht. Nun wurde die Seldingernadel entfernt und die Punktionsstelle dilatiert. Nun konnte die eigentliche Einführungsschleuse eingesetzt werden. Über einen langen Führungsdraht, der über den rechten Vorhof bis in die Vena cava superior vorgeschoben wurde, konnte eine 63 cm lange und 8F Transseptalschleuse eingebracht werden. Anschließend wurde der Führungsdraht gegen eine 71cm lange BRK-Transseptalnadel ausgetauscht. Nun wurde die Transseptalschleuse unter TEE-Führung in superiorer und posteriorer Position gegen das Vorhofseptum gestellt. Im TEE war dies als „Tenting“ sichtbar. 4cm oberhalb des Mitralklappenannulus wurde das Vorhofseptum perforiert. Nach erfolgreicher Punktion wurden Patienten 5000 IE-Heparin infundiert, eine ACT von 250-300sek wurde angestrebt. Die Transseptalnadel wurde gegen einen steifen Führungsdraht ausgetauscht und die Punktionsstelle erneut dilatiert. Nun wurde das CDS im sich verjüngenden Führungskatheter platziert. Nach der Vorbereitung des Systems konnte die Transseptalschleuse gegen den vorab beschriebenen Führungskatheter plus CDS getauscht werden. Nach dem Wechsel auf des CDS wurde unter TEE-Guidance der MitraClip® entwickelt und in die geplante Position gebracht. Nach der Verifikation wurde der MitraClip® nochmals auf seine Funktionsfähigkeit im linken Vorhof getestet und passend zur Behandlung der

Pathologie ausgerichtet. Da im linken Ventrikel die Gefahr besteht sich in den Chordae tendineae zu verfangen wurde der MitraClip® im LA geschlossen und erst dann in der genannten Ausrichtung durch die Mitralklappe geführt. Das System wurde direkt unter der Mitralklappe geöffnet, und mit leichtem Zurückziehen so positioniert, dass sich AML und PML auf die Systemarme legen und mit den Greifern gefasst werden konnten. Nun wurde der MitraClip® über den drehbaren Clip-Arm-Positionierer geschlossen. Mittels Farbdoppler wurde die Reduktion der MR bewertet. Bei nicht ausreichender Reduktion der MR, konnte wahlweise ein zusätzlicher Clip implantiert werden oder der aktuelle Clip repositioniert werden. Bei zufrieden stellendem Ergebnis wurde nach einem festen Standard das System entkoppelt. Zuerst wurde das Öffnen gegen den „lock“ getestet („first arm angle test“). Danach wurde die Gängigkeit der Greifer-Zugleine getestet. Wenn das möglich war, wurde als nächstes die Verschluss-Zugleine auf den Knoten überprüft und gezogen. Nun wurde wieder das Öffnen gegen „lock“ getestet („final arm angle test“). Als nächstes erfolgte das Ziehen der Greifer-Zugleine. Wenn dann der Clip-Arm-Positionierer auf „Lose“ gestellt war, konnte der Sicherheits-Splint gezogen werden. Danach wurde noch der Clip-Arm-Positionierer in Ablöse-Stellung gedreht, und anschließend der Sicherheitsauslöser entfernt. Hierdurch wurde der MitraClip® komplett vom System entkoppelt und es wurde noch einmal die Lage und der Effekt des MitraClip® mittels TEE und Durchleuchtung bewertet. Ggfs. Wurde ein weiteres System gesetzt (s.o.). Nachzufriedenstellendem Behandlungsergebnis wurden alle Katheter geborgen, und die Punktionsstelle mittels Z-Naht mit Anlage eines Druckverbandes versorgt. Die Patienten wurden meistens extubiert und gingen entweder direkt auf Normalstation zurück, oder kamen je nach Situation zur Überwachung auf die Intermediate Care Unit bzw. Intensivstation.

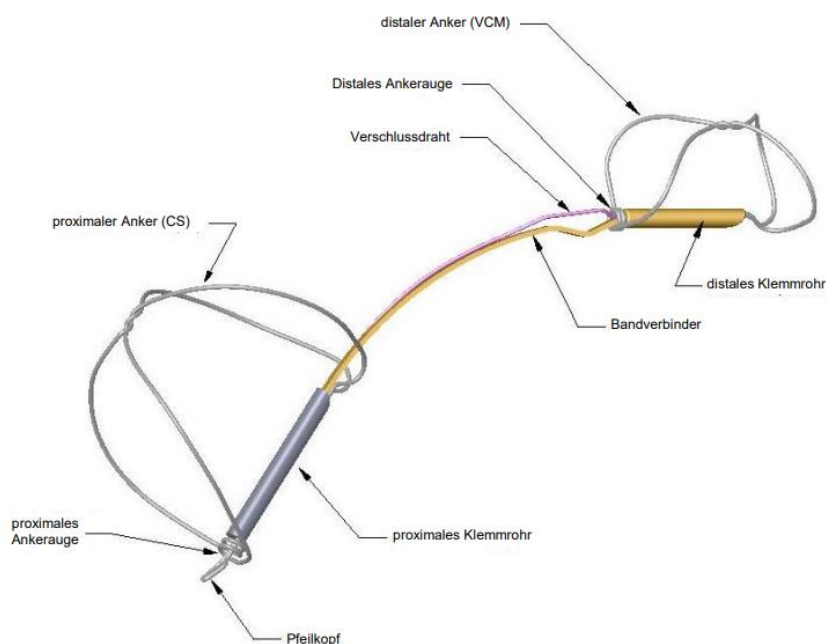
5.4.3 CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS)

Das Cardiac Dimensions®, Inc. CARILLON® Mitral Contour System® (CMCS, Version: mXE2) besteht aus drei Teilen, dem Implantat, dem Implantationssystem und dem Messkatheter.

Das Implantat (siehe Abbildung 4; mit freundlicher Genehmigung von Cardiac Dimensions® (16)) gibt es in verschiedenen Größen von 60mm bis 80mm

Gesamtlänge. Auch die Anker sind je nach Gefäßanatomie in verschiedenen Größen erhältlich. Der distale Anker ist zwischen 7mm und 14mm groß und der proximale Anker 16-20mm. Zusammengesetzt ist das System aus Nitinol und Titan. Der proximale und der distale Anker sind durch einen Bandverbinder verbunden. Dieser ist speziell an die Anatomie des CS und die VCM angepasst. Die beiden Anker besitzen jeweils mittig ein Klemmrohr und proximal ein Ankerauge. Diese dienen einerseits der Entfaltung und andererseits der Fixierung der beiden Anker. Proximal zum distalen Anker und parallel zum Bandverbinder befindet sich ein Verschlussdraht. Zur Sicherung des proximalen Ankers befindet sich proximal von diesem noch ein Pfeilkopf.

Abbildung 4: CARILLON XE2 Implantat



Das Implantationssystem besteht aus einem Anwendungskatheter (siehe Abbildung 5; mit freundlicher Genehmigung von Cardiac Dimensions® (16)) sowie einem Handstück mit einer Patrone (siehe Abbildung 6; mit freundlicher Genehmigung von Cardiac Dimensions® (16)). Der Anwendungskatheter ist ein metallverstärkter, polymerer 9-F Führungskatheter, der über einen Zugentlaster, an einem „Y“-förmigen Luer befestigt ist. Der 70 cm lange Katheter ist am distalen Ende gebogen und besitzt eine atraumatische, röntgenpositive Spitze. Der Innendurchmesser des Anwendungskatheters beträgt etwas mehr als 7-F. Das Handstück besteht aus drei

drehbaren Knöpfen, einem Patronenfenster und einem Sicherheitsauslöser. Daran angeschlossen ist der Schieber und eine Patrone. In dieser liegt das gefaltete Implantat. Diese Baugruppe muss über den geraden Anschluss des Luer-Verbinders an diesem befestigt werden. Anschließend muss das Implantat manuell in den Anwendungskatheter vorgeschoben werden.

Abbildung 5: Anwendungskatheter

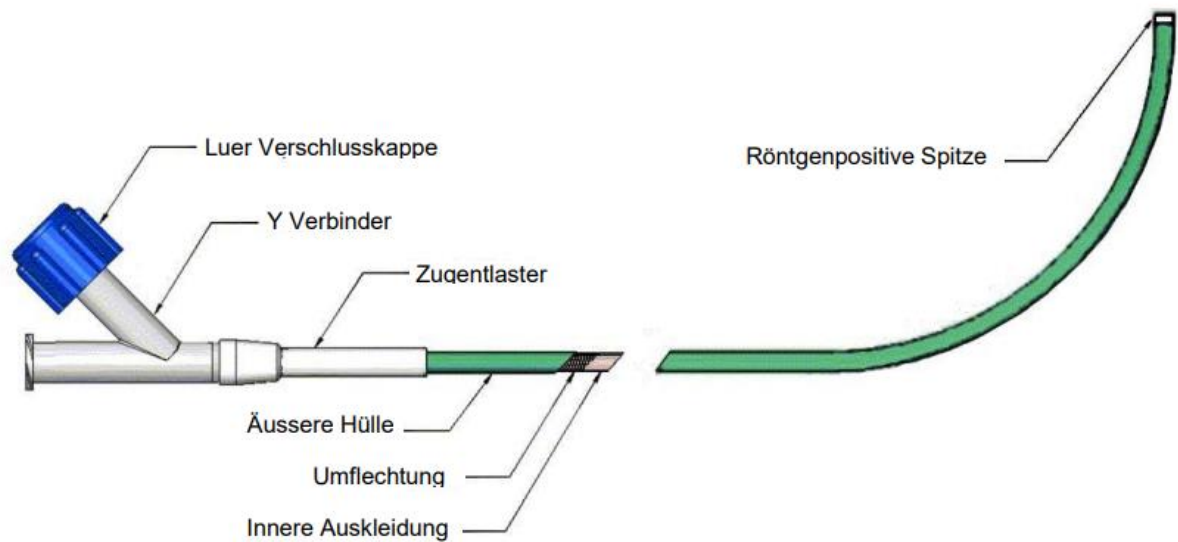
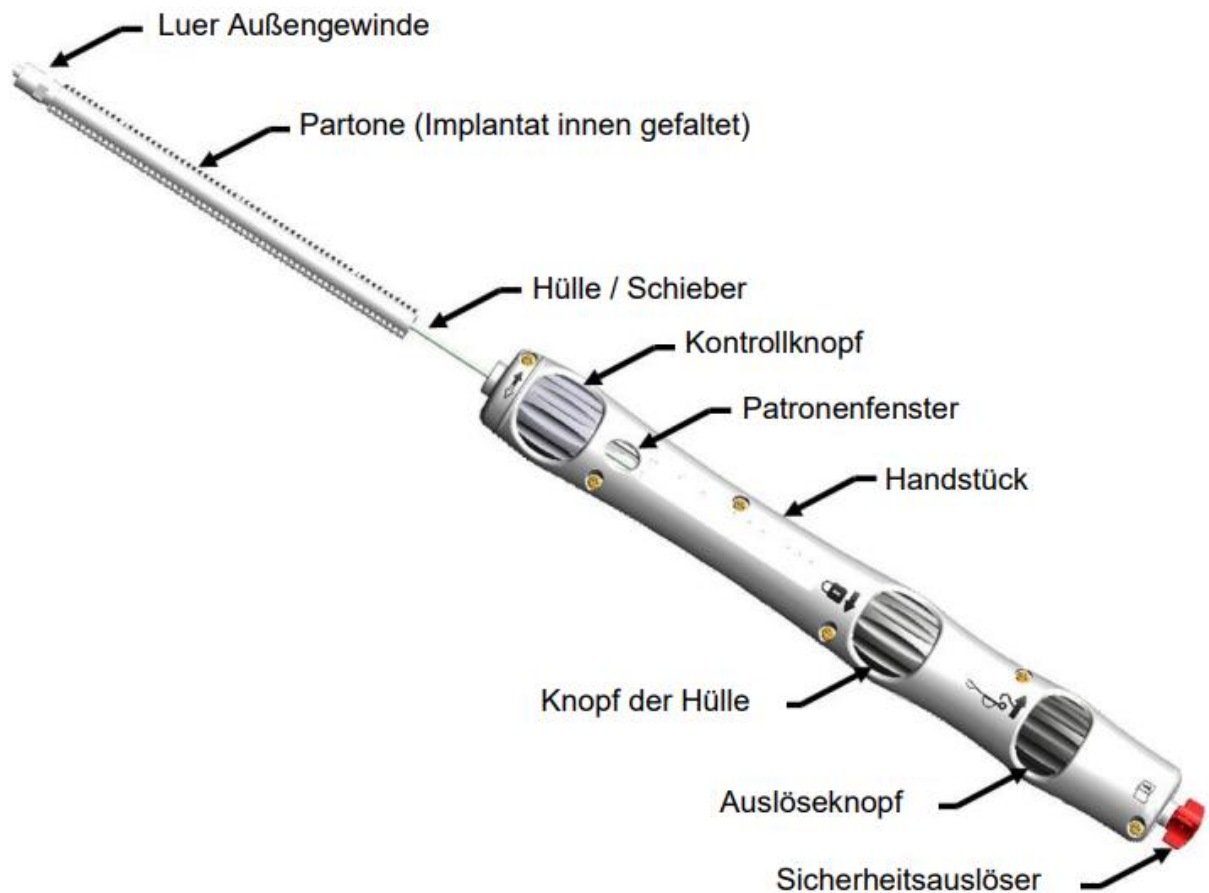
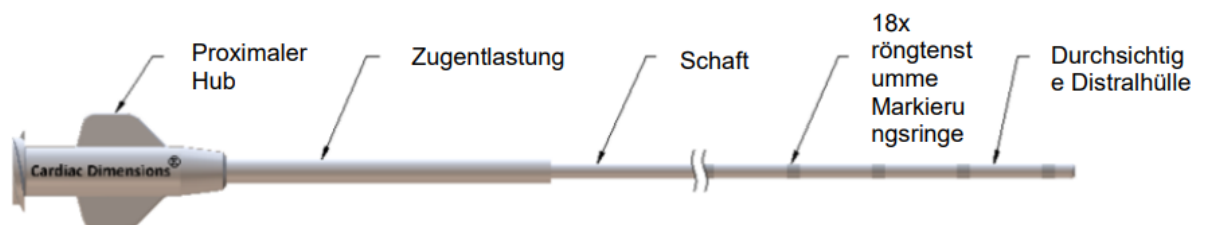


Abbildung 6: Baugruppe CMCS-Handstück



Der Messkatheter (siehe Abbildung 7; mit freundlicher Genehmigung von Cardiac Dimensions® (16)) besteht von proximal nach distal aus einem proximalen Hub mit Luer-Anschluss, einer Zugentlastung, einem Polymerschaft, 18 röntgendichten Markierungsrings und einer umhüllenden, röntgendurchlässigen, distalen Hülle (81).

Abbildung 7: CMCS-Messkatheter



5.4.4 CMCS Implantation

Vorab wurden die Patienten über die Implantation und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Die anschließende Implantation wurde nach sterilem Abdecken (etc.) der Punktionsstellen unter Vollnarkose durchgeführt. Die Bildgebung zur Darstellung des Eingriffs bestand aus einem C-Bogen zur Röntgendurchleuchtung sowie einer TEE (ggf. TTE). Ein 6-F Katheter wurde über die Arteria Radialis dextra zur Koronarangiographie eingebracht. Die Koronararterien wurde prä- und intraprozedural dargestellt, um etwaige Einengungen, die durch die Implantation des CMCS hervorgerufen werden, feststellen zu können. Dies betraf aufgrund der anatomischen Nähe v.a. den RCX. Kreuzte der RCX mehrmals den CS war dies eine absolute Kontraindikation. Zudem wurde durch langes Filmen nach der Kontrastmittelgabe die venöse Phase der Angiographie genutzt, um den CS darzustellen.

Mittels Seldinger-Technik wurde die Vena subclavia dextra punktiert und danach eine 10-F Einführungsschleuse eingebracht. Ein diagnostischer 6-F Katheter und der Anwendungskatheter wurden beide mit einer heparinisierten Kochsalzlösung gespült. Anschließend wurde ein weicher Führungsdraht in den diagnostischen Katheter eingeführt. Beides zusammen wurde im Anwendungskatheter platziert. Alles zusammen konnte dann über die Schleuse eingeführt werden und bis in den rechten Vorhof vorgeschoben werden. Zur Kanülierung des CS-Ostiums wurde die venöse Phase des Arteriogramms als bildgebende Führung genutzt. Teilweise konnte dieser Vorgang auch im TEE dargestellt werden. Anschließend wurden zuerst der Führungsdraht, dann der diagnostische Katheter und als letztes der Anwendungskatheter bis zur Kreuzung der VCM und der vorderen interventrikulären Vene vorgeführt. Daraufhin wurden der diagnostische Katheter sowie der Führungsdraht geborgen. Durch eine Rückblutung wurde sichergestellt, dass die Katheterspitze im Lumen lag, was eine provozierte Dissektion des CS unwahrscheinlich erscheinen ließ.

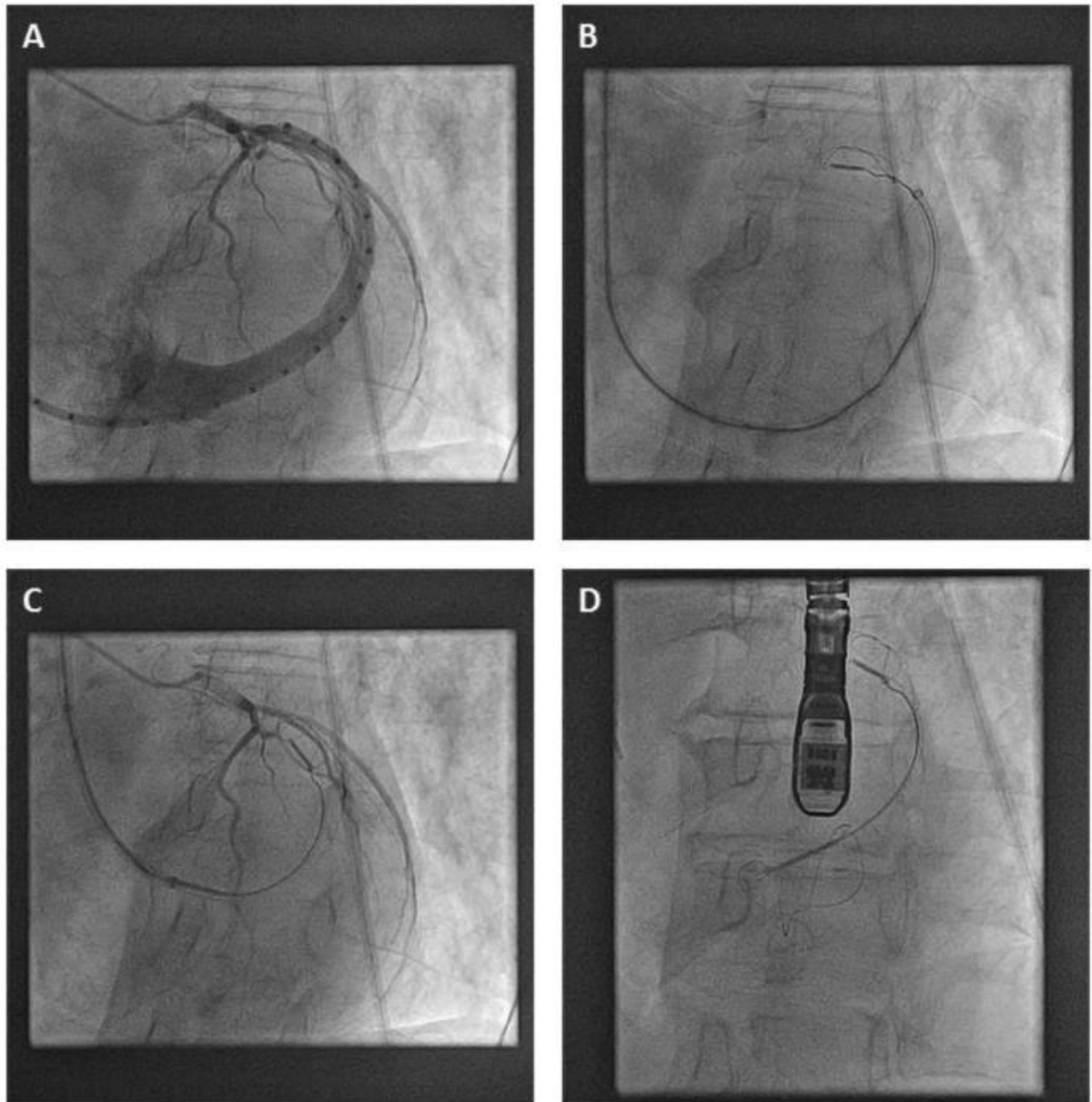
Im Anschluss daran wurde der Messkatheter eingebracht und vorgeschoben bis dessen distaler röntgendichter Ring mit dem des CMCS-Anwendungskatheters gleich abschloss. Anschließend wurde zur Erstellung eines Venogramms 10mL Kontrastmittel durch den Anwendungskatheter injiziert. Dieses Venogramm wurde zur

Größenbestimmung des Implantates anhand der Messung der Abstände der Markierungen am Messkatheter genutzt. Die Implantatzielzonen wurden durch die Berücksichtigung der Venenlänge, der Venengeometrie, den Abgängen von Venenseitenästen, Venenklappen, Venenwindungen, dynamischen Venenkompressionen, der Lage von Koronararterien und möglicher koronarer Stents bestimmt. Der Durchmesser der Implantatzonen für den proximalen und distalen Anker wurde in verschiedenen Projektionen jeweils dreimal gemessen. Daraus wurde der Durchschnitt errechnet, um Rücksicht auf projektionsbedingte Größenunterschiede zu nehmen. Die Größe der Anker war abhängig von der Nähe des CS zum Anulus und von der Länge des CS. Je näher der CS am Anulus lag, desto kleinere Anker wurden verwendet und je größer die Distanz war, desto größere Anker konnten verwendet werden. Mittels der Markierungsringe am Messkatheter wurde die Länge des Implantates bestimmt. Nachdem die Entscheidung für ein Implantat gefallen war und die Ankerzonen auf dem Monitor markiert waren, konnte der Messkatheter geborgen werden. Die Markierungen auf dem Monitor wurden in LAO/kaudal Orientierung vorgenommen und dienten für die anschließende Implantation als Referenz.

Nun konnte die Patrone mit dem Implantat und dem Handstück angebracht werden. Das Implantat wurde manuell in den Anwendungskatheter vorgeschoben. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Katheter nicht gekrümmt wurde. Anschließend wurde durch Drehen des Kontrollknopfes die Patrone mit dem Handstück verbunden. Dieser Knopf wurde so lange gedreht, bis die Patrone im Patronenfenster am Handstück sichtbar war. Nun konnte unter fluoroskopischer Überwachung der distale Anker bis zu der Implantationszone vorgeschoben werden. Durch Drehen des Kontrollknopfes in Richtung des schwarzen Pfeiles und gleichzeitigem Zurückziehen des Handstückes wurde der Anker freigesetzt. Erst wenn das distale Ankerauge sichtbar war, war der Anker komplett freigesetzt. Anschließend wurde durch Drehen des Kontrollknopfes in Richtung des weißen Pfeiles das Ankerauge gegen das Klemmrohr gepresst. Dieser Mechanismus stellt den Anker auf und verschließt sich selbst. Dies sichert die Position des Ankers im CS. Im Anschluss wurde unter Zug Anwendungskatheter bis zu der zweiten Implantationszone zurückgezogen. Durch den Zug rafft sich der CS zusammen und wird auf die gewünschte Länge verkürzt. Durch die neu geschaffene Anatomie und die auf das Gewebe einwirkenden Kräfte wurde die Situation der Koronararterien nochmals neu begutachtet und bewertet. Kamen Gefäßkrämpfe in Betracht konnte Nitroglycerin verwendet werden. Wenn keine neuauftretenden

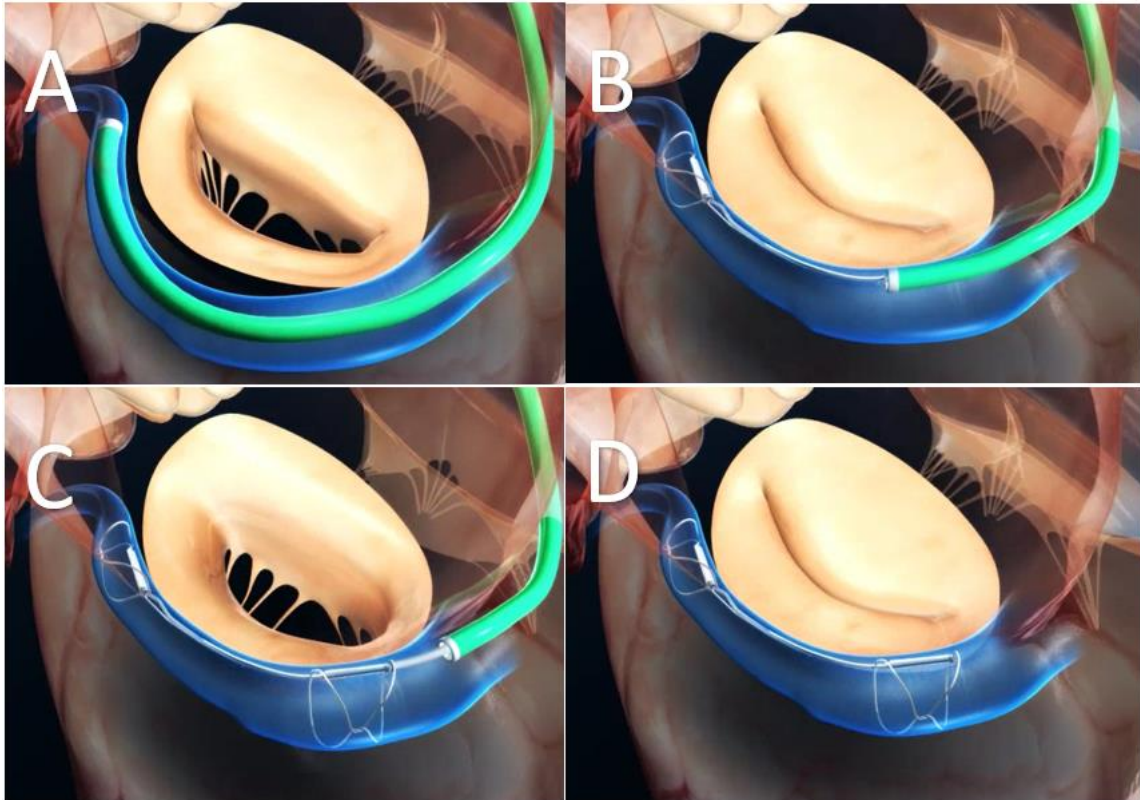
Komplikationen in der Koronarangiographie sichtbar waren, konnte der proximale Anker freigesetzt werden. Dies geschah ebenfalls durch Drehen des Kontrollknopfes bis das Ankerauge komplett sichtbar war. Zu beachten war die Position des Ankers in Bezug auf die Implantationszone, sowie des CS-Ostiums. Durch Drehen des zweiten Knopfes in Richtung des Verschlusspfeiles wurde das proximale Ankerauge gegen das proximale Klemmrohr gedrückt. Dadurch wurde der proximale Anker aufgestellt und verriegelt. Dies geschah alles unter Beibehaltung des Zuges auf das komplette System. Erst jetzt konnte durch Verschieben des Anwendungskatheters an der Einführhülle der Zug aufgehoben werden. Hierauf wurde die Lage des Implantates, der Fluss in den Koronararterien und die Veränderung der MR anhand des TEE bewertet. Waren alle Ergebnisse zufriedenstellend konnte das Implantat von dem Handstück gelöst werden. Zuerst wurde der Sicherheitsauslöser am Handstück entfernt und anschließend der Auslöseknopf in Richtung des Pfeiles gedreht werden. War das Implantat entkoppelt, konnten das Handstück und der Anwendungskatheter aus der Einführungsschleuse entfernt werden (siehe Abbildung 8 und siehe Abbildung 9 (16)). Die Patienten kamen zur Überwachung bis zum nächsten Tag (mindestens 24 Stunden) auf die Intermediate Care Unit und wurden danach bis zur Entlassung auf einer kardiologischen Normalstation betreut.

Abbildung 8: CMCS-Größenbestimmung und -Implantation (Live-Bilder; Uniklinik Mainz)



Abk. 2: A: Größenbestimmung; B: Freisetzung distaler Anker; C: Flusskontrolle Koronarien; D: Lagekontrolle / Abschlussbild CMCS

Abbildung 9: CMCS-Implantation schematisch



Abk. 3: A: Vorschub Implantat; B: Freisetzung distaler Anker; C: CS-Raffung; D: Entkopplung CMCS

5.5 Retrospektive Datenerhebung

Die Patienten wurden innerhalb von 20-60 Tagen (30-Tage Follow-up) bzw. innerhalb von 9-15 Monaten (1-Jahres-Follow-up) zur Nachfolgeuntersuchung in die Uniklinik Mainz einbestellt.

5.5.1 Transthorakale Echokardiographie

Bei der Auswertung wurde ausschließlich das Programm IntelliSpace Cardiovascular von Philips (Koninklijke Phillips N.V., Amsterdam, Niederlande) genutzt. Die Schulung erfolgte durch den Betreuer, Dr. med. Tobias Ruf. Die Messergebnisse wurden regelmäßig von erfahrenen Kardiologen kontrolliert. Alle Werte wurden dreimal

gemessen und gemittelt, um Messfehler statistisch zu minimieren. Alle Volumina wurden mittels der Simpson-Scheibchen-Summationsmethode errechnet. Ausgewertet wurden die präinterventionellen, die 30-Tage und 1-Jahresdaten der TTE-Untersuchungen.

Zuerst wurden in der parasternalen Langachse während der Enddiastole die Breite des rechten Ventrikels, des interventrikulären Septums, des linken Ventrikels, der posterioren Wand und des LVOT gemessen. Die Breite des linken Ventrikels wurde auch noch in der Endsystole gemessen.

Im apikalen 4-Kammerblick wurde zuerst die TAPSE gemessen. Anschließend die Fläche des rechten Ventrikels in der Enddiastole. In der Endsystole wurden die Fläche des rechten Vorhofes sowie des rechten Ventrikels gemessen. Dann wurden die Volumina des rechten Vorhofes, des linken Vorhofes und des linken Ventrikels in der Endsystole gemessen. Die Breite des linken Ventrikels und dessen Volumen wurden noch in der Enddiastole gemessen. Im 4- respektive 5-Kammerblick wurde mittels CW respektive PW-Doppler von der Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappe sowie des LVOT die Drücke und Flussgeschwindigkeiten bestimmt. Dazu gehörten; Die maximale Flussgeschwindigkeit, der maximale Druck, der durchschnittliche Druck und das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (Velocity time integral, VTI). Bei der Trikuspidal- und Mitralklappe wurde zusätzlich noch der Schweregrad der Insuffizienz eingeschätzt, die VC gemessen und der Nyquist angepasst, um die PISA zu messen.

Im 2-Kammerblick wurden endsystolisch die Volumina des linken Ventrikels und Vorhofes ermittelt, in der Enddiastole noch das Volumen des linken Ventrikels. Des Weiteren wurden noch die VC und den Anulus der Mitralklappe gemessen.

Aus dem apikalen 2- und 4-Kammerblick wurde jeweils die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ermittelt und konsekutiv die biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion errechnet. Ebenfalls wurden die Volumina des linken Vorhofes dort ermittelt, um das durchschnittliche biplane Volumen des linken Vorhofes zu errechnen.

Der apikale 3-Kammerblick diente der Messung der VC, des Anulusdurchmessers sowie der Ermittlung des Tentings der Mitralklappe. Um das Tenting zu bewerten wurde die Höhe und die Fläche gemessen.

5.5.2 Laborwerte

Die Laborwerte wurden mittels des SAP-Betriebssystems (SAP, Walldorf, Deutschland) der Uniklinik Mainz personenspezifisch abgefragt.

5.5.3 Abfrage Sterbezeitpunkt

Mittels der Sterberegister-Abfrage wurden bis zum Stand Mai 2019 die möglichen Sterbedaten der Patienten ausgewertet. Spezielle Abfragen wurden bis zum gleichen Zeitpunkt mittels des Archivs der Uniklinik Mainz durchgeführt.

5.6 Statistik

Kategoriale Parameter sind als Zählung, als Prozentangabe (nur gültige Werte) und als Median mit Interquartilsabständen angegeben. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Änderungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten wurden als paarweise Vergleich mittels verbundenem t-Test, oder Wilcoxon Test untersucht. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden entweder ebenfalls mittels t-Test (unverbunden), oder Kruskal-Wallis-Test analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Statistische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Bezüglich einer möglichen Verletzung der Normalverteilung und der daraus resultierenden Auswirkung auf die Aussagekraft zeigte sich in neuesten Studien/Büchern der T-Test als robust (82, 83).

6 Ergebnisse

6.1 Baseline Ergebnisse

In diese Studie wurden 182 Patienten (Männer 101 [55,5%] /Frauen 81 [44,5%]) mit SMR eingeschlossen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 38 und 90 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 74,50 Jahre ($\pm 7,75$; $n=182$). Der logES der Patienten lag bei 22,37 ($\pm 14,16$; $n=182$). Der durchschnittliche BMI der Patienten lag bei 22,94 ($\pm 4,57$; $n=178$). Das Patientenkollektiv konnte in die NYHA-Klassifizierung II, III und IV eingeteilt werden, wovon jeweils 19 Patienten (10,6%) der NYHA-Klassifizierung II, 109 Patienten (59,9%) der Klasse III und 53 Patienten (29,5%) angehörten. Durchschnittlich lagen die Patienten $1,72 \pm 2,83$ Tage auf der Intensivstation. Von der Prozedur bis zur Krankenhausentlassung waren es durchschnittlich $6,11 \pm 4,53$ Tage (siehe Tabelle 2). In den folgenden Tabellen sind die Baseline Daten aller Patienten dargestellt.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika aller Patienten

Charakteristika

Baseline-Charakteristika aller Patienten		n=182
Alter		74,50 ±7,75 182
Geschlecht		
männlich	101 (55,5)	182
weiblich	81 (44,5)	
BMI		22,94 ±4,57 178
Aufenthalt Intensivstation in Tagen		1,72 ±2,83 182
Aufenthalt Krankenhaus in Tagen		6,11 ±4,53 182
logES		22,37 ±14,16 182
NYHA		
Median	3 [3;4]	182
0	0	
II	19 (10,6%)	
III	109 (59,9%)	
IV	53 (29,5%)	

Abk.: BMI: Body-Mass-Index, logES: logistischer Euroscore; NYHA: New York Heart Association (Klassifizierung der Herzinsuffizienz)

Tabelle 3: Baseline Vorerkrankungen aller Patienten

Vorerkrankungen

Baseline-Charakteristika aller Patienten		n=182
Hypertonie	154 (84,6%)	182
Pulmonale Hypertonie	58 (34,1%)	182
KHK	105 (57,7%)	182
Vorheriger Myokardinfarkt	70 (38,9%)	182
Vorherige PCI	79 (44,1%)	182
Vorherige ACVB	28 (15,5%)	182
Vorheriger Schlaganfall	17 (9,4%)	182
pAVK	49 (27,2%)	182
Vorhofflimmern	126 (69,2%)	182
EKG-Sinusrhythmus	78 (43,1%)	181
Schrittmacher oder ICD	60 (33,1%)	181
Diabetes Mellitus	50 (27,8%)	182
COPD	40 (22,1%)	182
Chronisches Nierenversagen	71 (39,2%)	182
Dialyse	22 (12,4%)	182

Abk.: KHK: Koronare Herzkrankheit; PCI:percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention); ACVB: Aorto-coronary-venous bypass graft (Aorto-koronarer Venenbypass); pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; ICD: implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer Kardioverter Defibrillator); COPD: chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Tabelle 4: Baseline Medikamente aller Patienten

Medikamente

Baseline-Charakteristika aller Patienten		n=182
Thrombozytenaggregationshemmer	140(76,9%)	182
Orale Antikoagulation	125(68,7%)	182
ACE-Hemmer/AT-1 Antagonisten	145 (79,7%)	182
Betablocker	150 (82,4%)	182
Herzglykoside	19 (10,4%)	182
Schleifendiuretika	155 (85,2%)	182
Aldosteron-Antagonisten	77 (42,3%)	182
Statine	95 (52,2%)	182
PPI	136 (74,7%)	182

Abk.: ACE: Angiotensin-converting-enzyme; AT: Angiotensin; PPI: Protonenpumpeninhibitor

Tabelle 5: Baseline Laborwerte aller Patienten

Laborwerte

Baseline-Charakteristika aller Patienten		n=182
Kreatinin	1,50 ±1,02	173
GFR	49,10 ±16,73	141
Urease	29,98 ±16,5	172
GPT	33,30 ±75,34	163
GLT	35,55 ±45,02	166
GLDH	5,69 ±6,72	124
gGT	81,39 ±82,01	161
CK	103,07 ±126,20	172
Troponin	64,90 ±263,96	162
CrP	14,23 ±25,08	172
BNP	885,31 ±1111,65	155
INR	1,44 ±0,56	173
APTT	34,05 ±11,71	173
Leukozyten	7,66 ±2,64	173
Erythrozyten	4,18 ±0,61	173
Hämoglobin	12,48 ±2,07	173
Hämatokrit	38,19 ±5,38	173

Abk.: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GLT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GLDH: Glutamatdehydrogenase; gGT: gamma-Glutamyltransferase; CK: Creatin-Kinase; CrP: C-reaktives Protein; BNP: Brain-Natriuretic-Peptide; INR: : International Normalized Ratio; APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Tabelle 6: Baseline TTE-Daten aller Patienten

TTE-Daten

Baseline-Charakteristika aller Patienten		n=182
Rechtes Atrium		
Fläche	21,98 ±7,94	154
Rechter Ventrikel		
Enddiastolischer Diameter	36,59 ±6,10	152
TAPSE (Bewegung des TK-Anulus)	16,12 ±4,17	119
Linker Ventrikel		
Enddiastolischer Diameter	58,18 ±9,23	155
Endsystolischer Diameter	50,86 ±10,55	155
Enddiastolisches Volumen 4KB	105,60 ±58,89	158
Enddiastolisches Volumen 2KB	151,72 ±74,53	143
Enddiastolisches Volumen biplan	148,23 ±67,24	139
Endsystolisches Volumen 4KB	105,60 ±58,89	158
Endsystolisches Volumen 2KB	106,78 ±65,11	143
Endsystolisches Volumen biplan	105,06 ±59,04	140
Ejektionsfraktion 4KB	30,74 ±12,22	158
Ejektionsfraktion 2KB	32,53 ±12,52	143
Ejektionsfraktion biplan	31,70 ±10,58	132
Linkes Atrium		
Volumen 4KB	98,31 ±46,84	154
Volumen 2KB	103,27 ±45,20	136
Volumen biplan	99,88 ±38,08	132
MR-Graduierung		
Median	3 [2;3]	159
0	0 (0,0)	
1	0 (0,0)	
2	51 (32,0%)	
3	108(68,0%)	
Mitralklappenanulus		

	ALPM	36,87 ±6,02	142
	AP	33,35 ±7,95	139
Tenting			
	Höhe	0,59 ±0,35	137
	Fläche	1,18 ±0,97	137

Abk.: TK: Trikuspidalklappe; 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

128 Patienten wurden mittels M-TEER, 32 Patienten mittels CMCS und 22 Patienten mit einer Kombination aus beiden Verfahren therapiert.

Das Durchschnittsalter der Patienten der M-TEER Gruppe war signifikant höher als in den beiden anderen Interventionsgruppen (76,16 ±5,65 vs. 69,31 ±10,42 Jahre; $p < 0,001$ [M-TEER vs. CMCS]; vs. 72,36 ±10,07 Jahre; $p = 0,012$ [M-TEER vs. COMBO]). Hinsichtlich des Geschlechtes, BMI, des Aufenthaltes auf der Intensivstation, des Aufenthaltes generell im Krankenhaus und des logES gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Interventionsgruppen. Die durchschnittliche NYHA-Klassifizierung der M-TEER-Patienten unterschied sich signifikant von denen der CMCS-Gruppe (M-TEER; 3 [3; 4] vs. CMCS; 3 [2,25; 3]; $p < 0,001$). Wohingegen es keinen signifikanten Unterschied zwischen den M-TEER-Patienten und der Kombinationsgruppe gab (3 [3; 4] vs. 3 [3; 3]; $p = 0,087$ M-TEER vs. COMBO) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Baseline Charakteristika aller Patienten nach Subgruppen

Charakteristika

Baseline Charakteristika nach Subgruppen	M-TEER (n=128)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	p (M-TEER vs. CMCS)	p (M-TEER vs. Combo)
Alter	76,16 ±5,65	69,31 ±10,42	72,36 ±10,07	<0,001	0,012
Geschlecht				0,890	
männlich	70 (54,7%)	19 (59,4%)	12 (54,5%)		
weiblich	58 (45,3%)	13 (40,6%)	10 (45,5%)		
BMI	22,74 ±4,13	23,87 ±6,09	22,80 ±4,70	0,225	0,962
Aufenthalt Intensivstation in Tagen	1,61 ±2,93	1,97 ±2,91	2,00 ±2,02	0,542	0,448
Aufenthalt Krankenhaus in Tagen	6,06 ±4,62	5,90 ±4,02	6,64 ±4,85	0,424	0,610
logES	23,35 ±14,61	19,47 ±13,89	20,89 ±11,53	0,168	0,381
NYHA					
Median	3 [3; 4]	3 [2,25; 3]	3 [3; 3]	0,002	
0		1 (3,1%)	0		
II	9 (7,0%)	7 (21,9%)	3 (13,6%)	<0,001¹	
III	74 (57,8%)	20 (62,5%)	15 (58,2%)	0,084 ²	
IV	45 (35,2%)	4 (12,5%)	4 (18,33%)		

Abk.: ¹:M-TEER vs. CMCS; ²: M-TEER vs. COMBO; BMI: Body-Mass-Index; logES: logistischer Euroscore; NYHA: New York Heart Association (Klassifizierung der Herzinsuffizienz)

Präprozedurale signifikante Unterschiede bei den relevanten Laborwerten zwischen der M-TEER-Gruppe und der CMCS-Gruppe zeigten sich in der GFR (48,2 ±16,90 vs. 55,83 ±11,58; p=0,023), sowie dem INR (1,45 ±0,56 vs. 1,18 ±0,26; p=0,032) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Baseline Laborwerte aller Patienten nach Subgruppen

Laborwerte

Laborwerte nach Subgruppen	M-TEER (n=128)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	p (M-TEER vs. CMCS)	p (M-TEER vs. Combo)
Kreatinin	1,56 ±1,14	1,18 ±0,33	1,47 ±0,60	0,113	0,588
GFR	48,2 ±16,90	55,83 ±11,58	47,63 ±19,06	0,023	0,904
Urease	29,89 ±17,32	28,13 ±8,50	32,57 ±18,23	0,455	0,535
GPT	36,37 ±86,96	27,41 ±18,54	21,65 ±19,61	0,312	0,107
GOT	37,46 ±51,57	32,09 ±11,51	27,50 ±11,26	0,307	0,610
GLDH	5,95 ±7,16	3,74 ±2,95	6,22 ±6,95	0,214	0,882
gGT	82,74 ±82,78	86,14 ±102,37	68,15 ±48,99	0,884	0,280
CK	101,82 ±135,60	104,57 ±86,93	109,05 ± 105,04	0,900	0,782
Troponin	73,42 ±303,78	36,71 ±46,55	43,35 ±59,33	0,213	0,331
CrP	15,25 ±27,46	8,52 ±8,15	14,55 ±22,48	0,237	0,899
BNP	944,76 ±1166,93	557,86 ±580,39	884,29 ±1195,88	0,024	0,843
INR	1,45 ±0,56	1,18 ±0,26	1,65 ±0,69	0,021	0,211
APTT	34,50 ±12,86	32,76 ±9,29	32,78 ±5,11	0,435	0,284
Leukozyten	7,80 ±2,72	7,62 ±2,78	6,84 ±1,86	0,774	0,047
Erythrozyten	4,18 ±0,64	4,14 ±0,57	4,26 ±0,48	0,794	0,499
Hämoglobin	12,50 ±1,99	12,46 ±1,76	12,36 ±2,87	0,920	0,830
Hämatokrit	38,13 ±5,64	37,67 ±4,84	39,10 ±4,33	0,678	0,368

Abk.: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GLT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GLDH: Glutamatdehydrogenase; gGT: gamma-Glutamyltransferase; CK: Creatin-Kinase; CrP: C-

In der M-TEER-Gruppe fanden sich signifikant weniger Patienten, bei denen im Vorfeld eine Koronarintervention durchgeführt worden war, als in der CMCS-Gruppe (47 [36,7%] vs. 21 [72,4%]; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Baseline Vorerkrankungen aller Patienten nach Subgruppen

Vorerkrankungen

Vorerkrankungen nach Subgruppen	M-TEER (n=128)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	p
Hypertonie	111 (86,7%)	24 (75,0%)	19 (86,4%)	0,252
Pulmonale Hypertonie	38 (30,9%)	12 (46,2%)	8 (38,1%)	0,302
KHK	76 (59,4%)	16 (50,0%)	13 (59,1%)	0,642
Vorheriger Myokardinfarkt	47 (36,7%)	21 (72,4%)	11 (50,0%)	0,002 <0,001¹ 0,237²
Vorherige PCI	20 (15,6%)	4 (12,9%)	4 (18,2%)	0,868
Vorherige ACVB	53 (41,4%)	11 (36,7%)	6 (27,3%)	0,438
Vorheriger Schlaganfall	9 (7,0%)	5 (16,1%)	3 (13,6%)	0,228
pAVK	39 (30,5%)	8 (26,7%)	2 (9,1%)	0,114
Vorhofflimmern	93 (72,7%)	18 (56,3%)	15 (68,2%)	0,193
EKG-Sinusrhythmus	50 (39,1%)	17 (53,1%)	11 (52,4%)	0,235
Schrittmacher oder ICD	41 (32,0%)	10 (32,3%)	9 (40,9%)	0,711

Diabetes Mellitus	36 (28,1%)	8 (26,7%)	6 (27,3%)	0,986
COPD	27 (21,1%)	9 (29,0%)	4 (18,2%)	0,566
CRF	56 (43,8%)	7 (22,6%)	8 (36,4%)	0,092
Dialyse	19 (15,2%)	2(6,7%)	1 (4,5%)	0,217

Abk.: ¹:M-TEER vs. CMCS; ²: M-TEER vs. COMBO; PCI: percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention; ACVB: Aorto-coronary-venous bypass graft (Aorto-koronarer Venenbypass); pAVK: Aorto-coronary-venous bypass graft (Aorto-koronarer Venenbypass); ICD: implantable cardioverter defibrillator (implantierbarer Kardioverter Defibrillator); COPD: chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Bei der Vormedikation zeigte sich in keiner der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Baseline Medikamente aller Patienten nach Subgruppen

Medikamente

Medikamente nach Subgruppen	M-TEER (n=128)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	p
Thrombozyten-aggregationshemmer	98 (76,6%)	23 (71,9%)	19 (86,4%)	0,455
Orale Antikoagulation	90 (70,3%)	17 (53,1%)	18 (81,8%)	0,063
ACE-Hemmer/AT-1 Antagonisten	106 (82,8%)	25 (78,1%)	14 (63,6%)	0,115
Betablocker	107(83,6%)	27 (84,4%)	16 (72,7%)	0,442
Herzglykoside	14 (10,9)	3 (9,4)	2 (9,1)	0,944
Schleifendiuretika	106 (82,8%)	28 (87,5%)	21 (95,5%)	0,281
Aldosteron-Antagonisten	50 (39,1%)	16 (50,0%)	11 (50,0%)	0,394
Statine	70 (54,7%)	15 (46,9%)	10 (45,5%)	0,582
PPI	95 (74,2%)	22 (68,8%)	19 (86,4%)	0,333

Abk.: ACE: Angiotensin-converting-enzyme; AT: Angiotensin; PPI: Protonenpumpeninhibitor

Hinsichtlich der präprozeduralen TTE-Daten gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede (Tabelle 10). Die M-TEER-Mono-Patienten hatten im Vergleich zu den CMCS-Mono-Patienten präprozedural eine signifikant bessere Ejektionsfraktion. Zu sehen einerseits im Zweikammerblick ($33,85 \pm 11,88$ vs. $27,62 \pm 13,74$; $p=0,029$), andererseits an der biplan berechneten Ejektionsfraktion ($33,10 \pm 9,83$ vs. $26,78 \pm 11,76$; $p=0,008$). Des Weiteren waren auch die Anulus-, sowie Tenting-Parameter signifikant kleiner bei den M-TEER-Patienten [Anulus in ALPM ($35,64 \pm 5,12$ vs. $43,27 \pm 6,14$; $p<0,001$); Anulus in AP ($31,74 \pm 7,25$ vs. $41,15 \pm 6,78$; $p<0,001$); Tenting Höhe ($0,51 \pm 0,30$ vs. $0,82 \pm 0,39$; $p<0,001$) und Tenting Fläche ($0,91 \pm 0,75$ vs. $2,13 \pm 1,14$; $p<0,001$)].

Dazu fielen Unterschiede zwischen M-TEER-Mono bzw. Combo auf. Die M-TEER-Mono-Gruppe wies einen kleineren RVEDD (M-TEER vs. Combo; $36,15 \pm 5,89$ vs. $39,37 \pm 5,55$; $p=0,032$), LVESD (M-TEER vs. Combo; $50,00 \pm 10,16$ vs. $55,44 \pm 11,46$; $p=0,040$), LVEDV im Zweikammerblick (M-TEER vs. Combo; $140,74 \pm 61,01$ vs. $185,94 \pm 87,66$; $p=0,015$), sowie LVESV im Zweikammerblick (M-TEER vs. Combo; $96,54 \pm 51,54$ vs. $131,40 \pm 68,81$; $p=0,024$) auf. Ebenso waren die Vena Contracta im Zweikammerblick (M-TEER vs. Combo; $0,84 \pm 0,42$ vs. $1,25 \pm 0,60$; $p=0,006$), die biplan berechnete Vena Contracta (M-TEER vs. Combo; $0,76 \pm 0,32$ vs. $1,11 \pm 0,41$; $p=0,037$), die Tenting Höhe (M-TEER vs. Combo; $0,51 \pm 0,30$ vs. $0,85 \pm 0,36$; $p=0,001$), sowie der Tenting Fläche (M-TEER vs. Combo; $0,91 \pm 0,75$ vs. $1,73 \pm 1,03$; $p=0,001$) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Baseline TTE-Daten aller Patienten nach Subgruppen

TTE-Daten						
TTE-Daten nach Subgruppen	M-TEER (n=128)	CMCS (n=32)	COMBO (n=22)	p (M-TEER vs. CMCS)	p (M-TEER vs. Combo)	
Rechtes Atrium						
Fläche	21,95 ±8,09	21,42 ±7,61	22,99 ±7,82	0,756	0,612	
Rechter Ventrikel						
Enddiastolischer Durchmesser	36,15 ±5,89	36,51 ±7,00	39,37 ±5,55	0,787	0,032	
TAPSE (Bewegung des TK-Anulus)	16,54 ±4,06	15,56 ±4,13	14,85 ±4,59	0,322	0,133	
Linker Ventrikel						
Enddiastolischer Durchmesser	57,48 ±8,78	58,97 ±10,05	61,37 ±10,52	0,448	0,092	
Endsystolischer Durchmesser	50,00 ±10,16	51,38 ±11,10	55,44 ±11,46	0,540	0,040	
Enddiastolisches Volumen 4KB	143,52 ±64,70	163,25 ±86,21	163,93 ±79,47	0,186	0,312	
Enddiastolisches Volumen 2KB	140,74 ±61,01	181,01 ±106,03	185,94 ±87,66	0,091	0,015	
Enddiastolisches Volumen biplan	140 ±58,74	168,16 ±90,40	173,76 ±73,88	0,067	0,124	
Endsystolisches Volumen 4KB	100,79 ±55,16	119,32 ±71,42	115,28 ±60,22	0,216	0,308	
Endsystolisches Volumen 2KB	96,54 ±51,54	138,98 ±99,99	131,40 ±68,81	0,059	0,024	
Endsystolisches Volumen biplan	97,44 ±50,86	127,45 ±82,32	124,30 ±61,34	0,105	0,073	

Mitralklappenannulus					
ALPM	35,64 ±5,12	43,27 ±6,14	34,92 ±5,23	<0,001	0,642
AP	31,74 ±7,25	41,15 ±6,78	31,64 ±7,19	<0,001	0,965
Tenting					
Höhe	0,51 ±0,30	0,82 ±0,39	0,85 ±0,36	<0,001	<0,001
Fläche	0,91 ±0,7	2,13 ±1,14	1,73 ±1,03	<0,001	<0,001

Abk.: TK: Trikuspidalklappe; 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

6.2 Ergebnisse TTE-Daten 30 Tage

Hinsichtlich der echokardiographischen Daten ergaben sich nach 30 Tagen in der M-TEER-Gruppe eine signifikante Reduktion in der Tenting Höhe (0,52 [0,37; 0,74] vs. 0,49 [0,33; 0,63], $p=0,0042$) und der Tenting Fläche (0,76 [0,45; 1,28] vs. 0,72 [0,37; 1,13]; $p=0,024$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: TTE-Daten M-TEER 30 Tage

TTE-Daten

M-TEER	Baseline	30 Tage	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	19,87 [15,77; 26,22]	20,00 [15,64; 26,97]	0,224	72
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	35,83 [32,75; 39,25]	36,00 [32,50; 40,92]	0,233	72
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	58,67 [52,33; 64,33]	57,00 [51,58; 65,67]	0,418	74
Endsystolischer Diameter	50,67 [44,50; 57,83]	51,00 [44,67; 56,17]	0,785	74
Enddiastolisches Volumen 4KB	132,67 [106,00; 176,33]	134,67 [99,17; 180,33]	0,295	75
Enddiastolisches Volumen 2KB	132,50 [93,52; 193,04]	122,17 [91,08; 171,08]	0,290	66
Enddiastolisches Volumen biplan	136,00 [98,22; 187,13]	136,83 [96,84; 176,62]	0,179	64
Endsystolisches Volumen 4KB	91,87 [66,83; 130,33]	88,93 [55,23; 133,00]	0,089	75
Endsystolisches Volumen 2KB	93,00 [54,50; 137,33]	81,63 [50,90; 120,67]	0,183	67
Endsystolisches Volumen biplan	87,73 [61,30; 135,67]	86,67 [57,78; 128,67]	0,086	65
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	99,65 [67,29; 131,00]	89,75 [66,40; 111,67]	0,302	72
Volumen 2KB	101,06 [73,51; 134,67]	110,17 [76,98; 134,00]	0,897	56

Volumen biplan	104,68 [73,50; 136,33]	98,33 [79,08; 125,48]	0,344	55
Mitralklappenannulus				
ALPM	35,00 [31,83; 39,83]	36,00 [33,67; 39,50]	0,093	69
AP	30,67 [27,67; 36,00]	29,67 [26,00; 34,50]	0,448	61
Tenting				
Höhe	0,52 [0,37; 0,74]	0,49 [0,33; 0,63]	0,042	61
Fläche	0,76 [0,45; 1,28]	0,72 [0,37; 1,13]	0,024	61

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

In der CMCS-Gruppe präsentierte sich nach 30 Tagen der Annulus in ALPM (43,83 [39,67; 48,17] vs. 32,50 [25,33; 36,92]; $p=0,005$) und AP (41,17 [33,83; 46,75] vs. 29,00 [26,83; 34,92]; $p=0,036$) gemessen, sowie die Tenting Fläche (1,90 [0,94; 3,75] vs. 0,68 [0,54; 1,27]; $p=0,036$) signifikant kleiner. Des Weiteren präsentierte sich das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, sowohl im Vierkammerblick (146,23 [77,10; 181,53] vs. 178,67 [137,30; 255,33]; $p=0,012$) als auch im Zweikammerblick (122,97 [90,38; 145,94] vs. 176,30 [125,00; 235,01]; $p=0,006$) und konsekutiv auch in der biplanen Berechnung (130,22 [87,60; 149,76] vs. 171,07 [135,66; 218,41]; $p=0,005$) signifikant vergrößert (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: TTE-Daten CMCS 30 Tage

TTE-Daten

CMCS	Baseline	30 Tage	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	21,90 [18,87; 26,77]	22,65 [17,18; 28,93]	0,569	16
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	36,33 [31,33; 43,00]	35,33 [35,33; 40,33]	0,798	15
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	56,67 [52,33; 66,67]	58,33 [55,67; 64,67]	0,977	15
Endsystolischer Diameter	50,00 [47,83; 59,00]	54,33 [51,67; 60,50]	0,463	15
Enddiastolisches Volumen 4KB	146,23 [77,10; 181,53]	178,67 [137,30; 255,33]	0,012	15
Enddiastolisches Volumen 2KB	122,97 [90,38; 145,94]	176,30 [125,00; 235,01]	0,006	12
Enddiastolisches Volumen biplan	130,22 [87,60; 149,76]	171,07 [135,66; 218,41]	0,005	12
Endsystolisches Volumen 4KB	86,40 [53,70; 155,33]	118,33 [65,67; 216,67]	0,125	15
Endsystolisches Volumen 2KB	90,12 [58,33; 114,68]	90,03 [67,14; 143,00]	0,272	12
Endsystolisches Volumen biplan	85,68 [54,12; 107,95]	103,90 [74,42; 120,35]	0,272	12
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	88,53 [67,07; 119,03]	115,33 [80,60; 141,00]	0,173	15
Volumen 2KB	94,20 [62,99; 113,32]	86,00 [51,03; 127,50]	0,878	10

Volumen biplan	81,22 [64,89; 97,07]	90,30 [58,76; 135,92]	0,678	10
Mitralklappenannulus		32,50		
ALPM	43,83 [39,67; 48,17]	[25,33; 36,92]	0,005	10
AP	41,17 [33,83; 46,75]	[26,83; 34,92]	0,036	8
Tenting				
Höhe	0,80 [0,35; 1,28]	0,48 [0,29; 0,77]	0,063	8
Fläche	1,90 [0,94; 3,75]	0,68 [0,54; 1,27]	0,036	8

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

Bei der Kombinationsgruppe ergaben sich nach 30 Tagen signifikant reduzierte Werte in Bezug auf den Anulus in AP (32,00 [25,58; 38,42] vs. 39,00 [35,00; 44,67]; $p=0,010$) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 14: TTE-Daten COMBO 30 Tage

TTE-Daten

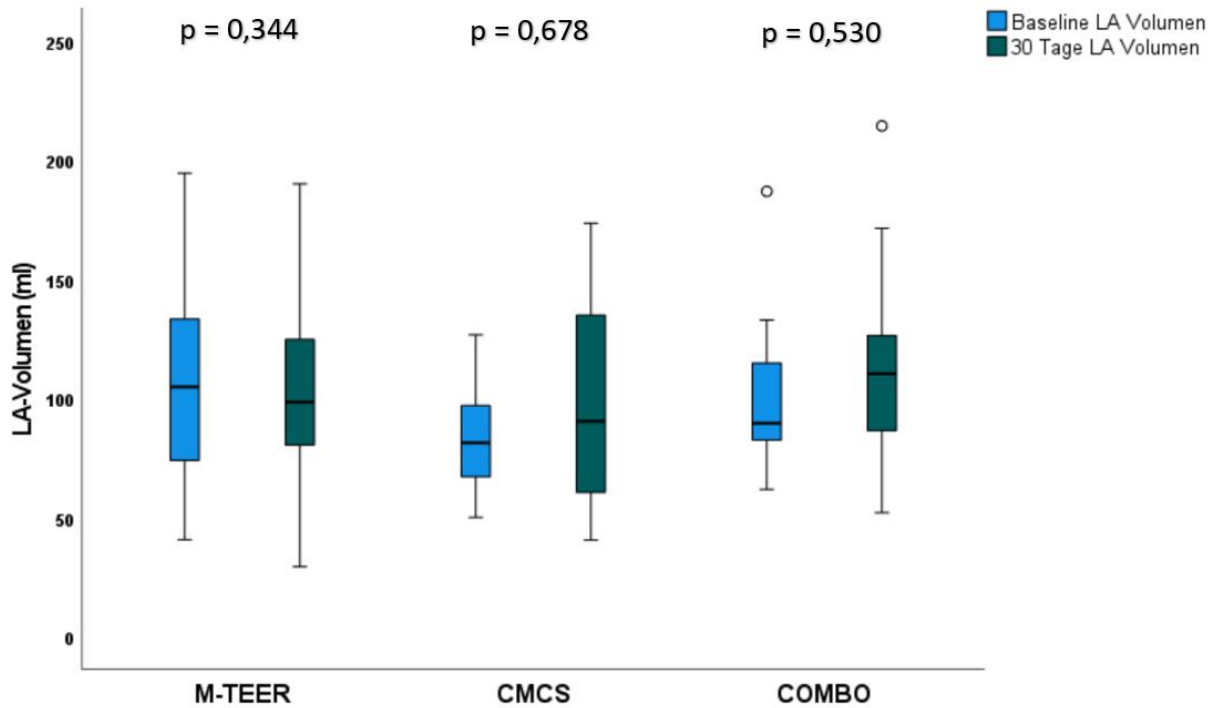
COMBO	Baseline	30 Tage	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	22,73 [16,77; 27,53]	24,00 [17,20; 31,67]	0,363	15
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	37,33 [35,25; 42,33]	35,83 [29,25; 43,25]	0,073	14
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	61,50 [59,00; 68,58]	64,17 [55,58; 70,42]	0,889	14
Endsystolischer Diameter	58,00 [52,08; 61,58]	56,00 [47,92; 62,83]	0,600	14

Enddiastolisches Volumen 4KB	131,67 [101,67; 239,33]	178,03 [149,33; 255,67]	0,496	15
Enddiastolisches Volumen 2KB	188,83 [123,58; 253,83]	177,57 [137,66; 276,33]	0,209	12
Enddiastolisches Volumen biplan	176,58 [110,30; 236,33]	183,24 [145,10; 260,26]	0,272	12
Endsystolisches Volumen 4KB	104,00 [70,00; 184,00]	151,33 [96,63; 178,60]	0,078	15
Endsystolisches Volumen 2KB	110,50 [88,03; 191,20]	147,57 [122,36; 234,76]	0,071	12
Endsystolisches Volumen biplan	102,73 [81,80; 180,34]	154,05 [112,73; 213,58]	0,071	12
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	95,97 [61,40; 132,67]	95,00 69,60; 119,83]	0,460	15
Volumen 2KB	85,58 [71,18; 132,58]	112,5 [78,74; 131,53]	0,209	12
Volumen biplan	89,43 [80,30; 117,45]	110,28 [82,56; 128,67]	0,530	12
Mitralklappenannulus				
ALPM	36,33 [31,83; 38,08]	39,83 [35,50; 44,00]	0,066	10
AP	32,00 [25,58; 38,42]	39,00 [35,00; 44,67]	0,010	10
Tenting				
Höhe	0,89 [0,58; 1,30]	0,84 [0,65; 1,21]	0,878	10
Fläche	1,55 [0,93; 2,78]	1,95 [1,20; 2,72]	0,386	10

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

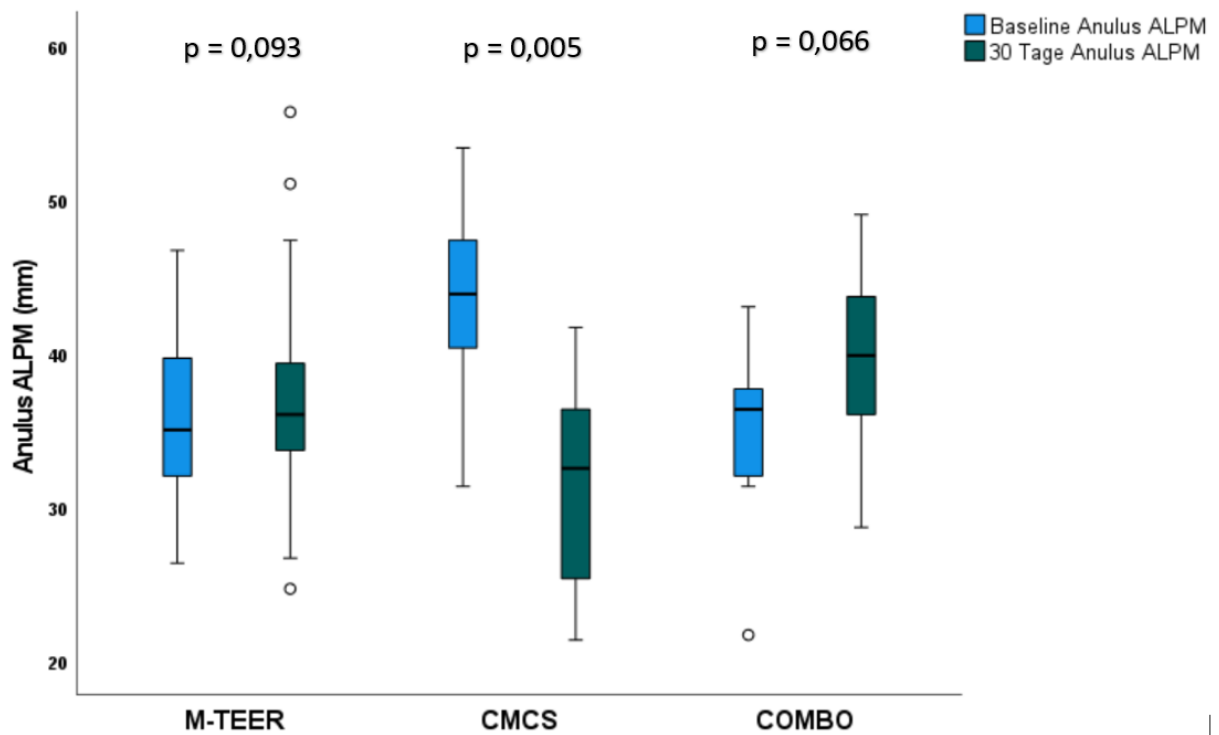
Im Folgenden sind die Abbildungen Baseline vs. 30 Tage zu den relevanten Fragestellung-bezogenen Werten als Boxplot dargestellt (siehe Abbildung 10-15).

Abbildung 10: Baseline vs. 30 Tage LA Volumen biplan



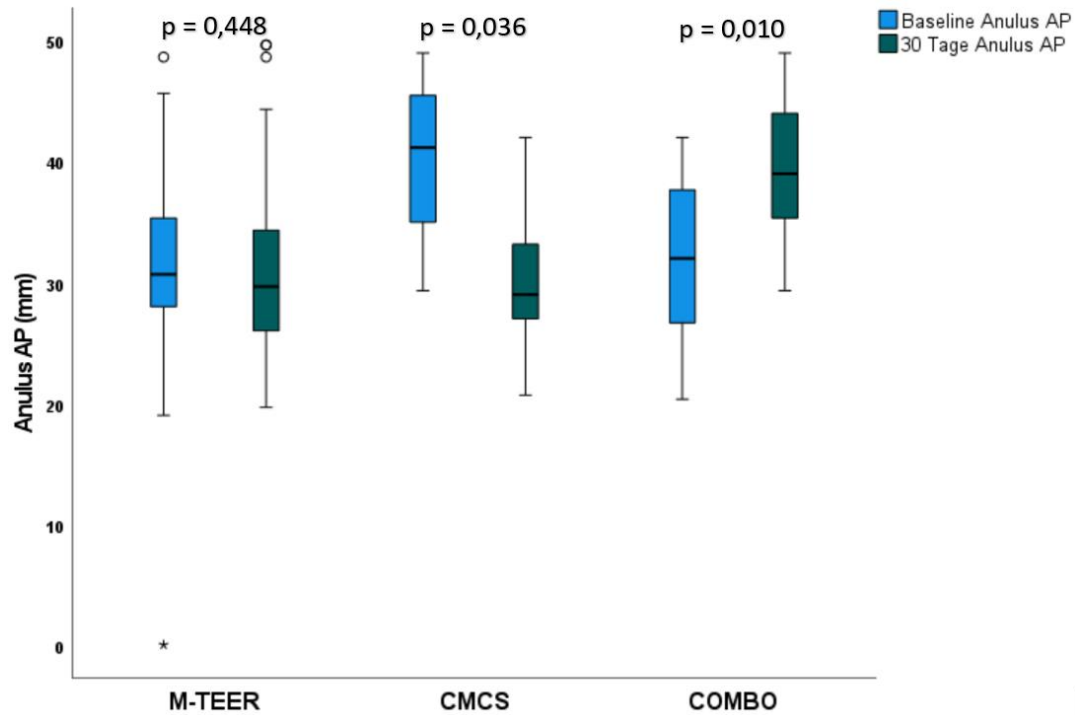
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

Abbildung 11: Baseline vs. 30 Tage Anulus ALPM



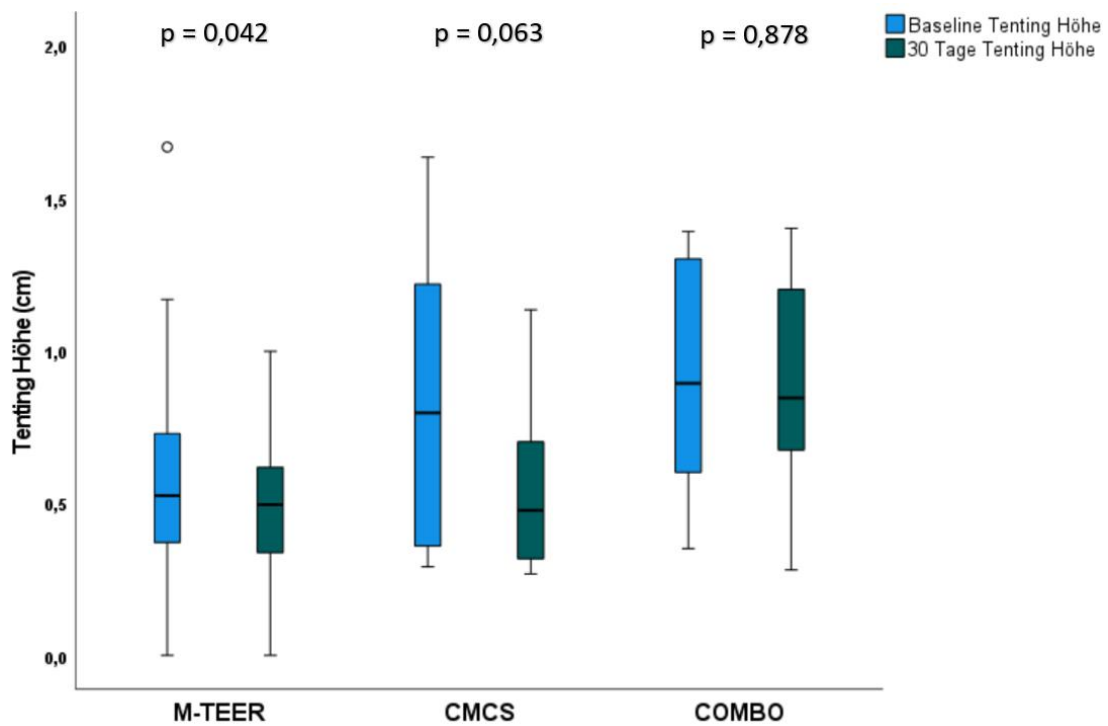
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair; ALPM: Anterolateral/-posteromedial

Abbildung 12: Baseline vs. 30 Tage Anulus AP



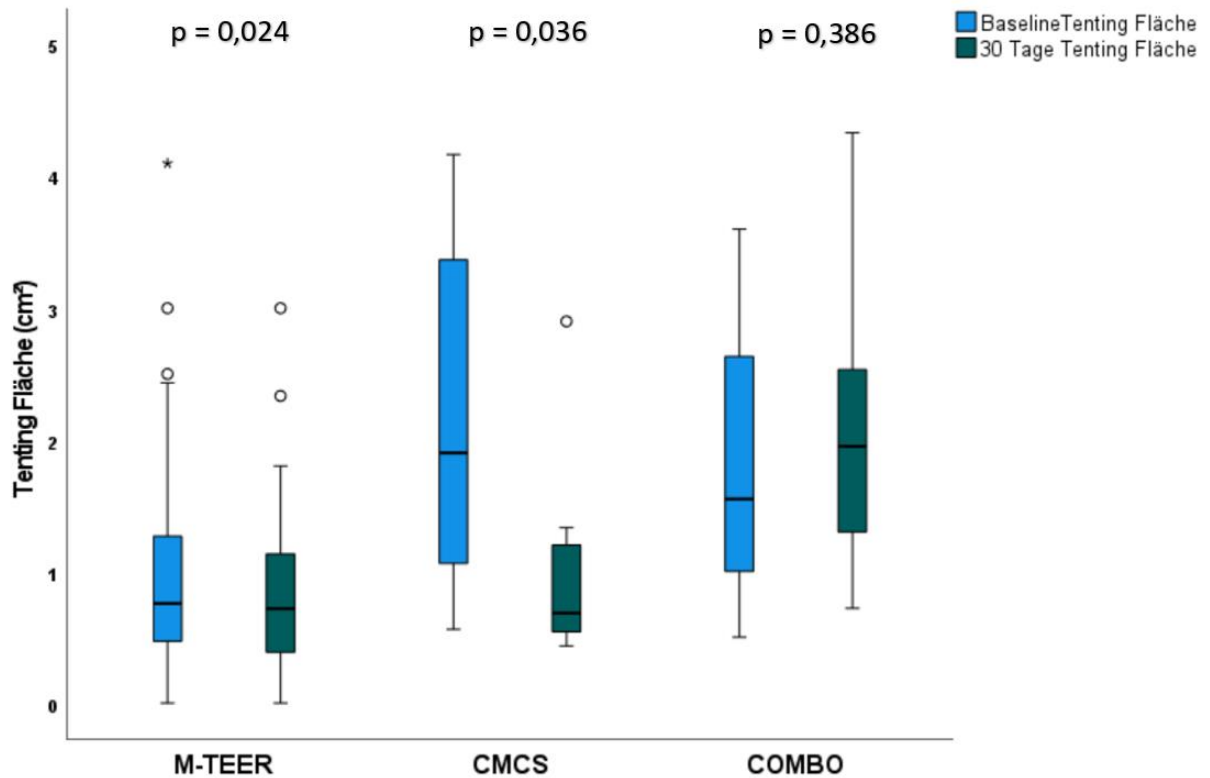
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair; AP: Anterior-/Posterior;

Abbildung 13: Baseline vs. 30 Tage Tenting Höhe



Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

Abbildung 14: Baseline vs. 30 Tage Tenting Fläche



Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

6.3 Ergebnisse TTE-Daten 1 Jahr

Nach einem Jahr zeigten sich echokardiographisch lediglich in zwei von drei Gruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zur Baseline.

Zum einen zeigte sich in der MitraClip Gruppe die LVESV im Zweikammerblick (94,58 [54,53; 131,92] vs. 71,50 [43,56; 109,25]; $p=0,017$) signifikant reduziert (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: TTE-Daten M-TEER 1 Jahr

TTE-Daten

M-TEER	Baseline	1 Jahr	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	18,65 [15,77; 23,60]	22,55 [16,96; 25,02]	0,354	40
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	36,50 [31,17; 39,33]	36,17 [33,08; 39,67]	0,507	40
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	56,33 [52,00; 60,83]	56,33 [51,33; 62,17]	0,530	41
Endsystolischer Diameter	50,00 [43,83; 53,67]	48,67 [43,83; 55,50]	0,726	41
Enddiastolisches Volumen 4KB	130,50 [96,39; 169,25]	132,67 [83,85; 160,67]	0,435	42
Enddiastolisches Volumen 2KB	139,17 [93,52; 191,92]	117,83 [81,79; 171,75]	0,095	42
Enddiastolisches Volumen biplan	141,17 [95,41; 177,00]	124,58 [83,28; 162,75]	0,180	41
Endsystolisches Volumen 4KB	90,58 [58,70; 117,42]	89,37 [53,65; 116,25]	0,635	42
Endsystolisches Volumen 2KB	94,58 [54,53; 131,92]	71,50 [43,56; 109,25]	0,017	42
Endsystolisches Volumen biplan	88,67 [56,20; 130,17]	80,50 [47,05; 113,17]	0,056	41
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	91,82 [54,77; 129,58]	80,25 [62,83; 117,58]	0,448	40
Volumen 2KB	97,43	97,67	0,194	39

Volumen biplan	[71,77; 119,33] 97,00 [67,78; 125,00]	[60,67; 126,33] 92,55 [67,17; 112,22]	0,608	37
Mitralklappenannulus				
ALPM	34,33 [31,33; 39,33]	35,33 [30,50; 38,33]	0,938	41
AP	30,67 [26,00; 35,17]	28,67 [25,33; 32,33]	0,090	37
Tenting				
Höhe	0,48 [0,24; 0,62]	0,37 [0,27; 0,53]	0,339	35
Fläche	0,69 [0,30; 1,20]	0,55 [0,30; 0,76]	0,056	35

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

Zum anderen ergab sich in der CMCS-Gruppe nach einem Jahr die Tenting-Fläche (2,40 [1,70; 3,73] vs. 1,60 [1,00; 2,00]; $p=0,026$) signifikant verringert (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: TTE-Daten CMCS 1 Jahr

TTE-Daten

CMCS	Baseline	1 Jahr	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	22,20 [18,97; 27,13]	20,50 [13,70; 27,67]	0,733	15
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	36,67 [32,33; 44,33]	36,00 [33,33; 40,00]	0,513	15
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	56,00 [51,83; 65,67]	57,00 [45,25; 63,50]	0,277	16
	50,00	43,67	0,426	15

Endsystolischer Diameter	[44,67; 56,00]	[28,33; 54,67]		
Enddiastolisches Volumen 4KB	146,23 [77,10; 260,33]	149,17 [98,27; 210,33]	0,865	15
Enddiastolisches Volumen 2KB	131,13 [90,98; 228,07]	163,17 [118,25; 232,95]	0,861	13
Enddiastolisches Volumen biplan	136,59 [75,81; 233,07]	157,58 [104,35; 225,06]	0,695	12
Endsystolisches Volumen 4KB	112,05 [59,03; 198,28]	93,63 [47,09; 179,28]	0,278	16
Endsystolisches Volumen 2KB	89,17 [54,50; 170,13]	100,07 [42,48; 168,60]	0,382	13
Endsystolisches Volumen biplan	96,20 [45,94; 171,68]	94,67 [39,92; 155,10]	0,116	13
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	88,53 [67,30; 119,33]	77,87 [61,00; 97,07]	0,211	15
Volumen 2KB	108,37 [92,73; 141,10]	83,97 [56,58; 122,77]	0,347	12
Volumen biplan	96,87 [70,03; 121,30]	82,48 [59,18; 94,48]	0,477	11
Mitralklappenannulus				
ALPM	46,17 [42,08; 48,92]	39,00 [35,58; 47,67]	0,059	10
AP	43,00 [40,67; 48,00]	41,00 [31,67; 44,00]	0,075	11
Tenting				
Höhe	0,89 [0,69; 1,17]	0,79 [0,56; 0,88]	0,083	11
Fläche	2,40 [1,70; 3,73]	1,60 [1,00; 2,00]	0,026	11

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

In der COMOBO-Gruppe zeigte sich nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede der echokardiografischen Daten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: TTE-Daten COMBO 1 Jahr

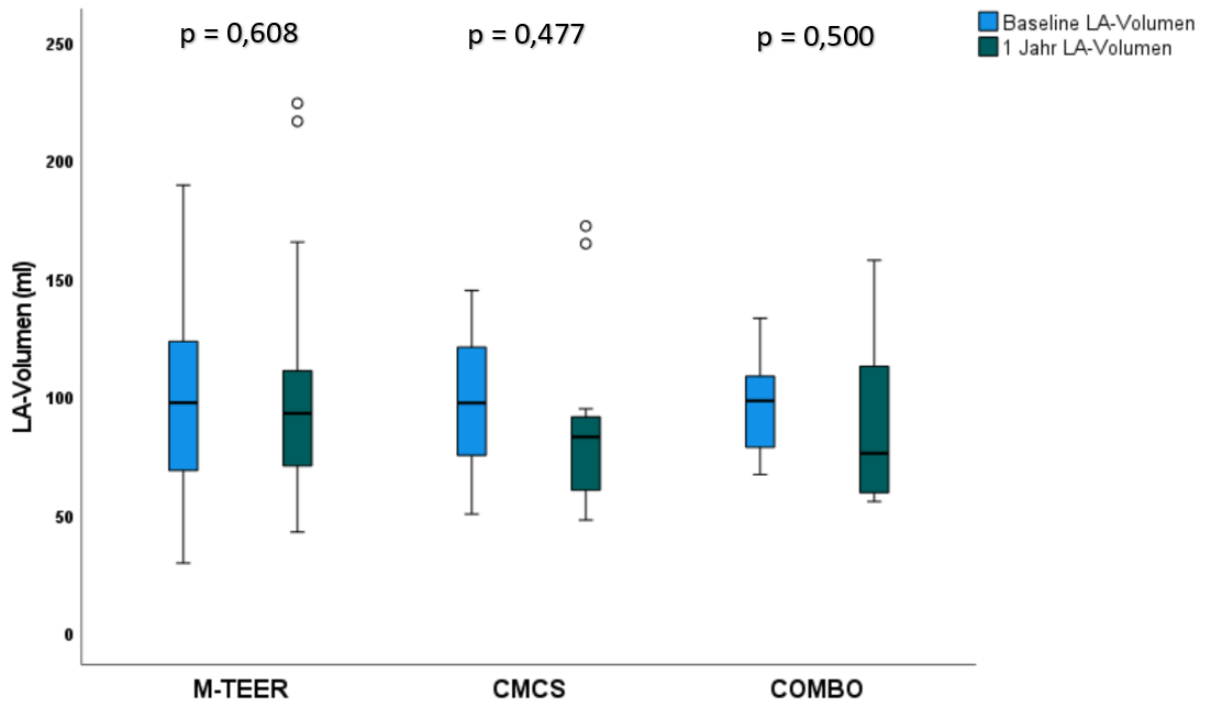
TTE-Daten				
COMBO	Baseline	1 Jahr	p	n
Rechtes Atrium				
Fläche	24,40 [15,28; 29,58]	24,03 [21,58; 35,98]	0,225	5
Rechter Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	39,33 [33,75; 43,67]	38,00 [30,92; 47,67]	0,917	6
Linker Ventrikel				
Enddiastolischer Diameter	62,50 [42,33; 67,58]	56,83 [47,50; 68,16]	0,463	6
Endsystolischer Diameter	54,33 [36,92; 61,08]	53,00 [41,50; 63,42]	0,345	6
Enddiastolisches Volumen 4KB	115,33 [84,03; 172,17]	101,07 [72,05; 229,88]	0,893	5
Enddiastolisches Volumen 2KB	146,33 [63,97; 287,17]	187,70 [95,93; 224,53]	0,500	5
Enddiastolisches Volumen biplan	138,50 [74,00; 225,83]	144,38 [84,00; 227,21]	0,500	5
Endsystolisches Volumen 4KB	85,60 [49,43; 132,68]	84,00 [34,83; 190,02]	0,500	5
Endsystolisches Volumen 2KB	98,13 [37,27; 186,33]	173,97 [51,88; 195,55]	0,225	5

Endsystolisches Volumen biplan	98,58 [43,35; 156,15]	128,98 [43,36; 192,78]	0,225	5
Linkes Atrium				
Volumen 4KB	103,00 [52,33; 143,67]	83,13 [63,87; 129,90]	0,893	5
Volumen 2KB	92,80 [73,33; 116,62]	72,13 [48,23; 139,90]	0,500	5
Volumen biplan	97,90 [72,43; 120,54]	75,63 [57,05; 134,90]	0,500	5
Mitralklappenannulus				
ALPM	34,83 [32,58; 35,58]	41,50 [35,08; 48,42]	0,144	4
AP	29,83 [27,08; 32,33]	40,67 [28,92; 46,92]	0,144	4
Tenting				
Höhe	0,79 [0,58; 1,20]	0,81 [0,11; 1,28]	0,593	4
Fläche	1,48 [0,99; 2,35]	1,85 [0,28; 2,80]	>0,999	4

Abk.: 4KB: Vierkammerblick; 2KB: Zweikammerblick

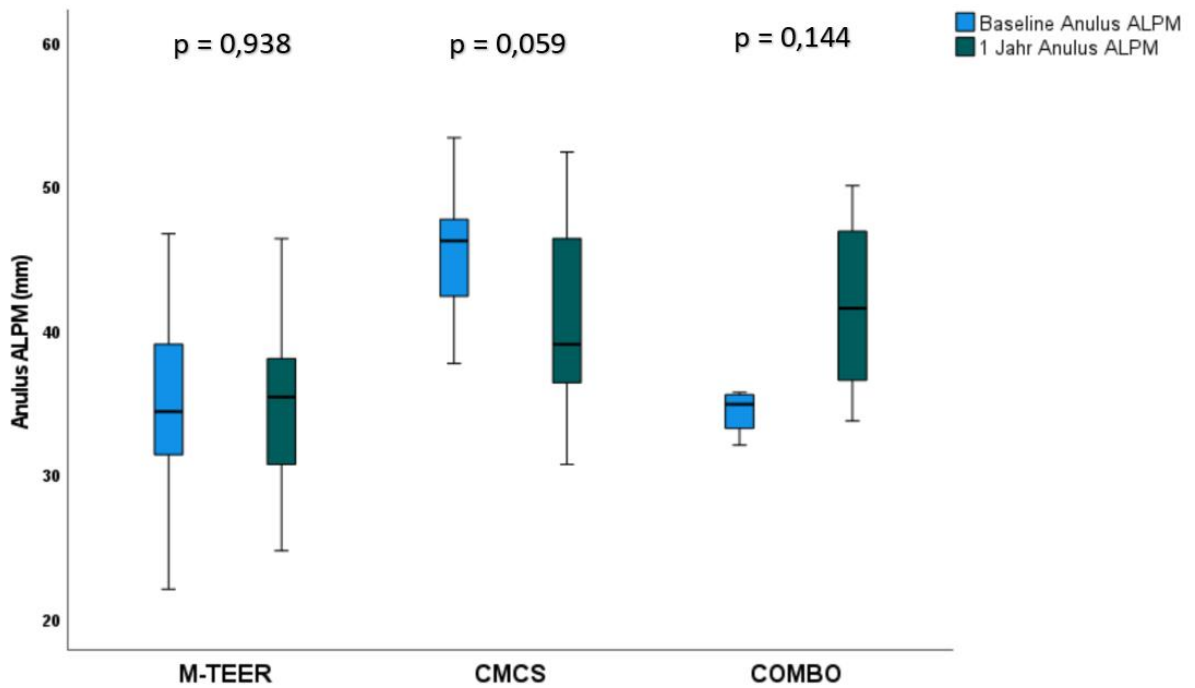
Im Folgenden sind die Abbildungen Baseline vs. 1 Jahr zu den relevanten Fragestellung-bezogenen Werten als Boxplot dargestellt (siehe Abbildung 16-21).

Abbildung 15: Baseline vs. 1 Jahr LA Volumen biplan



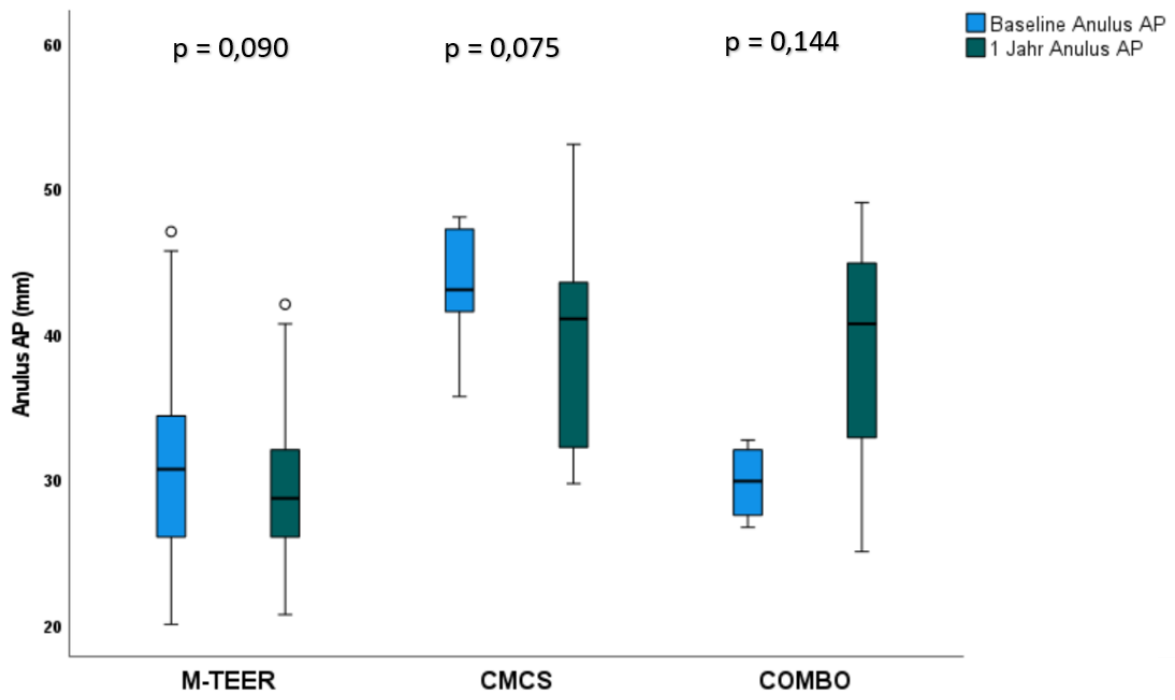
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

Abbildung 16: Baseline vs. 1 Jahr Anulus ALPM



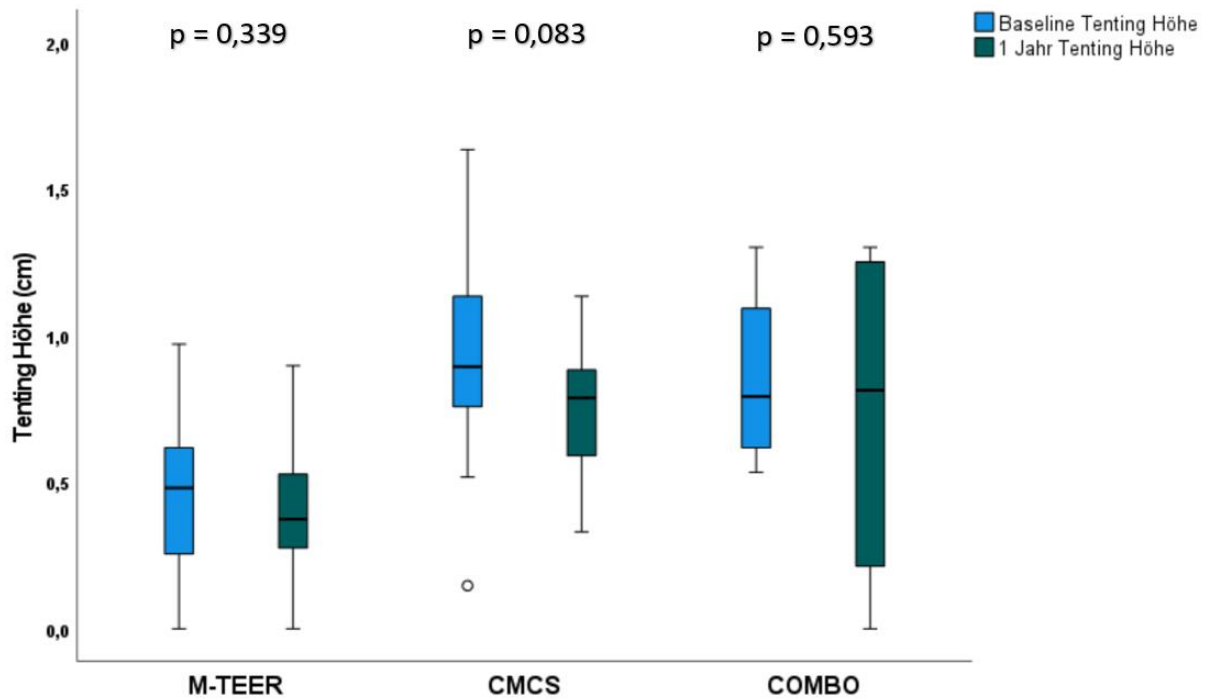
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair; ALPM: Anterolateral/-posteromedial

Abbildung 17: Baseline vs. 1 Jahr Anulus AP



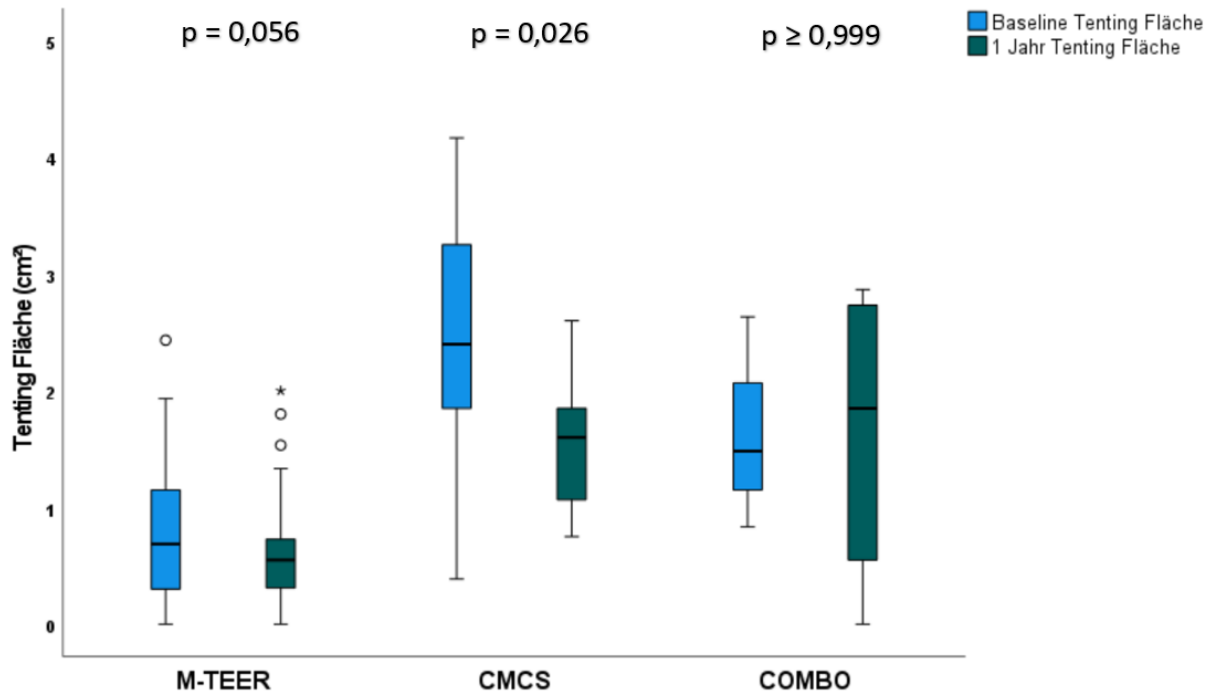
Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair; AP: Anterior-/Posterior

Abbildung 18: Baseline vs. 1 Jahr Tenting Höhe



Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

Abbildung 19: Baseline vs. 1 Jahr Tenting Fläche



Abk.: CMCS: CARILLON® Mitral Contour System®; M-TEER: Mitralvalve-transcatheter edge-to-edge repair

6.4 Ergebnisse EKG

Ebenfalls zeigte sich zu keinem Zeitpunkt in keiner der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines Sinusrhythmus im EKG (siehe Tabelle 18 und Abbildung 22 und 23).

Tabelle 18: EKG-Sinusrhythmus aller Patienten nach Subgruppen; 30 Tage und 1 Jahr

EKG-Sinusrhythmus				
	Baseline	30 Tage	p	n
M-TEER	33 (42,3%)	34 (43,6%)	>0,999	78
CMCS	7 (50,0%)	8 (57,1%)	>0,999	14
COMBO	4 (40,0%)	4 (40,0%)	>0,999	10
	Baseline	1 Jahr	p	n
M-TEER	18 (42,9%)	20 (47,6%)	0,625	42
CMCS	0 (0,0%)	0 (0,0%)	>0,999	1
COMBO	2 (50,0%)	1 (25,0%)	>0,999	4

Abbildung 20: Baseline vs. 30 Tage EKG

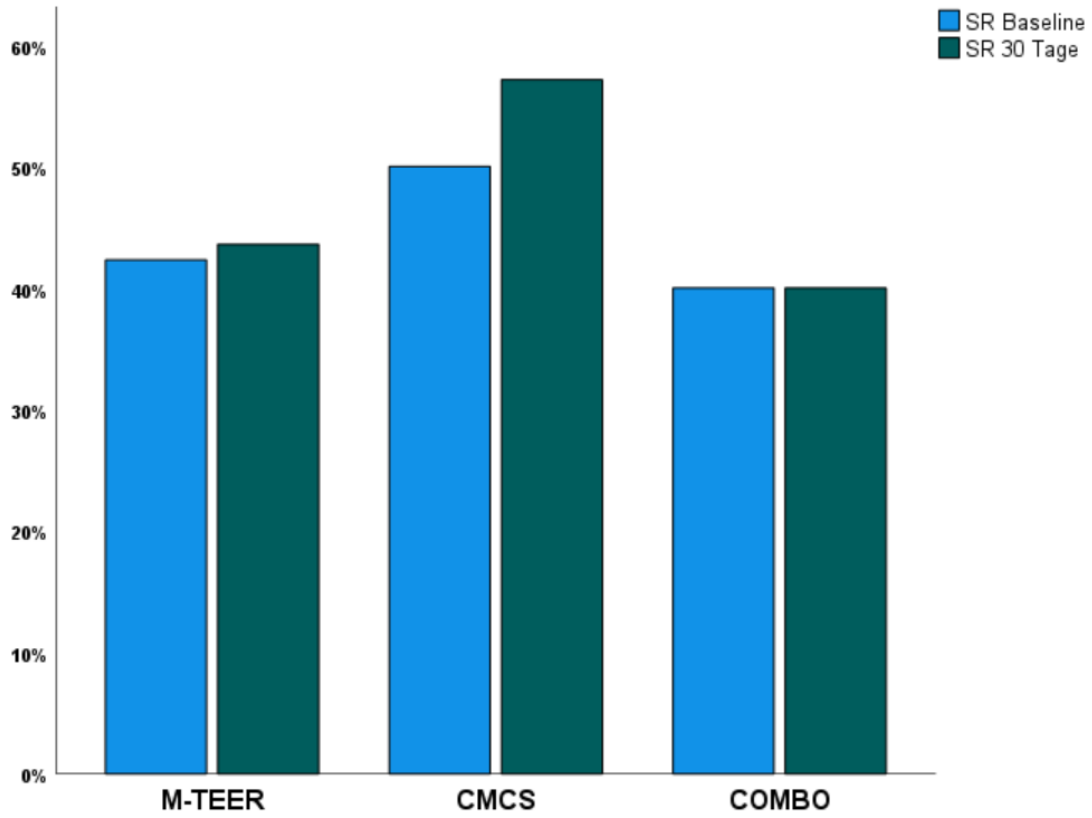
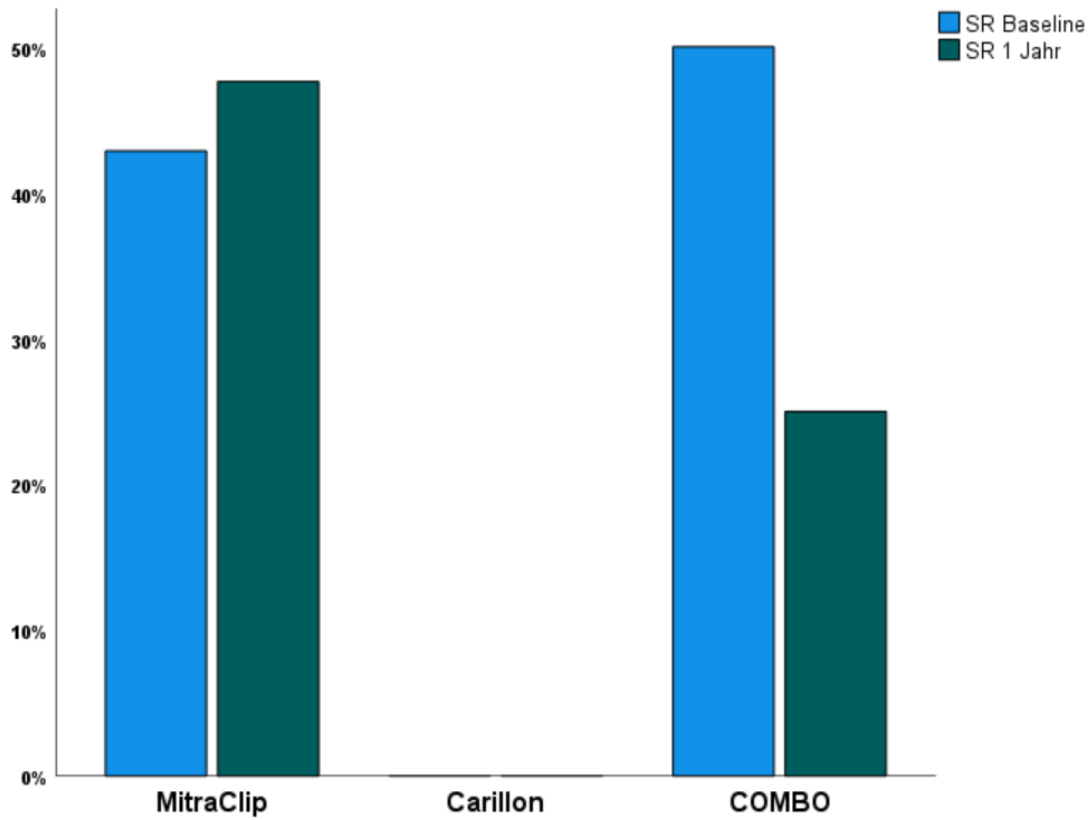


Abbildung 21: Baseline vs. 1 Jahr EKG



7 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der strukturellen Veränderungen. Hierbei sollte im Detail die folgenden Fragen beantwortet werden.

1. Das Carillon® Mitral Contour System führt langfristig zu einer signifikanten **Reduktion der Vorhofdilatation**.
2. Das Carillon® Mitral Contour System reduziert signifikant postprozedural die **Mitralklappendeformation**, gemessen als Tenting-Höhe und -Fläche.
3. Das Carillon® Mitral Contour System führt postinterventionell zu einer signifikanten Reduktion des **Mitralklappenannulus** in AP und ALPM gemessen.
4. Das Carillon® Mitral Contour System führt zu einem strukturellen **Reverse-Remodeling des linken und rechten Ventrikels**.
5. Das Carillon® Mitral Contour System verringert durch ein links atriales Remodeling postprozedural das **Auftreten von Vorhofflimmern** bei Patienten, die an Vorhofflimmern erkrankt sind.

Zu 1: In Bezug auf die linksseitige Vorhofdilatation war präprozedural in den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied zu ermitteln. Ebenso ergab sich weder nach 30 Tagen noch nach einem Jahr in einer der drei Gruppen eine signifikante Reduktion des linken Vorhofvolumens. In der M-TEER Kohorte ergab sich nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr numerisch eine nicht-signifikante Reduktion des Vorhofvolumens. Im Vergleich zu Rottländer et al aus dem Jahr 2022 in der sich nach einem Jahr die Reduktion als signifikant erwies. Hier wurde, wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt, im ähnlichen Zeitraum eine geringere Patientenauswahl als in unserer Arbeit (20 M-TEER vs. 21 CMCS) ebenfalls retrospektiv untersucht (74).

Zu 2: Nach 30 Tagen präsentierte sich die Tenting Höhe und Fläche in der M-TEER-Gruppe signifikant reduziert. Die Messungen der CMCS-Gruppe zeigten trotz der indirekten Anuloplastie lediglich in der Tenting Fläche eine signifikante Reduktion. In der Kombinationsgruppe präsentierte sich eine signifikante Reduktion im Tenting Volumen. Beide Aussagen müssen mit 8 respektive 10 Patienten jedoch vorsichtig

interpretiert werden. Die Tenting Fläche in der CMCS-Gruppe zeigte sich jedoch erwähnenswerter Weise nach einem Jahr im Vergleich zur Baseline signifikant reduziert (11 Patienten). Darüber hinaus zeigte sich nach einem Jahr kein weiterer Tenting Parameter in einer der drei Gruppen signifikant reduziert. Da in dieser Studie die Tenting-Parameter nicht biplan, sondern monoplan erhoben wurden in dieser Arbeit die Tenting-Höhe und -Fläche bestimmt, nicht aber das Volumen. Des Weiteren fiel die Zahl der Follow-Up-Patienten gering aus, weswegen weitere Studien anzuschließen sind, um eine aussagekräftige Datenlage zu generieren. Eine Messung des Anulus in zwei Ebenen würde ebenfalls weitere Daten generieren und Messfehler verringern (z.B. die Ebene der Mitralklappe schräg getroffen), so dass dann eine Messung des Tenting-Volumens sinnvoll wäre.

Zu 3: Dies ist die erste Arbeit, die das reverse Remodeling der Anulusdurchmesser durch CMCS in zwei Ebenen beschreibt. In anderen Studien wurde bereits in der AP-Ebene eine Reduktion des Durchmessers durch CMCS festgestellt (4, 5). Ebenso ergab sich in der Studie von Rottländer et al. eine signifikante Reduktion des Anulusdiameter mittels CMCS 30 Tage postinterventionell, welche über ein Jahr gehalten werden konnte (74). Dies konnte in unserer Arbeit erneut verifiziert werden. Die pathologische Dilatation des Anulus wird durch das CMCS reduziert, nicht allerdings durch M-TEER. Dies präsentierte sich postinterventionell durch eine signifikante Abnahme des Mitralklappenanulusdurchmessers nach 30 Tagen gemessen in AP und ALPM. Ebenfalls wie im Tenting war hier präprozedural ein signifikant größer Anulus in der CMCS-Gruppe als in der M-TEER-Gruppe. In der M-TEER-Gruppe wurde kein Unterschied zwischen der Baseline und 30 Tagen festgestellt, wohingegen in der COMBO-Gruppe nach 30 Tagen eine signifikante Reduktion des Durchmessers in AP gemessen werden konnte. Im Vergleich Baseline zu einem Jahr postprozedural ergaben sich ebenfalls in keiner der drei Gruppen signifikante Unterschiede. Allerdings war in der CMCS-Gruppe ein deutlicher numerischer Unterschied zugunsten einer Reduktion des Mitralklappenanulusdiameter zu sehen, wenngleich womöglich wegen der niedrigen Gruppengröße nicht signifikant. Es ist dazu davon auszugehen, dass die Anuloplastie nicht alleinig den gewünschten primären Therapieeffekt der Reduktion der MI bewirkt, sondern dieser vor allem durch die Verbesserung der Koaptation zustande kommt (84).

Zu 4: Nach 30 Tagen ergab sich in der CMCS-Gruppe eine signifikante Zunahme des enddiastolischen Volumens, sowohl im Vier- als auch im Zweikammerblick und konsekutiv auch biplan. Gleichzeitig ist keine Zu- oder Abnahme des endsystolischen Volumens festzustellen. Da funktionelle Parameter wie die Ejektionsfraktion oder MR-Graduierung nicht Teil dieser Arbeit waren, ist zu empfehlen dahingehend weitere Studien durchzuführen.

Ansonsten ließ sich in den drei Gruppen kein signifikantes (Reverse-) Remodeling, gemessen als Zu- oder Abnahme der Volumina und / oder des Durchmessers der beiden Ventrikel nachweisen.

Zu 5: Eine signifikante Reduktion des Vorhofflimmerns zeigte sich postprozedural zu keinem Zeitpunkt in einer der drei Gruppen. Dies ist jedoch auch im Rahmen der Retrospektivität der Analyse und der Multifaktorialität des Vorhofflimmerns zu werten. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Prozedur und einer Reduktion Vorhofflimmern zu ermitteln, benötigt es prospektive Studien.

Ein theoretischer Vorteil hingegen zeigt sich im Vergleich beim CMCS durch die nicht notwendige transseptale Punktion gegenüber M-TEER, sowie die Möglichkeit, falls notwendig aufgrund der anatomischen Lage des CS und der nicht direkt intervenierten Mitralklappensegel, weitere interventionelle Verfahren anzuschließen bzw. diese nicht auszuschließen (10).

Somit lässt sich in Zusammenschau der Literatur und unserer Arbeit eine Reduktion des Mitralklappenannulus und der Tenting-Fläche durch indirekte Anuloplastie mittels CMCS feststellen, wohingegen wir keinen Effekt auf die Vorhofdilatation feststellen konnten. Demnach muss es trotz struktureller Veränderungen im Sinne einer Reduktion der Annulusdilatation und der Tenting-Fläche nicht zwingend zu einer Reduktion der LA-Dilatation kommen. Dies muss in Anbetracht der Retrospektivität dieser Arbeit in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

Allerdings finden sich in der Literatur ergaben sich im Gegensatz zu unserer Arbeit durchaus auf der einen Seite eine Reduktion des LA-Volumens mittels CMCS (74) und auf der anderen Seite aber auch mittels M-TEER (85). Diese Diskrepanz muss auch im Rahmen der kleinen CMCS-Gruppe und den aus verschiedenen Gründen mangelnden Follow-up-Untersuchungen betrachtet werden.

Die Arbeit demonstriert ebenfalls die Durchführbarkeit der Kombination beider Verfahren. Hierdurch erschließt sich ggfs. Die Möglichkeit einer noch patientenzentrierteren Versorgung

7.1 Limitationen

Diese Studie ist als retrospektive, nicht-randomisierte unizentrale Studie entworfen und damit mehreren Schwächen ausgesetzt. Es besteht Möglichkeit, dass Störfaktoren präsent waren, aber nicht entdeckt wurden. Im Speziellen unterliegt die Studie hochwahrscheinlich einem Selektions-Bias. Die Anzahl an Patienten ist dazu gering, insbesondere in den CMCS und der COMBO-Gruppen. Darüber hinaus ist die Zahl der Patienten in der Untersuchung durch die unvollständigen Follow-Up-Untersuchungen weiter reduziert worden. Die Prozeduren wurden in einem speziellen Herzklappenzentrum durchgeführt, das eine hohe Erfahrung im Bereich der Transkathetertherapie aufweist, sodass die Prozedurergebnisse ggf. nicht allgemeingültig sind. Somit sind die Daten dieser Studie mit Vorsicht zu interpretieren und sollen vielmehr die Grundlage zur Hypothesengeneration bilden

Um valide Daten mit einer ausreichenden Studienpopulation und einer gewissen Treue zum Follow-up zu erreichen sind prospektive und randomisierte Studien erforderlich.

8 Zusammenfassung

Die im Abschnitt Ziel und Fragestellungen aufgestellten Hypothesen sollen im Folgenden überprüft werden.

Zu 1: Insgesamt ergab das Carillon® Mitral Contour System weder als Mono- noch als Kombinationstherapie ein signifikantes Remodeling des linken Vorhofes. Das Vorhofvolumen zeigte sich weder im Zwei- oder Vierkammerblick noch in der biplanen Berechnung signifikant verbessert/reduziert.

Zu 2: Nach einem Jahr präsentiert sich das CMCS als Mono-Therapie mit einer signifikanten Reduktion der Tenting-Fläche.

Zu 3: Der Mitralklappen-Anulus der CMCS-Gruppe in AP und ALPM gemessen erwies sich nach 30 Tagen als signifikant verkleinert.

Zu 4: Ein Reverse-Remodeling durch CMCS ist nicht nachweisbar.

Zu 5: Eine eindeutige Aussage, inwiefern das CMCS das Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren kann, ist bei der geringen Anzahl an Patienten mit einem Follow-up EKG nicht zu treffen. Eine Tendenz war hier aber nicht erkennbar.

Die vorliegenden Ergebnisse der Tenting-Höhe und -Fläche der mittel M-TEER therapierten Patienten ergab nach 30 Tagen eine signifikante Reduktion. Im Gegensatz dazu ergab das CMCS nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der Tenting-Fläche.

Als indirekte Anuloplastie zeigt sich das Carillon® Mitral Contour System als einziges Verfahren mit einer signifikanten Reduktion des Mitralklappenanus in beiden Durchmessern.

Zusammenfassend kann das Carillon® Mitral Contour System bei einer sekundären MR eine Therapieoption darstellen, welche 30 Tage nach Implantation eine effektive Abnahme der Mitralklappendeformation in AP und ALPM gemessen aufzeigt. Ebenso ergab sich nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der Tenting-Fläche.

In den erfassten Parametern links atriales Vorhofvolumen, Durchmesser linker und rechter Ventrikel, links ventrikuläres Volumen und Vorhofflimmern zeigt sich das CMCS als weder unter- noch überlegen. Bezüglich des Vorhofvolumens lässt sich in unserer Arbeit lediglich eine Tendenz erkennen, welche in der Literatur gestützt wird.

9 Anhang

Die Daten dieser Arbeit sind überlappend Teil der Publikation „Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation“ von Ruf T. et. al.. In dieser Arbeit wurden weitere Patienten, die mittels CMCS wegen SMR behandelt wurden, hinsichtlich des Therapieeffektes auf den dilatierten Mitralklappenannulus und linken Vorhof untersucht. Hier ergaben sich nach 30 Tagen die AP- (15%; $6,57 \pm 5,33\text{mm}$) und ALPM- Durchmesser (16%; $7,27 \pm 5,40\text{mm}$) signifikant reduziert. Die Reduktion der beiden Durchmesser zeigte sich nach einem Jahr signifikant stabil. Das gleiche gilt für das linksatriale Volumen, welches nach 30 Tagen um 21% ($36,61 \pm 82,67\text{ml}$) signifikant reduziert war. Auch nach einem Jahr zeigte es sich stabil mit einer Reduktion von 23% ($37,03 \pm 56,91\text{ml}$) (86).

10 Eigenständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz eingereichte
Dissertation mit dem Titel

**„Führt die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mittels M-TEER und / oder
CMCS zu einer Änderung der kardialen Strukturen?“**

in der Kardiologie I am Zentrum für Kardiologie an der Universitätsmedizin Mainz unter
Betreuung von

Herrn Professor Dr. med. Thomas Münzel

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine
anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur
Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel noch
nicht erworben habe.

Danksagung

Danken möchte ich den folgenden Personen, ohne denen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Dem Team der Klinik für Kardiologie I, meiner Familie, meinen Großeltern und besonders meinem Vater und meiner Partnerin.

Literaturverzeichnis

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):S1-44.
4. Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, Muller-Ehmsen J, Degen H, Wu JC, et al. Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open Heart.* 2016;3(2):e000411.
5. Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *European journal of heart failure.* 2012;14(8):931-8.
6. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *The American journal of cardiology.* 2001;87(3):298-304.
7. Taramasso M, Candreva A, Pozzoli A, Guidotti A, Gaemperli O, Nietlispach F, et al. Current challenges in interventional mitral valve treatment. *J Thorac Dis.* 2015;7(9):1536-42.
8. Goldberg SL, Meredith I, Marwick T, Haluska BA, Lipiecki J, Siminiak T, et al. A randomized double-blind trial of an interventional device treatment of functional mitral regurgitation

- in patients with symptomatic congestive heart failure-Trial design of the REDUCE FMR study. *Am Heart J.* 2017;188:167-74.
9. Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman JP, Vainer J, Wu JC, et al. Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation.* 2009;120(4):326-33.
 10. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T, Meredith IT, Malkin CJ, Goldberg SL, et al. The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail.* 2019;7(11):945-55.
 11. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation.* 1972;46(2):227-39.
 12. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart.* 2002;88 Suppl 4:iv5-10.
 13. Muresian H. The clinical anatomy of the mitral valve. *Clin Anat.* 2009;22(1):85-98.
 14. de Groot-de Laat LE, McGhie J, Ren B, Frowijn R, Oei FB, Geleijnse ML. A Modified Echocardiographic Classification of Mitral Valve Regurgitation Mechanism: The Role of Three-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging.* 2019;27(3):187-99.
 15. Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laat LE, et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(8):617-26.
 16. ekgecho.de. Mitralklappenstenose 2023 [cited 2023 10.07.2023]. Available from: <https://ekgecho.de/thema/mitralklappenstenose-echokardiographie-definition-diagnostik-ursache-symptome-therapie/>.
 17. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin.* 2013;31(2):151-64.
 18. Brock RC. The surgical and pathological anatomy of the mitral valve. *Br Heart J.* 1952;14(4):489-513.
 19. Ranganathan N, Lam JH, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets. *Circulation.* 1970;41(3):459-67.

20. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J*. 1988;59(6):712-6.
21. Millington-Sanders C, Meir A, Lawrence L, Stolinski C. Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart. *J Anat*. 1998;192 (Pt 4):573-81.
22. James TN. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation*. 1965;32(6):1020-33.
23. Roberts WC, Braunwald E, Morrow AG. Acute severe mitral regurgitation secondary to ruptured chordae tendineae: clinical, hemodynamic, and pathologic considerations. *Circulation*. 1966;33(1):58-70.
24. Levy MJ, Edwards JE. Anatomy of mitral insufficiency. *Progress in cardiovascular diseases*. 1962;5:119-44.
25. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2465-76.
26. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet*. 2009;373(9672):1382-94.
27. Shah PM, Kramer DH, Gramiak R. Influence of the timing of atrial systole on mitral valve closure and on the first heart sound in man. *The American journal of cardiology*. 1970;26(3):231-7.
28. Burch GE, Giles TD. Angle of traction of the papillary muscle in normal and dilated hearts: a theoretic analysis of its importnace in mitral valve dynamics. *Am Heart J*. 1972;84(1):141-4.
29. Van de Veire NR, Marsan NA, Schuijf JD, Bleeker GB, Wijffels MC, van Erven L, et al. Noninvasive imaging of cardiac venous anatomy with 64-slice multi-slice computed tomography and noninvasive assessment of left ventricular dyssynchrony by 3-dimensional tissue synchronization imaging in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2008;101(7):1023-9.
30. Spencer JH, Prah G, Iazzo PA. The prevalence of coronary sinus and left circumflex artery overlap in relation to the mitral valve. *Journal of interventional cardiology*. 2014;27(3):308-16.

31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
32. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75.
33. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
34. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1999;83(6):897-902.
35. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European journal of heart failure*. 2019;21(12):1619-27.
36. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2307-18.
37. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn PA, Lim DS, et al. Five-Year Follow-up after Transcatheter Repair of Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2023;388(22):2037-48.
38. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64.
39. Boudoulas H, Sparks EE, Wooley CF. Mitral valvular regurgitation : etiology, pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations. *Herz*. 2006;31(1):6-13.

40. Izumi S, Miyatake K, Beppu S, Park YD, Nagata S, Kinoshita N, et al. Mechanism of mitral regurgitation in patients with myocardial infarction: a study using real-time two-dimensional Doppler flow imaging and echocardiography. *Circulation*. 1987;76(4):777-85.
41. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2014;370(1):23-32.
42. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(3):323-37.
43. Nickenig G. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Springer Link. 2013.
44. Douglas PS, Morrow R, Ioli A, Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(2):311-5.
45. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108.
46. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *The American journal of cardiology*. 1993;72(14):1074-6.
47. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(7):1594-8.
48. Otsuji Y, Kumanohoso T, Yoshifuku S, Matsukida K, Koriyama C, Kisanuki A, et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1651-6.
49. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102(12):1400-6.

50. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
52. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
53. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine.* 2005;352(15):1539-49.
54. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *European journal of heart failure.* 2012;14(6):628-34.
55. Liang YJ, Zhang Q, Fung JW, Chan JY, Yip GW, Lam YY, et al. Impact of reduction in early- and late-systolic functional mitral regurgitation on reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2359-68.
56. Deja MA, Malinowski M, Widenka K, Stozynski N, Bartus K, Kapelak B, et al. Repair or Replacement for Secondary Mitral Regurgitation: Results From Polish National Registry. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(1):146-56.
57. Watanabe N, Maltais S, Nishino S, O'Donoghue TA, Hung J. Functional Mitral Regurgitation: Imaging Insights, Clinical Outcomes and Surgical Principles. *Progress in cardiovascular diseases.* 2017;60(3):351-60.
58. Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O. Improved results with mitral valve repair using new surgical

techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(11):621-6 discuss 6-7.

59. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(15):1395-406.

60. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-54.

61. Nappi F, Spadaccio C, Chello M, Mihos CG. Papillary muscle approximation in mitral valve repair for secondary MR. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 7):S635-s9.

62. van der Merwe J, Casselman F. Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives. *Open journal of cardiovascular surgery*. 2017;9:1179065217719023.

63. Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi M, Osman M, Chahine A, Ahmed S, et al. Interventions for Secondary Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Comparisons of Surgery, Medical Therapy and Transcatheter Intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(2):155-63.

64. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358-65.

65. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(15):1395-406.

66. Hahn RT, Nabauer M, Zuber M, Nazif TM, Hausleiter J, Taramasso M, et al. Intraprocedural Imaging of Transcatheter Tricuspid Valve Interventions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):532-53.

67. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.

68. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in

- high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(2):172-81.
69. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1052-61.
70. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine.* 2018;379(24):2297-306.
71. Klein N, Pfeiffer D, Goldberg S, Klein M. Mitral Annuloplasty Device Implantation for Non-Surgical Treatment of Mitral Regurgitation: Clinical Experience After the Approval Studies. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(3):115-20.
72. Siminiak T, Hoppe UC, Schofer J, Haude M, Herrman JP, Vainer J, et al. Effectiveness and safety of percutaneous coronary sinus-based mitral valve repair in patients with dilated cardiomyopathy (from the AMADEUS trial). *The American journal of cardiology.* 2009;104(4):565-70.
73. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Senechal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation.* 2007;115(6):782-91.
74. Rottlander D, Golabkesh M, Degen H, Ogutcu A, Saal M, Haude M. Mitral valve edge-to-edge repair versus indirect mitral valve annuloplasty in atrial functional mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;99(6):1839-47.
75. Hoit BD. Left Atrial Remodeling: More Than Just Left Atrial Enlargement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(2).
76. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology.* 2002;90(12):1284-9.
77. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505.

78. Bail DH. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty using the Carillon Mitral Contour System-Currently available data state. *Journal of interventional cardiology*. 2017;30(2):156-62.
79. Dimension C. Cardiac Dimensions Reaches 1,000 Implants of Carillon System, a Minimally Invasive Treatment for Functional Mitral Regurgitation 2019 [Available from: <https://cardiacdimensions.com/cardiac-dimensions-reaches-1000-implants-of-carillon-system-a-minimally-invasive-treatment-for-functional-mitral-regurgitation/>].
80. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
81. Cardiac Dimensions I. CARILLON® Mitral Contour System® (XE2) Instruction use: Cardiac Dimensions, Inc.; 2020 [cited 2023 25.03]. CARILLON® Mitral Contour System® (XE2) Instruction use]. Available from: https://cardiacdimensions.com/wp-content/uploads/ifu/LAB-1505-01AK_English.pdf.
82. Statistikguru. Gepaarter t-Test: Normalverteilung verletzt - Gegenmaßnahmen [Web page]. Statistikguru.de: Statistikguru; 2015 [Available from: <https://statistikguru.de/spss/gepaarter-t-test/normalverteilung-verletzt-2.html>].
83. Pagano RR. Understanding statistics in the behavioral sciences. 9th Ed. ed. Australia ; Belmont, CA: Wadsworth Cengage Learning; 2010. xxix, 599 p., p.
84. Hung J, Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, Levine RA. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):538-45.
85. Toprak C, Kahveci G, Kilicgedik A, Pala S, Kirma C, Tabakci MM, et al. Left atrial remodeling in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: an advanced echocardiography study. *Echocardiography*. 2016;33(10):1504-11.

86. Ruf TF, Kreidel F, Tamm AR, Geyer M, Hahad O, Zirbs JC, et al. Transcatheter indirect mitral annuloplasty induces annular and left atrial remodelling in secondary mitral regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1400-8.