

Aus der Klinik für Innere Medizin/ Kardiologie  
des Immanuel Herzzentrums Brandenburg in Bernau

**Einfluss invasiver und echokardiographischer  
hämodynamischer Parameter auf das Langzeitoutcome von  
Patienten nach Mitra-Clip Implantation**

Influence of invasive and echocardiographic hemodynamic parameters on the long-term outcome of  
patients after Mitra-clip implantation

DISSERTATION

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von:

Markus Pilz

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

## **Vorwort:**

Bisherige Publikationen zum Thema:

Michael Neuss, MD, Thomas Schau, MD, Akihiro Isotani, MD,  
**Markus Pilz**, Maren Schöpp, MD, Christian Butter, MD 2017

Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip  
Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With  
Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure

JACC: Cardiovascular Interventions 2017

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	VII
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	VIII
<b>1. EINLEITUNG</b>	S.5
1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz	S.6
1.1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz	S.6
1.1.2 Epidemiologie und Prävalenz	S.6
1.1.3 die intakte Mitralklappe	S.8
1.2 Pathophysiologie und Pathologie der Mitralinsuffizienz	S.8
1.2.1 Kompensierte Mitralinsuffizienz	S.11
1.2.2 Dekompensierte Mitralinsuffizienz	S.12
1.3 Therapiemöglichkeiten der MI	S.14
1.3.1 medikamentöse Therapie	S.14
1.3.2 operative Therapie	S.16
1.3.3 Mitralklappeninsuffizienz ohne herzchirurgische Therapieoption	S.16
1.3.4 Alternative Verfahren	S.18
1.4 Edge-to-Edge Repair Interventionell (MitraClip®)	S.20
1.5 Studienlage	S.21
1.6 Zielsetzung	S.23

<b>2. METHODIK</b>	S.24
2.1 Patientencharakteristika	S.24
2.2 Einschätzen des Op-Risikos mit Hilfe des EuroScore	S.24
2.3 Präinterventionelle Diagnostik	S.26
2.3.1 Echokardiographie	S.26
2.3.2 Transthorakale Echokardiographie TTE	S.26
2.3.3 Transösophageale Echokardiographie TEE	S.28
2.3.4 3-D Transösophageale Echokardiographie	S.28
2.4 Quantifizierung Mitralinsuffizienz	S.29
2.5 Die MitraClip®-Implantation	S.31
2.6 Intraprozedurale hämodynamische Messungen	S.34
2.7 Retrospektive echokardiographische Messungen	S.37
2.8 Follow-Up und statistische Analyse	S.39

<b>3. ERGEBNISSE</b>	S.40
3.1 Patientenkollektiv	S.40
3.2 Intraprozedurale hämodynamische Messungen	S.43
3.3 Überlebenszeitanalyse	S.45
3.4 univariate Analysen	S.47
3.4.1 Langzeit-Outcome in Abhängigkeit von transmitralem DG (MVPG)	S.47
3.4.1.1 Invasive Messung	S.48
3.4.1.2 Echokardiographische Messung	S.49
3.4.1.3 Abhängigkeit des mittleren MVPG von der Anzahl der implantierten MitraClips®	S.51
3.4.1.4 Korrelation invasiv und echokardiographisch ermittelter Druckgradienten	S.54
3.4.2 Langzeit-Outcome in Abhängigkeit von der resultierenden Mitralinsuffizienz	S.56
3.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten in univariater Analyse	S.57
3.6 multivariate Analyse	S.58
3.7 Auswirkungen von verbliebener MR und entstandener MS auf die Langzeitprognose	S.59

<b>4. DISKUSSION</b>	S.62
4.1 Anknüpfung an bisherige Forschungsergebnisse	S.62
4.1.1 MitraClip im Vergleich zur Mitralklappenchirurgie	S.63
4.1.2 MitraClip und Hämodynamik	S.67
4.1.3 MitraClip und Überlebenszeitanalyse	S.68
4.1.4 MitraClip und Mitralstenose	S.71
4.2 Einfluss invasiver und echokardiographischer hämodynamischer Parameter auf das Langzeitoutcome	S.72
4.3 Mitral valve pressure gradient (MVPG) und Mitralregurgitation (MR)	S.74
4.4 Schlussfolgerung	S.78
4.5 Limitationen	S.78
4.6 Zusammenfassung	S.80
<b>5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	S.81
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	S.83
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	S.100
<b>LEBENS LAUF</b>	S.101
<b>DANKSAGUNG</b>	S.102

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Echokardiographische Befunde der Mitralinsuffizienz	S.13
Tabelle 2: Patientencharakteristika	S.41
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der implantierten Clips	S.42
Tabelle 4: prozedurale Medikation während MC-Verfahren	S.44
Tabelle 5: intraprozedurale Hämodynamik	S.44
Tabelle 6: Änderung des mittleren MVPG durch Anzahl der Clips	S.51
Tabelle 7: Anteil der MS in Abhängigkeit von der Anzahl implantierter Clips	S.52
Tabelle 8: Multivariate Analyse im COX-Modell	S.58
Tabelle 9: Langzeitoutcome in Abhängigkeit von residueller MR und entstandenener MS	S.61

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Herzkatheterlabor Herzzentrum Brandenburg in Bernau bei MC-Prozedur	S.34
Abbildung 2: Pigtail-Katheter mit Druckaufnehmer und Druckkurvenregistrierung	S.36
Abbildung 3: Beispiel für Originalregistrierung der Hämodynamik nach MC	S.37
Abbildung 4: Echokardiographische MVPG Bestimmung, EchoPac-Software	S.38
Abbildung 5: Verteilung Anzahl der Clips	S.42
Abbildung 6: Kaplan-Meier Überlebenszeit Analyse für das gesamte Patientenkollektiv	S.46
Abbildung 7: Kaplan-Meier Analyse transmitralen DG post MC invasiv gemessen	S.48
Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse transmitralen DG post MC echokardiographisch gemessen	S.50
Abbildung 9: Box-Plots, steigende MS mit zunehmender Zahl von implantierten Clips	S.53
Abbildung 10: Lineare Regression zwischen invasiv und echokardiographisch ermittelten DG post MC	S.54
Abbildung 11: Bland-Altman-Plot von invasiv und echokardiographisch gemessenen MVPG	S.55
Abbildung 12: Kaplan-Meier Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom residualen MR-Grad nach MC	S.56
Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse in Abhängigkeit verschiedener Kombinationen von MVPG und MR-Grad nach MC	S.60

**Introduction:**

Following MC implantation hemodynamics at the mitral valve are altered by the presence of multiple orifices. This study investigated the influence of increased pressure gradient after MC implantation on the long-term outcome of patients. Therefore the correlation between invasive (measurement in LA and LV) and echocardiographic measurement of the MVPG after MC implantation was investigated.

**Methods:**

267 patients were enrolled, who received MC-implantation between April 2009 and July 2014 in our heart center (75±9 years, ♂68%, 76±15kg, NTproBNP 3696[1989-7711]pg/ml, LVEF39±16%, CRT53%, EURO-Score II 20[12-33]%). The pressure values of LA(after transseptal puncture) and LV were intraprocedural invasively measured using fluid filled pigtail catheters. The pressure gradients at the mitral valve (MVPG) were simultaneously determined invasively and echocardiographically (TEE) using the simplified Bernoulli equation directly after MC deployment. Kaplan-Meier-analysis were performed and correlated with the recorded pressure gradients and the residual MR. Primary endpoint was combined (all-cause-mortality, LVAD, MVR).

**Results:**

The Kaplan-Meier-analysis showed significant poorer outcome in case of invasive determined elevated mitral valve pressure gradient (MVPG) >5mmHg (MS) at implantation for the combined endpoint (p=0.001). For echocardiographic determined MVPG the cutoff value was 4.4 mmHg. In Cox model the increased residual mitral valve pressure gradient >5 mmHg was a significant outcome predictor in univariate and multivariate analysis (HR 2.3(1.4-3.8), p=0.002 multivariate after adjustment for NTproBNP, age and remaining mitral regurgitation). Furthermore, a higher number of implanted MC`s determinate a higher MVPG.

It was found that there is a significant ( $R^2 = .55$ ,  $p < 0.001$ ) positive correlation between intraprocedural, invasively measured and intraprocedural

echocardiographically measured MVPG. The residual MR after MC implantation has a large impact on the long-term outcome. Small remaining MR grade  $\leq 1+$  has the best long-term outcome. The outcome of MR grade 2+ is slightly poorer. Residual MR grade  $> 2+$  predicts higher mortality rates, which increases further with higher MR grades. Kaplan-Meier-analysis for different MR grades in combination with different MS show small MR grades ( $\leq 1+$ ) without MS had the best long-term outcome (drop out rate 28%). The outcome with MS in combination with only small MRgrade ( $\leq 1+$ ) was worse. Higher MR grades ( $> 2+$ ) had the poorest long-term outcomes, especially concomitant with a MS (56% drop out rate).

**Conclusion:**

Increased MVPG deteriorates the long-term outcome after MC therapy and is a significant event predictor for poorer long-term outcome and increased all-cause mortality. It is recommended to check the quality of the implantation result and to evaluate repositioning of the MC in case of slightly elevated pressure gradient at mitral valve. The echocardiographic determination of the MVPG is reliable.

**Einleitung:**

Diese Studie untersucht den Einfluss eines erhöhten transmitralen Druckgradienten(MVPG) nach MC- Implantation auf das Langzeitoutcome. Es wurde darüber hinaus die Korrelation zwischen der invasiven (Messung in LA und LV) und der echokardiographischen Messungen des MVPG nach MC-Implantation untersucht.

**Methoden:**

Eingeschlossen wurden 267 konsekutive Patienten, welche zwischen April 2009 bis Juli 2014 in unserem Herzzentrum mittels MC-Implantation behandelt wurden (75±9 Jahre, ♂68%,76±15kg, NTproBNP 3696[1989-7711]pg/ml, LVEF39±16%, CRT53%, EURO-Score II 20 [12-33] %). Invasiv wurde der Druckgradient(MVPG) über der Mitralklappe nach Platzierung und Freisetzung des MitraClips mittels flüssigkeitsgefüllter Pigtail-Katheter Druckparameter in LA und LV gemessen. Zeitgleich wurde parallel der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe(MVPG) im CW-Doppler unter Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung in der TEE ermittelt. Die residuale MR wurde nach der american society of echocardiography (ASE) in 4 MR-Klassen unterteilt. Die Analyse von Überlebenszeitdaten entsprechend der post-prozeduralen Druckgradienten und der residualen MR erfolgte mittels Kaplan-Meier-Verfahren; ein Vergleich der beiden Messverfahren mittels Bland-Altman Plot. Der primäre Studienendpunkt war eine Kombination aus Gesamtmortalität, LVAD und MVR/MKE.

**Ergebnis:**

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis bei invasiv bestimmtem erhöhten verbleibenden transmitralen Druckgradienten (MVPG) > 5 mmHg (MS) für den kombinierten Endpunkt ( $p = 0,001$ ). Für die echokardiographisch ermittelten MVPG betrug der Cutoff-Wert 4,4 mmHg.

Im Cox-Modell war der erhöhte MVPG > 5 mmHg ein unabhängiger Risikofaktor für ein früheres Versterben bzw. die Notwendigkeit eines LVAD oder eines chirurgischen

Mitralklappenersatzes. (HR 2,3 (1,4-3,8),  $p = 0,002$  nach Anpassung für NTproBNP, Alter und verbleibende MI).

Der intraprozedural, invasiv gemessene MVPG korrelierte signifikant mit dem intraprozedural, echokardiographisch gemessenen MVPG ( $R^2 = ,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Ebenfalls führt die Implantation von mehreren MitraClips zu einem signifikant erhöhten MVPG.

Kleinere MR-grade  $\leq 1$  ohne MS (MVPG  $> 5$  mmHg) wiesen das beste langfristige Ergebnis auf (Gesamtausscheiden 28%). Höhere MR-grade  $> 2+$  mit zusätzlich erhöhtem MVPG  $> 5$  mmHg hatten die schlechtesten langfristigen Ergebnisse (Gesamtausscheiden 56%).

### **Schlussfolgerung:**

Ein erhöhter MVPG  $> 5$  mmHg verschlechtert das Langzeitergebnis nach einer MC-Therapie und ist ein bedeutender Ereignisprädiktor für ein schlechteres Langzeitergebnis und eine erhöhte Gesamtmortalität. Es wird daher empfohlen, die Qualität des Implantationsergebnisses sorgfältig zu überprüfen und die Reposition des MC bei erhöhtem Druckgradienten an der Mitralklappe zu erwägen. Darüber hinaus ist die echokardiographische Bestimmung des MVPG auch bei hämodynamischen Veränderungen nach MC-Implantation zuverlässig.

## 1. Einleitung

Die perkutane Implantation eines Mitra-Clips® (MC) stellt eine neuartige und wichtige Therapieoption für Patienten mit hohem Operationsrisiko oder Inoperabilität bei hochgradiger symptomatischer Mitralinsuffizienz (MI) dar, welche sich unter klinischen Gesichtspunkten, insbesondere bei der Behandlung multimorbider Patienten (log. Euroscore I >20%) in den letzten Jahren etabliert hat. In mehreren Studien wurde die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens im Vergleich zu bereits erprobten chirurgischen Verfahren geprüft und bestätigt. (Takagi H. et al. 2017)

Über einen transfemoral-transseptal venösen Zugang kann der gesamte kathetergestützte Eingriff an der insuffizienten Mitralklappe durchgeführt werden, ohne dass eine Thorakotomie nötig ist. Bisher wurden vor allem echokardiographische Veränderungen nach MitraClip-Implantation erforscht. In Anlehnung an bisherige Forschungsansätze untersucht diese Studie die unmittelbaren hämodynamischen Auswirkungen auf den linksatrialen Druck nach MitraClip-Implantation und deren Bedeutung für das Langzeitoutcome.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen zunächst Aufschluss darüber geben, in welcher Weise sich die Druckverhältnisse im linken Vorhof unmittelbar nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz verändern. Im zweiten Schritt werden mit Hilfe der gewonnenen Messdaten Aussagen darüber getroffen, in welcher Hinsicht sich die veränderte Hämodynamik nach MC-Implantation auf die Prognose der Patienten auswirkt. Dadurch sollen Patientengruppen identifiziert werden, bei denen die Indikation für eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion besonders kritisch gestellt werden sollte.

Hypothese 1: Die messbare Änderung des transmitralen Druckgradienten (MVPG) durch den MitraClip hat Einfluss auf die Mitralregurgitation(MR) und das Überleben der behandelten Patienten.

Hypothese 2: Der durch die Implantation von mehreren Mitraclips bedingte Anstieg des transmitralen Druckgradienten hat einen Einfluss auf die Langzeitprognose.

## **1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz**

### **1.1.1 Definition der Mitralinsuffizienz**

Der Mitralklappenapparat besteht aus dem Anulus, dem anterioren und posterioren Mitralklappensegel, den Sehnenfäden (Chordae tendinae) und den Papillarmuskeln. Eine primäre Mitralinsuffizienz (MI) besteht bei Schädigung einzelner oder mehrerer dieser Strukturen, wenn diese mit einer verminderten Schlussfähigkeit der Klappe einhergehen. Eine sekundäre MI wird dagegen durch Veränderungen der linksventrikulären Geometrie und Funktion verursacht. Das klinische Bild wird sehr stark dadurch beeinflusst, wie schnell sich eine schwere MI entwickelt und ob dem linken Ventrikel und Vorhof ausreichend Zeit zur Adaptation an die veränderte Hämodynamik bleiben. (Mewis, Reimer et al. 2006)

### **1.1.2 Epidemiologie**

Die Behandlung einer symptomatischen MI hat eine wesentliche Bedeutung, da die MI zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen in der westlichen Welt gehört. (Nkomo VT et al. 2006). Die Prävalenz der MI in der westlichen Bevölkerung ist hoch, wobei ca. 19% der westlichen Bevölkerung eine MI von zumindest mildem Schweregrad aufweisen. Die Prävalenz der MI steigt mit dem Alter. So haben weniger als 1% der Menschen unter 50 Jahren eine mittel bis hochgradige MI. Bei

Menschen über 70 Jahren besteht bereits eine Prävalenz von 11 % für eine klinisch bedeutsame MI (mittelgradiger bis hochgradiger Schweregrad). (Nishimura R et al. 2014)

Die Daten des Euro Heart Survey zeigen, dass von 5000 Patienten aus 25 Ländern 44,3 % eine Aortenklappenerkrankung, 34,3 % eine Mitralklappenerkrankung und 20,2 % der Patienten ein kombiniertes Aorten- und Mitralvitium hatten. Nur 1,2 % der Patienten hatten eine Erkrankung der nativen Klappen des rechten Herzens.

Im Vergleich ist die häufigste Ursache einer Klappenerkrankung nach einer Erhebung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die degenerative Aortenklappenstenose, gefolgt von der degenerativen MI und der degenerativen Aortenklappeninsuffizienz. Rheumatische Klappenfehler spielen in Europa kaum noch eine Rolle. Bei den funktionellen Veränderungen tritt die MI am häufigsten als Folge einer Papillarmuskeldysfunktion bei KHK auf, gefolgt von der Klappenringdilatation bei hochgradig dilatiertem linken Ventrikel.

Das Alter von Patienten mit höhergradigen Mitralklappenerkrankungen ist mit im Mittel 65 Jahren fast so hoch wie das Alter von Patienten mit einer Aortenklappenstenose. (Lung B, Baron G et al. 2003).

Von insgesamt 3589 Personen, die im Rahmen der Framingham-Studie untersucht wurden, hatten 19% der Männer und 19,1% der Frauen eine echokardiografisch mindestens leichte Insuffizienz der Mitralklappe. (Singh J et al. 1999) Bei 89% der über 70-jährigen Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <40%) wurde eine mindestens leichtgradige MI festgestellt. (Cioffi G et al. 2005). Ein Eingriff an der Mitralklappe ist in Deutschland meist wegen Mitralinsuffizienz erforderlich. In der konventionellen Mitralklappenchirurgie wurden im Jahr 2016 6.217 Operationen vorgenommen. Seit dem Jahr 1995 mit 2.781 mitralklappenchirurgischen Eingriffen ist das ein Anstieg um 123,6%, was die Bedeutung dieser Klappenerkrankung unterstreicht. (Deutscher Herzbericht, 2017)

### **1.1.3 Die intakte Mitralklappe**

Die Mitralklappe befindet sich zwischen dem linken Vorhof und der linken Kammer. Die beiden Mitralklappensegel öffnen sich durch die Druckdifferenz zwischen linkem Vorhof und linker Kammer während der Diastole in die Richtung des Ventrikels, da sie über die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln mit dem Myokard des linken Ventrikels in Kontakt stehen. Die Sehnenfäden sorgen dabei dafür, dass die Klappe in der Systole nicht in den Vorhof zurückschlägt. Bei einer normalen Herzaktion kommt es zu einem Bluteinstrom in der Relaxationsphase des linken Ventrikels von dem linken Atrium in den linken Ventrikel. Die intakte Mitralklappe ist während der Kammerkontraktion geschlossen und verhindert einen Rückfluss des Blutes von dem Ventrikel in den Vorhof, sodass es zu einem Auswurf des linksventrikulären Blutvolumens in die Aorta kommt.

## **1.2 Pathophysiologie und Pathologie der Mitralinsuffizienz**

Bei der MI entsteht durch die abnormale Koaptation der Klappensegel eine Regurgitationsöffnung während der Ventrikelsystole (Fuster et al. 2004), wodurch es zu einem Blutrückfluss in den linken Vorhof kommt. Der Druckgradient vom Ventrikel zum Vorhof ist die treibende Kraft für den retrograden Fluss (Fuster et al. 2004). Der systolische Rückfluss führt dazu, dass das Regurgitationsvolumen dem Systemkreislauf fehlt. Man unterscheidet grundsätzlich die akute von der chronischen Mitralklappeninsuffizienz. Die selten auftretende akute MI entsteht meist durch rasch progrediente destruierende Prozesse, wie im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, einer akuten Myokardischämie oder eines akuten Thoraxtraumas mit Beteiligung der Klappensegel oder des Klappenhalteapparates. (Nickenig G et al. 2013)

Bei der wesentlich häufiger auftretenden chronischen MI unterscheidet man eine degenerative, primäre Ursache der MI von einer funktionell, sekundären Ursache der MI.

Die degenerative, primäre MI stellt die häufigste Ursache einer MI in den westlichen Ländern dar. Die strukturellen Ursachen können vielfältig sein. Unter anderem kann es aufgrund von Gewebeveränderungen, welche als myxomatöse Degeneration oder fibroelastischer Defekt bekannt sind, zu einem Prolaps, insbesondere verbunden mit einer Verdickung der Segel (>5mm) oder zu einem leaflet flail, in der Regel nach einer Chordaruptur, kommen. (Anyanwu A, Adams D et al. 2007) Der Rand des betroffenen Segels bewegt sich dabei in der Systole in den linken Vorhof, sodass es zu keiner vollständigen Koaptation der Segel mehr kommt. Beim Mitralklappenprolaps ist häufiger das hintere Mitralsegel betroffen. (Monin J, Dehant P et al. 2005)

Die sekundäre MI ist die Folge einer LV-Dysfunktion und Dilatation im Rahmen eines postischämischen Ereignisses oder einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie, sowie anderer Erkrankungen, wie Erkrankungen des Mitralklappenrings, des Mitralklappensegelhalteapparates, einschließlich der Chordae tendineae und der Papillarmuskeln. Eine Dilatation des Klappenrings und des Halteapparats, wodurch es zu einer erschwerten oder gestörten Koaptation der Mitralsegel kommt, sowie die Einschränkung der Beweglichkeit der Klappensegel durch einen zu starken Zug auf die Sehnenfäden und Papillarmuskeln stellen dabei die wichtigsten Pathomechanismen dar.

Der französische Herzchirurg Alain Carpentier (\* 11. August 1933 in Toulouse) teilte die Ursache der MI, 1983 in seiner Arbeit „the French Correction“ in drei funktionelle Klassen ein und begründete damit die Carpentier-Klassifikation der MI. Dabei beschreibt der Typ I nach Carpentier eine MI mit normaler Segelbeweglichkeit. Der Typ II ist mit einem Prolaps eines der Mitralsegel verbunden, wobei eine hypermobile Klappenbeweglichkeit oder ein leaflet flail ursächlich ist. Diese Pathologien entstehen durch einen partiellen Sehnenfadenausrisse oder durch eine Papillarmuskelruptur. Der Typ III beschreibt eine MI, welche gekennzeichnet ist durch eine restriktive Klappenbeweglichkeit bedingt durch eine Verschmelzung, eine Verkürzung und/oder eine Verdickung der Segel und Sehnenfäden. (Carpentier A 1983.)

Verursacht durch die relativ undichte Mitralklappe kommt es zu einem Regurgitationsvolumenfluss bei jeder Herzaktion. Das rückfließende Regurgitationsvolumen steht für die systemische Herzleistung nicht mehr zur Verfügung, sodass die gesamte Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden muss, was zu einer progressiven Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion oder zu weiteren Veränderungen an der Klappe selbst im Verlauf führen kann. Die Menge des Rückflusses ist abhängig von der Größe der Regurgitationsöffnung und von der Druckdifferenz zwischen Ventrikel und Vorhof (Erdmann 2009). Diese Regurgitationsöffnung kann über die Effective regurgitant orifice area (EROA) in der Farbdoppler-Echokardiographie quantifiziert werden.

Das diastolische Druckniveau im linken Ventrikel und im linken Vorhof steigt im Krankheitsverlauf. Es kommt zu einer massiven Drucksteigerung, die sich bis in die Pulmonalvenen und -arterien fortpflanzt. (Carabello 1999).

Neben der Beanspruchung des Vorhofs und der Lunge verursacht die MI auch eine Volumenüberladung des linken Ventrikels. Das Regurgitationsvolumen fließt zusammen mit dem normalen Blutfluss aus den Pulmonalvenen in der Diastole in den Ventrikel zurück, sodass es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels kommt.

Während bei der akuten MI die Nachlast sinkt, da nun eine Leckage in den linken Vorhof während der Systole gegeben ist, steigt die Nachlast bei chronischer MI im Krankheitsverlauf stark an. Zu Beginn der Erkrankung steigt erst das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, im Verlauf sinkt durch die Erhöhung des peripheren Widerstandes die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das linksventrikuläre endsystolische Volumen steigt an. Es kommt in der Folge durch einen erhöhten Durchmesser des linken Ventrikels, dem LaPlace-Gesetz ( $K = P_{tm} \times r / 2d$ ; K: Wandspannung,  $P_{tm}$ : Transmuraler Druck, r: Radius, d: Wanddicke) zufolge zu einer erhöhten Wandspannung. Damit wird die Nachlast für die einzelne Myokardfaser größer. (Flachskampf F 2011)

Im Vergleich dazu steigt die Vorlast bei akuter und chronischer MI durch das auftretende Pendelvolumen und hierdurch der linksatriale Druck.

Bei akuter MI steigt die Ejektionsfraktion (EF), da die Nachlast sinkt und es gleichzeitig zu einer erhöhten Vorspannung nach dem Frank-Starling Gesetz kommt. Durch diese Steigerung der Kontraktilität kann das Vorwärtsschlagvolumen (forward stroke volume), d.h. das in die Aorta ausgeworfene Volumen, trotz des Rückflusses in den Vorhof normal sein (Bonow et al. 2011). Im Vergleich dazu sinkt die EF bei chronischer MI, da es zu einer erhöhten Nachlast kommt, welche im Anfangsstadium noch von der erhöhten Vorlast kaschiert wird. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer pulmonal arteriellen Hypertonie durch einen persistierenden Anstieg des linksatrialen und enddiastolischen Druckes des linken Ventrikels kommen.

### **1.2.1 Kompensierte chronische Mitralinsuffizienz**

Es kommt zu physiologischen Anpassungsprozessen, wie der Steigerung der Muskelmasse bei gleichzeitiger Ausdehnung der Herzhöhlen, um die die chronische Volumenbelastung bei MI zu kompensieren. Der linke Ventrikel dilatiert und hypertrophiert. Dieses Remodelling des Herzens wird als exzentrische Myokardhypertrophie bezeichnet (Bonow et al. 2008). Dadurch kommt es zu einer erhöhten Compliance des linken Ventrikels, sodass ohne eine starke Erhöhung von intrakardialen Drücken das zusätzliche Volumen bewältigt werden kann (Gaasch 2008). Ähnlich dem linken Ventrikel dilatiert und hypertrophiert der linke Vorhof. Durch die Volumenbelastung kommt es zu einer Dehnung des Ventrikels, was über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer verstärkten Myokardkontraktilität führt. Dadurch kann eine normale EF erhalten werden. Begünstigt wird dies zusätzlich durch eine geringere Nachlast, da ein Teil des ausgeworfenen Bluts retrograd gegen weniger Widerstand in den Vorhof strömt, sodass die kombinierte Nachlast (systemische Nachlast plus LA) sinkt. Für Patienten mit MI bewegt sich eine normale Ejektionsfraktion zwischen 65% und 75 % (Carabello, 1999).

Im Verlauf einer chronischen MI steigen die Katecholaminspiegel im Blut, dies trägt ebenfalls zur Kompensation der MI bei. Der kompensierte Zustand der MI ist für die meisten Patienten asymptomatisch und kann bis zu Jahren andauern. (Bonow et al. 2011).

### **1.2.2 Dekompensierte chronische Mitralinsuffizienz**

Im Stadium der dekompensierten MI steigen das linksventrikuläre Volumen und der linksventrikuläre Druck sowie die Wandspannung, während die EF abnimmt (Gaasch 2008). In diesem Stadium werden Patienten zunehmend unter körperlicher Belastung, später auch in Ruhe symptomatisch. Durch die dauerhafte Volumenbelastung kommt es zu einer voranschreitenden Dilatation des linken Ventrikels, was in einer progressiven Myokardschädigung mündet. (Erdmann 2009) Die begleitende Vorhofvergrößerung, die aus einer Volumen- und im Verlauf auch aus einer Druckbelastung resultiert, führt oftmals zum Auftreten von Vorhofflimmern. (Gaasch 2008). Durch den erhöhten Druck im linken Vorhof kommt es zunächst zu einer pulmonal-venösen und später zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Wenn der Druck in den Lungengefäßen so weit ansteigt, dass er den kolloidosmotischen Druck überschreitet, tritt Flüssigkeit in das Lungeninterstitium über, sodass es nach einer progressiven Erhöhung des Lungenwassers zu einem Lungenödem kommt. Im Stadium der dekompensierten MI kommt es verstärkt zu Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Palpitationen, Müdigkeit und zu einer generellen Abnahme der körperlichen Belastbarkeit. Bei gleichzeitiger Dekompensation des rechten Herzens kann es zum Auftreten von peripheren Ödemen kommen. (Gruyter 2004)

Formen	Ursachen	Befunde Echokardiographie
<b>akut</b>		
degenerativ	Chorda-/ Papillarmuskelabriss	Durchschlagen eines Segels, Nachweis abgerissener Chordae
endokarditisch	endokarditische Destruktion	endokarditische Vegetation, Perforation
prothetisch	Prothesendehiszenz	pathologische Prothesenbeweglichkeit
ischämisch	Akute Ischämie bei KHK	Ventrikeldilatation oder Wandbewegungsstörung
<b>chronisch</b>		
Mitralprolaps	idiopathisch, Marfan- Syndrom	Durchhängen des Segelbauchs, Verdickung der Segel >5mm
degenerativ	Mitralring- und Segelverkalkung  Chordaruptur	Verkalkungsnachweis, eingeschränkte Segelbeweglichkeit  Durchschlagen eines Segels, Nachweis abgerissener Chordae
Funktionell, ischämisch	Abgelaufener Infarkt, dilatative Kardiomyopathie, Aorteninsuffizienz	Ventrikelvergrößerung, Ringdilatation, inkompletter Segelschluss, exzentrischer Papillarmuskelzug mit eingeschränkter Koaptation
rheumatisch	Beweglichkeitsminderung der Segel	Mitralstenose, Verdickung der Segel, eingeschränkte Beweglichkeit, Verkürzung des Chordaapparates

**Table 1:** in Anlehnung an Frank Arnold Flachskampf Kursbuch Echokardiografie 5. aktualisierte Auflage 2011 Georg Thieme Verlag

### 1.3 Therapiemöglichkeiten der Mitralinsuffizienz

Für Patienten mit chronischer Mitralinsuffizienz bestehen verschiedene Therapieoptionen. Neben konservativer medikamentöser Therapie besteht die Möglichkeit der bereits erprobten chirurgischen Vorgehensweise als auch neuere Katheter basierte Ansätze.

#### 1.3.1 Medikamentöse Therapie:

Die medikamentöse Therapie stellt die supportive Basistherapie einer MI dar, sie kann eine primäre, manifeste, symptomatische MI jedoch bis dato nicht kurieren. Die meisten Daten über den natürlichen Verlauf der unbehandelten MI sind älteren Datums aus einer Zeit, als die operativen und medikamentösen Therapieansätze noch nicht vollständig etabliert waren und stammen aus Studien von Patienten mit funktionell bedingter MI. Die meisten dieser Patienten wiesen eine höhergradige MI auf, was zu Ventrikeldilatation und Volumenüberlastung führte. Diese Veränderungen gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Die untersuchten Patienten wiesen größtenteils NYHA-Klasse III bis IV Symptome auf, jedoch auch keine oder minimale Symptome. (Ling H, Enriquez-Sarano M et al. 1996)

Patienten mit Mitralklappenprolaps und im Allgemeinen mit höhergradiger MI hatten unter medizinischer Behandlung jährliche kardiovaskuläre Ereignis-Raten von 10-12%, einschließlich ca. 9% auf Grund von dekompensierter Herzinsuffizienz und 5% auf Grund von Vorhofflimmern. (Rosen S, Borer J et al. 1994)

Bei der sekundären MI kann eine Herzinsuffizienzmedikation, die zu einer Reduktion der Ventrikeldiameter führt, auch zu einer Reduktion der MI führen.

(Stevenson L, Brunken R et al. 1990.) Bei akuter MI werden, den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur interventionellen Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren (DGK 2013) folgend, Vasodilantien empfohlen; sie unterstützen die hämodynamische Kompensation bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Effektiv ist dabei eine Senkung der Nachlast z.B. durch ACE-Hemmer (oder ggf. durch AT1-Rezeptorantagonisten).

Zur symptomatischen Therapie sind Diuretika inklusive Aldosteronrezeptorantagonisten und auch Betablocker zu erwägen. Begleitende Erkrankungen (Hypertonie, koronare Herzkrankheit [KHK]) sind leitliniengerecht zu behandeln. (Nickenig G et al. 2013)

Insbesondere die Korrektur der Wasserretention, welche in erster Linie durch Diuretikatherapie erzielt wird, führt zu einer Reduktion bzw. Beseitigung von MI bezogenen Symptomen. (Stevenson L, Brunken R et al. 1990)

Die medikamentöse Therapie der chronischen MI ist symptom-orientiert. Bei primär chronischer MI ist jedoch für keine medikamentöse Therapie eine Prognoseverbesserung erwiesen. So zielt die medikamentöse Behandlung darauf ab das Fortschreiten der organisch bedingten MI zu verhindern. Bei der primär bedingten MI zeigen experimentelle Studien, dass es bei der Behandlung mit Vasodilatoren zu einer Verringerung des akuten Regurgitationsvolumens und der Effective regurgitant orifice area (EROA) kommt. (Yoran C, Yellin E et al. 1997)

Die langfristigen Effekte der medikamentösen Behandlung der chronisch organisch bedingten MI sind jedoch unklar, da in den durchgeführten Studien, die Populationen zu klein waren, sie selten randomisiert angelegt waren und widersprüchlich in den Schlussfolgerungen gezogen wurden. (Levine H, Gaasch W 1996)

Im Gegensatz dazu ist die sekundäre MI durch Medikamente, die sich auf die Grunderkrankung auswirken, positiv zu beeinflussen. (Rammos C 2015) Dazu zählt die umfassende Herzinsuffizienzmedikation bestehend aus ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Betablocker, Diuretika und Herzglykosiden, welche individuell, symptom- und krankheitsorientiert für jeden Patienten verordnet werden. (Stamatis A et al. 2012). Die medikamentöse Therapie reduziert die Mitralregurgitation bei funktionell bedingter MI bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder dekompensierter Herzinsuffizienz. Speziell die  $\beta$ -Blockade mit Carvedilol oder Metoprolol sowie das Hemmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) mittels ACE-Hemmern oder Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten wie Spironolacton reduzieren den Schweregrad der funktionell bedingten MI.

(H. Baumgartner et al. 2017)

Die konservative Therapie hat generell einen hohen Stellenwert, die Symptome einer Mitralsuffizienz zu verbessern (Franzen et al. 2011).

### **1.3.2 Operative Therapie:**

Im Jahr 2016 wurden allein in Deutschland mittels konventioneller Mitralklappenchirurgie 6.217 Operationen vorgenommen. (Deutscher Herzbericht 2017) Die Indikation zum Wechsel auf eine nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie wird anhand von verschiedenen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, klinischer Symptomatik, bereits durchgeführter Behandlung, Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, linksventrikuläre Pumpfunktion, linksatrialer Größe >40–50mm, Vorhandensein und Ausprägung von Pulmonaler Hypertonie, Vorhofflimmern, Neurohumorale Aktivierung (z.B. BNP) und einer erniedrigten Sauerstoffaufnahme unter Belastung (<18,5ml/kg/min) gestellt. (G. Nickenig et al. 2013)

Dabei gilt der Übergang vom kompensierten in den dekompensierten Zustand als ein guter Zeitpunkt, die Operationsindikation zu stellen (Gaasch 2012).

Bei primärer MI ist die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) die Therapie der Wahl. Sie zeigt in Bezug auf perioperative Letalität und Langzeitüberlebensrate bessere Ergebnisse als der Mitralklappenersatz (MKE). (H. Baumgartner et al. 2017) Beide Verfahren erfordern den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

### **1.3.3 Mitralklappeninsuffizienz ohne konventionelle herzchirurgische Therapieoption**

Es besteht ein zunehmender Anteil von Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz, für welche die konventionelle Herzchirurgie keine realistische Behandlungsoption darstellt (Mirabel M, Lung B, Baron G et al. 2007)

In einer Gesellschaft, in welcher der Anteil an über 60 Jährigen in Deutschland im Jahr 2020 schätzungsweise 30,5% der Gesamtbevölkerung annimmt, (*Statistisches Bundesamt 2012*) gibt es eine zunehmende Zahl an multimorbiden Patienten, welche

aufgrund Ihres Alters und bedeutender Begleiterkrankungen (COPD, PAVK, KHK, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz etc.) ein unvertretbar hohes Operationsrisiko aufweisen. Die individuelle Therapieentscheidung für oder gegen eine Operation wird interdisziplinär im Herzteam getroffen, in Abwägung des Operationsrisikos mit Hilfe des Euro-Score II oder anderer Score-Systeme.

Hohes Alter ist einer der Hauptrisikofaktoren für Mortalität und Morbidität nach großen Herzoperationen (etwa 78% der größeren Komplikationen nach Herzchirurgie und Todesfälle bei älteren Patienten in Nordamerika. (O'Brien S, Shahian M et al. 2009) Die Operationsmortalität wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 bis 20 % angegeben, wobei Komorbiditäten bei älteren Patienten eine große Rolle spielen (Detaint et. al 2006). Das Mortalitätsrisiko bei einer Operation wurde durch den EURO-Score II ermittelt. So wird, nach einer Erhebung von Mirabel M et al. 2007, jeder zweite Patient mit hochgradiger, symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz nicht operiert. (Mirabel M, Lung B, Baron G et al. 2007) Neben dem EURO-Score II sind weitere Risikostratifizierungsmodelle gebräuchlich.

Der Society of Thoracic Surgeons- (STS-) Score wurde im Jahr 2007 publiziert und ist wie der Euro-SCORE als leicht anzuwendender Online-Rechner verfügbar, welcher im Vergleich zum Euro SCORE auf Grund der erforderlichen Daten, welche eingegeben werden müssen, detaillierter ist. Die Informationen über das detaillierte Outcome sind nur für isolierte aortokoronare Bypass-Operations- Patienten vorhanden, jedoch wurde der Score auch für Herzklappen Operationen angewendet und publiziert.

Im Gegensatz zum EuroSCORE unterschätzt der STS-SCORE das perioperative Risiko leicht. (Metzler B 2011)

Der SYNTAX-Score (SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery) ist ein angiographischer Score, welcher mithilfe eines Computerprogramms berechnet wird. Er dient dazu, eine Einteilung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung sowie deren Läsionskomplexität, basierend auf angiographischen Kriterien, zwischen den verschiedenen Patientengruppen einzuschätzen und vergleichbar zu machen. Der SYNTAX-Score berücksichtigt weder die Patienten-

Charakteristiken noch die Behandlungsstrategie, sondern lediglich die Koronaranatomie, sodass er vor dem MC-Verfahren in der Regel nicht zum Einsatz kommt.

#### **1.3.4 Alternative Therapieverfahren:**

Durch die steigende Zahl von Patienten mit hohem Operationsrisiko sind alternative Therapieoptionen zu konventionellen Techniken für die Behandlung der MI nötig. Perkutane kathetergestützte Verfahren wurden entwickelt, die sowohl die Klappenmorphologie als auch die Mitralringkonfiguration beeinflussen können. Das seit 2008 am weitesten verbreitete Verfahren ist die MitraClip-Implantation. Dabei wird in Analogie zur Alfieri-Nahttechnik nach transeptaler Punktion mit einem Clip eine Verbindung der jeweils mittleren Segelsegmente des posterioren und anterioren Mitralsegels („edge-to-edge“) erzielt. (Bonis M, Alfieri O 2010) Es zeichnet das MitraClip-Verfahren aus, dass die Patienten während der gesamten Prozedur hämodynamisch stabil bleiben, Blutdruckabfälle und ventrikuläre Arrhythmien werden nur selten beobachtet (Feldman et al. 2009). Die Prozedur geht mit einem sehr kleinen Blutverlust und minimalen Blutdruckschwankungen einher. Im Gegensatz zu chirurgischen Verfahren, welche mit extrakorporaler Zirkulation arbeiten, entsteht beim MitraClip-Verfahren eine geringere perioperative Belastung für den Patienten, sodass auch Hochrisikopatienten behandelt werden können. Alternativ zu der Edge-to-edge Repair-Methode durch das MitraClip-System wurden kathetergestützte Annuloplastieverfahren entwickelt wie das Carillon-Device, das Mitralign sowie das Cardioband. Der Carillon-Device ist ein Verfahren der indirekten Annuloplastie, bei der eine Verkürzungsprothese in den Sinus coronarius eingesetzt wird. (Maisano F, Alfieri O et al. 2015)

Das Mitralign-Verfahren ermöglicht die Platzierung von Ringnähten in die Mitralklappe, um eine ringförmige Größenreduktion zu erreichen. Unter TEE-Führung wird ein Katheter retrograd von der Aorta durch die Aortenklappe geleitet, wodurch an zwei benachbarten Punkten der Mitralklappe zwei Drähte vom linken Ventrikel in das linke Atrium eingebracht werden. Diese Drähte werden verwendet, um zwei

spezielle kardiovaskuläre Tupfer sowohl auf der links atrialen als auch auf der links ventrikulären Seite zu platzieren. Diese werden mit einem Stahlschloss fixiert, wodurch eine ringförmige Umfangsverkleinerung erzielt wird.

Das Cardioband-Verfahren erlaubt es von atrialer Seite, kathetergestützt eine Reihe von 15 bis 16 Schrauben, welche sich in einem stabilen Band befinden unter TEE-Beobachtung in den Mitralklappenring einzubringen. Anschließend wird der Mitralklappenring, welcher nun mit dem Cardioband verbunden ist, durch Raffung des Cardiobandes verkleinert, sodass es zu einer Reduktion der sekundären MI kommt.

Unter allen Katheter basierten MI-Therapieverfahren besteht für das Edge-to-Edge-Verfahren mit dem MitraClip-System die weltweit größte klinische Erfahrung mit einem etablierten und reproduzierbaren Sicherheitsprofil und einer effektiven Reduktion von MI bei Patienten mit hohem Operationsrisiko.

(Basel R, James S 2016)

Neben den kathetergestützten Reparaturverfahren der Mitralklappe existieren Forschungsbemühungen, einen Transkatheter-Mitralklappenersatz ähnlich der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) zu entwickeln.

Verschiedene Zentren benutzen bereits die Edwards Sapien-Transkatheter-Herzklappe in einer Off-Label-Anwendung für einen Transkatheter-Mitralklappenersatz für Patienten mit degenerierten Mitralklappenprothesen. Bei der Entwicklung eines Transkatheter-Mitralklappenersatzes bestehen momentan noch wesentliche Hürden und Herausforderungen.

Dazu gehört der Technologieentwurf, die Entwicklung von geeigneten Implantationsmethoden sowie die Selektion der am besten geeigneten Patientenpopulation welche von dieser Technologie profitieren könnte. Mehrere Faktoren haben die Entwicklung einer perkutanen Mitralklappen-Prothese bisher verlangsamt. Dazu gehören unter anderem die Asymmetrie des Mitralinges, die ständige Bewegung des Mitralinges mit Abwesenheit einer einzelnen Klappenebene, die Nähe der Mitralklappe zur Aortenklappe und zum linksventrikulären Ausflusstrakt, die Komplexität und Variabilität des subvalvulären Mitralklappenapparates sowie nicht zuletzt die Heterogenität der Pathologie und Physiologie der Patienten mit MI.

Nichtsdestotrotz könnte der Transkatheter-Mitralklappenersatz das Potenzial haben die Technik der Wahl bei Patienten mit schwerer MI und mit hohem Risiko für eine herzchirurgische Operation zu werden. (Basel R, James S 2016)

#### **1.4 Der MitraClip®:**

Das MitraClip-System ist ein kathetergestütztes Verfahren, das es erlaubt, eine bestehende Mitralsuffizienz ohne Sternotomie oder Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu reduzieren. Die Leitlinien von 2017 der European Society of Cardiology for the management of valvular heart disease betrachten die MitraClip-Therapie als therapeutische Alternative zur konventionellen Herzchirurgischen Intervention bei ausgewählten Patienten mit schwerer symptomatischer MR und hohem Operationsrisiko. (Helmut Baumgartner et al. 2017)

Die Rolle des MitraClip bei Patienten mit degenerativer bedingter MI ist heute beschränkt auf Hochrisikopatienten oder ältere Patienten. Bei funktionell bedingter MI konnte der MitraClip das gleiche Empfehlungsniveau wie die chirurgische Intervention in den letzten Leitlinien erhalten. (G. Nickenig et al. 2013)

Register und Beobachtungsdaten haben gezeigt, dass 70-80% der Patienten, insbesondere ältere und komorbide Patienten oder Patienten mit schwerer LV-Dysfunktion sicher therapiert werden konnten. (Taramasso M et al. 2013)

In Anlehnung an die operative Alfieri-Nahttechnik werden, nach transseptaler Punktion, jeweils Anteile beider Mitralsegel durch die Greifarme am MitraClip gegriffen und eine Verbindung von posterioem und anteriorem Mitralsegel hergestellt. Dieser Vorgang bewirkt gleichzeitig eine Raffung des Mitrals. (Erstbesteigers P et al. 2013)

Das Ziel einer MitraClip-Implantation ist in der Regel, eine maximal mögliche Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz zu erreichen. Vor und nach Implantation des ersten ggf. auch eines zweiten oder dritten MitraClip müssen der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, der Stenosegrad und das morphologische Ergebnis echokardiographisch während der Prozedur bestimmt werden.

## 1.5 Studienlage

EVEREST I ist eine erste Machbarkeitsstudie aus dem Jahr 2005 zur Behandlung mit dem MitraClip, EVEREST II ist eine kontrollierte, randomisierte Studie aus dem Jahr 2012, in der die interventionelle MC-Therapie mit der konventionellen herzchirurgischen Therapie verglichen wurde. Das Patientenkollektiv bestand aus chirurgisch therapierbaren Patienten mit niedrigem chirurgischem Risiko, einem sog. Low-risk Patientenkollektiv.

Aus den Daten des EVEREST-Trials stammen eine Vielzahl von Erfahrungen, wobei hier Patienten mit organischer bzw. primärer MI und gleichzeitig gut konventionell chirurgisch therapiebarer Symptomatik behandelt wurden. Allerdings leiden ca. 2/3 aller Patienten, die heutzutage mit dem MC-Verfahren behandelt werden, unter einer funktionellen, sekundären MI. (Boekstegers-P. et al. 2013)

Das MitraClip-Verfahren wurde in den Vereinigten Staaten im Oktober 2013 auf der Grundlage der randomisierten EVEREST II-Studie zugelassen.

In dieser Datenerhebung wurden 279 randomisierte Patienten mit mäßigem bis schwerem (3+ oder 4+) MR und hohem chirurgischem Risiko in einer 2: 1-Verteilung entweder interventionell (n = 184) oder chirurgisch (n = 95) behandelt. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse (MAEs) in der MitraClip-Gruppe betrug 18,8 % (66/351). Davon waren Bluttransfusionen  $\geq 2$  Einheiten mit einer Rate von 13,4 % (47/351) das häufigste Ereignis. Nach 12 Monaten betrug die Mortalität 22,8 % (80/351), die Rate von MAEs war 37,6 % (132/351), wobei am Häufigsten die Gabe von Bluttransfusionen (22,5 %; 79/351) beobachtet wurde. Das MitraClip-Verfahren

gilt seither als sicher. Im Vergleich zu der chirurgischen Behandlung traten weniger prozedurale Komplikationen auf. Darüber hinaus waren mehr Re-Mitralklappenoperationen nach MitraClip notwendig im Vergleich zu einer primär chirurgischen Versorgung. Dabei zeigte sich, dass die Mehrheit (78%) der mitralchirurgischen Reeingriffe in den ersten 6 Monaten auftraten. Die Everest II-Machbarkeitsstudie zeigte, dass das MitraClip-Verfahren sicher ist, jedoch hinsichtlich eine erreichbare Reduktion der Mitralinsuffizienz weniger effektiv ist als die Mitralklappenoperation. Sowohl chirurgische als auch perkutan behandelte Patienten zeigten Verbesserungen bei den Symptomen und bei Parametern der linksventrikulären Remodellierung. (Feldman T et al. 2015)

Geeignet ist diese kathetergestützte Therapie für Hochrisikopatienten mit sekundärer– funktioneller – Mitralklappeninsuffizienz und deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion, sowie für Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko oder sehr hohem Lebensalter. Das MitraClip-Verfahren fand Verbreitung, weil die Ergebnisse der operativen Therapie von Patienten mit schlechter LV-Funktion und relativer oder dynamischer Mitralinsuffizienz unbefriedigend waren, was zu einer erhöhten Ablehnungsquote in der operativen Behandlung der sekundären Mitralklappeninsuffizienz geführt hatte. (Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. 2014)

Das Verfahren stellt eine Behandlungsalternative für Patienten mit primärer degenerativer Mitralklappeninsuffizienz und sehr hohem Operationsrisiko oder sehr hohem Lebensalter dar. Auch hier wird die Therapieempfehlung nach individueller Diskussion im Herz-Team ausgesprochen.

Für dieses Patientenkollektiv bestehen seit 2013 drei multizentrische Register (ACCESS Europe, EVEREST Hochrisikoregister, REALISM), ein deutsches (TRAMI-Register) und ein europäisches Register. (Boekstegers-P et al. 2013)

In diesen Registern werden, mit zunehmender Erfahrung mit dem MC-System, vorrangig High-risk MC-Patienten, mit hohem chirurgischem Risiko registriert, da das

Katheter basierte System vor allem bei dieser Patientengruppe, dem typischen MC-Patientenkollektiv Anwendung findet.

### **1.6 Zielsetzung:**

Es wurde eine monozentrische retrospektive Analyse invasiv gemessener hämodynamischer und echokardiographischer gemessener Parameter bei Patienten nach MitraClip-Implantation durchgeführt.

Es werden dabei echokardiografisch erhobene mit interventionell, invasiv erfassten Messdaten verglichen und mit dem Überleben korreliert.

Im Rahmen der Studie werden Druck- und Volumenmessungen während der MitraClip-Intervention direkt vor und nach dem Clipseinsatz durchgeführt. Ziel der Datenerhebung ist es, die clipbedingten unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen in Relation zu echokardiographischen Parametern zu setzen und deren Auswirkungen auf das Überleben und andere klinische Parameter zu analysieren. Basierend auf diesen Erkenntnissen könnte eine intraprozedurale Therapiesteuerung erfolgen und auch eine Prognoseabschätzung gelingen. Kritische Druckveränderungen durch den Einsatz mehrerer Clips könnten identifiziert werden und nachteilige Folgen für die Patienten vermieden werden.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit sich die Änderungen von Druckverhältnissen in der linken Herzstrombahn nach MitraClip-Implantation auf die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einer schweren Mitralklappeninsuffizienz auswirken.

Wir hypothetisieren, dass es Druckverhältnisse nach MitraClip-Implantation gibt, welche mit einem verkürzten Überleben nach dem Eingriff assoziiert sind und durch welche ein direkter Therapieerfolg nach Implantation abgeschätzt werden kann.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patientencharakteristika**

Zwischen April 2009 und Juli 2014 wurden insgesamt 267 konsekutive Patienten im Herzzentrum Brandenburg in Bernau mittels MitraClip-Implantation in transfemoraler Kathetertechnik behandelt. Davon konnten bei 196 Patienten die invasiven transmitralen Druckgradienten ermittelt werden. Die Patienten wurden überwiegend von niedergelassenen Kardiologen oder aus auswärtigen Kliniken überwiesen. Zum Teil wurden Sie notfallmäßig wegen klinischer Symptomatik über die Notaufnahme unseres Klinikums stationär aufgenommen. Es handelte sich um ein typisches MitraClip-Hochrisiko Patientenkollektiv. Das mittlere Alter lag bei  $75\pm 9$  Jahren. Die Entscheidung für eine MitraClip-Implantation wird durch ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus Ärzten der Kardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie im Sinne des Patienten getroffen. Der log. EuroScore war im Durchschnitt mit 20% relativ hoch als Hinweis auf ein hohes OP-Risiko im Hinblick auf eine konventionelle herzchirurgische Mitralklappenoperation.

Der MC ist eine Behandlungsoption für multimorbide, meist inoperable Patienten, der Herzinsuffizienzstadien NYHA III/IV und wird vorrangig bei sekundärer MI eingesetzt, sodass das MitraClip-Patientenkollektiv ein unverträglich hohes Operationsrisiko aufweist.

### **2.2 Einschätzung des OP-Risikos mit Hilfe des EuroSCORE**

Für die Einschätzung des OP-Risikos wurde der logistische EuroSCORE berechnet. Der logistische EuroSCORE (Roques F et al. 1999) gilt seit Jahren als Entscheidungshilfe bei der Bestimmung des Operationsrisikos vor herzchirurgischen Eingriffen. In die Berechnung gehen patientenspezifische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, aber auch kardiale und operative Faktoren (LV-Funktion, instabile AP, Notfalleingriff, siehe Tab.) ein. Der Score berechnet die

individuelle, patientenabhängige Mortalitätswahrscheinlichkeit in Prozent. Bei einem log.EuroSCORE von >20% besteht übereinstimmend ein hohes OP-Risiko.

Die Zweckmäßigkeit ist umstritten, da die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass er die tatsächliche Operationssterblichkeit überschätzt.

In der Datenbank, aus der das Risikomodell des logistischen EuroSCORE entwickelt wurde, waren zum überwiegenden Teil Patienten enthalten, die einen Koronararterienbypass erhalten haben. (Roques F, Nashef S et al. 1999)

Die Art des Eingriffs beeinflusst jedoch die Mortalität nach der Operation erheblich. Die schlechtesten Ergebnisse in der Risikoeinschätzung zeigt der logistische EuroSCORE dabei bei Eingriffen an der Herzklappe. (Collart F, Feier H et al. 2005)

Bei der Berechnung ist es darüber hinaus von Bedeutung, zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Messmethode (z.B. Echokardiographie vs. Angiographie) die Werte vor dem Eingriff bestimmt werden. Genaue Vorgaben zur Erhebung der Daten fehlen beim logistischen EuroSCORE.

Der log EuroSCORE wurde 2013 durch den EuroSCORE II ersetzt, welcher einige zusätzliche Kriterien berücksichtigt (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, NYHA-Klasse, eingeschränkte Mobilität, Kreatinin-Clearance statt Serum-Kreatinin).

Der EuroSCORE II bietet eine genauere Abschätzung der postoperativen Mortalitätswahrscheinlichkeit verglichen mit dem log. EuroSCORE (Di Dedda U et al. 2013). Im Euro Score II besteht darüber hinaus die Möglichkeit zu differenzieren, um welchen Eingriff es sich bei der geplanten Operation handelt. Die größte Verbesserung ist durch die Rekalibrierung der einzelnen Risikofaktoren erreicht worden. In dieser Arbeit wurde der EuroSCORE II angewandt.

## **2.3 Präinterventionelle Diagnostik**

Für die Indikationsstellung zur MitraClip-Implantation und zur Überprüfung der Eignung von Patienten wurde eine umfangreiche präinterventionelle Diagnostik durchgeführt. In der Regel fand die MitraClip-Implantation bei Patienten statt, für welche die konventionelle Herzchirurgie aufgrund Vor-OP, Komorbiditäten oder eingeschränkter links- und/oder rechtsventrikulärer Funktion keine realistische Behandlungsoption darstellte.

### Nicht-invasive Diagnostik

#### **2.3.1 Echokardiographie**

Die 2D-, 3D- und Farbdoppler-Echokardiographie stellen aktuell die bevorzugten Methoden zur Beurteilung der Mitralklappenfunktion, der Morphologie und des Halteapparates dar und erlauben somit eine Aussage über den Mechanismus der Mitralsuffizienz. Die zweidimensionale (2-D) Echokardiographie spielt eine zentrale Rolle bei der Beurteilung und Schweregradabschätzung einer Mitralsuffizienz. In unserem Herzzentrum wird zunächst regelhaft eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Vor und während der MitraClip-Implantation wird zusätzlich eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, welche eine höhere räumliche Auflösung bei der Einschätzung von Klappenmorphologien und Klappenpathologien bietet.

#### **2.3.2 Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Alle Patienten wurden in Ruhe in Linksseitenlage mittels Ultraschallgeräten Vivid7 oder Vivid E9 der Firma GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen im Echokardiographielabor des Herzzentrums Brandenburg in Bernau im täglichen Routine Betrieb untersucht. Die Schnittebenen, Abstandspositionen, sowie die Schallwandlerpositionen folgten den Empfehlungen des Standardisierungskomitees der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie, sowie den Qualitätsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Lang RM et al 2005; Buck T et al 2009).

Als Leitbefunde der Mitralinsuffizienz gelten nach einem Vorschlag des Chirurgen Carpentier folgend (Carpentier 1983) eine eingeschränkte Bewegung eines oder beider Mitralsegel, eine zu große Beweglichkeit eines oder beider Mitralsegel, die Destruktion/Perforation der Mitralklappe, sowie die Mitralringdilatation aufgrund von Dilatation des LA und/oder LV. Mittels Pulsed-wave Doppler (PW-Doppler) kann die Blutflussgeschwindigkeit zwischen LA und LV an einem festgelegten Ort gemessen und durch den Continuous-wave Doppler (CW-Doppler) die Blutflussgeschwindigkeit über eine Strecke in der MS ermittelt werden.

Durch direkte Messung der maximalen Geschwindigkeit des transvalvulären Blutflusses ermöglicht die Dopplerechokardiographie nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung

$$\Delta P = 4 \times V^2$$

die Berechnung des maximalen und mittleren entstandenen Druckgradienten.

### **2.3.3 Transösophageale Echokardiographie TEE**

Die transösophageale Echokardiographie bietet vor allem eine optimierte räumliche Analyse der von der Insuffizienzentwicklung betroffenen Klappensegelabschnitte.

Vor jeder MC-Prozedur sollte eine TEE durchgeführt werden, um ergänzend zur TTE die Klappenmorphologie detaillierter beurteilen und die Prozedur besser planen zu können.

Seit 2012 ist die 3D TEE im Herzzentrum Brandenburg in Bernau vom Anbieter GE verfügbar, sodass vor 2012 ausschließlich 2D Datensätze vorhanden sind und ab Einführung der neuen Bildtechnik auch 3D Datensätze.

Die 3-D-Echokardiographie kann prinzipiell im Vergleich zur 2-D-Echokardiographie das Verständnis der Pathomorphologie einer bestehenden Klappeninsuffizienz verbessern. (Otsuji Y et al. 2008)

Die Befundung und Beurteilung von Klappenmorphologie und hämodynamischer Messdaten der TEE fand mit handelsüblichen Ultraschallgeräten (Vivid 7 and Vivid E9, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin; und Philips IE 33, Royal Philips Electronics, Amsterdam, the Netherlands) und durch erfahrene Echokardiographen statt. Die TEE wurde während MC-Implantation regelhaft, nach standardisiertem Ablauf bei jedem MC-Patienten durchgeführt. Die Druckgradienten wurden bei fester Arretierung des Clips gemessen. Während der Implantation des MitraClips ist die zielgerichtete Zusammenarbeit von Operateur und Echokardiographen besonders wichtig und unabdingbar.

### **2.3.4 3D Echokardiographie**

Die 3D Echokardiographie findet sowohl Anwendung in der transthorakalen (3D-TTE), wie auch der transösophagealen Echokardiographie (3D-TEE).

Datensätze mit hoher zeitlicher Auflösung eignen sich zur dreidimensionalen Darstellung der Vena Contracta oder für die Vermessung des Anulus oder der verschiedenen Segmente (z.B. Höhe des Prolapses).

Der größte Vorteil der 3D-Echokardiographie besteht darin, dass die diffizile Anatomie der Mitralklappe in einem räumlichen Gesamtbild abgebildet wird und nicht durch gedankliche Arbeit, basierend auf zweidimensionalen Bilderserien rekonstruiert werden muss. So ist es möglich eine präzise, auf die jeweilige Anatomie abgestützte Diagnose und eine detaillierte Planung von Interventionen vorzunehmen.

Durch Einsatz des Farb-Dopplers gelingt die exakte Zuordnung von Insuffizienzjets zu anatomischen Strukturen in zwei Ebenen simultan. Es kann eine präzise Einschätzung der Vena contracta area erreicht werden, welche gut mit der effektiven Regurgitationsöffnung korreliert (Biaggi P et al. 2011).

In der surgeons view (Sichtweise des Herzchirurgen auf die Mitralklappe) können Form und Beschaffenheit des Mitral-anulus, die Achse der Mitralklappe in Bezug zur Aortenklappe sowie Lage und Form des linken Vorhofsohres sowie verschiedene Regurgitationsmechanismen dargestellt und evaluiert werden.

Für die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip ist die 3D-TEE von zentraler Bedeutung. Die 3D-Darstellung hilft die Ziellokalisation der zu platzierenden Clips und ggf. die Anzahl der noch zu implantierenden Clips zu bestimmen. Dies geschieht durch Ermittlung des residuellen Regurgitationsjets mittels Farb-Doppler. Während der Intervention leitet die 3D-TEE das interventionelle Team bei der Punktion des Vorhofseptums sowie bei der Platzierung und beim Absetzen der Clips.

## **2.4 Quantifizierung der Mitralinsuffizienz**

Die quantitative Schweregradeinteilung der MI erfolgte nach den Leitlinien der American society of Echocardiography (ASE), um eine höhere Differenzierung, insbesondere in den Patientengruppen mild-moderate und moderate-severe gewährleisten zu können.

Traditionell ist die Echokardiographie die Methode der Wahl für die Quantifizierung der Mitralinsuffizienz.

Zur qualitativen Quantifizierung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz werden diverse echokardiographische Parameter genutzt. Essenziell ist die Beschreibung

des Jetcharakters (Fläche, Länge, Richtung), die Exzentrizität des Jets, die Jet-größe und die Vorhofgröße. Darüber hinaus gehören die ebenfalls mit der Farb-Doppler-Echokardiographie dargestellte Jetfläche, die proximale Breite der Vena contracta und der Pulmonalvenenfluss.

Diese Methoden beruhen auf dopplerechokardiographischen Verfahren. Die Quantifizierung erfolgt unter Berücksichtigung einer Kombination dieser verschiedenen verfügbaren doppler-echokardiographischen Parameter und konventioneller echokardiographischer Parameter. Die Korrelation zwischen Regurgitationsjetfläche und Schwere der Mitralinsuffizienz ist aufgrund technischer und hämodynamischer Limitationen nur mäßig (Glaser F 2013).

Als Zeichen einer Mitralinsuffizienz gelten in der 2D Echokardiographie die Mitralanulusdilatation mit unvollständiger Koaptation der Mitralsegelsegmente, ein Prolaps eines Mitralklappensegels bzw. Mitralklappensegels (mit oder ohne Sehnenfadenabriss), Hinweise auf Papillarmuskeldysfunktion, die Mitralklappentaschenperforation, funktionelle Klassifikation nach Carpentier Typ IIIb, ein dilatierter linker Vorhof, LVEDD > 60 mm (> 35 mm/m<sup>2</sup>) und LVESD > 35 mm (> 20 mm/m<sup>2</sup>). In der Farb-Doppler Echokardiographie gelten eine Vena contracta > 7 mm, der Coanda-Effekt, sowie in der CW-Doppler Echokardiographie eine erhöhte Densität der Insuffizienzhüllkurve, ein "V-Wave cutoff" Zeichen, eine langsame maximale systolische Flussgeschwindigkeit (z.B. 4 m/s) als mögliche Zeichen für eine höhergradige Mitralinsuffizienz.

In der Farb-Doppler-Echokardiografie kann der PISA-Radius von halbkugelförmigen Ebenen bestimmt werden, die durch Flussbeschleunigung bei dem Durchtritt durch kreisförmige Öffnungen entstehen, in der sog. Konvergenzzone. Zusammen mit den Continuous-wave-(CW-)Doppler-Messungen über der Mitralklappe lassen sich die EROA (Effective Regurgitant Orifice Area) sowie das Regurgitationsvolumen errechnen. (Fässler C et al. 2014) Dieses Verfahren sollte nur bei zentralen Regurgations-Jets angewendet werden. Die EROA ist nicht unbedingt fixiert und kann einer Dynamik unterworfen sein. Erhöhte Füllung oder Kontraktilität kann zu einer Erhöhung oder

einer geringen Verringerung der EROA führen, sodass die quantifizierenden Merkmale nie alleine zur Graduierung beitragen dürfen. (Enriquez-Sarano M et al. 1995)

Die in der Vorliegenden Arbeit verwendete Graduierung nach ASE in 4 Grade, definiert eine "mild" MI (MR Grad 1) quantitativ durch eine EROA  $< 0,2 \text{ cm}^2$ , eine Regurgitationsfraktion von  $< 30\%$  sowie ein Regurgitationsvolumen von  $< 30 \text{ ml}$  pro Herzschlag. Für "mild-to-moderate" MI (MR Grad 2) gilt eine EROA von  $0,2-0,29 \text{ cm}^2$ , eine Regurgitationsfraktion von  $30-39\%$  sowie ein Regurgitationsvolumen von  $30-44 \text{ ml}$  pro Herzschlag. Für den MR Grad 3 "moderate-to-severe" wurden als Differenzierungskriterien eine EROA von  $0,3-0,39 \text{ cm}^2$ , eine Regurgitationsfraktion von  $40-49\%$  sowie ein Regurgitationsvolumen von  $45-59 \text{ ml}$  pro Herzschlag angenommen. Eine schwere MI, MR-grad 4 ("severe") wird definiert durch eine EROA  $> 0,4 \text{ cm}^2$ , eine Regurgitationsfraktion von  $> 50\%$  sowie ein Regurgitationsvolumen von  $> 60 \text{ ml}$  pro Herzschlag.

(Zoghbi W et al. 2003)

Diese quantitativen Kriterien werden durch die zuvor beschriebenen qualitativen Kriterien ergänzt und so eine Graduierung vorgenommen. Die Graduierung erfolgte durch erfahrene Echokardiographen des Herzzentrums Brandenburg sowie nach den zu dieser Zeit gültigen Guidelines der ASE.

## **2.5 Die MitraClip-Implantation**

In Anlehnung an die operative Alfieri-Nahttechnik werden jeweils Anteile beider Mitralsegel durch Greifarme am Mitra-Clip gegriffen und eine Verbindung von posteriorem und anteriorem Mitralsegel hergestellt. Dieser Vorgang bewirkt gleichzeitig eine Raffung des Mitralsrings. (Erstbesteigers P et al. 2013)

Die edge-to-edge Technik wurde in den frühen neunziger Jahren als ein einfaches und effektives chirurgisches Verfahren durch O. Alfieri et al. zur Behandlung von Mitralsuffizienzen eingeführt. (Alfieri O, Maisano F et al. 2011)

Der MitraClip ist ein 4-mm breites Kobalt / Chrom-Implantat mit 2 Armen, die durch das Clip Delivery System geöffnet und geschlossen werden können.

Alle Verfahren wurden unter Verwendung des 24 Fr. CDS01 oder CDS02 MC-Gerätes (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien) durchgeführt.

Um eine feste Verankerung an den Segeln sicherzustellen verfügt der Clip über einen Verriegelungsmechanismus. Die Klammerarme und Greifer sind mit einer Polyesterhülle bedeckt, um Einwachsen von Gewebe zu fördern.

Das Verfahren wird in Allgemein-Anästhesie durchgeführt, simultan wird der Patient transösophageal echokardiographiert. Die gesamte Intervention kann mit einem Zugang durch die Vena femoralis in das Niederdrucksystem durchgeführt werden.

Dann folgen das Vorführen des Führungsdrahts und des Brockenbrough-Katheters in die V. cava superior, die Entfernung des Drahtes und Insertion der Brockenbrough-Nadel sowie der Anschluss an eine invasive Druckmessung. Anschließend wird die Schleuse gemeinsam mit der transseptalen Nadel aus der V. cava superior an das Vorhofseptum zurückgezogen.

Mit der Durchführung der transseptalen Punktion beginnt die eigentliche MitraClip-Prozedur. Es wird die Fossa ovalis in superior-posteriorer Position punktiert. Für die venöse Punktion ist die V. femoralis rechts zu bevorzugen.

Nach erfolgter transseptalen Punktion wird intravenös Heparin verabreicht, wobei eine ACT (activated clotting time) von ca. 250 Sekunden angestrebt werden sollte (Feldman et al. 2005).

Die versehentliche Sondierung eines persistierenden Foramen ovale (PFO) sollte vermieden werden, da sonst eine anteriore Passage durch das Septum resultiert. (Boekstegers P et al. 2013)



Abb. 1 Das Herzkatheterlabor im Herzzentrum Brandenburg in Bernau bei einer MC-Prozedur

Nach erfolgreicher transseptaler Punktion wird durch den gleichen Punktionskanal im Septum ein zweiter Draht gelegt, über welchen ein 4F Pigtail-Katheter zur Druckmessung im LA zu liegen kommt. Somit wird eine zusätzliche Punktion vermieden.

Danach wird der MitraClip in das linke Atrium vorgeschoben. Durch die Verwendung von echokardiographischer und fluoroskopischer Führung wird der Clip gelenkt, er wird axial in der Mitralklappenebene ausgerichtet und über den Ursprung des maximalen Refluxjets zentriert. (Feldman et al. 2011). Der Clip wird geöffnet und so im linken Ventrikel (LV) unter beiden Mitralsegeln positioniert, dass beide Arme des Clips anteriores und posteriores Mitralsegel im Ursprung des maximalen Insuffizienzjets miteinander verbinden. Die MR Reduktion wird durch die Verwendung von 2-dimensionaler und Doppler-Echokardiographie bewertet. Falls erforderlich, kann der Clip wieder geöffnet und neu positioniert werden. Wenn der Regurgitations-Jet trotz optimaler Positionierung eines Clips nicht zufriedenstellend reduziert wurde und die Klappenarchitektur es zulässt, ist es möglich einen weiteren Clip zu implantieren. Bei unzureichender MR-Reduktion oder Instabilität des Clips, besteht

jederzeit die Möglichkeit, das MitraClip System komplett zu entfernen (Feldman, Cilingiroglu 2011).

Nach entsprechender Reduzierung der MR und unter hämodynamischer Messung, wird der Clip freigesetzt, und das Clip-Delivery-System und der Führungskatheter zurückgezogen. Die behandelten Patienten werden postinterventionell mit Aspirin täglich, für 6 Monate und mit Clopidogrel täglich für 30 Tage behandelt. (Feldman T. et al. 2009)

Besteht bei den Patienten zusätzlich ein Vorhofflimmern sollte gemäß dem CHADS-Vasc-Score eine Antikoagulation durchgeführt werden.

## **2.6 Intraprozedurale hämodynamische Messung**

Über einen transradialen Zugang wurde eine Schleuse sowie ein 5-F-Pigtailkatheter in Seldinger-Technik über eine 6-F -Schleuse in das arterielle System eingebracht.

Intraprozedural wird je ein Pigtail-Katheter abwechselnd in den LV und der Aorta sowie kontinuierlich ein 4-F Pigtail-Katheter im LA platziert, sodass eine simultane Messung von invasiven Druckparametern durchgeführt werden kann. Dies geschieht über Druckaufnehmer (medex, Firma Smith Medical) in flüssigkeitsgefüllten Kathetern unter Verwendung des Hämodynamik-Programms Mac-Lab (Firma GE, Version Mac-Lab 6.8.1,USA). Vor jeder Messung wird die korrekte Lage beider Pigtail-Katheter unter Durchleuchtung kontrolliert. Der Katheter wird optimalerweise entlang der Längsachse des linken Ventrikels positioniert. Die Registrierung der Druckkurven erfolgte jeweils nach Spülen und Nullabgleich der Katheter.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass alle Messungen unter "real-life" hämodynamischen Bedingungen durchgeführt wurden. Das bedeutet, dass die Herzfrequenz durch Schrittmacher, Atropin oder Dobutamin optimiert und / oder der Blutdruck durch Flüssigkeitszufuhr und / oder Nachlast Manipulation erhöht wurde.

Es wurden simultan Druckkurven in LV und LA, sowie in AO und LA zu Beginn der Prozedur, nach Platzierung des Clips und ggf. auch während der Platzierung zur Einschätzung der optimalen Clip-Position in der Prozedur erfasst. Die Druckkurven

wurden online, parallel im Herzkatheterlabor am Monitor der Katheteranlage und in der Herzkatheterkanzel registriert.

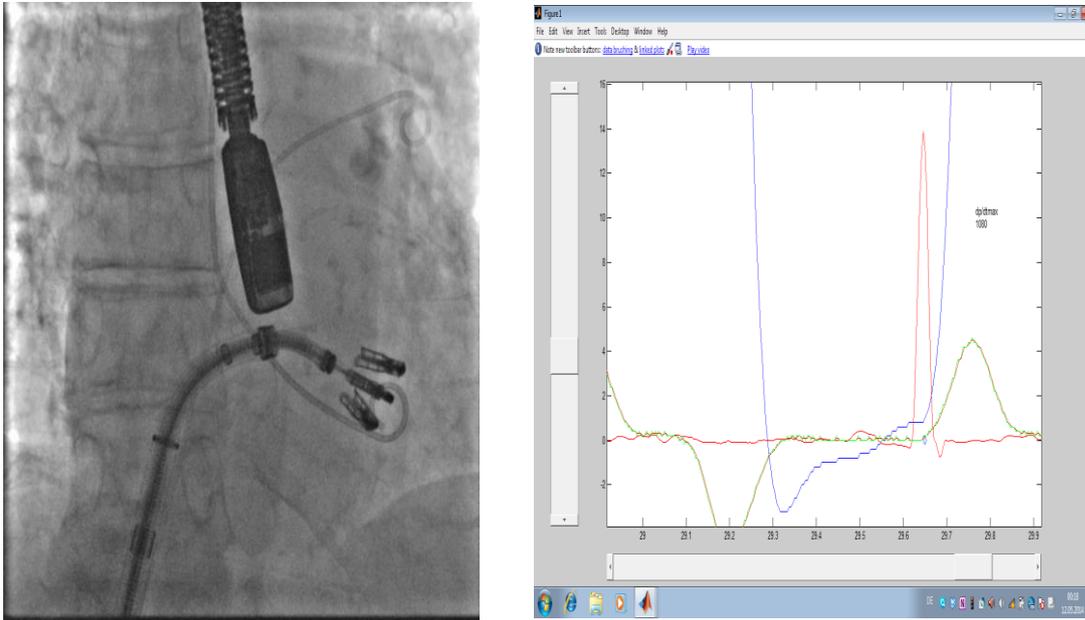


Abb. 2 links: Pigtail-Katheter mit Druckaufnehmer; rechts: Druckkurvenregistrierung blau: LV; grün: LA

Es wurden Druckkurven während der Intervention nach Erreichen eines steady-state bei möglichst sauber abgeleiteten Druckkurven-Signalen ohne Schleuderartefakte gespeichert. Die simultane Anzeige der hämodynamischen Messung am Kathetertisch ermöglicht dem Interventionalisten ein direktes Feedback von Aorten-, Ventrikel- und Vorhofdruck während der Intervention.

Die folgenden Messparameter wurden vor, während und nach der Clippositionierung ermittelt: systolischer und diastolischer Aortendruck, systolischer und diastolischer LA-Druck mit V-Welle, systolischer LV-Druck und LVEDP.

Es wurde jeweils präinterventionell, sowie postinterventionell der mittlere Druckgradient von LA zu LV über der Mitralklappe gemessen.

Für diese Promotionsarbeit wurden retrospektiv sämtliche Messwerte offline aus der hausinternen MAC-Lab Datenbank, zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Untersuchung manuell nachgemessen und ausgewertet.

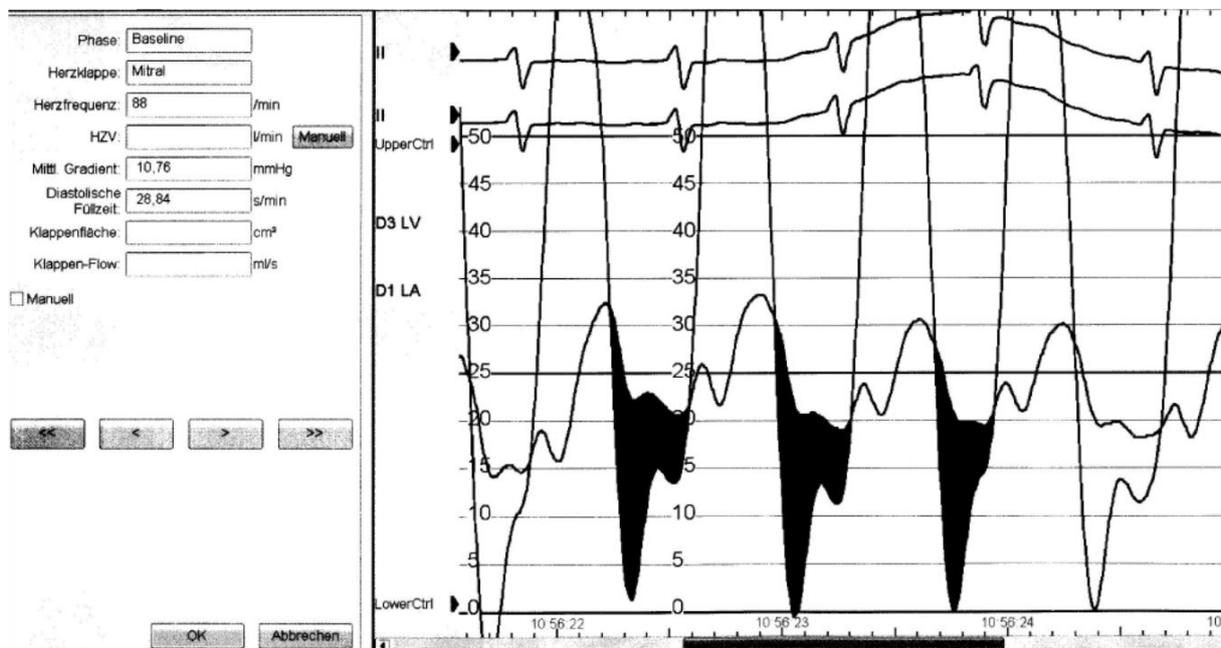


Abb. 3 Beispiel für Originalregistrierung der Hämodynamik nach Freisetzung des MC (Mac-Lab-Programm, Ventrikeldruckkurve, Vorhofdruckkurve, EKG-Signal); schattierter Bereich > Registrierung mittlerer transmitraler Druckgradient. Die Registrierung zeigt eine Mitralstenose.

## 2.7 echokardiografische Messungen

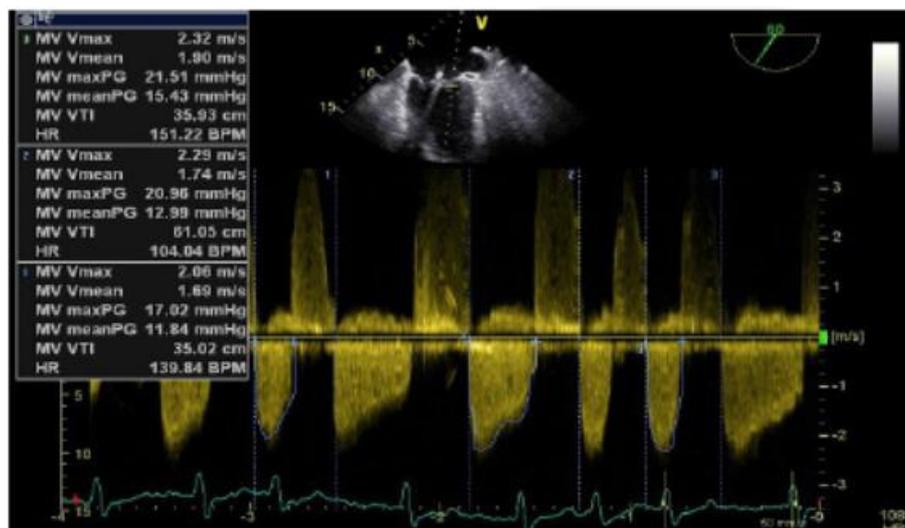


Abb. 4 Echokardiographische DG Bestimmung, CW-Doppler TEE, EchoPac-Software. Die Registrierung zeigt eine Mitralstenose.

Die transthorakale (TTE) und transoesophageale (TEE) Echokardiographie wurden von erfahrenen Untersuchern mit High-End-Ultraschallsystemen (Vivid 7 und Vivid E9, GE Medical Systems, Milwaukee, WI USA und Philips IE 33, Royal Philips Electronics, Amsterdam, Niederlande) während der Intervention durchgeführt.

Die routinemäßig aufgezeichneten echokardiographischen Loops wurden retrospektiv gelesen und analysiert.

Da die 3D-TEE Echokardiographie vor 2012 für GE echokardiographische Systeme nicht zur Verfügung stand, wurden bis zu diesem Zeitpunkt die Messungen in 2-D Echokardiographie durchgeführt.

Die MS wurde über den transmitralen mittleren Druckgradienten (MVPG) mit Hilfe des CW-Dopplers unter Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung  $\Delta p = 4 \cdot v^2$  berechnet und ausgewertet. Die bei der transmitralen Doppler Echokardiographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten korrelieren mit den instantanen atrioventrikulären Gradienten. Wobei  $p$  der Druck ist und  $v$  die Geschwindigkeit. Diese Beziehung gilt allerdings nur an erkrankten Klappen, bei denen die konvektive Komponente des Flusses überwiegt.  $\text{TMPG} \geq 5 \text{ mmHg}$  wurde als

MS unabhängig von Symptomen definiert. Die MS Messungen wurden jeweils über 5 rhythmische Herzaktionen bzw. über 6 arrhythmische Herzaktionen bei Vorhofflimmern gemittelt. Anschließend wurden echokardiographisch ermittelte mittlere Druckgradienten mit dem invasiv, periprozedural gemessenen mittleren Druckgradienten korreliert und verglichen. Die Befundung und Beurteilung von Klappenmorphologie und hämodynamischer Messdaten der TEE fand über die EchoPAC-Software statt. Die initiale MI wurde umfassend mit quantitativen und qualitativen Messmethoden gemäß der Richtlinie der ASE mit 4 MI-Schweregrade eingestuft. (Zoghbi W et al. 2003)

Das transmitrale Doppler Muster wird dabei durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren bestimmt, die bei der korrekten Interpretation der Daten beachtet werden müssen.

So haben Vorlast und Nachlast (Triulzi, Downes 1990), Herzfrequenz und atrioventrikuläre Überleitungszeit (Harrison 1991), Änderungen des vegetativen Tonus (Plotnik 1991) und verschiedenste Parameter der ventrikulären Relaxation und Compliance (Appleton 1988, Stoddard 1989) Einflüsse auf die Expression der Doppler Signale.

## 2.8 Follow-Up und statistische Analyse

Es wurde eine monozentrische retrospektive Analyse unserer Ergebnisse nach MitraClip-Implantation bei herzinsuffizienten Patienten mit hochgradiger MI und hohem OP-Risiko durchgeführt.

Nach einer stattgehabten MC-Prozedur erfahren Patienten im Herzzentrum Brandenburg in Bernau eine engmaschige Nachsorge. Es finden im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich, danach halbjährlich ambulante Follow-Up Untersuchungen statt, bei denen durch eine ausführliche Verlaufsanamnese der Therapieerfolg bewertet und durch NTproBNP Verlaufsbestimmungen, Belastungsergometrie, TTE und ggf. TEE quantifiziert und dokumentiert wird. Patienten die diese Untersuchungen nicht wahrnehmen konnten, wurden einmalig telefonisch durch die ärztlichen Mitarbeiter der Ambulanz kontaktiert.

Aus der Aktenlage der Herzinsuffizienzambulanz wurde retrospektiv die Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Die Überlebensdaten wurden mit einem kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, Mitralklappen Chirurgie und LVAD-Implantation) analysiert und in Zusammenhang mit den invasiv und echokardiographisch erhobenen, hämodynamischen Parametern als Kaplan-Meier-Analyse beschrieben. Cut-off Werte wurden mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) einem statistischen Verfahren, mit dem die Aussagekraft von Messparametern in Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität bestimmt werden kann, ermittelt. Sensitivität und Spezifität wurden zu gleichen Teilen berücksichtigt. Ein p-Wert unter 5% wurde als übliches Signifikanzniveau angenommen. Alle Faktoren wurden als Ereignis Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt mit univariaten und multivariaten Analyse (Cox Proportional Hazard) validiert. Es wurde die R Version 2.13.0 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) oder SPSS Version 22.0 (IBM, Armonk, New York) verwendet.

Um beim Vergleich von invasiv erhobenen und echokardiographisch erhobenen Messdaten systematische Abweichungen erkennbar zu machen, wurde der Bland-Altman Plot verwendet.

### **3. Ergebnisse:**

#### **3.1 Patientencharakteristika:**

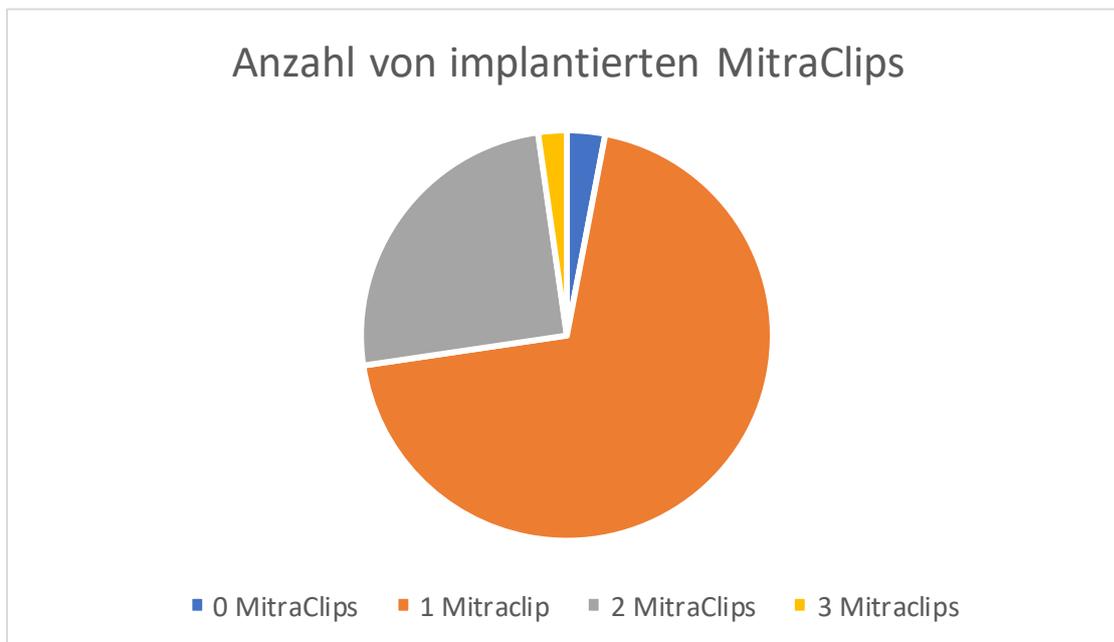
Die Ergebnisse von insgesamt 267 konsekutiven MitraClip-Prozeduren wurden in die Studie aufgenommen. Das mediane Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Intervention bei 75 Jahren; der jüngste mit dem MitraClip-System versorgte Patient war 46 Jahre alt, der Älteste 94 Jahre alt. 68% der Patienten waren männlich. Es wurden ausschließlich schwer herzinsuffiziente Patienten, mit höhergradigen Mitralinsuffizienzen (Grad III und IV) mit einer MitraClip-Implantation behandelt. Dies zeigt auch das erhöhte NT-proBNP sowie das ausnahmslose Vorhandensein der NYHA-Klassen III und IV. 75% dieser Mitralinsuffizienzen waren sekundär, funktioneller Genese. (Tabelle 4) Das mediane Beobachtungsintervall beträgt in dieser Studie 414 Tage (~14Monate). Insgesamt wurden von April 2009 bis Mai 2014, 338 MitraClips implantiert. Bei jedem Patienten wurden 1 bis 3 Clips implantiert, je nach Schwere der MI und intraprozeduraler Entscheidung des Interventionalisten. Im Mittel wurden pro Patient 1,29 Clips implantiert.

Parameter	Einheit	Werte in n (%), Mittelwert $\pm$ SD, oder Median (interquartile range).
<b>MC-Implantation</b>	<b>n(%)</b>	<b>267</b>
<b>ReDo-Prozedur</b>	<b>n(%)</b>	<b>15(5,6%)</b>
<b>Alter</b>	<b>Jahre</b>	<b>75<math>\pm</math>9</b>
<b>männlich</b>	<b>n(%)</b>	<b>183(69%)</b>
<b>Gewicht</b>	<b>kg</b>	<b>76<math>\pm</math>15</b>
<b>BMI</b>	<b>kg/m<sup>2</sup></b>	<b>26<math>\pm</math>4</b>
<b>Euro-SCORE log.</b>	<b>%</b>	<b>20(12-33)</b>
<b>Euro-SCORE II log.</b>	<b>%</b>	<b>10 (4-15)</b>
<b>NTproBNP</b>	<b>pg/ml</b>	<b>3696(1989-7711)</b>
<b>LVEF</b>	<b>%</b>	<b>39<math>\pm</math>16</b>
<b>NYHA III</b>	<b>n(%)</b>	<b>202 (75%)</b>
<b>NYHA IV</b>	<b>n(%)</b>	<b>65 (25%)</b>
<b>CRTD</b>	<b>n(%)</b>	<b>53(20%)</b>
<b>DMR</b>	<b>n(%)</b>	<b>67(25%)</b>
<b>FMR</b>	<b>n(%)</b>	<b>200(75%)</b>
<b>eGFR</b>	<b>ml/min</b>	<b>53(33-66)</b>

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika (BMI= Body-Mass-Index, NTproBNP= N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, LVEF= links ventrikuläre Ejektionsfraktion, CRT=Cardiale Resynchronisations-Therapie, DMR= degenerative Mitralregurgitation, FMR= funktionelle Mitralregurgitation, GFR= glomeruläre Filtrationsrate)

Anzahl der Clips		Anzahl Patienten	
0	n	8	
	%	3	
1	n	186	
	%	69,7	
2	n	67	
	%	25,3	
3	n	6	
	%	2	
<b>Gesamt</b>		n	<b>338</b>

*Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der implantierten Clips*



*Abb. 5 Grafik: Verteilung der Anzahl der MitraClips*

### 3.2 Intraprozedurale hämodynamische Messung

Hämodynamische Messdaten wurden periprozedural vor, sowie direkt nach MC Positionierung erhoben. Die intrakardialen Druckmessungen wurden mit flüssigkeitsgefüllten Pigtail-Kathetern erhoben. Die Messdaten wurden vor und nach Freisetzen jedes einzelnen Clips erhoben. Die Messung erfolgte als „kontinuierliche invasive Druckmessung mit flüssigkeitsgefüllten Kathetern parallel in LA via transseptaler Punktion sowie im LV retrograd über die Aortenklappe.

Die hämodynamischen invasiven Messungen wurden jeweils über 6 konsekutive Herzaktionen gemittelt. Des Weiteren wurde die periprozedural verabreichte kreislaufwirksame Anästhesiemedikation registriert (Tabelle 5). Das Ziel war, Blutdruck- und Herzfrequenzwerte zu erreichen, die der realen unnarkotisierten nicht hypovolämen Kreislaufsituation des Patienten entsprachen, um die Druckverhältnisse und die verbleibende Mitralinsuffizienz korrekt einschätzen zu können. Sämtliche Ergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung ( $x \pm s$ ) angegeben. In 3 Fällen konnte auf Grund von einer implantierten mechanischen Aortenklappe keine invasive Druckmessung durchgeführt werden.

Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die systolischen und diastolischen Blutdruckverhältnisse sowie über die Herzfrequenz vor und nach MC-Implantation. Die Ergebnisse zeigen, dass die MC-Implantation keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck und die Herzfrequenz hatte.

Parameter		Median (50%CI), n(%)
prozedurale Medikation	N= 267	
Noradrenalin	n (%)	101 (38%)
	µg	200 (15:417)
Suprarenin	n (%)	9 (3%)
	mg	10 (5:15)
Dobutamin	n (%)	93 (34%)
	mg	34,8 (21,6:59,25)
iv.-Infusion	n (%)	246 (92%)
	ml	1000
Nitro	n (%)	3 (1%)
	mg	1 (0:1)

**Tabelle 4:** prozedurale Medikation während MC-Verfahren bei Patienten mit Medikation

	Alle Patienten (n= 267) Mittelwert±std
Herzfrequenz 1/min	Prä MC: 67 ± 15 Post MC: 68 ± 14
Systolischer Blutdruck, mmHg	Prä MC: 117 ± 17 Post MC: 126 ± 16
Diastolischer Blutdruck, mmHg	Prä MC: 60 ± 8 Post MC: 64 ± 8

**Tabelle 5:** Hämodynamik vor und nach MitraClip-Implantation

### 3.3 Überlebenszeitanalyse nach MitraClip

#### Gesamtüberleben

Aus den Daten der Nachuntersuchungen nach MitraClip wurden in Abhängigkeit von verschiedenen Endpunkten Kaplan-Meier Analysen durchgeführt. In Abbildung 12 wurde die Überlebenszeitanalyse des gesamten Kollektivs sowie einiger Subgruppen dargestellt.

Als primärer Endpunkt wurde jetzt und im Folgenden ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, Bedürfen eines left ventricular device Systems (LVAD) sowie der chirurgische Mitralklappenersatz gewählt.

Der kombinierte Endpunkt (Gesamtmortalität, LVAD, MKE) wurde hauptsächlich durch die Gesamtmortalität erreicht, welche nach einem Jahr bei 22% lag sowie nach 2 Jahren bei 30%.

## Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse des gesamten Kollektivs

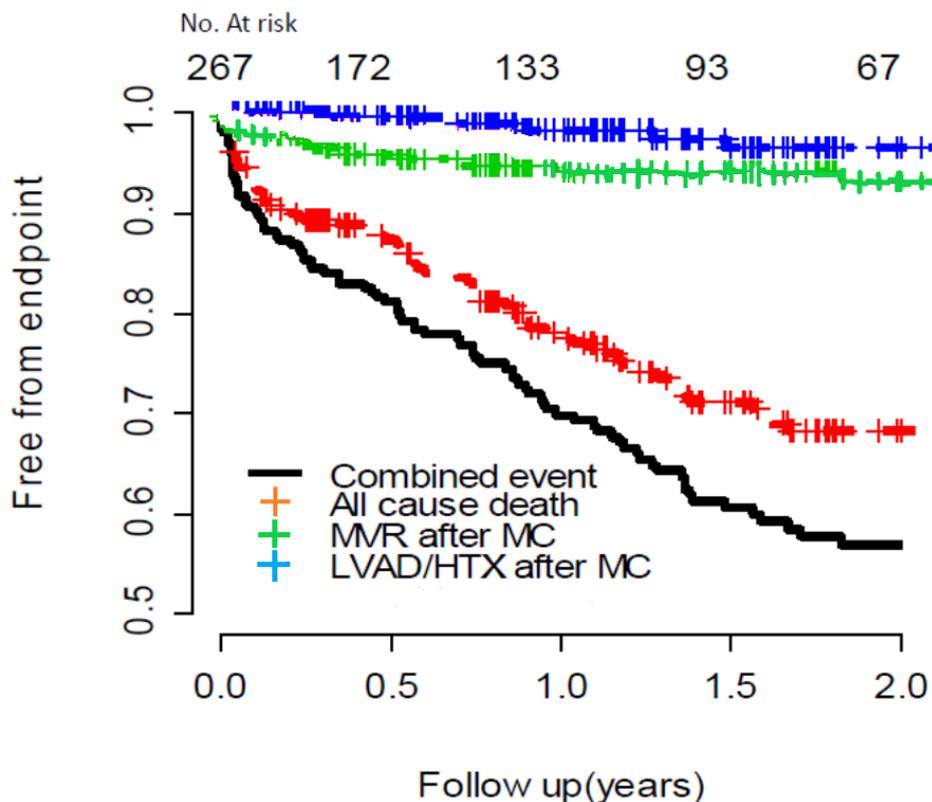


Abb. 6: Kaplan-Meier Überlebenszeit Analyse für das gesamte Patientenkollektiv, für kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität/LVAD/MKE), All cause death, LVAD/HTX und MVR/MKE nach MC

Im Folgenden werden invasiv und echokardiographisch erhobene hämodynamische Parameter in ihrer prognostischen Wertigkeit an unserem Patientenkollektiv einzeln überprüft.

Der Einfluss dieser Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den kombinierten Endpunkt und das Gesamtüberleben wurde berechnet und als statistische Überlebenskurven nach Kaplan-Meier graphisch dargestellt.

### **3.4 Univariate Analysen**

Es wurde zunächst in univariaten Analysen der Einfluss von hämodynamischen Druckänderungen durch MC-Implantation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht und beschrieben.

#### **3.4.1 Langzeit-Outcome in Abhängigkeit von transmitralem DG (MVPG)**

Invasiv wurde der transmitrale Druckgradient (MVPG) über die Ermittlung des LA-Drucks (nach transeptaler Punktion) sowie des LV-Drucks über der Mitralklappe nach Platzierung und Freisetzung des MitraClips mittels flüssigkeitsgefüllter Pigtail-Katheter simultan gemessen. (-> invasive Messung)

Zeitgleich wurde parallel der mittlere Druckgradient über der Mitralklappe im CW-Doppler aus dem transmitralen Einstromprofil unter Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V^2$ ) in der transösophagealen Echokardiographie (TEE) ermittelt. (->echokardiographische Messung)

### 3.4.1.1 Invasive Messung

Es konnte bei 196 Patienten invasiv ein transmitraler DG (MVPG), nach MitraClip Implantation ermittelt werden. Auf Grundlage ROC-Analyse wurde ein cut-off-Wert für den invasiv gemessenen MVPG post MitraClip von 5mmHg bei einem minimalen p-Wert gefunden.

Bei 48 Patienten wurde ein MVPG >5mmHg nach MitraClip Implantation gemessen. Im Mittel hatten die Patienten mit einem MVPG >5mmHg einen MVPG von 6,78mmHg ( $\pm 1,85$ mmHg).

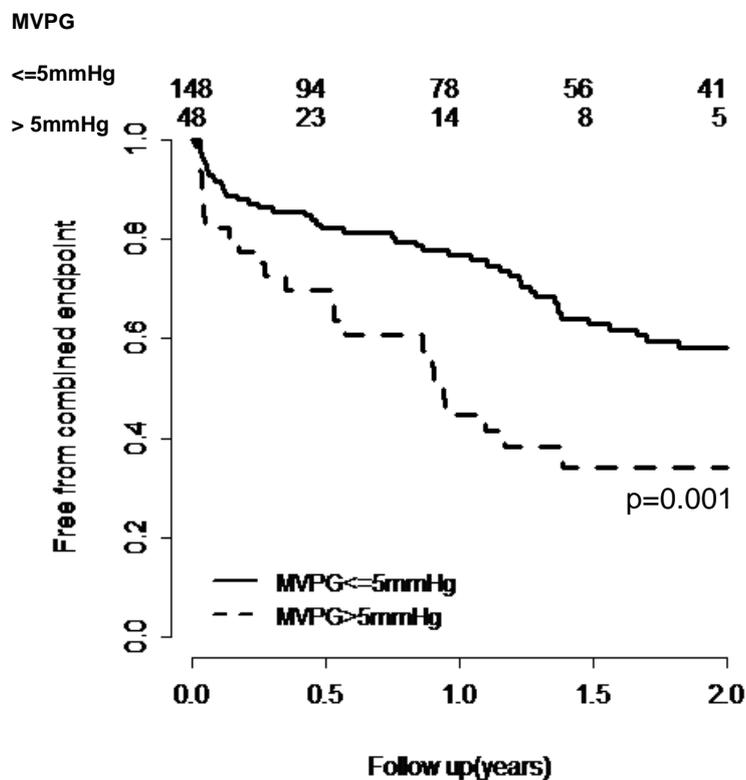


Abb. 7 Kaplan-Meier Analyse transmitralen DG post MitraClip invasiv gemessen

In der Kaplan-Meier Kurve ist ersichtlich dass eine iatrogen induzierte Mitralstenose mit invasiven gemessenen MVPG > 5 mmHg mit einem schlechteren Langzeitoutcome verbunden ist.

Innerhalb der Patientenkohorte mit einem MVPG  $\leq 5$  mmHg haben 72,2% (n=107) und in der Patientengruppe mit einem MVPG  $> 5$  mmHg haben 89,5% (n=43) der Patienten innerhalb von 2 Jahren den kombinierten Endpunkt erreicht.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt ein signifikant schlechteres Langzeitergebnis bei einem invasiv bestimmten erhöhten verbleibenden MVPG  $> 5$  mmHg nach Implantation für den kombinierten Endpunkt ( $p = 0,001$ ) für ein Beobachtungsintervall von 2 Jahren.

Es konnte nicht bei allen 267 Patienten des Kollektivs eine Messung erfolgen. Dies hatte verschiedenste Gründe. Anfänglich wurde bei diesem neuen Verfahren nicht konsequent, konsekutive hämodynamische Messungen durchgeführt, sodass es für 29 Patienten keine MacLap-Daten gibt. Bei 19 Patienten konnten die Druckkurven nicht statistisch ausgewertet werden, da diese Artefakte wie Schleuderzacken enthielten. Bei 23 Patienten war die Aortenklappe aufgrund von degenerativen Veränderungen bzw. bei mechanischem Aortenklappenersatz (n= 3) nicht passierbar.

#### **3.4.1.2 Echokardiographische Messung:**

Gleichzeitig zur invasiven Druckmessung wurde echokardiographisch über den CW-Doppler der MVPG bestimmt.

Es konnte bei insgesamt 255 Patienten ein mittlerer, MVPG echokardiographisch, nach MitraClip-Implantation gemessen werden. Bei 12 Patienten konnte aufgrund von Artefakten keine Auswertung der Messdaten erfolgen.

Die Stichprobengröße von echokardiographischen bestimmten MVPG war größer, da nicht bei jeder Intervention invasive Messungen aufgrund von einer vorhandenen mechanischen Aortenklappe durchgeführt werden konnten. Die bei der transmitralen Doppler Echokardiographie gemessenen Flussgeschwindigkeiten korrelieren mit den instantanen atrioventrikulären Gradienten. Der MVPG wurde im TEE, im CW-Doppler mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung ( $\Delta p = 4 \cdot v^2$ ) direkt nach Clip-Freisetzung berechnet.

Der Vorteil des CW-Dopplers ist, dass er schnelle Flussgeschwindigkeiten messen kann und nicht durch die Begrenzung der maximal messbaren Geschwindigkeit limitiert wird.

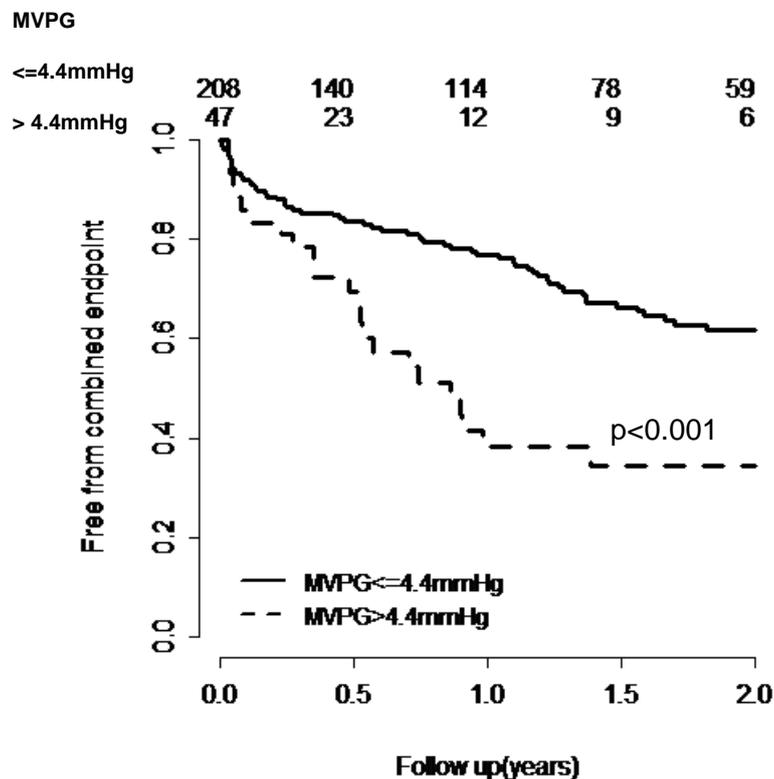


Abb. 8 Kaplan-Meier Analyse transmitralen DG post MC echokardiographisch gemessen

Es wurde durch die ROC-Analyse ein cut-off Wert von 4,4 mmHg bei minimalen p-Wert bestimmt. Es zeigte sich das Patienten mit einem MVPG >4,4mmHg eine signifikant schlechtere Langzeitprognose haben.

Nach 2-Jahren Beobachtungszeitraum erreichen 71,6% (n=149) der ≤4,4mmHg MVPG post MitraClip Patientenkohorte den kombinierten Endpunkt sowie 87,2% (n=41) des >4,4mmHg MVPG post MitraClip Patientenkollektivs.

Es besteht in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Signifikanz ( $p < 0,001$ ).

Der kombinierte Endpunkt wurde im Wesentlichen von beiden Kohorten invasiv sowie echokardiographisch ermittelten MVPG durch Gesamtmortalität erreicht. Nur wenige Patienten wurden mit konventioneller Herzchirurgie, LVAD oder Re-Do-MitraClip-Verfahren (alle <5% nach 2 Jahren) behandelt.

### 3.4.1.3 Abhängigkeit des mittleren MVPG von der Anzahl der implantierten MitraClips

Die Anzahl der implantierten Clips korreliert signifikant (p-Wert invasiv 0,05; p-Wert echokardiographisch 0,007) mit dem mittleren MVPG. Die Analyse der nichtparametrischen Daten erfolgte über den Kruskal-Wallis-Test. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs kann festgestellt werden, dass mit steigender Anzahl von Clips, ein höherer mittlerer MVPG gemessen wird, invasiv sowie echokardiografisch bestimmt.

	Anzahl von Clips		
	1 (n 186)	2 (n 67)	3 (n 6)
<b>mittlerer MVPG invasiv gemessen (p=0,05)</b>	<b>3,6 mmHg</b>	<b>4,2 mmHg</b>	<b>5,8 mmHg</b>
<b>Mittlerer MVPG echokardiographisch gemessen (p=0,007)</b>	<b>3 mmHg</b>	<b>3,8 mmHg</b>	<b>4,7 mmHg</b>

**Tabelle 6:** Änderung des mittleren MVPG durch Anzahl der Clips

Der mittlere MVPG liegt bei Patienten mit einem implantierten Clip bei invasiv gemessenen 3,6 mmHg und echokardiographisch gemessenen 3 mmHg. Im Vergleich dazu steigt der MVPG bei 2 oder 3 Clips. Bei 2 Clips beträgt der mittlere MVPG 4,2 mmHg invasiv gemessen und 3,8 mmHg echokardiographisch bestimmt. Bei 3 Clips beträgt der MVPG im Durchschnitt 5,8 mmHg invasiv gemessen und 4,7 mmHg echokardiographisch bestimmt.

		Anzahl von Clips		
		1	2	3
<b>MVPG≤5mmHg</b>	<b>Anteil in %</b>	<b>79,10%</b>	<b>67,90%</b>	<b>25,00%</b>
<b>MVPG&gt;5mmHg</b>	<b>Anteil in %</b>	<b>20,90%</b>	<b>32,10%</b>	<b>75,00%</b>

**Table 7:** Anteil der MS in Abhängigkeit von der Anzahl implantierter Clips

Der Anteil an Patienten mit einem MVPG>5mmHg invasiv gemessen steigt ebenfalls mit der Anzahl von implantierten Clips. Bei einem Clip liegt der Anteil der Patienten mit einem MVPG>5mmHg bei 20,9%, wohingegen bei 3 Clips der Anteil bei 75% liegt. Bei Patienten mit einem postprozeduralen MVPG>5mmHg ist die Anzahl der implantierten Clips signifikant höher ( $1.50 \pm 0.72$  vs.  $1.29 \pm 0.54$ ;  $p = 0.022$ ).

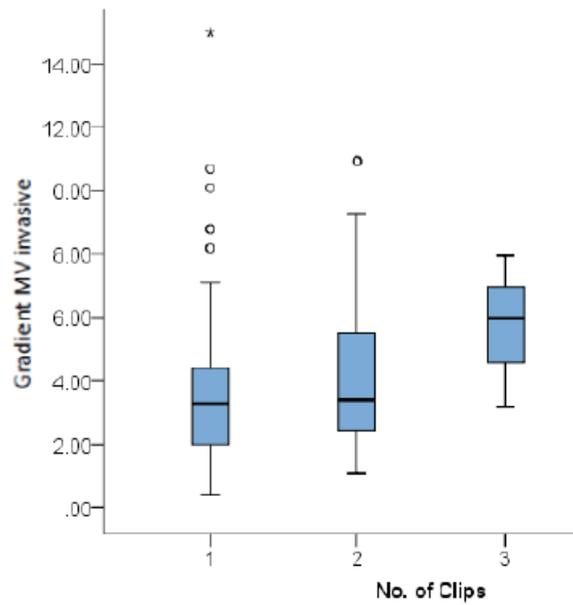


Abb. 9 Box-Plots, steigender MVPG mit zunehmender Zahl von implantierten Clips

Die Box-Plots veranschaulichen, dass mit der steigenden Anzahl der implantierten MitraClips auch der invasiv gemessene MVPG steigt. So steigt mit jedem Clip jeweils das obere Quartil, das untere Quartil sowie der Median.

### 3.4.1.4 Korrelation zwischen invasiv und echokardiographisch gemessenen Druckgradienten über der Mitralklappe nach MitraClip-Implantation

#### a. Korrelation Druckgradient Mitralklappe invasiv versus Echokardiographie

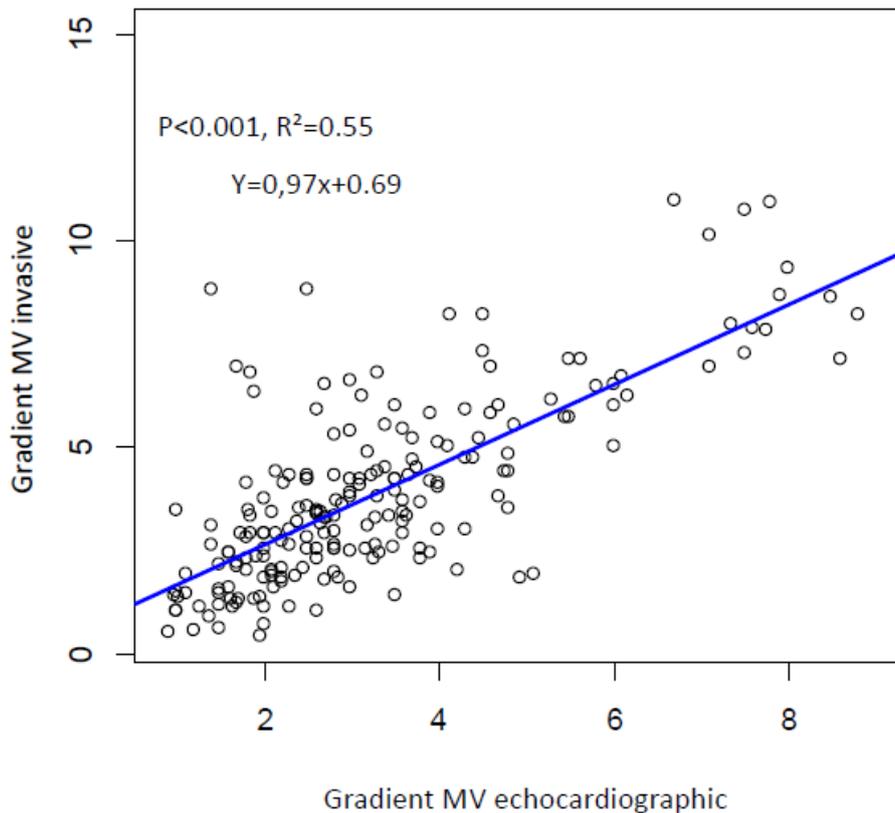


Abb. 10 Lineare Regression zwischen invasiv und echokardiographisch ermittelten MVPG post MC, invasiv ermittelten MVPG, mit Signifikanzwert  $p<0,001$  und Bestimmtheitsmaß  $R^2=0,55$

Nach linearer Korrelation echokardiographisch und invasiv ermittelter MVPG, gibt es eine signifikant ( $R^2=,55$ ,  $p<0,001$ ) positive Korrelation zwischen intraprozedural, invasiv gemessenem und intraprozedural echokardiographisch gemessenem Druckgradienten über der Mitralklappe, welche in der folgenden Regression zum Ausdruck kommt. Bei einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2=0,55$  besteht jedoch eine schwache Korrelation.

Eine gewisse Schwankungsbreite der Abweichungen von +2 bis -2 mmHg ist im Bland-Altman-Plot zu erkennen. Eine systematische Abweichung in eine Richtung liegt jedoch nicht vor. Man sieht eine gleichmäßige Verteilung.

### b. Bland-Altman-plot Druckgradient Mitralklappe invasiv versus Echokardiographie

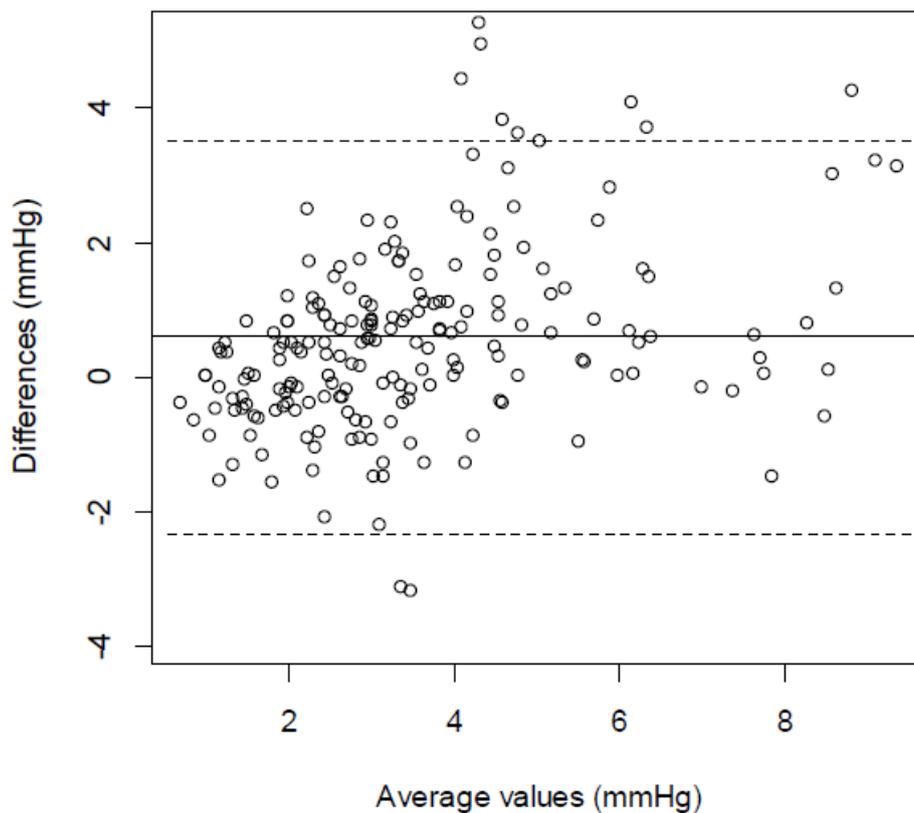


Abb. 11 Bland-Altman-Plot von invasiv und echokardiographisch gemessenen MVPG. Die Differenzen sind als invasiv –(Minus) echokardiographische Messungen berechnet.

Auch bei der Hämodynamik nach MitraClip-Implantation mit mehreren mitralen Orificien zeigt die echokardiographische Bestimmung des transmitralen Druckgradienten eine signifikante Korrelation im Vergleich zur invasiven Messung als Referenzmethode.

### 3.4.2 Langzeit-Outcome in Abhängigkeit von der resultierenden Mitralinsuffizienz

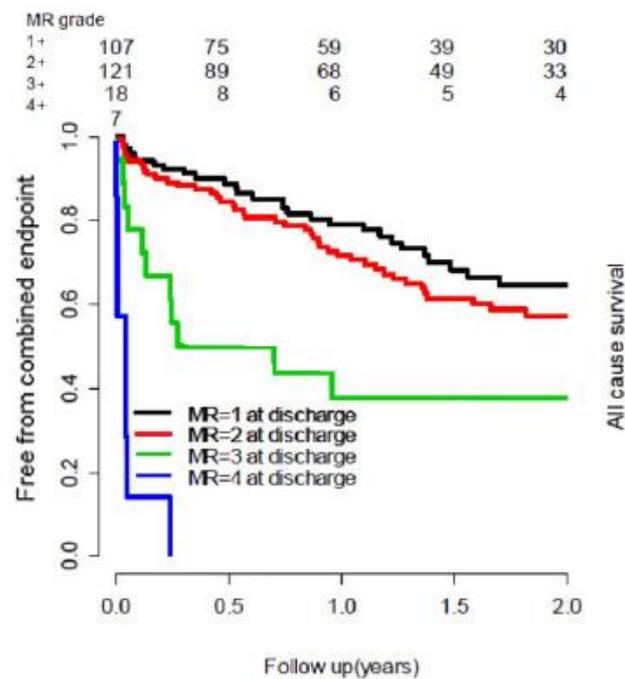


Abb. 12 Kaplan-Meier Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom residualen MR-Grad nach MitraClip

Die verbleibende MR nach MitraClip-Implantation ist wie aus der Kaplan-Meier-Kurve zu entnehmen ist, ebenfalls ausschlaggebend für die Langzeitprognose der behandelten Patienten. Die besten Langzeitergebnisse finden sich bei kleineren Rest MR-grade  $\leq 1+$ . Das Ergebnis der MR-grade  $2+$  ist etwas schlechter. MR-grade  $> 2+$  zeigen die höchsten Mortalitätsraten. Die MR-Grade  $> 2+$  sind in univariater Analyse ein signifikanter ( $p < 0,001$ , HR 4,3 (95% CI 2,5-7,5) Prädiktor für ein schlechteres Langzeitoutcome in Bezug auf den kombinierten Endpunkt. Bei 14 Patienten konnte keine zuverlässige MI bestimmt werden, aufgrund eines stark exzentrischen Jetcharakters. In diesen Fällen fällt eine Artefakt freie Anlotung schwer.

### **3.5 Zusammenfassung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in univariater Analyse**

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich bei einem invasiv gemessenen MVPG über der Mitralklappe  $> 5$  mmHg (MS  $> 5$ mmHg) nach MitraClip ein signifikant ( $p=0,001$ ;  $0,018$ ) schlechteres Langzeit-Outcome für den kombinierten Endpunkt.

Für die echokardiographisch gemessenen MVPG ist ein cut-off von  $>4,4$ mmHg mit einem signifikant schlechteren Langzeit-Outcome für den kombinierten Endpunkt assoziiert.

Zusammenfassend verschlechtert, in univariater Analyse, eine erhöhte iatrogen verursachte über MVPG ermittelte MS nach MitraClip-Implantation das Langzeit-Outcome signifikant. Mit steigender Anzahl von Clips steigt der mittlere MVPG. Der Anteil an Patienten mit einem MVPG $>5$ mmHg steigt ebenfalls mit der Anzahl der implantierten Clips. Patienten mit mehreren Mitraclips weisen häufiger einen MVPG $>5$ mmHg auf ( $1.50 \pm 0.72$  vs.  $1.29 \pm 0.54$ ;  $p= 0.022$ ).

MR-grade  $>2+$  sind in univariater Analyse ebenfalls ein signifikanter ( $p<0,001$ ) Prädiktor für ein schlechteres Langzeitoutcome in Bezug auf den kombinierten Endpunkt.

### 3.6 Multivariate Analyse

Multivariate Analysen untersuchen die statistische Beziehung zwischen einem Merkmal und unabhängigen Variablen.

Alle Faktoren, die in der univariaten Analyse (Kaplan-Meier-Analysen) eine Signifikanz ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) in Bezug auf den kombinierten Endpunkt zeigten, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Um diese Faktoren innerhalb eines Modells zu untersuchen, wurde das Verfahren der multivariaten Überlebensanalyse nach Cox (proportional hazards) gewählt. Innerhalb dieses Modells ist es möglich, den Einfluss mehrerer potentieller Faktoren auf das Überleben zu untersuchen. Es wird innerhalb dieser Analysetechnik also möglich, den adjustierten Einfluss eines Faktors auf das Überleben zu untersuchen, wenn simultan der Einfluss anderer Faktoren berücksichtigt wird (adjustierter Einfluss). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 dargestellt.

<b>Cox Proportional Hazards Model</b>				
	<b>Univariate Analyse</b>		<b>Multivariate Analyse</b>	
<b>Parameter</b>	<b>HR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95%CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>NTproBNP&gt;8000pg/ml</b>	<b>1,8 (1,2-2,8)</b>	<b>0,006</b>	<b>1,8 (1,1-2,9)</b>	<b>0,023</b>
<b>Alter&gt;74</b>	<b>1,6 (1,1-2,5)</b>	<b>0,021</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>MVPG&gt;5mmHg post MC</b>	<b>2,1 (1,3-3,4)</b>	<b>0,003</b>	<b>2,3 (1,4-3,8)</b>	<b>0,002</b>
<b>MR grade &gt;2+ bei Entlassung</b>	<b>4,3 (2,5-7,5)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,7 (1,8-7,7)</b>	<b>&lt;0,001</b>

*Tabelle 8: Multivariate Analyse im COX-Modell, CI= confidence intervall*

Es wurden die proportional-Hazards angepasst an Alter und NTproBNP und im Cox-Modell für den kombinierten Endpunkt berechnet.

Im Cox-Modell bleibt eine iatrogen postprozedurale MS mit MVPG > 5mmHg invasiv gemessen als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor in univariater und multivariater Analyse (HR 2.3, 95% CI: 1,4-3,8,  $p < 0,002$ ) für ein verschlechtertes Langzeit-Outcome neben einer MR grade > 2+ ( $p < 0,001$ , HR 4,3 (95% CI 2,5-7,5) und dem NTproBNP bezugnehmend auf den kombinierten Endpunkt bestehen.

### **3.7 Auswirkungen von Rest MR und entstandener MS auf die Langzeitprognose**

Aufgrund der MitraClip-Implantation verändert sich das transmitrale Strömungsprofil. Bei dieser veränderten Hämodynamik stellt sich die Frage, ob man höhere MVPG für eine bessere MI-Reduktion während des MitraClip-Implantationsverfahrens akzeptieren sollte, oder dies sich kontraproduktiv auf das Patientenoutcome auswirken könnte. Es werden die Auswirkungen verschiedener Kombinationen zwischen Rest MR und iatrogener MS auf die Langzeitprognose des Patientenkollektivs untersucht. Es wurde dazu eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse für Patienten mit verschiedenen MR-Graden ohne MS (MVPG $\leq$ 5mmHg) und Patientengruppen mit den MR-Graden 1+ und >1+ mit bestehender MS (MVPG>5mmHg) nach MitraClip durchgeführt.

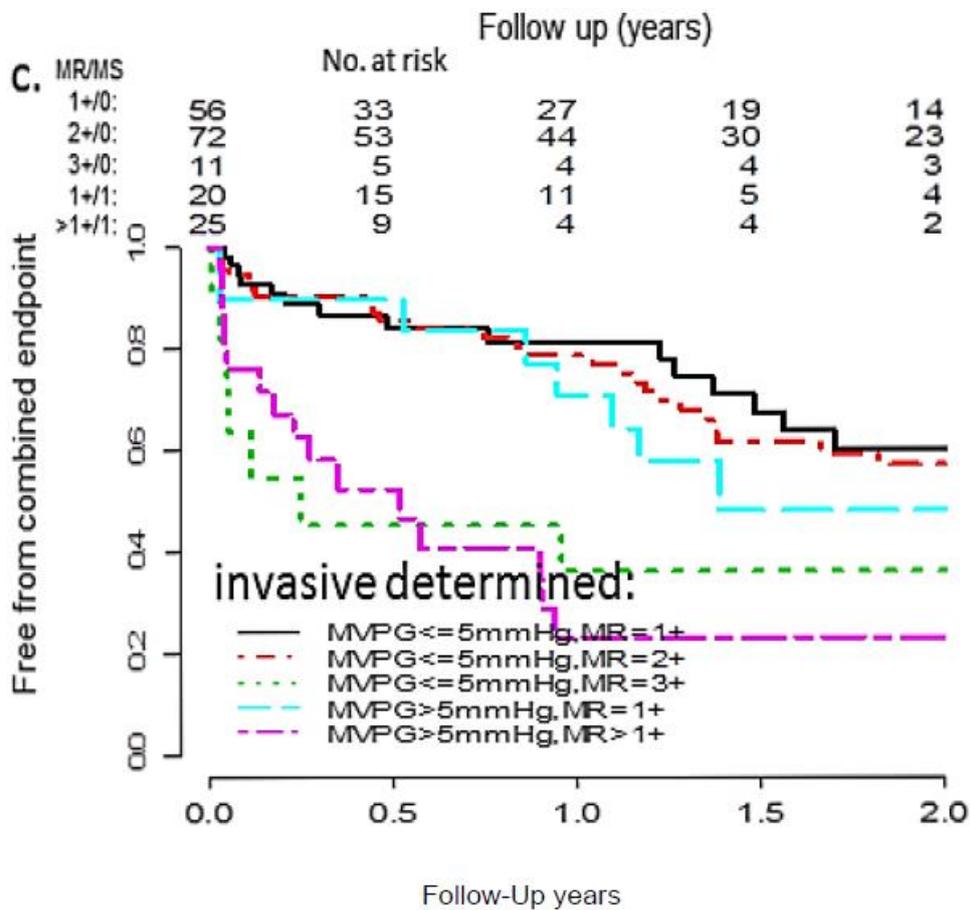


Abb. 13 Kaplan-Meier Analyse in Abhängigkeit verschiedener Kombinationen von MVPG und MR-Grad nach MC

Der kombinierte Endpunkt wurde im Wesentlichen durch die Gesamtmortalität erreicht. Es besteht ein 1 Jahres Gesamtausscheiden von 22% und nach zwei Jahren von 30%. Nur wenige Patienten wurden durch konventionelle Herzchirurgie, LVAD oder zweite Re-Do-MitraClip -Verfahren (alle <5% nach 2 Jahren) behandelt.

MR Grade	1+	2+	3+	1+	>1+
MVPG	≤5	≤5	≤5	>5	>5
n	56	72	11	20	25
Tod	11 (20%)	24 (33%)	4 (36%)	5 (25%)	12 (48%)
MKE/MKR	2 (4%)	2 (3%)	2 (18%)	2 (10%)	2 (8%)
LVAD	2 (4%)	0	1 (9%)	1 (5%)	0

**Tabelle 10:** Langzeitoutcome in Abhängigkeit von residueller MR und entstandener MS

Es ist der Tabelle 13 zu entnehmen, dass kleinere MR-grade≤1 ohne MS (MVPG>5mmHg) das beste langfristige Ergebnis aufweisen (Gesamtausscheiden 28%). Patienten mit einem MR-grad 2+ ohne MS (MVPG ≤5) hatten ein etwas schlechteres Ergebnis (Gesamtausscheiden 36%). Das Langzeitergebnis mit MS und nur leichter MR-grad 1+ war schlechter als das Ergebnis ohne das Vorhandensein eines MVPG> 5mmHg (Gesamtausscheiden 40% vs. 28%). Höhere MR-grade> 2+ mit zusätzlich erhöhtem MVPG >5 mmHg hatten die schlechtesten langfristigen Ergebnisse (Gesamtausscheiden 56%). In Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, MKE/MKR, LVAD) haben Patienten mit einer hochgradigen MR 3+ ein vergleichbares Ergebnis, wie Patienten mit einem MVPG >5 mmHg und zusätzlich einer geringgradigen MR >1+ (Gesamtausscheiden 63% vs. 56%).

## **4. Diskussion:**

Die Resultate dieser Untersuchung zeigen, dass die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip System bei jedem einzelnen Patienten in dieser Studie, zu Veränderungen der hämodynamischen Messwerte führte. Im folgenden Teil der Arbeit werden die zuvor beschriebenen Ergebnisse erläutert und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Dabei werden die erhobenen Parameter zunächst einzeln betrachtet. Im Fokus der Analyse steht die MS durch den MitraClip separat sowie in Kombination mit der residualen MR und die damit verbundenen Überlebenswahrscheinlichkeiten der behandelten Patienten. Im Anschluss wird evaluiert, ob die beobachteten hämodynamischen Veränderungen einen klinischen Nutzen für die Patienten voraussagen. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, ob die MitraClip-Therapie bei gewissen Patientengruppen, möglicherweise ungünstige Folgen nach sich ziehen könnte und nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden sollte.

Abschließend wird diskutiert, welche Konsequenzen diese Studie in Zukunft haben könnte, um ein umfassenderes Verständnis der hämodynamischen Auswirkungen des MitraClips zu erlangen und somit die Behandlung zukünftiger Patienten zu optimieren.

### **4.1 Anknüpfung an bisherige Forschungsergebnisse**

Die interventionelle katheterbasierte MitraClip-Implantation, welche auf einer Edge-to-Edge Reparatur der Mitralklappe basiert, stellt eine innovative, sich schnell verbreitende und sichere Methode für Patienten mit hohem Operationsrisiko oder Inoperabilität bei schwergradiger symptomatischer Mitralinsuffizienz dar.

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Herzklappenvitium in Europa. Das über die undichte Mitralklappe zurückfließende Regurgitationsvolumen, steht für die systemische Herzleistung nicht zur Verfügung und belastet das Herz zusätzlich. Im Verlauf kann es zu einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit progressiver Myokardschädigung kommen. Etwa die Hälfte der Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz werden auf Grund eines hohen Alters, einer reduzierten Ventrikelfunktion, Komorbiditäten oder anderen Kontraindikationen nicht durch offene Mitralklappenchirurgie behandelt, sodass weniger invasive perkutane Transkatheter-Techniken entwickelt wurden. (Hisato Takagi et. al 2016)

Das MitraClip-System ist ein anerkanntes System für die Transkatheter-Reparatur, bei dem beide Mitralsegel durch einen Clip oder mehrere Clips aneinander fixiert werden, was zu einem sogenannten Doppel-Orifice der Mitralklappe führt. Bei Hochrisikopatienten und älteren Patienten, welche vor allem eine funktional bedingte Mitralinsuffizienz aufweisen, ist das MC-Verfahren mit niedrigen Mortalitätsraten im Krankenhaus und wenigen assoziierten Folgekomplikationen vergesellschaftet. Das MitraClip-Verfahren ist eine wirksame Behandlungsstrategie für Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer Mitralinsuffizienz und geht mit einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse und des Herzremodelings einher. (Hisato T et al. 2016)

#### **4.1.1 MitraClip im Vergleich zur Mitralklappenchirurgie**

In EVEREST I einer ersten Machbarkeitsstudie zum MitraClip Verfahren, konnte ein sicherer Einsatz und ein unkompliziertes Handling des Systems bestätigt werden. Darauf folgte EVEREST II.

EVEREST II ist die bis dato einzige randomisierte Studie, welche das kathetergestützte und das chirurgische Behandlungskonzept gegenüberstellte. Es wurden 279 Patienten in eine MitraClip-Kohorte bzw. in eine chirurgische Mitralklappenreparatur Kohorte randomisiert.

In diesen ersten und folgenden Untersuchungen wurde das MitraClip System zunächst mit den bereits etablierten operativen Verfahren, wie der Mitralklappenrekonstruktion und dem Mitralklappenersatz verglichen. Seine Sicherheit und Effektivität wurde bei Patienten mit normaler bis mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion in mehreren Studien initial untersucht und bestätigt (Feldman et al. 2005, Feldman et al. 2009).

Die MitraClip-Therapie zeigte nach 30 Tagen, nach den Kriterien der EVEREST II Studie eine verbesserte Sicherheit im Vergleich zur Operation, hauptsächlich durch die Verringerung des Bedarfs an Bluttransfusionen.

Das chirurgische Verfahren gilt bis heute als Goldstandard, da die primären 1-Jahres Ergebnisse eine verbesserte MR-Reduktion durch die Mitralklappenchirurgie zeigten. Nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum wiesen beide Kohorten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf MR-Reduktion und linksventrikuläres Remodeling auf.

Die kürzlich veröffentlichten 5-Jahres-Ergebnisse der EVEREST II Studie präsentierten ähnliche klinische Ergebnisse und Überlebensergebnisse in beiden Kohorten, obwohl Patienten aus der MitraClip Kohorte während der Nachsorge, häufiger einer Mitralklappen-Operation unterzogen wurden. (Anthony et al. 2016)

Die EVEREST Studien unterschieden sich vom heutigen klinischen Einsatz des Mitraclips jedoch hinsichtlich des Patientenkollektivs. Das heutige typische MitraClip Patientenkollektiv ist älter, ist schwerer herzinsuffizient und weist häufigere Komorbiditäten auf. Darüber hinaus unterscheidet sich die Entität der Mitralinsuffizienz. Während in EVEREST II der Hauptanteil der Patienten eine degenerativ bedingte Mitralinsuffizienz aufwies, weisen heutige MitraClip Patientenkollektive, wie auch in unserer Arbeit, überwiegend funktionell bedingte Mitralinsuffizienzen auf. (Feldmann et al. 2015)

Das ist nicht überraschend, da kontrovers diskutiert wird, in welchem Ausmaß das Überleben von Patienten mit funktionell bedingter MI durch eine Operation verlängert werden kann, sodass typische MitraClip Kollektive vermehrt funktionell bedingte MI aufweisen. (Bonow et al. 2014) Im Gegensatz dazu ist es nachvollziehbar, dass bei

einer degenerativ, strukturell bedingten MI eine chirurgische Behandlung zielführender sein kann.

Aktuell werden bis zu 50% der Patienten mit symptomatischer schwerer MI wegen des hohen chirurgischen Risikos für die chirurgische Behandlung zurückgewiesen. (Vesely et al. 2015)

In Anbetracht dieser Umstände hat sich das Clipping der Mitralklappe in der klinischen Routine bewährt. (Feldman et al. 2011)

Diese Beobachtung konnten von der Studie "Survival After MitraClip Treatment Compared to Surgical and Conservative Treatment for High-Surgical-Risk Patients With Mitral Regurgitation" von Kortland et. al bestätigt werden. Es wurden 1036 Patienten in drei Behandlungskohorten über 5 Jahre retrospektiv nachverfolgt. 568 Patienten erhielten einen MitraClip, die anderen Patienten ausschließlich konservative Therapie beziehungsweise eine Mitralklappenoperation.

Hier betrug das beobachtete Überleben nach 5 Jahren in der MitraClip-Kohorte (39,8%) und in der chirurgischen Kohorte 76,3%. Es gab jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Basiseigenschaften der drei untersuchten Kohorten, wobei die MitraClip-Kohorte die höchste Komorbiditätsbelastung aufwies. Nach Anpassung mithilfe der Cox-Regression zeigten die MitraClip- und chirurgischen Kohorten ähnliche Überlebensraten (Hazard Ratio, 0,92; 95% -Konfidenzintervall, 0,67–1,26; P = 0,609). (Kortland et al. 2018)

In unserer Studie betrug die beobachtete Ereignisfreiheit der MitraClip Patienten nach 2 Jahren 70 % in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Mortalität, LVAD, MKE).

Im Vergleich zur chirurgischen Mitralklappenreparatur lässt sich konstatieren, dass das MitraClip-Verfahren bei Patienten mit MI für die untersuchten Zeiträume, eine vergleichbare Überlebensrate erzielte. Es konnte bestätigt werden, dass die klinische Symptomatik und die linksventrikuläre Funktion durch MC-Einsatz verbessert wird (Franzen et al. 2011, Rudolph et al. 2011).

Eine erneute MI tritt jedoch nach dem MitraClip Verfahren häufiger, als nach der chirurgischen Mitralklappenreparatur auf. Diese gegenwärtigen Erkenntnisse sollten jedoch mit Achtsamkeit betrachtet werden, da in den MitraClip Kollektiven höhere Risikoprofile von Patienten (höheres Alter, niedrigere EF und höhere prognostizierte Mortalität) sowie größtenteils funktionelle Mitralinsuffizienzen zu finden sind, im Gegensatz zu den Risikoprofilen der Patienten die durch konventionelle Herzchirurgie behandelt wurden. Ein ähnliches Überleben deutet allenfalls daraufhin, dass trotz höherer Risikoprofile das MitraClip-Verfahren zumindest nicht unsicherer ist als das chirurgische Verfahren.

Die EVEREST II Studie identifizierte die funktionell bedingte MI (HR, 2,7; 95% CI, 1,4 bis 5,0; P = 0,003) und das Alter (HR, 1,1; 95% CI, 1,0 bis 1,1; p b 0,001) als unabhängige Prädiktoren der 5-Jahres Sterblichkeitsrate der gesamten Studienpopulation. (Feldman T 2015)

In einer Studie von Conradi et al. waren signifikant unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit, in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 180 Tage Follow-up, das Alter (6,4% Anstieg mit jedem Jahr; 95% CI, 1,004 bis 1,128; P = 0,037) und die EF (1% Anstieg der EF wurde mit einer 4,6% Abnahme der Sterblichkeit assoziiert; 95%CI, 0,910 bis 1,0; P = 0,049) für die Gesamtgruppe der Patienten. (L. Conradi, H. et. al 2013)

In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf periprozedurale Einflussfaktoren in Bezug auf das Überleben nach MitraClip-Implantation gelegt.

#### 4.1.2 MitraClip und Hämodynamik

Eine im Jahr 2012 veröffentlichte Studie untersuchte die hämodynamischen Effekte nach MitraClip Implantation mittels Rechtsherzkatheter. Es zeigte sich unter anderem ein Abfall des pulmonalarteriellen Drucks und des enddiastolischen Volumens (Gaemperli et al. 2012). In 2015 wurde eine Studie zu hämodynamischen Akut-Veränderungen nach MitraClip veröffentlicht, bei der gezeigt werden konnte, dass das MitraClip-Verfahren das HZV um bis zu 25% steigern kann, wobei gleichzeitig eine signifikante Reduktion des LA-Druckes und der v-Welle zu beobachten war (Thomas T et al. 2015). Die bisher identifizierten Überlebensprädiktoren vor MitraClip Prozedur sind: die Ätiologie der MI (eine funktionelle MI hat eine bessere Prognose als eine Rheumatische), das Alter (jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als Ältere), die EF (höhere EF hat eine bessere Prognose) und die vorhergesagte Mortalität (niedrigere vorhergesagte Mortalität hat eine bessere Prognose. (Hisato T et al. 2016)

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die den Fokus auf intraprozedurale invasive Druckmessungen in einem größeren Patientenkollektiv legt und dabei die Auswirkungen auf das Überleben in Abhängigkeit von Rest-MR und verbleibenden MVPG, über einen längeren Zeitraum untersucht. Anders als in vergleichbaren Arbeiten, wie beispielsweise von Siegel und Kollegen 2012, welche Druckwerte mittels Rechtsherzkatheter ableiteten und sich auf echokardiographische Akuteffekte nach MitraClip fokussierten, werden in dieser Arbeit direkt invasive Druckwerte im linken Ventrikel und linken Vorhof bei MitraClip-Einsatz gemessen.

Über eine invasive Druckmessung im linken Herzen ist es möglich, direkt am Ort des Geschehens Druckmessungen durchzuführen und den direkten Therapieerfolg abschätzen zu können. Im Nachhinein kann über einen längeren Zeitraum eine Beziehung zwischen der Überlebenszeit und intrakardialen Drücken hergestellt werden. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des invasiv gemessenen und echokardiographisch bestimmten MVPG nach MitraClip Implantation. In der

vorliegenden Arbeit wurde der invasiv gemessene MVPG separat und in Kombination mit der residualen MR mit dem Überleben des Patientenkollektivs retrospektiv korreliert.

#### **4.1.3 MitraClip und Überlebenszeitanalyse**

Da das Herzzentrum Brandenburg in Bernau eines der ersten Zentren war, welches das MC-Verfahren routinemäßig seit 2009 einsetzte, war es möglich, ein sehr großes Patientenkollektiv über längere Jahre systematisch nachzuverfolgen.

Trotz einer steilen Lernkurve und einer gesicherten Routine in den kathetergestützten Mitralkappeninterventionen, insbesondere in der MitraClip Prozedur, ist die chronische Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einer schweren sekundären Mitralkappeninsuffizienz bis heute mit einer schlechten Prognose verbunden.

Zu diesem Schluss kommt auch eine französische Studie mit dem Titel: „Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation“, (MITRA-FR), welche im August 2018 im New England Journal of Medicine erschienen ist. (Obadia et. al 2018) Es wurden insgesamt 304 Patienten prospektiv randomisiert eingeschlossen, 152 von diesen Patienten mit sekundärer Mitralkappeninsuffizienz erhielten einen MitraClip sowie medikamentöse Therapie, die anderen 152 Patienten der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Klinische Endpunkte waren jegliche Ursache von Tod und Hospitalisation.

Nach einem Jahr gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten was Hospitalisation oder den Tod aufgrund von jeglicher Ursache anging.

Eine Erklärung für das Fehlen eines klinischen Benefits könnte der Tatsache geschuldet sein, dass bei einigen der Patienten, allenfalls eine unvollständige Korrektur der Mitralinsuffizienz gelang. Obwohl echokardiographisch Daten für viele

der Patienten fehlen, konnte bei mindestens 48 Patienten in der Interventionsgruppe eine restliche Mitralklappeninsuffizienz von 2+ oder höher nach 12 Monaten gemessen werden. Dass eine verbleibende restliche Mitralsuffizienz signifikant mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist, deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Promotion, der Einfluss einer verbliebenen MR in Kombination mit dem MVPG berücksichtigt und untersucht.

Im Dezember 2018 wurde im New England Journal of Medicine eine Studie mit dem Titel : „Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation`` (COAPT) veröffentlicht.

In der COAPT-Studie wurden 614 Patienten mit Herzinsuffizienz und mittelschwerer bis schwerer sekundärer Mitralsuffizienz randomisiert in eine Transkatheter-Mitralklappenreparatur plus medikamentöse Therapie Gruppe, beziehungsweise in eine ausschließlich mit medikamentöser Therapie behandelte Patientengruppe.

Bei Patienten, die trotz maximaler leitliniengerechter medikamentöser Therapie symptomatisch blieben, führte die Reparatur der Mitralklappe in transkatheter Technik zu einer geringeren Hospitalisierungsrate sowie zu einer geringeren Mortalität innerhalb von 24 Monaten im Follow-up im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie. Die Patienten profitierten zusätzlich zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie von einer Reduktion der Mitralsuffizienz durch den MitraClip. (Gregg W. Stone et al. 2018)

Die Rate aller Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Monaten betrug 35,8% pro Jahr in der MitraClip Kohorte im Vergleich zu 67,9% pro Patientenjahr in der medikamentösen Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,53; 95% Konfidenzintervall [CI]. 0,40 bis 0,70; P <0,001).

Die Gesamtmortalität innerhalb von 24 Monaten betrug 29,1% der Patienten in der MitraClip-Kohorte (Hazard Ratio, 0,62; 95% CI, 0,46 bis 0,82; P <0,001). (Gregg W. Stone et al. 2018)

Der Endpunkt der vorliegenden Promotionsarbeit war ein kombinierter Endpunkt (Mortalität, LVAD, MKE), welcher jedoch größtenteils ebenfalls durch die Gesamtmortalität erreicht wurde.

Die Überlebenszeitergebnisse der COAPT-Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. In unserer Kohorte wurde der kombinierte Endpunkt innerhalb von 2 Jahren, von 30% der Patienten erreicht. (29,1% vs. 30%)

In der echokardiographischen Subgruppenuntersuchung der COAPT Studie wurde eine Verbesserung durch den MitraClip bei allen MR-Kriterien beobachtet ( $p < 0,0001$ ).

Es wurden drei echokardiographische Prädiktoren für ein schlechtes Outcome für Patienten in der MitraClip Kohorte identifiziert. Es handelt sich um eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Schwere der Trikuspidalinsuffizienz und vergleichbar mit der unserer Arbeit, um den Schweregrad der verbliebenen MR.

In der vorliegenden Studie waren MR Grade  $> 2+$  ( $p < 0,001$ , HR 4,3 (95% CI 2,5-7,5)) ebenso mit einem signifikant schlechteren Ergebnis nach MitraClip Therapie verbunden.

Die Studien MITRA-FR und COAPT hatten ein vergleichbares Studiendesign, in welchem sie an einem analogen Patientenkollektiv, die Effektivität des MitraClips im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie, auf das Überleben von mitralinsuffizienten Patienten untersuchten. Beide Studien erzielten dennoch unterschiedliche Resultate.

Die unterschiedlichen Ergebnisse beider Studien erklären sich aufgrund einer unterschiedlichen Patientenselektion. Eine noch erhaltene Ventrikelgeometrie bei schwerer Mitralinsuffizienz, wie sie in der COAPT Studie verstärkt zu finden war, gilt als entscheidender Vorteil des MitraClip-Verfahrens gegenüber der optimalen medikamentösen Therapie. (Presstext DGK 10/2018)

Ähnlich den Ergebnissen unserer Studie: „Einfluss invasiver und echokardiographischer hämodynamischer Parameter auf das Langzeitoutcome von Patienten nach Mitra-Clip Implantation“

zeigt sich nun doch ein klarer Vorteil für die interventionelle Behandlung der sekundären Mitralinsuffizienz bei Patienten mit Herzschwäche unter optimaler medikamentöser Therapie. `` (Presstext DGK 10/2018)

#### **4.1.4 MitraClip und Mitralstenose**

Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Einfluss einer verbleibenden interventionsbedingten Mitralstenose separat, beziehungsweise in Kombination mit einer verbleibenden MR, auf das Überleben, wurde nur in wenigen vorherigen Arbeiten untersucht.

Die Relevanz einer verbleibenden MS nach MitraClip Intervention verdeutlicht der Fallbericht: “Development of mitral stenosis after single MitraClip insertion for severe mitral regurgitation“ aus Catheter Cardiovasc Interv. 2014.

Hier wurde von einer Mitralstenose nach dem Einsetzen eines Mitra-Clips bei einer 79-Jährigen Patientin mit symptomatischer NYHA IV-Herzinsuffizienz und schwerer Mitralinsuffizienz (MR) berichtet. Nach Einsetzen des MitraClips wurde eine signifikante Reduktion des MR-Grades (Grad 4 bis Grad 1) erzielt. Trotz anfänglicher symptomatischer Linderung der Beschwerden, traten nach 3 Monaten ähnliche Symptome wie präklinisch bereits geäußert auf. Echokardiographisch bestätigte sich ein gut positionierter Mitra-Clip, mit milder Rest-MR. Es konnte jedoch eine signifikante Mitralstenose bestätigt werden. Nach wiederholten Diskussionen des Herzteams und einem Versagen einer optimalen medikamentös konservativen Therapie und trotz eines logistischen EuroScore von 35,5, wurde ein minimalinvasiver chirurgischer Ersatz der Mitralklappe über eine rechte Thorakotomie durchgeführt. Trotz des verfahrenstechnischen Erfolgs und der anfänglich guten

postoperativen Verlaufs, verstarb die Patientin anschließend an einer Kombination aus einer im Krankenhaus erworbenen Lungenentzündung und erheblichen gastrointestinalen Blutungen am 35. postoperativen Tag. (Cockburn et al. 2014)

Analog war in der vorliegenden Arbeit ein residueller MVPG  $>5\text{mmHg}$  invasiv gemessen (HR 2.3, 95% CI: 1,4-3,8,  $p < 0,002$ ) mit einem schlechteren 2-Jahres Überleben von Patienten nach MitraClip Implantation verbunden.

83,3 % der Patienten mit einem MVPG  $>5\text{ mmHg}$  nach MitraClip Implantation (n=40 von 48) erreichten innerhalb von 2 Jahren den kombinierten Endpunkt.

#### **4.2 Einfluss invasiver und echokardiographischer hämodynamischer Parameter auf das Langzeitoutcome**

In dieser Arbeit wird dargelegt, dass die invasive Druckmessung nach MitraClip-Implantation diese bestehenden Messmethoden ergänzen und erweitern kann, um den akuten Therapieerfolg bewerten zu können.

Es wurde retrospektiv ein aus 267 Patienten bestehendes Patientenkollektiv analysiert. Hierfür fanden Daten von April 2009 bis Juli 2014 Verwendung.

Die Datenerfassung zur Berechnung der Überlebensdaten begann mit erfolgreicher Implantation des MitraClip-Systems. Als kombinierter Endpunkt für diese Studie wurde ein Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, LVAD/HTX nach MC und MVR/MKE nach MC definiert. Dabei werden ReDo und Mitralklappenoperationen als Therapieversager definiert. Patienten, die auf Grund ihrer schweren Herzinsuffizienz und/oder ihrer funktionellen MI ein LVAD oder eine HTx benötigten, um ihr Überleben zu sichern, wurden ebenfalls äquivalent mit der Mortalität als Therapieausscheider definiert.

Die im Herzzentrum Brandenburg in Bernau seit April 2009 mit einem MitraClip behandelten Patienten entsprechen in ihren Charakteristika einem Patientenkollektiv

mit einem hohen Risikoprofil. Patientencharakteristika wie ein mittleres Alter von  $75\pm 9$  Jahren, ein mittlerer logistischer EuroScore von  $>20$  sowie der Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion  $39\pm 16$  % findet sich vergleichbar in Arbeiten von Toggweiler et. al. 2014 in Open Heart. Diese Patienten Daten stammen aus dem Access EU und dem Sentinel Register. Das Access EU Register begründet sich auf eine klinische Nachverfolgung 567 Patienten mit MI.

Es stellt sich im klinischen Alltag die Aufgabe den Interventionserfolg des MitraClip auch im Hinblick auf das langfristige Ergebnis direkt nach der Clipplatzierung im Katheterlabor zu bewerten. Diese Studie untersucht die langfristigen Auswirkungen von gemessenen hämodynamischen Akuteffekten bei MitraClip-Implantation und gibt eine Orientierungshilfe für diese Aufgabe, um letztendlich zur Verbesserung der Ergebnisqualität beizutragen.

Aus den Daten der Follow-Up nach MitraClip wurden Kaplan-Meier Analysen durchgeführt in Abhängigkeit von einem kombinierten Endpunkt.

Als primärer Endpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, Notwendigkeit eines left ventricular device Systems (LVAD) sowie der chirurgische Mitralklappenersatz gewählt.

In dieser Arbeit wurden die Gründe für die Mortalität der einzelnen Patienten nicht erfasst. Chronische MI verursacht LA- und LV-Dilatation, Herzrhythmusstörungen, eine Verschlechterung der LV-Kontraktionsfunktion durch Volumenüberlastung, pulmonale Hypertension und ist begleitet von klinischen Symptomen wie Dyspnoe und chronischer Müdigkeit.

In der Studie „One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation“, welche im Jahr 2013 im European Journal of Heart Failure veröffentlicht erschien, wurde eine vergleichbare Studienpopulation mit dem MitraClip-System behandelt. Dort waren die Gründe für das Versterben von Patienten nach MitraClip-Implantation das Bluten von Duodenal-Ulcera, cerebrale Blutungen,

Metastasierung von Karzinomen, Pankreatitis, Leberzirrhose, Multiorganversagen, Pneumonie und Sepsis. Auf Grund der Multimorbidität dieser Patienten und der Patienten in der vorliegenden Studienpopulation liegt ein breites Spektrum möglicher Todesursachen vor. (Pleger T et al. 2013)

#### **4.3 Mitral valve pressure gradient (MVPG) und Mitralregurgitation (MR)**

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv der Einfluss einer postprozeduralen MS, sowie in Kombination mit einer residualen MR, auf das Überleben nach MitraClip Implantation untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass ein verbleibender oder neu entstandener erhöhter MVPG nach MitraClip-Implantation mit einer verschlechterten Langzeitprognose der Patienten einhergeht. Invasiv gemessen wurde ein Cutoff-Wert von 5 mmHg und echokardiographisch von 4,4 mmHg über die ROC-Analyse ermittelt. Nach Adjustierung im Cox-Modell bleibt eine postprozedurale MS mit MVPG > 5mmHg invasiv gemessen als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor multivariater Analyse (HR 2.3, 95% CI: 1,4-3,8,  $p < 0,002$ ) für ein verschlechtertes Langzeit-Outcome neben einer MR grade > 2+ ( $p < 0,001$ , HR 4,3 (95% CI 2,5-7,5) und dem NTproBNP bezugnehmend auf den kombinierten Endpunkt bestehen.

Im Durchschnitt wies die Patientengruppe, welche über dem invasiv gemessenen Cutoff-Wert von 5 mmHg lag, einen MVPG von 6,79mmHg ( $\pm 1,85$ mmHg) auf. Gleichzeitig zur invasiven Druckmessung wurde echokardiographisch über den CW-Doppler der MVPG bestimmt.

Da es eine signifikant ( $R^2 = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ) positive Korrelation zwischen intraprozedural, invasiv gemessenem und intraprozedural echokardiographisch gemessenem Druckgradienten über der Mitralklappe gibt und nach dem Ergebnis des Bland-Altman Plots keine systematische oder gravierende Abweichung in eine Richtung vorliegt, ist die echokardiographische Bestimmung des transmitralen

Druckgradienten, auch bei veränderter Hämodynamik nach MitraClip-Implantation für die Bestimmung des transmitralen Druckgradienten zuverlässig und zeigt insgesamt eine ausreichende Korrelation im Vergleich zur invasiven Messung als Referenzmethode.

Die mittlere Abweichung zwischen invasiver und echokardiographischer Messmethode betrug 0,6mmHg. Die Abweichung kann mehrere Gründe haben. In der invasiven Messung wurden 6 konsekutive Herzaktionen gemittelt, wohingegen in der echokardiographischen Messung 5 Aktionen gemittelt wurden. In die Betrachtung sollte man ebenfalls mögliche Artefakte bei der Messung wie Schleuderzacken, welche durch die Verwendung von flüssigkeitsgefüllten Kathetern entstehen können, einbeziehen. Darüber hinaus können exzentrische Jets zu einer Übertreibung der echokardiographisch gemessenen MS führen.

Um eine höhere externe Validität der Druckgradientenmessung im Katheterlabor zu garantieren, schlagen wir vor, den MVPG über beide Methoden zu bestimmen.

In dieser Studie haben Patienten mit zwei oder mehr Clips signifikant erhöhte MVPG (echokardiographisch  $p=0,007$ ; invasiv  $p=0,05$ ) und häufiger eine MS nach MitraClip, was von den zuvor beschriebenen Erkenntnissen aus dem Bericht von Biaggi abweicht. Durch den Einsatz eines weiteren Clips wird in der täglichen Routine oftmals versucht eine weiter bestehende signifikante MI, welche durch einen verbleibenden Insuffizienzjet charakterisiert ist zu beheben. In der vorliegenden Studie zeigt sich dass, anscheinend dadurch das Einstromprofil so mechanisch limitiert wird, dass statistisch öfter eine Mitralstenose gemessen wird.

Bei der Implantation eines MitraClips stellt sich häufig in der interventionellen Kardiologie die Frage, ob höhere MVPG's für eine bessere MI-Reduktion akzeptiert werden sollten. Die Ergebnisse dieser Studie geben eine Orientierungshilfe für dieses häufige Problem. Neben anderen Indikatoren wird die finale Clipposition ausschlaggebend durch die beste Reduktion des Farbdoppler-Regurgitationsjets bestimmt. Die Resultate dieser Arbeit haben gezeigt, dass keine erhöhten MVPG > 5 mmHg zu Gunsten einer stärkeren MI-Reduktion akzeptiert werden sollten, da die

Langzeitprognose bei langfristig erzeugter MS schlechter ist, als die Langzeitprognose von MI-Graden  $\leq 2$ . Insgesamt wurde bei 48 Patienten eine postprozedurale MS  $>5\text{mmHg}$  gemessen, davon hatten 45 eine residuale MI. Patienten mit MS (MVPG $>5\text{mmHg}$ ) und MI Graden  $\geq 1$  hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit geringfügiger, residualer MI. Kleinere MI-grade $\leq 1$  ohne MS hatten das beste langfristige Ergebnis. MI-grade  $> 2$ , ohne MS hatten ein etwas schlechteres Ergebnis. Die Kombination aus residualer MI und MS war im Vergleich immer ein Nachteil. Die relevanten Auswirkungen einer verbleibenden MR und die damit verbundene schlechtere Langzeitprognose mit zunehmender MI wurde (Toggweiler S. et al. 2015) in Open Heart veröffentlicht und kann mit den Daten der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Bei nicht Verwirklichung eines MVPG  $\leq 5\text{mmHg}$  bei gleichzeitiger MR-Reduktion empfiehlt es sich in diesen Fällen keinen MitraClip einzusetzen. In Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, MKE/MKR, LVAD) haben Patienten mit einer hochgradigen MR 3+ ein vergleichbar hohes Therapieausscheiden, wie Patienten mit einem MVPG  $>5\text{mmHg}$  und zusätzlich einer geringgradigen MR  $>1+$  (Gesamtausscheiden 63% vs. 56%).

Ausnahmen bilden hochgradige Mitralinsuffizienzen, welche auf Grund von strukturellen Defekten der Klappe (z.B. Prolaps oder Chordafadenabriss) entstanden sind und gleichzeitig keiner chirurgischen Therapie zuführbar sind. Im Zweifelsfall wurde Test-Clipping ohne Clip-Implantation durchgeführt. Aus wirtschaftlicher Sicht und aufgrund einer zu hohen Patientenbelastung und Unpraktikabilität kann ein Testclipping jedoch nicht dauerhaft oder gar routinemäßig durchgeführt werden. Daher ist es wichtig Patienten genauestens für die MitraClip-Implantation auszuwählen, insbesondere bei bereits reduzierter Mitralklappenöffnungsfläche (MVOA). In der EVEREST II-Studie war eine MVOA  $\leq 4.0\text{cm}^2$  ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte postprozedurale MS. Es kann empfehlenswert sein, bei Patienten bei denen keine adäquate MI-Reduktion ohne gleichzeitige MS-Induktion verwirklicht werden kann, eine konservative, symptomorientierte Therapie zu favorisieren, da eine chirurgische Intervention für die meisten dieser Patienten keine

Option darstellt. Alternativ könnte ein anderes kathetergestütztes, „non-open-chest“-Verfahren zur Behandlung der MI in Betracht gezogen werden.

Schlussfolgernd ist der MVPG ein wichtiger Prädiktor des Langzeitoutcomes nach MitraClip-Therapie und ist ein bedeutender Marker des Therapieerfolgs. Ein erhöhter MVPG >5mmHg ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Eine entstandene MS hat trotz einer guten MR-Reduktion auf Grad 1 nach den Daten dieser Arbeit eine vergleichbare Prognose wie eine verbleibender MR-Grad 2. (40% vs. 36%)

Es ist daher zu empfehlen, die Qualität des Implantationsergebnisses sorgfältig zu überprüfen und ggf. eine Neupositionierung des MitraClip bei leicht erhöhten Druckgradienten über der Mitralklappe zu erwägen oder auf die Implantation eines weiteren Clips zu verzichten. Bei der Neupositionierung des Clips können mehrere Strategien zielführend sein. Um den transmitralen Druckgradienten zu senken, ist es möglich, den Clip aus einer zentralen in eine exzentrische Position zu versetzen, weniger Material zu greifen oder den Clip aus einer Position mit schlechter Segelbeweglichkeit in Bereiche mit besserer Segelbeweglichkeit zu versetzen.

Für eine verursachte relevante Mitralstenose gibt es keine konservative Therapieoption und es verbleibt nur die chirurgische Intervention, die initial als zu risikoreich vom Heart Team abgelehnt worden ist. Patienten mit iatrogenen MS nach MitraClip sollten besonders sorgfältig nachverfolgt und engmaschig nachkontrolliert werden.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Die invasive Druckmessung ist in Ergänzung zu echokardiographischen Messungen, während der MitraClip-Implantation eine ausgezeichnete Methode um das unmittelbare Therapieergebnis und das damit verbundene Langzeitergebnis von behandelten Patienten abzuschätzen. Vor finaler Clipfreisetzung sollte das Interventionsergebnis hinsichtlich des transmitralen Druckgradienten überprüft werden und ggf. eine Neupositionierung oder eine Änderung der Anzahl der Clips in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der großen Patientenkohorte ist es anzunehmen, dass die gefundenen Referenzwerte durchaus für jede MitraClip-Prozedur verallgemeinerbar sind.

#### 4.5 Limitationen

Die Studie wurde lediglich monozentrisch retrospektiv durchgeführt. Es handelt sich nach heutigem Kenntnisstand um eines der größeren untersuchten MitraClip-Patientenkollektive. Da es sich anfänglich um eine neu am Herzzentrum Brandenburg in Bernau etablierte Therapieform handelte, können initiale Lernkurveneffekte die Ergebnisse beeinflusst haben. Für die hämodynamischen Messungen wurden flüssigkeitsgefüllte standardisierte Pigtail-Katheter mit einer Standardmesseinheit verwendet. Schleuderartefakte und Dämpfungen können die hämodynamischen Messwerte beeinflusst haben. Die erhaltenen Messergebnisse wurden unter Alltags-Routine Bedingungen im Herzkatheterlabor bei MitraClip-Prozedur erhoben. Aufgrund von Artefakten, anatomisch schwieriger Passage der Aortenklappe und anfangs nicht fortlaufend konsequenter Messung aller Parameter konnte nicht durchgängig jeder Parameter bei allen 267 MitraClip-Prozeduren für diese Studie erhoben werden, sodass unterschiedliche Kohortengrößen bei verschiedenen Parametern zustande kommen, was bei der Auswertung aufgrund der

großen Gesamtkohortengröße jedoch nicht maßgeblich ins Gewicht fiel. Des Weiteren konnten keine Messungen bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose, nach Bio- oder nach mechanischen Aortenklappenersatz sowie mangeldem arteriellen Zugang durchgeführt werden. Die erhaltenen signifikanten Ergebnisse bei diesem durchaus großen Patientenkollektiv lassen den Schluss zu, dass diese Ergebnisse möglicherweise verallgemeinerbar sind. Diese Studie hilft die veränderte Hämodynamik nach einem MitraClip-Einsatz und deren Auswirkungen besser zu verstehen und kann darüber hinaus eine wichtige Orientierungshilfe für die tägliche Routine im Katheterlabor bei MitraClip-Implantation darstellen.

#### 4.6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Akutdruckeffekte bei der Reduktion einer Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren registriert und deren Bedeutung auf die Gesamtmortalität des untersuchten Patientenkollektives untersucht. Es zeigte sich, dass der transmitrale Druckgradient Einfluss auf das Langzeitoutcome hat. Durch den MitraClip-Einsatz wird in verschiedenem Ausmaß

auf diese Druckwerte Einfluss genommen. Ein erhöhter verbleibender MVPG  $>5\text{mmHg}$  invasiv und  $>4,4\text{mmHg}$  echokardiographisch bestimmt, konnte als Prädiktoren für ein verschlechtertes Langzeitergebnis identifiziert werden. Die echokardiographische Bestimmung des transmitralen Druckgradienten zeigte eine signifikant positive Korrelation zur invasiven Standardreferenzmethode.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass keine iatrogen induzierten Mitralstenosen (MVPG $>5\text{mmHg}$ ) zu Gunsten einer besseren Mitralregurgitationsreduktion akzeptiert werden sollten.

Patienten mit einer post-MitraClip Mitralstenose (MVPG  $>5\text{mmHg}$ ) und niedriger Rest-MI besitzen eine ähnlich schlechte Prognose wie Patienten mit residualer Mitralregurgitation (MI-Grad  $>2+$ ) ohne Mitralstenose.

Diese Studie soll dazu beitragen eine adäquate Einschätzung des Therapieergebnisses im Katheterlabor treffen zu können, um für den jeweiligen Patienten die beste Clipposition und Anzahl der zu implantierenden MitraClips zu finden und schon während der MitraClip Prozedur mögliche Risikopatienten zu identifizieren.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin converting enzyme
ACT:	Activated Clotting Time
AO:	Aorta
AV:	atrio-ventrikulär
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRT:	Cardiac resynchronization therapy, kardiale Resynchronisationstherapie
CW-Doppler:	continous-wave Doppler
d:	Wanddicke
DG:	Druckgradient
EF:	Ejektionsfraktion
EuroSCORE:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ESC:	Europäischen Gesellschaft für Kardiologie
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LVEDD:	linksventrikulär enddiastolischer Diameter

## Abkürzungsverzeichnis

LVESD:	linksventrikulär endsystolischen Diameter
LA:	Linkes Atrium
LV:	Linksventrikulär
MI:	Mitralinsuffizienz
MR:	Mitralregurgitation
MC:	MitraClip
MS:	Mitralstenose
MVPG:	mitral valve pressure gradient
MKR:	Mitralklappenrekonstruktion
MKE:	Mitralklappenersatz
NYHA:	New York Heart Association
PAVK:	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PW-Doppler:	pulsed-wave Doppler
r:	Radius
ROC:	Receiver Operating Characteristic
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TTE:	Transthorakale Echokardiographie

**6. Literaturverzeichnis**

Abbott Laboratories (Hrsg.) **2013**. MitraClip Mitral Valve Repair System. Abbott Park, USA

[Online im Internet] URL: <http://www.abbottvascular.com/int/mitraclip.html>

[Stand 17.05.2017].

Ahmadi A., Spillner G., Johannesson T. 1988. Hemodynamic Changes Following  
Experimental Production and Correction of Acute Mitral Regurgitation with an  
Adjustable Ring Prosthesis *J Thorac Cardiovasc Surg*; 36, 313-319

Alfieri, O., Maisano, F., de Bonis M., Stefano P. L., Torraca L.,  
Oppizzi M., La Canna G. **2001**. The double-orifice technique in mitral valve repair: a  
simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122, 674-81

Anyanwu AC., Adams DH. et al. **2007**. Etiologic classification of degenerative mitral valve  
disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency.  
*Semin Thorac Cardiovasc Surg* 19, 90–96

Asgar A., Mack M., Stone G. **2015**. Secondary Mitral Regurgitation  
in Heart Failure Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations  
*Journal Of The American College Of Cardiology Vol. 65, NO. 12*

Aubin H., Kamiya A. **2013**. Mitralinsuffizienz bei Herzinsuffizienz chirurgische Therapie

*Herz Journal*, 38, 126–135

Basel R., Gammie J. S. 2016 Mitral valve Surgery: current Minimally invasive and

transcatheter Options *Cardiovascular Journal* 12, 20–26

Bavry A. Anthony **2016** Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II - EVEREST II:

Follow-Up to 5 Years *American College of Cardiology*

Biaggi P., Christian Felix, Matthias Greutmann, David Hürlimann, Dominique Bettex, Felix

C. Tanner **2011** Dreidimensionale Echokardiographie zur Beurteilung der Mitralklappe

*Cardiovascular Medicine* ;14(1):4–12

Biaggi P, Felix C, Gruner C, et al. **2013** Assessment of Mitral Valve Area During

Percutaneous Mitral Valve Repair Using the MitraClip System: Comparison of

Different Echocardiographic Methods

*Circulation Cardiovascular Imaging* 6, 1032-1040

Boekstegers·P., Hausleiter·J., Baldus S.,·von Bardeleben R.S.,·Beucher H., Butter C.,

Franzen·O., Hoffmann·R., Ince·H., Kuck K.H., Rudolph·V., Schäfer U., Schillinger W

, Wunderlich W. **2013** Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit

dem MitraClip®-Verfahren *Kardiologe Online* 7, 91-104

Bonow, R., Mann D., Zipes D. Libby P. **2011**. Braunwald's Heart Disease

*A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, USA, Elsevier, 1499-1509

Bonow, R., Carabello, B. A., Chatterjee, K., De leon, A. C., JR., Faxon, D. P., Gasch W. H.

**2008** Focused update incorporated into the ACC/AHA 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

*Circulation* 118, 523-661

Bonow R. **2014** The saga continues: does mitral valve repair improve survival in secondary

mitral regurgitation? *JACC Cardiovasc Interv.*; 7:882–884

Boudoulas H, Sparks E, Wooley C. **2006** Mitral valvular regurgitation: etiology,

pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations *Herz* 31, 6-13

Buck T, Erbel R. **2006** Recent advances in diagnosis and therapy for mitral regurgitation

*Herz* 31, 1-5

Carabello B. A. **1999** Evidence Based Cardiology, London, *BMJ Books*, 799-803

Capomolla S., Febo O., Gnemmi M. **2000** Beta-blockade therapy in chronic heart failure:

diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol.

*Heart Journal* 139, 596-608

Carpentier A **1983** Cardiac Valve Surgery the French Correction

*Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 86, 323-337

Cioffi G. et al. **2005** Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly

patients with systolic chronic heart failure

*European Journal of Heart Failure* 7, 1112-1117

Collart F, Feier H, Kerbaul F, et al. **2005** Valvular surgery in octogenarians: operative risks

factors, evaluation of Euroscore and long term results

*European journal of cardio-thoracic surgery* 27, 276-280

Conradi L., Treede H., Rudolph V., Graumüller P., Lubos E., Baldus S. **2013** Surgical or

percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: comparison of

patient characteristics and clinical outcomes

*European Journal of Cardiothoracic Surgery* 44, 490-496

De Bonis M., Alfieri O. The edge-to-edge technique for mitral valve repair **2010**

*Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2, 7-17

Detaint, D., Sundt, T. M., Nkomo, V. T., Scott, C. G., Tajik, A. J., Schaff, H. V., Enriquez-

Sarano, M. **2006** Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements *Circulation* 114, 265-72.

DiDedda U, Pelissero G, Agnelli B, et al. **2013** Accuracy, calibration and clinical performance of the new EuroScore 2 risk stratification system

*European Journal of cardiothoracic Surgery* 43, 27-32

Ellis S., Whitlow P., Raymond R., Schneider J. 2002 Impact of mitral regurgitation on long-term survival after percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol* 89, 315-18

Enriquez-Sarano M, Sinak L, Tajik A, Bailey K, Seward J. **1995** Changes in effective regurgitant orifice throughout systole in patients with mitral valve prolapse. A clinical study using the proximal isovelocity surface area method. *Circulation* 92, 2951-58

Enriquez-Sarano M., Akins C.W., Vahanian A. **2009** Mitral regurgitation

*Lancet* 373, 1382–94

Erdmann E. **2009**. Klinische Kardiologie, Berlin Heidelberg, *Springer-Verlag* 402

Erstbesteigers P., Hausleiter J., Baldus S., von Bardeleben R.S., Beucher H., Butter C., Franzen O., Hoffmann R., Ince H., Kuck K.H., Rudolph V., Schäfer U., Schillinger W., Wunderlich W. **2013** Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren *Kardiologe* 7, 91-104

Freed L., Benjamin E., Levy D. et al. **2002** Mitral valve prolapse in the general population *Journal American College of Cardiology* 40, 1298–304.

Fässlera C., Bernhard A., Felix C., Philipp A et al. **2014** Differentielle Bildgebung bei der Beurteilung der Mitralsuffizienz *Cardiovascular Medicine* 17, 101-114

Feldman T., Cilingiroglu M. **2011** Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation *Journal American College of Cardiology* 57, 529-37

Feldman T., Foster E., Glower D., Kar S., Rinaldi M.J., Fail, P.S., Smalling R.W., Siegel R., Rose G.A. et al. **2011** Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation *New England Journal of Medicine* 364, 1395-406

Feldman T., Kar S., Elmariah S., Smart S.C., Trento A., Siegel R.J. et al. **2015** EVEREST II investigators, Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II *Journal American College of Cardiology* 66, 2844-2854

Feldman T., Wassermann H., Herrmann H., Gray W., Block P., Whitlow P., Rodriguez L., Silvestry F., Schwartz A., Sanborn T., Conado J., Foster, E. **2005** Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial  
*Journal American College of Cardiology* 46, 2134-40

Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L **2015** EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol.*; 66:2844–2854

Flachskampf Kursbuch Echokardiografie 5. Auflage **2011** Georg Thieme Verlag

Foster E., Glower D. **2009** Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) cohort. *Journal American College of Cardiology* 54, 686-94

Franzen O., Baldus S., Rudolph V., Meyer S., Knap M., Koschyk D., Treede H., Barmeyer A., Schofer J., Schluter A. **2010** Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction  
*European Heart Journal* 31, 1373-81

Franzen O., Van der Heyden J., Baldus S., Schluter M., Schillinger W., Butter C., Hoffmann R., Corti R., Pedrazzini G., Swaans M.J., Neuss M., Rudolph V., SURDER D., Grunenfelder J., Eulenburg C., Reichenspurner H., Meinertz T. **2011** MitraClip-therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *European Heart Journal* 13, 569-76

Fuchs, Henser, Yin, Brinkler **1982** Limitations of pulmonary wedge V waves in diagnosing mitral regurgitation *Journal American College of Cardiology* 49, 849-854

Fuster V., Alexander R.W., O'Rourke R.A., Roberts R., King, S.B., Prystowsky E.N., Nash I. **2004**. Hurst's The Heart, *The McGraw-Hill Companies* 1679-1685.

Funkat AK., Beckmann A., Lewandowski J. et al. 2012 Cardiac surgery in Germany during **2011**: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 60, 371-382

Gaasch W. H. **2012** Overview of the management of chronic mitral regurgitation  
[Online] URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-mitral-regurgitation> [Stand 10.04.2017]

Gamberli O., Moccetti M., Surder D., Biaggi P., Hurlimann D., Kretschmar O., Buehler I., Bettex D., Felix C., Luscher F., Falk V., Grunenfelder Corti R. **2012** Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes *Heart* 98, 126-32

- Glaser F. **2013** Aktueller Standard der echokardiografischen Evaluierung von Klappeninsuffizienzen *Kardiologie* 46, 134-140
- Gregg W. Stone, M.D., JoAnn Lindenfeld, M.D., William T. Abraham, M.D., Saibal Kar, M.D., D. Scott Lim, M.D., Jacob M. Mishell, M.D., Brian Whisenant, M.D., Paul A. Grayburn, M.D., Michael Rinaldi, M.D., Samir R. Kapadia, M.D., Vivek Rajagopal, M.D., Ian J. Sarembock, M.B., Ch.B., M.D. **2018**  
Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure, *N Engl J Med* 379:2307-2318
- Gruyter W.D. **2004** Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Berlin,  
*Walter de Gruyter GmbH* 749, 1168-1169.
- Grayburn P. **2008** How to measure severity of mitral regurgitation:Valvular heart disease  
*Heart* 94, 376-83
- Herrmann H., Maisano F. **2014** Transcatheter therapy of mitral regurgitation.  
*Circulation* 130, 1712-1722
- Hisato T., Tomo A., Takuya U. **2017** A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation  
*International Journal of Cardiology* 228, 289-294
- Holinski S., Claus B., Christ T., Kasperiuonaite R., Konertz W. **2010** Overestimation of the operative risk by the EuroSCORE also in high-risk patients undergoing aortic valve replacement with a stentless biological prosthesis.  
*The heart surgery forum* 13, 13-16

Kern M.J., Appleby S. **2009** the left sided V wave. *Hemodynamic rounds* wiley-Blackwell

Kortlandt F., Velu J., Schurer R., Hendriks T., Van den Branden B., Bouma B., Feldman T, Kelder J., Bakker A., Post M., Van der Harst P., Eefting F., Swaans M., Rensing B., Baan J Jr., Van der Heyden J. **2018** After MitraClip Treatment Compared to Surgical and Conservative Treatment for High-Surgical-Risk Patients With Mitral Regurgitation *Circulation: Cardiovascular Interventions*

Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskamp F.A. et al. **2005** Recommendations for chamber quantifikation: a report from American Society of Echocardiography´s. *Circulation Journal American Society Echocardiographie* 18, 1440-63

Levine H., Gaasch W. **1996** Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *Journal American College of Cardiology* 28, 1083-91

Levine A.B., Muller C., Levine T.B. **1998** Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling *Journal American College of Cardiology* 82, 1299-301

Ling H., Enriquez-Sarano M., Seward J. et al. **1996** Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflets *New England Journal of Medicine* 335, 1417-23

Lung B., Baron G., Butchart E.G. et al. **2003** A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *European Heart Journal* 24, 1231-43

Maisano F., Alfieri O., Banai S., Buchbinder M., Colombo A., Falk V. et al. **2015** The future of transcatheter mitral valve interventions: competitive or complementary role of repair vs. replacement? *European Heart Journal* 36, 1651-9

Metzler B. **2011** SYNTAX-, STS- und EuroSCORE Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?  
*Austrian Journal of Cardiology* 18, 355-361

Mirabel M., Lung B., Baron G. et al **2007** What are the characteristics of patients with severe. Symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?  
*European Heart Journal* 28, 1358-1365

Monin J.L., Dehant P., Roiron C. et al. **2005** Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications.  
*Journal American College of Cardiology* 46, 302-09

Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, et al. **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: 875-84.

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

Nishimura, Otto, Bonow, Carabello, Erwin, Guyton et al. **2014** AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines- Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 57-185

Nkomo V.T. et al **2006** Burden of valvular heart diseases: a population-based study  
*The Lancet* 368, 1005-1011

J.-F. Obadia, D. Messika-Zeitoun, G. Leurent, B. Lung, G. Bonnet, N. Piriou, T. Lefèvre, C. Piot, F. Rouleau, D. Carrié, M. Nejjari, P. Ohlmann, F. Leclercq, C. Saint Etienne, E. Teiger, L. Leroux, N. Karam, N. Michel, M. Gilard, E. Donal, J.-N. Trochu, B. Cormier, X. Armoiry, F. Boutitie, D. Maucort-Boulch, C. Barnel, G. Samson, P. Guerin, A. Vahanian, and N. Mewton, **2018**,  
Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation  
*The new england journal of medicine*

O'Brien S.M., Shahian D.M., Filardo G. et al **2009** The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2-isolated valve surgery.  
*Ann Thoracic Surgery* 88, 23-42

Otsuji Y., Handschumacher M., Schwammenthal E. et al. **1997** Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry.  
*Circulation* 96, 1999-2008

Pleger S.T., Schulz-Schönhagen M., Geis N.G., Mereles D., Chorianopoulos E., Antaredja M., Lewening M., Hugo A. Katus H.A., Bekeredjian R. **2013**  
One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip® implantation  
*European Journal of Heart Failure* 15, 919-927

Ramos C., Lichtenberg A., Rassaf T. **2015** Kardiologie Mitral regurgitation: update 2015  
*Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York*

Rosen S.E., Borer J.S., Hochreiter C. et al. **1994**  
Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance.  
*Journal of the American College of Cardiology* 74, 374-80

Roques F, Nashef SA, Michael P. et al. **1999** Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroScore database of 10030 Patients.  
*Eur J cardiothorac Surg* ; 15(6):816-22

Schau T., Akihiro I., Neuss M., Schöpp M., Seifert M., Butter C. **2013**

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 *Journal-of-cardiology*

Siegel R.J., Biner S., Rafique A.M., Rinaldi M., Lim S., Fail P.,Hermiller J., Smalling R.,

Whitlow P.L., Herrmann H.C., Foster E., Feldmann T., Glower D., Kar S. **2011**

The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy

*Journal of the American College of Cardiology* 57, 1658-65

Singh J.P. et al. **1999** Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study).

*Journal of the American College of Cardiology* 83, 897-902

Stamatis Adamopoulos et. al. **2012**

ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

*European Heart Journal* 33, 1787-1847

Statistisches Bundesamt: Lange Reihen: **2012** 12. koordinierte

Bevölkerungsvorausberechnung Bundeszentrale für politische

Bildung, [www.bpb.de](http://www.bpb.de)

Stevenson L., Brunken R., Belil D. et al. **1990**

Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure.

*Journal of the American College of Cardiology* 15, 174-80

Takagi H, Ando T, Umemoto T **2016** A review of comparative studies of MitraClip versus surgical repair for mitral regurgitation

*International Journal of Cardiology* 228, 289-294

Taramasso M., Buzzatti N., La Canna G., Colombo A., Alfieri O., Maisano F. 2013

Interventional vs. surgical mitral valve therapy *Herz* 38, 460-466

Thielsen T. **2015** Hämodynamische Akuteffekte des MitraClip® Systems. Untersuchung

Des Zusammenhanges von v-Welle und Akutreduktion der Mitralklappeninsuffizienz

*DGK 2015*

Toggweiler S., Zuber M., Sürder D., Biaggi P., Gstrein C., Moccetti T., Pasotti E.,

Gaemperli O., Faletra F., Petrova-Slater I., Grünenfelder J., Jamshidi P., Corti R.,

Pedrazzini I., Lüscher T.F., Erne P. **2015**

Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome *Open Heart*

Vassileva C.M., Boley T., Markwell S. et al. **2011** Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Eur J Journal of Cardiothoracic Surgery* 39, 295-303

Vesely MR, Benitez RM, Robinson SW, Collins JA, Dawood MY, Gammie JS. **2015** and transcatheter mitral valve repair for severe chronic mitral regurgitation: a of clinical indications and patient assessment *J Am Heart Assoc.*

Waagstein F., Stromblad O., Andersson B. et al. **2003** Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy *European Journal Heart Failure* 5, 679-91

Weihls W. **2015** Echokardiographie aktuell: Mitralstenose - was wird von der Echokardiographie erwartet? *Journal of Cardiology* 22, 135-137

Yoran C., Yellin E.L., Becker R., Gabbay S., Frater R.W., Sonnenblick E.H. **1979** Dynamic aspects of acute mitral regurgitation: effects of ventricular volume, pressure and contractility on the effective regurgitant orifice area *Circulation* 60, 170-76

Yun K.L., Miller D.C. **1991**. Mitral valve repair versus replacement.

*Cardiol Clinical* 9, 315-27

Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E. et al. **2003/2017** Recommendations for Evaluation

of the Severity of Native Valvular Regurgitation with two-dimensional and Doppler-

Echocardiography *Journal American of Society of Echocardiography* 16, 777-802

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Markus Pilz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss invasiver und echokardiographischer hämodynamischer Parameter auf das Langzeitoutcome von Patienten nach Mitra-Clip Implantation“

[Influence of invasive and echocardiographic hemodynamic parameters on the long-term outcome of patients after Mitra-clip implantation]

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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Markus Pilz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Michael Neuss, MD, Thomas Schau, MD, Akihiro Isotani, MD, **Markus Pilz**, Maren Schöpp, MD, Christian Butter, MD 2017

Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure  
JACC: Cardiovascular Interventions 2017

inhaltliche Gestaltung in Wort und Schrift, statistische Berechnungen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

–

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Im Besonderen möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Butter für die Möglichkeit und Unterstützung diese Arbeit anfertigen zu dürfen, danken.

Dank seines steten Vertrauens und Beistandes, war es mir möglich diese Arbeit fertigzustellen und wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Insbesondere danke ich auch den Oberärzten Dr. med. Thomas Schau und Dr. med. Michael Neuß sowie PD Anja Haase-Fielitz, welche zusammen durch Ihre fachliche Kompetenz, ihr außerordentliches Engagement und ihrer unermüdlichen Geduld maßgeblich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, meiner gesamten Familie und meiner Lebensgefährtin, welche mir während der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützend zur Seite standen und mir somit die notwendige Grundlage zur Anfertigung dieser Arbeit gaben.



CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin

Charité - Universitätsmedizin Berlin | D - 13344 Berlin

Universitätsklinik für Anästhesiologie  
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
CCM / CVK

Klinikdirektorin  
Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Spies

Zur Vorlage bei der  
**Promotionskommission** der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Campus Virchow-Klinikum**  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Tel: +49 30 450 551-001/002/022  
Fax: +49 30 450 551909  
[anaesthesie-virchow-klinikum@charite.de](mailto:anaesthesie-virchow-klinikum@charite.de)



**Campus Charité Mitte**  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
Tel. +49 30 450 531012/52  
Fax: +49 30 450 531911  
[anaesth@charite.de](mailto:anaesth@charite.de)  
<http://www.charite.de/ch/anaest/>

Berlin, den 25. September 2019

**Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a PO 2017**

Sehr geehrter Herr Pilz,

hiermit bestätige ich Ihnen zum Zwecke der Vorlage beim Promotionsbüro der Charité die erfolgte Beratung zu Ihrem Promotionsprojekt. Die Durchführung und Beschreibung der statistischen Methoden der mir vorgelegten Schrift ist in Art und Umfang für die Erarbeitung sicher ausreichend. Die Arbeit lehnt sich an eine bereits publizierte Forschungsarbeit an.

Im Beratungsgespräch vom 25.09.2019 wurden die Datenbasis der Arbeit nicht mit begutachtet. Ergänzend erfolgte eine Beratung zu deskriptiven Statistik, Abbildungen sowie dem a priori explorativen Charakter von observationalen Studien.

Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute.



\*\*\*

Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski  
akkreditierter Statistiker der Promotionskommission  
Universitätsklinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
<http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/>