

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Christoph M. Birner

Innere Medizin

**Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling nach
perkutaner Mitralklappenreparatur mittels MitraClip Implantation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Holzapfel

2021

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Christoph M. Birner

Innere Medizin

**Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling nach
perkutaner Mitralklappenreparatur mittels MitraClip Implantation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Holzapfel

2021

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christoph M. Birner

2. Berichterstatter:

PD Dr. Simon Schopka

Tag der mündlichen Prüfung:

10.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	7
1.1.1 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz	7
1.1.2 Funktion und Pathophysiologie der Mitralklappe	7
1.1.3 Differenzierung der Mitralklappeninsuffizienz	8
1.2 Anatomie der Mitralklappe	9
1.2.1 Mitralklappenannulus	10
1.2.2 Mitralsegel.....	11
1.2.3 Subvalvulärer Apparat und linker Ventrikel	11
1.3 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	12
1.3.1 Das MitraClip System	12
1.3.2 Equipment.....	14
1.3.3 Prozedur	15
1.3.4 Patientenauswahl.....	16
1.4 Fragestellung	17
2 Studiendesign und Untersuchungsmethoden	18
2.1 Studiendesign und Patienten	18
2.2 Untersuchungsintervalle, Parameter, Methoden.....	19
2.2.1 Baseline Werte.....	19
2.2.2 Laborchemische Parameter	20
2.2.3 Klinische Parameter	20
2.2.4 Transthorakale Echokardiographie	21
2.2.5 Transösophageale Echokardiographie	22
2.3 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientencharakteristika.....	24
3.2 Parametrische und nichtparametrische Vortestungen	31

3.2.1 Einflussfaktor Geschlecht	32
3.2.2 Einflussfaktor CABG	38
3.2.3 Einflussfaktor NTproBNP	41
3.2.4 Einflussfaktor Ejektionsfraktion (HFpEF, HFmrEF, HFrEF).....	42
3.3 Regressionsanalyse.....	43
3.3.1 Ventrikuläres reverse remodeling	43
3.3.1.1 Δ LVEDD	44
3.3.1.2 Δ LVESD	47
3.3.1.3 Δ LVEF	50
3.3.1.4 Δ LVSI	53
3.3.2 Atriales reverse remodeling	55
3.3.2.1 Δ LA-Diameter.....	56
3.3.2.2 Δ LAVI	57
3.3.3 Zusammenfassung der Regressionsergebnisse.....	60
4 Diskussion.....	62
4.1 Prädiktor Geschlecht.....	63
4.2 Prädiktor NTproBNP	65
4.3 Prädiktor CABG	66
4.4 Prädiktor reduzierte LVEF.....	67
4.5 Limitationen.....	68
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick	69
5 Zusammenfassung	69
6 Anhang.....	71
6.1 Abbildungsverzeichnis	71
6.2 Tabellenverzeichnis	71
7 Literatur	73
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 Minuten Gehstest
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Koronararterien-Bypass
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CVD	Zerebrovaskuläre Erkrankung
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantierbarer-Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IPMD	Interpapillarmuskelabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA-Fläche	linksatriale Fläche
LA-Diameter	linksatrialer Diameter
LAV	linksatriales Volumen
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter

LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVi	linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex
LVSI	linksventrikulärer Sphericity Index
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MV Annulus AP	Mitralklappenannulus anterior-posterior
MV Annulus CC	Mitralklappenannulus interkommissural
MV PGmean	mittlerer Gradient über der Mitralklappe
NTproBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
RVD 1 und 2	rechtsventrikuläre Diameter 1 (mittig) und 2 (basal)
RV-FAC	right ventricular fractional area change
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Unter den Herzklappenerkrankungen ist die Mitralklappeninsuffizienz mit einer Prävalenz von ca. 2 % in der Gesamtbevölkerung (1) nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste behandlungsbedürftige Herzklappenitium in Europa. (2)

Dabei zeigt sich mit zunehmendem Lebensalter eine deutliche Prävalenzsteigerung dieser Art von Mitralklappenerkrankung. Bei Menschen über 75 Jahren liegt die Häufigkeit bereits bei etwa 10 %. In Zukunft wird – der demographischen Entwicklung geschuldet – mit einem noch höheren Erkrankungsaufkommen zu rechnen sein. (1)

1.1.2 Funktion und Pathophysiologie der Mitralklappe

Die Mitralklappe sorgt physiologischerweise für einen korrekt ablaufenden Herzzyklus. Sie schafft während der Systole die Abdichtung des linken Ventrikels vom linken Atrium und bietet so die Voraussetzung für eine suffiziente Austreibung des Blutes in den Körperkreislauf. Dadurch wird die lebensnotwendige Sauerstoffversorgung der Organe gewährleistet.

Ein wichtiger Pathomechanismus insuffizienter Mitralklappen ist die beeinträchtigte systolische Koaptation zwischen vorderem und hinterem Mitralsegel. Dadurch fließt infolge des geringen linksatrialen Drucks ein Teil des Schlagvolumens aus dem linken Ventrikel zurück in den Vorhof. (3) Dieses Pendelvolumen ist einerseits abhängig vom Schweregrad der Klappeninsuffizienz, andererseits vom Druckgradienten zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel. (4) Aufgrund der Regurgitation muss der linke Ventrikel ein größeres Schlagvolumen bewältigen. (3) Dies führt langfristig zum Druckanstieg im linken Vorhof und enddiastolisch auch im linken Ventrikel mit Dilatation beider linker Herzhöhlen. Letztendlich resultiert eine pulmonale Hypertonie. (5) Zusätzlich kann es zur Entstehung von Vorhofflimmern und einer Herzinsuffizienz kommen. Bei Rückstau des Blutes über den Pulmonalkreislauf bis in den rechten

Ventrikel entsteht eine Rechtsherzinsuffizienz mit Trikuspidalklappeninsuffizienz. (3)
Durch körperliche Belastung verschlechtert sich die hämodynamische Situation weiter mit Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz und verminderter ventrikulärer Auswurfleistung. (5)

1.1.3 Differenzierung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz unterteilt man nach dem zeitlichen Verlauf in eine akute und eine chronische Form. Die akute Mitralklappeninsuffizienz tritt selten auf und entsteht meist in Folge rasch progredienter destruierender Prozesse wie z. B. bei akuter Myokardischämie. (5) Durch die fehlende Anpassung des linken Atriums an die Volumenüberlastung kommt es zu einem raschen Blutrückstau in den Pulmonalkreislauf und konsekutiv zu einer ausgeprägten pulmonalvenösen Stauung bis zum Lungenödem und kardiogenen Schock.

Die häufiger auftretende chronische Mitralklappeninsuffizienz führt zu typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Abfall der Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Schwellung der unteren Extremitäten durch Ödembildung. Der Patient kann zunächst über lange Zeit durch Kompensationsmechanismen asymptomatisch bleiben. (3)

Je nach zugrundeliegender Ätiologie unterscheidet man eine primäre degenerative von einer sekundären funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. Der primären Mitralklappeninsuffizienz liegen strukturelle oder degenerative Veränderungen der Mitralklappe und des Mitralhalteapparats (Klappensegel, Chordae tendineae, Papillarmuskeln oder Mitralanulus) zugrunde, so z. B. ein Mitralklappenprolaps, eine Sehnenfadenruptur oder eine Papillarmuskeldysfunktion. (5)

Die sekundäre oder funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine strukturell intakte Mitralklappe. Diese Form der Klappeninsuffizienz entsteht durch Gestaltveränderungen des Mitralklappengefüges in Folge pathologischer Umbauprozesse des linken Ventrikels mit Funktionsstörung und Anulusdilatation. Dies kann ischämisch bedingt geschehen bei Papillarmuskeldysfunktion, im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie oder bei dekompenzierter Herzinsuffizienz. Es kommt zur Dehiszenz der Mitralsegel mit eingeschränkter Beweglichkeit. (5)

Aus der linksventrikulären Dilatation resultiert eine Papillarmuskeldislokation. Als Konsequenz daraus ergibt sich eine Zugspannung an den Mitralsegeln (Tethering), die als zeltartige Aufspannung der Klappensegel (tenting sign) in der Echokardiographie sichtbar ist. Reduzierte Kontraktilität bei linksventrikulärer Dysfunktion führt zu inkomplettem Klappenschluss. Die Dysbalance zwischen Schluss- und Tethering-Kräften resultiert schließlich in einer Insuffizienz. (6)

Zusätzlich kann sich eine atriale funktionelle Mitralklappeninsuffizienz bei Vorhofflimmern mit isolierter Vorhofdilatation entwickeln. Anulusdilatation und reduzierte Segelkoaptation ohne Tenting sind die Folge. (7)

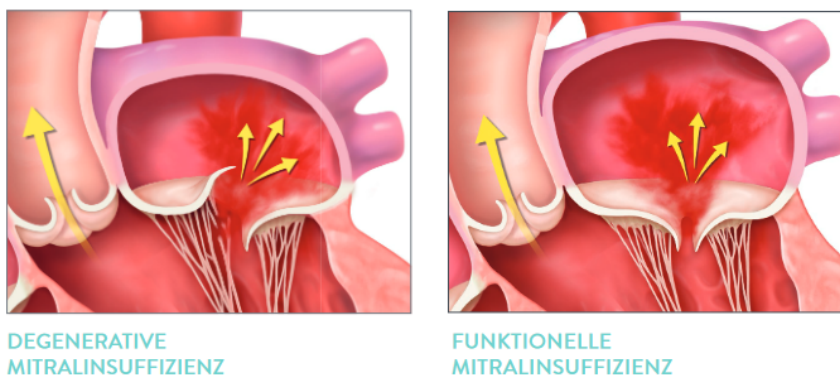


Abb. 1: Gegenüberstellung: Degenerative und funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
Mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular Deutschland GmbH

Die ätiologisch dritte Form – die gemischte Mitralklappeninsuffizienz – hat sowohl Merkmale von der degenerativen als auch von der funktionellen Klappeninsuffizienz.

1.2 Anatomie der Mitralklappe

Die physiologische Mitralklappenfunktion hängt ab von einem perfekten Zusammenspiel zwischen Mitralklappensegel, Mitralklappenanulus, linkem Ventrikel, linkem Atrium und dem subvalvulären Apparat, bestehend aus Chordae tendineae und Papillarmuskeln.

Eine Veränderung einer dieser Komponenten kann zu einer insuffizienten Klappe führen. (8)

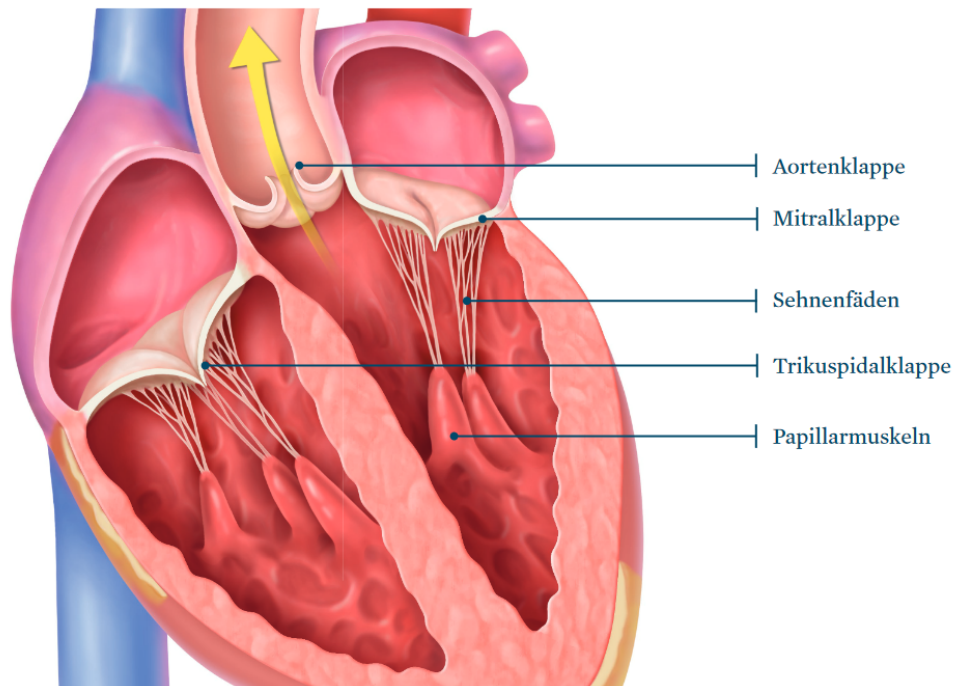


Abb. 2: Mitralklappe und subvalvulärer Apparat

Mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular Deutschland GmbH

1.2.1 Mitralklappenanulus

Der Mitralklappenanulus bildet die anatomische Verbindung zwischen linkem Atrium und linkem Ventrikel und umschließt die Mitralklappe vollständig. Er besteht aus einem anterioren fibrösen Anteil, der zwischen Trigonum dexter und sinister liegt und einem posterioren kontraktilen Anteil, der durch die aneinandergrenzende linksatriale und linksventrikuläre Muskulatur gebildet wird. Linksventrikuläre oder linksatriale Dilatation führt deshalb auch zur Vergrößerung des posterioren Mitralanulus.

Dieser Aufbau bedingt die Größen- und Formveränderungen während des Herzzyklus. In der Spätdiastole ist der Mitralanulus maximal ausgedehnt. Mit Vorhof- und Ventrikelkontraktion verkleinert sich seine Fläche, was die Abdichtung des Mitralostiums erleichtert.

Anatomisch ähnelt der Mitralanulus einem Sattel. (9) Die höchsten Punkte liegen anterior (aortal) und posterior, die tiefsten Punkte liegen medial (septal) und lateral. Der echokardiographische Vierkammerblick zeigt diese Sattelkonvexität, d. h. die Vorwölbung der Mitralklappe in den linken Vorhof unter normalen Bedingungen. (10)

1.2.2 Mitralsegel

Entlang der gesamten Zirkumferenz des Mitralanulus entspringen die Mitralsegel. Die anteriolaterale und posteriomediale Kommissur grenzen ein vorderes von einem hinteren Mitralsegel ab. Das anteriore Segel ist halbkreisförmig und mit dem vorderen Anteil des Mitralanulus verwachsen. Es steht an der Basis in unmittelbarer Verbindung zum linken Aortenklappensegel. Das posteriore Segel ist viereckig, kürzer und an 2/3 der Anuluszirkumferenz befestigt. Es besitzt zwei gut definierte Einkerbungen, die es in drei Segmente untergliedern (P1 anterolateral, P2 zentral und P3 posteromedial). Das vordere Segel ist kontinuierlich ohne Einkerbungen. Analog zum posterioren Segel werden die Segmente A1-A3 genannt.

Für einen effektiven Mitralklappenschluss müssen die distalen Enden der Segel über eine ausreichend lange Strecke koaptieren, um gegen den endsystolischen Druck standhalten zu können. (11)

1.2.3 Subvalvulärer Apparat und linker Ventrikel

Der Mitralklappenapparat ist im linken Ventrikel über den anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskel verankert. Sie ragen aus der linksventrikulären Wand zwischen mittlerem und apikalem Drittel. Ausgehend von den Papillarmuskeln zieht eine Vielzahl von Chordae in Richtung Mitralsegel. Die primären Chordae haben ihren Ansatzpunkt am freien Segelrand, sie verhindern einen systolischen Segelprolaps und stellen die Koaptation sicher. Die sekundären münden an der ventrikulären Seite der Klappensegel. Sie dienen der Verankerung der Mitralklappe und reduzieren die Spannung auf das Segelgewebe. Direkt von der Ventrikelwand entspringen die tertiären Chordae und stellen eine Verbindung zum hinteren Mitralsegel in der Nähe des Anulus her. Zusätzlich gehen von jedem Papillarmuskel kommissurale Chordae aus. (11)

Die Chordae sorgen für eine endsystolische Spannung auf den Segeln und verhindern so das Zurückschlagen der Segel in den Vorhof.

Die Geometrie der Klappensegel und damit die Funktion der Mitralklappe ist vom subvalvulären Apparat abhängig. Dieser wiederum wird durch die Form des linken

Ventrikels beeinflusst, der damit einen wichtigen Teil des Mitralklappenkomplexes darstellt. (9)

1.3 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Behandlung der schweren degenerativen Mitralklappeninsuffizienz erfolgt bevorzugt chirurgisch durch Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz. (12)

Bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ist primär die zugrundeliegende linksventrikuläre Erkrankung zu behandeln. Dies erfolgt durch leitliniengerechte medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz und, wenn indiziert, kardiale Resynchronisationstherapie bzw. Revaskularisation. Der chirurgischen Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz kommt ein geringerer Stellenwert zu, da für diese bisher kein Nachweis einer Prognoseverbesserung erbracht werden konnte. (12) Zudem ist für nahezu die Hälfte aller Patienten mit schwerer symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz die operative Therapie keine reale Behandlungsoption mehr. Fortgeschrittenes Lebensalter, niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion und diverse Komorbiditäten führen zu einem deutlich erhöhten Operationsrisiko. (13)

Bei bestehenden Erkrankungssymptomen trotz optimal eingestellter Therapie ist die Planung der weiteren Vorgehensweise durch ein interdisziplinäres Heart-Team entscheidend. Dieses überprüft individuell anhand Mitralklappenmorphologie und Begleiterkrankungen, ob die Empfehlung zu einer operativen oder einer interventionellen Therapie auszusprechen ist. (12)

1.3.1 Das MitraClip System

Für Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz und hohem perioperativem Risiko bietet die perkutane Mitralklappenreparatur mit dem MitraClip® Verfahren (Abbott, Menlo Park, Kalifornien, USA) eine gute Behandlungsalternative. Hierbei handelt es sich um eine kathetergestützte Methode zur Mitralklappenrekonstruktion am schlagenden Herzen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, (14) wobei im Bedarfsfall die Option eines konventionellen chirurgischen Eingriffs erhalten bleibt. (15)

Dieses Verfahren wurde Ende 1990 durch die Firma Evalve entwickelt (16) (2009 übernommen durch Abbott), in Anlehnung an die operative Alfieri Nahttechnik. (17) Bei dieser wird eine Verbindungsnaht zwischen vorderem und hinterem Mitralsegel geschaffen, wodurch eine Klappe mit 2 Öffnungen und damit verkleinerter Öffnungsfläche entsteht (double orifice).

Bei der Implantation eines MitraClips werden die beiden Mitralsegel analog dazu permanent fixiert durch Clipping. (14)

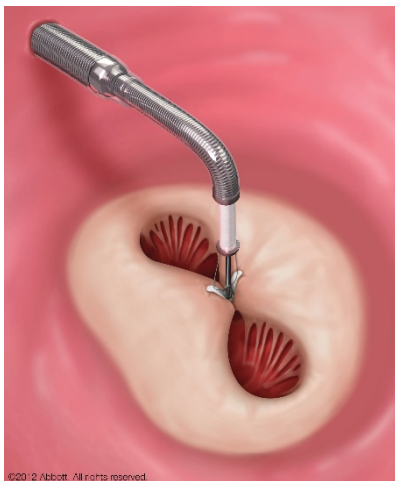


Abb. 3: Mitralklappe mit implantiertem MitraClip

Mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular Deutschland GmbH

Der erste MitraClip konnte 2003 einer Patientin aus Venezuela mit Erfolg implantiert werden. (18) 2008 erhielt das MitraClip Verfahren die CE-Zertifizierung und wurde erstmals in Deutschland angewandt. (19) Mittlerweile gibt es auch Erfahrungen mit dem Einsatz des MitraClip Systems an der Trikuspidalklappe. (20)

Eine optimale Mitralklappenmorphologie für die interventionelle MitraClip Therapie liegt nach den Kriterien der EVEREST Studie vor, wenn der primäre Regurgitationsjet durch Fehlkoaptation der Segmente A2/P2 entsteht. Bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sollte die Koaptationslänge (d.h. die bei Klappenschluss bestehende Koaptation zwischen den Segelspitzen von vorderem und hinterem Mitralklappensegel) idealerweise ≥ 2 mm und die Koaptationstiefe (d.h. die Distanz zwischen Anulusebene und Koaptationspunkt der beiden Klappensegel) < 11 mm betragen. Bei Mitralklappenprolaps sollten Flailgap (d.h. die maximale Höhe, mit der das durchschlagende Segel über die Anulusebene tritt) < 10 mm und Flailweite (d.h. die Breite des Defektes in septo-lateraler Ausdehnung) < 15 mm liegen. (21)

Zusätzlich sollte die Regurgitationsöffnungsfläche bei primärer Mitralklappeninsuffizienz $> 4 \text{ cm}^2$ und bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz $> 2 \text{ cm}^2$ liegen. Vor der Intervention gilt es eine relevante Stenose mit einem transmitralen Gradienten $\geq 5 \text{ mmHg}$ sowie Verkalkungen im Greifbereich der Mitralklappensegel auszuschließen, da diese Kontraindikationen für diese Therapieform darstellen. (22)

1.3.2 Equipment

Das MitraClip System besteht aus einem steuerbaren Führungskatheter (24-French), einem steuerbaren Clip-Delivery-System und dem eigentlichen MitraClip. (14)

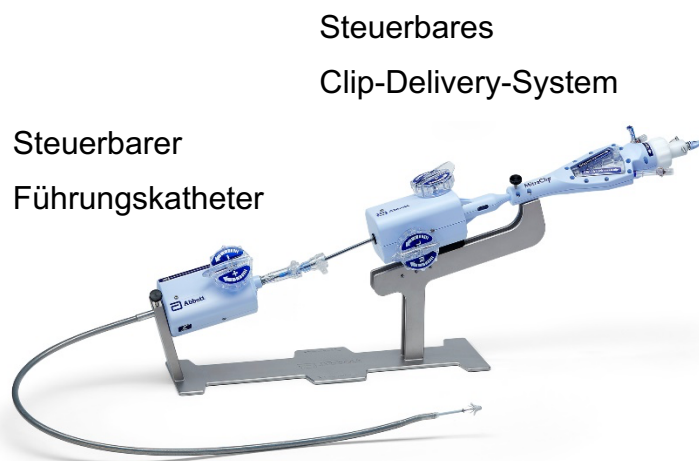


Abb. 4: Das MitraClip System

Mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular Deutschland GmbH

Der Clip selbst besteht aus einer - 3-Tesla MRT-kompatiblen - metallischen Legierung aus Chrom-Cobalt. An der Oberfläche ist er mit Polyester überzogen, um den Heilungsprozess zu beschleunigen.



Abb. 5: MitraClip

Mit freundlicher Genehmigung durch Abbott Vascular Deutschland GmbH

Zwischen den Clipärmchen und den Greifärmchen (Gripper) werden die Mitralklappensegel fixiert. (21)

1.3.3 Prozedur

Die Implantation wird im Herzkatheterlabor unter Intubationsnarkose durchgeführt.

Während des Eingriffs wird die activated clotting time (ACT) durch Heparinisierung auf > 250 Sekunden eingestellt.

Zunächst erfolgt die Punktion der rechten Vena femoralis. Nach transseptaler Punktion an der Fossa ovalis werden Katheter und Dilatator über einen Draht nach Passage des Vorhofseptums ins linke Atrium vorgeschoben. Bei richtig positioniertem Führungskatheter werden Draht und Dilatator zurückgezogen. Der Platzierungskatheter mit dem Clip wird über den Führungskatheter eingeführt. Unter transösophageal echokardiographischer Kontrolle wird das Clipsystem rechtwinklig zur Mitralklappenebene in den maximalen Insuffizienzjet ausgerichtet und dann in den linken Ventrikel vorgebracht. Durch langsamen Rückzug des Systems in Richtung Vorhof kommen die Segel auf den Cliparmen zu liegen und die Gripper können gesenkt werden. Beide Segel müssen sicher und vollständig im Clip eingeschlossen sein. Druckgradient, Rückgang der Regurgitation und Hämodynamik sollten überprüft werden, bevor der Clip vollständig geschlossen und in mehreren Schritten abgelöst wird. Bis das optimale Resultat erzielt ist, kann der Clip mehrfach repositioniert werden. Grundsätzlich können, je nach Bedarf, auch mehrere Clips implantiert werden.

Durch diesen Eingriff werden sowohl Klappenmorphologie als auch Klappenkonfiguration verändert. (14, 21)

1.3.4 Patientenauswahl

In der stetig älter werdenden Bevölkerung wird der Anteil an Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und relevanten Komorbiditäten in Zukunft weiter ansteigen. Für diese Hochrisikopatienten bedarf es einer wenig invasiven Behandlungsoption.

Im Vergleich zu degenerativer Mitralklappeninsuffizienz weisen Patienten mit funktioneller Klappenerkrankung mehr Komorbiditäten und insgesamt ein höheres Risikoprofil auf. (23)

Die Anwendungsmöglichkeit der MitraClip Therapie bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ist weniger klar definiert als bei degenerativer Insuffizienz, obgleich in den letzten Jahren optimistische Resultate erreicht wurden. (21, 24–28)

Auch zwei große prospektive Registerstudien, das europäische ACCESS EU- und das deutsche TRAMI-Register, bei denen der Großteil der Patienten an einer funktionellen Mitralklappenerkrankung litt, belegten dies. So zeigten sich eine deutliche Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz bei niedriger Komplikationsrate sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. (29, 30)

Die beiden multizentrischen, randomisierten, klinischen Studien MITRA-FR (31) und COAPT (32) verglichen Unterschiede im Outcome zwischen interventioneller Therapie mittels MitraClip in Kombination mit medikamentöser Therapie bzw. alleiniger medikamentöser Therapie bei Patienten mit schwerer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. In der MITRA-FR zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Gesamtmortalität und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nach 12 Monaten zwischen beiden Gruppen. In der COAPT-Studie erwies sich die MitraClip Therapie als bessere Alternative. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität, eine niedrigere Rate an Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz, bessere Lebensqualität und funktionelle Kapazität (6MWT) innerhalb von 2 Jahren in der interventionell behandelten Gruppe.

Ursächlich für die diskrepanten Ergebnisse beider Studien dürften neben methodischen Aspekten (u.a. geringere Erfahrung der Interventionalisten in der MITRA

FR-Studie) oder Kriterien der Patientenselektion (in Relation zum Schweregrad der Herzinsuffizienz ausgeprägtere Mitralklappeninsuffizienz in der COAPT-Studie) auch die Vorbehandlung der Patienten (geringere Fluktuation der bereits zu Studienbeginn optimierten Herzinsuffizienztherapie in der COAPT-Studie) sein.

Bisher konnte ein signifikanter klinischer Nutzen der MitraClip Therapie bei folgenden Erkrankungen bzw. Patientengruppen mit MI beobachtet werden:

- degenerative inoperable Mitralklappeninsuffizienz (33),
- schwere linksventrikuläre Funktionsstörung, medikamentös therapieresistent (34),
- schwere Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie (27),
- CRT Non-Responder (35),
- Schwere Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz als Zweiklappenerkrankung ohne Besserungstendenz des Mitralklappenvitiums nach leitliniengerechter Therapie der Aortenklappenstenose (36).

1.4 Fragestellung

Eine bestehende Herzinsuffizienz führt am kardialen Organgefüge zu einem strukturellen Umbau, einem sogenannten remodeling. Durch erfolgreiche therapeutische Maßnahmen kann es durch Erholung der myokardialen Veränderungen zu einem reverse remodeling kommen. Das reverse remodeling stellt das echokardiographisch erkennbare Korrelat eines sich unter der Herzinsuffizienztherapie regenerierenden Herzens dar.

Wie in bisherigen Untersuchungen (28, 29, 37–40) gezeigt werden konnte führt die MitraClip Therapie bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zu einem kardialen reverse remodeling mit

- Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Diameter (LVEDD, LVESD)
- Abnahme des linksventrikulären Sphericity Index (LVSI)
- Abnahme des linksatrialen Diameters (LAD)
- Abnahme des linksatrialen Volumenindex (LAVI)
- Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei einigen Patienten treten diese positiven Effekte nicht ein, auch kommt es mitunter zum Wiederauftreten einer relevanten Mitralklappeninsuffizienz. Vermutlich wurde in diesen Fällen das perkutane Therapieverfahren zu spät angewandt, also in einem Stadium der zugrundeliegenden Herzerkrankung, welches ein reverse remodeling durch Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz nicht mehr zulässt. Es sind jedoch bisher keine Kriterien bekannt, welche eine Vorhersage über das Eintreten eines kardialen reverse remodelings nach MitraClip Implantation ermöglichen. Gleichzeitig ist eine sorgfältige Auswahl geeigneter Patienten von hoher Bedeutung, um unnötige Eingriffe in diesem gebrechlichen und multimorbiden Kollektiv zu vermeiden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Identifizierung echokardiographischer, laborchemischer und klinischer Prädiktoren eines ausbleibenden reverse remodelings nach MitraClip Therapie. Die Ergebnisse sollen dazu dienen, bereits bei Indikationsstellung das Ausmaß eines postinterventionellen reverse remodelings abzuschätzen und damit eine Vorhersage über das therapeutische Ansprechen der Patienten zu treffen. Diese Informationen können das Heart-Team bei der Therapieentscheidung unterstützen und zu einer Optimierung der Patientenselektion für das MitraClip Verfahren beitragen.

2 Studiendesign und Untersuchungsmethoden

2.1 Studiendesign und Patienten

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Registerstudie der Universitätsklinik Regensburg. Im Zeitraum von November 2011 bis August 2017 wurden insgesamt 175 Patienten mit primärer, sekundärer und gemischter Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip System versorgt. Eingeschlossen wurden Patienten mit geeigneter Klappenmorphologie (41) und hohem operativem Risiko definiert durch den EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (42) oder durch Vorliegen anderer operativer Risikofaktoren, die nicht im EuroSCORE abgedeckt waren (z. B. Frailty).

Zur Analyse von Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling wurden ausschließlich Patienten mit funktioneller und gemischter

Mitralklappeninsuffizienz betrachtet. So verblieben 125 Patienten, die in die Auswertungen eingeschlossen werden konnten.

Die Indikation zur perkutanen interventionellen Behandlung der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz stellte das interdisziplinäre Heart-Team der Klinik. Dies setzte sich aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten zusammen, die nach Abwägung aller Risikofaktoren das individuelle Operationsrisiko bestimmten und die Entscheidung für die MitraClip Behandlung trafen.

Die Eingriffe erfolgten jeweils im Herzkatheterlabor unter Beteiligung des anästhesiologischen Teams sowie unter TEE-Kontrolle. Der MitraClip wurde über die transfemorale-venöse Route ins linke Atrium mittels transseptaler Punktion vorgeschoben. (24, 43) Im Bedarfsfall war nach ungenügender Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz die Platzierung eines zweiten bzw. in seltenen Fällen auch eines dritten MitraClips nötig.

2.2 Untersuchungsintervalle, Parameter, Methoden

Klinische, echokardiographische und laborchemische Kontrollen erfolgten gemäß dem klinikinternen Protokoll innerhalb von 8 Wochen vor dem Eingriff (Visite 1), nach dem Eingriff vor Entlassung aus der Klinik (Visite 2), sowie nach 1 (Visite 3), nach 3-6 (Visite 4) und nach 12 Monaten (Visite 5). Da die Nachsorge teilweise heimatnah und damit nicht in unserer Einrichtung erfolgte, stand ein Teil der Patienten nicht für alle Nachfolgeuntersuchungen zur Verfügung.

Das erhobene Datenmaterial der Baselinecharakteristika, die Laborwerte und die klinischen Untersuchungsparameter konnten durch Recherche aus dem klinikinternen SAP-System entnommen werden.

2.2.1 Baseline Werte

An Baseline Daten wurden Patientenalter, Geschlecht, sowie Größe und Gewicht zur Bestimmung des Body-Mass-Index ermittelt. Die Mitralklappeninsuffizienz wurde differenziert in sekundär und gemischt. Die Entität der Herzinsuffizienz wurde eingeteilt gemäß der Ejektionsfraktion in HFpEF bei einer Ejektionsfraktion ≥ 50 %, HFmrEF bei

einer EF zwischen 40 und 49 % und in HFrEF bei einer EF < 40 % gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (12).

Zusätzlich wurden Komorbiditäten wie zurückliegender Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Anämie, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenklappenstenose, Vorhofflimmern, stabile koronare Herzerkrankung, dilatative Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, pulmonale Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Dialyse und Schlafapnoesyndrom erfasst. An bereits stattgefunden Eingriffen wurden Ein/Zweikammerschrittmacher, kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD), perkutane koronare Intervention, Koronararterien-Bypass, Aortenklappenersatz und Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) berücksichtigt.

Zur Ermittlung des individuellen operativen Risikos wurden der logistische EuroSCORE und der EuroSCORE II berechnet.

An Baseline-Medikamenten wurde die aktuelle leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erfasst: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren, Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten.

2.2.2 Laborchemische Parameter

Die laborchemischen Parameter NTproBNP, Serumnatrium, Hämoglobin, Kreatinin und die Glomeruläre Filtrationsrate wurden jeweils bei den Visiten 1, 3, 4 und 5 betrachtet.

2.2.3 Klinische Parameter

An klinischen Parametern wurden bei den Visiten 1, 3, 4 und 5 Gewicht, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, 6-Minuten-Gehtest sowie das NYHA-Stadium einbezogen.

2.2.4 Transthorakale Echokardiographie

Die Patienten erhielten zu den Visiten 1-5 eine transthorakale Echokardiographieuntersuchung [iE-33 Ultraschallsystem mit S5-1 Schallkopf, Philips Medical System, Amsterdam, Niederlande].

Linksventrikulärer enddiastolischer (LVEDD)-, linksventrikulärer endsystolischer (LVESD)- und linksatrialer Diameter (LAD) wurden in der parasternal langen Achse gemessen.

Im apikalen Vierkammerblick wurde in der Endsystole die linksatriale Fläche und in der Enddiastole die rechtsventrikulären linearen Dimensionen (basal RVD1 und mittig RVD2), sowie der kurze und lange linksventrikuläre Diameter bestimmt.

Der linksventrikuläre Sphericity Index (LVSI) zur Bestimmung der Geometrie des linken Ventrikels wurde als Quotient aus kurzem und langem Ventrikeldiameter errechnet. (s. Abb. 6)

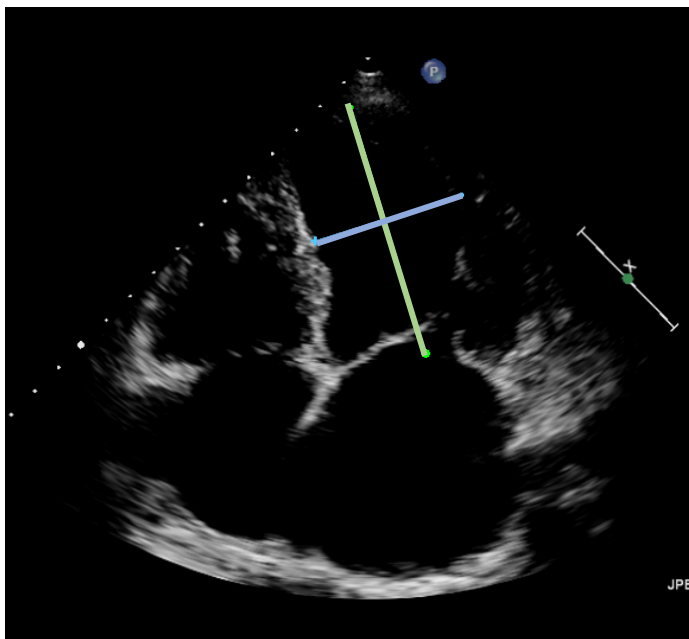


Abb. 6: Ventrikeldiameter zur Berechnung des LVSI

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das linksatriale Volumen wurden biplan im apikalen Zwei- und Vierkammerblick bestimmt.

Der linksatriale Volumenindex wurde als LA-Volumen bezogen auf die Körperoberfläche berechnet.

Der Interpapillarmuskelabstand als endsystolische Distanz zwischen den Papillarmuskelspitzen wurde in der kurzen parasternalen Achse auf Höhe der Papillarmuskeln gemessen.

Zur Ermittlung der systolischen und globalen Funktion des rechten Ventrikels wurden TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und RVFAC (Right Ventricular Fractional Area Change) verwendet.

TAPSE wurde mittels M-Mode gemessen und entspricht der systolischen Bewegung des Trikuspidalanulus Richtung Apex.

Die RVFAC ergibt sich aus der Formel $FAC = (\text{enddiastolische RV-Fläche} - \text{endsystolische RV-Fläche}) / \text{enddiastolische RV-Fläche}$, angegeben in Prozent. Die Flächen wurden jeweils im Vierkammerblick gemessen.

Bei Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde differenziert zwischen leicht, mittel und schwer.

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz wurde in 1 (mild), 2 (mild bis moderat), 3 (moderat bis schwer) und 4 (schwer) eingestuft.

Der mittlere Gradient über der Mitralklappe (MV PG mean) – als Maß für Stenose –, sowie der systolische pulmonalarterielle Druck wurden bestimmt.

LVEDD, LVESD, LA-Diameter, LA-Fläche, LA-Volumen, RVD1, RVD2, RV-Flächen, LV-Diameter, LVEF sowie IPMD wurden von der Autorin in gespeicherten Bildern im Programm Intellispace Cardiovascular [Philips] gemessen.

TAPSE, sPAP, MV PG mean und der Grad der Trikuspidalklappen- sowie Mitralklappeninsuffizienz wurden aus vorhandenen Echokardiographiebefunden übernommen.

2.2.5 Transösophageale Echokardiographie

124 Patienten erhielten vor der MitraClip Behandlung eine transösophageale Echokardiographieuntersuchung unter Sedierung mit Benzodiazepinen zur Bestimmung der Geometrie der Mitralklappe. Alle Bilder wurden aufgenommen und gespeichert mit dem iE-33 Ultraschallsystem von Philips.

Im Programm Intellispace Cardiovascular wurde der Anulusdiameter der Mitralklappe anterior-posterior bei 0° im Vierkammerblick und der Anulusdiameter interkommisural bei 55-75° vermessen.

Im Qlab [Version 10.5, Philips Medical System, Amsterdam, Niederlande] wurden bei 0° im Vierkammerblick mittelsystolisch Tenting area, Tenting height, sowie Tethering angle alpha und beta bestimmt.

Alle genannten Werte wurden durch die Autorin in vorhandenen gespeicherten Bildern ermittelt.

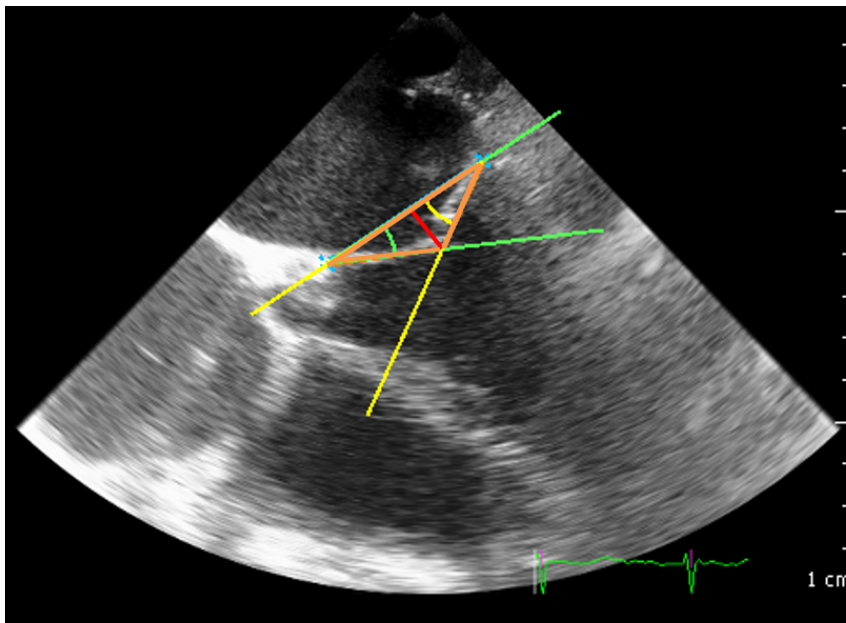


Abb. 7: Geometrische Vermessung der Mitralklappe

- orange: Tenting area (dreieckige Fläche, die die beiden Mitralsegel mit dem Anulusdiameter AP bilden)
- grün: Tethering angle alpha (Winkel zwischen Anulusdiameter und dem vorderen Mitralsegel)
- gelb: Tethering angle beta (Winkel zwischen Anulusdiameter und dem hinterem Mitralsegel)
- rot: Tenting height (Abstand zwischen Mitralanulus und Koaptationspunkt der Mitralsegel)

2.3 Statistische Auswertung

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Für metrische Daten wurde die Anzahl N, Mittelwert M und Standardabweichung SD berechnet. Nominale Daten wurden als Absolut- und als Relativwerte angegeben.

Die Datenbank wurde vorab durch parametrische und non-parametrische Vortestungen auf mögliche Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling überprüft. Metrische Variablen wurden durch bivariate Korrelation nach Pearson untersucht. Bei 2 Gruppen der unabhängigen Variable wurde ein T-Test für unabhängige Variablen bzw. T-Test für gepaarte Stichproben und bei mehr als 2 Gruppen eine einfaktorielle ANOVA Analyse durchgeführt. Bei ordinal skalierten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test berechnet. Zur Überprüfung von statistischer Unabhängigkeit wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Darauf aufbauend wurden die gefundenen potentiellen Prädiktoren in eine multiple lineare Regressionsanalyse eingeschlossen. Dazu wurde mit den abhängigen Variablen Δ LVEDD, Δ LVESD, Δ LVEF, Δ LVSI, Δ LA-Diameter und Δ LAVI - jeweils an den Zeitpunkten nach Intervention, nach 1, nach 3-6 und nach 12 Monaten - je ein Regressionsmodell berechnet.

Für alle statistischen Tests wurde IBM SPSS Statistics Version 25 (Armonk, New York) verwendet.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p -Wert < 0.05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Probanden waren im Mittel $74,6 \pm 8,5$ Jahre alt. 76 % (N=95) davon waren über 70-jährig. 98,4 % (N=123) der Patienten litten an einer Mitralklappeninsuffizienz Grad 3 oder 4. Sie zeigten ein erhöhtes operatives Risiko bei einer berechneten operativen Mortalität von $19,4 \pm 13,2$ % (log EuroSCORE) bzw. $7,4 \pm 6,1$ % (EuroSCORE II). Das

Kollektiv war durch einen hohen Anteil an relevanten Begleiterkrankungen determiniert.

85,6 % (N=107) der Patienten litten an einer sekundären, die restlichen 14,4 % (N=18) an einer gemischten Mitralklappeninsuffizienz. Alle Patienten wiesen eine deutliche klinische Symptomatik auf und waren zu 95 % den Herzinsuffizienzklassen NYHA 3 und 4 zugeordnet. 73 Patienten erhielten einen Clip, 50 zwei Clips und zwei Patienten erhielten drei Clips.

Tabelle 1 zeigt die Baselinecharakteristika der Patienten, Tabelle 2 die Baselinemedikamente. Die erhobenen laborchemischen, transthorakalen, transösophagealen sowie klinischen Parameter sind in den Tabellen 3-6 dargestellt. Visite 1 betrifft die Daten innerhalb von 8 Wochen vor dem Eingriff, Visite 2 nach dem Eingriff noch während des stationären Aufenthaltes, Visite 3 nach 1 Monat, Visite 4 nach 3-6 Monaten und Visite 5 nach 12 Monaten.

Tab. 1: Baseline Eigenschaften der Patienten

Alter [Jahre]	74,6 ± 8,5
weiblich	45,6 (57)
log EuroSCORE [%]	19,4 ± 13,2
EuroSCORE II [%]	7,4 ± 6,1
BMI [kg/m ²]	25,6 ± 4,8
HF Entität	
HFpEF	30,4 (38)
HFmrEF	28,0 (35)
HFrEF	41,6 (52)
KHK	68,0 (85)
DCM	14,4 (18)
Z. n. PCI	47,2 (59)
Z. n. CABG	26,4 (33)
Z. n. Myokardinfarkt	36,0 (45)
Vorhofflimmern	62,4 (78)
Art. Hypertonie	68,8 (86)

Pulmonale Hypertonie	74,4 (93)
COPD	14,4 (18)
Diabetes mellitus	31,2 (39)
Niereninsuffizienz	64,8 (81)
Dialyse	2,4 (3)
Anämie	17,6 (22)
Schlafapnoesyndrom	16,8 (21)
pAVK	10,4 (13)
CVD	14,4 (18)
Schrittmachertherapie	30,4 (38)
CRT	15,2 (19)
ICD	30,4 (38)
Aortenstenose	3,2 (4)
Z. n. Aortenklappenersatz	2,4 (3)
Z. n. TAVI	4,0 (5)

Prozentualer Anteil der Patienten (absolute Anzahl)
bzw. Mittelwert ± Standardabweichung

Tab. 2: Baselinemedikamente (N=59)

ACE-Hemmer	45,8 (27)
Angiotensin-Rezeptorblocker	20,3 (12)
Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin- Inhibitor	3,4 (2)
Betablocker	86,4 (51)
Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist	44,1 (26)

Prozentualer Anteil der Patienten (absolute Anzahl)

Tab. 3: Laborchemische Parameter

Parameter	Visite 1	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Hämoglobin [g/dl]	12,0 ± 1,8 (124)	11,6 ± 1,8 (61)	11,7 ± 2,2 (40)	11,3 ± 1,6 (16)
GFR [ml/min]	47,5 ± 20,0 (125)	46,6 ± 21,3 (64)	49,3 ± 19,6 (40)	43,9 ± 17,2 (16)
Kreatinin [mg/dl]	1,54 ± 0,76 (125)	1,55 ± 0,83 (64)	1,40 ± 0,54 (40)	1,50 ± 0,65 (16)
Natrium [mmol/l]	139,4 ± 3,5 (124)	139,9 ± 3,2 (60)	138,1 ± 4,8 (40)	138,8 ± 4,6 (16)
NTproBNP [pg/ml]	7091,0 ± 8156,7 (105)	7003,3 ± 8249,2 (78)	6138,5 ± 8560,6 (63)	5015,2 ± 5284,0 (17)

Mittelwert ± Standardabweichung (absolute Patientenzahl)

Tab. 4: Transösophageale Parameter vor dem Clip

Tenting area [cm ²]	2,46 ± 0,99 (123)
Tenting height [mm]	10,5 ± 3,8 (123)
Tethering angle alpha [°]	23,7 ± 7,7 (123)
Tethering angle beta [°]	32,2 ± 11,1 (123)
MV Anulus AP [mm]	45,1 ± 6,5 (124)
MV Anulus CC [mm]	44,5 ± 6,5 (124)

Mittelwert ± Standardabweichung (absolute Patientenzahl)

Tab. 5: Transthorakale Parameter

Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
LA-Diameter [mm]	50,2 ± 11,0 (108)	49,0 ± 11,5 (94)	49,0 ± 10,3 (90)	49,6 ± 9,3 (79)	49,8 ± 8,4 (34)
LA Fläche [cm ²]	31,7 ± 12,1 (114)	31,4 ± 12,1 (107)	32,8 ± 12,4 (96)	32,0 ± 11,8 (85)	30,3 ± 9,2 (38)
LAVI [ml/m ²]	64,2 ± 34,2 (98)	66,3 ± 43,1 (89)	65,6 ± 32,9 (85)	61,4 ± 24,6 (70)	63,9 ± 35,1 (32)

LVEDD [mm]	59,3 ± 10,2 (112)	59,1 ± 9,4 (96)	58,8 ± 10,3 (93)	58,0 ± 10,2 (83)	57,6 ± 9,6 (36)
LVESD [mm]	45,3 ± 11,4 (111)	46,0 ± 11,3 (96)	45,9 ± 11,6 (92)	45,0 ± 11,4 (83)	45,2 ± 12,2 (36)
LVSI	0,63 ± 0,08 (114)	0,64 ± 0,08 (107)	0,62 ± 0,08 (96)	0,61 ± 0,08 (84)	0,62 ± 0,10 (38)
IPMD [mm]	20,1 ± 7,5 (35)	22,6 ± 7,5 (14)	20,3 ± 8,4 (20)	18,7 ± 5,2 (16)	17,7 ± 5,5 (9)
RVD1 [mm]	43,4 ± 7,3 (114)	42,6 ± 7,2 (105)	43,9 ± 6,4 (97)	43,0 ± 7,0 (84)	42,2 ± 6,4 (38)
RVD2 [mm]	25,6 ± 4,5 (114)	25,2 ± 5,3 (105)	26,0 ± 4,6 (97)	26,2 ± 4,7 (84)	26,5 ± 5,1 (38)
RVFAC [%]	29,7 ± 6,1 (113)	31,2 ± 6,3 (105)	31,9 ± 7,1 (97)	32,2 ± 7,1 (84)	33,2 ± 6,7 (38)
LVEF [%]	44,8 ± 12,9 (111)	44,1 ± 12,1 (103)	44,5 ± 13,0 (95)	44,8 ± 13,4 (83)	45,5 ± 13,3 (36)
Trikuspidalinsuffizienz	(110)	(103)	(95)	(81)	(41)
leichtgradig	43,6 (48)	50,5 (52)	53,7 (51)	46,9 (38)	46,3 (19)
mittelgradig	36,4 (40)	32,0 (33)	25,3 (24)	37,0 (30)	39,0 (16)
hochgradig	20,0 (22)	17,5 (18)	21,1 (20)	16,0 (13)	14,6 (6)
sPAP [mmHg]	39,4 ± 13,6 (106)	36,7 ± 10,9 (100)	37,1 ± 11,1 (88)	38,1 ± 11,7 (74)	38,4 ± 12,1 (38)
TAPSE [mm]	17,1 ± 4,5 (66)	17,7 ± 5,5 (34)	18,6 ± 4,9 (46)	16,8 ± 4,3 (45)	15,9 ± 3,1 (24)
MV PG mean [mmHg]	2,6 ± 1,5 (32)	3,7 ± 1,5 (96)	4,0 ± 1,9 (84)	4,0 ± 1,7 (73)	4,1 ± 1,7 (34)
Mitralklappeninsuffizienz	(125)	(120)	(98)	(82)	(41)
Grad I		78,3 (94)	62,2 (61)	61,0 (50)	48,8 (20)
Grad II	1,6 (2)	18,3 (22)	29,6 (29)	29,3 (24)	39,0 (16)
Grad III	21,6 (27)	3,3 (4)	8,2 (8)	9,8 (8)	7,3 (3)
Grad IV	76,8 (96)				4,9 (2)

Prozentualer Anteil an Patienten (absolute Anzahl) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung

Tab. 6: Klinische Parameter

Parameter	Visite 1	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Gewicht [kg]	72,7 ± 16,0 (113)	68,8 ± 14,8 (75)	71,4 ± 14,6 (55)	70,6 ± 12,8 (11)
Herzfrequenz [1/min]	73,7 ± 12,8 (104)	72,1 ± 12,4 (87)	73,3 ± 14,6 (59)	73,6 ± 17,1 (13)
RR systolisch [mmHg]	122,4 ± 17,0 (63)	118,5 ± 25,6 (48)	117,3 ± 23,7 (51)	120,3 ± 16,8 (11)
RR diastolisch [mmHg]	71,8 ± 11,0 (63)	69,2 ± 13,9 (48)	67,4 ± 13,7 (51)	72,5 ± 11,9 (11)
NYHA Stadium	(120)	(72)	(61)	(14)
I	0,8 (1)	22,2 (16)	19,7 (12)	7,1 (1)
II	4,2 (5)	56,9 (41)	54,1 (33)	50,0 (7)
III	68,3 (82)	16,7 (12)	19,7 (12)	42,9 (6)
IV	26,7 (32)	4,2 (3)	6,6 (4)	
6MWT [m]	264,6 ± 95,8 (88)	305,0 ± 99,3 (61)	317,6 ± 113,7 (45)	314,4 ± 157,4 (5)
Prozentualer Anteil an Patienten (absolute Anzahl) bzw. Mittelwert ± Standardabweichung				

Bei allen Patienten konnte die Mitralklappeninsuffizienz nach Clip Implantation um mindestens einen Grad reduziert werden. Bei 120 Patienten (96 %) wurde eine Reduktion auf einen Schweregrad ≤ 2 erzielt.

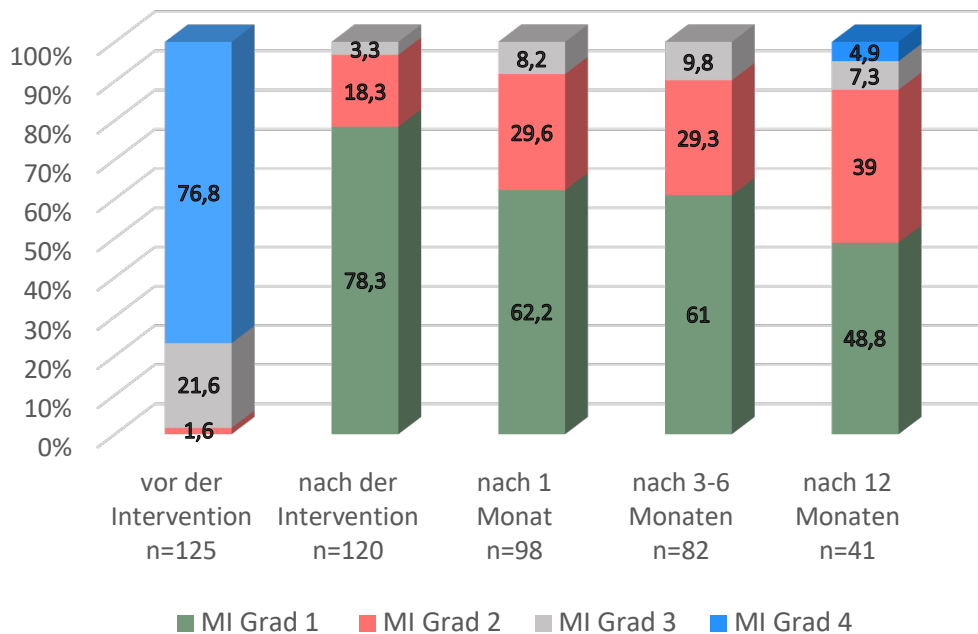


Abb. 8: Grad der Mitralklappeninsuffizienz (MI Grad)

Signifikante Abnahme nach MitraClip Implantation ($p < 0.001$)

Der Grad der Mitralklappeninsuffizienz konnte nach MitraClip Implantation signifikant ($p < 0.001$) zu allen untersuchten Zeitpunkten reduziert werden. (nach Intervention $z = -9,79$, nach 1 Monat $z = -8,73$, nach 3-6 Monaten $z = -8,01$, nach 12 Monaten $z = -5,55$)

Die veränderte Mitralklappenfunktion nach dem Eingriff ging mit einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik einher. Vor der Intervention zeigten 95 % der Patienten eine schwere Beschwerdesymptomatik gemäß NYHA 3 oder 4. 1 Monat nach MitraClip Behandlung besserten sich die Beschwerden und 79,2 % zeigten Symptome gemäß NYHA 1 oder 2.

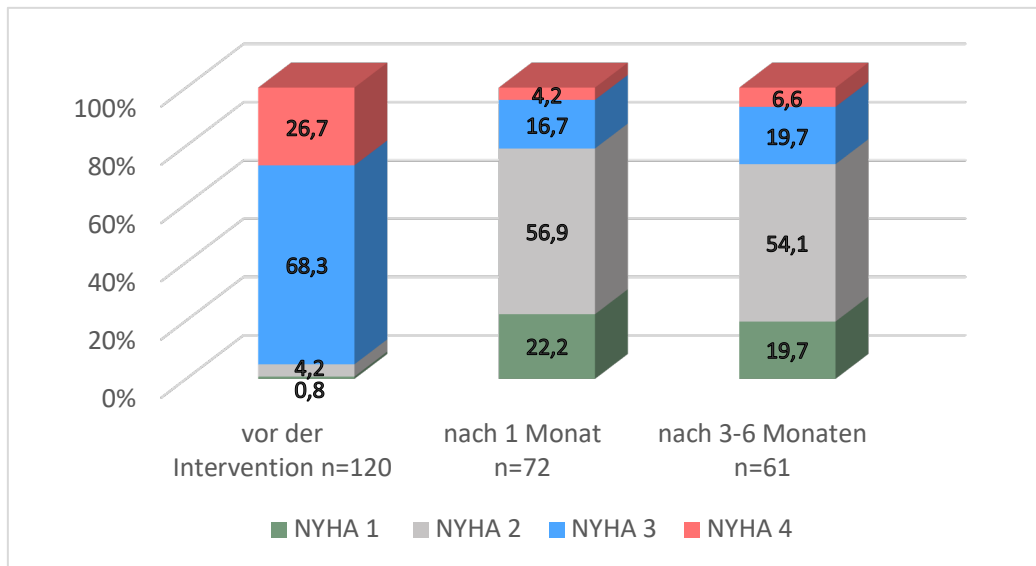


Abb. 9: Herzinsuffizienzstadium nach NYHA

Signifikante Besserung der Beschwerdesymptomatik nach dem Clip ($p < 0.001$)

Das NYHA Stadium konnte nach 1 und nach 3-6 Monaten postinterventionell signifikant ($p < 0.001$) reduziert werden (nach 1 Monat $z = -6,71$, nach 3-6 Monaten $z = -5,76$). Zum Zeitpunkt 12 Monate konnte das NYHA-Stadium aufgrund fehlender Daten nur noch von 14 Patienten und damit nicht mehr valide ermittelt werden.

Die Auswertungen erfolgten mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, jeweils gegen den Baselinewert.

3.2 Parametrische und nichtparametrische Vortestungen

Die erhobenen Daten wurden zunächst auf mögliche potentielle Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling untersucht und dann in einem nächsten Schritt in die Regressionsanalyse eingeschlossen. Dazu wurden T-Test für unabhängige Stichproben, einfaktorielle ANOVA, Mann-Whitney-U-Test, Korrelationsberechnung nach Pearson, Chi-Quadrat-Test und Exakter Test nach Fisher eingesetzt. Als Outcomevariablen dienten Δ LVEDD, Δ LVESD, Δ LVEF, Δ LVSI, Δ LA-Diameter und Δ LAVI. Der Deltawert bezieht sich dabei auf die Differenz aus dem jeweiligen Wert zu den Zeitpunkten nach Intervention und dem Prä-Wert. Gemäß

Shapiro-Wilk Test bzw. ab einer Gruppengröße von $N > 30$ konnte Normalverteilung angenommen werden.

Folgende für die Regression relevanten Schlüsse ließen sich daraus ziehen.

3.2.1 Einflussfaktor Geschlecht

Δ LVEF

Mithilfe von T-Tests für unabhängige Stichproben wurden geschlechtsspezifische Unterschiede der Variable Δ LVEF zu den u. g. Zeitpunkten untersucht.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Tab. 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede Δ LVEF

	Geschlecht	N	M	SD
Δ LVEF nach Intervention	weiblich	43	,16	5,96
	männlich	51	-1,49	7,10
Δ LVEF 1 Monat	weiblich	42	,67	5,53
	männlich	45	-1,89	6,98
Δ LVEF 3-6 Monate	weiblich	37	2,00	6,42
	männlich	41	-1,02	8,90
Δ LVEF 12 Monate	weiblich	17	5,06	7,29
	männlich	16	-1,88	8,80

Anzahl N, Mittelwert M und Standardabweichung SD

Bei Δ LVEF 12 Monate zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten, wobei bei Frauen Δ LVEF 12 Monate um durchschnittlich 6,93 % höher war (95%-CI[1,21; 12,66]), $t(31) = 2,47$, $p = .019$.

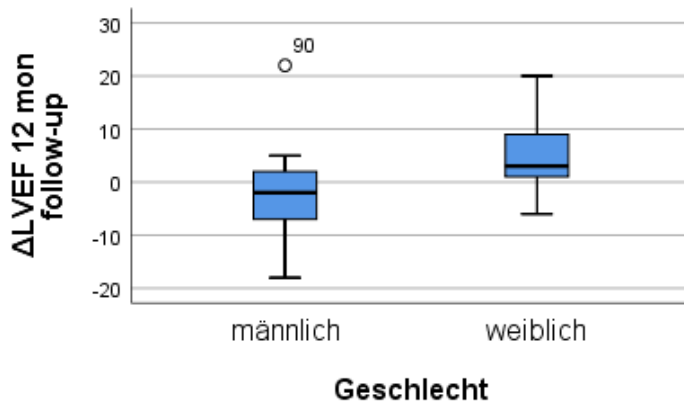


Abb. 10: Geschlechtsspezifischer Unterschied Δ LVEF 12 Monate (Boxplot nach Tukey)

Zu den anderen Zeitpunkten zeigte sich trendmäßig eine höhere Δ LVEF bei Frauen, die sich aber als nicht signifikant erwies.

Δ LVEF nach Intervention: (95%-CI[-1,06; 4,37]), $t(92) = 1,21$, $p = .230$

Δ LVEF 1 Monat: (95%-CI[-,14; 5,25]), $t(85) = 1,89$, $p = .063$

Δ LVEF 3-6 Monate: (95%-CI[-,51; 6,56]), $t(76) = 1,71$, $p = .092$

Δ LVEDD

Analog wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Variable Δ LVEDD zu den u. g. Zeitpunkten untersucht.

Im Datensatz befand sich 1 Ausreißer, Δ LVEDD 1 Monat beim Patienten mit der ID 74. Dieser Wert liegt mehr als 3 Standardabweichungen entfernt vom Mittelwert und wurde deshalb aus der Analyse eliminiert.

Tab. 8: Geschlechtsspezifische Unterschiede Δ LVEDD

	Geschlecht	N	M	SD
Δ LVEDD nach Intervention	weiblich	37	-1,84	4,66
	männlich	50	-1,04	6,59
Δ LVEDD 1 Monat	weiblich	43	-2,30	6,32
	männlich	41	1,05	5,44
Δ LVEDD 3-6 Monate	weiblich	37	-2,81	4,94
	männlich	41	,63	6,73

ΔLVEDD 12 Monate	weiblich	17	-3,71	7,17
	männlich	16	-,25	6,99

Anzahl N, Mittelwert M und Standardabweichung SD

ΔLVEDD 1 Monat, sowie ΔLVEDD 3-6 Monate war statistisch signifikant different zwischen weiblichen und männlichen Probanden. Bei Frauen lag ΔLVEDD um durchschnittlich 3,35 mm (nach 1 Monat) bzw. 3,45 mm (nach 3-6 Monaten) niedriger. Bei den anderen Zeitpunkten war ebenfalls ein durchschnittlich niedrigerer ΔLVEDD bei Frauen im Vergleich zu männlichen Patienten erkennbar, der jedoch nicht signifikant wurde.

ΔLVEDD nach Intervention: (95%-CI[-3,32; 1,73]), $t(85) = -,63$, $p = .531$

ΔLVEDD 1 Monat: (95%-CI[-5,92; -,79]), $t(82) = -2,60$, $p = .011$

ΔLVEDD 3-6 Monate: (95%-CI[-6,09; -,80]), $t(73,07) = -2,59$, $p = .011$

ΔLVEDD 12 Monate: (95%-CI[-8,49; 1,58]), $t(31) = -1,40$, $p = .171$

Bei ΔLVESD und ΔLVSI zeigte sich ebenfalls ein Trend für niedrigere Werte bei weiblichen Patienten, die aber zu keinem der Zeitpunkte das Signifikanzniveau erreichten. Bei ΔLA-Diameter und ΔLAVI konnten geschlechtsspezifisch keine unterschiedlichen Werte festgestellt werden.

Geschlechtsspezifische Verteilung KHK/DCM

Ein χ^2 -Test wurde durchgeführt, um Differenzen in den Häufigkeiten von Geschlecht und KHK auf Signifikanz zu überprüfen. Alle erwarteten Zelhäufigkeiten waren größer als 5.

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und KHK, $\chi^2(1) = 2,10$, $p = .148$, $\phi = -0.13$.

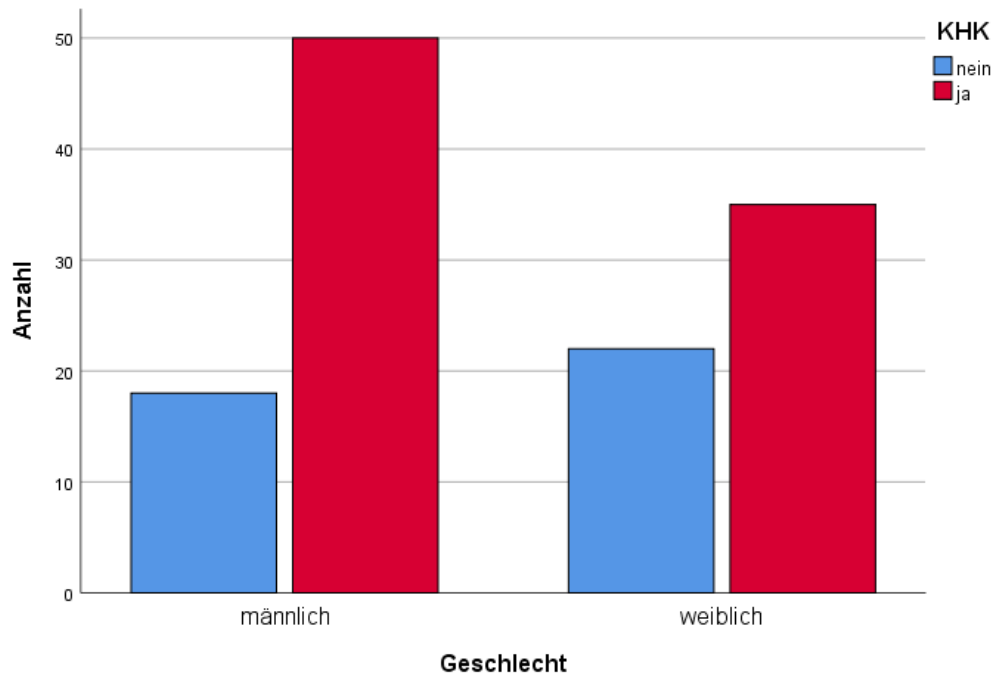


Abb. 11: Geschlechtsspezifische Verteilung KHK

Ein analoger χ^2 -Test diente zur Analyse der Unterschiede in den Häufigkeiten von Geschlecht und DCM. Alle erwarteten Zelhäufigkeiten waren größer als 5.

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und DCM, $\chi^2(1) = 2,69$, $p = .101$, $\phi = -0.15$.

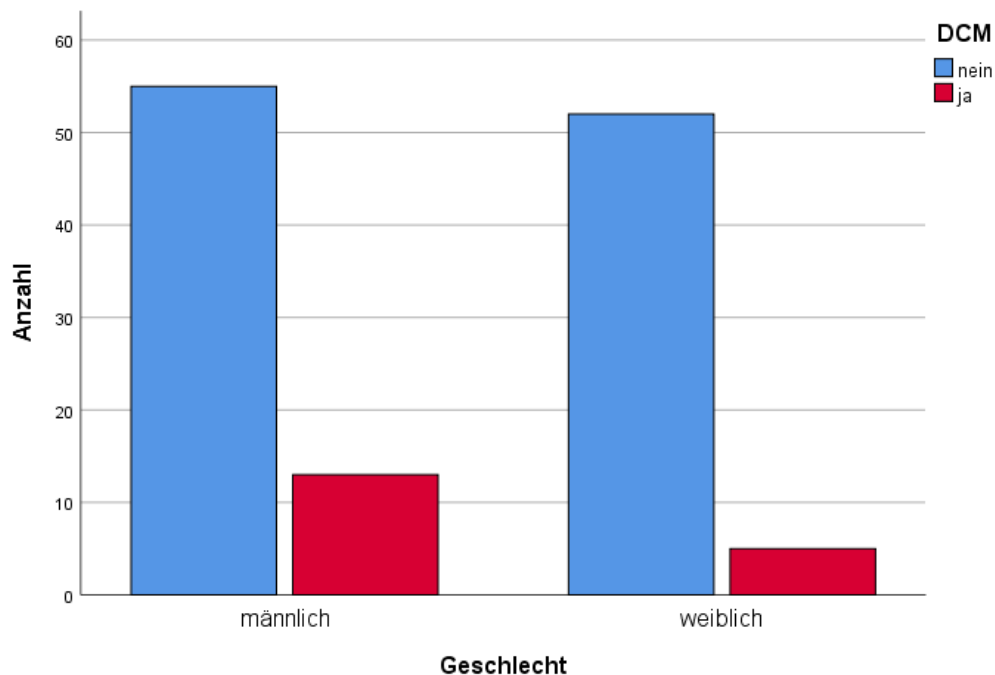


Abb. 12: Geschlechtsspezifische Verteilung DCM

Ebenso wurden die entsprechenden χ^2 -Tests in der Subgruppe der Patienten mit reduzierter EF durchgeführt. Alle erwarteten Zellhäufigkeiten waren größer als 5. Auch hier ergab sich keine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Verteilung von KHK bzw. DCM.

KHK: $\chi^2(1) = 1,00, p = .320, \phi = -0.11$.

DCM: $\chi^2(1) = ,79, p = .374, \phi = -0.10$.

Somit liegt also gleiche DCM/ICM Ausgangsverteilung vor.

Geschlechtsspezifische Unterschiede prozeduraler Erfolg

Unterschiede in den Häufigkeiten von Geschlecht und prozeduralem Erfolg (d. h. postinterventioneller MI Grad ≤ 2) wurden untersucht. Jeweils 2 Zellen hatten eine erwartete Zellhäufigkeit < 5 , deshalb wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und prozeduralem Erfolg nach Intervention ($p = .624$), nach 1 Monat ($p = .269$), nach 3-6 Monaten ($p = .713$) sowie nach 12 Monaten ($p = .150$).

Dieselbe Analyse wurde bei den Patienten mit reduzierter EF durchgeführt. Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen Geschlecht und prozeduralem Erfolg nach Intervention ($p = .295$), nach 1 Monat ($p = .644$), nach 3-6 Monaten ($p = .420$) und nach 12 Monaten ($p = .342$).

Geschlechtsspezifische Unterschiede residuelle Mitralklappeninsuffizienz

Mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests wurden geschlechtsspezifische Unterschiede der Variable Schweregrad der MI zu den u. g. Zeitpunkten untersucht.

Tab. 9: Geschlechtsabhängige Unterschiede in Bezug auf Schweregrad MI (Gesamtkollektiv)

	Geschlecht	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Schweregrad nach Intervention	männlich	50	12	3	0
	weiblich	44	10	1	0
Schweregrad nach 1 Monat	männlich	33	13	2	0

	weiblich	28	16	6	0
Schweregrad nach 3-6 Monaten	männlich	27	10	3	0
	weiblich	23	14	5	0
Schweregrad nach 12 Monaten	männlich	5	9	3	1
	weiblich	15	7	0	1

absolute Patientenzahl

Schweregrad nach Intervention: $U = 1723.50$, $Z = -.471$, $p = .638$
 Schweregrad 1 Monat: $U = 1024.00$, $Z = -1.461$, $p = .144$
 Schweregrad 3-6 Monate: $U = 729.00$, $Z = -1.911$, $p = .234$
 Schweregrad 12 Monate: $U = 121.50$, $Z = -2.474$, $p = .013$

Nach Intervention, nach 1 und nach 3-6 Monaten ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Nach 12 Monaten zeigte sich ein signifikant höherer MI Grad bei Männern.

Die entsprechenden Mann-Whitney-U-Tests wurden auch für die Subgruppe mit reduzierter EF durchgeführt.

Tab. 10: Geschlechtsabhängige Unterschiede in Bezug auf Schweregrad MI (reduzierte EF)

	Geschlecht	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Schweregrad nach Intervention	männlich	39	10	3	0
	weiblich	26	4	0	0
Schweregrad nach 1 Monat	männlich	25	10	2	0
	weiblich	16	9	3	0
Schweregrad nach 3-6 Monaten	männlich	19	9	3	0
	weiblich	11	6	4	0
Schweregrad nach 12 Monaten	männlich	3	8	3	1
	weiblich	8	3	0	1

absolute Patientenzahl

Schweregrad nach Intervention: $U = 683.00$, $Z = -1.325$, $p = .185$
 Schweregrad 1 Monat: $U = 458.00$, $Z = -.934$, $p = .350$

Schweregrad 3-6 Monate: $U = 287.50, Z = -.801, p = .423$

Schweregrad 12 Monate: $U = 47.50, Z = -2.231, p = .026$

Auch hier zeigten sich bis zum Zeitpunkt 3-6 Monate keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Nach 12 Monaten zeigten Männer einen signifikant höheren MI Grad.

3.2.2 Einflussfaktor CABG

Δ LA-Diameter

Mithilfe von T-Tests für unabhängige Stichproben wurden Unterschiede der Variable Δ LA-Diameter zwischen Patienten mit bzw. ohne Koronararterien-Bypass zu den u. g. Zeitpunkten untersucht.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Tab. 11: Unterschiede von Δ LA-Diameter abhängig von CABG

	CABG	N	M	SD
Δ LA-Diameter nach Intervention	nein	66	-2,94	5,80
	ja	16	,25	7,92
Δ LA-Diameter 1 Monat	nein	61	-1,87	7,15
	ja	19	2,68	8,43
Δ LA-Diameter 3-6 Monate	nein	58	-,48	7,26
	ja	14	1,50	6,29
Δ LA-Diameter 12 Monate	nein	24	-,83	6,54
	ja	6	2,33	5,01

Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD

Bei Δ LA-Diameter 1 Monat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CABG, wobei Probanden ohne CABG durchschnittlich einen um 4,55 mm niedrigeren Δ LA-Diameter 1 Monat aufwiesen. (95%-CI[-8,46; -,65]), $t(78) = -2,32, p = .023$

Zu den anderen Zeitpunkten fiel ebenfalls ein niedrigerer Durchschnitts- Δ LA-Diameter bei Patienten ohne CABG auf, der sich als nicht signifikant erwies.

Δ LA-Diameter nach Intervention: (95%-CI[-6,66; ,28]), $t(80) = -1,83, p = .071$

Δ LA-Diameter 3-6 Monate: (95%-CI[-6,19; 2,23]), $t(70) = -,94, p = .351$

Δ LA-Diameter 12 Monate: (95%-CI[-9,05; 2,72]), $t(28) = -1,10, p = .280$

Δ LVEF

Mit entsprechenden Tests wurden Unterschiede der Variable Δ LVEF bei Probanden mit und ohne CABG untersucht.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Tab. 12: Unterschiede von Δ LVEF abhängig von CABG

	CABG	N	M	SD
Δ LVEF nach Intervention	nein	72	-,38	6,44
	ja	22	-1,91	7,20
Δ LVEF 1 Monat	nein	65	-,40	5,63
	ja	22	-1,41	8,43
Δ LVEF 3-6 Monate	nein	62	1,65	7,53
	ja	16	-4,38	7,78
Δ LVEF 12 Monate	nein	28	3,00	8,74
	ja	5	-5,60	2,88

Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD

Δ LVEF 3-6 Monate sowie Δ LVEF 12 Monate lag statistisch signifikant höher bei Probanden ohne CABG. (Durchschnittlich 6,02 % nach 3-6 Monaten und 8,60 % nach 12 Monaten)

Bei den anderen Zeitpunkten zeigte sich ebenfalls eine höhere Δ LVEF bei Fällen ohne CABG, die jedoch nicht signifikant wurde.

Δ LVEF nach Intervention: (95%-CI[-1,67; 4,74]), $t(92) = ,95, p = .344$

Δ LVEF 1 Monat: (95%-CI[-2,15; 4,17]), $t(85) = ,64, p = .527$

Δ LVEF 3-6 Monate: (95%-CI[1,79; 10,25]), $t(76) = 2,83, p = .006$

Δ LVEF 12 Monate: (95%-CI[4,46; 16,74]), $t(31) = 2,16, p = .039$

ΔLVEDD:

Ebenso wurden die Unterschiede der Variable ΔLVEDD bei Patienten mit und ohne CABG zu den u. g. Zeitpunkten analysiert.

Im Datensatz befand sich 1 Ausreißer, ΔLVEDD 1 Monat beim Patienten mit der ID 74. Dieser Wert liegt mehr als 3 Standardabweichungen entfernt vom Mittelwert und wurde deshalb aus der Analyse ausgeschlossen.

Tab. 13: Unterschiede von ΔLVEDD abhängig von CABG

	CABG	N	M	SD
ΔLVEDD nach Intervention	nein	67	-1,94	5,36
	ja	20	,50	7,02
ΔLVEDD 1 Monat	nein	62	-1,56	5,59
	ja	22	1,86	6,91
ΔLVEDD 3-6 Monate	nein	61	-1,39	5,59
	ja	17	,41	7,91
ΔLVEDD 12 Monate	nein	27	-2,89	6,86
	ja	6	1,83	8,04

Anzahl N, Mittelwert M, Standardabweichung SD

Bei ΔLVEDD 1 Monat zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CABG, wobei Probanden ohne CABG durchschnittlich einen um 3,43 mm niedrigeren Wert aufwiesen. (95%-CI[-6,37; -,49]), $t(82) = -2,32$, $p = .023$
Zu den anderen Zeitpunkten zeigte sich ebenfalls ein niedrigerer ΔLVEDD bei Patienten ohne CABG, der nicht signifikant wurde.

ΔLVEDD nach Intervention: (95%-CI[-5,36; ,48]), $t(85) = -1,66$, $p = .101$

ΔLVEDD 3-6 Monate: (95%-CI[-6,07; 2,46]), $t(20,65) = -,88$, $p = .388$

ΔLVEDD 12 Monate: (95%-CI[-11,22; 1,78]), $t(31) = -1,48$, $p = .148$

ΔLVSI:

Analog zu den vorangegangenen Untersuchungen wurden auch die Unterschiede der Variable ΔLVSI mit der Prämisse CABG untersucht.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Tab. 14: Unterschiede von Δ LVSI abhängig von CABG

	CABG	N	M	SD
Δ LVSI nach Intervention	nein	76	-,01	,09
	ja	21	,03	,07
Δ LVSI 1 Monat	nein	68	-,01	,09
	ja	21	,02	,08
Δ LVSI 3-6 Monate	nein	64	-,03	,08
	ja	15	,03	,07
Δ LVSI 12 Monate	nein	30	-,03	,09
	ja	6	,06	,12

Anzahl N, Mittelwert M und Standardabweichung SD

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bei Δ LVSI 3-6 Monate, wobei Patienten ohne CABG durchschnittlich einen um 0,05 niedrigeren Δ LVSI aufwiesen. (95%-CI[-,10; -,01]), $t(77) = -2,34$, $p = .022$

Bei den anderen Zeitpunkten zeigte sich ebenfalls ein niedrigerer Δ LVSI bei Patienten ohne CABG, der nicht signifikant wurde.

Δ LVSI nach Intervention: (95%-CI[-,08; ,01]), $t(95) = -1,69$, $p = .094$

Δ LVSI 1 Monat: (95%-CI[-,07; ,02]), $t(87) = -1,15$, $p = .253$

Δ LVSI 12 Monate: (95%-CI[-,17; ,00]), $t(34) = -2,01$, $p = .053$

Δ LAVI und Δ LVESD ergaben keine statistisch signifikanten Differenzen bzgl. CABG.

3.2.3 Einflussfaktor NTproBNP

Der Zusammenhang zwischen Δ LVEF und NTproBNP vor Intervention wurde anhand der Korrelation nach Pearson ermittelt.

Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Zwischen Δ LVEF 1 Monat und NTproBNP vor Intervention wurde ein signifikanter schwach negativer Zusammenhang nachgewiesen. $r(74) = -,261$, $p = .024$

Zum Zeitpunkt Δ LVEF 12 Monate war ein signifikanter mittlerer negativer Zusammenhang zu erkennen. $r(28) = -,376, p = .049$.

Die anderen Zeitpunkte lieferten keine signifikanten Werte:

nach Intervention: $r(80) = -,168, p = .136$

3-6 Monate: $r(67) = -,196, p = .113$

Zwischen den übrigen Echokardiographieparametern und NTproBNP vor Intervention ergab sich keine signifikante Beziehung.

3.2.4 Einflussfaktor Ejektionsfraktion (HFpEF, HFmrEF, HFrEF)

Mithilfe einer einfaktoriellen ANOVA konnten Unterschiede der Reduktion des Δ LAVI zwischen den Gruppen HFpEF, HFmrEF und HFrEF berechnet werden. Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer.

Varianzhomogenität war gemäß Levene Statistik gegeben ($p > 0.05$).

Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich bei Δ LAVI 3-6 Monate.

$F(2,55) = 4,23, p = .019, \eta^2 = ,13$.

Tab. 15: Δ LAVI 3-6 Monate im Vergleich HFpEF, HFmrEF und HFrEF

	N	M	SD
HFpEF	19	-4,63	13,35
HFmrEF	16	4,63	9,80
HFrEF	23	6,48	14,23

Anzahl N, Mittelwert M und Standardabweichung SD

An den anderen Betrachtungspunkten ergab sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen.

Δ LAVI nach Intervention: $F(2,69) = 2,12, p = .128$

Δ LAVI 1 Monat: $F(2,67) = 2,37, p = .101$

Δ LAVI 12 Monate: $F(2,24) = ,38, p = .690$

Der Tukey post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied bei Δ LAVI 3-6 Monate zwischen HFpEF und HFrEF ($p = .020$) (95%-CI[-20,72, -1,50]). Bei Patienten mit

HFpEF war Δ LAVI 3-6 Monate durchschnittlich um 11,11 ml/m² niedriger als bei Patienten mit HFrEF.

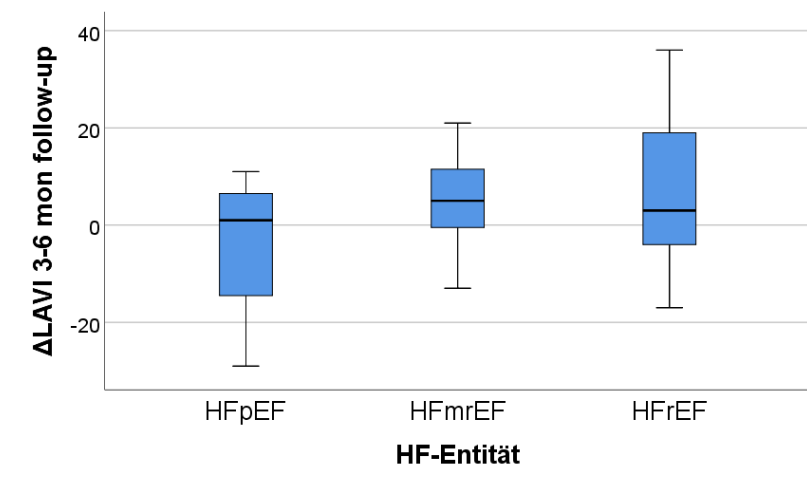


Abb. 13: Δ LAVI 3-6 Monate in Abhängigkeit von der HF-Entität (Boxplot nach Tukey)

3.3 Regressionsanalyse

Die in den parametrischen Vortestungen gefundenen potentiellen Prädiktoren - Geschlecht, CABG, NTproBNP und reduzierte EF - wurden in die Regressionsmodelle eingeschlossen.

Gemäß Histogrammen, Shapiro-Wilk-Test, sowie ab einer Gruppengröße von $N > 30$ konnte Normalverteilung angenommen werden. Zur Überprüfung der Daten auf Ausreißer wurden studentisierte ausgeschlossene Residuen, Hebelwerte, Cook-Distanzen und Werte außerhalb von 3 Standardabweichungen verwendet.

3.3.1 Ventrikuläres reverse remodeling

Zur Analyse von Prädiktoren für ein ausbleibendes reverse remodeling dienten als abhängige ventrikuläre Variablen Δ LVEDD, Δ LVESD, Δ LVEF und Δ LVSI. Getestet wurde jeweils auf die Deltawerte, d. h. die Differenz aus dem jeweiligen Wert zu den Zeitpunkten nach Intervention und dem Wert präinterventionell.

Als Prädiktorvariablen konnte für alle Modelle der entsprechende Wert vor Intervention (zur Verbesserung der Modellgüte), Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention, sowie weibliches Geschlecht verwendet werden. Wegen fehlender Datensätze aufgrund von lost to follow up wurde die Regressionsanalyse zu den Zeitpunkten nach Intervention, nach 1, nach 3-6 und nach 12 Monaten durchgeführt.

Ausgeschlossen wurden für diese Analysen alle Patienten mit HFpEF, da diese per Definition eine normale Ejektionsfraktion und in der Regel keine ventrikuläres remodeling aufweisen. So verblieben insgesamt 87 Patienten mit reduzierter LVEF für diese Berechnungen.

3.3.1.1 Δ LVEDD

Δ LVEDD nach Intervention

Die Prädiktoren LVEDD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEDD nach Intervention voraus, $F(4,46) = 8,62$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .43 (korrigiertes $R^2 = .38$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Tab. 16: Regressionsmodell Δ LVEDD nach Intervention für N=51

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	21,11 [11,07, 31,14]		<.001
LVEDD vor Intervention	-,36 [-,50, -,21]	-,64	<.001
Z. n. CABG	-1,10 [-4,44, 2,24]	-,08	.510
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,31	.009
weibliches Geschlecht	-2,57 [-5,91, ,77]	-,20	.128

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

NTproBNP vor Intervention erwies sich als signifikanter positiver Prädiktor für Δ LVEDD nach Intervention. Je größer NTproBNP vor dem Eingriff war, desto höher ergab sich

Δ LVEDD nach Intervention, und umso schlechter zeichnete sich hier das ventrikuläre reverse remodeling ab.

Δ LVEDD 1 Monat

Die Prädiktoren LVEDD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEDD 1 Monat voraus, $F(4,40) = 4,72$ $p = .003$. Mit einem R^2 von .32 (korrigiertes $R^2 = .25$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 17: Regressionsmodell Δ LVEDD 1 Monat für N=45

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	25,22 [12,04, 38,40]		<.001
LVEDD vor Intervention	-,37 [-,56, -,19]	-,66	<.001
Z. n. CABG	-,56 [-4,09, 2,96]	-,05	.748
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,06	.681
weibliches Geschlecht	-4,07 [-7,91, -,23]	-,35	.038

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Weibliches Geschlecht zeichnete sich als negativer signifikanter Prädiktor für Δ LVEDD 1 Monat ab, d. h. bei Frauen war der Wert durchschnittlich um 4,07 mm niedriger als bei Männern. Folglich ist das männliche Geschlecht hier ein Prädiktor für ein schlechteres kardiales reverse remodeling.

Δ LVEDD 3-6 Monate

Die Prädiktoren LVEDD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEDD 3-6 Monate voraus, $F(4,36) = 7,76$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .46 (korrigiertes $R^2 = .40$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Tab. 18: Regressionsmodell Δ LVEDD 3-6 Monate für N=41

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	29,04 [16,54, 41,54]		<.001
LVEDD vor Intervention	-,45 [-,63, -,27]	-,72	<.001
Z. n. CABG	-1,57 [-5,57, 2,44]	-,10	.433
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,19	.142
weibliches Geschlecht	-7,20 [-11,56, -2,84]	-,49	.002

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p -Wert p

Auch hier resultierte die Eigenschaft weibliches Geschlecht in der Analyse als negativer signifikanter Prädiktor für Δ LVEDD 3-6 Monate. Frauen zeigten einen um durchschnittlich 7,20 mm niedrigeren Δ LVEDD 3-6 Monate. Folglich erscheint das männliche Geschlecht in diesem Regressionsmodell als Prädiktor für ein schlechteres kardiales reverse remodeling.

Δ LVEDD 12 Monate

Die Prädiktoren LVEDD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEDD 12 Monate voraus, $F(4,10) = 7,50$ $p = .005$. Mit einem R^2 von .75 (korrigiertes $R^2 = .65$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 16 wurde anhand der Variablen Hebelwerte und Cook-Distanzen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 19: Regressionsmodell Δ LVEDD 12 Monate für N=15

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	23,65 [,13, 47,16]		.049
LVEDD vor Intervention	-,54 [-,85, -,22]	-,67	.003
Z. n. CABG	9,66 [1,03, 18,28]	,50	.032
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,53	.032
weibliches Geschlecht	-2,52 [-10,73, 5,69]	-,14	.510

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

NTproBNP vor Intervention und Z. n. CABG erwiesen sich als signifikante positive Prädiktoren für Δ LVESD 12 Monate. NTproBNP vor Intervention hat einen größeren Einfluss (standardisierter Regressionskoeffizient ,53) als Z. n. CABG (,50). Je größer NTproBNP vor der Intervention, desto höher war der Wert für Δ LVESD 12 Monate, umso schlechter zeigte sich hier das ventrikuläre reverse remodeling. Bei Patienten mit Z. n. CABG lag Δ LVESD 12 Monate um durchschnittlich 9,66 mm höher als bei Patienten ohne Bypass. CABG ergibt sich zu diesem Zeitpunkt als Prädiktor für ein schlechteres ventrikuläres reverse remodeling.

3.3.1.2 Δ LVESD

Δ LVESD nach Intervention

Die Prädiktoren LVESD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVESD nach Intervention voraus, $F(4,45) = 4,87$ $p = .002$. Mit einem R^2 von .30 (korrigiertes $R^2 = .24$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 20: Regressionsmodell Δ LVESD nach Intervention für N=50

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	21,89 [10,58, 33,20]		<.001
LVESD vor Intervention	-,41 [-,61, -,21]	-,58	<.001
Z. n. CABG	-3,50 [-8,22, 1,22]	-,19	.142
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,16	.220
weibliches Geschlecht	-4,47 [-9,00, ,07]	-,28	.053

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Außer dem erwarteten Prä-Wert war keine weitere unabhängige Variable signifikanter Prädiktor für Δ LVESD nach Intervention. Weibliches Geschlecht mit einem p -Wert von .053 errechnete sich nahezu signifikant.

Δ LVESD 1 Monat

Die Prädiktoren LVESD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVESD 1 Monat voraus, $F(4,38) = 3,10$ $p = .026$. Mit einem R^2 von .25 (korrigiertes $R^2 = .17$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 21: Regressionsmodell Δ LVESD 1 Monat für N=43

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	20,80 [8,09, 33,51]		.002
LVESD vor Intervention	-,37 [-,59, -,15]	-,55	.002
Z. n. CABG	-,73 [-5,39, 3,93]	-,05	.752
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,06	.670
weibliches Geschlecht	-3,37 [-7,95, 1,21]	-,24	.145

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p -Wert p

Auch in diesem Modell erwies sich keine unabhängige Variable als signifikanter Prädiktor für Δ LVESD 1 Monat.

Δ LVESD 3-6 Monate

Die Prädiktoren LVESD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVESD 3-6 Monate voraus, $F(4,35) = 6,11$ $p = .001$. Mit einem R^2 von .41 (korrigiertes $R^2 = .34$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Tab. 22: Regressionsmodell Δ LVESD 3-6 Monate für N=40

	B [95%-CI]	Beta	<i>p</i>
Konstante	27,56 [15,45, 39,67]		<.001
LVESD vor Intervention	-,50 [-,71, -,28]	-,69	<.001
Z. n. CABG	-3,50 [-8,45, 1,45]	-,19	.161
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,12	.388
weibliches Geschlecht	-7,19 [-12,34, -2,04]	-,43	.008

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und *p*-Wert *p*

Weibliches Geschlecht bestätigte sich als negativer signifikanter Prädiktor für Δ LVESD 3-6 Monate, d. h. bei Frauen war Δ LVESD 3-6 Monate durchschnittlich um 7,19 mm niedriger. Demzufolge präsentiert sich das männliche Geschlecht hier als Prädiktor für ein schlechteres kardiales reverse remodeling.

Δ LVESD 12 Monate

Die Prädiktoren LVESD vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVESD 12 Monate voraus, $F(4,10) = 3,87$ $p = .038$. Mit einem R^2 von .61 (korrigiertes $R^2 = .45$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 16 wurde anhand der Variablen Hebelwerte und Cook-Distanzen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 23: Regressionsmodell Δ LVESD 12 Monate für N=15

	B [95%-CI]	Beta	<i>p</i>
Konstante	4,56 [-25,62, 34,73]		.744
LVESD vor Intervention	-,44 [-,92, ,03]	-,43	.064
Z. n. CABG	16,53 [2,62, 30,43]	,65	.024
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,01]	,72	.023
weibliches Geschlecht	4,86 [-8,17, 17,89]	,20	.425

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B , 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten $Beta$ und p -Wert p

NTproBNP vor Intervention und Z. n. CABG erwiesen sich als signifikante positive Prädiktoren für Δ LVESD 12 Monate. NTproBNP vor Intervention hat einen größeren Einfluss (standardisierter Regressionskoeffizient ,72) als Z. n. CABG (,65). Je größer NTproBNP vor der Intervention war, desto höher fiel der Wert von Δ LVESD 12 Monate aus, und umso schlechter resultierte zu diesem Zeitpunkt das ventrikuläre reverse remodeling. Bei Patienten mit Z. n. CABG lag Δ LVESD 12 Monate um durchschnittlich 16,53 mm höher, d. h. CABG kann an diesem Punkt ein schlechteres ventrikuläres reverse remodeling vorhersagen.

3.3.1.3 Δ LVEF

Δ LVEF nach Intervention

Die Prädiktoren LVEF vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEF nach Intervention voraus, $F(4,48) = 3,77$ $p = .010$. Mit einem R^2 von .24 (korrigiertes $R^2 = .18$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 88 war außerhalb von 3 Standardabweichungen und wurde anhand der Variable studentisierte ausgeschlossene Residuen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 24: Regressionsmodell Δ LVEF nach Intervention für $N=53$

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	5,43 [-,98, 11,84]		.095
LVEF vor Intervention	-,20 [-,36, -,04]	-,32	.016
Z. n. CABG	3,76 [,30, 7,22]	,28	.034
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,19	.136
weibliches Geschlecht	3,47 [,49, 6,45]	,30	.024

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Die Variablen weibliches Geschlecht und Z. n. CABG erwiesen sich als positive signifikante Prädiktoren von Δ LVEF nach Intervention. Bei Frauen lag Δ LVEF nach Intervention durchschnittlich 3,47 % höher als bei Männern. Folglich kann das männliche Geschlecht hier ein schlechteres ventrikuläres reverse remodeling vorhersagen.

Patienten mit CABG zeigten hier eine um 3,76 % höhere EF nach Intervention. Dieser Wert mutet als Paradoxon an.

Δ LVEF 1 Monat

Die Prädiktoren LVEF vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEF 1 Monat voraus, $F(4,41) = 4,03$ $p = .008$. Mit einem R^2 von .28 (korrigiertes $R^2 = .21$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 25: Regressionsmodell Δ LVEF 1 Monat für N=46

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	11,26 [4,01, 18,51]		.003
LVEF vor Intervention	-,30 [-,48, -,11]	-,44	.002
Z. n. CABG	1,47 [-2,47, 5,41]	,10	.454
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,28	.041
Geschlecht	3,12 [-,66, 6,91]	,23	.103

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

NTproBNP vor Intervention errechnete sich als signifikanter negativer Prädiktor für Δ LVEF 1 Monat. Je größer NTproBNP vor der Intervention war, desto niedriger zeigte

sich der entsprechende Δ LVEF-Wert, und umso schlechter fiel zu diesem Zeitpunkt das ventrikuläre reverse remodeling aus.

Δ LVEF 3-6 Monate

Die Prädiktoren LVEF vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEF 3-6 Monate voraus, $F(4,37) = 6,66$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .42 (korrigiertes $R^2 = .36$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 88 lag außerhalb von 3 Standardabweichungen und wurde anhand der Variable studentisierte ausgeschlossene Residuen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 26: Regressionsmodell Δ LVEF 3-6 Monate für N=42

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	15,80 [8,06, 23,53]		<.001
LVEF vor Intervention	-,42 [-,62, -,23]	-,56	<.001
Z. n. CABG	-3,15 [-7,56, 1,25]	-,19	.156
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,17	.184
weibliches Geschlecht	4,42 [,21, 8,63]	,29	.040

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Weibliches Geschlecht erwies sich als positiver signifikanter Prädiktor für Δ LVEF 3-6 Monate, d. h. bei Frauen lag Δ LVEF 3-6 Monate durchschnittlich um 4,42 % höher als bei Männern. Folglich kann das männliche Geschlecht zu diesem Zeitpunkt ein schlechteres kardiales reverse remodeling vorhersagen.

Δ LVEF 12 Monate

Die Prädiktoren LVEF vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVEF 12 Monate

voraus, $F(4,12) = 5,98$ $p = .007$. Mit einem R^2 von .67 (korrigiertes $R^2 = .56$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Tab. 27: Regressionsmodell Δ LVEF 12 Monate für N=17

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	20,06 [7,35, 32,77]		.005
LVEF vor Intervention	-,50 [-,87, -,14]	-,56	.011
Z. n. CABG	-6,35 [-17,12, 4,43]	-,25	.224
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,25	.207
weibliches Geschlecht	6,01 [-1,97, 13,98]	,30	.127

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p -Wert p

Keine unabhängige Variable konnte als signifikanter Prädiktor für Δ LVEF 12 Monate interpretiert werden, außer erwartungsgemäß der Prä-Wert.

3.3.1.4 Δ LVSI

Δ LVSI nach Intervention

Die Prädiktoren LVSI vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVSI nach Intervention voraus, $F(4,51) = 4,45$ $p = .004$. Mit einem R^2 von .26 (korrigiertes $R^2 = .20$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 28: Regressionsmodell Δ LVSI nach Intervention für N=56

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	,38 [,19, ,57]		<.001
LVSI vor Intervention	-,57 [-,86, -,28]	-,49	<.001
Z. n. CABG	-,01 [-,06, ,04]	-,04	.744
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,06	.650
weibliches Geschlecht	-,03 [-,07, ,02]	-,15	.221

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Außer dem erwarteten Prä-Wert zeigte sich keine unabhängige Variable als signifikanter Prädiktor für Δ LVSI nach Intervention.

Δ LVSI 1 Monat

Die Prädiktoren LVSI vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVSI 1 Monat voraus, $F(4,40) = 5,12$ $p = .002$. Mit einem R^2 von .34 (korrigiertes $R^2 = .27$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Tab. 29: Regressionsmodell Δ LVSI 1 Monat für N=45

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	,41 [,21, ,62]		<.001
LVSI vor Intervention	-,62 [-,94, -,30]	-,55	<.001
Z. n. CABG	-,02 [-,07, ,04]	-,07	.597
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,12	.351
weibliches Geschlecht	-,02 [-,07, ,04]	-,08	.565

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Auch hier war keine unabhängige Variable signifikanter Prädiktor für Δ LVSI 1 Monat.

Δ LVSI 3-6 Monate

Die Prädiktoren LVSI vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LVSI 3-6 Monate voraus, $F(4,37) = 4,47$ $p = .005$. Mit einem R^2 von .33 (korrigiertes $R^2 = .25$) weist das Modell eine mittlere Anpassungsgüte auf.

Tab. 30: Regressionsmodell Δ LVSI 3-6 Monate für N=42

	B [95%-CI]	Beta	<i>p</i>
Konstante	,16 [-,02, ,33]		.075
LVSI vor Intervention	-,26 [-,53, ,00]	-,30	.053
Z. n. CABG	,05 [,00, ,10]	,29	.059
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,02	.904
weibliches Geschlecht	-,03 [-,08, ,01]	-,21	.137

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und *p*-Wert *p*

Zu diesem Zeitpunkt stellte sich ebenfalls keine unabhängige Variable als signifikanter Prädiktor für Δ LVSI 3-6 Monate dar. Z. n. CABG wurde mit einem *p*-Wert von .059 nahezu signifikant.

Δ LVSI 12 Monate

Das Regressionsmodell Δ LVSI 12 Monate mit den Prädiktorvariablen LVSI vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht erwies sich als nicht signifikant, *p* = .098.

3.3.2 Atriales reverse remodeling

Zur Analyse von Prädiktoren für ein ausbleibendes reverse remodeling wurden als abhängige atriale Variablen Δ LAVI und Δ LA-Diameter verwendet. Getestet wurde jeweils auf die Deltawerte entsprechend den ventrikulären Regressionsmodellen wie oben beschrieben.

Als Prädiktorvariablen wurden für alle Modelle der jeweilige Wert vor Intervention (zur Verbesserung der Modellgüte), Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention, sowie weibliches Geschlecht eingesetzt. Wegen fehlender Datensätze aufgrund lost to follow up wurde auch hier die Regression zu allen Zeitpunkten berechnet.

In diese Analysen wurden alle 125 Patienten mit funktioneller und gemischter Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen.

3.3.2.1 Δ LA-Diameter

Δ LA-Diameter nach Intervention

Das Regressionsmodell Δ LA-Diameter nach Intervention mit den Prädiktorvariablen LA-Diameter vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht erwies sich als nicht signifikant, $p = .568$.

Δ LA-Diameter 1 Monat

Auch das Regressionsmodell Δ LA-Diameter 1 Monat mit den Prädiktorvariablen LA-Diameter vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht war nicht signifikant, $p = .078$.

Δ LA-Diameter 3-6 Monate

Die Prädiktoren LA-Diameter vor Intervention, Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LA-Diameter 3-6 Monate voraus, $F(5,53) = 6,08$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .37 (korrigiertes $R^2 = .31$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 91 lag außerhalb von 3 Standardabweichungen und wurde anhand der Variable studentisierte ausgeschlossene Residuen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 31: Regressionsmodell Δ LA-Diameter 3-6 Monate für N=59

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	26,31 [14,88, 37,74]		<.001
LA-Diameter vor Intervention	-,50 [-,68, -,31]	-,65	<.001
Z. n. CABG	-,01 [-4,20, 4,19]	,00	.997
reduzierte LVEF	-2,58 [-6,32, 1,17]	-,17	.174

NTproBNP vor Intervention	,00 [0,00, 0,00]	,03	.826
weibliches Geschlecht	-2,15 [-6,07, 1,78]	-,15	.278

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Keine unabhängige Variable ergab sich als signifikanter Prädiktor für Δ LA-Diameter 3-6 Monate, außer der erwartete Prä-Wert.

Δ LA-Diameter 12 Monate

Das Regressionsmodell Δ LA-Diameter 12 Monate mit den Prädiktorvariablen LA-Diameter vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht war nicht signifikant, $p = .051$.

3.3.2.2 Δ LAVI

Δ LAVI nach Intervention

Die Prädiktoren LAVI vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LAVI nach Intervention voraus, $F(5,53) = 5,53$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .34 (korrigiertes $R^2 = .28$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 89 lag außerhalb von 3 Standardabweichungen und wurde anhand der Variable studentisierte ausgeschlossene Residuen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 32: Regressionsmodell Δ LAVI nach Intervention für N=59

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	2,20 [-9,29, 13,69]		.702
LAVI vor Intervention	-,16 [-,25, -,08]	-,48	<.001
Z. n. CABG	-4,18 [-12,38, 4,01]	-,12	.311
reduzierte LVEF	5,20 [-2,36, 12,76]	,18	.174

NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,04	.733
weibliches Geschlecht	2,31 [-4,77, 9,39]	,08	.516

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Keine unabhängige Variable zeigte sich als signifikanter Prädiktor für Δ LAVI nach Intervention, außer erwartungsgemäß der Prä-Wert.

Δ LAVI 1 Monat

Die Prädiktoren LAVI vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium Δ LAVI 1 Monat voraus, $F(5,51) = 7,04$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .41 (korrigiertes $R^2 = .35$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 100 wurde anhand der Variablen studentisierte ausgeschlossene Residuen, Hebelwerte und Cook-Distanzen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 33: Regressionsmodell Δ LAVI 1 Monat für N=57

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	15,79 [,34, 31,25]		.045
LAVI vor Intervention	-,34 [- ,49, -,20]	-,55	<.001
Z. n. CABG	-3,91 [-14,05, 6,24]	-,09	.443
reduzierte LVEF	5,60 [-3,72, 14,93]	,14	.233
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,17	.123
weibliches Geschlecht	3,93 [-5,19, 13,05]	,10	.391

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Auch hier erwies sich keine unabhängige Variable als signifikanter Prädiktor für Δ LAVI 1 Monat.

ΔLAVI 3-6 Monate

Die Prädiktoren LAVI vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium ΔLAVI 3-6 Monate voraus, $F(5,44) = 5,66$ $p < .001$. Mit einem R^2 von .39 (korrigiertes $R^2 = .32$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 111 wurde anhand der Variablen Hebelwerte und Cook-Distanzen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 34: Regressionsmodell ΔLAVI 3-6 Monate für N=50

	B [95%-CI]	Beta	<i>p</i>
Konstante	13,52 [-,89, 27,94]		.065
LAVI vor Intervention	-,36 [-,55, -,16]	-,46	.001
Z. n. CABG	3,09 [-4,49, 10,67]	,11	.416
reduzierte LVEF	8,88 [2,00, 15,76]	,33	.013
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	-,09	.444
weibliches Geschlecht	4,14 [-2,67, 10,95]	,16	.227

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert *p*

Reduzierte LVEF erwies sich als signifikanter positiver Prädiktor für ΔLAVI 3-6 Monate. Patienten mit reduzierter LVEF zeigten einen um 8,88 ml/m² höheren ΔLAVI 3-6 Monate. Reduzierte LVEF kann zu diesem Zeitpunkt ein schlechteres atriales reverse remodeling vorhersagen.

ΔLAVI 12 Monate

Die Prädiktoren LAVI vor Intervention, Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht sagen statistisch signifikant das Kriterium ΔLAVI 12 Monate voraus, $F(5,15) = 4,76$ $p = .008$. Mit einem R^2 von .61 (korrigiertes $R^2 = .49$) weist das Modell eine hohe Anpassungsgüte auf.

Der Patient mit der ID 111 wurde anhand der Variablen studentisierte ausgeschlossene Residuen, Hebelwerte und Cook-Distanzen als Ausreißer erkannt und aus der Auswertung eliminiert.

Tab. 35: Regressionsmodell Δ LAVI 12 Monate für N=21

	B [95%-CI]	Beta	p
Konstante	36,04 [15,64, 56,43]		.002
LAVI vor Intervention	-,45 [-,70, -,19]	-,65	.002
Z. n. CABG	-1,65 [-14,25, 10,94]	-,05	.784
reduzierte LVEF	-2,87 [-14,58, 8,83]	-,10	.609
NTproBNP vor Intervention	,00 [,00, ,00]	,11	.520
weibliches Geschlecht	-14,33 [-26,21, -2,45]	-,54	.021

Ergebnis des Regressionsmodells mit Regressionskoeffizienten B, 95% Konfidenzintervall [95%-CI], standardisierten Regressionskoeffizienten Beta und p-Wert p

Weibliches Geschlecht bestätigte sich als negativer signifikanter Prädiktor für Δ LAVI 12 Monate, d. h. bei Frauen ist Δ LAVI 12 Monate durchschnittlich um 14,33 ml/m² niedriger. Folglich wirkt sich das männliche Geschlecht zu diesem Zeitpunkt negativ auf atriales reverse remodeling aus.

3.3.3 Zusammenfassung der Regressionsergebnisse

Einen Überblick über die oben beschriebenen Ergebnisse der verschiedenen Regressionsmodelle gibt Tabelle 36.

Männliches Geschlecht zeigt sich in diesem Kollektiv als Prädiktor für ein schlechteres ventrikuläres reverse remodeling. Sowohl die strukturellen Parameter (Δ LVEDD 1 Monat, Δ LVEDD 3-6 Monate, Δ LVEDD 3-6 Monate) als auch die funktionellen Parameter (Δ LVEF nach Intervention und Δ LVEF 3-6 Monate) lassen sich durch die Variable Geschlecht vorhersagen. Bei den atrialen Ergebnissen stellt sich bei Männern ein statistisch signifikant höherer Wert für Δ LAVI 12 Monate dar und damit auch hier ein negativer Einfluss auf reverse remodeling.

Patienten mit hohem NTproBNP vor Intervention bieten statistisch signifikant höhere Werte der strukturellen Parameter (Δ LVEDD nach Intervention, Δ LVEDD 12 Monate, Δ LVESD 12 Monate) und signifikant niedrigere Werte des abgeleiteten funktionellen Parameters Δ LVEF 1 Monat.

Signifikant höhere Werte von Δ LVEDD und Δ LVESD jeweils zum Zeitpunkt 12 Monate ergeben sich auch bei Patienten mit Z. n. CABG. Somit lässt sich festhalten, dass hohes NTproBNP vor Intervention und Z. n. CABG ein schlechteres ventrikuläres reverse remodeling vorhersagen können, wenngleich sich die Signifikanzen nicht konsistent über alle Ventrikelparameter zeigen.

Reduzierte LVEF erweist sich in dieser Untersuchung als signifikanter Prädiktor für ein schlechteres atriales reverse remodeling. Patienten mit eingeschränkter EF zeigen einen statistisch signifikant höheren Δ LAVI 3-6 Monate als Patienten mit HFpEF.

Tab. 36: Ergebnisse der Regressionsanalyse

	nach Intervention	1 Monat	3-6 Monate	12 Monate
Δ LVEDD	NTproBNP	♀	♀	NTproBNP Z. n. CABG
Δ LVESD	–	–	♀	NTproBNP Z. n. CABG
Δ LVEF	♀	NTproBNP	♀	–
Δ LVSI	–	–	–	–
Δ LAVI	–	–	red. LVEF	♀
Δ LA-Diameter	–	–	–	–

Signifikante Ergebnisse

keine Signifikanz –

Die atrialen Parameter (Δ LAVI, Δ LA-Diameter) wurden getestet auf die Prädiktorvariablen Z. n. CABG, reduzierte LVEF, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht.

Die ventrikulären Parameter (Δ LVEDD, Δ LVESD, Δ LVEF, Δ LVSI) wurden getestet auf die Prädiktorvariablen Z. n. CABG, NTproBNP vor Intervention und weibliches Geschlecht.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bestimmte Prädiktoren einen negativen Einfluss auf das Eintreten eines kardialen reverse remodelings bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip Implantation ausüben.

Die Analyse mit den ventrikulären und atrialen Zielvariablen Δ LVEDD, Δ LVESD, Δ LVEF, Δ LVSI, Δ LAVI und Δ LA-Diameter erbrachte folgende Einflussfaktoren:

- Geschlecht
- NTproBNP vor Intervention
- Z. n. CABG
- reduzierte LVEF

In der Literatur ist die Datenlage bezüglich Prädiktoren für ein kardiales reverse remodeling nach MitraClip Implantation begrenzt.

Die Arbeitsgruppe von Sürder et. al. (44) hat in ihren Analysen die signifikante Verbesserung des linksventrikulären remodelings im Gesamtkollektiv erkennen können. Diese war hauptsächlich verursacht durch die Subgruppe mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz.

Brouwer et. al. (45) konnten hohen systolischen pulmonalarteriellen Druck > 50 mmHg als Prädiktor für ein schlechteres kardiales reverse remodeling nach 6 Monaten nachweisen. Als reverse remodeling wurde in dieser Untersuchung eine Abnahme von LVESVi > 15 % definiert (kein reverse remodeling bei Zunahme > 10 % von LVESVi). Auch konnte gezeigt werden, dass ausbleibendes reverse remodeling einen Prädiktor der Mortalität darstellt.

Cimino et. al. (46) identifizierten ebenfalls präprozeduralen sPAP als Prädiktor eines linksventrikulären reverse remodelings (≥ 10 % Abnahme von LVESVi).

Auch Buzzatti et al. (47) konnten nachweisen, dass schlechtes linksventrikuläres remodeling bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz nach perkutaner Mitralklappenreparatur mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.

Deshalb ist es entscheidend die Patienten zu identifizieren, die nach der interventionellen MitraClip Therapie ein reverse remodeling entwickeln können und damit mehr von diesem Eingriff profitieren werden.

Dennoch konnten Berardini et. al. (48) zeigen, dass Hochrisikopatienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz auch bei fehlendem linksventrikulärem reverse remodeling nach MitraClip eine Symptomverbesserung, niedrigere proBNP-Spiegel und weniger Rehospitalisierungen zeigen.

Grayburn et. al. (49) erkannten, dass bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz ventrikuläres und atriales reverse remodeling (Reduktion von LVEDV, LVESV und LAV) auftritt, wenn sich nach 1 Jahr der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 1 oder 2 reduziert. LVEDV bessert sich proportional zur Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz.

Übereinstimmend mit Cimino et. al. (46) konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und Verbesserung des NYHA-Stadiums gezeigt werden, wengleich nicht bei allen Patienten reverse remodeling eintrat.

4.1 Prädiktor Geschlecht

Medizinischer Fortschritt rückt die geschlechtsspezifischen Unterschiede in Diagnose und Therapie von Erkrankungen immer stärker in den Fokus. Die Intention dabei ist, die Behandlung zielgruppenspezifisch zu optimieren.

In der vorliegenden Untersuchung zeichnete sich ab, dass bei gleicher ICM/DCM Ausgangsverteilung der Einflussfaktor männliches Geschlecht ein schlechteres reverse remodeling vorhersagen kann. Erste Hinweise für relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern lieferten bereits die T-Tests bei Δ LVEF 12 Monate und Δ LVESD 1 sowie 3-6 Monate nach dem Eingriff. Diese Ergebnisse konnten in der Regressionsanalyse bestätigt werden. Es zeigten sich Signifikanzen bei den strukturellen ventrikulären (Δ LVESD 1 und 3-6 Monate, Δ LVEDD 3-6 Monate) und bei den abgeleiteten funktionellen Parametern (Δ LVEF nach Intervention und nach 3-6 Monaten), sowie atrial bei Δ LAVI 12 Monate. Die Eigenschaft männliches Geschlecht scheint demnach ein Prädiktor für ein schlechteres reverse remodeling zu sein. Die

Ergebnisse waren bei Δ LVEDD, Δ LVESD und Δ LVEF zum Zeitpunkt 3-6 Monate konsistent signifikant.

Das Ergebnis zum Zeitpunkt Δ LVEF nach Intervention ist konkordant zu den übrigen Ergebnissen, dennoch muss berücksichtigt werden, dass der Ventrikel pathophysiologisch eine gewisse Zeitspanne braucht bis reverse remodeling eintreten kann. Die Signifikanz Δ LAVI 12 Monate ist wegen geringer Probandenanzahl wenig valide.

Bei prozeduralem Erfolg und residueller Mitralklappeninsuffizienz zeigten sich keine gendertypischen Unterschiede.

Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen konnten auch Nita et. al. (Kohorte mit FMR und DMR) (50) und Adamo et. al. (Kohorte mit FMR) (51) männliches Geschlecht als Prädiktor für ausbleibendes kardiales reverse remodeling nachweisen.

Die Hamburger Arbeitsgruppe Tigges et. al. (52) konnte ein signifikant besseres Überleben bei Frauen und eine höhere Mortalität bei Männern nach MitraClip abbilden. Der Überlebensvorteil bei Frauen ist vermutlich zurückzuführen auf einen besseren präprozeduralen Gesundheitszustand sowie schlechtere Baseline Konditionen bei den Männern (Studie mit 362 Männern und 230 Frauen).

Attizzani et. al. (53) untersuchten im GRASP Register den Einfluss des Geschlechts auf das Outcome nach Mitralklappenreparatur mittels MitraClip. In beiden Gruppen zeigte sich eine akute Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz nach dem Eingriff, allerdings bei Frauen stärker ausgeprägt. Bei beiden Geschlechtern resultierte eine Verbesserung der NYHA-Klasse sowie linksventrikuläres reverse remodeling mit Zunahme der Ejektionsfraktion. Kongestive Herzinsuffizienz besserte sich symptomatisch nach 1 und nach 12 Monaten, mit einem Trend zu schlechteren Ergebnissen bei Frauen. Diese Studie umfasste ein Kollektiv von 106 Männern und 65 Frauen.

Estévez-Loureiro et. al. (54) konnten in ihren Untersuchungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei residueller Mitralklappeninsuffizienz, NYHA-Stadium, Mortalität und Rehospitalisationen feststellen. Insgesamt erwies sich die MitraClip-Implantation als sicher und effektiv bei beiden Geschlechtern. Das Kollektiv umfasste 109 Männer und 64 Frauen.

Auch Giordano et. al. (55) konnten keine Differenzen bei prozeduralen Ergebnissen, klinischen und echokardiographischen Follow ups sowie Mortalität zwischen Männern

und Frauen feststellen. In ihrem Kollektiv waren Männer und Frauen etwa gleich häufig.

In den übrigen genannten Studien (52–55) wurden keine relevanten gendertypischen Unterschiede beobachtet, allerdings war ausbleibendes kardiales reverse remodeling nicht das Untersuchungsziel und männliche Probanden in der Überzahl.

In der vorliegenden Studie waren 68 Männer und 57 Frauen eingeschlossen und damit die Geschlechterverteilung in etwa ausgeglichen.

Die besseren Ergebnisse bei den Frauen sind möglicherweise auf einen früheren Behandlungsbeginn und bessere Compliance zurückzuführen.

4.2 Prädiktor NTproBNP

NTproBNP - als wertvoller Biomarker - korreliert eng mit dem Grad der Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium) und der linksventrikulären Herzleistung und gilt als Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität. (56)

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass NTproBNP kardiales reverse remodeling vorhersagen kann. Bereits die parametrischen Vortestungen lieferten einen signifikanten Zusammenhang zwischen NTproBNP vor Intervention und Δ LVEF 1 Monat und 12 Monate. In der Regressionsanalyse konnte NTproBNP als signifikanter negativer Prädiktor für Δ LVEF 1 Monat bestätigt werden. Zusätzlich ließ sich nachweisen, dass NTproBNP vor Intervention einen Einfluss auf Δ LVEDD (signifikant nach Intervention und nach 12 Monaten) und Δ LVESD (signifikant nach 12 Monaten) hat. Der Wert direkt nach Intervention erscheint prinzipiell schlüssig, spiegelt jedoch noch kein echtes kardiales reverse remodeling wider, da der Ventrikel einen Erholungszeitraum benötigt. Die Aussagekraft der Daten zum Zeitpunkt 12 Monate ist aufgrund der niedrigen Stichproben begrenzt.

Ein präinterventionell hohes NTproBNP, d. h. schwere Herzinsuffizienz, wirkt sich negativ auf ventrikuläres reverse remodeling aus, sowohl strukturell als auch funktionell.

Die Schweizer Arbeitsgruppe mit Yoon et. al. (57) fand keine Korrelation der präinterventionellen LVEF, LVEDV und LVESV mit Veränderung der NTproBNP-Spiegel. Diese erwiesen sich als schlechte Prädiktoren für die funktionelle Verbesserung und das klinische Outcome nach MitraClip Behandlung.

Trotzdem stellten sie die Vermutung auf, dass der NTproBNP-Wert signifikant nach 3-6 Monaten sinken würde, sollte reverse remodeling Einfluss auf den Ventrikel haben. Zuvor hatten bereits Franzen et. al. (27) herausgefunden, dass eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Volumina - als Indikator für reverse remodeling - konkordant mit einer signifikanten Reduktion der NTproBNP Plasmaspiegel einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein hohes präinterventionelles NTproBNP als negativer Prädiktor eines kardialen reverse remodelings identifizieren.

Van Wijngaarden et. al. (58) konnten nachweisen, dass eine erfolgreiche Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz durch MitraClip Behandlung nach 6 Monaten häufiger bei niedrigen und mittleren NTproBNP Spiegeln auftritt als bei hohen Werten. Dies korrelierte auch mit den klinischen Symptomen. In der echokardiographischen Bildgebung zeigten hohe 6 Monats-NTproBNP-Spiegel einen Anstieg von LAVI und LA Volumen, eine Verschlechterung der linksventrikulären systolischen Funktion, höheres LVEDV und LVESV, sowie eine Verschlechterung der Pumpfunktion. Entsprechende Verbesserungen ergaben sich bei niedrigen NTproBNP Spiegeln.

Auch in den eigenen Auswertungen konnten hohe NTproBNP-Spiegel als negativer Einflussfaktor eines ventrikulären reverse remodelings bestätigt werden, allerdings wurde in der eigenen Recherche der präinterventionelle NTproBNP-Wert zugrunde gelegt. Ein Zusammenhang mit atrialem reverse remodeling konnte nicht erkannt werden. Bei hohem NTproBNP ist möglicherweise der Ventrikel durch das fortgeschrittene Erkrankungsstadium so weit beschädigt, dass ein reverse remodeling nicht mehr eintreten kann.

Übereinstimmend stellten weitere Autoren fest, dass ein hohes NTproBNP > 10.000 pg/ml (59, 60) bzw. > 5.000 pg/ml (61) ein schlechteres Outcome darstellt und ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Gesamtmortalität ist. (59–62)

4.3 Prädiktor CABG

Die aortokoronare Bypass-Operation ist mit über 50.000 Eingriffen pro Jahr die häufigste Herzoperation in Deutschland. (63)

Im untersuchten Kollektiv waren 26,4 % der Patienten vor dem Clippingriff bereits mit Bypass versorgt worden. Bei der Berechnung der operativen Mortalität mittels

EuroSCORE (42) hat ein bereits erfolgter kardialer operativer Eingriff einen erheblichen Einfluss.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Merkmal Z. n. CABG negativ auf kardiales reverse remodeling einwirken kann. Bereits in den parametrischen Vortestungen waren signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Bypass bei den Variablen Δ LA-Diameter 1 Monat, Δ LVEF 3-6 Monate, Δ LVEF 12 Monate, Δ LVEDD 1 Monat und Δ LVSI 3-6 Monate aufgefallen. In der berechneten Regressionsanalyse stellte sich die Variable Z. n. CABG als signifikanter Prädiktor von Δ LVEDD und Δ LVESD 12 Monate heraus. Aufgrund der geringen Probandenzahl zu diesem Zeitpunkt ist das Ergebnis wenig valide.

Ebenso zeigte sich Z. n. CABG als signifikanter positiver Prädiktor von Δ LVEF nach Intervention. Dieses Ergebnis scheint eher situativ zufällig entstanden zu sein. Zudem benötigt der Ventrikel pathophysiologisch Zeit bis eine Verbesserung der Ejektionsfraktion eintreten kann.

Dennoch zeichnet sich ein stattgehabter Bypass-Eingriff in diesem Kollektiv als Einflussfaktor für schlechteres reverse remodeling ab.

Im MitraSwiss-Register untersuchten Sürder et. al. (44) Prädiktoren für die Wirksamkeit der MitraClip Implantation. Z. n. CABG bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz identifizierten sie als starken Prädiktor der postinterventionellen Mortalität.

Ebenso konnten Feldman et. al. (64) in den 5 Jahres Ergebnissen der EVEREST II Studie u. a. eine vorhergehende kardiale Operation als Prädiktor der 5 Jahres Mortalität herausstellen.

Die Notwendigkeit einer Bypass-Operation legt nahe, dass eine schwere KHK mit chronischer Myokardschädigung bzw. eine Infarktnarbe das Organ irreversibel geschädigt haben kann. Dies behindert möglicherweise das Eintreten eines reverse remodelings.

4.4 Prädiktor reduzierte LVEF

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stellt ein Maß für die systolische Pumpleistung des Ventrikels dar.

Die in der vorliegenden Arbeit berechnete ANOVA-Analyse führte zur Annahme, dass Patienten mit HFpEF durchschnittlich einen niedrigeren Δ LAVI 3-6 Monate aufweisen als Patienten mit HFrEF. Diese Beobachtung konnte in der Regressionsanalyse bestätigt werden. Reduzierte Ejektionsfraktion ($< 50\%$) stellte sich als signifikanter Prädiktor eines schlechteren atrialen reverse remodelings heraus (signifikant Δ LAVI 3-6 Monate). Die schlechteren Ergebnisse bei reduzierter LVEF könnten darauf beruhen, dass diese Patientengruppe schwerer kardial vorerkrankt war.

Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen zeigten auch andere Analysen eine LVEF $< 40\%$ (65) bzw. eine LVEF $< 20\%$ (50) als Prädiktor für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling.

In mehreren Studien (66–68) konnte reduzierte Ejektionsfraktion $< 30\%$ als Prädiktor einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität erkannt werden, bzw. nach Bozdog-Turan et. al. zumindest der Trend dazu.

Dennoch konnten Pleger et. al. (39) auch bei Patienten mit eingeschränkter EF $< 30\%$ ein reverse remodeling nach 12 Monaten beobachten.

Auch Giannini et. al. (38) stellten bei Analyse des strukturellen kardialen reverse remodelings nach MitraClip bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und reduzierter LVEF eine signifikante Verbesserung des LA-Volumens, der linksventrikulären Dimensionen und Volumina sowie der LVEF postinterventionell und beim Follow up nach 6 Monaten fest.

Mehrere Studien zeigten einen signifikanten Benefit für Patienten mit HFpEF nach MitraClip Behandlung (21, 28), aber auch bei Patienten mit reduzierter EF konnten therapeutisch nützliche Ergebnisse erzielt werden. (34)

4.5 Limitationen

Zu den Grenzen dieser Studie zählt das retrospektive monozentrische Design. Die fehlende Kontrollgruppe lässt offen, ob die gefundenen Ergebnisse tatsächlich kausal durch die Intervention verursacht wurden. Auch könnten standorttypische methodische Vorgehensweisen Einfluss genommen haben. Aufgrund von lost to follow up ergaben sich fehlende Datensätze. Die Echokardiographieparameter konnten teilweise aus gespeicherten Aufnahmen nachbestimmt werden. Fehlende Daten von Patienten, die

nicht mehr zur Nachkontrolle ins Universitätsklinikum kamen, sowie Daten evtl. verstorbener Patienten könnten Selektionsbias in beide Richtungen verursacht haben. Die Größe des vorhandenen Probandenkollektivs bestimmte die Anzahl an überprüfbar Variablen in der Regressionsanalyse. Potentielle weitere Prädiktorvariablen konnten deshalb in die Berechnungen nicht mehr einfließen. Zur Untersuchung diente ein realistisches Patientenkollektiv, welches in der klinischen Praxis der Universitätsklinik Regensburg der MitraClip Therapie unterzogen wurde.

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip führt zur Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz und des NYHA-Stadiums der Herzinsuffizienz. Reverse remodeling kann einige Monate nach Intervention eintreten, ist jedoch nicht bei allen Behandelten nachzuweisen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich schlechteres kardiales reverse remodeling bei Patienten mit Z. n. CABG, hohem NTproBNP, reduzierter LVEF und männlichem Geschlecht. Diese Prädiktoren geben Hinweise darauf, welche Patienten den größten Vorteil aus der MitraClip Behandlung ziehen können.

Weitere prospektive Studien mit großem Probandenkollektiv könnten die Ergebnisse verifizieren.

5 Zusammenfassung

Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz stellt als schwere kardiale Erkrankung mit steigender Prävalenz bei meist multimorbiden älteren Patienten eine zunehmende Herausforderung dar. Dementsprechend gilt es Therapieoptionen bereitzustellen, die minimalinvasiv und risikoarm bei bestmöglichem Ergebnis für die Patienten sind. Für die Behandlung der schweren fortgeschrittenen Mitralklappeninsuffizienz stellt die perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip eine wertvolle Alternative zur konventionellen Operation dar, die in den meisten Fällen aufgrund des hohen Risikos keine reale Therapieoption mehr bietet.

Es hat sich gezeigt, dass die MitraClip Implantation einige Monate postinterventionell bei bestimmten Patienten zu kardialem reverse remodeling führt. In der Indikationsstellung ist es bedeutsam, diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein höheres Risiko für schlechteres kardiales reverse remodeling nach MitraClip Implantation haben und bei denen ein schlechteres Outcome mit erhöhter Mortalität zu erwarten ist.

Reverse remodeling stellt das echokardiographische Korrelat eines sich strukturell regenerierenden Herzens dar. Dieses wird durch Abnahme von LVEDD, LVESD, LVSI, LA-Diameter und LAVI, sowie durch Zunahme der LVEF definiert.

In der vorliegenden monozentrischen retrospektiven Studie wurden 125 Patienten mit schwerer funktioneller und gemischter Mitralklappeninsuffizienz auf echokardiographische, laborchemische und klinische Prädiktoren für ein ausbleibendes kardiales reverse remodeling untersucht. Die Datenerhebung erfolgte zu den Zeitpunkten präinterventionell, postinterventionell vor Entlassung aus der Klinik, sowie nach 1, nach 3-6 und nach 12 Monaten.

Das Kollektiv war durchschnittlich $74,6 \pm 8,5$ Jahre alt bei etwa gleicher Geschlechterausgangverteilung und zu 95% den Herzinsuffizienzklassen NYHA 3 und 4 zugehörig. Durchwegs konnte gezeigt werden, dass sich der Grad der Mitralklappeninsuffizienz und das NYHA-Stadium nach Clip Implantation signifikant besserten. Insbesondere konnten in der Regressionsanalyse hohes NTproBNP vor Intervention (Δ LVEDD nach Intervention, Δ LVEDD 12 Monate, Δ LVESD 12 Monate, Δ LVEF 1 Monat), reduzierte Ejektionsfraktion (Δ LAVI 3-6 Monate), männliches Geschlecht (Δ LVEDD 1 Monat, Δ LVEDD 3-6 Monate, Δ LVESD 3-6 Monate, Δ LVEF nach Intervention, Δ LVEF 3-6 Monate, Δ LAVI 12 Monate) und Z. n. CABG (Δ LVEDD 12 Monate, Δ LVESD 12 Monate) als signifikante Prädiktoren für schlechteres kardiales reverse remodeling identifiziert werden (alle p -Werte < 0.05).

Die Datenlage zu Prädiktoren eines kardialen reverse remodelings nach MitraClip Implantation ist begrenzt.

Die eigenen Ergebnisse machen deutlich, dass Patienten mit den Eigenschaften hohes NTproBNP, Z. n. CABG, reduzierte LVEF und männliches Geschlecht trotz Verbesserung der Klappeninsuffizienz und des NYHA-Stadiums durch die MitraClip Therapie weniger reverse remodeling erreichen können. Diese Erkenntnisse können zu einer verbesserten Patientenselektion bei der Indikationsstellung zur MitraClip Implantation beitragen.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gegenüberstellung: Degenerative und funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	9
Abb. 2: Mitralklappe und subvalvulärer Apparat	10
Abb. 3: Mitralklappe mit implantiertem MitraClip.....	13
Abb. 4: Das MitraClip System	14
Abb. 5: MitraClip	15
Abb. 6: Ventrikeldiameter zur Berechnung des LVSI	21
Abb. 7: Geometrische Vermessung der Mitralklappe	23
Abb. 8: Grad der Mitralklappeninsuffizienz (MI Grad).....	30
Abb. 9: Herzinsuffizienzstadium nach NYHA.....	31
Abb. 10: Geschlechtsspezifischer Unterschied Δ LVEF 12 Monate (Boxplot nach Tukey)	33
Abb. 11: Geschlechtsspezifische Verteilung KHK	35
Abb. 12: Geschlechtsspezifische Verteilung DCM.....	35
Abb. 13: Δ LAVI 3-6 Monate in Abhängigkeit von der HF-Entität (Boxplot nach Tukey)	43

6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Baseline Eigenschaften der Patienten.....	25
Tab. 2: Baselinemedikamente (N=59)	26
Tab. 3: Laborchemische Parameter.....	27
Tab. 4: Transösophageale Parameter vor dem Clip	27
Tab. 5: Transthorakale Parameter	27
Tab. 6: Klinische Parameter.....	29
Tab. 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede Δ LVEF	32
Tab. 8: Geschlechtsspezifische Unterschiede Δ LVEDD.....	33
Tab. 9: Geschlechtsabhängige Unterschiede in Bezug auf Schweregrad MI (Gesamtkollektiv)	36
Tab. 10: Geschlechtsabhängige Unterschiede in Bezug auf Schweregrad MI (reduzierte EF)	37
Tab. 11: Unterschiede von Δ LA-Diameter abhängig von CABG	38
Tab. 12: Unterschiede von Δ LVEF abhängig von CABG.....	39

Tab. 13: Unterschiede von Δ LVEDD abhängig von CABG.....	40
Tab. 14: Unterschiede von Δ LVSI abhängig von CABG.....	41
Tab. 15: Δ LAVI 3-6 Monate im Vergleich HFpEF, HFmrEF und HFrEF.....	42
Tab. 16: Regressionsmodell Δ LVEDD nach Intervention für N=51.....	44
Tab. 17: Regressionsmodell Δ LVEDD 1 Monat für N=45.....	45
Tab. 18: Regressionsmodell Δ LVEDD 3-6 Monate für N=41.....	46
Tab. 19: Regressionsmodell Δ LVEDD 12 Monate für N=15.....	46
Tab. 20: Regressionsmodell Δ LVESD nach Intervention für N=50.....	47
Tab. 21: Regressionsmodell Δ LVESD 1 Monat für N=43.....	48
Tab. 22: Regressionsmodell Δ LVESD 3-6 Monate für N=40.....	49
Tab. 23: Regressionsmodell Δ LVESD 12 Monate für N=15.....	49
Tab. 24: Regressionsmodell Δ LVEF nach Intervention für N=53.....	50
Tab. 25: Regressionsmodell Δ LVEF 1 Monat für N=46.....	51
Tab. 26: Regressionsmodell Δ LVEF 3-6 Monate für N=42.....	52
Tab. 27: Regressionsmodell Δ LVEF 12 Monate für N=17.....	53
Tab. 28: Regressionsmodell Δ LVSI nach Intervention für N=56.....	53
Tab. 29: Regressionsmodell Δ LVSI 1 Monat für N=45.....	54
Tab. 30: Regressionsmodell Δ LVSI 3-6 Monate für N=42.....	55
Tab. 31: Regressionsmodell Δ LA-Diameter 3-6 Monate für N=59.....	56
Tab. 32: Regressionsmodell Δ LAVI nach Intervention für N=59.....	57
Tab. 33: Regressionsmodell Δ LAVI 1 Monat für N=57.....	58
Tab. 34: Regressionsmodell Δ LAVI 3-6 Monate für N=50.....	59
Tab. 35: Regressionsmodell Δ LAVI 12 Monate für N=21.....	60
Tab. 36: Ergebnisse der Regressionsanalyse.....	61

7 Literatur

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 2006; 368(9540):1005–11.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24(13):1231–43.
3. Pedrazzini GB, Faletra F, Vassalli G, Demertzis S, Moccetti T. Mitral regurgitation. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(3-4):36–43.
4. Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation* 2012; 126(16):2005–17.
5. G. Nickenig, F.W. Mohr, M. Kelm et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 7:76–90 2013.
6. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Böhm M, Borger MA, Laufs U. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Fail* 2018; 5(4):552–61. doi: 10.1002/ehf2.12287.
7. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14):1474–81. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.032.
8. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002; 88(Supplement 4):5iv-10. doi: 10.1136/heart.88.suppl_4.iv5.
9. O’Gara P, Sugeng L, Lang R, Sarano M, Hung J, Raman S et al. The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(2):221–37. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.01.011.

10. Flachskampf FA, Angermann C, Hrsg. Praxis der Echokardiografie: Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik ; 68 Tabellen ; [inklusive DVD]. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011, S. 309.
11. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(4):307–32. doi: 10.1093/ejechocard/jeq031.
12. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36):2739–91.
13. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde J-L et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; 28(11):1358–65.
14. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(11):2134–40.
15. Argenziano M, Skipper E, Heimansohn D, Letsou GV, Woo YJ, Kron I et al. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010; 89(1):72-80; discussion p 80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.063.
16. Abbott. The MitraClip Story; 2018 [Stand: 16.09.2018]. Verfügbar unter: <http://www.abbott.com/corpnewsroom/product-and-innovation/the-mitraclip-story.html>.
17. Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(4):674–81.
18. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first

- human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67(2):323–5. doi: 10.1002/ccd.20603.
19. Wunderlich NC, Kische S, D’Ancona G, Ince H. Interventionelle Mitralklappentherapie. *Kardiologie* 2014; 8(6):477–98.
 20. Pfister R, Baldus S. MitraClip® zur Therapie der Trikuspidalinsuffizienz. *Herz* 2017; 42(7):644–50.
 21. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(8):686–94.
 22. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, Bardeleben RS von, Beucher H, Butter C et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologie* 2013; 7(2):91–104. doi: 10.1007/s12181-013-0492-5.
 23. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018; 104(4):306–12. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311412.
 24. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364(15):1395–406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.
 25. Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schlüter M et al. A heart team’s perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1):78–84. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.09.033.
 26. Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, Vries T de, Conradi L et al. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21):2190–5. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.047.

27. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(5):569–76. doi: 10.1093/eurjhf/hfr029.
28. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(2):130–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.067.
29. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(12):1052–61. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.094.
30. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(9):1050–5. doi: 10.1093/eurjhf/hfs079.
31. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
32. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
33. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schäfer U et al. Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip® device in the ACCESS-EU Europe Phase I trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44(4):e280-8. doi: 10.1093/ejcts/ezt321.
34. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010; 31(11):1373–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehq050.

35. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21):2183–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.061.
36. Rudolph V, Schirmer J, Franzen O, Schlüter M, Seiffert M, Treede H et al. Bivalvular transcatheter treatment of high-surgical-risk patients with coexisting severe aortic stenosis and significant mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2013; 167(3):716–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.060.
37. Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A et al. Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4):522–30.
38. Giannini C, Petronio AS, Carlo M de, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F et al. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(1):95–103.
39. Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, Mereles D, Chorianopoulos E, Antaredja M et al. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(8):919–27.
40. Scandura S, Ussia GP, Capranzano P, Caggegi A, Sarkar K, Cammalleri V et al. Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(10):1099–105.
41. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 2018; 12(2):128–44.
42. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 16(1):9–13.
43. Buchner S, Dreher A, Resch M, Schach C, Birner C, Luchner A. Simplified Method for Insertion of Steerable Guide into the Left Atrium Using a Pigtail Guide

- Wire During the MitraClip® Procedure: A Technical Tip. *J Interv Cardiol* 2015; 28(5):472–8. doi: 10.1111/joic.12224.
44. Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K et al. Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart* 2013; 99(14):1034–40. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303105.
45. Brouwer HJ, Den Heijer MC, Paelinck BP, Debonnaire P, Vanderheyden M, van de Heyning CM et al. Left ventricular remodelling patterns after MitraClip implantation in patients with severe mitral valve regurgitation: mechanistic insights and prognostic implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018. doi: 10.1093/ehjci/jey088.
46. Cimino S, Maestrini V, Cantisani D, Petronilli V, Filomena D, Mancone M et al. 2D/3D echocardiographic determinants of left ventricular reverse remodelling after MitraClip implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018. doi: 10.1093/ehjci/jey157.
47. Buzzatti N, Denti P, Scarfò IS, Giambuzzi I, Schiavi D, Ruggeri S et al. Mid-term outcomes (up to 5 years) of percutaneous edge-to-edge mitral repair in the real-world according to regurgitation mechanism: A single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018. doi: 10.1002/ccd.28029.
48. Berardini A, Biagini E, Saia F, Stolfo D, Previtali M, Grigioni F et al. Percutaneous mitral valve repair: The last chance for symptoms improvement in advanced refractory chronic heart failure? *Int J Cardiol* 2017; 228:191–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.241.
49. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG et al. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation* 2013; 128(15):1667–74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001039.
50. Nita N, Scharnbeck D, Schneider L-M, Seeger J, Wöhrle J, Rottbauer W et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after percutaneous therapy for mitral regurgitation with the MitraClip system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96(3):687–97. doi: 10.1002/ccd.28779.

51. Adamo M, Godino C, Giannini C, Scotti A, Liga R, Curello S et al. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(2):196–204. doi: 10.1002/ejhf.1343.
52. Tigges E, Kalbacher D, Thomas C, Appelbaum S, Deuschl F, Schofer N et al. Transcatheter Mitral Valve Repair in Surgical High-Risk Patients: Gender-Specific Acute and Long-Term Outcomes. *Biomed Res Int* 2016; 2016:3934842. doi: 10.1155/2016/3934842.
53. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Immé S et al. Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at 30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85(5):889–97. doi: 10.1002/ccd.25715.
54. Estévez-Loureiro R, Settergren M, Winter R, Jacobsen P, Dall'Ara G, Sondergaard L et al. Effect of gender on results of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip system. *Am J Cardiol* 2015; 116(2):275–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.019.
55. Giordano A, Indolfi C, Baldi C, Ferraro P, Corcione N, Polimeno M et al. Comparison of Men Versus Women Undergoing Transcatheter Mitral Valve Repair With Mitraclip. *Journal of Cardiology and Therapy* 2015; 2(2):285–90. Verfügbar unter: <http://www.ghrnet.org/index.php/jct/article/download/1152/1240>.
56. Dietl A, Stark K, Zimmermann ME, Meisinger C, Schunkert H, Birner C et al. NT-proBNP Predicts Cardiovascular Death in the General Population Independent of Left Ventricular Mass and Function: Insights from a Large Population-Based Study with Long-Term Follow-Up. *PLoS ONE* 2016; 11(10):e0164060. doi: 10.1371/journal.pone.0164060.
57. Yoon J-N, Frangieh AH, Attinger-Toller A, Gruner C, Tanner FC, Taramasso M et al. Changes in serum biomarker profiles after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Cardiol J* 2016; 23(4):384–92. doi: 10.5603/CJ.a2016.0024.
58. van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Al-Amri I, van der Kley F, Schalijs MJ, Ajmone Marsan N et al. Effects of Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip on

Left Ventricular and Atrial Hemodynamic Load and Myocardial Wall Stress. *J Card Fail* 2018; 24(3):137–45. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.12.008.

59. Schau T, Isotani A, Neuss M, Schöpp M, Seifert M, Höpfner C et al. Long-term survival after MitraClip(®) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: A comparison among survivals predicted by heart failure models. *J Cardiol* 2016; 67(3):287–94. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.015.
60. Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, Hölschermann F, Meyhöfer J et al. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(7):786–95. doi: 10.1093/eurjhf/hfs214.
61. Toggweiler S, Zuber M, Sürder D, Biaggi P, Gstrein C, Moccetti T et al. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart* 2014; 1(1):e000056. doi: 10.1136/openhrt-2014-000056.
62. Karaca O, Avci A, Guler GB, Alizade E, Guler E, Gecmen C et al. Tenting area reflects disease severity and prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(3):284–91. doi: 10.1093/eurjhf/hfq208.
63. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Ärzteblatt RD. Fast 185.000 Herzoperationen in Deutschland pro Jahr; 2018 [Stand: 05.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/87651/Fast-185-000-Herzoperationen-in-Deutschland-pro-Jahr>.
64. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(25):2844–54. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.
65. Spieker M, Marpert J, Afzal S, Scheiber D, Bönner F, Horn P et al. Extent and determinants of left ventricular reverse remodeling in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 2021; 34:100804. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34141859/>.

66. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, Bardeleben RS von, Ouarrak T, Butter C et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; 37(8):703–12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv627.
67. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF et al. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair: In-Hospital Results and 1-Year Follow-Up of 628 Patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(9):875–84. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714043150>.
68. Bozdag-Turan I, Paranskaya L, Birkemeyer R, Turan RG, Kische S, Akin I et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: a single-centre experience. *Cardiovasc Ther* 2014; 32(2):66–73. doi: 10.1111/1755-5922.12058.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christoph M. Birner für die freundliche Überlassung des Themas, besonders für die exzellente Anleitung und Betreuung und dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Sehr wertvoll war für mich seine Durchsicht und Beurteilung des Manuskripts.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. Michael Paulus für seine Hilfestellung und wertvolle Unterstützung in allen Fragestellungen, sowie für die Durchsicht der Arbeit.

Ebenso danke ich den Mitgliedern der Arbeitsgruppe RETORT-MR.

Des Weiteren gebührt mein Dank Frau Karolina Müller vom Zentrum für Klinische Studien für ihre Beratung zur statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die stete Unterstützung und Motivation in jeglicher Hinsicht.