

**Akute Veränderungen der linksatrialen Funktion nach  
interventioneller Mitralklappen-Rekonstruktion bei  
Patienten mit symptomatischer funktioneller  
Mitralklappen-Insuffizienz**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Tamana Bartel-Fasell, geb. Fasell**

aus Kabul/Afghanistan

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl
2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.09.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische  
Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

In Gedanken an meine Mama

...du wirst immer fehlen.



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Ätiologie der Mitralklappen-Insuffizienz	10
1.2 Pathophysiologie und klinische Manifestation	11
1.3 Diagnostik	12
1.3.1 Körperliche Untersuchung	12
1.3.2 Laborchemische Untersuchung	13
1.3.3 Herzkatheteruntersuchung	13
1.3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)	13
1.4 Schweregradeinteilung der MI	14
1.5 Therapie	15
1.5.1 Medikamentöse Therapie	15
1.5.2 Chirurgische Therapie	16
1.5.3 Interventionelle Mitralklappentherapien – MitraClip®	17
1.5.4 MitraClip®-Implantation	18
1.6 Prognose	19
1.7 Evidenz und Datenlage	19
1.8 Zielsetzung der Arbeit	21
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.2 Studiendesign	23
2.3 Ablauf der Datenerhebung	23

2.4	Untersuchungsmethoden	23
2.4.1	Funktionelle NYHA-Klassifikation	23
2.4.2	Logistischer EuroScore	24
2.4.3	Sechs-Minuten-Gehtest	24
2.4.4	Echokardiographische Diagnostik	25
2.5	Statistische Auswertung	31
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	33
3.2	Klinische Parameter nach der Intervention	34
3.3	Echokardiographische Parameter	35
3.3.1	Präinterventionell (Einschluss)	35
3.3.2	Postinterventionell (Nachsorgeuntersuchung)	36
3.3.3	Prädiktoren für das Überleben nach der Intervention	40
3.4	Prädiktoren für das Auftreten einer Rest-MI nach der Intervention	42
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1	Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie	44
4.2	Limitation der Studie	47
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick	48
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>



## Abkürzungsverzeichnis

BNP	Brain-natriuretic-peptide
COAPT-Studie	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation Study
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
ESV	endsystolisches Volumen
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study
GLS	Global longitudinal Strain
HI	Herzinsuffizienz
LA	linkes Atrium, linksatrial
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LV-EDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck (E/E'-Verhältnis)
MI	Mitralklappen-Insuffizienz
MITRA-FR-Studie	Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation Study
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-pro-BNP	N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide
NYHA	New York Heart Association
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
ROC	Receiver Operating Characteristic
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie

## 1. Einleitung

Die Mitralklappen-Insuffizienz (MI) ist in Europa der zweithäufigste behandlungsbedürftige Herzklappenfehler (Vahanian et al., 2022). Mit dem Alter steigt die Prävalenz der MI deutlich an. Betroffene ältere Patienten zeigen neben der MI häufig auch eine chronische Herzinsuffizienz (HI). Folgen der MI sind eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, wiederholte Krankenhausaufenthalte und eine eingeschränkte Lebensqualität. In den vergangenen Jahren haben sich minimal-invasive Therapieoptionen zur Behandlung der MI etabliert (GBD 2017 Mortality Collaborators, 2018). Jedoch setzen Komorbiditäten insbesondere bei älteren Patienten der operativen Therapie oft Grenzen. Für symptomatische MI-Patienten ist die Transkatheter-Mitralklappen-Edge-to-Edge-Reparatur mit dem MitraClip®-System (Abbot Vascular Inc., Santa Clara, CA) eine Alternative zur chirurgischen Therapie (Vahanian et al., 2022; Baldus et al., 2012; Franzen et al., 2011).

Die Prävalenz der MI liegt in der Gesamtbevölkerung bei etwa 1–2 %. Bei den über 75-Jährigen beträgt sie bis zu 10 %. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des vermehrten Auftretens kardiovaskulärer Risikofaktoren (Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese, Adipositas, Hyperlipidämie) im Alter ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der MI-Prävalenz zu rechnen (Benjamin et al., 2018; Nkomo et al., 2006; Arnett et al., 2019).

Bei einer MI kommt es in der Systole zu einem nicht physiologischen Blutfluss über die Mitralklappe in das linke Atrium (LA). Die Konsequenz ist eine Vergrößerung des LA gefolgt von einem Umbauprozess (Hwang et al., 2017; Feldman et al., 2011). Die chronische Volumenüberlastung des LA führt langfristig zu einem Fortschreiten der HI und der funktionellen MI. Die LA-Funktion und -Geometrie korreliert mit der Vorlast und der diastolischen linksventrikulären (LV) Dysfunktion (Boyd & Thomas, 2014). Die LA-Volumina sind zur Einstufung des Schweregrads der MI und zur Beurteilung der Therapieoptionen relevant (Vahanian et al., 2022). Weiter spielen die LA-Volumina und -Geometrie für die Patientenselektion und die Bestimmung des Zeitpunktes der operativen Therapie eine Rolle (Hoit, 2017; Ring et al., 2018). Die Werte werden mit Hilfe der zweidimensionalen (2D) Echokardiographie bestimmt. Die Beurteilung der LA-Funktion stellt aktuell eine Herausforderung dar. Die Speckle-Tracking-Echokardiographie hat sich

als valide Methode zur Abschätzung der globalen Funktion und des LA-Umbaus bei Patienten mit funktioneller MI bewährt (Cameli et al., 2009).

Die Auswirkungen und der prognostische Wert einer MitraClip®-Implantation auf das LA-Volumen und die LA-Funktion bei Patienten mit funktioneller MI sind nicht abschließend erforscht.

### **1.1 Ätiologie der Mitralklappen-Insuffizienz**

Bei der MI werden primäre (degenerative) und sekundäre (funktionelle) Formen unterschieden. Zu einer primären MI zählen alle Pathologien, die die Klappe oder Teile des Klappenhalteapparates betreffen. Sekundäre MI entstehen durch pathologische Umbauprozesse des LV oder des LA. Veränderungen in der Geometrie dieser anatomischen Strukturen vor allem durch Dilatation führen zu einem unvollständigen Klappenschluss (Vahanian et al., 2022; Baumgartner et al., 2017b). Die ätiologische Differenzierung der MI ist essenziell, da sich primäre und sekundäre Formen grundlegend in ihrer Pathophysiologie, Behandlungsweise und Prognose unterscheiden.

Zu den nicht-ischämischen Ursachen einer primären MI zählen pathologische Veränderungen des Klappenapparates wie die Verlängerung, die Ausdünnung und das Ausreißen der Chordae tendineae aufgrund von degenerativen Prozessen. Auch kongenitale Ursachen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom oder Marfan-Syndrom können zu degenerativen Veränderungen des Klappenapparates führen. Eine weitere mögliche Ursache für eine MI ist eine die Mitralklappe schädigende Endokarditis (Vahanian et al., 2022; Bruch & Trentz, 2008). Durch eine langjährige koronare Herzkrankheit oder einen Myokardinfarkt können die Papillarmuskeln reißen, nekrotisieren oder vernarben, wodurch der Halteapparat ebenfalls geschädigt wird (Schmidt, 2013). Das rheumatische Fieber kann eine Pankarditis auslösen, die das Risiko für eine MI deutlich erhöht und durch Atrophie und Sklerosierung die Mitralklappen-Segel schädigt (Trauzeddel & Neudorf, 2012).

Die Ursachen der funktionellen MI sind ischämische oder dilatative Kardiomyopathien, Myokarditiden, lokal begrenzte, ischämische LV-Dysfunktionen oder eine koronare Herzkrankheit.

Eine Dilatation kann durch eine hypertone oder hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie begünstigt werden. Die Folgen sind neben der Dilatation Wandbewegungsstörungen mit

Verlegung des Papillarmuskelansatzes. Dieser Mechanismus bewirkt einen Zug an den Klappensegeln, wodurch ein Verschluss unterbleibt (Bruch & Trentz, 2008; Vahanian et al., 2012). Bei der atrialen MI bleiben die Funktion und die Geometrie des LV erhalten. Durch ein chronisches Vorhofflimmern kommt es zu einer LA-Vergrößerung und konsekutiv zu einer anulären Dilatation mit einer Verschlussunfähigkeit der Mitralklappe (Strouhal et al., 2018).

Die Häufigkeit der Formen ist altersabhängig. Bei älteren Patienten dominieren funktionelle MI aufgrund dilatativer Kardiomyopathien sowie dekompensierter hypertoner oder koronarer Herzerkrankungen, bei jüngeren Patienten dagegen degenerative Ätiologien (Vahanian et al., 2022; Roskamm et al., 2004).

## **1.2 Pathophysiologie und klinische Manifestation**

Das Blut aus dem LV gelangt über die insuffiziente Mitralklappe als Regurgitationsvolumen in das LA. Es kommt zu einer Volumenbelastung des Herzens. Aufgrund des Laplace-Gesetzes wird, um die Wandspannung und den Volumenstrom aus dem LV konstant zu halten, bei erhöhtem Radius und gleichbleibender Wanddicke der Oberflächendruck erhöht. Daher muss das Herz mehr Kraft aufbringen.

Eine geringgradig MI kann durch Erhöhung der Ejektionsfraktion (EF) ausgeglichen werden und zeigt initial keine Symptome. Zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens muss das Schlagvolumen gesteigert werden. Nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen manifestiert sich die MI klinisch als HI. Klinisch äußert sich die Linksherzinsuffizienz als Rückwärtsversagen des Herzens. Die Störungen vor dem linken Herzen führen zu einer Stauung des venösen Blutes (Daut, 2010). Die auftretende Dyspnoe reicht von einer Belastungsdyspnoe (New York Heart Association (NYHA) Klasse II) bis hin zu einer Orthopnoe (Atemnot im Liegen, NYHA Klasse IV). Weiter kann es zu nächtlichen Hustenanfällen (Asthma cardiale) kommen. Die Patienten können eine deutliche Tachypnoe und Zyanose zeigen. Zusätzliche potenzielle Zeichen einer HI sind eine pulmonale Stauung und Pleuraergüsse (Autschbach et al., 2012).

Mögliche unspezifische Anzeichen einer HI sind Allgemeinsymptome wie Leistungsminderung, Nykturie oder verstärkte Sympathikus-Aktivität in Form von tachykarden Herzrhythmusstörungen. Die Symptomatik hängt von der Schwere der MI

ab. Im klinischen Alltag liegt oftmals eine globale HI vor, die Zeichen einer Links- und Rechtsherzinsuffizienz aufweist (BÄK, 2019; Ertl et al., 2011).

Langfristig führt die HI mit einer funktionellen MI zu Umbauprozessen und zu dauerhaft erhöhten Plasmaspiegeln von Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron und Brain-natriuretic-peptide (BNP). Diese im Blut zirkulierenden Hormone verändern in den kardialen Zellen die Genexpression, was einen elektrischen, strukturellen und funktionellen Umbau des Herzens zur Folge hat. Durch diesen Umbauprozess wird die Kontraktionskraft verringert. Damit verbunden ist eine Verminderung des Herzzeitvolumens bei hohen Herzfrequenzen und ein ungünstiger Effekt auf die Leistungsreserven des Herzens (Daut, 2010).

### **1.3 Diagnostik**

Die Diagnosestellung der MI erfolgt mit verschiedenen Methoden. Die Basisdiagnostik umfasst eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutanalyse und Elektrokardiographie (EKG). Die Diagnosebestätigung gelingt über eine echokardiographische Untersuchung.

#### **1.3.1 Körperliche Untersuchung**

In der körperlichen Untersuchung ist ein hebender, durch eine exzentrische Linksherzhypertrophie nach linkskaudal verlagertes Herzspitzenstoß (HSS) nachweisbar. Auskultatorisch dominiert ein hochfrequentes, unmittelbar an den ersten Herzton anschließendes holosystolisches, bandförmiges Herzgeräusch (Systolikum) (BÄK, 2019; Erdmann, 2011). Bei der Perkussion bzw. Auskultation der Lunge ist ein abgeschwächtes Atemgeräusch als relevantes Zeichen eines Pleuraergusses nachweisbar. Mit der abdominalen Palpation lässt sich ein Aszites detektieren. Die Folge des verminderten Herzzeitvolumens ist eine periphere Zyanose mit rötlich-zyanotischen Wangen und Lippen („Facies mitralis“). Die globale HI kann auch zu einem generalisierten Ödem der Subkutis (Anasarka) führen (BÄK, 2019; Loscalzo & Möckel, 2010).

Zur klinischen Beurteilung eignet sich auch die Erfassung der Symptome mit Hilfe der NYHA-Klassifikation (siehe Kapitel 2.4.1).

### **1.3.2 Laborchemische Untersuchung**

Wichtige Informationen zur Beurteilung der HI liefert das N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide (NT-pro-BNP) (BÄK, 2019). Das Vorläuferprotein proBNP wird von Myokardzellen gebildet und bei Volumenbelastung von den Myokardzellen des Ventrikels und des Atriums infolge des Dehnungsreizes in die Blutbahn sezerniert (Dao et al., 2001).

Im Blut von HI-Patienten sind hohe Konzentrationen von NT-pro-BNP und BNP nachweisbar. Die Höhe korreliert mit der Ausprägung der HI und der NYHA-Klassifikation (BÄK, 2019). Eine therapeutische Reduktion der MI reduziert die BNP-Plasmaspiegel signifikant (Sutton et al., 2003). BNP-Werte  $> 500$  pg/ml und NT-pro-BNP-Werte  $\geq 400$  pg/ml deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine HI hin (Luchner et al., 2003).

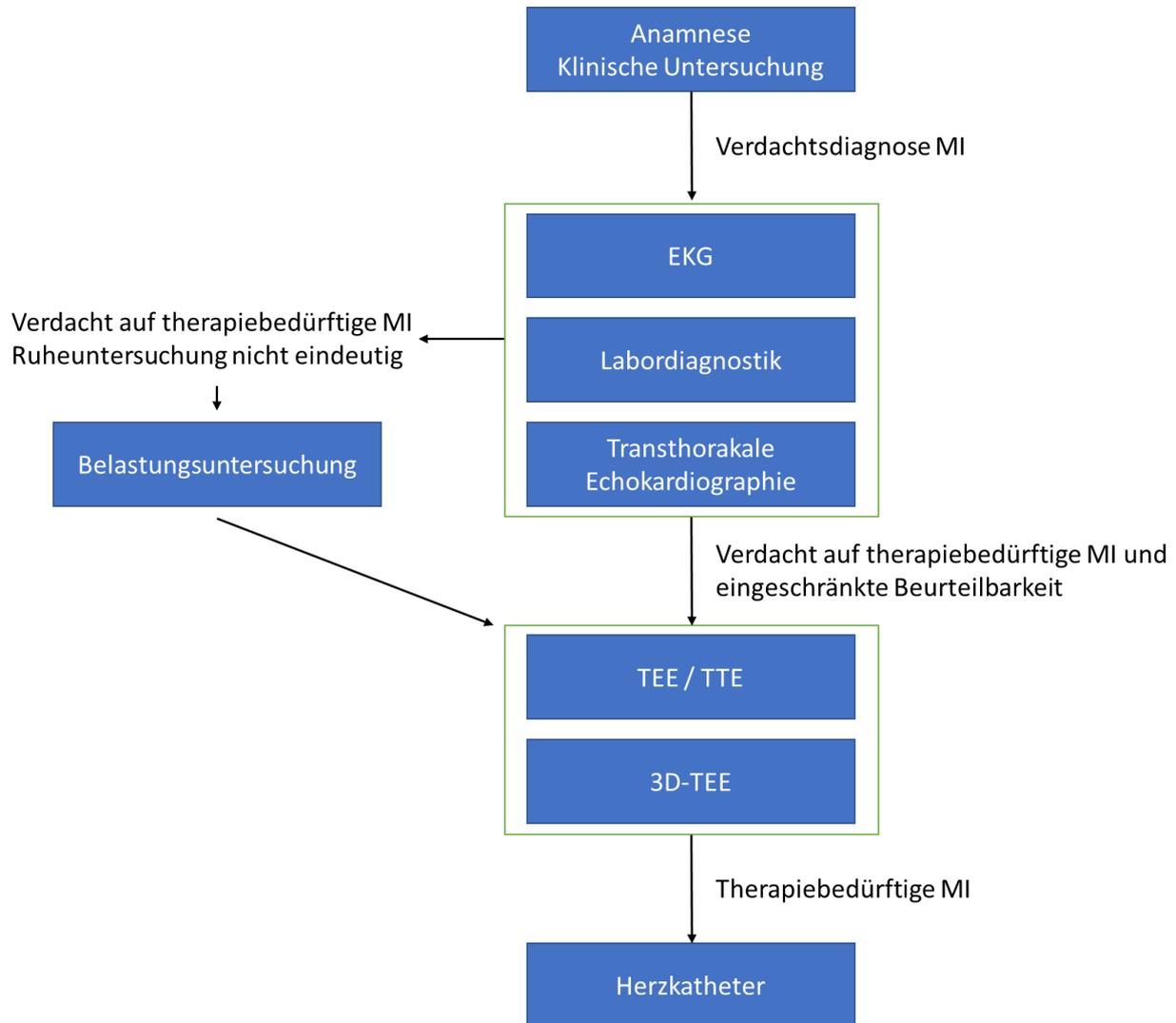
### **1.3.3 Herzkatheteruntersuchung**

Mit Hilfe der Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung lassen sich der pulmonale Druck, der pulmonale Gefäßwiderstand (Rechtherzkatheter), der MI-Schweregrad, der Zustand der Herzkranzgefäße, die LV-Pumpfunktion (Linksherzkatheter) und die Druckverhältnisse im kleinen und großen Körperkreislauf erfassen (Rosenkranz et al., 2016). Zur Bestimmung des pulmonalen Drucks erfolgt die Messung des rechtsatrialen Drucks, des pulmonal-arteriellen Drucks, des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks, des Herzzeitvolumens und die gemessene O<sub>2</sub>-Aufnahme (Hoepfer et al.2010).

### **1.3.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)**

Eine weitere nicht-invasive Diagnosemethode ist die Kardio- MRT zur 3D-Beurteilung der Funktion, Geometrie, Volumina des LA und des LV. Das Verfahren ermöglicht eine morphologisch exakte Darstellung der Herzklappen. Bei einer MI kann durch die Bestimmung des Vorwärts- und Rückwärtsflusses des Blutes über der insuffizienten Klappe die Regurgitationsfraktion bestimmt werden. Daneben können mit der LV- und LA-Volumetrie die hämodynamischen Folgen eines Klappenvitiums beurteilt werden.

Aufgrund der hohen Kosten und des hohen Zeitaufwands ist die Kardio-MRT jedoch für die tägliche klinische Routine nicht geeignet (Boyd & Thomas, 2014; Kühl et al., 2012).



**Abb. 1:** Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz (MI) (modifiziert nach Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) 3D: dreidimensional; EKG: Elektrokardiographie; TEE: transösophageale Echokardiographie; TTE: transthorakale Echokardiographie

#### 1.4 Schweregradeinteilung der MI

Die Schweregradeinteilung erfolgt anhand echokardiographischer Daten. Unterschieden werden milde, mittelgradige und hochgradige MI (siehe Tab. 1). Zur Abschätzung des

Schweregrades werden die echokardiographischen Größen zudem im Kontext der klinischen Daten beurteilt (Hagendorff et al., 2020).

**Tab. 1:** Schweregradeinteilung der Mitralklappen-Insuffizienz

	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Weite der Vena Contracta (VC, cm)	< 0,3	0,3–0,7	≥ 0,7
Regurgitationsvolumen (Rvol, ml/Schlag)	< 30	30–44; 45–59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (RF, %)	< 30	30–39; 40–49	≥ 50
Effective regurgitant orifice area (EROA, cm <sup>2</sup> )	< 0,20	0,20–0,39	≥ 0,40

## 1.5 Therapie

Zur Behandlung der MI kommen laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie mit medikamentösen, chirurgischen und interventionellen Maßnahmen drei Therapieoptionen in Frage. Nach Diagnosestellung entscheidet eine interdisziplinäre Konferenz, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten, über die Therapiemöglichkeiten. Dabei sind alle Informationen aus der Diagnostik, der klinische Zustand und die Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen (Vahanian et al., 2022).

### 1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die Therapie der MI hängt von den Komorbiditäten und dem Schweregrad der HI ab. Die Medikation sollte als Stufentherapie schrittweise eskaliert werden. Besteht eine HI mit eingeschränkter LV-Pumpfunktion ist eine antikongestive Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE) -Hemmern oder ggf. Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-(AT1) -Rezeptorantagonisten zu empfehlen. Zur symptomatischen Therapie sind Diuretika inklusive Aldosteronrezeptor-Antagonisten und Beta-Blocker zu erwägen. Begleitende Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit) sind leitliniengerecht zu behandeln.

Bei Vorhofflimmern ist eine leitliniengerechte Behandlung zur Frequenz- und Rhythmuskontrolle durchzuführen. Die Frequenzkontrolle bezeichnet einen Therapieansatz, bei dem ein normofrequentes Vorhofflimmern angestrebt wird. Mittel der Wahl sind Beta-Blocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ. Die

Rhythmuskontrolle dient der Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Diese kann elektrisch mittels Kardioversion oder medikamentös erfolgen. Mittel der Wahl sind Amiodaron (schwere HI), Vernakalant (NYHA-Stadium II) oder Flecainid bzw. Propafenon (HI ohne strukturelle Veränderung) (Vahanian et al., 2022; Baumgartner et al., 2017a). Eine verzögerte Erregungsweiterleitung in der Kammer (z. B. Linksschenkelblock) stört die mechanische Synchronizität. Dadurch wird die Prognose der HI negativ beeinflusst. Bei asynchroner Erregung mit LV-Funktionsstörung ist eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zu erwägen (Eckardt et al., 2016).

Bei bestehender MI und einer Indikation zu einer kardialen Resynchronisationstherapie sollte bis zur Einleitung weiterer therapeutischer Schritte zur Minimierung der MI mindestens drei Monate abgewartet werden (Vahanian et al., 2022; Nickenig et al., 2013). Bei Patienten mit bestehender HI und Vorhofflimmern ist eine antithrombotische Therapie im Rahmen des Nutzen-/ Risikoprofils anhand der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- (Schlaganfallrisiko) und HAS-BLED-Scores (Blutungsrisiko) abzuwägen (Laufs et al., 2016).

### **1.5.2 Chirurgische Therapie**

Die Mitralklappe ist nach der Aortenklappe die zweithäufigste operierte Herzklappe (Baumgartner et al., 2017a/b). Bei den chirurgischen Behandlungsmethoden werden klappenerhaltende und klappenrekonstruierende Verfahren unterschieden (Loscalzo & Möckel, 2010; Vahanian et al., 2022). Die Indikation zum operativen Vorgehen sollte vor Eintritt schwerwiegender Symptome und Zeichen der HI erfolgen. Wenn die Klinik und die Anatomie der Klappe es zulassen, ist die Klappenrekonstruktion dem Klappenersatz vorzuziehen. Ist eine Rekonstruktion der Klappe nicht möglich, kommen klappenersetzende Verfahren mit mechanischen oder biologischen Prothesen in Frage (Autschbach et al., 2012; Vahanian et al., 2022). Mechanische Prothesen sind in der Regel aus Metall oder Kunststoff. Die biologischen Prothesen werden aus dem Perikard von Rindern, Pferden oder Schweinen gefertigt. Daneben kommen Homografts (menschliche Spenderklappen) als Klappenersatz zum Einsatz (Baumgartner et al., 2017a/b). Nach der Implantation einer mechanischen Prothese ist der Patient lebenslang auf gerinnungshemmende Medikamente (Phenprocoumon) und auf eine engmaschige Kontrolle des International-normalized-ratio-(INR)-Wertes angewiesen. Der Nachteil

biologischer Prothesen oder Homografts ist, dass sie im langfristigen Verlauf sklerosieren bzw. degenerieren können und dann ersetzt werden müssen (Autschbach et al., 2012). Trotz großer Fortschritte sind chirurgische Therapieverfahren der MI nicht für alle Patienten geeignet. Mögliche Ausschlusskriterien sind eine eingeschränkte LV-Funktion, Multimorbidität und Gebrechlichkeit aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters (Vahanian et al., 2022).

### **1.5.3 Interventionelle Mitralklappentherapien – MitraClip®**

Zur Behandlung der MI bei multimorbiden Patienten steht ein katherinterventionelles Verfahren zu Verfügung. Im März 2008 erhielt das MitraClip®-System (Firma Abbott Vascular, USA) die CE-Zertifizierung für die klinische Anwendung.

Die Indikationsstellung zum Einsatz des MitraClip®-Verfahrens sollte in einem interdisziplinären Herz-Team fallspezifisch diskutiert werden. Eine MitraClip®-Implantation eignet sich potenziell für Patienten mit einer höhergradigen MI, deutlichen klinischen Anzeichen (Dyspnoe, kardiale Dekompensation, Pleuraergüsse, Beinödeme) und Multimorbidität. Zu den Einschlusskriterien zählen eine hoch symptomatische funktionelle mittel-/ hochgradige MI trotz optimaler HI-Therapie, eine hochgradige Dysfunktion der LV-Pumpfunktion mit einer EF < 30 % und die fehlende Option zur operativen Korrektur. Die prospektive Lebenserwartung der Patienten sollte mehr als ein Jahr betragen und ein kardiochirurgischer Eingriff sollte aufgrund des hohen Lebensalters und der Multimorbidität der Patienten kontraindiziert sein. Die Abschätzung des Sterblichkeits- und Morbiditätsrisikos bei einem kardiochirurgischen Eingriff erfolgt mit dem logistischen European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Euro) Score oder Society of Thoracic Surgeons (STS) Score (Vahanian et al., 2022; Boekstegers et al., 2013; Vahanian et al., 2012).

Die echokardiographischen Voraussetzungen sind eine ausreichende Größe des LA und ein ausreichender Abstand der Fossa ovalis zur Klappenebene. Für eine ausreichende Befestigung des Clips an den Segeln und eine suffiziente Stabilität ist eine Koaptationslänge der Mitralklappen-Segel > 2 mm und eine Koaptationstiefe < 11 mm erforderlich (Braun et al., 2013). Ausschlusskriterien für eine MitraClip®-Therapie sind eine stark sklerosierte Klappe, zu kurze Klappensegel und eine kleine Mitralklappen-Öffnungsfläche (Vahanian et al., 2022; Wiedemann & Strasser, 2013). Die Empfehlungen

basieren auf den Angaben des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappen-Therapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. und der aktuellen Leitlinie der Herzklappenerkrankungen (Vahanian et al., 2022).

### **Aufbau des MitraClip-Systems**

Das MitraClip®-System besteht aus mehreren Komponenten (siehe Abb. 10):

- steuerbarer Führungskatheter
- Einführungskatheter mit Führungsschleuse
- MitraClip®-Einheit
- Gestell zur Stabilisierung des Systems und
- Katheter-Steuereinheiten

#### **1.5.4 MitraClip®-Implantation**

Die MitraClip®-Implantation erfolgt in Allgemeinanästhesie unter TEE-Kontrolle in einem Herzkatheterlabor mit Durchleuchtungsanlage. Der Eingriff wird am schlagenden Herzen durchgeführt (Frerker & Kuck, 2016). Eine Heparinisierung ist empfehlenswert, um eine ausreichende Gerinnungshemmung zu garantieren (Baldus et al., 2018). Punktiert wird die rechte Vena femoralis. Nach der Punktion wird ein Schleusensystem über die Vena femoralis und die Vena cava inferior bis hin zum rechten Atrium geführt. Hier erfolgt die transseptale Punktion am proximalen Foramen ovalis, um vom rechten Atrium in das LA zu gelangen. (Wiedemann & Strasser, 2013).

Der MitraClip® wird im LA über der Mitralklappe angebracht. Die Positionierung des Clips erfolgt zentral über dem Regurgitationsjet sowie senkrecht zur Koaptationsebene. Nach der Entfaltung des Clips werden die Mitralklappen-Segel von den Armen und Grippern gegriffen und gesichert.

Nach der Befestigung des ersten Clips wird die Lage mittels TEE erneut kontrolliert und die MI-Reduktion beurteilt. Dabei wird überprüft, ob weitere Clips notwendig sind. Durch die Messung des Druckgradienten über der Mitralklappe wird eine relevante Mitralklappen-Stenose ausgeschlossen. Nach erfolgreicher Implantation wird der MitraClips von Schleusensystem gelöst und das Schleusensystem entfernt. Die Punktionsstelle wird mit einer Hautnaht versehen.

Patienten ohne orale Antikoagulation sollten für zumindest sechs Monate mit Acetylsalicylsäure (100 mg/ Tag) und zusätzlich im ersten Monat mit Clopidogrel (75 mg/Tag) behandelt werden (Baldus et al., 2018; Hochholzer et al., 2021).

## 1.6 Prognose

Die Prognose der MI hängt von der Dauer der Erkrankung, dem Schweregrad und der Ursache ab. Die Mortalitätsrate liegt laut verschiedener Studien zwischen 1–9 % pro Jahr. Generell ist die Prognose einer sekundären MI schlechter als die der primären MI, da in diesen Fällen zusätzlich die der MI zugrundeliegende Erkrankung die Prognose limitiert (Vahanian et al., 2022). Bei klinisch symptomatischen Patienten mit primärer MI liegt die jährliche Letalität bei 6,3 % und die 10-Jahres-Inzidenz für eine HI bei 63 %. Ein Vorhofflimmern wird bei 30 % der konservativ behandelten Patienten beobachtet (Baldus et al., 2018). Eine frühzeitige Intervention ist entscheidend, um das Fortschreiten der MI und die Entwicklung der langfristig damit verbundenen HI und Pulmonalarteriellen Hypertonie zu verlangsamen (Vahanian et al., 2022; Barbieri et al., 2011).

## 1.7 Evidenz und Datenlage

2005 bestätigte die EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) I-Studie die technische Durchführbarkeit und Sicherheit des MitraClips® am Menschen (Feldman et al., 2005). Die EVEREST-II-Studie randomisierte 279 Patienten ohne erhöhtes Operationsrisiko mit hochgradiger (in 73 % der Fälle primärer) MI im Verhältnis 2:1 zur MitraClip®-Behandlung oder Operation (Baldus et al., 2018). Die katheterinterventionell behandelten Patienten zeigten innerhalb der ersten 12 Monate ein deutlich höheres Risiko für einen Zweiteingriff als primär chirurgisch versorgte Patienten (20 % vs. 2,2 %,  $p < 0,05$ ). Demgegenüber stand eine höhere Sicherheit bei den interventionellen Eingriffen (signifikant niedrigere Rate an Blutungskomplikationen) (Feldman et al., 2011). In der EVEREST-II-Studie zeigten insbesondere Patienten mit sekundärer MI nach dem MitraClip®-Einsatz ein sicheres und gutes funktionelles Ergebnis.

Post-Market-Surveillance-Register dienen der Generierung von Langzeitdaten. Sowohl im ACCESS-EU (Europäisches Register; 567 Patienten) als auch im TRAMI (Deutsches Mitralklappenregister; 749 Patienten) wurden niedrige Komplikationsraten bei gleichzeitig hohen Erfolgsraten dokumentiert (Baldus et al., 2018). Die Erfolgsrate von 77 % in der

EVEREST-II-Studie hat sich auf 91 % (ACCESS-EU) und 97 % (TRAMI) erhöht. Laut TRAMI-Register lag die Notwendigkeit einer chirurgischen Reintervention bei 2,3 % (Maisano et al., 2013)

Aktuellere Daten zum Mitra-Clip®-Verfahren bieten eine französische (Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation Study, MITRA-FR-Studie) und eine amerikanische Studie (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation Study, COAPT-Studie). Die MITRA-FR-Studie untersuchte an 452 Patienten den Vorteil des Clip-Verfahrens im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Die Häufigkeit des Eintretens der Endpunkte (Rehospitalisierung, Tod) war mit 54,6 % in der Interventionsgruppe gegenüber 51,3 % in der medikamentös behandelten Gruppe statistisch nicht signifikant verschieden (Obadia et al., 2018). Auch die COAPT-Studie verglich an 610 MI-Patienten das Clip-Verfahren mit einer medikamentösen Behandlung. Die Auswertung ergab einen signifikanten Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der medikamentös behandelten Gruppe bezüglich einer erneuten stationären Behandlung (35,8 % vs. 67,9 %). Die Gesamtmortalität nach zwei Jahren lag bei 29,1 % in der Interventionsgruppe vs. 46,1 % in der Kontrollgruppe (Mack et al., 2018).

Bei den Ergebnissen ist das unterschiedliche Profil der Studienteilnehmer zu berücksichtigen. In der COAPT-Studie zeigten die Patienten im Vergleich zu den Teilnehmern der MITRA-FR-Studie eine ausgeprägtere MI (Klappenöffnungsfläche 41 mm<sup>2</sup> vs. 31 mm<sup>2</sup>) und ein deutlich geringeres enddiastolisches LV-Volumen (101 ml/m<sup>2</sup> vs. 135 ml/m<sup>2</sup>). Auch die LV-EF war in den Kollektiven (COAPT-Studie 20–50 %, MITRA-FR-Studie 15–40 %) deutlich verschieden. Trotz der ausgeprägteren MI waren die Teilnehmer der COAPT-Studie klinisch hinsichtlich ihrer HI weniger stark beeinträchtigt als die Patienten der MITRA-FR. Die Erfolgsraten zeigten ebenfalls deutliche Unterschiede (COAPT- vs. MITRA-FR-Studie: 5 % vs. 15 %). In der COAPT-Studie wurden die Teilnehmer konsequenter leitliniengetreu medikamentös therapiert als in der MITRA-FR-Studie (Stone et al., 2018).

Auch monozentrische retrospektive Studien belegen die Überlegenheit der MitraClip®-Therapie gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie sowie eine Gleichwertigkeit mit chirurgischen Verfahren (Baldus et al., 2018).

## 1.8 Zielsetzung der Arbeit

In der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn wird die MitraClip®-Therapie seit 2012 genutzt. Die Entscheidung zu dieser Therapie ist eine Einzelfallentscheidung der Fachkonferenzen. In der vorliegenden Studie wurden die Daten der Patienten mit symptomatischer hochgradiger MI, die zwischen Februar 2014 und November 2015 mittels MitraClip®-Verfahren versorgt wurden und an den Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen hatten, ausgewertet. Der Fokus lag dabei auf den Auswirkungen des MitraClip®-Verfahrens auf das LA-Volumen und die -Funktion bei Patienten mit funktioneller MI. Weiter sollte der prognostische Wert der LA-Volumina und -Funktionsparameter untersucht werden.

Dabei standen folgende Fragestellungen im Fokus:

- Welche akuten Veränderungen im LA treten nach dem MitraClip®-Verfahren auf?
- Welche Veränderungen der globalen Funktion und des Volumens des LA lassen sich mittels Strain-Analyse dokumentieren?
- Welche echokardiographischen Parameter eignen sich als Prädiktoren für das Outcome (Gesamtsterblichkeit, residuale MI) nach einer MitraClip®-Implantation?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit symptomatischer hochgradiger funktioneller MI, die im Zeitraum vom Februar 2014 bis November 2015 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn mittels MitraClip®-Verfahren versorgt wurden und an den Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen hatten, eingeschlossen. Die Indikationsstellung zur minimalinvasiven Klappenreparatur erfolgte durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten des Universitätsklinikums Bonn im Rahmen einer Herzkonferenz. Eine kardiochirurgische Intervention war für diese Patienten keine Option, da sie als Hochrisikopatienten bewertet wurden.

Die Studie entsprach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Bonn vor (Ethiknummer 320/13). Die erhobenen Daten wurden in verschlüsselter Form dokumentiert. Die Zuordnung der verschlüsselten Daten zu einzelnen Personen war nur anhand einer Probandenliste möglich, die nur dem Studienleiter zugänglich war. Die Teilnehmer der Studie wurden über die vorgenommene Studie ausführlich aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Einschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie waren:

- Alter > 18 Jahre
- Hochgradige funktionelle MI
- Funktionelle NYHA-Klasse >II
- Optimierte HI-Therapie über mindestens sechs Monate
- Einwilligungsfähigkeit
- Vollständiges Bildmaterial der echokardiographischen Untersuchung in 3D
- Teilnahme an Nachsorgeuntersuchungen

Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie waren:

- Geringgradige MI
- Asymptomatische MI

- Keine optimierte medikamentöse Behandlung der HI
- Unzureichende Bildqualität bei den nachträglichen Auswertungen
- Inadäquate Teilnahme an den Nachsorgeuntersuchungen
- Ein bekanntes Vorhofflimmern (Vermeidung von Abweichungen bei der Strain-Analyse)
- Widerrufen der Einwilligung

## **2.2 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine prospektive klinische Beobachtungsstudie. Das Ziel war die Analyse der akuten Veränderungen der LA-Funktion, -Volumina und -Geometrie nach einer MitraClip®-Prozedur bei symptomatischer funktioneller MI.

## **2.3 Ablauf der Datenerhebung**

Von allen Studienteilnehmern wurden vor der Intervention und während der Nachsorgeuntersuchungen klinische (funktionelle NYHA-Klasse, logistischer EuroScore) und laborchemische Daten (NT-pro-BNP) erhoben. Außerdem wurde ein Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt. Weiter wurden mittels TTE, TEE und 3D-TTE der MI-Schweregrad und die LA-Veränderungen erfasst. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Schweregrad der MI und die Rehospitalisierung während der Nachsorgeuntersuchung.

Die Erfassung der klinischen und laborchemischen Daten erfolgte mittels eines elektronischen Datenerhebungsprogramms (File-Maker Pro6.0Dv4®, FileMakerPro Inc. Santa Clara, Kalifornien, USA). Die echokardiographischen Bilder wurden mit einer Bearbeitungssoftware (TomTec Image Arena, 4D LV-Analysis, Germany) analysiert.

## **2.4 Untersuchungsmethoden**

### **2.4.1 Funktionelle NYHA-Klassifikation**

Die funktionelle NYHA-Klassifikation wurde vor und nach der MitraClip®-Implantation durch die Anamnese erfasst. Ein Nachteil dieser Klassifizierung ist, dass sie erheblich vom Untersucher bzw. Patienten abhängt (siehe Tab. 2).

**Tab. 2:** New York Heart Association-(NYHA) -Klassifikation (vgl. BÄK Leitlinie HI 2019)

NYHA Klassifikation	
<b>Klasse I</b>	Herzkrankheit (objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion) ohne körperliche Limitation
<b>Klasse II</b>	Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung (z. B. zwei Stockwerke Treppensteigen)
<b>Klasse III</b>	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (z. B. ein Stockwerk Treppensteigen), deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität
<b>Klasse IV</b>	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben

### 2.4.2 Logistischer EuroScore

Der logistische EuroScore dient der Einschätzung des individuellen Patientenrisikos hinsichtlich postoperativer 30-Tages-Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen. Das Modell errechnet das perioperative Risiko des Patienten auf der Basis von 17 Risikofaktoren. Das logarithmische Modell ist wesentlich aufwendiger und benötigt für die Berechnung eine Software (Metzler, 2011). Wir haben mit der Software File-Maker Pro6.0Dv4<sup>®</sup> (FileMaker Pro Inc. Santa Clara, Kalifornien, USA) gearbeitet. Das logarithmische Modell wurde im Rahmen der Datenerhebung erfasst und für jeden Patienten vor der MitraClip<sup>®</sup>-Intervention bestimmt.

### 2.4.3 Sechs-Minuten-Gehtest

Der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein einfach durchzuführender Belastungstest zur Quantifikation der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten. Dieser Test misst die Entfernung, die ein Patient in einem Zeitraum von sechs Minuten bei einem selbstbestimmten Tempo auf einer ebenen, harten Oberfläche gehen kann. Der Sechs-Minuten-Gehtest spiegelt den funktionellen Belastungsgrad bei alltäglichen körperlichen Aktivitäten wider (Bösch & Crie, 2019; Haass et al., 2000). Wenn Patienten während des Tests eine Dyspnoe, Müdigkeit oder pektanginöse Beschwerden verspüren, dürfen sie die Geschwindigkeit verlangsamen oder kurz pausieren bzw. abbrechen. Zu den Einflussfaktoren zählen die Motivation der Patienten, das Alter, das Geschlecht und eventuell vorhandene Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Messung. Als Normwert gilt eine Gehstrecke > 400 m (Bösch & Crie, 2019).

#### 2.4.4 Echokardiographische Diagnostik

Die Echokardiographie ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren mit hohem Stellenwert im klinischen Alltag. Die morphologische Darstellung des Klappenapparats, der Segelstrukturen, potenzieller Ringverkalkungen und der LA- und LV-Größe ermöglicht eine Einordnung des Vitiums. Technisch werden transthorakale (TTE) und transösophageale (TEE) Echokardiographien unterschieden. Zur Planung der interventionellen MI-Rekonstruktion dient die TEE (Vahanian et al., 2022; Hagendorff et al. 2020; Erdmann, 2011). Die Evaluierung des Schweregrads der MI erfolgt mittels Dopplertechniken. Hierbei werden die im Folgenden beschriebenen quantitativen Kriterien basierend auf der aktuellen Leitlinie Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgruppe Echokardiografie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin beurteilt.

#### Vena Contracta

Die Vena Contracta entspricht der schmalsten Stelle des Regurgitationsjets (siehe Abb. 2). Sie ist typischerweise an der Regurgitationsöffnung oder direkt unterhalb davon lokalisiert. Eine Weite der Vena Contracta < 3 mm spricht für eine geringgradige MI; eine Weite  $\geq 7$  mm zeigt eine hochgradige MI an. Limitationen bei der Bestimmung sind die Geometrie der Regurgitationsöffnung und die Anzahl der Jets (Prisker & Dusleag, 2014).

#### Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)

Die „Proximal Isovelocity Surface Area“ (PISA) oder „Flow convergence method“ wird im apikalen Vierkammerblick in der Mitte der Systole bestimmt (siehe Abb. 2). Mit der PISA-Methode kann anhand der untenstehenden Formeln die EROA sowie das Regurgitationsvolumen berechnet werden. Die EROA ist ein robuster Parameter und hängt von der hämodynamischen Situation (z. B. vom LA-Druck) ab (Prisker & Dusleag, 2014).

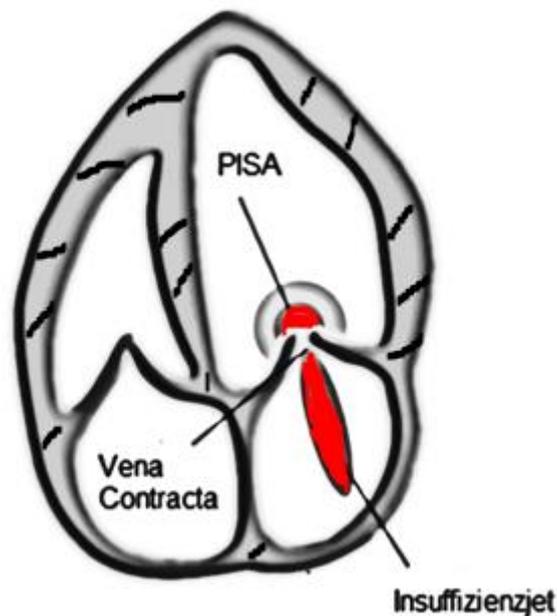
$$EROA = \frac{2 \times \pi \times (r_{PISA})^2 \times V_{PISA}}{V_{max}}$$

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

Die Regurgitationsfraktion entspricht dem Quotienten aus dem Regurgitationsvolumen und LV-Schlagvolumen in Prozent (Buck et al., 2009). Sie lässt sich mit der folgenden Formel bestimmen:

$$Reg. \% = \frac{Reg. Vol.}{LV - Schlagvolumen} * 100$$

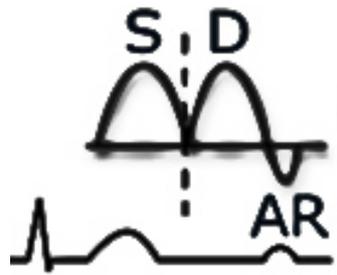
Reg.Vol: Regurgitationsvolumen, LV: linksventrikulär



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Proximal Isovelocity Surface Area (PISA), der Vena Contracta und des Insuffizienzjets (modifiziert nach echobasics)

### **Pulmonalvenenfluss**

Der Pulmonalvenenfluss ist durch einen größeren systolischen (S-Welle) und einen kleineren diastolischen (D-Welle) Vorwärtsfluss charakterisiert und kann mit Hilfe eines pulsed-wave-(PW) -Dopplers bestimmt werden (siehe Abb. 6). Bei einer hochgradigen MI zeigt die S-Welle einen Rückfluss („reversal flow“, siehe Abb. 3). Erhöhte LV-Füllungsdrücke oder Vorhofflimmern können die S-Welle verringern. Daher ist nur die Flussumkehr ein spezifisches Zeichen für eine MI (Prisker & Dusleag, 2014).



**Abb. 3:** Schematische Darstellung des Pulmonalvenenflusses im Vierkammerblick (modifiziert nach echobasics)

### **Pulmonalarterieller Druck**

Die Analyse der Rechtherzbelastung und der rechtsventrikulären Funktion dient der Abschätzung der Folgen der MI. Dazu ist die Erfassung des pulmonalarteriellen Drucks essenziell. Als typischer Befund zeigt sich eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz mit einem darüber abzuleitenden erhöhten systolischen pulmonalarteriellen Druck, errechnet aus der transtrikuspidalen Druckdifferenz zuzüglich des zentralen Venendrucks. Eine Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist definiert als Anstieg auf  $\geq 25$  mmHg (Rosenkranz et al., 2016).

### **Echokardiographische Beurteilung der myokardialen Verformung mittels Strain-Analyse**

Der Strain ( $\epsilon$ ) beschreibt die Deformation eines Objekts, bezogen auf dessen ursprüngliche Länge. Im vorliegenden Kontext charakterisiert er die Verkürzung / Verdickung eines myokardialen Segments. Für die Berechnung des Strains gilt (Blessberger & Hackl, 2018):

$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

$L_0$ : Ausgangslänge,  $L$ : Länge des Objekts nach der Deformation

Der Strain ist eine dimensionslose Größe und wird in Prozent angegeben. Ein negatives Vorzeichen entspricht einer Kontraktion oder Verdünnung, ein positives Vorzeichen einer Dilatation oder Verdickung des Myokards. Die Kontraktionsbewegung der Kammer besteht aus drei Komponenten: einer longitudinalen Kontraktion (Verkürzung entlang der

Längsachse), einer zirkumferenziellen Kontraktion (Verkleinerung des Durchmessers in der kurzen Achse) und einer radialen Kontraktion (Verdickung in der kurzen Achse). Die Veränderung des Strains pro Zeiteinheit wird als Strain-Rate (Einheit 1/sec) bezeichnet. Für die Strain-Messung wird derzeit die Speckle-Tracking-Echokardiographie verwendet. Dabei werden natürliche akustische Marker im Myokard („Speckles“ (Flecken)), die durch die Streuung der Ultraschallstrahlen entstehen, genutzt. Ein kleiner Myokardabschnitt mit mehreren dieser Speckles wird von der Software gespeichert und über den gesamten Herzzyklus verfolgt („getrackt“). Die Software berechnet anhand der Formel (siehe oben) den Strain für den markierten Bereich.

Als ein reproduzierbarer prognostischer Parameter hat sich der globale longitudinale Strain (GLS) des LV etabliert (Sugimoto et al., 2017). Der global longitudinal Strain (GLS) ist ein Maß für die Verformung (Strain) des Myokards in der Längsrichtung und kann zur zuverlässigen Beurteilung der globalen myokardialen Funktion eingesetzt werden. Das Ausmaß der Verkürzung des Myokards lässt sich in der Echokardiografie mittels Strain-Analyse bestimmen. Je negativer der Wert, (je stärker die Verkürzung) desto besser ist die Funktion. Mit dieser Methode ist es möglich die subklinischen Dysfunktionen zu detektieren und einen optimalen Zeitpunkt der interventionellen bzw. operativen Therapie zu bestimmen (Cianciulli et al. 2010). Die Speckle-Tracking-Echokardiographie erkennt eine ventrikuläre Dysfunktion bereits in einem frühen Stadium. Der GLS korreliert gut mit der LV-EF. Die longitudinalen Strain-Werte sind abhängig vom Geschlecht und Alter (Sugimoto et al., 2017).

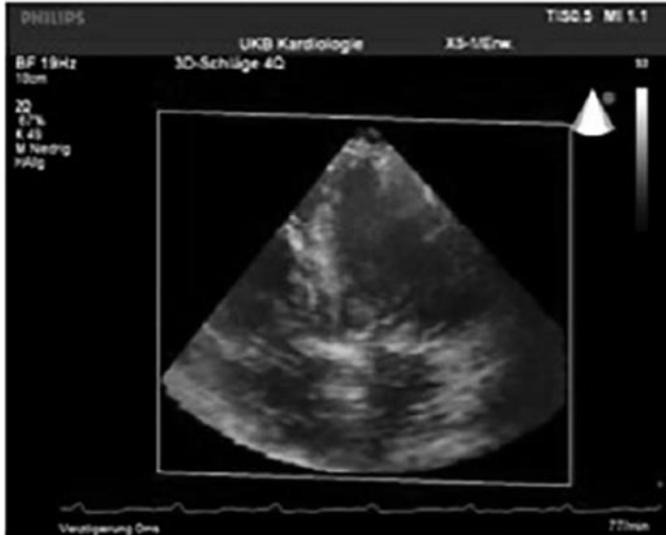
Bei allen Studienteilnehmern erfolgte gemäß den aktuellen Empfehlungen und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) eine echokardiographische Untersuchung und Beurteilung der Funktion des Herzens. Vor und nach der MitraClip®-Implantation und während der Nachsorgeuntersuchungen wurden eine TTE und TEE mit einem kommerziellen Echokardiographie-System (E 33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts), einem 2,5 MHz Schallkopf (S-5 Schallkopf) einer dazugehörigen Sonde (X5-1, X7-2t) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte EKG-getriggert in Linksseitenlage. Aufgezeichnet wurden 2D- und 3D-Aufnahmen im Zwei-, Drei-, und Vierkammerblick mindestens über drei Herzzyklen. Die Aufnahmen wurden auf einem Bildserver (XCELERIA, Philips Medical Systems, Koninklijke N.V.) gespeichert und ausgewertet.

### **Linksatriale Funktionsanalyse**

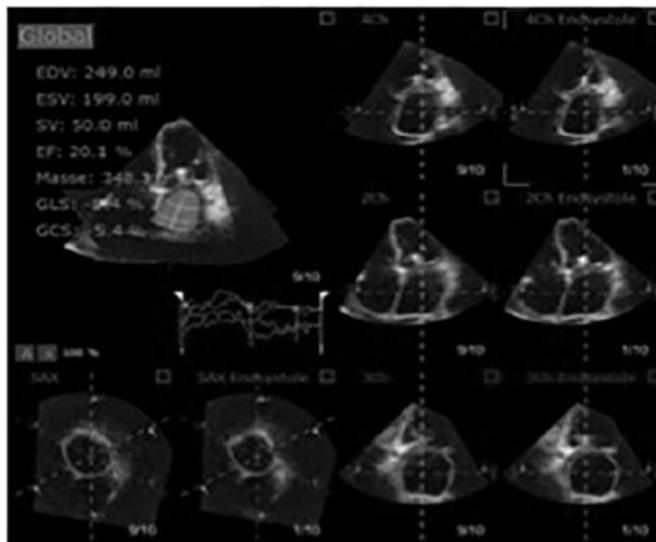
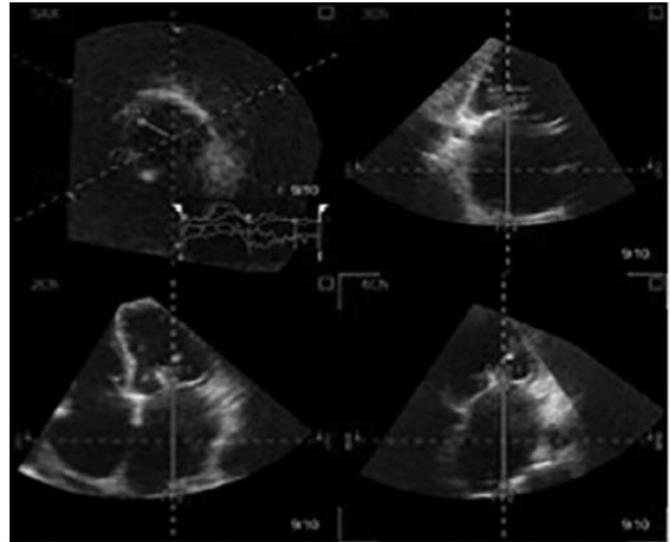
Für die vorliegende Studie wurden die 3D-TTE-Aufnahmen im Vierkammerblick zur Auswertung der LA-Funktion und -Geometrie genutzt (siehe Abb. 4). Ziel war eine exakte Evaluation der Volumenveränderungen aus den 3D Datensätzen, wie auch der globalen und regionalen Kontraktilität über die Strain-Analyse. Hierzu wurde eine Komplettaufnahme im Vierkammerblick als 3D-Datensatz in die Software eingetragen. Die Bilder wurden in einem Offline-Workflow mit einer speziellen Software (TomTec Image Arena, vierdimensionale (4D) LV-Analyse, München, Deutschland) zur Beurteilung der LA-Funktion, -Geometrie und 4D Strain-Analyse bearbeitet.

In der Aufnahme wurden mit wiederholten Mausklicks die Endokardgrenzen vom medialen bis zum lateralen Mitralklappen-Anulus über den Apex des LV markiert. Eine weitere vergleichbare Markierung erfolgt im Bereich des LA. Danach wurde der automatische Erkennungsprozess durch die Software gestartet. Dabei wurde darauf geachtet, dass die gesetzten Markierungen den Myokardbewegungen im bewegten Bild exakt bzw. harmonisch folgten. Bei Auftreten einer Inkompatibilität erfolgte eine manuelle Korrektur. Durch die Software wurden verschiedene Strain-Analyse-basierte Parameter berechnet (Siehe Tab.3).

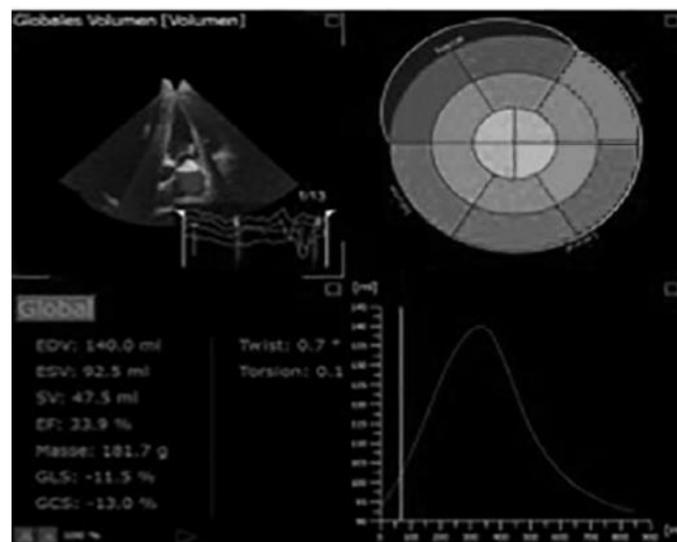
## Apikaler Vierkammerblick



## Ausrichtung von Ansichtsebenen



## Nachverfolgung des Endokards



## Anzeige des Trackingsansichts

**Abb. 4:** Vollständiger Volumendatensatz aus der apikalen Vierkammeransicht in der 3D Speckle-Tracking-Echokardiographie (Öztürk et al., 2020)

**Tab. 3:** Echokardiographische Daten

<b>Echokardiographische Daten</b>	
<b>LV-EF, %</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>LV-EDV, ml</b>	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
<b>LV-ESV, ml</b>	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
<b>LV-Muskelmasse, g</b>	Linksventrikuläre Muskelmasse
<b>LV-GLS, %</b>	Linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain
<b>LA-EF, %</b>	Linksatriale Ejektionsfraktion
<b>LA-SV, ml</b>	Linksatriales Schlagvolumen
<b>LA-EDV, ml</b>	Linksatriales enddiastolisches Volumen
<b>LA-ESV, ml</b>	Linksatriales endsystolisches Volumen
<b>LA-Muskelmasse, g</b>	Linksatriale Muskelmasse
<b>LA-GLS, %</b>	Linksatrialer globale longitudinaler Strain
<b>PISA, cm</b>	Proximal Isovelocity Surface Area
<b>VC-Weite, cm</b>	Vena Contracta
<b>EROA, cm<sup>2</sup></b>	Effective Regurgitant Orifice Area
<b>MPG, mmHg</b>	mittlerer Druckgradient
<b>sPAP, mmHg</b>	systolischer pulmonalerarterieller Druck

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Can Öztürk. Dabei wurde das Programm SPSS für Windows (PASW-Statistik, Version 20.0.0.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) genutzt.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen untersucht. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich der kontinuierlichen Daten wurden der Student's Zwei-Stichproben-t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zum Vergleich der kategorialen Daten wurden der Fisher's-Exakt Test oder Chi-Quadrat-Test verwendet. Zweiseitige p-Werte wurden als signifikant erachtet, wenn sie unter 0,05 lagen. Mittels Cox-proportionaler Hazard-Regressionsanalyse wurden LA-bezogene Prädiktoren für die Gesamtmortalität, Rehospitalisierung und echokardiographische

Ergebnisse bei Patienten mit einer funktionellen MI nach Implantation eines MitraClip bestimmt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

In die vorliegende Studie wurden die Daten von 70 Patienten analysiert, die aufgrund einer chronischen HI und symptomatischen hochgradigen funktionellen MI behandelt wurden, eingeschlossen. 15 Patienten wurden aufgrund eines tachykarden Vorhofflimmerns und fünf Patienten aufgrund einer unzureichenden Bildqualität ausgeschlossen. Damit gingen die Daten von 50 Patienten in die abschließende Analyse ein.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $77,6 \pm 9,1$  Jahre (58–93 Jahre). Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer lag bei 22 % ( $n = 11$ ). Die Patienten zeigten zu 100 % eine funktionelle MI und starke Symptome (NYHA-Klasse > II) (siehe Abb. 6). Der Body-Mass-Index (BMI) der Studienteilnehmer lag im Durchschnitt bei  $25,8 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>. Die Patientenkohorte zeigte in der präinterventionellen Untersuchung zahlreiche Komorbiditäten. Am häufigsten traten arterielle Hypertonien (78,6 %), Hyperlipidämien (64,3 %) und koronare Herzerkrankungen (62,1 %) auf.

Kennzeichnend für die Patienten war ein hohes chirurgisches Risiko. Der durchschnittliche logistische EuroScore betrug  $17,2 \pm 13,9$  %. Aus diesem Grund wurde eine chirurgische Intervention bei diesen Patienten durch das Herzteam ausgeschlossen (siehe Tab. 4).

**Tab. 4:** Charakteristika des Patientenkollektivs

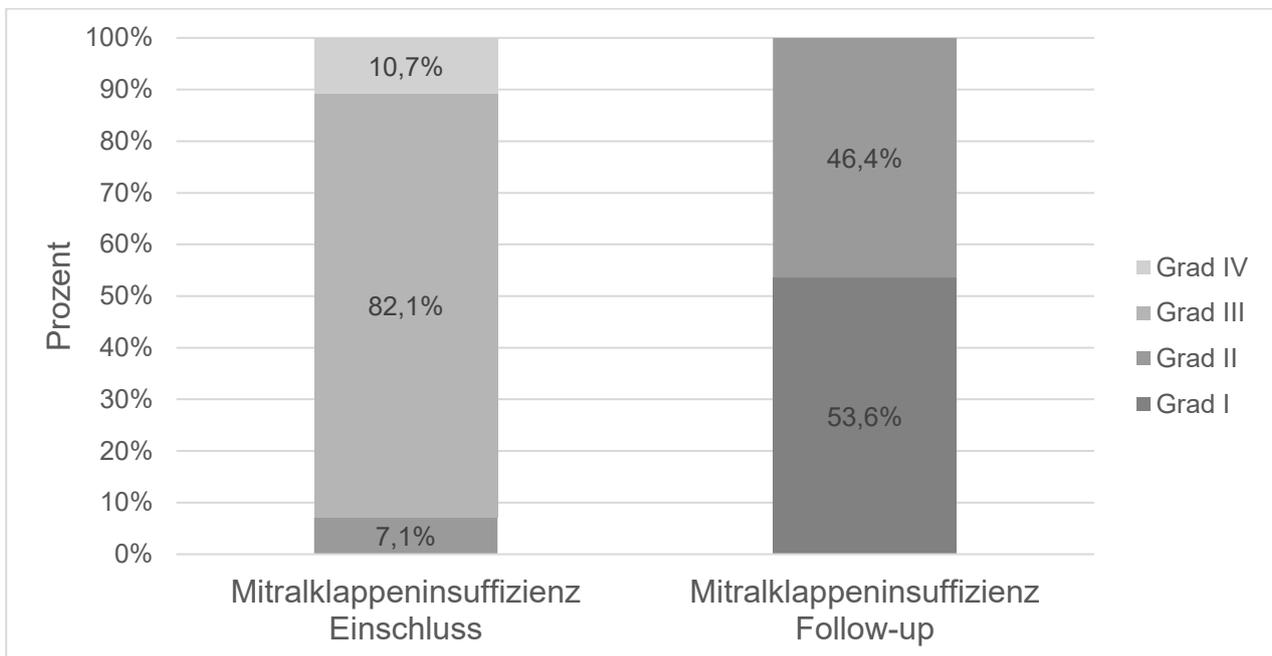
Parameter		Wert n = 70
<b>Alter, Jahre</b>		77,6 ± 9,1
<b>Body-Mass-Index (BMI), kg/m<sup>2</sup></b>		25,8 ± 3,7
<b>Logistischer EuroScore %</b>		17,2 ± 13,9
<b>Society of Thoracic Surgeons (STS) Score, %</b>		5,8 ± 3,8
<b>Komorbiditäten, %</b>	Koronare Herzkrankheit	62,1
	Arterielle Hypertonie	78,6
	Hyperlipidämie	64,3
	Diabetes mellitus	28
	Nikotinkonsum	39,3
	Familiäre Disposition	17,9
	Schlaganfall	19,2
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	32,1
	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	24

### 3.2 Klinische Parameter nach der Intervention

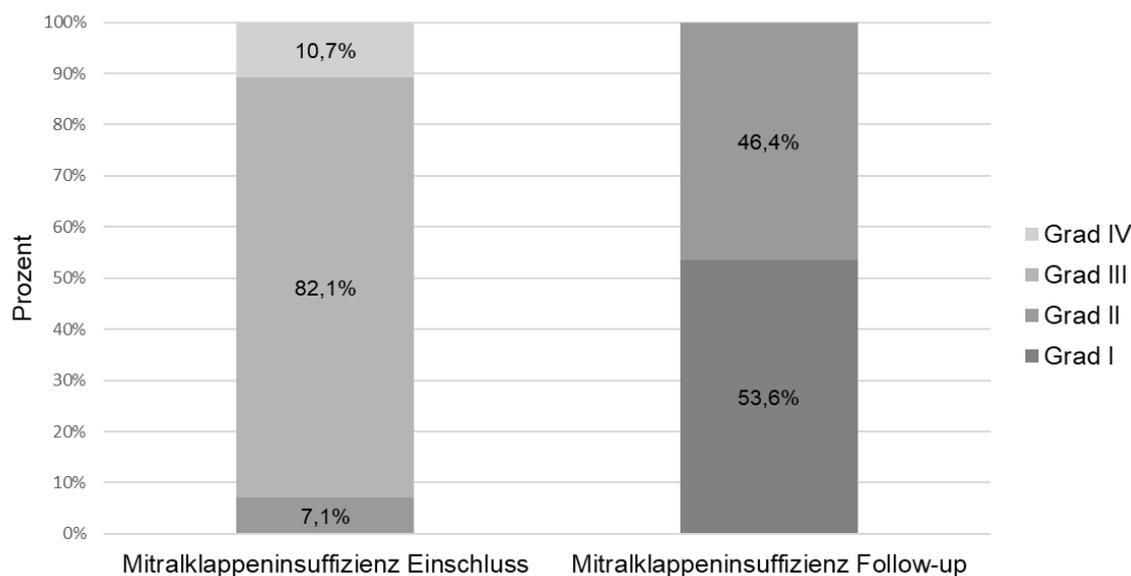
Die Nachsorgeuntersuchungen fanden  $12 \pm 8$  Wochen nach der Intervention statt. Die Intervention war bei allen Patienten erfolgreich; nennenswerte Komplikationen traten nicht auf. Echokardiographisch zeigte sich eine deutliche Verbesserung der MI. Bei 27 (54 %) Patienten konnte eine MI-Reduktion von zwei Schweregrad-Kategorien beobachtet werden. Bei 23 (46 %) Patienten betrug die Verbesserung eine Schweregrad-Kategorie (siehe Abb. 5).

Die HI-Symptome hatten sich bei den Nachsorgeuntersuchungen im Vergleich zur prä-interventionellen Situation ebenfalls signifikant verbessert (funktionelle NYHA-Klasse  $\leq$  III, 0 % vs. 89,3 %,  $p = 0,001$ ) (siehe Abb. 6). Die Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest hatte sich von  $105,5 \pm 15,2$  m vs.  $210,3 \pm 35,8$  m signifikant erhöht ( $p = 0,01$ ).

Innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff trat kein Todesfall auf. Sieben Patienten (14 %) starben während der Nachsorgeuntersuchungen, 42 % davon aufgrund kardiovaskulärer Ursachen.



**Abb. 5:** Mitralklappen-Insuffizienz-(MI)-Schweregrad vor (Einschluss) und nach (Follow up) der Intervention (Öztürk et al., 2020)



**Abb. 6:** New York Heart Association Klassifikation (NYHA-Klassifikation) vor (präinterventionell) und nach (postinterventionell) der Intervention. (Öztürk et al., 2020)

### 3.3 Echokardiographische Parameter

#### 3.3.1 Präinterventionell (Einschluss)

Die vor der Implantation durchgeführte echokardiographische Untersuchung zeigte bei den Patienten eine hochgradige funktionelle MI mit einer eingeschränkten LV-Pumpfunktion (LV-EF:  $32,6 \pm 11,2$  %). Die MI war zwischen mäßig-schwer bis schwer einzustufen (siehe Abb. 5). Die PISA zeigte einen durchschnittlichen Wert von  $0,8 \pm 0,6$  cm. Die durchschnittliche EROA betrug  $0,30 \pm 0,6$  cm<sup>2</sup>, die Vena Contracta Breite  $0,8 \pm 0,5$  cm und das Regurgitationsvolumen  $51,4 \pm 13,4$  ml/Herzschlag. Weiter war ein erhöhter rechtsventrikulärer systolischer Druck mit einem Wert von  $46,1 \pm 10,5$  mmHg feststellbar. Ein erhöhtes E/E'-Verhältnis zeigte einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LV-EDP) an (E/E'-Verhältnis:  $15,6 \pm 7,3$ ).

Die präinterventionell echokardiographisch gemessenen Volumina des LV betragen  $161,3 \pm 57,9$  ml (LV-EDV) und  $112,8 \pm 53,1$  ml (LV-ESV). Die systolische LV-EF lag bei  $32,6 \pm 11,2$  %. Der GLS des LV zeigte in den Voruntersuchungen einen Wert von  $-8,9 \pm 4,7$  %.

Die LA-Volumina vor der MitraClip®-Intervention lagen bei  $83,1 \pm 39,5$  ml (LA-EDV) und  $58,4 \pm 33,4$  ml (LA-ESV) (siehe Abb. 7). Die LA-Muskelmasse betrug  $105,2 \pm 49,3$  g und

das LA-Schlagvolumen  $24,6 \pm 12,5$  ml (siehe Abb. 8). Das LA-EF lag bei  $31,7 \pm 12,8$  % (siehe Abb. 8). Der LA-GLS zeigte einen Wert von  $-10,8 \pm 5,4$  % (siehe Abb. 9). Die präinterventionellen echokardiographischen Parameter sind in Tab. 5 zusammengefasst.

### 3.3.2 Postinterventionell (Nachsorgeuntersuchung)

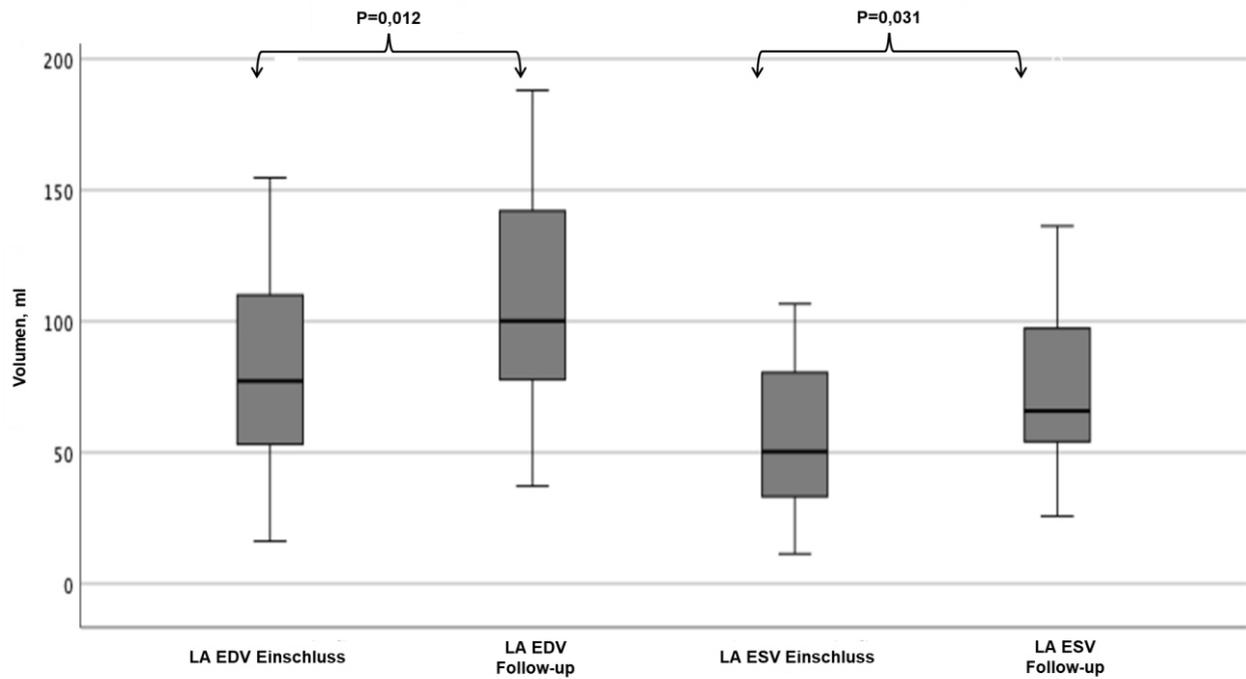
In den Nachsorgeuntersuchungen zeigten die Patienten einen PISA-Wert von  $0,2 \pm 0,3$  cm. Der durchschnittliche EROA-Wert lag bei  $0,1 \pm 0,1$  cm<sup>2</sup>, die Vena Contracta Breite bei  $0,3 \pm 0,1$  cm und das Regurgitationsvolumen bei  $15 \pm 12,1$  ml/Herzschlag.

Bei den Nachsorgeuntersuchungen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der LV-Volumina im Vergleich zum präinterventionellen Status. Das LV-EDV hatte sich von  $161,3 \pm 57,9$  ml geringfügig auf  $157,4 \pm 55,5$  ml verringert ( $p = 0,6$ ), das LV-ESV hatte sich leicht erhöht ( $112,8 \pm 53,1$  ml vs.  $113,1 \pm 55,1$  ml,  $p = 0,9$ ). Ebenfalls war keine Veränderung der systolischen LV-EF erkennbar (prä- vs. postinterventionell:  $32,6 \pm 11,2$  % vs.  $30,1 \pm 14$  %,  $p = 0,5$ ). Bei den Nachsorgeuntersuchungen fiel jedoch eine signifikante Erhöhung des E/E'-Verhältnisses (von  $15,6 \pm 7,3$  auf  $24,1 \pm 13,2$ ,  $p = 0,05$ ) als Zeichen für einen erhöhten LV-EDP auf. Der GLS des LV zeigte aber ebenfalls keine Veränderungen (prä- vs. postinterventionell:  $-8,9 \pm 4,7$  % vs.  $-8,4 \pm 5,2$  %,  $p = 0,6$ ) (siehe Abb. 9)

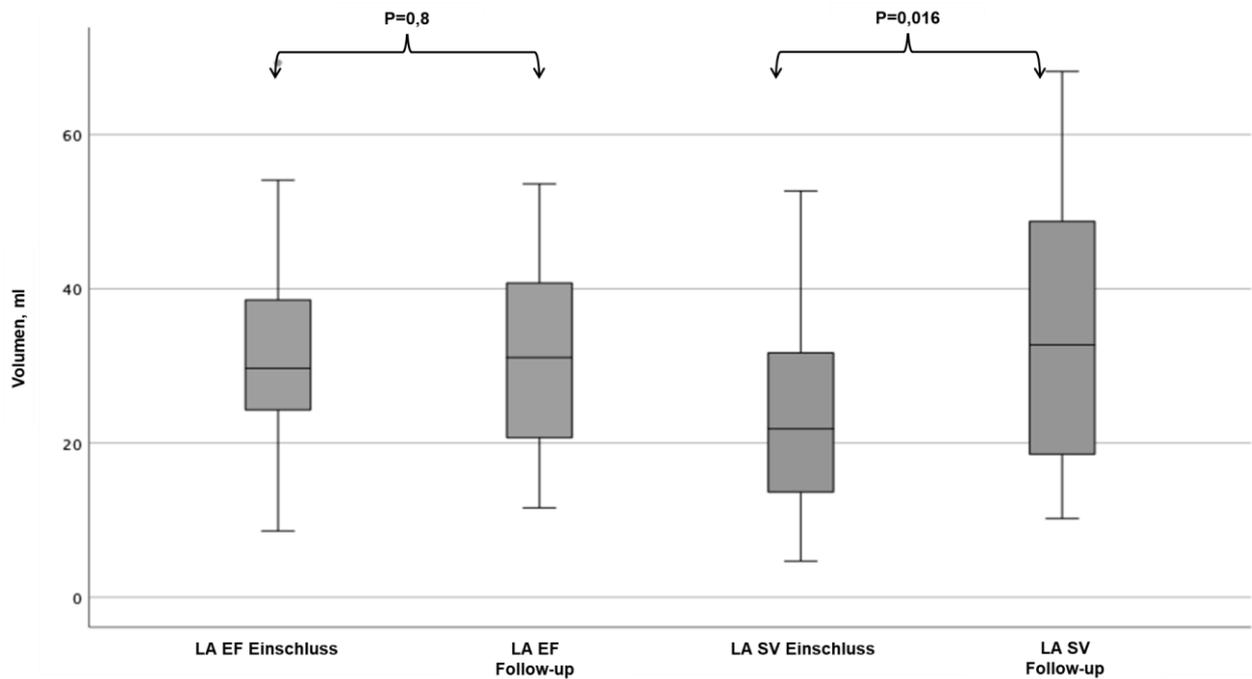
Die LA-Volumina hatten sich bei den Nachsorgeuntersuchungen signifikant erhöht (prä- vs. postinterventionell – LA-EDV:  $83,1 \pm 39,5$  ml vs.  $115,1 \pm 55,3$  ml,  $p = 0,012$ ; LA-ESV:  $58,4 \pm 33,4$  ml vs.  $80,1 \pm 43,9$  ml,  $p = 0,031$  (siehe Abb. 7)). Auch die Muskelmasse des LA zeigte eine deutliche Zunahme (prä- vs. postinterventionell:  $105,2 \pm 49,3$  g vs.  $145,5 \pm 70,6$  g,  $p = 0,013$  (siehe Abb. 10). Nach der MitraClip®-Implantation war zudem eine signifikante Erhöhung des LA-Schlagvolumens (prä- vs. postinterventionell:  $24,6 \pm 12,5$  ml vs.  $34,9 \pm 19,1$  ml,  $p = 0,016$ ) erkennbar (siehe Abb. 8).

Unverändert präsentierten sich nach der Implantation die LA-EF (prä- vs. postinterventionell:  $31,7 \pm 12,8$  % vs.  $31,1 \pm 12,3$  %,  $p = 0,8$ ) (siehe Abb. 8) und der LA-GLS (prä- vs. postinterventionell:  $-10,8 \pm 5,4$  % vs.  $-9,7 \pm 4,45$  %,  $p = 0,4$ ) (siehe Abb. 9). Der mittlere Druckgradient an der Mitralklappe stieg nach dem Eingriff mit statistischer Signifikanz ohne Anhalt für eine relevante Stenose ( $MPG > 5$  mmHg) an (prä- vs. postinterventionell:  $1,2 \pm 0,2$  mmHg vs.  $3,3 \pm 0,5$  mmHg,  $p = 0,05$ ).

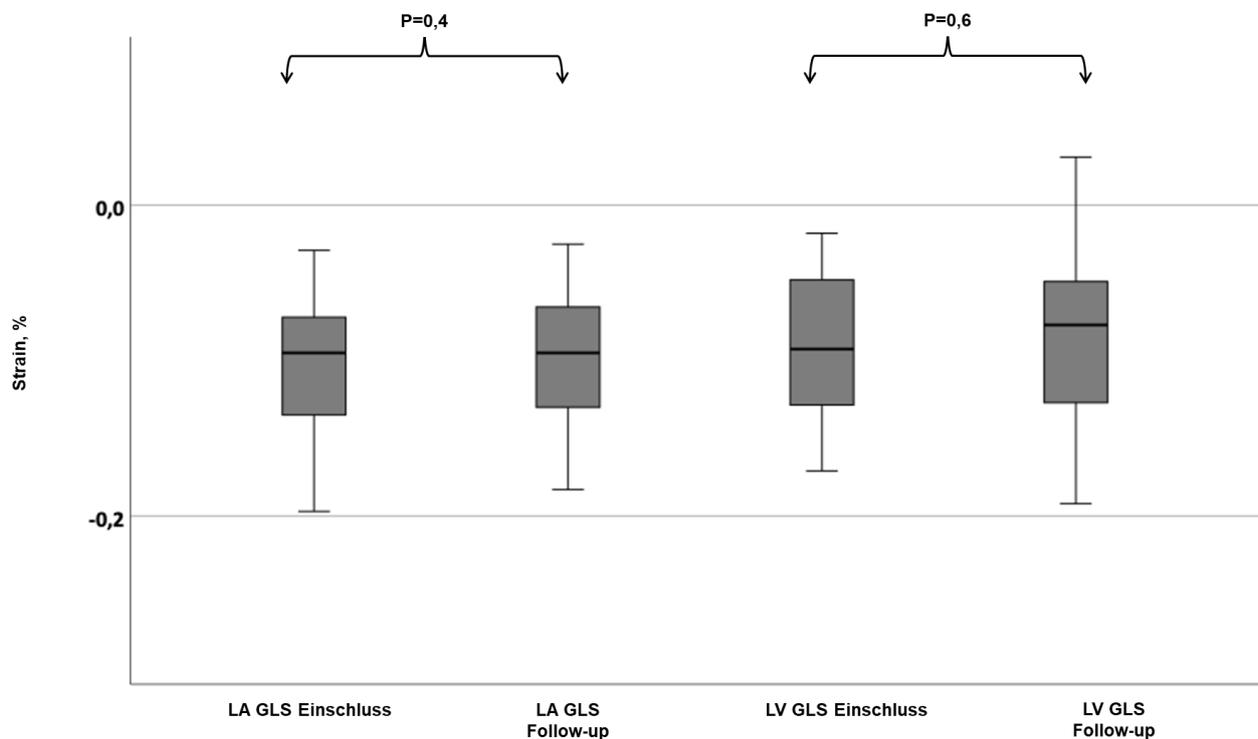
Die erhobenen postinterventionellen echokardiographischen Parameter sind im Vergleich zu den präinterventionellen Daten in Tab. 5 zusammengefasst.



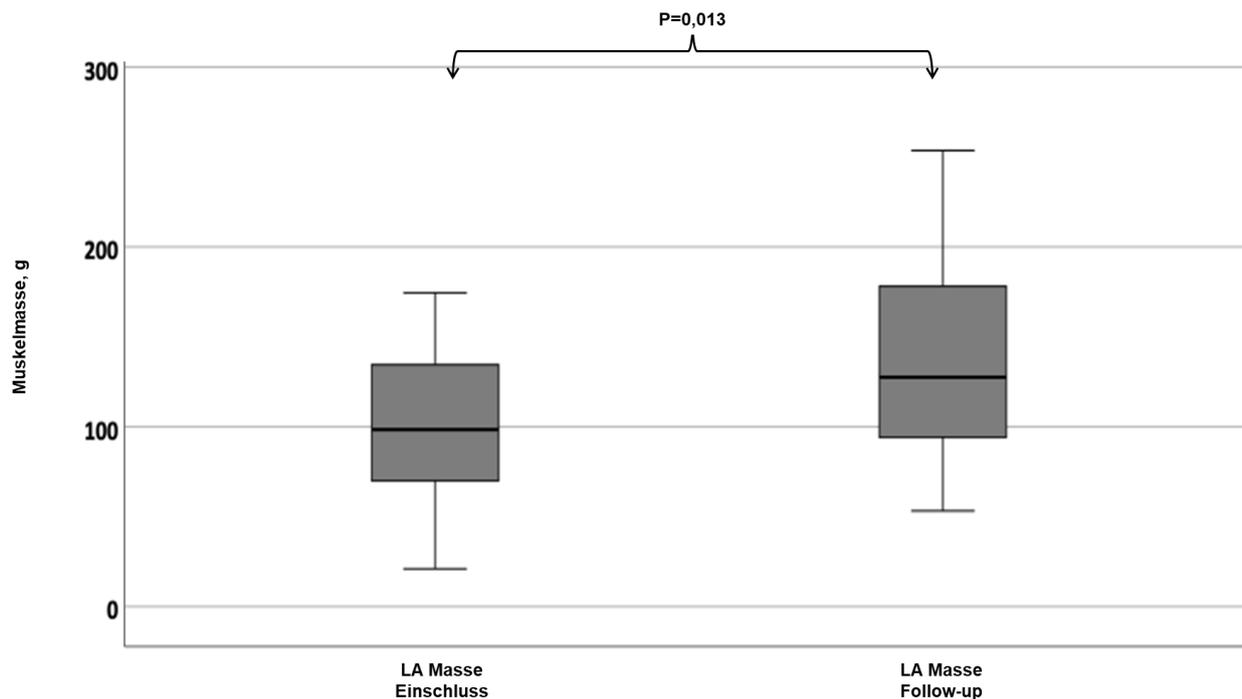
**Abb. 7:** Enddiastolische Volumina (EDV) und endsystolische Volumina des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020)



**Abb. 8:** Ejektionsfraktion (EF) und Schlagvolumen (SV) des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020)



**Abb. 9:** Global longitudinal Strain (GLS) des linken Atriums (LA) und des linken Ventrikels (LV) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020)



**Abb. 10:** Muskelmasse des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020)

**Tab. 5:** Vergleich der echokardiographischen Charakteristika vor (Ausgangsdaten) und nach der Intervention (Nachsorgeuntersuchung)

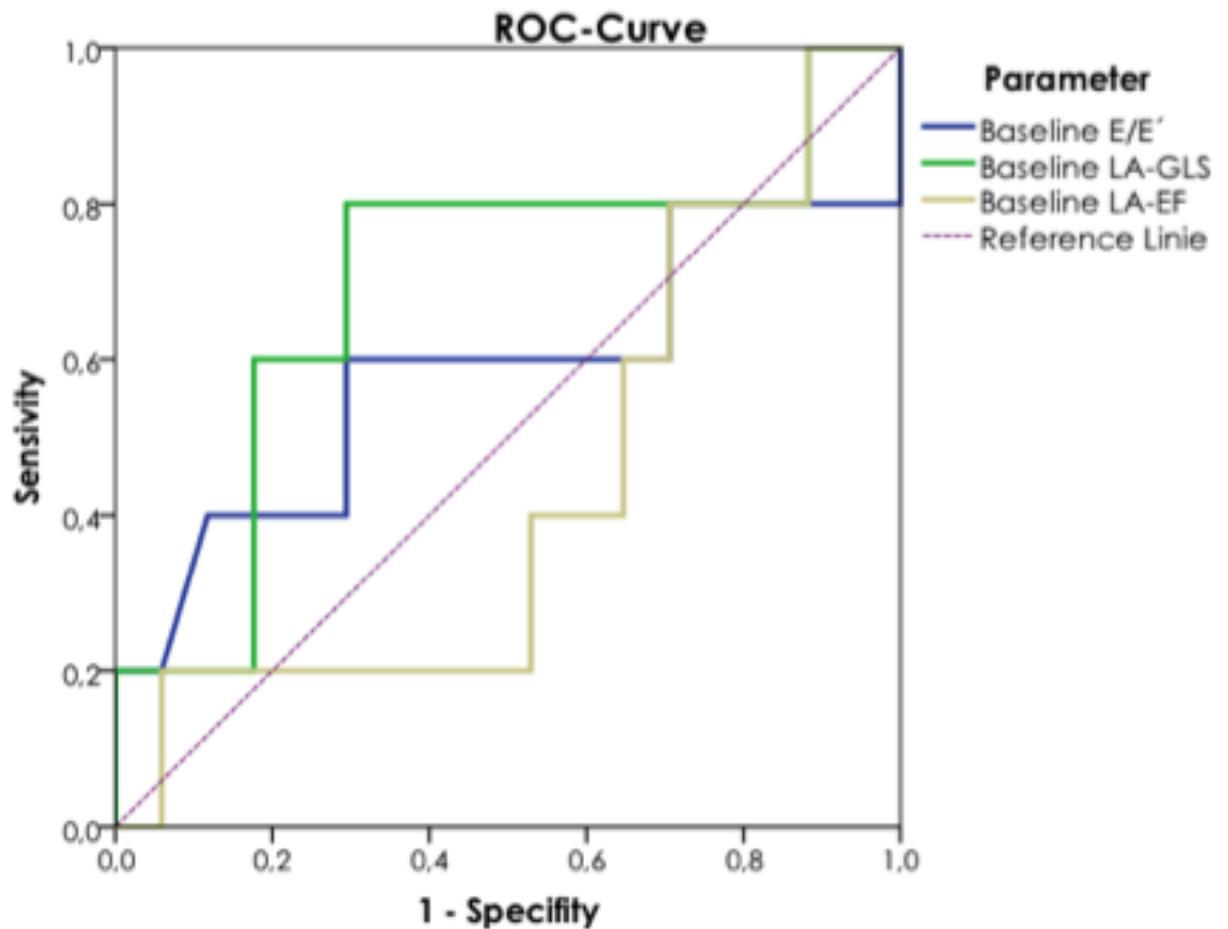
	Ausgangsdaten	Nachsorgeuntersuchung	p-Wert
LV-EF, %	32,6 ± 11,2	30,1±14	0,5
LV-EDV, ml	161,3 ± 57,9	157,4±55,5	0,6
LV-ESV, ml	112,8±53,1	113,1±55,1	0,9
LV-Muskelmasse, g	237,3±87,6	218,8±86,3	0,3
E/E´	15,6±7,4	24,1±13,2	0,05
LV-GLS, %	-8,9±4,7	-8,4±5,2	0,6
LA- EF, %	31,7±12,8	31,1±12,3	0,8
LA-SV, ml	24,6±12,5	34,9±19,1	0,016
LA-EDV, ml	83,1±39,5	115±55,3	0,012
LA-ESV, ml	58,4±33,4	80,1±43,9	0,031
LA-Muskelmasse, g	105,2±49,3	145,5±70,6	0,013
LA-GLS, %	-13,1±4,4	-11,6±4,9	0,23
Mitralinsuffizienz ≤ II, %	0	88	0,00001
Grad I	0	10(5)	

<b>Grad II</b>	0	78(39)	
<b>Grad III</b>	86(43)	12(6)	
<b>Grad IV</b>	14(7)	0	
<b>PISA, cm</b>	0,8±0,6	0,2±0,3	0,0001
<b>VC Breite, cm</b>	0,8±0,5	0,3±0,1	0,0001
<b>EROA, cm<sup>2</sup></b>	0,3±0,6	0,1±0,1	0,0001
<b>Regurgitationsvolumen, ml</b>	51,4±13,4	15±12,1	0,0001
<b>MPG, mmHg</b>	1,2±0,2	3,3±0,5	0,002
<b>sPAP, mmHg</b>	46,1±10,5	32,1±9,7	0,005

EDV = enddiastolische Volumen; EF = Ejektionsfraktion; EROA = Effective Regurgitant Orifice Area; ESV = endsystolisches Volumen; GLS = Globaler Longitudinaler Strain; LA = linksatriell, linkes Atrium; LV = linksventrikulär, linker Ventrikel; MPG = mittlerer Druckgradient; PISA = Proximal Isovelocity Surface Area; sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck; SV = Schlagvolumen; VC = Vena contracta

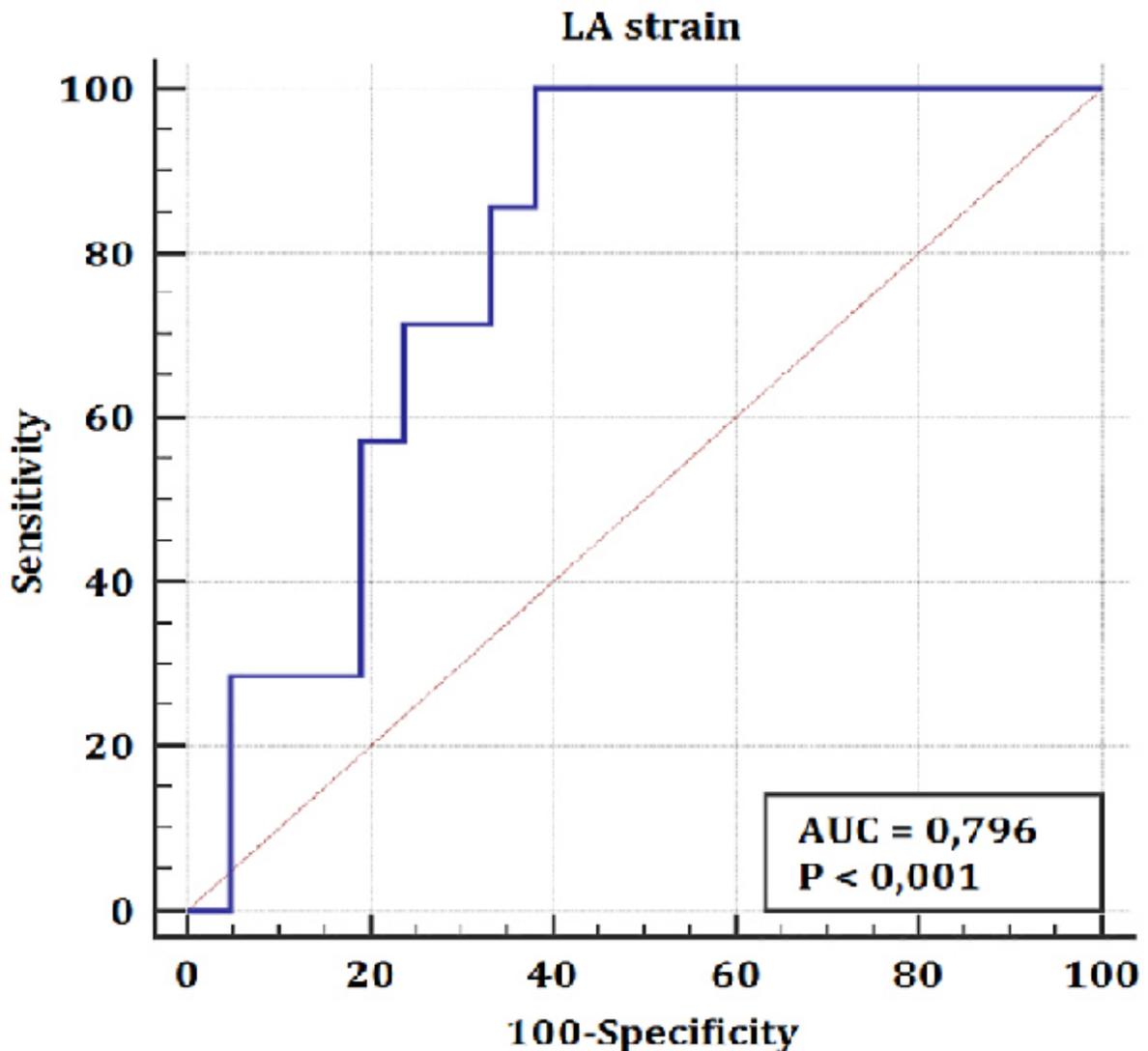
### 3.3.3 Prädiktoren für das Überleben nach der Intervention

Zur Analyse der Auswirkungen der LA-Dynamik auf die Sterblichkeit wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Für die präinterventionell gemessenen Werte ergaben sich Grenzwerte für das E/E'-Verhältnis von 18,8. Für die LA-GLS und LA-EF betragen die Grenzwerte -8,7 % bzw. 26,4 % (siehe Abb. 11). Diese Parameter präsentierten sich als unabhängige Faktoren für die Gesamtmortalität.



**Abb. 11:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse zur Darstellung der präinterventionellen Prädiktoren für die Sterblichkeit – E/E'-Verhältnis, Globaler Longitudinaler Strain des linken Atriums (LA-GLS) und Ejektionsfraktion des LA (Öztürk et al., 2020)

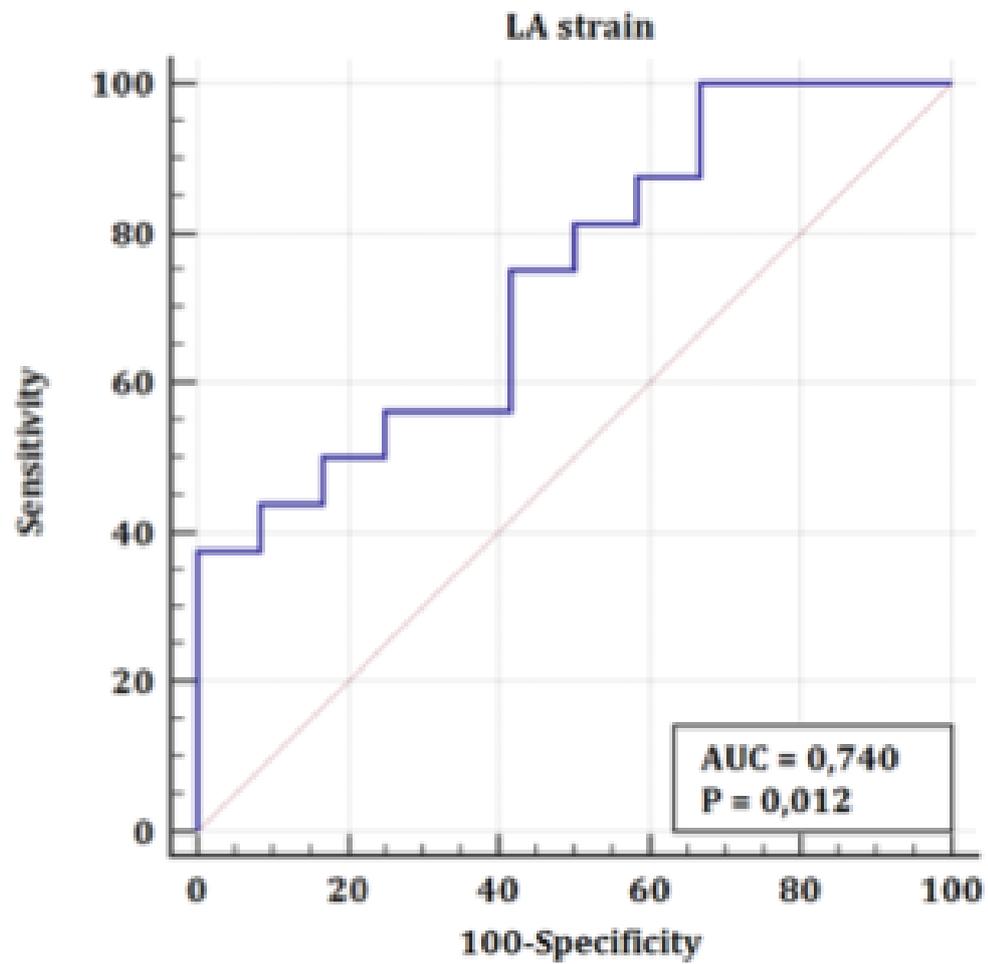
Der Ausgangswert des LA-GLS (Area under the Curve: AUC: 0,796,  $p < 0,001$ ) erwies sich gemäß der Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse als stärkster Prädiktor für die Mortalität (siehe Abb. 12).



**Abb. 12:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse – präinterventioneller global longitudinale Strain des linken Atriums (LA-GLS) als Prädiktor für die Sterblichkeit (Öztürk et al., 2020)

### 3.4 Prädiktoren für das Auftreten einer Rest-MI nach der Intervention

Weiter war der Ausgangswert des LA-GLS (Area under the Curve: AUC: 0,740,  $p = 0,012$ ) auch der stärkste Prädiktor für eine höhere Wahrscheinlichkeit einer residualen MI bei den Nachsorgeuntersuchungen (siehe Abb.13).



**Abb. 13:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse – präinterventioneller global longitudinaler Strain des linken Atriums (LA-GLS) als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer residualen MI (Öztürk et al., 2020)

## 4. Diskussion

### 4.1 Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie

Die Indikation zur MitraClip®-Implantation in der vorliegenden Studie erfolgte bei dem anspruchsvollen Patientenkollektiv (n = 50) mit chronischer HI und begleitender funktioneller MI durch ein multidisziplinäres Team bestehend aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten des Universitätsklinikums Bonn im Rahmen einer Herzkonferenz. Der Eingriff wurde durch erfahrene Kardiologen durchgeführt. Die vorliegende Auswertung untersuchte den Einfluss eines solchen Eingriffs auf echokardiographische Parameter der LA- und LV-Funktion und -Geometrie. Zusammengefasst führte die erfolgreiche MitraClip-Implantation zu folgenden Befunden:

- Die LA-Volumina und die Muskelmasse nahmen nach der MitraClip®-Implantation zu.
- Das LA-Schlagvolumen zeigte eine postinterventionelle Zunahme.
- Der LV-EDP (E/E'-Verhältnis >18) stieg nach dem Eingriff signifikant an. Der präinterventionelle Wert erwies sich als signifikanter Prädiktor für die postinterventionelle Gesamtmortalität.
- Der LA-GLS und die LA-EF zeigten keine signifikanten Veränderungen in den Nachsorgeuntersuchungen.
- Der LA-GLS-Ausgangswert war der stärkste Prädiktor für die postoperative Gesamtmortalität, Hospitalisierung und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine residuelle MI nach einer erfolgreichen MitraClip®- Implantation.

Ramos et al. (2016) werteten die echokardiographischen Daten von 26 Patienten nach MitraClip®-Intervention hinsichtlich möglicher Veränderungen am LV und LA aus. Dazu führten sie bei den Patienten präinterventionell und drei Monate nach dem Eingriff eine Speckle-Tracking-Echokardiographie durch. Die Daten belegten eine eindeutige Verbesserung der LV-Funktion. Der Eingriff verbesserte sowohl die systolische Funktion (LV-EF von  $40,5 \pm 2,5$  % auf  $45,0 \pm 2,5$  %,  $p = 0,04$ ) als auch den GLS (von  $-8,9 \pm 0,7$  % auf  $-10,7 \pm 0,9$  %,  $p = 0,004$ ) des LV. Die Auswertung der echokardiographischen Daten des LA ergab eine Verbesserung des GLS (von  $10,6 \pm 1,2$  % auf  $13,9 \pm 1,6$  %,  $p = 0,003$ ) und der globalen kontraktiven Funktion (von  $-2,1 \pm 0,47$  % auf  $-3,5 \pm 0,5$  %,  $p = 0,03$ ).

Im Gegensatz zu dieser Studie, ergab die Auswertung der vorliegenden Daten keine bedeutsamen Veränderungen der LV-Funktion (LV-EF  $32,6 \pm 11,2$  %,  $30,1 \pm 14$  %,  $p = 0,5$ ) und des LV-GLS (von  $-8,9 \pm 4,7$  auf  $-8,4 \pm 5,2$   $p = 0,6$ ). Die LA-EF zeigte in der vorliegenden Studie ebenfalls keine Veränderung. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den beiden Studien lassen sich möglicherweise durch eine schlechtere LV-Ausgangsfunktion (41 % vs. 33 %) in der vorliegenden Patientenkohorte und / oder durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten (3 Monate vs. 10 Monaten) erklären (Öztürk et al., 2020).

Toprak et al. (2016) untersuchten Veränderungen der LA-Funktion nach einer MitraClip®-Intervention mittels 3D-Speckle-Tracking-Echokardiographie und 3D-Realtime-Echokardiographie. Weiter analysierte die Arbeitsgruppe, inwieweit die Prognose durch den Ausgangszustand des LA beeinflusst wurde. Insgesamt wurden 25 Patienten (Alter:  $57 \pm 12$  Jahre, 76 % Männer) mit mittelschwerer bis schwerer MI eingeschlossen. Die Auswertung ergab eine Verbesserung des LA-GLS und des Volumenindex. Die Ergebnisse wurden als ein Zeichen einer Umkehrung des Umbauprozesses des Herzens betrachtet.

In der vorliegenden Studie wurde dagegen ein erhöhtes LA-Volumen (von  $24,6 \pm 12,5$  ml auf  $34,9 \pm 19,1$  ml,  $p = 0,016$ ) und eine Verschlechterung des LA-GLS (von  $-10,9 \pm 5,4$  auf  $-9,7 \pm 4,4$   $p = 0,4$ ) ohne relevante funktionelle Veränderungen als Anzeichen für einen unvollständigen LA-Umbauprozess detektiert. Eine mögliche Erklärung ist die akute Reaktion des LA auf den erhöhten mittleren Druckgradienten (MPG) nach der Clip-Implantation. Unterstützt wird diese Hypothese durch den Anstieg des E/E'-Verhältnisses und durch die Erhöhung des LV-EDP. Die Patientenkohorte der vorliegenden Studie war durch eine hochgradig eingeschränkte LV-Ausgangsfunktion charakterisiert, die mit einer verzögerten oder unzureichenden Anpassung einhergehen könnte. In Übereinstimmung mit der Studie von Toprak et al. (2016) präsentierte sich auch in der vorliegenden Studie der LA-GLS in der Ausgangssituation als stärkster Prädiktor für das Überleben (Öztürk et al., 2020).

Radunski et al. (2014) untersuchten die kardiovaskulären MRT-Befunde von 12 Patienten vor der MitraClip®-Intervention und sechs Monate nach dem Eingriff. Dabei beobachteten sie keinen signifikanten Unterschied bei den prä- und postinterventionellen LA-Volumina. Bei der Auswertung der echokardiographischen Ergebnisse in der vorliegenden Studie

wurde eine akute Zunahme des LA-Volumens nach dem MitraClip-Verfahren detektiert. Eine mögliche Erklärung könnte die akute Reaktion des LA auf den erhöhten mittleren Druckgradienten (MPG) und den erhöhten LV-EDP sein. Diese Ergebnisse könnten zudem als Zeichen für ein irreversibles LA-Remodelling in der vorliegenden Patientenkohorte gewertet werden. Das vorliegende Patientenkollektiv zeigte bereits aufgrund der vorbestehenden dilatativen Kardiomyopathie Hinweise für irreversible Remodellingprozesse. Im Vergleich zu der vorliegenden Patientenkohorte hatten die Patienten bei Radunski et al. (2014) eine normale systolische LV-Ausgangsfunktion (LV-EF: 53 %) ohne Dilatation (LV-EDV: 98 ml, LV-ESV: 51 ml) (Öztürk et al., 2020).

Ledwoch et al. (2019) untersuchten an 88 Patienten mögliche Veränderungen der LA-EF und ihren prognostischen Wert nach einer MitraClip®-Intervention. Sie werteten echokardiographische Daten vor und drei bis sechs Monate nach der Intervention aus. Der LA-EF verbesserte sich bei 58 % der Patienten. Die Patienten mit einer Verschlechterung der LA-EF zeichneten sich durch eine weiter bestehende MI-Grad > 2 und einen mittleren Druckgradienten (MPG) über der Mitralklappe von > 5 mmHG aus. In der vorliegenden Studie waren keine signifikanten Veränderungen des LA-GLS und der LA-EF in den Nachsorgeuntersuchungen erkennbar. Eine mögliche Ursache ist die bereits vorbestehende HI mit begleitender hochgradige funktioneller MI vor der Intervention im vorliegenden Patientenkollektiv.

Ledwoch et al. (2019) identifizierten die Veränderungen der LA-Funktion als starken Prädiktor für die Gesamtmortalität. Dieser Befund passt zu dem vorliegenden Ergebnis, dass der LA-GLS-Ausgangswert ein starker Prädiktor für die Gesamtmortalität nach einer MitraClip®-Implantation ist (Öztürk et al., 2020).

Patienten mit einer funktionellen MI und Patienten mit einer degenerativen MI zeigen unterschiedliche Pathomechanismen. Bei einer funktionellen MI ist die systolische und diastolische Funktion des LV beeinträchtigt. Das LA ist stark vergrößert und seine Funktion ist ebenfalls deutlich beeinträchtigt. Weiter ist die pathologische pulmonale Zirkulation mit erhöhtem pulmonalem Druck und rechtsventrikulärer Überlastung von großer Bedeutung. Daher ist die bei Patienten mit chronischer HI mit begleitender funktioneller MI die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Auswahl bzw. Zeitpunkt der weiteren (interventionellen) Therapie eine größere Herausforderung.

Wie die Ergebnisse der MITRA-FR- und COAPT-Studie (Mack et al., 2018; Obadia et al., 2018) belegen, sollte die Therapie individuell auf der Basis multipler Faktoren geplant werden.

In der vorliegenden Studie zu den Auswirkungen einer MitraClip®-Implantation auf die LA-Funktion und -Geometrie wurde die bislang weitaus größte Patientenkohorte mit HI und begleitender funktioneller MI mittels 3D-Echokardiographie analysiert.

Nachweislich korrelieren die Ergebnisse von 3D-TTE-Untersuchungen gut mit MRT-Messergebnissen. Die Speckle-Tracking-Echokardiographie hat sich als geeignet erwiesen, um die globale Funktion und den Umbau der LA virtuell zu beurteilen (Boyd & Thomas 2014; Kühl et al. 2012).

## **4.2 Limitation der Studie**

Bei der Interpretation der Daten der vorliegenden unizentrischen, nicht verblindeten und nicht randomisierten prospektiven Studie sind verschiedene Einschränkungen zu berücksichtigen. Dazu zählen die begrenzte Stichprobengröße und die begrenzte Dauer der Nachbeobachtung. Zudem fehlte eine Kontrollgruppe ohne MitraClip®-Implantation. Die Hauptdatenquelle der Studie bildeten echokardiographische Daten. Diese Daten wurden nicht von einem unabhängigen Echokardiographie-Labor erhoben bzw. ausgewertet. Vielmehr wurden die echokardiographischen Untersuchungen von verschiedenen Untersuchern (behandelnden Ärzten) durchgeführt.

Die echokardiographische Bestimmung der MI nach einer MitraClip®-Intervention gestaltet sich aufgrund der veränderten Morphologie der Mitralklappe mit zwei Öffnungen schwierig, sodass es zu Messungenauigkeiten kommen kann. Zur Beurteilung des MI-Schweregrades stehen qualitative und semiquantitative Parameter zur Verfügung. Quantitative Berechnungen zur Größe der Refluxöffnung oder des Regurgitationsvolumens basieren auf geometrischen Annahmen und Vereinfachungen. Diese Annahmen verringern die Verlässlichkeit der ermittelten Parameter (Nabauer, 2013). Auch die Speckle-Tracking-Echokardiographie ist eine mögliche Fehlerquelle. Das semiautomatische Verfahren zeichnet sich durch eine geringe Inter- und Intraobservervariabilität aus (Sitia et al., 2013).

Die Nachbearbeitung der echokardiographischen Daten erfolgte mit einem Softwareprogramm. Es ist nicht auszuschließen, dass die Analyse mit Programmen

anderer Hersteller zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt hätte. Ergebnisse verschiedener Studien lassen sich daher nur bei Verwendung einer identischen Software vergleichen.

Zudem war der Ausschluss von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nicht möglich, was möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der LA-Messungen geführt hat. Daher sollten die vorliegenden Ergebnisse in multizentrischen Studien mit unabhängigen größeren Patientenkollektiven mit längerer Nachsorgezeitraum überprüft werden.

### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Nach der MitraClip®-Implantation war echokardiographisch eine Verbesserung des LA-Schlagvolumens mit signifikanter Zunahme der LA-Volumina und der -Muskelmasse erkennbar. Diese echokardiographischen Befunde sind in erster Linie auf einen erhöhten LV-EDP auf dem Boden eines postinterventionell erhöhten mittleren Druckgradienten (MPG) und einer mangelnden Kompensationsfähigkeit des LA und LV bei vorbestehender fortgeschrittener HI mit eingeschränkter LV-Funktion zurückzuführen.

Der Ausgangswert des LA-GLS wurde als stärkster Prädiktor für das Überleben nach MitraClip®-Implantation identifiziert. Die LA-GLS korreliert gut mit der LV-Funktion. Zusammenfassend scheint der Ausgangswert des LA-GLS (Grenzwert  $-8,7\%$ , Area under the Curve (AUC): 0,694) der stärkste Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit, die Rehospitalisierung und residuelle MI nach einer MitraClip®-Implantation zu sein. Der Ausgangswert des E/E'-Verhältnisses (Grenzwert 18,8) ist ein weiterer unabhängiger Prädiktor für die Mortalität.

Für eine MitraClip®-Implantation eignen sich insbesondere multimorbide Patienten, die keine operative Therapieoption haben. LA-Parameter stellen im Bezug eines Therapieerfolges eine Hilfestellung für den klinischen Alltags dar. Durch die Bestimmung der LA-GLS kann Rückschlüsse auf die Funktion der LV geschlossen, um möglichst vor den Umbauprozessen eine interventionelle Therapie anzustreben. Spannend ist die Tatsache, dass wir in unserem Kollektiv im Verlauf keine Besserung der funktionellen LA Parameter nachweisen konnten. Dies steht im Gegensatz zu den oben zitierten Studien. Wie bereits in den größeren klinischen gezeigt (COAPT, French MR), spielt die Patientenselektion eine wichtige Rolle, um ein prognostisches Nutzen nachweisen zu können und diese Parameter könnten hier perspektivisch weitere Aufschlüsse liefern.

Aufgrund der möglichen Pathologien der MI (primär vs. funktionell) lassen sich nicht alle Patienten mit dem gleichen interventionellen Verfahren behandeln.

In den letzten Jahren haben sich weitere interventionelle Therapien entwickelt (wie z.B. NeoChord, Cardioband, PASCAL-Divice). Diese eröffnen weitere Therapien mit der Möglichkeit der Kombination.

Letztendlich müssen unsere Ergebnisse in einer multizentrischen Studie mit einer deutlichen größeren Anzahl an Patienten überprüft werden.

## 5. Zusammenfassung

Die funktionelle MI ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste behandlungsbedürftige Herzvitium. Goldstandard für die Therapie einer MI ist die herzchirurgische Mitralklappenrekonstruktion. Diese Therapiemöglichkeit kommt jedoch bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und/oder einem fortgeschrittenen Alter aufgrund eines hohen Operationsrisiko nicht in Frage. Diese Patienten konnte bisher nur konservativ mittels medikamentöser HI-Therapie behandelt werden. Minimalinvasive Therapiealternativen (z. B. MitraClip®-Implantation) sind für chirurgische Hochrisikopatienten eine bedeutsame Option, um die klinischen Symptome und die Gesamtsterblichkeit zu reduzieren. Dadurch kann die HI -bedingte Hospitalisierungen verringert. Das in dieser Arbeit erwähnte perkutane Verfahren sorgt durch die Implantation eines Clips zur Reduktion der MI. Seine Machbarkeit und Effektivität wurden in zahlreichen Studien (EVEREST I/II, MITRA-FR- und COAPT-Studie) nachgewiesen.

Die LA-Volumina und die Muskelmasse nahmen nach der MitraClip®-Implantation zu. Das LA-Schlagvolumen zeigte eine postinterventionelle Zunahme. Der linksventrikuläre Füllungsdruck stieg nach dem Eingriff signifikant an. Die E/E'-Ration  $>18$  als echokardiographischer Hinweis auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck erwies sich als signifikanter Prädiktor für die postinterventionelle Gesamtmortalität. Der LA-GLS-Ausgangswert war der stärkste Prädiktor für die postoperative Gesamtmortalität, die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine residuale MI nach einer erfolgreichen MitraClip®-Implantation.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz (MI) (modifiziert nach Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) 3D: dreidimensional; EKG: Elektrokardiographie; TEE: transösophageale Echokardiographie; TTE: transthorakale Echokardiographie.....	14
<b>Abb. 2:</b> Schematische Darstellung der Proximal Isovelocity Surface Area (PISA), der Vena Contracta und des Insuffizienzjets (modifiziert nach echobasics).....	26
<b>Abb. 3:</b> Schematische Darstellung des Pulmonalvenenflusses im Vierkammerblick (modifiziert nach echobasics).....	27
<b>Abb. 4:</b> Vollständiger Volumendatensatz aus der apikalen Vierkammeransicht in der 3D Speckle-Tracking-Echokardiographie (Öztürk et al., 2020).....	30
<b>Abb. 5:</b> Mitralklappen-Insuffizienz-(MI)-Schweregrad vor (Einschluss) und nach (Follow up) der Intervention (Öztürk et al., 2020) .....	34
<b>Abb. 6:</b> New York Heart Association Klassifikation (NYHA-Klassifikation) vor (präinterventionell) und nach (postinterventionell) der Intervention. (Öztürk et al., 2020) .....	35
<b>Abb. 7:</b> Enddiastolische Volumina (EDV) und endsystolische Volumina des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020).....	37
<b>Abb. 8:</b> Ejektionsfraktion (EF) und Schlagvolumen (SV) des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020).....	38
<b>Abb. 9:</b> Global longitudinal Strain (GLS) des linken Atriums (LA) und des linken Ventrikels (LV) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Öztürk et al., 2020).....	38
<b>Abb. 10:</b> Muskelmasse des linken Atriums (LA) vor (Einschluss) und nach der Intervention (Follow-up) (Darstellung mit den Daten aus dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit Dr. med. Can Öztürk).....	39
<b>Abb. 11:</b> Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse zur Darstellung der präinterventionellen Prädiktoren für die Sterblichkeit – E/E'-Verhältnis, Globaler Longitudinaler Strain des linken Atriums (LA-GLS) und Ejektionsfraktion des LA (Öztürk et al., 2020) .....	41
<b>Abb. 12:</b> Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse – präinterventioneller global longitudinale Strain des linken Atriums (LA-GLS) als Prädiktor für die Sterblichkeit (Öztürk et al., 2020) .....	42

**Abb. 13:** Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse – präinterventioneller global longitudinaler Strain des linken Atriums (LA-GLS) als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer residualen MI (Öztürk et al., 2020) ..... 43

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Schweregradeinteilung der Mitralklappen-Insuffizienz.....	15
<b>Tab. 2:</b> New York Heart Association-(NYHA) -Klassifikation (vgl. BÄK Leitlinie HI 2019) .....	24
<b>Tab. 3:</b> Echokardiographische Daten.....	31
<b>Tab. 4:</b> Charakteristika des Patientenkollektivs .....	33
<b>Tab. 5:</b> Vergleich der echokardiographischen Charakteristika vor (Ausgangsdaten) und nach der Intervention (Nachsorgeuntersuchung) .....	39

## 8. Literaturverzeichnis

Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, 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

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596–e646

Arsalan M, Walther T. 2017: Kathetergestützte Klappentherapie. <https://www.bdc.de/kathetergestuetzte-klappentherapie/> [Zugriffsdatum 30.03.2022]

Autschbach R, Jacobs M, Neumann UP. *Chirurgie in 5 Tagen*. Heidelberg: Springer, 2012

Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, v. Bardeleben S, Kelm M, Elsässer A.

Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 2018; 12:128–144

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz J, German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) investigators. German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) investigators. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1050–1055

Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymansky C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: A Multicenter Long-term International Study. *Eur Heart J* 2011; 32:751–759.

Baumgartner H, Eggebrecht H, Hamm CW, Haude M, Ince H, Kuck KH, Beyersdorf F, Cremer J, Diegeler A, Falk V, Walther T. 2017b: Pocket-Leitlinie Management der Herzklappenerkrankungen (Version 2017). <https://leitlinien.dgk.org/2018/pocket-leitlinie-management-von-herzklappenerkrankungen-version-2017/> [Zugriffsdatum 30.03.2022].

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017a; 38:2739–2791

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME,

Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Hy Wu J, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report from the American Heart Association, *Circulation* 2018; 137: e67–e492

Blessberger H, Hackl M. Strain-Echokardiographie // Strain Echocardiography. *J Kardiologie* 2018; 25:343–348

Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip® Verfahren. Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK). *Kardiologie* 2013; 7:91–104

Bösch D, Criege CP. 6-Minuten-Gehtest. In: Bösch D, Criege CP, Hrsg. Lungenfunktionsüberprüfung. Heidelberg: Springer, 2019: 2000–2004

Boyd AC, Thomas L. Left atrial volumes: two-dimensional, three-dimensional, cardiac magnetic resonance, and computed tomography measurements. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:408–416

Braun D, Orban M, Tittus J, Näbauer M, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J. Interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-Verfahren – Patientenauswahlkriterien. *Herz* 2013; 5:467–473

Bruch P, Trentz O. *Berchtold Chirurgie*. München – Jena: Urban & Fischer, 2008

Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. Clin Res Cardiol 2009; Suppl 4:3–51

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 16.02.2022, 12:51].

Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, Marino E, Galderisi M. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. Cardiovasc Ultrasound 2009; 7:6

Cianciulli T.F., Saccheri M.C., Lax J.A., Bermann A.M., Ferreiro D.E., Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function, World Journal Cardiology 2010 Jul 26; 2(7): 163–170.

Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting, J Am Coll Cardiol 2001; 37:379–385

Daut J. Herzmechanik. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann, M, Hrsg. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Berlin Heidelberg New York, Springer, 2010: 518–571

Eckardt L, Denecke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser S, Kirchhof P, Stellbrink C. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines. Management von Vorhofflimmern, Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald, 2. überarbeitete Auflage Kurzfassung der "ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation" Eur Heart J 2016, 1093

<https://www.echobasics.de/deutsch.html>, Derliz Mereles, 16.04.2021, 15:24

Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Heidelberg: Springer, 2011

Ertl G, Hardt R, Herrmann-Lingen C, Hoppe UC, Miche E, Mörike K, Müller K, Müller GA, Muth C, Scherer M, Schubert I, Schwaab B, Sindermann J, Störk S, Tschöpe D, Werner K-G, 2011: Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische Herzinsuffizienz. <http://www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de> [Zugriffsdatum 03.01.2022]

Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ, Neuss M, Rudolph V, Sürder D, Grünenfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A. MitraClip therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:569–576

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

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

Frerker et al. Eine neue katheterbasierte Therapieoption mittels Mitralign, direkter Mitralklappenannuloplastie in der Behandlung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Pressemitteilung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) Hamburg, 2011

Frerker C, Kuck K, 2016: Cardioband® - eine neue Ära der interventionellen Mitralklappenbehandlung? <https://dgk.org/pressemitteilungen/2016-esc-kongress/2016-esc-wissenschaftliche/cardioband-eine-neue-aera-der-interventionellen-mitralklappenbehandlung/> [Zugriffsdatum: 20.05.2020]

GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1684–1735

Haass M, Zugck C, Kübler W. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2000; 89:72–80

Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, Rosée KL, Tiemann K, Voigt JU, Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, *Kardiologie* 2020; 14:396–431

HerzZentrum Hirslanden Zürich, 2021: Mechanische Herzklappe. <https://www.herzzentrum.ch/herz-und-gefaesschirurgie/herzklappenersatz> [Zugriffsdatum 03.02.2021]

<https://herzzentrum.immanuel.de/herzzentrum-brandenburg-bei-berlin-leistungen/therapiemoeglichkeiten/herzklappeneingriffe/konventioneller-herzklappenersatz/> [15.01.2021, 14:54 ]

Herzklappenhilfe:

<https://www.herzklappenhilfe.de/herzinsuffizienzpatienten/service/ratgeber/mitralklappenstenose-und-mitralinsuffizienz/> [27.01.2021, 14:05]

Hochholzer W, Nührenberg T, Flierl U, Olivier CB, Landmesser U, Möllmann H, Dörr M, Mehilli J, Schäfer A, Dürschmied D, Sibbing D, El-Armouche A, Zeymer U, Neumann F J, Ahrens I, Geisler T. Antithrombotische Therapie nach strukturellen kardialen Interventionen. Empfehlung der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und Antithrombotische Therapie (AG19) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG6) – AGIK und der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie (AG22) der DGK. *Kardiologie* 2021; 15:57–70

Hoepfer, M.M.; Ghofrani H.A.; Gorenflo M.; Grünig E.; Rosenkranz S.; Schranz D. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie Europäische Leitlinien 2009 *Kardiologie* 2010 DOI 10.1007/s12181-010-0269-z © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag 2010

Hoit BD. Left atrial remodeling: more than just left atrial enlargement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e006036

Hwang JH, Park JB, Kim YJ, Nam An J, Yang J, Ahn C, Jung IM, Lim CS, Kim YS, Kim YH, Lee JP. The prognostic significance of preoperative left ventricular diastolic dysfunction and left atrial enlargement on acute coronary syndrome in kidney transplantation. *Oncotarget* 2017; 8:71154–71163

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

Kühl T, Lønborg J, Fuchs A, Andersen MJ, Vejstrup N, Kelbæk H, Engstrøm T, Møller JE, Kofoed KF. Assessment of left atrial volume and function: a comparative study between echocardiography, magnetic resonance imaging and multi slice computed tomography *Int J. Cardiovasc Imaging*. 2012; 28:1061–1071

Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:307–332

Laufs U, Anker SD, Baldus S, Birner C, Falk V, Perings CA, Pieske B, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz, Version 2016. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2016

Ledwoch J, Leidgschwendner K, Fellner C, Poch F, Olbrich I, Thalmann R, Kossmann H, Dommasch M, Dirschinger R, Stundl A, Laugwitz KL, Kupatt C, Hoppmann P. Prognostic Impact of Left Atrial Function Following Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011727

Lembcke A, Dohmen PM, Wiese TH, Kivelitz DE, Rogalla P, Dewey M, Klessen C, Hamm B, Konertz WF, Enzweiler CN. [Surgery for congestive heart failure—the role of computed tomography in the pre- and postoperative diagnostic evaluation.] *Rofo* 2005; 177:946–954

Loscalzo J, Möckel M. *Harrisons, Kardiologie*. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2010

Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“. *Dtsch Arztebl* 2016; 113:[10]

Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl* 2003; 100:A3314/B2757/C-2577

Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, Bolling SF, Feldman TE, Grayburn PA, Kapadia SR, McCarthy PM, Lim DS, Udelson JE, Zile MR, Gammie JS, Gillinov AM, Glower DD, Heimansohn DA, Suri RM, Ellis JT, Shu Y, Kar S, Weissman NJ, Stone GW. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J* 2018; 205:1–11

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

Maisano F, Taramasso M, Nickenig N, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, La Canna G, Agricola E, Zuber M, Tanner FC, Topilsky Y, Kreidel F, Kuck KH. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 2016; 37:817–825

Massachusetts Medical Society, Abbott Laboratories, Daily Mail : Amelia Teng ST Graphics

Metzler, B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *J Kardiologie* 2011; 18:355–361

Nabauer M. Echocardiography as primary diagnostic tool for valvular heart diseases. *Radiologie* 2013; 53:857–863

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, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, 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, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. 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 FW, Kelm M, Kuck KH, Boeckstegers 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. *Kardiologe* 2013; 7:76–90

Nkomo, TV, 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

Obadia J, Messika-Zeitoun, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379:2297–2306

Öztürk C., Fasell T., Sinning J.M., Werner N., Nickenig G., Hammerstingl C., Schueler R., Left atrial global function in chronic heart failure patients with functional mitral regurgitation after MitraClip, *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Sep 1;96(3):678-684. doi: 10.1002/ccd.28775. Epub 2020 Feb 17.

Prisker S, Dusleag J. Klappeninsuffizienzen: Mitralklappen- und Aorteninsuffizienz. *J Kardiologie* 2014; 21:20–28

Radunski UK, Franzen O, Barmeyer A, Lange M, Lund G, Rudolph V, Schlüter M, Adam G, Reichenspurner H, Blankenberg S, Baldus S, Muellerleile K. Cardiac remodeling following percutaneous mitral valve repair - initial results assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Rofo* 2014; 186:951–958

Rammos C, Zeus T, Balzer J, Veulemans V, Hellhammer K, Niebel S, Kelm M, Rassaf T. Left Atrial and Left Ventricular Function and Remodeling Following Percutaneous Mitral Valve Repair. *J Heart Valve Dis* 2016; 25:309–319

Ring L, Abu-Omar Y, Kaye N, Rana BS, Watson W, Dutka DP, Vassiliou VS. Left atrial function is associated with earlier need for cardiac surgery in moderate to severe mitral regurgitation: usefulness in targeting for early surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31:983–991

Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E, Hoepfer M, Klose H, Opitz C. Pocket-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (Version 2015). Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag, 2016

Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. Herzkrankheiten. Berlin: Springer, 2004

Schmidt C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Heidelberg: Springer, 2013

Sitia S, Tomasoni L, Turiel M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. *World J Cardiol* 2010; 2:1–5

Stone GW, Lindenfeld JA, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx S O, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379:2307–2318

Strouhal A, Fiegl N, Riedl K, Aydin I. Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappeninsuffizienz: Was sagen die Guidelines 2017? Was hat sich zu 2012 geändert? *J Kardiol* 2018; 25: 312–321

Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A, Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for nor-mal left ventricular 2D strain:

results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18:833–840

Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2280–2287

Toprak C, Kahveci G, Kilicgedik A, Pala S, Kirma C, Tabakci MM, Inanir M, Esen AM. Left atrial remodeling in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: an advanced echocardiography study. *Echocardiography* 2016; 33:1504–151

Trauzeddel R, Neudorf U. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Rheumatisches Fieber – Poststreptokokkenarthritis, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 13.06.2012, Abgerufen [13.01.2022]

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451–2496

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sadaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43:561–632

von Bardeleben RS, Keller K, Münzel T. Interventionelle Mitralklappentherapie: Niedrige Komplikationsraten. *Dtsch Arztebl* 2019; 116:[38]

Wiedemann S, Strasser RH. 2013: Kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion MitraClip – Ein Leitfaden für die Kitteltasche. <https://docplayer.org/23945840->

Kathetergestuetzte-mitralklappenrekonstruktion-mitraclip.html  
20.05.2020]

[Zugriffsdatum

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen. Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. Hammerstingl für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung von Räumlichkeiten und Arbeitsmitteln, die für die Erstellung notwendig waren.

Mein besonderer Dank gilt auch Priv.-Doz. Dr. med. Robert Schüler und Priv.-Doz. Dr. med. Öztürk für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse und dafür, dass sie stets als erste Ansprechpartner bei Fragen zur Verfügung standen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Ehemann bedanken, der mich im Rahmen meines Studiums und der Anfertigung der Dissertation stets mit produktiven Gesprächen und liebevollen Worten begleitet hat.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen auf meinen beruflichen und privaten Wegen.