

**2-dimensionales Speckle Tracking bei Patienten mit symptomatischer
Mitralklappeninsuffizienz und MitraClip Prozedur**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Carl Philip Lang
aus Lindlar
2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Christoph Hammerstingl
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.05.2016

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Kardiologie - Pneumologie - Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Mitralklappeninsuffizienz.....	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Definition, Ätiologie und Klassifikation	9
1.1.3 Pathophysiologie und klinische Symptome	11
1.1.4 Prognose.....	11
1.1.5 Diagnostik	12
1.2 Echokardiographie	12
1.2.1 Physikalische Grundlagen und Darstellungsweisen	12
1.2.2 Myokardiale Funktionsanalyse	13
1.2.3 Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz	18
1.3 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	19
1.3.1 Konservative Therapie	19
1.3.2 Chirurgische Therapie.....	19
1.3.3 Entwicklung endovaskulärer Verfahren zur Mitralklappenrekonstruktion ...	21
1.3.4 Datenlage zum MitraClip System.....	26
1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	27
2. Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.2 Studiendesign	29
2.3 Datenerhebung	30
2.3.1 NYHA-Status.....	30
2.3.2 6-Minuten-Gehtest (6MWT).....	30
2.3.3 NT-pro-BNP	31
2.3.4 Logistischer EuroSCORE	31
2.4 Transthorakale Echokardiographie.....	31
2.5 Durchführung der 2-dimensionalen Speckle Tracking Analyse	33

2.6	MitraClip Intervention	35
2.7	Follow-up-Untersuchung	36
2.8	Definition des Erfolgs der Prozedur	36
2.9	Statistik	37
3.	Ergebnisse	38
3.1	Demographische und klinische Baseline Daten der Patienten und unmittelbarer Erfolg der Prozedur.....	38
3.2	Klinisches Outcome 6 Monate nach der Intervention	40
3.3	Vergleich der Baseline-Parameter zwischen Respondern und Non-Respondern.....	42
3.4	Veränderung echokardiographischer Parameter des Gesamtkollektivs	44
3.4.1	Konventionelle echokardiographische Parameter	44
3.4.2	2-D STE Analyse	44
3.5	Vergleich klinischer und echokardiographischer Parameter der Responder und Non-Responder	46
4.	Diskussion	49
4.1	Klinisches Outcome und Patientenselektion im Kontext anderer Studien ...	49
4.2	Analyse der 2-D STE Ergebnisse	51
4.3	Methodik der 2-D STE	53
4.4	Limitationen der Studie	54
5.	Zusammenfassung	56
6.	Abbildungsverzeichnis	58
7.	Tabellenverzeichnis	59
8.	Literaturverzeichnis	60
9.	Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

2CV	2-Chamber-View (2-Kammerblick)
2-D	2-Dimensional
3CV	3-Chamber-View (3-Kammerblick)
3-D	3-Dimensional
4CV	4-Chamber-View (4-Kammerblick)
6MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
A-Welle	Spätdiastolische Mitralflussgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AHT	Arterielle Hypertonie
A-Mode	Amplification-Mode
ASE	American Society of Echocardiography (Amerikanische Gesellschaft für Echokardiographie)
BL	Baseline
B-Mode	Brightness-Mode
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (koronararterieller Bypass)
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CVRF	Cardiovascular Risk Factors (Kardiovaskuläre Risikofaktoren)
CWD	Continuous-Wave Doppler
E-Welle	Frühdiaastolische Mitralflussgeschwindigkeit
EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective Regurgitation Orifice Area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-edge REpair STudy
FU	Follow-up

GCS	Globaler zirkumferentieller Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipoproteinämie
IVSDd	Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof (Atrium)
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVVd	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVVs	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
M-Mode	Motion-Mode
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
sPAP	Systolic Pulmonary Artery Pressure (Systolischer pulmonalarterieller Druck)
PCWP	Pulmonalkapillärer Wedge Druck
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
ROI	Region of Interest
RV	Rechter Ventrikel
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler-Bildgebung)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Herzklappenerkrankungen stellen ein bedeutendes öffentliches Gesundheitsproblem dar. Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) in ihren unterschiedlichen Manifestationen ist der häufigste Herzklappenfehler in den westlichen Industriestaaten (Bonis et al., 2011) und das insgesamt meist diagnostizierte Klappenvitium (Nkomo et al., 2006). In Europa ist die MI außerdem die Herzklappenerkrankung, die nach der Aortenklappenstenose am zweithäufigsten einer chirurgischen Intervention bedarf (Vahanian et al., 2012). Während früher Herzklappenerkrankungen typischerweise rheumatischen Ursprungs waren, stehen in den Industrienationen heute die degenerativen Erkrankungen der Herzklappen zahlenmäßig an erster Stelle: Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der MI signifikant an. In der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen sind 2,4 % von einer MI betroffen, im Alter von 75 Jahren und älter sind es bereits 7,1 % (Nkomo et al., 2006). Die hohe Prävalenz dieser Erkrankung bei älteren Menschen und deren oft schlechter Allgemeinzustand und begleitende Komorbiditäten, stellen eine große Herausforderung für die Versorgung dieser Patienten dar.

1.1.2 Definition, Ätiologie und Klassifikation

Die MI ist definiert als systolischer, retrograder Fluss vom linken Ventrikel (LV) in den linken Vorhof (LA) (Enriquez-Sarano et al., 2009). Je nach zu Grunde liegendem Pathomechanismus, teilt man die MI in eine primäre und in eine sekundäre Form ein.

Primäre (degenerative, organische) Mitralklappeninsuffizienz

Eine primäre MI entsteht durch direkte Schädigung von einer oder mehreren Komponenten des Mitralklappenapparates (Vahanian et al., 2012). Meist sind es degenerative Veränderungen der Mitralklappe, die zu einem schädlichen Umbau („Remodeling“) des Herzklappengewebes und damit zu einem unvollständigen Klappenschluss führen (David et al., 1993; Grande-Allen et al., 2003). Häufig kommt es zu einem Durchschla-

gen eines oder beider Klappensegel während der Systole (Mitralklappenprolaps, „Morbus Barlow“) (Levine et al., 1987). Eine primäre MI kann auch durch Ruptur eines Papillarmuskels oder einer Chorda tendinea („Flail leaflet“) in Folge eines Myokardinfarkts, einer Endokarditis oder eines Traumas entstehen (Vahanian et al., 2012).

Sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz

Die sekundäre MI, auch funktionelle MI, entsteht durch Veränderungen der Geometrie des Mitralklappenapparats in Folge pathologischer Umbauprozesse des LV, während die Mitralklappensegel und die Chordae tendineae nicht direkt geschädigt werden (Nickenig et al., 2013). Wesentliche Ursachen dafür sind die Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokarditis und Kardiomyopathien, die zu einer Vergrößerung des LV und ventrikulärem Remodeling führen können. Die Schädigung des LV kann zu einer Dislokation der Papillarmuskeln und einer Dilatation des Mitralanulus führen und damit einen insuffizienten Schluss der Mitralklappe verursachen (Ciarka und van de Veire, 2011; Vahanian et al., 2012).

Die durch eine Myokardischämie verursachte MI ist häufig funktionell und chronisch (Enriquez-Sarano et al., 2009). In Folge des ischämisch bedingten LV Remodelings kommt es häufig zu einer Dislokation der Papillarmuskeln (Yiu et al., 2000). Da die Chordae tendineae nicht dehnbar sind, kann dies zu einem veränderten Zug auf die Mitralklappensegel und somit zu einem insuffizienten Klappenschluss führen (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Trotz der Tatsache, dass die sekundäre MI an Häufigkeit stetig zunimmt, sind paradoxerweise 60-70 % aller Fälle der chirurgisch behandelten MI in westlichen Industriestaaten degenerativen Ursprungs, und nur etwa 20 % funktionell bedingt (Enriquez-Sarano et al., 1999; Monin et al., 2005; Olson et al., 1987). Der Anteil der Fälle ischämischer MI, die einer (chirurgischen) Therapie bedürften, aber nicht chirurgisch therapiert werden wird mit bis zu 80 % beschrieben (Bursi et al., 2006).

1.1.3 Pathophysiologie und klinische Symptome

Eine leichtgradige MI, die echokardiographisch erkannt werden kann, kommt bei etwa 80 % aller gesunden Individuen vor, führt aber nur selten zu klinischen Symptomen (Otto und Verrier, 2011).

Eine schwere, **akute MI** dagegen führt zu einer plötzlichen Volumenbelastung des LA. Durch die erhöhte Vorlast steigt auch das LV Volumen, das bis zu einem bestimmten Füllungsdruck durch eine Erhöhung des Schlagvolumens kompensiert werden kann („Frank-Starling-Mechanismus“). Bei weiter steigender Vorlast entwickelt sich eine ventrikuläre Dysfunktion: Die LV Ejektionsfraktion (EF) nimmt ab, der Druck im LV und im LA nimmt weiter zu und setzt sich in die Lungengefäße fort. Dies begünstigt die Entstehung von Lungenödemem und kann längerfristig auch zu pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) führen (DePace et al., 1985).

Eine **chronische MI** kann oft zunächst kompensiert werden, so dass die Patienten auch bei moderater und schwerer MI lange Zeit asymptomatisch bleiben, oder nur geringe Beschwerden haben. Durch die Vergrößerung des LA und die Abnahme der Wandstärke steigt allerdings das Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern (VF) (DePace et al., 1985). Eine lange Zeit bestehende kompensierte MI kann durch anhaltende bzw. sich verschlechternde ventrikuläre Dysfunktion dekompensieren. Bei chronisch erhöhtem Volumen lässt die Kontraktionskraft des Myokards nach und das Schlagvolumen nimmt ab. Dadurch steigt das endsystolische Volumen und führt zu zunehmender Druckbelastung, die sich in die Lungenstrombahn fortsetzt. Durch den erhöhten Druck in den Pulmonalgefäßen mit Bildung von Lungenödemem und durch die reduzierte kardiale Auswurfleistung entstehen Symptome der Herzinsuffizienz (HI). Die Leitsymptome sind Leistungsminderung, (Belastungs-) Dyspnoe, Palpitationen und nächtliche Hustenanfälle (O'Rourke und Crawford, 1984).

1.1.4 Prognose

Die jährliche Mortalitätsrate von symptomatischen Patienten mit schwerer MI, die nicht operiert werden, liegt bei 12 %. Kardiale Ereignisse kommen jährlich bei 10-12 % der rein medikamentös behandelten Patienten mit schwerer MI vor; die häufigsten sind HI

und VF. Der Anteil der Patienten, die innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose einer schweren MI operiert werden müssen oder versterben, liegt bei 90 % (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Hohes Alter, VF, besonderer Schweregrad der MI, PAH, Dilatation des LA, erhöhter LV endsystolischer Durchmesser (LVESD) und eine geringe EF sind Faktoren für eine schlechte Prognose der MI (Enriquez-Sarano et al., 2009).

1.1.5 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung der Patienten kann auskultatorisch durch ein bandförmiges Systolikum mit punctum maximum über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla und das Vorhandensein eines dritten Herztons Hinweise auf eine MI liefern. Insbesondere bei einer akuten MI können diese Zeichen aber fehlen oder abgeschwächt sein und so die Diagnose erschweren (Vahanian et al., 2012). Bei einem Verdacht auf eine MI sollte deshalb zeitnah eine echokardiographische Untersuchung erfolgen.

1.2 Echokardiographie

1.2.1 Physikalische Grundlagen und Darstellungsweisen

Die Echokardiographie ist ein nichtinvasives Verfahren, um die Struktur, Größe und Funktion des Herzens zu beurteilen. Die dafür notwendigen Ultraschallwellen entstehen durch piezoelektrische Kristalle, die in einem elektrischen Feld oszillieren und dadurch hochfrequente Ultraschallwellen erzeugen. Abhängig von der Struktur, auf welche die Ultraschallwellen treffen, werden sie mehr oder weniger stark reflektiert. Dieses Echo wird vom Empfänger des Schallkopfes registriert und in elektrische Signale übersetzt, die an einem Display sichtbar gemacht und modifiziert werden, um daraus ein Bild zu erzeugen. Hierfür gibt es verschiedene Darstellungsweisen.

M-Mode

Der M-Mode („Motion-Mode“) ermöglicht eine kontinuierliche Darstellung der myokardialen Bewegungsmuster. Die Bewegungen werden als Funktion der Zeit aufgezeichnet und dargestellt, daher wird der M-Mode auch als „Time-motion-mode“ bezeichnet (Lalani und Lee, 1976). Dieses Verfahren wird insbesondere in Verbindung mit der 2-dimensionalen (2-D) Echokardiographie zur Ausmessung des Herzens verwendet.

2-dimensionale Echokardiographie

Bei der 2-D Echokardiographie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren und eine Weiterentwicklung der M-Mode. Durch viele Einzelstrahlen wird ein 2-D Graustufenbild erzeugt und als bewegtes Bild im Echtzeitmodus dargestellt. Damit lässt sich die Größe des Herzens und der Herzbinnenräume, die globale Pumpfunktion, die Herzklappen und mögliche Vitien beurteilen. Dieses Verfahren wird routinemäßig für die Diagnose von Herzklappenerkrankungen angewandt. Eine genaue (regionale) Analyse der myokardialen Kontraktilität leistet diese Methode dagegen nicht.

1.2.2 Myokardiale Funktionsanalyse

1.2.2.1 Gewebedoppler

Die Gewebedoppler-Untersuchung („Tissue-Doppler Imaging“, TDI) war die erste nicht-invasive Methode, um Kenntnisse über die systolische und diastolische Funktion des Myokards, Ischämiegebiete, myokardiale Mechanismen und andere pathophysiologische Prozesse des Herzens zu gewinnen (Blessberger und Binder, 2010). Die Methode basiert auf dem von Christian Andreas Doppler (1803-1853) beschriebenen Doppler-Effekt, indem die Gewebegeschwindigkeit durch das reflektierte Echo der Ultraschallwellen bestimmt wird. Es gibt verschiedene Gewebedoppler Verfahren:

Beim **gepulsten Gewebedoppler** („Pulsed-wave Doppler“, PWD), werden im Ultraschallkopf von einem Piezokristall Schallwellen in bestimmter Frequenz ausgesandt und das reflektierte Echo vom gleichen Kristall empfangen. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine hohe zeitliche, aber geringe räumliche Auflösung aus. Es eignet sich, um

einzelne myokardiale Areale zu beobachten, aber nicht zur gleichzeitigen Analyse mehrerer Myokardsegmente.

Der **Continuous Wave Doppler** (CWD) arbeitet mit zwei Piezokristallen, indem von einem Sender kontinuierlich Ultraschallwellen generiert und von einem separaten Empfänger simultan empfangen werden. Der CWD eignet sich gut, um hohe Geschwindigkeiten zu messen; eine Tiefenauflösung ist dagegen nicht möglich.

Beim **farbkodierten Gewebedoppler** werden die Gewebegeschwindigkeiten in einem 2-D Bild farblich dargestellt. Dieses Verfahren bietet gegenüber dem PWD eine bessere räumliche, aber eine schlechtere zeitliche Auflösung. Durch die Darstellung des farbkodierten Gewebedopplers in der M-Mode kann aber eine ähnlich gute zeitliche Auflösung wie mit dem gepulsten Gewebedoppler erreicht werden. Der farbkodierte Gewebedoppler eignet sich durch die gute räumliche Auflösung zur gleichzeitigen Messung von Gewebegeschwindigkeiten mehrerer Myokardsegmente (Maclaren et al., 2006).

Das Doppler-Verfahren hat bedeutende **Nachteile**: Das Messergebnis ist stark abhängig vom Schallwinkel (Geyer et al., 2010) und die Methode zeichnet sich durch eine erhebliche Intra- und Interobservervariabilität aus (Castro et al., 2000). Ein Verfahren, bei dem diese Nachteile keine, oder nur eine geringe Bedeutung haben, ist die Strain und Strain Rate Analyse (Pavlopoulos und Nihoyannopoulos, 2008).

1.2.2.2 Strain und Strain Rate

Strain

Die Deformation eines Objekts, bezogen auf dessen ursprüngliche Länge bezeichnet man als Strain (ϵ). Für die Berechnung des Strains gilt:

$$\epsilon = \frac{L - L_o}{L_o}$$

L_o beschreibt die Ausgangslänge und L die Länge des Objekts nach der Deformation.

Für das Myokard entspricht dies der Verkürzung oder Dehnung des Gewebes (Geyer et al., 2010). Am schlagenden Herzen wird die enddiastolische Länge als Referenzlänge

festgelegt, da sie einfacher zu bestimmen ist, als die endsystolische Länge (Pavlopoulos und Nihoyannopoulos, 2008). Strain ist eine dimensionslose Größe und wird in der myokardialen Deformationsanalyse als Bruchwert oder als prozentuale Veränderung angegeben (Abraham et al., 2007).

Strain Rate

Die Veränderung des Strains pro Zeitintervall bezeichnet man als Strain Rate (Blessberger und Binder, 2010) und wird in der Maßeinheit s^{-1} angegeben. Während der Systole verkürzen sich die Myokardfasern in longitudinaler und zirkumferentieller Richtung und verdicken in radialer Richtung. Positive Strainwerte bedeuten definitionsgemäß eine Verlängerung der Fasern und negative Werte eine Faserverkürzung (Geyer et al., 2010).

Die Richtungen der Deformation des Herzens werden angegeben in Bezug auf das Ultraschall-Koordinatensystem (Abbildung 1).

- 1.) Longitudinale Deformation: Von der Herzbasis zum Apex
- 2.) Radiale Deformation: Senkrecht zum Epikard und zur longitudinalen Achse
- 3.) Zirkumferentielle Deformation: Senkrecht zur radialen und longitudinalen Achse (Pavlopoulos und Nihoyannopoulos, 2008)

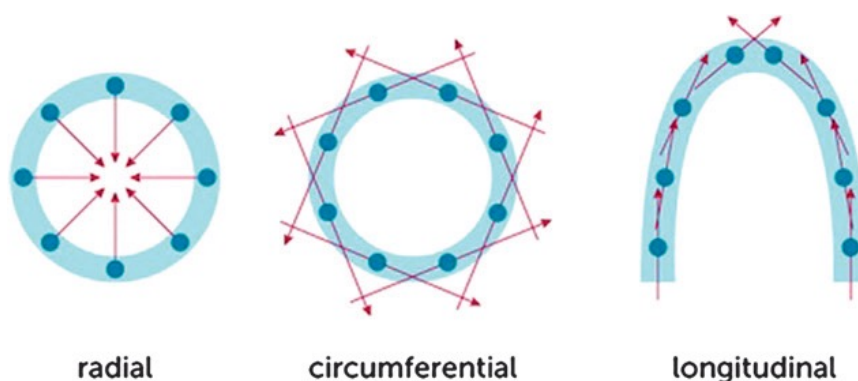


Abb. 1: Verschiedene Formen des linksventrikulären myokardialen Strains; Blassberger, 2005

Zusätzlich gibt es noch 6 Scher-Strains, die parallel zur Oberfläche wirken und die Verschiebung der planen Ebenen des Myokards gegeneinander beschreiben (Geyer et al., 2010; Marwick et al., 2009; Pavlopoulos und Nihoyannopoulos, 2008). Während des Herzzyklus verändern sich Strain und Strain Rate. Zur Beschreibung der systolischen Myokardfunktion eignet sich der systolische Spitzenstrain („Peak Systolic Strain“) und die „Peak Systolic Strain Rate“ am besten (Sutherland et al., 2004). Referenzwerte für Strain und Strain Rate existieren bereits für den LV und den LA (Hurlburt et al., 2007).

1.2.2.3 2-dimensionales Speckle Tracking und Anwendungsgebiete

Die Bestimmung von Strain und Strain Rate durch die Speckle Tracking Analyse wurde 2004 als neues Verfahren eingeführt, um die myokardiale Funktion zu quantifizieren (Edvardsen et al., 2002; Leitman et al., 2004; Reisner et al., 2004). Das Speckle Tracking wird als Offline-Analyse digital aufgezeichneter und Elektrokardiogramm (EKG) getriggelter Herzzyklen im 2-D Graustufenbild durchgeführt (Blessberger und Binder, 2010). Das Grundprinzip des Speckle Tracking ist die Bewegungsanalyse durch die Verfolgung („Tracking“) von natürlichen akustischen Reflexionen und Interferenzmustern innerhalb einzelner Ultraschallfenster (Abbildung 2). Diese konstanten Muster („Speckles“) im Myokard erscheinen durch die reflektierten Ultraschallwellen. Der vom Benutzer gewählte Bereich („Region of Interest“: ROI) enthält viele einzelne solcher Speckles, die in Gruppen zusammen gefasst als „Kernel“ bezeichnet werden und eine Art Fingerabdruck darstellen. Diese Muster werden von einer Software als typische Marker der einzelnen myokardialen Regionen erkannt. Die Bildverarbeitungs-Software verfolgt dann den vom Benutzer gewählten Bereich (ROI) fortlaufend von Bild zu Bild (Geyer et al., 2010).

Die von der Software erkannte räumliche Bewegung dieser Speckles während des Herzzyklus erlaubt eine direkte Berechnung des Strains. Die Gewebegeschwindigkeit wird durch die Veränderung der Position der Speckles zwischen den einzelnen Bildern des Herzzyklus berechnet. Aus der Gewebegeschwindigkeit kann so die Strain Rate berechnet werden. Damit die Strain Analyse des LV korrekt durchgeführt wird, ist die genaue Markierung der endokardialen und epikardialen Grenzen wichtig (Blessberger und Binder, 2010).

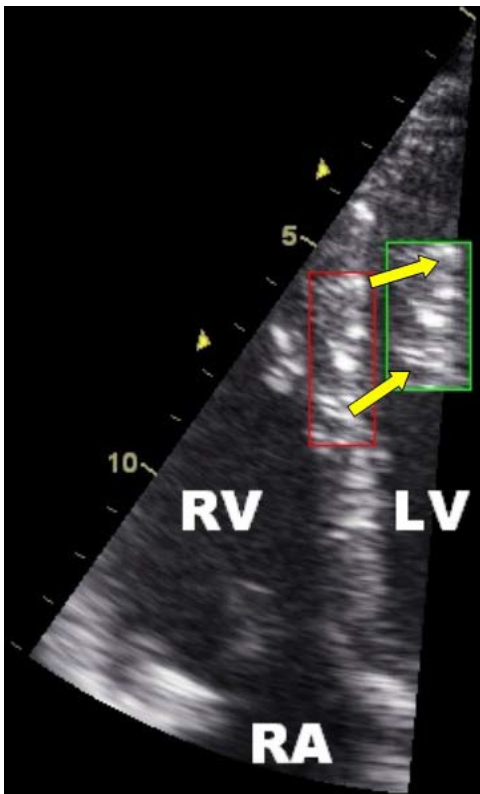


Abb. 2: Typisches Speckle Muster innerhalb des Myokards der septalen Wand. Der Erkennungsalgorithmus der Software folgt diesem einzigartigen Muster während des Herzzyklus. Das rote Quadrat markiert die Startposition und das grüne Quadrat die end-systolische Position des Speckle Musters. Deutlich zu erkennen ist die Veränderung der Distanz zwischen den einzelnen Speckles durch die Deformation (longitudinale Verkürzung und radiale Verdickung des Quadrats). Teske 2007; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; RA: rechter Vorhof

Das 2-D Speckle Tracking hat sich als zuverlässiges und reproduzierbares Verfahren erwiesen. Die Intra- und Interobservervariabilität sind gering (Belghitia et al., 2008) und die Ergebnisse sind im Vergleich zur Gewebedoppler Diagnostik unabhängig vom Schallwinkel und erlauben zusätzlich eine direkte Bestimmung des radialen und zirkumferentiellen Strains (Marwick, 2006).

Im Unterschied zu konventionellen echokardiographischen Parametern eignet sich die Speckle Tracking Echokardiographie (STE) auch dazu, eine ventrikuläre Dysfunktion bereits in einem frühen Stadium zu erkennen (Edwardsen et al., 2006). Vielversprechende Ergebnisse aus klinischen Studien haben zu einer wachsenden Anzahl an Publikationen und einer Erforschung des Verfahrens für verschiedene klinische Anwendungsgebiete geführt. Dazu gehören u.a. die Diagnostik der KHK, Herzklappenerkrankungen, die

LV Hypertrophie (LVH), die dilatative Kardiomyopathie und auch systemische Erkrankungen die das Herz betreffen, z.B. der Diabetes mellitus Typ 2 (Blessberger und Binder, 2010).

1.2.3 Echokardiographische Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Um den Schweregrad der MI zu bestimmen, gibt es verschiedene qualitative und (semi-) quantitative echokardiographische Kriterien. Da sich die Therapie der MI nach dem Schweregrad richtet, ist es besonders wichtig, das Ausmaß der MI genau zu bestimmen (Grayburn, 2008). Dabei sind insbesondere einige quantitative Kriterien von Bedeutung:

Regurgitationsvolumen

Das Regurgitationsvolumen ist die Menge des während einer Herzaktion über die undichte Mitralklappe zurück strömenden Blutes. Die Bestimmung erfolgt mit dem Farb-Doppler. Die Regurgitationsfraktion ist der Quotient aus Regurgitationsvolumen und Schlagvolumen.

Vena Contracta

Als Vena Contracta bezeichnet man die schmalste Stelle des Regurgitationsjets. Sie ist typischerweise an der Regurgitationsöffnung oder direkt unterhalb davon lokalisiert (Baumgartner et al., 1991). Die Bestimmung der Vena Contracta ist ein relativ genaues Verfahren, um den Schweregrad der MI zu beurteilen (Hall et al., 1997). Ein Nachteil ist, dass es noch keine Möglichkeit gibt, multiple Jets zu beurteilen, die nach operativer Korrektur der Mitralklappe nach der Alfieri Methode oder nach interventioneller Korrektur auftreten (s. Kapitel Therapie) (Grayburn, 2008).

PISA und EROA

Die PISA („Proximal Isovelocity Surface Area“) Methode basiert auf dem hämodynamischen Prinzip, dass Blut ein konzentrisches, halbkugelförmiges Flussprofil aufweist, wenn es sich bei steigender Geschwindigkeit einer kreisförmigen Öffnung nähert

(Bargiggia et al., 1991). Dieser Radius wird im Farbdoppler gemessen. Die EROA („Effective Regurgitation Orifice Area“) wird dann nach folgender Formel bestimmt:

$$EROA = \frac{2 \times \pi \times (r_{PISA})^2 \times V_{PISA}}{V_{max}}$$

V_{max} : Spitzengeschwindigkeit des Regurgitationsjets; V_{PISA} : Aliasinggeschwindigkeit des PISA-Jets; r_{PISA} : PISA-Radius

Ein Nachteil dieser Methode ist die Ungenauigkeit bei exzentrischen Jets und die umständliche Durchführung (Grayburn, 2008).

1.3 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

1.3.1 Konservative Therapie

Die medikamentöse Therapie ist insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und bei Kontraindikationen für eine chirurgische Therapie von Bedeutung. Patienten mit symptomatischer MI und/oder LV Dysfunktion können von Nachlast senkenden Medikamenten wie Nitraten und Diuretika profitieren. Bei hypotensiver MI wird die Gabe von positiv inotropen Substanzen empfohlen. Vasodilatoren, wie Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Hemmer, sind bei MI generell nicht indiziert, abhängig von der Symptomatik und bestehender Begleiterkrankung können aber einzelne Patienten davon profitieren (Vahanian et al., 2012). Bei zusätzlich auftretendem VF sollte eine Antikoagulation erfolgen. Beta-Blocker, Calcium-Kanal Antagonisten, Aldosteronantagonisten und Digitalis können zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden (Bonow et al., 2006).

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die Mitralklappe kann entweder durch eine künstliche oder biologische Klappe ersetzt oder operativ rekonstruiert werden (Vahanian et al., 2012). Die Rekonstruktion wird in der Regel bevorzugt, da sie im Vergleich zum Mitralklappenersatz mit einer geringeren perioperativen Mortalität, besserer postoperativer LV Funktion und einer geringeren Langzeitmorbidity einhergeht (Lee et al., 1997). Trotz erwiesener guter Ergebnisse wird

die Indikation zur chirurgischen Therapie in Anbetracht des Risiko-Nutzen Verhältnisses des Eingriffs insbesondere bei Patienten mit sekundärer MI oft sehr zurückhaltend gestellt. Herzchirurgische Verfahren sind für den Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen und einer längeren postoperativen Genesungszeit verbunden (Ussia et al., 2012). Die Therapie-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie („European Society of Cardiology“, ESC) orientieren sich an der Ätiologie der MI:

Therapie der primären MI

Die akute primäre MI muss dringend chirurgisch behandelt werden. Da der Mitralklappenapparat meist durch Abriss eines Papillarmuskels geschädigt ist, wird in den meisten Fällen ein Klappenersatz durchgeführt (Russo et al., 2008). Symptomatische Patienten mit chronischer MI und ohne Kontraindikationen sollten ebenfalls chirurgisch behandelt werden, wenn möglich durch operative Korrektur (Vahanian et al., 2012). Die Therapie asymptomatischer Patienten wird kontrovers diskutiert, da hierzu randomisierte Studien über ein verbessertes Outcome nach einer Operation fehlen (Vahanian et al., 2012). Eine Behandlung von asymptomatischen Vitien sollte erwogen werden, wenn eine Rekonstruktion der Mitralklappe durchführbar ist und eine schwere MI vorliegt. Patienten mit schwerer MI und ohne dringende Indikation für eine Operation sollten in regelmäßigen Abständen untersucht werden (Rosenhek et al., 2006).

Therapie der sekundären MI

Für die Therapie der sekundären MI gibt es nur sehr wenige evidenzbasierte Daten. Da bei diesen Patienten die MI nicht durch eine direkte Läsion der Mitralklappe, sondern Folge eines ischämischen Prozesses und ventrikulären Remodelings ist, wird die Indikation zur isolierten operativen Korrektur der Mitralklappe zurückhaltend gestellt (Tabelle 1) (Bonow et al., 2008; Vahanian et al., 2012).

Tab. 1: Guidelines zur Therapie der chronisch sekundären Mitralsuffizienz; ESC: European Society of Cardiology; EACTS: European Association for Cardiothoracic Surgery; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CABG: Koronararterieller Bypass; Empfehlungsgrad I: Wird empfohlen/ist indiziert; IIa: Sollte erwogen werden; IIb: Kann erwogen werden; Evidenzklasse C: Konsens der Expertenmeinungen und/oder kleinerer Studien, retrospektiver Studien und Register; Vahanian, 2012

Indikationen zur operativen Mitralklappenkorrektur bei chronisch sekundärer MI aus ESC/EACTS Guidelines		
	Empfehlungsgrad	Evidenzklasse
Eingriff ist indiziert für Patienten mit schwerer MI, EF > 30 % bei koronararterieller Bypass Operation (CABG)	I	C
Eingriff sollte in Betracht gezogen werden, bei Patienten mit moderater MI bei CABG Operation	IIa	C
Eingriff sollte in Betracht gezogen werden bei symptomatischen Patienten mit schwerer MI, EF < 30 %, Möglichkeit zur Revaskularisation und erwiesener Durchführbarkeit	IIa	C
Eingriff sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit schwerer MI, EF > 30 %, die trotz optimaler Medikamententherapie (einschließlich kardialer Resynchronisationstherapie) symptomatisch bleiben, bei geringer Komorbidität, wenn keine Indikation zur Revaskularisation besteht	IIb	C

Häufig ist bei Patienten mit ischämisch bedingter MI eine Bypass-Operation indiziert. Bei der Operation sollte eine schwere MI gleichzeitig korrigiert werden. Auch bei Patienten mit moderater MI, die sich einer Bypass-Operation unterziehen, wird eine Korrektur der MI empfohlen. Fraglich ist die Indikation für eine Korrektur der MI bei Patienten mit schwerer sekundärer MI und hochgradig reduzierter LV Funktion, wenn keine gleichzeitige Indikation zur Revaskularisation besteht. Ähnlich verhält es sich bei einer nicht-ischämischen, dilatativen Kardiomyopathie (Vahanian et al., 2012).

1.3.3 Entwicklung endovaskulärer Verfahren zur Mitralklappenrekonstruktion

Im Jahr 1991 erfolgte die Erstbeschreibung eines neuen chirurgischen Verfahrens zur operativen Korrektur der Mitralklappe durch den italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri. Bei dieser Technik werden die beiden Mitralklappensegel durch eine Naht zu-

sammen gefügt und damit eine Mitralklappe mit zwei Öffnungen geschaffen („Double-Orifice-Valve“) (Abbildung 3) (Alfieri et al., 2001). Der Grad der MI kann mit diesem Verfahren signifikant reduziert werden. Obwohl durch das Zusammennähen der Klappen-segel deren Beweglichkeit abnimmt, entsteht in der Regel keine signifikante Mitralklap-penstenose (Privitera et al., 2002).

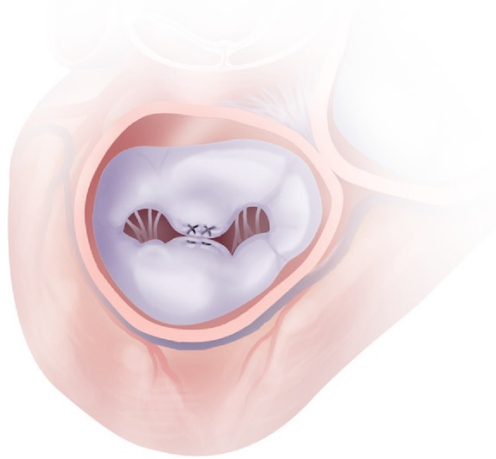


Abb. 3: „Double-Orifice-Mitralklappe“

Operation der Mitralklappe nach der Alfieri Methode, Blick auf die Mitralklappe aus dem linken Vorhof. Die mittleren Anteile des vorderen und hinteren Mitralklappensegels sind zusammen genäht; Feldman 2009

1.3.3.1 Das MitraClip System

Der klinische Erfolg und die Einfachheit der Technik von Alfieri führten zur Entwicklung einer kathetergesteuerten, endovaskulären Technik, bei der durch einen Clip statt durch eine Naht eine „Double-Orifice“ Mitralklappe geschaffen wird. 2003 wurde der erfolgreiche Einsatz des Clips Systems erstmalig im Tierversuch an Schweinemodellen beschrieben (St. Goar 2003). Zwei Jahre später wurde über die ersten Ergebnisse dieser Technik am Menschen berichtet (Feldman et al., 2005). Im März 2008 erhielt das MitraClip System (Firma Abbott Vascular, USA) die CE Zertifizierung für die klinische Anwendung in Europa, als neues Verfahren zur minimalinvasiven Reparatur der Mitralklappe (Rogers und Franzen, 2011). Dieses Verfahren wurde für die Behandlung inoperabler Patienten entwickelt und ist das derzeit einzige für den breiten klinischen Einsatz zugelassene interventionelle System (Hammerstingl et al., 2013). Der Vorteil gegenüber

chirurgischen Verfahren ist der Verzicht auf einen kardiopulmonalen Bypass und eine längere Phase des Herzstillstands; der Eingriff wird am schlagenden Herzen durchgeführt. Weitere Vorteile sind eine verkürzte postoperative Liegezeit und die Vermeidung der Sternotomie (Ussia et al., 2012).

Das 3-axiale MitraClip Kathetersystem (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA) besteht aus mehreren Komponenten (Abbildung 4):

- einem steuerbarer Führungskatheter („Steerable Guide Catheter“)
- einem Einführungskatheter („Delivery Catheter“) und einer Führungsschleuse („Steerable Sleeve“)
- der MitraClip Einheit („MitraClip Device“)
- ein Gestell zur Stabilisierung des Systems („Stabilizer“)
- zwei Katheter Steuereinheiten („Guide Handle“, „Delivery Catheter Handle“)

Der MitraClip ist an der Spitze des Einführungskatheters vormontiert. Vom Steuergerät aus lässt sich der Clip öffnen, schließen und vom Kathetersystem lösen (Tamburino et al., 2010).

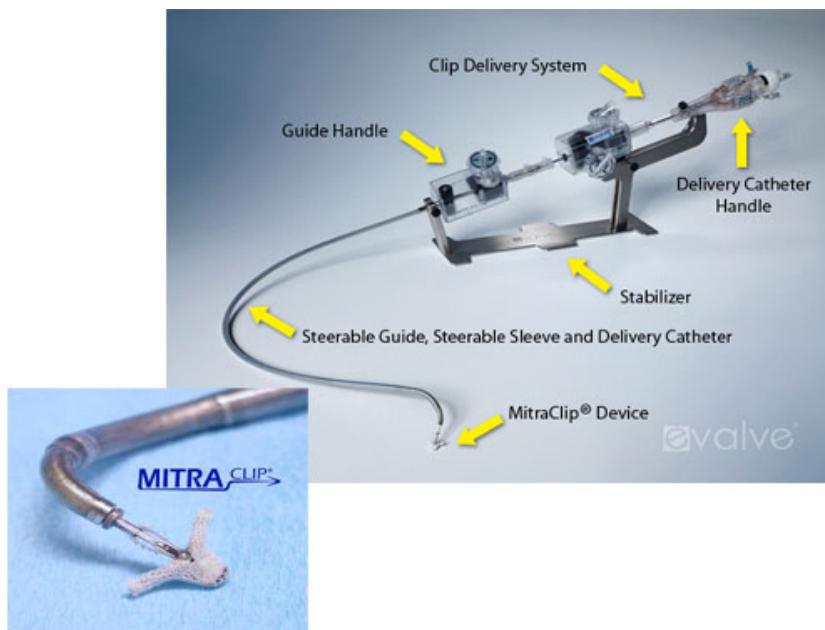


Abb. 4: Das MitraClip System (Hong Kong Medical Association, 2014)

Der MitraClip selbst hat eine Weite von etwa 4 Millimetern und besteht aus einer mit Polyester beschichteten Kobalt-Chrom-Legierung (Alegria-Barrero et al., 2012; Feldman et al., 2005). Er besitzt zwei innen liegende, U-förmige Gripper, die ein leichteres Ausrichten und Stabilisieren der Klappensegel ermöglichen und zwei Arme, die außen liegen und sich über das Steuergerät öffnen und schließen lassen (Abbildung 5). Die Klappensegel lassen sich damit fest zwischen den außen liegenden Armen und den innen liegenden Grippern fixieren (Feldman et al., 2005).

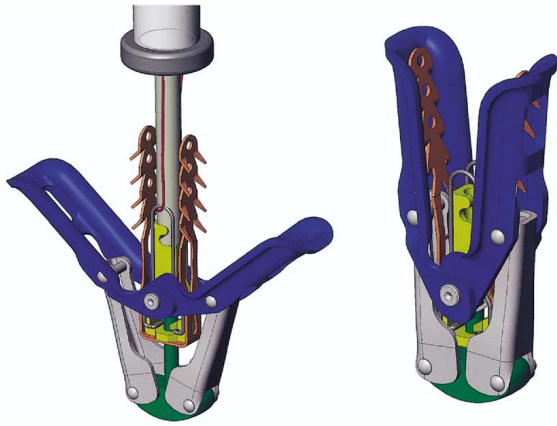


Abb. 5: Schematische Darstellung der MitraClip-Komponenten:

Innen liegen die beiden U-förmigen Gripper, die beim Schließen der Clip-Arme die Klappensegel stabilisieren. Im geschlossenen Zustand sind die beiden Klappensegel fest zwischen Grippern und Clip-Armen fixiert; Feldman, 2005

1.3.3.2 Patientenauswahl

Die ESC empfiehlt die interventionelle, kathetergesteuerte Reparatur unter bestimmten Voraussetzungen als Möglichkeit für Patienten mit symptomatischer, schwerer MI (Tabelle 2). So muss die Mitralklappe bestimmte echokardiographisch nachweisbare anatomische Voraussetzungen erfüllen, die prospektive Lebenserwartung sollte mehr als ein Jahr betragen und der Zustand sollte von einem multidisziplinären Team von Herzchirurgen und Kardiologen („Heart-Team“) als inoperabel oder hochrisikoreich für eine chirurgische Behandlung eingeschätzt worden sein (Vahanian et al., 2012).

Tab. 2: Haupt Ein- und Ausschlusskriterien für eine MitraClip Prozedur, Feldman 2009; MI: Mitralklappeninsuffizienz; EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVIDs: Linksventrikulärer innerer endsystolischer Durchmesser; mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck

Haupt Ein- und Ausschlusskriterien für eine MitraClip Intervention	
Einschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Indikationsstellung für eine Mitralklappenrekonstruktion oder einen Mitralklappenersatz • Moderate bis schwere chronische, symptomatische MI mit EF > 25 % und LVIDs ≤ 55mm <p style="margin-left: 40px;">Moderate bis schwere chronische, asymptomatische MI, wenn eines oder mehrere der nachfolgenden Kriterien zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu aufgetretenes Vorhofflimmern • sPAP > 50 mm Hg in Ruhe oder sPAP > 60 mm Hg unter Belastung • EF > 25 % ≤ 60 % • LVIDs ≥ 40 ≤ 55 mm 	
Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt • Chirurgische oder interventionelle Eingriffe innerhalb der letzten 30 Tage • Mitralklappenöffnungsfläche < 4 cm² • Niereninsuffizienz, Endokarditis, rheumatische Herzerkrankungen 	

1.3.4 Datenlage zum MitraClip System

Heute wird die Therapie der MI mit dem MitraClip System an ungefähr 50 europäischen Zentren praktiziert, mit steigender Anzahl an Eingriffen (Alegria-Barrero et al., 2012). Dies liegt vor allem am wachsenden Anteil älterer Menschen mit schweren Begleiterkrankungen, für die eine Operation zu risikoreich wäre. Mirabel et al. berichteten 2007, dass für ein Kollektiv von 396 Patienten, davon 98 mit sekundärer und 298 mit primärer MI, chirurgische Eingriffe zur Klappenrekonstruktion für 49 % der therapiebedürftigen Patienten aufgrund eines zu hohen Risikos nicht infrage kam (Mirabel et al., 2007).

Erste große klinische Studien konnten zeigen, dass die MI durch das MitraClip System effektiv reduziert werden kann und das Verfahren gegenüber der operativen Korrektur

mit einem geringeren prozeduralen Risiko verbunden ist. Das klinische Outcome der Patienten ist nach beiden Verfahren gleichwertig. Die operative Korrektur führt allerdings im Vergleich zur MitraClip Behandlung zu einer etwas besseren Reduktion der MI (Feldman et al., 2011). Während der ersten 30 postoperativen Tage kam es bei Patienten nach einer MitraClip Intervention zu weniger Komplikationen im Vergleich zu operativ behandelten Patienten und zu größeren Verbesserungen des New York Heart Association (NYHA) Status und des Quality-of-Life Scores nach einem Jahr (Feldman et al., 2011).

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das MitraClip Verfahren steht seit 2008 zur Verfügung für die Behandlung von Patienten mit schwerer MI, die inoperabel sind, oder ein zu hohes Risiko für eine Operation haben. Die aktuellen Studien haben gezeigt, dass durch die interventionelle Reduktion der MI die Lebensqualität und Herzinsuffizienzsymptomatik der behandelten Patienten deutlich verbessert werden kann. Bisher unklar ist der Einfluss der Therapie auf das Überleben der Patienten und die myokardiale Funktion. Einzelne Studien konnten anhand konventioneller echokardiographischer Parameter zeigen, dass die LV Funktion besser wurde (Grayburn et al., 2013; Rudolph et al., 2011). Im European Sentinel Register, einer multizentrischen europäischen Studie, konnte dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen werden, tatsächlich verbesserten sich anhaltend nur einzelne Parameter (sPAP, LA Volumen); EF und LV Volumina dagegen nicht (Nickenig et al., 2014).

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss einer Reduktion der MI durch die MitraClip Prozedur auf die Myokardfunktion der behandelten Patienten zu untersuchen mit herkömmlichen echokardiographischen Parametern und der modernen Speckle Tracking basierten myokardialen Deformationsanalyse. Dazu wurde bei Patienten mit funktioneller MI die zu einer MitraClip Implantation geplant waren vor der Prozedur und 6 Monate danach ein TTE mit einer offline 2-D Speckle Tracking Analyse durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden korreliert mit dem klinischen Outcome der behandelten Patienten. Klinische Responder wurden als Patienten mit einer Verbesserung der kardialen

Leistungsparameter NYHA Status und/oder 6MWT (≥ 25 %) definiert, die übrigen galten als Non-Responder. Die Ziele dieser Studie waren im Einzelnen:

- Die Veränderung der myokardialen Funktion durch eine MitraClip Intervention anhand der Strain Modalitäten globaler longitudinaler Strain (GLS) und globaler radialer Strain (GRS) mit der 2-D STE zu erfassen und mit konventionellen echokardiographischen Parametern zu vergleichen
- Zu untersuchen, inwieweit der klinische Erfolg der MitraClip Intervention und die mit der 2-D STE erfasste Änderung der Myokardfunktion miteinander korrelieren
- Die beiden Strain Modalitäten (GLS, GRS) hinsichtlich ihrer Eignung als Indikatoren für klinischen Erfolg miteinander zu vergleichen

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 61 Patienten (28 Frauen (46 %), 33 Männer (54 %)), die sich zwischen September 2011 und Januar 2013 an der Uniklinik Bonn einer Intervention mit dem MitraClip System unterzogen und einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten komplettierten. Die Indikation für die MitraClip Prozedur wurde gemäß den Leitlinien der ESC (Feldman et al., 2009) nach Beratung durch ein multidisziplinäres Team von erfahrenen Kardiologen und Herzchirurgen gestellt.

Vor der Intervention wurden von allen Patienten demographische, klinische und laborchemische Daten erhoben. Außerdem wurde, sofern es den Patienten möglich war, ein 6-Minuten-Gehtest (6MWT) durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte eine transthorakale Echokardiographie (TTE), sowie eine offline Myokardfunktionsanalyse mittels 2-D Speckle Tracking. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank erfasst (Filemaker Pro 6, Filemaker Inc., Santa Clara, USA).

Ausschlusskriterien

Von der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die zuvor nicht schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilt hatten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit echokardiographisch unzureichendem thorakalen Schallfenster, qualitativ nicht ausreichenden Bildaufnahmen für die 2-D Speckle Tracking Auswertung und zu schwacher Bildauflösung. Patienten, bei denen keine Follow-up Untersuchung durchgeführt werden konnte, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Alle Patienten wurden vor der Studienteilnahme über Zielsetzung und Fragestellung aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie entsprach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und es lag ein positives Votum der hiesigen Ethikkommission vor (Ethikkommissionsnr. 239/11). Die im Rahmen der wissenschaftlichen

Untersuchung erhobenen Daten wurden in verschlüsselter Form in eine gesonderte elektronische Datenbank übertragen. Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu einzelnen Personen ist nur anhand einer Probandenliste möglich, die nur dem Studienleiter zugänglich ist.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 NYHA-Status

Die Bestimmung des NYHA-Stadiums erfolgte durch Befragen der Patienten vor der Intervention und erneut zur Follow-up-Untersuchung. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifikation der New York Heart Association (Tabelle 3).

Tab. 3: Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (MedMedia Verlag GmbH, 2014)

Klassifikation der New York Heart Association	
NYHA Stadium 1	Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA Stadium 2	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.
NYHA Stadium 3	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.
NYHA Stadium 4	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Immobilität

2.3.2 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6MWT ist ein standardisiertes Verfahren zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gemessen wurde die Distanz, die der Patient auf ebener Strecke innerhalb von 6 Minuten in zügigem Schritt zurück legte (ATS Statement, 2002). Die erreichte Gesamtstrecke wurde dokumentiert.

2.3.3 NT-pro-BNP

NT-pro-BNP entsteht neben dem kardialen Hormon BNP als Spaltprodukt aus dem Vorläuferpeptid pro-BNP und wird überwiegend im Ventrikelmyokard synthetisiert (Januzzi, 2013). Die Höhe der Serumspiegel von BNP und NT-pro BNP korrelieren mit der Ausprägung einer HI. Daher eignen sich diese Hormone als Herzinsuffizienzmarker und sind gegenwärtig der Goldstandard unter den Biomarkern zur objektiven Diagnose und Verlaufskontrolle der HI (Sun et al., 2014). Die Bestimmung des Serumspiegels von NT-pro-BNP erfolgte im Rahmen dieser Studie vor der MitraClip-Implantation und während der Follow-up-Untersuchungen.

2.3.4 Logistischer EuroSCORE

Der logistische EuroSCORE („European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“) erlaubt eine Einschätzung des individuellen Patientenrisikos für eine postoperative 30-Tage-Letalität nach herzchirurgischen Eingriffen (Nashef, 2010). Die Berechnung erfolgte anhand von 17 einzelnen Risikofaktoren für jeden einzelnen Patienten vor der MitraClip Intervention.

2.4 Transthorakale Echokardiographie

Vor und nach der MitraClip Implantation, sowie zum Follow-up wurde bei allen Patienten ein TTE nach den Empfehlungen der ESC durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in Linksseitenlage und EKG getriggert mit einem Ultraschallgerät mit 2,5 MHz Schallkopf (Philips ie33, S-5 Schallkopf). 2-D Aufnahmen im 2-, 3-, und 4-Kammerblick („Chamber View, CV) wurden über zwei Herzzyklen aufgezeichnet und auf einem Bildserver (XCELERA, Philips Medical Systems, Koninklijke N.V.) gespeichert. In den unterschiedlichen Einstellungen erfolgten die nachstehenden kardialen Funktionsanalysen und Volumina-Bestimmungen:

4-CV (2-CV)

Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVVd)

Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (LVVs)

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)

Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke (IVSDd)

PW (pulsed wave) Doppler

Frühdiastolische Mitralflussgeschwindigkeit (E-Welle)

Spät-diastolische Mitralflussgeschwindigkeit (A-Welle)

Farbdoppler

Vena Contracta

Regurgitationsvolumen

PISA

EROA

CW (continuous wave) Doppler

Systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)

Die endsystolischen und enddiastolischen LV Volumina wurden nach der biplanen Simpson Methode im apikalen 4-CV und 2-CV bestimmt. Dabei wurde die Endokardgrenze manuell markiert und die entsprechenden Volumina durch die Computersoftware berechnet.

Die EF wurde nach folgender Formel bestimmt.

$$EF (\%) = \frac{LVVd - LVVs}{LVVd} \times 100$$

Zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion wurden im apikalen 4-CV die frühdiastolische (E-Welle) und die spät-diastolische (A-Welle) Mitralflussgeschwindigkeit bestimmt. Die Einteilung des Schweregrads der MI erfolgte in Anlehnung an die EVEREST („Endovascular Valve Edge-to-Edge-REpair Study“) Studien und Empfehlungen der ASE („American Society of Echocardiography“) (Zoghbi et al., 2003). Demnach wurde die MI

in ein 4-stufiges System eingeteilt, von „mild“ (Grad 1+) bis „schwer“ (Grad 4+) (Tabelle 4).

Tab. 4: Einteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz (MI) nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE); EROA: „Effective Regurgitation Orifice Area“ (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)

Grad der MI	Mild 1+	Moderat 2+	Moderat-Schwer 3+	Schwer 4+
EROA (cm ²)	< 0,2	0,2 - 0,29	0,30 - 0,39	≥ 0,4
Vena Contracta (cm)	< 0,3	0,3 - 0,69		≥ 0,7
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30 - 44	45 - 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30	30 - 39	40 - 49	≥ 50

2.5 Durchführung der 2-dimensionalen Speckle Tracking Analyse

Die 2-D Speckle Tracking Analyse erfolgte mit einer speziellen Software (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland), die eine Offline-Bestimmung unterschiedlicher Strain Modalitäten erlaubt.

Im apikalen 4-CV wurde die Endokardgrenze vom lateralen Mitralanulus ausgehend, weiter zum Apex und bis zum medialen Mitralanulus, mit einzelnen Punkten per Mausklick markiert („Region of interest“, ROI) (Abbildung 6). Die Messung erfolgte am Ende der Diastole. Nach Markierung der ROI wurde der automatische Erkennungsprozess durch die Software gestartet.

Anschließend wurde der Erfolg der Speckle Tracking Analyse im Real-Time Modus über zwei Herzzyklen kontrolliert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die zuvor gesetzte Markierung den Bewegungen des Endokards im bewegten Bild exakt folgte.

Wo das nicht der Fall war, wurde die Markierung nachadjustiert. Longitudinaler und radialer Strain, sowie entsprechende Kurven wurden von der Software berechnet (Abbildung 7). Analog wurde anschließend mit der Speckle Tracking Analyse der Aufnahmen im apikalen 2-CV und 3-CV verfahren. Für jeden Patienten wurden die longitudinalen

und die radialen Strain Werte im 2-, 3- und 4-CV ermittelt und die Ergebnisse in eine elektronische Datenbank (Filemaker Pro 6) übertragen.

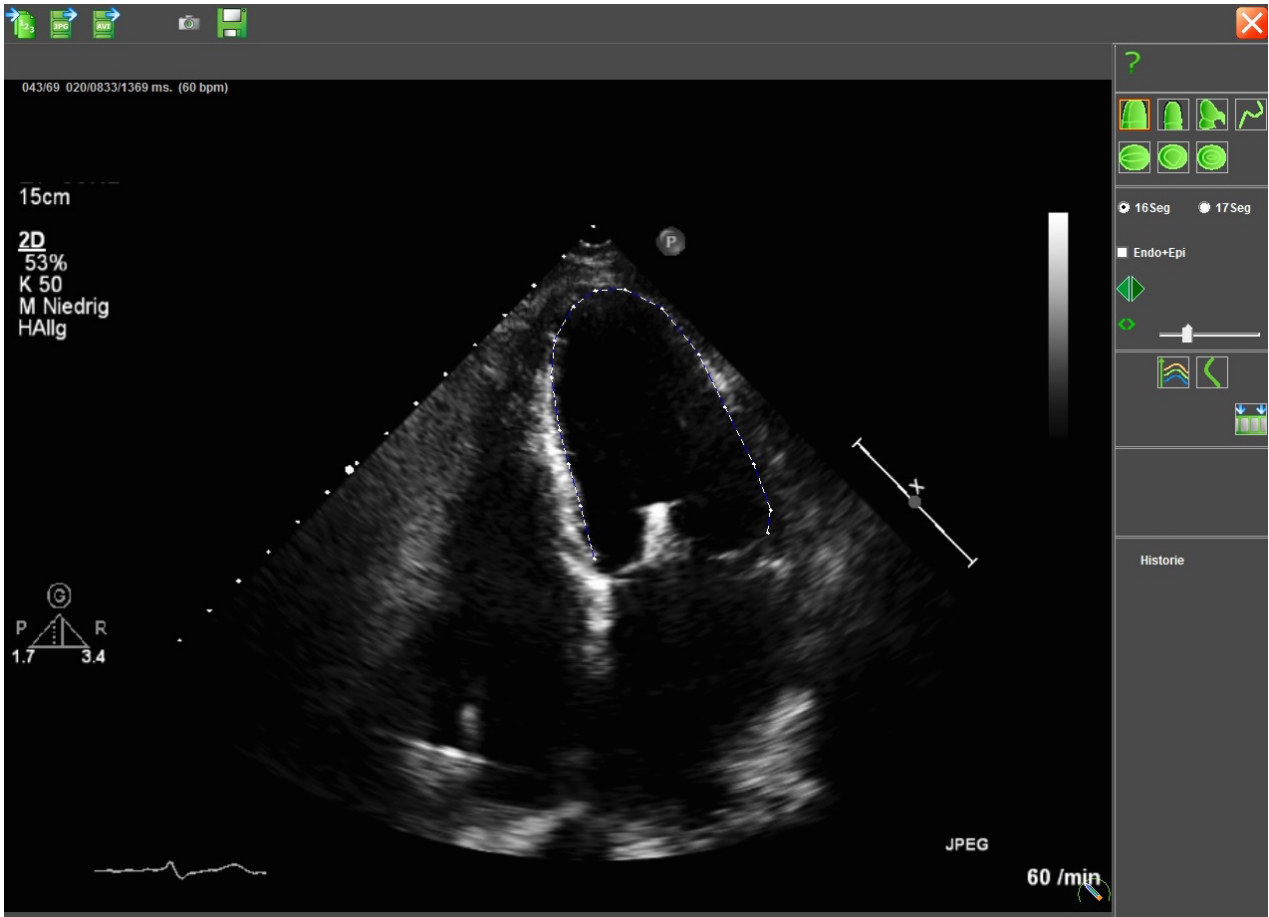


Abb. 6: Speckle Tracking des linken Ventrikels nach MitraClip Implantation im apikalen 4-Kammerblick. Die weiße gestrichelte Linie markiert die Region-of-Interest (ROI)

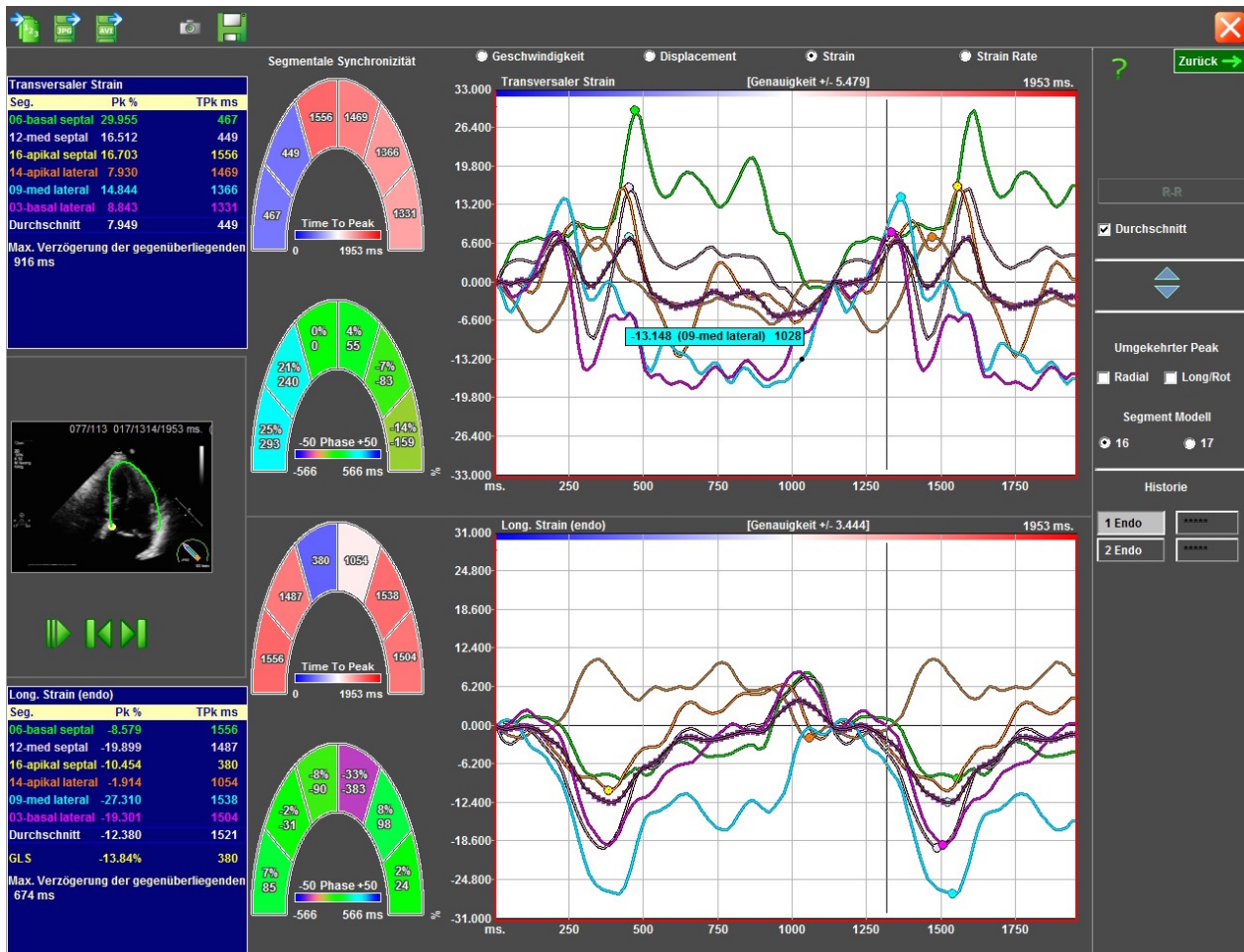


Abb. 7: Darstellung des Strains im apikalen 4-Kammerblick nach Abschluss des Trackings durch die Software

2.6 MitraClip Intervention

Die Implantation des MitraClips wurde unter Allgemeinanästhesie durchgeführt und mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) überwacht. Ergänzende fluoroskopische Kontrollen der MitraClip-Position erfolgten optional.

Während des Eingriffs erfolgte eine invasive arterielle Blutdruckmessung über die Radial- oder Femoralarterie. Nach Punktion der Vena femoralis wurde das interatriale Septum unter TEE Kontrolle im posterior-superioren Teil des Septums punktiert, um im LA ausreichend Platz zu erhalten, den steuerbaren, distalen Teil des MitraClip Systems sicher und optimal ausrichten zu können. Nach der transeptalen Punktion erhielt der Patient Heparin, um eine aktivierte Blutgerinnungszeit von mindestens 250 Sekunden zu

erreichen. Nach Vorbringen des Führungskatheters wurde das Clip System in den Führungskatheter eingeführt und in den LA vorgebracht. Der Clip wurde dann unter TEE und fluoroskopischer Kontrolle über der Öffnung der Mitralklappe zentriert. Nach Öffnen der Clip-Arme wurde das Device in den LV bis unter die Ränder der Klappensegel eingeführt. Nach Zurückziehen des Clips, bis die Mitralklappensegel sicher von den Armen des Clips erfasst waren, wurde der Clip dann teilweise geschlossen. Der Erfolg des Griffs wurde mittels Farbdoppler kontrolliert.

Bei Bedarf lässt sich der Clip im Prinzip beliebig oft wieder öffnen und die Position korrigieren. Konnte mit einem einzelnen Clip keine ausreichende Reduktion der MI erreicht werden, wurden gegebenenfalls weitere Clips implantiert. Wenn die gewünschte Reduktion der MI erreicht war, wurde der Clip vom System gelöst und das MitraClip System und der Führungskatheter entfernt. Die Punktionsstelle wurde mit einer Naht verschlossen. Nach der Prozedur erhielt der Patient für 6 Monate 100 mg Aspirin pro Tag und für einen Monat 75 mg Clopidogrel pro Tag.

2.7 Follow-up-Untersuchung

6 Monaten nach der MitraClip Intervention fand ein klinisches sowie echokardiographisches Follow-up mit erneuter offline Speckle Tracking Analyse statt. Die Patienten absolvierten einen 6-Minuten Gehstest, das aktuelle NYHA Stadium wurde erhoben und der Serumspiegel von NT-proBNP wurde bestimmt.

2.8 Definition des Erfolgs der Prozedur

Eine erfolgreiche MitraClip Intervention wurde, entsprechend den EVEREST Studien, definiert als MI \leq Grad 2+ (moderate MI). Der klinische Erfolg wurde definiert als Reduktion des NYHA Status \geq 1, oder als eine Verbesserung der Leistung im 6MWT \geq 25 % zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung 6 Monate nach der Intervention. Patienten die eines dieser Kriterien erfüllten, galten als klinische Responder, die übrigen als Non-Responder.

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Ergebnisse erfolgte mit der Analysesoftware SPSS (PASW Statistics, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und der Statistiksoftware MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien). Von den Daten der einzelnen Messreihen wurden arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Mit dem Leven-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft. Im Folgenden werden die Daten angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD). Der Vergleich von zwei Gruppen erfolgte bei stetigen Variablen mit dem Student's t-Test, mehrere Gruppen wurden mit Hilfe des ANOVA-Tests analysiert. Unabhängige und gepaarte t-Tests wurden durchgeführt und ein 95 % Signifikanzniveau festgelegt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Baseline Daten der Patienten und unmittelbarer Erfolg der Prozedur

Zwischen September 2011 und Januar 2013 erhielten 61 Patienten mit funktioneller, symptomatischer MI (mittleres Alter $78,9 \pm 8,2$ Jahre, 28 Frauen (45,9 %), 33 Männer (54,1 %)) eine Intervention mit dem MitraClip System. 39 Patienten (63,9 %) präsentierten sich mit NYHA 3, 22 Patienten (36,1 %) mit NYHA Stadium 4. 48 Patienten (78,7 %) hatten eine moderate bis schwere und 13 Patienten (21,3 %) eine schwere MI. Alle Patienten hatten ein hohes operatives Risiko mit einem logistischen EuroSCORE von $29,1 \pm 21,5$ %. Weitere demographische Charakteristika und Begleiterkrankungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die durchschnittliche Dauer der Intervention betrug $73,0 \pm 37,9$ Minuten. Insgesamt dauerte der Krankenhausaufenthalt $11,8 \pm 7,5$ Tage. 45 Patienten (73,8 %) erhielten nur einen MitraClip; bei 16 Patienten (26,2 %) war die Implantation eines zweiten Clips notwendig. In zwei Fällen war die Intervention nicht erfolgreich: Bei einem Patienten (1,6 %) gelang es nicht, die MI zu reduzieren, bei einem anderen Patienten kam es während der Implantation zu einem Perikarderguss. Kein Patient verstarb während der Intervention oder unmittelbar danach.

Tab. 5: Demographische und klinische Daten des Gesamtkollektivs

	(n = 61)
Alter (Jahre)	78,9 ± 8,2
Weibliches Geschlecht (%)	28 (45,9)
Logistischer EuroSCORE (%)	29,1 ± 21,5
KHK (%)	30 (49,2)
CNI (%)	8 (12,9)
HI (%)	58 (93,5)
Dialyse (%)	1 (1,6)
<i>CVRF</i>	
Nikotinkonsum (%)	17 (27,4)
Diabetes (%)	22 (36)
AHT (%)	40 (65,5)
HLP (%)	25 (40,9)
6MWT	236,7 ± 126,8
NYHA 3	39 (63,9)
NYHA 4	22 (36,1)
MI 3+	48 (78,7)
MI 4+	13 (21,3)
NT-proBNP	6794 ± 12805

KHK: Koronare Herzkrankheit; CNI: Chronische Niereninsuffizienz; HI: Herzinsuffizienz; CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; AHT: Arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipoproteinämie; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test); MI: Mitralklappeninsuffizienz

3.2 Klinisches Outcome 6 Monate nach der Intervention

61 Patienten (91,0 %) stellten sich 6 Monate nach der MitraClip Implantation zu Follow-up Untersuchungen vor. Bei allen Patienten konnte eine signifikante Reduktion der MI nachgewiesen werden: 46 Patienten (75,4 %) hatten eine milde und 15 Patienten (24,6 %) eine moderate MI (Abbildung 8). Die 6 Minuten Gehstrecke, sowie die NYHA Klasse verbesserten sich im Gesamtkollektiv jeweils signifikant gegenüber den Messungen vor der Intervention (6MWT: $243,2 \pm 130,6$ m; $327,6 \pm 128,7$ m; $p < 0,0001$) (Abbildung 9). 70,5 % aller Patienten hatten nach der Intervention einen NYHA Status ≤ 2 . Die NT-proBNP Serumspiegel waren 6 Monate nach der MitraClip Implantation nicht signifikant verändert (6794 ± 12805 pg / ml; 2916 ± 2420 pg / ml; $p = 0,07$).

Insgesamt 44 Patienten waren klinische Responder und zeigten eine Reduktion des NYHA Status ≥ 1 , oder eine Verbesserung der Leistung im 6MWT von ≥ 25 % (Abbildung 9). Es gab keine Unterschiede bezüglich des Schweregrads der MI zwischen klinischen Respondern und Non-Respondern ($p = 0,77$).

Von 6 Patienten (9,0 %), die einen MitraClip erhielten, konnten keine Follow-up Daten erhoben werden: 4 Patienten verstarben in den ersten 6 Monaten nach der Prozedur, 2 weitere Patienten konnten die Follow-up-Untersuchung aus anderen Gründen nicht wahrnehmen. Diese Patienten wurden vom Studienkollektiv ausgeschlossen.

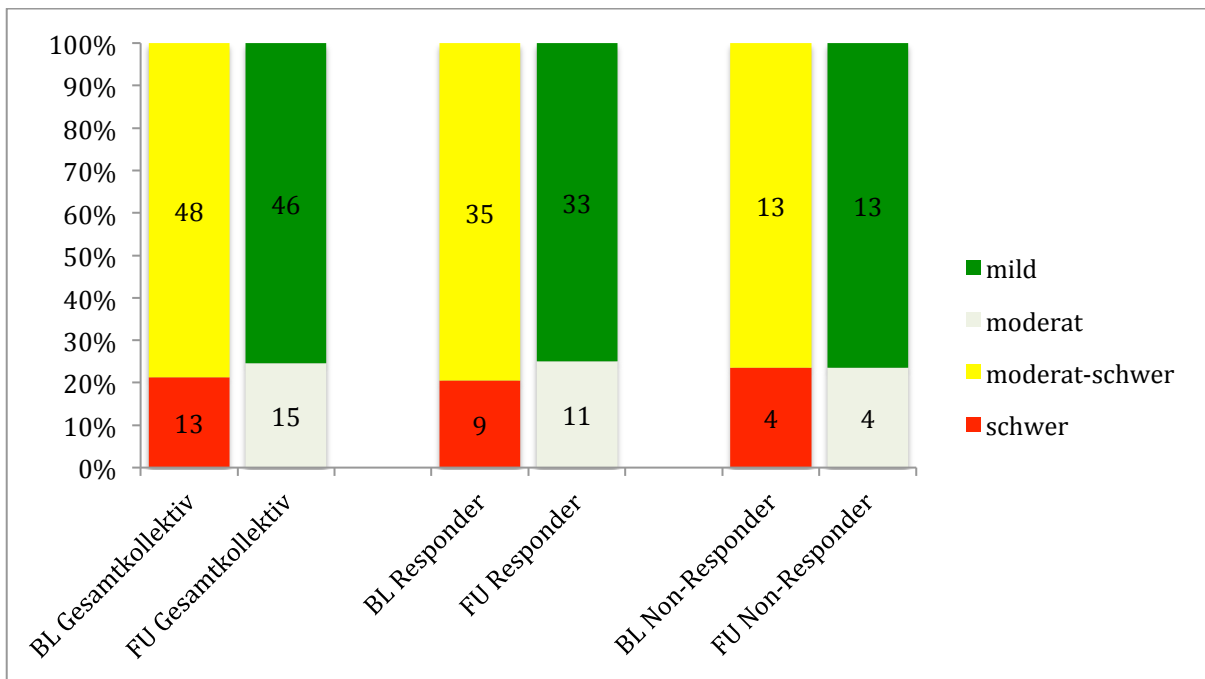


Abb. 8: Veränderung der Mitralinsuffizienz (MI) des Gesamtkollektivs, der Responder und Non-Responder; BL: Baseline; FU: Follow-up 6 Monate nach der MitraClip Intervention

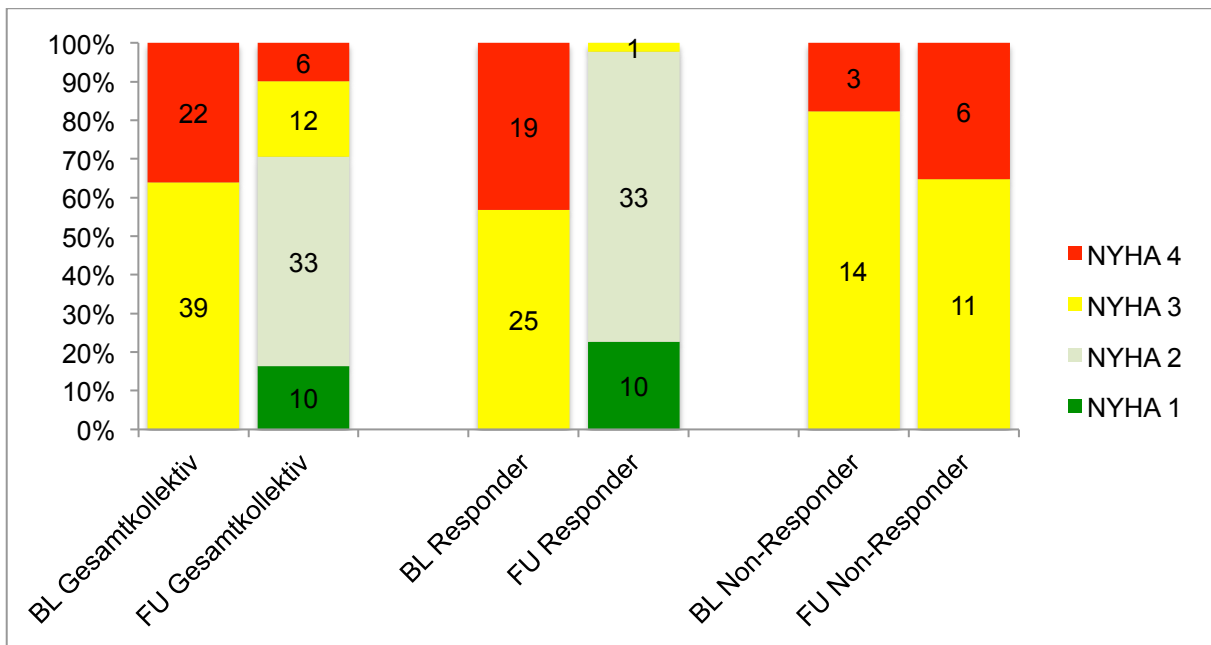


Abb. 9: Veränderung der NYHA-Stadien des Gesamtkollektivs, der Responder und Non-Responder; NYHA: New York Heart Association; BL: Baseline; FU: Follow-up 6 Monate nach der MitraClip Intervention

3.3 Vergleich der Baseline-Parameter zwischen Respondern und Non-Respondern

Die klinischen Responder unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, logistischem EuroSCORE und relevanter Vorerkrankungen von den Non-Respondern (Tabelle 6). Auch der Unterschied des NT-proBNP und der Leistung im 6MWT war vor der Intervention zwischen beiden Patientengruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Der NYHA Status dagegen war vor der Intervention bei den Respondern höher, als bei den Non-Respondern ($p = 0,03$). Von 44 Respondern hatten 19 NYHA Status 4 (25 mit NYHA 3), unter den 17 Non-Respondern hatten 3 Patienten NYHA Status 4 (14 mit NYHA Status 3).

Der Schweregrad der MI vor der Intervention zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern (Abbildung 8). Auch die Werte des GLS und des GRS unterschieden sich initial nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Tab. 6: Demographische und klinische Baseline-Daten: Responder und Non-Responder im Vergleich

	Responder (n = 44)	Non Responder (n = 17)	p-Wert
Alter (Jahre)	79,0 ± 8,5	78,3 ± 5,9	0,84
Weibliches Geschlecht (%)	19 (43,2)	9 (52,9)	0,17
Logistischer EuroSCORE (%)	27,3 ± 20,0	39,8 ± 28,6	0,16
KHK (%)	22 (50,0)	8 (47,1)	0,73
CNI (%)	6 (13,6)	2 (11,8)	0,31
HI (%)	41 (93,2)	17 (100,0)	0,36
Dialyse (%)	1 (2,3)	0 (0,0)	0,69
<i>CVRF</i>			
Nikotinkonsum (%)	10 (22,7)	7 (41,2)	0,27
Diabetes (%)	14 (31,8)	8 (47,1)	0,20
AHT (%)	29 (65,9)	11 (64,7)	0,78
HLP (%)	17 (38,6)	8 (47,1)	0,84
6MWT (m)	243,3 ± 129,6	190,0 ± 101,6	0,34
NT-proBNP (pg/ml)	8310 ± 14694	4252 ± 2116	0,45
NYHA			0,03
3	25 (56,8)	14 (82,4)	
4	19 (43,2)	3 (17,6)	

KHK: Koronare Herzkrankheit; CNI: Chronische Niereninsuffizienz; HI: Herzinsuffizienz; CVRF: Cardio-vaskuläre Risikofaktoren; AHT: Arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipoproteinämie; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test); MI: Mitralklappeninsuffizienz

3.4 Veränderung echokardiographischer Parameter des Gesamtkollektivs

3.4.1 Konventionelle echokardiographische Parameter

Die echokardiographischen Daten des Gesamtkollektivs vor der Intervention und 6 Monate danach sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Unter den konventionellen echokardiographischen Parametern zeigte nur der sPAP eine signifikante Verbesserung ($44,5 \pm 17,3$ mm Hg; $39,0 \pm 17,2$ mm Hg; $p = 0,047$). Die LV Volumina LVVd ($p = 0,11$) und LVVs ($p = 0,15$) sowie die EF ($p = 0,59$) waren nicht signifikant verändert.

3.4.2 2-D STE Analyse

Im Gesamtkollektiv zeigte sich der GLS im 4-CV ($-9,08 \pm 4,72$; $-11,23 \pm 5,80$; $p = 0,02$) und im 3-CV ($-9,48 \pm 4,78$; $-11,74 \pm 5,82$; $p = 0,02$) signifikant verbessert, die Verbesserung im 2-CV war nicht signifikant ($-10,04 \pm 5,82$; $-10,71 \pm 6,33$; $p = 0,55$).

Der GRS verbesserte sich im 4-CV ($16,80 \pm 14,11$; $23,08 \pm 14,93$; $p = 0,02$) signifikant. Im 3-CV ($18,95 \pm 16,03$; $24,07 \pm 16,40$; $p = 0,14$) und im 2-CV ($16,54 \pm 13,31$; $21,80 \pm 17,07$; $p = 0,051$) verbesserte sich der GRS ebenfalls, aber ohne statistische Signifikanz.

Tab. 7: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter des Gesamtkollektivs

n = 61	Baseline	Follow-up	p-Wert
EF (%)	44,7 ± 16,2	45,7 ± 16,1	0,59
E/E'	73,2 ± 218,3	27,0 ± 10,4	0,21
LVVd (ml)	147,3 ± 59,7	135,3 ± 61,2	0,11
LVVs (ml)	86,2 ± 51,1	78,5 ± 53,7	0,15
PAP (mmHg)	44,5 ± 17,3	39,0 ± 17,2	0,047
NT-proBNP	6794 ± 12805	2916 ± 2420	0,07
6MWT	243,2 ± 130,6	327,6 ± 128,7	< 0,0001
NYHA Status	3,37 ± 0,49	1,96 ± 0,60	< 0,0001
2DGLS 2CV	- 10,04 ± 5,82	- 10,71 ± 6,33	0,55
2DGLS 3CV	- 9,48 ± 4,78	- 11,74 ± 5,82	0,02
2DGLS 4CV	- 9,08 ± 4,72	- 11,23 ± 5,80	0,02
2DGRS 2CV	16,54 ± 13,31	21,80 ± 17,07	0,051
2DGRS 3CV	18,95 ± 16,03	24,07 ± 16,40	0,14
2DGRS 4CV	16,80 ± 14,11	23,08 ± 14,93	0,02

2DGLS: 2-dimensionaler globaler longitudinaler Strain; 2DGRS: 2-dimensionaler globaler radialer Strain; CV: Chamber View (Kammerblick); EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVVd: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVVs: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; PAP: Pulmonalarterieller Druck; 6MWT: 6-Minute walk test (6-Minuten-Gehtest); NYHA: New York Heart Association

3.5 Vergleich klinischer und echokardiographischer Parameter der Responder und Non-Responder

In der Gruppe der klinischen Responder ($n = 44$) zeigte sich 6 Monate nach der MitraClip Intervention eine deutliche Verbesserung des NYHA Status ($p < 0,0001$) und des 6MWT ($251,1 \pm 131,7$ m; $337,7 \pm 126,5$ m; $p \leq 0,0001$) (Tabelle 8). Definitionsgemäß gab es bei den Non-Respondern bei der NYHA Klasse und beim 6MWT keine signifikante Verbesserung.

Interessanterweise war der Serumspiegel des NT-proBNP nur bei den Respondern signifikant verringert (6997 ± 13529 pg / ml; 2407 ± 2505 pg / ml; $p = 0,049$), nicht jedoch bei den Patienten, die als Non-Responder definiert waren.

Im Unterschied zum Gesamtkollektiv erreichte die Abnahme des sPAP bei den klinischen Respondern keine statistische Signifikanz ($p = 0,10$). Auch die LV Volumina (LVVd, LVVs) und die EF waren nicht statistisch signifikant verändert.

Der GLS im 4-CV verbesserte sich bei den Respondern signifikant ($- 9,37 \pm 4,76$; $- 11,89 \pm 5,74$; $p = 0,01$), nicht jedoch bei den Non-Respondern ($- 7,60 \pm 4,60$; $- 10,79 \pm 7,67$; $p = 0,11$). Die übrigen Strain Werte verbesserten sich tendenziell, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Bei den Non-Respondern änderten sich weder die echokardiographischen Parameter, noch die 2D Strain Werte signifikant (Tabelle 9).

Tab. 8: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter der Responder

n = 44	Baseline	Follow-up	p-Wert
EF (%)	44,4 ± 16,4	45,6 ± 16,3	0,55
E/E'	79,8 ± 231,1	26,8 ± 10,4	0,21
LVVd (ml)	146,3 ± 56,7	134,0 ± 59,7	0,15
LVV _s (ml)	86,5 ± 51,7	78,0 ± 54,0	0,16
PAP (mmHg)	43,6 ± 17,8	38,4 ± 18,3	0,10
NT-proBNP	6997 ± 13529	2407 ± 2505	0,049
6MWT	251,1 ± 131,7	337,7 ± 126,5	< 0,0001
NYHA Status	3,43 ± 0,50	1,80 ± 0,46	< 0,0001
2DGLS 2CV	- 10,15 ± 6,13	- 10,75 ± 6,48	0,63
2DGLS 3CV	- 10,04 ± 4,78	- 11,83 ± 5,68	0,09
2DGLS 4CV	- 9,37 ± 4,76	- 11,89 ± 5,74	0,01
2DGRS 2CV	17,43 ± 13,94	21,72 ± 17,51	0,14
2DGRS 3CV	19,93 ± 16,63	25,29 ± 16,87	0,19
2DGRS 4CV	17,53 ± 14,79	22,92 ± 13,90	0,06

2DGLS: 2-dimensionaler globaler longitudinaler Strain; 2DGRS: 2-dimensionaler globaler radialer Strain; CV: Chamber View (Kammerblick); EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVVd: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVV_s: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; PAP: Pulmonalarterieller Druck; 6MWT: 6-Minute walk test (6-Minuten-Gehtest); NYHA: New York Heart Association

Tab. 9: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter der Non-Responder

n = 17	Baseline	Follow-up	p-Wert
EF (%)	46,7 ± 16,3	46,1 ± 16,7	0,85
E/E'	19,7 ± 1,7	28,1 ± 11,3	0,19
LVVd (ml)	152,6 ± 79,4	142,2 ± 73,6	0,57
LVV _s (ml)	84,5 ± 54,7	81,5 ± 56,2	0,78
PAP (mmHg)	49,0 ± 15,7	41,6 ± 10,8	0,28
NTpro-BNP	4252 ± 2116	3499 ± 2209	0,48
6MWT	150,0 ± 79,4	210,0 ± 108,2	0,18
NYHA Status	3,18 ± 0,39	3,35 ± 0,49	0,08
2DGLS 2CV	- 9,32 ± 3,44	- 10,44 ± 5,80	0,65
2DGLS 3CV	- 6,47 ± 3,71	- 11,26 ± 7,02	0,08
2DGLS 4CV	- 7,60 ± 4,60	- 10,79 ± 7,67	0,11
2DGRS 2CV	10,74 ± 6,11	22,34 ± 15,28	0,17
2DGRS 3CV	13,64 ± 11,85	17,47 ± 12,57	0,40
2DGRS 4CV	12,70 ± 9,24	23,98±21,17	0,24

2DGLS: 2-dimensionaler globaler longitudinaler Strain; 2DGRS: 2-dimensionaler globaler radialer Strain; CV: Chamber View (Kammerblick); EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVVd: Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVV_s: Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; PAP: Pulmonalarterieller Druck; 6MWT: 6-Minute walk test (6-Minuten-Gehtest); NYHA: New York Heart Association

4. Diskussion

Die 2-D STE bei Patienten mit symptomatischer funktioneller MI und hohem Risiko für eine Operation zeigte in der vorliegenden Studie:

1. Im Gesamtkollektiv verbesserten sich 6 Monate nach der MitraClip Implantation der GLS und der GRS signifikant. Diese Ergebnisse lassen ein positives Remodeling nach einer MitraClip Implantation vermuten.
2. Die Verbesserung des GLS korrelierte mit einer besseren klinischen Symptomatik der Patienten, sowie signifikant verringerter Serumspiegel von NT-proBNP. Dagegen war bei den klinisch nicht verbesserten Patienten keine Verbesserung des GLS oder der NT-proBNP Spiegel nachweisbar. Die Veränderung des GLS scheint also ein möglicher Indikator für das klinische Ergebnis der Patienten nach einer MitraClip Intervention zu sein.

4.1 Klinisches Outcome und Patientenselektion im Kontext anderer Studien

Die MitraClip-Prozedur zur Behandlung einer symptomatischen MI wurde erstmals in den EVEREST Studien getestet (Feldman et al., 2011; Mauri et al., 2010). Die in diesen Studien untersuchten Patienten hatten allerdings zu einem hohen Anteil eine degenerative MI (79 %) und wären auch für eine chirurgische Behandlung geeignet gewesen. In der vorliegenden Studie waren die Patienten deutlich älter und hatten ein hohes operatives Risiko aufgrund der ausgeprägten Begleiterkrankungen. Alle von uns untersuchten Patienten hatten eine funktionelle MI; in der klinischen Praxis leiden aktuell ca. 75 % der Patienten, die mit einem MitraClip behandelt werden, an einer funktionellen MI (Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Whitlow et al., 2012). Die Sicherheit und Wirksamkeit der MitraClip Prozedur auch in einem solchen Hochrisikokollektiv konnte in einigen Studien gezeigt werden (Glower et al., 2014; Maisano et al., 2013; Rudolph et al., 2011). So zeigten z. B. Rudolph et al. in einem Kollektiv aus 104 Patienten, davon 69 mit funktio-

neller MI, dass die MitraClip Prozedur bei 92 % aller behandelten Patienten erfolgreich war und bei 80 % der Patienten zu einer Verbesserung des NYHA Status führte. 69 % der Patienten hatten nach der Intervention einen NYHA Status ≤ 2 .

Die klinisch-funktionelle Verbesserung der Patienten in der aktuellen Studie ist mit den zitierten Studien vergleichbar, auch die Erfolgsrate der Prozedur war ähnlich hoch: 70,5 % der Patienten erreichten 6 Monate nach der Intervention einen NYHA Status ≤ 2 und die Mortalitätsrate lag bei 7,8 %. In einer Studie von Taramasso und Kollegen, in die ebenfalls ausschließlich Hochrisikopatienten mit funktioneller MI (n = 52) eingeschlossen wurden, hatten nach 12 Monaten 84,1 % der Patienten einen NYHA Status ≤ 2 und die 12 Monats Mortalitätsrate lag bei 12,5 % (Taramasso et al., 2012). Die niedrigere Mortalitätsrate in unserer Studie ist wahrscheinlich durch den deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeitraum von nur 6 Monaten erklärt. In unserer Studie wiesen die Patienten im Vergleich zur Studie von Taramasso et al. vor der Intervention einen höheren NYHA Status und einen höheren logistischen EUROScore auf.

Die Auswahl geeigneter Patienten für die Behandlung mit dem MitraClip System ist Gegenstand aktueller klinischer Forschung und wird vor allem bei Patienten mit funktioneller MI, wie im vorliegendem Kollektiv, kontrovers diskutiert. Bisher konnte nicht nachgewiesen werden, dass die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bzw. der Mitralklappenersatz bei Patienten mit schwerer, funktioneller MI zu einer Verlängerung der Lebenszeit führt. Außerdem ist die Rezidivrate nach Operationen bei diesen Patienten groß und der Erfolg oft unbefriedigend. Daher empfiehlt die ESC eine Operation nur bei den Patienten, die sich gleichzeitig einer Koronararterien-Bypass Operation unterziehen, oder die trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben, keine relevanten Begleiterkrankungen haben und die EF > 30 % ist (Vahanian et al., 2012).

Diese eng definierten Kriterien der ESC für die Behandlung der funktionellen MI schließen grundsätzlich viele Erkrankte, die prinzipiell profitieren könnten, von einer endovaskulären Behandlung aus. Dies trifft auch auf einen großen Teil der Patienten der vorliegenden Studie zu.

Echokardiographische und klinische Parameter, die das klinische Outcome der Patienten nach einer MitraClip Intervention beeinflussen, sind noch unzureichend erforscht.

Hinweise darauf, dass sich die 2-D STE auch dazu eignen könnte, um Vorhersagen über den klinischen Erfolg nach einer MitraClip Intervention treffen zu können, lieferte die Beobachtung, dass die Strain Rate ein unabhängiger Prädiktor der kontraktilen Reserve ist (Lee et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde dieser Zusammenhang für den Strain untersucht (GLS, GRS). Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen den ermittelten Strain Werten vor der Intervention und dem klinischen Outcome der Patienten festgestellt werden.

4.2 Analyse der 2-D STE Ergebnisse

Die Ergebnisse der 2-D STE in unserer Studie deuten auf ein positives LV Remodeling 6 Monate nach einer MitraClip Implantation hin. Dabei war bei allen ermittelten Werten des GLS und des GRS eine tendenzielle Verbesserung festzustellen, sowohl beim Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der klinischen Non-Responder. Allerdings war die Veränderung nur beim Gesamtkollektiv und den klinischen Respondern signifikant.

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen anderer Studien (Grayburn et al., 2013; Pleger et al., 2013; Rudolph et al., 2011). In den zitierten Studien wurde die Auswirkung der MitraClip Behandlung auf konventionelle echokardiographische Parameter, wie LV-Dimensionen und EF untersucht, die aber lediglich Aussagen über geometrische Veränderungen erlauben. So wurden in einzelnen Studien signifikant verringerte LV Volumina nach einer MitraClip Intervention beschrieben (Grayburn et al., 2013). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie nur in der Tendenz bestätigt werden, die LV Volumina gingen nur leicht zurück. Speziell Patienten mit schwerer, funktioneller MI, wie in unserer Studie, haben oft einen deutlich vorgeschädigten, (asymmetrisch) dilatierten Ventrikel. Echokardiographische Parameter, die auf geometrischen Messungen beruhen (EF, LVESD, LVV) lassen sich bei solchen Patienten nur eingeschränkt anwenden und sind ungenau. Die 2-D STE dagegen ist auch bei asymmetrisch erweiterten Ventrikeln ein genaues Verfahren, da der Verlauf des Myokards exakt erfasst wird und damit unabhängig von geometrischen Formen ist.

Die 2-D STE bietet gegenüber konventionellen echokardiographischen Parametern einen weiteren Vorteil. Bereits kleine, regionale myokardiale Schäden können zu einer

Einschränkung des GLS führen und damit eine „präklinische“ myokardiale Dysfunktion sichtbar machen, während sich die EF in diesem frühen Stadium in der Regel noch nicht ändert (Lancellotti et al., 2008).

Der GLS verbesserte sich beim Gesamtkollektiv und auch bei den klinischen Respondern signifikant. Der GRS dagegen zeigte nur beim Gesamtkollektiv eine signifikante Verbesserung und änderte sich in der Gruppe der klinischen Responder nur geringfügig. Die gegenüber dem GRS deutlichere Verbesserung des GLS liegt wahrscheinlich an der Ausrichtung der subendokardialen longitudinalen Herzmuskelfasern. Diese werden möglicherweise durch die chronische Volumenbelastung oder durch Ischämie zuerst geschädigt und können sich demnach auch stärker erholen (Biering-Sørensen et al., 2014).

Die Ergebnisse des GRS müssen noch vor einem anderen Hintergrund kritisch betrachtet werden. Geometrische Effekte des LV führen zu transmural unterschiedlichen Werten des radialen Strains und erschweren dadurch die Interpretation der Ergebnisse. So ist die systolische Verdickung der inneren Wandschichtung stärker ausgeprägt, als die der Äußeren und führt somit zu höheren Strain Werten der inneren- und niedrigeren Strain Werten der äußeren Myokardschichten. Dieser Effekt spielt beim GLS, der heute als bestevaluierter Strain Parameter gilt, eine geringere Rolle (Smiseth et al., 2015).

Eine Studie von Lancellotti et al. konnte eine Verbesserung des GLS nach operativer Korrektur in einem Kollektiv mit degenerativer MI zeigen (Lancellotti et al., 2008). Die Verbesserung des GLS der vorliegenden Studie zeigt also, dass sich auch bei Hochrisikopatienten mit relevanten Begleiterkrankungen und funktioneller MI, die im Unterschied zur degenerativen MI mit einer größeren kardialen Vorschädigung verbunden ist, die Kontraktilität nach einer MitraClip Implantation verbessert.

Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen verbesserten Werten des GLS und dem klinischen Outcome der Patienten nachgewiesen werden. Bei den klinischen Respondern nahm neben einer Verbesserung der NYHA Klasse und der 6 Minuten Gehstrecke auch der Wert des NT-proBNP ab. Bei den klinischen Non-Respondern konnte dagegen weder eine Verbesserung des Strains noch eine Verringerung des NT-proBNP nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass zwischen Respondern und Non-Respondern

nach der Intervention kein Unterschied im Schweregrad der verbleibenden MI bestand ($p = 0,77$).

4.3 Methodik der 2-D STE

Trotz zahlreicher Vorteile gegenüber anderen Verfahren der myokardialen Funktionsanalyse gibt es bei der 2-D STE einige mögliche Fehlerquellen und Einschränkungen zu beachten.

Die 2-D STE ist ein semiautomatisches Verfahren mit nachweislich geringer Inter- und Intraobservervariabilität, bei dem aber durch inkorrektes Tracking der endokardialen Grenzen durch den Anwender Fehler entstehen können (Sitia, 2010). So können falsch gesetzte Tracking Punkte eine basale Dyskinesie vortäuschen (Marwick et al., 2009). Insbesondere die zuverlässige Bestimmung des GRS erfordert eine genaue Markierung der endokardialen Grenzen, da die räumliche Auflösung senkrecht zur Schallrichtung schwächer ist und damit die Störanfälligkeit des Trackings vergrößert (Teske et al., 2007).

Entscheidende Voraussetzung für eine verlässliche 2-D STE Analyse sind Graustufen-aufnahmen von überdurchschnittlicher Bildqualität. Außerdem können Artefakte des Ultraschallbildes, wie Out-of-Plane Motion, Reverberationen und Drop-Outs die Ergebnisse verfälschen (Pavlopoulos und Nihoyannopoulos, 2008). Bei Out-of-Plane Artefakten liegt ein Teil der Bewegung des Myokards außerhalb der Bildebene und kann daher nicht verfolgt werden. Reverberationen sind Reflexionen eines einzelnen Echos an mehreren Grenzflächen, die ein falsches Bild der untersuchten Struktur erzeugen und Drop-Outs bezeichnen Bildausfälle, die dazu führen, dass keine Daten berechnet werden können. Durch Nachverfolgen des Trackings über den gesamten Herzzyklus wurde in der vorliegenden Studie versucht, diese Fehler zu minimieren.

Auch die gewählte Bildrate beeinflusst das Ergebnis der 2-D STE Analyse. Idealerweise sollte die Bildrate 50-70 Bilder pro Sekunde betragen. Höhere Bildraten reduzieren die räumliche Auflösung und die Tracking Qualität nimmt ab. Zu niedrige Bildraten können dazu führen, dass die Software, die eine Bild-zu-Bild-Suche nach Erkennungsmustern

betreibt, das zu verfolgende Muster nicht mehr wiederfindet, da es sich bereits außerhalb des Suchgebiets befindet (Teske et al., 2007).

Die 2-D STE ist ein geeignetes Verfahren, um die myokardiale Kontraktilität beurteilen zu können, die Aussagekraft ist aber durch die 2-Dimensionalität des Verfahrens begrenzt. Da die Herzkontraktion ein komplexes 3-dimensionales Bewegungsmuster darstellt, können insbesondere Rotations- und Twist-Bewegungen nur eingeschränkt dargestellt werden (Wu et al., 2013). Diese Bewegungen lassen sich mit der 3-D STE besser erfassen. In der Berechnung des GLS zeigten die 2-D STE und die 3-D STE in einigen Studien eine gute Übereinstimmung (Luo et al., 2014; Matsumoto et al., 2012), andere Studien ergaben eine nur schwache Korrelation der 2-D STE mit der 3-D STE (Schueler et al., 2012).

Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass sich die Reproduzierbarkeit des Strains in den einzelnen Bildeinstellungen unterscheidet. Im 4-CV zeigte sich unter den in dieser Studie angewandten echokardiographischen Einstellungen die beste Korrelation des GLS mit dem klinischen Outcome der Patienten ($p=0,01$). Die Reproduzierbarkeit der Strain Werte im 2-CV und im 3-CV ist im Vergleich zum 4-CV schwächer, was auch durch die schwierigere Anlotung dieser Bildeinstellungen bedingt sein kann. Leischik und Kollegen zeigten in einer Studie mit transthorakaler Bildgebung im 2-, 3-, und 4-CV, dass im 4-CV die beste Intraobserver-Reproduzierbarkeit der longitudinalen Strain Werte erreicht wurde (Leischik et al., 2014).

4.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist durch das Studiendesign in ihrer Aussagekraft limitiert: Es handelt sich um eine unizentrische, nicht verblindete und nicht randomisierte Studie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv. Die Anzahl der Patienten ($n = 61$) bewegte sich zwar im Rahmen vergleichbarer unizentrischer Studien, insbesondere jedoch die geringe Anzahl klinischer Non-Responder schränkt den Vorhersagewert über einen Zusammenhang zwischen nicht verbesserten Strain Werten und fehlender klinischer Verbesserung ein.

Die Beurteilbarkeit der MI nach einer MitraClip Intervention gestaltet sich durch die veränderte Morphologie der Mitralklappe mit zwei Öffnungen schwierig. Konventionelle echokardiographische Parameter, mit denen der Grad der MI bestimmt wird, lassen sich nur eingeschränkt anwenden und können zu Ungenauigkeiten der Werte für die MI nach der Intervention führen.

Der Nachbeobachtungszeitraum war mit 6 Monaten kürzer als bei den meisten Vergleichsstudien. Dies ist insbesondere für die Bewertung der Ergebnisse konventioneller Remodeling Parameter von Bedeutung, bei denen die Veränderung langfristig verläuft.

Die 2-D STE Analyse wurde mit einer bestimmten Software (2-D Cardiac Performance Analysis, TomTec Imaging Systems GmbH) durchgeführt. Im Vergleich verschiedener Softwares zeigten die Strain Werte nur eine geringe Übereinstimmung (Takigiku et al., 2012). Es ist daher möglich, dass die Analyse mit Programmen anderer Hersteller zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Vergleichbare Studien lassen sich deshalb nur bei Verwendung identischer Software unmittelbar mit dieser Studie vergleichen.

5. Zusammenfassung

Die (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose der häufigste therapiebedürftige Herzklappenfehler und betrifft hauptsächlich Menschen höheren Lebensalters. Goldstandard für die Therapie einer MI ist die herzchirurgische Mitralklappenrekonstruktion. Viele ältere Personen kommen aber aufgrund des hohen OP-Risikos und teils schwerer Begleiterkrankungen nicht für eine Operation in Frage. Diese Patienten können unter bestimmten, auch anatomischen, Voraussetzungen mit einem endovaskulären Verfahren behandelt werden, bei dem der sogenannte MitraClip (Abbott Vascular) die Klappensegel greift und so die Insuffizienz verringert.

Die vorliegende Studie widmete sich der Fragestellung, wie sich die myokardiale Funktion bei Patienten 6 Monate nach einer MitraClip Intervention verändert und ob der klinische Erfolg der Intervention mit der globalen und regionalen myokardialen Funktion korreliert. Die Analyse erfolgte mit Hilfe der 2-dimensionalen Speckle Tracking Echokardiographie (2-D STE). Zwischen 2011 und 2013 wurden prospektiv 61 Patienten mit funktioneller MI untersucht, bei denen eine MitraClip Implantation aufgrund einer symptomatischen MI durchgeführt wurde. Vor der Implantation und 6 Monate danach erfolgte eine transthorakale Echokardiographie (TTE) mit 2-D STE und Erfassung des globalen longitudinalen Strains (GLS) und des globalen radialen Strains (GRS).

6 Monate nach der MitraClip Implantation zeigte sich eine signifikante Verbesserung des GLS und des GRS, was auf ein positives ventrikuläres Remodeling schließen lässt. Die herkömmlichen echokardiographischen Parameter zur Erfassung der linksventrikulären (LV) Funktion, sowie die LV Volumina veränderten sich nicht, lediglich der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) war 6 Monate nach der Clip-Implantation signifikant verringert. Klinische „Responder“ wurden definiert als Patienten mit einer Verbesserung des NYHA Status ≥ 1 , und/oder einer Verbesserung der Leistung im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ≥ 25 %.

Bei Patienten, die eine klinische Verbesserung nach 6 Monaten zeigten, konnte eine signifikante Verbesserung des GLS dokumentiert werden, andere Strain Modalitäten und echokardiographische Parameter änderten sich allerdings nicht. Zusammenfassend

scheint die Verbesserung des GLS nach einer MitraClip Behandlung ein möglicher Indikator für klinischen Erfolg zu sein.

6. Abbildungsverzeichnis

SEITE

Abb. 1: Verschiedene Formen des linksventrikulären myokardialen Strains.....	15
Abb. 2: Typisches Speckle Muster	17
Abb. 3: Double-Orifice-Mitralklappe.....	22
Abb. 4: Das MitraClip System.....	24
Abb. 5: Schematische Darstellung der MitraClip Komponenten.....	25
Abb. 6: Speckle Tracking des linken Ventrikels nach MitraClip.....	34
Abb. 7: Darstellung des Strains im apikalen 4-Kammerblick.....	35
Abb. 8: Veränderung der Mitralinsuffizienz (MI) des Gesamtkollektivs, der Responder und Non-Responder	41
Abb. 9: Veränderung der NYHA-Stadien des Gesamtkollektivs, der Responder und Non-Responder	41

7. Tabellenverzeichnis

SEITE

Tab. 1: Guidelines zur Therapie der chronisch sekundären Mitralinsuffizienz.....	21
Tab. 2: Haupt Ein- und Ausschlusskriterien für eine MitraClip Intervention.....	26
Tab. 3: Klassifikation der New York Heart Association	30
Tab. 4: Einteilung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz	33
Tab. 5: Demographische und klinische Daten des Gesamtkollektivs	39
Tab. 6: Demographische und klinische Baseline-Daten: Responder und Non-Responder im Vergleich.....	43
Tab. 7: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter des Gesamtkollektivs	45
Tab. 8: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter der Responder.....	47
Tab. 9: Veränderung echokardiographischer und klinischer Parameter der Non-Responder	48

8. Literaturverzeichnis

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117

Abraham TP, Dimaano VL, Liang H. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007; 116: 2597–2609

Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010; 31: 1958–1966

Alegria-Barrero E, Chan PH, Paulo M, Duncan A, Price S, Moat N, Di Mario C, Serra A, Garcia E, Franzen O. Edge-to-edge percutaneous repair of severe mitral regurgitation--state-of-the-art for Mitraclip(R) implantation. *Circ J* 2012; 76: 801–808

Alfieri O, Maisano F, Bonis M de, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 674–681

Bargiggia GS, Tronconi L, Sahn DJ, Recusani F, Raisaro A, Servi S de, Valdes-Cruz LM, Montemartini C. A new method for quantitation of mitral regurgitation based on color flow Doppler imaging of flow convergence proximal to regurgitant orifice. *Circulation* 1991; 84: 1481–1489

Baumgartner H, Schima H, Kühn P. Value and limitations of proximal jet dimensions for the quantitation of valvular regurgitation: an in vitro study using Doppler flow imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 57–66

Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, Lafitte M, Courregelongue M, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R, DeMaria A. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 163–169

Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 58–65

Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96: 716–722

Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010; 96: 2032–2040

Bonis M de, Maisano F, La Canna G, Alfieri O. Treatment and management of mitral regurgitation. *Nat Rev Cardiol* 2011; 9: 133–146

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: 84-231

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1-142

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2006; 119: 103–112

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, Caterina R de, Sutter J de, Goette A, Gorenek B, Hjalmarson M, Kjaarsgaard S, Kohler R, Le Heuzey J, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–1420

Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36: 197–202

Ciarka A, van de Veire N. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Heart* 2011; 97: 1012–1023

David TE, Armstrong S, Sun Z, Daniel L. Late results of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 7-12

DePace NL, Nestico PF, Morganroth J. Acute severe mitral regurgitation. Pathophysiology, clinical recognition, and management. *Am J Med* 1985; 78: 293–306

Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 50–60

Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49: 207–214

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet* 2009; 373: 1382–1394

Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1129–1136

Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395–1406

Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686–694

Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2134–2140

Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser H, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351-369

Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 172–181

Grande-Allen KJ, Griffin BP, Ratliff NB, Cosgrove DM, Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 271–277

Grayburn PA. How to measure severity of mitral regurgitation. *Postgrad Med J* 2008; 84: 395–402

Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, Feldman T, Mauri L. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation* 2013; 128: 1667–1674

Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997; 95: 636–642

Hammerstingl C, Schueler R, Welz A, Nickenig G. Ischämische Mitralklappeninsuffizienz. *Internist* 2013; 54: 39–50

Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, Meyer TE, Tighe DA. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography* 2007; 24: 723–731

Januzzi JL. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Investig Med* 2013; 61: 950–955

Lalani AV, Lee SJ. Clinical echocardiography - an overview. *Can Med Assoc J* 1976; 114: 46-7, 50-54

Lancellotti P, Cosyns B, Zacharakis D, Attena E, van Camp G, Gach O, Radermecker M, Piérard LA. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1331–1336

Lee EM, Shapiro LM, Wells FC. Superiority of mitral valve repair in surgery for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1997; 18: 655–663

Lee R, Hanekom L, Marwick TH, Leano R, Wahi S. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1333–1337

Leischik R, Dworrak B, Hensel K. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography. *TOCMJ* 2014; 8: 102–109

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021–1029

- Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987; 75: 756–767
- Luo X, Fang F, Lee AP, Sun J, Li S, Zhang Z, Sanderson JE, Kwong JS, Zhang Q, Wang J, Yu C. What can three-dimensional speckle-tracking echocardiography contribute to evaluate global left ventricular systolic performance in patients with heart failure? *Int J Cardiol* 2014; 172: 132–137
- Maclaren G, Kluger R, Prior D, Royse A, Royse C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography: principles and potential perioperative applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 583–593
- Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1052–1061
- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313–1327
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun J, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 80–84
- Matsumoto K, Tanaka H, Kaneko A, Ryo K, Fukuda Y, Tatsumi K, Kawai H, Hirata K. Contractile reserve assessed by three-dimensional global circumferential strain as a predictor of cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 1299–1308
- Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J* 2010; 160: 23–29

Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde J, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; 28: 1358–1365

Monin J, Dehant P, Roiron C, Monchi M, Tabet J, Clerc P, Fernandez G, Houel R, Garot J, Chauvel C, Gueret P. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 302–309

Nashef SA. The current state of risk stratification and EuroSCORE in cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc* 2010; 22: 31–33

Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenbreg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner H, Etori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebel H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 875–884

Nickenig G, Mohr F, Kelm M, Kuck K, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 2013; 7: 76–90

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–1011

Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Ara N, Oki T. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness--new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ J* 2013; 77: 1490–1498

Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, Orszulak TA, Edwards WD. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22–34

- O'Rourke RA, Crawford MH. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 1984; 9: 1–52
- Otto CM, Verrier ED. Mitral Regurgitation — What Is Best for My Patient? *N Engl J Med* 2011; 364: 1462–1463
- Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 479–491
- Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, Mereles D, Chorianopoulos E, Antaredja M, Lewening M, Katus HA, Bekeredjian R. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 919–927
- Privitera S, Butany J, Cusimano RJ, Silversides C, Ross H, Leask R. Images in cardiovascular medicine. Alfieri mitral valve repair: clinical outcome and pathology. *Circulation* 2002; 106: e173
- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z, Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630–633
- Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2350–2357
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113: 2238–2244
- Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schluter M, Vries T de, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jackle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2190–2195
- Russo A, Suri RM, Grigioni F, Roger VL, Oh JK, Mahoney DW, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation* 2008; 118: 1528–1534

Schueler R, Sinning J, Momcilovic D, Weber M, Ghanem A, Werner N, Nickenig G, Grube E, Hammerstingl C. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 827-834

Sitia S. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *WJC* 2010; 2: 1

Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making. *Eur Heart J* 2015; 529

St. Goar FG. Endovascular Edge-to-Edge Mitral Valve Repair: Short-Term Results in a Porcine Model. *Circulation* 2003; 108: 1990–1993

Sun R, Lu L, Liu M, Cao Y, Li X, Liu H, Wang J, Zhang P. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2927–2935

Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788–802

Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Nakatani S. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012; 76: 2623–2632

Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, Colombo A, Giacomini A, Michev I, Mangiafico S, Cammalleri V, Barbanti M, Alfieri O. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010; 31: 1382–1389

Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, Bonis M de, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F. Mitraclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 920–926

Teske AJ, Boeck BW de, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 27

Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Imme S, Pistritto AM, Caggegi A, Chiranda M, Mangiafico S, Barbanti M, Scarabelli M, Mule M, Aruta P, Tamburino C. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. *Int J Cardiol* 2012; 155: 194–200

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers H, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Segesser L von, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496

Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 130–139

Wu VC, Takeuchi M, Otani K, Haruki N, Yoshitani H, Tamura M, Abe H, Lin F, Otsuji Y. Effect of through-plane and twisting motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1274-1281

Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation* 2000; 102: 1400–1406

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyanopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777–802

9. Danksagung

Ich möchte all denen ganz herzlich danken, die mit an dieser Arbeit beteiligt waren und zu ihrer Entstehung beigetragen haben. Ganz besonders möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Bei meinem Doktorvater PD Dr. Christoph Hammerstingl für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung von Räumlichkeiten und Arbeitsmitteln, die für die Arbeit notwendig waren. Und vor allem für die Zeit, die er in die Betreuung dieser Arbeit investiert hat.

Dr. Robert Schueler für die Einarbeitung in die echokardiographischen Auswertungen, für die große Hilfe bei den statistischen Analysen der Ergebnisse und dafür, dass er mir als erster Ansprechpartner bei Fragen und mit Vorschlägen immer zur Verfügung stand.

Bei meiner Mitdotorandin Charlotte Melzer für die zuverlässige und freundschaftliche Zusammenarbeit und viele anregende Diskussionen.

Meiner Schwester Juliane Lang fürs Korrekturlesen und bei meinen Eltern und meiner Oma für die Unterstützung und Motivation während der gesamten Zeit des Studiums.