

Aus der Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Koaptation der Mitralklappensegel während des
MitraClip® Eingriffs – Relevanz für die Reduktion der
Mitralklappeninsuffizienz**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Horschitz, Sophie Johanna

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Seizer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. V. Steger

Tag der Disputation: 23.09.2021

Inhalt

I.	Einleitung	1
I.1.	Der MitraClip® in der Behandlung der Mitralinsuffizienz	1
I.2.	Anatomie des Herzens	1
I.3.	Physiologie des Herzens.....	3
I.4.	Mitralinsuffizienz	6
I.4.1.	Pathophysiologie und Ätiologie	6
I.4.2.	Symptomatik und Klassifikation.....	8
I.4.3.	Therapiemöglichkeiten	10
I.5.	Arbeitshypothese der Studie	14
II.	Material und Methoden.....	15
II.1.	Patientenkollektiv	15
II.2.	Echokardiographie	15
II.3.	Messungen.....	17
II.4.	Statistische Analyse.....	22
III.	Ergebnisse	23
III.1.	Geometrie der Mitralklappe	25
III.2.	Veränderung der Geometrie durch Clipimplantation.....	32
III.3.	Klinische Folgen der Clipimplantation	41
III.4.	Einflüsse auf die Anzahl der benötigten Clips und die Anzahl der Griffversuche	45
IV.	Diskussion.....	48
V.	Zusammenfassung	53
VI.	Literaturverzeichnis.....	54
VII.	Erklärung zum Eigenanteil.....	57
VIII.	Danksagung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Geöffneter MitraClip® am Führungskatheter. Gut sichtbar sind die Widerhaken der Gripper (©Abbott)	14
Abbildung 2 : Schematische Darstellung des Herzskeletts, Sicht von kranial in Richtung der Kammern. In der Mitralklappe sind die zwei Segel sowie die in der Studie ausgemessenen Durchmesser medio-lateral (Annulus ml) und antero-posterior (Annulus ap) eingezeichnet.	17
Abbildung 3 : Schematische Ansicht der Mitralklappe von oben. Abkürzungen: AML - Anterior mitral leaflet (vorderes Mitralsegel); PML - Posterior mitral leaflet (hinteres Mitralsegel)	18
Abbildung 4 : Abbildung der linken Herzkammer mit der am Ende der Diastole noch geöffneten Mitralklappe in der TEE. Links: Ansicht ml. Rechts: Ansicht ap.	19
Abbildung 5 : Abbildung der linken Herzkammer mit der am Ende der Systole geschlossenen Mitralklappe in der TEE. Links: Ansicht ml. Rechts: Ansicht ap.	19
Abbildung 6 : Schematische Darstellung des linken Herzens in der TEE. Eingezeichnet ist der für die Studie ausgemessene antero-posteriore Durchmesser (Annulus ap). Auch die Länge des vorderen (AML) und hinteren (PML) Mitralsegel werden hier ausgemessen.	20
Abbildung 7 : Schematische Darstellung des linken Herzens in der TEE. Eingezeichnet ist der für die Studie ausgemessene medio-laterale Durchmesser (Annulus ml).....	21
Abbildung 8 : Länge des AML/ vorderen Mitralsegels vor der Intervention: $2,67 \pm 0,5$ cm. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil eingezeichnet; Angabe in cm.....	25
Abbildung 9 : Länge des PML/ hinteren Mitralsegels vor der Intervention: $1,48 \pm 0,35$ cm. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Angabe in cm.....	26
Abbildung 10 : Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene vor der Intervention in cm. Enddiastolisch $3,23 \pm 0,58$ cm; endsystolisch $3,36 \pm 0,54$ cm. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen beiden Größen ($+0,86$; $p < 0,001$). Der Mittelwert der Differenzen von enddiastolischem und endsystolischem antero-posteriorem Durchmesser beträgt $-0,14 \pm 0,3$ cm, der endsystolische antero-posteriore Durchmesser ist also im Schnitt etwas größer. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm.....	27
Abbildung 11 : Größe des Durchmessers in der medio-lateralen Ebene vor der Intervention in cm. Enddiastolisch $3,25 \pm 0,59$ cm; endsystolisch $3,42 \pm 0,61$ cm. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen beiden Größen ($+0,84$; $p < 0,001$). Der Mittelwert der Differenzen von enddiastolischem und endsystolischem medio-lateralem Durchmesser beträgt $-0,17 \pm 0,35$ cm, der endsystolische medio-laterale Durchmesser ist also im Schnitt etwas größer. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm.....	28
Abbildung 12 : Korrelation zwischen der Länge des AML/ vorderen Mitralsegels und dem enddiastolischen Durchmesser in der antero-posterioren Ebene, jeweils vor dem Eingriff und in cm gemessen. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r = +0,363$; $p < 0,001$)	29
Abbildung 13 : Korrelation zwischen der Länge des AML/ vorderen Mitralsegels und dem enddiastolischen Durchmesser in der medio-lateralen Ebene, jeweils vor dem Eingriff und in cm gemessen. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r = +0,189$; $p = 0,045$)	30
Abbildung 14 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation des 1. Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Vor Clip-Implantation ($3,23 \pm 0,58$ cm), nach Clip 1 ($3,14 \pm 0,55$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,09 \pm 0,4$ cm; $p < 0,001$).	33
Abbildung 15 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 1 ($3,18 \pm 0,55$ cm), nach Clip 2 ($3,08 \pm 0,6$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,1 \pm 0,38$ cm; $p = 0,03$).	34
Abbildung 16 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie	

Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 2 ($3,35 \pm 0,68$ cm), nach Clip 3 ($3,19 \pm 0,63$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,17 \pm 0,5$ cm; $p=0,09$).	35
Abbildung 17 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 3 ($3,01 \pm 0,2$ cm), nach Clip 4 ($2,92 \pm 0,27$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,09 \pm 0,36$; $p=0,7$)	35
Abbildung 18 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Vor Clip-Implantation ($3,37 \pm 0,54$ cm), nach Clip 1 ($3,24 \pm 0,54$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,13 \pm 0,4$ cm; $p<0,001$).....	36
Abbildung 19 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 1 ($3,28 \pm 0,54$ cm), nach Clip 2 ($3,14 \pm 0,59$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,13 \pm 0,38$ cm; $p<0,001$).	36
Abbildung 20 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 2 ($3,37 \pm 0,67$ cm), nach Clip 3 ($3,29 \pm 0,64$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,07 \pm 0,4$ cm; $p=0,336$).	37
Abbildung 21 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 3 ($3,3 \pm 0,17$ cm), nach Clip 4 ($3,07 \pm 0,28$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,23 \pm 0,13$ cm; $p=0,093$).	37
Abbildung 22 : Annulus antero-posterior enddiastolisch in cm, Vergleich der Größen vor Clipimplantation, nach Clip 1 und nach Clip 2.....	38
Abbildung 23 : Annulus antero-posterior enddiastolisch in cm, Vergleich der Größen vor Clipimplantation, nach Clip 1, nach Clip 2 und nach Clip 3.....	38
Abbildung 24 : Korrelation zwischen der Länge des AML und dem Grad der MI beim Follow-up-Termin. Größenangaben in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,177$; $p=0,013$)	42
Abbildung 25 : Korrelation zwischen der Größe des Annulus ap enddiastolisch vor dem Eingriff und dem Grad der MI beim Follow-up-Termin. Größenangaben in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,187$; $p=0,009$).....	43
Abbildung 26 : Korrelation zwischen der Länge des AML vor dem Eingriff und der Anzahl der benötigten Griffversuche beim ersten Clip. Längenangabe in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,136$; $p=0,047$).....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Baseline Charakteristika. Variablen angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Abkürzungen: NYHA – New York Heart Association; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (vor Clipimplantation, gemessen in TTE); LVF – linksventrikuläre Funktion; KHK – Koronare Herzkrankheit; Risiko Herzinfarkt – nach EuroSCORE II errechnete Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts in den letzten 90 Tagen	23
Tabelle 2 : Funktionelle Folgen der Clipimplantation. Variablen angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; in Klammern Anzahl der Patienten n. Messzeitpunkte: pre – vor Eingriff; post – unmittelbar nach Eingriff; follow-up – ca. sechs Monate nach Eingriff. Abkürzungen: NYHA – New York Heart Association; MI – Mitralinsuffizienz	41
Tabelle 3 : Anzahl der implantierten Clips, Unterscheidung nach Pathogenese. Angaben: Anzahl der Patienten, die 0/1/2/3/4 Clips bekamen; numerisch und in Prozent von der Gesamtzahl der Patienten.....	45

Abkürzungsverzeichnis

DALY	Disability/disease-adjusted life years
MI	Mitralinsuffizienz
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
AML	Anterior Mitral Leaflet, Anteriores Segel der Mitralklappe
PML	Posterior Mitral Leaflet, Posteriores Segel der Mitralklappe
SV	Schlagvolumen
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESV	Endsystolisches Volumen
HZV	Herzzeitvolumen
NYHA	New York Heart Association
BNP	Brain Natriuretic Peptide
TTE	Echokardiographie
Kardio-MRT	Magnetresonanztomographie des Herzens
ESC	European Society of Cardiology
PMVR	Percutaneous Mitral Valve Repair
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
ml	Medio-lateral (bzgl. Durchmesser des Annulus)
ap	Anterior-posterior (bzgl. Durchmesser des Annulus)
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement
FMR	Functional Mitral Regurgitation, Funktionelle Mitralinsuffizienz
DMR	Degenerative Mitral Regurgitation, Degenerative Mitralinsuffizienz

I. Einleitung

I.1. Der MitraClip® in der Behandlung der Mitralinsuffizienz

Herz-Kreislauf-Erkrankungen machen nicht nur einen großen Teil der Erkrankungen des älteren Menschen aus. Sie gehen häufig mit schweren Einschränkungen des Alltagslebens einher und werden daher bei Männern als häufigste, bei Frauen als zweithäufigste Ursache für krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Alltagslebens (disability/disease-adjusted life years bzw. DALY) angesehen (vgl. Plass 2014, S. 634). Zudem sollen sie für bis zu 40% aller Sterbefälle mitverantwortlich sein (Robert-Koch-Institut 2013).

Daher ist es wichtig, dass Therapien für Patienten, die unter diesen Erkrankungen leiden, stets untersucht und weiterentwickelt werden.

So hat sich in den letzten Jahren auch für die Mitralinsuffizienz ein neues Therapieverfahren in Deutschland etabliert: die interventionelle kathetergestützte Implantation des MitraClips®, der durch das Zusammenhalten der Mitralsegel die Regurgitation von Blut verhindern soll. Da jeder Eingriff gewisse Risiken für die Patienten birgt, die es gegenüber dem Nutzen für den Patienten abzuwägen gilt, ist es wichtig, jedes neue Verfahren eingehend zu prüfen. Die Frage, ob der MitraClip® die Problematik von Patienten mit Mitralinsuffizienz (MI) signifikant verbessern kann, soll Gegenstand der folgenden Arbeit sein. Untersucht wird dies anhand von in der Transoesophagealen Echokardiographie (TEE) ausgemessenen Parametern der Mitralklappe.

I.2. Anatomie des Herzens

Das Herz als zentrales Organ des Blutkreislaufs ist ein kegelförmiges muskuläres Hohlorgan, das in vier Innenräume unterteilt ist: in den rechten und linken Vorhof (Atrium) und die rechte und linke Kammer (Ventrikel).

Die Vorhöfe sind voneinander durch das Vorhofseptum (Septum interatriale cordis) getrennt, während zwischen den beiden Kammern das Kammerseptum (Septum interventriculare cordis) liegt.

In der horizontalen Ebene werden die Vorhöfe von den Kammern durch Atrioventricularklappen, auch als Segelklappen bezeichnet, getrennt.

Während der Herzaktion gelangt das Blut aus dem Körperkreislauf durch die Vena cava superior und Vena cava inferior in den rechten Vorhof. Von dort gelangt es durch die oben beschriebene Segelklappe, die hier aus drei Segeln (Cuspes) besteht und auch Trikuspidalklappe (Valva tricuspidalis) genannt wird, in die rechte Kammer. Durch eine Taschenklappe, die Pulmonalklappe, wird das Blut anschließend in die Lungenarterie (Arteria pulmonalis) gepumpt.

Den linken Vorhof erreicht das Blut durch die vier Lungenvenen. Von hier aus passiert es die nächste Segelklappe, hier Mitralklappe (Valva mitralis) genannt und aus nur zwei Segeln bestehend. So gelangt das Blut in die linke Kammer. Von dort fließt das Blut schließlich wieder durch eine Taschenklappe, hier die Aortenklappe, in die Aorta.

Somit versorgt das rechte Herz den Lungenkreislauf, während parallel dazu das linke Herz den Körperkreislauf versorgt.

Die vier erwähnten Herzklappen sind allesamt im sogenannten Herzskelett verankert, das die Muskulatur der Vorhöfe von der der Kammern trennt.

Die beiden Segelklappen sind dabei jeweils von einem bindegewebigem Ring umgeben, dem Anulus fibrosus dexter um die Trikuspidalklappe und dem Anulus fibrosus sinister um die Mitralklappe.

Die Mitralklappe, um die es in der folgenden Arbeit vornehmlich gehen wird, besteht wie erwähnt aus zwei Segeln. Das Cuspis anterior oder anterior mitral leaflet (AML) liegt vorne und etwas medial zum hinteren Cuspis posterior / posterior mitral leaflet (PML).

Auf der zur Kammer hin liegenden Seite setzen an den Enden der Segel dünne Sehnenfäden (Chordae tendinae) an, die an den Papillarmuskeln befestigt sind. Diese sind ihrerseits wiederum mit der Innenwand der Kammern verwachsen.

I.3. Physiologie des Herzens

Der oben beschriebene Weg des Blutes durch das Herz und die dadurch bewirkte Blutversorgung des gesamten Körpers funktioniert mithilfe der rhythmischen Kontraktion des Herzens und der Öffnung und Schließung der Herzklappen.

Während der Diastole entspannt sich das Herz zunächst. Die Segelklappen öffnen sich, die Taschenklappen sind geschlossen und das Blut kann aus den gefüllten Vorhöfen in die Kammern gelangen.

In der darauffolgenden Systole spannt sich das Herz an. Es werden die Segelklappen wieder geschlossen und stattdessen die Taschenklappen geöffnet, so dass das Blut durch die kräftige Anspannung der Muskulatur der Herzkammern in die Arterien gepumpt werden kann. Dabei verhindern die oben beschriebenen Papillarmuskeln durch ihre Kontraktion ein Zurückschlagen der Segelklappe in den Vorhof. So wird gewährleistet, dass das Blut nicht zurückfließt.

Der Mensch hat abhängig von Körpergröße und -gewicht ungefähr 4-6l Blutvolumen. Dieses wird viele Male am Tag durch den ganzen Körper gepumpt. Das Volumen, das sich am Ende der Diastole in der Kammer befindet, also das enddiastolische Volumen (EDV), beträgt ungefähr 120ml. Pro Herzschlag wird beim gesunden Herzen in Ruhe ein Volumen von ca. 80ml in das Gefäßsystem gepumpt (Schlagvolumen, SV). Die sogenannte Ejektionsfraktion (EF), definiert als der Anteil des Schlagvolumens am EDV ($EF = SV/EDV$), beträgt, wenn man mit den oben genannten mittleren Normwerten rechnet, ungefähr 0,67 (80ml/120ml). Zurück in der Kammer verbleibt das endsystolische Volumen (ESV), ca. 40ml. Das Volumen, das auf diese Weise in einer bestimmten Zeit vom Herzen gefördert wird, nennt sich Herzzeitvolumen (HZV). Es errechnet sich aus dem Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz. In Ruhe gilt so in etwa $0,08l \cdot 70 \text{min}^{-1} \approx 5,6l/\text{min}$.

Um die Arbeit des Herzens und später auch Pathologien und ihre Symptome vollständig zu verstehen, muss man sich mit den physikalischen Gesetzen bezüglich der Füllmenge (Ventrikelvolumen) und der bei der Kontraktion aufgewendeten Kraft (Ventrikeldruck) vertraut machen.

Hier sollte man zunächst die Laplace-Beziehung zwischen transmuralen Druck P_{tm} , Wandspannung T und Innenradius r kennen. Die zugehörige Formel $P_{tm} = T/r$ zeigt, dass der transmurale Druck, sprich die Druckdifferenz zwischen dem Inneren und Äußeren des Hohlkörpers, steigt, wenn die Wandspannung steigt oder der Radius sinkt.

Da es funktionell einen Unterschied macht, ob die Wand des Hohlkörpers, in unserem Fall die des Herzens, dick oder dünn ist – eine dicke Wand kann höheren Drücken besser standhalten als eine dünne –, gibt es eine weitere Formel. In dieser wird die Wandspannung T durch die Dicke der Wand w und die Spannung S genauer definiert: $P_{tm} = (S \cdot w)/r$. Also steigt der Druck im Herzen mit steigender Spannung, steigender Wanddicke und sinkendem Radius.

Diese Beziehung erklärt auch die Öffnung und Schließung der Klappen während des Herzzyklus (im Folgenden nur bezogen auf das linke Herz): zu Beginn der Systole sind alle Klappen geschlossen und das Herz spannt sich an. Da hierdurch der Ventrikel und damit auch der Innenradius kleiner werden, steigt der Druck im Ventrikel (isovolumetrische Anspannungsphase). Übersteigt er den diastolischen Druck in der Aorta, öffnet sich die Aortenklappe und das Blut wird ausgeworfen (Austreibungsphase). Zunächst erhöht sich der Druck in der Kammer dadurch noch weiter (systolischer Blutdruckwert), da die Wanddicke durch die Verkleinerung des Herzens zunimmt (auxotonische Austreibungsphase). Jedoch führt der Volumenauswurf wieder zu einer Senkung des Drucks unter den Aortendruck und die Aortenklappe schließt wieder.

Das Herz entspannt sich nun nach der Kontraktion (Diastole), die Kammer wird größer, die Wanddicke nimmt wieder ab und der Druck sinkt folglich so weit, dass er unter dem Druck im Vorhof liegt (isovolumetrische Entspannungsphase) und sich die Mitralklappe öffnet. So kann die Kammer wieder mit Blut gefüllt werden (Füllungsphase), bis der steigende Druck im Ventrikel die Segelklappe wieder schließen lässt.

All diese Vorgänge, insbesondere die Kontraktion des Kammermyokards, kosten das Herz Kraft. Man spricht von Herzarbeit. Diese kann durch das Druck-Volumen-Diagramm bestimmt werden. Auf dieses soll hier jedoch nicht ausführlicher eingegangen werden.

Je nach dem, mit welcher Blutmenge das Herz gefüllt ist und wie die Druckverhältnisse und die Dehnung der Herzwand sind, kann das Herz autonom das Schlagvolumen verändern, was zu einer Änderung der Herzarbeit führt. Der dahinterstehende Mechanismus ist sehr komplex und wird Frank-Starling-Mechanismus genannt. In Kürze kann man die Veränderungen folgendermaßen beschreiben:

Steigt das EDV an (solche Veränderungen werden physiologisch zum Beispiel durch Wechseln der Körperlage oder durch die Druckänderung im Brustkorb bei der Atmung verursacht), werden die Herzmuskelfasern vermehrt gedehnt – man spricht von einer erhöhten Vorlast. Damit sich kein Blut zurückstaut, erhöht das Herz das Schlagvolumen – meist ist das ESV in Folge dennoch leicht vergrößert. Hiermit steigt auch die Herzarbeit.

Ist der diastolische Aortendruck erhöht – man spricht von einer erhöhten Nachlast – kann sich die Aortenklappe wie oben erklärt erst später, nämlich sobald der Druck in der Kammer diesen Druck überschritten hat, öffnen. Das Schlagvolumen ist durch die verkürzte Auswurfphase zunächst verkleinert und das ESV folglich größer als zuvor. Füllt sich nun das Herz in der Diastole mit der gleichen Menge Blut wie zuvor, ist auch das EDV vergrößert. Somit beginnt die Anspannungsphase bereits mit einem höheren Druck in der Kammer, die Aortenklappe öffnet sich früher und es kann in der folgenden Austreibungsphase wieder ein größeres Schlagvolumen erreicht werden. Das Herz kann also den Körper trotz des erhöhten Blutdrucks wieder mit ausreichend Blut versorgen, doch auch hier vergrößert sich die Herzarbeit.

I.4. Mitralinsuffizienz

Kann die Verbindung zwischen dem linken Vorhof und der linken Herzkammer während der Systole durch den Schluss der Mitralklappe nicht komplett unterbrochen werden, fließt durch die Kontraktion des Kammermyokards ein Teil des Blutes von der Kammer zurück in den Vorhof, da dort der Druck gegenüber der Aorta niedriger ist. Man spricht von einer Mitralinsuffizienz. Sie ist mit einer Inzidenz von 2% jährlich das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium des Erwachsenen im europäischen und nordamerikanischen Raum hinter der Aortensenose (vgl. Herold (Hrsg.) 2017, S. 172).

I.4.1. Pathophysiologie und Ätiologie

Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einer MI führen können. Die Veränderungen können die Segel selbst, den Anulus fibrosus sinister, die Chordae tendinae oder die Papillarmuskeln betreffen.

Grundsätzlich unterscheidet man dabei zwischen degenerativen (primären) und funktionellen (sekundären) Mitralinsuffizienzen.

Bei der häufiger auftretenden degenerativen MI sind einzelne der oben aufgezählten Strukturen degenerativ verändert.

Der Anulus fibrosus ist bei älteren Patienten häufig verkalkt und dadurch weniger flexibel.

Die Chordae tendinae sind vor allem betroffen, wenn sie beispielsweise durch eine Ischämie oder ein Thoraxtrauma abreißen oder sich verlängern. Auch idiopathisch ist dies möglich.

Die Klappensegel sind häufig im Zuge von anderen, u.a. syndromatischen Erkrankungen verändert. Hier ist vor allem das Ehlers-Danlos-Syndrom und das Marfan-Syndrom (beides Bindegewebsstörungen) und der M. Barlow (degenerativ bedingter Mitralklappenprolaps in den Vorhof mit Verdickung der Segel) zu nennen.

Zu einer funktionellen MI kann es kommen, wenn die Papillarmuskeln, zum Beispiel ischämisch bedingt, das Durchschlagen der Klappe in den Vorhof während der Systole nicht mehr verhindern können. Dabei spricht man von einem funktionellen Mitralklappenprolaps.

Des Weiteren kann der linke Anulus als Folge eines dilatierten linken Ventrikels bei Linksherzinsuffizienz vergrößert sein. Durch das so entstehende Missverhältnis zwischen Kammer-, Anulus- und Klappengröße reicht die Länge der Klappen-segel nicht aus, um die Öffnung komplett zu verschließen.

Die unvollständige Schließung der Mitralklappe während der Systole hat zwei wichtige Folgen.

Zum einen wird ein Teil des Blutes vom Ventrikel zurück in den Vorhof gepumpt, der dadurch eine starke Volumenbelastung während der Systole erfährt. Von hier kann es weiter durch die Lungenvenen in den kleinen Kreislauf gelangen und sich dort stauen. Man spricht vom Rückwärtsversagen des linken Herzens. Daraus resultiert ein erhöhter Druck in den Lungengefäßen (pulmonale Hypertonie), also eine erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels. Dieser muss daraufhin wie oben erklärt vermehrt Kraft aufwenden, um das Blut gegen diesen Druck auszuwerfen. So kommt es in der Folge zu einer Hypertrophie des rechten Kammermyokards und einer Rechtsherzinsuffizienz mit resultierendem Blutstau und damit einem erhöhten Venendruck im Körperkreislauf.

Zum anderen muss der linke Ventrikel das Auswurfvolumen aufrechterhalten, damit der Körper adäquat mit Sauerstoff versorgt werden kann. Dies funktioniert jedoch nicht, wenn der Volumenverlust in Richtung Vorhof stark das EDV einschränkt: man spricht vom Vorwärtsversagen des linken Herzens.

Durch den wechselnden Blutfluss in beide Richtungen (Pendelvolumen) kommt es zu einer Volumenbelastung von Kammer und Vorhof des linken Herzens und schließlich zur Verdickung des Kammermyokards und einer exzentrischen Dilatation beider Herzhöhlen.

Bestehen diese Umstände länger, kann ab einem bestimmten Zeitpunkt das verdickte und vermehrt arbeitende Myokard nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden und das Herz kann die hohe Herzarbeit immer schlechter gewährleisten. Hier fängt der Patient häufig an, Symptome der Dekompensation zu spüren.

I.4.2. Symptomatik und Klassifikation

Die Symptomatik ist je nach Schwere der Mitralinsuffizienz unterschiedlich.

Bei einer leichten MI ist es möglich, dass der Patient noch keine Symptome spürt. Zu den Symptomen, die dann bei schwereren Insuffizienzen auftreten, gehört unter anderem die Dyspnoe – vor allem bei Belastung –, die aus der pulmonalen Hypertonie durch das Rückwärtsversagen des Herzens resultiert, ebenso wie der nächtliche (mitunter blutige) Husten (Asthma cardiale), in dessen Sputum sich Herzfehlerzellen finden können. Dies sind Makrophagen der Lunge, die Erythrozyten, welche durch den hohen Druck in den Lungengefäßen in die Lunge übergetreten sind, phagozytiert haben.

Folge des Vorwärtsversagens, also wenn der linke Ventrikel das Herzminutenvolumen nicht mehr aufrechterhalten kann, ist die häufig vom Patienten als erstes bemerkte Leistungsminderung. Klinisch fallen Zyanosen auf.

Der Blutstau durch die Rechtsherzinsuffizienz ist insbesondere an den Jugularvenen am Hals sichtbar, die auch bei aufrechter Körperhaltung sehr prominent sein können. Staut sich das Blut in Organe wie die Leber und die Niere zurück, können diese nicht mehr adäquat arbeiten und entsprechende Beschwerden auftreten. Zudem haben die Patienten häufig Ödeme in den Beinen.

In einigen Fällen kommt es zu einer plötzlichen Dekompensation, also einer schlagartigen Verschlimmerung der Symptome. Auslöser dafür kann beispielsweise ein Vorhofflimmern sein. Dieser lebensbedrohliche Zustand geht mit einem Lungenödem oder kardiogenem Schock einher.

Auf die Schwere der Symptomatik wirkt sich auch die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Insuffizienz aus. So hat der Körper bei einer langsam fortschreitenden, chronischen Mitralinsuffizienz mehr Zeit, den umgekehrten Blutfluss und das verkleinerte Schlagvolumen durch Dilatation zu kompensieren und der Patient kann asymptomatisch sein. Nach längerem Bestehen der Krankheit kommt es durch die dauerhaft erhöhte Herzarbeit und die damit einhergehenden strukturellen Veränderungen am Herzen zum Überschreiten des sogenannten kritischen Herzgewichts von 500g. Die Koronararterien können bei einer solchen Größe des Herzens das Myokard nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff

versorgen und die Myokardkontraktilität nimmt ab. Dies bewirkt das Auftreten der oben genannten Symptome, die sich häufig rasch verschlechtern.

Bei einer akuten Mitralinsuffizienz, die sich zum Beispiel nach einer bakteriellen Endokarditis oder bei einem Herzinfarkt innerhalb weniger Stunden entwickeln kann, hat der Körper keine Chance, die Kompensationsmechanismen ausreichend anzuwenden. So staut sich relativ schnell das Blut in den Lungenkreislauf zurück und es kommt zu starker respiratorischer Symptomatik oder der oben erwähnten Komplikation des kardiogenen Schocks.

Die Stärke der Beschwerden ist ausschlaggebend für die Klassifikation der Herzinsuffizienz in NYHA-Stadien (nach der New York Heart Association): Im Stadium I ist der Patient noch beschwerdefrei und kann sich normal belasten. Hat er unter starker körperlicher Belastung Beschwerden, spricht man vom Stadium II. Beginnen die Beschwerden bereits bei leichter Belastung (ca. eine Etage Treppensteigen), ist er im Stadium III. Im Stadium IV klagt der Patient bereits in Ruhe oder bei Tätigkeiten wie Sprechen über Beschwerden.

Auch die Höhe des Laborparameters BNP, ein Peptid, das im rechten Vorhof des Herzens gebildet wird, kann Auskunft über das Risiko einer bestehenden HI geben.

Weiterhin essentiell zur Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade sind die Transthorakale Echokardiographie (TTE) und die TEE. Dabei können die Segel beurteilt, Ventrikelgrößen ausgemessen oder mit dem Farbdoppler unter anderem das rückfließende Blutvolumen bestimmt werden.

Zusätzliche Hilfe zur Beurteilung der Klappenfunktion leistet die Magnetresonanztomographie des Herzens (Kardio-MRT).

Doch auch invasive Verfahren kommen in der Beurteilung der Schwere der MI zum Einsatz. Die European Society of Cardiology (ESC) nennt hier die Koronarangiographie und die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Beide sollen vornehmlich angewandt werden, wenn die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden nicht ausreichende Informationen lieferten oder deren Ergebnisse nicht mit der klinischen Präsentation des Patienten zusammenpassen zu scheinen. Des weiteren

können durch diese Verfahren vor einer geplanten Klappenoperation oder -intervention zusätzliche Informationen zum Zustand des Herzens und der Koronarien gewonnen werden, sodass man gegebenenfalls weitere Pathologien direkt mit versorgen kann.

I.4.3. Therapiemöglichkeiten

Die Einteilung in klinische Stadien und der in der Echokardiographie festgestellte Schweregrad der MI ist vor allem relevant für die Entscheidung, welche der Therapiemöglichkeiten für den Patienten in Frage kommen.

I.4.3.1. Medikamentös

Insbesondere bei leichter MI ist es noch möglich, den Patienten medikamentös zu behandeln. Dies dient der Symptomkontrolle und der Stabilisierung des Kreislaufs.

Schon im I. NYHA-Stadium kann man dabei mit ACE-Hemmern oder bei Unverträglichkeit alternativ mit Sartanen behandeln. Vorteil der ACE-Hemmer ist dabei, dass sie die Umbauvorgänge am Herzen bremsen können. Auch beta-Blocker werden insbesondere bei Hypertonie und nach Myokardinfarkt begleitend eingesetzt. Diuretika können zusätzlich für eine Minderung der Vorlast und damit für eine Volumenentlastung des Herzens sorgen.

Im höheren Stadium werden zu den genannten Medikamenten häufig Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten als kaliumsparende Diuretika hinzugefügt.

Zur besseren Symptomkontrolle in höheren NYHA-Stadien ist additiv zum Beispiel intravenöses Eisen geeignet. Dieses kann unabhängig von der Tatsache, ob eine Anämie besteht, die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität des Patienten wieder erhöhen.

Wichtig ist für eine optimale medikamentöse Therapie die Kombination und ausreichende Dosis der verschiedenen Medikamente nach Leitlinien, Beachtung von Kontraindikationen und die kontinuierliche Beobachtung von Nebenwirkungen (u.a. Nierenfunktion), damit früh genug auf andere Medikamente gewechselt werden kann.

I.4.3.2. Chirurgisch

Reicht eine medikamentöse Behandlung nicht aus, sei es, weil die Symptomatik zu stark ist oder weil Funktionsparameter wie die Ejektionsfraktion erniedrigt sind und auf eine beginnende Dekompensation hinweisen, gibt es die Möglichkeit der Klappenchirurgie.

Es gibt zwei Arten der Mitralklappenchirurgie: einerseits ist hier die Rekonstruktion zu nennen, bei der die Klappe und gegebenenfalls der Anulus aus den vorhandenen Strukturen rekonstruiert wird. Da hier weniger Fremdmaterial in den Körper eingebracht wird und durch den Erhalt des Halteapparats die Interaktion zwischen Ventrikel und Klappe nicht gestört wird, wird diese Operationsmethode gerne der anderen Methode, dem Mitralklappenersatz, vorgezogen. Hierbei wird die komplette Klappe durch eine mechanische oder biologische Prothese ersetzt. Anschließend ist eine medikamentöse orale Antikoagulation erforderlich.

Der Zugang zum Herzen wird konventionell durch eine Eröffnung des Sternums gewährleistet, eine andere Möglichkeit bietet ein kleinerer Schnitt seitlich an der Brustwand mit zusätzlicher Unterstützung durch einen venösen Zugang in der Leiste. Die Eingriffe finden immer unter Vollnarkose und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine statt.

Bei einer sekundären MI wird nicht immer sofort operiert, da es häufig wichtig ist, zunächst die Grunderkrankung unter Kontrolle zu bekommen.

I.4.3.3. Interventionell

In den frühen 2000er Jahren wurden nach und nach auch (vgl. Feldman/ Cilingiroglu 2011, S. 529) Möglichkeiten der perkutanen interventionellen Kathethertherapie bzw. Percutaneous mitral valve repair (PMVR) etabliert. Hier kann der Eingriff ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unternommen werden. Daher eignet sich dieses Verfahren besonders gut für Patienten, die eine schwere symptomatische MI haben, aber für solch eine große Operation aufgrund ihrer Nebenerkrankungen bzw. eines eingeschränkten Allgemeinzustandes nicht geeignet sind (vgl. Mirabel et al. 2007, S. 1360). Darüber hinaus wurden in Studien, in denen Patienten statt der üblichen beatmungspflichtigen Allgemeinanästhesie nur sediert wurden, bereits gute Ergebnisse erzielt: nicht nur die Applikation von Medikamenten wie Propofol und Noradrenalin, sondern auch die Eingriffsdauer

und die Notwendigkeit von postinterventionellen Aufenthalten auf der Intensive Care Unit konnten signifikant gesenkt werden. Gleichzeitig veränderte sich das Auftreten von Komplikationen nicht signifikant (vgl. Patzelt et al. 2017, S. 4-7). Zwar wird nach heutigen Standards im klinischen Alltag noch die Allgemeinanästhesie eingesetzt, doch mit einer Etablierung der Sedierung als Anästhesieverfahren könnte der PMVR in Zukunft noch risikoärmer und dementsprechend für Patienten mit entsprechendem Allgemeinzustand noch vorteilhafter gegenüber der konventionellen Klappenchirurgie werden.

Gleichwohl gibt es jedoch auch für den PMVR einige Kontraindikationen, die es zu beachten gilt. Diese sind aktive Endokarditis mit Beteiligung der Mitralklappe, rheumatische Ursache der Klappendegeneration und der Verdacht auf venöse Thrombosen, die ins Herz gelangen könnten (vgl. Abbott Vascular 2019).

Heute sind bereits mehrere Verfahren des PMVR bekannt: darunter zum Beispiel das Mitralign®-System, das Carillon Mitral Contour System®, das Cardioband® und Accucinch® bei denen jeweils der Annulus gerafft und dadurch verkleinert wird (vgl. Mandinov 2010, S. 63; Schofer et al. 2009, S. 326; Ferker/Kuck 2016, S. 1; Patzelt et al. 2018, S. 1, Feldman/Cilingiroglu 2011, S. 530). Ein Katheter wird dabei je nach Verfahren über die Femoral- oder Jugularvene in die linke Kammer oder den Koronarsinus vorgeschoben, um dort das jeweilige Material zur Raffung anzubringen (vgl. ebd.).

Unter den heute bekannten Verfahren wird jedoch der MitraClip® am häufigsten verwendet (vgl. Patzelt et al. 2018, S. 1).

I.4.3.4. MitraClip®

Das MitraClip®-System der Firma Abbott Vascular wurde in Europa erstmals 2008 (vgl. Wunderlich/Siegel 2013, S. 935) eingeführt. Dem System zugrunde liegt dabei eine von Ottavio Alfieri bereits 1991 eingeführte Technik (vgl. ebd.; De Bonis/Alfieri 2010, S. 7), bei der die zwei freien Enden der Segel zusammengeführt werden (Edge-to-edge-Verfahren), sodass anstatt einer hinterher zwei kleinere Öffnungen bestehen (Double-orifice) (vgl. De Bonis/Alfieri 2010, S. 7). Bei

Einführung des Verfahrens wurden die Segelenden noch unter Kardioplegie zusammengenäht (vgl. Alfieri 2001, S. 675). Die Weiterentwicklung der Technik brachte dann den MitraClip® hervor: da dieser die Segel einklemmt und festhält, muss nicht mehr genäht werden und es ist möglich, das Verfahren minimalinvasiv durchzuführen (vgl. ebd.)

Heute wird dabei ein Führungskatheter durch die Iliacalgefäße in der Leiste eingeführt und unter Durchleuchtung vorgeschoben bis in den rechten Vorhof. Von dort aus wird der Führungsdraht durch das Septum interatriale gestochen und gelangt so in den linken Vorhof. Anschließend wird der MitraClip® durch den Katheter bis zum Herz geführt und kann dann über der Mitralklappe derart ausgerichtet werden, dass er sich über dem Ort der größten Insuffizienz befindet. Der ganze Vorgang wird von außen über Knöpfe am Handstück des Katheters gesteuert und zeitgleich über die TEE beobachtet.

Schließlich wird der MitraClip® durch die Öffnung der Mitralklappe hindurch in die Kammer geschoben, wobei die Arme des Clips geöffnet sind. Nun wird versucht, mit den Armen die beiden Mitralsegelenden zu fassen. Gelingt dies, können die sogenannten Gripper des Clips, die mit Widerhaken besetzt sind, manuell mit den Armen zusammengeführt werden, sodass die Segel im geschlossenen Clip eingeklemmt sind.

Bei ausgedehnter MI können auf dieselbe Art mehrere Clips implantiert werden.

Unter TEE und TTE wird die Lage des Clips geprüft. Ist diese korrekt, kann der Katheter und das TEE-Gerät wieder zurückgezogen werden und der Eingriff ist beendet.

Während des Eingriffs werden medikamentöse Antikoagulantien verabreicht (vgl. Abbott Vascular 2019).

Hinterher erhält der Patient einige Monate ASS/Clopidogrel zur Plättchenhemmung.



Abbildung 1 : Geöffneter MitraClip® am Führungskatheter. Gut sichtbar sind die Widerhaken der Gripper (©Abbott)

I.5.Arbeitshypothese der Studie

Durch Einbringen eines MitraClips®, der die beiden Segel der Mitralklappe miteinander verbindet, verändert sich die Geometrie der Klappenöffnung: Wo vorher eine Öffnung war, befinden sich nun zwei Öffnungen, durch die das Blut strömen kann. Doch auch die Längen der Segel sind nach dem Eingriff verändert: Da die Segelenden zu einem kleinen Teil im Clip festgehalten werden, ist der verbleibende Teil der Segel folglich kürzer als vorher. In der Studie soll nachgewiesen werden, dass die Implantation eines Clips durch die beiden oben beschriebenen Phänomene zu einer Verringerung der Mitralklappendilatation und in der Folge zu einer klinischen Verbesserung beim Patienten führt. Insbesondere soll die Annahme, dass das Ausmaß der Verkürzung der Segel – bedingt durch die Griffgenauigkeit – entscheidenden Einfluss auf die Verringerung des Klappendurchmessers und Reduktion der Mitralinsuffizienz hat, geprüft werden. Die Länge der Segel vor dem Eingriff und der Einfluss der Segelverkürzung bereits beim ersten Clip wird ebenfalls als einflussreich auf die Anzahl der letztendlich benötigten Clips betrachtet und soll im Folgenden untersucht werden.

II. Material und Methoden

II.1. Patientenkollektiv

Von April 2016 bis Juni 2017 wurden in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) Patienten mit schwerer symptomatischer MI mit einem oder mehreren MitraClips® behandelt. Dabei entschied jeweils ein interdisziplinäres Ärzteteam aus Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten zugunsten dieses Verfahrens. Die Entscheidungsfindung richtete sich unter anderem nach der Punktzahl des Patienten im EuroSCORE. Hier fließen das Alter und Geschlecht des Patienten, Vorerkrankungen, sein Allgemeinzustand, Funktionsparameter des Herzens und Details über das Operationsverfahren mit ein. Zusätzlich wurden in der Herzkonferenz Ergebnisse der Koronarangiographien, TEE und TTE sowie anatomische Verhältnisse des Patienten berücksichtigt. So befanden sich am Ende unter den 339 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, 118 Frauen; das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs betrug $76,5 \pm 9,04$ Jahre.

Nach durchschnittlich ungefähr 8 Monaten ($289,5 \pm 145,2$ Tage) wurden die Patienten ein weiteres Mal zu einer Follow-up-Untersuchung eingeladen. Dabei konnte für 213 von 289 Patienten der Grad der Mitralinsuffizienz erneut bestimmt werden. Der 6-Minuten-Gehtest konnte am gleichen Termin mit 159 von 169 Patienten, die ihn bereits vor dem Eingriff durchgeführt hatten, zum Vergleich erhoben werden.

Die Patienten wurden über Hintergründe und Bedingungen der Studie informiert und stimmten ihrer Teilnahme schriftlich zu. Zugelassen wurde die Studie durch die Ethikkommission (260/215R).

II.2. Echokardiographie

Um die benötigten Werte für die vorliegende Studie messen zu können, bediente man sich der (bewegten) Bilder, die während der Intervention mithilfe der TEE aufgenommen wurden.

Das Echokardiographiegerät, das im UKT Verwendung findet, ist das Modell CX 50 oder iE33 von der Firma Philips (Philips Health Care, Hamburg)

Sobald der Patient die Allgemeinanästhesie oder Sedierung erhalten hat, wird das Endoskop in die Speiseröhre vorgeschoben. Das darin eingebaute Ultraschallgerät liegt somit sehr nah am linken Vorhof und kann optimale Bilder vom Herzen unmittelbar auf den außen bestehenden Bildschirm senden, sodass die Intervention gut überwacht werden kann. Um die Lage des Clips im Vorhof vollständig beurteilen zu können, kann der Schallkopf simultan in zwei zueinander orthogonal stehenden Ebenen eingesetzt werden (X-plane). Dabei zeigt das Bild des um 50 bis 70° gekippten Schallkopfs die medio-laterale (ml) Sicht des Anulus fibrosus. Auf diesem Bild sind die Ansätze des posterioren Segels und ein Teil des anterioren Segels zu sehen, außerdem beide Papillarmuskeln. Im anderen Bild sieht man den antero-posterioren (ap) Durchmesser des Anulus fibrosus, wodurch beide Segel in ihrer Länge beurteilbar sind. Auch die Aortenklappe ist sichtbar.

Auf diese Art werden während der Prozedur kontinuierlich Bilder und kurze Schleifen vom Ausrichten des MitraClips®, den Griffversuchen und der endgültigen Lage der Clips aufgenommen und gespeichert.

Um hinterher die Geometrie der Klappen in jeder Hinsicht beurteilen zu können, wurden in den aufgenommenen Schleifen und Bildern mehrere, im Folgenden näher erklärte, Parameter ausgemessen.

II.3. Messungen

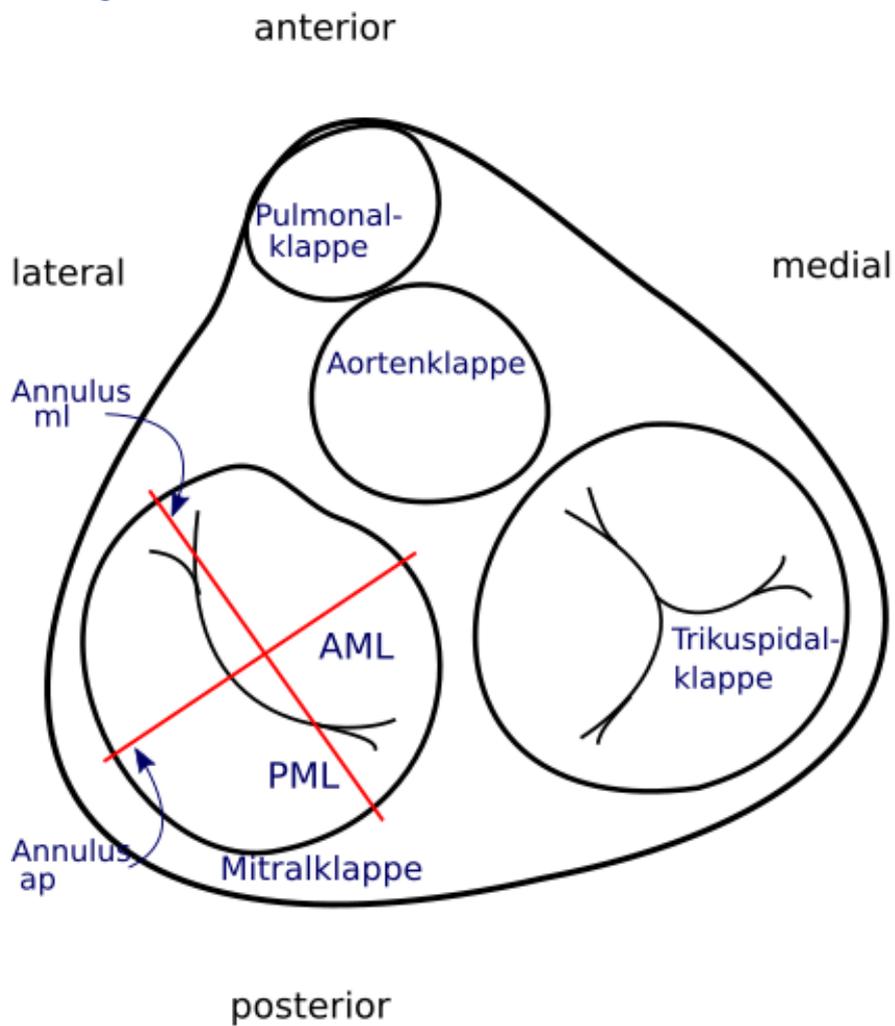


Abbildung 2 : Schematische Darstellung des Herzskeletts, Sicht von kranial in Richtung der Kammern. In der Mitral-klappe sind die zwei Segel sowie die in der Studie ausgemessenen Durchmesser medio-lateral (Annulus ml) und antero-posterior (Annulus ap) eingezeichnet.

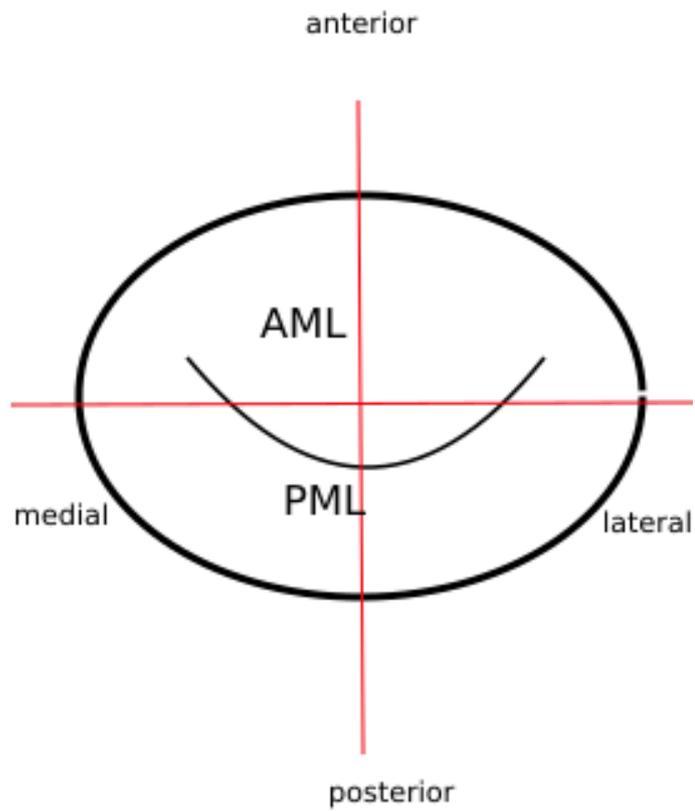


Abbildung 3 : Schematische Ansicht der Mitralklappe von oben. Abkürzungen: AML - Anterior mitral leaflet (vorderes Mitralsegel); PML - Posterior mitral leaflet (hinteres Mitralsegel)

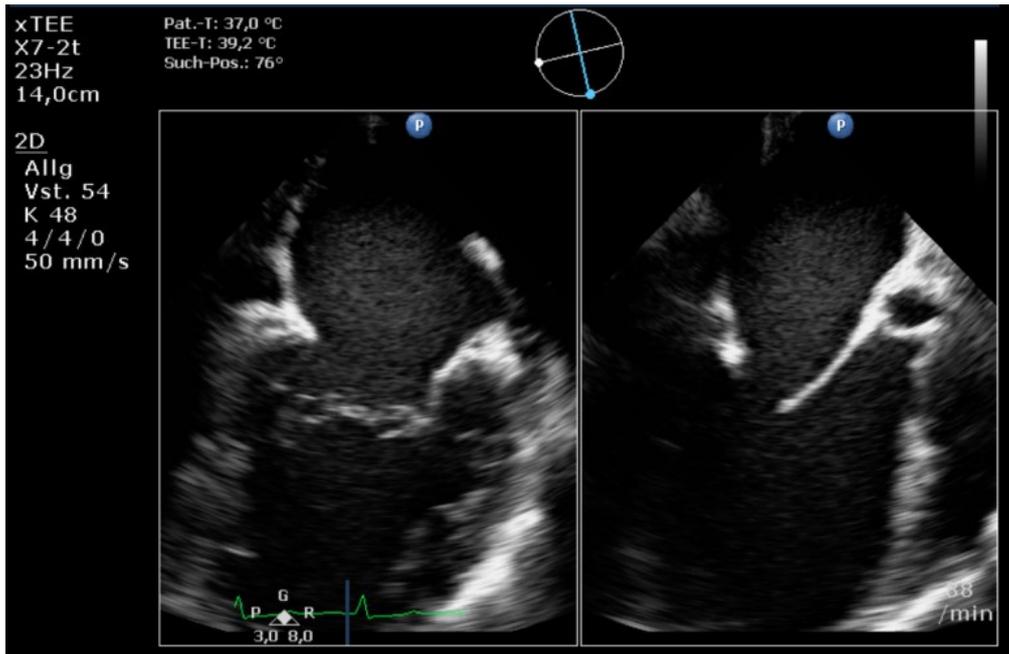


Abbildung 4 : Abbildung der linken Herzkammer mit der am Ende der Diastole noch geöffneten Mitral-
klappe in der TEE. Links: Ansicht ml. Rechts: Ansicht ap.

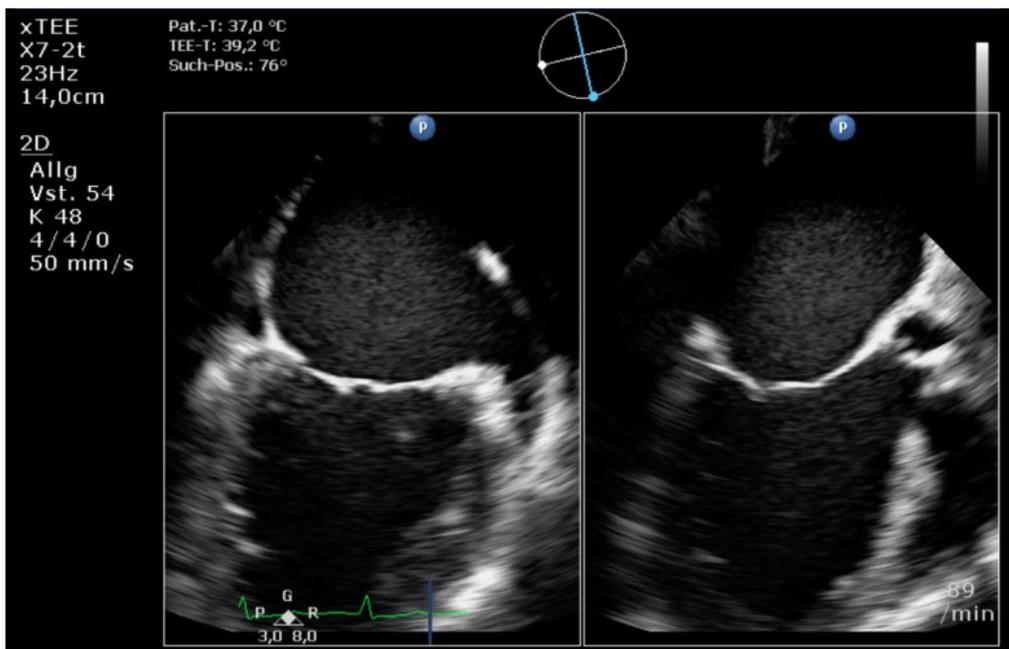


Abbildung 5 : Abbildung der linken Herzkammer mit der am Ende der Systole geschlossenen Mitral-
klappe in der TEE. Links: Ansicht ml. Rechts: Ansicht ap.

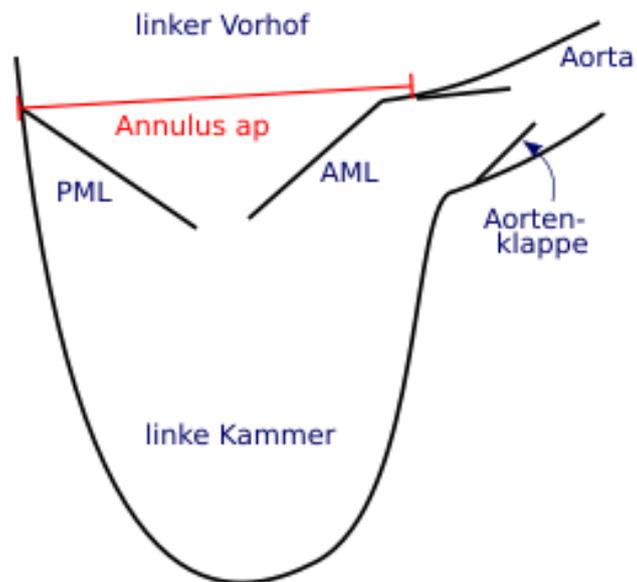


Abbildung 6 : Schematische Darstellung des linken Herzens in der TEE. Eingezeichnet ist der für die Studie ausgemessene antero-posteriore Durchmesser (Annulus ap). Auch die Länge des vorderen (AML) und hinteren (PML) Mitralsegel werden hier ausgemessen.

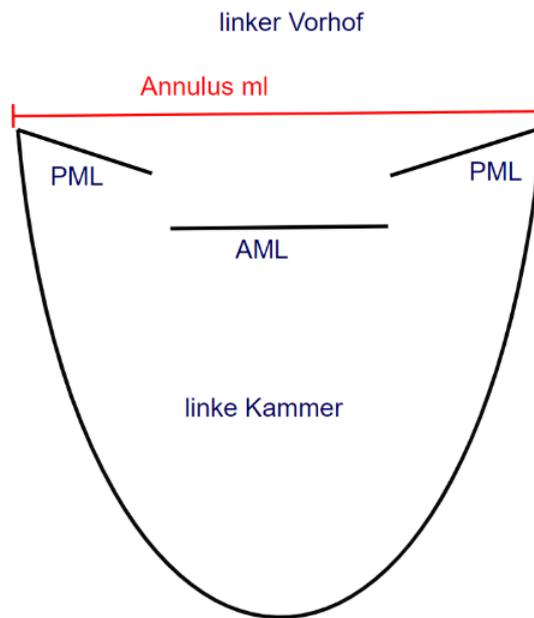


Abbildung 7 : Schematische Darstellung des linken Herzens in der TEE. Eingezeichnet ist der für die Studie ausgemessene medio-laterale Durchmesser (Annulus ml).

Da für die Studie relevant ist, wie sich die Geometrie durch die Implantation des MitraClips® verändert, wurden verschiedene Schleifen für die Messungen verwendet. Eine davon musste vor der Implantation („pre“) aufgenommen worden sein. Hier wurden dann die Durchmesser des Annulus in den zwei oben aufgezeigten Ebenen (ap und ml) ausgemessen. Dies wurde je einmal endsystolisch und einmal enddiastolisch durchgeführt. Um diese Zeitpunkte zu bestimmen, behalf man sich des mitlaufenden EKGs oder der Öffnung und Schließung der Mitralklappen- und Aortenklappen.

Um die Parameter für den Zeitpunkt nach der Implantation („post“) zu bestimmen, wurde die Schleife gesucht, bei dem der Clip, falls es mehrere Griffversuche gab, an seinem endgültigen Ort lag und der Katheter zurückgezogen wurde. Wurden mehrere MitraClips® eingesetzt, wurden die Werte für jeden einzelnen bestimmt.

Auf diese Weise wurden zunächst zu Beginn der ausgewählten Schleife, das heißt wenn die Cliparme noch geöffnet und die Segel vollständig sichtbar waren, die Länge der Segel ausgemessen („AML pre“ bzw. „PML pre“).

Auch die Koaptation der Mitralsegel, also die Länger der Strecke, auf der sich die Spitzen des anterioren und posterioren Segels berühren, wenn diese sich schließen, konnte in der ap-Schleife ausgemessen werden.

Anschließend wurde am Ende der Schleife, nach der Schließung des Clips, erneut die Durchmesser ap und ml („post“) jeweils endsystolisch und enddiastolisch ausgemessen.

Des Weiteren wurde ausgemessen, wie lang der Teil der Segel war, der noch aus dem Clip herausschaute („AML post“ bzw. „PML post“).

Die letzte Messung betraf die Länge der im Clip eingeschlossenen Spitzen der Segel („AML im Clip“ bzw. „PML im Clip“).

Die Messungen wurden von drei verschiedenen Untersuchern vorgenommen, zudem wurden einige Werte vom selben Untersucher zu einem anderen Zeitpunkt ein zweites Mal gemessen, um eine starke Intraobserver-Variabilität auszuschließen.

II.4. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde das SPSS-System verwendet (Version 24 IBM Deutschland GmbH, Ehningen).

Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurden der Kolmogorow-Smirnow-Test und der Shapiro-Wilk-Test verwendet.

Waren die Daten normalverteilt, wurden im weiteren Verfahren mithilfe des gepaarten T-Tests die Mittelwerte der erhobenen Parameter miteinander verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurde für die Frage nach der Korrelation der Mittelwerte der Spearman-Koeffizient verwendet; bei normalverteilten der Korrelationskoeffizient nach Pearson. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

III. Ergebnisse

Tabelle 1 : Baseline Charakteristika. Variablen angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Abkürzungen: NYHA – New York Heart Association; LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (vor Clipimplantation, gemessen in TTE); LVF – linksventrikuläre Funktion; KHK – Koronare Herzkrankheit; Risiko Herzinfarkt – nach EuroSCORE II errechnete Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts in den letzten 90 Tagen

Variable	Patientenkollektiv (n=339)
Alter (in Jahren)	76,5 \pm 9,04 (n=289)
Geschlecht weiblich	34,8% (118/339)
NYHA	3,18 \pm 0,59 (n=289)
EuroSCORE II	11,61 \pm 10,78 (n=289)
LVEDD (in mm)	54 \pm 10,10 (n=249)
LVF \leq 35%	50,9% (147/289)
LVF 35-50%	23,5% (68/289)
LVF \geq 50%	25,6% (74/289)
Primäre /degenerative Mitralinsuffizienz	43,2% (125/289)
Sekundäre /funktionelle Mitralinsuffizienz	56,8% (146/289)
Vorhofflimmern	66,4% (192/289)
Koronare Herzkrankheit	75,4% (218/289)
Niereninsuffizienz	47,4% (137/289)
Hyperliproteinämie	45,3% (131/289)
Hypertonie	70,2% (203/289)
Pulmonale Hypertonie	66,2% (190/287)
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	11,4% (33/289)
Diabetes mellitus	29,1% (84/289)
Chronische Lungenerkrankung	9,7% (28/289)
Extrakardiale Arteriopathien	24,6% (71/289)
Vorhergehende Operation am Herzen	33,9% (98/289)
Risiko Herzinfarkt	12,8% (37/289)
Grad der MI (Viererskala)	3,47 \pm 0,57 (n=289)
6-Minuten-Gehtest (in m)	138,68 \pm 114,16 (n=169)
Einnahme von ACE-Inhibitoren/ Sartanen	86,6% (240/277)
Einnahme von Betablockern	87,5% (244/279)
Einnahme von Aldosteronantagonisten	53,8% (149/277)
Einnahme von Digitalis	9,4% (26/277)
Einnahme von Diuretika	89,2% (248/278)
Einnahme von Calciumkanalblockern	17,4% (48/276)
Einnahme von Antikoagulantien	65,2% (182/279)

Von den in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten 43,3% eine degenerative Mitralsuffizienz, bei 56,7% Patienten lag eine funktionelle Mitralsuffizienz vor. Ebenso ist für 289 Patienten der Grad der Mitralsuffizienz vor dem Eingriff auf einer Skala von 1 (leichte Mitralsuffizienz) bis 4 (schwere Mitralsuffizienz) – beurteilt mithilfe der TEE – bekannt. Dieser betrug im Schnitt $3,47 \pm 0,57$.

Die durchschnittliche funktionelle Schwere der Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation lag bei Stufe $3,18 \pm 0,59$, die mithilfe des EuroSCOREs vorgenommene Risikobewertung für eine Operation am Herz lag im Schnitt mit $11,61 \pm 10,78$ Punkten im Hochrisikobereich (Nashef 1999, S. 9ff).

Die Funktion des linken Ventrikels war bei 50,9% der Patienten stark eingeschränkt unter 35%.

70,2% der Patienten litten des weiteren unter einer arteriellen Hypertonie, 75,4% hatten eine diagnostizierte Koronare Herzkrankheit, 66,4% Vorhofflimmern und bei 47,4% lag eine Niereninsuffizienz vor. 33,9% der Patienten waren bereits mindestens einmal am Herz voroperiert.

Bei dem Eingriff bekamen 136 Patienten lediglich einen Clip eingebaut. Bei 122 Patienten reichte die Implantation eines zweiten Clips aus. Bei 25 Patienten wurden drei und bei zwei Patienten vier Clips implantiert.

Weitere Informationen über klinische Funktionswerte der Patienten, ihre Nebenerkrankungen und Medikation vor dem Eingriff sind der Tabelle 1 entnehmbar.

III.1. Geometrie der Mitralklappe

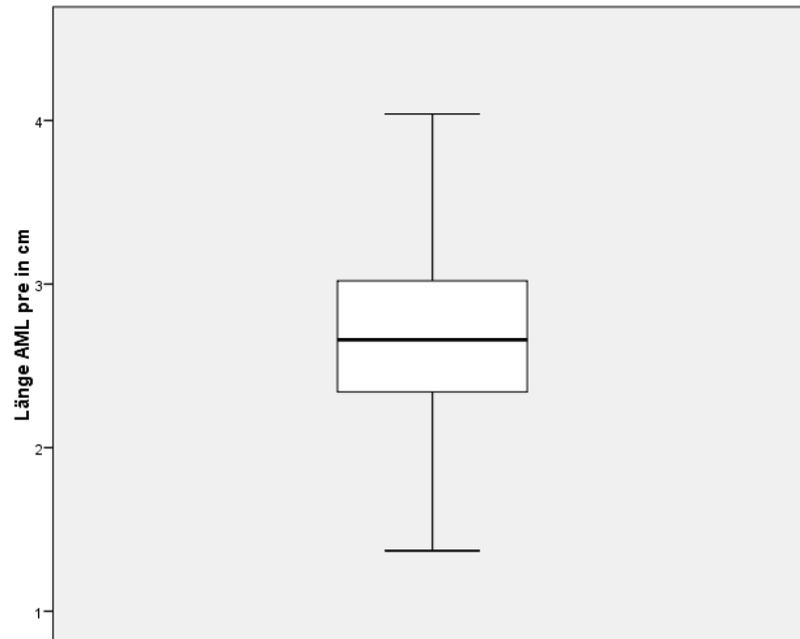


Abbildung 8 : Länge des AML/ vorderen Mitralsegels vor der Intervention: $2,67 \pm 0,5$ cm. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil eingezeichnet; Angabe in cm

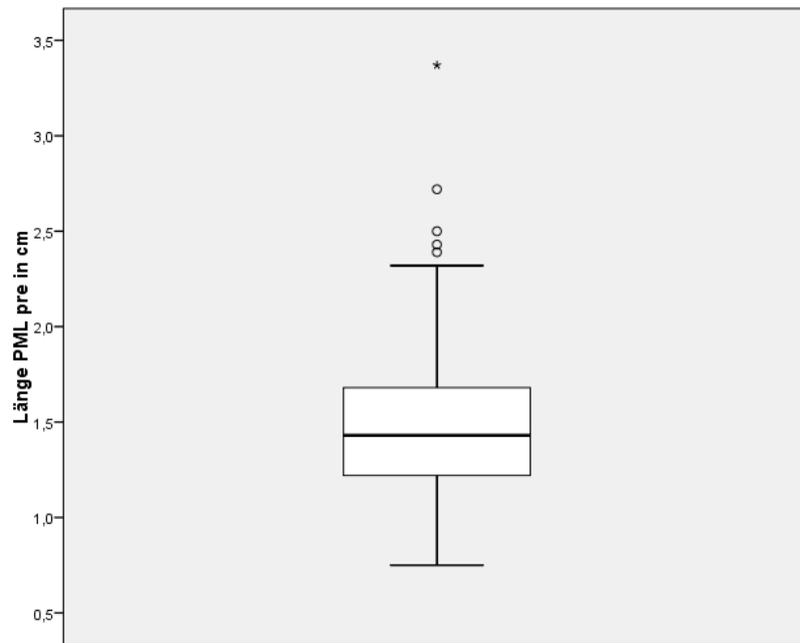


Abbildung 9 : Länge des PML/ hinteren Mitralsegels vor der Intervention: $1,48 \pm 0,35$ cm. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Angabe in cm

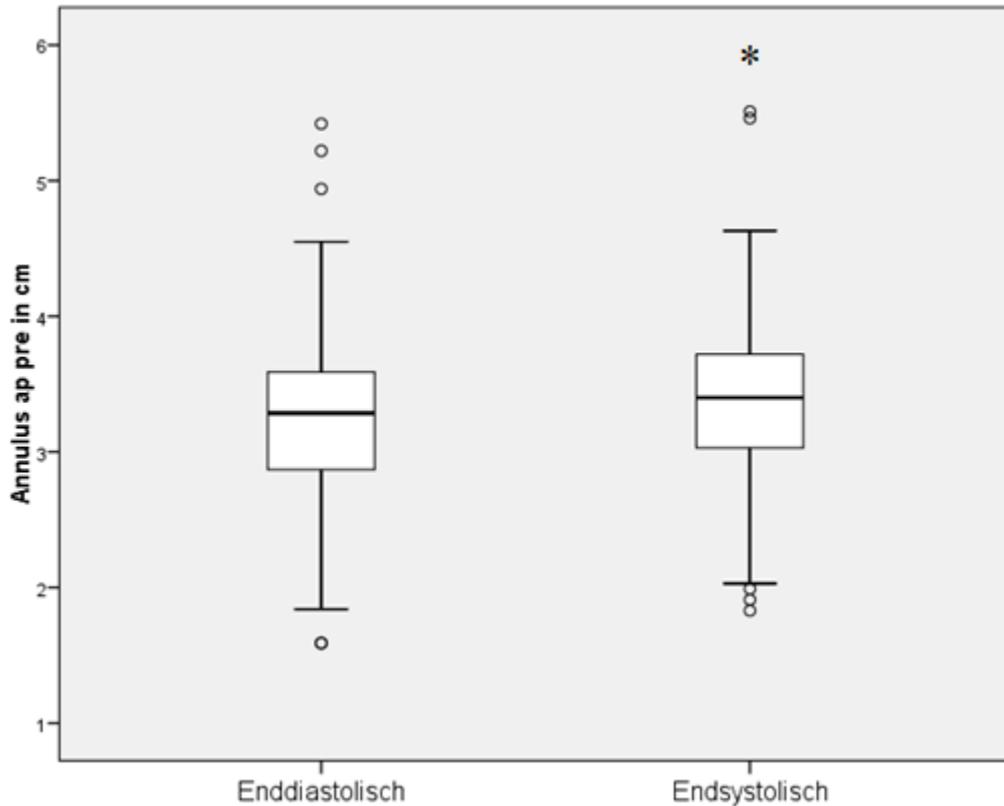


Abbildung 10 : Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene vor der Intervention in cm. Enddiastolisch $3,23 \pm 0,58$ cm; endsystolisch $3,36 \pm 0,54$ cm. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen beiden Größen ($+0,86$; $p < 0,001$). Der Mittelwert der Differenzen von enddiastolischem und endsystolischem antero-posteriorem Durchmesser beträgt $-0,14 \pm 0,3$ cm, der endsystolische antero-posteriore Durchmesser ist also im Schnitt etwas größer. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm

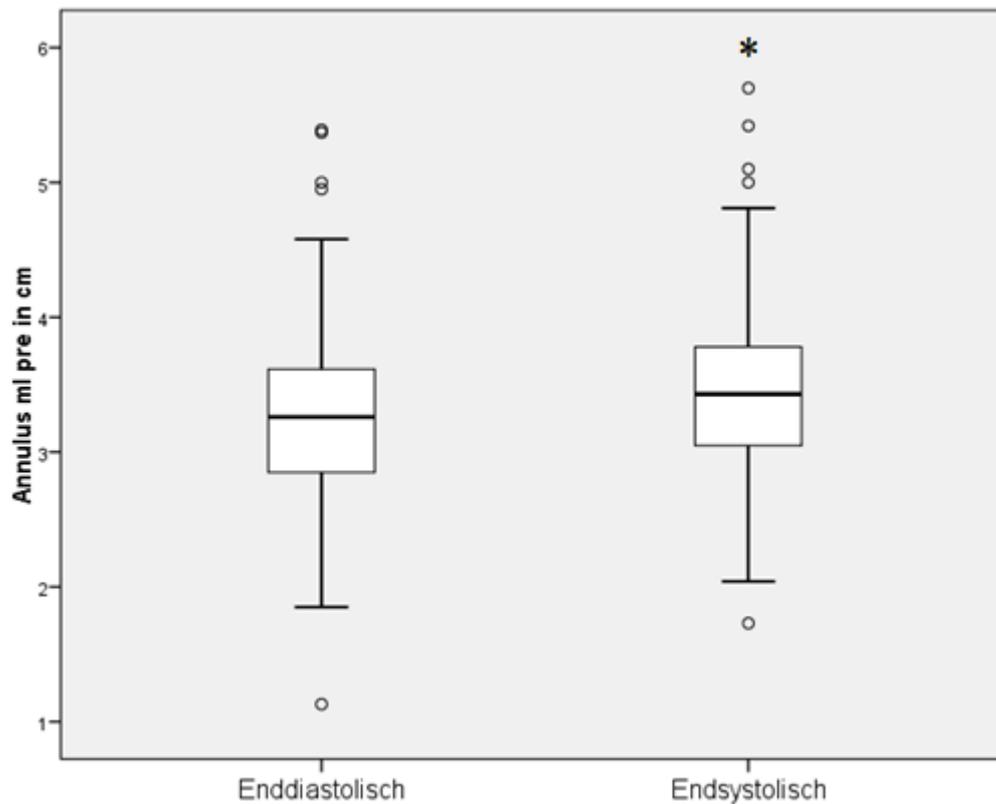


Abbildung 11 : Größe des Durchmessers in der medio-lateralen Ebene vor der Intervention in cm. Enddiastolisch $3,25 \pm 0,59$ cm; endsystolisch $3,42 \pm 0,61$ cm. Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen beiden Größen ($+0,84$; $p < 0,001$). Der Mittelwert der Differenzen von enddiastolischem und endsystolischem medio-lateralem Durchmesser beträgt $-0,17 \pm 0,35$ cm, der endsystolische medio-laterale Durchmesser ist also im Schnitt etwas größer. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm

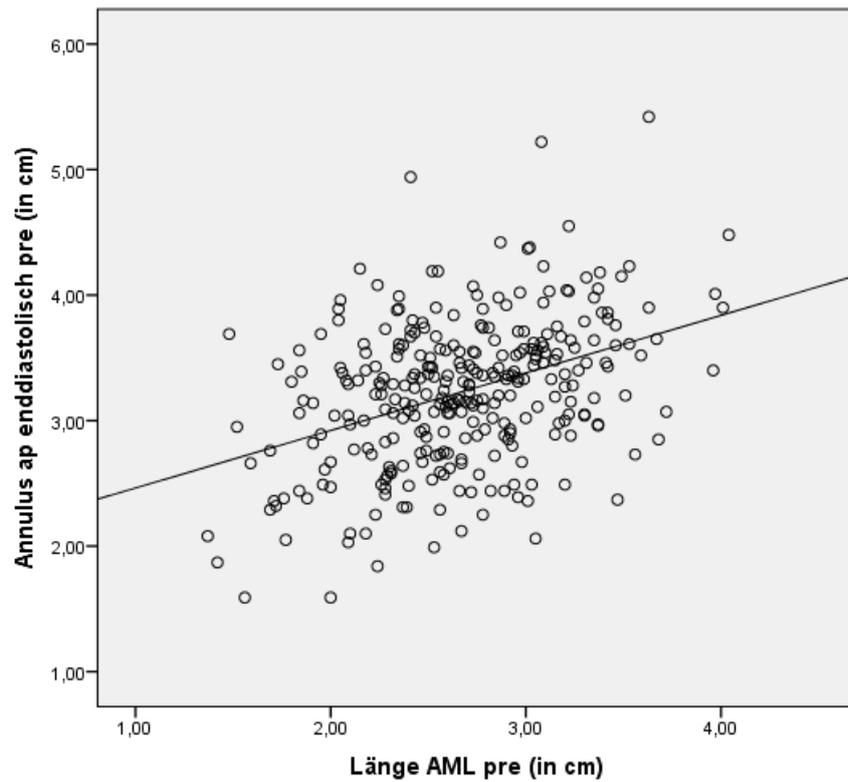


Abbildung 12 : Korrelation zwischen der Länge des AML/ vorderen Mitralsegels und dem enddiastolischen Durchmesser in der antero-posterioren Ebene, jeweils vor dem Eingriff und in cm gemessen. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r=+0,363$; $p<0,001$)

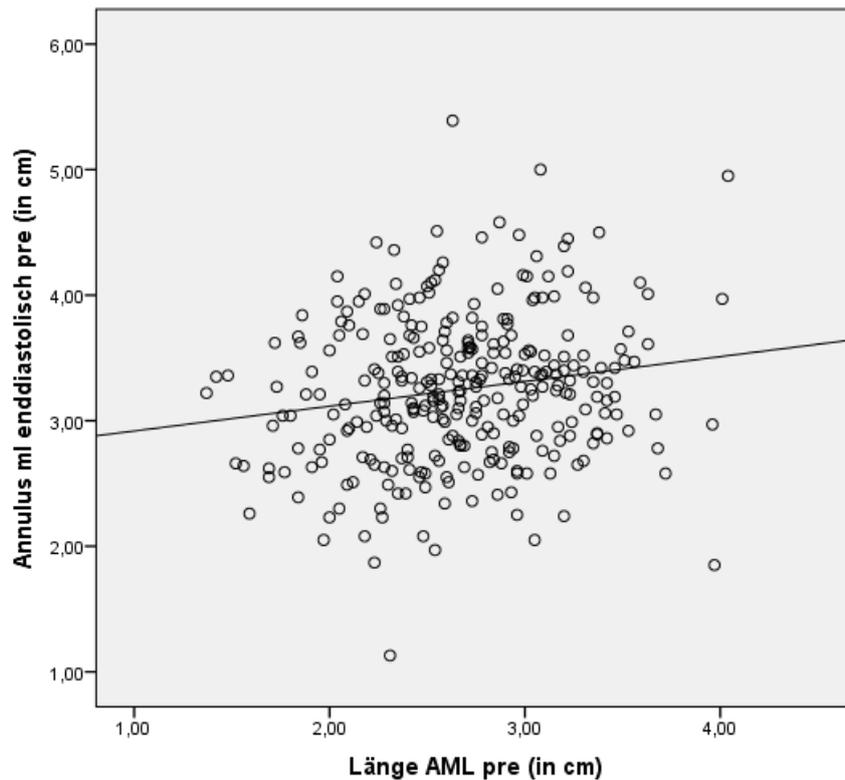


Abbildung 13 : Korrelation zwischen der Länge des AML/ vorderen Mitralsegels und dem enddiastolischen Durchmesser in der medio-lateralen Ebene, jeweils vor dem Eingriff und in cm gemessen. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r=+0,189$; $p=0,045$)

Um herauszufinden, welche Auswirkungen die Implantation eines oder mehrerer MitraClips® hat, wurden wie oben näher erläutert die Durchmesser der Mitralklappe in zwei Ebenen zu verschiedenen Zeiten des Herzzyklus und die Längen der zwei Segel gemessen, jeweils vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8 bis 13 veranschaulicht.

Das vordere Segel (AML) hatte bei den Patienten bei der Messung vor dem Eingriff eine Länge von $2,67 \pm 0,5$ cm (s. Abbildung 8). Das hintere Mitralsegel (PML) war bei derselben Messung mit einer Länge von $1,48 \pm 0,35$ cm im Schnitt deutlich kürzer (s. Abbildung 9). Beide Werte korrelieren signifikant positiv miteinander ($r=0,192$; $p=0,001$).

Bezüglich des Klappendurchmessers wurde vor dem Eingriff in der antero-posterioren Ebene ein durchschnittlicher Wert von $3,23 \pm 0,58$ cm zum enddiastolischen Zeitpunkt ermittelt. Der endsystolische antero-posteriore Durchmesser der Mitralöffnung betrug im Schnitt $3,36 \pm 0,54$ cm (s. Abbildung 10). Die Errechnung des Mittelwerts der Differenz aus dem enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser für jeden Patienten ergibt einen Wert von $-0,14 \pm 0,3$ cm. Endsystolisch – kurz bevor die Mitralklappe sich wieder öffnet, um die linke Kammer zu befüllen – ist die Öffnung also durchschnittlich etwas größer als am Ende der Diastole. Die gemessenen Werte zu den beiden Zeitpunkten des Herzzyklus korrelieren signifikant stark positiv miteinander, veranschaulicht wird dies durch den Korrelationskoeffizienten von $r=0,889$ ($p<0,001$).

Selbige Messungen und Berechnungen wurden, ebenfalls vor dem Eingriff, für den Durchmesser in der medio-lateralen Ebene durchgeführt. Dieser betrug im Durchschnitt am Ende der Diastole $3,25 \pm 0,59$ cm, am Ende der Systole dagegen $3,42 \pm 0,61$ cm (s. Abbildung 11). Auch in der medio-lateralen Ebene ist die Klappe endsystolisch im Schnitt größer als enddiastolisch, der Mittelwert der Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem Wert beträgt $-0,17 \pm 0,35$ cm. Es besteht weiterhin ebenfalls eine starke signifikante positive Korrelation von $r=0,83$ ($p<0,001$) zwischen enddiastolischen und endsystolischen Werten in der medio-lateralen Ebene.

Auch beim Vergleich der Länge des vorderen Mitralsegels vor dem Eingriff mit dem enddiastolischen Durchmesser in der antero-posterioren Ebene zeigt sich eine signifikante positive, wenn auch nicht sehr starke, Korrelation von $r=0,363$ ($p<0,001$) (s. Abbildung 12); ebenso beim Vergleich mit dem endsystolischen Durchmesser ($+0,370$; $p<0,001$).

Ähnliches gilt für den Vergleich von AML mit dem medio-lateralen Durchmesser: enddiastolisch besteht eine signifikante positive Korrelation von $r=0,189$ ($p=0,045$) (s. Abbildung 13), endsystolisch beträgt diese $+0,265$ ($p=0,004$).

Festhalten kann man also, dass die Öffnung der Mitralklappe zu allen Zeiten des Herzzyklus und in ihren verschiedenen Ebenen zugleich ihre Größe verändert bzw. beibehält.

III.2. Veränderung der Geometrie durch Clipimplantation

Die nächste Frage, die durch die Studie beantwortet werden soll, ist nun, wie sich Segellängen und Klappendurchmesser durch die Implantation eines oder mehrerer Clips verändern, hierzu wurden die Messungen unmittelbar, nachdem ein Clip fest an der richtigen Stelle der Segel befestigt war, nochmals durchgeführt. So kamen zusätzliche Daten für die Zeitpunkte „post Clip 1“, „post Clip 2“, „post Clip 3“ und, bei wenigen Patienten, die vier Clips erhalten hatten, auch „post Clip 4“ zustande.

Das vordere Mitralsegel, das vor dem Eingriff eine Durchschnittslänge von $2,67 \pm 0,5$ cm hatte, verkürzte sich durch den Griff des ersten Clips auf $1,98 \pm 0,49$ cm. Bei der Bewertung der Segellängen nach Einbau der folgenden Clips, muss man im Kopf behalten, dass nur die Patienten einen weiteren Clip eingebaut bekamen, bei denen die Mitralklappe auch nach Implantation desjenigen davor noch sehr groß war. So wurde für das vordere Segel nach dem zweiten Clip eine mittlere Länge von $1,99 \pm 0,42$ cm berechnet, nach dem dritten waren es $2,18 \pm 0,41$ cm und nach dem vierten Clip $2,19 \pm 0,17$ cm.

Ähnliche Beobachtungen konnten für das hintere Mitralsegel gemacht werden: gegenüber $1,47 \pm 0,35$ cm vor dem Eingriff betrug die Segellänge nach Clip 1 nur noch $0,84 \pm 0,28$ cm. Nach dem zweiten Clip waren es $0,84 \pm 0,3$ cm, nach dem dritten $0,95 \pm 0,33$ cm und nach dem vierten Clip $0,68 \pm 0,18$ cm.

Insgesamt haben sich also die Längen der beiden Mitralsegel durch Einsetzen der MitraClips® deutlich verringert.

Wie auch vor dem Eingriff korrelierten die Segellängen nach dem ersten Clip signifikant positiv miteinander bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,182$ ($p=0,026$).

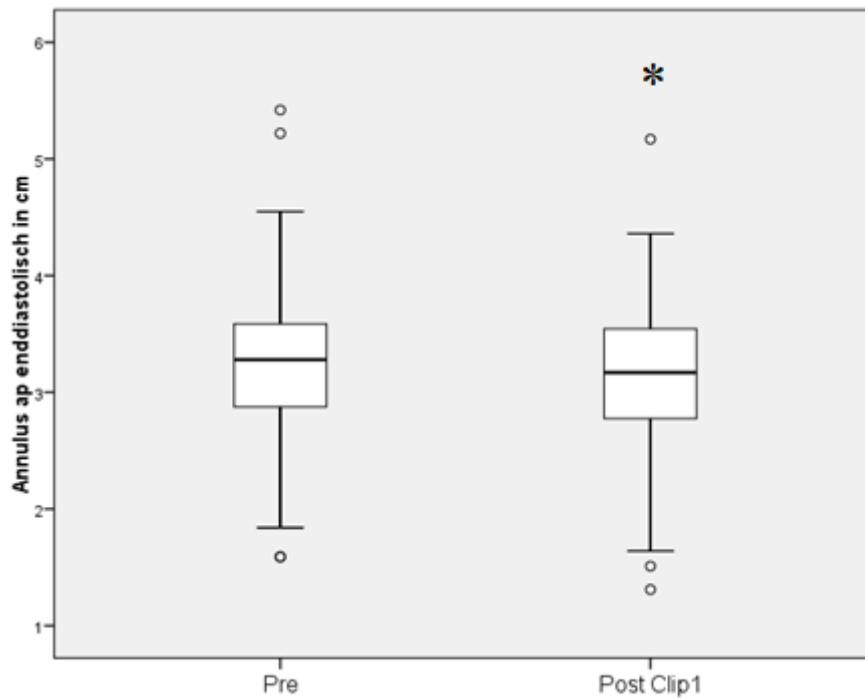


Abbildung 14 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation des 1. Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Vor Clip-Implantation ($3,23 \pm 0,58$ cm), nach Clip 1 ($3,14 \pm 0,55$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,09 \pm 0,4$ cm; $p < 0,001$).

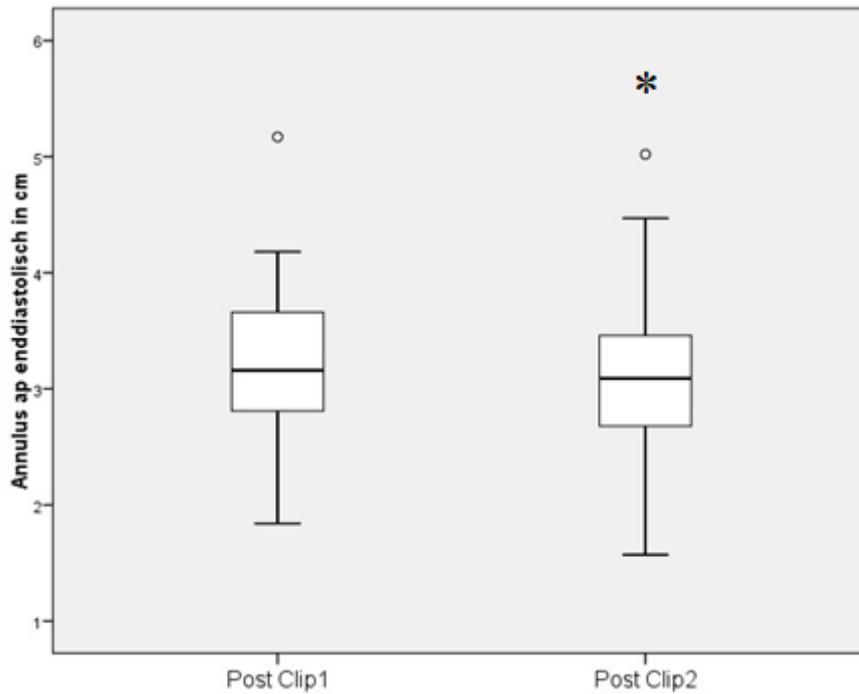


Abbildung 15 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 1 ($3,18 \pm 0,55$ cm), nach Clip 2 ($3,08 \pm 0,6$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,1 \pm 0,38$ cm; $p=0,03$).

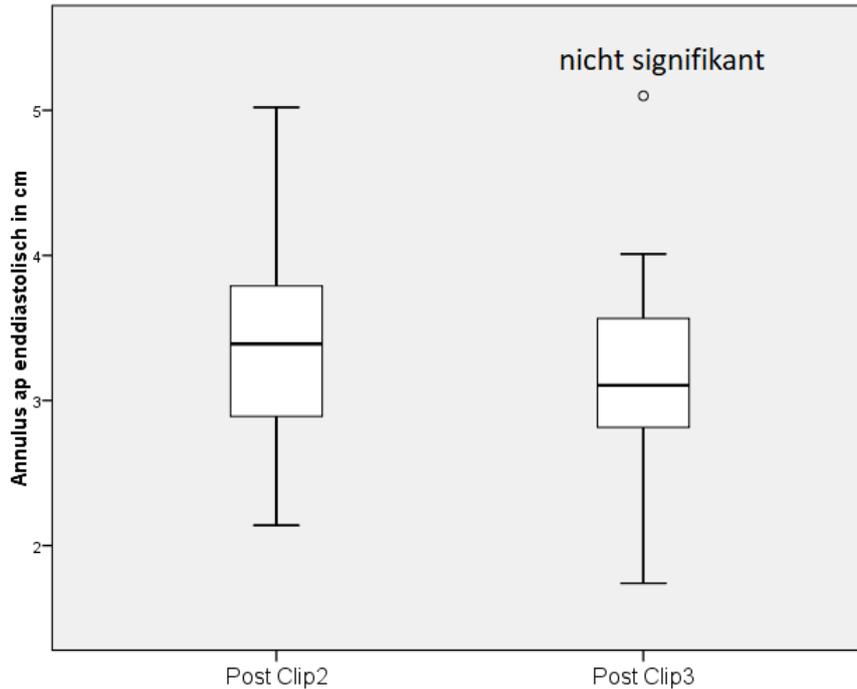


Abbildung 16 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 2 ($3,35 \pm 0,68$ cm), nach Clip 3 ($3,19 \pm 0,63$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,17 \pm 0,5$ cm; $p=0,09$).

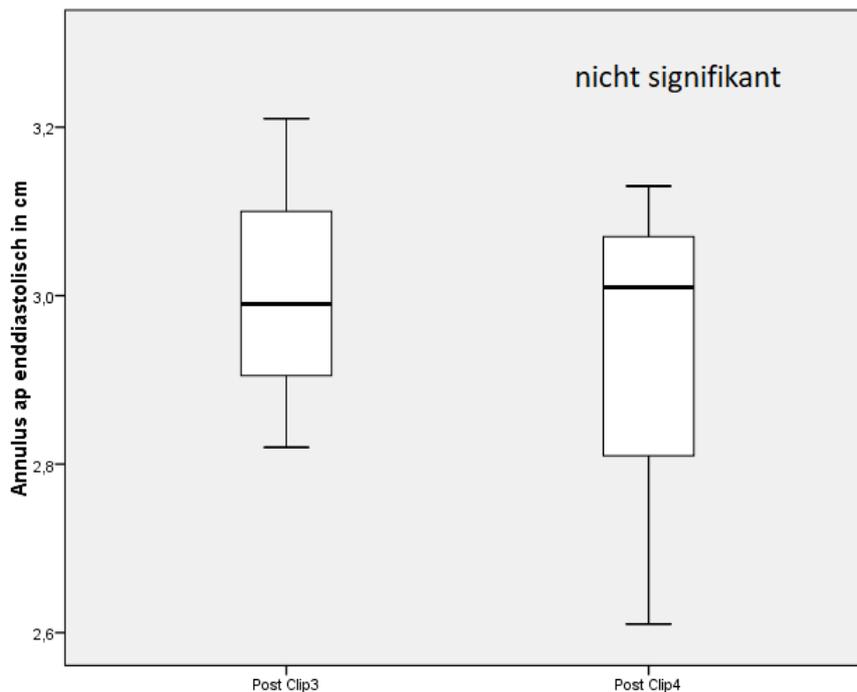


Abbildung 17 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene enddiastolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 3 ($3,01 \pm 0,2$ cm), nach Clip 4 ($2,92 \pm 0,27$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,09 \pm 0,36$; $p=0,7$)

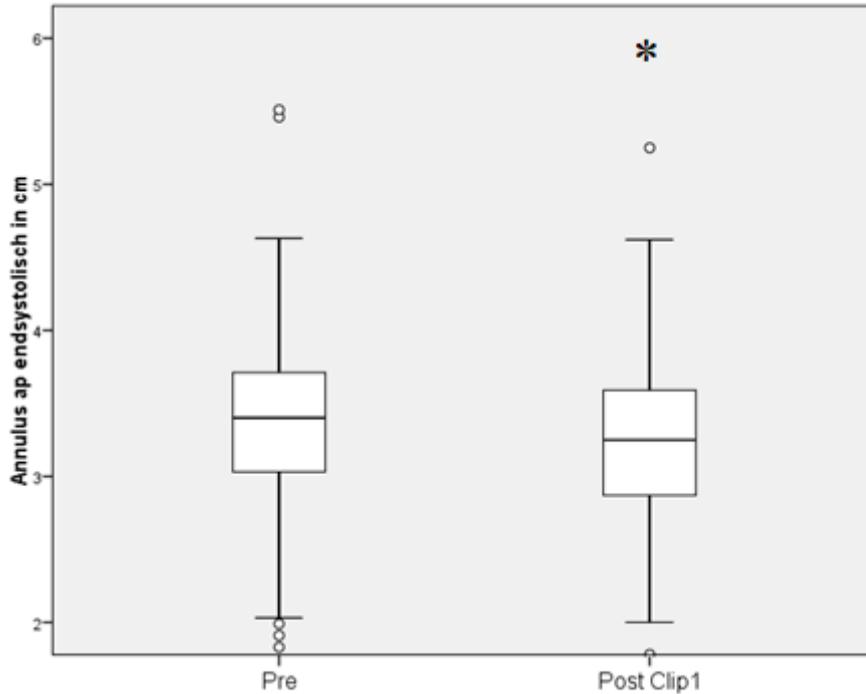


Abbildung 18 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Vor Clip-Implantation ($3,37 \pm 0,54$ cm), nach Clip 1 ($3,24 \pm 0,54$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,13 \pm 0,4$ cm; $p < 0,001$).

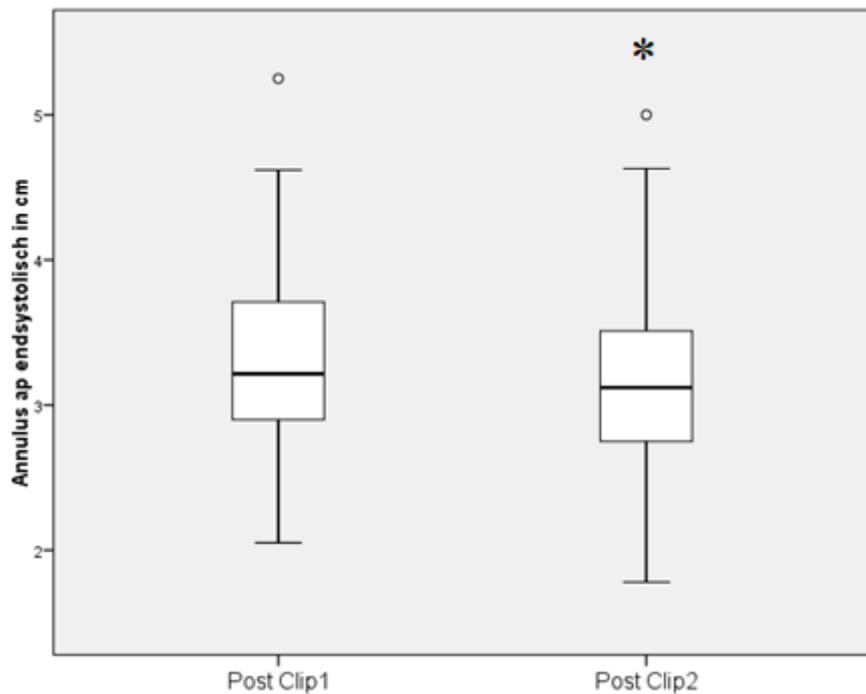


Abbildung 19 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 1 ($3,28 \pm 0,54$ cm), nach Clip 2 ($3,14 \pm 0,59$ cm). Der Durchmesser ist signifikant gesenkt worden (Mittelwert der Differenzen $0,13 \pm 0,38$ cm; $p < 0,001$).

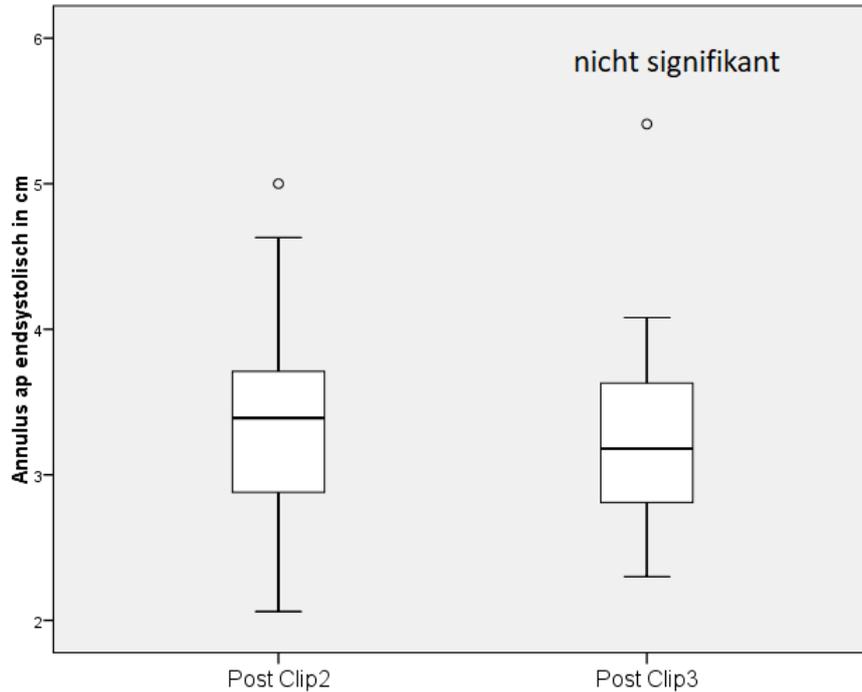


Abbildung 20 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 2 ($3,37 \pm 0,67$ cm), nach Clip 3 ($3,29 \pm 0,64$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,07 \pm 0,4$ cm; $p=0,336$).

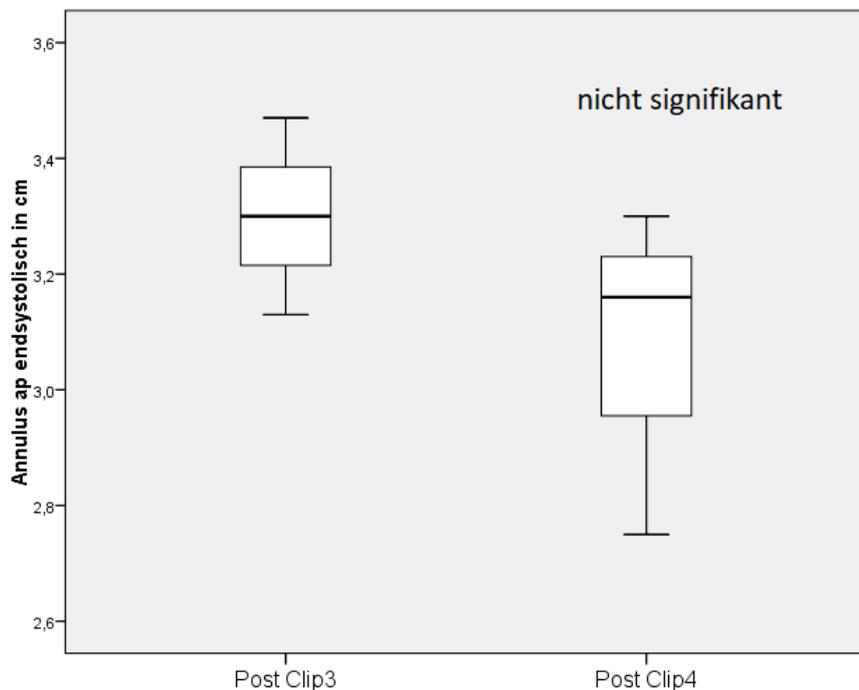


Abbildung 21 : Vergleich der Größe des Durchmessers in der antero-posterioren Ebene endsystolisch vor und nach Implantation der einzelnen Clips. Im Boxplot sind Median, unteres und oberes Quartil sowie Ausreißer eingezeichnet; Größenangaben in cm. Nach Clip 3 ($3,3 \pm 0,17$ cm), nach Clip 4 ($3,07 \pm 0,28$ cm). Nicht signifikante Senkung (Mittelwert der Differenzen $0,23 \pm 0,13$ cm; $p=0,093$).

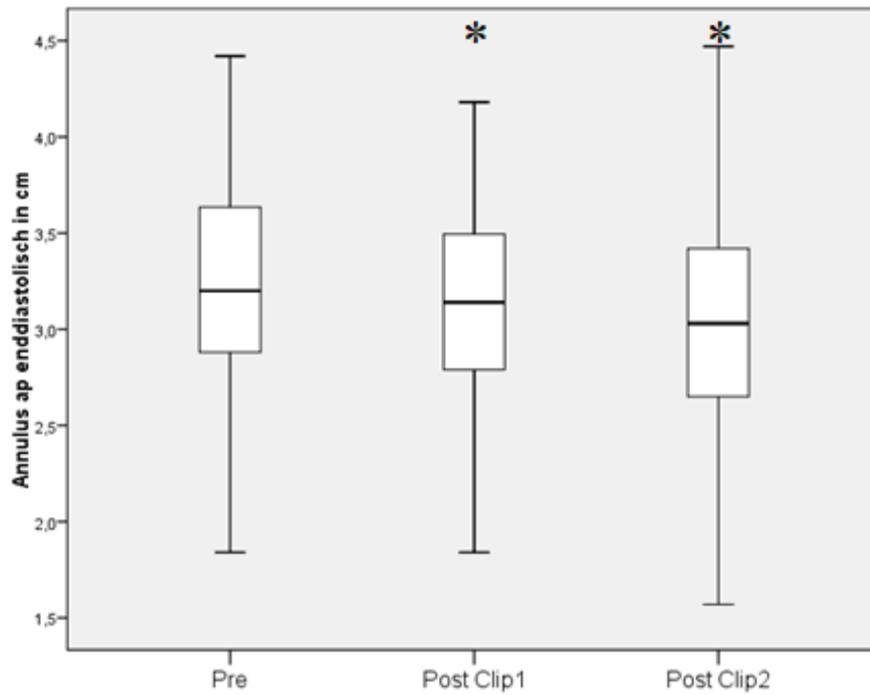


Abbildung 22 : Annulus antero-posterior enddiastolisch in cm, Vergleich der Größen vor Clipimplantation, nach Clip 1 und nach Clip 2

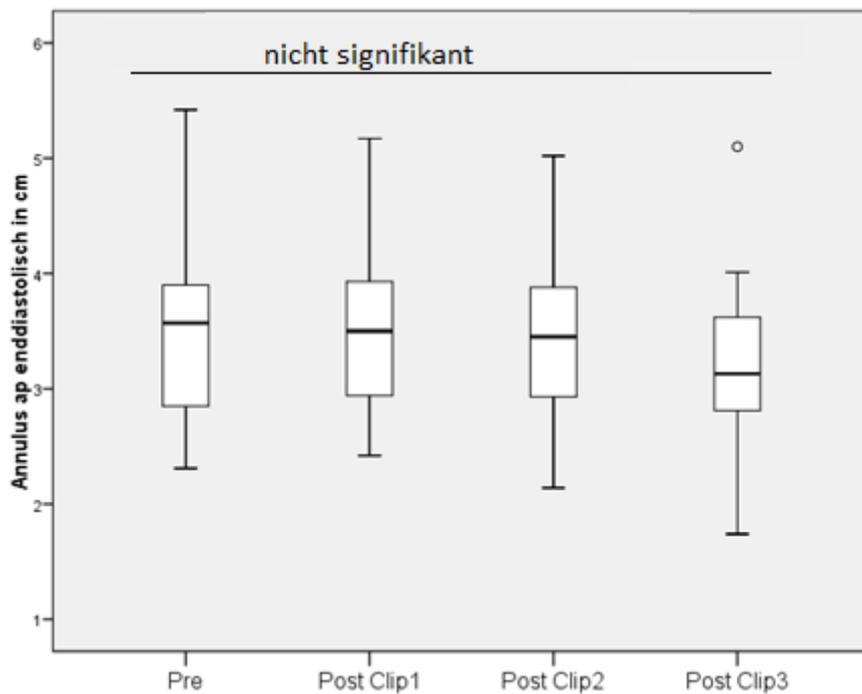


Abbildung 23 : Annulus antero-posterior enddiastolisch in cm, Vergleich der Größen vor Clipimplantation, nach Clip 1, nach Clip 2 und nach Clip 3

Beim Vergleich der Klappendimensionen zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden ebenfalls einige signifikante Ergebnisse erzielt: von der Messung vor Implantation eines Clips zur Messung danach verkleinerte sich der antero-posteriore Durchmesser.

Zum enddiastolischen Zeitpunkt wurde dieser von der Messung vor dem Eingriff ($3,23 \pm 0,58$ cm) zur Messung nach Implantation des ersten Clips ($3,14 \pm 0,55$ cm) signifikant um durchschnittlich $0,09 \pm 0,4$ cm ($p < 0,001$) kleiner (s. Abbildung 14). Bei der endsystolischen Messung verkleinerte sich der antero-posteriore Durchmesser signifikant von $3,37 \pm 0,54$ cm auf $3,24 \pm 0,54$ cm um $0,13 \pm 0,4$ cm ($p < 0,001$) (s. Abbildung 18).

Durch die Implantation des zweiten Clips verkleinerte sich der durchschnittliche antero-posteriore enddiastolische Wert weiter signifikant um $0,1 \pm 0,38$ cm ($p = 0,03$) von $3,18 \pm 0,55$ cm nach Clip 1 auf $3,08 \pm 0,6$ cm (s. Abbildung 15). Für den endsystolischen antero-posterioren Durchmesser wurde eine signifikante Senkung um $0,13 \pm 0,38$ cm ($p < 0,001$) von $3,28 \pm 0,54$ cm auf $3,14 \pm 0,59$ cm errechnet (s. Abbildung 19).

Durch die Implantation des dritten Clips konnte man zwar weiterhin eine Tendenz zur Verkleinerung des Durchmessers feststellen, jedoch müssen die Ergebnisse hier als nicht signifikant eingestuft werden. Der enddiastolische antero-posteriore Durchmesser betrug nach dem zweiten Clip $3,35 \pm 0,68$ cm, bei den selben Patienten wurde nach Implantation des dritten Clips ein durchschnittlicher Wert von $3,19 \pm 0,63$ cm und eine Senkung um $0,17 \pm 0,5$ cm ($p = 0,09$) errechnet (s. Abbildung 16). Zum endsystolisch gemessenen Zeitpunkt betragen die Werte vorher $3,37 \pm 0,67$ cm, nachher $3,29 \pm 0,64$ cm und die durchschnittliche Verkleinerung $0,07 \pm 0,4$ cm ($p = 0,336$) (s. Abbildung 20).

Auch aus dem Vergleich des Klappendurchmessers vor und nach Implantation des vierten Clips konnte eine nicht signifikante Verkleinerung festgestellt werden. Für den antero-posterioren enddiastolischen Durchmesser ergab sich hier eine Verkleinerung um $0,09 \pm 0,36$ cm ($p = 0,7$) von $3,01 \pm 0,2$ cm auf $2,92 \pm 0,27$ cm (s. Abbildung 17). Endsystolisch verkleinerte sich der Durchmesser um $0,23 \pm$

0,13 cm ($p=0,093$) von $3,3 \pm 0,17$ cm auf $3,07 \pm 0,28$ cm durch Implantation des Clips 4 (s. Abbildung 21).

Jeder weitere Clip führte in der antero-posterioren Ebene also zu einer weiteren Verkleinerung des Durchmessers.

Hingegen wurden jedoch in der entgegengesetzten Ebene, beim medio-lateral und enddiastolisch gemessenen Durchmesser, andere Ergebnisse erzielt. Hier fand sich bereits durch das Einsetzen des ersten Clips eine signifikante Erhöhung des Klappendurchmessers um $0,07 \pm 0,52$ cm ($p=0,03$) von $3,25 \pm 0,59$ cm vor dem Clip auf $3,32 \pm 0,6$ cm danach festgestellt. Auch nach dem zweiten Clip war der durchschnittliche Klappendurchmesser mit $3,38 \pm 0,55$ cm signifikant um $0,06 \pm 0,57$ cm ($p=0,173$) größer als zuvor ($3,32 \pm 0,65$ cm). Der Vergleich der Werte nach dem zweiten und nach dem dritten Clip zeigen eine nicht signifikante Erhöhung um $0,06 \pm 0,47$ cm ($p=0,511$) von $3,54 \pm 0,52$ cm auf $3,6 \pm 0,62$ cm. Nur bei den Patienten, die einen vierten Clip implantiert bekamen, zeigte sich durch diesen eine geringe, aber nicht signifikante Verkleinerung des Durchmessers um $0,02 \pm 0,36$ cm ($p=0,932$) von $3,52 \pm 0,41$ cm auf $3,5 \pm 0,18$ cm.

Wie oben bereits kurz umrissen, bekommen nur Patienten, deren Klappendurchmesser nach dem Einsetzen eines Clips noch immer sehr groß war, einen weiteren Clip, sodass es weniger Patienten gab, bei denen man die Veränderung durch den vierten Clip beurteilen konnte als noch beim ersten oder zweiten Clip. Daher verkleinerte sich von einem Wertepaar zum nächsten das Patientenkollektiv, was eine durchgehende Beurteilung der durch die nacheinander eingesetzten Clips erschwert. Ansatzweise wird diese Entwicklung dennoch veranschaulicht in den Abbildungen 14 sowie 22 und 23. Alle zeigen den Vergleich des Annulus antero-posterior enddiastolisch zu verschiedenen Zeitpunkten, d.h. von der Messung vor Beginn der Intervention bis nach dem dritten Clip. In Abbildung 14 werden 295 Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Clip eingesetzt bekamen. In Abbildung 22 beträgt $N=119$, hier wurden bereits für die Berechnung der Änderung durch Clip 1 diejenigen Patienten aus der Auswertung entfernt, die da-

nach keinen weiteren Clip mehr eingesetzt bekamen. Abbildung 23 wurde lediglich anhand der Daten der Patienten erstellt, die 3 Clips erhielten, wodurch sich das Kollektiv noch einmal drastisch verkleinerte (N=22).

III.3. Klinische Folgen der Clipimplantation

Nachdem nun der Fokus bisher besonders auf den Veränderungen an den ausgemessenen Dimensionen der Klappe lag, sollen im Folgenden die klinisch messbaren Auswirkungen der Intervention betrachtet werden.

Tabelle 2 : Funktionelle Folgen der Clipimplantation. Variablen angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; in Klammern Anzahl der Patienten n. Messzeitpunkte: pre – vor Eingriff; post – unmittelbar nach Eingriff; follow-up – ca. sechs Monate nach Eingriff. Abkürzungen: NYHA – New York Heart Association; MI – Mitralsuffizienz

Variable	Pre	Post	Follow-up
NYHA	3,18 \pm 0,59 (289)		2,19 \pm 0,62 (228)
Grad der MI (Viererskala)	3,47 \pm 0,57 (289)	1,07 \pm 0,64 (289)	1,5 \pm 0,63 (213)
6-Minuten-Gehtest (in m)	138,68 \pm 114,16 (169)		285,16 \pm 125,32 (159)

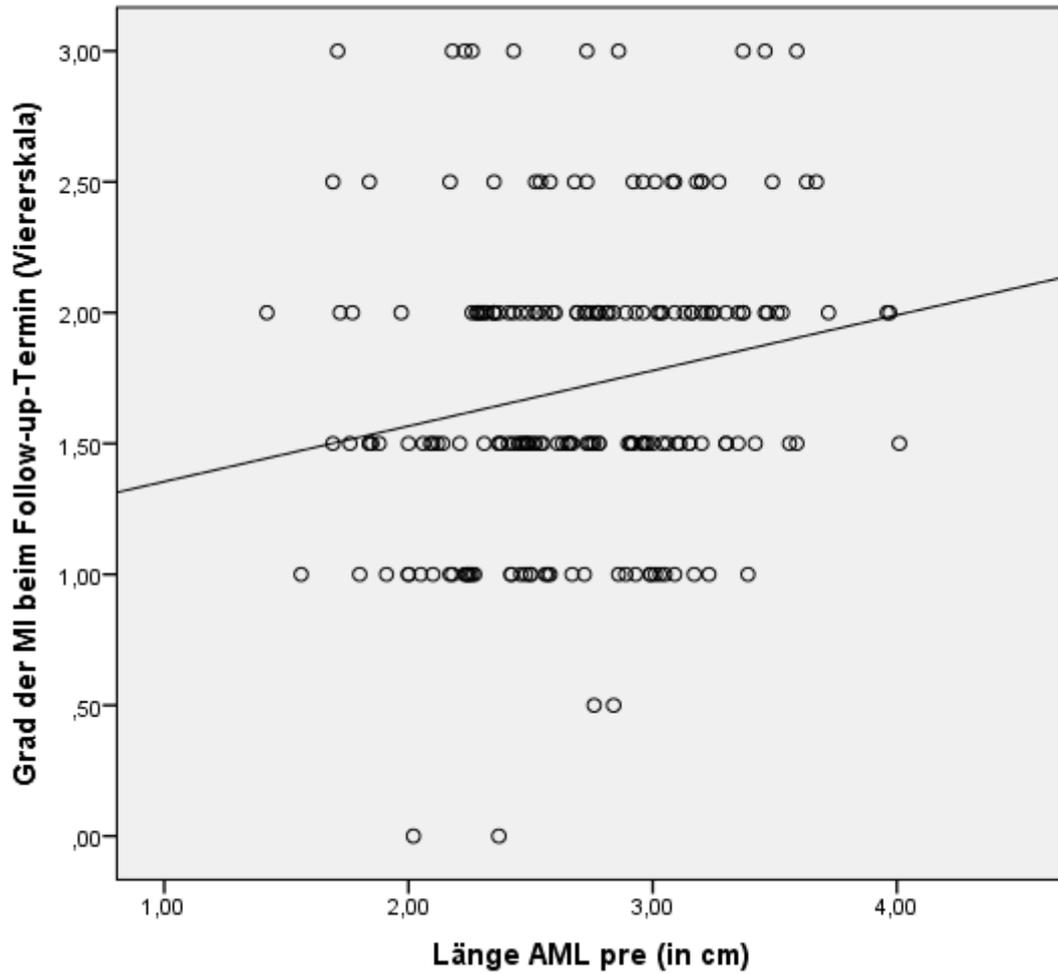


Abbildung 24 : Korrelation zwischen der Länge des AML und dem Grad der MI beim Follow-up-Termin. Größenangaben in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,177$; $p=0,013$)

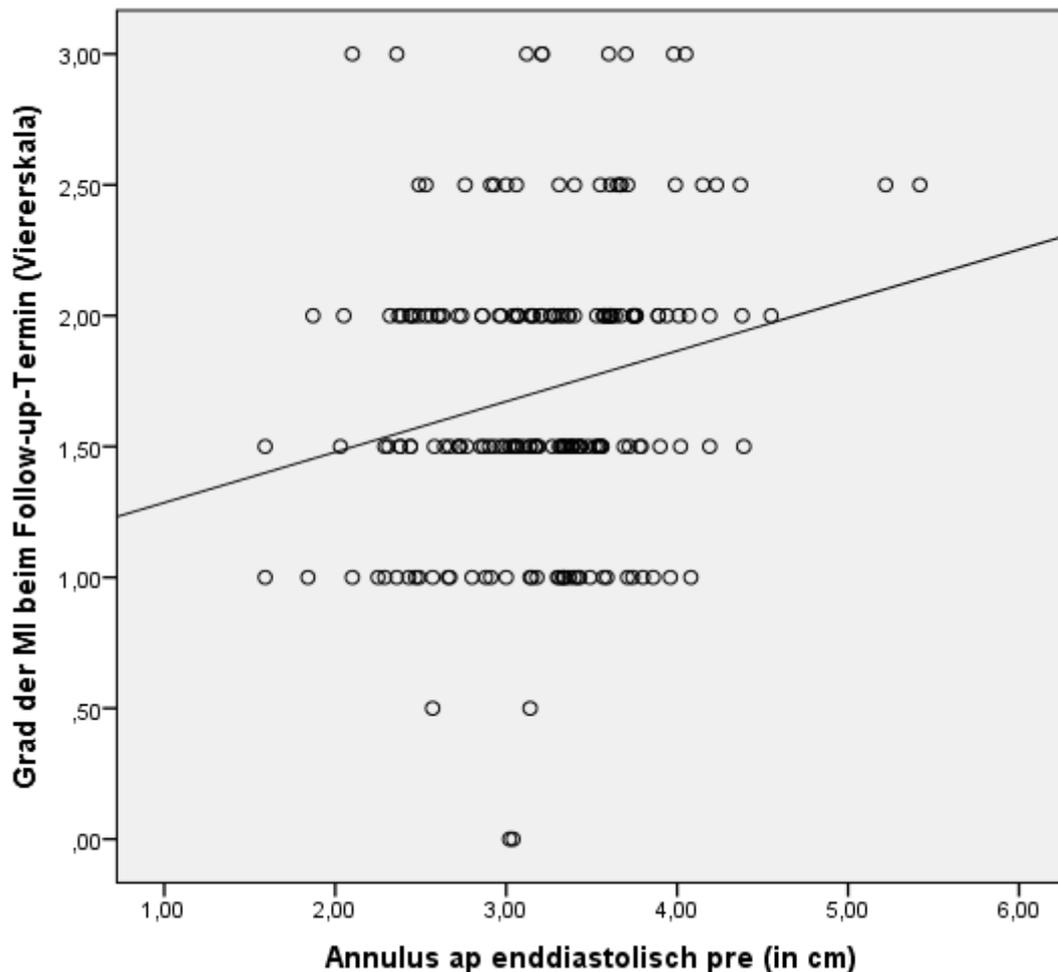


Abbildung 25 : Korrelation zwischen der Größe des Annulus ap enddiastolisch vor dem Eingriff und dem Grad der MI beim Follow-up-Termin. Größenangaben in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,187$; $p=0,009$)

Hier betrachten wir zunächst den Grad der Mitralinsuffizienz, der für die Patienten bereits vor dem Eingriff in der Echokardiographie bestimmt wurde und in einer Skala von 1 (leichte Mitralinsuffizienz) bis 4 (schwere Mitralinsuffizienz) ausgedrückt wird (s. Tabelle 2: Grad der MI). Vor dem Eingriff betrug dieser $3,47 \pm 0,57$. Auch unmittelbar nach Ende des Eingriffs wurde der Grad der Insuffizienz bestimmt. Hier lagen die Werte im Mittel bei $1,07 \pm 0,64$ und damit deutlich unter den Werten von vor dem Eingriff.

Die letzte Erhebung fand im Durchschnitt knapp acht Monate nach der Intervention bei einer Follow-up-Untersuchung statt. Dabei war der Grad der Mitralinsuf-

fizienz mit durchschnittlich $1,5 \pm 0,63$ zwar leicht erhöht gegenüber der Bestimmung direkt nach der Intervention, jedoch weiterhin deutlich niedriger als vorher. Der Zusammenhang zwischen dem Grad der Mitralinsuffizienz direkt nach dem Eingriff und sechs Monate später zeigte sich auch an der signifikanten Korrelation von $r_{sp}=0,265$ ($p<0,001$). Zwischen der Reduktion der Mitralinsuffizienz durch den Eingriff und den Grad der Mitralinsuffizienz unmittelbar danach besteht eine signifikant negative Korrelation $r_{sp}=-0,585$ ($p<0,001$).

Des Weiteren konnte hier festgestellt werden, dass insbesondere die Länge des anterioren Mitralsegels nach Einsetzen des ersten Clips (AML post Clip 1) mit dem unmittelbar nach Eingriff bestimmten Grad der Mitralinsuffizienz zusammenhängt. Der errechnete Korrelationskoeffizient betrug hier $r_{sp}=0,168$ und war signifikant ($p=0,006$). Auch ein kürzeres Segel bereits vor dem Eingriff kann ein Prädiktor für ein positives Outcome der Intervention sein. Es wurden signifikante Korrelationen von der Länge des anterioren Mitralsegels vor dem Eingriff mit dem Grad der Mitralinsuffizienz direkt nach Clip-Implantation von $r_{sp}=0,141$ ($p=0,021$) und beim Follow-up-Termin von $r_{sp}=0,177$ ($p=0,013$) (s. Abbildung 24) festgestellt.

Auch der Durchmesser der Mitralklappe stand in Zusammenhang mit dem funktionellen Erfolg des Eingriffs. Für die vor dem Eingriff enddiastolisch gemessene Größe des Annulus antero-posterior wurde eine signifikant positive Korrelation mit dem Grad der Mitralinsuffizienz zum Follow-up-Termin festgestellt ($r_{sp}=0,187$; $p=0,009$) (s. Abbildung 25). Auch der Annulus ap enddiastolisch nach Clip 1 korrelierte signifikant positiv mit $r_{sp}=0,263$ ($p<0,001$) mit dem beim Follow-up-Termin bestimmten Grad der MI.

Weitere Ergebnisse bei der funktionellen Beurteilung der Herzinsuffizienz konnte man auf der NYHA-Skala beobachten (s. Tabelle 2: NYHA). Vor dem Eingriff lag er im Schnitt bei $3,18 \pm 0,59$, hinterher nur noch bei $2,19 \pm 0,62$.

Auch mithilfe eines Gehtests sollte objektiv beurteilt werden, ob sich der Zustand der Patienten durch das Einsetzen des bzw. der MitraClips® verbessert hatte. Dabei hatten die Patienten die Aufgabe, in sechs Minuten so viele Meter zu gehen wie möglich. Zum Testzeitpunkt vor dem Eingriff schafften die Patienten im

Mittel $138,68 \pm 114,16$ m, beim Follow-up-Termin waren es bereits $285,16 \pm 125,32$ m (s. Tabelle 2: 6-Minuten-Gehtest).

III.4. Einflüsse auf die Anzahl der benötigten Clips und die Anzahl der Griffversuche

Ob man bereits vor Beginn der Intervention ansatzweise prognostizieren kann, wie viele Clips ein Patient bis zu einer ausreichenden Reduktion der Mitralinsuffizienz braucht, soll zunächst durch einen Blick auf einen möglichen Zusammenhang mit der Ursache der Erkrankung geprüft werden.

Tabelle 3 : Anzahl der implantierten Clips, Unterscheidung nach Pathogenese. Angaben: Anzahl der Patienten, die 0/1/2/3/4 Clips bekamen; numerisch und in Prozent von der Gesamtzahl der Patienten

Pathogenese \ Anzahl Clips	Funktionell/ Sekundär	Degenerativ / Primär	Gesamt
0	2 (1,2%)	3 (2,4%)	5
1	78 (47,6%)	58(46,4%)	136
2	72 (43,9%)	50 (40%)	122
3	10 (6,1%)	14 (11,2%)	24
4	2 (1,2%)	0 (0%)	2
Gesamt	164	125	289

Für die meisten Patienten ist bekannt, ob sie an einer primären, also degenerativen, oder an einer sekundären, also funktionellen Mitralinsuffizienz leiden. Tabelle 3 zeigt die Zuordnung der Anzahl der eingesetzten Clips zur Pathogenese. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 162 Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz mindestens ein Clip eingesetzt, während dies bei etwas weniger (122) Patienten mit degenerativer Genese durchgeführt wurde. Jedoch reichte in beiden Gruppen bei knapp der Hälfte der Patienten (47,6% der Patienten mit funktioneller MI, 46,4% der Patienten mit degenerativer MI) ein einziger Clip aus; vier Clips mussten in beiden Gruppen nur bei 0% (degenerative MI) bzw. 1,2% (funktionelle MI) der Patienten eingesetzt werden, die Unterschiede zwischen

den beiden Gruppen sind also nicht so gravierend, dass man anhand dessen eine Aussage über die benötigte Anzahl der Clips machen könnte.

Ein anderer Ansatz, um eine Vorhersage über die Anzahl der Clips zu machen, ist ein weiteres Mal die Betrachtung des vorderen Mitralsegels.

Dessen Länge nach dem Einsetzen des ersten Clips korrelierte signifikant mit der Anzahl der Clips, die danach noch eingesetzt werden mussten ($r_{sp}=0,203$; $p<0,001$). Auch das hintere Mitralsegel zeigte, zum selben Zeitpunkt gemessen, eine etwas geringere signifikante positive Korrelation mit der Anzahl der Clips, hier wurde ein Korrelationskoeffizient von $r_{sp}=0,174$ ($p=0,002$) errechnet.

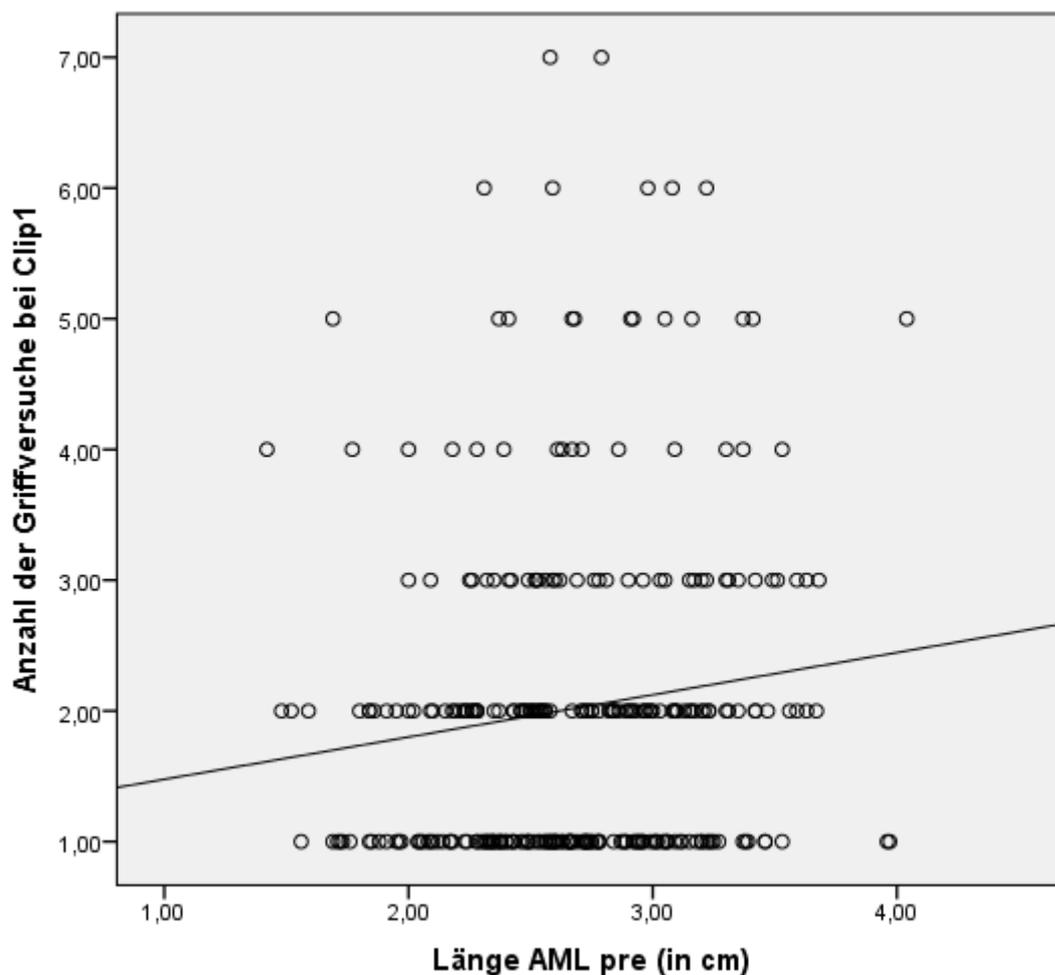


Abbildung 26 : Korrelation zwischen der Länge des AML vor dem Eingriff und der Anzahl der benötigten Griffversuche beim ersten Clip. Längenangabe in cm. Die Korrelation ist signifikant positiv ($r_{sp}=0,136$; $p=0,047$)

Ein weiterer Wert, der sich durch die Länge des AML vorhersagen lässt, ist die Anzahl der Griffversuche, die der Operateur braucht, bis ein Clip sicher an den Segeln haftet. Die Anzahl der Griffversuche beim Clip 1 weist einen signifikanten positiven Zusammenhang mit der vor dem Eingriff gemessenen Länge des vorderen Segels auf ($r_{sp} = 0,136$; $p = 0,020$) (s. Abbildung 26). Gleichzeitig korreliert die Anzahl der Griffversuche bei Griff 1 signifikant mit der Anzahl der Griffversuche beim zweiten Clip ($r_{sp} = 0,165$; $p = 0,047$).

Mit der Anzahl der Griffversuche beim zweiten und dritten Clip hatte die Länge des AML pre allerdings laut unseren Messungen keine signifikante Korrelation (AML pre – Griffversuche Clip 2: $r_{sp} = 0,003$; $p = 0,975$; AML pre – Griffversuche Clip 3: $r_{sp} = -0,046$; $p = 0,818$). Dies kann an der geringen Anzahl an Patienten liegen, die noch einen dritten Clip eingesetzt bekamen. Jedoch scheint es eine Tendenz zu geben, dass sich bei einem längeren AML der dritte Clip bereits leichter einbauen lässt als noch der erste.

IV. Diskussion

Das Ziel der Studie war es, herauszufinden, welche Veränderungen die Implantation eines oder mehrerer MitraClips® auf die Geometrie der Mitralklappe und die Beschwerden des Patienten hat, sowie mögliche Prädiktoren für das Outcome des Eingriffs zu identifizieren. So soll eine Beurteilung ermöglicht werden, für welche Patienten sich der Eingriff weiterhin als Alternative zu konservativen Behandlungsmethoden eignet.

Zunächst wurde festgestellt, dass die Längen der beiden Segel miteinander korrelieren und das vordere Segel im Schnitt länger ist als das hintere. Eine weitere Korrelation konnte bezüglich des Durchmessers ap und ml zwischen dem enddiastolischen und dem endsystolischen Zeitpunkt festgestellt werden, wobei letzterer im Schnitt etwas größer war. Auch zwischen der Länge des AML und den Durchmessern der Klappe besteht jeweils ein positiver Zusammenhang.

Durch den Einsatz der Clips wurden beide Segel signifikant kürzer.

Diese Feststellung stand im starken Zusammenhang mit dem klinischen Outcome der Studie. Der Grad der Mitralinsuffizienz verbesserte sich deutlich im Vergleich zu den Werten vor der Intervention. Diese Beobachtung deckt sich mit vielen anderen Studien (vgl. Geis et al. 2018, S. 1; Schrage et al. 2018, S. 3; Lesevic et al. 2015, S. 753; Schmidt et al. 2013, S. 855; Schüler et al. 2014, S. 394). Dabei konnte in der vorliegenden Analyse für die Länge des AML post Clip 1, aber auch für AML pre, eine signifikante positive Korrelation mit dem nach dem Eingriff bestimmten Grad der MI festgestellt werden. Bisher wurde ein solcher Zusammenhang in anderen Studien häufig für den Annulus ap beschrieben: laut Patzelt et al. (2018, S. 7) ist eine nur geringgradige Verkleinerung des anteroposterioren Durchmessers Hinweis auf eine höhergradige MI nach der MitraClip®-Intervention, Schüler et al. (2014, S. 391) beschreiben dies zumindest für die funktionelle MI. Auch wir fanden heraus, dass der Annulus ap enddiastolisch sowohl vor als auch nach Einsatz des ersten Clips ein guter Prädiktor für

die funktionelle Verbesserung der MI sein kann, da genannte Parameter positiv mit dem Grad der MI sechs Monate nach dem Eingriff korrelieren. Das Ergebnis unserer Studie zeigt nun jedoch zusätzlich, dass es mit der Länge des AML einen weiteren Wert gibt, der bereits vor und während des Eingriffs als Prädiktor für das funktionelle Outcome herangezogen werden kann: ein größeres Segel kann schon vor Beginn des Eingriffs auf einen weiterhin relativ hohen Grad der Mitralinsuffizienz hinterher hinweisen.

Ein weiteres Ergebnis, das sich mit anderen Veröffentlichungen deckt, ist die Veränderung des antero-posterioren Durchmessers, der mit jedem Clip eine weitere Verkleinerung erfuhr: durch die ersten beiden Clips wurde er signifikant, durch den dritten und vierten Clip nicht signifikant verkleinert. Auch Patzelt et al. (2018, S. 7) beschrieben eine Verkleinerung des Annulus ap, wobei hier die aktuelle Erhebung eine Erweiterung des Ergebnisses der vorhergehenden Studie darstellt, da letztere nur Daten für den endsystolischen Zeitpunkt betrachtet, während hier nun das Ergebnis auch enddiastolisch bestätigt werden konnte. Bei Schmidt et al. (2013, S. 853) wurde der Zusammenhang nur für die Gruppe aus Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz (FMR) gefunden und bei Schueler et al. (2014, S. 394/ S. 397) gilt dieses Ergebnis zumindest enddiastolisch bei Patienten mit FMR. Da in unserer Studie bei der Untersuchung der Ergebnisse die beiden Formen der MI nicht getrennt voneinander betrachtet wurden, kann leider nicht die Frage beantwortet werden, ob die Veränderung des Durchmessers bei Patienten mit FMR anders ausfällt als bei Patienten mit degenerativer Mitralinsuffizienz (DMR).

Beim Durchmesser in der medio-lateralen Ebene stellten wir durch den Einbau der Clips eine Vergrößerung fest. Hier deckt sich das Ergebnis nicht mit anderen Studien: Patzelt et al. (2018, S. 5) beschreiben im Gegenteil eine Verkleinerung des medio-lateralen Durchmessers, wobei dort wie oben erwähnt nur Messungen zum endsystolischen Zeitpunkt Eingang in die Studie fanden. Bei Schueler et al. (2014, S. 394) und Schmidt et al. (2013, S. 853) hat es zumindest unter den Patienten mit FMR keine signifikanten Veränderungen gegeben. Unter diesen Voraussetzungen lässt sich jedoch zumindest festhalten, dass der Durchmesser

ap wohl besser geeignet ist, das Outcome des Eingriffs zu beurteilen, als derjenige ml, da hier keine weiten Übereinstimmungen in der Literatur feststellbar sind.

Bezüglich des funktionellen Outcomes der MitraClip®-Intervention beobachteten wir neben einer Verbesserung der Ergebnisse im 6-Minuten-Gehtest auch eine Verbesserung auf der NYHA-Skala, die in der Literatur bereits durch Altiok et al. (2012, S. 751), Schrage et al. (2018, S. 3), Lesevic et al. (2015, S. 753), Schueler et al. (2014, S. 394) beschrieben wurde.

Eine weitere wichtige Erkenntnis, die sich mit den Beobachtungen von Giannini et al. (2016, S. 274) und Lesevic et al. (2015, S. 753) deckt, war, dass die direkt nach dem Eingriff festgestellte Verbesserung der Werte auch beim Follow-up-Termin nach einem halben Jahr noch weitestgehend bestand. Dies erklärt sich durch das sogenannte Reverse-Remodeling. Aufgrund der sofortigen Verringerung des Klappendurchmessers durch den Zug des Clips (vgl. Schmidt et al. 2013, S. 855) und der unmittelbaren Erhöhung des Outputs (vgl. Lesevic et al. 2015, S. 751) ist das linke Herz nicht mehr so stark belastet und Reparaturvorgänge am vormals stark beanspruchten Material können beginnen. Auch korrelierten die direkt nach dem Eingriff gemessenen Werte mit denen des Follow-ups, das heißt die Erkenntnisse, direkt nach einem Eingriff gewonnen werden, können bereits als Prädiktor für den Zustand des Patienten in der weiteren Entwicklung genommen werden. Grund hierfür könnten wiederum die Reverse-Remodeling-Vorgänge sein. Wie von Grayburn et al. (2013, S. 1672) beschrieben, wird durch die Verbesserung der Mitralinsuffizienz das Volumen im linken Ventrikel sofort verringert. Das infolgedessen beginnende Reverse-Remodeling in Vorhof und Kammer des linken Herzens tragen dazu bei, dass die akut erzielten Ergebnisse stabil bleiben.

Die Anzahl der benötigten Clips unterschied sich nicht wesentlich in den nach Pathogenese getrennten Gruppen. Auch Schmidt et al. (2013, S. 853) kamen bereits zu dem Ergebnis, dass sich anhand der Pathogenese keine Vorhersage über die Anzahl der Clips machen ließe. Als besserer Parameter scheint sich hier die Länge der Segel nach dem ersten Clip zu eignen. AML und PML post Clip 1 korrelierten jeweils signifikant positiv mit der Anzahl der Clips. Patzelt et al. (2017,

S. 5) fanden weiterhin heraus, dass sich der Grad der Insuffizienz sowie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser vor der Intervention auf die Anzahl der Clips auswirken: je größer diese sind, desto mehr Clips werden hinterher implantiert.

Es gibt in der wissenschaftlichen Literatur aktuell keine Daten zur der Zahl der Griffversuche, die bis zum sicheren Halt des MitraClips® benötigt wurden. In der aktuellen Studie wurde nun eine positive Korrelation zwischen der Länge des AML vor dem Eingriff mit der Anzahl der Griffversuche bei Clip 1 gefunden. Dies bedeutet, dass der Operateur bei einem längeren vorderen Mitralsegel im Schnitt mehr Ansätze brauchte, bis die Widerhaken des Clips sicher an den Segeln hafteten. Es kann also in Betracht gezogen werden, in Zukunft auch durch eine Messung der Länge des AML bereits vor dem Eingriff zu sagen, ob dieser einfach durchführbar oder überhaupt erfolgreich sein wird.

Wie in vielen Studien konnte in der begrenzten Zeit von zwei Jahren nur eine limitierte Zahl von 339 Patienten in der Datenerhebung erfasst werden. Jedoch zeigten die vielen signifikanten Ergebnisse, die sich in weiten Teilen durch andere Publikationen bestätigen lassen, dass die Erkenntnisse für den klinischen Alltag und dortige Entscheidungen für oder gegen einen MitraClip®-Einbau relevant sein können.

Es wurden zwar klinische Daten zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben, jedoch gab es nur wenig Follow-up-Daten aus einem Zeitraum länger als ein halbes Jahr nach dem Eingriff. Zwar spricht viel dafür, dass die Mitralinsuffizienz, wenn sie bereits sechs Monate unverändert geblieben ist, auch nach längerer Zeit noch stabil ist, doch endgültig wäre dies nur durch weitere Messungen zu späteren Zeitpunkten zu bestätigen.

Einschränkend wirkt des weiteren die Tatsache, dass der Einfluss von verschiedenen Vorerkrankungen, Voroperationen oder der Pathogenese der Insuffizienz auf den Erfolg des Eingriffes nicht beachtet wurden. Patzelt et al. (2018, S. 5) fanden zum Beispiel heraus, dass bei Patienten mit per Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) ersetzter Aortenklappe die Senkung der Mitralinsuffizienz nicht so stark ausgeprägt war wie bei Patienten mit nativer Aortenklappe. Für

eine noch bessere Therapieempfehlung für jeden individuellen Patienten müssten hier noch viele weitere gesonderte Messungen und Berechnungen vorgenommen werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich durch die neuen Daten unserer Studie bestätigt, dass der MitraClip® ein effektives Verfahren zum Verringern der Mitralklappendimensionen und damit zur Verringerung der Mitralinsuffizienz zu sein scheint. Die Länge des anterioren Segels kann als früher Indikator auf die Verbesserung der Mitralinsuffizienz herangezogen werden.

Die Implantation eines oder mehrerer MitraClips® ist sowohl im Outcome als auch in der Sicherheit eine gute Alternative gegenüber einer Operation oder konservativer medikamentöser Behandlung. Vor allem alte Patienten und solche mit vielen Vorerkrankungen (vgl. Patzelt et al. 2016, S. 152) profitieren gegenüber der Operation von der kürzeren Behandlungszeit, dem niedrigeren Gebrauch an Medikamenten und der Möglichkeit der Sedation anstelle einer Allgemeinanästhesie bei vergleichbarem Erfolg und Komplikationsrate (Patzelt et al. 2017, S. 4-7). Gegenüber Medikamenten weist die PMVR eine geringere Rate an herzassoziierten Hospitalisationen und Todesfällen auf und zeigt bessere Ergebnisse im Reverse-Remodeling (vgl. Geis et al. 2018, S. 1; Giannini et al. 2016, S. 275f.).

v. Zusammenfassung

Da es viele Menschen gibt, die unter einer Mitralinsuffizienz leiden und eine Operation für einen beachtlichen Teil dieser Patienten aufgrund ihrer Erkrankungen ein großes Risiko darstellt, sind kathetergestützte Alternativen essentiell. Eine hiervon ist der MitraClip®, dessen Effektivität Gegenstand der Untersuchungen in dieser Studie war. Dabei wurden verschiedene Parameter an der Mitralklappe ausgemessen und diese zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander und mit dem klinischen Outcome des Eingriffs verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines MitraClips® durch eine Verkleinerung des Klappendurchmessers und die Verkürzung der Segel zu einer deutlichen Verbesserung der Mitralinsuffizienz führen kann. Der MitraClip® ist somit weiterhin aus der Behandlung der Mitralinsuffizienz nicht mehr wegzudenken. Zudem wurden die Länge des vorderen Mitralsegels und die Größe des antero-posterioren Durchmessers als geeignete Parameter für eine Prognose bezüglich des Erfolgs eines Eingriffs herausgearbeitet. Die Länge des vorderen Mitralsegels kann zusätzlich für eine Vorhersage über die Anzahl der benötigten Griffversuche zum Implantieren eines Clips herangezogen werden.

vi. Literaturverzeichnis

- Abbott Vascular* (2019): MitraClip™ Transcatheter Mitral Valve Repair, [online] <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/mitra-clip.html> [26.09.2019]
- Alfieri, O. u. a.* (2001): The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems, in: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122 (2001), S. 674–681, <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117277>
- Altiok, Ertunc u. a.* (2012): Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography, in: *Circulation. Cardiovascular imaging* 5 (2012), S. 748–755, <https://doi.org/10.1161/CIRC-CIMAGING.112.974691>
- Benninghoff, Alfred/Drenckhahn, Detlev/Waschke, Jens* (2014): Taschenbuch Anatomie, 2. Aufl., London: Elsevier Health Sciences Germany, 2014
- Bonis, M. de/Alfieri, O.* (2010): The edge-to-edge technique for mitral valve repair, in: *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia 2* (2010), S. 7–17
- Bonis, Michele de u. a.* (2014): Very long-term durability of the edge-to-edge repair for isolated anterior mitral leaflet prolapse: up to 21 years of clinical and echocardiographic results, in: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148 (2014), S. 2027–2032, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.03.041>
- Feldman, Ted/Cilingiroglu, Mehmet* (2011): Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation, in: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (2011), S. 529–537, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.012>
- Frerker, Christian/Kuck, Karl-Heinz* (08/2016): Cardioband® - eine neue Ära der interventionellen Mitralklappenbehandlung?, in: *Presstext DGK 08/2016*, <http://dgk.org/daten/Frerker-Kuck-Cardioband.pdf>
- Geis, Nicolas u. a.* (2018): Percutaneous repair of mitral valve regurgitation in patients with severe heart failure: comparison with optimal medical treatment, in: *Acta cardiologica* 73 (2018), S. 378–386, <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1401275>
- Giannini, Cristina u. a.* (2016): Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation, in: *The American journal of cardiology* 117 (2016), S. 271–277, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.044>
- Grayburn, Paul A. u. a.* (2013): Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy, in: *Circulation* 128 (2013), S. 1667–1674, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001039>

- Herold, Gerd* (Hrsg.) (2017): *Innere Medizin 2017: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Köln: Gerd Herold, 2017
- Lesevic, Hasema u. a.* (2015): Acute and Midterm Outcome After MitraClip Therapy in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction, in: *The American journal of cardiology* 116 (2015), S. 749–756, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.048>
- Mandinov, Lazar/Asch, Federico M./Grube, Eberhard* (2010): Mitralign Percutaneous Annuloplasty System for the Treatment of Functional Mitral Regurgitation, in: *European Cardiology Review* 6 (2010), S. 67–70, <https://doi.org/10.15420/ecr.2010.6.2.67>
- Mirabel, Mariana u. a.* (2007): What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?, in: *European heart journal* 28 (2007), S. 1358–1365, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>
- Nashef, S. A. u. a.* (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE), in: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 16 (1999), S. 9–13, [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(99)00134-7)
- Patzelt, Johannes u. a.* (2017): Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair Using Volume Intracardiac Echocardiography-First in Human Experience, in: *CASE (Philadelphia, Pa.)* 1 (2017), S. 41–43, <https://doi.org/10.1016/j.case.2017.01.006>
- Patzelt, Johannes u. a.* (2018): Previous TAVR in patients undergoing percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (PMVR) affects improvement of MR, in: *PloS one* 13 (2018), e0205930, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205930>
- Patzelt, Johannes u. a.* (2017): Comparison of Deep Sedation With General Anesthesia in Patients Undergoing Percutaneous Mitral Valve Repair, in: *Journal of the American Heart Association* 6 (2017), <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007485>
- Patzelt, Johannes u. a.* (2018): Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system, in: *European heart journal cardiovascular Imaging* 19 (2018), S. 785–791, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex173>
- Patzelt, Johannes u. a.* (2016): Effects of Mechanical Ventilation on Heart Geometry and Mitral Valve Leaflet Coaptation During Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair, in: *JACC. Cardiovascular interventions* 9 (2016), S. 151–159, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.09.038>
- Plass, Dietrich u. a.* (2014): Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study, in:

- Deutsches Arzteblatt international 111 (2014), S. 629–638,
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0629>
- Robert-Koch-Institut* (2013): *Bei wie vielen Menschen wurde bereits einmal ein Herzinfarkt bzw. überhaupt eine Durchblutungsstörung am Herzen (Koronare Herzkrankheit) oder ein Schlaganfall diagnostiziert? - Anteile an der gleichaltrigen Bevölkerung*, [online] https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/HKK/HKK_node.html [26.09.2019]
- Rohm, Ilonka u. a.* (2017): Quantification of mitral regurgitation during percutaneous mitral valve repair: added value of simultaneous hemodynamic and 3D echocardiographic assessment, in: *The international journal of cardiovascular imaging* 33 (2017), S. 1531–1539, <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1153-8>
- Schmidt, Frank Patrick u. a.* (2013): Immediate effect of the MitraClip procedure on mitral ring geometry in primary and secondary mitral regurgitation, in: *European heart journal cardiovascular Imaging* 14 (2013), S. 851–857, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes293>
- Schofer, Joachim u. a.* (2009): Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study, in: *Circulation* 120 (2009), S. 326–333, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885>
- Schrage, Benedikt u. a.* (2018): Distinct Hemodynamic Changes After Interventional Mitral Valve Edge-to-Edge Repair in Different Phenotypes of Heart Failure: An Integrated Hemodynamic Analysis, in: *Journal of the American Heart Association* 7 (2018), <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007963>
- Schueler, Robert u. a.* (2014): Acute changes of mitral valve geometry during interventional edge-to-edge repair with the MitraClip system are associated with midterm outcomes in patients with functional valve disease: preliminary results from a prospective single-center study, in: *Circulation. Cardiovascular interventions* 7 (2014), S. 390–399, <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001098>
- Silbernagl, Stefan/Despopoulos, Agamemnon* (2012): *Taschenatlas Physiologie*, 8. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2012
- Wunderlich, Nina C./Siegel, Robert J.* (2013): Peri-interventional echo assessment for the MitraClip procedure, in: *European heart journal cardiovascular Imaging* 14 (2013), S. 935–949, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet060>

VII. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik /IM III unter Betreuung von Prof. Seizer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Langer und PD Dr. Patzelt.

Sämtliche Messungen wurden nach Einarbeitung durch PD Dr. Patzelt von mir in Zusammenarbeit mit Isabelle Doll durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Patzelt durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

VIII. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich gerne noch bei allen bedanken, die zu der Erstellung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich hier Prof. Seizer und Prof. Langer dafür danken, dass ich durch ihren Einsatz meine Arbeit trotz einiger Hürden gut zuende bringen konnte.

Außerdem gebührt mein Dank Herrn Dr. Patzelt für die Antworten auf meine vielen Fragen – auch auf die Entfernung von Lübeck nach Tübingen.

Herzlichen Dank an Isabelle Doll, mit der die Zusammenarbeit so unkompliziert war und großen Spaß gemacht hat.

Einen ganz lieben Dank an Valerie Berge fürs aufmerksame Korrekturlesen und das stets offene Ohr.

Vielen Dank an Jan Diederichsen für die Unterstützung auf den letzten Metern.

Als letztes möchte ich noch meiner Familie danken, die mich immer unterstützt und für mich da ist.