

**Akuter und langfristiger Effekt einer interventionellen  
„Edge-to-edge“-Reparatur der Mitralklappe auf die  
3-dimensionale Struktur und Diameter des  
Mitralklappenannulus**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Sarah Maria Kaplan**

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	8
<b>1.    Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1  Bedeutung von Herz- Kreislauferkrankungen.....	10
1.2  Herz.....	10
1.3  Mitralklappe.....	12
1.4  Mitralklappeninsuffizienz.....	13
1.4.1  Definition.....	13
1.4.2  Epidemiologie.....	13
1.4.3  Klassifikation und Pathophysiologie der MI.....	14
1.4.4  Prognose.....	17
1.4.5  Diagnostik.....	18
1.5  Echokardiographie.....	18
1.5.1  Physikalische Grundlagen der Echokardiographie.....	19
1.5.2  Unterschiedliche Techniken der Echokardiographie.....	20
1.5.3  Morphologisch-funktionelle Parameter der MI.....	22
1.6  Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	24
1.6.1  Konservative Therapie.....	24
1.6.2  Chirurgische Therapie.....	24
1.6.3  Endovaskuläre Verfahren.....	26
1.6.4  Das MitraClip®-System.....	26

1.7	Patienten und Indikationsstellung.....	29
1.8	Fragestellung.....	30
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>31</b>
2.1	Patientenkollektiv.....	31
2.2	Studiendesign.....	32
2.3	Datenerhebung.....	32
2.3.1	2D- und 3D-TEE.....	32
2.3.2	6-Minuten-Gehtest.....	33
2.3.3	Feststellung der NYHA-Klasse.....	33
2.3.4	Bestimmung des NT-pro-BNP.....	34
2.4	Implantation des MitraClip®.....	34
2.5	Statistik.....	36
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1	Baselinedaten und Behandlungsergebnisse.....	37
3.2	Echokardiographische Größen und Klinisches Outcome im Verlauf nach MitraClip®-Implantation.....	40
3.3	Evaluation der Mitralklappen­geometrie mittels 3D-TEE im zeitlichen Verlauf.....	43
3.4	Auswirkungen der Reduktion des AP-Diameters bei Pat. mit einer SMI.....	44
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>46</b>
4.1	Ausgewähltes Patientenkollektiv und klinisches Outcome im Kontext weiterer Studien.....	46

4.2	Analyse der 3D-TEE-Daten.....	48
4.3	Geometrie.....	49
4.4	Limitationen der Studie.....	50
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>64</b>

## Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minute-Walk-Test (6-Minuten-Gehtest)
AMS	Anteriores Mitralklappensegel
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis Of VAriance)
AP	Anterior-posterior
A-Welle	Spätdiastolische Mitralflussgeschwindigkeit
BNP	Brain natriuretisches Peptid
CDS	Clip Delivery System
CWD	Continuous-Wave Doppler
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EROA	Effectice Regurgitation Orifice Area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge- REpair Study
E-Welle	Frühdiastolische Mitralflussgeschwindigkeit
FU	Follow-up
HI	Herzinsuffizienz
ICR	Intercostalraum
IVSd	Interventrikuläre enddiastolische Septumdicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linkes Atrium
LM	Longitudinal-medial
LV	Linker Ventrikel
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
M-Mode	Motion-Mode



NT-pro-BNP	N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PMS	Posteriores Mitralklappensegel
PWD	Pulsed-Wave Doppler
RA	Rechtes Atrium
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
TD	Tissue Doppler
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TMVR	Transcatheter Mitral Valve Replacement
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena contracta
VHF	Vorhofflimmern

## 1. Einleitung

### 1.1 Bedeutung von Herz- Kreislauferkrankungen

Herz- Kreislauferkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen (Top ten Causes of Death, WHO, 2020). In Deutschland sind Herz-Kreislauferkrankungen mit 338.001 Todesfällen die häufigste Todesursache (Pressemitteilung Nr. 505 des Statistisches Bundesamt Deutschland, 2020). Dies entspricht einem Anteil von 34 %. (Pressemitteilung Nr. 505 des Statistisches Bundesamt Deutschland, 2021) Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist vielfältig. Von arterieller Hypertonie über strukturelle Herzerkrankungen wie z.B. Herzklappenvitien und diversen pathologischen Veränderungen des Myokards. Hierbei nimmt die koronare Herzkrankheit eine führende Position einnimmt. In den letzten Jahrzehnten haben sich durch Prävention und die vielfältigen therapeutischen Möglichkeiten zur Versorgung herzkranker Patienten deutlich verbessert, sodass die Lebenserwartung bei Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen gestiegen ist.

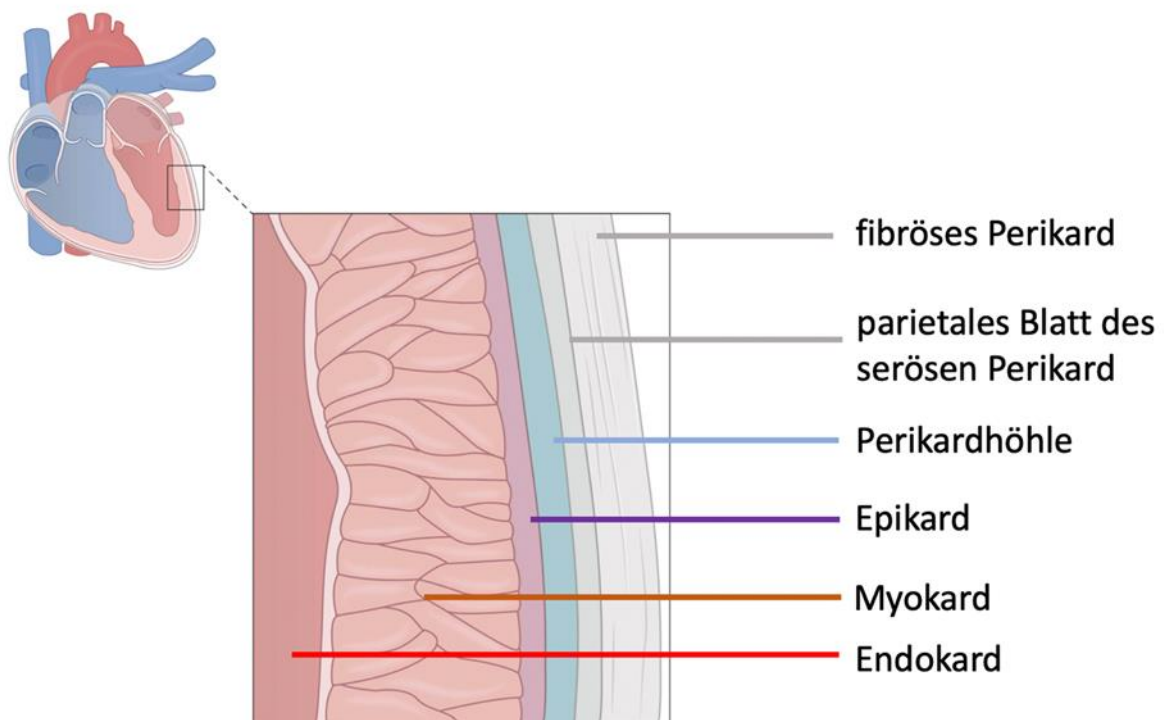
Trotz vorhandener Therapieoptionen steigen Morbidität und Mortalität auf Grundlage kardialer Erkrankungen weiter an (Balakumar et al., 2010). Damit stellen Herz-Kreislauferkrankungen auch einen erheblichen Wirtschafts- und Kostenfaktor dar. 2017 lagen sie mit einem Anteil von 13,7% bei 46 Mrd Euro und sich der Hauptkostenfaktor bei den Erkrankungen (Pressemitteilung Nr. 347 des Statistisches Bundesamt Deutschland, 2017).

Aufgrund der großen Zahl herzkranker Patienten, ist man bestrebt, die Therapieoptionen stetig zu verbessern und auszubauen und neue Therapieansätze zu schaffen - sei es medikamentös, interventionell oder operativ. Somit ist dieser Teilbereich der Medizin einem stetigen Wandel unterzogen.

### 1.2 Herz

Das Herz ist aus mehreren Schichten aufgebaut und steht als komplexer Hohlmuskel im Mittelpunkt des Blutkreislaufs. Das Perikard umgibt das Herz als äußere Hülle und

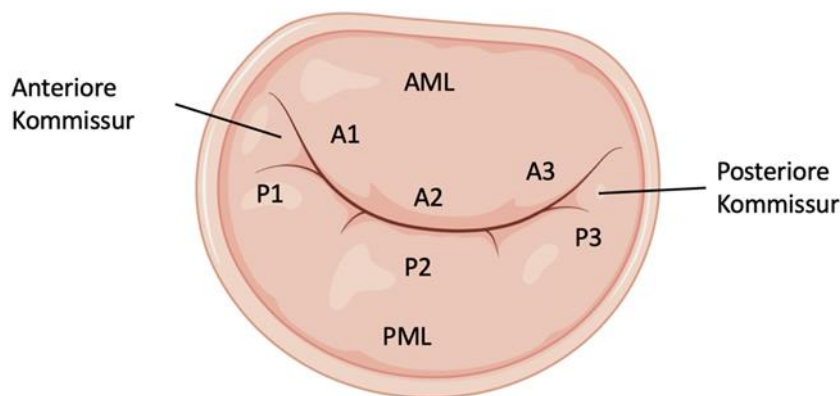
ist aus bindegewebigen Fasern aufgebaut. Damit verhindert das Perikard die passive Überdehnung des Herzens in der Diastole. Das Perikard umfasst das Herz und die herznahen Gefäßabschnitte. Der Serosaüberzug des Perikards ermöglicht ein reibungsarmes Gleiten des Herzens in der Perikardhöhle während der Herzaktionen (Köster et al., 2009). Darunter befindet sich das Myokard, welches aus Herzmuskelzellen besteht. Spezialisierte Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) bilden hier ein Erregungssystem, das für die Bildung und Fortleitung elektrischer Erregung verantwortlich ist. Das Endokard kleidet die Hohlräume des Herzens vollständig aus und besteht aus einer Endothelzellschicht. Die vier Herzklappen sind Differenzierungen des Endokards, die eine Ventilfunktion wahrnehmen, um die Strömungsrichtung des Blutes während der Herzaktion zu regulieren (Köster et al., 2009). Zwischen den Vorhof und Ventrikel liegen jeweils zwischengeschaltete AV-Klappen: die Trikuspidalklappe rechts und die Mitralklappe links. Nachgeschaltet finden sich rechtsseitig die Pulmonalklappe und linksseitig die Aortenklappe.



**Abb. 1:** Herzwand. Die Herzwand besteht aus Endokard, Myokard und Epikard (Abbildung modifiziert aus Aufbau des Herzens, Amboss, 2023)

### 1.3 Mitralklappe

Die Mitralklappe befindet sich zwischen linkem Atrium und linker Kammer. Anatomisch besteht sie aus einem anterioren (AMS) und einem posteriorem Segel (PMS). Eingebettet und befestigt ist die Mitralklappe am Mitralklappenanulus. Das PMS macht etwa 3/5 der Circumferenz des Anulus aus und wird in drei Segmente unterteilt: P1 (anteriores oder mediales Segment), P2 (mittleres Segment) und P3 (laterales oder posteriores Segment). Das AML ist am aorto-mitralen Übergang gelegen und bildet die restlichen 2/5 der Circumferenz des Anulus. Ebenfalls wird das AML in drei Segmente unterteilt: A1 (anteriores Segment), A2 (mittleres Segment) und A3 (posteriores Segment). Zudem gibt es noch zwei Kommissuren: die anterolaterale und die posteromediale Kommissur (Carpentier et al., 1983; Quill et al., 2009). Diese klinisch-anatomische Einteilung ist vor allem für die transösophagealen Echokardiographie (TEE) besonders relevant: Sie erlaubt eine exakte Lokalisation und standadisierte Befunderhebung.



**Abb. 2:** Aufbau der Mitralklappe. Die Mitralklappe besteht aus einem anterioren Segel (AML) mit den Segment A1, A2 und A3. Das posteriore Segel ist unterteilt in die Segmente P1, P2 und P3 (Abbildung erstellt mithilfe von Biorender.com).

## 1.4 Mitralklappeninsuffizienz

### 1.4.1 Definition

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist definiert als eine akut oder chronisch bedingte unzureichende Verschlussfähigkeit der Mitralklappe, die durch Veränderungen im Bereich des Mitralklappenannulus, der Mitralklappensegel oder des Klappenhalteapparates (Sehnenfäden oder Papillarmuskeln) entstehen kann. (Herold, 2013)

### 1.4.2 Epidemiologie

Herzklappenerkrankungen sind sehr weit verbreitet und stellen ein großes gesundheitliches Risiko dar. Gefolgt von der Aortenklappenstenose, ist die Insuffizienz der Mitralklappe mit ihren unterschiedlichen Ätiologien, die zweithäufigste Klappenerkrankung der entwickelten Welt, wie z. B. Europa (Klein et al., 1990; Rossebo et al., 2008). Die Prävalenz einer mittelschweren MI liegt geschätzt bei 2% der Gesamtbevölkerung (Aluru et al., 2022) und ist eine ernstzunehmende Erkrankung dar. Sie ist meist degenerativ bedingt und tritt mit steigendem Alter häufiger auf. Arbeiten von Nkomo et al. zeigen, dass 0,5 % der 18- bis 44-Jährigen eine MI aufweisen. Bei den 65- bis 74-Jährigen liegt die Prävalenz schon bei 2,8 %. Bei den über 75-Jährigen kann eine deutliche Zunahme mit einem Anteil von 9,3 % an Mitralklappeninsuffizienzen verzeichnet werden (Nkorno et al., 2006).

Anhand dieser Zahlen, lässt sich erkennen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer MI mit steigendem Alter korreliert. Gleichzeitig steigt jedoch auch das Auftreten weiterer Komorbiditäten, die eine große Herausforderung für die Behandlung der MI darstellen und verschiedene Therapiekonzepte für eine angemessene Patientenversorgung erwogen werden sollten. Da eine hochgradige MI mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist, hat die effektive Therapie der MI einen maßgeblichen Einfluss auf die weitere klinische Entwicklung der betroffenen Patienten (Rossi et al., 2011) Allein in Deutschland leiden etwa 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapiebedürftigen MI (Nickenig et al., 2013)

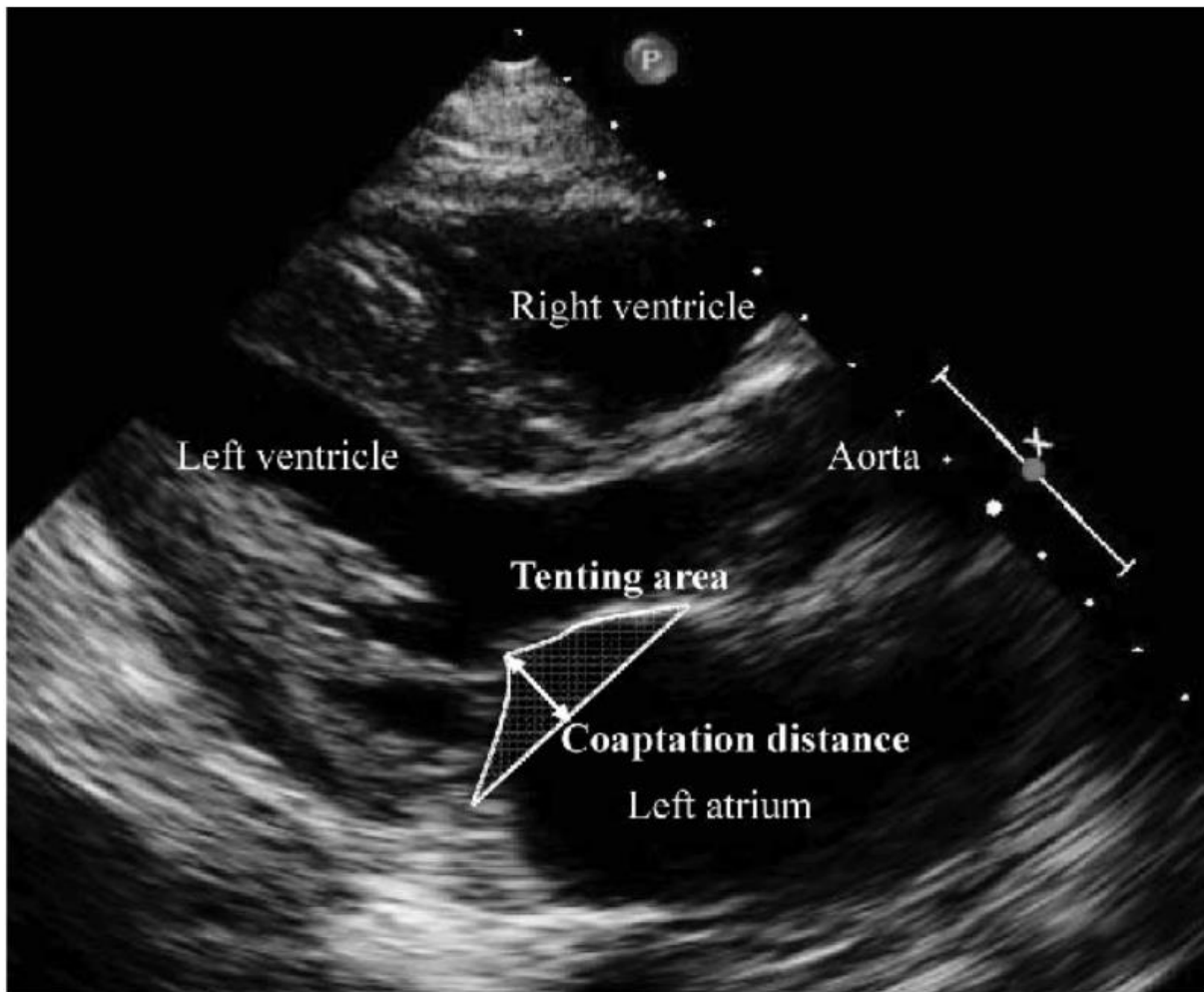
### 1.4.3 Klassifikation und Pathophysiologie der MI

Die Klassifizierung der MI kann anhand ihrer jeweiligen Ätiologien (ischämisch oder nichtischämisch) und Entstehungsmechanismen, sowie deren zeitlichen Verlauf (akut oder chronisch) erfolgen. Die genaue Einteilung kann nach der sog. Carpentier-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Tab. 1)

<b>Tab. 1:</b> Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz. Aufgeführt sind die Ursachen und Mechanismen, die zur einer Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al. 2013). <sup>a</sup> Normale Segelbewegung, <sup>b</sup> exzessive Segelbewegung, <sup>c</sup> restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole				
	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I <sup>a</sup>	Typ II <sup>b</sup>	Typ IIIa <sup>c</sup>	Typ I <sup>a</sup> /Typ IIIb <sup>c</sup>
Nicht-Ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Radiatio, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z.B. „Cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

Die chronische Form der MI kann zusätzlich in zwei weitere Formen untergliedert werden: die primäre und die sekundäre MI. Bei der primären MI handelt es sich um meist degenerative Veränderungen der Mitralklappe und deren Halteapparates, wie z.B. der Mitralklappenprolaps, dem sog. M. Barlow oder das sog. „flail leaflet“, welches durch eine Papillarmuskelruptur oder einen Sehnenfadenabriss entstehen kann (Vahanian et al., 2012). Die sekundäre (oder auch funktionelle) MI beruht auf einer Veränderung der Geometrie der Mitralklappe. Diese veränderte Geometrie entsteht

zumeist durch pathologische Umbauprozesse im linken Ventrikel, wie sie z.B. im Rahmen einer Kardiomyopathie (Lancelotti et al., 2010), einer Myokarditis oder bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) auftreten können (Nickenig et al., 2013). Hierbei kommt es im Verlauf zu einer Dilatation des LV mit zunehmender Abflachung des Mitralklappenannulus und konsekutiver Dilatation im Bereich der Klappenbasis. Eine Koadaptation der beiden Klappensegel ist damit nicht mehr gegeben. Ebenso können ischämische Prozesse und anschließendes Remodeling oder LV-Dilatation zu einer MI führen (Vahanian et al., 2007; Hammerstingl et al., 2012). Dies hat zur Folge, dass sich der LV sowohl in seiner Längsachse, als auch im Diameter vergrößert. Dadurch verändert sich auch u.a. die Position der Papillarmuskeln nach apikal und lateral. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Zug des Klappenhalteapparates an den Klappensegeln, dem sog. „tethering“ (Hung et al., 2002). Die Zugkraft der Chordae an den Klappensegeln ist nach apikal gerichtet und es kommt somit ebenfalls zu einer Verlagerung der Adaptationszone der Mitralklappensegel nach apikal, also unterhalb der Mitralklappenebene. Die Mitralklappensegel bilden auf diese Weise eine zeltförmige Formation in Bezug auf die Klappenebene. Dieses Phänomen wird als „tenting“ bezeichnet und kann echokardiographisch ermittelt werden (s. Abb. 3). Folglich kommt es zu einer ausgeprägten Bewegungseinschränkung der Klappensegel mit konsekutiver Störung der Klappenschlussfähigkeit (Nickenig et al., 2013). Dies wird durch eine progrediente LV-Dysfunktion begünstigt (Naser et al., 2016). Als Folge fließt nun vermehrt Blut über die undichte Mitralklappe zurück ins Atrium. Durch dieses sog. Regurgitationsvolumen verringert sich das effektive Schlagvolumen pro Systole. Folglich muss die Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden um ein ausreichendes HZV zu erreichen. Dieser Prozess hat für die Hämodynamik weitreichende Folgen. Die MI verursacht eine Volumenüberladung des LV mit einer Erhöhung der Vorlast. Mit Hilfe des sog. Frank-Starling-Mechanismus ist das Herz damit initial zwar in der Lage, sich an die veränderte hämodynamische Situation anzupassen, jedoch kommt es im Verlauf zu einer stetigen LV-Dysfunktion mit konsekutiver Dekompensation und einer Aggravation der MI (Enriquez-Sarano et al., 2009). Diesen Kreislauf kann man auch als „Circulus vitiosus der MI“ bezeichnen.



**Abb. 3:** Tenting der Mitralklappe in der parasternalen, langen Achse (Izumo et al. 2011)

Bei weiter bestehender, voranschreitender MI kommt es im Verlauf zum Linksherzversagen mit Druckerhöhung in der Lungenstrombahn und der Entstehung eines Lungenödems. Außerdem kann dies bei längerem Fortbestehen zu einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) führen. Auch kann dieser Prozess letztendlich in einer globalen Herzinsuffizienz münden. Dies zeigt sich auch an den klinischen Symptomen der Patienten. Zwar können Patienten anfangs bei einer moderaten, kompensierten MI eine längere Zeit lang asymptomatisch bleiben, jedoch kommt es im Verlauf zu einer Zunahme der LV-Dysfunktion und Dekompensation mit der Ausbildung entsprechender Leitsymptome wie z.B. Belastungsdyspnoe, Palpitationen, nächtliche Hustenanfälle und eine allgemeine Leistungsminderung. Dies hat auch signifikante Auswirkungen auf die Prognose: Kommen zur MI Symptome, strukturelle



Veränderungen wie z. B. die Dilatation des LV oder andere Risikofaktoren (z.B. PAH) dazu, so verschlechtert sich die Prognose drastisch bis hin zu Mortalitätsraten von 10% pro Jahr (Nickenig et al., 2013). Ebenso kann es im Rahmen einer MI zum sog. valvulären Vorhofflimmern (VHF). Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass es zu einer volumen- und druckbedingten Dehnung des linken Atriums kommt und dies ein Trigger für das Auftreten eines VHF darstellt (White et al., 1982). Es gibt auch Theorien die besagen, dass besonders die Dehnung der posterioren Wand des LA zu atrialen Fibrillationen führen kann, da diese der dünnste und somit druckempfindlichste Bereich des LA ist (Corradi et al., 2008). Die genaue Ursache dieses Pathomechanismus ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Die Gefahr für ein neu auftretendes VHF und die Gefahr einer kardialen Dekompensation ist bei einer bestehenden MI deutlich erhöht (Tanabe et al., 2007). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines LA-Thrombus mit der Gefahr der Embolieentstehung.

#### 1.4.4 Prognose

Wenn man die Folgen und möglichen Komplikationen einer MI betrachtet, so lässt sich erahnen, dass sich eine unbehandelte MI ungünstig auf die Lebenszeiterwartung auswirken kann. Die Prognose der MI ist jedoch von diversen Faktoren abhängig wie z.B. Erkrankungsalter, bestehende Komorbiditäten, Symptomatik, Ausprägung der MI, erfolgte Therapie (medikamentös, chirurgisch oder interventionell), Art der MI (primär oder sekundär), BNP-Level, etc. (Nickenig et al., 2013). Für eine insgesamt schlechte Prognose einer MI sprechen: VHF, eine LA- Dilatation mit einem Diameter von 4 bis 5 cm, ein *flail leaflet*, sowie eine vergrößerte effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) (Enriquez-Sarano et al., 2009). Die Datenlage in diversen Studien ist nicht eindeutig. Bei Patienten mit degenerativ bedingter, hochgradiger, symptomatischer MI wurde das Auftreten kardialer Ereignisse von ca. 10 bis 11 % pro Jahr beschrieben, wobei von einer Mortalitätsrate von 6 % ausgegangen wird (Grigioni et al., 2002). Andere Zahlen sprechen von einer jährlichen Mortalitätsrate von 12 % bei Patienten mit schwerer symptomatischer MI, die nicht chirurgisch versorgt wurden. Von einer rein medikamentösen Therapie bei einer schweren MI ist abzusehen, da es in 10-12 % der Fälle jährlich zu schweren kardialen Ereignissen wie VHF und /oder Herzinsuffizienz

mit evtl. Dekompensation kommen kann. Auch kann man sagen, dass in 90 % der Fälle innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung einer schweren MI, die Patienten eine operative Versorgung benötigen oder sogar versterben. (Enriquez-Sarano et al., 2009)

#### 1.4.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik der Mitralklappeninsuffizienz beinhaltet die Erfassung der klinischen Symptomatik durch eingehende Anamnese und Befunderhebung. Bei der körperlichen Untersuchung steht die Auskultation im Vordergrund. Durch sie können charakteristische Herzgeräusche und – töne festgestellt werden. Am besten gelingt die Auskultation in Linksseitenlage. Eine MI weist ein hochfrequentes, bandförmiges (Holo-)Systolikum mit punctum maximum im 5. ICR medioclavikular links, nahe des Apex, auf. Eine Fortleitung in die Axilla kann ebenfalls auftreten. Auch kann ein 3. Herzton auskultierbar sein. Zu beachten ist, dass kleinere Insuffizienzen mitunter lautere Herzgeräusche verursachen als dies bei höhergradigen Mitralklappeninsuffizienzen der Fall ist (Holldack et al., 2005). Wenn sich während der Untersuchung der Verdacht auf eine MI erhärtet, so empfiehlt sich in jedem Falle eine weiterführende Diagnostik mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE). Zur exakten Evaluation etwaiger Klappenvitien, ist die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) indiziert (Nickenig et al., 2013).

#### 1.5. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist für die Evaluation und Schweregradeinteilung der MI unabdingbar. Mit ihr lassen sich wichtige Daten wie die EROA, die Funktion des LV, sowie entsprechende Diameter ermitteln. Die Echokardiographie liefert auch relevante Hinweise auf die Ätiologie einer MI (primär oder sekundär) und deren entsprechenden Pathomechanismus (Zustand und degenerative Veränderungen an Klappensegeln und Klappenhalteapparat, erkennbare Kalzifizierungen und deren Ausmaß). Insgesamt wird durch die Echokardiographie nicht nur die LV-Funktion ermittelt, sondern erlaubt auch die genaue Evaluation der rechtsventrikulären Funktion (Nickenig et al., 2013).

Mit ihr lässt sich u.a. der pulmonalarterielle Druck (PAP) abschätzen, der aus der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz (TI) und dem Druck im rechten Atrium (RA) hervorgeht (Mereles et al., 2017). Somit ist eine effiziente Beurteilung der globalen kardialen Funktion rasch möglich.

### 1.5.1 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das bedeutsamste nicht invasive bildgebende Verfahren in der Kardiologie. Mit ihr ist die morphologische Beurteilung sowie die Funktionsanalyse der Ventrikel, der Vorhöfe und der Herzklappen möglich. Die Echokardiographie kann zur Schweregradeinteilung von Herzvitien herangezogen werden und ist insbesondere zur Verlaufsbeurteilung geeignet. Sie ist ein bildgebendes Verfahren, das die Reflexionen von ausgesandten Ultraschallwellen an Grenzflächen von anatomischen Strukturen des Herzens nutzt, um aufgrund von unterschiedlich langen Laufzeiten des reflektierten Strahls ein ein- bzw. zweidimensionales Bild des Herzens zu erzeugen (Mewis et al., 2006). Die Funktionsweise beruht auf dem sog. piezoelektrischen Effekt. Im Ultraschallkopf (Transducer) befinden sich eingelagerte Piezo-Kristalle, die mittels inversem piezoelektrischen Effekt durch hochfrequente Wechselspannung in Schwingung versetzt werden und Ultraschallwellen aussenden. Diese Ultraschallwellen treffen auf Gewebe unterschiedlicher Dichte und werden von diesen unterschiedlich stark reflektiert. Die unterschiedlich stark reflektierten Ultraschallwellen werden dann vom Transducer detektiert. Die an den Kristallen wieder eintreffenden, reflektierten Ultraschallwellen erzeugen eine elektrische Spannung (sog. direkter Piezo-Effekt), welche vom Ultraschallgerät zu Bildpunkten in unterschiedlichen Grauabstufungen umgerechnet wird (Flachskampf, 2011).

## 1.5.2 Unterschiedliche Techniken der Echokardiographie

### 2-D-Echokardiographie

Bei der 2-D Echokardiographie handelt es sich um ein 2-dimensionales Schnittbildverfahren, bei dem man die Herzaktivität in Echtzeit abbilden kann. Das Bild erhält man in unterschiedlichen Grauabstufungen. Mit der 2-D-Echokardiographie lassen sich Pumpfunktion, Klappenfunktion und die jeweilige Größe der Herzbinnenräume quantifizieren. Auf diese Weise können auftretende Vitien oder Kinetikstörungen beurteilt werden. Ebenso können in bestimmten Anlotungen die Größe der Aorta ascendens, sowie eventuell bestehende, pericardiale Flüssigkeitsansammlungen festgestellt werden. Eine Erweiterung dieser Diagnostik stellt die **3-D-Echokardiographie** dar. Durch sie wird eine noch genauere Evaluation der komplexen Zusammenhänge zwischen Aufbau des Herzens und der kardialen Funktion möglich.

### M-Mode-Bildgebung

Der M-Mode, auch Motion-Mode genannt, ermöglicht die eindimensionale Darstellung von Bewegungen des zu untersuchenden Gewebes in Echtzeit. Der Bildwandler ist hierbei ortsfest und erzeugt nur einen einzigen Strahl. Aufgrund hoher Repetitionsfrequenzen der Impulse, wird eine hohe zeitliche Auflösung erzielt. Entlang der vertikalen Achse werden die reflektierenden Strukturen angezeigt, wobei die Zeitachse horizontal abgebildet wird (Hofer, 2019). Mit Hilfe des M-Modes lassen sich lineare Bewegungsabläufe ausmessen. Es können z.B. die Größe der Herzbinnenräume und die Septumdicke bestimmt werden. Ebenso können auch die Bewegungen von Herzklappen untersucht werden. (Wilkenshoff und Kruck, 2017)

## Doppler-Echokardiographie

Bei der Doppler-Sonographie macht man sich den nach Christian Doppler benannten Doppler-Effekt zu nutze. Dieser besagt, dass sich die Frequenz und Wellenlänge ändert, sobald sich Schallquelle und Empfänger relativ zueinander bewegen (Hofer, 2019). Mit Hilfe dieses Phänomens können Blutflussgeschwindigkeiten sowie deren Änderung ermittelt werden, indem die von den Erythrozyten reflektierten Ultraschallwellen detektiert werden. Zur Verfügung stehen unterschiedliche Doppler-Verfahren:

- der Farb-Doppler
- der kontinuierliche Doppler (CW-Doppler)
- der gepulste Doppler (PW-Doppler)

Beim sog. **Pulsed-Wave-Doppler** (PW-Doppler) ist nur ein Piezokristall gleichzeitig Sender und Empfänger des Signals. Auf diese Weise wird die Geschwindigkeit entlang der Zeitachse aufgetragen. Der PW-Doppler erlaubt die Messung in einer bestimmten Tiefe. Mit ihm ist eine präzise Ortsmessung gegeben, wobei eine Limitation dieses Verfahrens bei einer Einschränkung der maximal messbaren Geschwindigkeit besteht. Bei hohen Geschwindigkeiten, wie sie z.B. an Klappenstenosen entstehen, greift man auf den **Continuous-Wave-Doppler** (CW-Doppler) zurück. Maximalgeschwindigkeiten lassen sich zwar hiermit ermitteln, jedoch ist nicht exakt evaluierbar, an welchem Punkt diese Geschwindigkeiten gemessen wurden (ECG & Echo learning, 2023).

Beim **farbkodierten Doppler** wird ein Ton von definierter Frequenz ausgesendet und reflektiert am Medium. Der reflektierte Schall wird vom Mikrofon detektiert und anschließend wird das akustische Signal ausgewertet. Die somit ermittelten Geschwindigkeiten werden farblich im Bild kodiert dargestellt. Bewegungen zum Schallkopf hin werden rot dargestellt, und ein ermittelter Fluss vom Schallkopf weg zeigt sich im Echo als blauer Bereich. Diese Methode eignet sich zur Darstellung von Gefäßen und zur Untersuchung von Klappenvitien. Der farbkodierte Doppler bietet eine gute räumliche Auflösung. Eine Weiterentwicklung stellt der für Gewebe optimierte

Farbdoppler, der sog. **Tissue Doppler** (TD) dar. Mit ihm lassen sich Bewegungen der Herzwand genauer analysieren (Völler und Flachskampf, 2000)

### 1.5.3 Morphologisch-funktionelle Parameter der MI

Die echokardiographische Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz ruht auf wichtigen morphofunktionellen Parametern, die für die Schweregradeinteilung einer MI unabdingbar sind. Sie dienen einer genauen Evaluation der aktuellen kardialen Situation und sind für eine weitere Therapieplanung essentiell.

#### Vena Contracta

Die Vena Contracta (VC) ist definiert als die schmalste Stelle des Regurgitationsjets proximal der Regurgitationsöffnung der undichten Mitralklappe. Sie ist charakterisiert durch eine hohe Geschwindigkeit, eine laminare Strömung und ist tendenziell etwas schmaler als die Regurgitationsöffnung. Grund hierfür ist ein sog. Randeffect im Grenzbereich von der laminaren, zur turbulenten Strömung (Zoghbi et al., 2003). Die VC-Weite kann ich Echo mittels Farbdoppler ausgemessen werden. Die Breite der VC ist ein guter Parameter zur quantitativen Bestimmung einer MI und ist zudem leicht durchführbar (Lesniak-Sobelga et al., 2004).

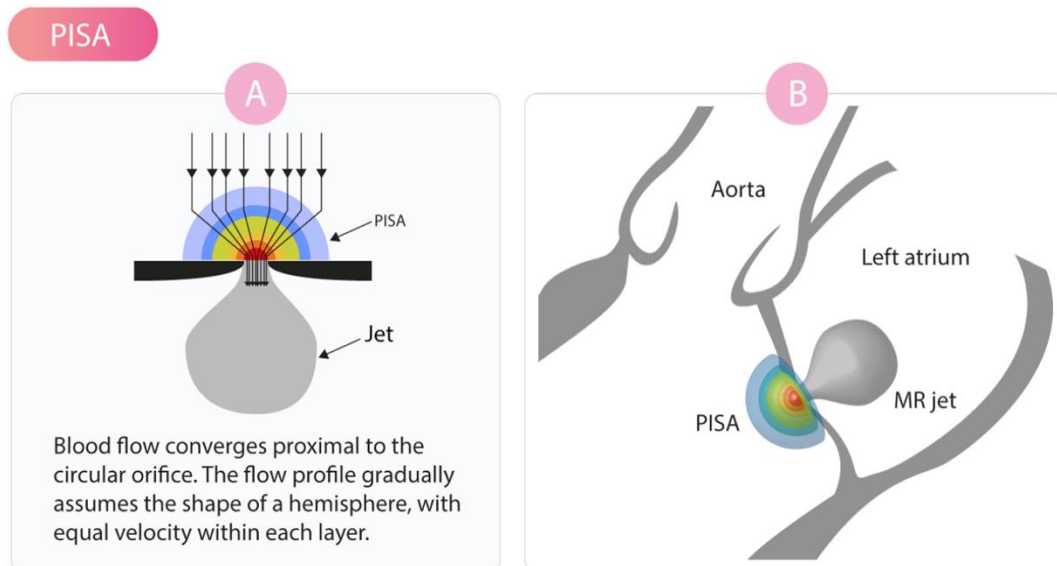
#### Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) und Effective Regurgitation Orifice Area (EROA)

Durch die sog. PISA-Methode („Proximal Isovelocity Surface Area“) wird der Regurgitationsfluss innerhalb der proximalen Fluss-Konvergenz-Zone bestimmt (s. Abb. 4). Die PISA-Methode wird mitt-systolisch mittels Farb-Doppler gemessen und basiert auf der Annahme, dass die Konvergenzzone die Form einer exakten Halbkugel aufweist, was bei exzentrischen, multiplen oder komplexen Jets nicht der Fall ist. Die Form der Konvergenzzone hängt auch von der Form der Regurgitationsöffnung und den Eigenschaften der umgebenden Segel ab. Vor allem bei funktioneller MR sind die

Regurgitationsöffnung und damit die PISA nicht rund, sondern weisen eine ellipsoide Form auf. Dadurch kann der Schweregrad der MI unterschätzt werden (Prisker und Dusleag, 2014). Ebenso ist die PISA-Methode nicht geeignet bei einem exzentrischen Jet, bei multiplen Jets, oder komplexen Jets oder gar bei Vorliegen von elliptischen Regurgitationsöffnungen (Lancelotti et al., 2010).

Mit Hilfe der PISA wird dann die EROA („Effective Regurgitation Orifice Area“) nach folgender Formel berechnet:

$EROA = (Area\ der\ PISA \times\ Nyquist-Grenze\ der\ PISA) / VTI\ des\ Insuffizienzjets\ (in\ cm^2)$



**Abb. 4:** Physikalische Hintergrund der PISA-Methode (Proximal Isovelocity Surface Area). A: Die Strömungsgeschwindigkeit nimmt zu, wenn sich eine Flüssigkeit einer kreisförmigen Öffnung nähert. Das Strömungsprofil nimmt allmählich die Form einer Halbkugel mit mehreren Schichten an. Die Strömungsgeschwindigkeit innerhalb jeder Schicht ist gleich (dargestellt in unterschiedlichen Farben). B: Schematische Darstellung der MI mit PISA und der daraus resultierenden Regurgitation. MR-Jet entspricht dem MI-Jet. (Abbildung modifiziert nach Proximal Isovelocity Surface Area, ECGWaves.com)

## 1.6 Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

### 1.6.1 Konservative Therapie

Die medikamentöse Therapie bei bestehender MI ist gerade für Patienten, die Kontraindikationen für eine chirurgische Versorgung der MI haben, eine wichtige Säule der konservativen Therapie. Bei einer primären MI mit Einschränkung der LV-Funktion und auch bei der sekundären MI, ist eine Therapie mit ACE-Inhibitoren (alternativ AT1-Rezeptorantagonisten) zu empfehlen. Zusätzlich können Diuretika zur Symptomlinderung bei symptomatischer MI eingesetzt. Auch Beta-Blocker können hierbei einen positiven Einfluß haben. Für die Behandlung von Begleiterkrankungen wie z.B. der arteriellen Hypertonie oder koronaren Herzkrankheit, empfiehlt sich eine leitliniengerechte Therapie (Nickenig et al., 2013; Enriquez-Sarano et al., 2009).

### 1.6.2 Chirurgische Therapie

Im Rahmen der offen-chirurgischen Klappentherapie ist der Ersatz der erkrankten Mitralklappe mittels Bio-Klappenprothese oder mechanischer Klappenprothese mit konsekutiver oraler Antikoagulation erfolgen. Neben dem Klappenersatz gibt es auch die Option einer Mitralklappenrekonstruktion. Wenn operativ möglich, ist die Mitralklappenrekonstruktion dem Mitralklappenersatz hinsichtlich perioperativer Mortalität, einer besseren Überlebensrate, einem besseren, postoperativen Erhalt der LV-Funktion, sowie einer niedrigeren Morbiditätsrate im Langzeitverlauf, deutlich überlegen (Vahanian et al., 2012; Enriquez-Sarano et al., 2009).

#### Die Therapie der primären MI

Eine akute, symptomatische primäre MI sollte dringend einer operativen Versorgung zugeführt werden. Auch hier stellt die klappenerhaltende Operation die erste Wahl dar. (Nickenig et al., 2013) Neben der standardmäßigen Operation mit Sternotomie, bestehen auch Möglichkeiten der minimalinvasiven Chirurgie über kleinere Zugangswege (Mohr et al., 1999). Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger



MI kann - je nach Konstellation - eine Operation empfohlen werden (s. Tab. 2; Nickenig et al., 2013). Asymptomatische Patienten mit höhergradiger MI und ohne dringende OP-Indikation sollten in 6- bis 12- monatigen Abständen regelmäßig untersucht werden (Vahanian et al., 2012; Lung et al., 2002).

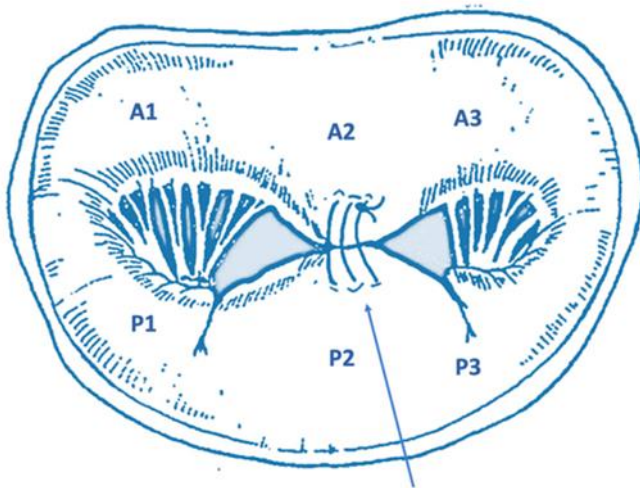
#### Die Therapie der sekundären MI

Die chirurgische Versorgung der sekundären MI stellt auch heutzutage eine Herausforderung dar. Da bei der sekundären MI keine isolierte Läsion der Klappe vorliegt, ist dies vielmehr als Folgeerscheinung eines degenerativen oder auch ischämischen Prozesses anzusehen. Bei Vorliegen einer MI und gleichzeitiger Indikation zur ACB-OP, wird eine operative Versorgung der MI empfohlen; eine singuläre Klappen-OP ist jedoch nicht indiziert. Aufgrund von zahlreichen Komorbiditäten und konsekutiv erhöhtem Risikoprofil, ist die operative Versorgung der sekundären MI mit einer höheren postoperativen Mortalität verbunden, ebenso ist die postoperative Prognose im Langzeitverlauf schlechter als für die Versorgung der primären MI (Vahanian et al., 2012).

<b>Tab. 2:</b> Therapieempfehlungen bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al. 2013)	
Operation empfohlen	hochgradige MI und Indikation für eine aortokoronare Bypassoperation + LVEF > 30 %
Operation sollte erwogen werden	mittelgradige MI und Indikation für eine aortokoronare Bypassoperation + LVEF > 30 %
	Symptomatische hochgradige MI, LVEF < 30 % und Option für eine Myokardrevaskularisation bei myokardialem Vitalitätsnachweis
Operation kann erwogen werden	hochgradige MI, LVEF > 30 %, geringe Komorbidität und bestehender Symptomatik trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapie und fehlender Indikation für eine operative Revaskularisation.
Intervention kann erwogen werden	hochgradige MI mit erhöhter Komorbidität bei bestehender Symptomatik trotz Ausschöpfung der medikamentösen Therapie

### 1.6.3 Endovaskuläre Verfahren

Über viele Jahre gab es nur die Möglichkeit einer operativen Versorgung der MI mittels Klappenersatz oder Klappenrekonstruktion. Im Jahre 1991 führte der italienische Herzchirurg Ottavio Alfieri erstmalig eine sog. „Edge-to-edge-repair“ einer insuffizienten Mitralklappe durch (s. Abb. 5). Bei dieser einfachen Methode, erfolgt die Anbringung einer Naht mittig zwischen den beiden Klappensegeln. Dabei bildet sich eine Doppelöffnung an der Mitralklappe (sog „Double-Orifice-Repair“) (De Bonis und Alfieri, 2010). Obwohl die beiden Klappensegel somit fest fixiert sind, kommt es im Regelfall nicht zu einer Stenosierung der Mitralklappe (Maisano et al., 1998). Der sog. „Alfieri-Stitch“ diente praktisch als Wegbereiter für die Entwicklung neuer, interventioneller Verfahren wie dem MitraClip®-System, welches Hauptgegenstand dieser Dissertation ist.



**Abb. 5:** Double Orifice Valve. Schematische Darstellung der Anwendung der Alfieri-Methode im zentralen Teil der Mitralklappe (A2-P2), wodurch eine künstliche Doppelöffnungsklappe (Double Orifice Valve) entsteht. (Abbildung modifiziert nach Belluschi et al. 2022)

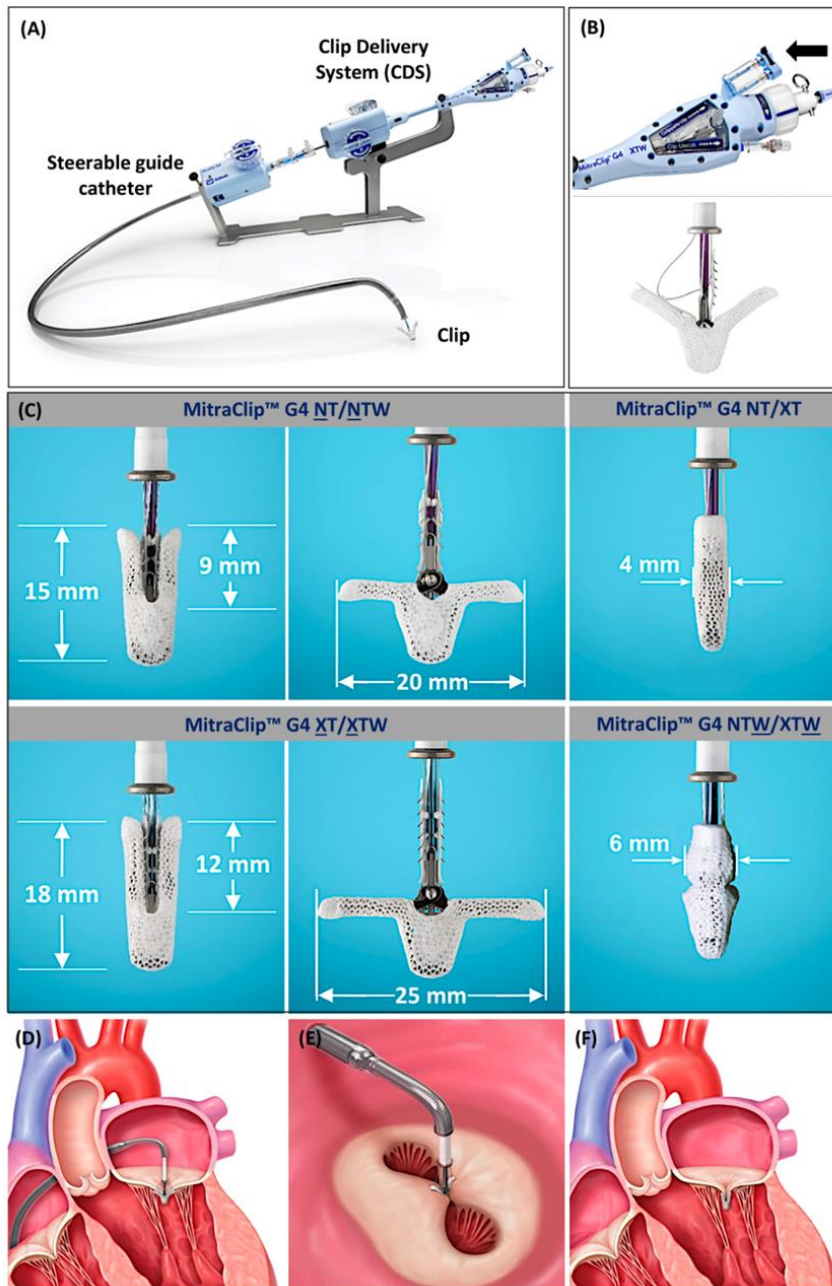
### 1.6.4 Das MitraClip®-System

Die „Double-Orifice-Repair“ von Ottavio Alfieri diente als Vorbild für die Entwicklung des MitraClips®. Der MitraClip wird endovaskulär und kathetergestützt implantiert und ermöglicht ebenfalls eine „Edge-to-edge-repair“. Genau wie die Alfieri-Naht, wird auch der MitraClip® mittig zwischen den beiden Klappensegeln fixiert und somit ein „double-

orifice“ wird generiert. Das MitraClip®-System (Abbott Vascular, Menlo Park, IL, USA) wird seit der offiziellen Zulassung (CE Mark 2008) flächendeckend in Europa angewandt. Das MitraClip®-System wurde speziell zur minimalinvasiven Versorgung der Mitralklappe bei inoperablen Patienten entwickelt. Wie bei den chirurgischen Klappeneingriffen üblich, ist hier eine Sternotomie oder Thorakotomie nicht notwendig. (Tamburino et al., 2010). Ebenso erfolgt die Implantation über eine venöse, transseptale Punktion.

### Aufbau des MitraClip®-Systems

Das MitraClip®-System besteht aus mehreren Komponenten: dem sog. Clip Delivery System (CDS) und einem steuerbaren Führungskatheter (24 Fr) mit dem daran vormontiertem MitraClip® (s. Abb 6). Der Mitraclip® ist ca. 4 mm breit und besteht aus einer Kobalt-Chrom-Verbindung. Er besitzt zwei Arme, welche - zur Verringerung der thrombogenen Aktivität – mit Dacron (Polyester) überzogen sind. Mit Hilfe des CDS können die Arme des Clips geöffnet und geschlossen werden. Oberhalb der beiden Cliparme befinden sich sog. Gripper, mit denen während der Intervention die Klappensegel gefasst und fixiert werden können. Nach ultraschallgesteuerter, optimaler Positionierung des MitraClips® mithilfe des TEEs, kann der Clip anschließend mit Hilfe des CDS freigelassen werden (Alegria-Barrero und Franzen, 2014; Alegria-Barrero et al., 2012).



**Abb. 6:** Die Handhabung des MitraClip® Systems. A: Dargestellt sind alle Komponenten eines MitraClip®-Systems. B: Zwei unabhängige Greifhebel ermöglichen das unabhängige Greifen der Mitralsegel. C: unterschiedliche Clipgrößen (NT, XT, NTW und XTW) für eine auf den Patienten zugeschnittene Mitralklappenreparatur. D-F: Vorgehen während Intervention. D: Nachdem der Clip über die Mitralklappe geführt und die Cliparme geöffnet wurden, wird der Clip über die Mitralsegel in den linken Ventrikel platziert, der Clip wird vorsichtig zurückgezogen und die Segel werden von den Greifern erfasst. E: Als nächstes wird der Clip geschlossen und eine Mitralklappenöffnung mit double-orifice kann unter echokardiografischer Kontrolle beurteilt werden. (F) Endergebnis nach MitraClip®-Implantation mit Annäherung der vorderen und hinteren Mitralsegel und Reduzierung der Mitralinsuffizienz (Abbildung modifiziert nach De Backer et al., 2021).

## 1.7 Patienten und Indikationsstellung

Seit der Einführung des MitraClips® sind bisher etwa 48.000 Clipimplantationen erfolgt. Etwa 30 % aller weltweit durchgeführten MitraClip®-Implantationen werden bei Patienten mit primärer MI durchgeführt. In den USA wird derzeit nur die primäre MI als Indikation für eine MitraClip®-Implantation akzeptiert (Pozzoli et al., 2018). Die Leitlinie der «European Society of Cardiology» und «European Association for Cardio-Thoracic Surgery» (ESC/EACTS) für die Behandlung von Herzklappenerkrankungen aus dem Jahr 2017 besagt, dass eine MitraClip®-Implantation bei inoperablen Patienten mit primärer MI in Betracht gezogen werden kann, sofern die Lebenserwartung akzeptabel ist. Eine Clip-Implantation bei einer sekundären MI ist lediglich zur Symptomlinderung bei Nicht-Ansprechen der medikamentösen Therapie indiziert (Baumgartner et al., 2017). Die Entscheidung zur operativen oder interventionellen Versorgung der MI sollte - unter spezieller Berücksichtigung der jeweiligen Anatomie (s. Tab. 3) - stets im Heart-Team, also interdisziplinär zwischen Interventioneller Kardiologie, Herzchirurgie und Kardioanästhesie, in spezialisierten Zentren gefällt werden (Nickenig et al., 2013).

**Tab. 3:** Anatomische Auswahlkriterien für die MitraClip®-Implantation (modifiziert nach Maisano et al., 2011)

Empfohlene anatomische Kriterien (gemäß EVEREST-Studie):

- Entstehung der MI aus A2-P2-Segment
- Koaptationslänge > 2 mm
- Koaptationstiefe < 11 mm
- Flail-Gap < 10 mm
- Flail-Breite < 15 mm
- Mitralklappenöffnungsfläche (MKÖF) > 4,0 cm

Zusätzliche Kriterien bei komplexer Klappenmorphologie:

- Kurzes posteriores MK-Segel (< 8 mm)
- Qualitativ unzureichendes Segelmaterial (insbesondere posterior)
- Flail-Breite > 15 mm
- Schwere multisegmentale Pathologien (z.B. M. Barlow mit multisegmentalem Prolaps)
- Cleft
- Kalzifizierungen im Greifbereich des MitraClips®

## 1.8 Fragestellung

Die Methode bedient sich dem Prinzip des chirurgischen „Alfieri-Stitch“ (De Bonis und Alfieri, 2010). Ziel der chirurgischen Versorgung war auch die MI zu reduzieren unter Einflussnahme auf die Geometrie des LV.

Vor dem Hintergrund der Literatur ist die MitraClip®-Implantation seit der Einführung in 2008 eine wichtige Behandlungsoption für Hochrisiko Patienten mit einer schweren, symptomatischen primären und/oder sekundären MI.

Für den Einsatz des MitraClip® ist der Einfluss auf die LV-Geometrie bisher noch nicht hinreichend geklärt. In einzelnen Studien konnte gezeigt werden, dass es zu signifikanten Änderungen der Anatomie der MK-Anulus nach MitraClip®-Implantation kommen kann. Arbeiten von Schmidt et al. konnten belegen, dass bei Patienten mit sekundärer MI postinterventionell eine Reduktion des AP-Diameters der MK zu beobachten ist (Schmidt et al., 2013). Ebenfalls beobachtete die Universitätsklinik Bonn 2014, dass Patienten mit funktioneller MI, die MitraClip®-Implantation einen deutlichen Effekt auf die Geometrie des Mitralklappen-Rings bewirkt. Im Follow-Up zeigte sich auch, dass eine Reduktion des AP-Diameters mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik 6 Monate nach MitraClip®-Implantation assoziiert ist. (Schueler et al., 2014)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den akuten und langfristigen Einfluss auf die Geometrie der Mitralklappe nach interventioneller „Edge-to-edge-repair“ mit dem MitraClip®-System mittels 3D-TEE zu untersuchen. In diesem Kontext werden ebenfalls die Assoziation zwischen Reduktion des MK-Diameters und dem klinischen Outcome nach 1 Jahr näher betrachtet, um diese Erkenntnisse bei zukünftigen Therapiestrategien einfließen zu lassen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten am Uniklinikum Bonn mit höhergradiger, symptomatischer MI (EROA > 20 mm<sup>2</sup>) (Zoghbi et al., 2003) wurden gemäß der aktuellen ESC- Leitlinien im Heartteam – bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten – vorgestellt und besprochen und entweder der chirurgischen oder interventionellen Therapie zugeführt. Zur Entscheidungsfindung im Heartteam und Bewertung der Operabilität, dienten neben echokardiographischen Markern und Größen auch Komorbiditäten und Risikofaktoren wie z.B. Vorhofflimmern, PAH, Grad der neurohumoralen Aktivierung (BNP), hohes Lebensalter, etc. (Nickenig et al., 2013). Ebenso erlaubt die Berechnung des logistischen EuroSCORE („European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“) eine Aussage über die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen (Roques et al., 2003). Patienten, welche ein zu hohes OP-Risiko besaßen oder gar als inoperabel eingestuft wurden, wurden der interventionellen Versorgung der MI zugeführt. Vor Intervention und Studienbeginn wurden alle Patienten ausführlich aufgeklärt. Eine Aufnahme in die Studie erfolgte erst nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten. Zudem wurde die Studie von der Ethikkommission der Universität Bonn überwacht (Ethik-Nr.: 239/11).

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasste insgesamt 84 Patienten, darunter 52 Männer (61,9 %) und 32 Frauen (38,1 %), welche sich im Zeitraum von Januar 2013 bis April 2014 einer MitraClip<sup>®</sup>-Implantation unterzogen haben und an den festgelegten Follow up Terminen innerhalb der ersten 12 Monate post interventionem teilgenommen haben (Einschlusskriterien). Vor der geplanten Intervention wurden von allen Patienten Daten wie Alter, Geschlecht, relevante Vorerkrankungen (KHK, arterielle Hypertonie, Z.n. Apoplex, Diabetes mellitus II, etc.), NYHA-Klasse, sowie laborchemische Daten erhoben. Ebenfalls wurde bei jedem Patienten präinterventionell eine TTE und TEE durchgeführt, sowie – nach Möglichkeit – ein 6-Minuten-Gehtest (= 6MWT). Alle erhobenen Daten wurden anschließend anonymisiert in unserer

Datenbank (Filemaker Pro 6, Filemaker Inc., Santa Clara, USA) eingetragen. Weitere 3D-TEE-Bildgebungen erfolgten unmittelbar nach Implantation und nach 12 Monaten.

## 2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Studie. Wie bereits erwähnt, wurden die Patienten vor Studienbeginn ausführlich über die Zielsetzung der Studie informiert und aufgeklärt.

## 2.3 Datenerhebung

### 2.3.1 2D- und 3D-TEE

Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Studie, war eine detaillierte Bildgebung mittels 2D- und 3D-TEE. In der vorliegenden Studie erfolgte bei allen Patienten vor MitraClip®-Implantation, unmittelbar nach Implantation und 12 Monate postinterventionell eine 2D- und 3D-TEE-Untersuchung. Ergänzend zu den TEEs erfolgten auch TTEs. Alle TEEs wurden durch einen erfahrenen Facharzt nach Maßgabe der geltenden Leitlinien und Empfehlungen zum kardiovaskulären Imaging der ESC angefertigt. Die 3D-TEE-Bilder wurden mit dem 3D-fähigen Ultraschallgerät Philips iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts) und der 3D-TEE-Ultraschallsonde (x7-2t) durchgeführt.

Die Schweregradeinteilung der MI erfolgte anhand des Radius der PISA („Proximal Isovelocity Surface Area“), der Größe der sog. EROA („Effective Regurgitation Orifice Area“), der Breite der Vena contracta (VC), sowie die Größe des Regurgitationsvolumens. Anhand dieser Daten, wurde eine Schweregradeinteilung der MI vorgenommen werden. Leitliniengemäß wurde die MI in „leicht“, „mittelgradig“, „mittel- bis hochgradig“ (moderate to severe) und „hochgradig“ (severe) eingeteilt. (Lancelotti et al., 2013; Lancelotti et al., 2010) Mit Hilfe der 3D-Echokardiographie ist die Volumetrie, sowie die Bestimmung der Mitralklappenanatomie deutlich exakter möglich. (Lang et al., 2006) In unserer Studie erfolgte die Bestimmung der kardialen Volumetrie anhand von Scans in einem Gradbereich von 50°- 90° in der 2D-mitral-kommissuralen Achse während jeder Echokardiographie vor und nach Clip-



Implantation. Die Datensätze wurden anschließend auf einem Bildserver (XCELER, Philips Medical Systems, Koninklijke Philips N.V.) gespeichert. Das Ausmessen der einzelnen Diameter der Mitralklappe wurden offline durch einen unabhängigen Zweituntersucher mit Hilfe einer speziellen Software TomTec (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) ausgemessen. Um die genaue Geometrie der Mitralklappe erfassen und ausmessen zu können, wurden folgende Parameter bestimmt:

- der AP-Diameter
- der laterale und mediale Diameter (LM-Diameter)
- 2D- und 3D-Flächen
- die Zirkumferenz des MK-Anulus
- der sog. MV anular sphericity index (definiert als Quotient aus AP/LM-Diameter)

Alle genannten Werte wurden jeweils während Systole und Diastole bestimmt.

### 2.3.2 Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Um die körperliche Belastbarkeit von Patienten einschätzen zu können, ist der 6MWT für mobile Patienten ein geeignetes Testverfahren. Hierbei wird der Patient angehalten, 6 Minuten lang, ohne Pause, in einer moderaten Geschwindigkeit eine Distanz auf ebenem Grund zurückzulegen. Idealerweise eignet sich hierfür z.B. ein langer Flur mit einer Länge von 30 m. Die Distanz wird nach 6 Minuten ausgemessen. (Enright und Sherrill, 1998) Dieser Test wurde vor Implantation, nach Implantation und im 12-Monats-FU durchgeführt.

### 2.3.3 Feststellung der NYHA-Klasse

Die Klassifikation der New York Heart Association gibt Auskunft über die Belastbarkeit eines Patienten und wurde jeweils vor MitraClip®-Implantation, danach und im 12-

Monats-FU bestimmt. Hierbei wird der Patient befragt, bei welchem Maß der Belastung etwaige Beschwerden auftreten. Die Einteilung erfolgt dann gemäß NYHA-Klassifikation (s. Tab. 4).

<b>Tab. 4: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden gemäß der NYHA-Klassifikation (Herold, 2013)</b>	
NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden bei HI
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bereits bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

#### 2.3.4 Bestimmung des NT-pro-BNP

BNP wird in Zellen des Ventrikelmyokards bei Dehnung exprimiert und wird anschließend gespalten in das inaktive NT-pro-BNP und das aktive BNP. Die beiden kardialen Marker BNP und NT-proBNP korrelieren mit dem Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung und stellen aktuell die besten Plasmamarker der Herzinsuffizienz dar (Luchner et al., 2003). Auch im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte eine Bestimmung des NT-pro-BNP vor der MitraClip®-Implantation, unmittelbar postinterventionell und im 12-Monats-FU.

#### 2.4 Implantation des MitraClips®

Vor der MitraClip®-Implantation durchlaufen alle Patienten eine Koronarangiographie mit Lävokardiographie, sowie eine CT des Thorax um eventuelle Komorbiditäten zu detektieren bzw. zu behandeln und den Schweregrad der MI zu bewerten. Auch werden vor Intervention eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie mit dreidimensionaler Rekonstruktion durchgeführt. Anhand dieser Untersuchungen wird die Anatomie der Klappe und der Mitralklappenannulus bewertet.

Außerdem erfolgt ein 12-Kanal-EKG zur Beurteilung des Herzrhythmus, ein Lungenfunktionstest und eine Dopplersonographie der Carotiden und Becken-/Beingefäße. Den Patienten wird ein zentraler Venenkatheter gelegt. Über einen Zugang in der Arteria radialis erfolgt die intraarterielle Blutdruckmessung während der Intervention. Das Monitoring umfasst arterielle Blutdruckmessung, EKG, Pulsoxymetrie und Messung des zentralen Venendruckes.

Alle bei uns durchgeführten MitraClip®-Implantationen erfolgen in Intubationsnarkose und unter Anwendung einer balancierten Anästhesie mit Remifentanyl und Isofluran durch die Kollegen der Anästhesie. Die MitraClip®-Implantationen erfolgten stets TEE-gesteuert. Zusätzlich erfolgten Device-Lagekontrollen mittels Fluoroskopie.

Das MitraClip®-System wurde bereits in Kapitel I.6.4 bereits ausführlich vorgestellt. Der Ablauf der MitraClip®-Implantation stellt sich in Kürze wie folgt dar: der Zugang erfolgt über eine venöse Punktion, vorzugsweise der rechten V. femoralis. Um mit dem Führungskatheter in das LA zu gelangen, wird eine transseptale Punktion vorgenommen. Im Anschluß daran wird das MitraClip®-System über den Führungsdraht eingeführt und unter TEE und Fluoroskopie über der MK positioniert und ausgerichtet. Nun werden die Cliparme geöffnet und der Clip wird in dem LV vorgeschoben und anschließend so weit zurückgeschoben, bis die Mitralklappensegel auf den Cliparmen zu liegen kommen (s. Abb. 6). Anschließend wird der Clip verschlossen und das Ergebnis im Farbdoppler begutachtet und ggf. eine Korrektur der Positionierung vorgenommen. Ist eine zufriedenstellende Reduktion der MI erreicht worden, ohne Entstehung einer relevanten Mitralklappenstenose, so kann der MitraClip® vom System abgelöst werden. Auf diese Weise können auch mehrere Clips in einer Sitzung implantiert werden. Nach Entfernung des Führungsdrahtes, wird die venöse Punktionsstelle mittels Naht und Druckverband versorgt. Alle Patienten werden anschließend für mindestens 24 Stunden auf die kardiologische Intensiv- oder Überwachungsstation verlegt.

## 2.5 Statistik

Die ausgewerteten Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt, wenn eine Normalverteilung vorliegt. Liegt keine Normalverteilung vor, dann sind sie als Median und Quartilabstand angegeben (Quartil 1/Quartil 3). Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden kontinuierliche Variablen auf eine Normalverteilung getestet, für den Vergleich zweier Gruppen normalverteilter Variablen wurde der Student's t-Test oder der Mann-Whitney U-Test verwendet. Ein Vergleich der Gruppen mit einer PMI oder SMI nach einem Jahr, erfolgte mittels ANOVA. Mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden Korrelationen festgestellt. Mit dem exakten Chi-Quadrat-Test untersuchten wir die Variablen auf Unabhängigkeit.

Die Korrelation der Variablen wurde analysiert mittels bivariater Korrelationsanalyse mit Generierung des sog. Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Ein Wert von  $> 0,8$  für den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten wurde als gut definiert. Um die Intraobserver-Variabilität feststellen zu können, wurden 10 willkürlich ausgesuchte Patienten aus der SMI- und PMI-Gruppe ausgesucht und die Datensätze durch den Erstuntersucher ein zweites Mal ausgemessen. Anschließend werden die Daten durch einen zweiten Untersucher verblindet erneut ausgemessen um die Interobserver-Variabilität bestimmen zu können. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS für Windows (PASW Statistic, Version 22.0.0.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und MedCalc-Statistiksoftware (MedCalc Software, Version 11.4.1.0, Mariakerke, Belgien).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Baseline Daten und Behandlungsergebnisse

In einem Zeitraum von Januar 2013 und April 2014 wurden insgesamt 84 Patienten, die in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn eine interventionelle Versorgung der Mitralklappe erhielten, in unsere prospektive Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug  $81,3 \pm 8,3$  Jahre. 52 % der Patienten waren männlichen Geschlechts. Das Operationsrisiko nach logistischem EuroSCORE betrug  $21,7 \pm 17,9$  %.

Von diesen 84 Patienten hatten 60 Patienten (71,4 %) eine sekundäre MI (SMI) und 24 Patienten (28,6 %) eine primäre MI (PMI). Im Durchschnitt erfolgte die Implantation von  $1,6 \pm 0,4$  Clips pro Sitzung, d.h. bei 42 % der Patienten erfolgte die Implantation von mehr als einem Clip. Die durchschnittliche Dauer der Intervention lag bei  $78,7 \pm 38,5$  Minuten. Der Krankenhausaufenthalt dauerte  $11,9 \pm 8,5$  Tage. Es kam zu keinem periprozeduralen Todesfall. Bei allen Patienten war die Clip-Implantation erfolgreich durchgeführt worden und alle TEE-Datensätze vor Implantation, unmittelbar nach Intervention und 12 Monate nach Clipimplantation lagen vor. Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ II war bei den Patienten mit einer SMI signifikant häufiger ( $p = 0,03$ ). Begleitende Erkrankungen wie z.B. eine KHK oder arterielle Hypertonie waren in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Hinsichtlich des Alters der Patienten waren Patienten mit einer PMI signifikant älter ( $85,6 \pm 5,1$  Jahre) als die Patienten mit einer SMI ( $79,6 \pm 8,7$  Jahre) ( $p = 0,031$ ) (s. Tab. 5).

In dieser Studie wurde besonders auf die Veränderungen der Geometrie der MK geachtet. In den Echokardiographien erfolgte daher die exakte Ausmessung der in Kapitel II.3.1 genannten Diameter und Indizes. Tabelle 6 zeigt, wie die Baseline-Echodaten im Gesamtkollektiv und den Gruppen der SMI und PMI verteilt sind. Patienten mit einer SMI hatten eine signifikant niedrigere LV-EF von  $38,8 \pm 14,7$  % ( $p = 0,001$ ) in Vergleich zu  $56,7 \pm 12,4$  %. Auch zeigte sich bei den SMI-Patienten ein signifikant größeres endsystolisches Volumen (ESV) von  $103,2 \pm 52,3$  ml ( $p = 0,004$ ) in Vergleich zu  $53,6 \pm 31,7$  ml. Hinsichtlich anderer Baseline-Werte wie z.B. der einzelnen Diameter, der jeweiligen NYHA-Klasse, dem Resultat des 6 MWT, sowie der

Höhe des NT pro-BNP-Wertes, gab es keinen signifikanten Unterschied zu verzeichnen.

**Tab. 5:** Basischarakteristika: Gezeigt werden Vorerkrankungen, kardiovaskulärer Risikofaktoren und periprozedurale Details der Studienkohorte

	Alle Patienten (n = 84)	Sec. MI (n = 60)	Prim. MI (n = 24)	p
Alter (Jahre)	81,2 ± 8,3	79,6 ± 8,7	85,6 ± 5,1	0,03
Männl. Geschlecht, %	52	57	42	0,4
Logistic EuroSCORE, %	21,7 ± 17,9	21,2 ± 18,2	22,9 ± 18,2	0,8
Hyperlipidämie, %	17	50	17	0,05
KHK, %	50	50	50	1,0
Apoplex in Vorgeschichte, %	2	3	0	0,5
Rauchen, %	26	30	17	0,4
Arterielle Hypertonie, %	74	73	75	0,9
Vorbeschriebene Herzinsuffizienz, %	93	93	92	0,9
Diabetes mellitus, %	43	53	17	0,03
Stationäre Aufenthaltsdauer (in Tagen)	11,9 ± 8,5	11,7 ± 8,8	12,3 ± 8,1	0,9
Anzahl implantierter Clips (n)	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,6	0,003
Periprozeduraler Tod, %	0	0	0	1,0

**Tab. 6:** Klinische Baseline-Werte und echokardiographische Größen (nach Ätiologie der MI)

	Alle Patienten (n = 84)	Sek. MI (n = 60)	Prim. MI (n = 24)	P
LV EF, %	43,9 ± 16,1	38,8 ± 14,7	56,7 ± 12,4	0,001
Endsystolisches Volumen, ml	89,0 ± 52,1	103,2 ± 52,3	53,6 ± 31,7	0,004
Enddiastolisches Volumen, ml	149,1 ± 61,5	160,8 ± 63,9	120,0 ± 44,7	0,05
sPAP, mmHg	44,5 ± 13,8	43,2 ± 13,9	48,4 ± 13,3	0,3
IVSd, cm	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,2
PISA, cm	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,3
EROA, mm <sup>2</sup>	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,1
Vena contracta, mm	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,3
RegVol, ml	42,5 ± 11,3	40,1 ± 9,3	44,2 ± 8,4	0,6
E/e'	18,4 ± 3,2	18,7 ± 5,2	19,4 ± 8,4	0,4
LM-Diameter, cm				
diastolisch	4,2 ± 0,8	4,1 ± 0,7	4,4 ± 0,9	0,4
systolisch	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,8	0,9
AP-Diameter, cm				
diastolisch	3,9 ± 0,6	3,9 ± 0,5	4,2 ± 0,8	0,1
systolisch	4,0 ± 0,6	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,8	0,3
Sphericity-Index				
diastolisch	0,95 ± 0,1	0,94 ± 0,1	0,97 ± 0,1	0,5
systolisch	0,96 ± 0,1	0,95 ± 0,1	0,99 ± 0,1	0,4
Anulus-Zirkumferenz, cm				
diastolisch	13,6 ± 4,0	13,4 ± 1,8	14,2 ± 2,7	0,2
systolisch	13,7 ± 1,9	13,6 ± 1,7	13,9 ± 2,4	0,5
2D Fläche, cm <sup>2</sup>	13,6 ± 4,0	12,9 ± 3,8	14,3 ± 4,8	0,1
3D Fläche, cm <sup>2</sup>	14,1 ± 4,0	13,4 ± 3,8	14,8 ± 4,9	0,2
Gradient über Mitralklappe, mmHg	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,7 ± 0,9	0,4
Grad der Mitralregurgitation				0,4
leicht, %	-	-	-	
mittelgradig, %	-	-	-	
mittel- bis hochgradig, %	88,1	96,7	66,7	
Hochgradig, %	11,9	3,3	33,3	
NYHA-Klasse				0,07
I, %	-	-	-	
II, %	-	-	-	
III, %	61,9	53,3	83,3	
IV, %	38,1	46,7	16,7	
6-Min.-Gehtest, m	317,9 ± 137,2	230 ± 104	285 ± 142,5	0,8
NT pro-BNP, pg/ml	7362,1 ± 1474,4	7125,1 ± 1502,7	7922,1 ± 1474,9	0,9

### 3.2 Echokardiographische Größen und klinischer Outcome im Verlauf nach MitraClip®-Implantation

In der vorliegenden Studie wurden echokardiographische Größen im zeitlichen Verlauf (12 Monate nach Clip-Implantation) mit den Baseline-Werten verglichen. Auch hierbei erfolgte eine Einteilung der Patientengruppen nach der Ätiologie der MI. Bei Vergleich der Ergebnisse zeigte sich eine anhaltende Reduktion der MI auf  $< 2 +$  bei 100 % aller Patienten mit einer SMI und 91,6 % bei Patienten mit einer PMI (s.Tab 7 + 8). Anhand der erhobenen Daten zeigte sich bei den Patienten mit einer SMI im 1-Jahres-Follow-up eine signifikante Reduktion des sPAP-Druckes ( $43,2 \pm 13,9$  mmHg, FU  $34,0 \pm 10,4$  mmHg, p-Wert = 0,007). Die sPAP-Werte bei Patienten mit einer PMI waren insgesamt und im Vergleich zwischen Baseline und Follow-up höher ( $48,4 \pm 13,3$  mmHg, FU  $53,5 \pm 17,6$  mmHg, p-Wert = 0,21). Auch die Gradienten über der Mitralklappe stiegen bei beiden Ätiologien im 1-Jahres-FU signifikant an (SMI:  $1,4 \pm 0,9$  mmHg,  $3,6 \pm 1,6$  mmHg, p-Wert = 0,003; PMI:  $1,7 \pm 0,9$  mmHg,  $4,0 \pm 1,8$  mmHg, p-Wert = 0,01). Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina verbesserten sich in beiden Gruppen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zur Feststellung des klinischen Outcomes nach 12 Monaten wurden u.a. folgende Parameter bestimmt: der Grad der neurohumoralen Aktivierung durch Messen des NT-pro-BNP, die Ergebnisse aus dem 6-MWT, sowie die Einteilung in die funktionellen NYHA-Klassen. Ein Jahr nach der MitraClip®-Implantation zeigten sich die NYHA-Klassen bei den Patienten mit einer PMI signifikant gebessert ( $p = < 0,001$ ). Beim 6-MWT zeigte sich eine signifikant größere Gehstrecke in der Gruppe der SMI-Patienten ( $p = 0,004$ ; PMI:  $p = 0,73$ ) und auch bei den ermittelten NT-pro-BNP-Werten war die SMI-Gruppe im Vergleich zu den PMI-Patienten signifikant überlegen mit verbesserten Werten (SMI:  $p = 0,02$ ; PMI:  $p = 0,54$ ).



**Tab. 7:** Echokardiographische Parameter und Maße der Mitralklappen-Geometrie bei Patienten mit einer sekundären MI zu Studienbeginn (Baseline) und im Follow up nach 1 Jahr

	Baseline (n = 60)	1 Jahres- FU (n = 60)	p
LV EF, %	38,8 ± 14,7	38,3 ± 8,9	0,7
Endsystolisches Volumen, ml	103,2 ± 52,3	98,9 ± 43,9	0,5
Enddiastolisches Volumen, ml	160,8 ± 63,9	156,2 ± 57,6	0,5
sPAP, mmHg	43,2 ± 13,9	34,0 ± 10,4	0,007
Gradient über Mitralklappe, mmHg	1,4 ± 0,9	3,6 ± 1,6	0,003
AP-Diameter, cm			
diastolisch	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,6	< 0,001
systolisch	3,9 ± 0,5	3,9 ± 0,7	0,9
LM-Diameter, cm			
diastolisch	4,1 ± 0,7	4,3 ± 0,6	0,06
systolisch	4,2 ± 0,7	4,4 ± 0,7	0,06
Anulus-Zirkumferenz, cm			
diastolisch	13,4 ± 1,8	13,8 ± 2,0	0,3
systolisch	13,6 ± 1,7	13,9 ± 2,1	0,3
Sphericity-Index			
diastolisch	0,94 ± 0,1	0,81 ± 0,1	< 0,001
systolisch	0,95 ± 0,1	0,89 ± 0,1	0,04
2D Fläche, cm <sup>2</sup>	12,9 ± 3,8	12,3 ± 4,1	0,001
3D Fläche, cm <sup>2</sup>	13,4 ± 3,8	12,3 ± 4,3	< 0,001
6-Min.-Gehtest, m	230 ± 104	322,5 ± 140,8	0,004
NT pro-BNP, pg/ml	7125,1 ± 1502,7	1561,5 ± 1931,4	0,02

**Tab. 8:** Echokardiographische Parameter und Maße der Mitralklappen-Geometrie bei Patienten mit einer primären MI zu Studienbeginn (Baseline) und im Follow up nach 1 Jahr

	Baseline (n = 24)	1 Jahres-FU (n = 24)	p
LV EF, %	56,7 ± 12,4	59,8 ± 11,8	0,26
sPAP, mmHg	48,4 ± 13,3	53,5 ± 17,6	0,21
Endsystolisches Volumen, ml	53,6 ± 31,7	44,9 ± 27,8	0,62
Enddiastolisches Volumen, ml	120,0 ± 44,7	106,2 ± 37,9	0,84
IVSd, cm	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,26
Vena contracta, mm	0,6 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,003
PISA, cm	0,9 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,005
EROA, mm <sup>2</sup>	0,6 ± 0,1	-	
Regurgitationsvolumen, ml	44,2 ± 8,4	-	
E/e´	19,4 ± 8,4	16,9 ± 13,5	0,55
AP-Diameter, cm			
diastolisch	4,2 ± 0,8	3,9 ± 0,6	0,06
systolisch	4,1 ± 0,8	4,0 ± 0,6	0,27
LM-Diameter, cm			
diastolisch	4,4 ± 0,9	4,3 ± 0,5	0,84
systolisch	4,2 ± 0,8	4,3 ± 0,9	0,13
Sphericity-Index			
diastolisch	0,97 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,14
systolisch	0,99 ± 0,1	0,89 ± 0,1	0,005
Anulus-Zirkumferenz, cm			
diastolisch	14,2 ± 2,7	13,8 ± 1,6	0,51
systolisch	13,9 ± 2,4	13,9 ± 1,6	0,54
Gradient über Mitralklappe, mmHg	1,7 ± 0,9	4,0 ± 1,8	0,01
2D Fläche, cm <sup>2</sup>	14,3 ± 4,8	13,6 ± 3,4	0,66
3D Fläche, cm <sup>2</sup>	14,8 ± 4,9	14,1 ± 3,3	0,66
NYHA Klasse			<0.001
I	-	58,3	
II	-	33,3	
III	83,3	8,4	
IV	16,7	-	
Grad der Mitralregurgitation			
Leicht, %	-	56,7	
Mittelgradig, %	-	40	
Mittel- bis hochgradig, %	66,7	3,3	
Hochgradig, %	33,3	-	
NT proBNP, pg/ml	7922,1 ± 1474,9	2816,8 ± 1869,4	0,54
6-Min.-Gehtest, m	285 ± 142,5	307,5 ± 137,5	0,73

### 3.3 Evaluation der Mitralklappengeometrie mittels 3-D-TEE im zeitlichen Verlauf

Diese Dissertation befasst sich vorwiegend mit der Analyse der Auswirkungen der MitraClip®-Prozedur auf die Geometrie der Mitralklappe. Zur Ermittlung der Geometrie werden bestimmte Durchmesser im 3D-TEE erfasst und deren Veränderungen im zeitlichen Verlauf verglichen. Wie in Kapitel II.3.1 bereits genannt, sind hierbei folgende Parameter relevant:

- der AP-Diameter
- der laterale und mediale Diameter (LM-Diameter)
- 2D - und 3D- Flächen
- die Zirkumferenz des MK-Anulus
- der sog. MV anular Sphericity-Index (definiert als Quotient aus AP/LM-Diameter)

Alle oben genannten Werte wurden jeweils während Systole und Diastole bestimmt. Wenn man sich die Baseline-Charakteristika in Bezug auf die Daten der Klappengeometrie anschaut, liegen bei den Patienten mit einer PMI oder SMI keine signifikanten Unterschiede vor (s. Tab. 6 & 8). Betrachtet man die Veränderungen der Mitralklappengeometrie nach Clip-Implantation, so kann man zwischen den beiden Gruppen jedoch deutliche Unterschiede feststellen. Postinterventionell zeigte sich beim diastolischen AP- Diameter der MK eine signifikante Verringerung bei Patienten mit einer SMI ( $3,9 \pm 0,5$  cm,  $3,5 \pm 0,6$  cm, p-Wert =  $< 0,001$ ; bei PMI:  $p = 0,06$ ). Der systolische AP-Diameter hingegen veränderte sich in beiden Ätiologie ohne statistische Signifikanz (SMI:  $p = 0,9$ ; PMI:  $p = 0,27$ ). Der Sphericity-Index war in der Diastole bei den Patienten mit einer SMI signifikant gefallen (SMI:  $0,94 \pm 0,1$ ,  $0,81 \pm 0,1$ ,  $p = < 0,001$ ; PMI:  $p = 0,14$ ) und in der Systole wiederum bei beiden Ätiologien signifikant gesunken (PMI:  $p = 0,005$ ; SMI:  $p = 0,04$ ). Die systolischen und diastolischen LM-Diameter veränderten sich in beiden Gruppen nicht signifikant (PMI diastolisch:  $p = 0,84$ , PMI systolisch:  $p = 0,13$ ; SMI diastolisch und systolisch jeweils  $p = 0,06$ ). Dies trifft auch auf die Größe der Zirkumferenz des Mitralklappenanulus zu, welche sich in beiden Gruppen nicht signifikant verändert (PMI diastolisch:  $p = 0,51$ , PMI systolisch  $p = 0,54$ ; SMI diastolisch und systolisch jeweils  $p = 0,3$ ). Betrachtet man die Daten der

2D- und 3D-Flächen der Klappenebene, so zeigt sich jedoch bei den Patienten mit einer SMI eine signifikante Reduktion der Flächenwerte postinterventionell (SMI: 2D area:  $12,9 \pm 3,8 \text{ cm}^2$ , FU  $12,3 \pm 4,1 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0,001$ ; 3D area:  $13,4 \pm 3,8 \text{ cm}^2$ ,  $12,3 \pm 4,3 \text{ cm}^2$ ,  $p = < 0,001$ ; PMI: 2D area:  $14,3 \pm 4,8 \text{ cm}^2$ , FU  $13,6 \pm 3,4 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0,66$ , 3D area:  $14,8 \pm 4,9$ , FU  $14,1 \pm 3,3 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0,66$ ) (s. Tab. 7 & 8).

Zusammengefasst lassen sich in beiden Gruppen im Vergleich zu den Baseline-Werten signifikante Änderungen der MK-Geometrie postinterventionell feststellen: In der Gruppe der Patienten mit einer SMI haben sich der anterior-posterior- Diameter (AP), sowie die 2D- und 3D-Flächen der Mitralklappenebene signifikant verringert. Eine signifikante Verringerung zeigte sich auch beim systolischen und diastolischen Sphericity-Index. In der Gruppe der Patienten mit einer PMI hat sich lediglich der systolische Sphericity-Index signifikant verringert ( $p = 0,005$ ) (s. Tab. 7 & 8).

### 3.4 Auswirkungen der Reduktion des AP-Diameters bei Patienten mit einer SMI

Die Gruppe der SMI-Patienten und die Folgen der Verringerung des AP-Diameters wurden in dieser Studie genauer betrachtet. Schüler et al. konnten feststellen, dass eine unmittelbare postinterventionelle Reduktion des AP-Diameters von  $> 6,4 \%$  mit einem günstigen funktionellen Outcome nach etwa 6 Monaten korreliert (Schüler et al., 2014). In der aktuellen Studie wurde die Gruppe der Patienten mit einer SMI ( $n = 60$ ) aufgeteilt in Patienten mit einer anhaltenden Reduktion des AP-Diameters von  $> 6,4 \%$  ( $n = 42$ ,  $70 \%$ ) und Patienten ohne adäquate Diameter-Reduktion ( $n = 18$ ,  $30 \%$ ). Betrachtet man hier die demographischen und echokardiographischen Parameter, besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 9).

Patienten mit einer SMI und anhaltender, postinterventioneller Reduktion des AP-Diameters der MK ( $> 6,4\%$ ) zeigten im 1 Jahres-Verlauf eine signifikant niedrigere MI ( $p = 0,03$ ). Auch zeigte sich in der Gruppe der SMI-Patienten eine deutliche Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests ( $253,5 \pm 29,5 \text{ m}$ ,  $330 \pm 39,3 \text{ m}$ ,  $p = 0,034$ ). Die Patienten mit einer Reduktion des AP-Diameters von  $< 6,4 \%$  boten hier im Vergleich eine etwas geringere Verbesserung ( $202 \pm 41,0 \text{ m}$ ,  $303 \pm 68,5 \text{ m}$ ,  $p = 0,046$ ). Auch die NYHA-Klasse war in der Gruppe mit Reduktion  $> 6,4\%$  hier niedriger ( $p < 0,001$ , im

Vergleich:  $p = 0,001$ ). Laborchemisch imponierte ausschließlich in dieser Gruppe eine signifikante Verringerung der NT pro-BNP-Wertes ( $3473,8 \pm 587,3$  pg/ml,  $1693,0 \pm 745,2$ ,  $p = 0,002$ ). In der Gruppe der Patienten mit einer PMI zeigten sich die NYHA-Klassen innerhalb eines Jahres signifikant gebessert ( $p = 0,03$ ). Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests ( $p = 0,73$ ), sowie die NT-pro-BNP-Plasma-Level ( $p = 0,54$ ) ergaben keine signifikante Änderung (s. Tab. 8).

**Tab. 9:** Demographische und echokardiographische Parameter bei Patienten mit sekundärer MI, aufgeteilt nach anhaltender Reduktion des AP-Diameters 1 Jahr nach MitraClip®-Implantation

	Anhaltende Reduktion der MI (n = 42)	Keine Reduktion der MI (n = 18)	p
Alter, Jahre	80,2 ± 8,1	78,1 ± 10,4	0,5
Männliches Geschlecht, %	62	44	0,4
Hyperlipidämie, %	48	56	0,7
Logistic EuroSCORE, %	17,1 ± 9,4	30,8 ± 28,7	0,06
KHK, %	57	33	0,3
Rauchen, %	33	22	0,6
Arterielle Hypertonie, %	71	78	0,7
Apoplex in Vorgeschichte, %	0	11	0,1
Vorbeschriebene HI, %	91	100	0,4
Diabetes mellitus, %	52	56	0,9
sPAP, mmHg	43,0 ± 13,2	43,6 ± 16,4	0,9
LV EF, %	39,2 ± 15,1	37,9 ± 15,7	0,8
Endsystolisches Volumen, ml	99,2 ± 51,9	112,4 ± 55,1	0,5
Enddiastolisches Volumen, ml	153,9 ± 62,2	176,6 ± 69,0	0,4
EROA, cm	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4
PISA, cm	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,3
Vena contracta, cm	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,6
Regurgitationsvolumen, ml	44,4 ± 10,3	42,5 ± 8,7	0,8
AP-Diamter, cm	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,5	0,7
LM-Diamter, cm	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,6	0,8
Anulus-Zirkumferenz, cm	13,5 ± 1,9	12,9 ± 1,6	0,5
Sphericity-Index	0,95 ± 0,1	0,94 ± 0,1	0,8
Gradient über Mitralklappe, mmHg	1,4 ± 0,8	1,5 ± 1,3	0,7
2D Fläche, cm <sup>2</sup>	13,7 ± 4,1	12,2 ± 2,9	0,6
3D Fläche, cm <sup>2</sup>	13,6 ± 4,1	12,6 ± 3,0	0,5
6-Min.-Gehtest, m	225,0 ± 110,2	242,5 ± 92,4	0,7
NT pro-BNP, pg/ml	7977,9 ± 18104,5	5514,2 ± 6775,4	0,7

## 4. Diskussion

Gegenstand dieser Dissertation ist der akute und langfristige Effekt einer interventionellen „Edge-to-edge“-Reparatur der Mitralklappe mittels MitraClip® auf die 3-dimensionale Struktur und Diameter des Mitralklappenanulus.

In den erhobenen Daten zeigte sich ein anhaltender Effekt nach erfolgter TMVR mittels MitraClip® auf die Geometrie der Mitralklappe bei Patienten mit einer SMI nach einem Jahr. Hierbei kam es – im Gegensatz zu Patienten mit einer PMI- zu einer signifikanten Reduktion des AP-Diameters. Bereits in einer vorangegangenen Studie konnte festgestellt werden, dass eine unmittelbare Reduktion des AP-Diameters von > 6,4 % mit einer deutlichen Regredienz der MI, sowie einem verbesserten funktionellen Outcome assoziiert ist (Schüler et al., 2014). In der vorliegenden Studie zeigte sich:

1.) Im vorliegenden Gesamtkollektiv nach MitraClip®-Implantation kam es in der Gruppe der Patienten mit einer SMI zu einer signifikanten Reduktion des diastolischen AP-Diameter, des diastolischen Sphericity-Index, sowie der 2D- und 3D-Flächen. Die Ergebnisse lassen am ehesten einen positiven Einfluss des Reverse Remodelings nach Clip-Implantation vermuten.

2.) Die im TEE ermittelte Reduktion des AP-Diameters um > 6,4% korrelierte mit einem günstigeren funktionellen Outcome nach 12 Monaten und einer Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests, der NYHA-Klassen sowie des NT-pro-BNP-Levels. In der Gruppe der Patienten mit einer SMI und Reduktion um > 6,4% konnten ein Jahr nach Clip-Implantation eine signifikant niedrigere, residuelle MI verzeichnet werden. Die Veränderung des AP-Diameters scheint einen möglichen Indikator für das klinische Outcome nach erfolgter MitraClip®-Implantation darzustellen.

### 4.1 Ausgewähltes Patientenkollektiv und klinisches Outcome im Kontext weiterer Studien

Das MitraClip®-Verfahren wurde 2013 in den USA seitens der FDA initial zwar für die primäre MI zugelassen, jedoch zeigte sich in der Praxis, dass ca. zwei Drittel der

behandelten Patienten eine sekundäre bzw. funktionelle MI aufwiesen (Nickenig et al., 2014; Baldus et al., 2012). Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wieder. In unserem Studienkollektiv waren Hoch-Risiko-Patienten mit einer MI 3 + oder 4 + eingeschlossen. Was den Schweregrad der MI und auch das Alter der Patienten angeht, deckt sich dies mit dem Patientenkollektiv weiterer Studien wie der EVEREST-II-Studie (Feldman et al., 2011), der ACCESS-EU-Studie (Maisano et al., 2013), sowie der COAPT-Studie (Mack et al., 2018; Stone et al., 2018). In der prospektiven, multizentrischen, randomisierten EVEREST-II-Studie wurden vorwiegend Patienten mit einer primären MI behandelt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die MitraClip®-Implantation bei Patienten mit einem hohen OP-Risiko, in Sicherheit und Effektivität dem operativen Eingriff nicht unterlegen ist. Zudem zeigte sich in einer weiteren Subgruppenanalyse, dass ältere Patienten > 70 Jahren und mit hochgradiger, funktioneller MI besonders von einer MitraClip®-Implantation profitierten (Feldman et al., 2011). In diesem speziellen Kollektiv wurde die interventionelle Behandlung dem operativen Verfahren sogar gleichgesetzt (Kelley et al., 2016). In der Gruppe der Patienten mit einem hohen operativen Risiko zeigte sich zudem ein Jahr nach MitraClip®-Implantation eine signifikante Reduktion der MI, eine Verbesserung der Symptome, sowie eine Reduktion der endsystolischen bzw. enddiastolischen LV-Volumina (Glower et al., 2014), was auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte. Auch gilt die interventionelle Behandlung mit dem MitraClip®-System als effektiv und sicher, mit einer insgesamt niedrigen Krankenhausmortalität (Maisano et al., 2013; Glower et al., 2014; Rahhab et al., 2017). In der EVEREST-II-Studie zeigte sich initial eine höhere Rate an Patienten, welche sich nach erfolgter Clip-Implantation einer anschließenden operativen Versorgung der MI unterziehen mussten (Feldman et al., 2011). Dieser Sachverhalt konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht gezeigt werden. Grund dafür könnte das besser charakterisierte Patientenkollektiv sein.

Einen Einfluss der MitraClip®-Implantation auf die MK-Geometrie wurde in der EVEREST-II-Studie nicht erfasst. Es zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einer funktionellen MI und einer deutlichen Reduktion der MI, konsekutiv eine Verringerung der endsystolischen und enddiastolischen LV-Volumina. Erklärend hierfür wird das sog. Reverse Remodeling nach MitraClip®-Implantation angesehen. Je höher der Grad der MI-Reduktion, desto größer ist der mögliche Einfluss des Reverse Remodelings auf die

Verbesserung der LV-Funktion, sowie des klinischen Outcomes (Rosenhek, 2013; De Bonis et al., 2008; Spieker et al., 2012). Auch die vorliegende Studie bestätigt dies. Das MitraClip®-Verfahren gilt als sicher. Im Hinblick auf die 30-Tages-Mortalitätsrate zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. So lag die Rate in der ACCESS-EU-Studie bei ca. 3,4% (Maisano et al., 2013). Baldus et al. berichten 2012 über eine Mortalität von 2,5 % zum Zeitpunkt der Entlassung. In der hier vorliegenden Studie zeigten sich bessere Ergebnisse und es wurde kein Todesfall bis zum Zeitpunkt der Entlassung oder nach 30-Tagen verzeichnet. Auch wird ein Zusammenhang zwischen Anzahl an Interventionen und einer erfolgreichen Clip-Implantation mit konsekutiver Reduktion der MI im Sinne des positiven Effekts einer Lernkurve beschrieben (Schillinger et al., 2011). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die interventionelle Behandlung mit dem MitraClip®-System bei Hochrisikopatienten mit einer SMI eine gute und sichere Behandlungsoption darstellt (Treede et al., 2012; Rudolph et al., 2011; Whistlow et al., 2012).

#### 4.2 Analyse der 3D-TEE-Daten

Die 3D-Echokardiographie bietet im Vergleich zur 2D-Echokardiographie viele Vorteile. Sie ermöglicht vor allem eine bessere optische Darstellung. Auch sind mit Hilfe der 3D-Echokardiographie kürzere Eingriffszeiten möglich; zudem führt sie zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenbelastung (Altiok et al., 2011; Balzer et al., 2010). Außerdem erlaubt sie eine exaktere Darstellung der anatomischen Verhältnisse und ist für eine MitraClip®-Implantation unabdingbar (Rogers et al., 2011; Schmidt et al., 2012). Analog zur surgical view, kann mit ihrer Hilfe in En-face-Blicken die Mitralklappe samt etwaigen Pathologien vollständig erfasst werden (Lang et al., 2012; Muraru et al., 2014). Die anatomische Komplexität der Beziehung zwischen Anulus und den Segeln kann nur mit Hilfe der 3D TEE adäquat erfasst werden (Zamorano et al., 2014). Zudem kann das Ausmaß der Anulusdilatation erfasst werden, welche mit dem Grad der Mitralklappeninsuffizienz und der LV-Dysfunktion korreliert (Nagasaki et al., 2006).

Auch in der vorliegenden Studie konnte mit Hilfe der 3D-TEE eine optimale Positionierung des MitraClips® erfolgen, was für eine erfolgreiche Intervention



maßgeblich ist. Bei allen Patienten mit einer SMI konnte eine anhaltende Reduktion der MI auf  $< 2 +$  erzielt werden, in der Gruppe der Patienten mit einer PMI war dies zu 91,6 % möglich. Auch die MK-Gradienten stiegen in beiden Ätiologien signifikant an. Postinterventionell ist mit einem Anstieg des MK-Gradienten zu rechnen. Bei Patienten mit einer SMI und ausgeprägter Herzinsuffizienz überwiegen die Vorteile einer Reduktion der MI stärker, als der Effekt einer leicht- bis mittelgradigen postinterventionellen MK-Stenose (Halaby et al., 2021).

### 4.3 Geometrie

Die aus der 3D TEE gewonnenen Datensätze ermöglichen eine Analyse des Mitralklappenannulus und dessen geometrischen Veränderungen nach der MitraClip® Therapie. Durch die MitraClip® Prozedur wird neben der Mitralklappeninsuffizienz die 3D Geometrie des Mitralklappenannulus signifikant verbessert (Trasca et al., 2021). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten mit einer SMI eine signifikante Reduktion des diastolischen AP-Diameter, des diastolischen Sphericity Index, sowie der 2D- und 3D-Flächen. Nach erfolgter MitraClip®-Implantation hat vor allem die Reduktion des AP-Diameters bei SMI-Patienten einen nachhaltigen Effekt auf die Geometrie der Mitralklappe (Schueler et al., 2014, Schmidt et al., 2013).

Der Sphericity-Index, sowie die 2D- und 3D-Flächen sind als möglicher Prädiktor für eine erfolgreiche MitraClip®- Implantation bisher wenig erforscht. Daher wurde der Fokus der vorliegenden Arbeit auf die Untersuchung des AP-Diameters vor und nach MitraClip®-Prozedur gelegt. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass eine ermittelte Reduktion des AP-Diameters um  $> 6,4\%$  mit einem günstigeren funktionellen Outcome nach 6 Monaten und einer Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests, der NYHA-Klassen sowie des NT-pro-BNP-Levels korreliert. In der Gruppe der Patienten mit einer SMI und Reduktion um  $> 6,4\%$  zeigen ein Jahr nach Clip-Implantation eine signifikant niedrigere, residuelle MI. Die Veränderung des AP-Diameters kann somit einen möglichen Prädiktor für das klinische Outcome nach erfolgter MitraClip®-Implantation darstellen. Auch in anderen Studien konnte eine signifikante Reduktion des AP-Diameters mit deutlicher Regredienz der MI bei Patienten mit SMI festgestellt werden (Schmidt et al.,

2013; Herbrand et al., 2017; Patzelt et al., 2018). Die klinische Verbesserung lässt sich a.e. auf das sog. Reverse Remodeling zurückführen, welches nach MitraClip®-Implantation induziert wird. Hierbei kommt es aufgrund der veränderten Geometrie zu einer Reduktion der systolischen und diastolischen LV-Volumina und letztlich zu einer Verbesserung des Cardiac Index, sowie zu einer Reduktion des linksventrikulären Füllungsdrucks (Giannini et al., 2014).

#### 4.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie ist unizentrisch, sowie nicht randomisiert und nicht verblindet. Insgesamt wurden 84 Patienten, hiervon 24 Patienten mit einer PMI, untersucht. Das Studienkollektiv ist vergleichbar mit anderen unizentrischen Studien, jedoch ist der Anteil von Patienten mit einer PMI verhältnismäßig gering. Die Ergebnisse sind daher für diese Patientengruppe eingeschränkt verwertbar und sollten anhand einer größeren prospektiven Studie erneut beurteilt werden.

Bei allen Patienten mit einer SMI zeigte sich eine anhaltende Reduktion der MI. Diese Zahl ist ungewöhnlich hoch. Der kurze Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten könnte hierfür ursächlich sein.

Zudem erfolgten die Echokardiographien in unserer Klinik; eine Validierung durch einen unabhängigen Echokardiographen ist nicht erfolgt. Die Anfertigung der Echokardiographien erfolgten leitliniengerecht, jedoch sind untersucherabhängige Variationen hierbei nicht auszuschließen. Auch die Beurteilbarkeit der MI nach erfolgter MitraClip®-Implantation ist aufgrund der veränderten Morphologie und veränderten Strömungsverhältnissen erschwert. Die Bestimmung konventioneller Parameter, wie z.B. die Bestimmung der PISA, sind hiernach nicht korrekt durchführbar.

## 5. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist das zweithäufigste Vitium der entwickelten Welt und stellt somit eine ernstzunehmende Erkrankung dar. Sie ist zumeist degenerativ bedingt und betrifft vorwiegend Menschen im höheren Lebensalter. Zugleich steigt im höheren Lebensalter jedoch auch das Auftreten weiterer Komorbiditäten, die eine große Herausforderung für die Behandlung der MI darstellen. Da eine hochgradige MI mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist, hat die effektive Therapie der MI einen maßgeblichen Einfluss auf die weitere klinische Entwicklung der betroffenen Patienten. Eine chirurgische Therapie kommt für viele ältere, multimorbide Patienten aufgrund des hohen operativen Risikos nicht mehr in Betracht. Hier stellt die endovaskuläre Versorgung der MI mittels MitraClip® eine wichtige Behandlungsoption dar. Das MitraClip-Device (Abbott Vascular) greift die Klappensegel mittig und fixiert diese. Somit wird eine „double-orifice valve“ generiert mit konsekutiver Reduktion der MI.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche langfristigen Effekt die interventionelle „Edge-to-edge“- Reparatur der Mitralklappe auf die 3-dimensionale Struktur und Diameter des Mitralklappenannulus hat. Zwischen 2013 und 2014 wurden prospektiv 84 Patienten einer interventionellen Versorgung zugeführt. Vor der Intervention und 12 Monate danach erfolgte eine TTE, sowie eine 2D- und 3D-TEE mit Auswertung der Diameter der MK. In den erhobenen Daten zeigte sich bei den Patienten mit einer SMI ein anhaltender Effekt nach erfolgter TMVR mittels MitraClip® auf die Geometrie der Mitralklappe mit einer signifikanten Reduktion des diastolischen AP-Diameters, des diastolischen Sphericity-Index, sowie der 2D- und 3D-Flächen. Die Ergebnisse deuten am ehesten auf einen positiven Einfluss des Reverse Remodelings hin. Eine Reduktion des AP-Diameters von  $> 6,4\%$  ging mit einer deutlichen Regredienz der MI, sowie einem gebesserten funktionellen Outcome mit Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests, der NYHA-Klassen sowie des NT-pro-BNP-Levels einher.

Die Veränderung des AP-Diameters scheint somit ein möglicher prognostischer Marker für das klinische Outcome nach erfolgter MitraClip®-Implantation zu sein.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzwand	11
Abbildung 2: Aufbau der Mitralklappe	12
Abbildung 3: Tenting der Mitralklappe in der parasternalen, langen Achse	16
Abbildung 4: physikalische Hintergrund der PISA-Methode	23
Abbildung 5: Double Orifice Valve	26
Abbildung 6: Die Handhabung des MitraClip® Systems	28

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz	14
Tab. 2	Therapieempfehlungen bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	25
Tab. 3	Anatomische Auswahlkriterien für die MitraClip®-Implantation	29
Tab. 4	Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden gemäß der NYHA-Klassifikation	34
Tab. 5	Basischarakteristika: Gezeigt werden Vorerkrankungen, kardiovaskulärer Risikofaktoren und periprozedurale Details der Studienkohorte	38
Tab. 6	Klinische Baseline-Werte und echokardiographische Größen	39
Tab. 7	Echokardiographische Parameter und Maße der Mitralklappen- Geometrie bei Patienten mit einer sekundären MI zu Studienbeginn (Baseline) und im Follow up nach 1 Jahr	41
Tab. 8	Echokardiographische Parameter und Maße der Mitralklappen- Geometrie bei Patienten mit einer primären MI zu Studienbeginn (Baseline) und im Follow up nach 1 Jahr	42
Tab. 9	Demographische und echokardiographische Parameter bei Patienten mit sekundärer MI, aufgeteilt nach anhaltender Reduktion des AP-Diameters 1 Jahr nach MitraClip®-Implantation	45

## 8. Literaturverzeichnis

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

Alegria-Barrero E, Franzen O. Mitral Regurgitation - A Multidisciplinary Challenge. *European Cardiology Review* 2014; 9:49-53

Altioek E, Becker M, Hamada S, Reith S, Marx N, Hoffmann R. Optimized guidance of percutaneous edge-to edge repair of the mitral valve using real-time 3-D transesophageal echocardiography. *Clinical research in cardiology* 2011; 10:675-681

Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical Sciences* 2022; 10:32

Amboss GmbH, Berlin und Köln, Germany, 2023. Wandschichten des Herzens. [https://next.amboss.com/de/article/CL0q-g?q=endocard#\\_2c54b0](https://next.amboss.com/de/article/CL0q-g?q=endocard#_2c54b0) (Zugriffsdatum: 29.7.2023)

Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Möllman H, Hehrlein C, Ouarrak T, Senges J, Meinertz T. German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) investigators. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14(9):1050-5

Balzer J, van Hall S, Rassaf T, Boring YC, Franke A, Lang RM, Kelm M, Kühl HP. Feasibility, safety, and efficacy of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography for guiding device closure of interatrial communications: initial clinical experience and impact on radiation exposure. *European journal of echocardiography* 2010; 11:1-8

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T,

Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2017; 38:2739-2791

Belluschi I, Buzzatti N, Castiglioni A, Alfieri O, De Bonis M. The Alfieri's edge-to-edge technique for mitral valve repair: from a historical milestone of cardiac surgery to the origin of the transcatheter era. *Minimally Invasive Surgery* 2020; 4:58

Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nature* 2008; 5: 782–796

De Backer O, Wong I, Taramasso M, Maisano F, Franzen O , Søndergaard L. Transcatheter mitral valve repair: an overview of current and future devices. *Open Heart* 2021; 8(1): e001564

De Bonis M, Alfieri O. The edge-to-edge technique for mitral valve repair. *HSR Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010; 2(1):7-17

De Bonis M, Lapenna E, Verzini A, La Canna G, Grimaldi A, Torracca L, Maisano F, Alfieri O. Recurrence of mitral regurgitation parallels the absence of left ventricular reverse remodeling after mitral repair in advanced dilated cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008; 85: 932-939

ECG & Echo learning. Continuous Wave Doppler. <https://ecgwaves.com/topic/continuous-wave-doppler-cw-doppler/> (Zugriffsdatum: 30.07.2023)

ECG & Echo learning. Proximal Isovelocity Surface Area. <https://ecgwaves.com/topic/proximal-isovelocity-surface-area-pisa/> (Zugriffsdatum: 29.07.2023)

Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1384-1387

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

Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364:1395-1406

Flachskampf A. *Praxis der Echokardiographie*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2011

Giannini C, Petronio AS, De Carlo M, Guarracino F, Conte L, Fiorelli F, Pieroni A, Di Bello V. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2014; 15:95-103

Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(2):172-181

Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott G, Bailey KR, Tajik, AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 84-92

Halaby R, Herrmann HC, Gertz ZM, Lim S, Kar S, Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Naidu S, Asch FM, Weissman NJ, Zhang Y, Mack MJ, Stone GW. Effect of Mitral Valve Gradient After MitraClip on Outcomes in Secondary Mitral Regurgitation: Results From the COAPT Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2021; 14:879-889

Herbrand T, Eschenhagen S, Zeus T, Kehmeier E, Hellhammer K, Veulemans V, Kelm M, Balzer J. Acute reverse annular remodeling during MitraClip® therapy predicts improved clinical outcome in heart failure patients: a 3D echocardiography study. *European journal of medical research* 2017; 22:33

Herold G. *Innere Medizin*. Köln. 2013



Hofer M. FKDS-Trainer, 2.Auflage. Didamed Verlag, Düsseldorf, 2019

Holldack K, Gahl K. Auskultation und Perkussion, Inspektion und Palpation. 14., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2005; S. 128

Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Supple G, Sullivan S, Levine RA. Reverse ventricular remodeling reduces ischemic mitral regurgitation: echo-guided device application in the beating heart. *Circulation* 2002; 106: 2594-2600

Izumo M; Smruti N, Maiko S, Jayanta D, Suhail D, Eiji K, Fukuoka Y, Siegel RJ, Shiota T. Mechanisms of acute mitral regurgitation in patients with takotsubo cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 392-398

Kelley C, Lazkani M, Farah J, Pershad A. Percutaneous mitral valve repair: A new treatment for mitral regurgitation. *Indian Heart Journal* 2016; 68:399-404

Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR, Seward JB. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1990; 3: 54-63

Köster R., Hamm CW. in: Baenkler H, Arastéh K, Bieber C, Hrsg. *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme, 2009: 3-13

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). *European Journal of Echocardiography* 2010; 11:307-332

Lancelotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano K, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2013; 14:611-644

Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Pérez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Cate FJT, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2012; 13:1-46

Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48:2053-2069

Lesniak-Sobelga A, Olszowska M, Pienazek P, Podolec P, Tracz W. Vena contracta width as a simple method of assessing mitral valve regurgitation. Comparison with Doppler quantitative methods. *The Journal of heart valve disease* 2004; 13 (4): 608-614

Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Reigger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100: A 3314–3321

Lung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *European Heart Journal* 2002; 16: 1253-1266

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. *American Heart Journal* 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:1052-1061

Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58:2174-2182

Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1998; 13:240-245

Mereles, Echobasics, 2017: Kardiale Funktion und PA-Druck. <https://echobasics.de/pa.html> (Zugriffsdatum 29.7.23)

Mewis C, Rissen R, Spyridopoulos I. *Kardiologie compact*. Stuttgart: Thieme, 2006: 50-70

Mohr FW, Onnasch JF, Falk V, Walther T, Diegeler A, Krakor R, Schneider F, Autschbach R. The evolution of minimally invasive valve surgery – 2 year experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 15: 233-238

Muraru D, Cattarina M, Boccalini F, Dal Lin C, Peluso D, Zoppellaro G, Bellu R, Sarais C, Xhyheri B, Iliceto S, Badano LP. Mitral valve anatomy and function: new insights from three-dimensional echocardiography. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2013; 14:91-99

Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, Kasegawa H, Matsumura T, Nagayama M, Koyanagi T, Tohbaru T, Misu K, Asano R, Sumiyoshi T, Hosoda S. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2006; 108:171-176

Naser N, Dzibur A, Kusljagic Z, Kovacevic K, Kulic M, Sokolovic S, Terzic I, Haxhibeqiri-Karabdic I, Hondo Z, Brdzanovic S, Mislejic S. Echocardiographic Assessment of Ischaemic Mitral Regurgitation, Mechanism, Severity, Impact on Treatment Strategy and Long Term Outcome. *Acta Informatica Medica* 2016; 24: 172-177

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 H, Etti F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebel H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Percutaneous mitral valve edge to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry, *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 875-884

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

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

Patzelt J, Zhang Y, Magunia H, Ulrich M, Jorbenadze R, Droppa M, Zhang W, Lausberg H, Walker T, Rosenberger P, Seizer P, Gawaz M, Langer HF. Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2018; 19:785-791

Pozzoli A, Taramasso M, Kutawa S, Nietlispach F, Tanner F, Maisano F, Zuber M. Interventionelle Mitralklappenrekonstruktion- ein Update für die klinische Praxis. *Schweiz Med Forum* 2018; 18(03): 56-58

Prisker S, Dusleag J. Klappeninsuffizienzen: Mitralklappen- und Aorteninsuffizienz. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2014; 21 (1-2): 20-28

Rahhab Z, Kortlandt FA, Velu JF, Schurer RAJ, Delgado V, Tonino P, Boven AJ, Van den Branden BJJ, Kraaijeveld AO, Voskuil M, Hoorntje J, van Wely M, van Houwelingen K, Bleeker GB, Rensing B, Kardys I, Baan J Jr, Van der Heyden JAS,

Van Mieghem NM. Current MitraClip experience, safety and feasibility in the Netherlands. *Netherlands Heart Journal* 2017; 25: 394-400

Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation, *European Heart Journal* 2011; 32: 2350-2357

Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal* 2003; 9: 882-883

Rosenhek R. Reverse Remodeling in the Perspective of Decision Making for Mitral Valve Repair With the MitraClip. *Circulation* 2013. 128:1600-1601

Rossebo AB, Pederesen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensivelipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1343-56

Rudolph V, Knap M, Franzen O et al (2011) Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 58: 2190-2195

Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, Berg L, Tichelbäcker T, Puls M, Hünlich M, Wachter R, Helms HJ, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *European Journal of Heart Failure* 2011; 13:1331-1339

Schmidt FP, von Bardeleben RS, Nikolai P, Jabs A, Wunderlich N, Münzel T, Hink U, Warnholtz A. Immediate effect of the MitraClip procedure on mitral ring geometry in primary and secondary mitral regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2013; 14:851-857

Schueler, R., Momcilovic, D., Weber, M. et al, Acute changes of mitral valve geometry during interventional edge-to-edge repair with the MitraClip system are associated with midterm outcomes in patients with functional valve disease: preliminary results from a

prospective single-center study. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2014; 7: 390-399

Spieker M, Marpert J, Afzal S, Scheiber D, Bönner F, Horn P, Kelm M, Westenfeld R. Extent and determinants of left ventricular reverse remodeling in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature* 2021; 34: 100804

Statistisches Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 347, 2017: Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten - Statistisches Bundesamt (destatis.de) (Zugriffsdatum: 29.07.2023)

Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung Nr. 505, 2021: Todesursachenstatistik 2023. Todesursachenstatistik 2020: Zahl der Todesfälle um 4,9 % gestiegen - Statistisches Bundesamt (destatis.de) (Zugriffsdatum: 29.07.2023)

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 2018; 379: 2307-2318

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

Tanabe K, Yamaguchi K, Tani T, Yagi T, Katayama M, Tamita K, Kinoshita M, Kaji S, Yamamuro A, Morioka S, Okada Y, Kihara Y. Left atrial volume: predictor of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *Journal of Heart Valve Disease* 2007; 16: 8-12

Trasca L, Sanchis L, Regueiro A, Freixa X, Vinereanu D, Sitges M. Changes in mitral valve geometry after percutaneous valve repair with the MitraClip® System. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021; 37: 1577-1585

Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schluter M, Conradi L, Seiffert M, Koschyk D, Meinertz T, Baldus S, Reichenspurner H. A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143:78-84

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H. Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2012; 33: 2451-2496

Völler H, Flachskampf A. *Angewandte Echokardiographie: Neue und etablierte Verfahren*. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2000

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

WHO, 2020: The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Zugriffsdatum: 30.07.2023)

Wilkenhoff U, Kruck I. *Handbuch der Echokardiographie*, 6. Auflage. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. 2017

Zamorano JL, Gonzalez-Gomez A, Lancellotti P. Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014; 10:106-111

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, William JS, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2003; 16: 777-778

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mit an dieser Arbeit beteiligt waren und mit Rat und Tat zur Seite gestanden und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Hammerstingl für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Dissertation. Zudem danke ich ihm für die Bereitstellung der notwendigen Arbeitsmittel und Räumlichkeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig danke ich für die freundliche Unterstützung zur Fertigstellung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und besonders meinen Eltern, die mich im Verlauf des Studiums stets unterstützt haben und so den Weg für diese Arbeit geebnet haben.

Ganz herzlich danke ich meinen lieben Freunden Yun, Renate und Eric für die unermüdliche Unterstützung und Motivation, die zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen haben.



Teile der Dissertation wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Schueler R, Kaplan S, Melzer C, Öztürk C, Weber M, Sinning JM, Welz A, Werner N, Nickenig G, Hammerstingl C. Impact of interventional edge-to-edge repair on mitral valve geometry. *Int J Cardiol* 2017; 230: 468-475. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.12.081](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.081)