

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Einfluss der MitraClip® Therapie auf die 3D-Geometrie des
Mitralklappenannulus und die Lebensqualität von Patienten mit terminaler
Herzinsuffizienz und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Theresa Herbrand

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Balzer

Zweitgutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Timm J. Filler

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Herbrand, T., Eschenhagen, S., Zeus, T., Kehmeier, E., Hellhammer, K., Veulemans, V., Kelm, M., Balzer, J., Acute Reverse Annular Remodeling During MitraClip® Therapy Predicts Improved Clinical Outcome in Heart Failure Patients: A 3D Echocardiography Study, *European Journal of Medical Research*, Accepted for publication

Zusammenfassung

Die Lebenserwartung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz ist durch ihre linksventrikuläre Dysfunktion und einer zusätzlich bestehenden schweren funktionellen Mitralklappeninsuffizienz deutlich eingeschränkt. Die Kombination beider Erkrankungen führt zu einer ausgeprägten Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Aufgrund der hohen Letalität durch peri-operative Komplikationen waren die bisherigen Ergebnisse der Mitralklappenchirurgie bei diesen Patienten unbefriedigend. Durch die minimal-invasive Technik stellt die MitraClip® Prozedur für diese Hochrisikopatienten eine etablierte und sichere Therapieoption dar. Der Eingriff geht nicht nur mit einer signifikanten Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und einer Verbesserung der Symptomatik einher, sondern bewirkt zudem auch eine akute Veränderung der Mitralklappengeometrie. In wie weit sich diese Veränderung auf die Lebensqualität und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auswirkt ist noch unklar. Ziel dieser Arbeit war es, die durch die Implantation des Clips hervorgerufene Veränderung der Mitralklappengeometrie, sowie deren Zusammenhang mit der klinischen Verbesserung der Patienten, zu untersuchen.

In dieser klinischen Studie wurden insgesamt 45 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und konsekutiv hochgradig-funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, die am Universitätsklinikum Düsseldorf mit einem MitraClip® therapiert wurden, untersucht. Alle Eingriffe wurden mit Hilfe von 3-dimensionaler transösophagealer Echokardiographie durchgeführt. Zur Beurteilung der Anulusgeometrie wurden unmittelbar vor und nach Implantation des Clips 3-dimensionale Rekonstruktionen des Mitralklappen-Apparates aufgezeichnet und anhand einer speziellen Software retrospektiv ausgewertet. Zusätzlich wurden jeweils vor sowie sechs Monate nach Intervention weitere echokardiographische und klinische Parameter zur Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfasst.

Während die MitraClip® Intervention bei allen Patienten gleichermaßen zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führte, konnten Unterschiede hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit beobachtet werden. Eine klinische Verbesserung sechs Monate nach Intervention wurde definiert als eine Verbesserung des NYHA Stadiums um $\geq 1,5$. Bei 20 Patienten (*High Responder*) konnten signifikante Veränderungen in der Geometrie des Mitralklappenanus nachgewiesen werden: Es kam hierbei zu einer deutlichen Reduktion des anterioren zu posterioren Diameters (33 ± 5 mm vs. 29 ± 4 mm; $p < 0,01$) und der 3D *Circumference* (137 ± 14 mm vs. 126 ± 13 mm; $p < 0,01$). 25 Patienten (*Low Responder*), mit einer Verbesserung des NYHA Stadiums $< 1,5$, zeigten keine Veränderungen der 3D Geometrie des Anulus.

Die 3-dimensionale transösophageale Echokardiographie ermöglicht eine genaue Analyse der Mitralklappengeometrie vor und nach Intervention und gewährt somit Einblicke in akute strukturelle Veränderung des Mitralklappen-Apparates. Nur bei Patienten, die eine signifikante Reduktion der Geometrie des Mitralklappenanus nach MitraClip® Intervention zeigten, kam es zu einer deutlichen Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und funktioneller Mitralklappeninsuffizienz nach Implantation eines MitraClips nicht nur von der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz allein, sondern vielmehr von der Veränderung der Geometrie des Mitralklappenanus abhängt.

Summary

The life expectancy of patients with end-stage heart failure is compromised significantly by left ventricular dysfunction and additional severe functional mitral regurgitation. The combination of both diseases leads to a pronounced limitation of the cardiopulmonary performance. Due to the increased mortality caused by peri-operative complications, the results of mitral valve surgery in these patients have been unsatisfactory. Due to the minimally invasive technique, the MitraClip® procedure is an established and safe therapy option for these high-risk patients. The procedure is not only associated with a significant reduction in the mitral regurgitation and improvement in the symptoms, but also causes an acute change to the mitral valve geometry. The extent to which this change affects the quality of life and cardiopulmonary performance in patients with end-stage heart failure is unclear. The aim of this study was to investigate the change in the mitral valve geometry caused by the implantation of the MitraClip® as well as its correlation with the clinical outcome of the patients.

In this clinical study, a total of 45 patients with end-stage heart failure and subsequent severe functional mitral regurgitation, who were treated with a MitraClip® at the University Hospital Düsseldorf, were investigated. All interventions were performed using 3-dimensional transesophageal echocardiography. To assess the annulus geometry, 3-dimensional reconstructions of the mitral valve apparatus were recorded immediately before and after the implantation of the clip and retrospectively evaluated using a special software. In addition, further echocardiographic and clinical parameters were recorded before and six months after the intervention.

While MitraClip® intervention resulted in reduction of mitral regurgitation in all patients equally, differences in cardiopulmonary performance were observed. Clinical improvement six months after intervention was defined as improvement of NYHA classification score by ≥ 1.5 . In 20 patients significant changes were observed in the geometry of the mitral valve annulus, i.e. high responders, in whom there was a clear reduction of the anterior to posterior diameter (33 ± 5 mm vs 29 ± 4 mm, $p < 0.01$) and the 3D circumference (137 ± 14 mm vs 126 ± 13 mm, $p < 0.01$). 25 patients with an improvement of the NYHA score by < 1.5 , i.e. low responders, showed no change in the 3D geometry of the annulus.

The 3-dimensional transesophageal echocardiography allows an accurate analysis of the mitral valve geometry before and after MitraClip® intervention and thus provides insight into acute structural changes of the mitral valve apparatus. Only in patients who showed significant reduction in the geometry of the mitral valve annulus after MitraClip® intervention, there was a clear improvement in cardiopulmonary performance and quality of life. The results suggest that the improvement of the symptoms in patients with end-stage heart failure and functional mitral regurgitation after implantation of a MitraClip® depends not only on the reduction of the mitral regurgitation alone, but rather on the change in the geometry of the mitral valve annulus.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
------------------------------------	----------

Tabellenverzeichnis.....	VI
---------------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis.....	VII
-----------------------------------	------------

1 Einleitung	1
---------------------------	----------

1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz.....	1
1.1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Anatomie der Mitralklappe	1
1.1.4 Ätiologie, Pathogenese und Klassifikation.....	2
1.1.5 Degenerative Mitral Regurgitation (DMR).....	4
1.1.6 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	4
1.2 Therapieoptionen.....	5
1.2.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz.....	5
1.2.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	7
1.3 Therapieverfahren zur Behandlung der FMR.....	9
1.4 Interventionelles Monitoring mit Hilfe der 3-dimensionalen Echokardiographie.....	11
1.5 Hypothese.....	12
1.6 Ziele der Arbeit.....	13

2 Material und Methoden	15
--------------------------------------	-----------

2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Klinische Messwerte.....	18
2.2.1 NYHA-Klassifikation	18
2.2.2 Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	19
2.2.3 6-Minuten-Gehtest	19
2.2.4 N-terminale pro B-type natriuretische Peptid	19
2.3 Echokardiographische Messwerte.....	20
2.3.1 2D Echokardiographie	20
2.3.2 3D Echokardiographie	23
2.4 MitraClip®.....	24
2.4.1 Das MitraClip® System.....	24

2.4.2	Implantation des MitraClip® Systems	25
2.4.3	Periprozedurale Messungen	27
2.5	Mitral Valve Quantification.....	27
2.6	Statistische Analyse.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Ausgangswerte des Patientenkollektivs.....	29
3.1.1	Interventionsdaten	31
3.2	Klinische Veränderungen.....	31
3.3	Echokardiographische Veränderungen.....	33
3.3.1	Mitralklappeninsuffizienz	33
3.3.2	Weitere Parameter	33
3.4	Akute Veränderungen der 3D Mitralklappen­geometrie.....	34
4	Diskussion	36
4.1	Kernaussagen der Arbeit.....	36
4.2	Patientenkollektiv.....	37
4.3	3D Echokardiographie.....	39
4.4	Mitralklappenannulusgeometrie und <i>Reverse Remodeling</i>	40
4.5	Ausblick.....	45
4.6	Schlussfolgerungen.....	47
5	Literaturverzeichnis	48
	Anhang A	56
	Danksagung	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier	4
Abbildung 2:	Flowchart	15
Abbildung 3:	Ablauf der Untersuchungen	16
Abbildung 4:	Das MitraClip®-System	25
Abbildung 5:	Unterschiede High Responder vs. Low Responder.....	29
Abbildung 6:	Statistische Auswertungen klinischer Parameter der High Responder (links) und Low Responder (rechts)	32
Abbildung 7:	Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz der High Responder (links) und Low Responder (rechts).....	33
Abbildung 8:	3D Modelle	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über den Studienablauf	17
Tabelle 2:	Klassifikation der NYHA Stadien.....	18
Tabelle 3:	Evaluierung des Schweregrads der MR.....	21
Tabelle 4:	Ausgangswerte des Patientenkollektivs	30
Tabelle 5:	Echokardiographische Werte bei Baseline und nach sechs Monaten	34
Tabelle 6:	3D Qlab Ergebnisse	35

Abkürzungsverzeichnis

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
6MWD	6-Minuten Gehstest
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
BMI	Body Mass Index
C2D	<i>2D Circumference</i>
C3D	<i>3D Circumference</i>
CABG	Koronararterien-Bypass
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
DAIPm	Anterolateral nach posteromedialer Diameter
DAP	Anteriorer zu posteriorer Diameter
DMR	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
EROA	Regurgitationsöffnungsfläche
FMR	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
HR	<i>High Responder</i>
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LAF	Fläche des linken Vorhofs
LR	<i>Low Responder</i>
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer end-systolischer Diameter

MCP	MitraClip® Prozedur
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PISA	proximale Flusskonvergenzzone
PCI	perkutane Koronarintervention
pHTN	pulmonare Hypertonie
RAF	Fläche des rechten Vorhofs
RT	<i>Real-time</i>
RV	Regurgitationsvolumen
SD	Standardabweichung
SR	Sinusrhythmus
TEE	Transösophageale Echokardiographie

1 Einleitung

1.1 Die Mitralklappeninsuffizienz

1.1.1 Definition der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Mitralklappe, welche entweder durch strukturelle Veränderungen der Mitralklappe oder durch funktionelle Veränderungen des Mitralklappen-Halteapparates und/oder des linken Ventrikels mit seinen anatomischen Strukturen auftreten kann. (1)

1.1.2 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine Erkrankung, welche in den letzten Jahren durch die steigende Inzidenz immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Aktuell beträgt die Inzidenz der Mitralklappeninsuffizienz 2% pro Jahr, und stellt nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenitium bei Erwachsenen dar. (2, 3) Besorgniserregend ist hier insbesondere, dass eine Mitralklappeninsuffizienz mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz assoziiert ist. Zudem ist eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit einem um 45% erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. (4) Jüngere Menschen leiden selten an einer Pathologie der Mitralklappe, und dann eher an einer Mitralklappenstenose, welche insbesondere in Ländern mit endemisch vorkommendem, rheumatischem Fieber vorkommt. (5) In Industrienationen nimmt die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz mit steigendem Alter zu – v.a. betroffen sind Menschen, die älter als 75 Jahre alt sind und bei denen es entweder durch degenerative Veränderungen der Mitralklappe oder durch ihre bestehende Herzinsuffizienz zu einer Mitralklappeninsuffizienz kommt. (2, 6) Dies hat zur Folge, dass therapeutische Konzepte, unter Berücksichtigung des Alters der Patienten und der Komorbiditäten, limitiert sind.

1.1.3 Anatomie der Mitralklappe

Um die Pathogenese der Mitralklappeninsuffizienz und die davon abhängigen therapeutischen Ansätze zu verstehen, ist es wichtig, sich zunächst einen Überblick über die genauen anatomischen Verhältnisse der Mitralklappe zu verschaffen.

Zu dem gesamten Konstrukt der Mitralklappe bzw. dem sogenannten Mitralklappen-Apparat gehören, neben den beiden Segeln, die linke Wand des linken Vorhofs, der Mitralklappen Anulus, die Chordae tendineae, die Papillarmuskeln und die Wand des linken Ventrikels. (7)

Die Mitralklappe besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel. Beide Segel sind an einem fibrösen Anulus befestigt und stehen an deren Enden mit den so genannten Chordae tendineae in Verbindung. (8) Die Kommissur dieser Segel verläuft von anterolateral nach posteromedial. (9) Man kann das posteriore Segel in drei Segmente unterteilen: ein anterolaterales (P1), ein mediales (P2) und ein posteromediales Segment (P3). Das anteriore Segel hat zwar keine eigene Unterteilung wie das posteriore Segel, doch werden die koaptierenden Segmente des anterioren Segels analog A1, A2 und A3 genannt. Die Chordae tendineae, welche an einem Ende mit den Segeln in Verbindung stehen, sind an ihrem anderen Ende mit den Papillarmuskeln verbunden, welche wiederum an den Wänden des linken Ventrikels ansetzen. (10) Die Funktion der Chordae tendineae ist es, während der Systole ein Zurückschlagen, respektive einen Prolaps der Segel in den linken Vorhof, zu verhindern. Die Gesamtheit dieser Strukturen agiert synergistisch um den Blutfluss konstant in eine Richtung, nämlich vom Vorhof in Richtung Ventrikel, zu ermöglichen. Sobald jedoch eine oder mehrere dieser Komponenten eingeschränkt oder gar nicht mehr funktionieren, kann dies zu verschiedenen Pathologien führen. Eine Folge ist der Rückfluss von Blut (Regurgitation) vom Ventrikel zurück in den Vorhof während der Systole. Während kleinere Defekte, z.B. eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz, oft keine Beschwerden verursachen und zunächst keinen Interventionsbedarf darstellen, so können hochgradige Insuffizienzen die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe deutlich einschränken. Zwar kann das Herz sich an verschiedene Umstände anpassen, doch resultieren daraus wiederum z.T. irreversible Umbauprozesse. Es gilt, durch eine frühzeitige Diagnose und rechtzeitiges Eingreifen, diese kardialen Schäden zu vermeiden.

1.1.4 Ätiologie, Pathogenese und Klassifikation

Die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz anhand ihrer Ätiologie und Pathogenese ist essentiell für die Therapie.

Generell gibt es eine akute und eine chronische Verlaufsform der Mitralklappeninsuffizienz. Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist seltener als die chronische und entsteht am häufigsten als Folge einer Endokarditis oder eines Papillarmuskelabriss bei akutem Myokardinfarkt. (11) Die chronische Mitralklappeninsuffizienz hingegen tritt deutlich häufiger auf und hat eine um-

fangreichere Ätiologie. Man unterscheidet zudem bei der jeweiligen Pathologie zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen.

Ätiologisch kann man die (chronische) Mitralklappeninsuffizienz in eine primäre respektive degenerative (DMR = *Degenerative Mitral Regurgitation*) und eine sekundäre respektive funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (FMR = *Functional Mitral Regurgitation*) einteilen. (12)

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz beeinflusst maßgeblich die therapeutischen Optionen. Bei der DMR ist die Mitralklappe selbst betroffen, wohingegen bei der FMR die Mitralklappe morphologisch intakt ist.

Carpentier hat die Mitralklappeninsuffizienz anhand der Mechanismen ihrer Entstehung unterteilt. Es wird je nach Beweglichkeit der Klappen zwischen drei Typen unterschieden (Abbildung 1).

- Typ I: normale Bewegung der Klappe, z.B. bei Klappenperforation durch Endokarditis
- Typ II: exzessive Bewegungen, z.B. bei Ruptur der Chordae oder Papillarmuskelabriss
- Typ III: restriktive Bewegungen
 - IIIa – diastolische Restriktion z.B. bei rheumatischer Erkrankung oder iatrogen nach Bestrahlung
 - IIIb – systolische Restriktion, z.B. bei funktioneller Erkrankung (Myokarditis oder andere Ursachen der LV-Dysfunktion)

Carpentier Typ I, II und III beschreiben degenerative Prozesse an der Mitralklappe oder den angrenzenden Strukturen und treten meist bei DMR auf. Die FMR hingegen setzt sich aus Carpentier Typ I und IIIb zusammen: trotz normaler Klappenbewegung (da diese funktionell intakt) kommt es durch ischämische (z.B. durch eine funktionelle Ischämie) oder nicht-ischämische Ursachen (z.B. einer Kardiomyopathie, Myokarditis oder anderen Ursachen der LV – Dysfunktion) zu einer FMR. Eine LV-Dysfunktion ohne Dilatation, welche durch eine Verlagerung des Papillarmuskels zu einer Schlussunfähigkeit der Mitralklappe, das sogenannte *tethering*, führt, bezeichnet man als Typ IIIb nach Carpentier. (13) In der Echokardiographie kann dies als sogenanntes *tenting* beobachtet werden. (14)

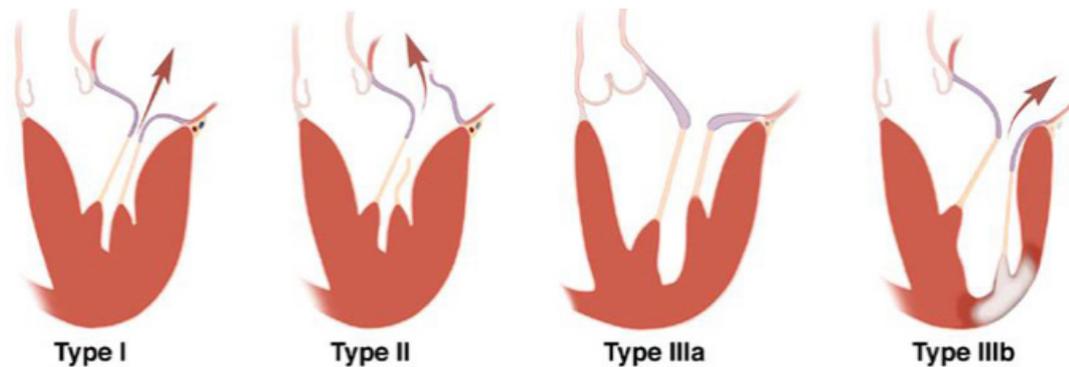


Abbildung 1: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

Aus: Carpentier's Reconstructive Valve Surgery, Carpentier Filsoufi, 2010 (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

1.1.5 Degenerative Mitral Regurgitation (DMR)

Die DMR ist die häufigste Form der Mitralklappeninsuffizienz. Bei der DMR ist primär die Mitralklappe oder die angrenzenden Strukturen, wie z.B. die Chordae tendineae, betroffen. Ischämische Ursachen der DMR sind z.B. ein Mitralklappenprolaps nach Abriss von Chordae tendineae, oder ein Segel- bzw. Papillarmuskelabriss nach akutem Myokardinfarkt. Nicht-ischämische Ursachen sind eine Verkalkung des Mitralklappenannulus oder rheumatische bzw. bakterielle Endokarditiden. In der Regel ist bei der DMR die Mitralklappe selbst betroffen, wohingegen bei der FMR die Mitralklappe intakt ist. Nachfolgend wird nicht näher auf die DMR eingegangen, da das gesamte Kollektiv dieser Studie aus Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bestand.

1.1.6 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Viele Patienten mit Herzversagen und erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) entwickeln durch die LV-Dysfunktion konsekutiv eine sekundäre funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Morbidität und Mortalität direkt mit der Schwere der Mitralklappeninsuffizienz in Verbindung stehen. (15) Die Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für Mortalität, ungeachtet dessen, ob die MR ischämischen Ursprungs durch eine regionale LV-Dysfunktion im Rahmen eines Myokardinfarktes (Carpentier IIIb) oder nicht-ischämischen Ursprungs im Rahmen einer Anulusdilatation im Rahmen einer Kardiomyopathie (Carpentier I) war. (16)

Bei der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz (FMR) sind im Gegensatz zur DMR sowohl die Mitralklappe als auch die Chordae tendineae strukturell intakt. (17) Die Mitralklappeninsuffizienz entsteht nicht primär an der Mitralklappe, sondern sekundär durch eine subvalvuläre Veränderung, z.B. durch eine Dilatation des linken Ventrikels (LV) und des Anulus bei Kardiomyopathie (nicht-ischämisch) oder durch Myokardischämie (ischämisch), z.B. bei koronarer Herzkrankheit. (11) Wichtig ist zu betonen, dass bei Patienten mit FMR das grundlegende Problem meist der Ventrikel selbst, und nicht die Mitralklappe, ist. Dies ist vor allem bei Patienten mit schwerer terminaler Herzinsuffizienz der Fall. (18) Die FMR entsteht also durch *tethering* (Verlagerung der Papillarmuskeln, Anulusdilatation) sowie LV-Dysfunktion. (19) Die systolische LV-Dysfunktion führt zu einer übermäßigen Dehnung des linken Ventrikels und dadurch konsekutiv zu einer Überdehnung des Anulus, was dann wiederum keinen suffizienten Klappenschluss ermöglicht. Dadurch wird die Koaptationszone der Segel während der Systole nach apikal in den linken Vorhof hineinverlagert. Es entsteht das sogenannte *tenting* (Englisch: *tent* = Zelt) der Mitralklappensegel. (20) Hierdurch bleibt ein regelrechter Koaptationsschluss der Mitralklappe aus.

Anatomisch bedeutet dies, dass durch die subvalvulären Prozesse bei FMR sekundär während der Systole ein Rückstrom an Blut vom Ventrikel zurück in den Vorhof entsteht. Die Konsequenz dieses Rückstroms ist wiederum eine Volumenüberlastung des Vorhofs sowie eine linksventrikuläre end-diastolische Überlastung, Wandstress und Dysfunktion. (21)

Zusätzlich gibt es häufig Mischformen, bei denen sowohl der Mitralklappen-Apparat als auch die Ventrikelfunktion betroffen sind. (22)

1.2 Therapieoptionen

1.2.1 Degenerative Mitralklappeninsuffizienz

Allgemein sind die Therapieoptionen der Mitralklappeninsuffizienz stark von der Ätiologie der Pathologie abhängig. Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen ein chirurgisch- oder interventionelles Vorgehen nur bei symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz. (23) Bei asymptomatischen Patienten sollte ein konservativer Therapieansatz in Betracht gezogen werden. Grenzfälle mit asymptomatischen Patienten und hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz werden aktuell kontrovers diskutiert, wobei zwischen Operationsrisiko und –nutzen für den Patienten bzw. „*early-surgery*“ vs. „*watchful-waiting*“ abgewogen werden muss. (24)

Operativ

In der Therapie der DMR steht die Klappe selbst bzw. die Chordafäden im Vordergrund, die durch degenerative Prozesse primär betroffen ist bzw. sind. In der chirurgischen Therapie der DMR kann die Mitralklappe entweder rekonstruiert oder ersetzt werden. Bei reinem Chordafadenabriss (*flail leaflet*, Carpentier II) besteht auch die Möglichkeit des Einsetzens artifizierender Chordafäden in Kombination mit einer triangulären oder quadrangulären Resektion des durch den Chordafadenabriss beschädigten Herzmuskels. Die Wahl der Therapie hängt von der Anatomie der Klappe, der Expertise des Operateurs und der Kondition des Patienten ab. Obwohl es keine randomisierten Studien gibt, wird angenommen, dass die Rekonstruktion der Mitralklappe im Vergleich zum Mitralklappenersatz (MKE), sofern durchführbar, die bessere chirurgische Therapieoption ist. (25)

Die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) hat im Vergleich zum Mitralklappenersatz eine niedrigere perioperative Mortalität, eine bessere Überlebenschance, einen besseren Erhalt der postoperativen LV-Funktion und einer niedrigeren Langzeitmorbidity. (23)

Die Indikationen für eine Operation bei DMR sind neben der Ausprägtheit der Symptome das Alter, bestehendes Vorhofflimmern, die linksventrikuläre Funktion, pulmonale Hypertension und die Wiederherstellungsmöglichkeiten der Klappe. Die besten Ergebnisse einer Operation können mit einer präoperativen Ejektionsfraktion (26) von > 60% erreicht werden. Ein linksventrikulärer end-systolischer Druck (LVESD) ≥ 40 mm konnte mit einer erhöhten Mortalität bei rein medikamentöser Therapie im Vergleich zur chirurgischen Therapie assoziiert werden. (27)

Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen gilt, dass symptomatische Patienten mit chronischer MR, die keine Kontraindikationen für eine Operation aufweisen, operiert werden sollten. Außerdem sollten Patienten mit akuter und schwerer MR, z.B. bei Papillarmuskelabriss, sofort operiert werden. (23) Gefahr einer nicht rechtzeitig durchgeführten Operation ist eine irreversible Ventrikeldysfunktion. (11)

Für asymptomatische Patienten gibt es kein eindeutig festgelegtes Vorgehen, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. Ein operatives Vorgehen kann bei ausgewählten Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz auch ohne Symptome sinnvoll sein – insbesondere wenn die Funktion der Mitralklappe wiederhergestellt werden kann. (28, 29) Jüngere Studien deuten zudem darauf hin, dass sogar asymptomatische Patienten mit hochgradiger MR von einer Operation der Mitralklappe profitieren. (30)

Enriquez-Sarano und Sundt konnten zeigen, dass 10 Jahre nach Diagnose einer schweren DMR 90% der Patienten entweder verstarben oder operiert wurden. Sie schlussfolgerten, dass nur eine kleine Minderheit der Patienten mit schwerer DMR ohne Therapie überhaupt überlebt. (31)

Pharmakologisch

Bei Patienten mit akuter Mitralklappeninsuffizienz können Nitrate oder Diuretika symptomatisch helfen. Patienten mit chronischer DMR und schwerer, symptomatischer MR, die zudem eine Herzinsuffizienz entwickelt haben, sollten mit ACE-Inhibitoren behandelt werden, falls sie nicht für eine Operation in Frage kommen, oder aber nach einer Operation noch Symptome haben. Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten können ebenfalls eingesetzt werden. (23)

1.2.2 Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

Operativ

Definitionsgemäß liegt bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz eine LV-Dysfunktion bei morphologisch intaktem Mitralklappen-Apparat vor. Pathogenetisch bedingt ist bei diesen Patienten eine operative Therapie der Klappe schwierig. Im Gegensatz zur DMR ist die operative Mortalitätsrate bei Patienten mit FMR höher und die Langzeitprognose schlechter. Besonders Patienten über 80 Jahre zeigten bei operativer Therapie ein erhöhtes peri-operatives Risiko, keine Veränderung des langfristigen Überlebens sowie keine Verbesserung der Lebensqualität. (32-35) Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass die 30-Tages-Mortalität nach Mitralklappenersatz bei FMR 13% beträgt und mit einer hohen peri-operativen Mortalität assoziiert ist. (34)

McGee et al. zeigten, dass bei Patienten mit ischämischer FMR nach Anuloplastie, d.h. die chirurgische Raffung der Klappenbasis, initial die Mitralklappeninsuffizienz zwar meist stark reduziert werden konnte, diese innerhalb von 6 Monaten nach der Operation aber oft wiederkehrte. (36) Weitere Studien haben zudem gezeigt, dass je schwerer der Grad der Mitralklappeninsuffizienz, desto schlechter das klinische Ergebnis der Patienten ist. (37, 38) Eine Verbesserung der Mortalität nach MK-Chirurgie bei Patienten mit FMR sowie schwerer LV-Dysfunktion konnte nicht gezeigt werden. (32, 39)

Welche operative Technik, ob MKE oder MKR, bei Patienten mit FMR die besseren postoperativen Ergebnisse liefert, ist bisweilen unklar. (23) Als Hinweis kann man eine Metaanalyse retrospektiver Studien in Betracht ziehen, die gezeigt hat, dass das Kurz- und Langzeit-Überleben

nach MKR besser war als nach MKE. (40) In der aktuellen europäischen Leitlinie wird die MKR mit Hilfe eines kleinen, starren Rings empfohlen. Diese Art der Anuloplastie geht mit einem niedrigen operativen Risiko einher, birgt aber auch ein hohes Risiko einer erneuten postoperativen MR. (41, 42)

Nach Intervention sind besonders folgende Anzeichen zu beachten, die für eine wiederkehrende FMR trotz Anuloplastie sprechen und zudem auf starkes *tethering* hinweisen und mit einer schlechteren Prognose einhergehen: LVEDD > 65mm, posteriores Mitralsegel im Winkel > 45°, distales anteriores Mitralsegel im > 25°, systolische *tenting* Fläche > 2,5cm², Koaptationsentfernung > 10mm, endsystolische interpapillare Muskeldistanz > 20 mm und systolischer Sphärenindex > 0,7. (41)

Indikationen für ein operatives Verfahren bei chronischer FMR sind Patienten mit schwerer MR, die einen Koronararterien-Bypass (CABG, *coronary artery bypass graft*) bekommen und zudem eine LVEF > 30% haben. Auch bei Patienten mit nur einer mittelgradigen MR, die einen CABG bekommen, sollte eine MK-Operation im Rahmen einer Bypass-Operation in Erwägung gezogen werden. Symptomatische Patienten mit schwerer MR, einer LVEF < 30%, möglicher Revaskularisierung sowie Nachweis der Durchführbarkeit der Behandlung sollten, wenn möglich, an der Mitralklappe operiert werden. Auch wenn die LVEF > 30% beträgt, sollte ein operatives Verfahren in Erwägung gezogen werden, sofern die Patienten trotz optimaler konservativer Therapie symptomatisch sind und ansonsten nur wenig Komorbiditäten haben. (23)

Diese Indikationen der Leitlinien lassen erkennen, dass bei Indikationsstellung zur Operation, neben den Komorbiditäten und der Symptomatik, die LVEF ausschlaggebend ist. Der Grund hierfür ist, dass eine stark reduzierte LVEF ein erhöhtes peri- und postoperatives Risiko darstellt. Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz sowie schwerer LV-Dysfunktion hatten keine höhere Überlebenschance durch die Operation. (32) Zudem gibt es unter diesen Patienten eine hohe Rate an Therapieversagern mit wiederkehrender MR. (36, 43)

Chirurgisch ist es daher zwar durchaus sinnvoll, die Mitralklappeninsuffizienz zu behandeln, doch das individuelle Operationsrisiko von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sowie LV-Dysfunktion ist unbedingt zu beachten. (44) Das Problem, das sich daraus ergibt ist, dass Patienten mit FMR und LV-Dysfunktion, die von einer operativen Therapie profitieren würden, wegen ihres hohen operativen Risikos nicht operiert werden können. (45, 46) Begründet wird dies u.a. mit dem Alter der Patienten und der reduzierten LV-Funktion. (47) In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass neben anderen Einflüssen die Verstärkung der Mitralklap-

peninsuffizienz bei Patienten mit FMR und LV-Dysfunktion einen negativen prognostischen Wert hatte. (39)

Pharmakologisch

Da bei der FMR nicht primär die Mitralklappe betroffen ist, sondern der linke Ventrikel, muss dies in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz berücksichtigt werden. Gemäß der europäischen Leitlinien der Heart Failure Association ist es wichtig, Patienten mit einer FMR optimal medikamentös einzustellen. (48) Dies beinhaltet ACE-Inhibitoren, Beta-Blocker und Aldosteron-Antagonisten bei Herzversagen. Diuretika sind bei Flüssigkeitsüberlastung und Nitrates bei akuter Dyspnoe indiziert. (25)

Resynchronisations-Therapie bei präsysolischer Mitralinsuffizienz

Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kann es durch den strukturellen Umbau des Myokards zu einem Linksschenkelblock mit hieraus resultierendem asynchronen Bewegungsmuster des linken Ventrikels kommen. Dadurch entsteht häufig eine zusätzliche präsysolische FMR am Ende der Diastole. Daher kann es bei diesen Patienten sinnvoll sein eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) einzuleiten, um durch die Resynchronisierung der Kontraktionsabläufe nicht nur die präsysolische, sondern auch die systolische Mitralinsuffizienz zu reduzieren. Eine kardiale Resynchronisationstherapie kann dann die ventrikuläre Funktion verbessern und dadurch auch die MR. (25, 49)

Es gilt, Patienten mit FMR zusammenfassend wie folgt zu therapieren:

1. Primär medikamentös
2. Bei zusätzlich vorliegendem Linksschenkelblock sollte eine CRT angestrebt werden
3. Sollte weiterhin eine Indikation für ein operatives/interventionelles Verfahren gegeben sein, sollten alle Optionen in Anbetracht des individuellen Risiko- und Nutzenprofils abgewogen werden

1.3 Therapieverfahren zur Behandlung der FMR

Insgesamt gibt es verschiedene katheterbasierte, interventionelle Therapieverfahren, die für die Therapie der FMR entwickelt wurden. Es werden grundsätzlich vier Therapieverfahren unterschieden:

1. die direkte oder indirekte Anuloplastie
2. Modulation der Ventrikelgeometrie (Accucinch®)

3. der perkutane Klappenersatz
4. *Edge-to-edge*-Technik (MitraClip®)

Bei der indirekten Anuloplastie wird ein Device in den Koronarsinus implantiert, um so den Mitralklappenring zu verkleinern (z.B. Monarc®, Carillon®). Bei der direkten Anuloplastie (z.B. Cardioband®) wird der dilatierte Mitralklappenring direkt über Anker fixiert und zusammengezogen. Zusätzlich gibt es noch die Möglichkeit nach einem ähnlichen Prinzip den dilatierten Ventrikel weiter zusammen zu ziehen (z.B. Accucinch®). Die meisten dieser Systeme sind noch in der Entwicklung, bei anderen Systemen mit ähnlichem Ansatz ist es aufgrund von technischen Problemen nicht zu einer Markteinführung gekommen. Zu dem MitraClip® System ist die Datenlage und klinische Erfahrung am weitesten fortgeschritten.

Die perkutane MitraClip® Prozedur (MCP) ist derzeit das einzige interventionelle Verfahren, das bei Mitralklappeninsuffizienz als alternative zur MK-Chirurgie zugelassen ist (25, 50). Die Effektivität des Verfahrens wurde in der EVEREST Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study*) nachgewiesen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die MitraClip® Therapie schwere Mitralklappeninsuffizienzen effektiv in ca. 80% der Fälle reduziert und kardiale Symptome verbessert. (51) Die Daten (52) zeigten niedrige Mortalitäts- und Morbiditätsraten und eine signifikante akute Reduktion der MR. In einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie, in welcher die Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Mitralklappeninsuffizienz entweder mit dem perkutanen MitraClip® Verfahren oder der operativen MKR bzw. dem MKE therapiert wurden, konnte gezeigt werden, dass auch die sogenannten Hochrisikopatienten von der MCP profitierten. (53) Die MCP reduzierte die Mitralklappeninsuffizienz zwar nicht so effektiv wie vergleichbare operative Verfahren, war aber deutlich sicherer und der klinische Nutzen der Patientengruppen vergleichbar. (51) Die Daten der EVEREST Studie bezogen sich jedoch v.a. auf Patienten mit DMR. (51, 52) Es wurden kaum Patienten mit FMR eingeschlossen. In der darauf folgenden EVEREST II Studie wurden Patienten eingeschlossen, die ein hohes operatives Mortalitätsrisiko hatten. Nach einem Jahr waren 55% der eingeschlossenen Patienten der Studie weder verstorben, noch brauchten sie eine MK-Chirurgie oder hatten eine relevante Verschlechterung der MR. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass die MCP sicher und wirksam ist. Zudem ist die Erfolgsrate hoch und die intra- und peri-prozedurale Sterberate niedrig. Außerdem konnte eine frühe Verbesserung der Symptome der Patienten gezeigt werden. (54-56) Auch längere Beobachtungen der EVEREST Kohorte zeigten, dass selbst nach vier Jahren die Mortalitätsraten und der Anteil der Patienten mit einer hochgradigen MR vergleichbar waren. (57)

In einer Studie, in der v.a. Patienten mit FMR und erhöhtem operativen Risiko mit der MCP behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass die Intervention erfolgreich ist. Zusätzlich hat die Behandlung ein geringes Risiko und ist im Hinblick auf die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz (Nachuntersuchung bis 12 Monate nach Intervention) sicher. Es ist zudem möglich, falls die MCP nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, nach dem interventionellen Versuch chirurgisch zu intervenieren. (58)

Somit stellen beide Ätiologien der Mitralklappeninsuffizienz eine Indikation für die MCP dar. (23, 59, 60)

Patienten mit schwerer DMR ohne Kontraindikationen sollten laut aktuellen europäischen Leitlinien primär operativ behandelt werden. Patienten, die jedoch nicht operabel sind oder ein hohes Operationsrisiko sowie eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr haben, kommen für die MCP in Frage.

Patienten mit schwerer FMR, die trotz pharmakologischer Therapie oder Synchronisationstherapie symptomatisch sind und zudem weitere Komorbiditäten aufweisen, können mittels MCP behandelt werden. Weitere Voraussetzungen sind, dass diese Patienten ein hohes operatives Risiko aufweisen oder inoperabel sind und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr haben. (23)

1.4 Interventionelles Monitoring mit Hilfe der 3-dimensionalen Echokardiographie

Zur Basisdiagnostik des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz gilt das 2D TTE als Methode der Wahl. Mit Hilfe eines Farbdopplers der 2D Echokardiographie kann nämlich nach der PISA-Methode das Ausmaß und die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz durch die Ermittlung der effektiven Regurgitationsoberfläche (*effective regurgitant orifice area* = EROA) erfasst werden. (61) Problematisch ist die Ermittlung des Schweregrads der Regurgitation jedoch besonders bei komplexen valvulären Pathologien, bei denen die Flussrate nicht hemisphärisch verläuft. (62) Hier kann mittels *Real-time (RT)* 3D TEE die anatomische Regurgitationsöffnungsfläche (AROA) bestimmt werden, die nachweislich besonders bei anspruchsvollen anatomischen Gegebenheiten, z.B. einer exzentrischen Mitralklappeninsuffizienz mit multiplen Jets, valide und reproduzierbare Wert ermittelt. (63, 64) Daher ist die RT 3D TEE für die Diagnostik und die Durchführung von Therapien, die eine hochkomplexe Anatomie und Struktur aufweisen, besonders wertvoll. (65, 66) Gerade für die Planung und Durchführung der komplexen MitraClip® Prozedur ist die 3D Echokardiographie essentiell. (67) Daher wird in den Leitlinien

der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die 3D Echokardiographie zur diagnostischen Beurteilung der Mitralklappe und zum peri-interventionellen Monitoring der Mitralklappenprozedur ausdrücklich empfohlen. (68)

Die 3-dimensionale (3D) Echokardiographie ermöglicht die komplexe, räumliche Darstellung des Mitralklappenannulus, dessen sattelförmige Struktur nur bedingt in der 2-dimensionalen (2D) Echokardiographie erfasst werden kann. (69) Außerdem kann man mit Hilfe dieser 3D Technik im Vergleich zur 2D Technik mit einem geringeren zeitlichen Aufwand komplexere Strukturen darstellen. (70) Die 3D Echokardiographie kann vor Intervention helfen, die genauen anatomischen Gegebenheiten zu eruieren, sowie nach Intervention die morphologischen Veränderungen des Anulus 3-dimensional darzustellen. (71)

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass es mit der RT 3D transösophagealen Echokardiographie (RT 3D TEE) im Vergleich zur 2D transösophagealen Echokardiographie möglich ist, die Morphologie der Mitralklappe sowie die Insuffizienz verbessert darzustellen. Außerdem erlauben die hiermit gewonnenen Datensätze, sowohl während der Prozedur, als auch retrospektiv, eine umfangreiche Analyse des Schweregrads der MR. (26, 72-74) Altiok et al. konnten eine klare Superiorität der RT 3D TEE im Vergleich zur 2D transösophagealen Echokardiographie während der MitraClip® Prozedur zeigen. Durch das 3D Verfahren können eine präzise Position des Clips, eine genaue Orientierung der Greifarme des Clips sowie deren Sitz nach Positionierung gewährleistet und das Einsetzen von weiteren Clips sicher durchgeführt werden. (75)

Mittlerweile wird die 3D TEE standardmäßig für die MCP eingesetzt und gilt als akkurates Messinstrument des Mitralklappenannulus. (76, 77)

1.5 Hypothese

Die DMR entsteht durch einen (meist akuten) Defekt an der Mitralklappe selbst. Die FMR hingegen ist bedingt durch subvalvuläre Prozesse, wie z.B. einer LV-Dysfunktion, und entwickelt sich oft chronisch. Während die DMR primär operativ therapiert wird, hat dieses Verfahren bei der FMR keinen vergleichbaren Erfolg. Grund hierfür könnte sein, dass durch die Operation bei Patienten mit DMR die Ursache des Defekts behandelt werden kann, wohingegen bei Patienten mit FMR die eigentliche Problematik, nämlich die Anulusdilatation und die LV-Dysfunktion, durch eine Operation an der Mitralklappe selbst nicht geheilt wird. Die Mitralklappeninsuffizienz bei der FMR ist eine Folge der eigentlichen Pathologie. Die ganze Problematik wird

dadurch erschwert, dass Patienten mit chronischer FMR durch ihre meist eingeschränkte LV-Funktion und ihre Komorbiditäten oftmals Hochrisikopatienten für einen operativen Eingriff darstellen, wodurch sie häufig nicht für eine operative Therapie in Frage kommen. Die minimal-invasive MCP ist daher eine optimale Therapie für Patienten mit FMR, denn neben der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und einer symptomatischen Verbesserung scheint die MCP bei diesen Patienten auch die Ventrikelgeometrie positiv zu beeinflussen.

Es ist aktuell noch unklar, welche Rolle die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und die Veränderung der Ventrikelgeometrie auf die Symptomatik der Patienten haben. Unter der Annahme, dass besonders Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und konsekutiver FMR aufgrund der Ätiologie ihrer Erkrankung von der MCP profitieren, wird die retrospektive Datenanalyse auf dieses Risikokollektiv fokussiert. Hierfür werden die genauen anatomischen Verhältnisse des Mitralklappenanulus unmittelbar vor und nach Intervention mit Hilfe der 3D TEE und entsprechender Software analysiert, und der klinische Verlauf der Patienten sechs Monate nach Intervention bewertet. Durch die Auswertung der echokardiographischen, klinischen und geometrischen Daten dieses Kollektivs können Rückschlüsse auf den Einfluss der MitraClip® Therapie auf die MR, die Ventrikelgeometrie und den Verlauf der Symptomatik gezogen werden.

1.6 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen die morphologischen Veränderungen an der Mitralklappe mit Hilfe der 3D TEE nach MitraClip® Intervention bei Patienten mit FMR und Herzinsuffizienz evaluiert werden. Die aufgenommenen 3D Datensätze werden mit entsprechender Software ausgewertet um eine Aussage darüber treffen zu können, inwiefern das Einsetzen eines Clips die Geometrie des Mitralklappenanulus verändert.

Analog hierzu sollen die symptomatischen und echokardiographischen Auswirkungen des Eingriffs nach sechs Monaten analysiert werden. Zur Beurteilung der symptomatischen Auswirkungen werden klinische Parameter, welche die Lebensqualität und körperliche Ausdauer messen, untersucht. Zur Beurteilung der echokardiographischen Auswirkungen werden die Daten der transthorakalen und transösophagealen Untersuchungen heran gezogen. Zudem werden die durchgeführten laborchemischen Kontrollen der Patienten vor und nach Intervention beurteilt.

Die folgenden Fragestellungen sind für diese Arbeit von besonderem Interesse:

1. Ist die transösophageale 3D-Echokardiographie ein geeignetes Verfahren um das akute Remodeling des Mitralklappenanusulus darzustellen?
2. Haben diese akuten Veränderungen der MitraClip® Prozedur Einfluss auf die 3D Geometrie des Mitralklappen-Apparats?
3. Wovon hängt eine Verbesserung der Symptomatik nach MitraClip® Implantation ab?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive, monozentrische Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD). Von Oktober 2011 bis Mai 2013 wurden Patienten am Herzzentrum des UKD mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und terminaler Herzinsuffizienz mit dem MitraClip® behandelt. Desweiteren gab es nach sechs Monaten eine Untersuchung. Es wurde eine Kohorte von insgesamt 45 Patienten untersucht, die mit dem MitraClip® therapiert wurde. Die Daten dieser Patienten, d.h. die Daten der Intervention und der Untersuchung nach sechs Monaten, wurden für diese Arbeit von März 2014 bis Dezember 2014 retrospektiv ausgewertet (Abbildung 2). (78)

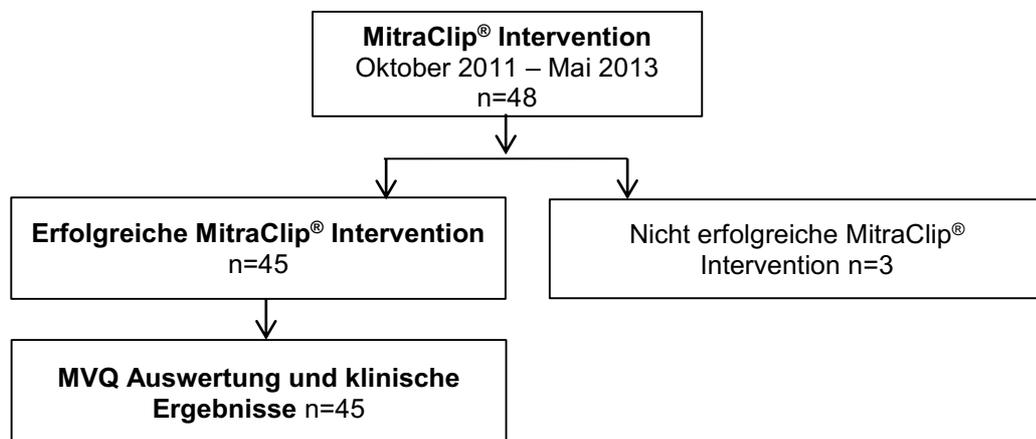


Abbildung 2: Flowchart

In die Behandlung am UKD eingeschlossen wurden Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und hochgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, welche nach Entscheidung eines Herzteams für eine operative Therapie ein zu hohes Risiko aufwiesen. Das Herzteam besteht aus Kardiochirurgen und Kardiologen, die nach Abwägen aller Faktoren darüber entscheiden, ob das MitraClip® Verfahren die geeignete Therapie für das Individuum darstellt. Alle Patienten mussten zudem die folgenden Kriterien für die Behandlung mit dem MitraClip® erfüllen:

- New York Heart Association (NYHA) Stadium II-IV,
- Ejektionsfraktion (EF) > 25% und < 35%,
- zentraler Insuffizienzjet (A2-P2 Segment) und
- eine prinzipielle Indikation zur Mitralklappenchirurgie.

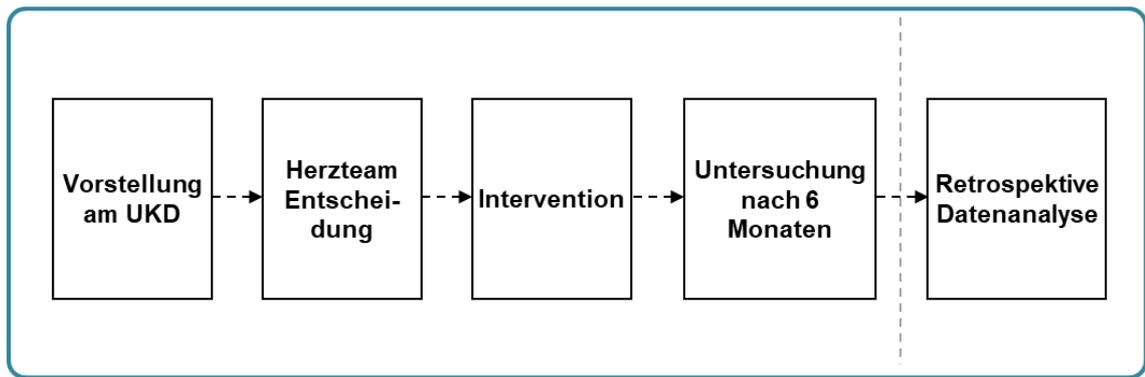


Abbildung 3: Ablauf der Untersuchungen

Für die Behandlung am UKD nicht geeignet waren Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz und Patienten, deren anatomische Gegebenheiten keine MitraClip® Intervention ermöglichen würde, wie z.B. starke Kalzifikationen der Mitralsegel oder ein Thrombus im linken Vorhof. Weitere Gründe waren:

- ein akuter Myokardinfarkt (≤ 3 Monate),
- eine andere Indikation zur Thorakotomie,
- eine Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 2,5$ mg/dl),
- eine Endokarditis,
- eine rheumatische Klappenerkrankung und
- eine Mitralklappenfläche < 4 cm².

Von insgesamt 48 Patienten konnten 45 Patienten erfolgreich mit dem MitraClip® therapiert werden. Bei insgesamt drei Patienten war die MitraClip® Implantation nicht erfolgreich. Bei zwei dieser drei Patienten war eine korrekte Positionierung des Device am posterioren Segel der Mitralklappe nicht möglich. Bei dem anderen Patienten wurde periprozedural ein Thrombus im linken Herzohr entdeckt, sodass die Intervention abgebrochen wurde. Insgesamt wurden die Datensätze von 45 Patienten in die finale Datenanalyse aufgenommen. Das Schema des Behandlungsablaufs ist in Abbildung 3 dargestellt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummer 4497R; Registrierungs-ID: 2013121585). Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung vor Einschluss in die Studie. Die Studie ist gemäß der *U.S. National Institutes of Health* unter der Identifikationsnummer NCT02033811 registriert (<https://clinicaltrials.gov/>).

Tabelle 1 bietet eine Übersicht über das Behandlungsschema.

Tabelle 1: Übersicht über den Studienablauf

	Prä-interventionelle Diagnostik	Evaluierung für die Intervention	Stationäre Aufnahme	Intervention	Untersuchung nach 6 Monaten
Erfassung von Alter, Gewicht, Größe	X				
Erfassung der Krankengeschichte	X				
Erfassung der Medikation	X				
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien		X			
Herzteam Entscheidung		X			
Blutentnahme (NT-pro BNP)			X		X
MLHFQ, 6MWD und NYHA-Klassifikation			X		X
Nüchtern				X	
MitraClip® Intervention				X	
Erfassung der peri-prozeduralen 3D Daten				X	
Erfassung 2D Daten (TTE)	X				X
TEE zur Quantifizierung der Anatomie	X				

2.2 Klinische Messwerte

2.2.1 NYHA-Klassifikation

Die *New York Heart Association* (NYHA) entwickelte die so genannte NYHA-Klassifikation, um die Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten zu bewerten. Seit 2005 wurde die Einteilung in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen. Die *New York Heart Association* legte die Kriterien in Abhängigkeit der körperlichen Aktivität sowie Symptomatik der Patienten fest (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation der NYHA Stadien

Klasse I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen, aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
Klasse IV	Unfähigkeit körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Aus: *ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016* (48).

Die NYHA-Klassifikation bildet eine wichtige Grundlage zur Diagnose der Herzinsuffizienz und stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit dar. Die ermittelte NYHA Klasse ist eine subjektive Beurteilung, die abhängig von dem Patienten sowie

von der Einschätzung des Befragenden ist. Es können dabei keine Rückschlüsse auf Ätiologie der kardialen Erkrankung gezogen werden.

2.2.2 Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

Der *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) (siehe Anhang A) ist ein im klinischen Alltag beliebter Fragebogen zur Evaluierung der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Fragebogen beinhaltet Fragen bezüglich der physischen und psychischen Aspekte, sowie der allgemeinen Auswirkung der Herzinsuffizienz auf die Lebensqualität. Er besteht aus 21 Fragen, welche der Patient jeweils mit einem Punktwert von 0 (trifft nicht zu) bis 5 (trifft zu) beantworten kann. Insgesamt kann man eine Zahl zwischen 0 (gute Lebensqualität) und 105 (schlechte Lebensqualität) Punkten erreichen, indem die Punkte der Antworten aller Fragen summiert werden. Ein Score < 24 beschreibt eine gute, ein Score zwischen 24 und 45 eine mäßige und ein Score > 45 eine schlechte Lebensqualität.

2.2.3 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten Gehtest (6MWD) ist ein standardisiertes Verfahren, um die Mobilität und körperliche Belastbarkeit bestimmter Patientengruppen zu beurteilen. Die Patienten laufen auf einer abgemessenen Strecke, einem Laufband oder, wie an der UKD, mit einem Meterzähler (auch Rolltachometer genannt), 6 Minuten lang in einem für sie angemessenem Schrittempo, das einer gewohnten körperlichen Beanspruchung entspricht. Anhand der gemessenen Distanz zu verschiedenen Zeitpunkten kann der Therapieerfolg gemessen werden. Für den Fall, dass die Patienten körperliche Beschwerden wie Dyspnoe, Angina Pectoris oder Müdigkeit empfinden wird das Gehtempo reduziert, eine kurze Pause eingelegt oder der Test abgebrochen.

2.2.4 N-terminale pro B-type natriuretische Peptid

Das N-terminale pro B-type natriuretische Peptid (NT-pro BNP) ist ein Hormon, das u.a. von den Zellen des Myokards bei übermäßiger Dehnung sezerniert wird und auf eine Volumenbelastung hindeutet. Bei Herzinsuffizienz kann nicht mehr genug Blutvolumen aus den Ventrikeln ausgeworfen werden, sodass durch diese Volumenbelastung und die daraus folgende Dehnung des Myokards NT-pro BNP vermehrt gebildet wird. NT-pro BNP ist ein Marker für die links-

ventrikuläre Pumpfunktion des Herzens. Der Wert korreliert mit der Prognose und dem Risiko für Herzinsuffizienz. Der BNP-Wert wurde in dieser Studie vom Zentrallabor des UKD gemessen und liegt normwertig bei < 125 pg/ml.

2.3 Echokardiographische Messwerte

2.3.1 2D Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie ist eine der wichtigsten nichtinvasiven Untersuchungsmethoden der kardiologischen Diagnostik. Das Herz wird hierbei von außen durch Aufsetzen eines Ultraschallkopfes auf den Thorax oberhalb des Herzens durch die Rippenzwischenräume hindurch geschallt. Diese Untersuchung wurde zur Beurteilung der MR sowie der Evaluierung weiterer anatomischer Strukturen und Messwerte jeweils zur Voruntersuchung und zu der Untersuchung nach sechs Monaten durchgeführt. Alle Aufnahmen wurden liegend und in Ruhe in der Funktionsdiagnostik des UKD durchgeführt. Die TTE wurde entweder mit dem Ultraschallgerät der Firma GE Vivid E9 (GE Healthcare Co., Milwaukee, Wisconsin) mit den Sonden S5-1 und X5-1 oder dem Philips IE 33 (Philips, Andover, MA, USA) mit den Sonden M5S und 4V erfasst.

Die MR wurde anhand der Gradeinteilung der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie beurteilt (71). Der Grad der MR wird in leicht MR (I), mittel (MR II) und schwer (MR III) eingeteilt. Zur Quantifizierung der MR wurde leitliniengerecht die farbkodierte Doppler-Sonografie (kurz: Farbdoppler) benutzt, welche die Richtung des Blutflusses und das Regurgitationsvolumen farblich darstellt. Es gibt drei Methoden, um mit Hilfe des Farbdopplers die MR zu messen: durch die Fläche des Insuffizienzjets, die Vena contracta (VC) und die proximale Flusskonvergenzzone (PISA; *proximal isovelocity surface area*). Die Referenzwerte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Prinzipiell kann man die MR rechnerisch aus der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA; *effective regurgitant orifice area*) und dem Regurgitationsvolumen (62) quantifizieren. Die amerikanische Gesellschaft der Echokardiographie empfiehlt einen integrativen Ansatz aller genannten und der folgenden Messwerte, die in ihrer Gesamtheit in die Interpretation und somit in die Feststellung des Grads der MR einfließen:

- die Größe des linken Anulus,
- des linken Ventrikels sowie dessen Funktion,
- die Klappenmorphologie und weitere Parameter.

Da sich der Hersteller des MitraClips in seinen Empfehlungen auf die amerikanischen Leitlinien bezieht, wurde sich an dem Universitätsklinikums Düsseldorf ebenfalls darauf berufen. (79)

Tabelle 3: Evaluierung des Schweregrads der MR

Parameter	MR I	MR II	MR III
Fläche des Regurgitationsjets	< 4cm ² oder < 20% d. LAF	variabel	Großer zentraler Jet > 10cm ² oder > 40% der LAF
VC-Weite	< 0,3	0,3 - 0,69	≥ 0,7
EROA (cm ²)	< 0,2	0,2 - 0,39	≥ 0,4
RV (ml/Schlag)	< 0,3	0,3 - 0,69	≥ 0,7
LAF	Normal	Normal oder dilatiert	Meist dilatiert

Aus: *Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation* (71)

Zusätzlich zu der echokardiographischen Quantifizierung der MR gibt es noch eine angiographische Methode. Sie basiert auf der Messung der MR mit Kontrastmittel. Die Gradeinteilung geht von 0+ bis 4+, wobei 0+ keinen messbaren Reflux darstellt. Der angiographische Grad 1+ entspricht einer MR I (Kontrastmittelreflux in den linken Vorhof, der nach jedem Herzschlag verschwindet), Grad 2+ entspricht einer MR II (vermehrter Kontrastmittelreflux in den linken Vorhof, jedoch ist die Kontrastmitteldichte nie so hoch wie die im linken Ventrikel), Grad 3+ entspricht ebenfalls einer MR II (ein Ausgleich der Kontrastmitteldichte zwischen Vorhof und Ventrikel nach mehreren Schlägen) und der Grad 4+ entspricht einer MR III (ab dem ersten Herzschlag hat der linke Vorhof die gleiche Dichte wie der linke Ventrikel und man kann Kontrastmittel in den Pulmonarvenen sehen). Da die angiographische Quantifizierung stark verbreitet ist und in den meisten Veröffentlichungen ebenso angegeben wird, wird für die Datenanalyse in dieser Studie die MR ebenfalls von 0+ bis 4+ eingeteilt.

Die Fläche des Regurgitationsjets gibt einen Hinweis auf das Vorhandensein einer MR.

Der Farbdoppler zeigt, je nach Einstellung, einen Rückfluss von Blutvolumen in den linken Vorhof während der Systole. Die Ausprägung des Jets ist von verschiedenen Faktoren, wie z.B. dem Blutdruck, abhängig.

Die Weite der VC ist definiert als der Durchmesser des Insuffizienzjets an der engsten Stelle der Insuffizienz mit der höchsten Geschwindigkeit. (80) Nach der Strömungsverengung fließt die Strömung zu ihrem minimalen Querschnitt zusammen, welcher der VC entspricht. (68)

Die *proximal iso-velocity surface area* (PISA, Deutsch: proximale Flusskonvergenzzone) basiert darauf, dass Blut, bevor es durch die insuffiziente Öffnung zurück strömt, in der Konvergenzregion beschleunigt wird und sich dort die Blutkörperchen mit gleicher Fließgeschwindigkeit (*iso-velocity*) wie ein Halbkreis mit der Insuffizienzöffnung als Mittelpunkt anordnen. Dabei hat die Größe der PISA nur einen Aussagewert im Zusammenhang mit der Flussgeschwindigkeit des Farbdopplers. Der Wert der PISA gibt Informationen über den Schweregrad der valvulären Regurgitation.

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) wird in der TTE mithilfe des M-Modus (*motion-mode*) erfasst, in welchem die sich bewegenden Gewebegrenzen durch die verschiedenen Impulse darstellen. Der LVEDD ist erhöht, wenn das Herz mehr Arbeit aufbringen muss, um das Blutvolumen auszuwerfen, z.B. bei einer Druck- oder Volumenbelastung des linken Ventrikels. Normwerte lauten < 54 mm für Frauen und < 60 mm für Männer. (81)

Die Fläche des linken Vorhofs (LAF) gibt einen Hinweis auf die Ausprägung der MR. Die LAF ist oft schon bei einer MR II, meistens aber bei einer MR III dilatiert. Grund hierfür ist die Volumenbelastung des linken Vorhofs durch die pathologische Regurgitation. Der Normwert beträgt $\leq 20 \text{ cm}^2$. (68) Die Größe der Fläche des rechten Vorhofs (71) gibt einen Anhaltspunkt auf das Ausmaß der MR bezüglich eines möglichen Rückstaus an Blut in die Lunge und einer darauffolgenden erhöhten Belastung im rechten Herzen mit Dilatation des rechten Vorhofs. Ein RAF von $\leq 18 \text{ cm}^2$ wurde als normwertig erachtet.

Die Ejektionsfraktion (EF) ist definiert als das pro Herzaktion ausgeworfene Blutvolumen (das sogenannte Schlagvolumen). Die EF ist somit ein Marker für die systolische Pumpfunktion des Herzens.

$$EF = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{enddiastolisches Volumen}} \times 100$$

Die Referenzwerte für die Beurteilung der EF lauten (81):

- $\geq 55\%$ Normale Pumpfunktion
- 45% – 54% Leichtgradig eingeschränkte Pumpfunktion
- 30% – 44% Mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion
- $< 30\%$ Hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion

Die *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE, Deutsch: systolische Exkursion des Trikuspidalklappenrings) ist ein valider Parameter für die globale Rechtsherzfunktion.(82) Die TAPSE wird durch Messung der Strecke der Exkursion der Trikuspidalklappenrings zwischen End-diastole und End-systole im *M-mode* bestimmt. Der Normwert beträgt < 16 mm.

Der *pulmonary artery systolic pressure* (PASys, Deutsch: systolischer pulmonalarterieller Druck) ist ein Indikator für den Füllungsdruck im linken Ventrikel. Der PASys wird mittels Doppler TTE als Gradient zwischen dem systolischen rechtsventrikulären zum rechtsatrialen Druck. Der angenommene rechtsatriale Druck, welcher zu dem Druckgradienten addiert werden muss, wurde auf 5 mmHg geschätzt. Der Normwert für den (invasiv gemessenen) PASys beträgt 25 mmHg.

2.3.2 3D Echokardiographie

Vor MitraClip®-Implantation wird bei jedem Patienten eine transösophageale Echokardiographie (41) zur genauen Quantifizierung der MR sowie zum prä-interventionellen Thrombenausschluss und zur Evaluierung der Durchführbarkeit des Eingriffs durchgeführt. Für die TEE wurde das Philips IE33 Echokardiographiegerät (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) mit einem X7-2t TEE-Schallkopf benutzt.

Für die TEE wird eine Sonde unter Sedierung über die Mundhöhle in den Ösophagus des Patienten eingeführt und erlaubt eine sehr genaue Beurteilung der Strukturen im Herzen. Zur Sedierung wurden Propofol und Midazolam intravenös verabreicht.

Zur Generierung der 3D Datensätze wurde in dieser Studie die RT 3D TEE benutzt. Um einen RT 3D-Echokardiographischen Datensatz zu erzeugen gibt es heutzutage spezielle Matrixschall-

köpfe, die aus ca. 3000 aktiven Elementen von Ultraschallkristallen bestehen, um die Rohdatenmengen zu verarbeiten. Der Schallkopf selbst kann elektronisch vom Untersucher über ein Rädchen in zwei Ebenen (horizontal und vertikal) gelenkt werden. In der dritten Ebene kann er elektronisch über die Veränderung des Winkels gesteuert werden und unterstützend durch Rotation des gesamten Systems. Insbesondere für die Quantifizierung der MR mit all ihren Facetten (prolabierende Segelanteile oder andere pathologische Veränderungen) ist heutzutage auf eine 3D-Echokardiographie nicht mehr zu verzichten. Sie ermöglicht es, Pathologien räumlich zuzuordnen und erleichtert die klinische Therapieentscheidung. Die hiermit generierten Datensätze konnten *post-hoc* für die Erstellung eines 3D Modells des Mitralklappenannulus benutzt werden.

2.4 MitraClip®

2.4.1 Das MitraClip® System

Das MitraClip® System (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) (Abbildung 4) besteht aus dem Handgriff für den Führungskatheter (*Delivery Catheter Handle*), dem zuführenden Clipsystem (*Clip Delivery System*) und dem Handgriff des Guides (*Guide Handle*), welche auf einem Stabilisationsgestell (*Stabilizer*) angebracht werden (siehe Bild). Hinzu kommt der steuerbare Guide (*Steerable Guide*), die steuerbare Hülle (*Steerable Sleeve*) und der Führungskatheter (*Delivery Catheter*), an dessen Ende der MitraClip® sitzt. Der Clip besteht aus einem Kobalt/Chrom-Implantat mit zwei Armen und zwei Greifarmen (*grippers*), welche intraprozedural jeweils das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe greifen. Dadurch werden die Segel fixiert und es entsteht auf beiden Seiten des Clips eine Öffnungsfläche (*double orifice*). Die Steuerung der Greifarme findet über den Handgriff am Einführungskatheter (*Delivery Catheter Handle*) statt. Jeder Arm ist 4 mm breit und 8 mm lang. Durch den Hebel des zuführenden Clipsystems, welcher den Clip schließt und öffnet, sowie dem steuerbaren Guide wird eine genaue Positionierung des MitraClips ermöglicht. Der MitraClip® ist von Polyester umhüllt, um die Migration des Gewebes zu unterstützen. Über die Migration ist bekannt, dass die komplette Einwachsung des Clips in das umliegende Gewebe im Schweinmodell 12 Wochen dauert. (83)

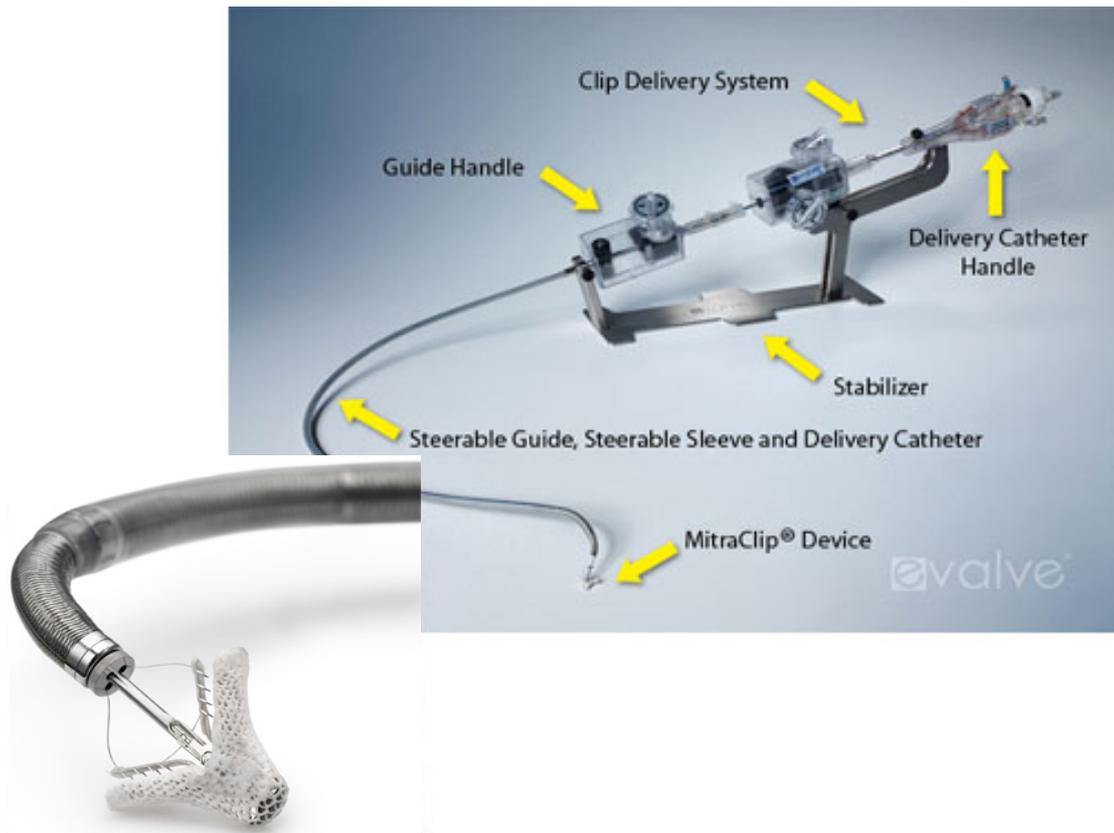


Abbildung 4: Das MitraClip®-System

(mit freundlicher Genehmigung der Firma Abbott Vascular Deutschland GmbH)

2.4.2 Implantation des MitraClip® Systems

Alle Prozeduren wurden im Herzkatheterlabor des UKDs unter Allgemeinanästhesie mit kontinuierlichem hämodynamischen Monitoring durchgeführt. Der Clip wurde unter echokardiographischem und fluoroskopischem Monitoring implantiert. Zum MitraClip®-Team gehören ein bis zwei interventionelle Kardiologen, ein Echokardiograph, ein bis zwei Mitarbeiter der Firma Abbott Vascular, ein Anästhesist sowie Fachpflegekräfte.

Nach Einleitung der Anästhesie wurde zunächst die rechte Vena femoralis punktiert und eine 24-F Transseptalschleuse (St. Jude Medical) perkutan über einen J-Draht in das Gefäß eingeführt und unter fluoroskopischer Kontrolle bis zum rechten Atrium vorgeschoben. Nun wurde eine Transseptalnadel über die Schleuse eingeführt und vor dem interatrialen Septum auf Höhe des Foramen ovale positioniert. Danach wurde die Schleuse zurückgezogen. Durch vorsichtiges Vorschieben der Punktionsnadel konnte man nun mit Hilfe der TEE und unter radiologischem Monitoring eine Vorwölbung des Septums (*Tenting*) erkennen. In der 0°-Einstellung wurde der Abstand des Tentings und der Koaptationsfläche der Mitralklappe gemessen, wobei

hierbei eine Länge zwischen 35-40 mm die Voraussetzung für die Punktion war. Nun wurde die Punktionsnadel in den oberen, hinteren Bereich der Fossa ovalis geführt und daraufhin die Schleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Daraufhin wurde die Punktionsnadel zurückgezogen und stattdessen ein Führungsdraht eingeführt. Nun wurde die transeptale Schleuse vollständig zurückgezogen und der Führungskatheter mit Hilfe eines Dilators in die Vena femoralis eingeführt und in den linken Vorhof vorgeschoben. Der Dilator und der Führungsdraht wurden entfernt. Nach erfolgreicher Punktion wurde die *activated clotting time* (ACT, Deutsch: Aktivierte Gerinnungszeit) gemessen und ggf. 5000 IE Heparin intravenös verabreicht, um eine ACT > 300 s zu erreichen und einer Gerinnung vorzubeugen. Über den Führungskatheter wurde nun der Clip-Einführungskatheter eingeführt und in den linken Vorhof vorgebracht. Anschließend wurde der Clip unter RT3D-TEE Darstellung optimal oberhalb der Mitralklappen-ebene bzw. oberhalb des größten Regurgitationsjets positioniert. Sobald der Clip optimal positioniert war, wurden die zwei Arme geöffnet und der Clip in geöffneter Position in den linken Ventrikel vorgeschoben. Während der Diastole wurde der Guide zurückgezogen und die Greifarme des Clips griffen jeweils einen anterioren und einen posterioren Segelanteil. Im RT3D-TEE wurde die Position des MitraClips überprüft und im 2D-TEE die Mitralsuffizienz quantifiziert. War der Insuffizienzjet weiterhin hochgradig, wurden die Greifarme gelöst, der Clip in geschlossenem Zustand in den linken Vorhof zurückgezogen und erneut positioniert, bis ein optimales Ergebnis erreicht werden konnte. Außerdem wurde darauf geachtet, dass der Clip mittig positioniert war, und dass die Segel nicht zu tief gegriffen wurden, damit dies dadurch nicht zu sehr gespannt und belastet waren. Falls die MR auch nach korrekter Positionierung weiterhin hochgradig war und die Mitralklappenmorphologie es zuließ, wurde gegebenenfalls ein zweiter Clip implantiert. Nach erfolgreicher Positionierung des Clips, wurde mittels CW-Doppler überprüft, ob eine iatrogen verursachte Mitralklappenstenose vorlag. Hierbei durfte der Druckgradient max. 3 mmHg betragen.

Nach erfolgreicher Positionierung des Clips, wurde der Guide entfernt und eine abschließende RT-3D-Aufnahme generiert, welche für die Auswertungen der Studie benutzt wurde. Die Punktionsstelle wurde mit einer chirurgischen (Z-)Naht verschlossen und der Patient musste für weitere 24 Stunden einen Sandsack über der Naht tragen, um postprozedurale Blutungen, Fistelbildungen o. ä. zu vermeiden. Das unmittelbar postinterventionelle Monitoring erfolgte grundsätzlich auf der Intensivstation.

2.4.3 Periprozedurale Messungen

Alle Daten wurden unter hämodynamisch stabilen Konditionen vor und nach Implantation aufgezeichnet. Hierfür wurde das Philips IE33 benutzt mit einer x7-2t TEE Sonde (Philips, Andover, MA, USA). Die periprozedurale echokardiographische Kontrolle für die MitraClip®-Implantation sowie die Aufnahmen der Bilder wurden stets von einem erfahrenen Kardiologen erfasst. Periprozedural wurde die Interventionsdauer, die Durchleuchtungsdauer, die Strahlendosis, die *Device* Zeit (definiert als tatsächliche Zeit der Einbringung des Clips nach transseptaler Punktion) und die Anzahl der implantierten Clips dokumentiert. Für den initialen Erfolg der Implantation waren die Quantifizierung der MR und die Messung der Mitralstenose nach Clipping ausschlaggebend.

2.5 Mitral Valve Quantification

Zur Evaluierung der durch RT3D-TEE akquirierten Datensätze wurde QLAB 8.1 Software 2010 (Philips, Andover, MA, USA) zur *Mitral Valve Quantification* (Deutsch: Mitralklappen Quantifizierung) benutzt. Mit Hilfe des Programms können Modelle des Mitralklappen-Apparats erstellt und geometrische Werte erfasst werden.

Hierfür wählt man zunächst den gewünschten 3D TEE Datensatz des jeweiligen Patienten aus und startet das QLAB Programm. Für die Auswertung des Datensatzes wurde ein endsystolisches TEE Bild benutzt. Dieses Bild wurde anschließend zur besseren Quantifizierung in seiner Größe, Helligkeit und Bildverstärkung im QLAB Programm optimiert. Außerdem wurden für die Auswertungen nicht relevante anatomische Strukturen oder Artefakte weggeschnitten, um eine optimale Sicht auf die Mitralklappe und die umliegenden Strukturen zu gewährleisten. Durch das multiplanare Rekonstruktionsmodell wurde das 3D Bild nun in der transversalen, horizontalen und sagittalen Ebene dargestellt. In den jeweiligen Ebenen mussten nun Referenzpunkte festgelegt werden wie z.B. der Bulbus aortae oder der Nadir, d.h. der Punkt der Spitzen der Mitralklappensegel. Des Weiteren mussten die Bezugspunkte „AL“ (anterolateral), „PM“ (posteromedial), „A“ (anterior) und „P“ (posterior) ihrem jeweiligen anatomischen Punkt auf den Mitralklappensegeln zugeordnet werden. Nachdem man die Bezugspunkte festgelegt hat, zeichnet das Programm automatisch den Anulus nach und teilt die Mitralsegel in die Segmente A1/P1, A2/P2 und A3/P3 ein. Nun korrigiert man manuell die automatisch eingezeichneten Punkte des Anulus und der Segel, indem die Schnittbilder der verschiedenen Ebenen

vergleicht und die korrekte 3D Lage eruiert. Das nun entstandene Modell der Mitralklappe enthält genaue Messungen der Mitralklappengeometrie in 3 Ebenen.

Die folgenden geometrischen Werte wurden mit dem QLAB Programm gemessen: Anterolateral nach posteromedialer Diameter (DAIPm), Anterior-posterior Diameter (DAP), 3D *Circumference* (C3D), 2D *Circumference* (C2D), *area of anulus in projection plane* (A2D, Deutsch: Fläche des Anulus in Projektionsebene), *area of minimal surface spanning anulus* (A3D min, Deutsch: Fläche der minimalen Oberfläche, welche den Anulus umfasst), *exposed area of anterior leaflet* (A3DE Ant, Deutsch: exponierte Fläche des anterioren Segels), *total area of anterior leaflet* (A3DT Ant, Deutsch: Gesamtfläche des anterioren Segels), *total area of posterior leaflet* (A3DT Post, Deutsch: Gesamtfläche des posterioren Segels), *length of copatation in projection plane* (L2 DAIPm, Deutsch: Kopatationslänge in Projektionsebene), *aortic orifice to mitral plane angle* (θ , Deutsch: Winkel der Aortenöffnung zur Mitralebene).

2.6 Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem D'Agostino-Pearson Omnibus Test auf annähernde Normalverteilung geprüft. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde für annähernd normalverteilte Daten (Prüfung auf Basis der Mittelwerte und der Standardabweichung) der zweiseitige, abhängige t-Test angewandt. Für nicht normalverteilte Daten (Prüfung auf Basis der Mediane und Interquartialabstände) wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Vergleiche, z.B. der Mitralklappengeometrie vor und nach MCP, wurden, je nach Verteilung der Daten, mit dem t-Test oder dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Bei einem p Wert $\leq 0,05$ wurde die Nullhypothese zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ abgelehnt. Die Tabellen, Grafiken und die statistische Analyse wurden mit Excel für Mac 2011 (Version 14.1.0) und GraphPad Prism Version 5.0b für MacOS X (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangswerte des Patientenkollektivs

Tabelle 4 zeigt die Ausgangsdaten aller Patienten, die in die Auswertung der Studie eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden 45 Patienten (70 ± 11 Jahre), davon 29 Männer, mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz erfolgreich mit dem MCP therapiert. Von diesen 45 Patienten bekamen 42 Patienten jeweils einen Clip und drei Patienten jeweils zwei Clips. (78)

Zu Beginn der Auswertung der Datensätze wurde der dokumentierte klinische Erfolg der Prozedur als Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit gemessen an der Verbesserung des NYHA Stadiums sechs Monate nach Intervention um $\geq 1,5$ definiert. Das heisst, dass Patienten, die zu dem Zeitpunkt ihrer Untersuchung nach sechs Monaten eine Verbesserung ihrer körperlichen Belastung beschrieben, als *High Responder* (HR) definiert wurden. Patienten hingegen, die keine Verbesserung ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit erfuhren und sechs Monate nach Intervention somit nur eine geringgradige Veränderung des NYHA Stadiums, d.h. $< 1,5$, hatten, gehörten zu den *Low Respondern* (40). Insgesamt konnten 20 Patienten der HR und 25 Patienten der LR Gruppe zugeordnet werden. Die hauptsächlichen Unterscheidungsmerkmale dieser beiden Gruppen sind in Abbildung 5 dargestellt. (78)

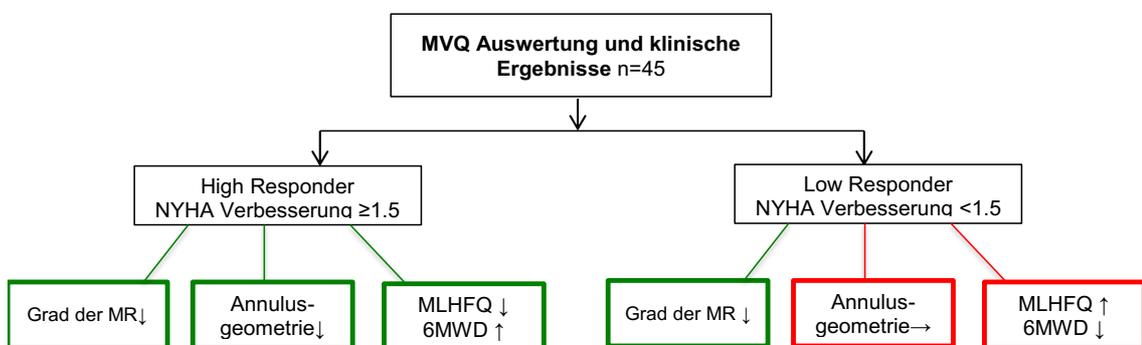


Abbildung 5: Unterschiede *High Responder* vs. *Low Responder*

MR Mitralklappeninsuffizienz; MVq Mitral Valve Quantification; NYHA New York Heart Association; BNP N-terminale pro B-type natriuretische Peptid; 6MWD 6-Minuten Gehtest; MLHFQ *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

Tabelle 4: Ausgangswerte des Patientenkollektivs

	Alle Patienten	High Responder	Low Responder	p Wert (HR vs. LR)
Alter (Mittelwert; Jahre±SD)	70±11	67±25	72±11	0,15
Männlich n (%)	29 (64)	15 (75)	14 (56)	0,19
BMI (kg/m ² ±SD)	27±5	27±5	27±5	0,69
Grad der MR n (%)				0,86
4+	33 (73)	14 (70)	19 (76)	
3+	5 (11)	4 (20)	1 (4)	
2+	7 (16)	2 (10)	5 (20)	
NYHA n (%)				0,06
IV	8 (18)	4 (20)	4 (16)	
III - IV	11 (24)	8 (40)	3 (12)	
III	15 (33)	5 (25)	10 (40)	
II - III	8 (18)	3 (15)	5 (20)	
II	3 (7)	0	3 (12)	
Vorherige Interventionen n (%)				
Koronararterien-Bypass oder PCI	12 (27)	5 (25)	7 (28)	0,82
Vorherige Herzklappen-OP	4 (9)	1 (5)	3 (12)	0,42
ICD	13 (29)	8 (40)	5 (20)	0,15
CRT	9 (20)	3 (15)	6 (24)	0,46
Komorbiditäten n (%)				
Vorhofflimmern	30 (67)	9 (45)	21 (84)	0,005
Sinusrhythmus	21 (47)	12 (6)	9 (36)	0,11
Koronare Herzkrankheit	29 (64)	11 (55)	18 (72)	0,25
Myokardinfarkt	15 (33)	5 (25)	10 (40)	0,30
COPD	8 (18)	5 (25)	3 (12)	0,27
pHTN	29 (64)	14 (70)	15 (60)	0,51
Logistic EuroSCORE (%±SD)	17±17 (6-21)	16±17	13±17 (6-19)	0,84
Medikation n (%)				
ACE Inhibitoren	29 (64)	13 (65)	16 (64)	0,95
AT1-Antagonisten	6 (13)	4 (20)	2 (8)	0,25
Betablocker	41 (91)	18 (90)	23 (92)	0,82
Schleifendiuretika	36 (80)	16 (80)	20 (80)	1
Aldosteronantagonisten	22 (49)	12 (60)	10 (40)	0,19

ACE *angiotensin converting enzyme*; BMI Body Mass Index; COPD chronic obstructive pulmonary disease (Deutsch: chronisch obstruktive Lungenerkrankung), CRT kardiale Resynchronizationstherapie, ICD Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, MR Mitralklappeninsuffizienz, NYHA *New York Heart Association*, PCI perkutane Koronarintervention, pHTN pulmonare Hypertonie, SD Standardabweichung SR Sinusrhythmus

Zu Beginn der Behandlung am UKD hatten 33 Patienten (73%) eine MR 4+, 5 Patienten (11%) eine MR 3+ und 7 Patienten (16%) eine MR 2+. 90% der HR hat eine MR \geq 3+ (vs. 80% der LR). 34 Patienten (76%) hatten eine NYHA Klasse \geq III. Die HR Gruppe bestand zu 85% aus Patienten mit NYHA Klasse \geq III (vs. 68% in der LR Gruppe). Es gab zu Beginn der Therapie am UKD zwischen den *Low* und *High Respondern* keine signifikanten Unterschiede der beiden Patientengruppen bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung, dem BMI, vorheriger Interventionen und der Begleitmedikation. Bei den Begleiterkrankungen hatten mehr *Low Responder* als *High Responder* Vorhofflimmern ($p < 0,005$).

3.1.1 Interventionsdaten

Die durchschnittliche Interventionsdauer betrug 117 ± 48 min in der HR Gruppe vs. 130 ± 39 min in der LR Gruppe ($p < 0,33$), mit einer Durchleuchtungsdauer von 27 ± 11 min in der HR Gruppe vs. 31 ± 11 min in der LR Gruppe ($p < 0,19$). Die Strahlendosis war in der LR Gruppe höher als in der HR Gruppe (8633 ± 10634 Gy vs. 7015 ± 5213 Gy; $p < 0,54$). Die Device Zeit betrug 53 ± 28 min in der HR Gruppe und $56 \pm$ min in the LR Gruppe ($p < 0,8$). HR Patienten waren im Durchschnitt 2 ± 1 Tag(e) nach MCP auf der Intensivstation (vs. 3 ± 6 Tage; $p < 0,49$) und hatten eine gesamte Hospitalisationsdauer von 8 ± 6 Tagen (vs. 13 ± 9 Tage; $p < 0,09$). Alle Patienten, die zwei Clips bekamen, waren in der HR Gruppe. Es gab keine periprozeduralen Komplikationen.

3.2 Klinische Veränderungen

Das NYHA Stadium konnte in beiden Gruppen signifikant reduziert werden. In der Gruppe der *High Responder* war die Reduktion der NYHA stärker ausgeprägt als bei den *Low Respondern* (HR: 3.5 ± 0.5 vs. 1.6 ± 0.5 ; $p < 0,001$; LR: 3 ± 0.6 vs. 2.5 ± 0.7 ; $p < 0,01$). Hiermit übereinstimmend war der Wert des MLHFQ in der Gruppe der HR nach Intervention niedriger (55 ± 10 Punkte vs. $34 \pm$ Punkte; $p < 0,01$) und das Ergebnis des 6MWD bei diesen Patienten höher (290 ± 104 m vs. 362 ± 110 m; $p = 0,07$). In der Gruppe der LR verlängerte sich der durchschnittliche Wert des 6MWD nach Intervention (6MWD: 364 ± 94 m vs. 372 ± 70 m; $p = 0,68$). Der Wert des MLHFQ veränderte sich nicht signifikant (MLHFQ: 36 ± 17 Punkte vs. 32 ± 21 Punkte; $p = 0,55$). Der Laborwert des NT pro-BNP war bei der Untersuchung nach sechs Monaten in der Gruppe der HR stark reduziert (2837 ± 1642 pg/ml vs. 1705 ± 1080 pg/ml; $p < 0,06$). Die statistischen Ergebnisse dieser Veränderungen sind unter Gegenüberstellung beider Gruppen in Abbildung 6 dargestellt. (78)

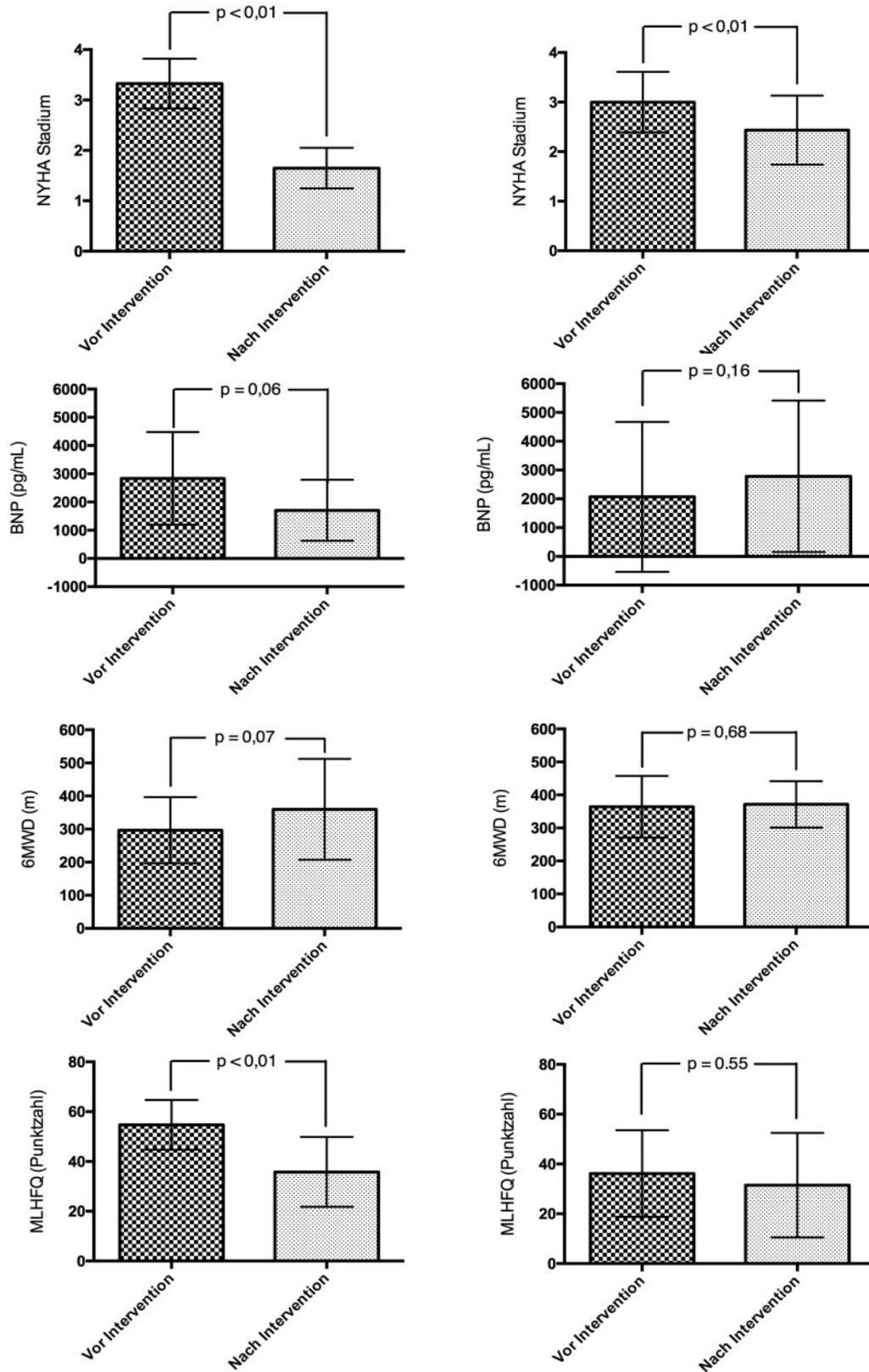


Abbildung 6: Statistische Auswertungen klinischer Parameter der High Responder (links) und Low Responder (rechts)

NYHA New York Heart Association; BNP N-terminale pro B-type natriuretische Peptid; 6MWD 6-Minuten Gehstest; MLHFQ *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

3.3 Echokardiographische Veränderungen

3.3.1 Mitralklappeninsuffizienz

Alle Patienten hatten nach dem MCP eine signifikant reduzierte MR. Bei beiden Patientengruppen wurde die MR nach der Intervention im Durchschnitt um zwei Grade reduziert ($p < 0,01$), siehe Abbildung 7. (78)

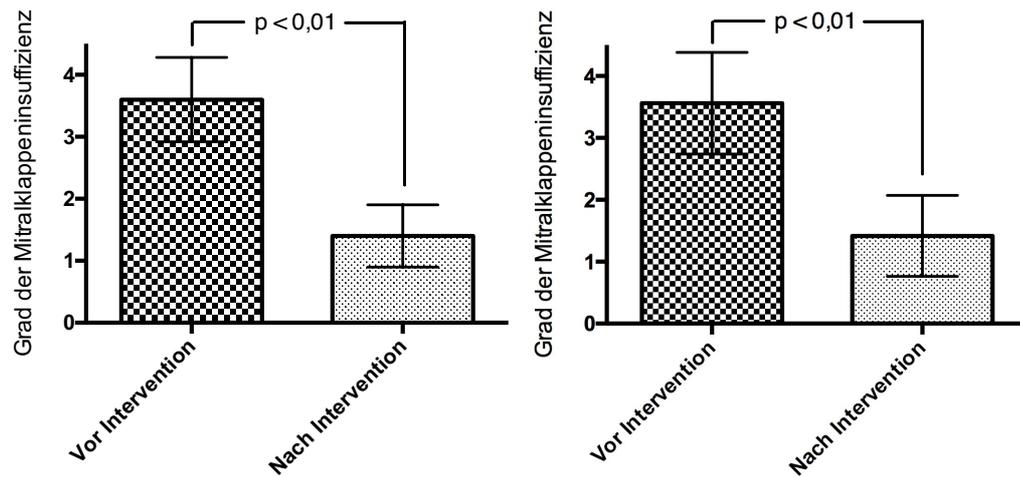


Abbildung 7: Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz der High Responder (links) und Low Responder (rechts)

3.3.2 Weitere Parameter

Tabelle 5 zeigt die echokardiographischen Veränderungen der HR und LR vor MCP sowie bei Untersuchung nach sechs Monaten. (78)

Tabelle 5: Echokardiographische Werte bei Baseline und nach sechs Monaten

	Baseline			Untersuchung nach 6 Monaten		
	High Responder n=20	Low Responder n=25	p Wert	High Responder n=20	Low Responder n=25	p Wert
PISA (mm/s±SD)	8±2	8±2	0,98	5±1	5±2	0,75
VC (mm±SD)	6±2	6±2	0,59	4±2	4±1	0,79
PA _{sys} (mmHg±SD)	40±14	36±17	0,44	34±11	35±11	0,89
TAPSE (mm±SD)	18±3	19±5	0,83	20±6	19±6	0,60
LAF (cm ² ±SD)	31±9	29±8	0,39	31±7	29±15	0,62
RAF (cm ² ±SD)	26±6	25±9	0,67	24±9	23±8	0,54
LVEDD (mm±SD)	67±10	57±14	0,04	67±11	61±15	0,27
EF (%±SD)	31±8	32±8	0,62	32±8	37±10	0,22
PE	0	0		0	0	
Grad der MR			0,86			0,92
4+	14	19		0	0	
3+	4	1		0	2	
2+	2	5		6	6	
1+	0	0		14	16	

EF Ejektionsfraktion; LAF Fläche des linken Vorhofs; MR Mitralklappeninsuffizienz; PE Perikarderguss; PISA proximale Flusskonvergenzzone; RAF Fläche des linken Vorhofs; SD Standardabweichung; TAPSE *tricuspid annular plane systolic excursion*; VC Vena Contracta

Neben der MR gab es keine signifikanten Veränderungen bezüglich der echokardiographischen Werte. Kein Patient hatte nach dem Eingriff einen Perikarderguss. Der LVEDD war vor dem MCP bei den LR signifikant niedriger als bei den HR. Nach dem MCP war der LVEDD leicht höher bei den LR und dadurch nicht mehr signifikant unterschiedlich.

3.4 Akute Veränderungen der 3D Mitralklappengeometrie

Der primäre Fokus dieser Studie lag auf der Analyse der 3D Datensätze der Echokardiographie und deren Auswertung. Die Ergebnisse der Auswertung der Daten, die unmittelbar vor und nach Implantation des Clips erfasst wurden, sind in Tabelle 6 dargestellt. (78) Die Werte zeigen, dass sich direkt nach Implantation des Clips bei den HR der DAP (Δ DAP -4 ± 3.5 ; $p < 0.01$), die C3D (Δ C3D -11.5 ± 8.7 ; $p < 0.01$) und die C2D (Δ C2D -11.8 ± 10 ; $p < 0.01$) signifikant reduziert haben. Die LR haben keine signifikanten Veränderungen bzgl. der C3D ($p = 0.07$) oder des DAP

($p = 0.1$) gezeigt. Der DAIPm veränderte sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0.07$ bei den HR; $p = 0.09$ bei den LR).

Tabelle 6: 3D Qlab Ergebnisse

Qlab Werte (mm±SD)	High Responder			Low Responder		
	Vor MCP	Nach MCP	p Wert	Vor MCP	Nach MCP	p Wert
DAIPm	46±6	45±5	0,07	45±11	44±10	0,09
DAP	33±5	29±4	<0,01	32±8	32±8	0,1
C3D	137±14	126±13	<0,01	135±33	133±32	0,7
C2D	136±14	124±14	<0,01	121±20	115±16	<0,01

C2D 2D *Circumference*; C3D 3D *Circumference*; DAIPm Anterolateral nach posteromedialer Diameter; DAP Anteriorer zu posteriorer Diameter; MCP MitraClip® Prozedur; SD Standardabweichung

4 Diskussion

4.1 Kernaussagen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der MitraClip® Implantation auf die Mitralklappen­geometrie und die Geometrie des linken Ventrikels. Alle Patienten dieses Kollektivs hatten eine terminale Herzinsuffizienz mit konsekutiv hochgradiger, funktioneller Mitralklappeninsuffizienz. Die unmittelbaren Veränderungen der Mitralklappen­geometrie nach Implantation des MitraClips kann mit Hilfe der 3D TEE präzise beobachtet werden und haben zusätzlich zu der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz einen Einfluss auf die Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten nach der Prozedur. Die Ergebnisse zeigen, dass das MitraClip® System neben dem Einsatz bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen insbesondere ein Therapieverfahren für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist. Neben der Reduktion der Regurgitation kann der Eingriff ein Remodelling des Mitralklappen­anulus bewirken, was einen wichtigen Einfluss auf die Symptomatik und Lebensqualität der Patienten nach Intervention darstellt. (78)

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie lauten:

1. Die MitraClip® Prozedur ist eine sichere und geeignete Methode, bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die Mitralklappeninsuffizienz zu reduzieren und zu einer klinischen Verbesserung der Symptome zu führen.
2. Die aus der 3D TEE gewonnenen Datensätze ermöglichen eine Analyse des Mitralklappen­anulus und dessen geometrischen Veränderungen durch die MitraClip® Therapie.
3. Durch die MitraClip® Prozedur kann neben der Mitralklappeninsuffizienz die 3D Geometrie des Mitralklappen­anulus signifikant reduziert werden.
4. Bei Patienten mit klinischer Verbesserung (*High Responder* mit einer Verbesserung des NYHA Stadiums $\geq 1,5$) waren neben einer signifikanten Veränderung der Geometrie des Mitralklappen­anulus auch die Werte der LV Parameter (LVEDD, LVEF, NT pro-BNP) über sechs Monate konstant oder besser als vor Intervention.
5. Das *Reverse Remodeling* ist mit einer klinischen Verbesserung assoziiert.

4.2 Patientenkollektiv

Viele Studien haben bereits die Sicherheit, Durchführbarkeit und die Verbesserung der Lebensqualität und Symptome von Patienten durch die MCP gezeigt. (54, 84, 85) Im Gegensatz zu den meisten, bisher durchgeführten Forschungsansätzen, gab es in dieser Studie hinsichtlich des Patientenkollektivs einige Unterschiede.

In der EVEREST-II-Studie, einer der bisher größten randomisierten, prospektiven Studien, wurden 279 Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe wurde mit dem MitraClip® interventionell (n=186) und die andere Gruppe operativ behandelt (n=93). Die Ergebnisse nach einem bzw. zwei Jahren zeigten, dass jeweils durch beide Therapieverfahren die Mitralklappeninsuffizienz deutlich reduziert werden konnte.

Nach einem Jahr hatten 55% der Patienten der Gruppe, die mit dem MitraClip® behandelt wurde, den primären Endpunkt erfüllt. D.h. sie hatten überlebt, brauchten keine chirurgische Therapie der Klappeninsuffizienz und hatten weiterhin eine Mitralklappeninsuffizienz 3+ oder 4+. In der chirurgischen Gruppe waren es 73% der Patienten. Hinsichtlich der primären Endpunkte der EVEREST Studie lässt sich sagen, dass es eine hohe Rate an Patienten gab, die während der ersten 30 Tage nach MitraClip® Intervention an der Mitralklappe operiert wurden (20%). In der Kohorte der Studie an dem Universitätsklinikum Düsseldorf wurde kein Patient nach erfolgreicher MCP operiert. Der Anteil der Patienten, der in der EVEREST Studie operiert wurde erfüllte häufiger den primären Endpunkt, jedoch hatten diese Patienten eine höhere Rate von unerwünschten Ereignissen nach dem Eingriff.

Interessanterweise ergab die Analyse in der EVEREST Studie hinsichtlich der Beständigkeit der reduzierten Mitralklappeninsuffizienz nach 12 Monaten, dass Patienten mit einer FMR nach MCP ein besseres Ergebnis als die Patienten nach Operation erzielten. Die operative Therapie bei DMR zeigte dagegen bessere Werte nach 12 Monaten im Vergleich zur interventionellen Therapie mit der MCP. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass Patienten mit einer FMR weitaus mehr von diesem Verfahren profitieren, als Patienten mit einer DMR und die MCP bei Patienten mit FMR möglicherweise zu einem *Reverse Remodeling* führt, wovon die Patienten nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig profitieren können.

Im Vergleich zu dem Patientenkollektiv der EVEREST Studie hatten die Patienten an der Universitätsklinik Düsseldorf einen vergleichbaren Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor Intervention. Einer der wichtigsten Unterschiede beider Patientenkollektive bestand darin, dass in

der EVEREST Studie mehr Patienten mit einer DMR (73%) mit dem MitraClip® behandelt wurden, während in dem erforschten Kollektiv ausschließlich Patienten mit einer FMR untersucht wurden. (52) In den aktuellen Leitlinien wird die MCP sowohl für Patienten mit einer FMR als auch einer DMR empfohlen, die trotz optimaler (medikamentöser) Therapie inoperabel sind oder ein hohes operatives Risiko haben. (23) Pathogenetisch bedingt wird die DMR meist operativ therapiert mit durchaus guten Kurz- und Langzeitergebnissen. Die Ursache der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz liegt in der LV-Dysfunktion, die durch eine operative Revision der Klappe nicht behoben werden kann. Dazu kommt, dass der pathophysiologische Verlauf meist chronisch ist und starke symptomatische Beschwerden oft erst einsetzen, wenn die Patienten Komorbiditäten und ein erhöhtes operatives Risiko haben. Im klinischen Alltag werden vor allem Patienten mit FMR und hohem operativen Risiko leitlinienorientiert mit dem MitraClip® behandelt, sodass diese Gruppe und der Nutzen noch genauer untersucht werden müssen. Das vorliegende Patientenkollektiv zeichnete sich vor Intervention neben der hochgradigen MR, welche vergleichbar war mit der Mitralklappeninsuffizienz der Patienten des EVEREST Kollektivs, durch eine deutliche schlechtere NYHA Klasse (NYHA I und II 49% vs. 7%; NYHA III und IV 52% vs. 93%) und niedrigere LVEF aus (60% vs. 31%). Diese Werte entsprechen den tatsächlichen Patienten im klinischen Alltag und wurden in klinischen Studien bisher noch nicht ausreichend zufriedenstellend untersucht.

Hinsichtlich der LVEF hatten Franzen et al. ein mit der untersuchten Kohorte vergleichbares Kollektiv. (59) Die Gruppe untersuchte 50 Patienten in ihrer Studie, die eine LVEF \leq 25% und eine Mitralklappeninsuffizienz 3+ hatten. Sechs Monate nach MCP hatten die Patienten im Durchschnitt eine Mitralklappeninsuffizienz \leq 2+ sowie eine klinische Symptomverbesserung (gemessen an der NYHA-Klassifikation und am 6MWD). Die Arbeitsgruppe konnte dadurch zeigen, dass der MitraClip® bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz die Mitralklappeninsuffizienz reduziert und zu einer klinischen Verbesserung nach sechs Monaten führt. Leider wurden keine genaueren Analysen der linksventrikulären Geometrie durchgeführt.

Insgesamt zeigen zahlreiche Studien die Durchführbarkeit, Sicherheit und zudem den klinischen Nutzen dieses Verfahrens. Neben der initialen EVEREST Studie gibt es auch deutsche Studien, die dies belegen. Zwei große Register sind das europäische ACCESS-EU-, und das deutsche TRAMI-Register. (54, 56) 70% der Patienten des multizentrischen ACCESS-EU-Registers hatten eine FMR und 53% sogar eine LVEF $<$ 40%. Die Ergebnisse sprechen für sich: die periinterventionelle Letalität nach 30 Tagen lag bei 3,4%, 80% hatten nach Intervention eine Mitralklappeninsuffizienz \leq 2+. Beim TRAMI-Register lag die Letalität zum Zeitpunkt der stationären Entlassung bei 2,5%. Es bleibt jedoch die Frage, welche Faktoren ausschlaggebend für die

klinische Verbesserung dieses Hochrisikokollektivs sind. Um diese zu beantworten muss man sich neben der Mitralklappeninsuffizienz und der symptomatischen Verbesserung den Mitralklappenannulus in seiner 3-dimensionalen Ausrichtung anschauen.

4.3 3D Echokardiographie

Die 3D Echokardiographie bietet gegenüber dem herkömmlichen 2D Verfahren zahlreiche Vorteile. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Anzahl der 3D TEE geführten Interventionen stets zunimmt. Studien konnten die zahlreichen Vorteile, wie z.B. eine verbesserte optische Darstellung, reduzierte Eingriffszeiten und eine hieraus resultierende Reduktion der Strahlenbelastung nachweisen. (72, 86) Auch für die MCP ist die 3D TEE unerlässlich. (87)

Die aktuelle Leitlinie zum Gebrauch der 3D Echokardiographie empfiehlt die RT 3D TEE. (88) Sie ermöglicht den Blick auf die Mitralklappe während der perkutanen Intervention analog zu dem *surgical view*, der Blick von apikal auf den Mitralklappenannulus. Aus dieser Sicht kann der Interventionalist optimal die Mitralklappe evaluieren, die genaue Lage der Mitralklappeninsuffizienz lokalisieren, einen möglichen Prolaps eines Segels erkennen und auch die Größe des Mitralklappenannulus genau abmessen, ohne dass hier eine Operation am offenen Herzen mit Herz-Lungen-Maschine notwendig ist. (76)

Die Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier beschreibt eine Einteilung in drei Klassen anhand ihrer Entstehung. (13) Die Anulusdilatation selbst entsteht erst spät und korreliert mit dem Grad der Mitralklappeninsuffizienz und der LV-Dysfunktion. (89) Mit Hilfe der 3D TEE wurde herausgefunden, dass die Veränderungen der Mitralannulusgeometrie primär septal-lateral, und häuft asymmetrisch mit einer stärkeren Beteiligung des posterioren Teil des Anulus, verläuft. (90) Die Komplexität der Beziehung zwischen Anulus, dem sattelförmigen Ring und den Segeln kann nur mit Hilfe der 3D TEE adäquat erfasst werden. (66)

In der vorliegenden Studie konnte durch die Analyse der Daten gezeigt werden, dass mit Hilfe der 3D TEE die MitraClip® Interventionen erfolgreich durchgeführt und durch die dadurch optimalen anatomischen Sichtverhältnisse der Clip erfolgreich an der Stelle des Insuffizienzjets platziert werden. Kein Patient hatte nach der Intervention eine hochgradige, zwei Patienten eine mittelschwere und alle anderen Patienten eine leichte oder keine Mitralklappeninsuffizienz. Mit Hilfe der Datensätze der 3D TEE und einer speziellen Software (Qlab, Philips) wurden die Datensätze von der Autorin retrospektiv analysiert. Zudem wurden die *High Responder*, welche sich innerhalb von sechs Monaten nach Intervention in ihrem NYHA Stadium um 1,5

oder mehr verbesserten und die *Low Responder*, deren NYHA Stadium sich um weniger als 1,5 verbesserte, untersucht. Die Analyse der geometrischen Daten zeigte, dass die *High Responder* signifikante Veränderungen ihrer Mitralklappenanulusgeometrie hatten. Der Vergleich der Werte vor und nach Intervention der 3D *Circumference* (137 ± 14 mm vs. 126 ± 13 mm; $p < 0,01$) und des anterior zu posterioren Diameters (33 ± 5 mm vs. 29 ± 4 mm; $p < 0,01$) zeigten nach Intervention eine signifikante Reduktion. Bei den *Low Respondern* hingegen veränderte sich nur die 2D *Circumference* signifikant. Dies zeigt, dass es durch die 3D TEE möglich ist, den sattelförmigen Mitralklappenanulus in seiner 3-Dimensionalität zu erfassen und dass dieser Wert sich nach dem Eingriff bei den *High Respondern* im Gegensatz zu den *Low Respondern* signifikant verändert. Echokardiographisch von besonderem Interesse ist, dass sich bei den *High Respondern* der LVEDD auch 6 Monate nach Intervention konstant hielt (67 ± 10 mm vs. 67 ± 11 mm), wohingegen er sich bei den *Low Respondern* verschlechterte (57 ± 14 mm vs. 61 ± 15 mm). Obwohl dieses Ergebnis aus statistischer Sicht nicht signifikant ist, hat die Tendenz durchaus Relevanz für den klinischen Alltag. Die Auswertung der Datensätze, die die 3D TEE intraprozedural erfassen, können auch zeitgleich ausgewertet werden und so dem Interventionalisten zusätzliche Informationen darüber geben, ob für die Reduktion der Größe des Mitralklappen-Apparats ein oder mehrere Clips notwendig sind.

Hinsichtlich des Vergleichs von echokardiographischen Parameter vor und nach Intervention ist zu erwähnen, dass der MitraClip® die Bestimmung mancher 2-dimensionaler Parameter nach Implantation, wie z.B. die Bestimmung des Insuffizienzjets nach MCP, erschwert. Es konnte gezeigt werden, dass z.B. die 2D Messung der EROA nach der MCP die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz im Gegensatz zu der Bestimmungsmethode mittels 3D TEE überschätzt. (91) Möglicherweise kann sich die Messung der anatomischen Regurgitationsöffnung in Zukunft durchsetzen. (73) Der Clip erzeugt außerdem Schallschatten in der Echokardiographie, sodass der Vergleich die Messungen vor und nach MCP erschwert wird. (92, 93)

Eine Vielzahl der Parameter, die mittels 3D TEE gemessen werden, könnten in der Zukunft als unabhängige Parameter festgelegt werden, die den Erfolg der Prozedur sowohl markieren als womöglich auch prognostizieren.

4.4 Mitralklappenanulusgeometrie und *Reverse Remodeling*

Ähnlich wie die *double-orifice* (Englisch: *double* = zwei; *orifice* = Öffnung) oder auch *Edge-to-Edge-Repair*-Technik (Englisch: *Edge* = Rand; *Repair* = Wiederherstellung) nach Alfieri, einer

offen-chirurgischen Therapie bei Mitralklappeninsuffizienz, wird auch die MCP durchgeführt. Bei der Technik nach Alfieri wird der Rand des anterioren und posterioren Mitralsegels per Naht adaptiert. Dadurch entsteht beidseits der Naht jeweils eine Öffnung. Das Ergebnis ist optisch ähnlich dem der MitraClip® Prozedur. Bei der *Edge-to-Edge-Repair*-Technik wird zudem oft auch eine Anuloplastie durchgeführt.

Studien haben gezeigt, dass durch die *double-orifice* Technik allein, d.h. ohne Anuloplastie, hinsichtlich des postoperativen Verlaufs und des Befindens der Patienten zwar akzeptable Ergebnisse erzielt werden konnten, diese mit Anuloplastie aber noch besser waren. (94, 95) In einer Studie von Maisano et al. aus dem Jahr 2003 wurden bei Patienten Ergebnisse der chirurgischen *Edge-to-Edge-Repair* Technik ohne Anuloplastie analog zu Ergebnissen mit Anuloplastie untersucht. (95) Es wurde festgestellt, dass dieser Therapieansatz in den meisten Fällen zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis führte: Die Operation hatte ohne eine Verkleinerung des dilatierten Mitralklappenannulus wenig Erfolg. Hierzu ist anzumerken, dass viele dieser Patienten zum einen an einer DMR litten und zum anderen Patienten ohne Kalzifikation oder rheumatischer Erkrankung insgesamt ein besseres Ergebnis lieferten. (95) Es ist anzunehmen, dass Patienten mit FMR ein gutes postinterventionelles Ergebnis trotz fehlender chirurgischer Anuloplastie zeigen können. Es bleibt daher die Frage, ob das MCP, ähnlich der *double-orifice* Technik, lediglich die Mitralklappeninsuffizienz reduziert oder doch eine Art Anuloplastie bewirkt und dadurch vergleichbare Ergebnisse wie die *double-orifice* Technik mit Anuloplastie liefern kann.

Durch die 3D Analyse der Mitralklappenannulus Geometrie konnte gezeigt werden, dass der MitraClip® bereits intraprozedural zu einer Veränderung der Annulusgeometrie, und damit im weiteren Sinne zu einer Anuloplastie, führt. Während der postprozeduralen Auswertung der 3D Datensätze stellte sich heraus, dass sich besonders die folgenden Parameter nach Intervention verändert hatten: der anterolateral nach posteromediale Diameter (DAIPm), der DAP, die 2D *Circumference* (C2D) und die C3D. Diese Ergebnisse wurden mit der körperlichen Verfassung der Patienten 6 Monate nach MCP verglichen und zeigten, dass eine Symptomverbesserung mit einer starken Reduktion der geometrischen Parameter assoziiert war. Die *High Responder* zeigten statistisch signifikante Werte in Bezug auf den DAP (33 ± 5 mm vs. 29 ± 4 mm; $p < 0,01$), der C2D (136 ± 14 mm vs. 124 ± 14 mm; $p < 0,01$) und der C3D (137 ± 14 mm vs. 126 ± 13 mm; $p < 0,01$).

Es gibt nicht viele Studien, die die akuten Effekte der MitraClip® Prozedur auf die Anatomie des Mitralklappenannulus mit 3D TEE untersucht haben. In einer Arbeit von Schmidt et al. aus dem

Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einer FMR, im Gegensatz zu Patienten mit einer DMR, die Anulusfläche und der DAP signifikant verkleinert haben. Es konnte bei dieser Arbeit jedoch kein Zusammenhang mit dem klinischen Nutzen der Patienten hergestellt werden. Das Patientenkollektiv in der Arbeit von Schueler et al. bestand aus Hochrisikopatienten mit FMR sowie Patienten mit DMR (71 Patienten vs. 36 Patienten). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass nur Patienten mit einer FMR eine akute Reduktion des DAPs erfuhren. Diese akuten Veränderungen der Mitralklappenengeometrie (DAP, 2D und 3D Anulusfläche) standen zudem mit der klinischen Verbesserung der Patienten in Verbindung. (34) Diese Daten stimmen mit den vorliegenden überein. Ergänzend hierzu wurden weitere Parameter eruiert, die sich ebenfalls signifikant bei der *High Responder* Gruppe verändert haben. Schueler et al. konnten bei Patienten mit DMR keine signifikante Veränderung der Mitralklappenanulusgeometrie finden, was anhand der Pathogenese der degenerativen Mitralklappeninsuffizienz zu erklären ist. Das vorliegende Kollektiv ergänzt diese Ergebnisse, wobei diese Dissertation als Einzige akute Veränderungen bei *High Respondern* bei originalen 3D Anuluswerten (C3D), die die Zirkumferenz betreffen, zeigen konnte. Abbildung 8 stellt die Veränderungen des Mitralklappenanulus jeweils echokardiographisch und als 3D Modell jeweils vor und nach Intervention im Vergleich zwischen HR und LR dar. (78) Die oberen Bilder (erste Zeile) stellen die Mitralklappeninsuffizienz bei *Low Respondern* (links) und *High Respondern* (rechts) jeweils vor (Bild A und C) und nach (Bild B und D) Intervention dar. Die unteren Bilder zeigen ein 3D Modell der Mitralklappe mit farblichen Modellen der exemplarischen Veränderung des Mitralklappenanulus vor (jeweils links) und nach (jeweils rechts) Intervention. Die Überlagerung beider Modelle stellt die Reduktion der Geometrie des Mitralklappenanulus dar.

Eine weitere Studie hat die Anulusgeometrie zwar untersucht, konnte aber keine Veränderungen der 3D Anuluswerte zeigen. (1) In dieser Arbeit wurden gezielt Daten von Patienten mit FMR untersucht, die allesamt keine gute linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen konnten (EF vor Intervention $31 \pm 8 \%$). Durch die Analyse der Datensätze konnte gezeigt werden, dass es innerhalb des Kollektivs Unterschiede hinsichtlich der Veränderung der Mitralklappenanulusgeometrie gibt, welche mit einem besseren klinischen Nutzen assoziiert sind. Die Patienten nämlich, die zu den *High Respondern* gehören, hatten eine signifikante Veränderung des anterior zu posterioren Diameters und der 3D *Circumference*.

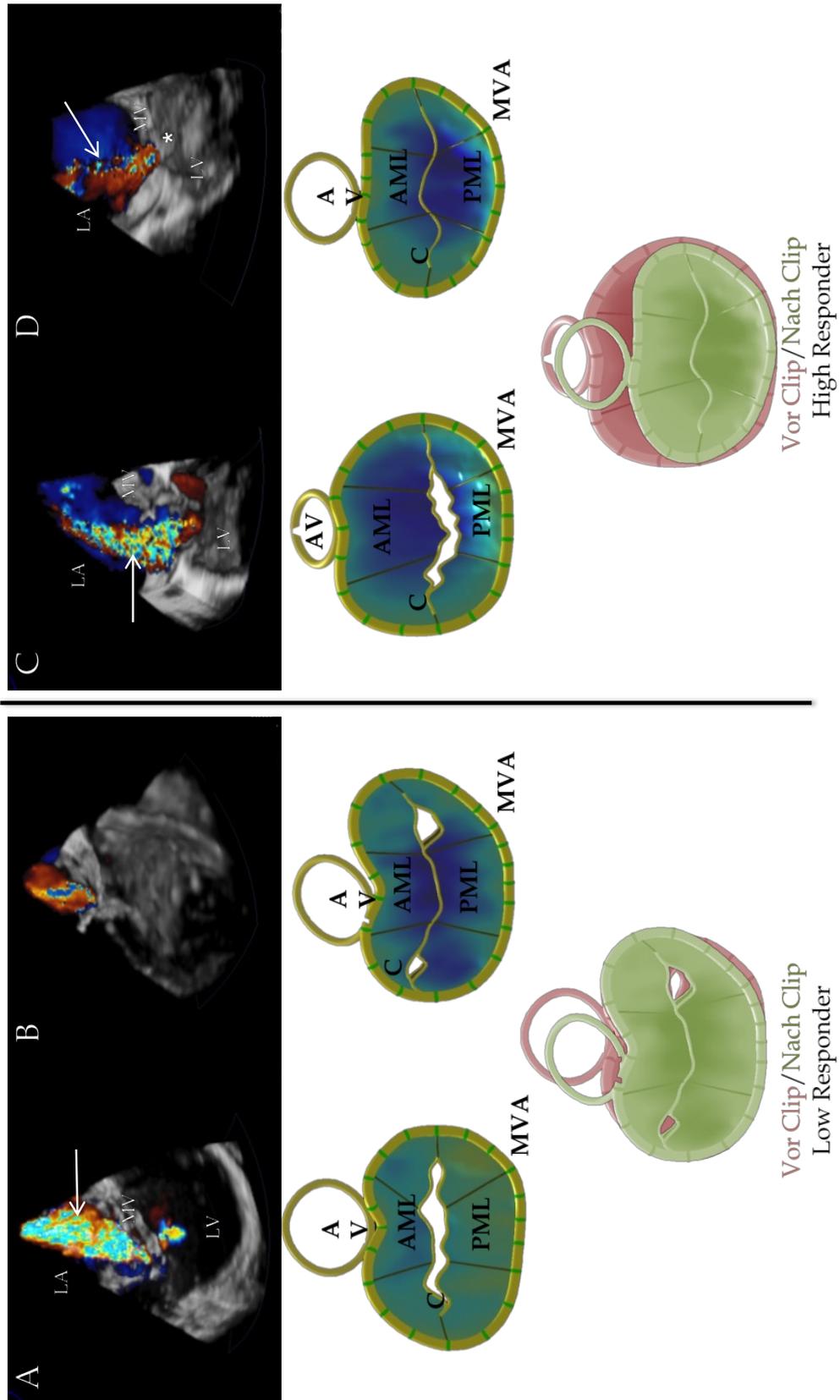


Abbildung 8: 3D Modelle

AML Anteriores Mitralklappensegel; AV: aortale Klappe; C: Zirkumferenz, LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel; MV Mitralklappe; MVA: Mitralklappenannulus; PML: posteriores Mitralklappensegel; →kennzeichnet den Jet der Mitralklappeninsuffizienz, * zeigt den Clip;

Auricchio et al. zeigten in einer Kohorte mit 51 Patienten mit FMR, die nicht auf kardiale Resynchronisationstherapie ansprachen, dass die Mitralklappeninsuffizienz und die Symptome der Patienten durch die MCP verbessert wurden. (96) Sie konnten zudem zeigen, dass sich über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Intervention die LV Volumina zunehmend verkleinerten und dass der Ventrikel nach Intervention ein *Reverse Remodeling* erfuhr.

Grayburn et al. beobachteten in einer Studie mit 801 Patienten, in der sowohl Patienten mit einer FMR als auch mit einer DMR eingeschlossen wurden, wie sich die Mitralklappeninsuffizienz, die LV Volumina und das linksatriale Volumen vor Intervention und bis zu einem Jahr nach Intervention veränderten. (97) Sie zeigten, dass eine Reduktion des enddiastolischen LV Volumens in beiden Gruppen mit einer residuellen Mitralklappeninsuffizienz nach einem Jahr assoziiert war. Endsystolische LV Volumina waren nur bei Patienten mit einer FMR reduziert. In beiden Gruppen verkleinerte sich das LA Volumen. Die Reduktion der LA und LV Volumina bei Patienten mit FMR zeigt das *Remodeling* bei Patienten mit einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf 1+ oder 2+.

In einer siebenjährigen Studie wurde festgestellt, dass bei Patienten die Dilatation des Mitralklappenannulus nach Mitralklappenrekonstruktion ohne simultane Anuloplastie weiter fortschritt. (98) Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit LV-Dysfunktion und/oder Anulusdilatation eine ausschließliche Korrektur der Mitralklappeninsuffizienz nur bedingt erfolgreich ist. Mindestens genauso wichtig erscheint der Aspekt der Anuloplastie.

In der Kohorte dieser Arbeit veränderten sich die echokardiographischen Werte nicht signifikant. Bei den *High Respondern* blieb der LVEDD jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant, wohingegen dieser Wert sich bei den Non-Respondern verschlechterte (57 ± 4 mm vs. 61 ± 15 mm). So konnte die normalerweise immer weiter fortschreitende Dilatation des linken Ventrikels durch die MCP aufgehalten werden. Ähnlich der Ergebnisse von Grayburn et al., konnte diese Arbeit ein *Reverse Remodeling* anhand der Reduktion der 3D Circumference des Mitralklappenannulus zeigen. Im weiteren Verlauf wäre es ggf. möglich gewesen eine Verbesserung des LVEDD zu beobachten. Generell ist der Nachweis des *Reverse Remodeling* bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund der Vorerkrankung schwierig, daher sind die Ergebnisse und der positive klinische Verlauf dieser Arbeit umso erstaunlicher.

Der Erfolg der MitraClip® Prozedur wurde bisher anhand der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz gemessen. Die Ergebnisse konnten, in Einklang mit anderen Forschungsgruppen, zei-

gen, dass nicht nur die Mitralklappeninsuffizienz für die klinische Verbesserung der Patienten wichtig zu sein scheint, sondern auch die geometrischen Veränderungen des Mitralklappenannulus einen Einfluss haben.

4.5 Ausblick

Die MitraClip® Therapie bietet eine sichere, risikoarme und vielversprechende Therapieoption für Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz, einer niedrigen Ejektionsfraktion und einem erhöhten operativen Risiko.

Während die operative Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz gute Ergebnisse erzielen konnte und dieses Vorgehen in den Leitlinien weiterhin die Therapie der Wahl ist, sieht dies bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz anders aus. Die Therapie bei Patienten mit FMR ist deutlich komplexer: Primär werden diese Patienten medikamentös oder gegebenenfalls mittels kardialer Synchronisationstherapie behandelt. Ein operatives Vorgehen ist initial meist nicht indiziert und bei weiterer Progression der Beschwerdesymptomatik oft zu riskant. Dadurch hat sich die MCP als Therapie der Wahl bei multimorbiden Hochrisikopatienten etabliert.

Die 3D TEE ist ein großer Fortschritt im Bereich der kardiologischen Bildgebung. Zukünftig sind weitere Fortschritte in diesem Bereich zu erwarten. Erste Ergebnisse lieferte die Gruppe um Balzer et al., der mit dem EchoNavigator®-System zeigen konnte, dass das Zusammenführen von 2D und 3D TEE Bildern mit fluoroskopischen Bildern sicher und durchführbar ist und die Durchführung von interventionellen Eingriffen stark verbessern könnte. (99)

Bezüglich der Klinik der Patienten wissen wir, dass sich die Symptome der Patienten nach der MCP verbessern. (91) Außerdem konnte gezeigt werden, dass die MCP im Vergleich mit der rein medikamentösen Therapie die erneute Krankenhauseinweisung reduziert und das Überleben der Patienten erhöht. (100) Die Gruppe von Rassaf et al. stellte zudem fest, dass eine erfolgreich durchgeführte MCP mit einer Verringerung des Grads der Mitralklappeninsuffizienz mit einer verbesserten Nierenfunktion einherging. (101) Dieses Erkenntnis ist darum sehr wertvoll, weil das vorliegende Patientenkollektiv meist multimorbide ist und große, operative Eingriffe oft Risiken für andere Organfunktionen darstellen.

Insgesamt hängt eine erfolgreiche Intervention von vielen Faktoren ab, wie z.B. dem Alter, den Komorbiditäten, den anatomischen Strukturen des Herzens und der Durchführbarkeit der In-

tervention. Es ist daher essentiell, dass die Patienten bereits vorab mittels 3D TEE untersucht und selektiert werden, um einen sicheren und erfolgreichen Eingriff zu gewährleisten. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit ist ersichtlich, dass es intraprozedural nicht nur auf die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, sondern auch auf die Veränderung der Geometrie des Mitralklappenannulus, ankommt. Die Daten haben gezeigt, dass bestimmte Parameter des 3D Anulus mit einem besseren klinischen *Outcome* nach 6 Monaten assoziiert sind. Welchen Einfluss die gezielte Reduktion dieser Parameter hat, sollte in der Zukunft weiter untersucht werden.

Das in dieser Studie demonstrierte *Reverse Remodeling* ist Gegenstand aktueller Studien. So untersucht die Gruppe um Maisano das Cardioband®, welches bei Hochrisikopatienten mit FMR eine kathetergesteuerte, direkte Anuloplastie ermöglicht. (102) Der Zugang erfolgt hierbei analog wie bei dem MCP. Anschließend wird das Cardioband® mit Hilfe von Ankerdrähten auf dem posterioren Mitralklappenannulus über einen sogenannten Cinchingmechanismus (*to cinch*: fester schnallen) fixiert. (103) Eine weitere Studie untersucht die indirekte Anuloplastie bei Patienten mit FMR und Herzversagen über das Carillon® System, welches als eine Art Zugspange in den Koronarsinus eingesetzt wird. Das Raffen der Spange führt zum *Reverse Remodeling* und zu einer Reduktion der Mitralklappenannulus und einer Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz. (104) Diese Studien unterstützen die Annahme, dass das *Reverse Remodeling* für Patienten mit FMR eine wichtige Rolle in der Therapie der Mitralklappeninsuffizienz spielt. Weitere Studien werden zeigen, ob sich die *edge-to-edge* Technik, die Anuloplastie oder eine Kombination dieser Techniken durch interventionelle Hybridtechniken durchsetzt. (105)

4.6 Schlussfolgerungen

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die MCP mit Hilfe der 3D TEE sicher durchführbar ist und die hieraus gewonnenen Datensätze eine Analyse der Geometrie der Mitralklappe ermöglichen.

Neu ist der Aspekt, dass hiermit die **akuten** Veränderungen der 3D Anulusgeometrie beurteilbar sind. Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und konsekutiver funktioneller Mitralklappeninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die eine gravierende Verbesserung des NYHA Stadiums (um $\geq 1,5$) und weiterer Parameter der klinischen Leistungsfähigkeit (6 MWD und MLHFQ) erfahren haben, ebenfalls die waren, die eine starke geometrische Veränderung 3-dimensionaler Parameter der Mitralklappe (DAP, C2D, C3D) nach MitraClip® Prozedur zeigten. Patienten hingegen, die keine oder nur eine geringe Verbesserung dieser Parameter aufwiesen, hatten bis auf eine Reduktion der C2D keine signifikanten Veränderungen der Geometrie der Mitralklappe.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass die MitraClip® Implantation zu einem **akuten Reverse Remodeling** des Mitralklappenanulus und zusätzlich nach 6 Monaten zu einer Verbesserung der Symptome der Patienten führt.

Die Studie trägt zum Verständnis der 3-dimensionalen Mitralanulusgeometrie und deren Veränderungen während der MCP bei und liefert wichtige Anhaltspunkte darüber welche Parameter für das *Reverse Remodeling* und das positive *Outcome* verantwortlich sein könnten.

Perspektivisch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass in der Zukunft weitere Therapieverfahren, welche auf eine Anuloplastie ausgerichtet sind, einen besonders positiven Effekt auf die FMR und die Symptomatik der Patienten haben können. Durch die Erfolge der interventionellen Therapieverfahren werden sich die Strategien weiterhin in diese Richtung entwickeln. Denkbar wären kombinierte Ansätze bereits entwickelter Techniken, wie z.B. das Carillon® System, in Kombination mit dem MitraClip® Verfahren. Genaue Entwicklungen bleiben abzuwarten, scheinen aber sehr vielversprechend, insbesondere durch den bereits beobachteten therapeutischen Erfolg und den zahlreichen Erkenntnissen bezüglich wirksamer therapeutischer Ansätze.

5 Literaturverzeichnis

1. Al Amri I, Debonnaire P, van der Kley F, SchaliJ MJ, Bax JJ, Marsan NA, et al. Acute effect of MitraClip implantation on mitral valve geometry in patients with functional mitral regurgitation: insights from three-dimensional transoesophageal echocardiography. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;11(13):1554-61.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9540):1005-11.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
4. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005;111(3):295-301.
5. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation*. 2005;112(23):3584-91.
6. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1990;3(1):54-63.
7. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972;46(2):227-39.
8. Rusted IE, Scheifley CH, Edwards JE. Studies of the mitral valve. I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures. *Circulation*. 1952;6(6):825-31.
9. Ranganathan N, Lam JH, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets. *Circulation*. 1970;41(3):459-67.
10. Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation*. 1970;41(3):449-58.
11. Herold G. *Innere Medizin* 2016. 173-5 p.
12. Buck T, Erbel R. [Recent advances in diagnosis and therapy for mitral regurgitation]. *Herz*. 2006;31(1):1-5.
13. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;86(3):323-37.
14. Uemura T, Otsuji Y, Nakashiki K, Yoshifuku S, Maki Y, Yu B, et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):113-9.
15. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003;91(3):360-2.
16. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *The American journal of cardiology*. 2003;91(5):538-43.
17. Izumi S, Miyatake K, Beppu S, Park YD, Nagata S, Kinoshita N, et al. Mechanism of mitral regurgitation in patients with myocardial infarction: a study using real-time two-dimensional Doppler flow imaging and echocardiography. *Circulation*. 1987;76(4):777-85.
18. Azzalini L, Millan X, Khan R, Couture P, Ducharme A, Basmadjian A, et al. Impact of left ventricular function on clinical outcomes of functional mitral regurgitation patients undergoing

- transcatheter mitral valve repair. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2016;88(7):1124-33.
19. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Maisano F, Margonato A. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2008;9(2):207-21.
 20. Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study. *Circulation*. 2000;102(12):1400-6.
 21. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3(4):916-23.
 22. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118(8):845-52.
 23. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2013;14(3):167-214.
 24. De Bonis M, Bolling SF. Mitral valve surgery: wait and see vs. early operation. *European heart journal*. 2013;34(1):13-9a.
 25. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96.
 26. Yosefy C, Levine RA, Solis J, Vaturi M, Handschumacher MD, Hung J. Proximal flow convergence region as assessed by real-time 3-dimensional echocardiography: challenging the hemispheric assumption. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(4):389-96.
 27. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, et al. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets a long-term follow-up multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(21):1961-8.
 28. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006;113(18):2238-44.
 29. Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song JM, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119(6):797-804.
 30. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2005;352(9):875-83.
 31. Enriquez-Sarano M, Sundt TM, 3rd. Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation*. 2010;121(6):804-11; discussion 12.
 32. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):381-7.
 33. Wan B, Rahnavardi M, Tian DH, Phan K, Munkholm-Larsen S, Bannon PG, et al. A meta-analysis of MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2013;2(6):683-92.
 34. Andalib A, Mamane S, Schiller I, Zakem A, Mylotte D, Martucci G, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical outcomes following mitral valve surgery in octogenarians: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention : journal of EuroPCR*

in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2014;9(10):1225-34.

35. Head SJ, van Leeuwen WJ, Van Mieghem NM, Kappetein AP. Surgical or transcatheter mitral valve intervention: complex disease requires complex decisions. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;9(10):1133-5.

36. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Cohen G, Najam F, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;128(6):916-24.

37. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9672):1382-94.

38. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103(13):1759-64.

39. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *American heart journal*. 2002;144(3):524-9.

40. Vassileva CM, Boley T, Markwell S, Hazelrigg S. Meta-analysis of short-term and long-term survival following repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;39(3):295-303.

41. Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, et al. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *The American journal of cardiology*. 2010;106(3):395-401.

42. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, et al. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(3):569-74, 74.e1.

43. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(22):2191-201.

44. Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, et al. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;132(3):568-77, 77.e1-4.

45. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. *National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. The Annals of thoracic surgery*. 1999;67(4):943-51.

46. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(1 Suppl):S23-42.

47. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Current problems in cardiology*. 2007;32(11):609-61.

48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.

49. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):e57-185.

50. Beigel R, Wunderlich NC, Kar S, Siegel RJ. The evolution of percutaneous mitral valve repair therapy: lessons learned and implications for patient selection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):2688-700.
51. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(15):1395-406.
52. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(8):686-94.
53. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(2):130-9.
54. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1052-61.
55. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(2):172-81.
56. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, et al. MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *European journal of heart failure*. 2012;14(9):1050-5.
57. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):317-28.
58. Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schluter M, et al. A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143(1):78-84.
59. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schluter M, Schillinger W, Butter C, et al. MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *European journal of heart failure*. 2011;13(5):569-76.
60. Perlowski A, Feldman T. Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation: The MitraClip Experience. *Interventional Cardiology Clinics*.1(1):63-72.
61. Buck T, Plicht B, Kahlert P, Schenk IM, Hunold P, Erbel R. Effect of dynamic flow rate and orifice area on mitral regurgitant stroke volume quantification using the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(9):767-78.
62. Pu M, Vandervoort PM, Greenberg NL, Powell KA, Griffin BP, Thomas JD. Impact of wall constraint on velocity distribution in proximal flow convergence zone. Implications for color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(3):706-13.
63. Chandra S, Salgo IS, Sugeng L, Weinert L, Settlemier SH, Mor-Avi V, et al. A three-dimensional insight into the complexity of flow convergence in mitral regurgitation: adjunctive benefit of anatomic regurgitant orifice area. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(3):H1015-24.
64. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, Janosi RA, Erbel R, Buck T. Direct assessment of size and shape of noncircular vena contracta area in functional versus organic mitral regurgitation using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(8):912-21.

65. Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laat LE, et al. Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(8):617-26.
66. Zamorano JL, Gonzalez-Gomez A, Lancellotti P. Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10 Suppl U:U106-11.
67. Debonnaire P, Delgado V, Bax JJ, Marsan NA. Tools & Techniques - Clinical: 3D transoesophageal echocardiography for selecting and guiding in percutaneous mitral valve repair using MitraClip. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10(7):884-6.
68. Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T, Evangelista A, Habib G, Hoffman P, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(4):353-65.
69. Kaplan SR, Bashein G, Sheehan FH, Legget ME, Munt B, Li XN, et al. Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve. *American heart journal*. 2000;139(3):378-87.
70. Salcedo EE, Quaife RA, Seres T, Carroll JD. A framework for systematic characterization of the mitral valve by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(10):1087-99.
71. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
72. Altiok E, Becker M, Hamada S, Reith S, Marx N, Hoffmann R. Optimized guidance of percutaneous edge-to edge repair of the mitral valve using real-time 3-D transesophageal echocardiography. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(8):675-81.
73. Altiok E, Hamada S, van Hall S, Hanenberg M, Dohmen G, Almalla M, et al. Comparison of direct planimetry of mitral valve regurgitation orifice area by three-dimensional transesophageal echocardiography to effective regurgitant orifice area obtained by proximal flow convergence method and vena contracta area determined by color Doppler echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2011;107(3):452-8.
74. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(6):694-700.
75. Altiok E, Becker M, Hamada S, Grabskaya E, Reith S, Marx N, et al. Real-time 3D TEE allows optimized guidance of percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(11):1196-8.
76. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(1):1-46.
77. Hyodo E, Iwata S, Tugcu A, Oe Y, Koczo A, Shimada K, et al. Accurate measurement of mitral annular area by using single and biplane linear measurements: comparison of conventional methods with the three-dimensional planimetric method. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(7):605-11.
78. Herbrand T., Eschenhagen, S., Zeus, T., Kehmeier, E., Hellhammer, K., Veulemans, V., Kelm, M., Balzer, J. Acute Reverse Annular Remodeling During MitraClip® Therapy Predicts

Improved Clinical Outcome in Heart Failure Patients: A 3D Echocardiography Study. *European Journal of Medical Research*. Accepted for publication.

79. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114(5):e84-231.

80. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.

81. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.

82. Schmid E, Hilberath JN, Blumenstock G, Shekar PS, Kling S, Shernan SK, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) predicts poor outcome in patients undergoing acute pulmonary embolectomy. *Heart, lung and vessels*. 2015;7(2):151-8.

83. Luk A, Butany J, Ahn E, Fann JI, St Goar F, Thornton T, et al. Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2009;18(5):279-85.

84. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck K-H, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*. 2013(7):76-90.

85. Schillinger W, Hunlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013;9(1):84-90.

86. Balzer J, van Hall S, Rassaf T, Boring YC, Franke A, Lang RM, et al. Feasibility, safety, and efficacy of real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography for guiding device closure of interatrial communications: initial clinical experience and impact on radiation exposure. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(1):1-8.

87. Schmidt FP, von Bardeleben RS, Nikolai P, Jabs A, Wunderlich N, Munzel T, et al. Immediate effect of the MitraClip procedure on mitral ring geometry in primary and secondary mitral regurgitation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(9):851-7.

88. Macnab A, Jenkins NP, Bridgewater BJ, Hooper TL, Greenhalgh DL, Patrick MR, et al. Three-dimensional echocardiography is superior to multiplane transoesophageal echo in the assessment of regurgitant mitral valve morphology. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2004;5(3):212-22.

89. Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, Kasegawa H, Matsumura T, Nagayama M, et al. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2006;108(2):171-6.

90. Makinae H, Daimon M, Tambara K, Miyazaki S, Iwamura H, Yamasaki M, et al. Echocardiographic assessment of the effects of mitral valve repair on mitral valve geometry in rheumatic mitral stenosis. *The Journal of heart valve disease*. 2010;19(4):427-33.
91. Altiok E, Hamada S, Brehmer K, Kuhr K, Reith S, Becker M, et al. Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(6):748-55.
92. Lin BA, Forouhar AS, Pahlevan NM, Anastassiou CA, Grayburn PA, Thomas JD, et al. Color Doppler jet area overestimates regurgitant volume when multiple jets are present. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(9):993-1000.
93. Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *The American journal of cardiology*. 2007;100(10):1577-83.
94. Lorusso R, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, Coletti G, Minzioni G. The double-orifice technique for mitral valve reconstruction: predictors of postoperative outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2001;20(3):583-9.
95. Maisano F, Caldarola A, Blasio A, De Bonis M, La Canna G, Alfieri O. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(6):1987-97.
96. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2183-9.
97. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, et al. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation*. 2013;128(15):1667-74.
98. Aybek T, Risteski P, Miskovic A, Simon A, Dogan S, Abdel-Rahman U, et al. Seven years' experience with suture annuloplasty for mitral valve repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(1):99-106.
99. Balzer J, Zeus T, Hellhammer K, Veulemans V, Eschenhagen S, Kehmeier E, et al. Initial clinical experience using the EchoNavigator((R))-system during structural heart disease interventions. *World journal of cardiology*. 2015;7(9):562-70.
100. Van den Branden BJ, Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Jaarsma W, et al. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in high-surgical-risk patients: do we hit the target? *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(1):105-11.
101. Rassaf T, Balzer J, Rammos C, Zeus T, Hellhammer K, v Hall S, et al. Influence of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip(R) system on renal function in patients with severe mitral regurgitation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;85(5):899-903.
102. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *European heart journal*. 2016;37(10):817-25.
103. Maisano F, Taramasso M. The Cardioband transcatheter direct mitral valve annuloplasty system. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;11 Suppl W:W58-9.
104. Lipiecki J, Siminiak T, Sievert H, Muller-Ehmsen J, Degen H, Wu JC, et al. Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial. *Open heart*. 2016;3(2):e000411.

105. Grasso C, Attizzani GF, Ohno Y, Dipasqua F, Mangiafico S, Ministeri M, et al. Catheter-based edge-to-edge mitral valve repair after percutaneous mitral valve annuloplasty failure. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(7):e85-6.

Anhang A

MINNESOTA FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT BEI HERZINSUFFIZIENZ

Mit den folgenden Fragen beantworten Sie, wie die Herzschwäche Ihr Leben **während der letzten 4 Wochen** beeinflusst hat. Schätzen und markieren sie nach jeder Frage die entsprechende Zahl 1 bis 5, wie sehr Ihr Leben davon betroffen war.

Markieren Sie 0, wenn die Frage für Sie nicht zutrifft.

Name:

Datum:

Hat Ihre Herzschwäche sie durch folgende Merkmale in den letzten 4 Wochen im Alltagsleben eingeschränkt?

(0 für Nein, 1 für trifft ein wenig zu, bis 5 trifft ganz zu)

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Hatten Sie Knöchel- oder Beinschwellungen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Mussten Sie sich während des Tages zum Ausruhen hinsetzen- oder legen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Fällt Ihnen das Treppensteigen schwer? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Belastet Sie Haus- oder Gartenarbeit? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Haben Sie Schwierigkeiten, wenn Sie Ihre Wohnung verlassen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Können Sie in der Nacht nicht gut schlafen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Macht Ihnen die Familien- und Freundschaftspflege Schwierigkeiten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Bereitet Ihnen der Erwerb des Lebensunterhaltes körperliche Probleme? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Mussten Sie in der Freizeit und bei den Hobbies verzichten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Ist Ihre Sexualität eingeschränkt? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Mussten Sie auf Ihre Lieblings Speisen verzichten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Sind Sie oft kurzatmig? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Waren Sie oft müde, träge und antriebslos? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Waren Sie stationär in Krankenhausbehandlung? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Mussten Sie Geld für medizinische Hilfe ausgeben? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Verspüren Sie unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Empfinden Sie sich als Belastung für Ihre Familie und Freunde? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Erleben Sie einen Selbstkontrollverlust? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Sorgen Sie sich? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Haben Sie Konzentrations- und Merkdefizite? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Fühlen Sie sich depressiv? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Malte Kelm, Direktor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, ohne dessen Betreuung und jahrelange Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich bin Prof. Dr. Kelm zu tiefem Dank für seine Geduld und sein Verständnis verpflichtet, mit denen er mich maßgeblich zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift ermutigt hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Jan Balzer bedanken, der mir von Beginn dieser Arbeit an zur Seite gestanden hat, sich für mich einsetzte und sich unentwegt Zeit für mich nahm. PD Dr. Jan Balzer hat durch seine hervorragende fachliche Expertise, seine konstruktiven Ideen und seine kritische Auseinandersetzung wesentlich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen.

Mein persönlicher Dank gilt Frau Dr. Silke Eschenhagen, die mich von Beginn der Arbeit an begleitet und mich in das gesamte Themengebiet der echokardiographischen Bildgebung eingearbeitet hat. Sie stand mir ununterbrochen zur Seite und hat mich durch ihre freundliche Art stets unterstützt und motiviert. Ohne ihr Verständnis, ihre Ratschläge und ihre kritische Auseinandersetzung mit dem Thema wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen lieben Eltern, meinem Bruder Martin, meiner Schwester Annette und bei Hong Man für alles bedanken, was sie für mich getan haben.