

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

# **Klinische und echokardiographische Veränderungen nach edge-to-edge repair der Mitralklappe**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Julia Hertel  
aus Köln

promoviert am 10. Januar 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. ten Freyhaus  
2. Gutachter: Professor Dr. med. A. Bunck

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau PD Dr. med. Maria Körber  
Herr PD Dr. Henrik ten Freyhaus  
Frau Dr. Kerstin Rosenberger

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir mit Unterstützung von Frau PD Dr. Körber erhoben.

Die edge-to-edge Therapie der Mitralklappe sowie die Durchführung des Rechtsherzkatheters als auch die echokardiographischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen wurden durch das ärztliche Personal der Klinik III für Innere Medizin der Uniklinik Köln durchgeführt.

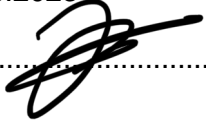
Die Erhebung und Durchführung der Messungen an den Echodaten erfolgte durch mich, ebenso die Strainanalyse. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch mich mittels IBM SPSS 27 und 28.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.08.2023

Unterschrift: .....

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

## **Danksagung**

Mein erster Dank gebührt meinem Doktorvater PD Dr. med. Henrik ten Freyhaus, der es mir ermöglicht hat in seiner Arbeitsgruppe meine Promotion durchzuführen und die Ergebnisse vorstellen zu dürfen. Ich habe bei allen Projekten den sachlichen, ruhigen, aber auch kritischen Austausch mit Henrik sehr genossen und viel daraus lernen können. Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau PD Dr. med. Maria Isabel Körper für ihre tatkräftige Unterstützung, Zuverlässigkeit und ihr großes Engagement bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden, welche mich während der Zeit der Erstellung meiner Doktorarbeit immer unterstützt und motiviert haben. Außerdem möchte ich mich herzlich bei meinen Korrekturlesern und Korrekturleserinnen bedanken.

Widmung

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>12</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>14</b>
2.1.1 Epidemiologie	14
2.1.2 Definition	14
2.1.3 Ätiologie und Formen	14
2.1.4 Pathophysiologie	16
2.1.5 Symptome und Klinik	16
2.1.6 Diagnose und Schweregrade	17
2.1.7 Prognose	20
<b>2.2 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>21</b>
2.2.1 Therapieverfahren	21
2.2.2 Indikation zur Operation bzw. Intervention	22
2.2.3 Minimalinvasive Verfahren	25
2.2.4 Mitraclip	25
<b>2.3 Strainanalyse und Echokardiographie</b>	<b>27</b>
<b>2.4 Aktueller Stand und bisherige Erfahrungen</b>	<b>29</b>
<b>2.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit</b>	<b>32</b>
<b>3. Material &amp; Methoden</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv</b>	<b>33</b>
<b>3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien</b>	<b>33</b>
<b>3.3 Patientenuntersuchungen und Datenerhebung</b>	<b>33</b>
<b>3.4 Klinische Parameter</b>	<b>34</b>
3.4.1 NYHA-Klassifikation	34
3.4.2 Größe und Gewicht	34

3.4.3	6-Minuten-Gehtest	34
3.5	Laborparameter – NT-proBNP	35
3.6	Echokardiographie	35
3.7	Strain	36
3.8	Follow-up und klinische Endpunkte	39
3.9	Statistische Auswertung und Darstellung der Daten	40
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
4.1	Patientenkohorte	41
4.2	Postinterventionelles Ergebnis nach MitraClip	42
4.3	Klinische Parameter vor und nach Intervention	44
4.4	Komplikationen peri- und postinterventionell	47
4.5	Linksventrikuläre Adaptation postinterventionell	48
4.6	Adaptation des linken Vorhofs	48
4.7	Strainanalyse des linken Ventrikels und des linken Vorhofs	51
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
5.1	Geschlechtsspezifische Unterschiede	53
5.2	Komplikationsrate und Prozedurerfolg	53
5.3	Postinterventionelle Veränderungen	55
5.4	Limitationen der vorliegenden Studie	59
5.5	Schlussfolgerung	59
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>68</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis	68
7.2	Tabellenverzeichnis	68
<b>8.</b>	<b>Vorabveröffentlichung von Ergebnissen</b>	<b>69</b>



## Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minuten-Gehtest
ACC/ AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AML	Vorderes Mitralklappensegel
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Angina pectoris
AT	Angiotensin
AVR	Aortic valve replacement
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CDS	Clip Delivery System
CI	Cardiac index
CKD	Chronic kidney disease
CMR	Kardio-MRT
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitation orifice area
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)

ESV	Endsystolisches Volumen
GLS	Global longitudinal Strain
HI	Herzinsuffizienz
HR	High-surgical risc
HRST	Herzrhythmusstörung
HTx	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsrange
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linkes Atrium
LAE	Lungenarterienembolie
LAScd	Strain during conduit phase
LASct	Strain during contraction phase
LASr	Strain during reservoir phase
LASRa	Peak negative atrial Strain Rate
LASRc	Peak negative conduit Strain Rate
LASRf	Peak positive filling Strain Rate
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem (left ventricular assist device)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MC	MitraClip
Mdn	Median
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MIC - MKR	Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NT-proBNP	N-terminales Fragment pro Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAHT	Pulmonale arterielle Hypertonie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PISA	proximal isovelocity surface area
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons-Score
SV	Schlagvolumen
TAPSE	tricuspid anular plane systolic excursion
TASV	Total atrial stroke volume

TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageales Echo
TEER	Transkatheter edge-to-edge Rekonstruktion
TKI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TRAMI	Transcatheter Mitral Valve Interventions
V	Volumen
v.a.	vor allem
VARC	Valve Academic Research Consortium
VE	Vorerkrankungen
VHF	Vorhofflimmern
z. B.	Zum Beispiel

## 1. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist das zweithäufigste Klappenvitium in der deutschen Bevölkerung mit steigender Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter. Die Therapie der MI mittels perkutaner edge-to-edge Mitralklappenrekonstruktion (TEER, MitraClip) stellt vor allem für multimorbide Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter eine wichtige Therapieoption dar. In dieser unizentrischen Studie wurde untersucht, wie sich klinische und echokardiographische Parameter durch die edge-to-edge Therapie der MI mittels MitraClip postinterventionell verändern. Eingeschlossen wurden 62 Patienten mit funktioneller oder degenerativer, symptomatischer MI mit einem Grad 3 oder 4 präinterventionell, welche während der prä- und postinterventionellen echokardiographischen Untersuchung im Sinusrhythmus waren.

Für das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ätiologie der MI nach Geschlecht. Die Mehrzahl der Frauen wies eine degenerative MI und die Mehrzahl der Männer eine funktionelle MI auf ( $p = 0,024$ ). Dieser Befund ist passend zu einem auch in dieser Arbeit beobachteten gehäuften Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei Männern, welche für eine funktionelle MI prädisponiert.

Die Mehrzahl der Patienten erhielt intraprozedural 2 Clips (58,06 %), insgesamt zeigte sich eine niedrige Komplikationsrate. Als Erfolg der Prozedur konnte eine signifikante Reduktion des Schweregrades der MI beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). Konsekutiv zeigte sich laborchemisch eine signifikante Verringerung der postinterventionellen NT-proBNP Werte ( $p = 0,044$ ), verbunden mit einer stark signifikanten Besserung der subjektiven beschwerdefreien Belastbarkeit (gemessen als NYHA-Stadium,  $p < 0,001$ ). Dieser Aspekt ließ sich durch eine deutliche Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um im Mittel  $> 60$  m objektivieren ( $p = 0,017$ ).

Echokardiographisch zeigte sich bei männlichem Geschlecht postinterventionell eine signifikante Zunahme der LA active emptying function ( $p = 0,048$ ), während weitere volumenbasierte Parameter des linken Vorhofs (LA) inkl. des LA-Schlagvolumens, auch in der nach Geschlecht getrennten Analyse, postinterventionell keine statistisch signifikanten Veränderungen erfuhren. Ob dieses Ergebnis einen realen geschlechterspezifischen Unterschied darstellt, sollte in zukünftigen prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Ein weiteres Augenmerk der hier vorliegenden Studie war die Analyse des Strains und der Strain Rate des LA zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus im 2- und im 4-Kammerblick. Die Strain Rate entspricht der Geschwindigkeit der Verkürzung der Vorhofkontur, die Verkürzung selbst wird als Strain gemessen. In der hier vorgestellten Arbeit zeigte sich

lediglich für die peak negative conduit Strain Rate (LASRc) im 4-Kammerblick eine statistisch signifikante Reduktion ( $p < 0,001$ ). Die weitere Analyse des LA-Strains (Strain during reservoir phase (LASr), Strain during conduit phase (LAScd), Strain during contraction phase (LASct)) und der Strain Rate (peak positive filling Strain Rate (LASrf), peak negative atrial Strain Rate (LASRa)) des LA zeigte keine signifikante Änderung nach MitraClip. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Veränderung dieses einzelnen Werts ohne begleitende Veränderung des Strains mit großer Wahrscheinlichkeit kein biologisch relevantes Ereignis. In der Analyse des linken Ventrikels (LV) zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen des globalen Strains (GLS) oder der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie der Volumina.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die edge-to-edge Reparatur der Mitralklappe zu einer signifikanten Reduktion der MI führt und dass Patienten klinisch profitieren, dies sowohl subjektiv (NYHA-Stadium) als auch objektiv, gemessen als Gehstrecke und laborchemisch als NT-proBNP Wert. Demgegenüber zeigten sich keine klinisch relevanten, echokardiographisch detektierbaren Veränderungen postinterventionell, weder in der konventionellen Analyse (Volumina, Ejektionsfraktionen), noch in der Verformungsanalyse (Strain, Strain Rate). In der Literatur gibt es widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Veränderung von Strainparametern nach MitraClip. Ein wesentlicher Einflussfaktor scheint das Patientenalter zum Zeitpunkt der Intervention zu sein, das Ausmaß der bestehenden kardialen Veränderungen ist ein weiterer Faktor. Zudem ist möglicherweise zur Detektion von Unterschieden und postinterventionellen Veränderungen, eine längere Nachbeobachtungsdauer des Patientenkollektivs oder eine deutlich größere Patientenzahl erforderlich.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Mitralklappeninsuffizienz**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Die Inzidenz der Mitralklappeninsuffizienz (MI) liegt in Deutschland bei 2 %/ Jahr, damit ist es nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium beim Erwachsenen <sup>1</sup>.

In den USA ist die MI die häufigste Herzklappenerkrankung, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind <sup>2</sup>.

In der US-Gesamtbevölkerung lag im Jahr 2000 die errechnete Prävalenz von moderater bis schwerer MI bei 1,7 %, bei Patienten über 75 Jahren lag sie bei 9,3 % <sup>2</sup>. In absoluten Zahlen bedeutet das, dass mehr als 2 Millionen US-Bürger an einer MI leiden <sup>3</sup>.

Allerdings ist von einer weitaus höheren Prävalenz auszugehen, wenn leichtere Formen auch Berücksichtigung finden. Im Rahmen der Framingham-Studie aus dem Jahr 1999 wurde bei etwa 19% aller Studienteilnehmer (Männer: 19 %, Frauen: 19,1 %) älter als 26 Jahre echokardiographisch mindestens eine leichtgradige MI festgestellt <sup>4</sup>.

Bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 40$  % zeigte sich in der Studie von Robbins et al. bei 74 % der stationären und 45 % der ambulanten Patienten eine moderate bis schwere MI <sup>5</sup>.

Die Prävalenz der MI steigt deutlich mit zunehmendem Lebensalter der Population <sup>2</sup>, auf Grund des demographischen Wandels muss mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz der MI, vor allem der sekundären MI, in der Zukunft gerechnet werden <sup>6</sup>.

#### **2.1.2 Definition**

Die MI wird definiert als Schlussunfähigkeit der Mitralklappe (MK) mit konsekutivem systolischem Blutrückfluss in den linken Vorhof (LA). Unterschieden wird anhand des zeitlichen Auftretens eine chronische von einer akut auftretenden Form der MI. Strukturell wird unterschieden zwischen einer primären und einer sekundären MI, was im folgenden Abschnitt weiter ausgeführt wird <sup>1,7</sup>.

#### **2.1.3 Ätiologie und Formen**

Die chronische MI wird grundlegend in 2 verschiedene Formen unterteilt: die primäre, degenerative und die sekundäre, funktionelle MI.

Die primäre, auch degenerative oder organische Form der MI liegt vor, wenn strukturelle Veränderungen eines oder mehrere Klappenanteile die Undichtigkeit verursachen <sup>8</sup>. Dabei stellt sie die häufigste Form der chronischen MI mit 61,3 % dar <sup>9</sup>. Betroffen sein können dabei der Ring der MK (Anulus), die beiden Segel (Cuspis anterior (AML) und posterior (PML)), die Papillarmuskeln und/oder die etwa 60 – 80 Sehnenfäden (Chordae tendinae). Die häufigste

Ursache in den westlichen Ländern ist eine myxomatöse Degeneration mit einem Mitralklappenprolaps, auch z.B. im Rahmen eines Marfan- oder Ehler-Danlos-Syndroms <sup>1,8</sup>. Eine, meist degenerativ bedingte, Sehnenfadenruptur („Flail leaflet“) führt ebenso wie eine Papillarmuskelruptur bei Z. n. Myokardinfarkt ebenfalls zu einer primären MI <sup>8</sup>.

Weitere Ursache kann eine Mitralklappenringverkalkung sein, welche vor allem bei älteren Patienten auftritt. Auch eine abgelaufene Endokarditis, welche meist mit einem akuten Verlauf und schnellen Progress vergesellschaftet ist oder kongenitale Anomalien sowie Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE) oder iatrogen bei Z. n. perkutaner MK-Kommissurotomie bei vorbestehender Mitralklappenstenose können ursächlich für eine primäre MI sein <sup>1,7,8</sup>.

In Ländern mit einem eingeschränkten Gesundheitssystem ist weiterhin das rheumatische Fieber mit die häufigste Ursache für eine degenerative MI, dann meist als kombiniertes Vitium mit einer begleitenden Stenose <sup>3</sup>.

Eine funktionelle oder auch sekundäre MI liegt vor, wenn die MK morphologisch und strukturell unauffällig ist <sup>8</sup>, also primär keine strukturelle Auffälligkeit der Klappe (Segel, Sehnenfäden) vorliegt <sup>7</sup>. Bei primär vorliegender Pathologie des linken Ventrikels (Dilatation oder ischämische Narbe) führt das Remodeling des linken Ventrikels (LV) bzw. die Ventrikeldilatation zu einer Verlagerung, oder im Falle einer ischämischen Genese zu einer Vernarbung der Papillarmuskeln. Diese veränderte Geometrie führt zu einer erhöhten Spannung der Sehnenfäden und konsekutiv zu einer Verlagerung der Mitralklappen Segel in den linken Ventrikel („tethering“) <sup>17</sup>. Folge ist ein Koaptationsdefekt, die MK wird undicht. Zusätzlich tritt vor allem bei einer höhergradigen MI eine Dilatation des Mitralklappenanulus auf <sup>1,10</sup>.

Die chronische MI kann weiterhin anhand der Segelbeweglichkeit nach der Carpentier-Klassifikation eingeteilt werden. Man unterscheidet zwischen normaler Segelbeweglichkeit (Typ I), exzessiver Segelbeweglichkeit (Typ II), und restriktiver Segelbewegung in der Diastole sowie in der Systole (Typ IIIa) und restriktiver Segelbewegung nur in der Systole (Typ IIIb) <sup>11,12</sup>. Der primären MI werden Typ I, II und IIIa der Carpentier-Klassifikation zugeordnet. Die sekundäre MI entspricht der Carpentier-Klassifikation Typ I oder Typ IIIb <sup>11,12</sup>.

Die akute MI tritt meist im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, durch ischämische oder traumatische Läsionen des subvalvulären Halteapparates auf (Chordafadenabriss, Papillarmuskelruptur) <sup>13</sup>.



#### **2.1.4 Pathophysiologie**

Da die MK bei Vorliegen einer MI nicht suffizient schließt, fließt während der Systole Blut retrograd in den linken Vorhof. Das Blutvolumen, welches zurück in den linken Vorhof fließt, wird als Regurgitationsvolumen bezeichnet. Das Regurgitationsvolumen wird bestimmt von der ventrikuloatrialen Druckdifferenz und von der Größe der effektiven Regurgitationsöffnung (also dem Ausmaß der anatomischen Lücke im Klappenschluss) <sup>13</sup>, es kommt konsekutiv zu einer Volumenbelastung des LV und LA <sup>14</sup>. Dies führt zu einer atrialen und ventrikulären Dilatation sowie zu einer linksventrikulären exzentrischen Hypertrophie <sup>15</sup>. Sobald die Regurgitationsfraktion etwa 30-50 % überschreitet, erschöpft sich die Kompensationsfähigkeit des LV und es kommt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumen (HZV), sowie einem Rückstau von Blut über die Pulmonalvenen bis in den Lungenkreislauf. Folge kann eine pulmonale Hypertonie (PH), die wiederum zu einer Rechtsherzbelastung und Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz führt, sein. Im unbehandelten Verlauf oder bei akuter Dekompensation kommt es häufig zu einem Lungenödem <sup>16</sup>.

#### **2.1.5 Symptome und Klinik**

Bei einer chronischen MI gibt es zu Beginn meist eine mehrjährige asymptomatische Latenzphase <sup>8</sup>, bedingt durch eine Kompensation des Pendelvolumens durch eine erhöhte Compliance des dilatierten LA und eine Steigerung des Schlagvolumens (SV) über den Frank-Starling-Mechanismus <sup>15</sup>.

Sobald die chronische MI symptomatisch wird, besteht meist eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit als Folge eines reduzierten HZV. Ebenso leiden viele Patienten unter Luftnot bzw. Dyspnoe, v.a. bei Belastung als Folge des Rückstaus von Blut in den Lungenkreislauf. Das Vorliegen einer Orthopnoe und einer paroxysmalen nächtlichen Dyspnoe ist abhängig vom Vorliegen und Schweregrad einer PH <sup>16</sup>. Des Weiteren kommt es häufig zu Palpitationen, ausgelöst durch atriale oder ventrikuläre Arrhythmien, einem hypermotilen LV oder durch den Impuls des Regurgitationsjets in den LA („left atrial heave“) <sup>16</sup>. Im Verlauf können sich bei der chronischen MI alle Symptome einer Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz manifestieren <sup>13</sup>. Auch das Auftreten einer Embolie im Rahmen der chronischen MI ist möglich, meist im Rahmen eines Vorhofflimmerns (VHF) oder einer infektiösen Endokarditis <sup>16</sup>.

Das Auftreten eines VHF führt häufig zu einer akuten klinischen Verschlechterung mit kardialer Dekompensation <sup>8</sup>.

Bei einer akuten MI kommt es meist plötzlich zu Dyspnoe, Tachy- und Orthopnoe, da die niedrige Compliance des LA zu einer schnellen atrialen Druckerhöhung führt mit einem Blutrückstau in die Pulmonalvenen und daraus resultierendem Lungenödem <sup>8,14</sup>. Es ist keine

langsame Anpassung an die veränderte Hämodynamik möglich, weswegen die Symptome meist rasch auftreten <sup>15</sup>. Die linksventrikuläre Auswurfleistung sinkt plötzlich stark ab, was zu einer akuten Linksherzinsuffizienz mit kardiogenem Schock führen kann <sup>15</sup>.

### **2.1.6 Diagnose und Schweregrade**

Nach einer ausführlichen Anamnese und Erhebung der Symptomatik des Patienten sollte eine genaue körperliche Untersuchung erfolgen. Die Jugularvenen können sich als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gestaut und pulsierend darstellen <sup>15</sup>. Der Herzspitzenstoß stellt sich meist verbreitert und nach kaudal und links lateral verlagert dar. In der Auskultation zeigt sich meist ein bandförmiges Holsystolikum mit Punctum maximum am Apex und Ausstrahlung in die Axilla. Der 2. Herzton ist häufig gespalten, ein 3. Herzton ist wiederkehrend feststellbar <sup>8</sup>. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Lautstärke des Herzgeräusches und dem Grad der MI, da das Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung ein zusätzlicher Einflussfaktor ist <sup>13</sup>. Als Zeichen der pulmonalen Stauung finden sich häufig pulmonale feuchte Rasselgeräusche während der Auskultation der Lunge <sup>8</sup>.

Im EKG kann sich im Sinusrhythmus ein P-mitrale zeigen, ebenso ein VHF und Zeichen der Links- und im Verlauf auch der Rechtsherzbelastung <sup>7</sup>. Im Verlauf zeigt sich meist im EKG ein positiver Sokolow-Lyon-Index als Zeichen der Linksherzhypertrophie <sup>13, 14</sup>.

Das wichtigste diagnostische Verfahren ist die Echokardiographie, diese dient der Darstellung von Ursache, Schweregrad und Therapiemöglichkeiten der MI <sup>14</sup>. In der B- oder M-Mode Echokardiographie zeigen sich indirekte Zeichen der MI, wie die Dilatation des LA und LV. Auch kann der Ventrikeldiameter bestimmt werden <sup>7</sup>. Ebenso ist eine erste ätiologische Einordnung des Vitiums möglich <sup>13</sup>.

Die Farbdopplerechokardiographie stellt die Methode der Wahl dar zum Nachweis und der Bestimmung des Schweregrades der MI. Außerdem kann die MK morphologisch beurteilt werden und ein Rückschluss auf die zu Grunde liegende Pathologie gezogen werden <sup>8</sup>. Auch eine exakte räumliche Zuordnung der pathologischen Veränderungen der Mitralsegel zu den Segelsegmenten ist möglich <sup>13</sup>.

Weiterhin ermöglicht die Echokardiographie eine Quantifizierung der Myokardfunktion über die Bestimmung von enddiastolischen und endsystolischen Dimensionen, der Ejektionsfraktion (EF) und der Volumina und Durchmesser des LV und LA. Auch mögliche Veränderungen des rechten Herzens sowie eine PH können erfasst werden <sup>13</sup>. Die transösophageale Echokardiographie ist der transthorakalen Echokardiographie auf Grund der besseren Bildqualität in der Beurteilung der Klappenmorphologie überlegen. Entscheidende

Informationen für die Wahl des operativen Verfahrens (Klappenersatz und/oder Rekonstruktion oder interventionelle Therapie) können so gewonnen werden <sup>13</sup>.

Zusätzlich kann ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden. Hier zeigt sich im Rahmen einer fortgeschrittenen MI eine Vergrößerung des LA mit daraus resultierender Einengung des Retrokardialraumes und eine Dilatation des LV, eine verstrichene Herztaille sowie meist eine vermehrte pulmonalvenöse Gefäßzeichnung <sup>7,8</sup>. Auch Verkalkungen an Strukturen der MK können hier sichtbar werden <sup>16</sup>.

Als invasiv diagnostisches Verfahren lassen sich durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) der pulmonalarterielle und pulmonalkapilläre Druck bestimmen, der pulmonale Widerstand und das HZV können berechnet werden <sup>15</sup>. Meist zeigt sich eine Erhöhung der v-Welle, sowie ein erhöhter pulmonalarterieller Mitteldruck <sup>13</sup>.

Mittels Lävokadiographie ist eine angiographische Bestimmung des enddiastolischen Volumens (EDV), endsystolischen Volumens (ESV) und des SV möglich sowie die Berechnung des Regurgitationsvolumen- und fraktion <sup>14</sup>.

Eine Koronarangiographie erfolgt vor der geplanten Klappenoperation um gegebenenfalls gleichzeitig eine notwendige Bypass-OP durchführen zu können <sup>15</sup>, sie ist jedoch auch vor geplanter interventioneller Therapie erforderlich. Es besteht keine Indikation zur Durchführung einer präoperativen Koronarangiographie bei Patienten jünger als 35 Jahre ohne klinischen Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) <sup>13</sup>.

Fakultativ können Belastungsuntersuchungen und eine Stressechokardiographie im Einzelfall Hinweise auf eine belastungsabhängige Verschlechterung der MI und die Leistungsfähigkeit des Patienten geben. Außerdem kann hierdurch die klinische Relevanz des Vitiums abgeschätzt werden durch einen überproportionalen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (systolisch > 60 mmHg) <sup>17,18</sup>. Ebenfalls wird die Durchführung einer Stressechokardiographie empfohlen, wenn Symptome und der Schweregrad der MI in Ruhe nicht übereinstimmen <sup>19,20</sup>.

Als weiteres Diagnostikum kann das Kardio-MRT (CMR) eingesetzt werden, vor allem dann, wenn echokardiographische Untersuchungen nicht aussagekräftig genug sind oder die echokardiographisch gemessenen Parameter zur Quantifizierung der MI nicht übereinstimmen. Das CMR gilt als Referenzstandard zur Quantifizierung der LV- und LA-Volumina und ist ebenfalls zur Quantifizierung des Regurgitationsvolumen geeignet <sup>21</sup>.

Die MI wird laut der European Society of Cardiology (ESC) und dem American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/ AHA) in 3 Schweregrade eingeteilt: leicht,

mittelgradig und schwergradig <sup>14</sup>. Angiografisch kann die MI, analog zur Aortenklappeninsuffizienz (AKI) und Trikuspidalklappeninsuffizienz (TKI), in 4 Schweregrade eingeteilt werden, allerdings hat diese Klassifikation kaum noch Relevanz <sup>14</sup>.

Echokardiographisch kann die MI beispielsweise mittels PISA (proximal isovelocity surface area) oder Vena contracta weiter klassifiziert werden.

Im Rahmen der PISA-Methode wird die Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) und das Regurgitationsvolumen ermittelt <sup>16</sup>, sie beruht auf dem Prinzip der Flussbeschleunigung in der Konvergenzzone vor dem Durchtritt durch eine kreisförmige Öffnung <sup>22</sup>. Die Methode ist zur Bestimmung von zentralen als auch von exzentrischen Jets geeignet <sup>23</sup>, erreicht jedoch bei asymmetrischen oder mehreren Jets ihre Grenzen. Die primäre MI wird gemäß EROA eingeteilt wie folgt: < 0,1 cm<sup>2</sup> milde MI, mittelschwere MI 0,1 – 0,4 cm<sup>2</sup>, schwere MI > 0,4 cm<sup>2</sup> <sup>16</sup>. Wobei die milde MI nochmals subklassifiziert wird in mild – moderat mit einer EROA von 20 – 29 mm<sup>2</sup> und einem Regurgitationsvolumen von 30 – 44 ml und in moderat – schwer mit einer EROA von 30 – 39 mm<sup>2</sup> und einem Regurgitationsvolumen von 45 – 59 ml <sup>23</sup>.

Da bei einer funktionellen MI ein grundlegendes höheres kardiovaskuläres Risiko besteht und die LV-Funktion eingeschränkt ist, spricht eine EROA von  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> und ein Regurgitationsvolumen von  $\geq 30$  ml in diesem Sonderfall bereits für eine hochgradige, sekundäre MI <sup>23</sup>.

Der Schweregrad der MI sollte zusätzlich auch anhand der Vena contracta mittels Farbdoppler bestimmt werden, dies entspricht dem minimalen Durchmesser des Regurgitationsjets unmittelbar nach dem Durchtritt durch die MK und entspricht damit nahezu der morphologischen Defektgröße in der Klappenebene: < 4mm entspricht einer leichten MI, 4-7 mm einer mittelschweren und > 7 mm einer schweren MI <sup>16</sup>.

Weiteres Merkmal einer schweren MI sind die Flussumkehr in den Pulmonalvenen, dies ist ein spezifisches aber kein sehr sensitives Zeichen <sup>24</sup>. Auch das Mitralklappeneneinstromprofil gibt Auskunft über den Schweregrad der MI. Eine Geschwindigkeit der E-Welle > 1,2 m/s bei reiner MI spricht für eine schwere MI mit einer Sensitivität und Spezifität von 86 %. Eine betonte A-Welle hingegen schließt eine schwere MI aus. Das Verhältnis von E/A steigt proportional zum Schweregrad der MI <sup>25</sup>.

	leicht	mittelgradig	schwergradig
Angiographisches Stadium	1	2	3-4
Vena contracta	< 4 mm	4-7 mm	> 7 mm
Regurgitationsfraktion	< 30 %	30 – 49 %	≥ 50 %
Regurgitationsvolumen (ml), primäre MI	< 30 ml	30 - 59 ml	≥ 60 ml
Regurgitationsvolumen (ml), sekundäre MI			≥ 30 ml
EROA, primäre MI	< 0,2 cm <sup>2</sup>	0,2 – 0,39 cm <sup>2</sup>	≥ 0,4 cm <sup>2</sup>
EROA, sekundäre MI			≥ 0,2 cm <sup>2</sup>

**Tabelle 1:** funktioneller Schweregrad der MI in der Echokardiographie, modifiziert nach 11,14,16,17,23,24.

	Kontrastmittelreflux im Lävokardiogramm
Grad I	Diskreter Reflux
Grad II	Vollständige LA Füllung nach mehreren Herzzyklen, Kontrastmitteldichte LA < LV
Grad III	Frühe und vollständige Kontrastierung von LA, Kontrastmitteldichte LA = LV
Grad IV	Vollständige Kontrastierung von LA bis in die Pulmonalvenen im ersten Herzzyklus, Kontrastmitteldichte LA > LV

**Tabelle 2:** Einteilung der MI mittels Lävokardiogramm <sup>26</sup>.

### 2.1.7 Prognose

Eine asymptomatische MI hat eine gute Prognose, wenn keine Risikofaktoren oder strukturelle kardiale Veränderungen vorliegen <sup>12</sup>. Wenn bei dem Patienten allerdings andere Risikofaktoren (z.B. eine PH), strukturelle kardiale Veränderungen oder klinische Symptome auftreten, verschlechtert sich die Prognose. Die Sterberate beträgt dann ca. 10 %/ Jahr <sup>12</sup>.

Patienten mit der NYHA-Klasse 3 und 4 haben trotz medikamentöser Therapie eine 10-Jahres-Mortalität von ca. 50 % <sup>8</sup>.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei mittelschwerer und schwerer MI ohne OP 25-40 %, nach Klappenersatz 60-80 % <sup>7</sup>, die häufigste Todesursache ist myokardiales Versagen <sup>14</sup>. Anders verhält es sich bei der akuten MI, ausgelöst durch eine Papillarmuskelruptur. Hier zeigt sich meist ein sehr schlechter Spontanverlauf. Ohne eine rasche Intervention und/oder Operation überlebt der Patient meist nicht <sup>13</sup>.

## **2.2 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz**

### **2.2.1 Therapieverfahren**

#### **2.2.1.1 Konservativ**

Bei asymptomatischen Patienten mit einer chronischen MI existiert keine kausale medikamentöse Therapie. Die konservative Therapie entspricht der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, diese sollte aber bei symptomatischen Patienten die operative Therapie nicht verzögern<sup>1</sup>. Prognoseverbessernd ist die Nachlastsenkung durch ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten<sup>7</sup>, allerdings liegt kein prognostischer Nutzen bei erhaltener linksventrikulärer Funktion vor<sup>27</sup>. Bei symptomatischer primärer MI und dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollte der Einsatz von ACE-Hemmern, Beta-Blockern und/oder Spironolacton (alternativ Eplerenon) erwogen werden<sup>27</sup>. Bei Vorliegen einer sekundären MI sollte die medikamentöse Therapie an die Leitlinien der Herzinsuffizienz angepasst werden<sup>27</sup>. Bei Vorliegen eines VHF sollte eine dauerhafte orale Antikoagulation erfolgen (z.B. mit einem NOAK)<sup>1,26</sup>. Bei einer stattgehabten Embolie wird ebenfalls eine Thrombembolieprophylaxe empfohlen<sup>7</sup>.

Bei erst kurz bestehendem VHF und milder bis mittelschwerer MI sollte eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erwogen werden<sup>28</sup>. Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sollte diese konsequent behandelt und medikamentös eingestellt werden, da eine erhöhte Nachlast die MI weiter verschlechtert<sup>16</sup>.

Wenn eine morphologische Veränderung der MK vorliegt (z.B. bei Z. n. Endokarditis, Z. n. Mitralklappeneingriffen) sollte bei gegebener Indikation auf eine Endokarditisprophylaxe geachtet werden<sup>28,29</sup>.

Bei einer akuten MI werden Nitrate und Diuretika zur Reduktion des Füllungsdruckes und ggf. Natrium-Nitropussid zur Nachlastsenkung eingesetzt. Ebenso werden Inotropika bei Hypotension oder hämodynamischer Instabilität verabreicht<sup>27</sup>.

#### **2.2.1.2 Chirurgisch**

Chirurgisch können theoretisch zwei verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen, die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) und der Mitralklappenersatz (MKE). Bei beiden Verfahren ist der intraoperative Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erforderlich (on-pump)<sup>30</sup>. Sofern es möglich ist, sollte eine Mitralklappenrekonstruktion einem Klappenersatz vorgezogen werden<sup>1</sup>.

Im Rahmen der MKR können Verkalkungen abgetragen werden, verwachsene Segelanteile oder Chordae tendinae mobilisiert werden und bei Deformation oder Dilatation des Mitralklappenannulus eine Anuloplastik durchgeführt werden. Verlängerte Chordae tendinae

können gekürzt oder reseziert werden, Segeleinrisse können mittels Patch versorgt oder genäht werden. Bei einer Chordaruptur können die Klappensegel gerafft und die gerissenen Sehnenfäden rekonstruiert werden, entweder durch den Einsatz von Neo-Chordae oder durch eine Valvuloplastik <sup>15</sup>.

Sollte eine Mitralklappenrekonstruktion nicht möglich sein, wird ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Hierbei kommt entweder eine mechanische oder biologische Klappe zum Einsatz, wobei letztere wegen begrenzter Lebensdauer vorzugsweise erst bei Patienten mit einem Alter von > 65 Jahren eingesetzt werden <sup>8</sup>.

Bezüglich der perioperativen Mortalität und der Langzeitprognose ist die Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem Mitralklappenersatz überlegen. Dies ist bedingt durch ein niedrigeres thrombembolisches Risiko, ein niedrigeres Endokarditisrisiko, keine Notwendigkeit zur langfristigen Antikoagulation und damit verbunden weniger Blutungskomplikationen im Verlauf, sowie bedingt durch Erhaltung des subvalvulären Halteapparates, einer besseren postoperativen LV-Funktion <sup>8</sup>.

Bis ca. Mitte der 1990er Jahre war die mediane Sternotomie Zugang der Wahl bei der chirurgischen Therapie der MI, seitdem ist die rechtsseitige anterolaterale Minithorakotomie (MIC-MKR) Zugang der Wahl für eine minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion <sup>30</sup>. Vorteil hierbei ist, dass diese Methode auch für Patienten im höheren Lebensalter eine sichere Methode darstellt <sup>30</sup>. Der Zugang zur MK erfolgt hierbei über eine Eröffnung des LA, die Techniken der Rekonstruktion unterscheiden sich bei dem minimalinvasiven Zugang nicht von denen der Sternotomie <sup>30</sup>. Die MIC-MKR hat gegenüber dem offenen Verfahren in verschiedenen Studien Vorteile gezeigt hinsichtlich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, dem Transfusionsbedarf und der Nachbeatmungszeit und stellt auch für Patienten im höheren Lebensalter eine sichere Methode dar. Ebenso besteht postoperativ eine schnellere Erholung und weniger Wundschmerz <sup>30</sup>.

Im Falle einer funktionellen MI sind revaskularisierende Maßnahmen im Falle einer relevanten KHK zu ergreifen (PTCA, Bypass-OP) um eine Myokardischämie zu vermeiden <sup>13</sup>.

Insgesamt haben minimalinvasive Eingriffe ein im Vergleich geringeres Operationsrisiko als das Standardverfahren über eine Sternotomie (2,5 % vs. 6 %) <sup>31,32</sup>.

## **2.2.2 Indikation zur Operation bzw. Intervention**

Für Patienten, die an einer schweren MI leiden, ist weiterhin der operative Eingriff die Therapie der Wahl, solange eine OP-Fähigkeit besteht <sup>33,34</sup>.

Allerdings ist es für viele Patienten, die an einer schweren symptomatischen MI leiden, aufgrund verschiedener Umstände (Vorerkrankungen, Gebrechlichkeit etc.) nicht möglich sich

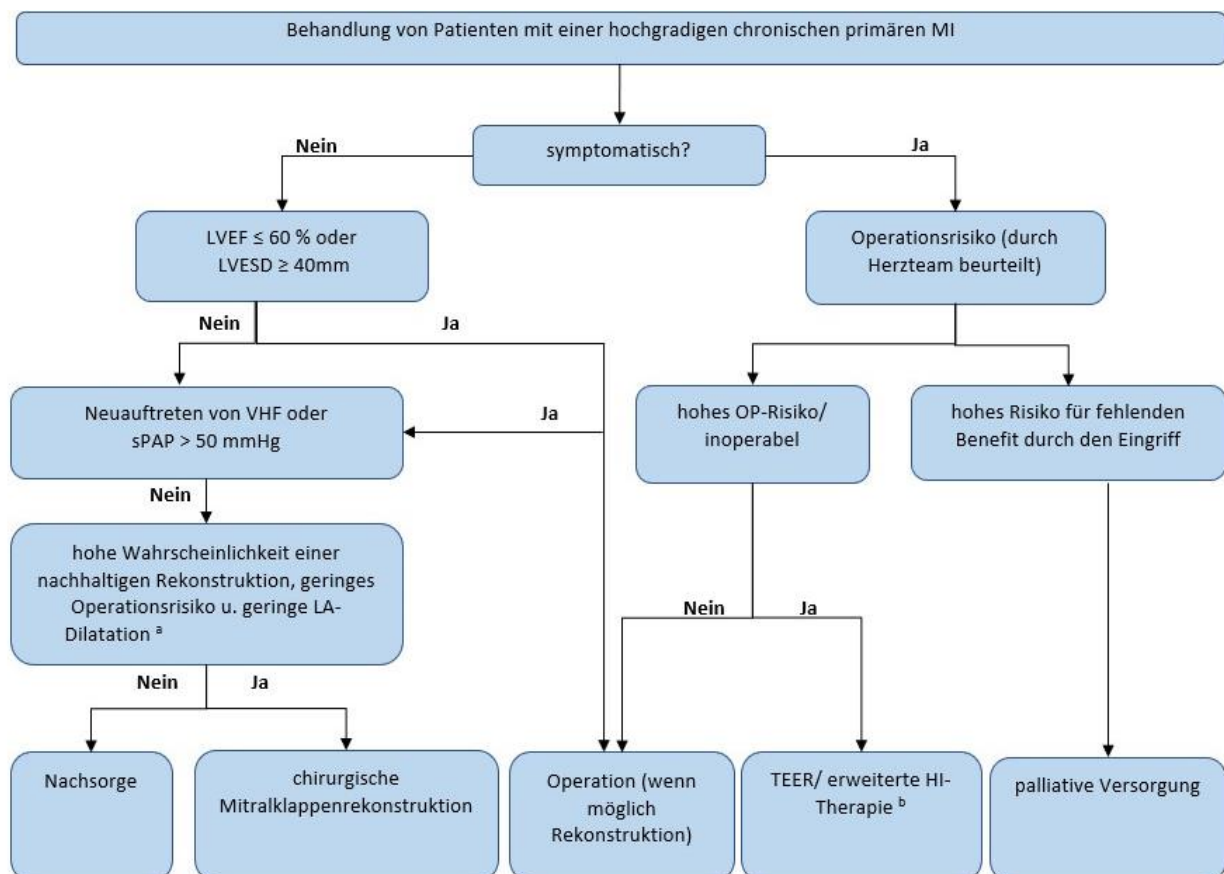
einer rekonstruktiven Operation zu stellen, das heißt die OP stellt hier keine realistische Therapieoption dar <sup>35</sup>.

Bei einer schweren primären MI besteht eine OP-Indikation bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF  $\geq 30\%$ . Voraussetzung ist ein dauerhaft zu erwartendes Ergebnis und das Bestehen einer OP-Fähigkeit. Bei asymptomatischen Patienten besteht die Indikation zur Mitralklappenoperation bei einer LVEF  $\leq 60\%$  und/oder einem LVESD  $\geq 40\text{ mm}$ , bei einem systolischem pulmonalen Druck von  $\geq 50\text{ mmHg}$  in Ruhe und erhaltener LV-Funktion sowie einem Vorliegen eines VHF sollte eine OP erwogen werden <sup>12,36</sup>.

Bei Patienten mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienzsymptomatik trotz optimaler medikamentöser Therapie und stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (LVESD  $> 55\text{ mm}$  und/oder LVEF  $< 30\%$ ) sollte eine OP erwogen werden <sup>12</sup>.

Ebenso wird eine dringliche OP empfohlen bei Patienten mit einer akuten hochgradigen MI, bei einem Abriss der Papillarmuskeln ist dabei meist ein Klappenersatz erforderlich <sup>36</sup>.

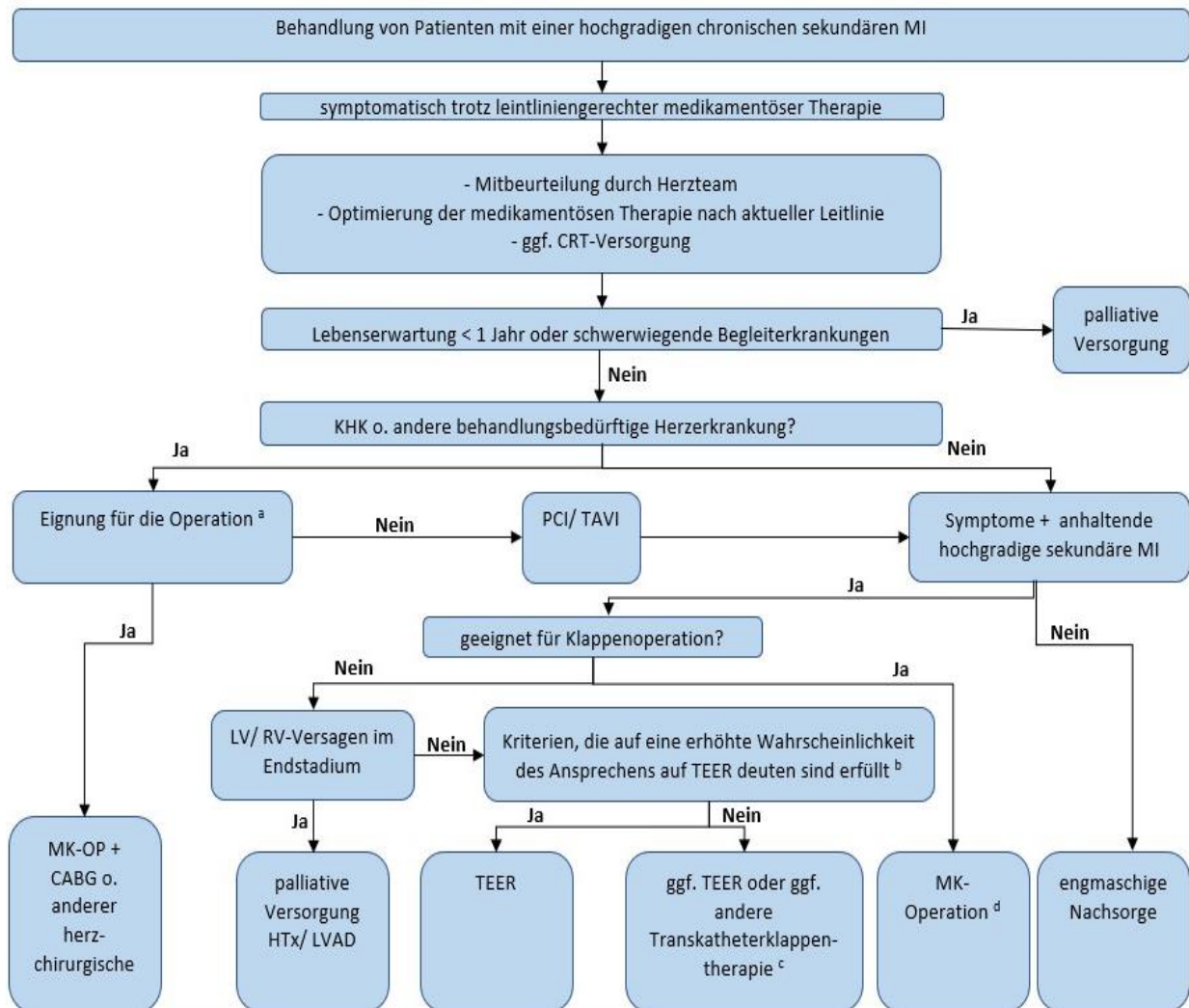
Die Interventionsindikationen sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.



**Abbildung 1:** Therapie der hochgradigen primären MI. <sup>a</sup> LA-Dilatation: Volumenindex  $\geq 60\text{ ml/m}^2$  oder Durchmesser  $\geq 55\text{ mm}$  bei vorliegendem Sinusrhythmus. <sup>b</sup> Erweiterte Herzinsuffizienz-Therapie beinhaltet: Herzunterstützungssystem, kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Herztransplantation. Modifiziert nach <sup>36-38</sup>.



Bei der funktionellen MI sind die Indikationen zur Mitralklappenoperation weniger genau definiert. Bei Patienten mit einer schweren sekundären MI mit gleichzeitiger Indikation zur CABG oder zu einem Aortenklappenersatz (AVR) sollte eine MK-OP empfohlen werden <sup>39</sup>. Ebenso sollte bei schwer symptomatischen Patienten mit einem NYHA-Stadium 3 – 4, trotz optimaler leitliniengerechter medikamentöser Therapie und ggf. CRT-Versorgung, eine Operation erwogen werden, wenn die LVEF > 30 % beträgt und das perioperative Risiko gering ist, dies sollte in einem multiprofessionellen Herzteam diskutiert werden <sup>27,36</sup>.



**Abbildung 2:** Therapie der hochgradigen sekundären MI. <sup>a</sup> LVEF, Ausmaß der Myokardvitalität, chirurgisches Risiko, Art des erforderlichen begleitenden Eingriffs, Koronaranatomie, Eignung für TEER, Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften chirurgischen Rekonstruktion, Notwendigkeit eines chirurgischen MKE, Expertise der behandelnden Ärzte. <sup>b</sup> COAPT-Kriterien. <sup>c</sup> Operation bzw. Intervention zur Symptomverbesserung, nach ausführlicher Abwägung einer Herztransplantation/ Versorgung mittels LVAD. <sup>d</sup> Vor allem, wenn ebenfalls eine Trikuspidalklappenoperation erforderlich ist. Modifiziert nach <sup>36-38</sup>.

### **2.2.3 Minimalinvasive Verfahren**

Obwohl eine Indikation besteht, kann bei etwa 50 % der Patienten, die an einer schweren chronischen MI leiden, keine Mitralklappenoperation durchgeführt werden, da das perioperative Risiko zu hoch ist. Dies ist meist bedingt durch ein hohes Lebensalter, eine eingeschränkte LVEF oder relevante Komorbiditäten<sup>35</sup>. Vor allem für dieses Patientenkollektiv stellt die perkutane, kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip eine wichtige Therapieoption dar<sup>1</sup>.

Erstmals wurde der MitraClip im Juni 2003 in der Humanmedizin angewendet<sup>40</sup>.

### **2.2.4 Mitraclip**

#### **2.2.4.1 MitraClip-System und Verfahren**

Im Wesentlichen besteht das MitraClip-System (Abott Vascular, Californien) aus dem „Clip-Delivery-System“ (CDS) an dessen Ende der MitraClip befestigt ist und einem steuerbarem Führungskatheter. Der MitraClip besteht aus einem Kobalt-Chrom-Gemisch mit einer Polyesterummantelung. Die Arme des in dieser Studie verwendeten Clips haben eine Länge von etwa 8 mm und eine Breite von etwa 4 mm, an der Innenseite befinden sich die sogenannten „Gripper“: Das vordere und hintere Mitralklappensegel können so jeweils zwischen einem Arm und einem Gripper gegriffen und fixiert werden, beim Schließen des Clips bewegen sich die beiden Segel aufeinander zu und werden verbunden. Das Ergebnis orientiert sich an der Alfieri-Stitch-Technik und entspricht einer edge-to-edge repair, somit entsteht eine Doppelöffnungsfläche („double orifice“) der MK. Ein eingebauter Stabilisator hält das System während der gesamten Intervention präzise in Position<sup>10,41</sup>.

Die Prozedur erfolgt am schlagenden Herzen (off-pump), es ist kein Einsatz einer kardioplegen Lösung erforderlich. Während der Prozedur sind die Patienten meist kardiopulmonal stabil, Hypotension oder signifikante ventrikuläre Arrhythmien treten nur sehr selten auf<sup>42</sup>.

Die Intervention erfolgt in einem Herzkatheterlabor unter Allgemeinanästhesie des Patienten, dieser wird in Rückenlage gelagert. Während der Prozedur erfolgt fortwährend eine Lagekontrolle mittels transösophagealem Echo (TEE), zusätzlich werden Röntgenaufnahmen durchgeführt mittels eines C-Bogens<sup>43</sup>.

Zunächst erfolgt die Punktion der Vena femoralis, vorzugsweise rechts. Im Anschluss erfolgt eine systemische Heparin-gabe zur Vermeidung von Appositionsthromben am Führungsdraht oder an der Schleuse. Die transseptale Punktion sollte im Bereich der Fossa ovalis erfolgen, eine Punktion des Limbus ist zu vermeiden. Die genaue Punktionsstelle wird mittels TEE-Kontrolle ermittelt und liegt ca. 4-5 cm über dem Mitralklappenannulus<sup>44</sup>.

Bei dem Vorliegen eines Mitralklappenprolaps sollte eine höhere Punktionsstelle ausgewählt werden (bis ca. 5 cm), hingegen sollte bei einer sekundären MI oder ausgeprägtem „tethering“ eine tiefere transseptale Punktion erfolgen<sup>44</sup>.

Sobald die Septumpunktion durchgeführt wurde, erfolgt eine Heparinabgabe in therapeutischer Dosierung. Das Ziel ist eine activated clotting time von 250 – 300 Sekunden<sup>43</sup>. Der steuerbare Führungskatheter wird zusammen mit dem Dilatator vorsichtig in LA vorgeschoben. Im Anschluss wird das Clip-Delivery-System über den Führungskatheter unter Durchleuchtung in LA vorgeschoben und der MitraClip unter den Mitralklappensegel positioniert. Nach dem Greifen der Segel wird die richtige Position des MitraClips nochmals überprüft und der Clip teilweise geschlossen um das Greifen der Gripper zu überprüfen<sup>45</sup>. Ist die Implantation eines 2. Clips nötig, wird dieser meist so parallel wie möglich zum ersten Clip implantiert<sup>45</sup>.

#### **2.2.4.2 Indikation zum MitraClip**

Die Indikationsempfehlungen für die Durchführung eines MitraClip (bzw. TEER) unterscheidet sich je nachdem ob eine primäre oder sekundäre MI vorliegt<sup>36</sup>. Der MitraClip wird sowohl bei Patienten mit einer funktionellen als auch bei einer degenerativen MI angewendet<sup>42,45</sup>.

Die Entscheidung für oder gegen einen MitraClip sollte im besten Falle immer durch ein multidisziplinäres Heart Team getroffen werden, bestehend aus einem Kardiologen (spezialisiert auf interventionelle Kardiologie), einem Echokardiographen, einem Anästhesisten und einem Herzchirurgen<sup>44</sup>.

Bei einer hochgradigen primären MI besteht die Indikation zur TEER (Transkatheter-Edge-to-Edge-Rekonstruktion), wenn keine Operabilität oder ein hohes Operationsrisiko besteht und zusätzlich noch ein Benefit durch die Intervention zu erwarten ist<sup>36</sup>.

Bei der sekundären MI besteht die Indikation zur TEER z.B. mittels MitraClip bei Patienten, welche trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie und ggf. CRT-Versorgung noch symptomatisch bleiben und für die eine Mitralklappenoperation nicht in Frage kommt. Die COAPT-Kriterien sollten erfüllt sein, welche eine erhöhte Chance auf das Ansprechen der Behandlung erwarten lassen<sup>36</sup>. Des Weiteren sollte die Lebenserwartung > 1 Jahr betragen<sup>44</sup>. Auch die Klappenmorphologie ist ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Indikationsstellung zum MitraClip. Das posteriore mobile Segel sollte mindestens 7 mm lang sein, optimalerweise  $\geq 10$  mm. Es sollten keine Segelrestriktionen oder rheumatische Verdickungen vorliegen, sowie keine Verkalkungen der Segel. Weiterhin ungeeignet für die MitraClip-Therapie sind Patienten mit einer hämodynamisch relevante MK-Stenose sowie bei Vorliegen von „flail leaflets“ mit einer Flailweite von > 15 mm und einer Flailgap von > 10 mm<sup>44</sup>. Kontraindikation für einen MitraClip bestehen bei dem Vorliegen eines Thrombus im LA oder LV oder bei einer MK Endokarditis<sup>43</sup>.

Zudem sollte eine MitraClip-Therapie nicht oder nur in Ausnahmefällen empfohlen werden bei einer LVEF < 15 %, einer voroperierten MK oder einem niedrigen Operationsrisiko<sup>44</sup>.

## 2.3 Strainanalyse und Echokardiographie

Die Größe des LA verändert sich stetig während des Herzzyklus und lässt auf dessen Funktionsfähigkeit schließen. Die maximale Größe misst das LA direkt vor der Mitralklappenöffnung und das minimale Volumen direkt nach dem Schluss der MK. Echokardiographisch erfolgt die Bestimmung des maximalen Volumens des LA im frame vor der Mitralklappenöffnung<sup>46,47</sup>. Das prä-a Volumen beschreibt das Volumen des LA vor Beginn der Vorhofkontraktion und wird anhand des EKGs mit Beginn der P-Welle identifiziert, hierzu muss der Patient im Sinusrhythmus sein<sup>48</sup>.

Als Normwert für das maximale LA-Volumen wird in der Literatur angegeben ein Volumen von  $63 \text{ ml} \pm 16 \text{ ml}$ , für das minimale LA-Volumen  $31 \text{ ml} \pm 10 \text{ ml}$ . Das Schlagvolumen des LA wird mit  $33 \text{ ml} \pm 13 \text{ ml}$  beschrieben<sup>49</sup>.

Bezüglich der Größenbeschreibung des LA ist das linksatriale Volumen dem LA Durchmesser überlegen in der Angabe der realen Größe des LA<sup>46</sup>.

Der Normwert der Klappenöffnungsfläche (KÖF) der MK beträgt  $4\text{-}6 \text{ cm}^2$ <sup>14</sup>.

Die Normwerte für die Volumina und Durchmesser des LV sind in Tabelle 1 beschrieben.

	Männer	Frauen
LVEDD (mm)	$50,2 \pm 4,1$	$45 \pm 3,6$
LVESD (mm)	$32,4 \pm 3,7$	$28,2 \pm 3,3$
LVEDV (ml)	$106 \pm 22$	$76 \pm 15$
LVESV (ml)	$41 \pm 10$	$28 \pm 7$
LV EF	$61 \pm 5$	$64 \pm 5$
LVEDV indiziert ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	$54 \pm 10$	$45 \pm 8$
LVESV indiziert ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )	$21 \pm 5$	$16 \pm 4$

**Tabelle 1:** Normwerte für echokardiographische Parameter des LV. Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung<sup>50</sup>.

Die Strainanalyse beschreibt eine Quantifizierung der Verformbarkeit des Myokards über den gesamten Herzzyklus<sup>51,52</sup>. Der Strain beschreibt den Grad der Deformation des analysierten Segments in Relation zu der Ausgangsdimension und wird in Prozent angegeben. Eine Verlängerung oder Verdickung des Segments stellt sich als positiver Wert dar, eine Verkürzung oder Verjüngung des entsprechenden Segments stellt sich als negativer Wert dar<sup>53</sup>. Wie bereits erwähnt wurde die endokardiale Schicht als Ausgang für das Tracking verwendet, wie von der EACVI/ASE/Industry Task Force empfohlen<sup>54</sup>.

In der Literatur sind verschiedene Arten des Strains beschrieben.

Der longitudinale Strain beschreibt die myokardiale Vorformung des LA von der Basis bis zum Apex und wird in der hier vorliegenden Arbeit genutzt<sup>53</sup>.

Der globale longitudinale Strain (GLS) ist definiert als der Strain tangential zur endokardialen Grenze des LA im apikalen Fenster <sup>54</sup>.

Die Veränderung des Strain-Wertes pro Zeiteinheit wird als Strain Rate bezeichnet (Maßeinheit: 1/s). Wird der selbe Strain-Wert in der Hälfte der Zeit erreicht, verdoppelt sich dementsprechend der Wert der Strain Rate <sup>53</sup>. Ein positiver Strain entspricht einer Elongation und ein negativer Strain einer Verkürzung des Myokards <sup>55</sup>.

Die Strain-Werte basieren auf den zyklischen Veränderungen des LA. Hierbei unterscheidet man 3 Phasen:

1. „Reservoir phase“: beginnt mit dem Ende der ventrikulären Diastole (Schluss der MK) und dauert an bis zum Öffnen der MK. In dieser Zeit findet parallel die isovolumetrische Kontraktion, Ejektion und isovolumetrische Relaxation des LV statt.
2. „Conduit phase“: beginnt bei Öffnung der MK bis zum Beginn der Kontraktion des LA bei Patienten im Sinusrhythmus. Bei Patienten mit VHF geht die Phase bis zum erneuten Schluss der MK.
3. „Contraction phase“: findet sich nur bei Patienten im Sinusrhythmus. Die Phase dauert an vom Beginn der Kontraktion des LA bis zum Ende der ventrikulären Diastole. Dies entspricht dem Schluss der MK.

Der „Strain during reservoir phase“ (LASr) entspricht der Differenz der gemessenen Strain-Werte zwischen Mitralklappenöffnung und ventrikulärer Enddiastole. Dieser Wert ist positiv. Der „Strain during conduit phase“ (LAScd) wird gemessen als Differenz des Strain-Wertes bei Beginn der Vorhofkontraktion minus dem Strain-Wert bei der Öffnung der MK. Dies entspricht einem negativen Wert. Bei Patienten im VHF entspricht der LAScd dem LASr, aber mit einem negativen Vorzeichen.

Der „Strain during contraction phase“ (LASct) kann nur bei Patienten im Sinusrhythmus bestimmt werden und wird berechnet als Differenz der Strain-Werte der ventrikulären Enddiastole minus dem Strain-Wert bei Beginn der Vorhofkontraktion. Dies entspricht einem negativen Wert <sup>54</sup>.

Bei gesunden Probanden kann also folgender Verlauf der LA-Strainkurve beobachtet werden: während der Reservoirphase zeigt sich eine Zunahme des LA-Strains mit einem positiven peak am Ende der Füllung des LA kurz vor Öffnung der MK. Während der Conduitphase zeigt sich eine Abnahme des Strains mit einem Plateau während der Diastase und einem negativen peak am Ende der Kontraktion des LA. Insgesamt folgt die Strainkurve der normalen Physiologie des LA <sup>56</sup>.

Die Reservoirfunktion des LA ist relevant, da sich 40 % des systolischen Blutvolumens während der LV-Systole im Vorhof befinden <sup>57</sup>.

Als Normwerte für den LASr gilt ein Wert von 39,4 % (95 % KI, 38,0 % - 40,8 %). Für LAScd gilt entsprechend als normwertig ein Wert von 23 % (95 % KI, 20,7 % - 25,2 %) und für den LASct ein Wert von 17,4 % (95 % KI, 16,0 % - 19,0 %) <sup>58</sup>.

Die „peak positive filling Strain Rate“ (LASRf) ist definiert als der positivste Wert der Strain Rate während der Füllung des LA. Die „peak negative conduit Strain Rate“ (LASRc) ist definiert als der negativste Wert der Strain Rate während der frühen Füllung des LV und die „peak negative atrial Strain Rate“ ist als definiert als der negativste Wert der Strain Rate nach der P-Welle <sup>59</sup>.

## **2.4 Aktueller Stand und bisherige Erfahrungen**

Die Anzahl der Interventionen mittels MitraClip zur Behandlung der MI ist in den letzten Jahren rasant und stetig gestiegen <sup>43</sup>. Die perkutane MK Rekonstruktion mittels MitraClip wird von den meisten Patienten gut toleriert und zeigt eine geringe Morbidität und Mortalität <sup>42</sup>.

In der prospektiven multizentrischen EVEREST I Studie (2009) wurde die Effektivität und die Sicherheit der MitraClip Methode überprüft. In die Studie wurden 107 Patienten mit einer schweren MI (Schweregrad  $\geq 3$ ) und Indikation zur Mitralklappenoperation (MKE oder MKR) eingeschlossen, davon hatten 79 % eine degenerative oder gemischt Form der MI und 23 Patienten (21 %) eine rein funktionelle MI. Das mediane Alter betrug 71 Jahre. Eine akute Reduktion des Schweregrades der MI auf  $\leq 2+$  konnte bei 74 % der Patienten erreicht werden, nach Ablauf eines Jahres blieb die Reduktion der MI bei 66 % der Patienten erhalten. Die Überlebensrate bei den Patienten nach erfolgreicher MitraClip-Implantation lag nach einem Jahr bei 95,9 % und nach 3 Jahren bei 90,1 %, bei 76,3 % war auch nach 3 Jahren keine MK-Operation notwendig <sup>42</sup>.

In der prospektiven, randomisierten und multizentrischen EVEREST II Studie wurde erstmals die interventionelle Versorgung mittels MitraClip mit der chirurgischen Versorgung (MKE oder MKR) bei Patienten mit moderater bis schwerer MI (Grad 3-4) und erhaltener LV-Funktion (im Mittel LVEF 60 %) verglichen. Es wurde 279 Patienten mit mehrheitlich primärer MI eingeschlossen und im Verhältnis von 2:1 entweder chirurgisch oder interventionell versorgt <sup>60</sup>.

Das chirurgische Vorgehen zeigte sich effektiver hinsichtlich der Verminderung der MI, allerdings bei erhöhter 30-Tage-Komplikationsrate (major adverse event bei 48 % vs. 15 %).

Nach 12 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung NYHA-Klassifikation, der LV-Größe und der Lebensqualität <sup>61</sup>.

Nach 4 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Mortalität (17,4 % vs. 17,8 %) als auch im Vorliegen einer schweren MI (Grad 3-4 in 21,7 % vs. 24,7 %), allerdings war die Re-Operationsrate in der MitraClip Gruppe deutlich höher (24,8 % vs. 5,5 %) <sup>62</sup>.

Als Teil der EVEREST II Studie wurde ebenfalls ein nicht-randomisierter high-risk-Arm gebildet, in den 78 Patienten mit einer schweren symptomatischen MI (Schweregrad  $\geq 3+$ ) und einem perioperativen Mortalitätsrisiko von  $\geq 12$  % eingeschlossen wurden. Als Kontrollgruppe fungierten 36 Patienten mit ähnlichem Risikoprofil und ähnlichem Schweregrad der MI, denen kein MitraClip implantiert wurde. Bei 96 % der Patienten konnten 1 oder 2 Clips erfolgreich implantiert werden und dies führte bei 71,8 % zu einer Reduktion der MI auf  $\leq 2+$ . Die Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage lag bei den interventionell versorgten Patienten bei 7,7 % und war damit deutlich geringer als die mittels STS-Score berechnete mittlere Mortalitätsrate von 14,2 % für eine operative Versorgung.

Die 1-Jahres Überlebensrate betrug 76 % in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 55 %. Es konnte gezeigt werden, dass Hochrisikopatienten sowohl klinisch (Reduktion des NYHA-Stadium von 3-4 auf 1-2 bei 89 % der Patienten) als auch hämodynamisch von dem MitraClip profitieren <sup>63</sup>.

Ebenfalls im Rahmen der EVEREST II Studie erhielten 616 Patienten mit einer sekundären MI Schweregrad  $\geq 3+$  einen MitraClip und wurden in eine high-surgical risk (HR) und in eine non-high surgical risk (non-HR) Gruppe aufgeteilt und über ein Jahr lang nachuntersucht. Das 1-Jahres Überleben betrug 76,8 %, davon hatten 84,7 % eine MI Schweregrad  $\leq 2+$  nach 12 Monaten und 83 % NYHA-Stadium 1/2. Das LVEDV verbesserte sich in beiden Studiengruppen (-8 ml HR versus -12,7 ml non-HR), ebenso sank die Rate an Hospitalisierungen auf Grund der Herzinsuffizienz in der HR Gruppe signifikant in den ersten 12 Monaten postoperativ (jährlich von 0,68 auf 0,46) <sup>64</sup>.

In der prospektiven, multizentrischen ACCESS-EU Studie erhielten 567 Patienten mit einer moderaten bis schweren MI (Grad  $\geq 3$ ) einen MitraClip, davon litten 69,3 % unter einer funktionellen MI. Diese waren mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren älter, hatten ein hohes operatives Risiko und multiple Komorbiditäten. Das 1-Jahres Überleben betrug 81,8 %. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Klinik (NYHA-Stadium 1/2 bei 71,4 %; Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) und im Minnesota Living with Heart Failure quality-of-life questionnaire nach 12 Monaten) <sup>65</sup>.

Im TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) - Register wurden 486 Patienten eingeschlossen, wobei 2/3 eine funktionelle MI aufwiesen.

In 94 % der Fälle konnte die Prozedur erfolgreich durchgeführt werden, bei 5,2 % der Patienten wurde im gleichen Krankenhausaufenthalt eine Reintervention nötig (3,5 % operative Versorgung; 1,7 % Re-Clip). Die Hospital-Mortalität betrug 2,5 %, 77,7 % der Patienten blieben frei von Komplikationen. Nach der Versorgung mittels MitraClip lag eine schwere MI noch bei 5,7 % der Patienten vor. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Reduktion der MI und eine Verbesserung des NYHA-Stadiums bei dem Großteil der Patienten <sup>66</sup>.

Kalbacher et al. untersuchte ebenfalls basierend auf dem TRAMI-Register die Langzeitergebnisse der MitraClip Prozedur bei 722 Patienten. In 96,5 % konnte die Intervention erfolgreich durchgeführt werden, bei 1,3 % der Patienten wurde eine Reintervention zeitnah erforderlich (0,6 % durch Clip-Detachment). Insgesamt zeigte sich eine signifikante und langfristig stabile Reduktion des NYHA-Stadiums (NYHA-Stadium 1/2 beim 1-Jahr follow-up: 64,9 % und beim long-term follow-up: 65 %). Die 4-Jahres Mortalitätsrate betrug 53,1 % unabhängig von der Ätiologie der MI <sup>67</sup>.

Die multizentrische, retrospektive GRASP-IT (Getting Reduction of mitrAl inSufficiency by Percutaneous clip implantation in Italy) Studie schließt 304 Patienten mit symptomatischer moderat-schwerer oder schwerer MI ein, die mittels MitraClip therapiert wurden. Nach 5 Jahren lebten noch 53 % der Patienten, wobei Patienten mit einer ischämischen MI eine höhere Mortalitätsrate zeigten als diese mit einer degenerativen oder nicht-ischämischen funktionellen MI. Ein EuroScore II  $\geq 5$  % und eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion waren mit einem schlechteren Outcome assoziiert (LVEF  $< 30$  %) <sup>68</sup>.

In die COAPT-Studie wurden 614 Patienten mit einer moderat-schweren und schweren sekundären MI (Grad  $\geq 3+$ ), welche trotz maximaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie weiterhin symptomatisch blieben, eingeschlossen. Diese wurden in eine Interventionsgruppe (MitraClip + medikamentöse HI-Therapie) und in eine Kontrollgruppe (medikamentöse HI-Therapie entsprechend den aktuellen Leitlinien) eingeteilt. Als primärer Endpunkt wurde eine Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisation innerhalb von 24 Monaten gewählt. In 98 % der Fälle konnten erfolgreich einer oder mehrere Clips platziert werden, eine Reduktion der MI auf  $\geq 2+$  konnte bei 95 % der Patienten der Interventionsgruppe erreicht werden. Es zeigte sich eine Reduktion um 50 % der Hospitalisation auf Grund von Herzinsuffizienz in der Interventionsgruppe. Ebenso eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit nach 24 Monaten (29,1 % in der Interventionsgruppe vs. 46,1 % in der Kontrollgruppe) <sup>69</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das MitraClip-Verfahren sicher und effektiv ist und vor allem für Risikopatienten immer mehr an Bedeutung gewinnt. Bei der Mehrheit der



Patienten wird eine Verbesserung der Lebensqualität und der klinischen Symptomatik erzielt, allerdings wird der Grad der MI meist weniger effektiv reduziert als bei einer OP <sup>66</sup>.

Weltweit wurden bereits mehr als 70.000 Prozeduren durchgeführt und die prozedurassoziierte Mortalität liegt bei < 1%. Der MitraClip hat sich mittlerweile als Routineeingriff in der kathetergestützten Herzklappentherapie etabliert <sup>70</sup>.

## **2.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich klinische, laborchemische und echokardiographische Parameter nach Durchführung der edge-to-edge Reparatur der MK mittels MitraClip veränderten. Außerdem wurden die Sicherheit und der Erfolg des Verfahrens evaluiert. Ein besonderes Augenmerk lag auf der Analyse linksatrialer Funktionsparameter wie dem LA-Strain.

### **3. Material & Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In die Studie wurden 62 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 07.01.2014 bis zum 03.08.2017 im Herzzentrum der Uniklinik Köln einer perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip unterzogen hatten.

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden vor dem Eingriff über die Therapie der MI mittels MitraClip aufgeklärt und erklärten sich bereit ihre Daten in anonymisierter Form zur Verfügung zu stellen. Die Durchführung der MitraClip-Implantation erfolgte, wie in Kapitel 2 beschrieben. Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor (Votum 14-116).

#### **3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten,

- die unter einer symptomatischen MI des Grades 3 oder 4 litten,
- die durch ein multidisziplinäres Ärzteteam für eine MitraClip Therapie als geeignet eingestuft wurden und bei denen auf Grund des Alters und/oder weiteren Risikofaktoren eine Operation nicht möglich war,
- die während der prä- und postinterventionellen Vorstellungen (postinterventionell zum Großteil innerhalb von 30 Tagen, auf Grund reduzierter Bildqualität Bildmaterial bis 7 Monate nach Clip im Einzelfall verwendet) im Sinusrhythmus waren.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit fehlender echokardiographischer Vor- und/oder Nachuntersuchung. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit echokardiographischen Untersuchungen in schlechter Bildqualität oder bei Vorliegen unzureichenden Bildmaterials.

#### **3.3 Patientenuntersuchungen und Datenerhebung**

Die Patienten wurden während ihres Krankenhausaufenthaltes an der Uniklinik Köln durch die Stationsärzte sowie Oberärzte und den Chefarzt des Herzzentrums betreut. Prä- und postinterventionell erfolgten Anamnesegespräche sowie eine körperliche und echokardiographische Untersuchung. Informationen über die Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden den Arztbriefen und den Untersuchungsbefunden der Uniklinik Köln entnommen.

## **3.4 Klinische Parameter**

### **3.4.1 NYHA-Klassifikation**

Mittels der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association Classification, 1964) wurde in der vorliegenden Studie der Schweregrad der Herzinsuffizienz in Grad 1 – 4 eingeteilt, basierend auf der Einschränkung der funktionellen körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit.

Die Stadien 1 – 4 der NYHA-Klassifikation sind wie folgt definiert:

Stadium 1: Vorliegen einer Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Luftnot, Herzrhythmusstörungen (HRST), Angina pectoris (AP) oder inadäquate Erschöpfung bei Alltagsbelastungen.

Stadium 2: Vorliegen einer Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe keine Beschwerden, bei normaler Alltagsbelastung Dyspnoe, HRST, AP-Beschwerden und/oder inadäquate Erschöpfung.

Stadium 3: Vorliegen einer Herzerkrankung mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Dyspnoe, inadäquate Erschöpfung, AP-Beschwerden und/oder HRST bei geringer körperlicher Belastung. Keine Symptome in Ruhe.

Stadium 4: Vorliegen einer Herzerkrankung mit Beschwerden bei jeglicher körperlicher Aktivität und in Ruhe <sup>16</sup>.

Das NYHA-Stadium der Patienten wurde den Arztbriefen der einweisenden Ärzte entnommen sowie durch Anamneseerhebung im Rahmen der Aufnahme und der prä- und postinterventionellen Visite überprüft.

### **3.4.2 Größe und Gewicht**

Die Körpergröße und das Gewicht wurden im Rahmen der allgemeinen Anamnese bei dem jeweiligen Patienten erfragt.

### **3.4.3 6-Minuten-Gehtest**

Der 6-MWT stellt eine klinisch einfach durchführbare objektive Untersuchung dar, um die funktionelle Kapazität der Patienten zu testen. Der Test misst die Distanz, welche innerhalb von 6 Minuten auf einer geraden und harten Oberfläche gehend zurückgelegt werden kann. Vor und nach dem 6-MWT werden Atmung und Müdigkeit anhand der Borg Scale bewertet (siehe Abbildung 3) <sup>71</sup>. Die Testung erlaubt eine gute Einschätzung der Leistungsfähigkeit im Alltag, ohne sich nur auf das kardiovaskuläre System zu beziehen, da auch neuromuskuläre und muskuläre Gegebenheiten sowie die Lungenfunktion Einflussfaktoren sind <sup>71</sup>.

**TABLE 2. THE BORG SCALE**

---

0	Nothing at all
0.5	Very, very slight (just noticeable)
1	Very slight
2	Slight (light)
3	Moderate
4	Somewhat severe
5	Severe (heavy)
6	
7	Very severe
8	
9	
10	Very, very severe (maximal)

---

**Abbildung 3:** Borg Scale – 6-MWT <sup>71</sup>.

### **3.5 Laborparameter – NT-proBNP**

Sowohl prä- als auch postinterventionell erfolgte eine Blutentnahme. Neben den Routineparameter, wie dem Blutbild und Leber- sowie Nierenwerten, wurde auch das NT-proBNP (N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid) bestimmt. NT-proBNP wird sowohl von den Ventrikeln als auch von den Vorhöfen freigesetzt, unter anderem bei erhöhter Wandspannung durch eine erhöhte Volumenbelastung oder erhöhten Druck <sup>72,73</sup>. Steigende Werte korrelieren mit dem Schweregrad der LV-Dysfunktion <sup>73</sup> und der NYHA-Klasse <sup>72,74</sup>.

Neben bei einer Herzinsuffizienz finden sich auch erhöhte NT-proBNP Werte bei Patienten mit einem akuten Herzinfarkt, VHF, Amyloidose, Kardiomyopathien und Herzklappenerkrankungen, sowie bei einer PH, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenarterienembolie (LAE), CKD bzw. im Rahmen einer Niereninsuffizienz und einer Sepsis <sup>75</sup>.

Als Normwert für das NT-proBNP gilt bei Gesunden ein Wert von < 125 pg/ml <sup>74</sup>.

### **3.6 Echokardiographie**

Sowohl vor als auch nach der Intervention wurde eine transthorakale Echokardiographie mit paralleler EKG-Registrierung von einem erfahrenen Kardiologen im Herzzentrum der Uniklinik Köln durchgeführt (Geräte: Philips IE33 und GE Vivid E95). Die Einteilung der MI in die verschiedenen Schweregrade erfolgte gemäß aktuellen Leitlinien der ESC <sup>38</sup>.

Aus den vorliegenden echokardiographischen Bildern und Bildschleifen wurden folgende Parameter erhoben (Maßeinheit in Klammern):

- maximales LA-Volumen (ml)
- Körperoberfläche (KOF) (m<sup>2</sup>)
- indiziertes maximales LA-Volumen (ml/m<sup>2</sup>)
- Fläche maximales Volumen LA (cm<sup>2</sup>)
- minimales LA-Volumen (ml)

- indiziertes minimales LA-Volumen (ml/m<sup>2</sup>)
- Fläche minimales Volumen des LA (cm<sup>2</sup>)
- prä-a Volumen (ml)
- indiziertes prä-a Volumen (ml/m<sup>2</sup>)
- Fläche prä-a Volumen (cm<sup>2</sup>)
- LA-Schlagvolumen (ml):  $V_{\max} - V_{\min}$
- LA-Expansionsindex, entspricht der Reservoirfunktion
- LA passive emptying index, entspricht der Conduit Funktion
- LA active emptying function, entspricht der Booster Funktion

Des Weiteren wurden für LV folgende Werte erhoben:

- EF (%)
- Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVESV) (ml)
- Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) (ml)
- Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) (mm)
- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) (mm)

Und der Schweregrad der MI.

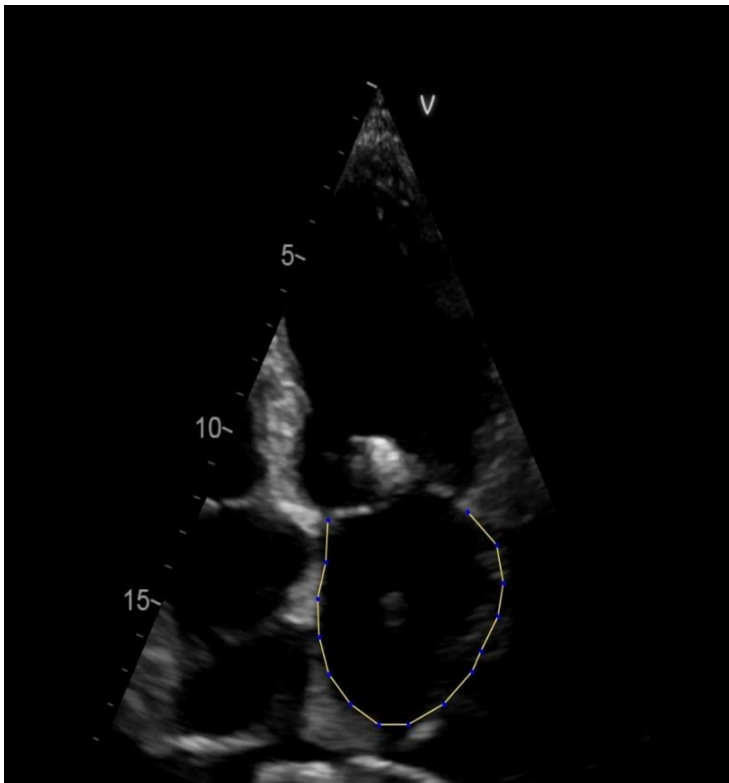
Aus den in der echokardiographischen Untersuchung erhobenen Werten wurden für LA folgende Parameter errechnet:

- LA-Schlagvolumen = maximales Volumen – minimales Volumen
- LA-Expansionsindex (Reservoirfunktion) =  $(\text{max. Vol.} - \text{min. Vol.}) / \text{min. Vol.}$  (x 100 für Angabe in Prozent)
- LA passive emptying index (Conduit function) =  $(\text{max. Vol.} - \text{prä-a Vol.}) / \text{max. Vol.}$  (x 100 für Angabe in Prozent)
- LA active emptying function (Booster function) =  $(\text{prä-a Vol.} - \text{min. Vol.}) / \text{prä-a Vol.}$  (x 100 für Angabe in Prozent)

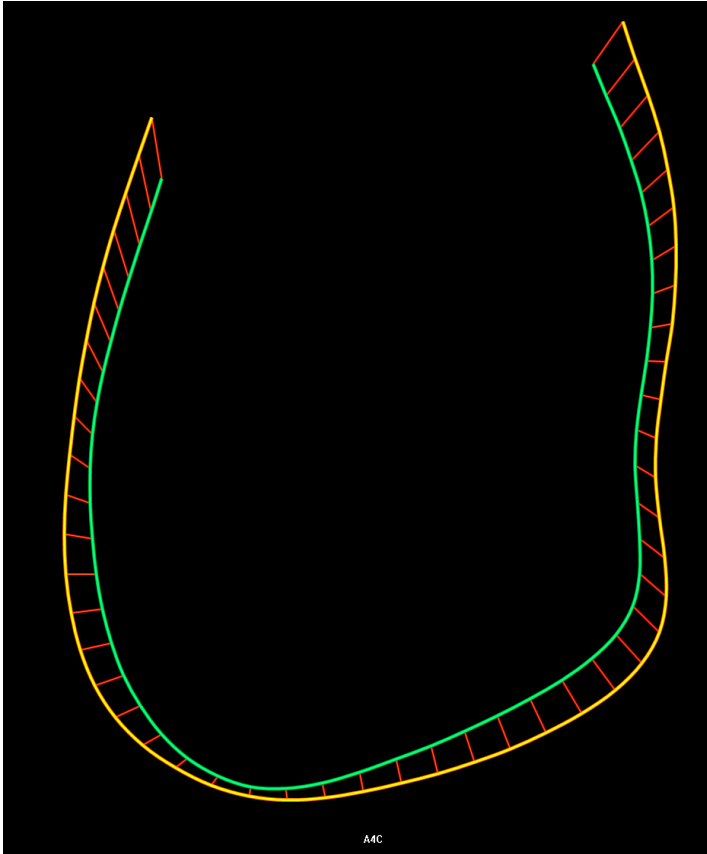
### 3.7 Strain

Die Strainmessung erfolgte mit dem Programm ImageArena der Firma TomTec, Unterschleissheim Deutschland. Aus den aufgenommenen Echoschleifen (Vier- und Zweikammerblick) wurden ein bis maximal drei Herzzyklen eingegrenzt<sup>54</sup>. Das Programm erfasst durch eine automatische Erkennung sowohl die Enddiastole als auch die Endsystole, dies wurde im Anschluss kontrolliert und im Bedarfsfall manuell angepasst. Definiert wurde die Endsystole und Enddiastole sowohl anhand des zusätzlich eingepflegten EKGs als auch optisch anhand der Herzklappenaktion.

Im nächsten Schritt wurde mittels point-and-click Technik die endokardiale Grenze manuell definiert und angepasst. Anschließend wurde in der Vorschau des Programms überprüft, ob das Tracking der endokardialen Grenze über den Herzzyklus hinweg stabil blieb. Sollte dies nicht der Fall gewesen sein, erfolgte eine erneute Anpassung des endokardialen Trackings und die erneute Überprüfung vor Durchführung der Berechnungen. Erfasst wurde jeweils die endokardiale Schicht. Durch die Software ImageArena wurde nach der Verifikation eines optimalen Trackings im Anschluss die Strain Rate und der Strain graphisch und tabellarisch dargestellt.



**Abbildung 4:** Tracing des LA mittels point-and-click Technik post-MitraClip im 4-Kammerblick.



**Abbildung 5:** Darstellung der Verformung des LA über den Herzzyklus. In gelb gekennzeichnet ist die endsystolische Grenze. In grün eingezeichnet ist die enddiastolische Grenze des linken Vorhofs.

Erhoben wurden folgende Parameter sowohl prä- als auch postinterventionell:

- EndoGLS des LA und LV
- LASr (Strain during reservoir phase)
- LAScd (Strain during conduit phase)
- LASct (Strain during contraction phase)
- LASRf (peak positive filling Strain Rate during LA filling)
- LASRc (peak negative conduit Strain Rate in left ventricular early filling)
- LASRa (peak negative atrial Strain Rate after p-wave)

Die Werte wurden jeweils an der Kurve des Strains und der Strain Rate abgelesen bzw. aus den jeweiligen angezeigten Tabellen entnommen.

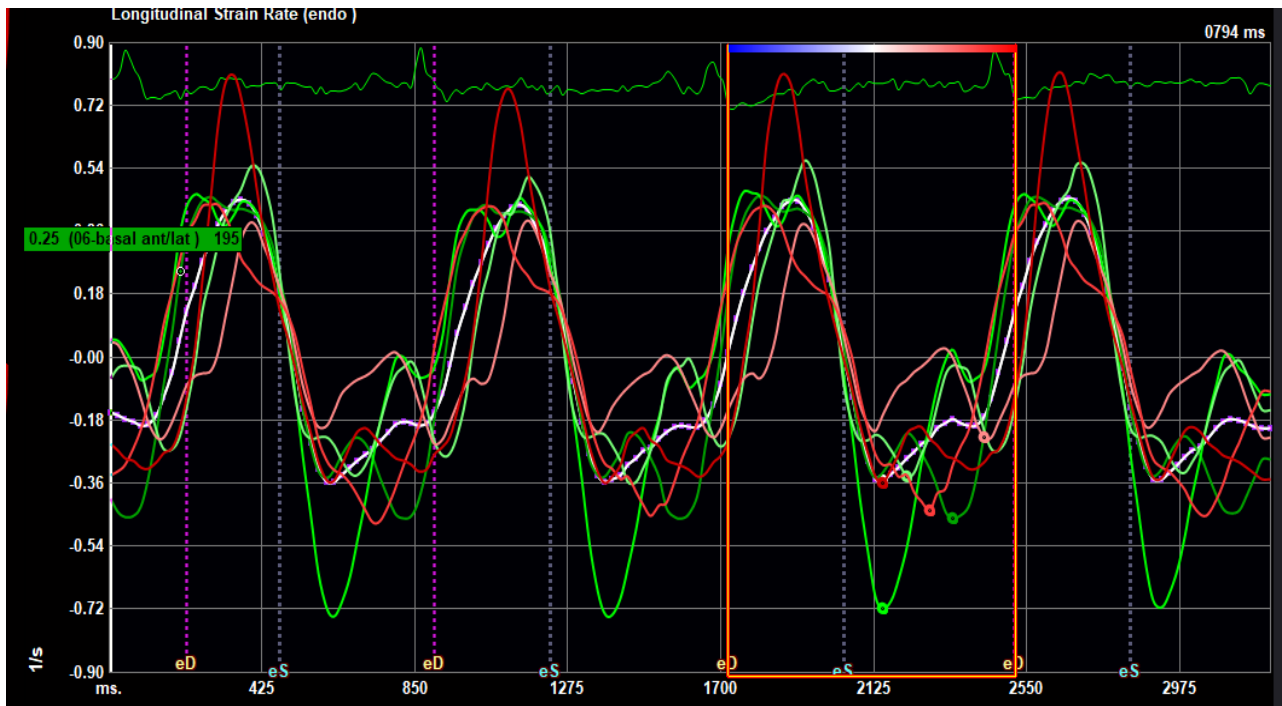


Abbildung 6: Longitudinale Strain Rate. Die weiße Kurve stellt den Average dar.

### 3.8 Follow-up und klinische Endpunkte

Als Komplikationen wurden orientiert an den VARC-2 Kriterien folgende Ereignisse gewertet:

- Perikarderguss: Vermehrte perikardiale Flüssigkeitsansammlung, Nachweis mittels Echokardiographie oder anderer radiologischer Verfahren;
- Blutungskomplikationen: Alle Blutungen in ein kritisches Organ (z.B. intraspinal, intrakranial, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) sowie alle letalen Blutungen, alle Blutungen, die einen hypovolämen Schock oder eine Hypovolämie mit Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren verursachten, alle Blutungen mit der Notwendigkeit von  $\geq 2$  Bluttransfusionen und/ oder mit einem Hämoglobin Abfall um  $\geq 3$  g/ dl und jede Blutung, die zu permanenten Schäden führte, einen Krankenhausaufenthalt notwendig machte oder eine OP erforderte;
- Transfusionsbedarf;
- Clip-Detachment: über eine echokardiographische Untersuchung nachweisbare Ablösung eines Klappensegels vom MitraClip,
- Schlaganfall: Plötzliches Auftreten eines globalen oder fokalen neurologischen Defizits mit einer Dauer  $\geq 24$  Stunden oder  $< 24$  Stunden bei radiologischem Nachweis oder tödlich endend;
- Akutes Nierenversagen (ANV): Erhöhung des Serum-Kreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,4$  mmol/l) in  $\leq 48$  Stunden oder Erhöhung des Serum-Kreatinins auf  $\geq 150$  % des Ausgangswertes in  $\leq 48$  Stunden oder Reduktion der Urinausscheidung  $< 0,5$  ml/kg/h für  $> 6$  Stunden;



- Sehnenfadenabriss: Echokardiographisch mittels TEE darstellbare Ruptur einer oder mehrerer Chordae tendineae sowie klinische Symptomatik.

Die Komplikationen wurden während der Intervention und postinterventionell im Rahmen der stationären Behandlung erfasst.

In der Follow-up Untersuchung wurde erneut evaluiert, ob ein Clip-Detachement aufgetreten ist, sowie ob eine etwaige Rehospitalisierung, ein erneutes Clipping oder eine notwendig gewordene Operation der MK aufgetreten ist.

### **3.9 Statistische Auswertung und Darstellung der Daten**

Kategoriale Variablen werden als absolute Werte mit Prozentangaben dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit einem 95% Konfidenzintervall dargestellt oder als Median mit dem Interquartilsabstand dargestellt. Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov Test. Bei nicht normalverteilten Daten wurde bei verbundenen Stichproben der Wilcoxon-Test und bei nicht verbundenen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, als nicht parametrische Testverfahren. Bei normalverteilten Daten wurde ein t-Test durchgeführt. Bei ordinal skalierten Werten wurde der Vorzeichentest angewendet.

Bei nominal skalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher verwendet.

Der bei allen durchgeführten Tests errechnete p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, unter der Nullhypothese den beobachteten Wert der Prüfgröße oder einen noch extremeren zu beobachten. Das Ergebnis gilt als statistisch signifikant, wenn der errechnete p-Wert das vorab festgelegte Signifikanzniveau unterschreitet. Die Nullhypothese kann in diesem Fall verworfen werden.

Da es sich hierbei um eine retrospektive Studie ohne vorherige Fallzahlplanung handelt, sind die ermittelten p-Werte als explorativ anzusehen. In dieser Arbeit werden p-Werte  $< 0,05$  als statistisch auffällig erachtet.

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels IBM SPSS Statistics 27/28 durchgeführt. Die Tabellen wurden in Word erstellt. Die Diagramme wurde in SPSS und Excel erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkohorte

Die folgenden Tabellen (Tabelle 2 und 3) zeigen die Ausgangsdaten sowie Vorerkrankungen und gerinnungswirksame Medikation aller in die vorliegende Studie eingeschlossener Patienten.

Insgesamt wurden 62 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 22 weiblich waren. Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Intervention 78 Jahre (IQR: 69 - 83,25 Jahre). Insgesamt litten 83,9 % der Patienten unter einer hochsymptomatischen MI mit einem NYHA-Stadium 3 oder 4, wobei sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen ließ. Die Ätiologie der MI der in die Studie eingeschlossenen Personen war zu 35,5 % degenerativ und zu 62,9 % funktionell. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Ätiologie der MI bezogen auf das Geschlecht. Bei den weiblichen Personen war in der Mehrheit der Fälle die Ätiologie degenerativ und bei den Männern funktionell ( $p = 0,024$ ).

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten litten vor dem MitraClip unter einer MI der Schweregrade 3 oder 4, wobei bei weit über der Hälfte (83,9 %) ein Schweregrad 4 vorlag (siehe Tabelle 2). Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

	Alle Patienten n = 62	Frauen n = 22	Männer n = 40	p-Wert
Alter (Jahre)	78 (69 – 83,25)	79 (75 – 84)	75,5 (66,25 – 81,75)	0,064 <sup>a</sup>
Größe (m)	1,70 (1,65 – 1,77)	1,63 (1,57 – 1,67)	1,75 (1,7 – 1,8)	<0,001 <sup>a</sup>
Gewicht (kg)	75 (62 – 83,25)	61,5 (55,75 – 69,25)	80,5 (75 – 89,25)	<0,001 <sup>a</sup>
BMI	24,87 (22,75 – 27,24)	23,19 (21,87 – 25,29)	26,01 (23,6 – 28,65)	0,007 <sup>a</sup>
NYHA-Klasse 3/4	52 (83,90 %)	19 (86,30 %)	33 (82,50 %)	0,692 <sup>c</sup>
Ätiologie der MI				
degenerativ	22 (35,50 %)	12 (54,50 %)	10 (25,00 %)	0,024 <sup>c</sup>
funktionell	40 (64,50%)	10 (45,50 %)	30 (75,00 %)	
Schweregrad der MI				
Grad 3	10 (16,10 %)	3 (13,60 %)	7 (17,50 %)	1,000 <sup>b</sup>
Grad 4	52 (83,90 %)	19 (86,40 %)	33 (82,50 %)	

**Tabelle 2:** Patientenausgangsdaten vor MitraClip.

Die aufgeführten Daten werden als n (%) bzw. als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>b</sup> exakter Test nach Fisher

<sup>c</sup> Chi-Quadrat-Test

Die häufigste Vorerkrankung (siehe Tabelle 3) im untersuchten Patientenkollektiv stellte die arterielle Hypertonie dar mit 67,7 %. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder pulmonale Hypertonie (PH) lag bei über 50 % der Patienten vor. Insgesamt wiesen die männlichen Patienten prozentual mehr Vorerkrankungen auf, statistisch signifikant zeigte sich eine erhöhte Prävalenz der KHK ( $p = 0,007$ ) sowie einer stattgehabten koronaren Bypassoperation ( $p < 0,001$ ) und weiterer Operationen am Herzen ( $p < 0,001$ ).

	alle Patienten n = 62	Frauen n = 22	Männer n = 40	p-Wert <sup>a</sup>
Diabetes mellitus	18 (29,00 %)	4 (18,20 %)	14 (35,00 %)	0,243
Hypertonie	42 (67,70 %)	13 (59,10 %)	29 (72,50 %)	0,395
pAVK	9 (14,50 %)	2 (9,10 %)	7 (17,50 %)	0,471
VHF	23 (37,10 %)	7 (31,80 %)	16 (40,00 %)	0,591
pAHT	37 (59,70 %)	11 (50,00 %)	26 (65,00 %)	0,288
neurologische VE	11 (17,70 %)	3 (13,60 %)	8 (20,00 %)	0,732
Z. n. Schlaganfall	9 (14,50 %)	3 (13,60 %)	6 (15,00 %)	1,000
KHK	37 (59,70 %)	8 (36,40 %)	29 (72,50 %)	0,007
Z. n. Bypass-OP	16 (25,80 %)	0 (0,00 %)	16 (40,00 %)	<0,001
Z. n. Herzoperation	20 (32,30 %)	1 (4,50 %)	19 (47,50 %)	<0,001
COPD	6 (9,70 %)	1 (4,50 %)	5 (12,50 %)	0,409
ASS	31 (50,00 %)	9 (40,90 %)	22 (55,00 %)	0,426
Marcumar	13 (21,00 %)	4 (18,20 %)	9 (22,50 %)	0,756
NOAK	6 (9,70 %)	3 (13,60 %)	3 (7,50 %)	0,657
ADP-Antagonisten	24 (38,70 %)	8 (36,40 %)	16 (40,00 %)	1,000

**Tabelle 3:** Vorerkrankungen der Patienten.

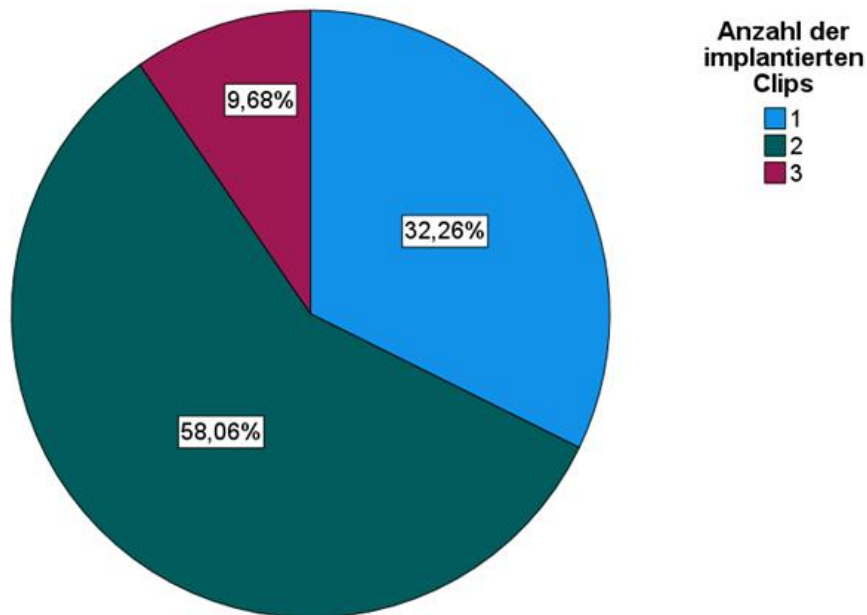
Die aufgeführten Werte werden als n (%) angegeben.

<sup>a</sup> exakter Test nach Fisher

## 4.2 Postinterventionelles Ergebnis nach MitraClip

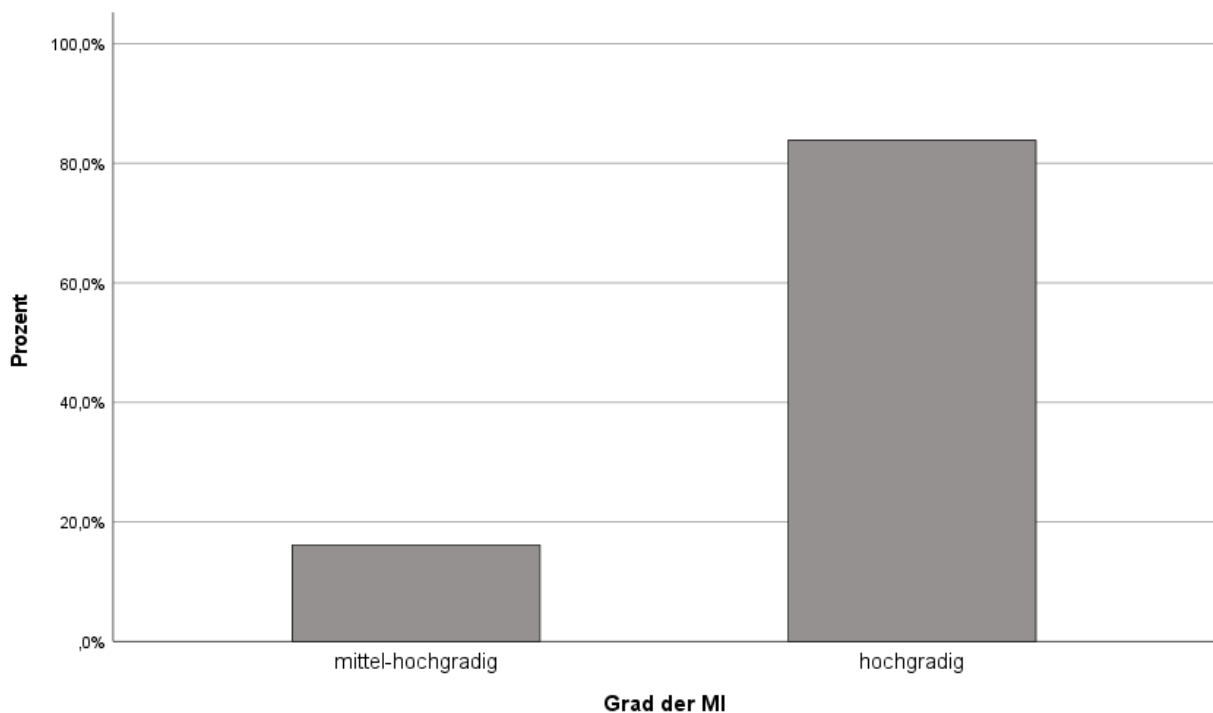
Bei allen 62 der in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte die MitraClip-Implantation erfolgreich durchgeführt werden.

Dabei wurde bei 32,26 % (n = 20) ein Clip, bei 58,06 % (n = 36) der Patienten zwei Clips und bei 9,68 % (n = 6) drei Clips implantiert (Mdn = 2).

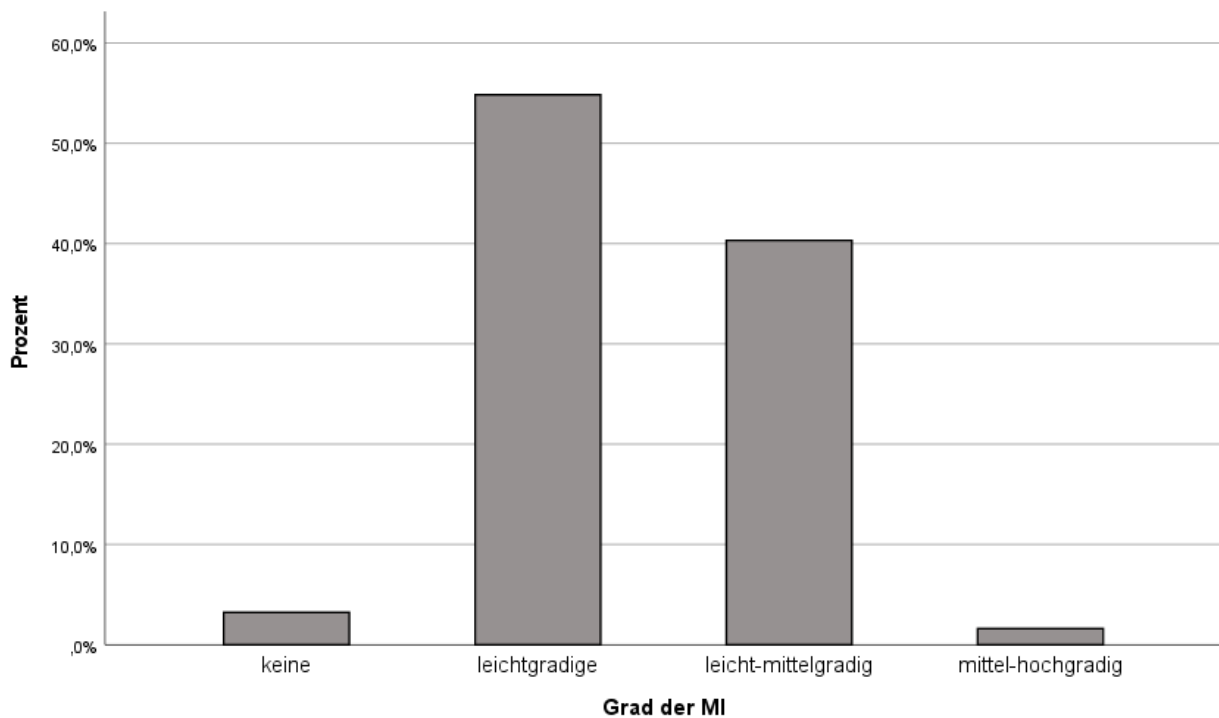


**Abbildung 7:** Graphische Darstellung der Anzahl der implantierten Clips.

Präinterventionell zeigte sich bei 83,87 % eine hochgradige MI und bei 16,13 % des Patientenkollektivs eine mittel-hochgradige MI. Postinterventionell präsentierte sich echokardiographisch bei 3,23 % der Patienten keine nachweisbare MI, bei 54,84 % eine leichtgradige MI, bei 40,32 % eine leicht-mittelgradige MI und bei 1,61 % eine mittel-hochgradige MI (siehe Abbildung 8 und 9). Insgesamt zeigte sich somit eine statistisch signifikante Reduktion der MI nach Durchführung des MitraClips ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 8:** Grad der Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell.



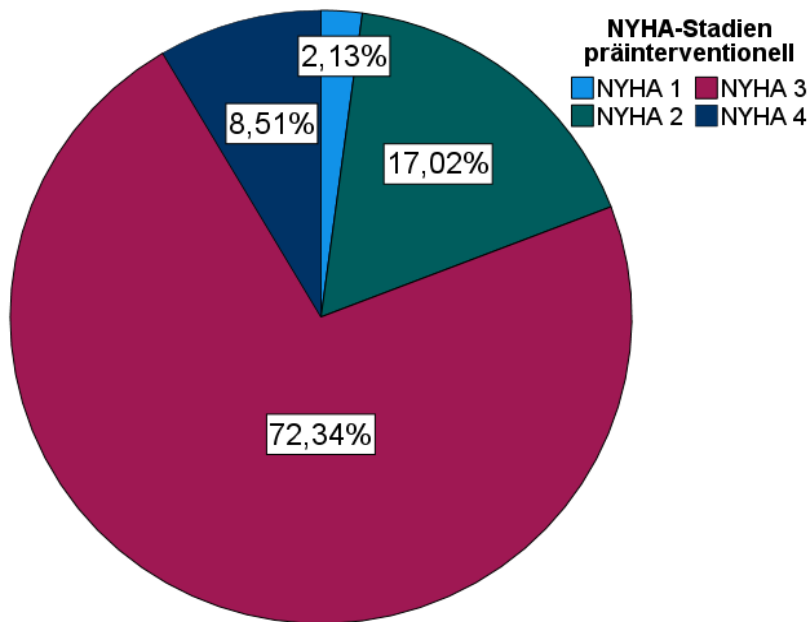
**Abbildung 9:** Grad der Mitralklappeninsuffizienz postinterventionell.

### 4.3 Klinische Parameter vor und nach Intervention

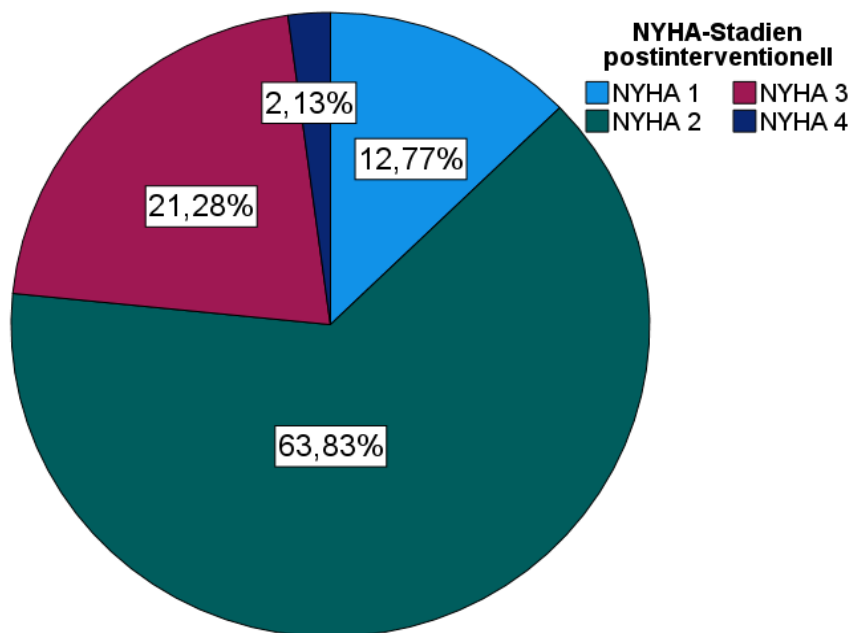
Die subjektive Belastbarkeit wurde anhand des NYHA-Stadiums evaluiert. Die unten gezeigten Kreisdiagramme veranschaulichen die Veränderung der NYHA-Stadien postinterventionell im Vergleich zum präinterventionellen Zustand. Präinterventionell zeigte sich bei 2,13 % ein NYHA-Stadium 1, bei 17,02 % ein NYHA-Stadium 2, bei der Mehrheit der Patienten ein NYHA-Stadium 3 (72,34 %) und ein NYHA-Stadium 4 bei 8,51 %.

Postinterventionell liegt bei 12,77 % ein NYHA-Stadium 1, bei der Mehrheit der Patienten ein NYHA-Stadium 2 (63,83 %) und bei 23,41 % ein NYHA-Stadium 3 oder 4 vor.

Es zeigte sich nach statistischer Auswertung mittels Wilcoxon-Tests eine stark signifikante Reduktion des NYHA-Stadiums postinterventionell, also eine deutliche Besserung der angegebenen Herzinsuffizienzsymptomatik ( $p < 0,001$ ).

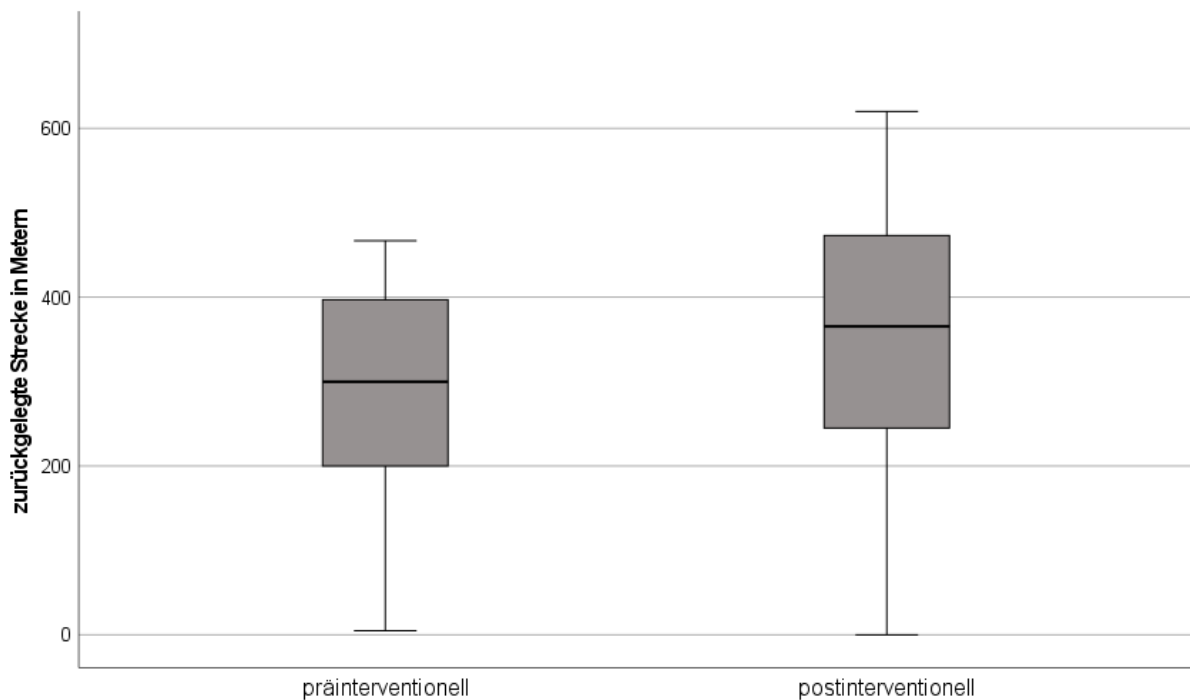


**Abbildung 10:** Graphische Darstellung der präinterventionell erhobenen NYHA-Stadien.



**Abbildung 11:** Graphische Darstellung der postinterventionell erhobenen NYHA-Stadien.

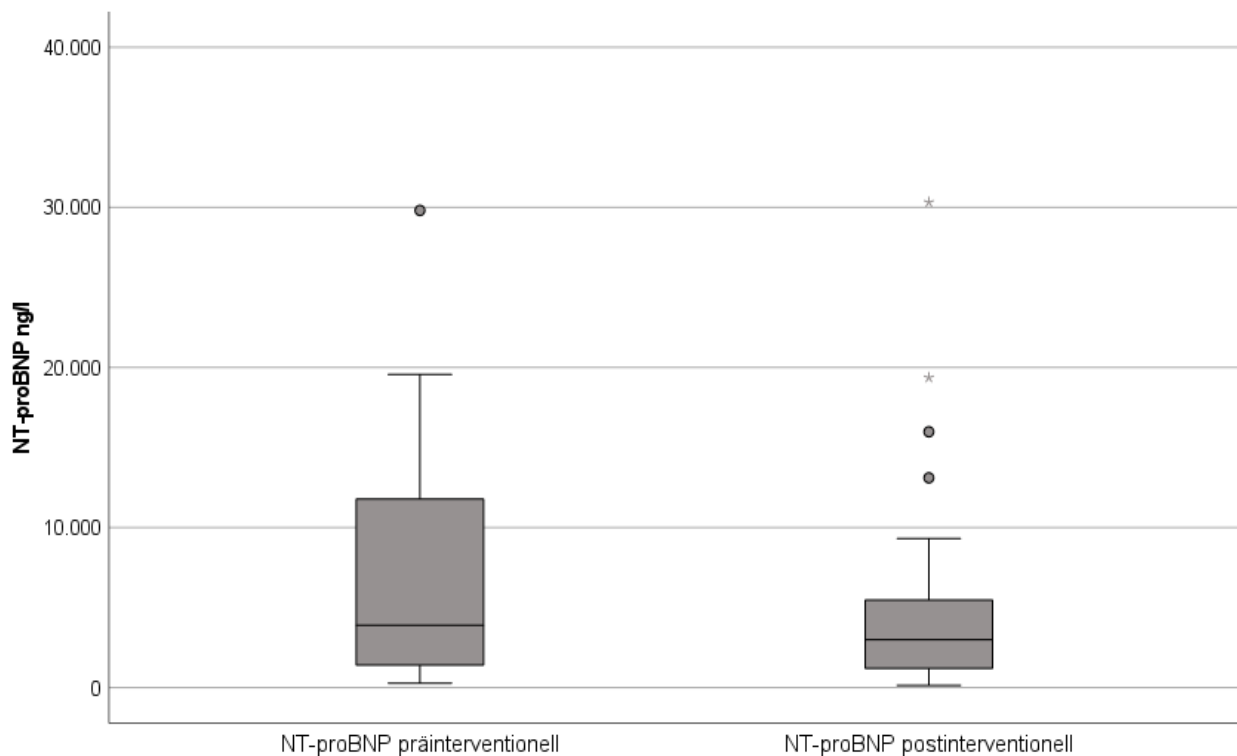
Neben den erhobenen NYHA-Stadien wurde bei der Mehrzahl der Patienten prä- sowie postinterventionell der 6-Minuten Gehstest durchgeführt (siehe Abbildung 12). Hier zeigte sich im Median präinterventionell eine zurückgelegte Strecke von 300 m (IQR: 196,25 – 397,75 m) und postinterventionell eine Strecke von 365,50 m (IQR: 233,75 – 473,75 m). Insgesamt zeigte sich somit eine statistisch signifikante Steigerung der Gehstrecke im 6-MWT nach MitraClip im t-Test ( $p = 0,017$ ).



**Abbildung 12:** Boxplotdiagramm zur Darstellung der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) prä- und postinterventionell.

Der NT-proBNP Wert korreliert gut mit der individuellen Belastbarkeit und der NYHA-Klasse und wurde ebenfalls untersucht.

Die prä- und postinterventionellen NT-proBNP Werte (siehe Abbildung 13), welche bei 40 von den 62 Patienten vollständig erhoben wurden, zeigten eine statistisch signifikante Veränderung ( $p = 0,044$ ). Der NT-proBNP Wert war vor der Intervention signifikant höher als postinterventionell (Mdn = 3902,5 ng/l vs. Mdn = 3002 ng/l), gut passend zu den Ergebnissen der Analyse des 6-MWT und der NYHA-Klassen.



**Abbildung 13:** Boxplot-Diagramm der prä- und postinterventionellen NT-proBNP Werte.

#### 4.4 Komplikationen peri- und postinterventionell

Die häufigste postinterventionelle Komplikation stellte die lokale Blutung dar, hiervon waren 19,4 % der Patienten betroffen und bei 8,1 % der Patienten musste die Transfusion von Blutprodukten erfolgen. Weiterhin traten 7 Fälle eines akuten Nierenversagens und 4 Fälle eines Clip-Detachements (teilweise auch nur partiell) auf. Ein Perikarderguss oder Schlaganfall wurde nicht beobachtet (siehe Tabelle 4).

	alle Patienten n = 62	Frauen n = 22	Männer n = 40
Perikarderguss	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Blutung	12 (19,40 %)	7 (31,80 %)	5 (12,50 %)
Detachment Clip	4 (6,50 %)	1 (4,50 %)	3 (7,50 %)
Schlaganfall	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
ANV	7 (11,30 %)	2 (9,10 %)	5 (12,50 %)
Transfusionen	5 (8,10 %)	3 (13,60 %)	2 (5,00 %)

**Tabelle 4:** postinterventionelle Komplikationen.

Die aufgeführten Daten werden als n (%) angegeben.

Im Follow-up (siehe Tabelle 5) zeigte sich, dass bei 6,5 % der Patienten eine Rehospitalisierung aufgetreten war, 2 Patienten wurden erneut einem edge-to-edge Verfahren zugeführt, eine Operation der MK war in keinem Fall nötig.



	alle Patienten n = 62	Frauen n = 22	Männer n = 40
Detachment Clip	2 (3,20 %)	0 (0,00 %)	2 (5,00 %)
Rehospitalisierung	4 (6,50 %)	1 (4,50 %)	3 (7,50 %)
Schlaganfall	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Re-Clip	2 (3,20 %)	1 (4,50 %)	1 (2,50 %)
Mitralklappenoperation	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

**Tabelle 5:** erfasste Komplikationen im 30-Tage Follow-up.  
Die aufgeführten Daten werden als n (%) angegeben.

#### 4.5 Linksventrikuläre Adaptation postinterventionell

Präinterventionell zeigte sich im Median eine Ejektionsfraktion von 30,75 % (IQR: 21,5 – 40,37 %) ohne Verbesserung postinterventionell (28,5 %, IQR: 24,49 – 35 %,  $p = 0,45$ ). Das LVESV betrug präinterventionell im Median 104 ml (IQR: 55,25 – 161 ml), das LVEDV 179,66 ml (IQR: 122,75 – 217,75 ml). Postinterventionell betrug das LVESV im Median 108,5 ml (IQR: 63,73 – 163,5 ml,  $p = 0,360$ ) und das LVEDV 170,5 ml (IQR: 118,75 – 223,5 ml,  $p = 0,387$ ). Somit zeigte sich auch hinsichtlich der linksventrikulären Volumina keine Veränderung post-MitraClip. Dies gilt gleichermaßen für die LV-Diameter: Der LVESD betrug in der Voruntersuchung im Median 51,5 mm (IQR: 40,25 – 58,25 mm), der LVEDD im 56 mm (IQR: 49,5 – 64,75 mm). In der Nachuntersuchung zeigte sich ein LVESD im Median von 47 mm (IQR: 37,25 – 56 mm) und ein LVEDD von 57 mm (IQR: 50,25 – 62 mm). Es zeigte sich keine signifikante Reduktion des LVESD ( $p = 0,067$ ) oder des LVEDD ( $p = 0,514$ ). Abschließend zeigte sich in der statistischen Analyse mittels Wilcoxon-Tests keiner der morphologischen LV-Parameter postinterventionell signifikant verändert.

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
EF (%)	30,75 (21,5 – 40,37)	28,50 (24,49 – 35,00)	0,452
LVESV (ml)	104,00 (55,25 – 161,00)	108,50 (63,73 – 163,50)	0,360
LVEDV (ml)	179,66 (122,75 – 217,75)	170,50 (118,75 – 223,50)	0,387
LVESD (mm)	51,50 (40,25 – 58,25)	47,00 (37,25 – 56,00)	0,067
LVEDD (mm)	56,00 (49,50 – 64,75)	57,00 (50,25 – 62,00)	0,514

**Tabelle 6:** linksventrikuläre Parameter prä- und postinterventionell. Angabe als Median (Interquartilsabstand, IQR).

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

#### 4.6 Adaptation des linken Vorhofs

Die Tabellen 7 – 11 zeigen Parameter des LA vor und nach MitraClip. Auf Grund potenzieller geschlechtsspezifischer Unterschiede sind die Parameter sowohl für beide Geschlechter zusammen als auch nach Geschlechtern getrennt aufgeführt. Insgesamt zeigten sich bei Männern höhere LA-Volumina und eine größere LA-Fläche vor und nach Intervention. Trotzdem zeigte die weibliche Patientengruppe sowohl prä- als auch postinterventionell im

Median höhere Schlagvolumina (präinterventionell Männer 26,95 ml vs. 39,5 ml Frauen) (postinterventionell Männer 32,55 ml vs. 32,6 ml Frauen). Weder in der geschlechtsspezifischen Analyse noch in der Gesamtkohorte zeigte sich eine Abnahme des maximalen indexierten LA-Volumens (Leitlinienparameter zur Beschreibung der LA Größe) postinterventionell. Für die weiteren Parameter zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen postinterventionell: So betrug das minimale LA-Volumen präinterventionell bei Männern im Median 75,45 ml (IQR: 56,08 – 106,98 ml) und postinterventionell im Median 75 ml (IQR: 55,28 – 99,53ml,  $p = 0,408$ ). Das maximale LA-Volumen blieb im Median ebenfalls konstant und lag präinterventionell bei 109,5 ml und postinterventionell bei 108,1 ml ( $p = 0,804$ ). Übereinstimmend zeigte die Fläche des LA sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten keine statistisch relevante Dynamik.

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LA-Vol. minimal (ml)	66,85 (48,90 – 99,23)	69,85 (50,75 – 79,98)	0,280
LA-Vol. maximal (ml)	104,05 (85,13 – 125,15)	98,35 (88,13 – 115,63)	0,216
LA-Vol. min. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	36,15 (28,19 – 52,40)	38,42 (30,00 – 48,00)	0,531
LA-Vol. max. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	57,51 (47,39 – 67,90)	54,22 (50,15 – 67,17)	0,477
LA-Fläche minimal (cm <sup>2</sup> )	22,50 (18,40 – 28,80)	22,60 (18,60 – 25,50)	0,296
LA-Fläche maximal (cm <sup>2</sup> )	29,20 (25,33 – 33,13)	28,5 (25,58 – 31,13)	0,184
SV (ml)	31,80 (19,10 – 41,25)	32,55 (21,73 – 42,03)	0,666
Prä-a Vol. (ml)	73,60 (60,95 – 100,80)	82,40 (65,85 – 95,75)	0,879
Prä-a Vol. indiziert	40,00 (33,23 – 53,40)	45,79 (38,32 – 55,35)	0,784
Prä-a Fläche (cm <sup>2</sup> )	24,65 (20,85 – 29,00)	24,60 (21,70 – 27,80)	0,704

**Tabelle 7:** LA-Parameter vor und nach MitraClip in der Gesamtkohorte.

Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LA-Vol. minimal (ml)	75,45 (56,08 – 106,98)	75,00 (55,28 – 99,53)	0,408
LA-Vol. maximal (ml)	109,50 (86,85 – 130,78)	108,10 (91,80 – 123,48)	0,804
LA-Vol. min. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	39,42 (28,28 – 55,96)	42,76 (29,68 – 50,55)	0,780
LA-Vol. max. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	57,65 (45,72 – 67,19)	53,66 (49,93 – 67,81)	0,728
LA-Fläche minimal (cm <sup>2</sup> )	22,80 (19,20 – 29,90)	24,10 (20,00 – 28,30)	0,701
LA-Fläche maximal (cm <sup>2</sup> )	30,10 (25,30 – 33,70)	29,65 (26,83 – 32,50)	0,793
SV (ml)	26,95 (15,93 – 33,45)	32,55 (20,60 – 42,78)	0,119
Prä-a Vol. (ml)	76,00 (68,60 – 101,00)	82,65 (68,70 – 94,88)	0,510
Prä-a Vol. indiziert	38,89 (32,29 – 53,16)	45,57 (33,40 – 53,74)	0,433
Prä-a Fläche (cm <sup>2</sup> )	24,85 (21,33 – 30,13)	25,35 (23,30 – 27,80)	0,451

**Tabelle 8:** LA-Parameter vor und nach MitraClip bei Männern.

Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LA-Vol. minimal (ml)	54,30 (46,1 – 69,08)	61,20 (46,23 – 70,43)	0,465
LA-Vol. maximal (ml)	97,15 (84,85 – 115,03)	91,95 (77,23 – 104,83)	0,082
LA-Vol. min. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	32,31 (27,64 – 44,49)	36,82 (29,36 – 41,86)	0,465
LA-Vol. max. indiziert (ml/m <sup>2</sup> )	57,16 (49,23 – 71,62)	55,09 (50,67 – 65,87)	0,108
LA-Fläche minimal (cm <sup>2</sup> )	19,55 (17,98 – 23,50)	19,80 (17,55 – 22,38)	0,299
LA-Fläche maximal (cm <sup>2</sup> )	28,30 (25,13 – 31,43)	25,95 (23,68 – 29,35)	0,052
SV (ml)	39,50 (28,60 – 44,33)	32,60 (26,03 – 39,13)	0,108
Prä-a Vol. (ml)	70,20 (55,08 – 92,33)	79,20 (63,85 – 98,05)	0,594
Prä-a Vol. indiziert	42,53 (33,58 – 56,51)	46,00 (41,46 – 57,68)	0,767
Prä-a Fläche (cm <sup>2</sup> )	23,40 (20,33 – 26,70)	24,50 (21,00 – 28,00)	0,859

**Tabelle 9:** LA-Parameter vor und nach MitraClip bei Frauen.

Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

Morphologische Parameter der LA-Funktion wurden ebenfalls untersucht, einschließlich des Expansionsindex, der active emptying function und des passive emptying index. Im Median, in der nicht nach Geschlecht getrennten statistischen Analyse, lag der LA-Expansionsindex bei 44 % (IQR: 0,24 – 0,71) in der Voruntersuchung und bei 49 % in der Nachuntersuchung (IQR: 0,28 – 0,71). Der LA passive emptying index lag präinterventionell im Median bei 20 % (IQR: 0,13 – 0,28), postinterventionell bei 18 % (IQR: 0,1 – 0,28). Zuletzt zeigte sich für die LA active emptying function präinterventionell ein Median von 17 % (IQR: 0,1 – 0,3) und postinterventionell ein Median von 22 % (IQR: 0,07 – 0,31). Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen.

In der nach Geschlecht getrennten statistischen Analyse zeigte sich eine signifikante Zunahme der active emptying function bei Männern postinterventionell ( $p = 0,048$ ). Für die weiteren Parameter, in der nach Geschlecht getrennten Analyse, zeigten sich mittels Wilcoxon-Tests keine statistisch signifikanten Veränderungen.

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LA - Expansionsindex	0,3325 (0,1923 – 0,6147)	0,3876 (0,2365 – 0,6970)	0,230
LA passive emptying index	0,2003 (0,0707 – 0,2655)	0,2003 (0,0659 – 0,273)	0,638
LA active emptying function	0,1363 (0,0420 – 0,3050)	0,2286 (0,0500 – 0,4075)	0,048

**Tabelle 10:** Errechnete funktionelle LA-Parameter prä- und postinterventionell bei Männern. Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LA - Expansionsindex	0,6427 (0,3545 – 0,8925)	0,5192 (0,4410 – 0,7326)	0,189
LA passive emptying index	0,1685 (0,1456 – 0,289)	0,1484 (0,1076 – 0,2996)	0,953
LA active emptying function	0,1908 (0,1607 – 0,3033)	0,1895 (0,0952 – 0,2689)	0,859

**Tabelle 11:** Errechnete funktionelle LA-Parameter prä- und postinterventionell bei Frauen. Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

#### 4.7 Strainanalyse des linken Ventrikels und des linken Vorhofs

Der globale longitudinale Strain (siehe Tabelle 12) des LV zeigte sich im Median bei -9,6 % präinterventionell und bei -9,8 % postinterventionell ( $p=0,539$ ). Der EndoGLS des LA als globaler Parameter der LA-Funktion zeigte sich präinterventionell im Median bei 8,4 % und postinterventionell bei 8,24 % ( $p = 0,368$ ). Insgesamt zeigte sich keine statistisch relevante Änderung im Wilcoxon-Test.

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LV EndoGLS (%)	- 9,60 (-14,34 - -6,30)	- 9,80 (-12,91 - -5,95)	0,539
LA EndoGLS (%)	8,40 (4,65 – 13,21)	8,24 (4,79 – 11,54)	0,368

**Tabelle 12:** Globaler longitudinaler Strain des LV und LA. Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

In der Strainanalyse des LA (siehe Tabelle 13), nicht nach Geschlechtern getrennt, zeigte sich für den LASr im Zweikammerblick ein Median von 10,85 % präinterventionell und 11,95 % postinterventionell ( $p = 0,440$ ). Für den Vierkammerblick zeigte sich im Median ein Wert von 10,45 % präinterventionell und ein Wert von 11,52 % postinterventionell ( $p = 0,731$ ). Für den „Strain during conduit phase“ zeigte sich für den 2-Kammerblick im Median ein Wert von -4,98 % präinterventionell und ein Wert von -5,08 % postinterventionell ( $p = 0,432$ ). Für den LAScd im 4-Kammerblick zeigte sich vor MitraClip ein Wert von -6,45 % prä- und -6 % post-MitraClip ( $p = 0,269$ ). Für den Strain während der Kontraktionsphase (LASct) zeigte sich im 2-Kammerblick im Median ein Wert von -4,12 % prä- und ein Wert von -6,11 % postinterventionell ( $p = 0,160$ ) sowie ein Wert von -3,85 % vor und -4,27 % nach Clip im 4-Kammerblick ( $p = 0,142$ ). Somit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Strainanalyse des LA postinterventionell gegenüber der präinterventionellen Untersuchung, auch nicht in der nach Geschlecht getrennten statistischen Analyse.

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LASr (2-Kammer) (%)	10,85 (5,94 – 15,65)	11,95 (6,81 – 15,79)	0,440
LAScd (2-Kammer) (%)	-4,98 (-7,64 - -3,37)	-5,08 (-8,49 - -3,14)	0,432
LASct (2-Kammer) (%)	-4,12 (-8,16 - -2,33)	-6,11 (-8,90 - -2,83)	0,160
LASr (4-Kammer) (%)	10,45 (6,52 – 16,36)	11,52 (6,85 – 15,35)	0,731
LAScd (4-Kammer) (%)	-6,45 (-9,40 - -4,12)	-6,00 (-8,75 - -3,60)	0,269
LASct (4-Kammer) (%)	-3,85 (-7,20 - -1,85)	-4,27 (- 6,91 - -2,66)	0,142

**Tabelle 13:** Strainmessung des linken Vorhofs. Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

Abschließend wurde eine Strain Rate Analyse im apikalen 2- und 4-Kammerblick durchgeführt (siehe Tabelle 14). Hier zeigte sich eine signifikante Veränderung der „peak negative conduit Strain Rate“ (LASRc) im 4-Kammerblick ( $p < 0,001$ ), die sich im Trend auch im 2-Kammerblick zeigte: Für die LASRc stellte sich im 2-Kammerblick ein präinterventioneller Wert von  $-0,32 \text{ s}^{-1}$  und ein postinterventioneller Wert von  $-0,29 \text{ s}^{-1}$  dar ( $p = 0,068$ ). Für den 4-Kammerblick zeigte sich ein präinterventioneller Wert von  $-0,46 \text{ s}^{-1}$  und ein postinterventioneller Wert von  $-0,26 \text{ s}^{-1}$  ( $p < 0,001$ ). Weitere Parameter zeigten keine signifikante Veränderung, ebenfalls nicht in der nach Geschlechtern getrennten statistischen Analyse. Für die „peak positive filling Strain Rate“ zeigte sich für den 2-Kammerblick präinterventionell ein Wert von  $0,46 \text{ s}^{-1}$  und postinterventionell von  $0,54 \text{ s}^{-1}$  ( $p = 0,351$ ). Für den 4-Kammerblick zeigte sich in der Untersuchung vor MitraClip ein Wert von  $0,44 \text{ s}^{-1}$  und nach der Implantation ein Wert von  $0,45 \text{ s}^{-1}$  ( $p = 0,866$ ). Für die „peak negative atrial Strain Rate“ (LASRa) für den 2-Kammerblick zeigte sich prä-MitraClip ein Wert von  $-0,48 \text{ s}^{-1}$  und post-MitraClip von  $-0,55 \text{ s}^{-1}$  ( $p = 0,772$ ). Entsprechend für den 4 Kammerblick prä-MitraClip  $-0,34 \text{ s}^{-1}$  und post-MitraClip  $-0,39 \text{ s}^{-1}$  ( $p = 0,588$ ).

	präinterventionell	postinterventionell	p-Wert <sup>a</sup>
LASRf (2-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	0,46 (0,31 – 0,65)	0,54 (0,32 – 0,78)	0,351
LASRc (2-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	-0,32 (-0,51 - -0,23)	-0,29 (-0,38 - -0,19)	0,068
LASRa (2-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	-0,48 (-0,85 - -0,23)	-0,55 (-0,82 - -0,28)	0,772
LASRf (4-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	0,44 (0,31 – 0,71)	0,45 (0,30 – 0,68)	0,866
LASRc (4-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	-0,46 (-0,64 - -0,35)	-0,26 (-0,39 - -0,15)	<0,001
LASRa (4-Kammer) ( $\text{s}^{-1}$ )	-0,34 (-0,76 - -0,19)	-0,39 (-0,59 - -0,23)	0,588

**Tabelle 14:** Strain Rate des linken Vorhofs. Die aufgeführten Daten werden als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben.

<sup>a</sup> Wilcoxon-Test

## 5. Diskussion

In dieser unizentrischen Studie wurde untersucht, wie sich klinische und echokardiographische Parameter durch die edge-to-edge Therapie der MK mittels MitraClip postinterventionell verändern. Die verschiedenen Aspekte und Ergebnisse werden im Folgenden strukturiert diskutiert.

### 5.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im untersuchten Patientenkollektiv, welches aus insgesamt 62 Patienten bestand, waren 35,5 % weiblich. Das Alter, sowie der Body-Mass-Index (BMI) zeigten sich zwischen den Geschlechtern nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Ätiologie der MI zeigte sich demgegenüber ein statistisch signifikanter Unterschied nach Geschlecht. Während Frauen in mehr als 50 % der Fälle eine degenerative MI zeigten, lag bei Männern in 75 % der Fälle eine funktionelle MI vor. Ein möglicher Grund ist in der höheren Prävalenz der KHK ( $p = 0,007$ ) sowie einer höheren Prävalenz einer stattgehabten Bypassoperation ( $p < 0,001$ ) bei Männern in dieser Studie zu suchen, welche über linksventrikuläre und -atriale Remodelingprozesse in der Folge zu einer funktionellen (sekundären) MI führen. Zudem leiden Männer statistisch gesehen häufiger an einer Herzinsuffizienz <sup>1</sup>. Dies entspricht auch der Beobachtung, welche S.-D. Park und M. Orban et al. in ihrer Studie machten <sup>76</sup>.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Prävalenz für einen Mitralklappenprolaps bei weiblichen Patienten erhöht ist, somit auch das Risiko für das Entwickeln einer degenerativen (primären) MI <sup>1</sup>.

### 5.2 Komplikationsrate und Prozedurerfolg

Bei allen hier eingeschlossenen Patienten war die Prozedur erfolgreich. Es zeigte sich für das untersuchte Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion der MI nach MitraClip ( $p < 0,001$ ). Dies wurde auch bereits in verschiedenen Studien untersucht und belegt <sup>61, 63, 77</sup>.

Bei dem Großteil der Patienten wurden 2 Clips intraprozedural platziert (58,06 %). Im Vergleich dazu wurde in der Studie von Feldman et al. bei 61 % der Patienten nur ein Clip implantiert und 2 Clips bei 31 Patienten (29 %) <sup>42</sup>. In dieser Studie wurde allerdings in 10 % der Fälle auch kein Clip implantiert, was somit im Vergleich zu dem hier untersuchten Kollektiv zu einer Verzerrung führt.

Insgesamt zeigte sich eine niedrige Komplikationsrate, wobei die häufigste Komplikation die Blutung darstellte, welche in 19,4 % der Fälle auftrat. Ein periinterventioneller Transfusionsbedarf zeigte sich bei 8,1 % der Patienten, in der Studie von Feldman et al. wurde ein Transfusionsbedarf von  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentraten bei 3,7 % der Patienten beobachtet <sup>42</sup>. Als zweithäufigste Komplikation postinterventionell trat das akute Nierenversagen auf, dies

bei 7 Patienten der Studienpopulation (11,3 %). Im Vergleich zeigte sich in der Studie von Tonchev et al. bei 29 % des Patientenkollektives ein akutes Nierenversagen. In diese Studie wurden insgesamt 163 Patienten mit einer moderat-schweren oder schweren MI eingeschlossen, welche einen MitraClip erhielten<sup>78</sup>. Ein Schlaganfall oder ein Perikarderguss postinterventionell konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht beobachtet werden. In der Studie von Maisano et al. zeigte sich ebenfalls direkt postprozedural kein Auftreten eines Schlaganfalls. In den ersten 30 Tagen nach der Intervention konnte ein Schlaganfall bei 0,7% der Patienten in der ACCESS-EU Phase I beobachtet werden<sup>79</sup>, so dass es sich insgesamt um eine sehr seltene Komplikation handelt.

Bezüglich der Komplikationsrate unterscheiden sich die einzelnen Studien stets etwas, dies liegt natürlich auch an den einzelnen Patienten, welche eingeschlossen wurden und deren individueller Krankenvorgeschichte und Risikofaktoren. Insgesamt lässt sich aber sagen, dass die Komplikationsrate des MitraClip Verfahrens gering ist, obwohl es ein Verfahren ist, welches bei einem meist deutlich vorerkrankten Patientenkollektiv eingesetzt wird.

Ein Clip-Detachment zeigte sich bei 6,5 % der Patienten intraprozedural oder direkt postinterventionell und bei 3,2 % im 30-Tage Follow-up. In der Studie von Feldman et al. zeigte sich ein (partiell) Clip-Detachment bei insgesamt 9 % (10 Patienten) der untersuchten Fälle. Hierbei erfolgte das Detachment des Clips in 2,7 % der Fälle bereits intraprozedural, bei einem weiteren Patienten vor Entlassung und bei 4,5 % der Fälle zwischen dem Entlasszeitpunkt und dem 30-Tage Follow-up<sup>42</sup>. Somit lässt sich sagen, dass in der hier vorliegenden Studie sich die Zahl der Clip-Detachments in einem Bereich bewegt, welcher bereits auch schon von anderen Untersuchern berichtet wurde.

Im 30-Tage Follow-up zeigte sich, dass bei 2 Patienten (3,2 %) ein Re-Clip erforderlich gewesen ist und bei keinem Patienten eine Mitralklappenoperation erfolgen musste.

In der Studie von Glower et al. aus dem Jahr 2012 zeigte sich, dass von den 175 Patienten, welche einen MitraClip erhielten, innerhalb eines Jahres 21 % (37 Patienten) sich einer Operation der MK unterziehen mussten. Es ist zu ergänzen, dass in der Studie im Median die Mitralklappenoperation 41 Tage nach der initialen MitraClip Prozedur erfolgte<sup>80</sup>. Dieser Zeitpunkt ist in der hier vorliegenden Untersuchung allerdings nicht miterfasst, somit besteht nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass die edge-to-edge Therapie der MI trotz multimorbidem Patientengut ein sicheres und hoch effektives Verfahren ist.

### 5.3 Postinterventionelle Veränderungen

Neben der tatsächlichen Reduktion der MI, welche echokardiographisch festgestellt wird, zeigte sich für das hier untersuchte Patientenkollektiv, dass die Patienten auch klinisch eindeutig von der MitraClip-Implantation profitierten.

Dies spiegelt sich in einer signifikanten und deutlichen Verlängerung der Gehstrecke um im Mittel mehr als 60 m im 6-MWT nach Clip wider (Mdn 300 m vs. 365,5 m,  $p = 0,017$ ), was für die Funktionalität im Alltag des Patienten sehr relevant ist und zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führt. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit Ledwoch et al.<sup>81</sup>.

Auch im subjektiven Empfinden der Patienten ließ sich die Verbesserung der MI verifizieren. Die Belastbarkeit und das Vorliegen von Symptomen der Herzinsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie mittels NYHA-Klassifikation dargestellt. Wie bereits beschrieben zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten (72,34 %) eine NYHA-Stadium 3 vor der Durchführung des MitraClips. Dies entspricht einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Symptomen, wie unter anderem Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, Erschöpfung oder Angina pectoris Beschwerden bei einer geringen körperlichen Belastung. Postinterventionell wiesen fast sechsmal mehr Patienten ein NYHA-Stadium 1 (2,13 % vs. 12,77 %) und viermal mehr Patienten ein NYHA-Stadium 2 (17,02 % vs. 63,83 %) auf. Postinterventionell lag ein Stadium 3 oder 4 nur noch bei 23,41 % vor. Damit fand sich insgesamt eine Reduktion der Stadien 3 und 4 um 57,44 % nach Durchführung des MitraClips. Nach der Intervention zeigte die Mehrzahl des Patienten ein NYHA-Stadium 2 (63,83 %). Über alle Stadien hinweg zeigte sich durch die Intervention eine statistisch signifikante Reduktion des NYHA-Stadiums ( $p < 0,001$ ) und somit eine bedeutsame Besserung der Symptomatik.

Auch Papadopoulos et al. zeigten durch die Implantation des MitraClips eine signifikante Reduktion des NYHA-Stadiums postinterventionell ( $3.2 \pm 0.55$  vs.  $2.0 \pm 0.6$ ,  $p < 0,001$ )<sup>82</sup>. Somit kann das vorbeschriebene Ergebnis in der hier durchgeführten Untersuchung reproduziert werden und zeigt ein weiteres Mal die Effektivität in der Behandlung der hochsymptomatischen MI mittels MitraClip.

Die Reduktion der MI ließ sich weiter objektivieren als statistisch signifikante laborchemische Veränderung. Es zeigte sich postinterventionell eine Reduktion des NT-proBNP Wertes ( $p = 0,044$ ), dies spricht für eine Reduktion der Volumenbelastung des linken Herzens nach der Prozedur<sup>73</sup>. Papadopoulos et al. zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der BNP-Werte nach MitraClip<sup>82</sup>.

Insgesamt lässt sich damit sagen, dass die signifikante Reduktion der MI nach MitraClip sich sowohl objektiv echokardiographisch und laborchemisch sowie in der Verlängerung der



Gehstrecke im 6-MWT als auch subjektiv in einer Reduktion der NYHA-Stadien verifizieren lässt.

Möglicherweise durch das kurze Follow-up oder durch die geringe Patientenzahl bedingt, zeigte sich in der hier vorliegenden Untersuchung keine statistisch signifikante Veränderung des LV postprozedural, gemessen als LVEF, GLS und LV-Diameter und -Volumina.

Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu der Studie von Papadopoulos et al. Diese untersuchten in ihrer Arbeit den Effekt des MitraClips auf den LV und den GLS des LV. Insgesamt zeigte sich nach MitraClip eine Verbesserung der LV-Performance und eine signifikante Reduktion des LVESV und des LVEDV <sup>82</sup>. Eine signifikante Reduktion des LVEDV und LVESV postinterventionell nach MitraClip konnte auch in weiteren Studien gezeigt werden, z.B. im Rahmen der EVEREST II Studie ein Jahr nach MitraClip-Implantation <sup>77</sup>.

Jedoch stehen diese Daten wiederum im Widerspruch zu anderen Arbeiten. So konnten Wijngaarden et al. in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ebenfalls keine signifikante Besserung der LVEF zeigen, auch der GLS zeigte sich im Verlauf unverändert <sup>48</sup>. Auch in der Studie von Papadopoulos et al. zeigte sich nach MitraClip keine signifikante Änderung des GLS des LV ( $p = 0,922$ ) <sup>82</sup>. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit unserer Studie, auch hier zeigte sich keine statistisch relevante Änderung des GLS postprozedural ( $p = 0,539$ ). Die beobachteten Diskrepanzen sind am ehesten auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen. Zu beachten ist, dass bei den letztgenannten Studien die Nachbeobachtungszeit mit 6 Monaten bzw. 1 Jahr länger war als bei der hier vorliegenden Arbeit. Eine längere Nachbeobachtungszeit führt offenbar also nicht unbedingt zu anderen Ergebnissen. Schlussendlich zeigen die diskrepanten Ergebnisse jedoch, dass Unterschiede im Studiendesign und der Patientenauswahl bestimmen, ob der linke Ventrikel noch zu einem reverse Remodeling in der Lage ist, sich also hinsichtlich LV-Funktion und Verformungsparametern (GLS) nach einer Mitralklappenintervention noch verbessern kann.

Hinsichtlich der LA-Morphologie bzw. Volumina zeigten sich keine signifikanten Unterschiede postinterventionell. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer Studie von Attizzani et al., welche in ihrer Studie 12 Monate nach MitraClip-Implantation keine statistisch signifikante Änderung des LA-Volumens zeigen konnten <sup>83</sup>.

Das LA-Schlagvolumen zeigte sich vor Clip bei 31,8 ml und nach der Durchführung des MitraClip bei 32,55 ml ( $p = 0,666$ ). Das Schlagvolumen des LA wird in der Normalbevölkerung mit  $33\text{ml} \pm 13\text{ml}$  beschrieben <sup>49</sup>, das „total atrial stroke volume“ entspricht der Reservoirfunktion des LA und wird bei gesunden Probanden in der Studie von Piro et al mit  $20,2 \pm 5,0$  ml beschrieben <sup>84</sup>. Somit zeigten sich die Schlagvolumina des hier untersuchten Patientenkollektivs prä- sowie postinterventionell ähnlich denen der gesunden

Normalbevölkerung. Allerdings ist das absolute Schlagvolumen unbedingt in Relation zu setzen zu dem gesamten Volumen des LA (relatives Schlagvolumen), da in dem hier untersuchten Patientenkollektiv das LA sich deutlich vergrößert darstellte im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung und somit, gemessen am Ausgangsvolumen, das relative Schlagvolumen reduziert ist.

Bei einer, nach Geschlechtern getrennten, statistischen Analyse konnte bei den Männern eine statistisch signifikante Zunahme der LA active emptying function beobachtet werden ( $p = 0,048$ ). Ob dieses Ergebnis einen realen geschlechterspezifischen Unterschied darstellt, muss in zukünftigen prospektiven Studien untersucht werden. Alle anderen Parameter zeigten sich bei der nach Geschlechtern getrennten statistischen Analyse nicht signifikant verändert.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich Verformungsanalysen des linken Vorhofs (Strain, Strain Rate) durchgeführt. Cameli et al. berichteten, dass bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns der „peak atrial longitudinal Strain“ sich signifikant reduziert zeigte ( $p = 0,0001$ ). Hierfür ausreichend war bereits eine Vorgeschichte der Patienten mit einem paroxysmalen Vorhofflimmern<sup>85</sup>. In der hier durchgeführten Arbeit wurden Patienten ausgeschlossen, welche zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten im Vorhofflimmern waren, allerdings zeigte sich bei 37,1% des Patientenkollektivs ein Vorhofflimmern in der medizinischen Vorgeschichte, sodass dieser Einflussfaktor mitbedacht werden sollte. In der Strainanalyse des LA zeigten sich keine signifikanten Veränderungen post- versus präinterventionell. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit einer Studie von Papadopoulos et al. In dieser Studie wurde bei einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr nach MitraClip ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung im LA-Strain nachgewiesen<sup>82</sup>. In eine weitere Studie von Ipek et al. (2018) wurden 87 Patienten mit einer degenerativen MI eingeschlossen, welche Teil der EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II) Studie waren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $59,7 \pm 12,3$  Jahre. Von diesen 87 Patienten erhielten 49 einen MitraClip und 38 eine Mitralklappenoperation. Es wurde der LA- und LV-Strain sowie die Strain Rate analysiert zum Zeitpunkt vor der Intervention und in der 12 Monate Follow-up Untersuchung<sup>86</sup>. Es zeigte sich als signifikante Änderung in der Arbeit von Ipek et al. die „peak early diastolic Strain Rate“ in der Follow-up Untersuchung in allen Studienarmen signifikant vermindert. Der Baseline peak positive LA-Strain zeigte sich bei den Patienten, bei denen er sich in der Ausgangssituation reduziert zeigte postinterventionell nicht signifikant verändert, obwohl eine signifikante Veränderung der MI als auch der LA-Volumina gezeigt werden konnte. In der Patientengruppe mit normalem oder erhöhtem Baseline LA-Strain zeigte sich bei erfolgreicher Reduktion der MI ein Rückgang des LA-Strains zu normalen Werten. Insgesamt konstatierte die Forschungsgruppe, dass die Veränderungen des LA-Strains abhängen würden von der Baseline LA- und LV-Funktion<sup>86</sup>. Zu berücksichtigen ist im Vergleich zur vorliegenden Arbeit und zur Studie von Papadopoulos et al. jedoch weiterhin,

dass in die Studie von Ipek et al. ein deutlich herzgesünderes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde und dass das durchschnittliche Alter der Patienten in der hier vorliegenden Arbeit deutlich höher war.

Betreffend die Strain Rate wurde in der Studie von Tsai et al. für gesunde Individuen eine LASRf (Strain Rate in left atrial filling phase) von  $3,01 \pm 0,59 \text{ s}^{-1}$ , eine LASRc (Strain Rate in left atrial conduit phase) von  $-2,39 \pm 0,62 \text{ s}^{-1}$  und eine LASRa (Strain Rate in left atrial contraction phase) von  $-3,13 \pm 0,64 \text{ s}^{-1}$  berichtet. Weiterhin wurden in dieser Studie Patienten mit einer Hypertonie untersucht, bei denen sich eine LASRf (Strain Rate in left atrial filling phase) von  $2,89 \pm 0,77 \text{ s}^{-1}$ , eine LASRc (Strain Rate in left atrial conduit phase) von  $-2,04 \pm 0,51 \text{ s}^{-1}$  und eine LASRa (Strain Rate in left atrial contraction phase) von  $-2,94 \pm 0,64 \text{ s}^{-1}$  zeigte. Es wurde weiterhin berichtet, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz deutlich erniedrigte LASRc Werte aufwiesen <sup>59</sup>. Im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung zeigten sich bei der hier untersuchten Studienpopulation präinterventionell wie zu erwarten analog zu Herzinsuffizienzpatienten deutlich abweichende Werte, die LASRc Werte zeigten sich wie vermutet reduziert. Im Vergleich prä- versus postinterventionell zeigte sich lediglich für die Strain Rate während der Conduitphase im Vierkammerblick eine signifikante Veränderung postinterventionell ( $p < 0,001$ ), während sich sämtliche andere Strain Rate Parameter unverändert zeigten. Die Strain Rate entspricht der Geschwindigkeit der Verkürzung (1. Ableitung des Strains, der der Verkürzung der Vorhofkontur entspricht). Die Verkürzung selbst zeigte sich, während der Conduitphase unverändert gegenüber dem Ausgangsbefund, während lediglich die Strain Rate eine gewisse Reduktion zeigte. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Veränderung dieses einzelnen Werts ohne begleitende Veränderung des Strains mit großer Wahrscheinlichkeit kein biologisch relevantes Ereignis.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit keine signifikante Verbesserung der linksatrialen Funktion in der Verformungsanalyse nachgewiesen werden. Denkbar und wahrscheinlich ist, dass die Vorhöfe des untersuchten Patientenkollektivs zum Interventionszeitpunkt bereits zu stark dilatiert waren, um einem signifikanten negativen Remodeling postinterventionell zugänglich zu sein. Diese Einschätzung wird auch durch die diskrepanten Ergebnisse in der Literatur nahegelegt, die zumindest zum Teil auch durch unterschiedliche Studienpopulationen insbesondere hinsichtlich des Patientenalters erklärt werden können. Dieser Aspekt ist wesentlich und legt nahe, dass eine bereits längere Zeit bestehende funktionelle und anatomische Anpassung des linken Herzens in höherem Lebensalter kaum bis nicht durch ein interventionelles Verfahren zu adressieren ist. Demgegenüber stehen die deutlichen klinischen und laborchemischen Verbesserungen (z.B. NT-proBNP, NYHA-Stadien, 6-MWT), die eindeutig zeigen, dass die interventionelle Behandlung der MI effektiv ist. Möglicherweise sind

die zugrundeliegenden hämodynamischen und funktionellen Verbesserungen nicht als substanzielles reverse Remodeling echokardiographisch zu detektieren.

#### **5.4 Limitationen der vorliegenden Studie**

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine nicht randomisierte, retrospektive und unizentrische Untersuchung handelt, liegen Einschränkungen bezüglich der Generalisierung der Studienergebnisse vor.

Limitierend für die Aussagekraft dieser Studie ist weiterhin die niedrige Patientenzahl, die sich aufgrund des Ausschlusses von Patienten bei Vorliegen einer mangelhaften Bildqualität oder unvollständig erhobenen Parametern ergab.

Es ist auf Grund der niedrigen Patientenzahl möglich, dass Zusammenhänge, welche bestehen, sich nicht statistisch signifikant zeigten. Aus diesem Grund bedarf es in der Zukunft weiterer Studien mit größeren Fallzahlen.

Auch ist zu beachten, dass die Mehrzahl der in der Studie untersuchten Patienten männlichen Geschlechts war, was eine generelle Limitation vieler Studien darstellt. Weiterhin beachtet werden sollte, dass die Aufnahmen der Echoschleifen, auf denen die Messungen basieren sowie die klinischen Untersuchungen von verschiedenen Ärzten durchgeführt wurden, sodass sich hier eine gewisse Varianz ergeben kann. Dieser Aspekt ist allerdings nicht vermeidbar.

Weiterhin zeigte sich bei der Durchführung der Strainanalysen des LA in jeder Untersuchung als Limitierung die Subjektivität des Untersuchers beim Tracing der endokardialen Grenze. Auch wurde für die Durchführung der LA-Strainanalysen ein LV-Tool genutzt, welches ursprünglich nicht für Strainanalysen des LA konfiguriert wurde.

#### **5.5 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Durchführung des MitraClip bei einem geeigneten Patientenkollektiv mit einer symptomatischen MI eine sichere und effektive Behandlungsmethode darstellt.

Es zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der klinischen Symptomatik der Patienten, sichtbar in einer Reduktion des NYHA-Stadiums sowie einer Verlängerung der Gehstrecke im 6-MWT. Im Gegensatz zu diesen Befunden zeigte sich in der umfangreichen morphologischen und funktionellen echokardiographischen Analyse kein Hinweis auf ein substanzielles reverse Remodeling des LA oder des LV. Möglicherweise sind die den postinterventionellen klinischen und laborchemischen Anpassungen zugrundeliegenden Mechanismen nicht in einer echokardiographisch detektierbaren Veränderungen der LV- und LA-Funktion zu suchen. Alternativ sind die untersuchten Parameter nicht die Zielgrößen, welche eine Veränderung erfahren.

## 6. Literatur

- 1 Herold G, ed. Innere Medizin 2018. Eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold, 2018.
- 2 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart disease: a population based study. *Lancet* 2006; **2006**: 1005–11.
- 3 Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet* 2009; **373**: 1382–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60692-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60692-9).
- 4 Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; **83**: 897–902. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)01064-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)01064-9).
- 5 Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 360–62. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03172-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03172-7).
- 6 Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010; **53**: 417–26. <https://doi.org/10.1007/s00103-010-1050-y>.
- 7 Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin. s.l.: Georg Thieme Verlag KG, 2013.
- 8 Brandt R, Kim W-K, Hamm C, Dill T. Innere Medizin. Erworbene Herzklappenfehler. Stuttgart: Thieme, 2018.
- 9 Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 2003; **24**: 1231–43. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X).
- 10 Alfieri O, Bonis M de. The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation. *J Card Surg* 2010; **25**: 536–41. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2010.01073.x>.
- 11 O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**: 2421–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.019>.
- 12 Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 2013; **7**: 76–90.

- 13 Flesch M. Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- 14 Pinger S. Repetitorium Kardiologie. Für Klinik, Praxis und Facharztprüfung. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2018.
- 15 Christ J, Sagmeister V. Basics Kardiologie, 2019.
- 16 Hartmann F, Stierle U, Probst-Wiemuth B, Stierle N, Westphal R, Wiegand U. Klinikleitfaden Kardiologie. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG, 2017.
- 17 Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; **11**: 307–32.  
<https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq031>.
- 18 Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint A-C, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; **108**: 1713–17.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087599.49332.05>.
- 19 Bakkestrøm R, Banke A, Christensen NL, et al. Hemodynamic Characteristics in Significant Symptomatic and Asymptomatic Primary Mitral Valve Regurgitation at Rest and During Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; **11**: e007171.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007171>.
- 20 Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, et al. Exercise-Stress Echocardiography and Effort Intolerance in Asymptomatic/Minimally Symptomatic Patients With Degenerative Mitral Regurgitation Combined Invasive-Noninvasive Hemodynamic Monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; **11**: e007282.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007282>.
- 21 Garg P, Swift AJ, Zhong L, et al. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol* 2020; **17**: 298–312.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-019-0305-z>.
- 22 Fässler C, Herzog B, Tanner FC, Kaufmann P, Biaggi P. Differentielle Bildgebung bei der Beurteilung der Mitralinsuffizienz. *Cardiovasc Med* 2014; **17**: 101–14.  
<https://doi.org/10.4414/cvm.2014.00234>.
- 23 Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; **14**: 611–44. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105>.
- 24 Zoghbi W, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler

- echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2003; **16**: 777–802. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00335-3](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00335-3).
- 25 Thomas L, Foster E, Schiller NB. Peak mitral inflow velocity predicts mitral regurgitation severity. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; **31**: 174–79. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00454-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00454-3).
- 26 Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008; **97**: 475–512. <https://doi.org/10.1007/s00392-008-0686-1>.
- 27 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; **38**: 2739–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
- 28 Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clin Res Cardiol* 2006; **95**: 620–41. <https://doi.org/10.1007/s00392-006-0458-8>.
- 29 Schriber M, Sendi P, Greutmann M, Bornstein MM. Dental Medicine and Infective Endocarditis: Current guidelines for antibiotic prophylaxis and recommendations for daily clinical practice. *Swiss dental journal* 2021; **131**: 245–51.
- 30 Conradi L, Treede H, Baldus S, Seiffert M, Blankenberg S, Reichenspurner H. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Chirurgische und interventionelle Neuerungen. *Herz* 2011: 677–85.
- 31 Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Berlin: Springer, 2014.
- 32 Funkat A-K, Beckmann A, Lewandowski J, et al. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **60**: 371–82. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326724>.
- 33 Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001; **104**: I8-11.
- 34 Seeburger J, Borger MA, Falk V, et al. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **34**: 760–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.05.015>.
- 35 Mirabel M, Lung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal* 2007; **28**: 1358–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>.
- 36 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; **60**: 727–800. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab389>.
- 37 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. Pocket-Leitlinie: Herzklappenerkrankungen (Version 2021). <https://leitlinien.dgk.org/2022/pocket-leitlinie-herzklappenerkrankungen-version-2021/> (zuletzt abgerufen am 04.08.2023).

- 38 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; **43**: 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
- 39 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**: 252–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011>.
- 40 Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; **67**: 323–25. <https://doi.org/10.1002/ccd.20603>.
- 41 Jilaihawi H, Hussaini A, Kar S. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; **12**: 633–37. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1101009>.
- 42 Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **54**: 686–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.077>.
- 43 Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* 2014; **103**: 85–96. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0614-x>.
- 44 Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren. Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK). *Kardiologe* 2013; **7**: 91–104.
- 45 Sherif MA, Paranskaya L, Yucel S, et al. MitraClip step by step; how to simplify the procedure. *Neth Heart J* 2016; **25**: 125–30. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0930-7>.
- 46 Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left Atrial Size. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **47**: 2357–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.02.048>.
- 47 Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J, et al. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart* 2001; **85**: 272–77. <https://doi.org/10.1136/heart.85.3.272>.
- 48 van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Al-Amri I, et al. Effects of Transcatheter Mitral Valve Repair With MitraClip on Left Ventricular and Atrial Hemodynamic Load and Myocardial Wall Stress. *J Card Fail* 2018; **24**: 137–45. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.12.008>.



- 49 Murray JA, Kennedy JW, Figley MM. Quantitative angiocardiology. II. The normal left atrial volume in man. *Circulation* 1968; **37**: 800–04.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.37.5.800>.
- 50 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; **28**: 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- 51 Sirbu C, Herbots L, Dhooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: A study in normal subjects. *European Journal of Echocardiography* 2006; **7**: 199–208.  
<https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.06.001>.
- 52 Cameli M, Lisi M, Giacomini E, et al. Chronic mitral regurgitation: left atrial deformation analysis by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2011; **28**: 327–34. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2010.01329.x>.
- 53 Sergio Mondillo, Maurizio Galderisi, Donato Mele, Matteo Cameli, Vincenzo Schiano Lomoriello, Valerio Zacà, Piercarlo Ballo, Antonello D'Andrea, Denisa Muraru, Mariangela Losi, Eustachio Agricola, Arcangelo D'Errico, Simona Buralli, Susanna Sciomer, Stefano Nistri, Luigi Badano. Speckle-Tracking Echocardiography.
- 54 Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; **19**: 591–600.  
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jey042>.
- 55 Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1998; **11**: 1013–19. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(98\)70151-8](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(98)70151-8).
- 56 Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; **7**: 975. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-6>.
- 57 Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, et al. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *The Scientific World Journal* 2014; **2014**: 1–15. <https://doi.org/10.1155/2014/451042>.
- 58 Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017; **30**: 59-70.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.09.007>.

- 59 Tsai W-C, Huang Y-Y, Liu Y-W, Shih J-Y, Lin C-C, Tsai L-M. Changes of Left Atrial Phasic Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Untreated Hypertension. *Journal of Medical Ultrasound* 2012; **20**: 220–27. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2012.10.010>.
- 60 Mauri L, Garg P, Massaro JM, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve mitralclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J* 2010; **160**: 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.04.009>.
- 61 Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1395–406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355>.
- 62 Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**: 317–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.030>.
- 63 Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **59**: 130–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.067>.
- 64 Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, et al. One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019; **139**: 37–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031733>.
- 65 Schäfer U, Maisano F, Butter C, et al. Impact of Preprocedural Left Ventricular Ejection Fraction on 1-Year Outcomes After MitraClip Implantation (from the ACCESS-EU Phase I, a Prospective, Multicenter, Nonrandomized Postapproval Study of the MitraClip Therapy in Europe). *Am J Cardiol* 2016; **118**: 873–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.06.036>.
- 66 Baldus S, Schillinger W, Franzen O, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; **14**: 1050–55. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs079>.
- 67 Kalbacher D, Schäfer U, V Bardeleben RS, et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int J Cardiol* 2019; **277**: 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.023>.
- 68 Adamo M, Grasso C, Capodanno D, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: Insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019; **217**: 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.015>.

- 69 Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2307–18.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
- 70 Friedrichs K, Rudolph V. MITRA-FR und COAPT : Warum sind die Ergebnisse so unterschiedlich, und welche Konsequenzen ergeben sich für den Alltag? *Herz* 2019.  
<https://doi.org/10.1007/s00059-019-04844-8>.
- 71 ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 111–17. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
- 72 Adams KF, Mathur VS, Gheorghiu M. B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J* 2003; **145**: S34-46. <https://doi.org/10.1067/mhj.2003.152>.
- 73 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 161–67.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020233>.
- 74 Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2016.  
<https://doi.org/10.3238/PersKardio.2016.10.14.02>.
- 75 Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007; **12**: 23–36.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-007-9002-9>.
- 76 Park S-D, Orban M, Karam N, et al. Sex-Related Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; **14**: 819–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.12.042>.
- 77 Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **66**: 2844–54.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>.
- 78 Tonchev I, Heberman D, Peretz A, et al. Acute kidney injury after MitraClip implantation in patients with severe mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; **97**: E868-E874. <https://doi.org/10.1002/ccd.29250>.
- 79 Maisano F, Franzen O, Baldus S, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**: 1052–61.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>.

- 80 Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, et al. EVEREST II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **143**: S60-3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.047>.
- 81 Ledwoch J, Franke J, Lubos E, et al. Prognostic value of preprocedural 6-min walk test in patients undergoing transcatheter mitral valve repair-insights from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Clin Res Cardiol* 2018; **107**: 241–48. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1177-z>.
- 82 Papadopoulos K, Ikonomidis I, Chrissoheris M, et al. MitraClip and left ventricular reverse remodelling: a strain imaging study. *ESC Heart Failure* 2020; **7**: 1409–18. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12750>.
- 83 Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, et al. Gender-related clinical and echocardiographic outcomes at 30-day and 12-month follow up after MitraClip implantation in the GRASP registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; **85**: 889–97. <https://doi.org/10.1002/ccd.25715>.
- 84 Piros GÁ, Domsik P, Kalapos A, et al. Left atrial ejection force correlates with left atrial strain and volume-based functional properties as assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography (from the MAGYAR-Healthy Study). *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2016; **35**: 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.017>.
- 85 Cameli M, Lisi M, Righini FM, Focardi M, Alfieri O, Mondillo S. Left atrial speckle tracking analysis in patients with mitral insufficiency and history of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; **28**: 1663–70. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-9987-y>.
- 86 Gucuk Ipek E, Singh S, Vilorio E, et al. Impact of the MitraClip Procedure on Left Atrial Strain and Strain Rate. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; **11**: e006553. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006553>.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Therapie der hochgradigen primären MI. ....	23
<b>Abbildung 2:</b> Therapie der hochgradigen sekundären MI.....	24
<b>Abbildung 3:</b> Borg Scale – 6-MWT.....	35
<b>Abbildung 4:</b> Tracing des LA mittels point-and-click Technik post-MitraClip im 4-Kammerblick. ....	37
<b>Abbildung 5:</b> Darstellung der Verformung des LA über den Herzzyklus. ....	38
<b>Abbildung 6:</b> Longitudinale Strain Rate.....	39
<b>Abbildung 7:</b> Graphische Darstellung der Anzahl der implantierten Clips.....	43
<b>Abbildung 8:</b> Grad der Mitralklappeninsuffizienz präinterventionell. ....	43
<b>Abbildung 9:</b> Grad der Mitralklappeninsuffizienz postinterventionell.....	44
<b>Abbildung 10:</b> Graphische Darstellung der präinterventionell erhobenen NYHA-Stadien. ....	45
<b>Abbildung 11:</b> Graphische Darstellung der postinterventionell erhobenen NYHA-Stadien. ....	45
<b>Abbildung 12:</b> Boxplotdiagramm zur Darstellung der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) prä- und postinterventionell. ....	46
<b>Abbildung 13:</b> Boxplot-Diagramm der prä- und postinterventionellen NT-proBNP Werte. ....	47

### 7.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Normwerte für echokardiographische Parameter des LV.....	27
<b>Tabelle 2:</b> Patientenausgangsdaten vor MitraClip.....	41
<b>Tabelle 3:</b> Vorerkrankungen der Patienten.....	42
<b>Tabelle 4:</b> postinterventionelle Komplikationen. ....	47
<b>Tabelle 5:</b> erfasste Komplikationen im 30-Tage Follow-up. ....	48
<b>Tabelle 6:</b> linksventrikuläre Parameter prä- und postinterventionell. ....	48
<b>Tabelle 7:</b> LA-Parameter vor und nach MitraClip in der Gesamtkohorte.....	49
<b>Tabelle 8:</b> LA-Parameter vor und nach MitraClip bei Männern.....	49
<b>Tabelle 9:</b> LA-Parameter vor und nach MitraClip bei Frauen.....	50
<b>Tabelle 10:</b> Errechnete funktionelle LA-Parameter prä- und postinterventionell bei Männern. ....	50
<b>Tabelle 11:</b> Errechnete funktionelle LA-Parameter prä- und postinterventionell bei Frauen. ....	51
<b>Tabelle 12:</b> Globaler longitudinaler Strain des LV und LA. ....	51
<b>Tabelle 13:</b> Strainmessung des linken Vorhofs. ....	52
<b>Tabelle 14:</b> Strain Rate des linken Vorhofs. ....	52

## **8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen**

Es gibt keine Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.