

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Ergebnisse der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion bei
Patientinnen und Patienten mit TAVI-Prothese**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Becker, Annika Sophie

2023

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. F. Langer
2. Berichterstatter:	PD Dr. V. Steger
Tag der Disputation:	27.06.2023

Meinen Eltern Annette und Olaf Becker gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	5
II.	Abbildungsverzeichnis	7
III.	Tabellenverzeichnis	8
1.	Einleitung	9
1.1	Fragestellung	9
1.2	Allgemeines zur Mitralklappeninsuffizienz	10
1.3	Allgemeines zur Aortenklappenstenose	12
2.	Material und Methoden	14
2.1	Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	14
2.1.1	Interventionelle Therapieverfahren	14
2.1.2	Operative Therapieverfahren	23
2.2	Therapie der Aortenklappenstenose	28
2.2.1	Interventionelle Therapieverfahren	28
2.2.2	Operative Therapieverfahren	36
2.3	Untersuchungskollektiv	38
2.4	Statistische Auswertung	39
3.	Ergebnisse	40
3.1	Baseline Charakteristika	40
3.2	Behandlungserfolg	51
3.3	Entzündungsparameter und Blutungskomplikationen	53
3.4	Grad der Mitralklappeninsuffizienz und Herzzeitvolumen	56
4.	Diskussion	58
5.	Zusammenfassung	63
6.	Literaturverzeichnis	65
7.	Erklärung zum Eigenanteil	73
8.	Veröffentlichungen	74

I. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
*	Statistisch signifikant
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
Ap	Anterior-posterior
CRP	C-reaktives Protein
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
et al.	Et altera – und Kollegen
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LV	Linksventrikulär
MAC	Mitral annular calcification – Ringförmige Mitralklappenverkalkung
min	Minute
MK	Mitralklappe
mm	Millimeter
mmol	Millimol
n.s.	Nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
PMVR	Percutaneous mitral valve repair - Perkutane Mitralklappenreparatur
SAVR	Surgical aortic valve replacement – Chirurgischer Aortenklappenersatz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STS	Society of Thoracic Surgeons
VHF	Vorhofflimmern

TAVI	Transcatheter aortic valve implantation - Transkatheter Aortenklappenimplantation
TEE	Transoesophageale Echokardiographie

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mitralklappe mit der Verbindung, die durch PMVR geschaffen wird (eigene Darstellung)	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Cardiobands (eigene Darstellung nach Edwards Lifescience Corporation)	19
Abbildung 3: Edwards Sapien Prothese (eigene Darstellung nach Edwards Lifescience Corporation)	32
Abbildung 4: Core Valve Prothese (eigene Darstellung nach Medtronic GmbH)	33
Abbildung 5: Lotus Prothese (eigene Darstellung nach Boston Scientific Corporation)	34
Abbildung 6: Symetis Prothese (eigene Darstellung nach Boston Scientific Corporation)	35
Abbildung 7: Grafische Darstellung des Patientenanteils, bei dem die Prozedur unter Vollnarkose beziehungsweise unter tiefer Sedierung durchgeführt wurde	47
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Dauer der Prozedur der PMVR	48
Abbildung 9: Grafische Darstellung des ap Diameters der Mitralklappe (MK)	49
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Elliptizität der Mitralklappe (MK)	50
Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozeduralen Misserfolgsrate	51
Abbildung 12: Grafische Darstellung der postinterventionellen Leukozytenzahlen	53
Abbildung 13: Grafische Darstellung der postinterventionellen CRP-Spiegel	54
Abbildung 14: Grafische Darstellung der postinterventionellen Blutungskomplikationen	55
Abbildung 15: Grafische Darstellung der postprozeduralen Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz \geq III°	56
Abbildung 16: Grafische Darstellung des postinterventionellen Herzzeitvolumens	57

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Baseline Charakteristika Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen _____	42
Tabelle 2: Übersicht der Baseline Charakteristika Euroscore II und Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) _____	43
Tabelle 3: Übersicht des Baseline Charakteristikums Linksventrikuläre Funktion _____	43
Tabelle 4: Übersicht des Baseline Charakteristikums Ätiologie der Mitralklappe _____	44
Tabelle 5: Übersicht des Baseline Charakteristikums Medikation _____	45
Tabelle 6: Übersicht über die Anzahl der implantierten Clips _____	46
Tabelle 7: Übersicht der Anästhesieformen _____	47
Tabelle 8: Vergleich des Behandlungserfolgs bezogen auf verschiedene TAVI Modelle _____	52

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Herzklappenerkrankungen gehören zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen (Cosgrove D.M. et al. 1986, Nkomo V.T. et al. 2006). Das Spektrum dieser Erkrankungen hat allerdings einen grundlegenden Wandel durchlaufen, der durch das Altern der Bevölkerung, den Rückgang des rheumatischen Fiebers und die Zunahme bestimmter Patientengruppen bedingt ist. Diagnostische Techniken sowie therapeutische Optionen bei Herzklappenerkrankungen befinden sich mitunter aus diesem Grund ebenfalls in rascher Entwicklung.

Seit der Einführung der perkutanen Mitralklappenwiederherstellung (PMVR) in die interventionelle Kardiologie steigt die Anzahl der durchgeführten Interventionen stetig an. Nicht zuletzt, weil die Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz die beiden bedeutendsten Vertreter aller Herzklappenvitien sind, gibt es einen beträchtlichen Anteil an Patientinnen und Patienten, für die sowohl die Indikation der Behandlung einer Aortenklappenstenose als auch für die einer Mitralklappeninsuffizienz besteht. Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer Aortenklappenstenose einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) unterzogen wurden und zudem unter einer persistierenden hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz leiden, werden derzeit zunehmend mittels PMVR therapiert. Der Einfluss einer vorangegangenen TAVI auf die PMVR ist jedoch bisher kaum untersucht. Die Fragestellung, welche Auswirkungen eine vorherige TAVI auf die Resultate der PMVR hat, soll Inhalt der folgenden Arbeit sein. In der durchgeführten Studie wurde ein Patientenkollektiv von 314 Patienten und Patientinnen, die einer PMVR unterzogen wurden, analysiert. Patientinnen und Patienten mit vorangegangener TAVI wurden mit Patienten und Patientinnen mit nativen Aortenklappen in Hinblick auf prozedurale und klinische Parameter sowie die Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz und die Veränderung des Herzzeitvolumens verglichen.

1.2 Allgemeines zur Mitralklappeninsuffizienz

Mit einer Inzidenz von zwei Prozent pro Jahr ist die Mitralklappeninsuffizienz nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium im Erwachsenenalter und damit von großer Bedeutung für die moderne Medizin (Devereux R.B. et al. 2001; Klein A. et al. 1990).

Die Mitralklappensegel schließen in der frühen Systole, sobald der Druck im linken Ventrikel den Druck im linken Vorhof erreicht. Sowohl die Papillarmuskeln als auch die Cordae tendinae bewirken, dass die Mitralklappensegel geschlossen und unter Spannung gehalten werden können, wenn sich der Ventrikel während der Systole verkleinert. Bei einer Schlussunfähigkeit der Mitralklappe kann sich der linke Ventrikel in zwei Richtungen entleeren: Der eine Teil des Herzzeitvolumens entleert sich in die Systemzirkulation, während der andere Teil als Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof zurückfließt. Da die Lungenvenen weit geöffnet sind und keine Klappen besitzen, kann das Regurgitationsvolumen bis in die Lungengefäße gelangen. Hieraus resultiert eine Lungenstauung mit einer reaktiven pulmonalen Hypertonie. Infolgedessen kommt es zunächst zu einer Rechtsherzbelastung und längerfristig zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Um nun das Herzzeitvolumen aufrecht erhalten zu können, muss das Schlagvolumen ansteigen, wodurch es folglich zu einer Volumenbelastung mit daraus resultierender Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels kommt (Adams D.H. et al. 2010).

Die Mitralklappeninsuffizienz kann zum einen in eine akute sowie eine chronische Mitralklappeninsuffizienz unterteilt werden. Zum anderen wird zwischen primärer, also durch organische Veränderungen des Klappenapparats beziehungsweise des Klappenhalteapparats entstandener und sekundär durch Dilatation des linken Ventrikels entstandener Mitralklappeninsuffizienz unterschieden. Die primäre Mitralklappeninsuffizienz ist zumeist durch degenerative, myxomatöse Veränderungen der Klappensegel, Elongation beziehungsweise durch eine Ruptur der Cordae tendinae oder eine Verkalkung des Mitralklappenrings bedingt (Adams D.H. et al. 2010; Bursa F. et al. 2006). Seltener resultiert sie aus rheumatischen oder bakteriellen Endokarditiden oder entsteht nach perkutaner

Mitralklappen-Kommissurotomie. Der sekundären funktionellen Mitralklappeninsuffizienz liegt meist die Dilatation des Mitralklappenannulus, zum Beispiel als Folge eines Linksherzversagens oder eines langanhaltenden Vorhofflimmerns oder eine Dysfunktion des Papillarmuskels in Folge einer Myokardischämie zugrunde (Bursa F. et al. 2006).

Bei der akuten Mitralklappeninsuffizienz kommt es während der Systole zur Regurgitation größerer Mengen Blut in den meist nicht vergrößerten und wenig elastischen linken Vorhof. Daraus resultiert ein Anstieg des linken Vorhofdrucks um meist mehr als das Doppelte, wodurch die Ejektionsfraktion kompensatorisch erhöht wird. Da die Möglichkeit der kompensatorischen enddiastolischen Volumenzunahmen des linken Ventrikels allerdings begrenzt ist und das effektive Schlagvolumen folglich deutlich erniedrigt ist, entsteht als Folge ein Vorwärtsversagen. Folgen können ein akut auftretendes Lungenödem, die rasche Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie sowie einer Rechtsherzinsuffizienz sein. Da bei einer akuten Mitralklappeninsuffizienz die Zeit zur kardialen Anpassung fehlt, kommt es hierbei häufig zu einer raschen linksventrikulären Dekompensation, die zum kardiogenen Schock führen kann (Mirabel D. et al 2007).

Bei der chronischen Mitralklappeninsuffizienz hingegen besitzen der linke Vorhof sowie die Pulmonalvenen durch die vorbestehende Dilatation eine erhöhte Dehnbarkeit und der Druckanstieg im kleinen Kreislauf fällt trotz größerer Regurgitationsvolumina verglichen mit einer akuten Mitralklappeninsuffizienz entsprechend deutlich geringer aus. Der mittlere Vorhofdruck ist dadurch meist nur geringfügig erhöht oder normal (Mirabel D. et al 2007). Im Unterschied zur akuten Mitralklappeninsuffizienz ist das enddiastolische linksventrikuläre Volumen bei einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz meist deutlich vergrößert und das effektive Schlagvolumen liegt bei Kompensation meist im Normbereich. Aufgrund der langsamen Entstehung der chronischen Mitralklappeninsuffizienz kann der Organismus durch Adaptationsmechanismen diese zumeist längere Zeit kompensieren und die Symptome können selbst bei erheblicher Mitralklappeninsuffizienz zunächst fehlen oder nur gering ausgeprägt sein (Young A. et al. 2014).

1.3 Allgemeines zur Aortenklappenstenose

Als dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung und als häufigstes behandlungsbedürftiges Klappenvitium in Europa und den USA wird der Aortenklappenstenose große Bedeutung zugemessen (Nkomo V.T. et al. 2006, lung B. et al. 2011).

Eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels ist die Folge einer Aortenklappenstenose. Hämodynamische Auswirkungen der Stenose treten in der Regel erst auf, sobald die Klappenöffnungsfläche auf weniger als $2,5 \text{ cm}^2$ verringert ist. Im Normalfall beträgt diese circa $2,6 - 3,5 \text{ cm}^2$ (Joseph J. et al. 2017). Durch die Verkleinerung der aortalen Klappenöffnungsfläche kommt es zu einer systolischen Druckerhöhung im linken Ventrikel und damit auch zu einem Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta (Carabello B.A. et al. 2009). Eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels und im fortgeschrittenen Stadium einer höhergradigen Stenose eine linksventrikuläre Dilatation sind die Folge der chronischen Druckbelastung. Ist die Aortenklappenstenose von leicht- bis mittelgradigem Ausmaß, kann der linksventrikuläre Druck so weit ansteigen, dass das Schlagvolumen im Normbereich bleibt. Bei einer fortgeschrittenen Aortenklappenstenose jedoch kommt es zunehmend zu einer linksventrikulären Kontraktionsstörung, welche wiederum zu einem weiteren Anstieg des enddiastolischen Drucks führt. Der Aortendruck hängt sowohl vom Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta als auch vom Herzzeitvolumen ab und ist damit Ausdruck des Kompensationszustandes des linken Ventrikels. Nimmt das Schlagvolumen ab, so verringert sich auch der systolische Aortendruck und die Blutdruckamplitude verkleinert sich folglich (Vahanian A. et al. 2012).

In Bezug auf die Ätiologie lässt sie sich einerseits in eine angeborene und andererseits in eine erworbene Aortenklappenstenose unterteilen. Die unikuspide, unikommissurale Klappe stellt die häufigste angeborene Form im Säuglingsalter und bei Kleinkindern dar (Joseph J. et al. 2017).

Die erworbene Aortenklappenstenose kann man zudem in eine kalzifizierte, sowie in eine rheumatische Aortenklappenstenose unterteilen. Erstere entsteht

durch degenerative Prozesse, welche mit der Entstehung einer Atherosklerose vergleichbar sind: Es kommt unter Beteiligung von Entzündungsprozessen zu kalkhaltigen Ablagerungen auf den Klappensegeln beziehungsweise in den Klappensegeln (Joseph J. et al. 2017). Diese Ablagerungen führen folglich zur progredienten Einengung des Lumens sowie zu einer eingeschränkten Beweglichkeit der Klappenanteile. Die zunehmende Belastung durch einen turbulenten Blutstrom stellt einen verstärkenden Mechanismus dieser Problematik dar. Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen verkalkenden Aortenklappenstenose sind unter anderem Tabakkonsum, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie (Cribier A. et al 2006). Des Weiteren stellt eine bikuspidale Aortenklappe einen Risikofaktor dar, da die mechanische Belastung aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Vergleich zu einer trikuspidalen Aortenklappe erhöht ist und diese wiederum bereits früher zu degenerativen Umbauprozessen mit daraus resultierenden Verkalkungen führt. Insbesondere bei Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 16 und 65 Jahren entwickelt sich die Stenose häufig im Rahmen einer bikuspidalen Aortenklappe (Joseph J. et al. 2017).

Die rheumatische Aortenklappenstenose kann als Folge des rheumatischen Fiebers auftreten, allerdings tritt sie in Deutschland inzwischen nur noch selten auf. Die Hauptursache ihrer Entstehung liegt in Infekten mit beta-hämolyisierenden Streptokokken begründet. Durch die antibiotischen Therapiemöglichkeiten dieser Infekte ist die Inzidenz der rheumatischen Aortenklappenstenose stark rückläufig. Ferner können Autoimmunerkrankungen, durch welche Antikörper gegen kardiale Strukturen gebildet werden, diese Form der Aortenklappenstenose bedingen (Cribier A. et al. 2006).

2. Material und Methoden

2.1 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz schließt konservative sowie operative Maßnahmen und in zunehmendem Ausmaß auch katheterinterventionelle Prozeduren ein, welche Gegenstand der folgenden Kapitel sind. Die Anwendung der katheterinterventionellen Verfahren nimmt stetig zu (Nef H.M. et al 2021). Ob diese letztendlich den konventionellen Operationen in Bezug auf das Langzeitüberleben und das perioperative Risiko überlegen sind, ist bisher ungeklärt (Feldman T. et al. 2011).

2.1.1 Interventionelle Therapieverfahren

Interventionelle Therapieverfahren gewinnen nicht nur speziell für die Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz, sondern viel mehr generell in der modernen Kardiologie zunehmend an Bedeutung. Sie eröffnen Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten, die ein hohes Risiko für eine klassische kardiochirurgische Operation aufweisen und denen bis dato keine adäquate Therapie angeboten werden konnte. Die Zahlen der durchgeführten Interventionen steigen deutlich an (Nef H.M. et al 2021). Dass es stetig neue Entwicklungen und damit verbunden auch zahlreiche neue interventionelle Therapiemodelle gibt, welche exemplarisch Gegenstand der folgenden Kapitel sind, die sich zum Teil bisher noch in ihren Anfängen befinden, spiegelt den Bedeutungszuwachs wider, den die interventionelle Kardiologie in den letzten Jahren erfahren hat.

2.1.1.1 MitraClip®

Das Konzept, eine Mitralklappeninsuffizienz perkutan zu therapieren, gehört zu den neueren Techniken in der invasiven Kardiologie.

Ein solches interventionelles Verfahren sollte bei geeigneter Klappenpathologie und -morphologie insbesondere für Patienten und Patientinnen mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko beziehungsweise deutlich reduzierter Ejektionsfraktion evaluiert werden.

Der MitraClip® ist ein mechanischer Clip, der die Mitte des anterioren und des posterioren Segels miteinander verbindet. Dadurch werden zwei Öffnungen geformt, während der subvalvuläre Apparat unberührt bleibt. Die Mitralklappe mit diesen beiden neu entstandenen Öffnungen ist auf der schematischen Darstellung in Abbildung 1 zu erkennen.



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mitralklappe mit der Verbindung, die durch PMVR geschaffen wird (eigene Darstellung)

Das MitraClip®-System besteht aus einem steuerbaren Führungskatheter und dem Clip an dessen distalen Ende. Der MitraClip® ist derzeit in vier verschiedenen Größen verfügbar, aus einer Kobalt-Chrom Legierung gefertigt und mit Polypropylen-Gewebe überzogen. Die beiden Arme des MitraClips® sind jeweils 8mm lang.

Da zur Steuerung dieser Prozedur eine kontinuierliche transösophageale Echokardiographie (TEE) notwendig ist, werden die Mitra-Clip®-Implantationen in Vollnarkose oder in tiefer Sedierung am schlagenden Herzen durchgeführt. Nach Einleitung der Narkose oder Sedierung wird ein venöser Zugang über die Vena femoralis gewählt. Nach erfolgter Punktion der Vene wird diese mit einem Draht sondiert und eine transseptale Punktionsnadel zum Herzen vorgeführt. Über eine Punktion des Vorhofseptums kann ein Katheter vom rechten Atrium in das linke Atrium eingeführt werden. Die Lokalisation der Punktionsstelle ist dabei sehr wichtig. Die Fossa ovalis, die es zu punktieren gilt, liegt in der Regel kaudal und posterior der Aortenwurzel sowie posterior und kranial des Ostiums des Koronarsinus und des Trikuspidalklappenrings. Es kann allerdings zu Varianten dieser Orientierung kommen. Eine Vergrößerung des linken Atriums, welche bei den zu therapierenden Patientinnen und Patienten häufig vorbesteht, hat beispielsweise häufig eine Rotation des Septums im Uhrzeigersinn zufolge.

Nach Einwechseln eines härteren Drahtes wird ein Führungskatheter mit einem Dilatator in den linken Vorhof eingebracht. Der Dilatator und der Draht werden entfernt und ein steuerbarer Katheter, an dem sich der Mitra-Clip® befindet, wird dann in das linke Atrium eingeführt. Dort wird der Mitra-Clip® zunächst über dem Ort der maximalen Regurgitation ausgerichtet und dann im geöffneten Zustand in den linken Ventrikel eingebracht. Durch Zurückziehen des Katheters mitsamt des Mitra-Clips® können die Mitralsegel eingefangen und mit den Greifarmen des Clips fixiert werden. Durch Schließen des Clips wird dieser weiter fixiert und die Segel können zueinander geführt werden. Es wird empfohlen, die Arme des Clips zunächst nur auf eine 60-90 Grad-Position zu schließen, da es durch wiederholtes vollständiges Schließen und Wiederablösen des Clips zu Verletzungen der Mitralsegel kommen kann. Es kann meist unmittelbar nach dem Schließen des Clips eine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz erzielt

werden. Ob eine verbesserte Koaptation gegeben ist, kann im TEE überprüft werden. Ebenso kann hierbei die Reduktion der Insuffizienz quantifiziert und eine potenzielle Mitralklappenstenose ausgeschlossen werden, die durch den Mitra-Clip® entstehen kann. Bevor der Clip komplett geschlossen werden kann, muss die Eignung der Insertionsstelle an den Mitralsegeln überprüft werden, um die Stabilität der Segel sowie die Stabilität des implantierten Clips sicher zu stellen. Der Gebrauch der dreidimensionalen Echokardiographie gewinnt hierfür zunehmend an Bedeutung (Nef H.M. et al 2021). Es ist möglich, den Clip nochmals zu öffnen, um die Position neu zu justieren und damit die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz noch zu optimieren.

Bei sehr breiten Regurgitationsflächen kann in Einzelfällen das Setzen weiterer Clips notwendig sein. Ein zweiter Clip wird in circa 40% der Fälle verwendet, um eine bessere Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz zu erzielen, wenn diese nach dem Setzen des ersten Clips nicht zufriedenstellend ist. Neben dem Ziel der größeren Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, kann auch die Stabilisierung der erzielten Gewebebrücken zwischen dem anteriorem und dem posterioren Mitralklappensegel ein Grund für das Einbringen eines weiteren Clips sein. In ungefähr einem Prozent der Fälle kommt noch ein dritter Clip zum Einsatz (Feldman T. et al. 2014; Young A. et al. 2014).

Sollte beim Implantieren des Clips keine relevante Reduktion der Insuffizienz erzielt werden können, so kann dieser wieder geöffnet und entfernt werden. Bei gutem Ergebnis wird der Katheter vom Clip gelöst und dieser verbleibt an der Mitralklappe.

2.1.1.2 Sonstige interventionelle Therapieverfahren

2.1.1.2.1 Direkte Annuloplastie

Die direkte Annuloplastie kann beispielsweise mit dem Cardioband®-System vorgenommen werden, welches aus drei Komponenten besteht: Das Cardioband® selbst mit dem dazugehörigen System, welches über fünf Bewegungsgrade verfügt, um durch den Mitralklappenannulus hindurch navigieren zu können, eine Steuerung für die Anker, um diese mit einer eins-zu-eins Drehmomentübertragung einbringen zu können sowie eine externe Steuerung zur Größenregulierung, die gemeinsam mit dem Einstellungsmechanismus im Cardioband® ein stufenweises Zuziehen des Bandes ermöglicht.

Das Cardioband® Implantat besteht aus einer Manschette aus Polyester, mehreren Stahlankern und dem Einstellungsmechanismus (Maisano F. et al. 2016). Bei Benutzung des Cardiobands® wird ein Zugangsweg über die Vena femoralis etabliert, das Implantat wird bis zum Mitralklappenannulus vorgebracht und am posterioren Annulus befestigt, um von hier aus Stück für Stück mit allen weiteren Ankern vollständig fixiert werden zu können. Es gibt allerdings auch die Möglichkeit, einen Zugang über die Arteria femoralis zu wählen. Bei dieser Variante werden die Anker dann subannulär im Myokard des linken Ventrikels befestigt (Arsalan M. et al. 2016). Der Einstellungsmechanismus ist in die Manschette eingebettet und ermöglicht anschließend gemeinsam mit der externen Steuerung ein gleichmäßiges ringförmiges Zuziehen auf die korrekte Größe (Maisano F. et al. 2016).

Das Cardioband® ist in sechs verschiedenen Größen verfügbar, damit verschiedene Annulusgrößen versorgt werden können. Außer dem Cardioband®-System (Valtech Cardio, Or Yehuda, Israel) gibt es noch das Carillon®-System (Cardiac Dimensions, Kirkland, WA, USA) sowie das Mitralign®-System (Mitralign, Inc., Tewksbury, MA, USA), mit denen eine direkte

Annuloplastie in ähnlicher Weise durchführbar ist (Feldman T. et al. 2015). Eine schematische Darstellung des Cardiobands® zeigt Abbildung 2.

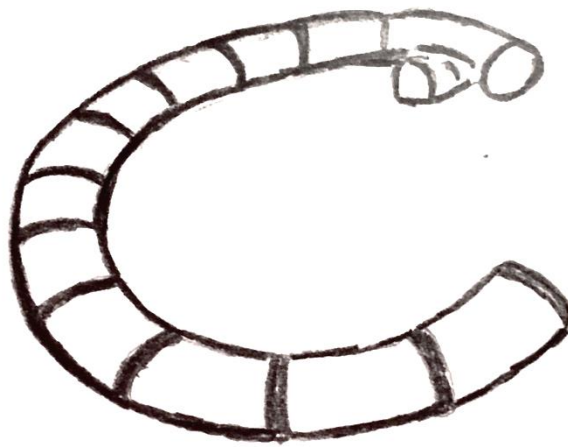


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Cardiobands® (eigene Darstellung nach Edwards Lifescience Corporation)

2.1.1.2.2. Indirekte Annuloplastie

Die Technik der indirekten Annuloplastie macht sich die Nähe des Koronarsinus zu den posterioren und lateralen Anteilen des Mitralkrings zunutze. Eine Zugspange wird hierbei in den Koronarsinus eingebracht, um dann von hier aus Spannung aufzubauen. Diese Spannung überträgt sich dann auf den Annulus.

Dadurch, dass sich der Umfang des Mitralklappenannulus hierdurch verringert, wird die Koaptation der Mitralsegel verbessert (Seeburger J. et al. 2010). Die Zugspanne wird über die Vena jugularis interna mit einem Katheter bis zur Vena cardiaca magna eingebracht. Sie ist aus Nitinol, einer Nickel-Titan-Legierung, gefertigt und verfügt über eine distale und eine proximale Verankerung. Der distale Anker wird in der Tiefe des Koronarsinus in unmittelbarer Nähe der anterioren Kommissur befestigt, während der proximale Anker neben dem Ostium des Sinus platziert wird. Um das benachbarte Gewebe der Mitralklappe anzunähern, wird Spannung auf die eingeführte Spange gebracht und die platzierten Anker verbleiben durch Friktion in der gewünschten Position. Es ist möglich, die korrekte Position und damit die Effizienz der Prothese sofort zu überprüfen. Sollte die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz nicht zufriedenstellend sein, kann die Spange neu positioniert beziehungsweise entfernt werden (Feldman T. et al. 2014).

Die Anwendbarkeit der indirekten Annuloplastie ist begrenzt, was in den folgenden Argumenten begründet liegt. Die Anatomie des Koronarsinus und die Lagebeziehungen zum Mitralklappenapparat sowie zu den Koronargefäßen haben wichtige Auswirkungen auf die Erfolgsrate der indirekten Annuloplastie. Liegt ein Koronargefäß, wie beispielsweise in vielen Fällen der Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra, am inferioren Rand des Koronarsinus und somit zwischen Koronarsinus und Mitralklappenapparat, stellt dies ein Problem dar. Die Schwierigkeit dieser anatomischen Nähe besteht darin, dass sich die Zugkräfte, die durch die eingebrachte Prothese entstehen, auch auf die umliegenden Strukturen übertragen und es folglich zu einer Kompression der entsprechenden Gefäße kommen kann. Ein weiterer Faktor ist, dass es bei Anwendung dieser Prozedur vereinzelt zu einem Defekt des Drahtes kommt und die Nickel-Titan-Legierung nicht das optimale Material für diesen Gebrauch zu sein scheint. Daher hat die indirekte Annuloplastie für die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz derzeit noch keinen allzu hohen Stellenwert (Ramlawi B. et al. 2016).

2.1.1.2.3. Katheterbasierter Mitralklappenersatz

Der katheterbasierte Mitralklappenersatz könnte perspektivisch zu einer weiteren Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für einen chirurgischen Eingriff werden, die unter einer schweren Mitralklappeninsuffizienz leiden. Wie sich unter anderem bereits in der Entwicklung der TAVI zeigte, fällt die Wahl bei der Therapie von Klappenerkrankungen aufgrund der schnellen technischen Verbesserung und aufgrund guter Ergebnisse zunehmend häufiger auf katheterbasierte Optionen (Ramlawi B. et al. 2016). Dass sich der kathetergesteuerte Mitralklappenersatz jedoch weniger schnell entwickelt und durchgesetzt hat als der perkutane Aortenklappenersatz, hat durchaus seine Gründe. Die Komplexität der Mitralklappe, die grundverschiedenen Ätiologien und Pathophysiologien der Mitralklappeninsuffizienz sowie die Tatsache, dass der vollständige Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz nicht abschließend geklärt ist, haben mitunter dazu beigetragen, dass der perkutane Mitralklappenersatz in der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz bisher nicht den gleichen Stellenwert hat wie etwa die TAVI für die Behandlung der Aortenklappenstenose. Als weitere schwierige Faktoren sind die Asymmetrie und die ausgeprägte anatomische Variabilität des Mitralklappenannulus, die ständige Bewegung des Mitralklappenannulus und des basalen Anteils des linken Ventrikels, welche die Verankerung der Prothese sehr anspruchsvoll macht, die Nähe der Mitralklappe zur Aortenklappe und zum linksventrikulären Ausflusstrakt, die Komplexität und Variabilität des subvalvulären Apparates inklusive der Chordae tendinae und der Papillarmuskeln sowie die oft anzutreffende Verkalkung des Mitralklappenannulus anzusehen.

Dass es prinzipiell möglich ist, die Mitralklappe katheterbasiert zu ersetzen, wurde erstmals im Jahr 2012 in Kopenhagen von Lars Sondergaard demonstriert, der das CardiAQ® Klappensystem (CardiAQ Valve Technologies, Inc., Irvine, CA, USA) über einen transfemoral-transseptalen Zugang bei einer 86-jährigen Patientin implantierte, für die ein operativer Eingriff keine Option darstellte (Sondergaard L. et al. 2015). Derzeit gibt es vier Systeme für den kathetergesteuerten Mitralklappenersatz, die seit 2012 eingesetzt werden. Hierzu

zählen das CardiAQ® Klappen System der zweiten Generation (CardiAQ Valve Technologies, Inc., Irvine, CA, USA), das Tiara® valve System (Neovasc Inc., Richmond, Canada), das Tendyne® valve System (Tendyne Inc., Toseville, MN, USA) und das Twelve valve System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (Quarto C. et al. 2016, Moat N.E. et al. 2016, Verheye S. et al. 2015)

Alle diese Systeme beinhalten einen selbstexpandierbaren Rahmen aus Nitinol, Segel aus Rinderperikard (ausgenommen das Tendyne System, welches aus Schweineperikard gefertigt ist) und eine Ummantelung zur Gewebeversiegelung (Lange R. et al. 2015). Die Systeme werden über einen direkten transapikalen Zugang eingeführt, mit Ausnahme des CardiAQ® Systems, welches auch über einen transfemorale-transapikalen Zugang eingebracht werden kann (Lange R. et al. 2015). Zudem gibt es einige Systeme, die sich aktuell noch in der Entwicklungsphase befinden. Es ist denkbar, dass diese und die Weiterentwicklung der zuvor beschriebenen Systeme durch innovatives Design und neue Technologien zu weiterem Fortschritt des katheterbasierten Mitralklappenersatzes beitragen können (van der Merwe J. et al. 2017).

2.1.2 Operative Therapieverfahren

2.1.2.1 Mitralklappenrekonstruktion

Für viele Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen, primären Mitralklappeninsuffizienz stellt die klappenerhaltende Operation die Therapie der Wahl dar, während das operative und perioperative Risiko bei Patienten und Patientinnen mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz aufgrund der eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion höher ist (De Bonis M. et al 2016). Prognostische Faktoren wie unter anderem das Alter, Komorbiditäten, die klinische Symptomatik, die linksventrikuläre Pumpfunktion und die Rekonstruierbarkeit der Klappe beeinflussen die Indikationsstellung der operativen Behandlung und fungieren gleichzeitig als Risikomarker für das perioperative Risiko sowie die postoperative Prognose (Vahanian A. et al. 2012). Unter den operativen Therapieverfahren wird derzeit die Mitralklappenrekonstruktion bevorzugt, da diese mit besseren Überlebensraten und einem geringeren perioperativen Risiko einhergeht (Adams D.H. et al. 2010). Absolute technische Kontraindikationen für eine Mitralklappenrekonstruktion bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz kommen prinzipiell nur selten vor. Ein vollständig verkalkter Mitralling kann beispielsweise eine solche Kontraindikation darstellen.

Die Implantation eines prothetischen Annuloplastie Rings ist ein essenzieller Teil nahezu aller chirurgischen Mitralklappenrekonstruktionen. Nicht prothetische Annuloplastie Techniken haben heutzutage kaum noch einen Stellenwert für die moderne Mitralklappenrekonstruktion, da die Ergebnisse dieser Eingriffe den Ergebnissen der Eingriffe mit Prothesen in ihrer Qualität unterlegen sind (Vahanian A. et al. 2010). Das vorrangige Ziel der prothetischen Annuloplastie ist die Wiederherstellung der Geometrie und der Größe des Annulus, sowie das Zusammenführen der Mitralsegel, um eine breite Koaptationsfläche zu ermöglichen. Der Annuloplastiering ist im Inneren typischerweise entweder aus Silikon oder Metall gefertigt. Je nach Material wird dann zwischen flexiblen,

semirigiden und rigiden Optionen unterschieden. Ummantelt ist der Ring entweder von Polyethylenterephthalat oder einem anderen Polyester, da durch diese Materialien hindurch die Nähte getätigt werden können. Diese Ringe sind in verschiedenen Größen, Rigiditätsgraden und Formen verfügbar und es gibt sie als Teilring oder als durchgängigen Ring. Sie können unterteilt werden in formgebende und nicht formgebende Prothesen. Eine formgebende Annuloplastie verfolgt das Ziel, die ursprüngliche Größe und die physiologische Form eines „D“s oder einer Bohne des Annulus wiederherzustellen, während die restriktive nicht formgebende Annuloplastie lediglich den Gesamtumfang des Annulus verkleinern soll (De Bonis et al, 2016).

Die Größe des Annuloplastie Rings ist durch die Größe des anterioren Segels bestimmt, sowie durch den interkommissuralen oder intertrigonalen Abstand. Patientinnen und Patienten mit einer degenerativen Klappenerkrankung erhalten typischerweise einen Ring mit einem 32- bis 40-mm Durchmesser, während diejenigen Patienten und Patientinnen, deren Klappenerkrankung das Resultat einer Ischämie oder Kardiomyopathie ist, mit wesentlich kleineren Ringen behandelt werden können (De Bonis et al, 2016). Diese haben Durchmesser von 24- und 30mm.

Ringförmige Mitralklappenverkalkung (MAC) ist ein häufiges Problem bei Patienten und Patientinnen, die einem chirurgischen Mitralklappeneingriff unterzogen werden. Betroffen sind hiervon hauptsächlich ältere Patientinnen und Patienten, bei denen zusätzlich eine koronare Herzkrankheit vorbesteht (Vahanian A. et al. 2010). Die MAC stellt eine schwierige Herausforderung sowohl für die Mitralklappenreparatur als auch für den Mitralklappenersatz dar. Sie erschwert das Platzieren des Annuloplastierings und kann zu Verletzungen oder zum Verzerren des Gewebes der Segel führen (Vahanian A. et al. 2010). In schweren Fällen kann sie sich sogar bis ins Herzmuskelgewebe unterhalb des Annulus erstrecken. Idealerweise wird das komplette kalzifizierte Gewebe um den Annulus am Stück reseziert, bevor es zur Rekonstruktion oder zur Ringimplantation kommt. Das ist in der Regel dann unkompliziert realisierbar, wenn sich nur diskrete oberflächliche Kalzifizierungen im hinteren Bereich des Annulus finden. Die Resektion wird allerdings herausfordernder, sobald sich die

Ablagerungen diffuser verteilen, tiefer infiltrieren oder die Kommissur miteinschließen (De Bonis M. et al, 2016). Die größte Gefahr hierbei ist, dass es zu einer atrioventrikulären Ruptur kommt, die für gewöhnlich fatale Folgen nach sich zieht (De Bonis M. et al, 2016).

2.1.2.2 Mitralklappenersatz

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) begrenzen die Indikation des Mitralklappenersatzes derzeit auf irreparable Klappenpathologien, die mutmaßlich eine schlechte Haltbarkeit hätten. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen perspektivisch eine Reintervention schwierig zu realisieren wäre, sei dies der Fall. Faktoren, die eine Kontraindikation für eine Mitralklappenreparatur darstellen, sind zugleich Indikationen für einen primären Mitralklappenersatz. Hierunter fallen eine ausgeprägte annuläre Kalzifikation, dystrophische, entzündlich bedingte oder infektiöse Klappenveränderungen, subvalvuläre Verdickungen oder Verwachsungen sowie progressive Kardiomyopathien. Dies dient der Vermeidung nachteiliger Ergebnisse nach einer Mitralklappenreparatur, die dann sekundär in einem Mitralklappenersatz enden würden (El Asmar B. et al 1991).

Fortgeschrittene valvuläre Kardiomyopathie, vorangeschrittenes Alter und Komorbiditäten gehen mit schlechteren klinischen Ergebnissen nach dem chirurgischen Eingriff einher, was dazu führt, dass der operative Eingriff für diese Patienten und Patientinnen keine Option darstellt (Mirabel M. et al. 2007). Es ist denkbar, dass der schnelle Fortschritt katheterbasierter Optionen für den Mitralklappenersatz in Zukunft therapeutische Alternativen für die angesprochenen Patientengruppen bereitstellt und perspektivisch Einfluss auf die Leitlinien und Handlungsempfehlungen für die Behandlung von Mitralklappenerkrankungen nehmen wird. Zudem wird dieser Fortschritt die Indikationen für den chirurgischen Mitralklappenersatz neu definieren.

Ein zentraler Punkt für den chirurgischen Mitralklappenersatz ist die individuelle Auswahl des Prothesentyps, der am besten geeignet ist, um die kardiale Funktion sowie die Lebensqualität des Patienten oder der Patientin zu verbessern, wobei immer auch die perioperativen Risiken und die potenziellen Langzeitkomplikationen der Prothese berücksichtigt werden müssen. Es gibt derzeit verschiedene mechanische sowie biologische Prothesen aus Rinder- oder Schweineperikard. Die technischen Spezifikationen sowie das hämodynamische Profil jeder Prothese sollten in den Prozess der Auswahl der richtigen Prothese einfließen. Der mechanische Klappenersatz ist im Allgemeinen von strukturellem Versagen nicht betroffen, setzt aber eine lebenslange Antikoagulationstherapie voraus, welche mit thromboembolischen Risiken und Blutungsereignissen assoziiert ist. Zudem kann es zu ringförmiger Pannusbildung kommen, die wiederum zur Klappendysfunktion führt, welche möglicherweise einer Reintervention bedarf. Fällt die Entscheidung auf einen biologischen Klappenersatz, so ist die strukturelle Degeneration unumgänglich und kann zur Notwendigkeit einer Reintervention führen.

Die Implantation einer bioprothetischen Klappe wird nach den aktuellen Leitlinien in den folgenden Fällen empfohlen: Bei Patienten und Patientinnen, die die Implantation einer mechanischen Klappe ablehnen, wenn keine therapeutisch sichere Antikoagulation erreicht werden kann oder aufgrund von Blutungsrisiken kontraindiziert ist, wenn es trotz ausreichender Antikoagulation zur Thrombenbildung an der mechanischen Klappe kommt, bei jungen Frauen, die aktuell oder zukünftig eine Schwangerschaft planen, wenn zukünftige Reinterventionen mutmaßlich unter geringem Risiko durchführbar sind und bei Patienten und Patientinnen, deren Lebenserwartung geringer als die Haltbarkeit der Bioprothese ist (Kaneko T. et al. 2013).

Die Implantation einer mechanischen Prothese wird empfohlen, wenn es keine Kontraindikationen für eine lebenslängliche Antikoagulation gibt, wenn es keine Risikofaktoren für eine beschleunigte Verschlechterung der Klappenstruktur gibt, bei Patientinnen und Patienten, die beispielsweise aufgrund einer mechanischen Prothese an einer anderen Klappenposition oder aus anderen Gründen bereits schon vorher Antikoagulantien einnehmen, bei Patienten und Patientinnen unter

65 Jahren oder bei Patientinnen und Patienten, bei denen zu erwarten ist, dass das perioperative Risiko im Falle einer Reintervention in der Zukunft deutlich zunehmen wird (Van der Merwe J. et al. 2017; Utley J.R. et al. 1995).

Die mediane Sternotomie ist der häufigste Zugangsweg für die Mitralklappenchirurgie, aber alternative minimalinvasive Eingriffsformen via Endoskop oder roboterassistierter Systeme etablieren sich zunehmend als Alternative zur herkömmlichen kardiochirurgischen Option (Casselman et al. 2003; Falk V. et al. 2011). Die derzeitigen Kosten, die hierfür anfallen, sowie sehr lange Lernkurven für komplexe Eingriffsformen führen dazu, dass die Anwendung dieser Verfahren bisher auf Exzellenzzentren mit sehr weitreichenden Erfahrungen beschränkt ist und sich nur langsam etablieren kann.

2.2 Therapie der Aortenklappenstenose

Ebenso wie die Therapie der Mitralklappenstenose schließt auch die Therapie der Aortenklappenstenose konservative, chirurgische sowie interventionelle Maßnahmen ein. Insbesondere katheterinterventionelle Therapieansätze, allen voran die TAVI haben in letzter Zeit einen sehr hohen Stellenwert erlangt. Seit dem Jahr 2013 werden laut dem Institut für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen (IQTIG) in Deutschland mehr TAVI-Eingriffe durchgeführt als Operationen zum Mitralklappenersatz.

2.2.1 Interventionelle Therapieverfahren

2.2.1.1 TAVI

Seit dem Jahr 2002, als die TAVI erstmalig durchgeführt wurde, steigt die Anzahl dieser Interventionen bei einem Patientenkollektiv mit hohem chirurgischem Risiko weltweit rapide an (Cribier A. et al. 2006). Dies hat dazu geführt, dass sich der Eingriff mittlerweile als Standardtherapie der hochgradigen Aortenklappenstenose bei älteren Patientinnen und Patienten mit einem hohen operativen Risiko etabliert hat (Webb J.G. et al. 2006). Allein im Zeitraum zwischen 2008 und 2017 hat die Anzahl der in Deutschland durchgeführten TAVI-Eingriffe um den Faktor 30 zugenommen. Die schnellste klinische Verbreitung der TAVI hat in Deutschland stattgefunden, wo weltweit derzeit am meisten TAVI-Eingriffe durchgeführt werden. (Stand 2017 laut IQTIG Qualitätsreport 2017. Aortenklappenchirurgie, isoliert).

Die TAVI ist eine Prozedur, in der eine bioprothetische Klappe mit einem Metallgerüst aus Nitinol oder Edelstahl mittels eines Katheters in die erkrankte native Aortenklappe eingeführt und implantiert wird.

Der Eingriff wird unter TEE durchgeführt und in rund 90% der Eingriffe wird ein transfemorale Zugang gewählt (Stand 2017 laut IQTIG Qualitätsreport 2017. Aortenklappenchirurgie, isoliert). Es besteht ferner die Möglichkeit einen transapikalen oder in sehr seltenen Fällen einen axillären Zugangsweg für den Eingriff zu etablieren, wenn ein transfemorale Zugang beispielsweise aufgrund von ausgeprägter Kalzifizierung der Arteria femoralis nicht durchführbar ist (Doshi S.N. et al. 2018).

Zunächst kann optional eine Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe durchgeführt werden, um die native Aortenklappe aufzudehnen. Anschließend wird ein Katheter in die Arteria femoralis eingeführt, dessen Größe davon abhängig ist, welche Klappengröße eingesetzt werden soll. Auf dem Markt sind derzeit Klappenprothesen in Größen zwischen 23 mm und 34 mm verfügbar. Die bioprothetische Herzklappe, welche sich bei ballonexpandierbaren Prothesen eingerollt in einem Ballonkatheter befindet, wird durch die native Aortenklappe hindurchgeführt. Während schnellem rechtsventrikulärem Pacing (150 – 170/min) wird der Ballon mitsamt der aufgerollten bioprothetischen Herzklappe und dem Rahmen, in dem sie verankert ist, aufgepumpt. Dadurch können sich die beiden Bestandteile entfalten und sich in dem darunter befindlichen Aortenklappenannulus verankern. Bei selbstexpandierbaren Klappenprothesen verankert sich die Klappe nach langsamem Zurückziehen der Katheterhülse. Durch das schnelle Pacing wird kurzzeitig der Auswurf aus dem linken Ventrikel gestoppt, wodurch das Platzieren der Prothese ermöglicht, beziehungsweise vereinfacht wird.

Um die korrekte Lage sowie die Öffnungsebene der Klappe zu überprüfen, wird während der Intervention eine Aortographie durchgeführt. Zusätzlich wird die Lage durch die TEE überprüft, bevor die Klappe komplett abgesetzt wird. Nach dem Positionieren der Klappe wird zudem erneut eine Aortographie sowie eine Koronarangiographie und eine TEE durchgeführt, um die korrekte Lage, die Dichtigkeit der implantierten Klappe und die Durchgängigkeit der Koronargefäße sicherzustellen.

Eine Verengung der Koronargefäße ist eine seltene aber ernst zu nehmende Komplikation, die durch die externe Kompression der Arteria coronaria sinistra,

durch schwere Kalzifizierung der Klappenanteile, die durch die Implantation verdrängt wurden oder durch Verlegung von tiefliegenden Ostien der Koronargefäße bedingt sein kann (Martin B. et al. 2010).

Vor jeder TAVI wird ein Angio-Computertomogramm angefertigt, welches in doppelter Hinsicht von großer Bedeutung ist. Ein Grund ist die Größenbestimmung der Klappe. Hierbei wird virtuell die Fläche, der Umfang und der Diameter der Klappe sowie die Konfiguration der Aortenwurzel einschließlich des Grades der Klappen- und Aortenwurzelkalzifizierung und zudem die Entfernung der Koronarostien vom Aortenklappenannulus vermessen (Buellesfeld L. et al. 2013).

Ein zweiter Grund ist die Möglichkeit, hierdurch den optimalen Zugangsweg zum linksventrikulären Apex beurteilen und den geeignetsten Interkostalraum für den Zugang bestimmen zu können, falls der Zugangsweg über die Arteria femoralis nicht möglich sein sollte. Meist wird der Zugang zum linksventrikulären Apex in einem solchen Fall durch eine linksseitige anterolaterale Minithorakotomie im fünften Interkostalraum gewählt (Walther T. et al. 2007). Zudem müssen die Dicke sowie eventuelle Vernarbungen des Myokards, der Winkel zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta berücksichtigt werden und ein Ausschluss von Thromben oder Aneurysmen des linken Ventrikels erfolgen.

Spezielle TAVI Planungssoftwares, wie beispielsweise 3mensio Valves™ medical imaging software (3mensio Medical Imaging BV, Bilthoven, Netherlands), HeartNavigator (Philips, Hamburg, Germany) oder OsiriX (Aycan, Würzburg, Germany) ermöglichen eine halbautomatisierte Größenauswahl und eine gute angiographische Beurteilung (Huber C. et al. 2014).

Die aktuelle Generation der verfügbaren TAVI-Systeme basieren alle auf dem Konzept, dass die Prothese durch Dilatation und Kompression der stenosierten, kalzifizierten Gewebeanteile der Aortenklappe fixiert und in Position gehalten wird. Das Material, das die Ansprüche hierfür erfüllt, kann nur bei degenerativer Kalzifizierung der Aortenklappe wie sie im Rahmen einer Aortenklappenstenose häufig zu finden ist, angewandt werden, da die Aortenklappe keinen Annulus besitzt (Lawrie G. et al. 2012).

Derzeit gibt es zwei konkurrierende Prinzipien der Einbringung und Verankerung der Prothese, die bisher das Gebiet der TAVI Interventionen dominieren. Zum einen existieren Systeme, die via Ballon expandierbar sind, wie etwa die Edwards Sapien Prothese von Edwards Lifesciences. Andererseits existieren selbstexpandierbare Module, wie beispielsweise das CoreValve System von Medtronic. Ferner gibt es Systeme mit mechanischer Expansion wie die Lotus Klappe von Boston Scientific und die Direct Flow Prothese von Direct Flow Medical, deren Verankerung auf einer aufblasbaren Technik basiert.

2.2.1.1.1 Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, USA)

Das Edwards Sapien Herzklappen-System (Edwards Lifesciences) beinhaltet eine Klappe aus Rinderperikard mit drei Taschen, sowie einen unterstützenden Stahlrahmen, der mittels Ballon expandierbar ist. Der untere Einflusstrakt der Klappe ist mit Polyethylenterephthalat überzogen und es gibt einen Saum an der Außenseite des distalen Rahmens, um die paravalvuläre Regurgitation zu minimieren (Martin B. et al. 2010). Die Prothese ist in drei verschiedenen Größen verfügbar: 23mm, 26mm und 29mm. Während die Klappen mit 23mm und 26mm Durchmesser durch einen 14 French Katheter implantiert werden, wird die 29mm große Klappe via eines 16 French Katheters eingebracht. Die im Durchmesser 23mm messende Klappe wird laut Hersteller für einen Annulus Diameter von 20 bis 23,9mm und eine Annulusfläche von 314 bis 450mm² empfohlen, die 26mm Klappe für einen Diameter von 22,6 bis 26,9mm und eine Fläche von 400 bis 570 mm² und die 29mm große Klappe für einen Durchmesser von 25,2 bis 30,3mm und eine Annulusfläche von 500 bis 720 mm². In Tabelle 1 sind diese Zuordnungen veranschaulicht.

Tabelle 1: Übersicht zur Anwendbarkeit der verschiedenen Größen der Edwards Sapien Prothese

Durchmesser der Klappe in mm	23	26	29
Kathetergröße in French	14	14	16
Diameter des Annulus in mm	20 – 23,9	22,6 – 26,9	25,2 – 30,3
Fläche des Annulus in mm ²	314 - 450	400 - 570	500 - 720

Die Klappe wird während schnellem Pacing implantiert (Wöhrle J. et al. 2015). Im untersuchten Patientenkollektiv wurden die Prothesen Edwards Sapien, welche seit 2007 in Europa auf dem Markt ist, sowie Edwards Sapien 3, die seit 2014 in Europa auf dem Markt ist, verwendet. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der Edwards Sapien Prothese.

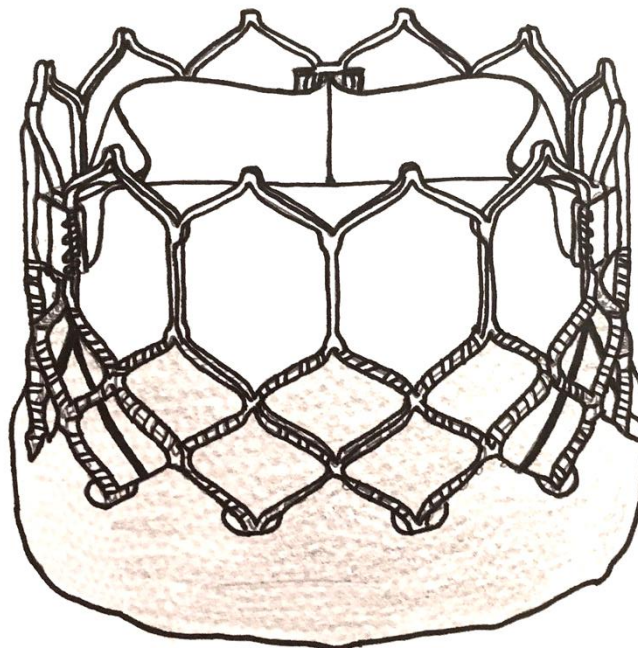


Abbildung 3: Edwards Sapien Prothese (eigene Darstellung nach Edwards Lifescience Corporation)

2.2.1.1.2 Core Valve (Medtronic, USA)

Bei dem Medtronic CoreValve-System sind die drei Taschen der zu implantierenden Klappe aus Schweineperikard oberhalb des Fixationsmantels aus Nitinol angebracht. Die Klappe ist in vier verschiedenen Größen verfügbar: 23mm, 26mm, 29mm und 31mm. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden die Prothesen CoreValve und CoreValve evolut verwendet. Abbildung 4 zeigt die schematische Darstellung einer Core Valve Prothese.

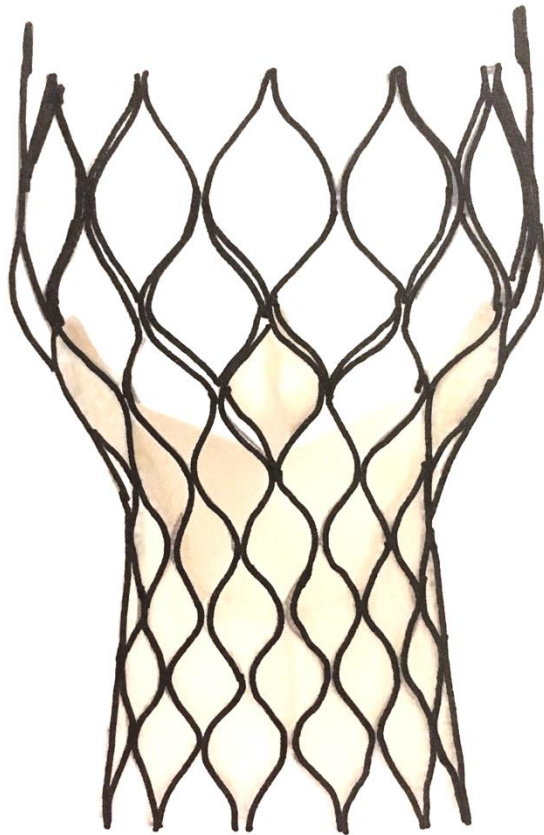


Abbildung 4: Core Valve Prothese (eigene Darstellung nach Medtronic GmbH)

2.2.1.1.3 Lotus (Boston Scientific, USA)

Die Lotus Klappe, die seit Januar 2014 auf dem Markt ist, besteht aus einem geflochtenen Nitinoldraht mit selbstexpandierbarem Rahmen, in dem eine Aortenklappe aus Rinderperikard verankert ist. Eine schematische Darstellung dieser Klappe ist auf Abbildung 5 zu sehen.

Die Klappe kann durch kontrollierte mechanische Ausdehnung aufgespannt werden, weshalb während der Platzierung der Klappe kein schnelles Pacing notwendig ist. Die Klappe ist schon frühzeitig während des Platzierungsvorgangs einsetzbar und kann jederzeit versetzt oder vollständig geborgen werden, bevor sie entkoppelt und abgesetzt wird. Auch nachdem die Klappe in der finalen Position abgesetzt wurde, ist ihre Bergung immer noch möglich. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Lotus Klappe in drei verschiedenen Größen verfügbar: 23, 25 und 27mm. Diese Größen sind für Klappenannuli-Durchmesser zwischen 19 und 27mm und Annulusflächen zwischen 350 bis 580 mm² geeignet (Wöhrle J. et al. 2015). Im Jahr 2020 wurde die Lotus Klappe von der Firma Boston Scientific vom Markt genommen.

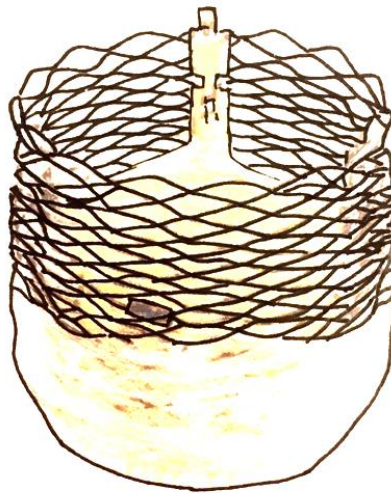


Abbildung 5: Lotus Prothese (eigene Darstellung nach Boston Scientific Corporation)

2.2.1.1.4 Symetis (Symetis, Schweiz; seit 2017 Boston Scientific, USA)

Die Symetis Prothese besteht aus einem selbstexpandierbaren Nitinol Stent mit einer Klappe aus drei Segeln aus nativem Schweineperikard und einem Mantel aus Polyethylenterephthalat, der an der Oberfläche des Nitinol Stents befestigt ist. Der Stent ist funktionell in drei Segmente unterteilt, die jeweils eine bestimmte Funktion haben. Der distale Teil erleichtert mit seinen Stabilisierungsbögen die Ausrichtung der Kommissur und verhindert das Abkippen der Prothese. Das zweite Segment des Stents lässt sich zunächst im distalen Annulus verankern und das zentrale taillenförmige Stentsegment schließt schließlich den Aortenklappenring ein. Die Geometrie des Stents ermöglicht damit eine subkoronare Fixation innerhalb des Annulus, die sich an der anatomischen Ausrichtung orientiert. Die Prothese besitzt zudem eine selbstausrichtende sowie selbstzentrierende Funktion.

Die Implantation der Prothese kann ohne schnelles Pacing und ohne vorherige Dilatation der nativen Aortenklappe implantiert werden und ist aktuell in drei Größen verfügbar, mit welchen Patienten und Patientinnen versorgt werden können, deren annulärer Diameter zwischen 21mm und 27mm misst. Eine CE Zertifizierung erhielt die Prothese im September 2011 (Huber C. et al. 2014). Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung einer Symetis Prothese.

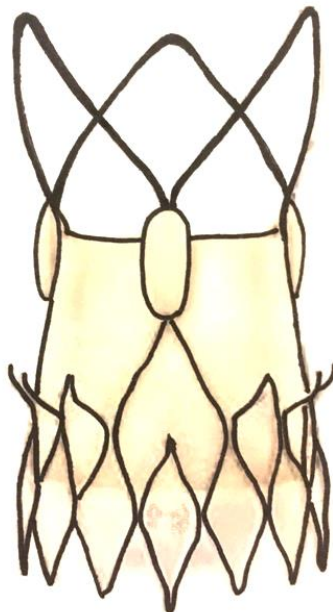


Abbildung 6: Symetis Prothese (eigene Darstellung nach Boston Scientific Corporation)

2.2.2 Operative Therapieverfahren

Die aktuellen Behandlungsoptionen für eine Aortenklappenstenose umfassen derzeit die Ballonvalvuloplastie, den chirurgischen Aortenklappenersatz sowie die TAVI (Joseph J. et al. 2016). Die Möglichkeiten der TAVI wurden im vorherigen Kapitel beschrieben und der chirurgische Aortenklappenersatz soll Gegenstand des folgenden Kapitels sein.

Die Ballonvalvuloplastie kommt beispielsweise zum Einsatz, wenn der chirurgische Aortenklappenersatz aufgrund von Komorbiditäten nicht durchgeführt werden kann (Bates E.R. et al. 2011). Zudem kann die Valvuloplastie bei instabilen Patienten und Patientinnen mit hohem chirurgischem Risiko als überbrückende Maßnahme genutzt werden, bis der Zustand des Patienten oder der Patientin einen chirurgischen Aortenklappenersatz oder eine TAVI Prozedur zulässt (Douget F. et al. 2010). Die hämodynamische Verbesserung, die durch die Valvuloplastie erzielt werden kann, ist vorübergehend und hält durchschnittlich ca. sechs Monate an (Ben-Dor I. et al. 2013).

2.2.2.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der Aortenklappenersatz ist der zweithäufigste kardiochirurgische Eingriff (Van Praet K.M. et al 2021). Nicht zuletzt das stetige Altern der Bevölkerung ist ein wichtiger Grund dafür, dass die Eingriffszahlen in der Vergangenheit immer weiter anstiegen (Nishimura R.A. et al 2014). Die Indikation für den Eingriff besteht zum einen bei symptomatischen Patienten und Patientinnen mit schwerer Aortenklappenstenose (mit einem mittleren Druckgradienten von mindestens 40mmHg oder einer maximalen Flussgeschwindigkeit von mindestens 4 m/s) und zum anderen bei asymptomatischen Patienten und Patientinnen mit einer beeinträchtigten linksventrikulären Ejektionsfraktion oder bei niedrigem Eingriffsrisiko.

Für die Durchführung des chirurgischen Aortenklappenersatzes gibt es zwei Alternativen: Eine mechanische oder eine bioprothetische Klappe. Der biologische Klappenersatz besteht entweder aus Schweine- oder aus Rindergewebe. Es existieren sowohl Klappen, die zusammen mit einem Stent eingebracht werden, als auch solche, die ohne Stent implantierbar sind. Ein Vorteil ist, dass für die Implantation einer solchen Klappe anschließend keine dauerhafte Antikoagulationstherapie notwendig ist (Glaser N. et al. 2016; Chiang Y.P. 2014)

Die Wahl einer biologischen Prothese ist dann sinnvoll, wenn die Risiken der Antikoagulationstherapie, die mit der Implantation einer mechanischen Klappe einhergeht, eher vermieden werden sollen. Der Risikoabwägung liegen die gleichen Argumente zugrunde, wie diejenigen die für oder gegen einen biologischen Mitralklappenersatz sprechen, welche im vorherigen Kapitel beschrieben wurden.

Aufgrund der Uneinheitlichkeit der aktuellen Datenlage sowie aufgrund der Tatsache, dass sich die Haltbarkeit biologischer Prothesen stetig verbessert, ist allerdings nicht vollständig geklärt, welches Patientenkontinuum von welcher Art der Prothese am meisten profitiert und welche Faktoren in der Zusammenschau berücksichtigt werden müssen, um die richtige Wahl treffen zu können (Al-Adhami A. et al. 2016).

Zu den Komplikationen des chirurgischen Aortenklappenersatzes zählen Thrombosen, Embolien, eine Fehlanpassung der Klappenprothese, die sekundär symptomatisch wird, gegebenenfalls Blutungskomplikationen durch die Antikoagulation, Endokarditiden, sowie Hämolyse und Aortenklappeninsuffizienz (Bates E. R. 2011).

2.3 Untersuchungskollektiv

In diese Studie wurden retrospektiv 338 Patienten und Patientinnen eingeschlossen, die zwischen Mai 2014 und Juli 2017 im Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Kardiologie und kardiovaskuläre Erkrankungen mit PMVR mittels MitraClip® System von der Firma Abbott Vascular behandelt wurden. 24 Patienten und Patientinnen wurden aufgrund potenziell fehlerhafter Beeinflussung der Analysen ausgeschlossen. Hierunter fielen 18 Patienten und Patientinnen mit einem vorherigen operativen Eingriff an der Aortenklappe, 5 Patienten und Patientinnen mit vorangegangenem operativem Eingriff an der Mitralklappe sowie ein Patient mit einer TAVI nach vorheriger offenchirurgischer Aortenklappenrekonstruktion. Von den verbliebenen 314 Patienten und Patientinnen aus dem Studienkollektiv wurden 21 vor der PMVR mit einer TAVI behandelt. Das Gesamtkollektiv war durchschnittlich 76,9 Jahre alt und bestand zu 57,2% aus männlichen Patienten und zu 42,8% aus weiblichen Patientinnen. Die Studie wurde von der Tübinger Ethikkommission geprüft (260/2015R). Die Entscheidung für eine Therapie mittels PMVR wurde von einem interdisziplinären Team aus interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen und Kardioanästhesisten getroffen. Diese Entscheidung basierte entweder auf dem EuroSCORE oder auf speziellen chirurgischen Risikofaktoren, die im EuroSCORE nicht aufgeführt sind. Die Ausschlusskriterien für eine PMVR wurden zuvor definiert. Patienten und Patientinnen, die unter einer Herzinsuffizienz litten, mussten für mindestens 3 Monate vor dem Eingriff nach den aktuellen Leitlinien optimal medikamentös eingestellt sein.

2.4 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurde das Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 24, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) verwendet. Die kategorialen Variablen sind sowohl in Prozenträngen als auch in absoluten Werten angegeben. Um das Signifikanzniveau dieser Variablen zu prüfen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Ordinal- und intervallskalierte Variablen sind als Mittelwerte +/- der Standardabweichung dargestellt. Der Shapiro-Wilk Test wurde angewandt, um die Normalverteilung zu überprüfen. Bei nicht normalverteilten Daten wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Test verwendet, um Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen anzustellen. Der Student T-Test wurde bei normalverteilten Daten angewandt. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant festgelegt. Statistisch signifikante Ergebnisse sind nachfolgend mit einem Stern (*) markiert.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

Im Gesamtkollektiv der Patienten und Patientinnen, die eine PMVR erhalten haben, wurde die Patientengruppe mit einer nativen Aortenklappe mit der Gruppe, die bereits vor dem Eingriff eine TAVI erhalten hatten, verglichen. Zudem wurden diese beiden Gruppen mit einem Patientenkollektiv mit einem vorangegangenen chirurgischen Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement - SAVR) verglichen. Dieser Vergleich wurde in Bezug auf prozedurale und klinische Parameter unternommen, sowie unter den Gesichtspunkten der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, dem Erfolg der Prozedur und der Erhöhung des Herzzeitvolumens. Insgesamt wurden 314 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Baseline Charakteristika sind den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Das durchschnittliche Alter betrug 76,9 +- 8,9 Jahre und 180 der Patienten und Patientinnen (57,2%) waren männlich. Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz war in 163 Fällen (51,9%) funktionell. 152 (48,4%) Patienten hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 35% oder weniger und der mittlere EuroSCORE II war 10,4 +- 10,0.

Bezüglich der Baseline Charakteristika bestanden folgende signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit einer nativen Aortenklappe und der Gruppe mit einer TAVI: Ein signifikant kleinerer Anteil an Patienten und Patientinnen in der Gruppe mit einer nativen Aortenklappe litt unter einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung (71,0% im Vergleich zu 92,5% der Patienten und Patientinnen in der TAVI-Gruppe, $p = 0,02$). Zudem war das Ausmaß der Hyperlipoproteinämie signifikant geringer (44,0% im Vergleich zu 66,7% in der TAVI-Gruppe, $p = 0,04$). Die Höhe des EuroSCORE II war in der Gruppe der TAVI-Patienten und -Patientinnen signifikant höher (13 +- 8,5 im Vergleich zu 10,2 +- 10,1 in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit

nativer Aortenklappe, $p = 0,02$). Signifikant weniger Patienten und Patientinnen, die mit einer TAVI behandelt wurden, nahmen einen Betablocker (71,4 % im Vergleich zu 89,1% in der Patientengruppe mit nativer Aortenklappe, $p = 0,02$) sowie Angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitoren beziehungsweise Sartane (66,7 % im Vergleich zu 84,6% in der Patientengruppe mit nativer Aortenklappe, $p = 0,03$) ein. Davon abgesehen waren die Patientengruppe mit TAVI und mit nativer Aortenklappe in Hinblick auf die Baseline Charakteristika miteinander vergleichbar.

Tabelle 2: Übersicht der Baseline Charakteristika Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen

	Gesamt- kollektiv n = 332	Native Aorten- klappe n=293	TAVI n = 21	P – Wert	SAVR n = 18
Alter	76.9 (±8.9) (332/332)	76.7 (±8.9) (293/293)	79.2 (±10.2) (21/21)	0.05	76.6 (±6.3) (18/18)
Männliches Geschlecht	57.2% (190/332)	56.0% (164/293)	66.7% (14/21)	0.34	66.7% (12/18)
Koronare Herzerkrankung (KHK)	73.2% (243/332)	71.0% (208/293)	95.2% (20/21)	0.02	83.3% (15/18)
Vorhofflim- mern (VHF)	65.7% (218/332)	67.6% (198/293)	57.1% (12/21)	0.33	44.4% (8/18)
Hyper- tension	70.5% (234/332)	70.0% (205/293)	85.7% (18/21)	0,12	61.1% (11/18)
Nikotin- abusus	17.2% (57/332)	16.7% (49/293)	23.8% (5/21)	0.41	16.7% (3/18)
Hyperlipo- proteinämie	45.5% (131/332)	44.0% (129/293)	66.7% (14/21)	0,04	44.4% (8/18)
Diabetes mellitus	28.6% (95/332)	28.3% (83/293)	42.9% (9/21)	0.16	16.7% (3/18)
NYHA- Klasse	3.2 (2 bis 4) (325/332)	3.2 (2 bis 4) (286/293)	3.4 (2 bis 4) (21/21)	0.11	3.1 (2 bis 4) (18/18)
Nieren- insuffizienz	47.9% (159/332)	46.8% (137/293)	71.4% (15/21)	0.03	38.9% (7/18)
Pulmonale Hypertonie	65.2% (214/328)	64.4% (186/289)	76.2% (16/21)	0.27	66.7% (12/18)

Tabelle 3: Übersicht der Baseline Charakteristika Euroscore II und Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD)

	Gesamt- kollektiv n=332	Native Aorten- klappe n=293	TAVI n=21	p- Wert	SAVR n=18
Euroscore II	10.8 ± 10.3 (328/332)	10.5 ± 10.4) (289/293)	11.9 ± 6.4 (21/21)	0.02	15.7 ± 11.4 (18/18)
LVEDD	54.0 ± 10.0 (292/332)	54.4 ± 9.9 (257/293)	53.6 ± 9.2 (19/21)	1.0	50.5 ± 12.2 (16/18)

Tabelle 4: Übersicht des Baseline Charakteristikums Linksventrikuläre Funktion

Links- ventrikuläre Funktion	Gesamt- kollektiv n=332	Native Aorten- klappe n=293	TAVI n=21	p- Wert	SAVR n=18
≤35%	48.3% (160/331)	49.7% (145/292)	33.3% (7/21)	0.15	44.4% (8/18)
36-50%	26.0% (86/331)	22.9% (67/292)	52.4% (11/21)	0.00 3	44.4% (8/18)
>50%	25.7% (85/331)	27.4% (80/292)	14.3% (3/21)	0.19	11.1% (2/18)

Tabelle 5: Übersicht des Baseline Charakteristikums Ätiologie der Mitralklappe

Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	Gesamtkollektiv n=332	Native Aortenklappe n=293	TAVI n=21	p-Wert	SAVR n=18
Funktional	51.7% (169/327)	52.4% (151/288)	42.9% (9/21)	0.69	50% (9/18)
De-generativ	48.3% (158/327)	47.6% (137/288)	57.1% (12/21)	0.69	50% (9/18)

Tabelle 6: Übersicht des Baseline Charakteristikums Medikation

Medikation	Gesamt- kollektiv n=332	Native Aorten- klappe n=293	TAVI n=21	p- Wert	SAVR n=18
Betablocker	87.6% (282/322)	89.1% (253/284)	71.4% (15/21)	0.02	82.4% (14/17)
Aldosteron- antagonisten	51.3% (164/320)	53.5% (152/282)	38.1% (8/21)	0.16	23.5% (4/17)
ACE- Inhibitoren/ Sartane	83.8% (268/320)	84.8% (239/282)	66.7% (14/21)	0.03	88.2% (15/17)
Diuretika	88.5% (284/321)	88.7% (251/283)	85.7% (18/21)	0.68	88.2% (15/17)
Digitalis	10.3% (33/320)	11.7% (33/282)	0.0% (0/21)	0.10	0.0% (0/17)
Calcium- antagonisten	18.8% (60/319)	18.1% (51/281)	28.6% (6/21)	0.24	17.6% (3/17)
Anti- koagulation	68.7% (222/323)	70.2% (200/285)	52.4% (11/21)	0.09	64.7% (11/17)

Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl der implantierten Clips

Anzahl der implantierten Clips	Gesamtkollektiv n=332	Native Aortenklappe n=293	TAVI n=21	p-Wert	SAVR n=18
0	1.8% (6/332)	1.4% (4/293)	4.8% (1/21)	0.23	5.6% (1/18)
1	49.7% 165/332	48.1% (141/293)	61.9% (13/21)	0.23	61.1% (11/18)
2	40.1% (133/332)	41.3% (121/293)	33.3% (7/21)	0.47	27.8% (5/18)
3	7.8% (26/332)	8.5% (25/293)	0.0% (0/21)	0.16	5.6% (1/18)
4	0.3% (1/332)	0.3% (1/293)	0.0% (0/21)	0.79	0.0% (0/18)
5	0.3% (1/332)	0.3% (1/293)	0.0% (0/21)	0.79	0.0% (0/18)

Bei 74,1% der Patientinnen und Patienten mit nativer Aortenklappe und bei 66,6% der TAVI-Patienten und -Patientinnen wurde der PMVR Eingriff unter tiefer Sedierung vorgenommen. 25,9 % der Patientinnen und Patienten aus der Patientengruppe ohne vorherige TAVI wurden unter Vollnarkose behandelt, während 33,4 % der Patienten und Patientinnen mit vorangegangener TAVI für den Eingriff der PMVR eine Vollnarkose erhielten. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die folgende Tabelle sowie die folgende Grafik veranschaulichen diesen Zusammenhang.

Tabelle 8: Übersicht der Anästhesieformen

	Gesamt- kollektiv n=332	Native Aorten- klappe n=293	TAVI n=21	p- Wert	SAVR n=18
Tiefe Sedierung	74.1% (246/332)	73.7% (216/293)	66.6% (14/21)	0.48	88.9% (16/18)
Vollnarkose	25.9% (86/332)	26.3% (77/293)	33.3% (7/21)	0.48	11.1% (2/18)

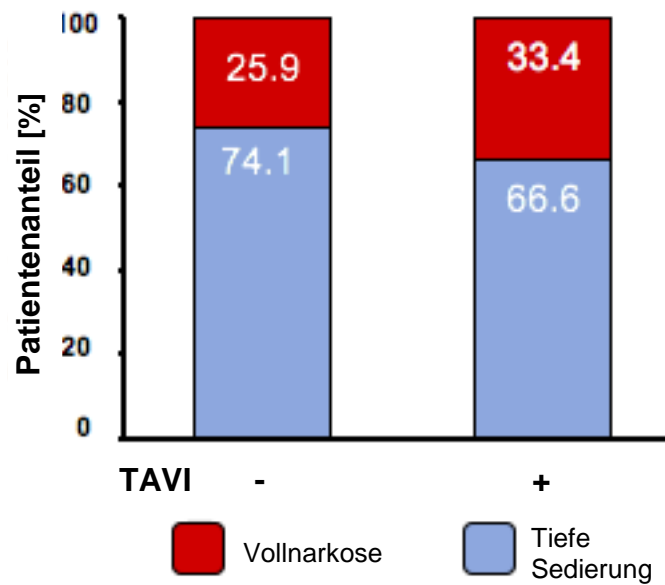


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Patientenanteils, bei dem die Prozedur unter Vollnarkose beziehungsweise unter tiefer Sedierung durchgeführt wurde

Auch wenn sich die absoluten Werte unterscheiden, gibt es in Bezug auf die Zeit, die für den Eingriff benötigt wurde, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (145 +/- 83 Minuten unter den Patienten und Patientinnen mit TAVI im Vergleich zu 130 +/- 60 Minuten unter den Patienten und Patientinnen mit nativer Aortenklappe, $p = 0,29$). Abbildung 8 zeigt diese Werte. Die Boxplots bilden jeweils den Median sowie das obere und das untere Quartil ab.

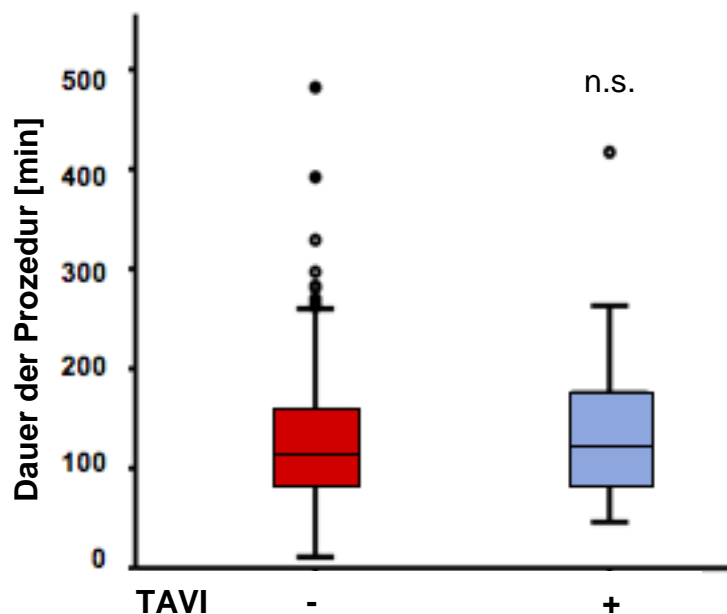


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Dauer der Prozedur der PMVR

In den Baseline Daten wurde ein signifikant kleinerer anterior-posteriorer (ap) Durchmesser der Mitralklappe in der TAVI-Gruppe detektiert (28 +/- 5 mm im Vergleich zu 23 +/- 5 mm in der Gruppe mit nativen Aortenklappen, $p = 0,0001$), während sich bezüglich der Elliptizität der Mitralklappe kein Unterschied zwischen den

beiden Gruppen fand. Die Elliptizität der Mitralklappe ist definiert als der ap Diameter des Annulus dividiert durch den medial-lateralen Diameter. Jedoch ließ sich eine Tendenz in Richtung einer kleineren Elliptizität innerhalb der TAVI-Gruppe erkennen (0,94 +- 0,11 im Vergleich zu 1,01 +- 0,15 in der Gruppe mit nativen Aortenklappen, $p = 0,05$). Betrachtet man die 18 von der Studie ausgeschlossenen Patienten und Patientinnen, die einer chirurgischen Aortenklappenrekonstruktion unterzogen wurden, findet man verglichen mit den Werten der TAVI-Gruppe einen signifikant größeren ap Diameter des Mitralklappenannulus (32 +- 5 mm im Vergleich zu 28 +- 5 mm, $p = 0,001$). Bezugnehmend auf die Patientengruppe mit nativer Aortenklappe jedoch findet sich kein signifikanter Unterschied (31 +- 5 mm, $p = 0,5$). Abbildung 9 zeigt den ap Mitralklappendiameter, während Abbildung 10 die Elliptizität der Mitralklappe jeweils bei Patientinnen und Patienten mit und ohne vorangegangene TAVI veranschaulicht. Die Boxplots veranschaulichen jeweils den Median, sowie das obere und das untere Quartil.

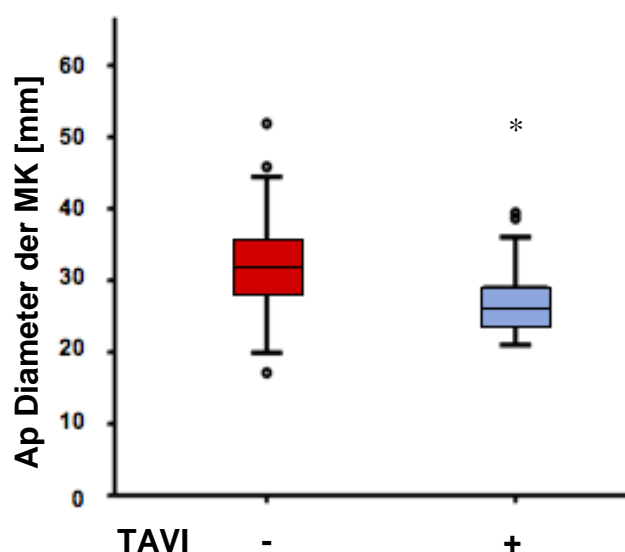


Abbildung 9: Grafische Darstellung des ap Diameters der Mitralklappe (MK)

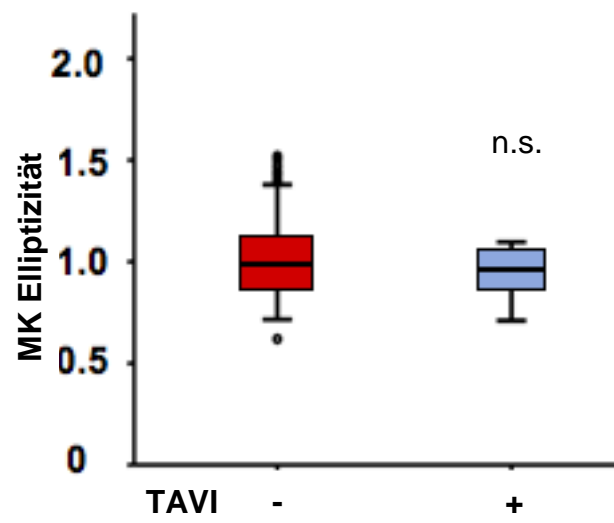


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Elliptizität der Mitralklappe (MK)

3.2 Behandlungserfolg

Vergleicht man die Daten des Behandlungserfolges, so lässt sich eine Tendenz erkennen, die in Richtung einer höheren Misserfolgsrate innerhalb der Patientengruppe mit TAVI weist. Diese ist jedoch nicht statistisch signifikant (4,8% im Vergleich zu 1,4% innerhalb der Patientengruppe mit nativer Aortenklappe, $p = 0,23$). In Abbildung 11 sind diese Werte veranschaulicht.

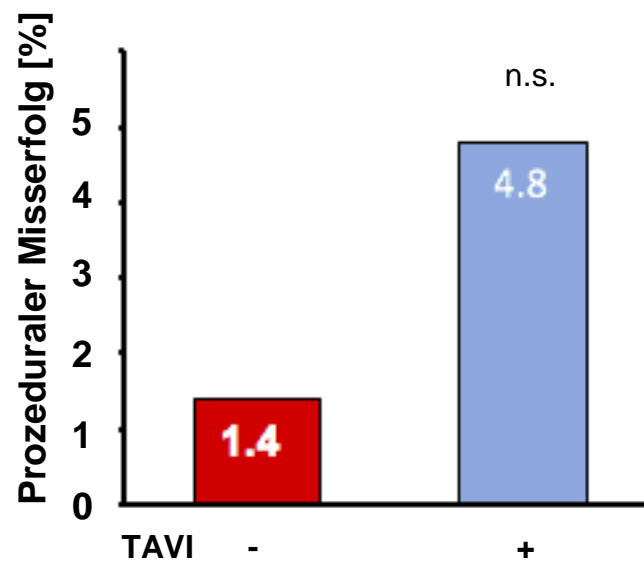


Abbildung 11: Grafische Darstellung der prozeduralen Misserfolgsrate

Tabelle 9 listet die implantierten TAVI-Modelle mit den entsprechenden Erfolgsraten des PMVR-Eingriffs auf. Acht von neun Eingriffen bei Patienten und Patientinnen mit einer CoreValve Prothese waren erfolgreich. Hierunter befinden sich sieben CoreValve Prothesen mit einem Durchmesser von 26 mm, eine CoreValve Prothese mit einem Durchmesser von 29mm sowie eine CoreValve evolute Prothese mit einem Durchmesser von 29mm. Neun von neun Eingriffen bei Patienten und Patientinnen mit einer Edwards Sapien Prothese waren erfolgreich. Hierunter befinden sich ein Patient mit einer Edwards Sapien Prothese mit einem Durchmesser von 23mm, drei Patienten mit einer Edwards Sapien Prothese mit einem Durchmesser von 26mm, zwei Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese mit einem Durchmesser von 26mm, sowie drei Patienten und Patientinnen mit einer Edwards Sapien 3 Prothese mit einem Durchmesser von 29mm. Zwei von zwei Eingriffen bei Patienten mit einer Lotus Prothese mit einem Durchmesser von 25mm waren ebenso erfolgreich wie der eine Eingriff bei einem Patienten mit einer Symetis L Prothese.

Tabelle 9: Vergleich des Behandlungserfolgs bezogen auf verschiedene TAVI Modelle

Prothesentyp	Patientenzahl	Erfolgreiche PMVR
CoreValve	9	8
Edwards Sapien	9	9
Lotus	2	2
Symetis	1	1

3.3 Entzündungsparameter und Blutungskomplikationen

Betrachtet man die Daten zu den postoperativen Entzündungsparametern, lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden analysierten Gruppen erkennen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Hinblick auf die postinterventionelle Leukozytenzahl ($8,6 \pm 3,0 \times 10^9/l$ innerhalb der Gruppe mit nativen Aortenklappen im Vergleich zu $8,8 \pm 2,2 \times 10^9/l$ innerhalb der TAVI-Gruppe, $p = 0,8$), was Abbildung 12, in der die postinterventionellen Leukozytenzahlen abzulesen sind, veranschaulicht. Die Boxplots bilden jeweils den Median sowie das obere und das untere Quartil ab.

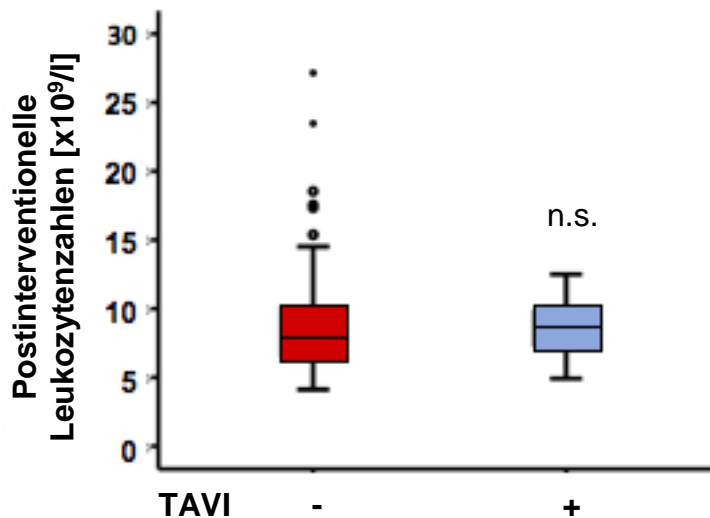


Abbildung 12: Grafische Darstellung der postinterventionellen Leukozytenzahlen

Ebenso wenig gibt es einen Unterschied der postprozeduralen Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) (310 +- 298 mmol/l innerhalb der Gruppe ohne TAVI im Vergleich zu 285 +- 158 mmol/l innerhalb der Gruppe mit TAVI, $p = 0,77$), was in Abbildung 13 zu erkennen ist. Auch hier bilden die Boxplots jeweils den Median, sowie oberes und unteres Quartil ab.

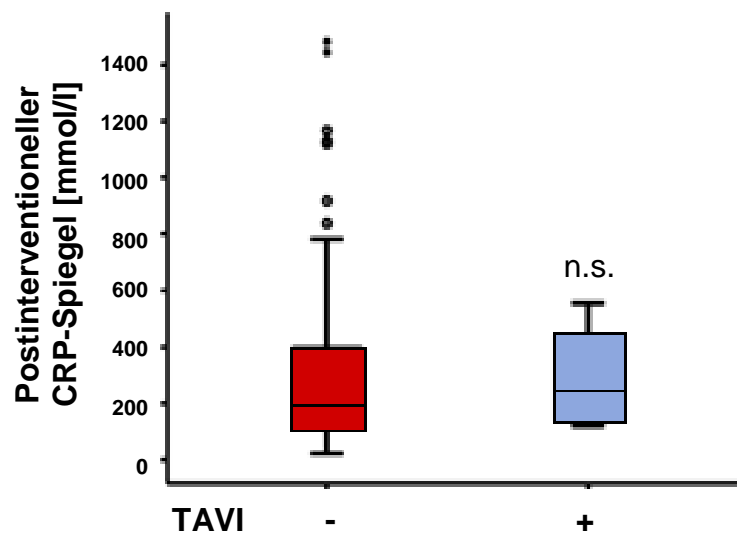


Abbildung 13: Grafische Darstellung der postinterventionellen CRP-Spiegel

In Bezugnahme auf die postinterventionellen Blutungskomplikationen, fand sich weder bei den lebensbedrohlichen (1,7% innerhalb der Gruppe ohne TAVI im Vergleich zu 0% innerhalb der Gruppe mit TAVI), noch bei den großen Blutungskomplikationen (7,5% innerhalb der Gruppe ohne TAVI im Vergleich zu 14,3% innerhalb der Gruppe mit TAVI) ein signifikanter Unterschied, kleine Blutungen traten jedoch in der Patientengruppe mit TAVI signifikant öfter auf (3,8% innerhalb der Gruppe ohne TAVI im Vergleich zu 14,3% innerhalb der Gruppe mit TAVI, $p = 0,02$). Abbildung 14 gibt eine Übersicht zu diesen Zahlen.

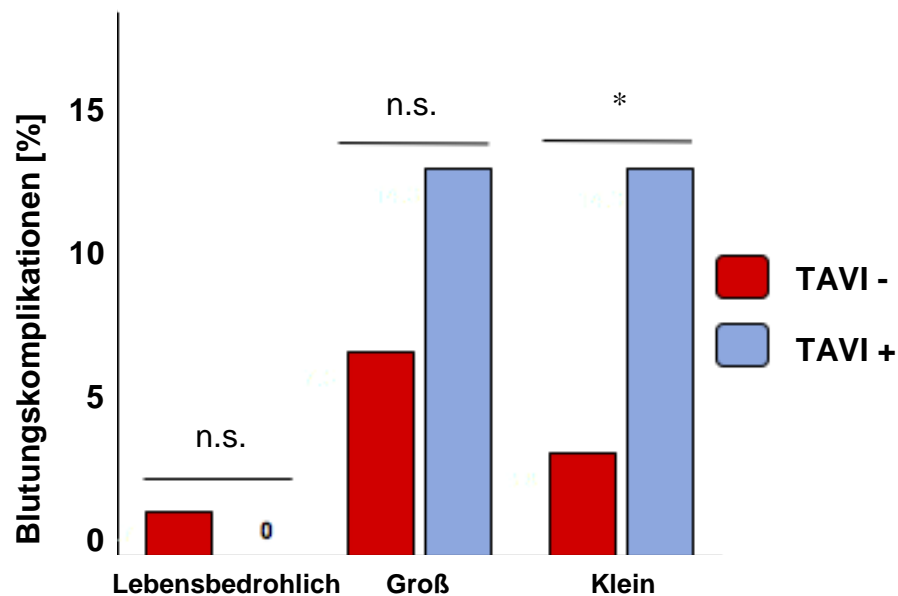


Abbildung 14: Grafische Darstellung der postinterventionellen Blutungskomplikationen

3.4 Grad der Mitralklappeninsuffizienz und Herzzeitvolumen

Innerhalb der Gruppe der Patienten und Patientinnen ohne TAVI kam es verglichen mit der Gruppe mit TAVI zu einer signifikant größeren Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz. In der Patientengruppe mit den nativen Aortenklappen konnte eine Reduktion von mindestens drei Graden in 45,7 % der Fälle beobachtet werden, während dies in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit TAVI nur in 23,5 % der Fälle eintrat ($p = 0,02$). Diesen Zusammenhang zeigt Abbildung 15.

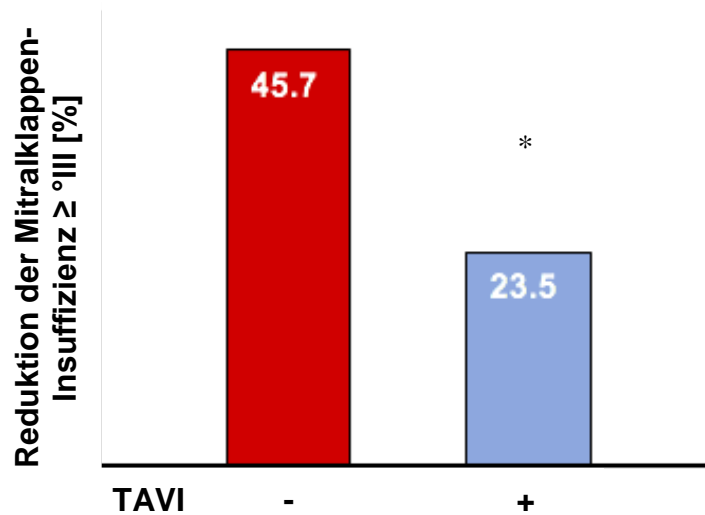


Abbildung 15: Grafische Darstellung der postprozeduralen Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz \geq III°

Zudem war auch das Herzzeitvolumen nach PMVR innerhalb der Gruppe mit den nativen Aortenklappen signifikant größer (5,5 +- 1,9 l/min im Vergleich zu 4,1 +- 1,2 l/min in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit TAVI, $p = 0,02$). Dieser signifikante Unterschied bestand vor der Prozedur allerdings nicht (4,8 +- 1,9 l/min im Vergleich zu 4,4 +- 0,9 l/min; $p = 0,40$). Abbildung 16 veranschaulicht dies.

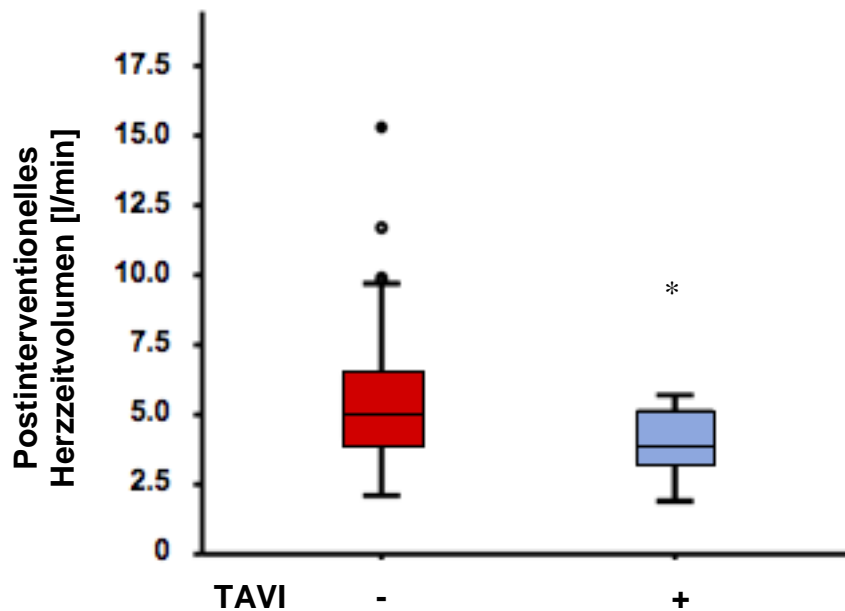


Abbildung 16: Grafische Darstellung des postinterventionellen Herzzeitvolumens

4. Diskussion

Der Einfluss einer bereits vorbestehenden TAVI Prothese auf das Ergebnis der PMVR bei Patientinnen und Patienten, die einer PMVR Prozedur unterzogen werden, ist bisher ungeklärt. In dieser Arbeit wird in einem größeren Patientenkollektiv beschrieben, dass die Anatomie der Mitralklappe bei Patienten und Patientinnen mit vorheriger TAVI verändert ist und dass der prozentuale Anteil des Behandlungserfolges hinsichtlich der Mitralklappeninsuffizienz signifikant verringert ist. Zudem ist das Herzzeitvolumen nach PMVR innerhalb der Patientengruppe mit einer vorbestehenden TAVI Prothese signifikant geringer.

Die PMVR ist eine erfolgreiche und zunehmend durchgeführte Behandlungsoption für diejenigen Patienten und Patientinnen mit einer Mitralklappeninsuffizienz, für die der konventionelle chirurgische Eingriff aufgrund eines zu hohen Risikos keine Option darstellt (Feldmann T. et al. 2011). Sowohl TAVI als auch PMVR Interventionen finden in erster Linie bei Patientinnen und Patienten mit schweren Komorbiditäten, bei Patienten und Patientinnen höheren Alters, sowie bei Patientinnen und Patienten mit höherem perioperativem Risiko Anwendung. Die letzteren beiden Faktoren werden im EUROSCORE und im Society of Thoracic Surgeons-Score (STS-Score) berücksichtigt. Daten der europäischen MitraClip® Registerstudie zufolge wurden 8,6% der Patienten und Patientinnen sowohl einer PMVR als auch einer Aortenklappenrekonstruktion unterzogen, 68,4% dieser Patientinnen und Patienten wurden mittels chirurgischer Rekonstruktion behandelt, 31,6% der Patienten und Patientinnen mittels TAVI.

Für Patientinnen und Patienten mit einer Aortenklappenstenose, für die die chirurgische Rekonstruktion keine Option darstellt, ist die TAVI eine anerkannte Therapieoption. Allerdings kann die Intervention auch negative Nebenwirkungen mit sich bringen, wie etwa die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation. Abhängig vom Model der Prothese benötigen 8,5 % bis 25,9 % der Patienten und Patientinnen innerhalb von 30 Tagen nach einer TAVI einen permanenten Schrittmacher (Erkopic D. et al. 2012, Walther T. et al. 2015). Des Weiteren

beeinflusst die Implantationstechnik die Häufigkeit für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI (Gaede L. et al., 2017). Eine Erklärung für diese Beobachtung sind spezielle Effekte auf den Klappenapparat und seine umliegenden Strukturen sowie den AV-Knoten (Gaede L. et al. 2017). Davon abgesehen wurden zudem auch andere beeindruckende Beobachtungen gemacht, wie etwa dass sich die Masse des linken Ventrikels innerhalb der ersten drei Jahre nach TAVI um 25% verringert (Douglas P.S. et al. 2015). Außerdem kann die Hypothese formuliert werden, dass eine TAVI direkten Einfluss auf die Anatomie der Mitralklappe nimmt und somit auch die TAVI Prothese direkt auf den Klappenapparat der Mitralklappe verändernd wirkt. In Einklang mit dieser Hypothese wurde in den Baseline Charakteristika innerhalb der Patientengruppe mit TAVI verglichen mit derjenigen Patientengruppe mit nativen Aortenklappen ein signifikant kleinerer ap Durchmesser der Mitralklappe vorgefunden. Interessanterweise scheint eine chirurgische Rekonstruktion nicht den gleichen Effekt auf den Mitralklappenannulus zu haben: Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des ap Durchmessers zwischen den Patientengruppen mit nativen Aortenklappen und derjenigen mit einer chirurgischen Rekonstruktion. Diese Hypothese gilt es jedoch in größer angelegten Untersuchungen zu prüfen. In der Literatur wird beschrieben, dass es in einigen Fällen nach TAVI zu einer Mitralklappenstenose kam (Harries I. et al. 2015, Franco A. et al. 2012). Beide berichteten Fälle beziehen sich dabei auf eine CoreValve Prothese. Es liegt die Vermutung nahe, die tiefe Implantation einer CoreValve Prothese könnte Einfluss auf die Bewegungsfähigkeit des anterioren Mitralklappensegels haben. Des Weiteren wurde der eine Fall ohne Behandlungserfolg innerhalb der TAVI Gruppe bei einem Patienten mit einer CoreValve Prothese beobachtet. Indessen war jedoch die Patientengruppe mit TAVI schwerer vorerkrankt mit einer signifikant größeren Anzahl an Patientinnen und Patienten, die unter einer koronaren Herzkrankheit (95,2% im Vergleich zu 71% in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nativen Aortenklappen, $p = 0,02$) und unter Hyperlipoproteinämie (66,7 % im Vergleich zu 44,0% in der Patientengruppe mit nativen Aortenklappen, $P = 0,04$) litten. Zusätzlich fanden sich bei denjenigen Patientinnen und Patienten mit TAVI signifikant höhere EuroSCORE II Werte

(13 +- 8,5 im Vergleich zu 10,2 +- 10,1 in der Patientengruppe mit nativen Aortenklappen, $p = 0,02$). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Störfaktoren zumindest zu einem gewissen Teil für den geringeren Behandlungserfolg verantwortlich zu machen sind. Aufgrund des recht kleinen Patientenkollektivs kann der dargestellte Sachverhalt nicht mehr sein als die Beobachtung, dass das Model der Prothese sowie dessen Implantationstechnik auf den Behandlungserfolg der PMVR Prozedur Einfluss nimmt. Diese Hypothese sollte in Studien mit größeren Patientenkollektiven getestet werden. PMVR mittels MitraClip® System beeinflusst den Mitralklappenapparat ebenfalls. Der Eingriff führt zu einer Verkleinerung des Mitralklappenannulus, die während des follow up Zeitraums von sechs Monaten unverändert bleibt und sich antiproportional zur verbleibenden Mitralklappeninsuffizienz verhält. Die beiden dargestellten Beobachtungen machen deutlich, dass sich sowohl PMVR als auch TAVI auf die Geometrie des Herzens auswirken und auf den jeweiligen Behandlungserfolg Einfluss nehmen, sofern die jeweils eine oder andere Vorbehandlung bereits besteht.

Auffallend ist außerdem, dass es bezüglich der lebensbedrohlichen und großen Blutungskomplikationen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt, während sich allerdings signifikant mehr kleine Blutungskomplikationen innerhalb der Patientengruppe mit vorheriger TAVI finden (3,8% innerhalb der Gruppe ohne TAVI im Vergleich zu 14,3% innerhalb der Gruppe mit TAVI, $p = 0,02$). Eine mögliche Erklärung für diese höhere Blutungsrate könnte sein, dass signifikant mehr Patientinnen und Patienten aus der Gruppe mit vorheriger TAVI unter einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung leiden (95,2% im Vergleich zu 71% innerhalb der Patientengruppe mit nativen Aortenklappen, $p = 0,02$), weshalb sie häufiger als die Patienten und Patientinnen der anderen Gruppe mit Thrombozytenaggregationshemmern therapiert werden.

Neben den Effekten auf die Geometrie der Mitralklappe, hat PMVR auch sowohl Kurzzeit- als auch Langzeiteffekte auf hämodynamische Parameter. Es zeigte sich beispielsweise ein signifikanter sofortiger Anstieg des Herzzeitvolumens nach der PMVR Prozedur von 4,6 +- 1,4 l/min auf 5,4 +- 1,6 l/min ($p = 0,001$) (Patzelt J. et al. 2017). Auch in anderen Studien konnte eine Verbesserung der Hämodynamik gezeigt werden (Gaemperli O. et al. 2013). Während sich die linksventrikuläre Vorlast verringerte, blieb die linksventrikuläre Kontraktilität erhalten. In den 2015 veröffentlichten 5-Jahres-Ergebnissen der Everest II Studie beschrieben Feldman et al. eine beständige Reduktion der linksventrikulären enddiastolischen sowie endsystolischen Volumina zum Zeitpunkt des 5-Jahres-follow-ups. Sofern der Mitralklappenannulus nicht sehr stark kalzifiziert ist, ist er recht flexibel. In Einklang mit dieser Aussage wurde in anderen Studien beobachtet, dass bei Patientinnen und Patienten, die während der Intervention mit einem erhöhten positiv-endexpiratorischen Druck beatmet wurden, eine Verkleinerung des Durchmessers des Mitralklappenannulus sowie eine verbesserte Koaptation der Mitralsegel festgestellt werden konnte (Patzelt J. et al. 2016). Interessanterweise waren in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit vorbestehender TAVI Prothese die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und die Reduktion des Herzzeitvolumens nach PMVR signifikant geringer als innerhalb der Patientengruppe mit nativen Aortenklappen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann diese Beobachtung nicht abschließend erklärt werden, aber die komplexere Geometrie des Herzens, die durch den vorherigen Eingriff verursacht wurde, könnte zu einem gewissen Teil zu diesem klinischen Ergebnis beigetragen haben. Es kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es zudem andere Störfaktoren gibt, welche in größer angelegten Untersuchungen bestimmt werden müssten.

Diese Beobachtungen stellen einige wichtige Aspekte für die Überlegung dar, wie Patienten und Patientinnen mit komplexen Herzklappenerkrankungen behandelt werden sollen, für die eine konventionelle chirurgische Behandlung keine Option darstellt. Gleichwohl werden noch weitere Untersuchungen benötigt, um ein optimales Behandlungskonzept für Patientinnen und Patienten zu erstellen, die

sowohl unter einer schweren Aortenklappenstenose als auch unter einer schweren Mitralklappeninsuffizienz leiden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird diskutiert, ob das Vorbestehen einer kathetergesteuert implantierten Aortenklappenprothese (transcatheter aortic valve implantation - TAVI) bei Patientinnen und Patienten, die einer Prozedur der perkutanen Mitralklappenreparatur (percutaneous mitral valve repair – PMVR) mittels MitraClip® unterzogen werden sollen, eine klinische Relevanz für die Resultate dieses Eingriffs hat. 314 Patientinnen und Patienten, die im Universitätsklinikum Tübingen mit PMVR mittels MitraClip® System behandelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen und jeweils Patientinnen und Patienten mit nativen Aortenklappen und Patientinnen und Patienten mit vorangegangener TAVI hinsichtlich verschiedener Parameter untersucht. Zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen ergaben sich in Bezug auf einige Parameter keine signifikanten Unterschiede. Hierunter fallen einerseits die prozedurale Misserfolgsrate, andererseits postprozedurale Entzündungsparameter sowie große und lebensbedrohliche postprozedurale Blutungskomplikationen.

Allerdings wies die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit vorbestehender TAVI Prothese in Bezug auf andere untersuchte Merkmale signifikante Unterschiede auf.

Bei ihnen wurde zum einen eine veränderte Geometrie des Diameters des Mitralklappenannulus festgestellt und zum anderen zeigte dieses Patientenkollektiv eine geringere Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und ein kleineres Herzzeitvolumen nach der PMVR Prozedur. Jedoch sollte Beachtung finden, dass die Patientengruppe mit TAVI Prothese schwerer vorerkrankt war als das Patientenkollektiv mit nativen Aortenklappen. Inwiefern dieser Zusammenhang eine Rolle für die Interpretation der Ergebnisse spielt, lässt sich nicht umfassend klären.

Die Ergebnisse legen nahe, dass sowohl die Indikationsstellung für die PMVR als auch diejenige für eine TAVI berücksichtigt werden sollten, um ein optimales Behandlungskonzept für Patientinnen und Patienten erstellen zu können, die sowohl unter einer schweren Aortenklappenstenose als auch unter einer

schweren Mitralklappeninsuffizienz leiden. Um mit Sicherheit sagen zu können, welche Therapiestrategie für diese Patientengruppe die geeignetste ist und welche Faktoren bei der Indikationsstellung für die PMVR bei Patientinnen und Patienten mit vorbestehender TAVI berücksichtigt werden sollten, wäre es sicherlich lohnend die dargestellten Zusammenhänge in größer angelegten, prospektiv randomisierten Untersuchungen zu überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

- Adams, D. H., Rosenhek, R., & Falk, V. (2010). Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J*, 31(16), 1958-1966. doi:10.1093/eurheartj/ehq222
- Arsalan, M., Agricola, E., Alfieri, O., Baldus, S., Colombo, A., Filardo, G., Grayburn, P. A. (2016). Effect of Transcatheter Mitral Annuloplasty With the Cardioband Device on 3-Dimensional Geometry of the Mitral Annulus. *Am J Cardiol*, 118(5), 744-749. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.012
- Banai, S., Jolicoeur, E. M., Schwartz, M., Garceau, P., Biner, S., Tanguay, J. F., Edelman, E. (2012). Tiara: a novel catheter-based mitral valve bioprosthesis: initial experiments and short-term pre-clinical results. *J Am Coll Cardiol*, 60(15), 1430-1431. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.047
- Banovic, M., lung, B., Bartunek, J., Penicka, M., Vanderheyden, M., Casselman, F., Putnik, S. (2018). The Aortic Valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): A protocol update. *Am Heart J*, 195, 153-154. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.005
- Borger, M. A., Ivanov, J., Armstrong, S., Christie-Hrybinsky, D., Feindel, C. M., & David, T. E. (2006). Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*, 15(1), 49-55; discussion 55-46.
- Buellesfeld, L., Stortecky, S., Kalesan, B., Gloekler, S., Khattab, A. A., Nietlispach, F., Windecker, S. (2013). Aortic root dimensions among patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(1), 72-83. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.007
- Carabello, B. A., & Paulus, W. J. (2009). Aortic stenosis. *Lancet*, 373(9667), 956-966. doi:10.1016/S0140-6736(09)60211-7
- Casselmann, F. P., Van Slycke, S., Dom, H., Lambrechts, D. L., Vermeulen, Y., & Vanermen, H. (2003). Endoscopic mitral valve repair: feasible, reproducible, and durable. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 125(2), 273-282. doi:10.1067/mtc.2003.19
- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., Borenstein, N., Tron, C., Bauer, F., Leon, M. B. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106(24), 3006-3008.

- Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., Bauer, F., Agatiello, C., Nercolini, D., Babaliaros, V. (2006). Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 47(6), 1214-1223. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.049
- Devereux, R. B., Jones, E. C., Roman, M. J., Howard, B. V., Fabsitz, R. R., Liu, J. E., Lee, E. T. (2001). Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Med*, 111(9), 679-685.
- De Bonis M., Al-Attar, N., Antunes, M., Borger, M., Casselman, F., Falk, V., Prendergast, B. (2016). Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 37(2), 133-139. doi:10.1093/eurheartj/ehv322
- Del Valle-Fernandez, R., Martinez, C. A., & Ruiz, C. E. (2010). Transcatheter aortic valve implantation. *Cardiol Clin*, 28(1), 155-168. doi: 10.1016/j.ccl.2009.09.002
- Douglas PS, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Xu K, et al. (2015). Hemodynamic outcomes of transcatheter aortic valve replacement and medical management in severe, inoperable aortic stenosis: a longitudinal echocardiographic study of cohort B of the PARTNER trial. *J Am Soc Echocardiogr* 28(2):210-7 e1-9.
- Doshi, S. N., George, S., Kwok, C. S., Mechery, A., Mamas, M., Ludman, P. F., Bhabra, M. (2018). A feasibility study of transaxillary TAVI with the lotus valve. *Catheter Cardiovasc Interv*, 92(3), 542-549. doi:10.1002/ccd.27409
- El Asmar, B., Perier, P., Couetil, J. P., & Carpentier, A. (1991). Failures in reconstructive mitral valve surgery. *J Med Liban*, 39(1), 7-11.
- Erkapic, D., De Rosa, S., Kelava, A., Lehmann, R., Fichtlscherer, S., & Hohnloser, S. H. (2012). Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23(4), 391-397. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02211.x
- Falk, V., Cheng, D. C., Martin, J., Diegeler, A., Folliguet, T. A., Nifong, L. W., Seeburger, J. (2011). Minimally invasive versus open mitral valve surgery: a consensus statement of the international society of minimally invasive coronary surgery (ISMICS) 2010. *Innovations (Phila)*, 6(2), 66-76. doi: 10.1097/IMI.0b013e318216be5c

- Feldman, T. (2011). Learning curve for transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*, 78(7), 985-986. doi:10.1002/ccd.23429
- Feldman, T., & Young, A. (2014). Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 63(20), 2057-2068. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.039
- Feldman, T., & Guerrero, M. (2015). Transcatheter direct mitral valve annuloplasty: a brief review. *EuroIntervention*, 11 Suppl W, W53-57. doi:10.4244/EIJV11SWA14
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. (2015). Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II, *J Am Coll Cardiol*, 66(25):2844-54. doi:10.1006/j.jacc.2015.01.039
- Fradet, G., Bleese, N., Busse, E., Jamieson, E., Raudkivi, P., Goldstein, J., & Metras, J. (2004). The mosaic valve clinical performance at seven years: results from a multicenter prospective clinical trial. *J Heart Valve Dis*, 13(2), 239-246; discussion 246-237.
- Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. (2017) Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. Clinical research in cardiology *Clin Res Cardiol* 1861-0692
- Gaemperli O, Biaggi P, Gugelmann R, Osranek M, Schreuder JJ, Buhler I, et al. (2013) Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Circulation*. 127(9):1018-27.
- Harries I, Chandrasekaran B, Barnes E, Ramcharitar S. (2015) Iatrogenic mitral stenosis following transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Indian Heart J*. 67(1):60-1.
- Huber, C., Wenaweser, P., Windecker, S., & Carrel, T. (2014). Transapical transcatheter aortic valve implantation using the second-generation self-expanding Symetis ACURATE TA valve. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2014. doi:10.1093/mmcts/mmu017
- Institut für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen (IQTIG). Qualitätsreport 2017. Aortenklappenchirurgie, isoliert
- Jamieson, W. R., Fradet, G. J., MacNab, J. S., Burr, L. H., Stanford, E. A., Janusz, M. T., Cheung, A. (2005). Medtronic mosaic porcine bioprosthesis: investigational center experience to six years. *J Heart Valve Dis*, 14(1), 54-63.

- Joseph, J., Naqvi, S. Y., Giri, J., & Goldberg, S. (2017). Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*, 130(3), 253-263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005
- Kaneko, T., Cohn, L. H., & Aranki, S. F. (2013). Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation*, 128(12), 1365-1371. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002584
- Kiefer, P., & Seeburger, J. (2017). The potential of transapical beating-heart mitral valve repair with neo-chordae. *Ann Transl Med*, 5(1), 9. doi:10.21037/atm.2017.01.08
- Klein, A. L., Burstow, D. J., Tajik, A. J., Zachariah, P. K., Taliercio, C. P., Taylor, C. L., Seward, J. B. (1990). Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*, 3(1), 54-63.
- Lange, R., & Piazza, N. (2015). The HighLife transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*, 11 Suppl W, W82-83. doi:10.4244/EIJV11SWA25
- Lawrie, G. M. (2012). Role of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus conventional aortic valve replacement in the treatment of aortic valve disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 8(2), 4-8.
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., Investigators, P. T. (2010). Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363(17), 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
- Maisano, F., Taramasso, M., Nickenig, G., Hammerstingl, C., Vahanian, A., Messika-Zeitoun, D., Kuck, K. H. (2016). Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*, 37(10), 817-825. doi:10.1093/eurheartj/ehv603
- Marchand, M., Aupart, M., Norton, R., Goldsmith, I. R., Pelletier, C., Pellerin, M., Ryba, E. A. (1998). Twelve-year experience with Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial valve in the mitral position: a multicenter study. *J Heart Valve Dis*, 7(3), 292-298.
- Mirabel, M., Lung, B., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., Detaint, D., Vanoverschelde, J. L., Vahanian, A. (2007). What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 28(11), 1358-1365. doi:10.1093/eurheartj/ehm001

- Moat, N. E., Duncan, A., & Quarto, C. (2016). Transcatheter mitral valve implantation: Tendyne. *EuroIntervention*, 12(Y), Y75-77. doi:10.4244/EIJV12SYA20
- Myken, P. S. (2005). Seventeen-year experience with the St. Jude medical biocor porcine bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*, 14(4), 486-492.
- Nef, H.M., Achenbach, S., Birkemeyer, R. et al. (2021) Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK). *Kardiologie* 15, 370–403. doi:10.1007/s12181-021-00493-6
- Nickenig, G., Hammerstingl, C., Schueler, R., Topilsky, Y., Grayburn, P. A., Vahanian, A., . . . Maisano, F. (2016). Transcatheter Mitral Annuloplasty in Chronic Functional Mitral Regurgitation: 6-Month Results With the Cardioband Percutaneous Mitral Repair System. *JACC Cardiovasc Interv*, 9(19), 2039-2047. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.005
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., Members, A. A. T. F. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(23), e521-643. doi:10.1161/CIR.0000000000000031
- Patzelt, J., Zhang, Y., Seizer, P., Magunia, H., Henning, A., Riemlova, V., Langer, H. F. (2016). Effects of Mechanical Ventilation on Heart Geometry and Mitral Valve Leaflet Coaptation During Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair. *JACC Cardiovasc Interv*, 9(2), 151-159. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.03
- Patzelt, J., Ulrich, M., Magunia, H., Sauter, R., Droppa, M., Jorbenadze, R., Langer, H. F. (2017). Comparison of Deep Sedation With General Anesthesia in Patients Undergoing Percutaneous Mitral Valve Repair. *J Am Heart Assoc*, 6(12). doi:10.1161/JAHA.117.007485
- Patzelt, J., Zhang, Y., Magunia, H., Ulrich, M., Jorbenadze, R., Droppa, M., Langer, H. F. (2018). Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19(7), 785-791. doi:10.1093/ehjci/jex173
- Patzelt J, Zhang Y, Magunia H, Jorbenadze R, Droppa M, Ulrich M, et al. (2017) Immediate increase of cardiac output after percutaneous mitral valve repair (PMVR) determined by echocardiographic and invasive parameters: Patzelt: Increase of cardiac output after PMVR. *Int. J. Cardiol.*;236:356-62.

- Patzelt, J., Ulrich, M., Becker, A., Muller, K. A. L., Jorbenadze, R., Droppa, M., Langer, H. F. (2018). Previous TAVR in patients undergoing percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (PMVR) affects improvement of MR. *PLoS One*, *13*(10), e0205930. doi:10.1371/journal.pone.020593
- Quarto, C., Davies, S., Duncan, A., Lindsay, A., Lutter, G., Lozonschi, L., & Moat, N. (2016). Transcatheter Mitral Valve Implantation: 30-day Outcome of First-in-Man Experience With an Apically Tethered Device. *Innovations (Phila)*, *11*(3), 174-178. doi:10.1097/IMI.0000000000000278
- Ramlawi, B. (2016). The Era of Catheter-Based and Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, *12*(1), 3. doi:10.14797/mdcj-12-1-3
- Ramlawi, B., Bedeir, K., & Lamelas, J. (2016). Aortic Valve Surgery: Minimally Invasive Options. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, *12*(1), 27-32. doi:10.14797/mdcj-12-1-27
- Ramlawi, B., & Gammie, J. S. (2016). Mitral Valve Surgery: Current Minimally Invasive and Transcatheter Options. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, *12*(1), 20-26. doi:10.14797/mdcj-12-1-20
- Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., & Popma, J. J. (2017). Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*, *377*(2), 197-198. doi:10.1056/NEJMc1706234
- Rizzoli, G., Bottio, T., Vida, V., Nesseris, G., Caprili, L., Thiene, G., & Gerosa, G. (2005). Intermediate results of isolated mitral valve replacement with a Biocor porcine valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *129*(2), 322-329. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.06.034
- Seeburger, J., Borger, M. A., Tschernich, H., Leontjev, S., Holzhey, D., Noack, T., Mohr, F. W. (2010). Transapical beating heart mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Interv*, *3*(6), 611-612. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957944
- Sondergaard, L., Ussia, G. P., Dumonteil, N., & Quadri, A. (2015). The CardiAQ transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*, *11* Suppl W, W76-77. doi:10.4244/EIJV11SWA22
- Sondergaard, L., De Backer, O., Franzen, O. W., Holme, S. J., Ihlemann, N., Vejstrup, N. G., Quadri, A. (2015). First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, *8*(7), e002135. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002135

- Taramasso, M., Guidotti, A., Cesarovic, N., Denti, P., Addis, A., Candreva, A., Maisano, F. (2016). Transcatheter direct mitral annuloplasty with Cardioband: feasibility and efficacy trial in an acute preclinical model. *EuroIntervention*, 12(11), e1428-e1434. doi:10.4244/EIJY15M11_06
- Uitley, J. R., Leyland, S. A., & Nguyenduy, T. (1995). Comparison of outcomes with three atrial incisions for mitral valve operations. Right lateral, superior septal, and transseptal. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 109(3), 582-587. doi:10.1016/S0022-5223(95)70292-X
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., . . . European Association for Cardio-Thoracic, S. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4), S1-44. doi:10.1093/ejcts/ezs455
- Vahanian, A., Himbert, D., Brochet, E., Depoix, J. P., Iung, B., & Nataf, P. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: our vision of the future. *Arch Cardiovasc Dis*, 105(3), 181-186. doi:10.1016/j.acvd.2012.01.004
- van der Merwe, J., & Casselman, F. (2017). Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives. *Open J Cardiovasc Surg*, 9, 1179065217719023. doi:10.1177/1179065217719023
- Van Praet KM, Kempfert J, Jacobs S, Stamm C, Akansel S, Kofler M, Sündermann SH, Nazari Shafti TZ, Jakobs K, Holzendorf S, Unbehaun A, Falk V. (2021) Mitral valve surgery: current status and future prospects of the minimally invasive approach. *Expert Rev Med Devices* Mar;18(3):245-260. doi: 10.1080/17434440.2021.1894925
- Verheye, S., Cheung, A., Leon, M., & Banai, S. (2015). The Tiara transcatheter mitral valve implantation system. *EuroIntervention*, 11 Suppl W, W71-72. doi:10.4244/EIJV11SWA20
- Walther, T., Simon, P., Dewey, T., Wimmer-Greinecker, G., Falk, V., Kasimir, M. T., Mack, M. (2007). Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*, 116(11 Suppl), I240-245. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677237
- Webb, J. G., Chandavimol, M., Thompson, C. R., Ricci, D. R., Carere, R. G., Munt, B. I., Lichtenstein, S. (2006). Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 113(6), 842-850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582882

Wöhrle, J., Gonska, B., Rodewald, C., Trepte, U., Koch, S., Scharnbeck, D., Rottbauer, W. (2015). Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *Int J Cardiol*, 195, 171-175. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.139

Young, A., & Feldman, T. (2014). Percutaneous mitral valve repair. *Curr Cardiol Rep*, 16(1), 443. doi:10.1007/s11886-013-0443-6

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen in der Medizinischen Klinik, Abteilung Innere Medizin III unter Betreuung von Prof. Harald Langer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Harald Langer, Prof. Johannes Patzelt und der Autorin dieser Dissertationsschrift. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Johannes Patzelt durch mich. Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Alle Abbildungen dieser Arbeit stammen von mir.

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Studie wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:
Patzelt, J., Ulrich, M., Becker, A., Müller, K. A. L., Jorbenadze, R., Droppa, M., Langer, H. F. et al (2018). Previous TAVR in patients undergoing percutaneous edge-to-edge mitral valve repair (PMVR) affects improvement of MR. *PLoS One*, 13(10), e0205930. doi:10.1371/journal.pone.0205930

Außerdem wurden Teile der vorliegenden Studie in einem Postervortrag auf den Herztagen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Jahr 2017 von der Autorin dieser Dissertationsschrift vorgetragen.