

Aus dem Herzzentrum Brandenburg in Bernau
Abteilung für Innere Medizin-Kardiologie

DISSERTATION

**„Die Langzeitmortalität von schwer herzinsuffizienten Patienten
mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz nach
MitraClip - Implantation
im Vergleich zur prädizierten Mortalität durch das
Seattle Heart Failure - und MAGGIC - Modell“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Höpfner
aus Wernigerode

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	9
1.1.	Abstrakt (Deutsch und Englisch)	9
2.	Einleitung.....	13
2.1.	Mitralklappeninsuffizienz	13
2.1.1.	Prävalenz und Epidemiologie	13
2.1.2.	Einteilungen und Ätiologie	13
2.1.3.	Pathophysiologie	16
2.1.4.	Klinik und Symptome	16
2.1.5.	Diagnostik.....	17
2.1.6.	Therapie	25
2.1.7.	Prognose der Mitralklappeninsuffizienz	33
2.1.8.	Prädizierung der Mortalität.....	34
2.2.	Zielsetzung der Arbeit	40
3.	Material und Methoden.....	41
3.1.	Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	41
3.2.	Präinterventionelle Diagnostik.....	42
3.2.1.	EKG und Labordiagnostik.....	42
3.2.2.	NYHA-Klassifikation.....	42
3.2.3.	6-Minuten-Gehtest.....	42
3.2.4.	Echokardiographie.....	43
3.2.5.	Links-, Rechtsherzkatheteruntersuchung, Lävokardiographie	45
3.3.	MitraClip-Implantation	45
3.3.1.	MitraClip-System	45
3.3.2.	Räumliche und personelle Voraussetzungen	47
3.3.3.	Vorbereitung und Monitoring	47
3.3.4.	MitraClip-Prozedur.....	47
3.3.5.	Kontrolle des prozeduralen Ergebnisses	50
3.3.6.	Postinterventionelle Versorgung	52
3.4.	Klinisches Follow up.....	52

3.5.	Seattle Heart Failure Modell.....	53
3.6.	MAGGIC-Modell.....	55
3.7.	Statistische Analyse.....	57
4.	Ergebnisse.....	58
4.1.	Patientencharakteristika/Demographie.....	58
4.2.	Der Vergleich der beobachteten mit der prädizierten Mortalität durch das SHF- und MAGGIC-Modell.....	60
4.3.	Subgruppenanalyse.....	63
4.3.1.	NT-pro-BNP-Level.....	66
4.3.1.1.	Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem SHFM.....	66
4.3.1.2.	Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem MAGGIC-Modell.....	66
4.3.2.	Hoch und niedrig prädiziertes Mortalitätsrisiko.....	68
4.3.2.1.	Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem SHFM.....	68
4.3.2.2.	Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem MAGGIC-Modell.....	68
4.3.3.	Funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz.....	70
4.3.3.1.	Vergleich mit dem SHFM.....	70
4.3.3.2.	Vergleich mit dem MAGGIC-Modell.....	71
4.3.4.	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.....	73
4.3.4.1.	Vergleich mit dem SHFM.....	73
4.3.4.2.	Vergleich mit dem MAGGIC-Modell.....	73
4.3.5.	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen.....	75
4.3.5.1.	Vergleich mit dem SHFM.....	75
4.3.5.2.	Vergleich mit dem MAGGIC-Modell.....	75
4.3.6.	Funktionelle Verbesserung.....	77
5.	Diskussion.....	78
5.1.	Vergleich der beobachteten mit der prädizierten Mortalität.....	78
5.2.	Einfluss der Mitralklappeninsuffizienz auf die Gesamtmortalität.....	81
5.3.	Problematik der Anwendung von Herzinsuffizienz-Modellen auf das Studienkollektiv.....	82
5.3.1.	Seattle-Heart-Failure-Modell.....	82
5.3.2.	MAGGIC-Modell.....	84
5.4.	Funktionelle Verbesserung.....	85

5.5.	Subgruppen.....	88
5.6.	Limitationen.....	89
6.	Literaturnachweis	91
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	106
	Eidesstattliche Versicherung.....	109
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	110
	Lebenslauf.....	112
	Publikationsliste.....	114
	Danksagung	115

Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin-Converting-Enzym
ACT:	Activated Clotting Time (aktivierte Gerinnungszeit)
ASS:	Acetylsalicylsäure
BMI:	Body Mass Index
BNP:	Brain Natriuretic Peptides
CDS:	Clip Delivery System
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRTD:	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator
CRTP:	Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker
CT:	Computertomographie
cw:	continous wave
DCM:	Dilatative Kardiomyopathie
EDTA:	Ethylendiamintetraacetat
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
ELITE2:	Evaluation of Losartan in the Eldery
EROA:	Effective Regurgitant Orifice Area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
ESC:	European Society of Cardiology
Euro-SCORE:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST:	Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study
F:	French
GDS:	Guided Delivery Systems
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate

HFSS:	Heart Failure Survival Score
IABP:	intraaortale Ballonpumpe
ICD:	Implantable Cardioverter Defibrillator
IMC:	Intermediate Care
IN-CHF:	Italian Network on Chronic Heart Failure
INR:	International Normalized Ratio
IQR:	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
ITS:	Intensivstation
i.v.:	intravenös
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LA:	Left Atrium
LSB:	Linksschenkelblock
LV:	Left Ventricle
LVAD:	Left Ventricular Assist Device
LVEDD:	Left Ventricular End Diastolic Diameter (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)
LVEDV:	Left Ventricular End Diastolic Volume (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAGGIC:	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MK:	Mitralklappe
MKE:	Mitralklappenersatz
MKR:	Mitralklappenrekonstruktion
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
MRT:	Magnetresonanztomographie

MW:	Mittelwert
NT-pro-BNP:	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
OAK:	Orale Antikoagulation
PISA:	Proximal Isovelocity Surface Area
PM:	Papillarmuskel
PMI:	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PRAISE1:	The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
PTFE:	Polytetrafluoroethylen-Fäden
PTT:	Partielle Thromboplastinzeit
pw:	pulsed wave
RENAISSANCE:	Randomized Enbrel North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines
SD:	Standardabweichung
SHFM:	Seattle Heart Failure Modell
SMI:	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
STS-Score:	Society of Thoracic Surgeons-Score
TEE:	Transesophageal Echocardiography (Transösophageale Echokardiographie)
TRAMI:	Transcatheter Mitral Valve Intervention
TSH:	Thyroidea Stimulating Enzyme
TTE:	Transthoracic Echocardiography (Transthorakale Echokardiographie)
UW:	University of Washington
Val-HeFT:	Valsartan Heart Failure Trial
VC:	Vena Contracta
VTI:	Velocity Time Integral

1. Zusammenfassung

1.1. Abstrakt (Deutsch und Englisch)

Die Langzeitmortalität von schwer herzinsuffizienten Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Implantation im Vergleich zur prädizierten Mortalität durch das Seattle Heart Failure und MAGGIC Modell

Einleitung

In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss der kathetergesteuerten Mitralklappenreparatur mittels des MitraClip-Systems auf die Mortalität von Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und schwerer Herzinsuffizienz im Vergleich zur vorhergesagten Mortalität durch das Seattle Heart Failure und MAGGIC-Modell.

Methodik

Wir schlossen 194 konsekutive Patienten in unsere retrospektive Studie ein. Alle Patienten erhielten aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz und einer symptomatischen Herzinsuffizienz im Zeitraum von 2009 bis 2013 eine MitraClip-Implantation in unserer Abteilung. Die präoperative Diagnostik beinhaltete ein Elektrokardiogramm, verschiedene Laborparameter, eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie sowie einen Rechts- und Linksherzkatheter. Wir verglichen schließlich die beobachtete Mortalität unsere Patienten nach einem und nach zwei Jahren mit der Vorhergesagten durch das Seattle Heart Failure und MAGGIC-Modell.

Ergebnisse

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der tatsächlichen und vorhergesagten Mortalität gefunden werden (1-Jahr: 24% vs. 18% SHFM ($p=0,185$)/20,9% MAGGIC ($p=0,542$); 2-Jahre: 32% vs. 33% SHFM ($p=0,919$)). In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass das Ergebnis für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und starker neurohumoraler Aktivierung nach einem Jahr sogar schlechter war als das Vorhergesagte durch die Herzinsuffizienz-Modelle (1-Jahr: 49% vs. 24% SHFM ($p=0,034$)/24,8% MAGGIC ($p=0,041$)).

Schlussfolgerung

Die beobachtete Mortalität unserer Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und schwerer Herzinsuffizienz, die einen MC erhielten, ist vergleichbar mit der Vorhergesagten durch die Herzinsuffizienz-Modelle. Für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, definiert durch ein NTproBNP > 10000 pg/ml, zeigte sich sogar eine schlechtere als die vorhergesagte Mortalität. Verursacht wird das im Wesentlichen durch eine hohe Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage. Noch nicht geklärt ist, welche Patienten die akuten hämodynamischen Veränderungen durch die Reduktion der MI nicht tolerieren. Somit muss die Indikation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kritisch und individuell gestellt werden. Erst randomisierte Studien werden weitere Klarheit schaffen können.

Long term survival in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure after MitraClip therapy in comparison to survival predicted by Seattle Heart Failure and MAGGIC Model

Introduction

In our study we investigated the impact of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip System (MC) in mortality of patients with severe mitral regurgitation and symptomatic heart failure in comparison to mortality predicted by the Seattle Heart Failure Model (SHFM) and the heart failure calculator of the meta-analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC).

Methods

We included 194 consecutive patients in our retrospective study. All patients underwent a MC-implantation between 2009 and 2013 in our institution because of severe mitral regurgitation and symptomatic heart failure. The preoperative diagnostic included an electrocardiogram, different laboratory parameters, a transthoracic and transesophageal echocardiogram as well as a right- and left-heart catheter. Finally we compared the observed mortality in our patients with the predicted mortality by the SFMH and the MAGGIC after 1 and 2 years.

Results

We found that there is no significant difference between observed and predicted mortality (1-year: 24% vs. 18% SHFM ($p=0,185$)/20,9% MAGGIC ($p=0,542$); 2-years: 32% vs. 33% SHFM ($p=0,919$)). In the subgroup analyses we found that for patients with end-stage heart failure and severe neurohumoral activation the outcome was even poorer than predicted by the heart failure models after 1 year (1-year: 49% vs. 24% SHFM ($p=0,034$)/24,8% MAGGIC ($p=0,041$)).

Conclusion

The observed mortality in patients with severe mitral regurgitation and symptomatic heart failure following MC is comparable with that predicted by the heart failure models. For patients with severe heart failure defined by NTproBNP > 10,000 pg/ml we found even a worse than predicted mortality. This is caused mainly by a high early mortality within the first 30 days. It is not yet clear which patients do not tolerate the acute hemodynamic changes caused by the reduction of MI. Thus the indication for patients with advanced heart failure must be made critically and individually. Only randomized trials will provide further clarity.

2. Einleitung

2.1. Mitralklappeninsuffizienz

2.1.1. Prävalenz und Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist der zweithäufigste Herzklappenfehler nach der Aortenklappenstenose in Europa. (Klein et al., 1990) Die Prävalenz wird auf 1-2 % in der Allgemeinbevölkerung geschätzt, ist jedoch altersabhängig. So gibt es Zahlen, die die Prävalenz in der >75 jährigen Bevölkerung auf über 10% schätzen. (Nkomo et al., 2006) Hier in Deutschland leiden ca. 800000 bis 1 Million Patienten an einer behandlungsbedürftigen MI. (Nickenig et al., 2013) Im Zuge des demographischen Wandels ist somit mit einer deutlichen Zunahme der MI in Zukunft zu rechnen. (Lund et al., 2003), (Bonow et al., 2006), (Vahanian et al., 2013)

2.1.2. Einteilungen und Ätiologie

In der MI-Diagnostik kann zwischen einer primären und sekundären MI unterschieden werden (Abbildung 2). Eine Einteilung in akute (plötzlich auftretend) und chronische (sich über einen längeren Zeitraum entwickelnd) MI ist darüber hinaus möglich.

2.1.2.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre MI wird auch als degenerative oder organische MI bezeichnet. Dieser Insuffizienz liegen Veränderungen an der Mitralklappe (MK) selbst oder des umgebenen Mitralklappenhalteapparates zu Grunde. Die primäre MI beinhaltet somit alle Ätiologien, die eine Läsion eines bestimmten Teils des Mitralklappenapparates betreffen.

Eine akute primäre MI kann zum Beispiel durch eine Papillarmuskelruptur oder einen Riss der Sehnenfäden hervorgerufen werden. Nach dieser muss zum Beispiel beim akuten Auftreten eines Lungenödems oder bei einem kardialen Schock nach einem akuten Herzinfarkt gesucht werden. Weitere mögliche Ursachen für eine akute MI sind ebenfalls eine bakterielle Endokarditis mit Zerstörung der Mitralklappensegel und –sehnenfäden oder ein Trauma mit Thoraxprellung.

Eine chronische primäre MI entsteht am häufigsten durch Kalzifikation des Klappenringes oder durch einen Mitralklappenprolaps. Weitere, jedoch seltenere Ursachen sind Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes), Kollagenkrankheiten (z.B. Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom), rheumatisches Fieber (heute in den Industrieländern seltener, in den Entwicklungsländern jedoch weiter häufigste Ursache) oder aber kongenitale Vitien. (Lange et al., 2010)

2.1.2.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Die chronische sekundäre oder auch funktionelle MI entsteht aufgrund vorbestehender Erkrankungen des Herzens. Dabei sind die Klappensegel und Chordae-Fäden strukturell nicht verändert. Die MI resultiert hier aus einer geometrischen Distorsion des subvalvulären Apparates, die in Verbindung mit einer Dilatation und einem Remodeling des linken Ventrikels auftritt. Ursache eines solchen ventrikulären Remodelings können eine Kardiomyopathie oder eine koronare Herzkrankheit sein.

Abbildung 1 gibt einen Einblick über die möglichen Pathomechanismen der sekundären MI:

1. Mitralklappenannulus: durch die Dilatation des linken Ventrikels kommt es zu einer Abflachung und Dilatation des normalerweise sattelförmigen Mitralklappenannulus, es kommt zum Auseinanderweichen der Segel.
2. Klappenhalteapparat: die Mitralklappensegel werden durch die Dilatation des linken Ventrikels (global oder regional) von den Papillarmuskeln und Sehnenfäden nach caudal gezogen, hierdurch kommt es zu einer eingeschränkten Beweglichkeit der Klappensegel und zu einem inkompletten Schluss.
3. Linker Ventrikel: der linke Ventrikel ist dilatiert, kommt eine asynchrone Kontraktion noch hinzu, werden die oben genannten Mechanismen noch verstärkt.

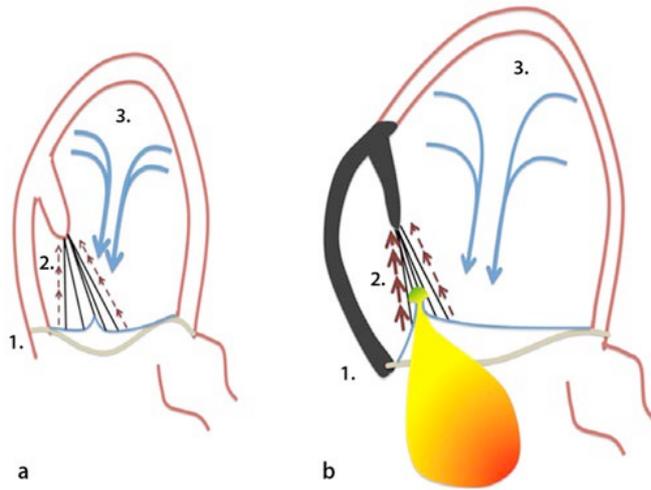


Abbildung 1: Pathomechanismen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

(Abbildung aus Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz)

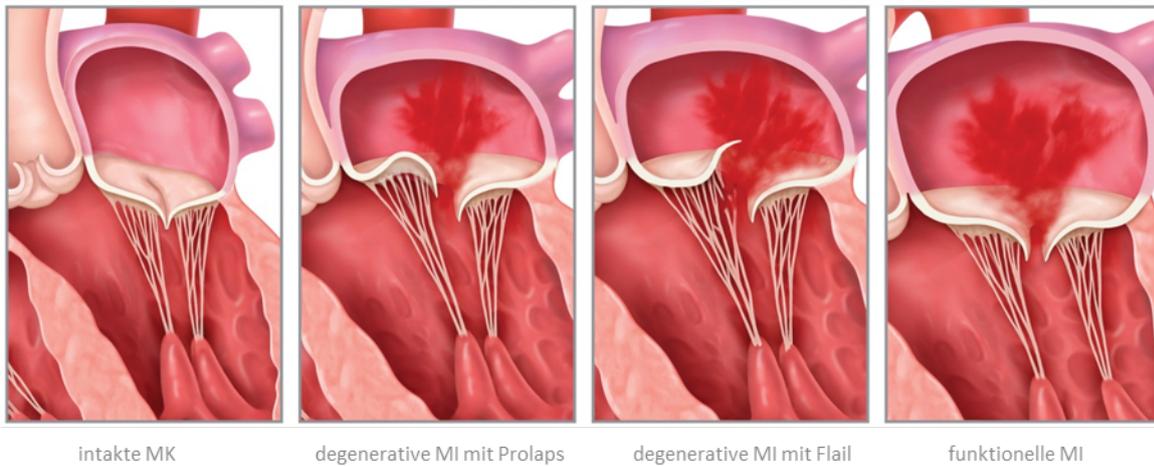


Abbildung 2: Überblick über die einzelnen Formen der MI (klinikum.uni-muenchen.de)

2.1.3. Pathophysiologie

Bei der akuten MI kommt es bei normal großem linken Vorhof und Ventrikel zu einem starken Druckanstieg im linken Vorhof und in den Lungenvenen. Es entsteht, vor allem durch den überwiegenden Blutrückfluss, eine verminderte Auswurfleistung der Aorta mit nachfolgender Mangel durchblutung der Organe. Es können ein akutes Lungenödem und ein kardiogener Schock auftreten. Das Herz kann sich durch das akute Auftreten nicht schnell genug an die veränderten Druck- und Volumenverhältnisse anpassen, es kommt zur Dekompensation.

Die chronische MI entsteht über einen längeren Zeitraum. Das Herz kann sich durch Adaptationsmechanismen an die veränderten Gegebenheiten anpassen.

Beim chronischen Auftreten kommt es durch die MI zu einer Dilatation des linken Vorhofes und des linken Ventrikels. Dieser muss neben dem normalen Schlagvolumen nun auch das Regurgitationsvolumen befördern. Über den Frank-Starling-Mechanismus wird zunächst das Schlagvolumen erhöht. Die dadurch auftretende Vergrößerung des Ventrikels führt jedoch zur Dilatation des Klappenringes und somit zu einer weiteren Verschlechterung der MI. Zusätzlich kommt es durch die starke Druck- und Volumenbelastung im linken Vorhof zu einem Druckanstieg in den Lungenvenen, da diese keine Klappen enthalten und weit offenstehen. Daraus entstehen eine reaktive pulmonale Hypertonie und nachfolgend eine Rechtsherzbelastung mit Rechtsherzinsuffizienz. Schließlich mündet die MI in eine globale Herzinsuffizienz.

2.1.4. Klinik und Symptome

Die typische Klinik der MI ist ähnlich die der Herzinsuffizienz und stellt sich als schnelle Erschöpfbarkeit, Belastungs-, später auch Ruhedyspnoe dar. Zusätzlich können Schwindel, nächtlicher Husten oder gelegentliche Palpitationen (infolge von Herzrhythmusstörungen wie z.B. Vorhofflimmern) auftreten. Diese Symptome können, auch bei hochgradiger MI, lange Zeit fehlen. Erst wenn der linke Ventrikel dekompenziert, treten die typischen Herzinsuffizienz-Symptome auf.

2.1.5. Diagnostik

2.1.5.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Diagnostik der MI gehört die Anamnese und körperliche Untersuchung. Bei der Anamneseerhebung ist es wichtig nach Symptomen (Dyspnoe, Schwindel, Palpitationen, Ödeme) und den Umständen, wann diese auftreten (Belastbarkeit) zu fragen. Wichtig ist, bei bestehender Herzinsuffizienz, das NYHA-Stadium zu bestimmen.

Klinisch kann die Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation eingeteilt werden. Es werden 4 Stadien (I-IV) unterschieden.

NYHA I Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastungen verursachen keine Beschwerden (z.B. Dyspnoe)

NYHA II Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, in Ruhe keine Beschwerden. Bei Alltagsbelastungen Auftreten von Dyspnoe, Erschöpfung usw.

NYHA III Herzerkrankung mit starker Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei gewohnter Tätigkeit. Ebenfalls keine Beschwerden in Ruhe, jedoch verursacht bereits eine geringe körperliche Belastung Dyspnoe, Erschöpfung usw.

NYHA IV Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Belastungen und in Ruhe.

Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Dekompensationszeichen (Unterschenkelödeme, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, Aszites) zu achten.

In der Auskultation des Herzens ist bei der hochgradigen MI ein hochfrequentes, bandförmiges Holosystolikum mit Punctum maximum über der Herzspitze und mit Fortleitung in die linke Axilla zu hören. Bei der chronischen sekundären MI ist das Herzgeräusch oft weich und passt nicht zum Schweregrad der MI.

2.1.5.2. Labordiagnostik

Bei den laborchemischen Untersuchungen haben das BNP (brain natriuretic peptides) und das NT-pro-BNP (sein N-terminales Fragment) neben dem Routinelabor (Blutbild, Gerinnung, Nierenretentionsparameter) einen wichtigen Stellenwert. Sie sind ein Maß für die neurohumorale Aktivierung.

BNP wird durch vermehrte Dehnung der ventrikulären Myokardzellen, zum Beispiel bei Volumenbelastung, in die Blutbahn ausgeschüttet und ist ein guter Marker für den Zustand des ventrikulären Myokards. Es bewirkt eine Vasodilatation sowie, durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eine vermehrte Natrium-Ausscheidung und hat somit Einfluss auf den Blutdruck und auf den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers. Nach seiner zellulären Freisetzung wird das pro-BNP in das aktive BNP und sein N-terminales Fragment (NT-pro-BNP) geteilt. Das NT-pro-BNP kann nach Freisetzung nicht mehr an den BNP-Rezeptor binden und kommt deswegen in wesentlich höherer Konzentration im Serum vor und hat ebenfalls eine längere Halbwertszeit. Aus diesem Grund kann es sehr genau im Serum gemessen werden und bleibt dort, auch nach längerem Transportweg, stabil. (Dao et al., 2001), (Nielsen et al., 2004)

Das NT-pro-BNP und das BNP sind gute Parameter zur Diagnosesicherung bzw. Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz sowie zur Prognoseabschätzung. Sie korrelieren mit dem Schweregrad der MI und der daraus resultierenden Herzinsuffizienz. (Detaint et al., 2005), (Sutton et al., 2003)

Die Grenzwerte für BNP und NT-pro-BNP sind unterschiedlich und werden nach akutem und chronischem Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomen eingeteilt. So gilt bei akutem Auftreten von Herzinsuffizienz ein Grenzwert von 300 pg/ml für NT-pro-BNP und 100 pg/ml für BNP. Bei chronischem Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomen wird hingegen ein Cut-Off-Wert von 125 pg/ml für NT-pro-BNP-Wert und 35 pg/ml für BNP von den ESC-Leitlinien angegeben. Sind die Grenzwerte unterschritten kann eine linksventrikuläre Dysfunktion mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. (McMurray et al., 2012), (Gustafsson et al., 2005), (Klaar et al., 2011) Andererseits können bei erhöhten Werten asymptomatische Patienten

ermittelt werden, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, einer LV-Dysfunktion oder eines Todes haben. (Lancellotti et al., 2008)

2.1.5.3. EKG und Röntgen-Thorax

Zur Routinediagnostik der MI gehören auch die Basisuntersuchungen wie EKG und Röntgen-Thorax. Hier können weitere Hinweise für eine MI gefunden werden. Im EKG können z. B. ein „Pmitrale“, Vorhofflimmern, Linksherzhypertrophie, Blockbilder, Ischämiezeichen mit einer MI vergesellschaftet sein. Im Röntgen-Thorax können eine Vergrößerung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels oder Zeichen der pulmonalen Stauung gefunden werden.

2.1.5.4. Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) stellt ein wichtiges nichtinvasives Verfahren zur Diagnostik von Mitralklappenerkrankungen dar.

Neben der Beurteilung des Schweregrads der MI sind auch die Bestimmung der Größe und der Funktion der linken Herzkammern und die Beurteilung der Größe und der Funktion des rechten Ventrikels sowie die Bestimmung der Höhe des pulmonalarteriellen Drucks (durch die Erfassung der Flussprofile über der Trikuspidalklappe) wichtig.

a. Bestimmung des Schweregrades der MI

Die MI kann in drei oder vier Schweregrade (leichtgradige, mittelgradige, [mittelschwere] und schwere) eingeteilt werden. Es können verschiedene Methoden zur Bestimmung des Schweregrades herangezogen werden (Tabelle 1). Wichtig ist es bei der Beurteilung des Schweregrades der MI mehrere Verfahren in Betracht zu ziehen, da es keine einzelne Messung gibt, mit der die MI in einen Schweregrad eingeteilt werden kann. Hierbei sollte laut den Empfehlungen der ESC-Leitlinien die Planimetrie des Insuffizienzjets jedoch nicht mehr angewendet werden. (Vahanian et al., 2013) Mögliche Methoden sind im folgendem aufgeführt:

- Vena contracta (VC)

Die Messung der Vena contracta, dem engsten Punkt des Regurgitationsjets in der Klappenebene, sollte im apikalen 2- und 4-Kammerblick durchgeführt werden.

- Leichtgradige MI: $VC < 0,3 \text{ cm}$
- Mittelgradige, (mittelschwere), schwere MI: $VC \geq 0,7 \text{ cm}$

- PISA (proximal isovelocity surface area)

Zur Beurteilung des Regurgitationsvolumens und der EROA (effective regurgitant orifice area) wird die Bestimmung der PISA verwendet. Bei der sekundären MI gelten aufgrund des prognostischen Wertes niedrigere Grenzwerte als bei der Primären.(Vahanian et al., 2013) Als schwer wird eine primäre MI eingeteilt, wenn eine EROA $>40 \text{ mm}^2$ und ein Regurgitationsvolumen von $>60 \text{ ml}$ vorliegen (Tabelle 1). Bei einer sekundären MI hingegen sind eine EROA $>20 \text{ mm}^2$ und ein Regurgitationsvolumen von $>30 \text{ ml}$ ein Zeichen für eine schwere MI.

- Doppler

Weitere Verfahren sind die Beurteilung der Ausbreitung des Jets in den linken Vorhof mittels Farbdoppler oder cw(continuous wave)-Dopplerintensitäten sowie die Pulmonalvenenflussumkehr mittels pw(pulsed wave)-Doppler.

Parameter	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Qualitativ			
Mitralklappenmorphologie	Normal/abnormal	Normal/abnormal	„Flail leaflet“/PM-Ruptur
Farbdoppler MI-Jet	Schmal/zentral	Intermediär	Großer zentraler Jet/ exzentrischer Jet bis zur posterioren Wand
Flusskonvergenzzone	Keine/schmal	Intermediär	Groß
cw-Signal des MI-Jets	Schwach/parabolisch	Dicht/parabolisch	Dicht/triangular
Semiquantitativ			
VC-Breite (mm)	<3 mm	Intermediär	≥7 mm (>8 biplan)
Pulmonaler Venenfluss	Systolisch dominant	Systolisch gedämpft	Systolische Flussumkehr
Mitraler Einstrom	A-Wellen dominant	Variabel	E-Wellen dominant (>1,5 m/s)
VTI mitral zu VTI aortal	<1	Intermediär	>1,4
Quantitativ			
EROA (mm²)	<20	20–29; 30–39	≥40 (PMI) ≥20 (SMI)
Regurgitationsvolumen (ml)	<30	30–44; 45–59	≥60 (PMI) ≥30 (SMI)

Tabelle 1: Echokardiographische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz

(Primäre (PMI) und sekundäre (SMI) Mitralklappeninsuffizienz, LV „left ventricle“, LA „left atrium“, cw „continuous wave“, VTI „velocity time integral“, EROA „effective regurgitant orifice area“, LVEDD „left ventricular end-diastolic diameter“, PM Papillarmuskel, VC Vena contracta)

(Tabelle aus “ Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren“ nach den Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappentherapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e. V. (ALKK) April 2013)

b. Beurteilung der Morphologie und Funktion

Mit dem TTE können präzise anatomische Informationen zu den verschiedenen Läsionen am MK-Apparat bereitgestellt werden. Diese müssen in Beziehung zu der segmentalen und funktionellen Anatomie entsprechend der Carpentier-Klassifikation (Abbildung 3) gesetzt werden, um die Möglichkeiten einer Therapie zu beurteilen.

Hierbei wird die Mitralklappe (MK) in 8 Abschnitte eingeteilt: die anteriore und posteriore Kommissur, 3 Segmente am posterioren Segel (P1-3) und 3 korrespondierende Segmente am anterioren Segel (A1-3). Das Segment P1 dient hierbei immer als Referenzpunkt, um die Bewegung und Position der anderen Segmente zu P1 zu beschreiben. Weiterhin werden drei verschiedene Segelbewegungstypen beschrieben: normale Segelbewegung (Typ I, z.B. Ringdilatation), vermehrte Segelbewegung (Typ II, z.B. Segelprolaps) und verminderte Segelbewegung (TYP III, z.B. Segelrestriktion).

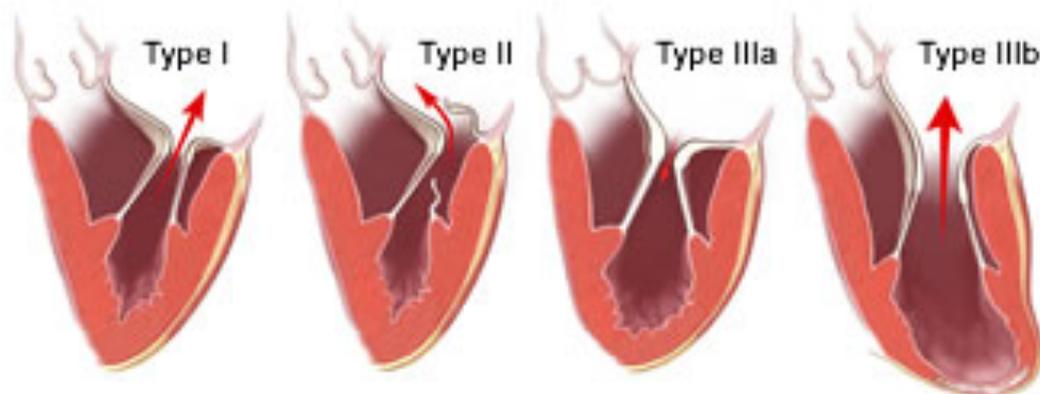


Abbildung 3: Klassifikation der Mitralsuffizienz nach Carpentier

Type I normale Segelbewegung; Type II vermehrte Segelbewegung (Prolaps); Type IIIa verminderte Segelbewegung während der Diastole und Systole; Type IIIb verminderte Segelbewegung überwiegend während der Systole (Klassifikation der Mitralsuffizienz nach Carpentier et al., 1983)

2.1.5.5. Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (TEE), teils mit 3-dimensioneller Darstellung kann wertvolle Zusatzinformationen liefern (z.B. Segmentbefall bei Prolaps, Klappenvegetationen, Sehnenfadenabriss). So ermöglicht diese oft eine genauere Darstellung der Klappe und ist insbesondere vor der weiteren Therapieplanung wichtig. So wird die TEE häufig vor einer operativen Therapie oder einer interventionellen Behandlung wie dem MitraClip (MC) durchgeführt.

Zur Beurteilung des Schweregrades der MI kann die mehrdimensionale Messung des proximalen Jetdurchmessers (Vena contracta) sowie die Berechnung der daraus resultierenden Fläche (3-D-Vena-contracta) in der 3D-Echokardiographie herangezogen werden. (Boekstegers et al., 2013)

Eine weitere Methode ist die Echtzeit-3D-Echokardiographie, insbesondere als TEE-Untersuchung. Hier kann eine 3D-Darstellung der Klappenanatomie (surgical view = Ansicht der Mitralklappe vom linken Vorhof) und der Anatomie des Insuffizienzjets erfolgen und somit weitere wichtige Informationen für die Planung einer Klappenoperation geliefert werden. (Lang et al., 2006)

2.1.5.6. Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie kann nützlich sein, um belastungsinduzierte Veränderungen der MI, des Pulmonalarteriendrucks und der LV-Funktion zu quantifizieren. So kann die Diagnose einer schweren MI unterstützt werden. Es kann ebenfalls geholfen werden zwischen einer primären und sekundären MI bei KHK oder Herzinsuffizienz zu unterscheiden. Laut den ESC-Leitlinien wird bei dem Belastungstest ein Anstieg der EROA um $>13 \text{ mm}^2$ mit einem erhöhten relativen Risiko für Tod und einem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Dekompensation vergesellschaftet. (Lancellotti et al., 2005) Wenn es der Zustand des Patienten erlaubt, sollte der Belastungstest möglichst mit einem Fahrrad und nicht durch Dobutamin durchgeführt werden, da es durch die von Dobutamin ausgelöste Vasodilatation zu einer Unterschätzung der MI kommen kann. (Lancellotti et al., 2003)

2.1.5.7. Links-, Rechtsherzkatheter und Lävokardiographie

Eine komplette hämodynamische Untersuchung mit Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie Lävokardiographie sollte durchgeführt werden, wenn der Schweregrad der MI klinisch und echokardiographisch nicht sicher beurteilbar ist.

Vor jeder Mitralklappenoperation oder –intervention ist eine Linksherzkatheteruntersuchung indiziert, außer es besteht ein sehr geringes Risiko für eine koronare Herzerkrankung (Alter < 35 Jahren, keine Risikofaktoren). Sie dient dem Ausschluss oder der Bestätigung einer koronaren Herzkrankheit. Insbesondere bei der sekundären MI ist zu klären, ob sie ischämisch bedingt ist und ob eine Revaskularisierung indiziert ist.

Mittels der Rechtsherzkatheteruntersuchung, gegebenenfalls auch mit Belastung, können die pulmonalen Drücke nochmalig beurteilt werden. So spricht eine pulmonale Hypertonie mit einem systolischen pulmonalarteriellen Druck über 50 mmHg in Ruhe und über 60 mmHg unter Belastung für eine Operationswürdigkeit der MI.

Mit der Lävokardiogramms kann einerseits die linksventrikuläre Pumpfunktion bewertet werden, andererseits kann die Beurteilung der Kontrastmittelregurgitation aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof helfen den Schweregrad der MI zu ermitteln. Dies ist eine semiquantitative Einteilung der MI in 4 Schweregrade:

- Grad I minimale Kontrastmittelregurgitation in den linken Ventrikel
- Grad II schwache Kontrastierung des gesamten linken Vorhofs nach mehreren Schlägen
- Grad III gleiche Kontrastierung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels
- Grad IV stärkere Kontrastierung des linken Vorhofs als des linken Ventrikels

2.1.5.8. Weitere Diagnostikmöglichkeiten

Weitere Untersuchungstechniken, die eventuell zusätzlichen Nutzen bringen, sind die Myokardszintigraphie oder eine Kardio-CT- und MRT-Untersuchungen. So können bei schlechter Schallbarkeit des Patienten weitere wichtige Informationen zur Anatomie gewonnen werden oder bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion und sekundärer MI die Myokardvitalität mit einem der verfügbaren Methoden zu beurteilt werden. Dies ist gerade im Hinblick auf die weitere Therapieplanung, zum Beispiel ob eine operative Therapie angestrebt werden sollte, wichtig.

2.1.6. Therapie

Für die Therapieplanung der MI ist es wichtig, die Morphologie, die Ätiologie sowie den Schweregrad der MI zu kennen.

2.1.6.1. Medikamentöse Therapie

Für die primäre MI gelten gemäß den ESC-Leitlinien von 2012 andere Empfehlungen als für die Sekundäre. (Vahanian et al., 2013)

a. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Bei der akuten primären MI können Nitrate und Diuretika eingesetzt werden, Natrium-Nitroprussid und eine IABP (intraaortale Ballonpumpe) können helfen die Nachlast und die Regurgitationsfraktion zu verringern. Bei einer Hypotonie sollten inotrope Substanzen und ebenfalls eine IABP benutzt werden.

Für die chronische primäre MI gibt es keine Empfehlung für Vasodilatoren bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, auch nicht für ACE-Hemmer. Sollte sich eine Herzinsuffizienz entwickeln, können ACE-Hemmer bei Patienten mit hochgradiger MI benutzt werden, vor allem wenn diese einer operativen Therapie nicht zugeführt werden können oder nach operativer Versorgung weiterhin Symptome haben. Auch Betablocker und Spironolactone sind hier für die weitere medikamentöse Therapie geeignet.

b. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Eine optimale medikamentöse Therapie bei sekundären MI ist zwingend notwendig und immer der erste Schritt in der Therapie bei allen Patienten mit sekundäre MI. Dabei sollte die medikamentöse Behandlung entsprechend den Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie folgen. Hierzu gehören ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteron-Antagonisten. Ein Diuretikum sollte bei Stauungszeichen hinzugefügt werden, Nitrate können bei akuter Luftnot nützlich sein. (McMurray et al., 2012)

2.1.6.2. Elektrotherapie

Insbesondere bei Patienten mit sekundärer MI und hochgradig eingeschränkter LV-Funktion sollte überprüft werden, ob eine Indikation zur Implantation eines CRTP (Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker) oder CRTD (Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator) besteht. Die Indikationsstellung sollte entsprechend den ESC-Leitlinien 2016 erfolgen. (Ponikowski et al., 2016) Die Resynchronisationstherapie kann dabei eine begleitende MI verbessern. (Cleland et al., 2005)

Die Implantation eines linksventrikulären Assist-Devices (LVAD) ist eine der letzten therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Sie wird entweder als „Überbrückungsmöglichkeit“ bis zu einer Herztransplantation oder auch immer öfter als „destination therapy“ bei nicht genügend vorhandenen Transplantaten genutzt. (Dickstein et al., 2010)

2.1.6.3. Operative Therapie

a. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Eine schwere akute primäre MI, wie bei einer Ruptur des Papillarmuskels, braucht eine schnellstmögliche operative Behandlung.

Bei der schweren chronischen primären MI sollte die Mitralklappenrekonstruktion, wenn diese erfolgsversprechend scheint, die bevorzugte Methode sein. Diese weist eine niedrigere perioperative Mortalität, ein verbessertes Überleben, eine bessere Erhaltung der postoperativen LV-Funktion und eine geringere Langzeitmorbidity im Vergleich zum Klappenersatz auf. (Vahanian et al., 2013)

b. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Die OP-Mortalität ist bei der sekundären MI deutlich höher als bei der primären MI. Das Langzeitüberleben ist, vor allem wegen der häufigen Komorbiditäten, deutlich schlechter. Die Indikationen für eine operative Behandlung und welche Methode bevorzugt werden sollte, bleiben kontrovers diskutiert, vor allem weil es eine hohe Rate an verbleibender MI oder Wiederauftreten von MI nach einer OP gibt, sowie Daten fehlen, die einen Überlebensvorteil zeigen.

Eine operative Sanierung einer symptomatischen, hochgradigen sekundären MI ist bei gleichzeitiger Indikation zur Bypassoperation zu empfehlen. Bei einer sekundären MI ohne Notwendigkeit zur Revaskularisierung ist die Indikation zur chirurgischen Versorgung abhängig vom operativen Risiko zu stellen und in einem interdisziplinären Team zu diskutieren.

Aufgrund fehlender randomisierter, prospektiver Studien, die eine chirurgische Versorgung mit einer anderen, zum Beispiel medikamentösen Behandlungsstrategie vergleichen und gegebenenfalls einen Vorteil eines operativen Prozedere zeigen, kann ein prinzipielles operatives Vorgehen bei sekundärer MI nicht empfohlen werden und muss individuell bei jedem Patienten entschieden werden.

Bei vielen Patienten ist die medikamentöse Therapie, gegebenenfalls mit erweiterter Herzinsuffizienztherapie durch z.B. CRT, LVAD oder Herztransplantation, die beste Wahl.

Es besteht weiterhin eine Debatte über das Management von Patienten mit mittelgradiger sekundärer MI, die sich einer Bypass-OP unterziehen müssen. In diesen Fällen ist jedoch eine MK-Rekonstruktion zu bevorzugen. Ebenfalls ist bei Patienten mit niedriger EF eine MK-Chirurgie eher zu überlegen, wenn eine gute Myokardvitalität besteht und wenig Komorbiditäten vorhanden sind. Dahingegen gibt es keine Daten, die eine operative Korrektur bei einer geringgradigen sekundären MI unterstützen. (Vahanian et al., 2013)

c. Operative Verfahren

Es stehen mehrere Verfahren zur Behandlung der MI zur Verfügung. Goldstandard ist dabei die Mitralkappenrekonstruktion. Dass die MKR dem Mitralklappenersatz (MKE) überlegen ist, konnte bereits in mehreren Studien bewiesen werden. (Lawrie, 1998), (Mohty et al., 2001), (Gammie et al., 2009) Allerdings zeigte eine Studie von Goldstein, dass bei schwerer ischämischer Mitralklappeninsuffizienz der Mitralklappenersatz gegenüber der Rekonstruktion zu bevorzugen ist, da es unter der Rekonstruktion zu einem deutlich erhöhten Wiederauftreten einer mittel- bis schwergradigen Mitralklappeninsuffizienz kommen kann. (Goldstein et al., 2016) Für die MKR gibt es verschiedene Verfahren: die Ring-Anuloplastie, die Segelplastik, der Chordaersatz oder auch die „Edge-to-Edge-Plastik“. Auch minimal-invasive Techniken (z. B. rechts anterolaterale Minithorakotomie oder partielle inferiore Sternotomie) bekommen einen immer größeren Stellenwert. (Modi et al., 2008)

Sollte eine Klappe so stark destruiert sein (z.B. nach Endokarditis oder rheumatischen Fieber), dass eine MKR nicht mehr möglich ist, ist ein prothetischer Klappenersatz mit biologischer oder mechanischer Klappe notwendig. Welche Klappe dabei verwendet wird, muss bei jedem Patienten individuell entschieden werden.

Ein besonderes Augenmerk soll hier auf die von Alfieri entwickelte „Edge-to-Edge-Plastik“ gelegt werden.

Dieses Verfahren basiert auf einer vom italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri entwickelten chirurgischen Technik, die er 1991 als Erster vorstellte (Alfieri-Stitch, Alfieri-Naht oder auch Edge-to-Edge-Technik genannt). Alfieri hatte zuvor als Zufallsbefund in einer seiner Operationen eine kongenitale MK mit zwei Öffnungen, die voll funktionstüchtig war, gefunden. (Hammerstingl et al., 2012)

Bei seiner entwickelten „Edge-to-Edge-Technik“ werden die beiden freien Ränder der anterioren und posterioren Mitralklappensegel an der Schließungslinie zusammengenäht. Hierdurch bilden sich bei Zusammennähen der mittleren Anteile (A2P2) zwei Öffnungen (Abbildung 4).

Im weiteren Verlauf erlang die von Alfieri vorgestellte Technik eine allgemeine Akzeptanz, insbesondere wenn eine komplexe Klappenanatomie vorlag oder wenn Patienten mit vielen Komorbiditäten nur kurzen Operationszeiten ausgesetzt werden sollten.

Heute hat dieses Verfahren, aufgrund verschiedener neuer Techniken, nur noch einen untergeordneten Stellenwert und bleibt komplexen Klappenpathologien vorbehalten. (Maisano et al., 1998)

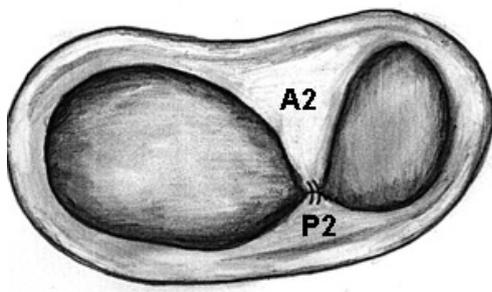


Abbildung 4: Alfieri-Naht (kardiologie.usz.ch)

2.1.6.4. Perkutane interventionelle Katheterverfahren

Bei Patienten mit hohem Lebensalter, stark eingeschränkter LV-Funktion, ausgeprägter Multimorbidität oder kardialen bzw. thorakalen Voroperationen und damit verbundenem erhöhten OP-Risiko kann bei hochgradiger MI (primär und sekundär) eine interventionelle Therapie in Erwägung gezogen werden. Neben dem wohl bekanntesten Verfahren, der MC-Implantation (Abbott Vascular, Menlo Park, CA, USA), existieren weitere Alternativen. So wurde 2012 ein interventionelles Verfahren von Siminiak et al. vorgestellt, bei dem eine Zugspanne im Koronarsinus bis zur V. cordis magna eingebracht wird um eine Raffung des Mitralklappenrings zu bewirken und die MI zu verringern. (Siminiak et al., 2012) Weitere Verfahren sind GDS Accucinch System (Guided Delivery Systems), Mitralign und Neo-Chord, die auch in kleineren Serien getestet wurden. Diese Verfahren sind neu, weitreichende Erfahrungen stehen hier noch aus.

2.1.6.5. MitraClip

Die MC-Implantation ist ein perkutanes Katheterverfahren, angelehnt an das oben beschriebene Alfieri-Verfahren, welches unter TEE-Kontrolle durchgeführt wird. Es dient der Behandlung der hochgradigen MI. Hierbei werden die Mitralklappensegel mit einem Clip, dem sogenannten MitraClip, verbunden. Es bildet sich eine MK mit zwei Öffnungen („double orifice“), die Insuffizienz wird hierdurch reduziert.

Der MC erreichte 2008 in Europa die CE-Zertifizierung.

Eine MC-Implantation kann bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger primärer oder sekundärer MI in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient die Echokardiographie-Kriterien erfüllt, für inoperabel erklärt oder mit einem hohen OP-Risiko eingestuft wurde und eine Lebenserwartung von über einem Jahr hat. Die Patienten sollten zuvor eine optimale medikamentöse Therapie erhalten haben.

a. Geschichte und Entwicklung des MitraClips

Die ersten positiven Ergebnisse aus Tierversuchen wurden 2003 vorgestellt. Die ersten großen Studien, in der das MC-System auf Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität getestet wurde, waren die EVEREST-I- und EVEREST-II-Studie („endovascular valve edge-to-edge repair study“).

- EVEREST I

Diese erste kleine multizentrische Studie, durchgeführt in den USA, umfasste 107 Patienten, die alle kein relevant erhöhtes operatives Risiko hatten. Bei 79% der Patienten wurde eine primäre MI diagnostiziert und bei 74% der Patienten gelang nach der MC-Prozedur eine Reduktion der hochgradigen MI auf Grad II oder kleiner. 2/3 der Patienten hatten auch noch nach einem Jahr ein gutes Ergebnis nach MC-Implantation mit einer leicht-bis mittelgradigen MI.

32 Patienten erhielten direkt nach der MC-Prozedur eine chirurgische Korrektur der MI. Die 3-Jahresüberlebensrate der gesamten Gruppe lag bei 90,1%. (Feldman et al., 2009)

- EVEREST II

In der Zweiten, der EVEREST-II-Studie, wurden 279 Patienten eingeschlossen. Sie war die erste prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie, in der die MC-Prozedur mit der chirurgischen Therapie der MI verglichen wurde. Auch hier wurden an sich gut operierbare Patienten eingeschlossen, deren Durchschnittsalter bei 67 Jahren lag und die überwiegend an einer hochgradigen primären MI litten. Zuvor zu berichten ist, dass die interventionellen Kardiologen zu Beginn der Studie nur durchschnittlich 3 MC-Implantationen zuvor durchgeführt hatten.

55% der MC-Patienten und 73% der operierten Patienten hatten den kombinierten primären Effektivitätseindpunkt (Überleben, Freiheit von Mitralklappenreoperation, MI kleiner/gleich Grad II) nach 12 Monaten erreicht, die Todesrate und die Rate an höhergradiger MI lag in beiden Gruppen bei 6% bzw. 20-21%, die Re-OP-Notwendigkeit war bei MC-Gruppe mit 20% gegenüber 2% in der OP-Gruppe deutlich höher. Der kombinierte primäre Sicherheitseindpunkt (schwerwiegende nichterwünschte Ereignisse nach 30 Tagen) wurde von 15% der MC-Patienten und von 48% der chirurgischen Patienten erreicht (Großteil dieser Ereignisse waren jedoch Bluttransfusionen). Insgesamt ist von einem über 75%igen prozeduralen Erfolg mit geringer Komplikationsrate in der MC-Gruppe zu berichten, die operative Therapie reduziert die MI jedoch effektiver. (Mauri et al., 2010)

- EVEREST-High-Risk-Studie

Ein Teil der Patienten der EVEREST-II-Studie wurde in einen Hochrisikoarm eingeschlossen (EVEREST-High-Risk-Studie). Dieser beinhaltete 79 chirurgische Hochrisikopatienten, von denen 59% eine sekundäre MI hatten und die, aufgrund schwerer Komorbiditäten, einer operativen Therapie nicht zugeführt werden konnten. 96% der Patienten konnten erfolgreich mit dem MC-System behandelt werden, 89% hatten nach 12 Monaten eine Verbesserung ihrer NYHA-Klasse und eine deutliche Reduktion der MI. Somit konnte die Nichtunterlegenheit des MC gegenüber der Herzchirurgie bei älteren Patienten, Patienten mit funktioneller MI oder eingeschränkter LV-Funktion gezeigt werden. (Whitlow et al., 2012)

- TRAMI und ACCESS

In Deutschland und Europa existieren zwei multizentrische MC-Register (TRAMI und ACCESS), die jeweils 481 bzw. 566 Patienten führen. In beiden Registern waren die Patienten älter, hatten einen deutlich höheren Anteil an relevanten Komorbiditäten, einen höheren Anteil an sekundärer MI und einen höheren Anteil an hochgradig eingeschränkter LV-Funktion im Vergleich zu den Patienten in der EVEREST-II-Studie. Trotzdem waren die Ergebnisse und der klinische Nutzen vergleichbar mit denen der EVEREST-Studie.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der MI sowie eine Verbesserung des NYHA-Stadiums, es bestand eine niedrige Mortalität und die intraprozeduralen Komplikationen waren gering. (Baldus et al., 2012), (Maisano et al., 2013)

- Weitere Studien

Weitere kleinere Studien konnten ebenfalls den Nutzen der MC-Implantation belegen. So zeigten Rudolph et al. anhaltende klinische und echokardiographische Benefits nach MC-Implantation für Patienten, die einer chirurgischen Versorgung nicht zugänglich waren und Auricchio et al. konnte den zusätzliche Nutzen einer MC-Implantation in Patienten mit hochgradiger MI und Herzinsuffizienz, die nicht auf eine Resynchronisationstherapie ansprachen, belegen. (Rudolph et al., 2011), (Auricchio et al., 2011)

b. EVEREST-Kriterien im TTE und TEE

Für die MC-Implantation gibt es verschiedene Kriterien, die erfüllt sein sollten, um eine MC-Implantation erfolgreich durchführen zu können. Diese Voraussetzungen sind an die der EVEREST-Studie festgelegten Kriterien angelehnt. Folgende Morphologie der MK gilt als optimal für eine MC-Implantation:

- Zentrale Pathologie in Segment 2
- Fehlende Segelverkalkung
- Mitralklappenöffnungsfläche > 4 cm²
- Mobile Länge des posterioren Segels ≥ 10 mm
- Koaptationstiefe < 11 mm

- Normale Segelstärke und Mobilität
- PMI mit Mitralklappenprolaps: Flailweite <15 mm, Flailgap <10 mm

Es ist jedoch zu erwähnen, dass diese Kriterien nicht als absolut zu werten sind. Mit steigender Expertise werden aktuell MC-Implantationen weit über diese optimalen Kriterien hinaus durchgeführt.

Weiterhin ist es wichtig vor der weiteren Planung einer interventionellen Behandlung mit einem MC eine relative Mitralklappenstenose mit einem mittleren Gradienten von ≥ 5 mmHg sowie eine rheumatisch oder kalzifizierend restriktive Morphologie der Segel auszuschließen. Bei Einsetzen des MC könnte es hierbei zu einem deutlichen Anstieg des mittleren Gradienten bei vorbestehender Mitralklappenstenose oder zu fehlerhafter Verankerung des MC in den Segeln kommen. (Boekstegers et al., 2013)

2.1.7. Prognose der Mitralklappeninsuffizienz

Die Prognose von Patienten mit schwerer MI ist stark eingeschränkt. So wird die kardiale Ereignisrate (Tod mit kardialer Ursache, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) bei Patienten mit hochgradiger MI auf 10% pro Jahr geschätzt. Die Mortalität bei Patienten mit symptomatischer primärer hochgradiger MI wurde in einigen Studien mit 1-9% pro Jahr beschrieben. Weiterhin wurde gezeigt, dass selbst Patienten mit moderater MI eine Sterblichkeitsrate von 3% jährlich haben und dass die Komplikationsrate auch bei Patienten mit asymptomatischer MI erhöht ist. Bei diesen Patienten muss von Sterberaten von bis zu 10%/Jahr ausgegangen werden. (Nickenig et al., 2013)

Faktoren, die die Prognose von Patienten mit MI beeinflussen können, sind Alter, Komorbiditäten, klinische Symptomatik, bereits durchgeführte Behandlungen, Schweregrad der MI, die linksventrikuläre Pumpfunktion und linksatriale Größe sowie Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie, neurohumorale Aktivierung (BNP) und eine erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung.

2.1.8. Prädizierung der Mortalität

Für die Prädizierung der Mortalität und somit für die Prognoseabschätzung bei herzinsuffizienten Patienten existieren verschiedene Modelle. Zwei werden nachfolgend vorgestellt.

2.1.8.1. Seattle Heart Failure Model

2006 entwickelte und publizierte eine Forschergruppe aus Seattle ein multivariantes Risikomodel, das sogenannte „Seattle Heart Failure Modell“(SHFM). Ziel war es das 1-, 2- und 5-Jahresüberleben bzw. -Sterblichkeit in herzinsuffizienten Patienten zu schätzen und somit auch eine individuelle Therapie für jeden Patienten besser planen zu können.

Dieses Modell bezieht dafür einfach zu erhebende Parameter (Alter, Geschlecht, LV-EF, NYHA-Klasse, systolischer Blutdruck, verschiedene Laborparameter), Änderungen in der medikamentösen Therapie (ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker, Diuretika, Aldosteron-antagonisten, Allopurinol, Statine) und den unterschiedlichen Einsatz von elektrischen Devices (ICD, CRTD, CRTP, LVAD) in die Risikostratifikation mit ein.

a. Geschichte und Entwicklung

Bereits mehrere Modelle versuchten die Sterblichkeit von Patienten mit Herzschwäche vorauszusagen, so zum Beispiel auch der „Heart Failure Survival Score“ (HFSS). Jedoch hatten alle diese Modelle bisher Begrenzungen in ihrer Anwendbarkeit. So waren sie entweder auf den maximalen Sauerstoffverbrauch oder aber auf invasive Messungen der Herzleistung angewiesen, wurden während des Krankenhausaufenthaltes wegen Herzinsuffizienz validiert oder wurden nicht in einem anderen Datensatz bestätigt. (Aaronson et al., 1997), (Lee et al., 2003), (Fonarow et al., 2005), (Brophy et al., 2004) Die Vorhersagegenauigkeit des HFSS war zum Beispiel in einigen Validationsdatensätzen eher suboptimal. (Lund et al., 2003), (Koelling et al., 2004), (Anker et al., 2003), (Lund et al., 2005), (Zugck et al., 2001)

Für die Entwicklung des SHFM wurde ein Cox-Modell benutzt. Es wurden zuvor gesammelte Datensätze aus 6 großen Patientenkohorten mit Herzinsuffizienz verwendet.

Eine Kohorte, die PRAISE1-Studie, wurde durch Anwendung eines Cox-Modells dazu benutzt, das SHFM zu entwickeln und in 5 weiteren Studien (ELITE2, Val-HeFT, UW, RENAISSANCE, IN-CHF) wurde das Model dann validiert.

Hier ein kurzer Überblick über die Studien:

- PRAISE1 (the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation):

randomisierte Studie mit 1153 Patienten in den USA und Kanada, die entweder Amlodipin oder ein Placebo erhielten und eine EF <30% u. eine NYHA-Klasse III-IV hatten. (Packer et al., 1996)

- ELITE2 (Evaluation of Losartan in the Eldery):

randomisierte Studie mit 3152 Pat. in 46 verschiedenen Ländern, Captopril versus Losartan, EF <40%, Alter >60, NYHA II-IV. (Pitt et al., 1997)

- Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial):

5010 Patienten in 16 Ländern, Valsartan versus Placebo, EF <40%, NYHA II-IV. (Cohn et al., 2001)

- UW (University of Washington):

prospektive Kohortenstudie mit 148 ambulanten Pat. in einer US-Herzinsuffizienzklunik. (Sullivan et al., 2004), (Huehnergath et al., 2005)

- RENAISSANCE (Randomized Enbrel North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines):

randomisierte Studie von Etanercept in 925 Patienten mit Herzinsuffizienz in den USA und Kanada, NYHA-Klasse II-IV, EF < 30%. (Mann et al., 2004)

- IN-CHF (Italian Network on Chronic Heart Failure):

ationale Datenbank in Italien, die herzinsuffiziente Patienten registriert, die von ambulanten Kardiologen behandelt werden, keine weiteren Einschlusskriterien. (Maggioni et al., 2005)

b. Berechnung des SHFM-Scores

Der SHFM-Score wird durch Multiplikation jeder Variabel mit ihrem β -Koeffizienten und anschließende Addition dieser Produkte berechnet. Das SHFM wurde gegen andere Studienkohorten validiert (beispielhaft: geschätzte versus wirkliche 1-Jahres/2-Jahres-Überlebensrate in PRAISE1: 73,4% vs. 74,3%/56,7% vs. 56,0%). So kann mit diesem Modell sogar der Nutzen von hinzugefügten Medikamenten oder elektrischen Devices zu einem Behandlungsplan eines Patienten geschätzt werden. (Levy et al., 2006). Ein entsprechender Rechner steht im Internet unter der Adresse: www.seattleheartfailuremodel.org zur freien Verfügung (Abbildung 5).

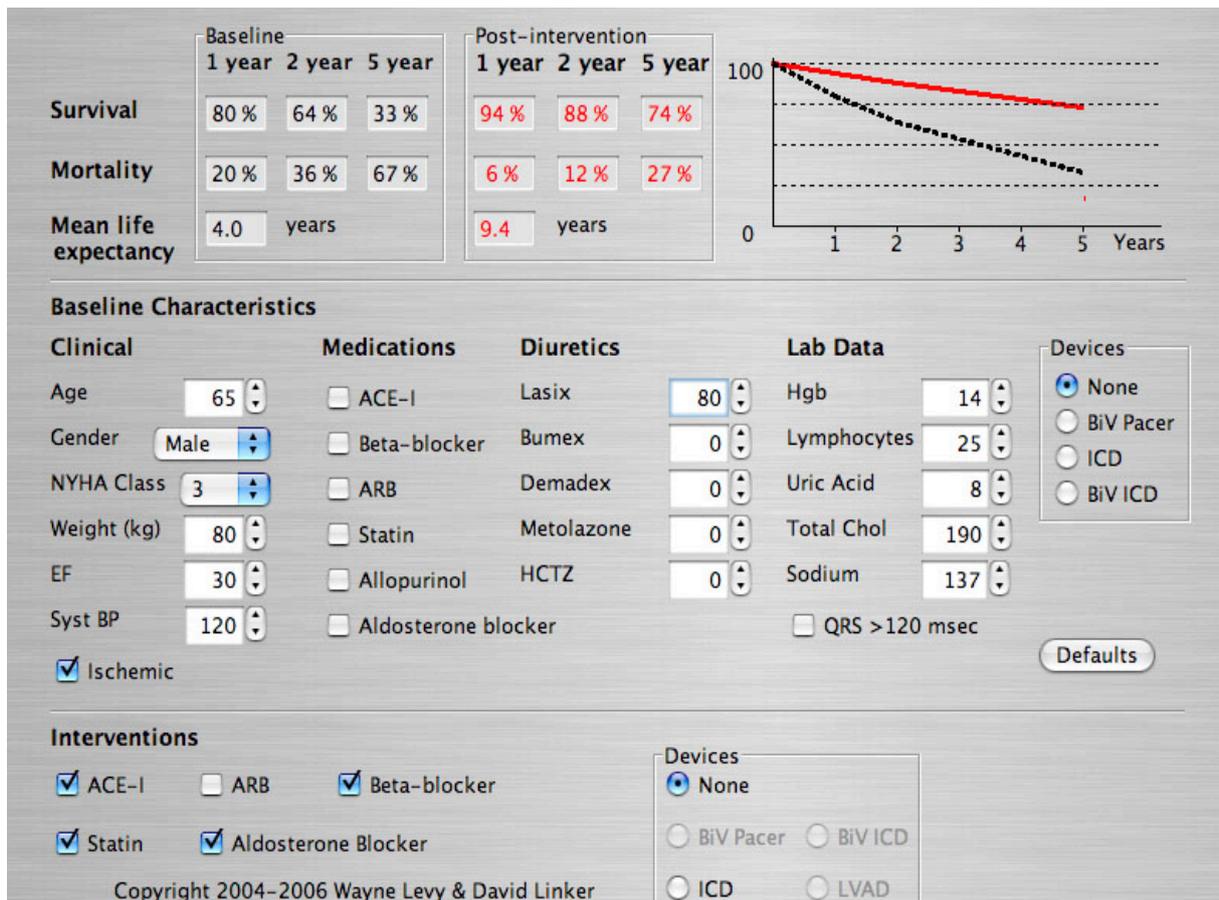


Abbildung 5: Seattle Heart Failure Model Copyright 2006-2012 University of Washington (www.seattleheartfailuremodel.org)

2.1.8.2. MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure)

MAGGIC ist ein neues Modell zur Schätzung des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Bisherige Risikomodelle wurden aus einzelnen Patientenkohorten entwickelt, die Generalisierbarkeit in die Allgemeinbevölkerung ist somit fraglich. Außerdem bezogen bisherige Risikoscores nur Herzinsuffizienz-Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion ein, diejenigen mit erhaltener LV-EF wurden jedoch außen vorgelassen. Das MAGGIC-Modell beinhaltet nun auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion. Es wurde aus den Daten von 39372 Patienten aus 30 Studien entwickelt, die mittlere Follow-up-Zeit betrug 2,5 Jahre. Während dieser Zeit starben 40,2% der Patienten. Als statistische Methode wurde das Poisson Regressionsmodell benutzt. Aus 31 Basisvariablen, die als mögliche Risikofaktoren identifiziert wurden, wurden 13 unabhängige Prädiktorvariablen für die Mortalität in Herzinsuffizienz ermittelt: Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Rauchen, systolischer Blutdruck, Diabetes, NYHA-Stadium, Ejektionsfraktion (EF), COPD, Zeit seit der Erstdiagnose der Herzinsuffizienz, Kreatinin, Betablocker und ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker. Aus diesen Variablen kann das Mortalitätsrisiko für 1 oder 3 Jahre berechnet werden. Ein Problem dieses Modelles ist jedoch die fehlende Validierung.

Auf der Internetseite <http://www.heartfailurerisk.org/> ist eine Berechnung für jeden einzelnen Patienten möglich (Abbildung 6). (Pocock et al., 2013)

Heart Failure Risk Calculator

MAGGIC
Meta-Analysis Global Group in
Chronic Heart Failure

Patient Information

[Return to terms and conditions](#)

Patient Reference

Age

Gender

Diabetes Yes No

COPD Yes No

Heart failure diagnosed within the last 18 months Yes No

Current smoker Yes No

NYHA Class

Receives beta blockers Yes No

Receives ACE/ARB Yes No

BMI kg/m²
[calculate BMI](#)

Systolic blood pressure mmHg

Creatinine μmol/L

Ejection fraction %

Calculate Risk

Clear the data

Abbildung 6: Heart Failure Risk Calculator (<http://www.heartfailurerisk.org/>)

2.2. Zielsetzung der Arbeit

Die MC-Implantation ist eine noch relativ neue Methode zur Behandlung einer hochgradigen MI bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz, die ein hohes operatives Risiko haben oder einer operativen Therapie nicht zugänglich sind.

Die Zulassung des MC erfolgte anhand der EVEREST-Studie. In letzter Zeit kam es jedoch, aufgrund des technischen Machbaren, zu einer Ausdehnung der Indikationen auch weit über die Everest-Kriterien hinaus. Deshalb fehlen Langzeitergebnisse. Zur definitiven Beurteilung der Effektivität einer MC-Therapie ist eine prospektive randomisierte Studie mit einem Vergleich zwischen MC und konservativ medikamentöser Therapie notwendig. Diese Studien sind jedoch sehr aufwendig und dauern sehr lange. Derzeit sind 2 prospektive randomisierte Studien (Reshape und Coapt) unterwegs. Mit Ergebnissen wird in einigen Jahren zu rechnen sein.

Da Kontrollgruppen fehlen, war es die Idee dieser Studie, standardisierte etablierte Herzinsuffizienzmodelle als Kontrollgruppe zu verwenden und die beobachtete Mortalität von MC-Patienten retrospektiv mit der prädizierten Mortalität durch Herzinsuffizienzmodelle zu vergleichen.

Eine Subgruppenanalyse soll dabei für verschiedene Parameter (NT-pro-BNP-Level, hoch und niedrig geschätzte Überlebensraten, funktionelle und degenerative MI, unterschiedliche Stufen der linksventrikulären enddiastolischen Diameter(LVEDD) und Volumina(LVEDV)) durchgeführt werden. Ziel ist es, Parameter zu finden, die bei der Selektion der Patienten, die für eine MC-Implantation geeignet sind, helfen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum vom März 2009 bis zum Mai 2013 wurden 194 konsekutive Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten litten an einer symptomatischen hochgradigen MI.. Die Patienten gehörten entweder dem eigenen Patientenpool an oder wurden aus dem gesamten Berlin-Brandenburger-Raum gezielt dem Herzzentrum Bernau zur Frage MitraClip-Implantation vorgestellt. Bei allen Patienten bestand eine Herzinsuffizienz, mindestens im NYHA-Stadium III-IV.

Alle Patienten wurden durch ein „Heart Team“, bestehend aus einem Kardiologen mit echokardiographischer und interventioneller Erfahrung, Herzchirurgen und Anästhesisten des Herzzentrums Bernau, beurteilt. Diese Patienten erhielten bereits eine maximal konservativ-medikamentöse Therapie der MI, gegebenenfalls inklusive einer CRT-Therapie, welche jedoch zu diesem Zeitpunkt keinen nennenswerten Nutzen mehr in Bezug auf die Symptomatik brachte. Eine chirurgische Therapie wurde für diese Patienten als Therapieoption ausgeschlossen. Gründe hierfür waren schwere Komorbiditäten, ein stark erhöhtes OP-Risiko oder eine EuroScore > 20%.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zu schwere Nebenerkrankungen mit schlechter Prognose hatten oder deren Mitralklappe morphologisch eine MC-Implantation unmöglich machte oder weit außerhalb der Einschlusskriterien der EVEREST-Empfehlungen lagen.

Alle Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor der MC-Implantation ausführlich über Vorgehen, Risiken und mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.2. Präinterventionelle Diagnostik

3.2.1. EKG und Labordiagnostik

Bei der stationären Aufnahme wurde bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG geschrieben und Routinelaborwerte bestimmt. Hierzu gehörten:

- Blutbild
- Gerinnungsparameter (Quick, INR, PTT)
- Nierenretentionswerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, GFR)
- TSH
- NT-proBNP
- gegebenenfalls Differentialblutbild mit Bestimmung der Lymphozyten
- gegebenenfalls Bestimmung der Harnsäure

Bei den zur MC-Implantation aufgenommenen Patienten wurde vor Intervention, in der Regel vor Entlassung und bei Verlaufskontrollen das NT-pro-BNP bestimmt. Es wurde jeweils ein Assay der Fa. Roche verwendet.

3.2.2. NYHA-Klassifikation

Das NYHA-Stadium des Patienten wurde durch den aufnehmenden Arzt anhand der Anamnese vor Intervention, vor Entlassung und bei Verlaufskontrollen erhoben.

3.2.3. 6-Minuten-Gehtest

Bei Patienten, die in guter körperlicher Verfassung waren, wurde ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Dieses diagnostische Mittel dient der Beurteilung der Belastbarkeit der Patienten oder kann als Verlaufsparemeter benutzt werden. Die Patienten wurden aufgefordert, 6 Minuten lang auf ebenem Boden zu laufen, während eine Begleitperson (Physiotherapeut, Schwester) die zurückgelegte Wegstrecke in Metern maß. Als Normalwerte unter gesunden, untrainierten Patienten werden Wegstrecken von 700-800m gesehen.

3.2.4. Echokardiographie

Zur Bestätigung der hochgradigen MI, zur Beurteilung der Morphologie der MK und Durchführbarkeit der MC-Implantation sowie zur Bestimmung der EF wurden vor dem Eingriff eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie von einem erfahrenen Echokardiographen durchgeführt. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage des Patienten mit dem Echokardiographiegerät GE Vivid 7 und Vivid E 9. Initial erfolgte nur die 2D-Echokardiographie, nach der Fertigstellung der 3D-TEE-Sonde durch GE wurde die 3D-TEE ab Patient 100 durchgeführt.

3.2.4.1. Transthorakale Echokardiographie

Zur Bestimmung des Schweregrades der MI erfolgte die Erhebung folgender Parameter:

- Vena contracta in mm
- Regurgitationsvolumen in ml
- Regurgitationsfraktion in %
- EROA in mm^2 = effektive regurgitant orifice area
- Intensität des cw-Signals

Zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion wurde die Scheibchensummationsmethode nach Simpson benutzt. Hierbei wurden die enddiastolischen und endsystolischen Volumina im 2-D-Bild bestimmt. Aus diesen Parametern erfolgte dann die Berechnung der LVEF ($\text{LVEF} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV}$).

Die Einteilung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgte wie folgt:

Normal:	EF > 60%
Leichtgradig eingeschränkt:	EF 45-55%
Mittelgradig eingeschränkt:	EF 30-45%
Hochgradig eingeschränkt:	EF < 30%

3.2.4.2. Transösophageale Echokardiographie

Die TEE diente der nochmaligen Beurteilung des Schweregrades sowie der Morphologie der MK und wurde bei jedem Patienten vor der MC-Implantation durchgeführt. Hier konnten noch einmal genauer Kalzifizierungen oder degenerative Veränderungen im Bereich der Klappensegel, der Sehnenfäden oder der Papillarmuskeln bewertet werden. Außerdem war der Ausschluss von intrakardialen Thromben wichtig, da dies eine Kontraindikation für die MC-Prozedur darstellte. Ebenfalls wichtig war es hier erneut zu beurteilen, ob eine MC-Implantation überhaupt möglich erscheint. Hier wurden die EVEREST-Kriterien herangezogen, um die Durchführbarkeit und die Erfolgsaussichten der MC-Implantation zu bewerten (2.1.6.5.). Ein Beispiel einer hochgradigen MI und eines MK-Prolaps zeigt Abbildung 7.

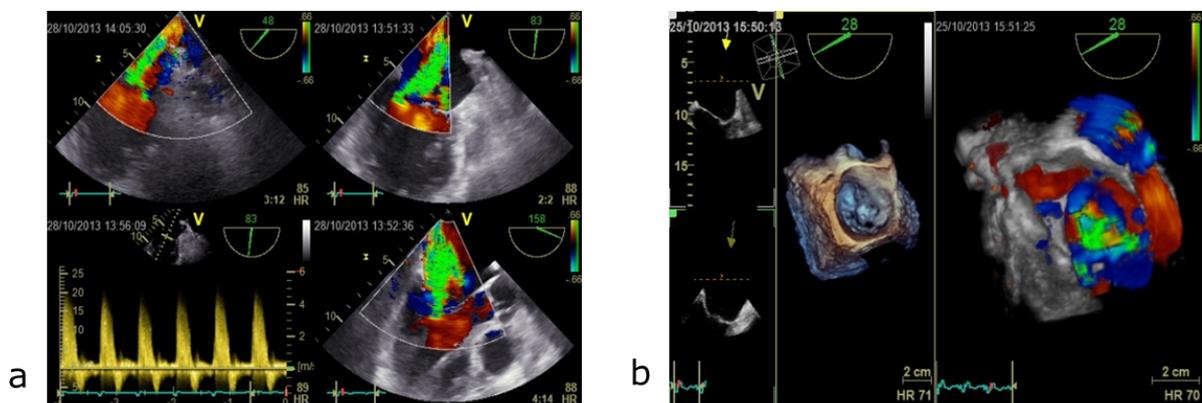


Abbildung 7: a hochgradige MI im TEE, b MK-Prolaps im TEE (Kardiologie, HZ Bernau)

3.2.5. Links-, Rechtsherzkatheteruntersuchung, Lävokardiographie

Bei allen Patienten sollte vor Durchführung der MC-Implantation der Revaskularisierungszustand des Herzens bekannt sein. So wurde bei jedem Patienten mit Verdacht auf KHK, typischer Angina pectoris oder bekannter KHK mit Verdacht auf Progress eine invasive Diagnostik mittels Linksherzkatheter durchgeführt. Bei Patienten, die asymptomatisch waren und in den letzten 12 Monaten bereits eine Herzkatheteruntersuchung erhielten, wurde auf eine erneute invasive Diagnostik verzichtet. Zusätzlich zur Linksherzkatheteruntersuchung wurde ebenfalls eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Beurteilung der pulmonalen Drücke durchgeführt. Mittels Lävokardiographie wurden zusätzlich zur Echokardiographie erneut die linksventrikuläre Pumpfunktion sowie der Schweregrad der MI abgeschätzt.

3.3. MitraClip-Implantation

3.3.1. MitraClip-System

Der MC (Abbildung 8) besteht aus chirurgischem Stahl und einem Dacron-Überzug. Das MC-System (Abbildung 9) wird aus einer steuerbaren Schleuse und einem Katheter, dem sogenannten „clip delivery system“ (CDS) zusammengesetzt. Am Ende des Katheters ist der eigentliche MC befestigt. Das CDS selbst besteht aus einem inneren und einem äußeren Katheter, wobei der innere Katheter aus dem Äußeren teleskopartig hervorgeschoben werden kann. Dafür existiert ein Griff, an dem zwei Hebel und eine Schraube montiert sind. Mit diesem kann der MC geöffnet, geschlossen und um seine Achse gedreht werden. Weiterhin lassen sich über Drehknöpfe die Spitze der Schleuse sowie das Ende des Katheters biegen, somit ist eine Steuerung im linken Vorhof möglich. Der MC selbst besteht aus zwei außenliegenden Armen und den innenliegenden zwei Halteplättchen, den „gripper“. Die Cliparme können synchron geöffnet und geschlossen werden, die „gripper“ können ebenfalls gleichzeitig gegen den Katheter gezogen werden und nehmen dann eine parallele Stellung zum Katheter ein, können dann jedoch auch wieder in eine „V“-Stellung mit 60°-Winkel zum Katheter gebracht werden. In der Prozedur greifen die

„gripper“ die Klappensegel und die Arme drücken sie dann im Clip gegen die Halteplättchen und fixieren sie.



Abbildung 8: MitraClip (mitraclipmediakit.com©Abbott2013)



Abbildung 9: MitraClip-System (mitraclipmediakit.com©Abbott2013)

3.3.2. Räumliche und personelle Voraussetzungen

Die Durchführung der MC-Implantation erfolgte ausschließlich im Herzkatheterlabor. Anwesend war ein Heart-Team, bestehend aus einem Anästhesisten mit einer Anästhesieschwester, einem Echokardiographen, welcher mittels TEE die Steuerung des MC-Eingriffs übernahm, zwei interventionellen Kardiologen, einer Schwester zur Anreicherung der Instrumente und einer Schwester als Springer.

3.3.3. Vorbereitung und Monitoring

Die Patienten erhielten durch den anwesenden Anästhesisten eine Intubationsnarkose. Die Anlage eines zentralen Venenkatheters, einer invasiven Blutdruckmessung, einer Pulsoxymetrie sowie eines Dauerkatheters zur Überwachung der Urinausscheidung gehörten zum grundlegenden Monitoring. Weiterhin wurden die Patienten zum Schutz vor einer Auskühlung bei länger dauerndem Eingriff auf eine Wärmematte gelagert.

3.3.4. MitraClip-Prozedur

Es erfolgte zunächst die Punktion der Vena femoralis, ausschließlich in der rechten Leiste des Patienten. Nach Anlage einer 24F-Schleuse wurde den Patienten zur Vermeidung von Thrombenbildung eine kleine Dosis Heparin (2500IE i.v.) verabreicht. Der nächste Schritt war die transeptale Punktion des Vorhofseptums. Sobald die Spitze der Schleuse das Vorhofseptum zeltartig aufspannt (sogenanntes „tenting“) hatte, musste diese Position im 4-Kammerblick der TEE überprüft und bestätigt werden. Empfohlen wurde eine transeptale Punktion 3,5-4,5 cm oberhalb der Mitralklappenebene im Bereich der Fossa ovalis. Weiterhin sollte eine möglichst senkrechte Ausrichtung der Nadel zum Vorhofseptum gewählt werden. Bei einem „klarem tenting“ erfolgte die transatriale Punktion. Nach erfolgreicher Punktion erhielten die Patienten zur effektiven Antikoagulation erneut Heparin intravenös (Ziel-ACT=“activated clotting time“=250-300s).

Die transatriale Punktion ist ein extrem wichtiger Schritt für den weiteren Erfolg der Prozedur.

Nach Punktion des transatrialen Septums wurde die steuerbare Schleuse über das Septum in den linken Vorhof vorgeschoben. Nach Entfernen von Draht und Dilatator konnte der eigentliche Teleskopkatheter mit enthaltenem MC in die Schleuse eingebracht werden. Bestimmte Markierungen an Schleuse und Katheter halfen hier bei der Orientierung. Der CDS wurde dann über einen Drehknopf gebogen, bis er in Richtung MK zeigte. Jetzt wurde der innere Katheter aus dem Äußeren herausgeschoben und der Clip direkt über den Ursprung der MI platziert (Abbildung 10). Als nächstes wurde der innere Katheter parallel zu einer gedachten Längsachse des linken Ventrikels ausgerichtet. Hierfür konnte der Katheter nach anterior und posterior durch Rotation der Schleuse bewegt werden, eine Ausrichtung nach medial oder lateral konnte durch stärkere oder abgeschwächte Biegung oder durch weiteres Vor- und Zurückschieben des gesamten Systems erreicht werden. Nach regelrechter Ausrichtung wurden die MC-Arme bis auf 180° geöffnet und so positioniert bis sie senkrecht zur Schließungsebene der MK standen. Unter echokardiographischer Kontrolle wurde der geöffnete Clip über die MK in den linken Ventrikel vorgeführt. Unter langsamem Zurückziehen des Clips gegen die Segel, wurden diese versucht aufzuladen (Abbildung 11). Ist dies erfolgreich gewesen, wurden die Gripper auf Vorhofseite abgesenkt und Cliparme geschlossen, so dass die Segel zwischen Armen und Grippern eingeklemmt und fixiert wurden (Abbildung 12).

Erst wenn eine zufriedenstellende Reduktion der MI ohne Bildung einer Stenose und mit morphologisch gutem Ergebnis erreicht wurde, wurde der Clip vom CDS losgelöst und dieses zurückgezogen und entfernt. Ist kein gutes Ergebnis erzielt worden, wurde der Clip erneut geöffnet und repositioniert. Eine Einbringung eines weiteren Clips war ebenfalls möglich.



Abbildung 10: vor MitraClip-Implantation - der MitraClip wird im linken Ventrikel positioniert. Die blaue Farbe stellt die Regurgitation der Mitralklappeninsuffizienz dar. (mitraclipmediakit.com©Abbott2013)

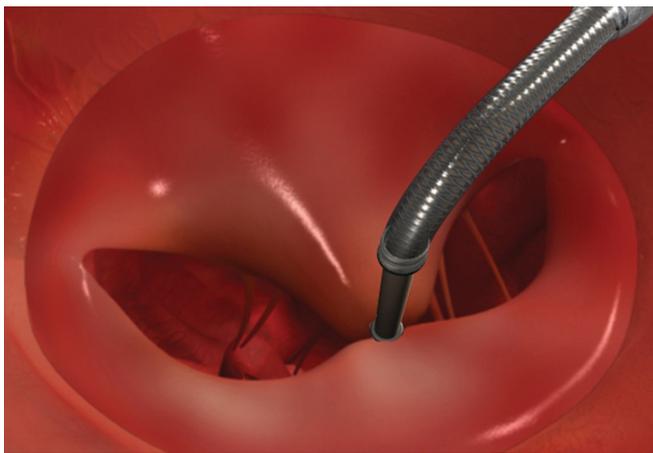


Abbildung 11: während der MirtaClip-Prozedur - die Mitralklappensegel werden zusammengeklippt. Die MI wird hierdurch reduziert. (mitraclipmediakit.com©Abbott2013)

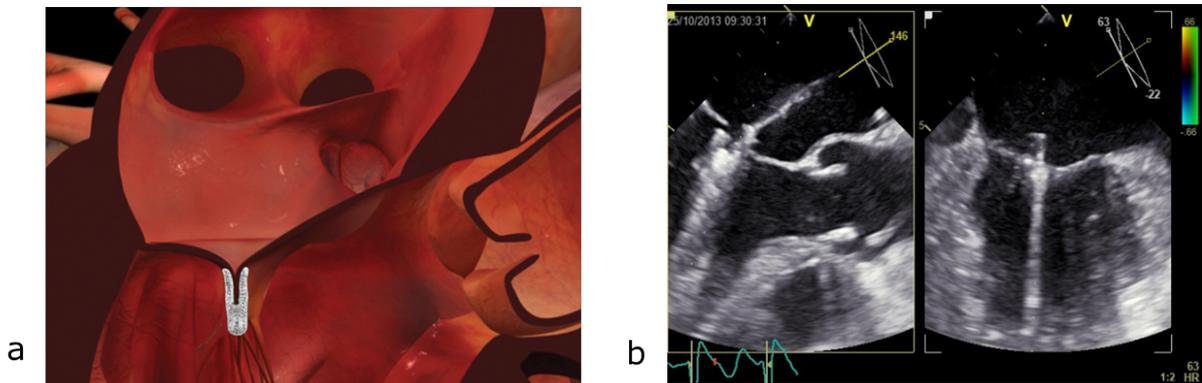


Abbildung 12: Positionierung des MitraClips

a schematische Darstellung (mitraclipmediakit.com©Abbott2013)
 b biplanare Darstellung im TEE (Kardiologie, HZ Bernau)

3.3.5. Kontrolle des prozeduralen Ergebnisses

Nach MC-Implantation erfolgte die Kontrolle und Beurteilung des prozeduralen Ergebnisses. Ziel war es die maximale Reduktion der Insuffizienz zu erreichen. Beurteilt wurden Schweregrad der MI, der Stenosegrad sowie das morphologische Ergebnis. Ersteres wurde durch folgende Methoden bewertet: Reduktion der Insuffizienz in der Echokardiographie und Reduktion der linksatrialen Druckwelle. Durch die veränderte Anatomie (double orifice) und dadurch, dass sich durch Einsetzen des MC oft multiple Insuffizienzjets gebildet hatten, gestaltete sich die Beurteilung der Reduktion der Insuffizienz manchmal schwierig.

3.3.5.1. Echokardiographische Kontrolle des prozeduralen Ergebnisses

Zur Beurteilung des Schweregrads der residualen Insuffizienz wurde die Evaluierung des Farbjets mittels Dopplerechokardiographie benutzt (Abbildung 13). Hier war jedoch zu beachten, dass die Addition von mehreren Farbjets-Flächen oft zu einer Überschätzung der MI führt. Eine weitere Methode war die direkte Messung der Fläche der Vena contracta in der 3 D-Echokardiographie.

Aufgrund der veränderten Anatomie mit Bildung eines „double orifice“ wird die Benutzung der PISA-Methode oder die Messung der Venae contractae im 2D-Echo und deren Summation nicht empfohlen.

Zur Beurteilung einer eventuell entstandenen Mitralklappenstenose wurde der transvalvuläre Gradient im cw-Doppler bestimmt oder die Mitralklappenöffnungsfläche in der 2- oder 3D-TEE planimetriert.

Bei der morphologischen Bewertung war es wichtig, die regelrechte Insertion der Segel im Clip zu beurteilen. Die entstandene Gewebebrücke zwischen den zwei Segeln, die die beiden Öffnungen des „double orifice“ trennt, konnte gut in der linksatrialen und linksventrikulären Ansicht in der 3D-Darstellung beurteilt werden. Wenn sich ein gleichschenkliges Dreieck gebildet hatte, war dies ein Zeichen für einen gleichmäßigen Zug des Clips auf die Segel.

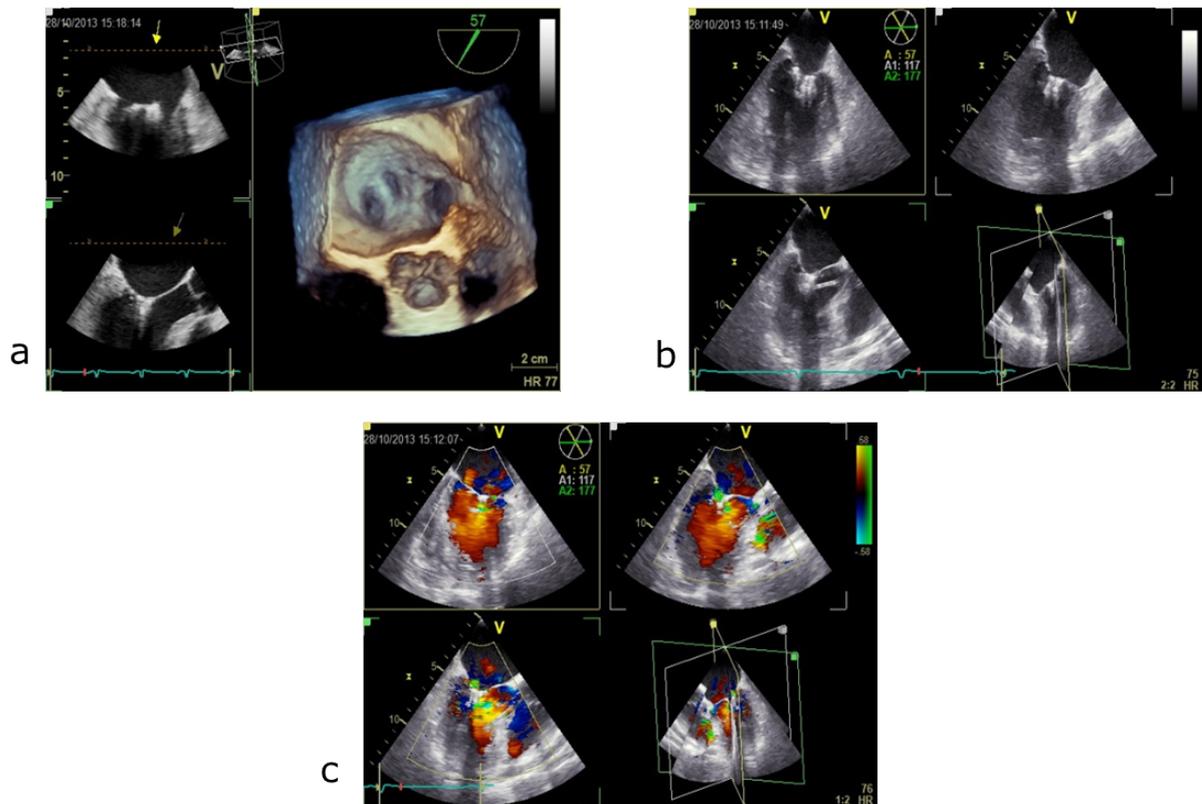


Abbildung 13: nach MC-Implantation

a 3D-TEE-Bild (Kardiologie, HZ Bernau)

b triplanares TEE-Bild (Kardiologie, HZ Bernau)

c triplanares TEE-Bild mit Farbdoppler (Kardiologie, HZ Bernau)

3.3.6. Postinterventionelle Versorgung

Nach Entfernung von Katheter und Schleuse wurde die Punktionsstelle an der Leiste des Patienten mit einer Z-Naht verschlossen und verbunden. Zur weiteren Überwachung wurden die Patienten auf die IMC (intermediate care) oder auf die ITS (Intensivstation) gebracht. Die postinterventionelle medikamentöse Therapie bestand aus ASS (Acetylsalicylsäure) 100 mg/Tag für 6 Monate und Clopidogrel 75 mg/Tag für 1 Monat. Sollte eine Indikation für eine orale Antikoagulation(OAK) mit zum Beispiel Phenprocoumon bestanden haben, wie bei Vorhofflimmern, wurde keine Tripletherapie empfohlen, sondern die additive Gabe von ASS 100 mg/Tag oder Clopidogrel 75 mg/Tag zur OAK für insgesamt einen Monat nach der Implantation. Weiterhin wurde empfohlen, dass die Patienten für 6 Monate nach der MC-Implantation eine Endokarditisprophylaxe bei entsprechenden Eingriffen erhalten.

3.4. Klinisches Follow up

Die Patienten, die erfolgreich eine MC-Implantation erhalten hatten, wurden mittels der kardiologischen Ambulanz des Herzzentrums Bernau verfolgt. Bei einigen Patienten war eine selbstständige Vorstellung in unserer Ambulanz jedoch aus verschiedenen Gründen (langer Anfahrtsweg, schwere Multimorbidität, persönliche Gründe) nicht möglich. Bei diesen Patienten erfolgte eine telefonisches follow up entweder mit dem Patienten selbst oder mit Angehörigen, dem zuständigen Hausarzt oder Internisten/Kardiologen. Somit konnten für alle Patienten die Mortalitätsdaten erhoben werden.

In der Ambulanz erfolgte nach ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung die Erhebung verschiedener Parameter:

- NYHA-Klasse
- NT-pro-BNP
- TTE mit Bestimmung der linksventrikuläre Ejektionfraktion (LV-EF) und des Schweregrades der residualen MI
- eventuell 6-Minuten-Gehtest

Das klinische Follow up wurde üblicherweise nach 6, 12, 18, 24, 36 und 48 Monaten nach MC-Implantation durchgeführt.

3.5. Seattle Heart Failure Modell

Zur Berechnung der 1- und 2-Jahres-Mortalität des SHFM bei unseren Patienten wurden verschiedene Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, LV-EF, NYHA-Klasse, systolischer Blutdruck, QRS-Breite, Hämoglobin-, Natrium-, Cholesterin-, Harnsäure- und Lymphozyten-Wert, Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit (KHK) oder dilatativer Kardiomyopathie (DCM), Vorhandensein einer medikamentösen Therapie mit Diuretika (Furosemid, Torasemid, Xipamid, HCT), Aldosteronantagonisten (Spironolacton, Epleneron), ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, Betablockern, Allopurinol oder Statinen sowie das Vorhandensein eines ICD(implantierbarer Cardioverter-Defibrillator), CRTD oder CRTP.

Alter und Geschlecht wurden aus den Aufnahmedaten der Patienten entnommen, welche bei der stationären Aufnahme erhoben wurden.

Die LV-EF wurde mittels TTE bei allen Patienten vor der MC-Prozedur bestimmt.

Das NYHA-Stadium des Patienten wurde durch den aufnehmenden Stationsarzt mittels der Anamnese erhoben. Eine entsprechende Einteilung in Stadium I bis IV wurde vorgenommen.

Der systolische Blutdruck wurde im Rahmen des Aufnahmegesprächs durch die aufnehmende Krankenschwester nach der Riva-Rocci-Methode gemessen.

Bei jedem Patienten wurde am Aufnahmetag im Herzzentrum Bernau eine 12-Kanal-EKG geschrieben. Aus diesem wurde die QRS-Breite durch den zuständigen Stationsarzt bestimmt. Hierbei wird eine QRS-Breite von unter 100 ms als nicht pathologisch betrachtet. Bei einer Breite von 100-120 ms spricht man von einem inkompletten, ab einer QRS-Breite von 120 ms von einem kompletten Blockbild.

Ebenfalls am Aufnahmetag wurde bei allen Patienten eine Blutentnahme aus einer Armvene durchgeführt. Die für das SHFM entscheidenden Parameter wurden aus diesem Laborbefund entnommen. Für alle Patienten konnte der Hämoglobin-, Natrium und Cholesterinwert bestimmt werden. Der Harnsäure- und Lymphozytenwert war nur für einige Patienten verfügbar. Um den SHFM-Score trotzdem berechnen zu können, wurde für den Lymphozytenwert der Mittelwert der Gesamtbevölkerung und für den Harnsäurewert der obere Wert des Normalbereiches benutzt.

Ebenfalls aus der Anamnese und den vorhandenen Krankenakten wurde das Vorhandensein einer KHK und/oder einer DCM entnommen. Als KHK wurde eine mindestens 50%ige Stenose eines Herzkranzgefäßes bezeichnet.

Im Aufnahmegespräch des zuständigen Stationsarztes wurde die vorbestehende Medikation erhoben und in der Krankenakte vermerkt. Die für das SHFM wichtigen Medikamente waren Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Betablocker, Allopurinol und Statine. Für die Diuretika wurde nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die bestehende tägliche Dosis erhoben und in ein Furosemid-Äquivalent umgerechnet (80 mg Furosemid = 40 mg Torasemid = 25 mg Hydrochlorthiazid = 20 mg Xipamid).

Weiterhin wurde aus den Krankenakten, vorangegangenen Epikrisen und aus der Anamnese ermittelt, ob die Patienten ein Device besaßen. Hier wurde zwischen einem ICD, CRTD und CRTP unterschieden.

Aus den ermittelten Parametern wurde für alle Patienten vor der MC-Implantation der SHFM-Score berechnet und hieraus der Mittelwert von allen Patienten erhoben sowie mit der beobachteten Mortalität des Patientenkollektivs verglichen. Eine Subgruppenanalyse wurde für verschiedene NT-pro-BNP-Werte, für funktionelle und degenerative MI, für verschiedene linksventrikuläre enddiastolische Diameter und – Volumina sowie für höher und niedriger vorausgesagte Risiken im Vergleich zum mittleren SHFM-Score durchgeführt.

3.6. MAGGIC-Modell

Für die Berechnung des MAGGIC-Scores sind 13 Parameter wichtig (Tabelle 2). Einige Variablen wurden zum Teil schon für den SHFM-Score ermittelt. So waren Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, Vorhandensein von Betablockern, ACE-Hemmern oder AT1-Blockern in der Medikation sowie systolischer Blutdruck und LV-EF bereits bekannt.

Folgende Parameter wurden weiterhin erhoben: Vorhandensein von Diabetes oder COPD, Raucher, BMI, Kreatinin und ob die Diagnose der Herzinsuffizienz in den letzten 18 Monaten gestellt wurde. Dabei wurden erneut die Krankenakten und vorangegangenen Epikrisen, die Anamneseerhebung am Aufnahmetag sowie die Bestimmung von Laborparametern zur Ermittlung der noch fehlenden Variablen benutzt.

Risikofaktor	Risikopunkte zum Addieren								Risiko-Score
Ejektions-fraktion (%)	<20 +7	20-24 +6	25-29 +5	30-34 +3	35-39 +2	40+	0		
Alter (Jahren)	<55	56-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+		
EF < 30	0	+1	+2	+4	+6	+8	+10		
EF 30-39	0	+2	+4	+6	+8	+10	+13		
EF 40+	0	+3	+5	+7	+9	+12	+15		
Systolischer Blutdruck (mmHg)	<110	110- 119	120- 129	130- 139	140- 149	150+			
EF < 30	+5	+4	+3	+2	+1	0			
EF 30-39	+3	+2	+1	+1	0	0			
EF 40+	+2	+1	+1	0	0	0			
BMI (kg/m²)	<15 +6	15-19 +5	20-24 +3	25-29 +2	30+	0			
Kreatinin (µmol/l)	<90 0	90-109 +1	110- 129 +2	130- 149 +3	150- 169 +4	170- 209 +5	210- 249 +6	250+ +8	
NYHA-Stadium	1 0	2 +2	3 +6	4 +8					
Männlich						+1			
Raucher						+1			
Diabetes						+3			
COPD						+2			
Diagnose der Herzinsuffizienz in den letzten 18 Monaten						+2			
Keine Betablocker-Therapie						+3			
Keine ACE-Hemmer/AT1-Blocker-Therapie						+1			
Risiko-Score=									

Tabelle 2: Tabelle zur Berechnung des Risiko-Scores für den einzelnen Patienten (Pocock et al., 2013)

3.7. Statistische Analyse

Zunächst wurden alle Daten in einer Tabelle (Windows Excel 2010) zusammengetragen. Für die statistische Datenanalyse wurde die Software „R“, Version 2.15.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

Als Studienendpunkt wurde die allgemeine Gesamtsterblichkeit festgelegt. Die Ereignisse wurden durch die Kaplan-Meier-Analyse beschrieben. Die Daten der Kaplan-Meier-Analyse wurden mit denen des vorhergesagten Überlebens des SHFM verglichen. Dazu wurden die SHFM-Scores aller Patienten gemittelt. Der Median des gemittelten Kollektivs und der Interquartilsabstand wurden für die weiteren Analysen verwendet.

Für jeden Patienten wurden mit Hilfe des SHFM-Scores Überlebensraten für 1 und 2 Jahre prädiziert. Diese prädizierten Überlebensraten wurden ebenfalls für alle Patienten gemittelt und der Median mit IQR bestimmt.

Die Überlebensraten nach einem und zwei Jahren wurden mittels 4-Felder-Statistik zwischen real beobachteter und prädizierter Mortalität miteinander verglichen und mittels χ^2 -Test geprüft.

In Subgruppen-Analysen wurden Unterschiede zwischen beobachteten Überlebenskurven mittels Log-Rank-Test geprüft.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) bei normaler Verteilung oder als Mittelwert plus Interquartilsabstand(IQR) dargestellt.

Kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen oder als Prozente angegeben.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung überprüft. Die Subgruppenanalyse wurde mit dem Wilcoxon-, χ^2 (Chi-Quadrat-Test)- oder dem Exakte Fisher-Test durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika/Demographie

In unsere retrospektive Studie wurden insgesamt 194 Patienten eingeschlossen. Hiervon waren 64% Männer (n=124). Das mittlere Alter lag bei 74 ± 9 Jahren, 26% der Patienten waren älter als 80 Jahre. Der mittlere EuroScore wurde mit $22\pm 17\%$ berechnet. Die mittlere LV-EF betrug $40\pm 17\%$, wobei 75 Patienten (39%) eine niedrigere EF als 35% hatten. Bei 141 Patienten (73%) wurde eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert. Bei den restlichen Patienten lagen degenerative Klappenveränderungen, vor allem ein MK-Prolaps vor. 59% der Patienten wurden dem NYHA-Stadium III, 41% dem NYHA-Stadium IV zugeordnet. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 115 ± 16 mmHg, das mittlere Gewicht bei 77 ± 15 kg und der mittlere NT-pro-BNP-Wert bei $3452(1941-7711)$ pg/ml. Von den 194 eingeschlossenen Patienten besaßen bereits 72 ein implantiertes elektrisches Device (ICD, CRTD, CRTP, LVAD), wobei der CRTD mit 20% und der ICD mit 14% den größten Anteil ausmachten. Einen Überblick über die demographischen Basisdaten und über die Einteilung der Kohorte in Patienten mit einem NT-pro-BNP kleiner oder größer als 10000 pg/ml zeigt die Tabelle 3 unten. In einer früheren Publikation aus der Bernauer Arbeitsgruppe konnte gezeigt, dass ein Schwellenwert von NT-pro-BNP > 10000 pg/ml eine Bedeutung für das Langzeitoutcome von MC-Patienten hat. In Anlehnung daran, wurde auch in dieser Untersuchung ein Cutoff-Wert von 10000 pg/ml gewählt. Diese zeigt, dass Patienten mit einem NT-pro-BNP über 10000 pg/ml gegenüber der Gruppe mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/l eine deutlich schlechtere LV-Funktion ($27\pm 13\%$ vs. $44\pm 16\%$), einen höheren EuroScore ($28\pm 18\%$ vs. $21\pm 16\%$), eine schlechtere NYHA-Klasse (NYHA IV 60% vs. 36%), einen niedrigeren Hämoglobin-Wert (10,1 g/dl vs. 10,9 g/dl) und eine höhere Dosis an Diuretika (Furosemid-Äquivalent-Dosis 60 mg/d vs. 40 mg/d) haben. Außerdem haben 90% dieser Patienten eine funktionelle MI. Der mittlere SHFM-Score wurde für alle Patienten mit 1,36, der mittlere MAGGIC-Score mit 27 berechnet. Hierbei hatten die Patienten mit einem NT-pro-BNP über 10000 pg/ml in beiden Scores einen höheren Punktwert als die Gruppe mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/ml (SHFM: 1,90 vs. 1,27; MAGGIC 30 vs. 27).

Parameter	alle Patienten	NTproBNP≤10000 pg/ml	NTproBNP>10000 pg/ml	P
n(%)	194 (100%)	153 (79%)	41 (21%)	
♂/♀ n(%) / n(%)	124(64%) / 70(36%)	99(64%) / 54(36%)	25(60%) / 16(40%)	0.800
Alter (Jahre) Anteil Alter >80 years	74 ± 9 51 (26%)	74 ± 9 42(27%)	73 ± 11 9(21%)	0.462
LVEF (%) Anteil LVEF ≤35%	40 ± 17 75(39%)	44 ± 16 46 (30%)	27 ± 13 29 (71%)	<0.001
Syst. RR (mmHg) Körpergewicht (kg)	115 ± 16 77 ± 15	117 ± 14 79 ± 15	108 ± 22 70 ± 14	0.011 0.002
NYHA Klasse 3 n(%) Klasse 4 n(%)	114 (59%) 80 (41%)	98(64%) 55(36%)	16(50%) 25(60%)	0.007
MI Grad 3+ n(%) MI Grad 4+ n(%) Degenerative MI n(%) Funktionelle MI n(%)	74(38%) 120(62%) 53 (27%) 141 (73%)	62(40%) 91(60%) 49(32%) 104(68%)	12(29%) 29(71%) 4(10%) 37(90%)	0.256 0.008
LVEDD (mm) LVEDV (ml)	60±10 158±79	59±10 151±76	63±10 182±84	0.038 0.047
Impl. Devices: CRTD n(%) CRTP n(%) ICD n(%) LVAD n(%)	39 (20%) 2(1%) 28 (14%) 3 (2%)	29(19%) 1(1%) 20(13%) 1(1%)	10(24%) 1(2%) 8(19%) 2(4%)	0.581 0.428
KHK n(%) Diabetes mellitus n(%) Log. euroSCORE (%)	123(63%) 66(34%) 22 ± 17	95(62%) 54(35%) 21 ± 16	28(68%) 12(29%) 28 ± 18	0.520 0.591 0.037
Serumnatrium (mmol/l) Cholesterin (mg/dl) Hämoglobin (g/dl) NTproBNP (pg/ml) Serumkreatinin (µmol/l)	136 ± 4 165 ± 51 10.8(9.5-12.2) 3452(1941-7711) 130 ± 62	137 ± 4 167 ± 52 10.9(9.7-12.6) 2756(1788-4588) 127 ± 65	135 ± 5 156 ± 42 10.1(9.2-11.1) 15520(11850-29240) 141 ± 45	0.191 0.250 0.038 <0.001 0.128
Medikation: Diuret. Furosemid äquivalente Dosis (mg/day) ACE-Hemmer n(%) AT-1-Blocker n(%) Aldosteronantagonist n(%) Betablocker n(%) Allopurinol n(%) Statin n(%)	50(30-80) 127(65%) 79(41%) 59(38%) 168(87%) 48(25%) 125(64%)	40(30-70) 101(66%) 56(37%) 41(33%) 131(86%) 34(22%) 99(65%)	60(40-120) 26(63%) 23(57%) 18(58%) 37(90%) 14(34%) 26(63%)	<0.001 0.900 0.218 0.038 0.608 0.171 1.000
SHFM-score Maggic-score	1.36(0.85-1.90) 27(24-30)	1.27(0.8-1.76) 27(24-30)	1.90(1.09-2.52) 30(28-34)	<0.001 <0.001

Tabelle 3: Überblick über demographischen Basisdaten der Patienten und die Unterteilung in verschiedene NT-pro-BNP-Level (>/< 10000 pg/l)

4.2. Der Vergleich der beobachteten mit der prädizierten Mortalität durch das SHF- und MAGGIC-Modell

Von den 194 eingeschlossenen Patienten wurde bei 188 (97%) eine erfolgreiche MC-Implantation durchgeführt. Als erfolgreich wurde eine Implantation bezeichnet, wenn die MI \leq Grad II bei Entlassung war und sich die NYHA-Klasse um mindestens ein Stadium verbessert hatte. Die mittlere follow up-Zeit betrug 376 Tage.

Die Gesamtmortalität lag im beobachteten Zeitraum bei 28% (57 Patienten). In den ersten 30 Tagen nach MC-Implantation starben insgesamt 14 Patienten (7%), 9 dieser 14 Patienten verstarben an einer terminalen Herzinsuffizienz, deren NT-pro-BNP lag bei über 10000 pg/ml. Bei den anderen 5 Patienten wurde als Todesursache ein Multiorganversagen aufgrund schwerer Komorbiditäten beschrieben. In den ersten 6 Monaten starben weitere 12 Patienten (6%), im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der MC-Prozedur 14 (7%), zwischen dem 12. und 24. Monat 9 (4%) und nach 2 Jahren 8 Patienten (4%). Einen Überblick über das Outcome nach MC-Implantation gibt Tabelle 4.

Die beobachtete Mortalität der gesamten Kohorte lag nach einem Jahr bei 24%, nach 2 Jahren bei 32%. Die prädizierte Mortalität des SHFM lag bei 18% nach einem Jahr und bei 33% nach 2 Jahren, die des MAGGIC-Modells bei 20% nach einem Jahr. Trotz der etwas höher beobachteten Mortalität gegenüber der Prädizierten nach einem Jahr, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach zwei Jahren nähern sich die beobachtete und prädizierte Sterblichkeit wieder an. Eine graphische Darstellung des beobachteten gegenüber dem prädizierten Überleben durch das SHFM zeigt die Abbildung 14 unten.

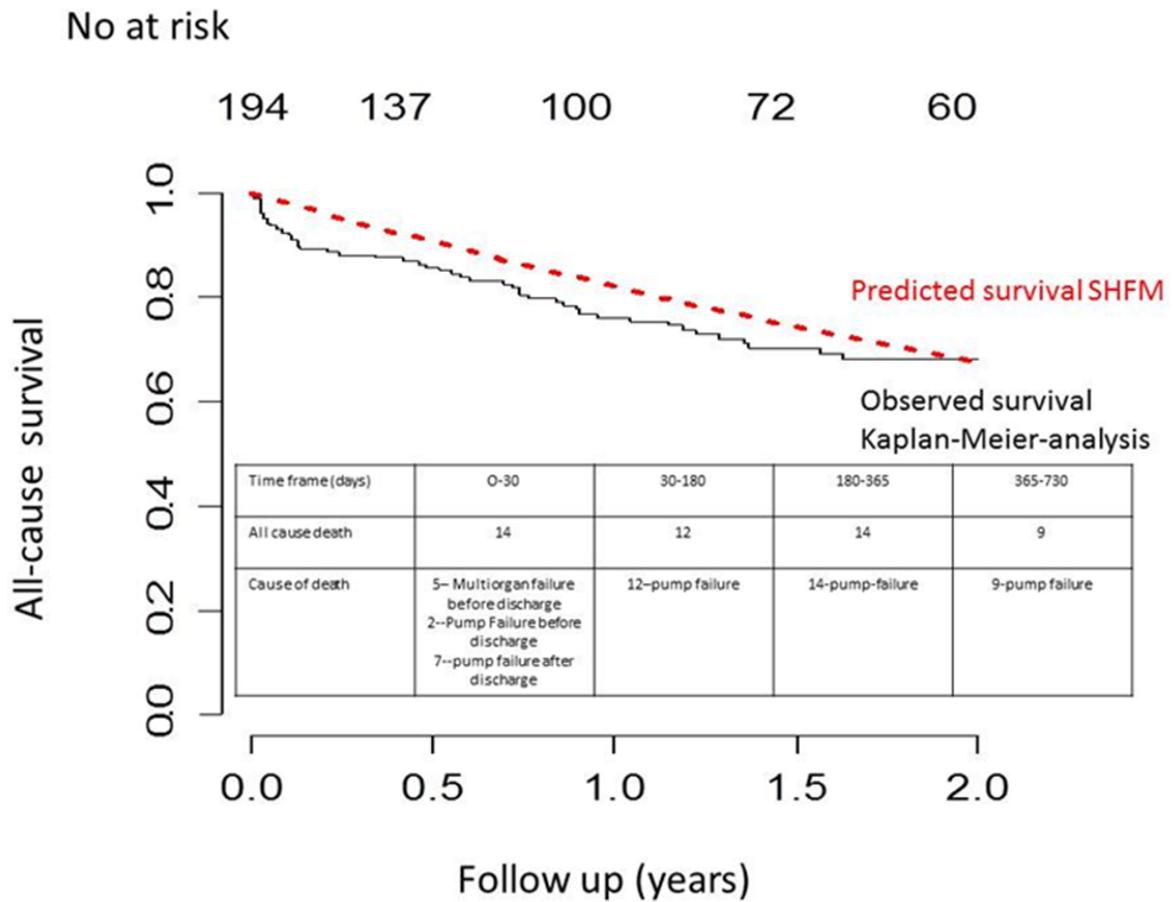


Abbildung 14: graphische Darstellung der Gesamtmortalität der MitraClip-Gruppe (schwarz) aufgetragen gegenüber der prädierten Mortalität durch das SHFM(rot).

Eingeschlossene Patienten n	194 (100%)	
Erfolgreiche MC-Implantation n(%)	188 (97%)	
Mittlere follow up-Zeit (Tagen)	376 (128-834)	
Gesamtmortalität n(%)	57 (28%)	
Mortalität nach 30 Tagen n(%)	14 (7%)	Todesursache 9 von 14 Patienten: terminale Herzinsuffizienz 5 von 14 Patienten: Multiorganversagen aufgrund Komorbiditäten
30-180 Tage n(%)	12 (6%)	Todesursache: terminale Herzinsuffizienz
180-365 Tage n(%)	14 (7%)	Todesursache: terminale Herzinsuffizienz
365-730 Tage n(%)	9 (4%)	Todesursache: terminale Herzinsuffizienz
>730 Tage n(%)	8 (4%)	Todesursache: terminale Herzinsuffizienz

Tabelle 4: Überblick über das Outcome nach MitraClip-Implantation

4.3. Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, um verschiedene Parameter zu identifizieren, die das Überleben der Patienten beeinflussen könnten. Hier ging es vor allem um Parameter der neurohumoralen Aktivierung und verschiedene linksventrikuläre Parameter, da diese bisher wenig Beachtung im SHFM gefunden haben (Tabelle 5). Es zeigte sich, dass die Parameter der neurohumoralen Aktivierung (NT-pro-BNP) das Überleben von unseren Patienten eher beeinflussten als die linksventrikulären Parameter. Auch ob es sich um eine degenerative oder funktionelle MI handelt, scheint keinen großen Einfluss auf das Outcome zu haben.

	n	Beobachtete Kaplan-Meier Gesamtmortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
Alle Patienten d. kompletten Kohorte						
nach 1 Jahr (%)	194	24(17-30)	18(11-29)	0.185	20.9(14.7-24.8)	0.542
nach 2 Jahren (%)	194	32(24-39)	33(21-49)	0.919		
Subgruppenanalyse:						
NTproBNP<10000pg/ml						
nach 1 Jahr (%)	153	17(10-24)	16(11-24)	0.935	19.1(14.7-24.8)	0.742
nach 2 Jahren (%)	153	24(16-32)	29(20-43)	0.389		
NTproBNP>10000pg/ml						
nach 1 Jahr (%)	41	49(28-64)	24(17-45)	0.034	24.8(20.9-36.9)	0.041
nach 2 Jahren (%)	41	67(43-81)	42(31-70)	0.035		
Prädiz. niedriges Risiko (< SHFM median)						
nach 1 Jahr (%)	98	12(6-20)	12(9-17)	1.000	16(12.2-20.9)	0.548
nach 2 Jahren (%)	98	17(7-26)	23(17-30)	0.384		
Prädiz. hohes Risiko (> SHFM median)						
nach 1 Jahr (%)	98	33(22-43)	27(22-40)	0.447	22.7(19.1-29.2)	0.147
nach 2 Jahren (%)	98	47(34-47)	47(39-65)	1.000		

	n	Beobachtete Kaplan-Meier Gesamtmortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	n	median (IQR)	n
Funktionelle MI						
Komplette Kohorte: nach 1 Jahr (%)	141	24(16-31)	17(10-27)	0.191	20.9(14.7-24.8)	0.630
nach 2 Jahren (%)	141	35(24-43)	31(20-46)	0.557		
NTproBNP<10000pg/ml: nach 1 Jahr (%)	104	17(9-25)	15(9-24)	0.838	19.1(14.7-24.8)	0.828
nach 2 Jahren (%)	104	25(15-35)	27(18-40)	0.864		
Degenerative MI						
Komplette Kohorte: nach 1 Jahr (%)	53	26(12-37)	21(14-29)	0.705	20.9(16.0-24.8)	0.696
nach 2 Jahren (%)	53	33(16-46)	34(25-49)	1.000		
NTproBNP<10000pg/ml: nach 1 Jahr (%)	49	21(8-32)	19(13-29)	1.000	19.1(14.7-24.8)	1.000
nach 2 Jahren (%)	49	26(9-40)	37(28-51)	0.340		
LVEDD≤70mm						
nach 1 Jahr (%)	154	24(16-31)	18(12-26)	0.340	20.9(14.7-24.8)	0.757
nach 2 Jahren (%)	154	32(23-41)	32(22-45)	0.662		
LVEDD>70mm						
nach 1 Jahr (%)	28	31(10-47)	17(9-28)	0.361	20.9(13.4-24.8)	0.577
nach 2 Jahren (%)	28	47(13-55)	31(19-49)	0.340		
LVEDV≤260ml						
nach 1 Jahr (%)	163	24(17-31)	17(12-28)	0.153	19.1(14.7-24.8)	0.347
nach 2 Jahren (%)	163	33(24-41)	32(22-48)	0.941		
LVEDV>260ml						
nach 1 Jahr (%)	19	40(11-59)	17(9-26)	0.226	20.9(17.5-36.9)	0.354
nach 2 Jahren (%)	19	47(16-67)	32(17-46)	0.539		

Tabelle 5: Überblick über Gesamtmortalität und Vergleich beobachteter und prädizierter Mortalität durch das SHFM bzw. MAGGIC

4.3.1. NT-pro-BNP-Level

Als erstes wurde die Kohorte in eine Gruppe mit einem NT-pro-BNP-Level über 10000 pg/ml und eine Gruppe unter 10000 pg/ml eingeteilt. 153 Patienten befanden sich in der Gruppe mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/ml und 41 in der Gruppe mit einem NT-pro-BNP über 10000 pg/ml.

4.3.1.1. Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem SHFM

Die beobachtete Mortalität für Patienten mit einem NT-pro-BNP-Level unter 10000 pg/ml lag nach einem Jahr bei 17%, nach 2 Jahren bei 24%. Die vorhergesagte Sterblichkeit durch das SHFM lag bei diesen Patienten bei 16% (1 Jahr) bzw. 29% (2 Jahre). Somit sind die Ergebnisse der beobachteten und prädizierten Mortalität bei Patienten mit einem niedrigeren NT-pro-BNP-Level ähnlich und zeigen keinen signifikanten Unterschied. Anders ist es bei den Patienten mit einem NT-pro-BNP-Level über 10000 pg/ml. Hier betrug die tatsächliche Mortalität 49% bzw. 67% (1-Jahr/2-Jahre), die prädizierte Mortalität durch das SHFM jedoch nur 24% bzw. 42% (1-Jahr/2-Jahre). Es zeigt sich eine deutlich höhere Sterblichkeit für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz als die Vorausgesagte durch das SHFM.

4.3.1.2. Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem MAGGIC-Modell

Bei dem Vergleich mit dem MAGGIC-Modell sehen die Ergebnisse nach einem Jahr ähnlich aus. Die prädizierte Mortalität lag nach einem Jahr in der Gruppe mit einem NT-pro-BNP < 10000 pg/ml bei 19,1%, in der Gruppe mit einem NT-pro-BNP > 10000 pg/ml bei 24,8%. Auch hier ist die Mortalität bei Patienten mit einem niedrigeren NT-pro-BNP-Level vergleichbar mit der Prädizierten durch das MAGGIC-Modell (17% vs. 19,1%). Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz liegt die tatsächliche Sterblichkeit jedoch ebenfalls deutlich höher als die Vorausgesagte (49% vs. 24,8%).

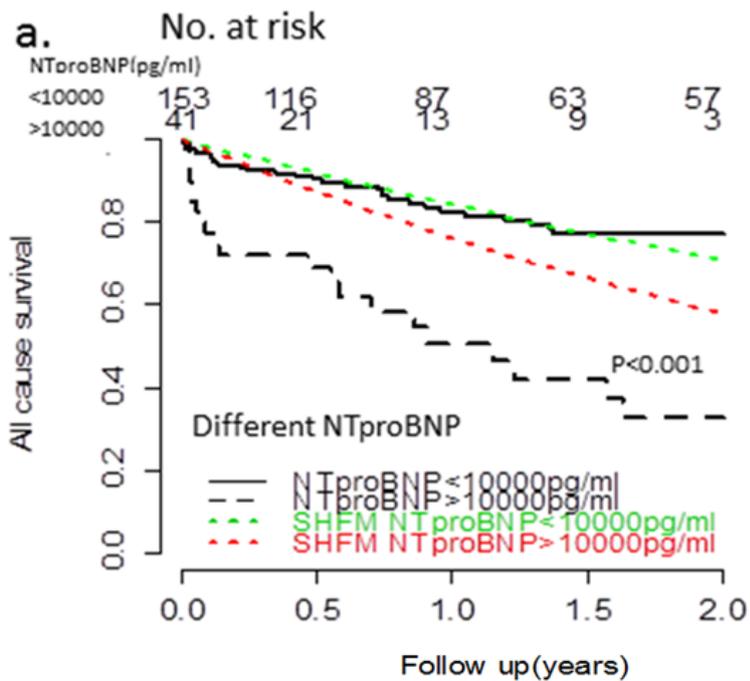


Abbildung 15: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse: NT-pro-BNP >/< 10000 pg/l

	n	Beobachtete Kaplan-Meier Gesamt- mortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
NTproBNP < 10000 pg/ml						
nach 1 Jahr (%)	153	17(10-24)	16(11-24)	0.935	19.1(14.7-24.8)	0.742
nach 2 Jahren (%)	153	24(16-32)	29(20-43)	0.389		
NTproBNP > 10000 pg/ml						
nach 1 Jahr (%)	41	49(28-64)	24(17-45)	0.034	24.8(20.9-36.9)	0.041
nach 2 Jahren (%)	41	67(43-81)	42(31-70)	0.035		

Tabelle 6: Subgruppenanalyse für NTproBNP >/< 10000 pg/ml

4.3.2. Hoch und niedrig prädiziertes Mortalitätsrisiko

Für eine weitere Subgruppenanalyse wurde der Mittelwert der prädizierten SHFM-Mortalität von allen Patienten berechnet. Die Patienten wurden dann in eine Gruppe mit einer höher oder niedriger prädizierten Mortalität als der SHFM-Mittelwert eingeteilt. Jeweils 98 Patienten befanden sich in einer Gruppe.

4.3.2.1. Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem SHFM

In der Gruppe mit dem niedriger prädizierten Risiko befand sich die tatsächliche Mortalität nach einem Jahr bei 12%, die Vorhergesagte durch das SHFM ebenfalls bei 12%, nach zwei Jahren bei 17% bzw. 23% (tatsächliche gegen prädizierte Mortalität). Bei den Patienten, die dem höheren Risiko zugeordnet wurden, lag die wirkliche Sterblichkeit bei 33%, die Prädizierte bei 27% nach einem Jahr und bei 47% in beiden Bereichen nach 2 Jahren. Eine Signifikanz konnte in keiner der beiden Gruppen festgestellt werden. Jedoch zeigte sich auch hier, dass das Outcome von Patienten mit einem niedrig prädizierten Risiko deutlich besser ist als dies der Patienten mit einem hohen vorhergesagten Risiko durch das SHFM (Abbildung 16).

4.3.2.2. Vergleich der beobachteten Mortalität mit dem MAGGIC-Modell

Die vorhergesagte Sterblichkeit durch das MAGGIC-Modell lag nach einem Jahr in der Gruppe mit der niedriger prädizierten Mortalität bei 16%, in der Gruppe mit der höher prädizierten Mortalität bei 22,7%. Auch in diesem Modell gab es keinen signifikanten Unterschied zu der tatsächlichen Sterblichkeit der Patienten.

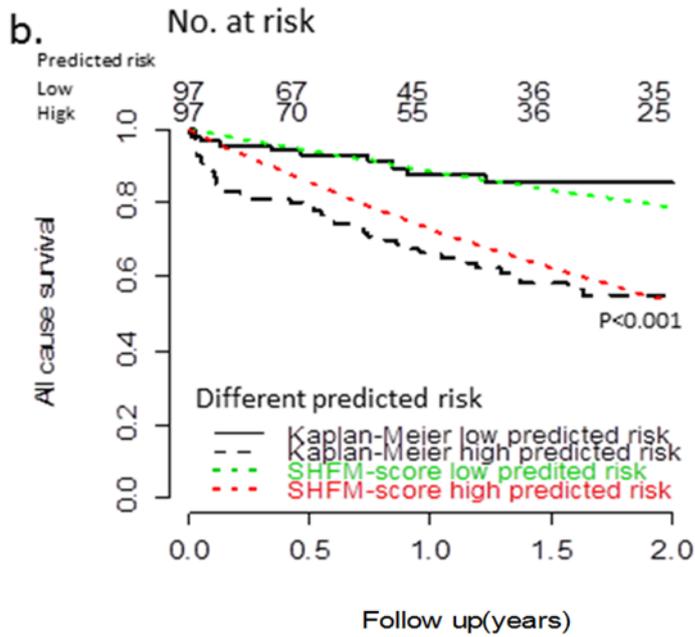


Abbildung 16: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse: hoch und niedrig vorhergesagtes Risiko

	n	Beobachtet Kaplan- Meier Gesamt- mortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
Prädiz. niedriges Risiko (< SHFM median)						
nach 1 Jahr (%)	98	12(6-20)	12(9-17)	1.000	16(12.2-20.9)	0.548
nach 2 Jahren (%)	98	17(7-26)	23(17-30)	0.384		
Prädiz. hohes Risiko (> SHFM median)						
nach 1 Jahr (%)	98	33(22-43)	27(22-40)	0.447	22.7(19.1-29.2)	0.147
nach 2 Jahren (%)	98	47(34-47)	47(39-65)	1.000		

Tabelle 7: Subgruppenanalyse für hoch und niedrig prädiziertes Risiko durch das SHFM

4.3.3. Funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Zusätzliche Analysen wurden für die Gruppen der funktionellen und degenerativen MI durchgeführt, wobei 141 Patienten eine funktionelle und 53 Patienten eine degenerative Mitralklappeninsuffizienz hatten. Eine zusätzliche Auswertung wurde für Patienten mit einem NT-pro-BNP-Level unter 10000pg/ml in diesen beiden Gruppen durchgeführt. Hier wurden der Gruppe der funktionellen MI 104 Patienten, der Gruppe der degenerativen MI 49 Patienten zugeordnet.

4.3.3.1. Vergleich mit dem SHFM

Bei Patienten mit funktioneller MI lag die tatsächliche Sterblichkeit nach einem Jahr bei 24%, nach 2 Jahren bei 35%. Die vorhergesagte Mortalität durch das SHFM lag bei 17% nach einem Jahr, bei 31% nach 2 Jahren. Nimmt man in dieser Gruppe nur die Patienten mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/ml ist die beobachtete Mortalität niedriger. Sie liegt nach einem Jahr bei 17%, nach 2 Jahren bei 25%, die Vorhergesagte durch das SHFM bei 15% bzw. 27% (nach 1 bzw. 2 Jahren).

In der Gruppe der degenerativen MI lag die beobachtete Mortalität bei ähnlichen Werten wie in der Gruppe der funktionellen MI. Nach einem Jahr waren 26% der Patienten verstorben, nach 2 Jahren 33%. Die prädizierte Sterblichkeit durch das SHFM zeigte sich bei 21% nach einem und bei 34% nach 2 Jahren. Bei den Patienten mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/ml befand sich die tatsächliche Sterblichkeit bei 21 bzw. 26% (1 bzw. 2 Jahren), die Prädizierte durch das SHFM bei 19 bzw. 37%.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die beobachtete Mortalität in den Gruppen der funktionellen bzw. degenerativen MI zwar meist etwas schlechter ausfiel als die prädizierte Mortalität, aber auch hier kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. Auch ein signifikanter Unterschied zwischen funktioneller und degenerativer MI zeigte sich nicht (Abbildung 17). Betrachtet man nur die Patienten mit einem NT-pro-BNP unter 10000 pg/ml, so sind die beobachtete und die prädizierte Sterblichkeit in beiden Gruppen (funktionelle und degenerative MI) nach einem und auch nach zwei Jahren ebenfalls annähernd gleich (Abbildung 18).

4.3.3.2. Vergleich mit dem MAGGIC-Modell

Berechnet man die Mortalität der Patienten mit dem MAGGIC-Modell so liegt diese in der Gruppe der funktionellen MI nach einem Jahr bei 20,9 %, vergleichbar mit dem Wert der tatsächlichen Sterblichkeit (24%). Auch wenn man nur die Patienten mit einem NT-pro-BNP von unter 10000pg/ml betrachtet, zeigen sich keine großen Unterschiede (19,1% im MAGGIC-Modell vs. 17% beobachtete Mortalität). Gleiche Werte ergeben sich auch in der Gruppe der degenerativen MI (20,9% Mortalität in der gesamten Kohorte und 19,1% bei Patienten mit einem NT-pro-BNP unter 10000pg/ml).

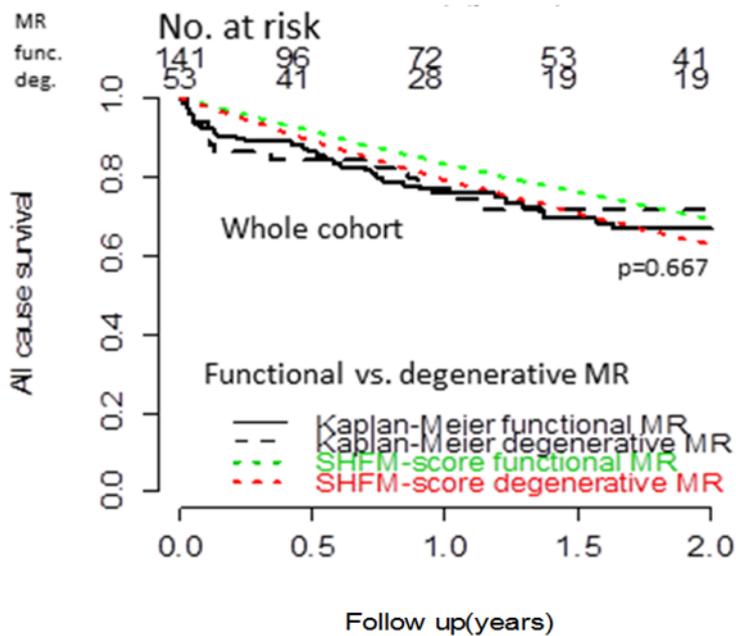


Abbildung 17: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz

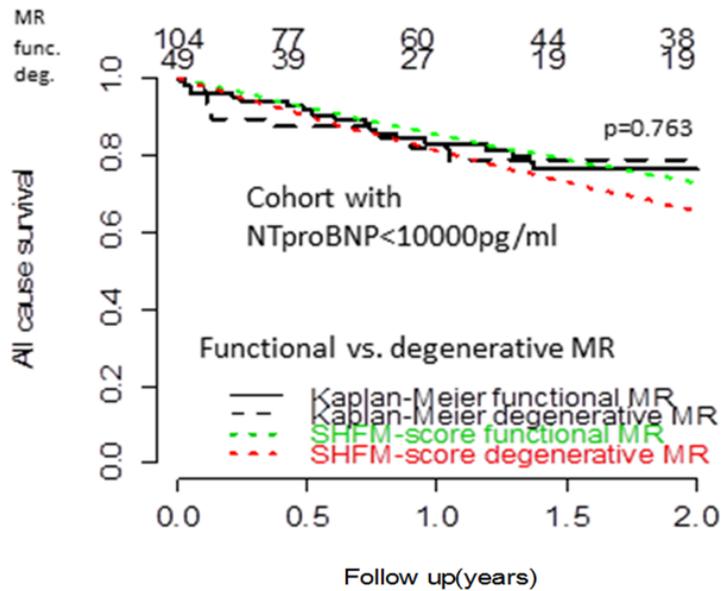


Abbildung 18: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz mit NT-pro-BNP < 10000 pg/ml

	n	Beob. Kaplan Meier Gesamt-mortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
Funktionelle MI						
Komplette Kohorte:						
nach 1 Jahr (%)	141	24(16-31)	17(10-27)	0.191	20.9(14.7-24.8)	0.630
nach 2 Jahren (%)	141	35(24-43)	31(20-46)	0.557		
NTproBNP<10000pg/ml:						
nach 1 Jahr (%)	104	17(9-25)	15(9-24)	0.838	19.1(14.7-24.8)	0.828
nach 2 Jahren (%)	104	25(15-35)	27(18-40)	0.864		
Degenerative MI						
Komplette Kohorte:						
nach 1 Jahr (%)	53	26(12-37)	21(14-29)	0.705	20.9(16.0-24.8)	0.696
nach 2 Jahren (%)	53	33(16-46)	34(25-49)	1.000		
NTproBNP<10000pg/ml:						
nach 1 Jahr (%)	49	21(8-32)	19(13-29)	1.000	19.1(14.7-24.8)	1.000
nach 2 Jahren (%)	49	26(9-40)	37(28-51)	0.340		

Tabelle 8: Subgruppenanalyse für die funktionelle und degenerative MI

4.3.4. Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Für die Beurteilung von linksventrikulären Parametern wurde der linksventrikuläre enddiastolische Diameter herangezogen und die Patienten in eine Gruppe mit einem LVEDD größer oder in eine mit einem LVEDD kleiner als 70 mm eingeteilt. 154 Patienten hatten einen LVEDD unter 70mm, 28 einen LVEDD über 70mm.

4.3.4.1. Vergleich mit dem SHFM

In der Gruppe der Patienten mit einem LVEDD unter 70 mm zeigte sich eine annähernde Gleichheit zwischen der beobachteten und der prädizierten Sterblichkeit durch das SHFM. Tatsächlich verstorben waren nach einem Jahr 24% der Patienten, vorhergesagt waren 18% durch das SHFM. Nach 2 Jahren waren die Ergebnisse sogar gleich (32% vs. 32%).

Bei den Patienten mit einem LVEDD über 70mm und damit deutlich dilatiertem Herz zeigte sich eine deutlich schlechtere beobachtete als prädizierte Mortalität durch das SHFM (1-Jahres-Mortalität 31% vs. 17%, 2-Jahres-Mortalität 47% vs. 31%). Nichtsdestotrotz wurde eine Signifikanz knapp verfehlt (Abbildung 19).

Ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem kleineren Ventrikel zeigte sich ebenfalls nicht.

4.3.4.2. Vergleich mit dem MAGGIC-Modell

Die Berechnungen im MAGGIC-Modell ergaben für beide Gruppen gleiche Ergebnisse. Die vorhergesagte Sterblichkeit lag für diese Patienten bei 20,9%, ungeachtet ob der LVEDD über oder unter 70mm lag. Im Vergleich zur tatsächlichen Sterblichkeit waren die Ergebnisse in der Gruppe mit einem LVEDD unter 70mm erneut annähernd gleich (24% vs. 20,9%). Bei Patienten mit einem deutlich dilatierten Herz (LVEDD >70mm) lag die tatsächliche Mortalität höher als die Prädizierte durch das MAGGIC-Modell (31% vs. 20,9%).

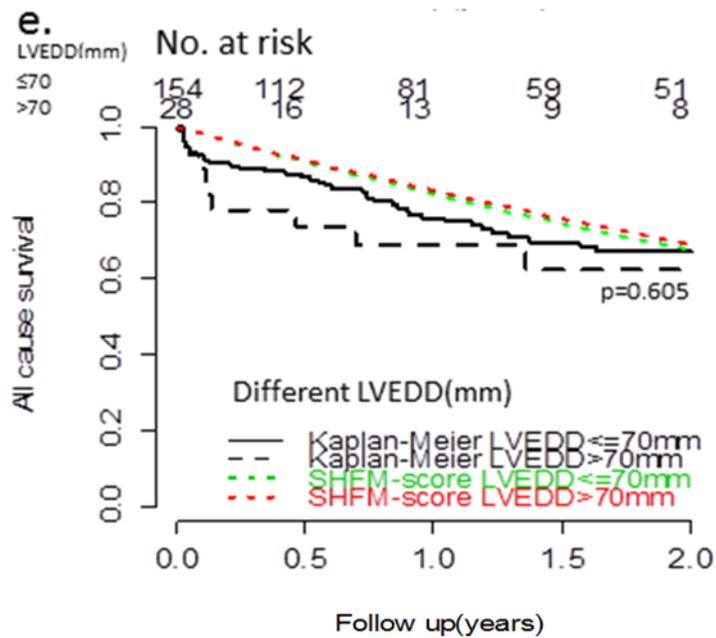


Abbildung 19: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - LVEDD >/< 70 mm

	n	Beobachtete Kaplan-Meier Gesamt-mortalität	Prädizierte Gesamt mortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
LVEDD ≤ 70mm						
nach 1 Jahr (%)	154	24(16-31)	18(12-26)	0.340	20.9(14.7-24.8)	0.757
nach 2 Jahren (%)	154	32(23-41)	32(22-45)	0.662		
LVEDD > 70mm						
nach 1 Jahr (%)	28	31(10-47)	17(9-28)	0.361	20.9(13.4-24.8)	0.577
nach 2 Jahren (%)	28	47(13-55)	31(19-49)	0.340		

Tabelle 9: Subgruppenanalyse für LVEDD >/< 70mm

4.3.5. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Ein weiterer linksventrikulärer Parameter ist das linksventrikuläre enddiastolische Volumen. Eine Einteilung der Patienten erfolgte hier in eine LVEDV größer und kleiner als 260 ml (Abbildung 23). 163 Patienten hatten ein LVEDV unter 260 ml, nur 19 ein LVEDV über 260 ml.

4.3.5.1. Vergleich mit dem SHFM

Für die beobachtete Sterblichkeit und die Vorhergesagte durch das SHFM zeigten sich für ein LVEDV unter 260 ml annähernd gleiche Ergebnisse. Die tatsächliche 1-Jahres-Mortalität lag bei 24%, im Vergleich zu 17% prädizierte Mortalität. Nach 2 Jahren waren 33% der Patienten verstorben, vorhergesagt wurden 32% durch das SHFM.

War das Herz der Patienten deutlich dilatiert und hatte ein LVEDV über 260 ml fiel auch in dieser Gruppe eine deutlich schlechtere beobachtete Mortalität im Vergleich zur Prädizierten durch das SHFM auf. Die 1-Jahres-Mortalität lag bei 40%, dahingegen wurden nur 17% durch das SHFM vorhergesagt. Ähnliche Ergebnisse sahen wir auch nach 2 Jahren (2-Jahres-Mortalität 47% vs. 32%). Patienten mit einem kleineren linksventrikulären Volumen zeigten ein besseres Outcome als die mit einem größeren Volumen, eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.3.5.2. Vergleich mit dem MAGGIC-Modell

Die prädizierte Mortalität durch das MAGGIC-Modell lag in der Gruppe mit einem LVEDV unter 260 ml bei 19,1%, in der Gruppe mit einem LVEDV über 260 ml bei 20,9%. Somit liegt auch in diesem Modell in der Gruppe mit einem dilatierten Ventrikel die prädizierte Mortalität deutlich unter der Beobachteten (20,9% vs. 40%), während sich die Werte bei einem LVEDV unter 260ml annähern (24% vs. 19,1%).

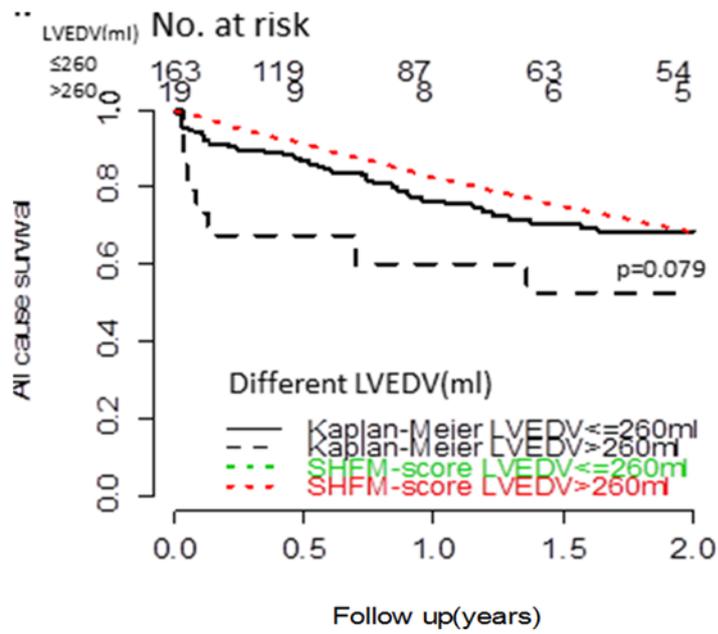


Abbildung 20: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - LVEDV $>/< 260$ ml

	n	Beobachtete Kaplan-Meier Gesamtmortalität	Prädizierte Gesamtmortalität			
			SHFM		MAGGIC	
			median (IQR)	p	median (IQR)	p
LVEDV≤ 260ml						
nach 1 Jahr (%)	163	24(17-31)	17(12-28)	0.153	19.1(14.7-24.8)	0.347
nach 2 Jahren (%)	163	33(24-41)	32(22-48)	0.941		
LVEDV> 260ml						
nach 1 Jahr (%)	19	40(11-59)	17(9-26)	0.226	20.9(17.5-36.9)	0.354
nach 2 Jahren (%)	19	47(16-67)	32(17-46)	0.539		

Tabelle 10: Subgruppenanalyse für LVEDV $>/< 260$ mm

4.3.6. Funktionelle Verbesserung

Unsere Patienten wurden nach MC-Implantation regelmäßig in der kardiologischen Ambulanz untersucht. Die folgende Tabelle 11 gibt dabei einen Überblick über die Verbesserung verschiedener Parameter nach MC-Implantation nach einem und nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit.

So kann man sehen, dass sich die NYHA-Klasse vom Stadium 3 (3-4) vor MC-Implantation um mindestens einen Punkt auf Stadium 2 (2-3) nach einem Jahr nach MC-Implantation verbesserte und auch noch nach 2 Jahren bestand. Auch die LV-EF zeigte eine Zunahme von $41\pm 17\%$ auf $45\pm 17\%$ nach einem Jahr. Eine Halbierung und damit signifikante Reduktion des NT-pro-BNP-Wertes von 3103 pg/l auf 1535 pg/l nach 2 Jahren konnte ebenfalls gefunden werden.

Insgesamt zeigte sich bei den Patienten mit Zustand nach MC-Implantation eine signifikante Verbesserung der Symptome sowie der funktionellen Parameter nach einem bzw. zwei Jahren.

Parameter	Vor MC-Implantation		Follow up nach 1 Jahr			Follow up nach 2 Jahren		
	Median(IQR) /Mittelwert \pm SD	n	Median(IQR) /Mittelwert \pm SD	n	p	Median(IQR) /Mittelwert \pm SD	n	p
NYHA-Klasse	3(3-4)	103	2(2-3)	103	<0.001	2(2-3)	50	<0.001
LVEF (%)	41 ± 17	103	45 ± 17	103	<0.001	44 ± 18	50	<0.001
NTproBNP (pg/ml)	3103 (1853-6915)	94	2160 (1212-3883)	94	<0.001	1535 (783-3101)	47	0.030

Tabelle 11: Vergleich der NYHA, LVEF und NT-pro-BNP-Werte vor und nach (1-, 2-Jahres-follow up) MC-Implantation

5. Diskussion

5.1. Vergleich der beobachteten mit der prädizierten Mortalität

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir den Einfluss der MC-Implantation bei Patienten mit hochgradiger MI und schwerer Herzinsuffizienz auf deren Langzeitmortalität im Vergleich zu etablierten Herzinsuffizienzmodellen. Als Vergleich benutzten wir die prädizierte Mortalität durch das SHFM und MAGGIC-Modell.

In den 194 eingeschlossenen Patienten fanden wir, dass die beobachtete Mortalität vergleichbar mit der prädizierten 1-Jahres-Mortalität des SHFM und des MAGGIC-Modell sowie mit der 2-Jahres-Mortalität des SHFM ist. Nach einem Jahr war die beobachtete Sterblichkeit etwas schlechter als die Vorhergesagte, jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Nach zwei Jahren näherten sich die beobachtete und prädizierte Mortalität an.

Die hochgradige MI konnte bisher nur kardiochirurgisch mittels Mitralklappenrekonstruktion oder – ersatz therapiert werden. Dies ist auch weiterhin der Goldstandard. Jedoch ist die Eignung der Klappenchirurgie insbesondere für Patienten mit hochgradiger, sekundärer MI und fortgeschrittener Herzinsuffizienz deutlich fraglicher als für Patienten mit primärer MI. (Vahanian et al., 2013) Diesen, oft multimorbiden Patienten blieb die chirurgische Therapie, aufgrund vieler Komorbiditäten und einem dadurch deutlich erhöhtem OP-Risiko, meist verwehrt. Als Alternative verblieb oft nur ein medikamentöser Therapieversuch. So wird berichtet, dass die Hälfte aller Patienten mit hochgradiger MI, die eine leitlinienbasierte Indikation zur operativen Versorgung haben, nicht der Chirurgie zugeführt werden, meist aufgrund eines fortgeschrittenen Alters und vielen Komorbiditäten. (Mirabel et al., 2007), (Agricola et al., 2009)

Seit 2008 existiert die MC-Implantation, ein neues minimalinvasives Verfahren, welches vor allem den multimorbiden Patienten mit hohem OP-Risiko vorbehalten ist. Seit der Einführung vor 8 Jahren hat sich dieses Verfahren als effektive und sichere Therapieoption der primären und sekundären MI etabliert, insbesondere bei

Hochrisikopatienten. (Franzen et al., 2010), (Auricchio et al., 2011), (Feldman et al., 2011), (Whitlow et al., 2012), (Braun et al., 2014) Es konnte ebenfalls bereits bewiesen werden, dass die MC-Implantation bei diesen Hochrisikopatienten, insbesondere mit sekundärer MI, eine sichere Methode mit niedrigen Raten an Krankenhausmortalität und anhaltender Verbesserung des hämodynamischen und funktionellen Status ist. (Whitlow et al., 2012), (Maisano et al., 2013), (Glower et al., 2014), (Nickenig et al., 2014) Im Moment ist jedoch das Langzeitoutcome von Patienten mit Z. n. MC-Implantation bei hochgradiger MI gegenüber denen, die nur eine medikamentöse Therapie erhielten, noch unklar. Es gibt in wenigen Studien Hinweise darauf, dass eine MC-Implantation zu einer Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie führt. (Taramasso et al., 2012), (Swaans et al., 2014) So wurden kürzlich in einer kleinen Studie, die Überlebensraten und das klinische Outcome von 120 Patienten mit hochgradiger, sekundärer MI verglichen. Die eine Gruppe wurde mit optimaler Herzinsuffizienztherapie behandelt, die andere Gruppe erhielt einen MC. Hier konnte eine deutliche Überlegenheit der MC-Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie im Sinne von Überlebensraten und auch Rehospitalisierungsraten gesehen werden. (Giannini et al., 2016) Diese Ergebnisse machen Mut und beweisen, dass die MC-Implantation eine gute Therapieoption für bestimmte Patienten mit hohem OP-Risiko und hochgradiger MI ist. Nichtsdestotrotz fehlen immer noch große Untersuchungen. Verschiedene prospektive, randomisierte Studien (RESHAPE-HF-2 in Europa, Mitra-Fr in Frankreich und COAPT in den USA), die beide Therapieoptionen (medikamentös vs. MC-Implantation) vergleichen, laufen bereits, die Ergebnisse stehen zum jetzigen Zeitpunkt noch aus.

In unserer Untersuchung konnten wir eine 1-Jahres-Mortalität von 24% verzeichnen. Diese liegt etwas höher, entspricht aber in etwa den Mortalitäten, die in großen Registern berichtet werden. So wird in der ACCESS-EU-Studie, einer großen europäischen Studie, die 567 Patienten in 14 Zentren in Deutschland, Italien und Dänemark eingeschlossen hat, von einer 1-Jahres-Mortalität von 17% berichtet. (Maisano et al., 2013) Ein weiteres großes Register in Deutschland ist das TRAMI-Register, welches 828 MC-Patienten von August 2010 bis Juli 2013 eingeschlossen hat. Hier liegt die 1-Jahres-Mortalität bei 20%. (Puls et al., 2016)

Zur Interpretation unserer Ergebnisse müssen verschiedene Faktoren betrachtet werden. Zum einen ist der Anteil an Patienten mit hochgradiger MI in den beiden Risiko-Scores (SHFM und MAGGIC) unbekannt und höchstwahrscheinlich sehr gering. Zum anderen verschlechtert die MI die Prognose von herzinsuffizienten Patienten. Zusätzlich handelt es sich bei unserem Studienkollektiv um Patienten, die älter, herzinsuffizienter und multimorbider sind als die, aus deren Daten die beiden Herzinsuffizienzmodelle entwickelt worden. Berücksichtigt man diese Umstände, könnte die Annäherung unserer Kurven (beobachteten und prädizierten Mortalität) für einen gewissen Überlebensvorteil der Patienten mit Zustand nach MC-Implantation sprechen. Zumindest scheint die Beseitigung bzw. Verbesserung der MI die Prognose dieser Patienten auf das Level der herzinsuffizienten Patienten ohne MI anzuheben. Insgesamt konnte zwar kein Überlebensvorteil für Patienten mit Z. n. MC-Implantation gezeigt werden, nichtsdestotrotz konnte zumindest eine Übersterblichkeit ausgeschlossen werden und es zeigte sich eine deutliche funktionelle Verbesserung.

5.2. Einfluss der Mitralklappeninsuffizienz auf die Gesamtmortalität

Es ist bekannt, dass das Vorhandensein einer MI die Prognose von herzinsuffizienten Patienten verschlechtert und somit ihre Mortalität erhöht. Gerade eine funktionelle MI tritt häufig bei Patienten mit idiopathischer oder ischämischer Kardiomyopathie auf und verschlechtert deren Prognose dramatisch. (Grigioni et al., 2001), (Agricola et al., 2009), (Goel et al., 2014) Durch das zusätzliche Auftreten einer MI in einem bereits vorgeschädigten Herzen kommt es zu einer pathophysiologisch ungünstigen Volumenbelastung. Das Fortschreiten der Herzinsuffizienz wird hierdurch weiter beschleunigt.

Erst kürzlich wurde in einer Untersuchung an 1095 Patienten mit hochgradiger MI und Herzinsuffizienz, die medikamentös-konservativ behandelt wurden, ein 1-Jahressterblichkeitsrisiko von 20% und ein 5-Jahressterblichkeitsrisiko von 50% beschrieben. Es gibt eine Reihe weiterer Untersuchungen, die sich mit dieser Thematik beschäftigt und diese Aussage auch bestätigt haben. Bereits 1990 konnte in einer Beobachtungsstudie an 849 Patienten mit Myokardinfarkt gezeigt werden, dass das zusätzliche Auftreten einer MI innerhalb eines Jahres nach Infarkt, die Gesamtmortalität signifikant erhöht. (Barzilai et al., 1990) In einer weiteren Untersuchung wurde der negative Einfluss einer MI auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Patienten mit KHK und einer inferioren Kinetikstörung des linken Ventrikels demonstriert. (Szymanski et al., 2011) Und auch Amigoni et al. berichteten schon 2007, dass eine MI ein starker Prädiktor für eine schlechtere Prognose nach einem Herzinfarkt ist, mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und vorzeitigem Tod. Darüber hinaus führt eine fortschreitende MI in der chronischen Phase nach einem Myokardinfarkt zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität. (Amigoni et al., 2007) Es wurde zusätzlich gezeigt, dass die Mortalität von Patienten mit MI mit Zunahme des Schweregrades stark ansteigt. Es wird zum Beispiel berichtet, dass Patienten mit mittel- bis hochgradiger MI eine Mortalität von 3% pro Jahr haben, während sich die Sterblichkeit bei Patienten mit hochgradiger MI auf 6% verdoppelt. (Enriquez-Sarano et al., 2009) In einer weiteren Studie zeigten Cleland et al., dass, neben einem deutlich erhöhtem NT-pro-BNP, vor allem eine hochgradige MI die Mortalität in herzinsuffizienten Patienten, trotz Herzinsuffizienztherapie inklusive CRT-

Implantation, erhöht. (Cleland et al., 2005) Des Weiteren wurde berichtet, dass sowohl eine organische wie auch eine funktionelle MI die Mortalität erhöht und dass eine funktionelle MI bei bereits vorhandener linksventrikulärer Dysfunktion mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. (Koelling et al., 2002), (Trichon et al., 2003), (Enriquez-Sarano and Sundt, 2010)

5.3. Problematik der Anwendung von Herzinsuffizienz-Modellen auf das Studienkollektiv

5.3.1. Seattle-Heart-Failure-Modell

Das SHFM wurde in einer Studienpopulation (PRAISE1) entwickelt und in 5 weiteren Studien (RENAISSANCE, ELITE2, Val-Heft, IN-CHF, UW) validiert. In dieses Herzinsuffizienzmodell werden verschiedene Parameter (Alter, Geschlecht, LV-EF, NYHA-Klasse, systolischer Blutdruck, verschiedene Laborparameter, Änderungen in der medikamentösen Therapie, elektrische Devices) zur Berechnung der Mortalität miteinbezogen. Jedoch kommen Klappenerkrankungen in diesen Parametern nicht vor und insbesondere auf eine MI wird nicht eingegangen. So wurden beispielsweise Patienten mit einer hochgradigen MI von den Studien PRAISE1 (Studie, in der das SHFM entwickelt wurde) und RENAISSANCE (eine der 5 Studien, in denen das SHFM validiert wurde) komplett ausgeschlossen. In den anderen Studien (ELITE2, Val-Heft, IN-CHF und UW) wurden diese Patienten zwar eingeschlossen, die genaue Anzahl ist jedoch nicht bekannt. (Packer et al., 1996), (Pitt et al., 1997), (Cohn et al., 2001), (Huehnergath et al., 2005), (Mann et al., 2004), (Maggioni et al., 2005)

Des Weiteren fallen einige Unterschiede zwischen unserem Patientengut und dem, aus dem das SHFM entwickelt bzw. validiert wurde auf.

- PRAISE1

So lag das Durchschnittsalter in der PRAISE1-Studie bei 64 Jahren, während unsere Patienten im Durchschnitt 10 Jahre älter waren (74 Jahre). Weiterhin wurden in PRAISE1 80,7% der NYHA-Klasse III und 19,3% der NYHA-Klasse IV zugeteilt, während in unserer Kohorte deutlich mehr Patienten ein NYHA-Stadium IV hatten (NYHA III 59%, NYHA IV 41%). Außerdem wurden Patienten mit Herzklappenerkrankungen, die nicht behandelt wurden, nicht mit in die Studie eingeschlossen. (Packer et al., 1996) Das bedeutet, dass unsere Patienten im Vergleich deutlich älter und kranker in Bezug auf die Herzinsuffizienz waren und dass Patienten mit nicht behandelter MI von vorn herein aus dieser Studie ausgeschlossen wurden.

- ELITE2

In der ELITE2-Studie waren die Patienten zwar im Schnitt nur 3 Jahre jünger (Durchschnittsalter 71 Jahre), jedoch hatten 52% der Patienten ein NYHA-Stadium II und 43 % ein NYHA-Stadium III. Nur 5% der Patienten wurden dem NYHA-Stadium IV zugeteilt. (Pitt et al., 1997) Das deutet daraufhin, dass auch hier die Patienten nicht so weit fortgeschritten in ihrer Herzinsuffizienz waren wie unsere Patienten.

- Val-HEFT

Die Patienten der Val-HEFT-Studien waren 11 Jahre jünger als unsere Patienten (63 vs. 74 Jahre). Hier wurden fast 98% der Patienten einem NYHA-Stadium II oder III zugeordnet, während nur knapp 2% an einem NYHA-Stadium IV litten. (Cohn et al., 2001) Auch in dieser Studie zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten in Bezug auf deren Alter und Herzinsuffizienz-Stadium.

- UW

In dieser kleinen University of Washington-Studie wurden 142 ambulante Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschlossen. Ihr Durchschnittsalter lag mit über 53 Jahren deutlich unter dem unserer Patienten (74 Jahre). (Huehnergath et al., 2005)

- RENAISSANCE

Das Durchschnittsalter in dieser Studie lag bei 62 Jahre, 12 Jahre jünger als das unserer Patienten. Hier hatten ebenfalls ca. 95 % der Patienten ein NYHA-Stadium II oder III und nur 5% ein NYHA-Stadium IV. Auch in dieser Studie wurden Patienten mit hochgradiger MI nicht eingeschlossen. (Mann et al., 2004)

- IN-CHF

In dieser Studie, die 2411 Patienten mit Herzinsuffizienz einschloss, waren die Patienten im Schnitt 9 Jahre jünger und nur ca. 1/3 der Patienten wurde der NYHA-Klasse III oder IV zugeteilt. (Maggioni et al., 2005)

5.3.2. MAGGIC-Modell

Der MAGGIC-Score wurde aus den Daten von 39372 Patienten in 30 Studien entwickelt. Hierbei handelte es sich um 6 kontrollierte Studien und 24 Register. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 2,5 Jahre. In dieser Zeit starben 15851 Patienten, dies entspricht 40,2% des Gesamtkollektivs. Auch in dieses Herzinsuffizienz-Modell wurden, zur Bestimmung der Mortalität, verschiedene Parameter (insgesamt 31) eingebracht. Ähnlich wie beim SHFM ist auch hier die Anzahl der Patienten mit hochgradiger MI unbekannt. Vergleicht man die Struktur des Patientenguts, aus dem das MAGGIC-Modell entwickelt wurde mit unseren Patienten zeigen sich ebenfalls Unterschiede. Das Durchschnittsalter der Patienten des MAGGIC-Modells, die überlebt haben, lag bei 64,3 Jahren, derer, die verstorben sind bei 71,9 Jahren. Im Gegensatz dazu lag unser Durchschnittsalter bei 74 Jahren. Des Weiteren wurden in unserem Studienkollektiv 59% der Patienten dem NYHA-Stadium III und 41% dem NYHA-Stadium IV zugeordnet. Im MAGGIC-Modell befanden sich der Hauptteil der Patienten im NYHA-Stadium II oder III, nur 4,1% der überlebenden und 13,1% der verstorbenen Patienten hatten ein NYHA-Stadium IV. (Pocock et al., 2013) Zusätzlich hatten unsere Patienten häufiger eine KHK oder einen Diabetes mellitus. Es kann also zusammengefasst werden, dass unsere Patienten schwerer herzinsuffizient, älter und multimorbider waren als die Patienten, aus denen das MAGGIC-Modell entwickelt

wurde. Zusätzlich spielt auch in diesem Modell für die Berechnung der Mortalität eine MI keine Rolle.

Insgesamt heißt das, dass für einen herzinsuffizienten Patienten, sowohl in dem SHFM als auch im MAGGIC-Modell, die gleiche Mortalität berechnet wird wie für einen herzinsuffizienten Patienten mit hochgradiger MI, wenn alle anderen Parameter gleich sind. Nimmt man also den Fakt, dass das SHFM und das MAGGIC-Modell in einer Patientengruppe ohne hohen Anteil an hochgradiger MI validiert wurde und dass eine MI das Mortalitätsrisiko erhöht, könnten die Ergebnisse unserer Studie bedeuten, dass das Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz und hochgradiger MI, behandelt mit einem MC, auf das von herzinsuffizienten Patienten angehoben werden konnte. Vorsichtig interpretiert, könnte das für einen Überlebensvorteil von MC-behandelten Patienten sprechen.

5.4. Funktionelle Verbesserung

Wie schon in früheren Studien gezeigt wurde, konnten auch wir bestätigen, dass die MC-Implantation bei unseren Patienten zu einer funktionellen Verbesserung führt. Die Patienten klagten über weniger Luftnot, die LV-Funktion verbesserte sich leicht und auch das NT-pro-BNP, als ein Marker der Herzinsuffizienz, sank deutlich nach MC-Implantation ab. Insgesamt kann die MC-Implantation bei multimorbiden Patienten mit hochgradiger MI zu einer Verbesserung der Lebensqualität mit besserer Belastbarkeit führen.

Bei unseren Patienten konnte die NYHA-Klasse um mindestens einen Punkt verbessert werden. Das entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien. So zeigten Rudolph et al. eine deutliche Verbesserung des NYHA-Stadiums nach MC-Implantation in 80 % ihrer Patienten, wobei sich 69% im NYHA-Stadium I oder II nach durchschnittlich 359 Tagen befanden. (Rudolph et al., 2011) Auch bei Whitlow et al. befanden sich noch vor MC-Implantation nur 10,2% in der NYHA-Klasse I oder II, wohingegen nach 12 Monaten nach MC-Implantation 74,1 % dieser Klasse zugeordnet werden konnte. (Whitlow et al., 2012) Wir konnten ebenfalls bereits in einer unserer

früheren Studien darlegen, dass die MC-Implantation zu einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse führt. So wurde gezeigt, dass bei 71% der Patienten nach MC-Implantation nach 6 Monaten und bei 75% der Patienten nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums auftrat, mit 55% bzw. 66% der Patienten in einem NYHA-Stadium I oder II. (Neuss et al., 2013) Eine neuere Untersuchung von Lim et al. unterstreicht die Ergebnisse zusätzlich. Hier befanden sich knapp 87% der Patienten nach MC-Implantation nach 1 Jahr im NYHA-Stadium I-II. (Lim et al., 2014) Und auch Lesevic et al. beschrieben in ihrer Studie 2015 eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums nach Implantation eines MC in Patienten mit hochgradiger MI und erhaltener bzw. hochgradig reduzierter EF. (Lesevic et al., 2015)

Ein weiterer Parameter, der in unserer Untersuchung zwar nur eine leichte, aber signifikante Verbesserung zeigte, ist die systolische linksventrikuläre Funktion. Die LV-Funktion konnte bei unseren Patienten von $41\pm 17\%$ auf $45\pm 17\%$ nach einem Jahr verbessert werden, eine weitere Verbesserung nach 2 Jahren konnte nicht gefunden werden. Das entspricht den Ergebnissen unserer früheren Studie, in der sich die linksventrikuläre Pumpfunktion um 3% nach 6 Monaten und um 5% nach 12 Monaten verbesserte. (Neuss et al., 2013) In der PERMIT CARE-Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bei Patienten, die auf eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-System) nicht ansprachen, eine Reduktion der hochgradigen MI durch eine MC-Implantation neben der Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptome auch zu einer signifikanten Verbesserung der LV-Funktion nach 6 und 12 Monaten führt. Nach 3 Monaten konnte zunächst noch keine Verbesserung der LV-EF beobachtet werden, nach einem Jahr stieg die LV-EF jedoch von 25% auf über 30% an. (Auricchio et al., 2011) Es gibt jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung von Lesevic et al. wurde das mittlere Outcome von Patienten mit hochgradiger MI mit einer hochgradig reduzierten EF ($< 30\%$, Gruppe 1) mit denen mit einer erhaltenen EF ($> 30\%$, Gruppe 2) nach MC-Implantation untersucht. Hier sah man in der Gruppe 1 mit einer EF $< 30\%$ keine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach MC-Implantation in der Nachbeobachtungszeit und sogar eine Verschlechterung der EF in der Gruppe 2, die

vor MC-Implantation eine EF über 30% hatten. (Lesevic et al., 2015) Dieser Effekt wurde auch schon früher bei chirurgisch behandelten Patienten mit primärer MI gesehen und wird einer reduzierten präoperativen Kontraktionsreserve eines volumenüberladenen linken Ventrikels, einer unangepassten Änderung der Vorlast und einer latenten linksventrikulären Dysfunktion bei einem linksventrikulärem end-systolischen Diameter über 36 mm zugeschrieben. (Tribouilloy et al., 2011), (Pandis et al., 2014), (Quintana et al., 2014)

Alle unsere Patienten, die sich einer MC-Implantation unterzogen haben, litten an einer schweren Herzinsuffizienz. Dieses wird durch das hohe NT-pro-BNP, welches durchschnittlich vor der MC-Implantation bei 3103 pg/ml lag, noch unterstrichen. Nach MC-Implantation konnte nach 12 Monaten eine deutliche Reduktion des NT-pro-BNP gesehen werden, nach 24 Monaten lag es sogar bei durchschnittlich 1535 pg/ml, fast der Hälfte des Ausgangswertes. Auch bei Rudolph et al. konnte bei 62% der Patienten eine Reduktion des NT-pro-BNP-Wertes verzeichnet werden. (Rudolph et al., 2011) Des Weiteren zeigten Franzen et al. bei ihren Patienten eine signifikante Reduktion des NT-pro-BNP-Levels von 4900 pg/ml vor der Implantation auf durchschnittlich 3300 pg/ml 6 Monate nach MC-Implantation. (Franzen et al., 2011) Dahingegen konnte kürzlich eine Schweizer Gruppe in einer kleinen Untersuchung an 144 Patienten, die in der Universitätsklinik Zürich einen MC erhielten, keine signifikante Senkung des NT-proBNP-Spiegels nach 3 und 6 Monaten nach MC-Implantation beobachten. (Yoon et al., 2016)

Wie für die MC-Implantation konnte auch für das operative Verfahren der Mitralklappenanuloplastie nur eine funktionelle Verbesserung ohne nachweisbaren Einfluss auf die Mortalität gezeigt werden. So untersuchten Wu et al. 2005 in einer retrospektiven Analyse 682 Patienten, die eine hochgradige MI und eine LV-Dysfunktion hatten. Von den 419 Patienten, die als OP-Kandidaten identifiziert wurden, erhielten 126 Patienten eine Anuloplastie. Bei diesen Patienten konnte jedoch auch nur eine funktionelle Verbesserung und kein eindeutiger Überlebensvorteil gefunden werden. (Wu et al., 2005) Genau wie für die Anuloplastie sind auch für die MC-Implantation weitere randomisierte, prospektive Studien notwendig.

5.5. Subgruppen

In unserer Subgruppenanalyse versuchten wir Parameter ausfindig zu machen, die den Erfolg einer MC-Implantation beeinflussen. Ziel ist es, bereits vor einer MC-Implantation Patienten zu selektieren, die keinen Nutzen von einer Implantation haben. Hierfür untersuchten wir unter anderem linksventrikuläre Parameter sowie Parameter der neurohumoralen Aktivierung. Hier fiel auf, dass die Größe und Funktion des linken Ventrikels einen nicht so großen Einfluss auf das Outcome der Patienten hatten wie der Schweregrad der neurohumoralen Aktivierung. So zeigte sich ein deutlich schlechteres Überleben für Patienten mit hoher neurohumoraler Aktivierung und schwerster Herzinsuffizienz (NT-pro-BNP > 10000 pg/ml) als für Patienten mit einem noch milderen Stadium. Ihr tatsächliches Outcome war sogar noch schlechter als das Vorhergesagte des SHFM und MAGGIC-Modells. Der Hauptgrund hierfür war die hohe 30-Tage-Mortalität. Bei einigen Patienten wurde eine weitere starke Verschlechterung der terminalen Herzinsuffizienz erst nach der MC-Implantation offensichtlich. Eine Stabilisierung auf der Intensivstation mit erneuter Verbesserung der LV-Funktion konnte bei einigen Patienten erreicht werden. Jedoch starben einige auch wenige Tage nach der MC-Implantation aufgrund der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Die Implantation eines LV-Assist-Systems war bei diesen Patienten aufgrund der vielen Komorbiditäten leider keine Option. Gerade ältere Patienten mit einem stark erhöhtem NT-pro-BNP, einem hohen Euro-Score sowie einem hohen Score im SHFM und MAGGIC-Modell hatten eine hohe 30-Tage-Mortalität. Dahingegen beeinträchtigen, laut unserer Untersuchung, die Genese der MI (degenerativ vs. funktionell) und die Größe des linken Ventrikels (LVEDD, LVEDV) das Überleben nicht so bedeutend. Das deutet daraufhin, dass das Stadium der Herzinsuffizienz einen größeren Einfluss auf den nachhaltigen Erfolg der MC-Implantation hat, als es die Art der MI oder die Größe des linken Ventrikels haben. Lediglich sehr stark vergrößerte Herzen scheinen das Outcome von herzinsuffizienten Patienten mit MC negativ zu beeinträchtigen.

Auch eine italienische Forschergruppe konnte in einer ihrer Untersuchungen ein hohes pro-BNP-Level (>1600 pg/ml) vor MC-Implantation als eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifizieren. Ebenfalls wurde ein hoher präoperativer EURO-score (>20%), ein periinterventionelles Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie

die Notwendigkeit einer postoperativen IABP-Behandlung als weitere Prädiktoren für ein schlechtes Outcome beschrieben. (Taramasso et al., 2014) Dies entspricht in etwa den Ergebnissen einer Single-Center-Studie, die ein präoperatives NYHA-Stadium IV, eine GFR unter 60 ml/min, ein STS-Score > 12% sowie ein Implantationsmisserfolg des MC als Risikofaktoren herausfanden. (Puls et al., 2014) Des Weiteren wurden in 4 italienischen Zentren zwischen 2008 und 2013 304 Patienten, die eine MC-Implantation erhielten, bezüglich des primären Endpunktes (Tod) und sekundärer Endpunkte (Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) untersucht. In diesem Register (GRASP-IT) konnten eine präoperative ischämische, funktionelle MI, ein linksventrikuläres end-systolisches Volumen über 110 ml oder ein NYHA-Stadium IV als Prädiktoren für ein schlechtes postoperatives Outcome nach MC-Implantation ermittelt werden. (Capodanno et al., 2015)

Insgesamt und aufgrund der oben genannten Ergebnisse sollte bei jedem Patienten, insbesondere bei denen mit terminaler Herzinsuffizienz und anderen schweren Komorbiditäten, eine MC-Implantation immer sehr gut überlegt, in einem Heart-Team diskutiert und individuell von Fall zu Fall in einem Team entschieden werden.

5.6. Limitationen

Bei unserer Studie handelt es sich um eine Single-Center-Studie mit retrospektivem Design. Die Anzahl der Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, ist begrenzt. Bei nicht allen Patienten konnten die für die Berechnung der SHFM- und MAGGIC-Scores notwendigen Parameter erhoben werden. So waren zum Beispiel nicht für alle Patienten der Harnsäure- und Lymphozytenwert vorhanden. Stattdessen wurde für den Lymphozytenwert der Mittelwert der Gesamtbevölkerung und für den Harnsäurewert der obere Wert des Normalbereiches benutzt.

Zusätzlich ist bei der MC-Implantation vor allem bei den ersten Patienten von einer gewissen Lernkurve auszugehen, da dieses Verfahren erst 2009 neu in unserer Klinik eingeführt wurde.

Die größte Limitation ist, wie bereits oben diskutiert, der unklare Anteil an hochgradiger MI im SHFM und MAGGIC-Modell sowie dessen Einfluss auf die Mortalität. Noch dazu sollten auch die Herzinsuffizienzmodelle selbst kritisch begutachtet werden. So äußerte Braunwald in seinem Review einige Kritikpunkte an dem MAGGIC-Modell. Als eine Limitation nennt er zum Beispiel die fehlende Integration des natriuretischen Peptids vom B-Typ (BNP) als eigenständigen Risikofaktor. Weiterhin berichtet er über eine nicht unbedeutende Menge an fehlenden Daten. So waren zum Beispiel nur 2 der 13 Variablen (Alter und Geschlecht) von allen Patienten verfügbar. Nicht zuletzt wurde nur ein kleiner Teil der Patienten, die in die Entwicklung des Modells einbezogen wurden, nach den entsprechend geltenden Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz behandelt. (Braunwald, 2013) In einem Review von Alba et al. werden ebenfalls ein paar kritische Aspekte von Herzinsuffizienzmodellen beleuchtet. So zeigte das SHFM nur eine mäßige Diskriminationsfähigkeit und eine fragwürdige Kalibrierung. (Alba et al., 2013)

Insgesamt ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie notwendig, um eine definitive Aussage über den Vergleich der MC-Therapie mit der konservativ-medikamentösen Therapie der MI zu tätigen. Einige wenige Studien, die dieses Vorhaben, haben mit dem Einschluss von Patienten begonnen. Die Ergebnisse stehen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch aus.

6. Literaturnachweis

Aaronson, K.D., Schwartz, J.S., Chen, T.M., Wong, K.L., Goin, J.E., and Mancini, D.M. (1997). Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 95, 2660–2667.

Agricola, E., Ielasi, A., Oppizzi, M., Faggiano, P., Ferri, L., Calabrese, A., Vizzardi, E., Alfieri, O., and Margonato, A. (2009). Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 11, 581–587.

Alba, A.C., Agoritsas, T., Jankowski, M., Courvoisier, D., Walter, S.D., Guyatt, G.H., and Ross, H.J. (2013). Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure: a systematic review. *Circ. Heart Fail.* 6, 881–889.

American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease), Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Bonow, R.O., Carabello, B.A., Chatterjee, K., de Leon, A.C., Jr, Faxon, D.P., Freed, M.D., Gaasch, W.H., Lytle, B.W., Nishimura, R.A., O’Gara, P.T., O’Rourke, R.A., Otto, C.M., Shah, P.M., Shanewise, J.S., Smith, S.C. Jr, Jacobs, A.K., Adams, C.D., Anderson, J.L., Antman, E.M., Fuster, V., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Hunt, S.A., Lytle, B.W., Nishimura, R., Page, R.L., Riegel, B. (2006). ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, e1-148.

Amigoni, M., Meris, A., Thune, J.J., Mangalat, D., Skali, H., Bourgoun, M., Warnica, J.W., Barvik, S., Arnold, J.M.O., Velazquez, E.J., Van de Werf, F., Ghali, J., McMurray, J.J., Køber, L., Pfeffer, M.A., Solomon, S.D. (2007). Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur. Heart J.* 28, 326–333.

Anker, S.D., Doehner, W., Rauchhaus, M., Sharma, R., Francis, D., Knosalla, C., Davos, C.H., Cicoira, M., Shamim, W., Kemp, M., Segal, R., Osterziel, K.J., Leyva, F., Hetzer, R., Ponikowski, P., Coats, A., J. S. (2003). Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107, 1991–1997.

Auricchio, A., Schillinger, W., Meyer, S., Maisano, F., Hoffmann, R., Ussia, G.P., Pedrazzini, G.B., van der Heyden, J., Fratini, S., Klersy, C., Komtebedde, J., Franzen, O., on behalf of the PERMIT-CARE Investigators (2011). Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2183–2189.

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

Barzilai, B., Davis, V.G., Stone, P.H., and Jaffe, A.S. (1990). Prognostic significance of mitral regurgitation in acute myocardial infarction. The MILIS Study Group. *Am. J. Cardiol.* 65, 1169–1175.

Braun, D., Lesevic, H., Orban, M., Michalk, F., Barthel, P., Hoppe, K., Sonne, C., Pache, J., Mehilli, J., Kastrati, A., Hausleiter, J., Massberg, (2014). Percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve in patients with degenerative versus functional mitral regurgitation. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* *84*, 137–146.

Braunwald, E. (2013). Chronic heart failure: a look through the rear view mirror. *Eur. Heart J.* *34*, 1391–1392.

Brophy, J.M., Dagenais, G.R., McSherry, F., Williford, W., and Yusuf, S. (2004). A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am. J. Med.* *116*, 300–304.

Capodanno, D., Adamo, M., Barbanti, M., Giannini, C., Laudisa, M.L., Cannata, S., Curello, S., Immè, S., Maffeo, D., Bedogni, F., Petronio, A.S., Etori, F., Tamburino, C., Grasso, C., GRASP-IT Investigators (2015). Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair. *Am. Heart J.* *170*, 187–195.

Cleland, J.G.F., Daubert, J.-C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., Tavazzi, L., and Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* *352*, 1539–1549.

Cohn, J.N., Tognoni, G., and Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* *345*, 1667–1675.

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

David, T.E., Omran, A., Armstrong, S., Sun, Z., and Ivanov, J. (1998). Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* *115*, 1279-1285; discussion 1285-1286.

Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Avierinos, J.-F., Scott, C., Chen, H., Burnett, J.C., Jr, and Enriquez-Sarano, M. (2005). B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* *111*, 2391–2397.

Dickstein, K., Vardas, P.E., Auricchio, A., Daubert, J.-C., Linde, C., McMurray, J., Ponikowski, P., Priori, S.G., Sutton, R., van Veldhuisen, D.J., Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2010). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* *31*, 2677–2687.

Enriquez-Sarano, M., and Sundt, T.M., 3rd (2010). Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation* *121*, 804–811; discussion 812.

Enriquez-Sarano, M., Akins, C.W., and Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *Lancet Lond. Engl.* *373*, 1382–1394.

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

Feldman, T., Foster, E., Glower, D.D., Glower, D.G., Kar, S., Rinaldi, M.J., Fail, P.S., Smalling, R.W., Siegel, R., Rose, G.A., Engeron, E., Loghin, C., Trento, A., Skipper, E.R., Fudge, T., Letsou, G.V., Massaro, J., M., Mauri, L.; EVEREST II Investigators (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 364, 1395–1406.

Fonarow, G.C., Adams, K.F., Jr, Abraham, W.T., Yancy, C.W., Boscardin, W.J., and ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators (2005). Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 293, 572–580.

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

Gammie, J.S., Sheng, S., Griffith, B.P., Peterson, E.D., Rankin, J.S., O'Brien, S.M., and Brown, J.M. (2009). Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 87, 1431-1437; discussion 1437-1439.

Giannini, C., Fiorelli, F., De Carlo, M., Guarracino, F., Faggioni, M., Giordano, P., Spontoni, P., Pieroni, A., and Petronio, A.S. (2016). Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 117, 271–277.

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

Goel, S.S., Bajaj, N., Aggarwal, B., Gupta, S., Poddar, K.L., Ige, M., Bdair, H., Anabtawi, A., Rahim, S., Whitlow, P.L., Tuzcu, E.M., Griffin, B.P., Stewart, W.J., Gillinov, M., Blackstone, E.H., Smedira, N.G., Oliveira, G.H., Barzilai, B., Menon, V., Kapadia, S.R. (2014). Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 185–186.

Goldstein, D., Moskowitz, A.J., Gelijns, A.C., Ailawadi, G., Parides, M.K., Perrault, L.P., Hung, J.W., Voisine, P., Dagenais, F., Gillinov, A.M., Thourani, V., Argenziano, M., Gammie, J.S., Mack, M., Demers, P., Atluri, P., Rose, E.A., O'Sullivan, K., Williams, D.L., Bagiella, E., Michler, R.E., Weisel, R.D., Miller, M.A., Geller, N.L., Taddei-Peters, W.C., Smith, P.K., Moquete, E., Overbey, J.R., Kron, I.L., O'Gara, P.T., Acker, M.A. (2016). Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 374, 344–353.

Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr, K.J., Bailey, K.R., and Tajik, A.J. (2001). Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 103, 1759–1764.

Gustafsson, F., Steensgaard-Hansen, F., Badskjaer, J., Poulsen, A.H., Corell, P., and Hildebrandt, P. (2005). Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J. Card. Fail.* 11, S15-20.

Huehnergath, K.V., Mozaffarian, D., Sullivan, M.D., Crane, B.A., Wilkinson, C.W., Lawler, R.L., McDonald, G.B., Fishbein, D.P., and Levy, W.C. (2005). Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 95, 1492–1495.

lung, B., Baron, G., Butchart, E.G., Delahaye, F., Gohlke-Bärwolf, C., Levang, O.W., Tornos, P., Vanoverschelde, J.-L., Vermeer, F., Boersma, E., Ravaut, P., Vahanian, A. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 24, 1231–1243.

Klaar, U., Gabriel, H., Bergler-Klein, J., Pernicka, E., Heger, M., Mascherbauer, J., Rosenhek, R., Binder, T., Maurer, G., and Baumgartner, H. (2011). Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur. J. Heart Fail.* 13, 163–169.

Klein, A.L., Burstow, D.J., Tajik, A.J., Zachariah, P.K., Taliercio, C.P., Taylor, C.L., Bailey, K.R., and Seward, J.B. (1990). Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 3, 54–63.

Koelling, T.M., Aaronson, K.D., Cody, R.J., Bach, D.S., and Armstrong, W.F. (2002). Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am. Heart J.* 144, 524–529.

Koelling, T.M., Joseph, S., and Aaronson, K.D. (2004). Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 23, 1414–1422.

Lancellotti, P., Troisfontaines, P., Toussaint, A.-C., and Pierard, L.A. (2003). Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 108, 1713–1717.

Lancellotti, P., Gérard, P.L., and Piérard, L.A. (2005). Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur. Heart J.* 26, 1528–1532.

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

Lang, R.M., Mor-Avi, V., Sugeng, L., Nieman, P.S., and Sahn, D.J. (2006). Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 2053–2069.

Lawrie, G.M. (1998). Mitral valve repair vs replacement. Current recommendations and long-term results. *Cardiol. Clin.* 16, 437–448.

Lee, D.S., Austin, P.C., Rouleau, J.L., Liu, P.P., Naimark, D., and Tu, J.V. (2003). Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 290, 2581–2587.

Lesevic, H., Sonne, C., Braun, D., Orban, M., Pache, J., Kastrati, A., Schömig, A., Mehilli, J., Barthel, P., Ott, I., Sack, G., Massberg, S., Hausleiter, J. (2015). Acute and Midterm Outcome After MitraClip Therapy in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 116, 749–756.

Levy, W.C., Mozaffarian, D., Linker, D.T., Sutradhar, S.C., Anker, S.D., Cropp, A.B., Anand, I., Maggioni, A., Burton, P., Sullivan, M.D., Pitt, B., Poole-Wilson, P.A., Mann, D.L., Packer, M. (2006). The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 113, 1424–1433.

Lim, D.S., Reynolds, M.R., Feldman, T., Kar, S., Herrmann, H.C., Wang, A., Whitlow, P.L., Gray, W.A., Grayburn, P., Mack, M.J., Glower, D.D. (2014). Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 182–192.

Lund, L.H., Aaronson, K.D., and Mancini, D.M. (2003). Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am. J. Cardiol.* 92, 1350–1354.

Lund, L.H., Aaronson, K.D., and Mancini, D.M. (2005). Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 95, 734–741.

Maggioni, A.P., Opasich, C., Anand, I., Barlera, S., Carbonieri, E., Gonzini, L., Tavazzi, L., Latini, R., and Cohn, J. (2005). Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J. Card. Fail.* *11*, 91–98.

Maisano, F., Torracca, L., Oppizzi, M., Stefano, P.L., D'Addario, G., La Canna, G., Zogno, M., and Alfieri, O. (1998). The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* *13*, 240-245; discussion 245-246.

Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schäfer, U., Hausleiter, J., Butter, C., Ussia, G.P., Sievert, H., Richardt, G., Widder, J.D., Moccetti, T., Schillinger, W. (2013). Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and 1-Year Results From the ACCESS-EU, A Prospective, Multicenter, Nonrandomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe. *J. Am. Coll. Cardiol.* *62*, 1052–1061.

Mann, D.L., McMurray, J.J.V., Packer, M., Swedberg, K., Borer, J.S., Colucci, W.S., Djian, J., Drexler, H., Feldman, A., Kober, L., Krum, H., Liu, P., Nieminen, M., Tavazzi, L., van Veldhuisen, D.J., Waldenstrom, A., Warren, M., Westheim, A., Zannad, F., Fleming, T. (2004). Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* *109*, 1594–1602.

Mauri, L., Garg, P., Massaro, J.M., Foster, E., Glower, D., Mehoudar, P., Powell, F., Komtebedde, J., McDermott, E., and Feldman, T. (2010). The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am. Heart J.* *160*, 23–29.

McMurray, J.J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G.Y., Maggioni, A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Rønnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax, J.J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean,

V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B.A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P.A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., McDonagh, T., Sechtem, U., Bonnet, L.A., Avraamides, P., Ben Lamin, H.A., Brignole, M., Coca, A., Cowburn, P., Dargie, H., Elliott, P., Flachskampf, F.A., Guida, G.F., Hardman, S., Iung, B., Merkely, B., Mueller, C., Nanas, J.N., Nielsen, O.W., Orn, S., Parissis, J.T., Ponikowski, P.; ESC Committee for Practice Guidelines (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 33, 1787–1847.

Mirabel, M., Iung, B., Baron, G., Messika-Zeitoun, D., D taint, D., Vanoverschelde, J.-L., Butchart, E.G., Ravaud, P., and Vahanian, A. (2007). What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur. Heart J.* 28, 1358–1365.

Modi, P., Hassan, A., and Chitwood, W.R., Jr (2008). Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 34, 943–952.

Mohty, D., Orszulak, T.A., Schaff, H.V., Avierinos, J.F., Tajik, J.A., and Enriquez-Sarano, M. (2001). Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 104, 11–17.

Neuss, M., Schau, T., Schoepp, M., Seifert, M., H lschermann, F., Meyh fer, J., and Butter, C. (2013). Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 15, 786–795.

Nickenig, G., Estevez-Loureiro, R., Franzen, O., Tamburino, C., Vanderheyden, M., L scher, T.F., Moat, N., Price, S., Dall'Ara, G., Winter, R., Corti, R., Grasso, C., Snow, T.M., Jeger, R., Blankenberg, S., Settergren, M., Tiroch, K., Balzer, J., Petronio,

A.S., Büttner, H.J., Ettori, F., Sievert, H., Fiorino, M.G., Claeys, M., Ussia, G.P., Baumgartner, H., Scandura, S., Alamgir, F., Keshavarzi, F., Colombo, A., Maisano, F., Ebel, H., Aruta, P., Lubos, E., Plicht, B., Schueler, R., Pighi, M., DiMario, C.; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology (2014). Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 875–884.

Nielsen, L.S., Svanegaard, J., Klitgaard, N.A., and Egeblad, H. (2004). N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur. J. Heart Fail.* 6, 63–70.

Nkomo, V.T., Gardin, J.M., Skelton, T.N., Gottdiener, J.S., Scott, C.G., and Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368, 1005–1011.

Packer, M., O'Connor, C.M., Ghali, J.K., Pressler, M.L., Carson, P.E., Belkin, R.N., Miller, A.B., Neuberg, G.W., Frid, D., Wertheimer, J.H., Cropp, A.B., DeMets, D.L. (1996). Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N. Engl. J. Med.* 335, 1107–1114.

Pandis, D., Sengupta, P.P., Castillo, J.G., Caracciolo, G., Fischer, G.W., Narula, J., Anyanwu, A., and Adams, D.H. (2014). Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 27, 627–638.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, F.A., Meurers, G., Cowley, A.J., Thomas, I., Deedwania, P.C., Ney, D.E., Snively, D.B., and Chang, P.I. (1997). Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349, 747–752.

Pocock, S.J., Ariti, C.A., McMurray, J.J.V., Maggioni, A., Køber, L., Squire, I.B., Swedberg, K., Dobson, J., Poppe, K.K., Whalley, G.A., Doughty, R.N.; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (2013). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.* 34, 1404–1413.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., van der Meer, P.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 37, 2129–2200.

Puls, M., Tichelbäcker, T., Bleckmann, A., Hünlich, M., von der Ehe, K., Beuthner, B.E., Rüter, K., Beißbarth, T., Seipelt, R., Schöndube, F., Hasenfuß, G., Schillinger, W. (2014). Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 9, 1407–1417.

Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., von Bardeleben, R.S., Ouarrak, T., Butter, C., Zuern, C.S., Bekeredjian, R., Sievert, H., Nickenig, G., Eggebrecht, H., Senges, J., Schillinger, W. (2016). One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur. Heart J.* 37, 703–712.

Quintana, E., Suri, R.M., Thalji, N.M., Daly, R.C., Dearani, J.A., Burkhart, H.M., Li, Z., Enriquez-Sarano, M., and Schaff, H.V. (2014). Left ventricular dysfunction after mitral valve repair--the fallacy of "normal" preoperative myocardial function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148, 2752–2760.

Rudolph, V., Knap, M., Franzen, O., Schlüter, M., de Vries, T., Conradi, L., Schirmer, J., Treede, H., Wegscheider, K., Costard-Jäckle, A., Meinertz, T., Reichenspurner, H., Baldus, S. (2011). Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 2190–2195.

Schau, T., Isotani, A., Neuss, M., Schöpp, M., Seifert, M., Höpfner, C., Burkhoff, D., and Butter, C. (2016). Long-term survival after MitraClip(®) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: A comparison among survivals predicted by heart failure models. *J. Cardiol.* 67, 287–294.

Siminiak, T., Wu, J.C., Haude, M., Hoppe, U.C., Sadowski, J., Lipiecki, J., Fajadet, J., Shah, A.M., Feldman, T., Kaye, D.M., Goldberg, S.L., Levy, W.C., Solomon, S.D., Reuter, D.G. (2012). Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur. J. Heart Fail.* 14, 931–938.

Sullivan, M.D., Levy, W.C., Crane, B.A., Russo, J.E., and Spertus, J.A. (2004). Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 94, 1577–1580.

Sutton, T.M., Stewart, R.A.H., Gerber, I.L., West, T.M., Richards, A.M., Yandle, T.G., and Kerr, A.J. (2003). Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 2280–2287.

Swaans, M.J., Bakker, A.L.M., Alipour, A., Post, M.C., Kelder, J.C., de Kroon, T.L., Eefting, F.D., Rensing, B.J.W.M., and Van der Heyden, J.A.S. (2014). Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc. Interv.* 7, 875–881.

Szymanski, C., Levine, R.A., Tribouilloy, C., Zheng, H., Handschumacher, M.D., Tawakol, A., and Hung, J. (2011). Impact of mitral regurgitation on exercise capacity and clinical outcomes in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 108, 1714–1720.

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

Taramasso, M., Maisano, F., Latib, A., Denti, P., Buzzatti, N., Cioni, M., La Canna, G., Colombo, A., and Alfieri, O. (2014). Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 10, 746–752.

Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Szymanski, C., Mezghani, S., Fournier, A., Lévy, F., Peltier, M., Ben Ammar, A., Carmi, D., Remadi, J.-P., Caus, T., Touati, G. (2011). Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction. *Eur. J. Echocardiogr. J. Work. Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.* 12, 702–710.

Trichon, B.H., Felker, G.M., Shaw, L.K., Cabell, C.H., and O'Connor, C.M. (2003). Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am. J. Cardiol.* 91, 538–543.

Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M.J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M.A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Jung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schafers, H.J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U.O., Windecker, S., Zamorano, J.L., Zembala, M. (2013). [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G. Ital. Cardiol.* 2006 14, 167–214.

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

Wu, A.H., Aaronson, K.D., Bolling, S.F., Pagani, F.D., Welch, K., and Koelling, T.M. (2005). Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 381–387.

Yoon, J.-N., Frangieh, A.H., Attinger-Toller, A., Gruner, C., Tanner, F.C., Taramasso, M., Corti, R., Lüscher, T.F., Ruschitzka, F., Bettex, D., Maisano, F., Gaemperli, O. (2016). Changes in serum biomarker profiles after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Cardiol. J.* 23, 384–392.

Zugck, C., Krüger, C., Kell, R., Körber, S., Schellberg, D., Kübler, W., and Haass, M. (2001). Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur. J. Heart Fail.* 3, 577–585.

7. **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1: Pathomechanismen der sekundären Mitralklappeninsuffizienz.....	15
Abbildung 2: Überblick über die einzelnen Formen der MI (www.klinikum.uni-muenchen.de).....	15
Abbildung 3: Klassifikation der Mitralinsuffizienz nach Carpentier.....	22
Abbildung 4: Alfieri-Naht (kardiologie.usz.ch).....	29
Abbildung 5: Seattle Heart Failure Model Copyright 2006-2012 University of Washington (www.seattleheartfailuremodel.org)	37
Abbildung 6: Heart Failure Risk Calculator (http://www.heartfailurerisk.org/)	39
Abbildung 7: a hochgradige MI im TEE, b MK-Prolaps im TEE (Kardiologie, HZ Bernau).....	44
Abbildung 8: MitraClip (mitraclipmediakit.com ©Abbott2013).....	46
Abbildung 9: MitraClip-System (mitraclipmediakit.com ©Abbott2013).....	46
Abbildung 10: vor MitraClip-Implantation - der MitraClip wird im linken Ventrikel positioniert. Die blaue Farbe stellt die Regurgitation der Mitralklappeninsuffizienz dar. (mitraclipmediakit.com ©Abbott2013)...	49
Abbildung 11: während der MirtaClip-Prozedur - die Mitralklappensegel werden zusammengeklippt. Die MI wird hierdurch reduziert. (mitraclipmediakit.com ©Abbott2013).....	49
Abbildung 12: Positionierung des MitraClips	49
Abbildung 13: nach MC-Implantation	51
Abbildung 14: graphische Darstellung der Gesamtmortalität der MitraClip-Gruppe (schwarz) aufgetragen gegenüber der prädizierten Mortalität durch das SHFM (rot).....	61
Abbildung 15: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse:NT-pro-BNP >/< 10000 pg/l.....	67

Abbildung 16: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse: hoch und niedrig vorhergesagtes Risiko	69
Abbildung 17: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz.....	71
Abbildung 18: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - funktionelle und degenerative Mitralklappeninsuffizienz mit NT-pro-BNP < 10000 pg/ml	72
Abbildung 19: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - LVEDD >/< 70 mm	74
Abbildung 20: graphische Darstellung der Subgruppenanalyse - LVEDV >/< 260 ml	76

Tabelle 1:	Echokardiographische Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz.	21
Tabelle 2:	Tabelle zur Berechnung des Risiko-Scores für den einzelnen Patienten (Pocock et al., 2013).....	56
Tabelle 3:	Überblick über demographischen Basisdaten der Patienten und die Unterteilung in verschiedene NT-pro-BNP-Level (>/< 10000 pg/l).....	59
Tabelle 4:	Überblick über das Outcome nach MitraClip-Implantation.....	62
Tabelle 5:	Überblick über Gesamtmortalität und Vergleich beobachteter und prädizierter Mortalität durch das SHFM bzw. MAGGIC	65
Tabelle 6:	Subgruppenanalyse für NTproBNP >/< 10000 pg/ml	67
Tabelle 7:	Subgruppenanalyse für hoch und niedrig prädiziertes Risiko durch das SHFM	69
Tabelle 8:	Subgruppenanalyse für die funktionelle und degenerative MI	72
Tabelle 9:	Subgruppenanalyse für LVEDD >/< 70mm.....	74
Tabelle 10:	Subgruppenanalyse für LVEDV >/< 260mm.....	76
Tabelle 11:	Vergleich der NYHA, LVEF und NT-pro-BNP-Werte vor und nach (1-, 2-Jahres-follow up) MC-Implantation	77

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Höpfner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Langzeitmortalität von schwer herzinsuffizienten Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz nach MitraClip-Implantation im Vergleich zur prädierten Mortalität durch das Seattle Heart Failure und MAGGIC-Modell“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift der Doktorandin

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christin Höpfner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Schau, T., Isotani, A., Neuss, M., Schöpp, M., Seifert, M., Höpfner, C., Burkhoff, D., and Butter, C.

Titel: Long-term survival after MitraClip(®) therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: A comparison among survivals predicted by heart failure models

Zeitschrift: J. Cardiol. 67, 287–294. (Impact Faktor 2016: 2,405)

Erscheinungsjahr: 2016

Beitrag:

Datensammlung, Struktur zur Datenanalyse,

Die Idee und das Konzept der Studie wurde von Herrn Prof. Dr. med. Butter erstellt.

Die Datenerhebung und -sammlung sowie Rekrutierung der Patienten erfolgte durch

Herrn Dr. Schau zusammen mit Frau Höpfner, insbesondere die Befragung der

Patienten zur funktionellen Verbesserung wurde durch Frau Höpfner durchgeführt.

Die Struktur zur Datenanalyse wurde durch Herrn Schau erstellt, Frau Höpfner wirkte

hier mit. Des Weiteren war Frau Höpfner an der Erstellung des Konzepts sowie am

ersten Draft beteiligt. Die kritische Durchsicht erfolgte durch die Koautoren,

unter anderem auch durch Frau Höpfner.

Datum

Stempel

Unterschrift der Doktorandin

Unterschrift des betreuenden Hochschullehrers

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Schau, T., Isotani, A., Neuss, M., Schöpp, M., Seifert, M., Höpfner, C., Burkhoff, D., and Butter, C. (2016). Long-term survival after MitraClip® therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: A comparison among survivals predicted by heart failure models. *J. Cardiol.* 67, 287–294.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Butter, Chefarzt der Abteilung Kardiologie der Immanuel Klinik Bernau, Herzzentrum Brandenburg, für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit an seiner Klinik durchführen zu können. Des Weiteren danke ich ihm für die freundliche Bereitstellung und Überlassung des interessanten Dissertationsthemas sowie die stetige Unterstützung, Beratung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Einen besonderen Dank möchte ich an Herrn Dr. med. T. Schau für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung richten. In vielen Gesprächen und Treffen hat er mir immer seine Hilfe angeboten, mich beraten und mir wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik entgegengebracht.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Chefarzt Dr. med. Minden für die Vermittlung dieser Dissertation.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Freunden, Bekannten und Kollegen, die mich während der Realisierung meiner Arbeit begleitet haben.

Ausdrücklich und herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, besonders bei meiner Mutter und meinem Verlobten. Sie haben mich stets und unermüdlich unterstützt, ermuntert und vorangetrieben. In schwierigen Zeiten standen sie stets an meiner Seite und motivierten mich immer wieder weiterzumachen.