

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MED. CHRISTOPH M. BIRNER
INNERE MEDIZIN

DETERMINANTEN EINER FUNKTIONELLEN VERBESSERUNG
VON PATIENTEN MIT SEKUNDÄRER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ
NACH MITRACLIP-IMPLANTATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lukas Böhm

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MED. CHRISTOPH M. BIRNER
INNERE MEDIZIN

DETERMINANTEN EINER FUNKTIONELLEN VERBESSERUNG
VON PATIENTEN MIT SEKUNDÄRER MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ
NACH MITRACLIP-IMPLANTATION

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lukas Böhm

2021

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christoph Birner

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stephan Hirt

Tag der mündlichen Prüfung:

16.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	7
1.1 Mitralklappeninsuffizienz	7
1.2 MitraClip als minimalinvasiver Therapieansatz	10
1.3 Studienlage zur Effektivität der MitraClip-Prozedur.....	12
1.4 Fragestellung.....	14
2 Patienten, Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.1.1 Auswahlkriterien für die MitraClip-Intervention	15
2.1.2 Zeitpunkte der Datenerfassung	16
2.2 Methoden	16
2.2.1 Durchführung des 6-Minute-Walk-Test.....	16
2.2.2 Statistische Methodik der Auswertung.....	17
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Baselinecharakteristika des Studienkollektivs.....	19
3.2 Funktionelle und echokardiographische Ergebnisse nach MitraClip- Implantation.....	21
3.3 Subgruppenanalyse und Korrelation klinischer Parameter mit der Gehstreckenveränderung.....	23
3.4 Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke nach MitraClip- Implantation.....	25
3.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede in Baseline-Charakteristika, funktionellen und echokardiographischen Ergebnissen	27
4 Diskussion.....	32

4.1	Verbesserung der funktionellen Kapazität nach MitraClip-Implantation	32
4.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede im Therapieerfolg.....	36
4.3	Therapieerfolg bei Patienten mit Diabetes mellitus	41
4.4	Therapieerfolg bei Patienten mit arterieller Hypertonie	44
4.5	Pathophysiologische Überlegungen und Gemeinsamkeiten der Prädiktoren	45
4.6	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	47
4.7	Limitationen der Studie.....	49
4.8	Fazit und klinischer Ausblick	50
5	Zusammenfassung	52
6	Anhang.....	55
7	Literaturverzeichnis	57
	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-minute-walk-test
BMI	Body Mass Index
DM	Diabetes mellitus
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggr. eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
KHK	Koronare Herzkrankheit
Log	logistisch
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MV PGmean	Mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe
NT	Nachsorgetermin
NYHA	New York Heart Association

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baselinecharakteristika des Studienkollektivs	20
Tabelle 2: Analyse der Verlaufsparemeter zu beiden NT hinsichtlich signifikanten Änderung gegenüber dem präinterventionellen Wert.	22
Tabelle 3: Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT einen Monat nach MitraClip-Implantation	26
Tabelle 4: Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT drei bis sechs Monate nach MitraClip-Implantation	27
Tabelle 5: Vergleich der geschlechtsspezifischen Baselineparameter.....	28
Tabelle 6: Vergleich der geschlechtsspezifischen funktionellen und echokardiographischen Resultate einen Monat nach MitraClip- Implantation	29
Tabelle 7: Vergleich der geschlechtsspezifischen funktionellen und echokardiographischen Resultate drei bis sechs Monate nach MitraClip-Implantation.....	30
Tabelle 9: Prüfung der Einzelparameter auf Korrelation mit der Gehstreckenveränderung	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Clip in geöffnetem Zustand	
Abbildung 2: Clip in geschlossenem Zustand.....	10
Abbildung 3: Komplett aufgebautes MitraClip-System im Stabilizer.....	11
Abbildung 4: Guide-Katheter mit Clip-Delivery-System und Clip beim Greifversuch der Mitralklappensegel. Sicht aus linkem Atrium	11
Abbildung 5: Gehstrecken im 6-MWT präinterventionell und zu beiden Nachsorgeterminen. Angabe der Strecke in m	21

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Verschiedene Faktoren begünstigen eine stetige Zunahme der Lebenserwartung in unserer Gesellschaft, was wiederum zu einer erhöhten Inzidenz altersabhängig auftretender Erkrankungen, wie z.B. von Herzklappenvitien führt. Die European Society of Cardiology prognostizierte demnach eine Verdopplung der Prävalenz von Herzklappenerkrankungen zwischen 2015 und 2050 (1). Eine der wichtigsten und am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen aus dieser Kategorie ist die Mitralklappeninsuffizienz (MI) (2). In der Studie von Nkomo et al. stellte die MI mit 1,0 % Gesamtprävalenz sogar das Klappenvitium mit der größten Prävalenz dar. Auffällig ist bei dieser Erkrankung außerdem die gesteigerte Prävalenz bei zunehmendem Lebensalter. Während bei den 55 bis 64-jährigen Patienten noch 1,0 % betroffen waren, stieg der Anteil schon auf 6,4 % bei den 65 bis 74-Jährigen und erreichte sein Maximum mit 9,3 % in der Subgruppe ab 75 Jahren (3).

In einer weiteren Studie an 19 europäischen Herzzentren (EuMiClip) wurden über einen dreimonatigen Beobachtungszeitraum 63.463 Patienten mit jeglicher Indikation zur echokardiographischen Untersuchung eingeschlossen. Hierbei ergab sich für 15.501 Patienten die Diagnosestellung einer MI, was einem Anteil von 24,4 % entspricht und ein häufiges Vorkommen bei kardiologischen Patienten zeigt. Dabei wurde der Schweregrad beim größten Teil der Patienten als „mild“ klassifiziert (78,7 %). Die Vergabe der Grade „moderat“ und „schwer“ erfolgte bei 3.309 und damit 21,3 % der Patienten mit MI. Ein Vorteil dieses Registers ist der gute Überblick über die Gesamtsituation in Europa, welcher sich durch die große Zahl an beteiligten Zentren ergibt. Zusammenfassend wird daraus deutlich, dass die MI eine Erkrankung mit ausgeprägter Relevanz darstellt, welche aufgrund der Entwicklungen in der Bevölkerungsstruktur zukünftig noch zunehmen wird.

Die allgemeine Einteilung der MI erfolgt zunächst in eine primäre, oder synonym degenerative MI und eine sekundäre MI, welche auch als funktionelle Form bezeichnet wird. Empirische Daten weisen darauf hin, dass es sich bei der degenerativen MI um die in der Gesamtbevölkerung häufiger vorkommende Form handelt. Jedoch variiert die Verteilung abhängig vom jeweiligen Studiendesign

deutlich und der Anteil der funktionellen MI scheint einer zunehmenden Tendenz zu unterliegen (2).

Bei der degenerativen MI resultiert die Dysfunktion aus einer Pathologie der Klappensegel oder des Klappenhalteapparats, bestehend aus Sehnenfäden (chordae tendineae) und Papillarmuskeln. Dafür können multiple Ätiologien, wie beispielsweise Degeneration, Inflammation, Infektion oder kongenitale Fehlbildungen ursächlich sein (4).

Dagegen liegt bei der funktionellen MI zu Beginn keine strukturelle Veränderung der Mitralklappe vor, sondern eine unphysiologische Klappen geometrie durch eine Erkrankung des linken Atriums und/oder des linken Ventrikels. Hier verursacht eine exzentrische Hypertrophie zunächst eine intrakavitäre Volumenzunahme und dadurch eine Vergrößerung des Umfangs des Mitralanulus. Zu der Dilatation können verschiedene Mechanismen führen. Am häufigsten sind eine ischämische oder dilatative Kardiomyopathie die Auslöser (4). Der physiologischerweise d-förmige Mitralanulus wird durch die Volumenzunahme entlang der kürzeren Achse gedehnt. Anteriores und posteriores Segel werden dadurch voneinander entfernt, wobei im Endstadium sogar eine holosystolisch persistierende Lücke entstehen kann (5). Des Weiteren steigt durch die Dilatation des Ventrikels auch die Spannung der chordae tendineae (tethering), wodurch die Segel sukzessive in Richtung Herzspitze gezogen werden. Die Klappenschlussebene wird dadurch in den Ventrikel hinein verlagert (tenting) und die Kontaktfläche der Segel wird im Verlauf immer geringer, bis schließlich kein Kontakt mehr möglich ist (6). Zudem können auch Mischformen aus funktioneller und degenerativer MI beobachtet werden.

Bei beiden beschriebenen Formen resultiert aus dem Pathomechanismus eine Mitralklappe, welche die Ventilfunktion nicht mehr suffizient gewährleisten kann und somit undicht ist. Dadurch entsteht systolisch parallel zum antegraden Auswurf in die Aorta ein Rückfluss in das linke Atrium, wodurch die Herzarbeit zunehmend ineffizient wird, da weniger Blut und damit konsekutiv weniger Sauerstoff und Nährstoffe im Körperkreislauf zur Verfügung stehen. Es resultiert also eine Herzinsuffizienz. Die Volumenüberlastung des linken Atriums führt außerdem zu dessen Dilatation, die durch die kinetische Energie des Jets begünstigt wird, der während der Systole auf die Vorhofwand trifft (7).

Die klinischen Symptome einer MI sind von der zu Grunde liegenden Genese abhängig und relativ unspezifisch. Im Verlauf leiden die Patienten unter den Symptomen der Linksherzinsuffizienz, welche sich zumeist in Form von Dyspnoe und einer verminderten Leistungsfähigkeit äußert. Dadurch können, je nach Grad der MI, massive Einschränkungen im Alltag entstehen. Im weiteren Verlauf kann eine zusätzliche Orthopnoe dafür sorgen, dass die Patienten bei horizontaler Körperposition unter Dyspnoe leiden und daher auch der Schlaf in Qualität und Quantität abnimmt (8,9). Durch die pulmonale Hypertonie entsteht im Falle der kardialen Dekompensation ein Lungenödem, welches sich bei den Betroffenen in Form von schwerer Ruhedyspnoe und respiratorischer Insuffizienz äußert. Weitere Symptome können im späteren Stadium durch das Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz mit Ödemen der unteren Extremität und Stauungsleber ausgelöst werden. Generell können bei einer fortgeschrittenen MI alle Symptome von Links- und Rechtsherzinsuffizienz vorhanden sein (10). Laut einer Studie von Monteagudo et al. sind ca. 46,8 % der Fälle von funktioneller MI symptomatisch und führen so zu einer progredienten Abnahme der Lebensqualität und einer gleichzeitigen Zunahme der Mortalität (2).

Prognosen zur Mortalität sind wegen der schwierig zu bewertenden Studienlage nicht einfach zu treffen. Die Mortalitätsraten unterliegen abhängig von der Form der MI und der Behandlungsstrategie einer starken Variabilität, was in vielen Studien nicht berücksichtigt wurde. So führen sehr heterogene Kollektive mit einer relativ geringen Probandenzahl dazu, dass ein Vergleich zwischen den Studien kaum möglich ist und die gefundenen Ergebnisse stark differieren. Eine weitere Problematik stellt der Umstand dar, dass zu wenige Fälle höhergradiger MI über einen ausreichend langen Zeitraum untersucht werden können, ohne dass eine Operation oder alternative Interventionen stattfinden. Dies erschwert valide Aussagen zu den unterschiedlichen Subgruppen. So variieren die jährlichen Mortalitätsraten zwischen 1 und 9 % bei moderat und stark symptomatischen Patienten mit primärer MI (11–13). Goel S. et al. berichten sogar von 20 % 1-Jahresmortalität in ihrem Kollektiv von nicht operierten Patienten mit schwerer MI (n = 518; degenerative und funktionelle MI gemischt). Doch auch symptomarme Patienten mit einem hohen Schweregrad der MI zeigen erhöhte Mortalitätsraten gegenüber der Normalbevölkerung (6,14).

1.2 MitraClip als minimalinvasiver Therapieansatz

Besonders bei den Patienten mit funktioneller MI sind häufig multiple Faktoren, wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, hohes Alter, Diabetes mellitus (DM) oder eine Niereninsuffizienz vorhanden, welche das perioperative Risiko stark erhöhen. Laut der „Euro Heart survey on valvular heart diseases“, welche an 25 europäischen Herzzentren Patienten mit MI untersuchte, konnten 49 % der symptomatischen Patienten aufgrund von Komorbiditäten keiner Operation zugänglich gemacht werden (15). Um solchen Patienten trotzdem die Möglichkeit einer Behandlung zu gewähren, bietet die sogenannte Transkatheter Edge-to-Edge-Reparatur (TEER) der Mitralklappe, etwa mittels interventioneller Implantation eines MitraClips (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA) eine Alternative zur chirurgischen oder alleinig medikamentösen Versorgung. Mit Hilfe eines (oder mehrerer) Clips werden hierbei die Mitralklappensegel an den freien Rändern punktuell miteinander verbunden. Das Prinzip ähnelt der offen chirurgisch durchgeführten „double-orifice“-Technik nach Alfieri (16).

Der eingesetzte Clip besteht aus einer Kobalt-Chrom-Legierung und ist mit einem Polyestergewebe überzogen, das ein Verwachsen mit den Klappenrändern ermöglicht (17,18). Er ist aus zwei stufenlos verstellbaren Armen und den „Grippern“ zur Fixierung der Klappenränder aufgebaut (s. Abb. 1 und 2).

Während der Intervention werden die einzelnen Schritte parallel durch Fluoroskopie und transösophageale Echokardiographie überwacht. Über einen femoral-venösen Zugang erfolgt das Einlegen eines Führungsdrahtes ins rechte Atrium mit nachfolgender Punktion des Septums

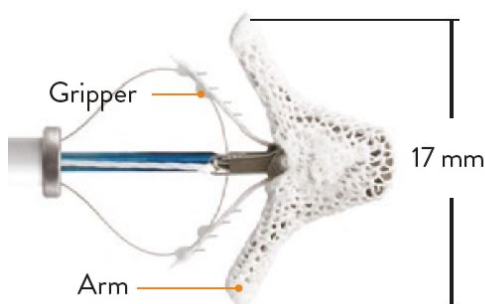


Abbildung 1: Clip in geöffnetem Zustand

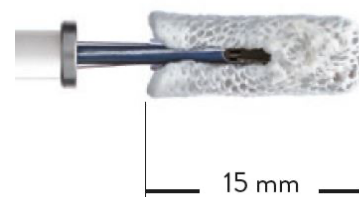


Abbildung 2: Clip in geschlossenem Zustand

(Quelle Abb. 1. und Abb. 2: Einführung in die MitraClip Therapie, Abbott, 2016)

Im Anschluss wird das sogenannte Clip-Delivery-System bis ins linke Atrium vorgebracht (s. Abb. 3). Das schwenkbare System kann nun an der gewünschten Stelle über der Mitralklappe platziert und in den Ventrikel vorgebracht werden. Beim folgenden Zurückziehen sollen beide Mitralsegel auf den Clip-Armen zum Liegen kommen und durch die Gripper befestigt werden (s. Abb. 4) (19).

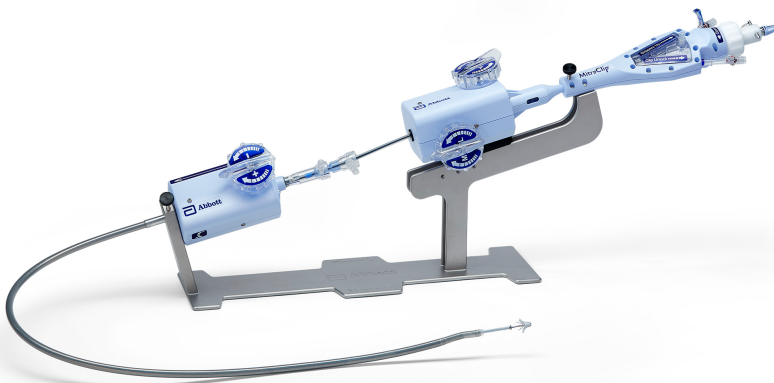


Abbildung 4: Komplettaufgebautes MitraClip-System im Stabilizer

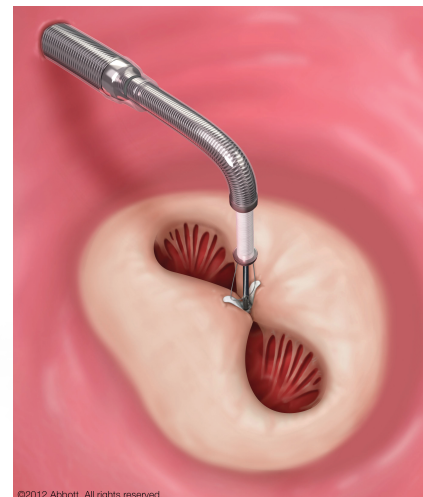


Abbildung 4: Guide-Katheter mit Clip-Delivery-System und Clip beim Greifversuch der Mitralklappensegel. Sicht aus linkem Atrium

(Quelle Abb. 3 und Abb. 4: <https://www.herzklappenhilfe.de/herzinsuffizienz-patienten/service/downloads-und-broschueren/>, Stand 22.05.2018)

Zum Ausschluss einer iatrogenen hämodynamisch relevanten Mitralklappenstenose, folgt die Kontrolle des mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe (MV PGmean) und das Bewerten der residuellen MI. Besonders bei stark herzinsuffizienten Patienten empfiehlt es sich, durch eine gewisse Wartezeit zu eruieren, ob der Ventrikel die akut erhöhte Nachlast kompensieren kann (9). Ist das bestmögliche Ergebnis erreicht, kann der Clip abgesetzt werden. Für den Fall, dass mit einem einzelnen Clip kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, kann im Anschluss ein weiterer Clip nach gleichem Schema implantiert werden. Abhängig von der Lage des zweiten Clips werden durch die Prozedur entweder drei Klappenöffnungen geschaffen, oder nur zwei, falls die Clips durch ihre topographische Nähe funktionell eine einzige Brücke zwischen den Segeln bilden (19). Anhand der aktuell verfügbaren Evidenz ist durch die transseptale Punktion nicht mit negativen Auswirkungen durch einen hämodynamisch wirksamen Links-Rechts-Shunt zu rechnen. Zudem konnte in der echokardiographischen Nachbeobachtung kein rechtsventrikuläres Remodeling,

welches einen Hinweis für eine Volumenüberlastung darstellen könnte, nachgewiesen werden (20).

In den aktuellen ESC/EACTS Guidelines (2017) wird eine 2b-Empfehlung für die Durchführung der MitraClip-Intervention formuliert. Als Voraussetzung für die Behandlung einer funktionellen MI wird die schwere MI bei optimaler medikamentöser Therapie genannt, welche von einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 30\%$ begleitet sein soll. Des Weiteren kommen die Kontraindikationen gegenüber einem Revaskularisationseingriff und das „nicht geringe“ OP-Risiko hinzu. Sind die genannten Umstände gegeben, kann demnach eine Intervention mittels MitraClip in Erwägung gezogen werden (4). Die Empfehlung für die Behandlung soll durch ein interdisziplinäres Heart-Team, bestehend aus Herz-Thorax-Chirurgen wie auch Kardiologen, die mit der Intervention vertraut sind, für jeden Patienten individuell ausgesprochen werden (6). Es ist zu erwähnen, dass die zwischenzeitlich verfügbare Evidenz (s. Punkt 1.3) in den derzeit noch gültigen ESC-Leitlinien nicht mehr adäquat abgebildet ist, weswegen diese Leitlinien im Jahr 2021 noch überarbeitet und neu aufgelegt werden. In den bereits 2020 novellierten Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften (ACC und AHA) wird beispielsweise die Transkatheter-Reparatur bei *sekundärer* Mitralklappeninsuffizienz und linksventrikulärer Ejektionsfraktion $< 50\%$ bereits mit der Empfehlungsstärke 2a geführt, wohingegen der chirurgische Ansatz hier nur mehr als nachgeordnete Option gesehen wird (Klasse 2b-Empfehlung) (21).

1.3 Studienlage zur Effektivität der MitraClip-Prozedur

Zur Bewertung der MitraClip-Intervention wurden bereits mehrere Studien durchgeführt. Eine der ersten, welche die Effektivität des Eingriffs randomisiert mit einer operativen Therapie verglich, war die EVEREST II-Studie. Die Ergebnisse nach einem Jahr zeigten in der MitraClip-Gruppe eine etwas geringere Reduktion der MI und des linksventrikulären Volumens gegenüber der Operationsgruppe. Bei Betrachtung der Mortalität sowie der Reinterventionsrate konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (22,23). Abschließend wurde in der Studie der operative Therapieansatz aufgrund der echokardiographischen Ergebnisse als effektiver bewertet. Kritisch ist hier jedoch anzumerken, dass das in der EVEREST II-

Studie untersuchte Kollektiv aufgrund der Randomisierung aus Patienten bestehen musste, welche prinzipiell die Voraussetzungen für einen operativen Eingriff besaßen. Wie bereits oben beschrieben, wird jedoch eine große Zahl der MI-Patienten aufgrund von Komorbiditäten als inoperabel eingestuft. Die tatsächliche Zielgruppe ist damit nicht ausreichend repräsentiert (24). Andere Studien, wie beispielsweise der High-Risk-Study-Anteil der EVEREST II-Studie, die GRASP-Studie, oder die ACCESS-Studie bilden besser die zu erwartende Patientengruppe ab. Im Vergleich zur EVEREST II-Studie wurde in der GRASP-Studie eine ältere Population untersucht (72 ± 10 Jahre vs. 67 ± 13 Jahre), welche eine im Durchschnitt höhere New York Heart Association-Einstufung (NYHA $\geq$ III bei 80 % vs. 51 %), sowie niedrigerer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) (38 ± 13 % vs. 60 ± 10 %) aufwies. Trotzdem konnte ein höherer Implantationserfolg und ein geringerer Anteil an schweren unerwünschten Ereignissen innerhalb des ersten Monats gezeigt werden (25). Bei der europäischen Multicenterstudie ACCESS konnten ähnliche Ergebnisse berichtet werden (26).

COAPT und MITRA-FR stellen die ersten Studien dar, welche randomisiert die Therapieeffektivität der MitraClip-Intervention begrenzt auf sekundäre MI bei Herzinsuffizienz untersuchten. Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse wurden diese besonders kontrovers diskutiert. In beiden Studien wurden Patienten, die zusätzlich mit MitraClip behandelt wurden mit der rein medikamentös therapierten Kontrollgruppe verglichen. Während durch die Ergebnisse der COAPT-Studie Vorteile der Interventionsgruppe hinsichtlich Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate gezeigt werden konnten, bestand in der MITRA-FR-Studie kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (27,28).

Ein Faktor, welchem kaum Aufmerksamkeit in den vorangegangenen Studien beigemessen wurde, ist jedoch die funktionelle Verbesserung, welche sich unter anderem in der Lebensqualität der Patienten widerspiegelt. In einer Studie, die an der Universitätsklinik von Catania (Italien) mit 49 Patienten durchgeführt wurde, erfolgte eine Analyse der Veränderung der Lebensqualität nach MitraClip-Prozedur. Als Maßstab dafür wurden die Veränderungen im NYHA-Grad sowie dem SF-12v2 Gesundheitsfragebogen untersucht, welche jeweils signifikante Verbesserungen aufwiesen. (29).

In einer systematischen Bewertung von Vakil et al. (2014) wurden zwei Studien, bei denen unter anderem ein Six-minute-walk-Test (6-MWT) durchgeführt wurden, zu einem Gesamtkollektiv von 636 Patienten zusammengefasst. Hier zeigte sich eine Verbesserung der durchschnittlichen Gehstrecke von 261 m auf 360 m nach der MitraClip-Intervention (30).

1.4 Fragestellung

Wie unter anderem aus den teils konträren Ergebnissen der oben dargelegten Studien geschlussfolgert werden kann, ist eine präzise Indikationsstellung zur MitraClip-Intervention zwingend erforderlich, um gute Therapieergebnisse zu erreichen. Zudem sind in der Behandlung eines Hochrisikokollektivs auch minimalinvasive Eingriffe mit potenziell schwerwiegenden Risiken verbunden, sodass unnötige Prozeduren zu vermeiden sind. Gleichzeitig weist jedoch gerade die Patientengruppe mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und hohem perioperativen Risiko eine ausgeprägte Heterogenität mit zahlreichen Komorbiditäten auf, was die Selektion geeigneter Patienten weiter erschwert. Bisherige Studien über Prädiktoren des Therapieerfolgs nach MitraClip-Implantation fokussierten sich weitgehend auf den Endpunkt der Mortalität (22,25,27,28). Hingegen sind aktuell keine Determinanten der funktionellen Verbesserung bekannt, obwohl diese meist für die Patienten mit einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht.

Eine klinisch praktikable Möglichkeit, die funktionelle Leistungsfähigkeit eines Patienten zu objektivieren, stellt der 6-minute-walk-test (6-MWT) dar. Bei diesem submaximalen Belastungstest ist im Gegensatz zur Spiroergometrie keine störende Atemmaske notwendig und es wird durch das Gehen eine alltagstypische Belastungsform simuliert. Mills et al. zeigten außerdem, dass der 6-MWT als Untersuchungsform eine validere Prognose ermöglicht, als die bloße, subjektive Einschätzung des NYHA-Grades (31). Riley et al. konnten zeigen, dass der 6-MWT reproduzierbare und vergleichbar valide Ergebnisse wie die Spiroergometrie lieferte (32). Zudem wurde der Test bereits für zahlreiche Studien an herzinsuffizienten Patienten verwendet und konnte als zuverlässig und reproduzierbar bestätigt werden (33,34). Da zur Auswertung kein Erreichen der maximalen Belastungsgrenze notwendig ist, sind auch Komplikationen weitaus seltener zu beobachten (35).

Die vorliegende Arbeit setzte sich daher das Ziel, klinische Prädiktoren für eine Verbesserung der Gehstrecke im 6-MWT nach erfolgter MitraClip-Implantation zu identifizieren. Diese sollen dazu dienen, die bestehenden Kriterien für die interdisziplinäre Indikationsstellung zur minimalinvasiven Mitralklappenreparatur zu erweitern. Insbesondere soll dadurch die Selektion von Patienten verbessert werden und neben den prognostischen Vorteilen auch der funktionelle Therapieerfolg und damit die Lebensqualität der Patienten mehr in den Fokus gerückt werden.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie RETORT-MR B wurden die medizinischen Aufzeichnungen von Patienten mit MitraClip-Implantation am Universitätsklinikum Regensburg retrospektiv analysiert. Der ausgewertete Zeitraum erstreckt sich hierbei von November 2011 bis September 2018. Der Einschluss erfolgte unter der Voraussetzung, dass im Rahmen der Intervention mindestens ein Clip implantiert werden konnte. Weitere Einschlusskriterien stellen das Vorliegen einer funktionellen MI sowie das vollständige Vorhandensein der 6-MWT dar. Vollständigkeit setzt voraus, dass jeweils ein 6-MWT präinterventionell sowie mindestens ein zweiter postinterventionell durchgeführt und dokumentiert wurde.

2.1.1 Auswahlkriterien für die MitraClip-Intervention

Grundsätzlich erfolgte die Patientenauswahl nach den Leitlinien der ESC/EACTS, welche oben im Detail beschrieben wurden. So wurde das Operationsrisiko anhand des logistischen (Log.) EuroScore eingeschätzt und im interdisziplinären Heart-Team eine individuelle Empfehlung für jeden in Frage kommenden Patienten ausgearbeitet. Die Cut-off-Werte für den Log. EuroScore lagen bei ≥ 20 % für das in den Leitlinien geforderte „hohe OP-Risiko“ oder der kompletten Kontraindikation gegenüber einer Operation (36). In den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien von 2017, welche auf einen Teil der eingeschlossenen Patienten zutrifft, wurde der Cut-off-Wert für die funktionelle MI auf ≥ 10 % herabgesetzt, was einem mindestens „nicht geringen“ OP-Risiko entspricht (4). In die Entscheidungen des HeartTeams flossen jedoch auch

andere Faktoren mit ein, welche keinen Einfluss auf die Mortalitätseinschätzung durch den Log. EuroScore haben. So stellen zum Beispiel die Gebrechlichkeit des Patienten, das Vorliegen einer Porzellanaorta oder einer schweren Leberfunktionsstörung wegweisende Kriterien dar. Zuletzt sind auch die persönlichen Präferenzen der Patienten zu berücksichtigen.

2.1.2 Zeitpunkte der Datenerfassung

Der Inhalt der verwendeten Datenbank setzt sich aus den folgenden Angaben zusammen. Für jeden Patienten wurden die medizinischen Ausgangswerte zum Zeitpunkt der Intervention erfasst, worin die physisch biometrischen Daten, Informationen zu Form und Ätiologie der MI, wie auch eventuelle Komorbiditäten enthalten sind. Die Verlaufswerte wurden anhand der Aufzeichnungen zu den NT gewonnen. Diese fanden einen Monat postinterventionell sowie im Zeitraum drei bis sechs Monate postinterventionell statt und beinhalteten eine klinische Untersuchung, eine transthorakale Echokardiographie, eine laborchemische Untersuchung und den 6-MWT. Für den funktionellen Ausgangswert wurde ein 6-MWT bis maximal einen Monat vor dem Eingriff akzeptiert. Die Erfassung der Verlaufswerte erfolgte zu den entsprechenden NT.

Die Datenbank wurde mithilfe von Microsoft Access 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt.

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung des 6-Minute-Walk-Test

Die Durchführung des 6-MWT erfolgte nach den aktuellen Standards (37). Dabei wurden die Patienten angeleitet, innerhalb der vorgegebenen sechs Minuten eine möglichst große Strecke zu Fuß gehend zurückzulegen, ohne dabei zu joggen oder zu rennen. Um diese möglichst exakt zu bestimmen, wurde ein mechanisches Messrad verwendet. Dieses rollte der Patient während der gesamten Zeit vor sich her. Der zeitliche Rahmen wurde mit Hilfe einer Stoppuhr überwacht und dem Patienten nach jeder abgelaufenen Minute mitgeteilt. War der Patient im Alltag auf Gehhilfen angewiesen oder erhielt eine ständige Sauerstofftherapie, waren auch

diese für den Test zugelassen und wurden im Befund dokumentiert. Ziel war es, die alltäglichen Voraussetzungen möglichst exakt zu simulieren. Während des 6-MWT durfte der Patient auch stehenbleiben und kurz pausieren, sollte dies beispielsweise aufgrund von Luftnot notwendig sein. Sobald es ihm möglich war, sollte er den Test fortsetzen und die Pause wurde im Befund erfasst.

Dokumentierte Parameter waren die absolute Gehstrecke, der Puls und die pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung (SpO₂) jeweils zu Beginn und am Ende des Tests. Außerdem wurde die Luftnot bei Abbruch anhand der Borg-Skala quantifiziert und die Anzahl der Pausen sowie die körperlichen Voraussetzungen des Patienten (Größe, Alter, Gewicht) vermerkt.

2.2.2 Statistische Methodik der Auswertung

Als erstes wurden die deskriptiven Parameter der Studienpopulation erfasst. Die Beschreibung der metrischen Parameter erfolgte dabei als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, im Falle einer schiefen Verteilung als Median [Interquartilsabstand]. Die ordinalen und nominalen Parameter wurden durch Angabe der absoluten Probandenzahl, auf die das entsprechende Merkmal zutrifft und deren relativen Anteil am Gesamtkollektiv beschrieben. Zur Analyse signifikanter Unterschiede zwischen prä- und postinterventionellen Werten wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

Im nächsten Schritt erfolgte die Prüfung potentieller Prädiktoren der funktionellen Veränderung durch die MitraClip-Intervention. Dafür wurde zunächst eine explorative Einzelparameteranalyse der verschiedenen Faktoren vorgenommen. Die Auswertung nominaler Variablen erfolgte mittels unabhängigem T-Test auf Mittelwertgleichheit nach vorheriger Überprüfung auf Normalverteilung und Ausreißer von mehr als drei Standardabweichungen. Waren die Voraussetzungen nicht erfüllt, wurde die Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Auswertung von ordinalen und nominalen Variablen mit mehr als zwei Merkmalsausprägungen erfolgte durch eine einfaktorielle ANOVA. Auch hier fand zuvor eine Überprüfung auf Normalverteilung, Ausreißer und Varianzhomogenität mittels Levene-Tests statt. Für die metrischen Variablen wurden Korrelationen nach Pearson verwendet mit vorangehender Prüfung der Voraussetzungen. Dafür wurden zunächst die zu analysierenden Variablen durch

einen Scatterplot visuell auf Linearität untersucht. Im Anschluss daran erfolgte eine Kontrolle auf Ausreißer von mehr als drei Standardabweichungen. Der Vergleich zweier nominaler Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Im Anschluss wurde eine multiple lineare Regression erarbeitet, um den gleichzeitigen Einfluss der verschiedenen Parameter auf das funktionelle Ergebnis besser abbilden zu können und somit ein realitätsnahes Modell zu schaffen. Dazu wurde jeweils ein Regressionsmodell zum einmonatigen NT sowie eines zum NT nach drei bis sechs Monaten erstellt. Da ein Patient für beide NT sowohl durch standardisierte Residuen auffiel, sich außerhalb von drei Standardabweichungen befand und zudem anhand der studentisierten ausgeschlossenen Residuen identifiziert wurde, musste er als Ausreißer aus beiden Regressionsmodellen ausgeschlossen werden. Die Auswahl der Faktoren für die Regressionsmodelle erfolgte einerseits auf Basis der oben beschriebenen explorativen Analyse sowie auch anhand klinisch relevanter und häufig auftretender Komorbiditäten. Dadurch sollte eine möglichst präzise an das zu erwartende MitraClip-Kollektiv angepasste Modellierung erreicht werden.

Alle durchgeführten Tests wurden bilateral geprüft und im Falle von $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 25 (Armonk, NY, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika des Studienkollektivs

Bei den Auswertungen wurde ein Kollektiv von insgesamt 79 Patienten mit funktioneller MI untersucht, deren Durchschnittsalter bei $75 \pm 8,9$ Jahren lag. Eine Übersicht der analysierten Baselineparameter ist in Tabelle 1 dargestellt. Mit 41 männlichen (51,9 %) und 38 weiblichen (48,1 %) Patienten handelte es sich um eine nahezu ausgeglichene Studienpopulation (eine geschlechtsspezifisch unterteilte Analyse befindet sich im Kapitel 3.2.6).

Bei einer Einteilung der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Graduierung bildete der NYHA-Grad III mit 61 Patienten (78,2 %) den Großteil der Patienten ab, gefolgt vom NYHA-Grad IV mit 15 Patienten (19,2 %). Die echokardiographische Bewertung des Schweregrades der MI ergab für den größten Anteil und damit 63 Patienten eine Einteilung als Grad 4 (80,8 %), für 14 Patienten (17,9 %) als Grad 3.

Die Entität der Herzinsuffizienz wurde bei 28 Patienten (35,4 %) als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und bei 33 Patienten (41,8 %) als Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) klassifiziert. Eine Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) lag bei 18 Patienten (22,8 %) vor. Insgesamt ergab sich eine durchschnittliche LVEF des Kollektivs von 44 ± 14 %. Zur Einschätzung des perioperativen Risikos wurden zu Beginn der Behandlung der Log. EuroScore, wie auch der EuroScore II berechnet. Der Median lag hier bei 18,2 [21,12] % für den Log. EuroScore und bei 5,2 [6,17] % für den EuroScore II. Die Intervention wurde bei 50 Patienten (63,3 %) mithilfe eines Clips durchgeführt, bei 29 Patienten (36,7 %) wurden zwei Clips verwendet. Außerdem war bei 47 Patienten (59,5 %) eine koronare Herzkrankheit (KHK) und bei 14 Patienten (17,7 %) eine dilatative Kardiomyopathie als bekannte kardiale Vorerkrankung vorhanden. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz lag bei 26 Patienten (32,9 %) in mittelgradiger und bei 13 Patienten (16,5 %) in hochgradiger Ausprägung vor. Die häufigste erfasste Komorbidität stellte mit 53 Fällen (67,1 %) die pulmonale Hypertonie dar.

Tabelle 1: Baselinecharakteristika des Studienkollektivs

Parameter	Studienpopulation
N	79
Alter, Jahre	75 ± 8,9
Männlich, n (%)	41 (51,9)
Weiblich, n (%)	38 (48,1)
BMI, kg/m ² (n = 78)	26 ± 4,7
Arterielle Hypertonie, n (%)	52 (65,8)
Pulmonale Hypertonie*, n (%)	53 (67,1)
Vorhofflimmern, n (%)	48 (60,8)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (32,9)
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	28 (35,4)
Z.n. Koronarintervention mit Stentimplantation, n (%)	38 (48,1)
Z.n. aortokoronarer Bypass-OP, n (%)	18 (22,8)
Kardiale Resynchronisationstherapie, n (%)	11 (13,9)
Schrittmachertherapie, n (%)	19 (24,1)
NYHA-Einteilung, (n = 78)	
Grad II, n (%)	2 (2,6)
Grad III, n (%)	62 (78,2)
Grad IV, n (%)	15 (19,2)
Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell (n = 78)	
Grad 2, n (%)	1 (1,3)
Grad 3, n (%)	14 (17,9)
Grad 4, n (%)	63 (80,8)
Logistischer EuroScore, %	18,2 [21,12]
EuroScore II, %	5,2 [6,17]
Koronare Herzkrankheit, n (%)	47 (59,5)
Nicht-ischämische Kardiomyopathie, n (%)	14 (17,7)
LVEF, % (n = 73)	44 ± 14
HFpEF, n (%)	28 (35,4)
HFmrEF, n (%)	18 (22,8)
HFrEF, n (%)	33 (41,8)
Anzahl implantierter Clips	
1 Clip, n (%)	50 (63,3)
2 Clips, n (%)	29 (36,7)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Leichtgradig, n (%)	36 (45,6)
Mittelgradig, n (%)	26 (32,9)
Hochgradig, n (%)	13 (16,5)
NTproBNP, pg/ml	4967 [4795]

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, die der schiefen Variablen als Median [Interquartilsabstand]; Angabe kategorialer Variablen als n (%); * definiert als invasiv diagnostiziert oder echokardiographisch ermittelter systolischer Pulmonalarteriendruck ≥ 36 mmHg über ZVD.

3.2 Funktionelle und echokardiographische Ergebnisse nach MitraClip-Implantation

Im Folgenden werden die Veränderungen im prä-/postinterventionellen Vergleich untersucht. Eine Übersicht aller Parameter ist in Tabelle 2 dargestellt. Die präinterventionelle Gehstrecke betrug im Mittel 267 ± 109 m, verbesserte sich zum Zeitpunkt des ersten NT nach einem Monat auf 299 ± 104 m ($p < 0,001$) und weiter auf 315 ± 115 m ($p = 0,002$) nach drei bis sechs Monaten (Die Signifikanzen beziehen sich jeweils auf die Veränderung im Vergleich zum präinterventionellen Wert; s. Abb. 5). Das entspricht einer durchschnittlichen Streckenzunahme von 33 ± 71 m beim ersten NT und 36 ± 84 m beim zweiten NT (jeweils gegenüber dem Ausgangswert). Im direkten Vergleich der beiden NT wurde keine signifikante Veränderung im 6-MWT gefunden.

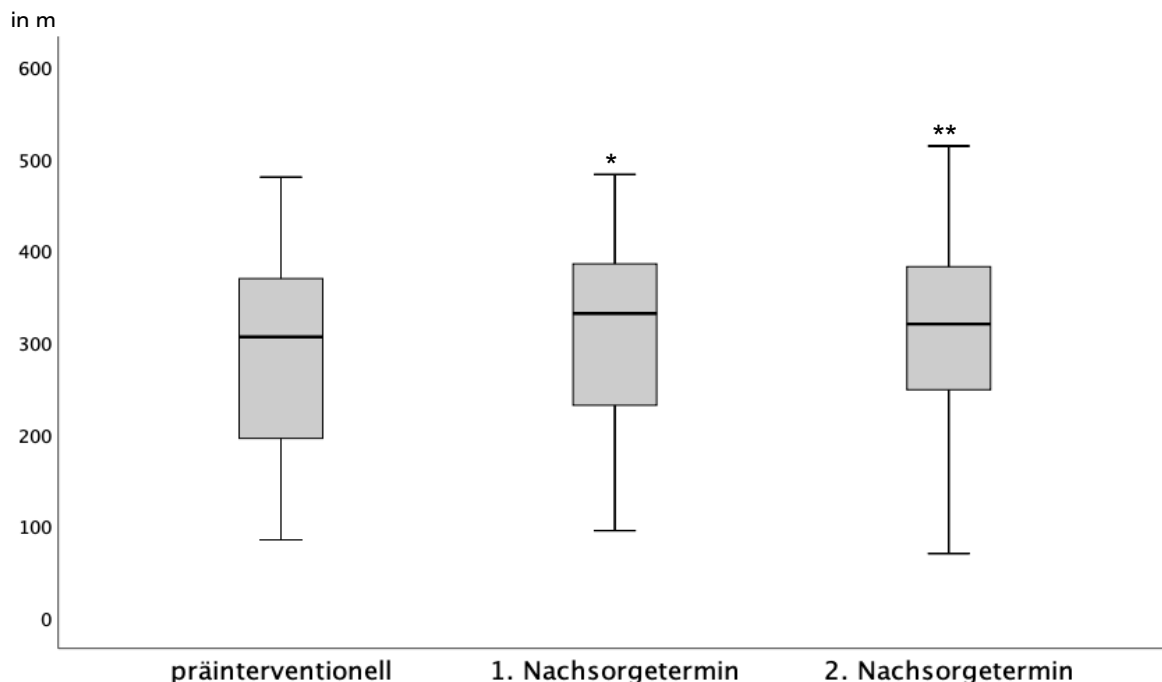


Abbildung 5: Gehstrecken im 6-MWT präinterventionell und zu beiden Nachsorgeterminen. Angabe der Strecke in m; * $p < 0,001$; ** $p = 0,002$; Signifikanzen beziehen sich jeweils auf die Veränderung im Vergleich zum präinterventionellen Wert.

Auch anhand der Verteilung der NYHA-Stadien konnte eine Verbesserung der Belastbarkeit zum ersten, wie auch dem zweiten NT im Vergleich zur Ausgangsverteilung gezeigt werden (jeweils $p < 0,001$). Präinterventionell wurden noch 19,2 % der Patienten als NYHA Grad IV klassifiziert und der Großteil mit 77,2 % als Grad III. Einen Monat postinterventionell wurde kein Patient mehr als NYHA Grad IV klassifiziert, der Großteil mit 61,3 % als Grad II und 17,7 % als Grad I. Zum zweiten NT zeigte sich eine vergleichbare Konstellation. Kein Patient beschrieb eine

Symptomatik entsprechend NYHA Grad IV, 46,3 % der Patienten entsprechend Grad II und 22,2 % entsprechend Grad I.

Ähnliche Verbesserungen wurden für den Schweregrad der MI beobachtet (jeweils $p < 0,001$). So wurde bei beiden NT für keinen der Patienten eine MI vom Grad 4 beschrieben. Beim NT nach einem Monat wurde bei 21,6 % der Patienten die MI als Grad 2 und bei 71,6 % als Grad 1 klassifiziert. Zum NT nach drei bis sechs Monaten konnte eine MI entsprechend Grad 2 bei 35,4 % und eine MI entsprechend Grad 1 bei 60,0 % der Patienten festgestellt werden. Im direkten Vergleich der beiden NT zeigte sich kein Unterschied ($p = 0,134$).

Im Gegensatz dazu veränderte sich die LVEF weder zum NT nach einem Monat ($p = 0,997$) noch zum NT nach drei bis sechs Monaten ($p = 0,666$) gegenüber dem

Tabelle 2: Analyse der Verlaufsparemeter zu beiden NT hinsichtlich signifikanten Änderungen gegenüber dem präinterventionellen Wert.

Parameter	Präinterventionell	1. Nachsorgetermin	p	2. Nachsorgetermin	p
6-MWT, m (79/68/55)	267 ± 109	299 ± 104	< 0,001	315 ± 115	0,002
Δ 6-MWT, m (68/55)	/	33 ± 71		36 ± 84	
NYHA-Einteilung (78/62/54)			< 0,001		< 0,001
NYHA I	0	11 (17,7)		12 (22,2)	
NYHA II	2 (2,6)	38 (61,3)		25 (46,3)	
NYHA III	61 (78,2)	13 (21,0)		17 (31,5)	
NYHA IV	15 (19,2)	0		0	
Mitralklappeninsuffizienz (78/74/65)			< 0,001		< 0,001
Grad 1	0	53 (71,6)		39 (60,0)	
Grad 2	1 (1,3)	16 (21,6)		23 (35,4)	
Grad 3	14 (17,9)	5 (6,8)		3 (4,6)	
Grad 4	63 (80,8)	0		0	
MV PGmean, mmHg (40/67/62)	2,32 ± 1,21	3,76 ± 1,77	< 0,001	3,94 ± 1,62	< 0,001
LVEF, % (73/72/65)	44 ± 14	44 ± 13	0,997	43 ± 13	0,666
LVEDD, mm (74/72/65)	59 ± 9	58 ± 10	0,042	57 ± 9	0,039
LVEDS, mm (72/72/64)	47 ± 11	46 ± 12	0,197	46 ± 11	0,472
LAVI, ml/m ² (66/67/56)	64 ± 21	64 ± 19	0,956	61 ± 17	0,838
sPAP, mmHg (72/64/57)	38 ± 13	36 ± 10	0,270	36 ± 9	0,145
NTproBNP, pg/ml (76/65/56)	3807 [3740]	3078 [3323]	0,166	2486 [1890]	0,003

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, die der schiefen Variablen als Median [Interquartilsabstand]; Angabe kategorialer Variablen als n (%); p-Werte beziehen sich auf die Signifikanz der Veränderung zwischen dem jeweiligen NT und dem präinterventionellen Wert; Angabe der Probandenzahl hinter dem jeweiligen Parameter (n präinterventionell/ n 1. Nachsorgetermin/ n 2. Nachsorgetermin)

präinterventionellen Wert. Die Mittelwerte des Kollektivs betrugen präinterventionell $44 \pm 14 \%$, zum einmonatigen NT $44 \pm 13 \%$ und nach drei bis sechs Monaten $43 \pm 13 \%$.

Der laborchemische Herzinsuffizienzmarker NTproBNP betrug präinterventionell im Median 3807 [3740] pg/ml und blieb zum ersten NT nach einem Monat mit 3078 [3323] pg/ml unverändert ($p = 0,166$). Nach drei bis sechs Monaten konnte jedoch ein Rückgang auf einen Median von 2486 [1890] pg/ml beobachtet werden ($p = 0,003$).

3.3 Subgruppenanalyse und Korrelation klinischer Parameter mit der Gehstreckenveränderung

Als erstes wurden die Baselinecharakteristika auf einen potentiellen Zusammenhang mit den Veränderungen im 6-MWT analysiert (eine Darstellung der kompletten Ergebnisse befindet sich im Anhang). Bei der Untersuchung des Alters zeigte sich kein Zusammenhang mit der Veränderung der Gehstrecke. Auch für den Body-Mass-Index (BMI) konnte kein signifikanter Einfluss auf die Gehstreckenveränderung im prä-/postinterventionellen Vergleich festgestellt werden. Vorangegangene Ereignisse wie Myokardinfarkte, Bypassoperationen und perkutane Koronarinterventionen zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf die Gehstreckenveränderung. Die Auswertung des Log. EuroScore ergab für die Gehstreckendifferenz zur einmonatigen Nachsorgeuntersuchung eine moderat negative Korrelation ($r = -0,28$; $p = 0,022$). Für die zweite Nachsorgeuntersuchung zeigte sich jedoch kein Zusammenhang mehr ($r = -0,17$; $p = 0,222$). Der EuroScore II korrelierte nicht mit der Gehstreckenveränderung (1. NT: $r = -0,2$; $p = 0,107$; 2. NT: $r = -0,10$; $p = 0,487$).

Als Nächstes erfolgte eine Analyse hinsichtlich des Einflusses häufiger Komorbiditäten. Patienten mit DM zeigten in der Differenz der Gehstrecke zwischen dem einmonatigen NT und dem präinterventionellen 6-MWT einen signifikant geringeren Mittelwert (9 ± 65 m) als Nichtdiabetiker (45 ± 72 m; $p = 0,047$). Zum Zeitpunkt des zweiten NT nach drei bis sechs Monaten bestand kein Unterschied zwischen den Patientengruppen (16 ± 93 m vs. 46 ± 79 m; Diabetiker vs. Nichtdiabetiker; $p = 0,215$). Auch Patienten mit arterieller Hypertonie erreichten zum einmonatigen NT eine durchschnittlich geringere Gehstreckenverbesserung ($15 \pm$

65 m) als Patienten ohne arterielle Hypertonie (69 ± 70 m; $p = 0,003$). Für den NT nach drei bis sechs Monaten bestand keine Differenz der Mittelwerte (24 ± 78 m vs. 60 ± 92 m; Hypertoniker vs. Nichthypertoniker; $p = 0,133$). Des Weiteren zeigten sich bei der pulmonalen Hypertonie keine Unterschiede in der Gehstreckenveränderung für den ersten NT ($p = 0,912$) wie auch für den zweiten NT ($p = 0,907$). Auch die Schwere einer Trikuspidalklappeninsuffizienz hatte weder bei der ersten Nachsorgeuntersuchung ($p = 0,229$) noch bei der zweiten ($p = 0,099$) einen Einfluss auf die Gehstreckenveränderung.

Patienten mit Vorhofflimmern wiesen zu keinem Untersuchungszeitpunkt Differenzen in der Gehstreckenveränderung gegenüber Patienten ohne Vorhofflimmern auf (1. NT: $p = 0,423$; 2. NT $p = 0,979$).

Bei der Analyse der Gehstreckenveränderung in Abhängigkeit vom präinterventionellen Schweregrad der MI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zum ersten NT ($p = 0,097$). Die Berechnung für den zweiten NT ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,019$). Eine Analyse über den Zusammenhang der verschiedenen NYHA-Grade mit der Veränderung im 6-MWT zeigte keine Unterschiede. Dies galt für den ersten ($p = 1,000$) und für den zweiten NT ($p = 0,494$). Die Mittelwerte der Untergruppen mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) stellten sich sowohl zum ersten NT ($p = 0,847$) als auch zum zweiten NT ($p = 0,658$) vergleichbar dar. Außerdem bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Korrelation zwischen der LVEF vor Intervention und der Gehstreckenveränderung (1. NT: $p = 0,878$; 2. NT: $p = 0,645$).

Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Veränderung der Gehstrecke und der durch MitraClip-Intervention erreichten Reduktion der MI untersucht. Patienten, die zum zweiten NT eine Verbesserung im 6-MWT aufwiesen, zeigten in 51,4 % der Fälle eine Reduktion der MI um drei Grade, in 32,4 % um zwei Grade und in 5,4 % um einen Grad. Hingegen war für Patienten, bei denen kein Zuwachs in der Gehstrecke eintrat, eine geringere Reduktion der MI zu verzeichnen (22,2 % drei Grade; 50,0 % zwei Grade; 16,7 % ein Grad; $p = 0,025$). Zum ersten NT ergab sich kein Zusammenhang zwischen Reduktion der MI und der Zunahme des 6-MWT. Ob ein oder zwei MitraClips zur Reparatur der Mitralklappe verwendet wurden,

ergab keinen Unterschied für die Verbesserung im 6-MWT beim ersten NT (29 ± 74 m bei einem Clip vs. 42 ± 66 m bei zwei Clips; $p = 0,477$) wie auch beim zweiten NT (33 ± 84 m ein Clip vs. 41 ± 85 m zwei Clips; $p = 0,735$).

3.4 Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke nach MitraClip-Implantation

Um die gefundenen Ergebnisse durch eine realitätsnahe Analyse zu verifizieren und die Validität zu erhöhen, wurde die Modellierung durch eine multiple lineare Regression gewählt. Folgende Variablen wurden in das Modell aufgenommen: 6-MWT präinterventionell, DM, arterielle Hypertonie, KHK, dilatative Kardiomyopathie, Vorhofflimmern und das Geschlecht. Ein Patient wurde, wie oben beschrieben (Kap. 2.2.2), als Ausreißer ausgeschlossen. Um einen qualitativ guten Schätzer zu erhalten, wurde die Anzahl der Faktoren auf ein Maximum von einem pro zehn Patienten begrenzt. Die vor der Intervention im 6-MWT erreichte Strecke wurde in das Modell mitaufgenommen, um eine Nivellierung hinsichtlich des Ausgangswertes zu erhalten.

Als Erstes wurden die Auswirkungen der Faktoren auf die Gehstreckenveränderung einen Monat nach der Intervention betrachtet ($n = 67$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Das Modell verfügt, gemessen am korrigierten R^2 von 0,398, über eine hohe Anpassungsgüte nach Cohen und ist mit einem $p < 0,001$ als hoch signifikant zu bewerten. Folgenden Parameter stellten dabei signifikante Einflussfaktoren dar: 6-MWT präinterventionell ($p < 0,001$), DM ($B = -49,8$; $p = 0,001$), arterielle Hypertonie ($B = -59,5$; $p < 0,001$) und das weibliche Geschlecht ($B = -40,6$; $p = 0,011$). Das Vorliegen eines DM führte somit zu einer um durchschnittlich 50 m verringerten Zunahme der Gehstrecke nach der Intervention. Als noch stärkerer negativer Prädiktor kann die arterielle Hypertonie gewertet werden, die mit einer um 59 m geringeren Zunahme der postinterventionell absolvierbaren Gehstrecke gegenüber den Nichthypertonikern einherging. Im Geschlechtervergleich erreichten weibliche Patienten eine durchschnittlich 41 m geringere Streckenverbesserung gegenüber den männlichen Patienten. Das Vorhandensein einer KHK ($p = 0,155$), wie auch das einer dilatativen Kardiomyopathie ($p = 0,809$) ließen keine Rückschlüsse auf eine Beeinflussung der Gehstrecke zu.

Tabelle 3: Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT einen Monat nach MitraClip-Implantation

Parameter	B	Standard-Fehler	β	T	p
6-MWT präinterventionell	-0,2	0,1	-0,4	-3,7	< 0,001
Weibliches Geschlecht	-40,6	15,4	-0,3	-2,6	0,011
Diabetes mellitus	-49,8	14,7	-0,3	-3,4	0,001
Arterielle Hypertonie	-59,5	15,2	-0,4	-3,9	< 0,001
Koronare Herzkrankheit	-24,9	17,3	-0,2	-1,4	0,155
Dilatative Kardiomyopathie	-5,3	21,8	0,0	-0,2	0,809
Vorhofflimmern	2,0	16,0	0,0	0,1	0,900
R			0,679		
R ²			0,461		
Korrigiertes R ²			0,398		
Standardfehler des Schätzers			52,695		
p			< 0,001		
n			67		

Der Einfluss der verschiedenen Prädiktoren wird mittels Regressionskoeffizient B, standardisiertem Koeffizienten β und T-Wert angegeben; Die Beschreibung des gesamten Modells erfolgt mittels Korrelationskoeffizient R, Determinationskoeffizient R² und korrigiertem R².

Auch das Vorhandensein eines Vorhofflimmerns hatte in der vorliegenden Studie keine Auswirkungen auf die funktionelle Verbesserung ($p = 0,900$). Außerdem zeigte keiner der Parameter einen positiven Einfluss auf die Veränderung im 6-MWT.

Dieselben Parameter wurden auch hinsichtlich ihrer Einflüsse auf die Differenz zwischen dem 6-MWT beim zweiten NT nach drei bis sechs Monaten und dem präinterventionellen 6-MWT untersucht ($n = 54$). Die dazugehörigen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Auch dieses Modell weist, mit einem korrigierten R² von 0,361, eine hohe Anpassungsgüte auf und ist mit einem $p < 0,001$ in seiner Gesamtheit als hoch signifikant zu bewerten. Folgende Parameter zeigten einen signifikanten Einfluss: 6-MWT präinterventionell ($p < 0,001$), DM ($B = -48,8$; $p = 0,014$), arterielle Hypertonie ($B = -42,7$; $p = 0,036$), weibliches Geschlecht ($B = -49,7$; $p = 0,019$) und das Vorliegen einer KHK ($B = -63,8$; $p = 0,006$). Der Parameter DM zeigte sich mit einer um durchschnittlich 49 m geringeren Verbesserung im postinterventionellen Gehstest vergesellschaftet. Die arterielle Hypertonie verringerte bei den betroffenen Patienten die Gehstreckenzunahme um durchschnittlich 43 m. Wie auch schon beim ersten NT stellte das Geschlecht wieder einen signifikanten Parameter dar. Hierbei erreichten die weiblichen Patienten eine im Schnitt 50 m geringere Verbesserung im 6-MWT. Auch eine vordiagnostizierte KHK stellte beim

zweiten NT einen signifikanten Parameter dar, welcher mit einer um durchschnittlich 64 m geringeren Gehstreckenverbesserung einen starken Einfluss auf die erkrankten Patienten hatte.

Die dilatative Kardiomyopathie ($p = 0,536$) dagegen stellte genau wie das Vorhofflimmern ($p = 0,248$) keinen signifikanten Faktor dar. Auch zu diesem NT zeigte sich für keinen der Parameter ein positiver Einfluss auf die Veränderungen im 6-MWT.

Tabelle 4: Prädiktoren für die Veränderung der Gehstrecke im 6-MWT drei bis sechs Monate nach MitraClip-Implantation

Parameter	B	Standard-Fehler	β	T	p
6-MWT präinterventionell	-0,3	0,1	-0,5	-4,0	< 0,001
Weibliches Geschlecht	-49,7	20,5	-0,3	-2,4	0,019
Diabetes mellitus	-48,8	19,1	-0,3	-2,6	0,014
Arterielle Hypertonie	-42,7	19,7	-0,3	-2,2	0,036
Koronare Herzkrankheit	-63,8	22,1	-0,4	-2,9	0,006
Dilatative Kardiomyopathie	-17,8	28,6	-0,1	-0,6	0,536
Vorhofflimmern	-23,4	20,0	-0,1	-1,2	0,248
R			0,668		
R ²			0,446		
Korrigiertes R ²			0,361		
Standardfehler des Schätzers			62,827		
p			< 0,001		
n			54		

Der Einfluss der verschiedenen Prädiktoren wird mittels Regressionskoeffizient B, standardisiertem Koeffizienten β und T-Wert angegeben; Die Beschreibung des gesamten Modells erfolgt mittels Korrelationskoeffizient R, Determinationskoeffizient R² und korrigiertem R².

3.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede in Baseline-Charakteristika, funktionellen und echokardiographischen Ergebnissen

Das weibliche Geschlecht konnte im Regressionsmodell als negativer Prädiktor identifiziert werden. Deshalb wird im Folgenden eine Analyse der nach Geschlechtergruppen unterteilten Baselineparameter vorgenommen. Hierzu stellt Tabelle 5 eine Übersicht aller untersuchten Parameter dar. Die Verlaufsparemeter befinden sich in den Tabellen 6 und 7.

Das Durchschnittsalter der beiden Geschlechtergruppen wies keinen signifikanten Unterschied auf (75,5 vs. 74,5 Jahre weiblich vs. männlich; $p = 0,635$). Die echokardiographische Graduierung der MI unterschied sich weder präinterventionell ($p = 0,199$) noch zu einem der NT (1. NT: $p = 0,053$; 2. NT: $p = 0,230$).

Tabelle 5: Vergleich der geschlechtsspezifischen Baselineparameter

Variable	weiblich (n = 38)	männlich (n = 41)	p
Alter, Jahre	75,5 ± 7,9	74,5 ± 9,8	0,635
6-MWT, m	235 ± 112	297 ± 98	0,01
Mitralklappeninsuffizienz (37/41)			0,092
Grad 2	1 (2,7)	0	
Grad 3	9 (24,3)	5 (12,2)	
Grad 4	27 (73,0)	36 (87,8)	
NYHA-Klassifikation (38/40)			0,259
Grad II	0	2 (5,0)	
Grad III	29 (76,3)	32 (80)	
Grad IV	9 (23,7)	6 (15,0)	
Herzinsuffizienzklassifikation			0,008
HFpEF	18 (47,4)	10 (24,4)	
HFmrEF	10 (26,3)	8 (19,5)	
HFrEF	10 (26,3)	23 (56,1)	
Log. EuroScore, %	18,5 [21,9]	16,0 [20,6]	0,798
EuroScore 2, %	4,6 [5,0]	6,0 [7,7]	0,259
Koronare Herzkrankheit	19 (50,0)	28 (68,3)	0,002
Dilatative Kardiomyopathie	4 (10,5)	10 (24,4)	0,002
Diabetes mellitus	11 (28,9)	15 (36,6)	0,470
BMI, kg/m ² (38/40)	25,4 ± 5,2	26,6 ± 4,1	0,257
Arterielle Hypertonie	24 (63,2)	28 (68,3)	0,631
Pulmonale Hypertonie*	26 (68,4)	27 (65,9)	0,808
Vorhofflimmern	21 (55,3)	27 (65,9)	0,335
Z.n. Myokardinfarkt	10 (26,3)	18 (43,9)	0,103
Z.n. Bypass-Operation	5 (13,2)	13 (31,7)	0,050
Herzfrequenz, 1/min	74,1 ± 13,7	74,5 ± 12,7	0,910
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	2 (5,3)	14 (34,1)	0,001
Systolischer Blutdruck, mmHg	122,0 ± 15,0	123,3 ± 20,4	0,814
LVEF, % (34/39)	48,4 ± 12,4	40,0 ± 14,2	0,009
LVEDD, mm (34/38)	41,5 ± 9,4	52,2 ± 10,6	<0,001
LVEDD, mm (35/39)	54,3 ± 7,0	64,1 ± 8,8	<0,001
LA-Diameter, mm (27/28)	48,3 ± 6,7	52,7 ± 9,4	0,055
MV PGmean, mmHg (21/19)	2,43 ± 1,40	2,21 ± 0,98	0,575

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung, die der schiefen Variablen als Median [Interquartilsabstand]; Angabe kategorialer Variablen als n (%); Angabe abweichender Probandenzahlen hinter dem jeweiligen Parameter (n weiblich/ n männlich); * definiert als invasiv diagnostiziert oder echokardiographisch ermittelter systolischer Pulmonalarteriendruck ≥ 36 mmHg über ZVD

Trotzdem ergab sich zum ersten NT eine größere Reduktion der MI gegenüber dem präinterventionellen Grad bei den männlichen Patienten ($p = 0,010$). Der geschlechtsspezifische Unterschied in der Differenz zum präinterventionellen Grad der MI verlor zum zweiten NT die statistische Signifikanz ($p = 0,055$). Im geschlechtsspezifischen Vergleich der maximal erreichbaren Strecke im 6-MWT zeigte sich bei den weiblichen Patienten präinterventionell, mit einem Mittelwert von 235 ± 112 m, eine signifikant geringere Gehstrecke gegenüber der durchschnittlichen Gehstrecke der männlichen Patienten von 297 ± 98 m ($p = 0,010$). Dasselbe lässt sich auch für die Ergebnisse im postinterventionellen 6-MWT berichten: 1. NT: 269 ± 109 m vs. 327 ± 91 m (weiblich vs. männlich; $p = 0,021$), 2. NT: 279 ± 104 m vs. 349 ± 117 m (weiblich vs. männlich; $p = 0,022$).

Tabelle 6: Vergleich der geschlechtsspezifischen funktionellen und echokardiographischen Resultate einen Monat nach MitraClip-Implantation

Parameter	1. Nachsorgetermin		
	weiblich	männlich	p
6-MWT, m (33/35)	269 ± 109	327 ± 91	0,021
Δ 6-MWT, m (33/35)	32 ± 87	35 ± 52	0,860
Mitralklappeninsuffizienz (36/38)			0,053
Grad 1	23 (63,9)	30 (78,9)	
Grad 2	8 (22,2)	8 (21,1)	
Grad 3	5 (13,9)	0	
Δ Grad MI (36/38)			0,010
-3 Grade	15 (41,7)	27 (71,1)	
-2 Grade	13 (36,1)	10 (26,3)	
-1 Grad	8 (22,2)	1 (2,6)	
NYHA-Grade (30/32)			0,565
Grad I	5 (16,6)	6 (18,8)	
Grad II	17 (56,7)	21 (65,6)	
Grad III	8 (26,7)	5 (15,6)	
LVEF, % (34/38)	$48,3 \pm 11,6$	$39,5 \pm 13,6$	0,004
LVESD, mm (36/36)	$40,0 \pm 9,5$	$52,1 \pm 11,4$	< 0,001
LVEDD, mm (36/36)	$52,7 \pm 7,5$	$62,6 \pm 9,0$	< 0,001
MV PGmean, mmHg (33/34)	$4,39 \pm 2,05$	$3,15 \pm 1,18$	0,004
NTproBNP (31/34)	3563 [5187]	2777 [2332]	0,594
Device success* (36/38)	31 (86,1)	38 (100,0)	0,017

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, die der schiefen Variablen als Median [Interquartilsabstand]; Angabe kategorialer Variablen als n (%); * Device success = Reduktion der MI auf Grad ≤ 2 ; Angabe der Probandenzahl hinter dem jeweiligen Parameter (n weiblich/ n männlich)

Der Vergleich der LVEF zeigte eine signifikant bessere Auswurfraction der weiblichen Patienten mit durchschnittlich $48,4 \pm 12,4$ % gegenüber den männlichen Patienten mit $39,9 \pm 14,2$ % ($p = 0,009$). Der Unterschied in der LVEF blieb auch postinterventionell bestehen ($48,7 \pm 13,2$ % vs. $38,5 \pm 13,9$ %; $p = 0,004$). Bei der NYHA-Klassifikation zeigten sich präinterventionell ($p = 0,259$) und zum ersten NT ($p = 0,565$) keine Unterschiede in der Verteilung. Zum zweiten NT konnte eine Differenz festgestellt werden, wobei die weiblichen Patienten seltener als Grad I (7,7 % vs. 35,7 %) und Grad II (38,5 % vs. 53,6 %) und häufiger als Grad III (53,8 % vs. 10,7 %) klassifiziert wurden ($p = 0,001$).

Tabelle 7: Vergleich der geschlechtsspezifischen funktionellen und echokardiographischen Resultate drei bis sechs Monate nach MitraClip-Implantation

Parameter	2. Nachsorgetermin		
	weiblich	männlich	p
6-MWT, m (27/28)	279 $\pm$ 103	349 $\pm$ 116	0,022
Δ 6-MWT, m (27/28)	38 $\pm$ 101	34 $\pm$ 65	0,833
Grad MI (34/31)			0,230
Grad 1	19 (55,9)	20 (64,5)	
Grad 2	12 (35,3)	11 (35,5)	
Grad 3	3 (8,8)	0	
Δ Grad MI (34/31)			0,055
-3 Grade	12 (36,4)	18 (58,1)	
-2 Grade	14 (42,4)	12 (38,7)	
-1 Grad	7 (21,2)	1 (3,2)	
NYHA-Grade (26/28)			0,001
NYHA I	2 (7,7)	10 (35,7)	
NYHA II	10 (38,5)	15 (53,6)	
NYHA III	14 (53,8)	3 (10,7)	
LVEF, % (33/31)	48,3 $\pm$ 11,4	38,3 $\pm$ 13,6	0,002
LVESD, mm (32/32)	40,7 $\pm$ 9,0	51,9 $\pm$ 9,6	< 0,001
LVEDD, mm (33/32)	52,2 $\pm$ 6,9	63,0 $\pm$ 7,0	< 0,001
MV PGmean, mmHg (32/30)	4,34 $\pm$ 1,88	3,50 $\pm$ 1,17	0,037
NTproBNP (28/28)	2261 $\pm$ [1899]	2734 [1383]	0,887
Device success* (34/31)	31 (91,2)	31 (100,0)	0,090

Angabe der normalverteilten Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, die der schiefen Variablen als Median [Interquartilsabstand]; Angabe kategorialer Variablen als n (%); * Device success = Reduktion der MI auf Grad $\leq$ 2; Angabe der Probandenzahl hinter dem jeweiligen Parameter (n weiblich/ n männlich)

Die errechnete perioperative Mortalität zeigte keine Unterschiede beim Log. EuroScore (18,5 [21,9] % vs. 16,0 [20,6] %; weiblich vs. männlich; $p = 0,789$). Auch beim EuroScore II konnten keine Differenzen gefunden werden (4,6 [5,0] % vs. 6,0 [7,7] %; weiblich vs. männlich; $p = 0,259$).

Die Komorbiditäten DM ($p = 0,470$), Arterielle Hypertonie ($p = 0,631$), pulmonale Hypertonie ($p = 0,808$) und Vorhofflimmern ($p = 0,335$) zeigten eine gleichmäßige Verteilung zwischen den Geschlechtern ohne signifikante Häufung. Dagegen waren männliche Patienten häufiger von einer KHK betroffen (68,3 % vs. 50,0 %; männlich vs. weiblich; $p = 0,002$). Bei vorangegangenen Myokardinfarkten (26,3 % vs. 43,9 %; weiblich vs. männlich; $p = 0,103$), sowie Bypass-Operationen (13,2 % vs. 31,7 %; weiblich vs. männlich; $p = 0,050$) zeigte sich eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten bei männlichen Patienten, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Dagegen fiel auf, dass die männlichen Patienten häufiger mittels Koronarintervention therapiert wurden (34,2 % vs. 61,0 %; $p = 0,017$).

Auch bei der Klassifikation der Herzinsuffizienz-Entität stellten sich geschlechtsspezifische Unterschiede dar. So wurden 18 weibliche Patienten (47,4 %) der Kategorie HFpEF zugeordnet gegenüber nur 10 männlichen (24,4%; $p = 0,008$). Des Weiteren ergab sich für die präinterventionelle Messung des linksventrikulären endsystolischen Diameters (LVESD) bei den weiblichen Patienten mit 42 ± 9 mm ein signifikant geringerer Mittelwert gegenüber 52 ± 11 mm bei den männlichen Patienten ($p < 0,001$). Dieser Unterschied bestand postinterventionell fort (40 ± 10 mm vs. 53 ± 9 mm; weiblich vs. männlich; $p < 0,001$). Auch die Bestimmung des präinterventionellen linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) ergab bei den weiblichen Patienten mit 54 ± 7 mm gegenüber 64 ± 9 mm einen signifikant geringeren Mittelwert ($p < 0,001$). Diese Differenz ließ sich ebenfalls postinterventionell nachweisen (52 ± 7 mm vs. 62 ± 8 mm; weiblich vs. männlich; $p < 0,001$). Hinsichtlich des mittleren Gradienten über der Mitralklappe (MV PGmean) konnte präinterventionell kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,575$). Postinterventionell zeigten sich jedoch sowohl zum ersten NT ($4,4 \pm 2,0$ mmHg vs. $3,2 \pm 1,2$ mmHg; weiblich vs. männlich; $p = 0,004$) wie auch zum zweiten NT ($4,3 \pm 1,9$ mmHg vs. $3,5 \pm 1,2$ mmHg; weiblich vs. männlich; $p = 0,037$) bei den weiblichen Patienten höhere Werte.

4 Diskussion

4.1 Verbesserung der funktionellen Kapazität nach MitraClip-Implantation

Die wichtigste Zielsetzung in der Therapie der Herzinsuffizienz stellt zunächst das Langzeitüberleben der Patienten dar. Der Erfolg verschiedener Therapiestrategien wird daher meist anhand der Mortalitätsreduktion bewertet, welche damit auch einen häufigen Studienendpunkt darstellt. Auch bei der Behandlung der MI ist ein möglichst gutes Langzeitüberleben ein sehr wichtiges Therapieziel und folgerichtig Bewertungskriterium für die verschiedenen Ansätze. Jedoch müssen insbesondere bei der MitraClip-Intervention aufgrund der besonderen Patientenpopulation zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden. Am Altersdurchschnitt dieser und vergleichbarer Studien (25,26,38) wird ersichtlich, dass es sich bei der Zielgruppe um Patienten im höheren Lebensalter handelt, welche aufgrund von verschiedenen Faktoren nicht für eine operative Therapie in Frage kommen.

Die MitraClip-Intervention, welche sich als Therapie mit geringem periprozeduralem Risiko für diese Patienten sehr gut eignet, wurde bereits in vielen Studien unter dem Gesichtspunkt der Mortalitätsreduktion untersucht (23,27,28). Ein weiteres wichtiges Therapieziel stellt jedoch die funktionelle Verbesserung und die damit verbundene Wiedergewinnung der Lebensqualität dar, der bislang weniger Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Dass dieses Thema auch für viele Patienten einen hohen Stellenwert einnimmt, konnte bereits in Studien gezeigt werden. So entschied sich vor allem in der Gruppe der stark symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz über die Hälfte dafür, dass sie eine bessere Belastbarkeit einer größeren Lebensdauer vorziehen würden, wenn sie vor die Wahl gestellt würden (39,40). Um die Datenlage in diesem Bereich zu verbessern, fokussierte sich diese Studie auf die Veränderungen in der Belastbarkeit bei Patienten mit funktioneller MI. Wie weiter oben bereits dargelegt kann die funktionelle Verbesserung gut durch den 6-MWT quantifiziert werden. Für die Patienten dieser Studie ergab sich im präinterventionellen 6-MWT eine durchschnittliche Gehstrecke von 267 m. Bereits beim ersten NT nach nur vier Wochen konnte eine signifikante Verbesserung auf 299 m verzeichnet werden, welche sich auch zum zweiten NT stabil zeigte.

Dies bestätigt die Effektivität der MitraClip-Intervention und lässt annehmen, dass die Patienten durch die Gehstreckenverlängerung auch einen funktionellen Benefit in ihrem Alltagsleben haben. Das Ergebnis bekräftigt zudem die Erkenntnisse von Geis et al., welche eine MitraClip-Gruppe mit einer alleinig medikamentös behandelten Kontrollgruppe verglichen. Auch wenn die Patienten der MitraClip-Gruppe präinterventionell mit einem deutlichen Rückstand im durchschnittlichen 6-MWT starteten, konnten postinterventionell signifikante Verbesserungen sowohl im 6-MWT wie auch dem NYHA-Grad der Patienten festgestellt werden. Außerdem zeigte sich eine Tendenz zu einem verringerten NTproBNP (41), was im Allgemeinen als Verringerung der Herzinsuffizienz gewertet werden kann.

In der vergleichbaren COAPT-Studie wurden Veränderungen im 6-MWT erst ab 10 % des Ausgangswerts berücksichtigt und es trat in beiden Gruppen eine funktionelle Verschlechterung während des Studienverlaufs auf. Für die mittels MitraClip therapierte Gruppe ergab sich beim 12-Monats-NT mit $-2,2 \pm 9,1$ m eine nahezu unveränderte durchschnittliche Gehstrecke. Dagegen hatte die alleinig medikamentös behandelten Kontrollgruppe mit einer durchschnittlichen Differenz von $-60,2 \pm 9,0$ m eine deutliche Belastbarkeitsabnahme zu verzeichnen (28). Im Verhältnis erreichten die Patienten nach MitraClip-Intervention damit ein besseres funktionelles Ergebnis.

Der NYHA-Grad stellt, ähnlich dem 6-MWT, einen Indikator zur Beschreibung der funktionellen Belastbarkeit der Patienten dar, ist jedoch aufgrund seiner anamnestischen Erhebung als subjektiver Parameter zu werten. Wie oben beschrieben, ergab sich in unserer Studie im prä-/postinterventionellen Vergleich für beide NT eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Klassifikation nach NYHA-Graden. Während vor der Intervention noch 96,2 % aller Patienten den NYHA-Graden III und IV zuzuordnen waren, fanden sich einen Monat nach dem MitraClip-Eingriff nur noch 16,5 % mit einem NYHA-Grad III. Keiner der Patienten erfüllte postinterventionell die Kriterien einer Herzinsuffizienz mit NYHA-Grad IV. Ähnlich verhielt es sich beim NT nach drei bis sechs Monaten.

Diese statistisch hoch signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik bestätigt den funktionellen Benefit für den einzelnen Patienten und zeugt wiederum von einer subjektiv wahrnehmbaren Zunahme der Belastbarkeit im Alltag. Die

festgestellte geringgradige Verschlechterung der Mittelwerte im direkten Vergleich der beiden NT könnte durch eine Veränderung in der Patientenzusammensetzung erklärt werden. Da die gemessenen Werte im 6-MWT jedoch der Entwicklung des NYHA-Grades entgegenstehen, wäre auch eine subjektive Fehleinschätzung der Patienten, beispielsweise durch einen eingetretenen Gewöhnungseffekt, denkbar.

Nicht nur die funktionellen Variablen zeigten verbesserte Werte nach der MitraClip-Intervention. Auch der echokardiographisch bestimmte Grad der MI wies eine signifikante Verringerung gegenüber den präinterventionellen Messungen auf. Diesbezüglich konnte zudem ein Zusammenhang zwischen der quantitativen MI-Reduktion und einer Verschlechterung oder einer Verbesserung bzw. Erhaltung der Gehstrecke gezeigt werden. Zum drei- bis sechsmonatigen NT verringerte sich der Grad der MI bei Patienten mit einer postinterventionell verbesserten oder erhaltenen Gehstrecke im Median um einen Grad mehr (3 Grade vs. 2 Grade) als bei Patienten, die postinterventionell eine geringere Wegstrecke zurücklegen konnten. Neben der Verbesserung zeigte aber auch die absolute Verteilung der MI-Grade nach der Intervention ein positives Gesamtbild und bestätigt damit die Effektivität des Eingriffs. Die von Orban et al. geäußerte Befürchtung, eine zu starke oder gar komplette Reduktion der MI könnte bei funktioneller MI zu einer zu starken Nachlasterhöhung führen und damit das Ergebnis verschlechtern, kann hierdurch nicht bestätigt werden (42).

Im Gegensatz dazu zeigten die Mittelwerte der gemessenen LVEF im prä-/postinterventionellen Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Diese Auffälligkeit steht zunächst im Widerspruch zu den beschriebenen funktionellen Verbesserungen, was mehrere Gründe haben kann. Durch die Wiederherstellung der Mitralklappenfunktion während der Intervention findet eine abrupte Steigerung der Nachlast im linken Ventrikel statt. Da dieser bereits vorgeschädigt ist, kann der Vorgang zu einer zunächst verminderten Auswurfleistung in die Aorta führen. Eine entsprechende Anpassung durch ein reverse Remodeling aufgrund des Wegfalls der Volumenbelastung ist im weiteren postinterventionellen Verlauf zu erwarten. Deshalb ist zum Messzeitpunkt ein gegenseitiges Ausgleichen der beiden Effekte und eine dadurch scheinbar unveränderte LVEF denkbar. In jedem Fall ist jedoch das antegrade Auswurfvolumen postinterventionell größer, da weniger retrograder Fluss in das linke Atrium besteht. In einer Studie, bei der Patienten mit funktioneller MI bei

nicht-ischämischer, dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen wurden, zeigten sich ebenfalls während der gesamten postinterventionellen Nachbeobachtung keine Veränderungen der LVEF. Trotzdem konnte echokardiographisch eine Verbesserung des Schlagvolumens gezeigt und zudem ein reverse Remodeling nachgewiesen werden. Hierbei traten keine signifikanten Unterschiede zwischen der operativ therapierten und der MitraClip-Gruppe auf (43). Dies zeigt, dass die LVEF bei der funktionellen MI kritisch zu betrachten ist und nicht als alleiniger Parameter zur Erfolgsbeurteilung der Therapie verwendet werden sollte.

Auch das durchschnittliche NTproBNP zeigte zum zweiten NT eine signifikante Verbesserung gegenüber dem präinterventionellen Wert. Dies spricht für eine generelle Verbesserung der Herzinsuffizienz. Dass sich die Veränderung erst zu einem späteren Zeitpunkt zeigt, ist am wahrscheinlichsten mit der notwendigen Anpassungszeit des vorgeschädigten Herzens zu begründen.

Zusammenfassend zeigten sich in der Studie gute Erfolge im Bereich der funktionellen Verbesserung. Damit sind die dargelegten Ergebnisse vorangegangener Studien als bestätigt anzusehen. Insbesondere den Verbesserungen im 6-MWT ist in diesem Zusammenhang Bedeutung beizumessen, da sie für den Patienten eine direkt wahrnehmbare Vergrößerung des Aktionsradius im praktischen Alltag darstellen können. Die zudem beschriebenen Verbesserungen in der echokardiographischen Schweregrad-Beurteilung bestätigen den Erfolg des Therapiekonzeptes.

Dass der 6-MWT als zuverlässiger und reproduzierbarer Parameter für die Einschätzung der funktionellen Belastbarkeit verwendet werden kann, wurde bereits ausführlich beschrieben (s. Kap. 1.3). Hinsichtlich der Grenze, ab der eine Veränderung im prä-/postinterventionellen Vergleich als signifikant zu bewerten ist, musste von den in anderen Publikationen beschriebenen Grenzwerten wie 15 % bzw. 80 m abgewichen werden. Grund dafür ist die Erkrankungsform der chronischen Herzinsuffizienz, bei der generell wesentlich geringere Verbesserungen als beispielsweise in der Adipositas therapie zu erwarten sind (44). Ein Trainingseffekt, welcher bereits im Zusammenhang mit der wiederholten Durchführung des 6-MWT beschrieben wurde (45), ist bei unserer Studie nicht zu erwarten. Da der Test präinterventionell nur einmal durchgeführt wurde und sich im

Zeitraum bis zum ersten NT nach vier Wochen der Krankenhausaufenthalt und die damit verbundene Bettlägerigkeit befanden, sind keine Einschränkungen in der Beurteilbarkeit zu erwarten. Zum zweiten NT bestand ein zeitlicher Abstand von zwei bis fünf Monaten, sodass das Zeitfenster eines potentiellen Trainingseffekts überschritten wurde (45).

4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Therapieerfolg

In unserer Studie wurde das weibliche Geschlecht als Prädiktor für eine geringere funktionelle Verbesserung nach MitraClip-Intervention identifiziert. Trotz wachsender Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Unterschiede, finden diese bislang in der modernen Medizin wenig allgemeine Beachtung. So werden in der pharmakologischen wie auch der interventionellen Therapie geschlechtsspezifische Unterschiede kaum berücksichtigt. Dies spiegelt sich u.a. in den geschlechterübergreifend formulierten Leitlinien und den identischen Medikamentendosierungen wider. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass besonders im Bereich der kardiovaskulären Medizin dahingehend Anpassungen notwendig sind, um die Patientenversorgung zu verbessern (46).

Im Hinblick auf die Mitralklappeninsuffizienz wurde in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien eine erhöhte Mortalität für weibliche Patienten nach operativer Therapie beschrieben (47–50). Auch die Resultate der Therapie im Hinblick auf die postoperative Lebenserwartung wiesen geschlechtsspezifische Differenzen auf. So zeigte sich dahingehend bei Vassileva et al. für die männlichen Patienten eine Angleichung an die Kontrollgruppe ohne MI und damit ein gutes Ergebnis. Für die weiblichen Patienten konnte dies jedoch nicht verifiziert werden, die Verbesserung fiel hier geringer aus (48). Im Gegensatz dazu konnten bei katheterbasierten Ansätzen für die periinterventionelle Mortalität, sowie für Kurz- und Langzeitüberleben keine Hinweise auf einen Nachteil der weiblichen Patienten gefunden werden. Tigges et al. beschrieben nach MitraClip-Intervention sogar ein signifikant besseres Langzeitüberleben der weiblichen Patienten (51–54). Dies zeigt, dass die beschriebenen Ergebnisse nicht ohne Weiteres zwischen den verschiedenen Therapieansätzen übertragbar sind. Hinsichtlich der funktionellen Verbesserung wiesen weibliche Patienten im TRAMI-Register ein Jahr nach

MitraClip-Intervention jedoch eine schlechtere NYHA-Verteilung als männliche Patienten auf. Präinterventionell konnten dagegen keine Unterschiede in der Verteilung festgestellt werden (53). Diese Konstellation konnte durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt werden (51,52). Im Gegensatz dazu zeigten sich im 6-MWT bereits präinterventionell geschlechtsspezifische Unterschiede. Hier fiel bei Tigges et al. auf, dass die weiblichen Patienten vor dem Eingriff signifikant geringere Gehstrecken als die männlichen Patienten erreichten. Diese Differenz bestand weiterhin bis zum NT nach einem Jahr und stellte sich als statistisch signifikant dar (51). Auch in unserem Kollektiv konnten diese Unterschiede beobachtet werden. Die weiblichen Patienten erreichten sowohl beim präinterventionellen 6-MWT wie auch bei beiden NT, im Durchschnitt geringere Gehstrecken. Gleichzeitig stellte das weibliche Geschlecht, unabhängig von der präinterventionell erreichten Gehstrecke, einen Prädiktor für eine geringere funktionelle Verbesserung im 6-MWT dar. Auch dieser Zusammenhang bestand zu beiden NT. Der Vergleich der präinterventionellen NYHA-Grade ergab auch bei der vorliegenden Studie keine Unterschiede.

Daher stellt sich die Frage nach dem Grund der gefundenen geschlechtsspezifischen Differenzen. Bei der Analyse der demographischen Ausgangsparameter des Kollektivs zeigte sich eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung mit einem sehr geringen Überschuss an männlichen Patienten. Dies ermöglicht zunächst einen guten Vergleich der beiden Gruppen. Außerdem konnte die Beobachtung anderer Studien, welche häufig von einem höheren Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten berichten (51–54), durch unser Kollektiv nicht bestätigt werden. Da die echokardiographisch bestimmte Schwere der MI keine signifikanten Unterschiede aufwies, ist von einem vergleichbaren Stadium der Erkrankung auszugehen. Auch bei den Prävalenzen häufiger Komorbiditäten wie DM, arterieller Hypertonie, pulmonaler Hypertonie und Vorhofflimmern konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Des Weiteren ist die durchschnittliche perioperative Mortalität, gemessen an Log. EuroScore und EuroScore II, in den Gruppen vergleichbar. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass die beiden Geschlechtergruppen in einem identischen Krankheitsstadium der MitraClip-Behandlung zugeführt wurden und somit entsprechend kongruente funktionelle Resultate zu erwarten wären. Häufige

kardiovaskuläre Komorbiditäten konnten zudem als Störgröße für die gefundenen Differenzen mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Bei der Analyse verschiedener klinischer und echokardiographischer Parameter fiel hinsichtlich der Klassifizierung der Herzinsuffizienz in unserem Kollektiv auf, dass die weiblichen Patienten signifikant häufiger als HFpEF eingeordnet wurden. Diese Beobachtung wurde bereits durch andere Studien mehrfach bestätigt und scheint damit die epidemiologische Verteilung widerzuspiegeln (49,53,55,56). Der Grund dafür liegt am ehesten in der Entstehung der Herzinsuffizienz. So haben männliche Patienten ein höheres Risiko für koronare Makroangiopathien und Myokardinfarkte, während weibliche Patienten häufiger von koronarer mikrovaskulärer Dysfunktion betroffen sind (57). Auch in unserem Kollektiv findet sich unter den Patienten, die in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten haben, ein erkennbar größerer Anteil männlicher Patienten, welcher jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Zudem konnten auf molekularbiologischer Ebene bereits geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden werden, welche aller Wahrscheinlichkeit nach dem Einfluss von Östrogenen auf das kardiovaskuläre System zuzuschreiben sind. So konnte selbst im physiologisch alternden Herz bei männlichen Patienten eine größere Apoptoserate bei gleichzeitig stärker ausgeprägter Hypertrophie nachgewiesen werden, was für eine Prädisposition zur exzentrischen Hypertrophie spricht (58). Außerdem zeigten sich im Mausmodell Hinweise auf Differenzen im Energiemetabolismus der Kardiomyozyten (59). Im Hinblick auf das kardiale Remodeling bei Herzinsuffizienz, welches u.a. mit einer zunehmenden Fibrosierung des Herzens assoziiert ist, konnte ein protektiver Effekt der Östrogene durch Hemmung der kardialen Fibroblasten gezeigt werden (60). Des Weiteren konnten auch Effekte auf das vaskuläre System nachgewiesen werden. Hier verminderten Östrogene die vaskulär-endotheliale Dysfunktion, welche einen wichtigen Mechanismus bei der Entstehung von Herzinsuffizienz durch arterielle Hypertonie darstellt (61). Direkt das Herz betreffend verursachten Östrogene eine Vasodilatation der Koronargefäße, was auch als protektiver Faktor gegenüber kardialer Unterversorgung zu werten ist (62). Die dargelegten experimentellen Ergebnisse weisen auf wichtige Unterschiede in der Entstehung einer HI bei weiblichen Patienten hin und sprechen dafür, dass der Einfluss der Östrogene als allgemein protektiv gegenüber einem Verlust der kardialen Pumpfunktion anzusehen ist.

Ein weiteres wichtiges Augenmerk stellen die morphologischen Voraussetzungen des weiblichen Herzens dar, die in direktem Zusammenhang mit der MitraClip-Intervention stehen. So beschrieben Avierinos et al. 2008 in einer großen echokardiographischen Studie geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Klappenmorphologie (63). Auch für die Ventrikelgeometrie konnten bereits charakteristische Differenzen gezeigt werden. Entsprechend fielen die Mittelwerte für LVESD und LVEDD bei weiblichen Patienten im Durchschnitt signifikant geringer aus. Diese Umstände erklären beispielsweise die im Mittel geringere Anzahl an verwendeten Clips bei den weiblichen Patienten (51,53), sorgen jedoch auch für eine erhöhte Schwierigkeit bei der Clip-Implantation, bedingt durch den Platzmangel. Im direkten Vergleich der postinterventionellen MI-Graduierung gegenüber dem Ausgangsbefund konnte für die männlichen Patienten eine stärker ausgeprägte Verbesserung zum ersten NT gezeigt werden. Außerdem könnte durch die morphologischen Voraussetzungen der postinterventionell signifikant höhere mittlere Mitralklappengradient bei den weiblichen Patienten erklärt werden. Dieser Unterschied bestand vor der Intervention nicht und könnte aufgrund der resultierenden Flusseinschränkung kausal zu der geringeren funktionellen Verbesserung beitragen.

Einen anderen Erklärungsansatz kann der Zeitpunkt der Intervention im Krankheitsverlauf darstellen. Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik besteht hierbei die Schwierigkeit der echokardiographischen Beurteilung des MI-Grades. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass in den Leitlinien keine geschlechtsabhängigen, oder auf die Körperoberfläche normierten Grenzwerte formuliert sind, was zu einem Unterschätzen der Schwere der MI bei weiblichen Patienten führen kann (64). Damit würde sich hinter den äquivalenten Ergebnissen in der präinterventionellen MI-Graduierung in Wirklichkeit eine weiter fortgeschrittene Erkrankung der weiblichen Patienten verbergen. Die Folge daraus wäre eine verspätete Therapie mit konsekutiv schlechteren Resultaten.

Im Zusammenhang mit dem Therapiezeitpunkt müssen neben den medizinisch-/pathophysiologischen Ansätzen auch die psychosozialen Aspekte und das Gesundheitsverhalten beachtet werden. Vassileva et al. beschrieben im Hinblick auf operative Herzklappeneingriffe ein signifikant häufigeres notfallmäßiges Vorstellen weiblicher Patienten und damit eine im Durchschnitt weiter fortgeschrittene

Erkrankung. Diese Beobachtung könnte einerseits durch das verspätete Aufsuchen des zuständigen Hausarztes oder Kardiologen begründet werden, auf der anderen Seite ist jedoch auch eine verspätete Zuweisung des behandelnden Arztes denkbar. Einen Kernpunkt stellt hier die Wahrnehmung des eigenen Körpers und der Umgang mit den Symptomen dar. Ein Negieren oder Untertreiben der Symptome durch die Patienten, sowie Fehleinschätzungen durch das private Umfeld und medizinisches Personal, führen somit zur Behandlung bereits schwerer erkrankter Patienten. In amerikanischen Studien zeigte sich, dass weibliche Patienten signifikant seltener aufgrund von Herzinsuffizienz im Krankenhaus oder durch einen Kardiologen behandelt wurden, wobei eigentlich eine vergleichbare Prävalenz der Erkrankung zu erwarten wäre (65,66). In unserem Kollektiv zeigten sich trotz der signifikanten Unterschiede im 6-MWT weder präinterventionell noch zum ersten NT geschlechtsspezifische Differenzen in der Einteilung des NYHA-Grades. Der anamnestisch erhobene NYHA-Grad weist damit auch auf ein subjektives Unterschätzen der Symptomatik durch die weiblichen Patienten hin (67). Da bei den NT nicht garantiert werden kann, dass die Patienten immer durch den gleichen Untersucher anamnestiziert wurden, wäre auch eine durch die subjektive Einschätzung des Arztes bedingte Variabilität denkbar. In einer prospektiven Studie betrug die Reproduzierbarkeit des NYHA-Grades lediglich 56 % (68). Im Gegensatz dazu wäre jedoch auch eine erhöhte Sensitivität für Herzinsuffizienz-bedingte Symptome denkbar. So zeigten die behandelten weiblichen Patienten in älteren Studien stärker ausgeprägte Herzinsuffizienz-Symptomatik als männliche Patienten bei identisch eingeschätzter Krankheitsschwere (46,54,69). Daraus würde eine Therapie von Patienten mit vergleichsweise milderer Ausprägung der MI resultieren, wodurch sich a priori ein geringeres Potential zur funktionellen Verbesserung ergibt.

In anderen Studien wurden DM und arterielle Hypertonie als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer HFpEF bei weiblichen Patienten beschrieben (70). Diese Faktoren zeigten in unserer Studie auch einen Einfluss auf die funktionelle Verbesserung. Die näheren Zusammenhänge diesbezüglich werden in den anschließenden Kapiteln ausführlich diskutiert.

Zusammenfassend kann aus den erhobenen Daten kein eindeutiger Rückschluss auf die Ätiologie der beschriebenen geschlechtsspezifischen Differenzen gezogen werden. Diese sind am ehesten multifaktoriell und bedürfen der Bestätigung durch

größer angelegte Studien. Ältere klinische Studien weisen die Problematik auf, dass in den Studienkollektiven weibliche Patienten fast immer unterrepräsentiert sind und damit keine Erkenntnisse in dieser Fragestellung gewonnen wurden (71). Generell ist die MitraClip-Intervention als geschlechtsunabhängig sicher durchführbares Verfahren zu bezeichnen. Um das funktionelle Resultat zu verbessern ist eine differenzierte Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede mit Anpassung der Grenzwerte und Therapiekonzepte notwendig.

4.3 Therapieerfolg bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die Prävalenz von DM stieg nach Erhebungen der WHO in den letzten 30 Jahren stetig an. Ein Grund dafür ist das zunehmende Lebensalter der Bevölkerung. Aber auch davon unabhängig nimmt der weltweite Anteil von Diabetikern in allen Altersschichten der erwachsenen Patienten zu (72). Für 2011 konnte nach Auswertung von Daten der gesetzlichen Krankenkassen eine Prävalenz von insgesamt 9,7 % dokumentierter Diabetesfälle festgestellt werden (73). Diese Daten bekräftigen die Bedeutung des DM in der gegenwärtigen und zukünftigen Krankenversorgung.

DM steht bei perkutaner Koronarintervention mit Stentimplantation in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in den darauffolgenden Jahren (74). Ähnlich verhält es sich mit Herzklappenoperationen. Halkos et al. fanden in ihrem Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang zwischen DM und der postoperativen Mortalität der Patienten bei isolierten Aorten- und Mitralklappeneingriffen (75). Die Gründe für die erhöhte Mortalität scheinen multifaktoriell zu sein. Vermutet werden unter anderem eine erhöhte thrombozytäre Aktivität, eine endotheliale Dysfunktion und eine schlechtere Wundheilung mit erhöhtem Infektionsrisiko. Daher ist es gerade bei Diabetikern wichtig, die Invasivität der durchgeführten Eingriffe möglichst gering zu halten. Zu diesem Zweck könnten katheterbasierte Interventionsverfahren genau den richtigen Ansatz darstellen. Hellhammer et al. verglichen in einer retrospektiven Studie mittels MitraClip therapierte Patienten mit und ohne DM. Dabei fanden sie keinen Unterschied in der Mortalität oder den postinterventionell erhobenen klinischen Parametern. Auch hinsichtlich der funktionellen Parameter zeigten sich keine Unterschiede zwischen

den Gruppen, insbesondere stellte sich in keiner der beiden Gruppen eine postinterventionelle Verbesserung im 6-MWT ein (76). Die MitraClip-Intervention ist demzufolge bei Diabetes-Patienten ohne erhöhte Mortalität durchführbar.

In der vorliegenden Arbeit konnte, entgegen den eben dargestellten Ergebnissen, im Durchschnitt eine Vergrößerung der Gehstrecke nach der Intervention beobachtet werden und das Vorhandensein eines DM zeigte sich dabei zu beiden Nachsorgeterminen als signifikanter Prädiktor für eine geringere Gehstreckenverbesserung.

Eine Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen DM und kardiovaskulären Erkrankungen untersuchte, beschrieb diese als Todesursache in ca. der Hälfte aller Patienten mit DM Typ II. Weiter konnte gezeigt werden, dass DM-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, überhaupt von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen zu sein. (77). In einer anderen Studie wurde die Verbesserung der Herzinsuffizienz nach MitraClip-Intervention anhand der Veränderung der NTproBNP-Werte untersucht. Hierbei zeigte sich bei nahezu der Hälfte aller Patienten keine Abnahme der NTproBNP-Werte, wobei DM-Patienten signifikant häufiger der davon betroffenen Gruppe angehörten (78). Aufgrund dieser Komplikationen und den schlechteren Prognosen gegenüber Nichtdiabetikern stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen DM und den kardiovaskulären Erkrankungen. Als vielfach diskutierte und untersuchte Langzeitfolge von DM ist die diabetische Kardiomyopathie anzuführen, welche sich durch funktionelle, wie auch strukturelle Veränderungen des Herzens auszeichnet, die sich unabhängig vom Vorhandensein einer Dyslipidämie, arteriellen Hypertonie oder KHK manifestieren (79). Über die Pathomechanismen existieren verschiedene Ansätze, jedoch bislang keine eindeutige Erklärung. Zu vermuten ist, dass durch die Hyperglykämie eine verstärkte Glykierung von Stoffwechselprodukten stattfindet, die gemeinsam mit pathologischen Adaptationsmechanismen des Metabolismus der Kardiomyozyten, einer Endotheldysfunktion und der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine Inflammation verursachen (79). Im Ergebnis entsteht durch diese sowie weitere verstärkende Mechanismen eine zunehmende Fibrose des Herzens (80–84). Die dadurch herabgesetzte Dehnbarkeit des Myokards resultiert in einer diastolischen Herzinsuffizienz. Hinzu kommt eine verminderte Aktivität der sarkoplasmatischen Calcium-ATPase (SERCA2a), wodurch die Relaxation des Herzens verlangsamt und

die diastolische Funktion zusätzlich beeinträchtigt wird (85). Weitere dem DM zugewiesene Beobachtungen stellen eine Hypertrophie, eine gestörte Signalfunktion von Calcium sowie eine zusätzliche systolische Dysfunktion dar, welche jedoch meist erst im späteren Stadium beschrieben wird (86). Im Verlauf zeigten sich außerdem Veränderungen im Nährstoffprofil der Kardiomyozyten, die sich durch einen stark erhöhten Fettsäuremetabolismus und einen gleichzeitig verminderten Glucosemetabolismus auszeichneten. Diese Einschränkung in der metabolischen Variabilität verringert die Möglichkeiten zur situativen Anpassung und ist deshalb allgemein als weniger effizient zu bewerten (87,88).

Andere Gründe für die geringere funktionelle Verbesserung der Patienten mit DM könnten bereits präinterventionell schlechtere Voraussetzungen in Form von multiplen Komorbiditäten oder einer größeren Schwere der MI sein, welche sich direkt negativ auf die zu erwartenden Verbesserungsmöglichkeiten auswirken. Im Vergleich der Baselinecharakteristika beider Patientengruppen fielen jedoch keine Differenzen auf. Das Alter, die Schwere der MI und die systolische Pumpfunktion zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auch die übrigen, in der Studie untersuchten Komorbiditäten, traten nicht signifikant häufiger bei Diabetikern auf. Nicht auszuschließen sind Faktoren, welche keinen direkten Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System haben und deshalb nicht untersucht wurden, aber eine Einschränkung der funktionellen Belastbarkeit verursachen.

In dieser Studie zeigte sich der Faktor DM zu beiden NT als negativer Prädiktor für die funktionelle Verbesserung nach MitraClip-Intervention, unabhängig von der präinterventionellen Gehstrecke. Gleichzeitig gilt es jedoch zu bedenken, dass die alternative Therapie in Form von einer operativen Versorgung eine erhöhte Langzeitmortalität mit sich bringt (75). Für die MitraClip-Intervention konnte hingegen keine erhöhte Mortalität bei Diabetes-Patienten gezeigt werden (76). Bei bestehendem Leidensdruck aufgrund der funktionellen Einschränkung stellt die Intervention trotz der gefundenen Ergebnisse ein probates Mittel dar, um die Situation für die betroffenen Patienten zu verbessern.

Für die Zukunft wäre die Fragestellung interessant, ob der funktionelle Gewinn der Diabetes-Patienten bei einer frühzeitigeren Behandlung mittels MitraClip weiterhin eingeschränkt gegenüber den Nichtdiabetikern bliebe. Da die MitraClip-Intervention

eine zunehmend anerkannte Behandlungsoption für die MI darstellt, besteht für folgende Patientengenerationen die Möglichkeit, schon früher im Krankheitsverlauf einzugreifen. Außerdem wäre im Umgang mit DM ein präventives Vorgehen wünschenswert, um sowohl die Effekte von anhaltender Hyperglykämie wie auch die eines manifesten DM zu minimieren. Da im Tierexperiment bereits nach einem relativ kurzen Beobachtungszeitraum durch eine Diät mit hohem Anteil an Fett und raffiniertem Zucker eine diastolische Dysfunktion gezeigt werden konnte, sind an dieser Stelle primärpräventiv eine ausgewogene und gesunde Ernährung, sowie aerobes Training zu empfehlen (79,89).

4.4 Therapieerfolg bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt eine sehr häufige Komorbidität unseres Patientenkollektivs dar. Nach den Erhebungen des Robert Koch Institut lag 2014/2015 die Prävalenz von arterieller Hypertonie in Deutschland in der Gruppe der Erwachsenen bei 30,9 % der Frauen und 32,8 % der Männer. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre hatten 63,8 % der Frauen und 65,1 % der Männer eine diagnostizierte arterielle Hypertonie (90), was sehr gut durch die vorliegende Studienpopulation abgebildet wird. Die Daten zeigen, dass die arterielle Hypertonie in der gesamten Bevölkerung, aber vor allem in der Altersgruppe, welche die Zielgruppe für MitraClip-Interventionen beinhaltet, eine der häufigsten Komorbiditäten darstellt.

Die arterielle Hypertonie stellte im erarbeiteten Regressionsmodell jenen Prädiktor dar, der für den einmonatigen NT am stärksten negativ mit der Gehstreckenveränderung korrelierte. Zwar verringerte sich der absolute Rückstand gegenüber den Nihthypertonikern zum Zeitpunkt des zweiten NT nach drei bis sechs Monaten etwas, der Nachteil in der funktionellen Verbesserung blieb jedoch zu beiden Terminen signifikant.

Um kausale Ansätze für diesen Zusammenhang zu finden, wird zuerst kurz auf die pathophysiologischen Adaptationsvorgänge bei arterieller Hypertonie eingegangen. Zunächst findet eine Hypertrophie der Kardiomyozyten statt, begleitet von einer erhöhten Apoptoserate (91,92), wodurch das Verhältnis von Wanddicke zu Volumen aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Des Weiteren führt eine interstitielle Akkumulation von Kollagen mit einer gleichzeitig verstärkten Verknüpfung der

einzelnen Filamente zu einer Fibrose des Herzens (93). Damit nimmt die Dehnbarkeit des Herzens ab und es kommt in der Folge zu einer diastolischen Dysfunktion. Da sich außerdem eine perivaskuläre Fibrose manifestiert, sinkt das koronare Sauerstoff- und Nährstoffangebot (94,94,95). Verstärkend kommt hinzu, dass im mikrovaskulären Bereich die glatten Muskelzellen der Tunica media zunehmen und damit die Reservekapazität der Koronargefäße verringert wird (96). Durch die parallel auftretende Hypertrophie und dem dadurch steigenden Sauerstoffbedarf vergrößert sich die Differenz zwischen Angebot und Bedarf immer weiter.

Eine weitere Folge der linksventrikulären Hypertrophie sind genetische Adaptationsmechanismen der Kardiomyozyten, welche fetale Zellprogramme reaktivieren und dadurch die Nährstoffvariabilität und Effizienz einschränken (97). Die beschriebenen strukturellen Veränderungen des Herzens führen im Verlauf meist zur Entstehung einer HFpEF und der damit verbundenen diastolischen Insuffizienz (98). Die Resultate unserer Studie zeigten zwar einen signifikanten Nachteil für Patienten mit arterieller Hypertonie, der Parameter kann dennoch aufgrund der hohen Prävalenz nicht als absoluter Selektionsparameter angewandt werden. Sie zeigen jedoch, dass im Bereich HFpEF wissenschaftliche Erkenntnisse notwendig sind, um die Hintergründe dieser Ergebnisse zu verstehen und prognoseverbessernde Therapieansätze für die betroffenen Patienten formulieren zu können, welche bislang nicht existieren (99).

4.5 Pathophysiologische Überlegungen und Gemeinsamkeiten der Prädiktoren

Bei der Analyse und der anschließenden Recherche zeigten sich einige Überschneidungen zwischen den untersuchten Faktoren weibliches Geschlecht, DM und arterielle Hypertonie. So führen sowohl bei DM als auch bei arterieller Hypertonie unterschiedliche Pathomechanismen zu einer diastolischen Dysfunktion (100). In einer Studie beschrieben van Hoeven et al. den größten Grad der kardialen Fibrose bei Patienten, welche sowohl unter DM, wie auch unter arterieller Hypertonie litten (101). Da die kardiale Fibrose als Risikofaktor für die Entstehung einer

diastolischen Dysfunktion zu werten ist, kann von einer stärkeren Einschränkung der diastolischen Funktion beim Vorliegen beider Komorbiditäten ausgegangen werden.

Wie bereits ausführlich beschrieben, stellt auch das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für diastolische Herzinsuffizienz dar. In vorangegangenen Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass Hyperglykämien und DM bei weiblichen Patienten einen größeren Einfluss auf die Entstehung einer diastolischen Dysfunktion haben als bei männlichen. So zeigten sich im weiblichen Tiermodell bereits nach einigen Wochen hyperglykämischer Diät Fibrosierung, Entzündung und eine erhöhte Steifigkeit der Kardiomyozyten, woraus eine diastolische Dysfunktion resultierte (89). Die experimentellen Ergebnisse bekräftigend, konnte auch in humanen Beobachtungsstudien bei den weiblichen Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und diastolischer Dysfunktion gezeigt werden, welcher sich für die männlichen Patienten nicht nachweisen ließ (102–105). Des Weiteren fiel bei weiblichen Patienten eine stärker ausgeprägte Einschränkung der metabolischen Variabilität auf, welche in der oben beschriebenen Verschiebung zugunsten der Fettsäureoxidation besteht (100,106). Eine andere Auffälligkeit stellt der negative Effekt von DM auf die Mortalität und Morbidität bei Patienten nach instabiler Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Infarkt dar. Auch dieser zeigte in der oben beschriebenen Studie für weibliche Patienten stärkere Auswirkungen als für männliche (107). Als Faktor, der über das metabolische Syndrom mit der Glukosetoleranzstörung in Verbindung steht, ist außerdem die Adipositas anzuführen. Diesbezüglich fand sich bei übergewichtigen Frauen eine größere linksventrikuläre Masse normiert auf die Körperoberfläche als bei männlichen Patienten (108). Außerdem konnte in einer groß angelegten Studie gezeigt werden, dass Adipositas bei weiblichen Patienten das Risiko, an einer HFpEF zu erkranken stärker erhöht als bei männlichen Patienten (70).

Aufgrund der häufigen Prävalenz der betrachteten Faktoren in der Zielgruppe der MitraClip-Intervention gilt es, auch das gleichzeitige Vorliegen von mehr als einem der genannten Parameter zu beachten. Daraus kann sich ein stärkerer Einfluss auf das funktionelle Resultat ergeben.

Zusammenfassend konnte zwischen den beschriebenen negativen Prädiktoren hinsichtlich der funktionellen Verbesserung die diastolische Herzinsuffizienz als

verbindendes Element festgestellt werden. Die beschriebenen Ergebnisse liefern Hinweise, dass die MitraClip-Intervention bei diastolischer Dysfunktion und der damit in Verbindung stehenden HFpEF zu einer geringeren funktionellen Verbesserung führt. Allerdings bleibt diese Aussage im Rahmen unserer Studie nur eine Hypothese, da der einzige erfasste echokardiographische Parameter, der zur Beurteilung der diastolischen Funktion verwendet werden kann, das linksatriale Volumen ist. Dieser Parameter ist jedoch im vorliegenden Fall einer MI durch die Volumenbelastung generell erhöht und somit nicht für eine valide Einschätzung geeignet. Andere Parameter, die zum Nachweis einer diastolischen Dysfunktion angewandt werden könnten, wurden nicht erhoben, weshalb keine Verifikation möglich ist (109).

4.6 Charakteristika des Patientenkollektivs

Eine Einordnung des vorliegenden Patientenkollektivs in den Kontext aktueller Studien zeigt, dass der Altersdurchschnitt mit 75 Jahren leicht über den Mittelwert der Studien MITRA-FR ($M = 70,1 \pm 10,1$ Jahre) und COAPT ($M = 71,7 \pm 11,8$ Jahre) liegt (27,28). Damit befindet er sich eher im Bereich älterer Studien, welche beispielsweise aus den Registern TRAMI und ACCESS-EU hervorgegangen sind (26,38). Im Vergleich zum bereits eingangs erwähnten EVEREST II-Kollektiv ($M = 67 \pm 12,7$ Jahre beim 5-Jahres NT) sind die hier untersuchten Patienten sogar deutlich älter (110).

Bei dem vorliegenden durchschnittlichen Log. EuroScore von 19,5 % kann man von einem Kollektiv mit hohem perioperativem Risiko sprechen. Da die Leitlinien zur Behandlung sekundärer Mitralsuffizienz u.a. ein „nicht geringes“ OP-Risiko als Voraussetzung zur Behandlung mittels MitraClip vorgeben, wundert es nicht, dass sich die meisten Studienkollektive in einem Bereich von 19 – 23 % Log. EuroScore bewegen (26,38). In der im August 2018 erschienenen und vielfach diskutierten MITRA-FR-Studie wird das perioperative Risiko nicht mit Hilfe des Log. EuroScore sondern mit dem neueren EuroScore II ermittelt. Das hat zur Folge, dass in diesem Punkt kein Vergleich zu den älteren Studien stattfinden kann, bei denen dieser Score meist nicht verfügbar ist. Die Patienten unserer Studie liegen im EuroScore II mit einem Median von 5,2 [6,2] % etwas unter dem Wert von durchschnittlich 6,6 [8,4] %

der MITRA-FR-Patienten (27). Mit der nur kurze Zeit später publizierten COAPT-Studie, welche aufgrund ihrer Ergebnisse als Gegenspieler der MITRA-FR-Studie bezeichnet werden kann, ist leider kein direkter Vergleich dieses Parameters möglich, da hier der Society of Thoracic Surgeons-Score verwendet und keiner der beiden anderen Scores publiziert wurde (28). Auffällig ist, dass der Anteil der Patienten welche als NYHA-Grad $\geq$ III eingestuft wurden in den aktuellsten Studien MITRA-FR und COAPT mit 63,2 % bzw. 56 % weit unterhalb dem unseres Kollektivs von 96,2 % liegt (27,28). Ähnlich hohe Werte um die 90 %-Marke wurden wiederum von älteren Studien beschrieben, wie beispielsweise TRAMI und GRASP (25,38).

Was die Schwere der MI angeht, so wurde sowohl bei der MITRA-FR wie auch bei der COAPT-Studie ein Grad $\geq$ 3 als Einschlusskriterium vorgegeben. Beim genauen Vergleich der präinterventionellen MI-Grade zeigt sich bei unserem Patientenkollektiv eine größere Anzahl der als Grad 4 klassifizierten Patienten als im COAPT-Kollektiv (79,7 % vs. 51,0 %) und ein entsprechend selteneres Auftreten von als Grad 3 klassifizierten Patienten (17,7 % vs. 49,0 %). Leider ist diesbezüglich kein direkter Vergleich mit der MITRA-FR-Studie möglich, da entsprechende Angaben fehlen. Im Gegensatz dazu liegt unser Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen LVEF von $43,9 \pm 14,0$ % oberhalb der Mittelwerte von MITRA-FR ($33,3 \pm 6,5$ %) und COAPT ($31,3 \pm 9,1$ %). Der Grund dafür liegt wiederum bei den Einschlusskriterien der genannten Studien, welche sich auf Patienten mit HFrEF begrenzten (27,28).

Zusammenfassend lässt sich das Patientenkollektiv dieser Studie als hochsymptomatisch herzinsuffizient beschreiben. Die hohe zu erwartende perioperative Mortalität zeigt, dass eine adäquate Patientenselektion für die MitraClip-Intervention erfolgte, um diesen eine Alternative zur alleinigen medikamentösen Behandlung zu bieten. Trotz der geringen Unterschiede im Bereich des EuroScore II fügt sich das Kollektiv gut in den Kontext der aktuellen Studien ein. Auch die Graduierung der MI zeigt, dass sich dieses Kollektiv in einem ähnlichen Krankheitsstadium befindet wie das der beschriebenen Vergleichsstudien. Da in dieser Studie die Einschlusskriterien diesbezüglich weniger streng formuliert wurden, ergab sich eine etwas breitere Variabilität, welche dadurch jedoch einen guten Querschnitt der tatsächlichen therapierten Patientengruppe mit sekundärer MI darstellt.

4.7 Limitationen der Studie

Bei der RETORT-MR B-Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, woraus sich mehrere Limitationen für die erhobenen Daten ergeben. Einen Gesichtspunkt, der für die Bewertung der Studienergebnisse wichtig ist, stellt die Größe des Patientenkollektivs dar. Hierbei fügt sich die Studie gut in den Rahmen anderer Single-Center-Studien ein (76,111). Aufgrund der zahlenmäßigen Überlegenheit multizentrischer Studien fungieren die gewonnenen Ergebnisse als guter Ausgangspunkt zur Reevaluation mittels größeren Probandenzahlen. Da in Teilen Angaben zu den prä- oder postinterventionellen 6-MWT nicht verfügbar waren, konnten einige Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden, was die Gesamtzahl des Kollektivs verminderte. Dabei war aus der Dokumentation meist nicht ersichtlich, aus welchem Grund die Testergebnisse fehlten. So könnte das Nichterscheinen eines Patienten, sowohl durch einen reduzierten Gesundheitszustand als auch lediglich eine eingeschränkte Compliance begründet gewesen sein. Wurde der 6-MWT bei durchgeführtem NT nicht erhoben, könnte auch hier die Ablehnung durch den Patienten aufgrund von schlechter Belastbarkeit der Grund sein. Deshalb kann eine selektionsbedingte Verzerrung an dieser Stelle nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Des Weiteren verfügt unsere Studie aufgrund ihres Aufbaus über keine Kontrollgruppe, weswegen auch eine untersucherabhängige Verzerrung theoretisch denkbar wäre. Da jedoch der 6-MWT und damit das Hauptaugenmerk unserer Studie unter Berücksichtigung der Teststandards als objektiv, reproduzierbar und valide zu bewerten ist, ist diese recht unwahrscheinlich (37). Die verfügbaren Ergebnisse im 6-MWT unserer Studie erstrecken sich über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten postinterventionell. Daher kann keine Aussage über die funktionellen Langzeitergebnisse gemacht werden.

Einen weiteren Punkt stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse dar. Die MitraClip-Intervention sowie alle Vor- und Nachuntersuchungen wurden in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Dadurch sind einerseits die Kontinuität und damit Vergleichbarkeit der Daten gegeben, gleichzeitig ergibt sich aber die Schwierigkeit, dass die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf andere Zentren übertragbar sind. Außerdem wurden in unserer Studie nur Patienten mit funktioneller MI eingeschlossen mit dem Ziel, eine größere Homogenität des

Kollektivs und damit verbesserte Aussagekraft zu erreichen. Trotzdem zeigte sich, dass bei den untersuchten Patienten eine Vielzahl von unterschiedlichen Pathomechanismen vorliegen. Um demnach noch genauer differenzierte Ergebnisse zu erhalten, wäre eine Unterteilung des Kollektivs in Subgruppen nötig gewesen, was aufgrund der Patientenzahl keine praktikable Möglichkeit darstellte.

Des Weiteren stellt im Zusammenhang mit dem funktionellen Resultat die allgemeine Lebensqualität eine interessante Fragestellung dar. Da die entsprechenden Daten wie beispielsweise der häufig verwendete SF-12-v2-Fragebogen nicht routinemäßig erhoben wurden, konnte dahingehend im retrospektiven Aufbau keine Analyse erfolgen. Außerdem wurde beispielsweise Rauchen als kardiovaskulärer Risikofaktor im Studiendesign nicht beachtet. Grund dafür war die unsichere Datenlage, da das Merkmal Rauchen in den Daten nur sporadisch hinterlegt war und auch bei einem Fehlen nicht automatisch von einem Nichtraucher ausgegangen werden konnte. Vorangegangene Studien wiesen jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Parameter Rauchen und der linksventrikulären Masse dieser Patienten nach. Diese Beziehung bestand auch bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung (112–115).

Abschließend muss noch erwähnt werden, dass wenngleich der Fokus der Studie auf der funktionellen Verbesserung lag, unter diesem alleinigen Gesichtspunkt keine Patientenselektion möglich ist. Die letztendliche Selektion kann nur unter Miteinbeziehung von Mortalitäts- bzw. Morbiditätsanalysen erfolgen, wobei die funktionellen Parameter als additive Selektionsfaktoren zu werten sind.

4.8 Fazit und klinischer Ausblick

In der Vergangenheit konnten bereits zahlreiche Daten und auch klinische Erfahrung im Umgang mit der MitraClip-Intervention gesammelt werden. So sprechen die bisher verfügbaren Studienergebnisse für ein durchweg niedriges periinterventionelles Risiko mit größtenteils guten echokardiographischen Ergebnissen. Trotzdem besteht weiterhin Bedarf an Kriterien zur präziseren Patientenselektion, um die Therapieergebnisse noch weiter zu verbessern. Neben dem Langzeitüberleben und der Verringerung der MI stellt auch die funktionelle Verbesserung ein wichtiges

Therapieziel dar, welches durch diese Studie genauer untersucht wurde. Zunächst zeigten sich hierbei im Bereich der funktionellen Veränderungen gute Ergebnisse.

Des Weiteren konnten in der Studie keine Prädiktoren mit einem positiven Einfluss auf die funktionelle Veränderung eruiert werden, weshalb auch keine Positivempfehlungen für die klinische Patientenselektion formuliert werden können. Wie oben dargelegt konnte für einige, häufig mit MI in Verbindung stehende Parameter, kein signifikanter Einfluss auf das funktionelle Ergebnis nachgewiesen werden. In älteren Studien zeigte sich, dass bei operativem Therapieansatz der MI die Faktoren Alter, Vorhofflimmern, LVEF sowie die pulmonale Hypertonie einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebn haben (6,36,116). Hinsichtlich dieser Faktoren konnten in unserer Studie keine Hinweise gefunden werden, die für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die MitraClip-Intervention sprechen.

Für die klinische Praxis konnte durch die Studie außerdem gezeigt werden, dass durch die MitraClip-Intervention neben der echokardiographischen Graduierung der MI auch in der funktionellen Belastbarkeit gute Ergebnisse erreicht werden. Aufgrund des relativ kleinen Kollektivs, sowie der oben beschriebenen Limitationen konnten keine absoluten Einschluss- oder Ausschlusskriterien zur Patientenselektion vor MitraClip festgelegt werden. Dennoch wurden die Faktoren weibliches Geschlecht, DM, arterielle Hypertonie und KHK als Prädiktoren für eine geringere funktionelle Verbesserung identifiziert. Diese könnten in der Zukunft als Nebenkriterien additiv zu den Hauptkriterien wie beispielsweise dem Ziel einer Mortalitätsreduktion angewandt werden, um eine bessere Patientenselektion zu gewährleisten. Dadurch würde dem Therapieziel der funktionellen Verbesserung mehr Bedeutung beigemessen. Vorerst ist jedoch eine Verifikation der gefundenen Ergebnisse durch größere Studienkollektive notwendig.

Durch die genannten Prädiktoren besteht außerdem Grund zu der Annahme, dass Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und HFpEF weniger funktionellen Vorteil aus der MitraClip-Behandlung ziehen. Um diese These genauer zu untersuchen sind bessere evidenzbasierte Erkenntnisse über das klinische Ergebnis von Patienten mit funktioneller MI und HFpEF nach MitraClip-Intervention nötig. In den aktuellsten und häufig zitierten kontrolliert randomisierten Studien bestand jedoch das Studienkollektiv ausschließlich aus Patienten mit einer HFrEF (27,28). Dem stehen

Registerstudien und auch diese Studie mit einer großen Prävalenz von HFpEF im Studienkollektiv gegenüber, was eine Diskrepanz zwischen den kontrolliert randomisierten Studien und dem Patientenkollektiv der Realität aufzeigt (26,53). Insgesamt zeigte sich bei der Recherche im Bereich MitraClip-Therapie bei Patienten mit funktioneller MI und HFpEF eine sehr eingeschränkte Datenlage. Differenzierte Ergebnisse für diese Untergruppe sind zum Verständnis der kausalen Mechanismen und einer potentiellen Therapieanpassung unabdingbar. Dass dies einen wichtigen Ansatz für zukünftige Studien darstellt, zeigen nicht zuletzt die epidemiologischen Hinweise auf eine zu erwartende Zunahme der Prävalenz von HFpEF in der Bevölkerung (117).

Abschließend ist zu erwähnen, dass auch für den Ansatz der geschlechtsspezifischen Therapie in der Kardiologie zielgerichtete Studien mit größeren Probandenzahlen notwendig sind, um eine differenziertere Betrachtung der Untergruppen und damit ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen zu ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Bei der MI handelt es sich um eine häufig auftretende Erkrankung, welche eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter aufweist. Aufgrund der wachsenden Lebenserwartung der Gesellschaft wird die MI den Prognosen nach noch weiter an Bedeutung gewinnen. Da die betroffenen Patienten wegen des hohen Altersdurchschnitts multiple Vorerkrankungen aufweisen, ist eine operative Therapie häufig kontraindiziert. In diesen Fällen stellt die interventionelle Versorgung mittels MitraClip eine der wenigen Alternativen zur alleinig medikamentösen Therapie dar. In den vergangenen Jahren konnte in verschiedenen Registerstudien sowohl die Effektivität als auch die geringe periprozedurale Mortalität der Intervention gezeigt werden. Des Weiteren waren das Langzeitüberleben und die postinterventionelle echokardiographische MI-Graduierung beliebte Kernthemen der Studien. Ein wichtiges Therapieziel, welches in bisherigen Fragestellungen jedoch kaum untersucht wurde, stellt die funktionelle Verbesserung durch den Eingriff dar. Da diese eng mit der Lebensqualität verknüpft ist und damit für die betroffenen Patienten einen großen Stellenwert einnimmt, wäre eine Erweiterung der bestehenden

Selektionskriterien mit stärkerer Beachtung der funktionellen Resultate wünschenswert. Mit diesem Ziel erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine Analyse potentieller klinischer Prädiktoren der funktionellen Verbesserung nach MitraClip-Intervention anhand des 6-MWT. Dafür wurden retrospektiv 79 Patienten mit funktioneller MI in die Studie eingeschlossen, welche zwischen November 2011 und September 2018 in der Klinik und Poliklinik für innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg mittels MitraClip behandelt wurden.

In der Analyse konnte durch die echokardiographischen Ergebnisse zunächst die Effektivität der Intervention bestätigt werden. Insbesondere zeigten sich trotz des kurzen Beobachtungszeitraums auch bei den funktionellen Parametern ausgeprägte Verbesserungen. So konnten die Patienten bereits im Verlauf von sechs Monaten postinterventionell eine durchschnittliche Gehstreckenverlängerung von 48 m verzeichnen, was sich auch in der Verteilung der NYHA-Grade widerspiegelte. Die Analyse potentieller Prädiktoren ergab, dass weibliche Patienten sowie Patienten mit arterieller Hypertonie oder DM eine signifikant geringere Verbesserung im 6-MWT aufwiesen. Dieser Zusammenhang bestand unabhängig von der präinterventionellen Gehstrecke im 6-MWT und manifestierte sich zu beiden Nachsorgeuntersuchungen. Ähnliche geschlechtsspezifische Differenzen wurden bereits in anderen Studien vorbeschrieben und konnten in unserem Kollektiv nicht mit Komorbiditäten, Altersunterschieden oder der echokardiographischen Graduierung der MI in Zusammenhang gebracht werden. Die Gründe für diese Unterschiede sind am ehesten multifaktoriellen Ursprungs und nicht abschließend geklärt. Auffällig waren jedoch die größere Prävalenz der HFpEF bei weiblichen Patienten sowie die geringere linksventrikuläre Dilatation. Die ebenfalls identifizierten negativen Prädiktoren arterielle Hypertonie und DM führen über unterschiedliche Mechanismen meist zu einer diastolischen Herzinsuffizienz. Aufgrund der diastolischen Dysfunktion als gemeinsamer Manifestation der drei Prädiktoren ergibt sich der Verdacht, dass diese in direktem Zusammenhang mit einer geringeren funktionellen Verbesserung nach MitraClip steht.

Die gefundenen Prädiktoren könnten in Zukunft die Selektionsparameter für potentielle MitraClip-Patienten ergänzen oder als Ausgangspunkt zur weiterführenden Analyse der kausalen Mechanismen dienen. Aufgrund der geringen Probandenzahl ist jedoch keine direkte Übertragung der Ergebnisse auf ein anderes

Kollektiv möglich. Deshalb ist eine Reevaluation mittels größerer Patientenzahl notwendig.

6 Anhang

Tabelle 8: Prüfung der Einzelparameter auf Korrelation mit der Gehstreckenveränderung

Parameter	1. Nachsorgetermin			2. Nachsorgetermin		
	Δ 6-MWT (m)		p	Δ 6-MWT (m)		p
	ja	nein		ja	nein	
Alter	r = - 0,001		0,994	r = - 0,066		0,634
BMI	r = 0,000		1,000	r = 0,242		0,075
Z.n. Myokardinfarkt	39 $\pm$ 49	30 $\pm$ 81	0,631	21 $\pm$ 78	42 $\pm$ 86	0,394
Z.n. Bypass-OP	19 $\pm$ 75	38 $\pm$ 70	0,348	26 $\pm$ 117	39 $\pm$ 74	0,653
Z.n. Koronarintervention mit Stentimplantation	25 $\pm$ 74	40 $\pm$ 69	0,365	15 $\pm$ 84	55 $\pm$ 80	0,079
COPD	45 $\pm$ 64	32 $\pm$ 72	0,657	33 $\pm$ 71	36 $\pm$ 85	0,939
Log. EuroScore	r = -0,277		0,022	r = -0,167		0,222
EuroScore II	r = -0,197		0,107	r = -0,096		0,487
Weibliches Geschlecht	32 $\pm$ 78	35 $\pm$ 52	0,858	38 $\pm$ 101	34 $\pm$ 65	0,831
Diabetes mellitus	8,5 $\pm$ 65	45 $\pm$ 72	0,047	16 $\pm$ 93	46 $\pm$ 78	0,215
Arterielle Hypertonie	15 $\pm$ 65	69 $\pm$ 70	0,003	24 $\pm$ 78	60 $\pm$ 92	0,133
Pulmonale Hypertonie	34 $\pm$ 63	32 $\pm$ 85	0,912	37 $\pm$ 80	34 $\pm$ 92	0,907
Trikuspidalklappensuffiz.						
leicht	29 $\pm$ 74			23 $\pm$ 81		
mittel	26 $\pm$ 73		0,942	42 $\pm$ 84		0,983
hoch	67 $\pm$ 60			85 $\pm$ 69		
Vorhofflimmern	39 $\pm$ 79	25 $\pm$ 58	0,423	36 $\pm$ 100	36 $\pm$ 57	0,979
Koronare Herzkrankheit	22 $\pm$ 66	50 $\pm$ 76	0,110	14 $\pm$ 83	65 $\pm$ 76	0,021
Dilatative Kardiomyopathie	62 $\pm$ 59	27 $\pm$ 72	0,118	64 $\pm$ 68	30 $\pm$ 86	0,237
NYHA-Klassifikation						
Grad II	34 (n = 1)			30 (n = 1)		
Grad III	33 $\pm$ 75		1,000	30 $\pm$ 83		0,494
Grad IV	33 $\pm$ 64			33 $\pm$ 64		

Fortsetzung siehe nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 8

Herzinsuffizienz-Entität				
HFpEF	31 ± 89		42 ± 96	
HFmrEF	43 ± 66	0,847	49 ± 80	0,658
HFrEF	31 ± 54		24 ± 76	
LVEF	r = 0,020	0,878	r = 0,065	0,645
NTproBNP, pg/ml	r = 0,142	0,255	r = 0,11	0,433
Clipzahl				
1 Clip	29 ± 74		33 ± 84	
2 Clips	42 ± 66	0,477	41 ± 85	0,735
Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell				
Grad 2	0	0,097	-139 (n =1)	0,019
Grad 3	4 ± 78		-8 ± 86	
Grad 4	40 ± 68		77 ± 12	

Angabe der metrischen Variablen als Pearson-Korrelationskoeffizient r, kategorialen Variablen durch die Mittelwerte ± Standardabweichung in Metern

7 Literaturverzeichnis

1. Alfieri O, Vahanian A. The year in cardiology 2016: valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(9):628–33. doi:10.1093/eurheartj/ehw636 Cited in: PubMed; PMID 28043978.
2. Monteagudo Ruiz JM, Galderisi M, Buonauro A, Badano L, Aruta P, Swaans MJ, Sanchis L, Saraste A, Monaghan M, Theodoropoulos KC, Papitsas M, Liel-Cohen N, Kobal S, Bervar M, Berlot B, Filippatos G, Ikonomidis I, Katsanos S, Tanner FC, Cassani D, Faletra FF, Leo LA, Martinez A, Matabuena J, Grande-Trillo A, Alonso-Rodriguez D, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li CH, Fernandez-Golfín C, Zamorano JL. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMiClip). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018. doi:10.1093/ehjci/jez011 Cited in: PubMed; PMID 29529191.
3. Nkomo V, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;3681005–11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739–91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391 Cited in: PubMed; PMID 28886619.
5. Schäfers H-J. Current treatment of mitral regurgitation. 1st ed. Bremen, London, Boston, Mass.: UNI-MED-Verl.; 2010. 143 S. (UNI-MED science).
6. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 2013;7(2):76–90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1

7. Burwash IG, Blackmore GL, Koilpillai CJ. Usefulness of left atrial and left ventricular chamber sizes as predictors of the severity of mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1992;70(7):774–9. doi:10.1016/0002-9149(92)90558-G
8. Stierle U, Hartmann F. *Klinikleitfaden Kardiologie* (6. Ausgabe): Urban & Fischer; 2017.
9. Otto CM. *Valvular heart disease*. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2004. 598 p. eng.
10. Erdmann E, editor. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. ger.
11. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med.* 1996;335(19):1417–23. doi:10.1056/NEJM199611073351902 Cited in: PubMed; PMID 8875918.
12. Enriquez-Sarano Maurice, Avierinos Jean-François, Messika-Zeitoun David, Detaint Delphine, Capps Maryann, Nkomo Vuyisile, Scott Christopher, Schaff Hartzell V., Tajik A. Jamil. Quantitative Determinants of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa041451 Cited in: PubMed; PMID 15745978.
13. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 2006;113(18):2238–44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.599175 Cited in: PubMed; PMID 16651470.
14. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, Bdair H, Anabtawi A, Rahim S, Whitlow PL, Tuzcu EM, Griffin BP, Stewart WJ, Gillinov M, Blackstone EH, Smedira NG, Oliveira GH, Barzilai B, Menon V, Kapadia SR. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):185–6. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.723 Cited in: PubMed; PMID 24036029.

15. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D  taint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358–65. doi:10.1093/eurheartj/ehm001 Cited in: PubMed; PMID 17350971.
16. Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674–81. doi:10.1067/mtc.2001.117277 Cited in: PubMed; PMID 11581597.
17. Deutscher   rzteverlag GmbH,   rzteblatt RD. Mitralinsuffizienz: Metall-Clip kann Operation ersetzen [Internet]. 2011 [cited 2018 Jun 13]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/45492/Mitralinsuffizienz-Metall-Clip-kann-Operation-ersetzen>
18. Ladich E, Michaels MB, Jones RM, McDermott E, Coleman L, Komtebedde J, Glower D, Argenziano M, Feldman T, Nakano M, Virmani R. Pathological Healing Response of Explanted MitraClip Devices. *Circulation*. 2011;123(13):1418–27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978130
19. Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, Kische S, Thiele O, D'Ancona G, Neuhausen-Abramkina A, Ortak J, Ince H,   ner A. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Neth Heart J*. 2017;25(2):125–30. doi:10.1007/s12471-016-0930-7 Cited in: PubMed; PMID 27933588.
20. Eden M, Leeb L, Frey N, Rosenberg M. Haemodynamics of an iatrogenic atrial septal defect after MitraClip implantation. *Eur J Clin Invest*. 2020;e13295. doi:10.1111/eci.13295 Cited in: PubMed; PMID 32474906.
21. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):e25-e197. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.018 Cited in: PubMed; PMID 33342586.
22. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R,

- Grayburn P, Feldman T. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):317–28. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.030
23. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844–54. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
 24. Deuschl F, Schofer N, Lubos E, Blankenberg S, Schäfer U. Critical evaluation of the MitraClip system in the management of mitral regurgitation. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;121–8. doi:10.2147/VHRM.S65185 Cited in: PubMed; PMID 26811687.
 25. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, Pistrutto A, Ministeri M, Barbanti M, Caggegi A, Chiarandà M, Dipasqua F, Giaquinta S, Occhipinti M, Ussia G, Tamburino C. One- and Twelve-Month Safety and Efficacy Outcomes of Patients Undergoing Edge-to-Edge Percutaneous Mitral Valve Repair (from the GRASP Registry). *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1482–7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.300
 26. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052–61. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.094
 27. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu J-N, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1805374 Cited in: PubMed; PMID 30145927.
 28. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve

- Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307–18. doi:10.1056/NEJMoa1806640 Cited in: PubMed; PMID 30280640.
29. Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Imm S, Pistritto AM, Caggegi A, Chiarand M, Mangiafico S, Barbanti M, Scarabelli M, Mul M, Aruta P, Tamburino C. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. *International Journal of Cardiology.* 2012;155(2):194–200. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.853
 30. Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B, Reisman M, Levy WC, Adabag S. Safety and efficacy of the MitraClip® system for severe mitral regurgitation: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(1):129–36. doi:10.1002/ccd.25347 Cited in: PubMed; PMID 24323764.
 31. Mills RM, Haught WH. Evaluation of heart failure patients: Objective parameters to assess functional capacity. *Clin Cardiol.* 1996;19(6):455–60. doi:10.1002/clc.4960190603
 32. RILEY M, MCPARLAND J, STANFORD CF, NICHOLLS DP. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J.* 1992;13(6):789–93. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060258
 33. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca H-P, Pitta F, Wouters EFM, Spruit MA. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2017;240:285–90. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.109 Cited in: PubMed; PMID 28377186.
 34. Demers C, McKelvie RS, Negasse A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *American Heart Journal.* 2001;142(4):698-703. doi:10.1067/mhj.2001.118468 Cited in: PubMed; PMID 11579362.
 35. Haass M, Zugck C, Kübler W. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Z Kardiol.* 2000;89(2):72–80. doi:10.1007/s003920050012
 36. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J,

- Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO v., Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451–96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109 Cited in: PubMed; PMID 22922415.
37. Crapo R, Enright P, Zeballos Jorge. ATS Statement; Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166. doi:10.1164/rccm.166/1/111
 38. Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T, May AE, Eggebrecht H, Kuck K-H, Baldus S, Senges J, Sievert H. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(4):591–8. doi:10.1002/ccd.25493 Cited in: PubMed; PMID 24664460.
 39. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(10):1113–21. doi:10.1093/eurjhf/hft071 Cited in: PubMed; PMID 23650130.
 40. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for Quality of Life or Survival Expressed by Patients With Heart Failure. *The journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001;20(9):1016–24. doi:10.1016/s1053-2498(01)00298-4 Cited in: PubMed; PMID 11557198.
 41. Geis N, Raake P, Lewening M, Mereles D, Chorianopoulos E, Frankenstein L, Katus HA, Bekerredjian R, Pleger ST. Percutaneous repair of mitral valve regurgitation in patients with severe heart failure: comparison with optimal medical treatment. *Acta Cardiol*. 2017;1–9. doi:10.1080/00015385.2017.1401275 Cited in: PubMed; PMID 29161956.
 42. Orban M, Orban M, Lesevic H, Braun D, Deseive S, Sonne C, Hutterer L, Grebmer C, Khandoga A, Pache J, Mehilli J, Schunkert H, Kastrati A, Hagl C, Bauer A, Massberg S, Boekstegers P, Nabauer M, Ott I, Hausleiter J. Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*. 2017;30(3):226–33. doi:10.1111/joic.12376 Cited in: PubMed; PMID 28370526.

43. Kamperidis V, van Wijngaarden SE, van Rosendael PJ, Kong WKF, Regeer MV, van der Kley F, Sianos G, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Mitral valve repair for secondary mitral regurgitation in non-ischaemic dilated cardiomyopathy is associated with left ventricular reverse remodelling and increase of forward flow. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(2):208–15. doi:10.1093/ehjci/jex011 Cited in: PubMed; PMID 28329173.
44. Larsson UE, Reynisdottir S. The six-minute walk test in outpatients with obesity: reproducibility and known group validity. *Physiother Res Int*. 2008;13(2):84–93. doi:10.1002/pri.398 Cited in: PubMed; PMID 18446882.
45. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: How important is the learning effect? *American Heart Journal*. 2003;146(1):129–33. doi:10.1016/S0002-8703(03)00119-4
46. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2017;13. doi:10.14797/mdcj-13-4-216
47. Seeburger J, Eifert S, Pfannmüller B, Garbade J, Vollroth M, Misfeld M, Borger M, Mohr FW. Gender differences in mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(1):42–6. doi:10.1055/s-0032-1331583 Cited in: PubMed; PMID 23258762.
48. Vassileva CM, McNeely C, Mishkel G, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Gender differences in long-term survival of Medicare beneficiaries undergoing mitral valve operations. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1367–73. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.055 Cited in: PubMed; PMID 23915585.
49. Avierinos J-F, Inamo J, Grigioni F., Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex Differences in the Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse: A Cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149:787–95. doi:10.7326/0003-4819-149-11-200812020-00003 Cited in: PubMed; PMID 19047025.
50. Vassileva CM, Stelle LM, Markwell S, Boley T, Hazelrigg S. Sex differences in procedure selection and outcomes of patients undergoing mitral valve surgery. *Heart Surg Forum*. 2011;14(5):E276-82. doi:10.1532/HSF98.20111030 Cited in: PubMed; PMID 21997648.
51. Tigges E, Kalbacher D, Thomas C, Appelbaum S, Deuschl F, Schofer N, Schlüter M, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Reichenspurner H, Blankenberg

- S, Schäfer U, Lubos E. Transcatheter Mitral Valve Repair in Surgical High-Risk Patients: Gender-Specific Acute and Long-Term Outcomes. *Biomed Res Int*. 2016;20163934842. doi:10.1155/2016/3934842 Cited in: PubMed; PMID 27042662.
52. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S, Mangiafico S, Barbanti M, Ministeri M, Cageggi A, Pistritto AM, Giaquinta S, Farruggio S, Chiarandà M, Ronsivalle G, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C. Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at 30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* 2015;85(5):889–97. doi:10.1002/ccd.25715
 53. Werner N, Puls M, Baldus S, Lubos E, Bekerredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck K-H, Möllmann H, Hehrlein C, Nickenig G, Boekstegers P, Ouarrak T, Senges J, Zahn R. Gender-related differences in patients undergoing transcatheter mitral valve interventions in clinical practice: 1-year results from the German TRAMI registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019. doi:10.1002/ccd.28372 Cited in: PubMed; PMID 31233278.
 54. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR, Davie AP, McMurray J. Failure of Women's Hearts. *Circulation*. 1999;99:2334–41. doi:10.1161/01.cir.99.17.2334 Cited in: PubMed; PMID 10226101.
 55. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, Rossi JS, Loehr LR, Russell SD, Agarwal SK, Konety SH, Rodriguez CJ, Rosamond WD. Trends in Hospitalizations and Survival of Acute Decompensated Heart Failure in Four US Communities (2005-2014): ARIC Study Community Surveillance. *Circulation*. 2018;138(1):12–24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027551 Cited in: PubMed; PMID 29519849.
 56. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Sousa A, Oliveira A. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *The European Journal of Heart Failure*. doi:10.1016/s1388-9842(02)00034-x Cited in: PubMed; PMID 12167394.
 57. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, Ky B, Santema BT, Sliwa K, Voors AA. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*.

- 2019;40(47):3859-3868c. doi:10.1093/eurheartj/ehz835 Cited in: PubMed; PMID 31800034.
58. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: Effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(4):1068–79. doi:10.1016/0735-1097(95)00282-8
 59. Sanchez-Ruderisch H, Queirós AM, Fliegner D, Eschen C, Kararigas G, Regitz-Zagrosek V. Sex-specific regulation of cardiac microRNAs targeting mitochondrial proteins in pressure overload. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):8. doi:10.1186/s13293-019-0222-1 Cited in: PubMed; PMID 30728084.
 60. Dubey RK, Gillespie DG, Jackson, Edwin K., Keller, Paul J. 17 β -Estradiol, Its Metabolites, and Progesterone Inhibit Cardiac Fibroblast Growth. *Hypertension.* doi:10.1161/01.HYP.31.1.522
 61. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of Estrogen Replacement Therapy on Endothelial Function in Peripheral Resistance Arteries in Normotensive and Hypertensive Postmenopausal Women. *Hypertension.* 2001. doi:10.1161/01.hyp.37.2.651 Cited in: PubMed; PMID 11230351.
 62. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular response of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):452–7. doi:10.1016/0735-1097(92)90116-5
 63. Avierinos J-F, Inamo J, Grigioni F., Gersh B, Shub C, Enriquez-Sarano M. Sex Differences in Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse. *Annals of Internal Medicine.* 2008;149:787–94.
 64. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. 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. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007 Cited in: PubMed; PMID 28314623.

65. Philibin E, DiSalvo TG. Influence of Race and Gender on Care Process, Resource Use, and Hospital Based Outcomes in Congestive Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 1998;(82):76–81.
66. Rodriguez F, Wang Y, Johnson CE, Foody JM. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. *J Card Fail*. 2013;19(8):542–9. doi:10.1016/j.cardfail.2013.05.016 Cited in: PubMed; PMID 23910583.
67. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart & Lung*. 2002;31(4):262-270. doi:10.1067/mhl.2002.124554 Cited in: PubMed; PMID 12122390.
68. Goldman L, Hashimoto B, Cook F, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale.: Advantages of a New Specific Activity Scale. *Circulation*. 1981;64(6):1227-1234.
69. Johnstone D, Llmacher M, Rousseau M, Liang C-S, Ekelund L, Herman M, Stewart D, Gouillotte M, Bjerken G, Gaasch W, Held P, Verter J, Stewart D, Yusuf S. Clinical Characteristics of Patients in Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *American Journal of Cardiology*. 1992;(70):894–900. doi:10.1016/0002-9149(92)90734-G
70. Savji Nea. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):701–9. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.018 Cited in: PubMed; PMID 30007554.
71. Hsich EM, Piña IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):491–8. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.066 Cited in: PubMed; PMID 19643307.
72. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016.
73. Schmidt C, Reitzle L, Dreß J, Rommel A, Ziese T, Heidemann C. Prävalenz und Inzidenz des dokumentierten Diabetes mellitus – Referenzauswertung für die Diabetes-Surveillance auf Basis von Daten aller gesetzlich Krankenversicherten [Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.

- 2020;63(1):93–102. ger. doi:10.1007/s00103-019-03068-9 Cited in: PubMed; PMID 31792553.
74. Hillegass WB, Patel MR, Klein LW, Gurm HS, Brennan JM, Anstrom KJ, Dai D, Eisenstein EL, Peterson ED, Messenger JC, Douglas PS. Long-term outcomes of older diabetic patients after percutaneous coronary stenting in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2280–9. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.993 Cited in: PubMed; PMID 23194940.
 75. Halkos ME, Kilgo P, Lattouf OM, Puskas JD, Cooper WA, Guyton RA, Thourani VH. The effect of diabetes mellitus on in-hospital and long-term outcomes after heart valve operations. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):124–30. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.111 Cited in: PubMed; PMID 20609762.
 76. Hellhammer K, Zeus T, Balzer J, van Hall S, Rammos C, Wagstaff R, Kelm M, Rassaf T. Safety and Efficacy of Percutaneous Mitral Valve Repair Using the MitraClip® System in Patients with Diabetes Mellitus. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e111178. doi:10.1371/journal.pone.0111178
 77. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6 Cited in: PubMed; PMID 29884191.
 78. Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C. Role of Right Ventricular Dysfunction and Diabetes Mellitus in N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Response of Patients With Severe Mitral Regurgitation and Heart Failure After MitraClip: *Int Heart J.* 2017;58(2):225–31. *Int Heart J.* 2017;58:225–31. doi:10.1536/ihj.16-255 Cited in: PubMed; PMID 28216549.
 79. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21–8. doi:10.1007/s00125-017-4390-4 Cited in: PubMed; PMID 28776083.
 80. Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014;19(1):15–23. doi:10.1007/s10741-013-9388-5 Cited in: PubMed; PMID 23467937.

81. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660–71. doi:10.1007/s00125-014-3171-6 Cited in: PubMed; PMID 24477973.
82. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543–67. doi:10.1210/er.2003-0012 Cited in: PubMed; PMID 15294881.
83. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B. Evidence for Cardiomyopathy in Familial Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*. 1977;60:885–99. doi:10.1172/JCI108843
84. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, Okada Y, Nakanishi I. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes. *Journal of Clinical Pathology*. 1993;46:32–6. doi:10.1136/jcp.46.1.32
85. Bidasee K, Zhang Y, Shao C, Wang M, Patel K, Dincer Ü, Besch H. Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase. *Diabetes*. 2004;53. doi:10.2337/diabetes.53.2.463
86. Hu X, Bai T, Xu Z, Liu Q, Zheng Y, Cai L. Pathophysiological Fundamentals of Diabetic Cardiomyopathy. *Compr Physiol*. 2017;7(2):693–711. doi:10.1002/cphy.c160021 Cited in: PubMed; PMID 28333387.
87. Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 2010;88(2):229–40. doi:10.1093/cvr/cvq239 Cited in: PubMed; PMID 20639213.
88. Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic Profiling of the Diabetic Heart: Toward a Richer Picture. *Front Physiol*. 2019;10:639. doi:10.3389/fphys.2019.00639 Cited in: PubMed; PMID 31214041.
89. Jia G, Habibi J, DeMarco VG, Martinez-Lemus LA, Ma L, Whaley-Connell A, Aroor AR, Domeier TL, Zhu Y, Meininger GA, Mueller KB, Jaffe IZ, Sowers JR. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Deletion Prevents Diet-Induced Cardiac Diastolic Dysfunction in Females. *Hypertension*. 2015;66(6):1159 - 1167. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015 Cited in: PubMed; PMID 26441470.
90. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-007

91. Sugden PH, Clerk A. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular Medicine*. 1998;76:725–46. doi:10.1007/s001090050275 Cited in: PubMed; PMID 9826118.
92. González A, Ravassa S, Lopez B, Loperena I, Querejeta R, Díez J. Apoptosis in hypertensive heart disease: a clinical approach. *Current Opinion in Cardiology*. 2006;21:288–94. doi:10.1097/01.hco.0000231397.64362.70 Cited in: PubMed; PMID 16755196.
93. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(3):568–75. doi:10.1172/JCI31044 Cited in: PubMed; PMID 17332884.
94. Frohlich ED. Fibrosis and Ischemie: The Real Risks in Hypertensive Heart Disease. *American Journal of Hypertension*. 2001;14(6):194–9. doi:10.1016/s0895-7061(01)02088-x Cited in: PubMed; PMID 11411756.
95. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2012;60(5):416–21. doi:10.1016/j.jjcc.2012.06.009 Cited in: PubMed; PMID 22867802.
96. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozakova M, La Canna G, Nardi M, Guelfi D, Salvetti M, Morizzo C, Vittone F, Rosei EA. Relationship between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21(3):625–31. doi:10.1097/00004872-200303000-00030 Cited in: PubMed; PMID 12640258.
97. Kuwahara K, Nishikimi T, Nakao K. Transcriptional regulation of the fetal cardiac gene program. *J Pharmacol Sci*. 2012;119(3):198–203. doi:10.1254/jphs.12r04cp Cited in: PubMed; PMID 22786561.
98. Moreno MU, Eiros R, Gavira JJ, Gallego C, González A, Ravassa S, López B, Beaumont J, San José G, Díez J. The Hypertensive Myocardium: From Microscopic Lesions to Clinical Complications and Outcomes. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):43–52. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.002 Cited in: PubMed; PMID 27884234.
99. Laufs U, Anker S, Baldus S, Birner C, Falk V, Perings C, Pieske B. ESC Pocket Guideline Herzinsuffizienz (Version 2016); 2016.

100. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, Dence C, Klein S, Marsala J, Meyer T, Gropler RJ. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191–6. doi:10.1161/01.CIR.0000127959.28627.F8 Cited in: PubMed; PMID 15123530.
101. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1990;82. doi:10.1161/01.cir.82.3.848 Cited in: PubMed; PMID 2394006.
102. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078 Cited in: PubMed; PMID 16203909.
103. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(3):448–54. doi:10.1161/01.cir.0000045671.62860.98 Cited in: PubMed; PMID 12551870.
104. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho Kalon K. L. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557 - 1562. Cited in: PubMed; PMID 8622246.
105. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation*. 2009;119(24):3085–92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824243 Cited in: PubMed; PMID 19506113.
106. Peterson LR, Saeed IM, McGill JB, Herrero P, Schechtman KB, Gunawardena R, Recklein CL, Coggan AR, DeMoss AJ, Dence CS, Gropler RJ. Sex and type 2 diabetes: obesity-independent effects on left ventricular substrate metabolism and relaxation in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(4):802–10. doi:10.1038/oby.2011.208 Cited in: PubMed; PMID 21818149.

107. Malmberg K, Yusuf S, Hertzal GC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000;102:1014–9. doi:10.1161/01.cir.102.9.1014 Cited in: PubMed; PMID 10961966.
108. Simone G de, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Barac A, Panza JA, Lee ET, Howard BV. Sex differences in obesity-related changes in left ventricular morphology: the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2011;29(7):1431–8. doi:10.1097/HJH.0b013e328347a093 Cited in: PubMed; PMID 21558955.
109. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):38–48. doi:10.1002/ehf.971 Cited in: PubMed; PMID 28990316.
110. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S. Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):130–9. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.067
111. Boerlage-vanDijk K, Wiegerinck EMA, Araki M, Meregalli PG, Bindraban NR, Koch KT, Vis MM, Piek JJ, Tijssen JGP, Bouma BJ, Baan J. Predictors of outcome in patients undergoing MitraClip implantation: An aid to improve patient selection. *International Journal of Cardiology*. 2015;189:238–43. doi:10.1016/j.ijcard.2015.01.045 Cited in: PubMed; PMID 25897916.
112. Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1997;29(5):1095–103. doi:10.1161/01.hyp.29.5.1095 Cited in: PubMed; PMID 9149672.
113. Heckbert SR, Post W, Pearson GDN, Arnett DK, Gomes AS, Jerosch-Herold M, Hundley WG, Lima JA, Bluemke DA. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2285–92. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.072 Cited in: PubMed; PMID 17161261.

114. Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM. Cardiac function in smokers and nonsmokers: The CARDIA study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):211–6. doi:10.1016/0735-1097(95)00118-J
115. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE, Hawe E, Mann J, Stronge A, Kotwinski P, World M, Humphries SE, Pennell DJ, Montgomery HE. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart.* 2006;92(12):1784–8. doi:10.1136/hrt.2006.088294 Cited in: PubMed; PMID 16803937.
116. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, Funatsu T, Kondoh H, Nishino M, Daimon T, Sawa Y. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):783–92. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.031 Cited in: PubMed; PMID 21397266.
117. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):996–1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924 Cited in: PubMed; PMID 25895156.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein erster Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Christoph Birner für das Überlassen des Themas und die Koordination der Studie. Bei Problemen und Rückfragen konnte ich mir stets einer sehr zeitnahen und freundlichen Unterstützung sicher sein.

Genauso möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Paulus bedanken, welcher mir als direkter Ansprechpartner in allen Stadien der Doktorarbeit eine große Hilfe war und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem danke ich Frau Karolina Müller vom Zentrum für Klinische Studien für die statistische Beratung zur Datenauswertung.