

**Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Der Einfluss einer Mitraclip[®]-Prozedur
auf das linksatriale und linksventrikuläre Remodelling**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Svenja Niebel

Düsseldorf 2018

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: Prof. Dr. med. Tienush Rassaf

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Alexander Assmann

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hellhammer K., Balzer J., Zeus T., Rammos C., Niebel S., Kubatz L., Wagstaff R., Kelm, M., Rassaf, T., *Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system in patients with anemia*. Int J Cardiol, 2015. **184**: p. 399-404.

Ramos, C., Zeus, T., Balzer, J., Veulemans V., Hellhammer K., Niebel S., Kelm M., Rassaf T., *Left atrial and ventricular function and remodeling following percutaneous mitral valve repair*. J Heart Valve Dis, 2016. **25**(3): p.309-319.

Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Klappenerkrankung westlicher Industrienationen. Eine chronische MI begünstigt Remodelling-Prozesse im linken Herzen, die mit veränderter Geometrie und Funktionsverlust einhergehen. Als eine vielversprechende Therapieoption für Patienten mit hohem Operationsrisiko und chronischer MI gilt das minimalinvasive Mitraclip®-Verfahren, welches die Symptomatik der Patienten lindern kann. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer Mitraclip®-Prozedur auf das linksatriale und linksventrikuläre Remodelling untersucht. Dazu wurden 35 Mitraclip® Patienten in einer prospektiven klinischen Studie eingeschlossen. Die Beobachtungszeitpunkte waren vor, drei Tage und drei Monate nach der Mitraclip®-Implantation. Um den Einfluss eines Mitraclips® auf das linksventrikuläre und linksatriale Remodelling zu quantifizieren, wurde eine transthorakale Echokardiographie und eine Strain Analyse des linken Herzens durchgeführt. Die Strain Analyse ist eine Deformationsbildgebung zur Bestimmung der Kontraktilität des Herzens, bei der aktive Bewegungen der myokardialen Segmente erfasst werden. Außerdem wurde der klinische Status erhoben und verschiedene Laborparameter, unter anderem das BNP, bestimmt. Als Fibrosemarker im Rahmen des Remodellings wurden MMP-2, MMP-9, TIMP-2 und ST2 gemessen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Implantation eines Mitraclips® hat einen positiven Einfluss auf das linksventrikuläre Remodelling, es kommt zu einer echokardiographisch quantifizierbaren global und segmental verbesserten Funktion.
2. Die globale linksatriale Funktion bleibt im Gesamtkollektiv unverändert, bei Patienten mit Sinusrhythmus ist jedoch eine verbesserte linksatriale Funktion zu beobachten.
3. Biochemisch lässt sich das Remodelling drei Monate nach Mitraclip® anhand der gemessenen Fibrosemarker nicht untermauern.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine Mitraclip®-Prozedur einen positiven Einfluss auf das kardiale Remodelling hat und die linksventrikuläre Funktion verbessert. Bei Patienten mit Sinusrhythmus kommt es darüber hinaus zu einer Verbesserung der linksatrialen Funktion.

Um den langfristigen Einfluss einer Mitraclip®-Implantation zu determinieren, müssen Untersuchungen an größeren Kollektiven und in einem längeren Beobachtungszeitraum durchgeführt werden.

Abstract

Mitral regurgitation is the second most frequent valvular heart disease in Western industrial nations. Mitral regurgitation causes left atrial (LA) and left ventricular (LV) dysfunction, dilatation and remodelling. A promising treatment option for patients with high surgical risk and chronic mitral regurgitation is the minimal invasive Mitraclip® procedure, which can alleviate the symptoms of the patients. In the present study, the influence of a Mitraclip® procedure on left atrial and left ventricular remodelling has been investigated.

35 patients treated with the Mitraclip® device were enrolled in an open-label single-center observational study.

Patients underwent clinical assessment, conventional echocardiography and global and segmental strain analysis of the LA and LV by speckle tracking echocardiography at baseline and 3-month follow-up. In addition, biomarkers of myocardial remodelling such as BNP, MMP-2, MMP-9, TIMP-2 and ST2 were measured.

The results of this study can be summarized as follows:

1. The implantation of a Mitraclip® has a positive effect on left ventricular remodelling. Echocardiographic examination reveals improved global and segmental function.
2. Taking the entire group into consideration, the global left atrial function remains unchanged. The analysis by subgroup of patients with sinus rhythm shows an improved left atrial function.
3. Remodelling could not be substantiated by myocardial biomarkers 3 months after Mitraclip® procedure.

The present study reveals that a Mitraclip® procedure has a positive effect on cardiac remodelling and improves left ventricular function. Patients with sinus rhythm benefit even more having an improved left atrial function.

In order to determine the clinical impact of sustained improved cardiac functions following Mitraclip® procedure, the extent of remodelling has to be investigated with a longer follow-up and larger patient groups.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Anatomie der Mitralklappe.....	1
Abbildung 2.	Das MitraClip®-System.	8
Abbildung 3.	Langrangian Formel.	10
Abbildung 4.	Formel für die Berechnung des GLS (Global longitudinal Strain).....	11
Abbildung 5.	Globaler longitudinaler Strain im linken Ventrikel.....	12
Abbildung 6.	Globaler longitudinaler Strain im linken Vorhof.	13
Abbildung 7.	Studiendesign.....	16
Abbildung 8.	2D Speckle-tracking.	19
Abbildung 9.	Definition der ROI.	21
Abbildung 10.	Ergebnisseite der Strain Analyse im linken Ventrikel.	22
Abbildung 11.	Verlauf der linksventrikulären Strain Kurven im 4CV (4-Kammerblick).....	24
Abbildung 12.	Verlauf der linksatrialen Strain Kurven im 4CV (4-Kammerblick).....	26
Abbildung 13.	Übersicht Patientenfluss der Studie.	29
Abbildung 14.	NYHA Stadium.	32
Abbildung 15.	Parameter der konventionellen Echographie.	33
Abbildung 16.	Linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain (LV GLS).....	34
Abbildung 17.	LV 4CV Strain (Linksventrikulärer Strain im 4-Kammerblick) segmental – basal vs. Follow-up.	35
Abbildung 18.	Linksatriale Größenverhältnisse und Strain Analyse in Subgruppen.	38
Abbildung 19.	LA 4CV Strain (Linksatrialer Strain im 4-Kammerblick) segmental – baseline vs. Follow-up.	39
Abbildung 20.	BNP-Konzentration baseline vs. Follow-up.	41
Abbildung 21.	Fibrosemarker.	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der Schnittbilder und jeweiligen Segmente der Strain Analyse im linken Ventrikel	23
Tabelle 2:	Übersicht der Schnittbilder und jeweiligen Segmente der Strain Analyse im linken Vorhof.....	25
Tabelle 3:	Basale klinische und biochemische Patientencharakteristika (Mittelwert \pm SD)	30
Tabelle 4:	Prozedurcharakteristika.....	32

Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
AVC	Aortic valve closure
BNP	Brain-type natriuretic peptide
EKG	Elektrokardiographie
EZM	Extrazelluläre Matrix
FPS	Frames pro Sekunde
GLS	Globaler longitudinaler Strain
IL-33	Interleukin 33
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium (=Linker Vorhof)
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MC	Mitraclip®
MI	Mitralinsuffizienz
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PaSys	Pulmonalarterieller systolischer Druck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PW-Doppler	Pulsed wave Doppler
ROI	Region of Interest
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
ST2	Growth Stimulation expressed gene 2
ST2L	Membrane receptor ST2
sST2	Soluble ST2
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TIA	Transitorisch ischämische Attacke

TIMP	Tissue Inhibitor of Matrixmetalloproteinase
4CV	4 chamber view = 4-Kammerblick
2CV	2 chamber view = 2-Kammerblick
3CV	3 chamber view = 3-Kammerblick

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Mitralklappeninsuffizienz	1
1.1.1 Pathophysiologie	2
1.1.2 Kardiales Remodelling.....	3
1.1.3 Klinik.....	5
1.1.4 Diagnostik.....	6
1.1.5 Therapie	6
1.1.5.1 Das Mitraclip®-System	7
1.2 Echokardiographische Deformationsbildgebung: Strain Analyse	9
1.2.1 Grundlagen der Strain Analyse	9
1.2.2 Globaler Longitudinaler Strain.....	11
1.2.3 Ventrikuläre und atriale Strain Analyse	12
1.3 Zielsetzung der Arbeit	13
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Patientenkollektiv	16
2.3 Mitraclip®-Prozedur	17
2.4 Echokardiographie	18
2.4.1 Durchführung der konventionellen Echokardiographie.....	18
2.4.2 Zweidimensionale Strain Analyse: Speckle Tracking	18
2.4.2.1 Strain Analyse linker Ventrikel.....	22
2.4.2.2 Strain Analyse linker Vorhof	24
2.5 Biochemische Parameter	26
2.5.1 Erhobene Laborparameter	26
2.5.2 Marker des Remodellings.....	27
2.6 Statistik.....	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Patientenkollektiv	29

3.2	Mitraclip®-Prozedur	32
3.3	Konventionelle Echokardiographie.....	33
3.4	Strain Analyse	33
3.4.1	Linker Ventrikel.....	33
3.4.1.1	Globaler Strain.....	33
3.4.1.2	Segmentaler Strain	34
3.4.1.3	Strain Analyse basal vs. akut	36
3.4.1.4	Trackingqualität des Bildmaterials	36
3.4.2	Linker Vorhof	36
3.4.2.1	Globaler Strain – Kontraktile und Reservoir Funktion des Vorhofs.....	36
3.4.2.2	Segmentaler Strain	38
3.4.2.3	Strain Analyse basal vs. akut	40
3.4.2.4	Trackingqualität des Bildmaterials	40
3.5	Marker des Remodellings	40
3.5.1	BNP	40
3.5.2	Fibrosemarker	41
3.6	Nachsorge.....	42
4	Diskussion	43
4.1	Bewertung des Studienkollektivs	43
4.2	Mitraclip®-Prozedur	44
4.3	Quantifizierung des Remodellings	45
4.3.1	Konventionelle Echoparameter	45
4.3.2	Strain Analyse	46
4.3.2.1	Bewertung der Methode	46
4.3.2.2	Strain Analyse linker Ventrikel.....	49
4.3.2.3	Strain Analyse linker Vorhof	50
4.3.3	Marker des Remodellings.....	51
4.4	Ausblick.....	53
5	Literaturverzeichnis	55
6	Anhang	63
6.1	Abbildungen	63
6.2	Tabellen	64
	Danksagung	66

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Klappenerkrankung westlicher Industrienationen [1]. In der Gesamtbevölkerung liegt die Prävalenz der MI bei 1,7%, bei den über 75-jährigen sogar bei 9,3% [2]. Da eine schwere Mitralklappeninsuffizienz mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist, hat die effektive Behandlung dieser Erkrankung einen nennenswerten Effekt auf die klinische Entwicklung der betroffenen Patienten [3].

Der Mitralklappenapparat besteht aus dem Anulus, einem anterioren und posterioren Segel, sowie dem subvalvulären Apparat aus Chordae tendineae und Papillarmuskeln (Abb.1). Durch Veränderungen einer oder mehrerer Komponenten im Bereich dieses Klappenapparats kann es zu einer Schlussunfähigkeit mit resultierender Insuffizienz der Mitralklappe kommen.

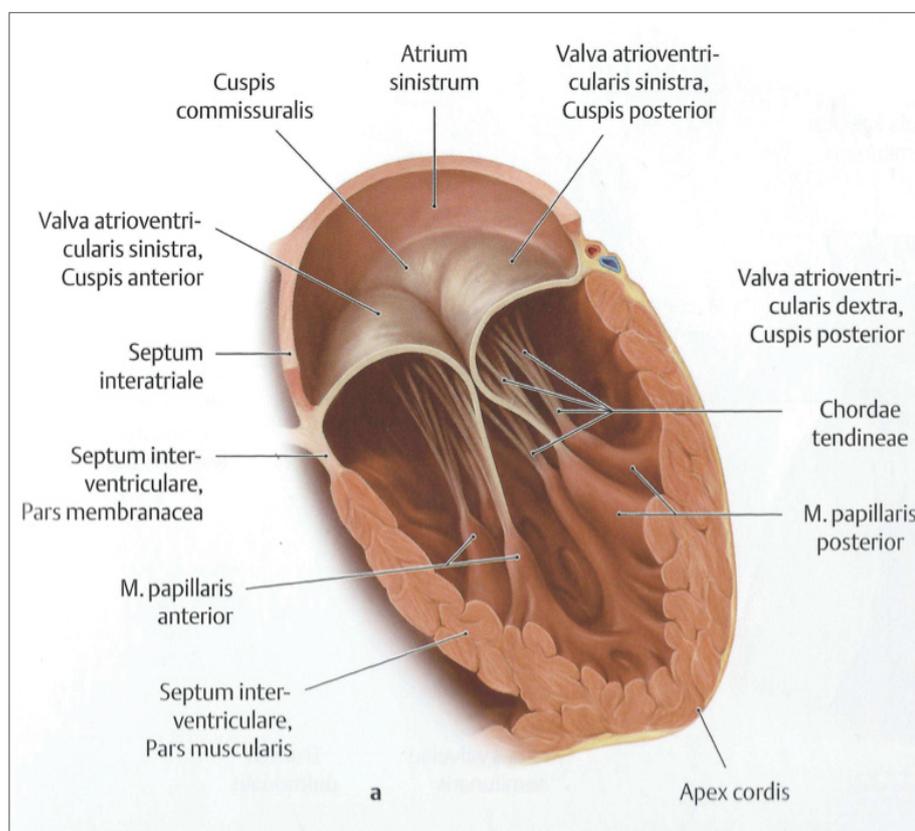


Abbildung 1. Anatomie der Mitralklappe. Dargestellt ist eine frühe Phase der Kammerkontraktion, die Mitralklappe ist geschlossen [4].

Für die Klassifikation der MI wird im Allgemeinen ein akuter von einem chronischen Verlauf unterschieden. Als Gründe für eine akute MI kommen rasch progredient destruierende Prozesse wie eine bakterielle Endokarditis, eine akute Myokardischämie oder ein Papillarmuskelabriss in Frage. Weitaus häufiger ist jedoch die chronische MI. Anhand der zugrundeliegenden Ursachen lässt sich die MI weiterhin in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen. Zu der Gruppe der primären, auch als organisch bezeichneten MI, werden alle Ätiologien gezählt, die zur Schädigung einer oder mehreren Komponenten des Klappenapparats selbst führen. Ursächlich kommen unter anderem ein Mitralklappenprolaps, kongenitale Vitien oder die Schädigung der Mitralklappe durch Radiatio oder bakterielle Endokarditis in Frage.

Bei der sekundären, funktionellen MI ist der Klappenapparat als solcher intakt. Hierbei kommt die Insuffizienz der Klappe durch Erkrankungen zustande, welche primär den linken Ventrikel betreffen. Als Folge von Ventrikeldilatation, Ischämie mit linksventrikulärer Dysfunktion oder asynchroner Kontraktion kommt es zu einer Dilatation des Anulus. Sekundär kommt es zu einer Veränderung der Geometrie des Mitralklappenapparats. Die Segel werden auseinandergezogen und der Zug auf die Sehnenfäden erhöht sich, was eine eingeschränkte Segelmobilität bei intakter Segelmorphologie bedingt. Ursachen einer sekundären MI können die koronare Herzkrankheit und die verschiedenen Formen von dilatativen und ischämischen Kardiomyopathien sein [5].

1.1.1 Pathophysiologie

Unabhängig der zugrundeliegenden Ätiologie der MI führt das in den linken Vorhof zurückfließende Regurgitationsvolumen zu einer Mehrbelastung des linken Ventrikels. Kompensatorisch muss die gesamte Herzleistung gesteigert werden [6]. Es kommt zu einem problematischen Circulus Vitiosus. Die durch die MI entstehende Volumenbelastung führt zu einer Vergrößerung des linken Ventrikels. Der Mitralklappenannulus nimmt dadurch ebenfalls an Größe zu und führt in der Folge zu einer noch größeren MI. Durch die linksventrikuläre Dilatation kommt es neben der Anulusdilatiatiion zu einem stärkeren, ggf. asymmetrischen Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel („tethering“), wodurch die Motilität der Segel eingeschränkt und ein vollständi-

ger Klappenschluss verhindert wird. Eine asynchrone Ventrikelkontraktion verstärkt die pathologischen Abläufe des (prä-)systolischen Mitralklappenschlusses [7].

1.1.2 Kardiales Remodelling

Remodelling tritt im adulten Organismus in pathologischen Situation wie Ischämie, Druck- oder Volumenbelastung auf. Initial stellen die Umbauprozesse im Rahmen des Remodellings eine adaptive Antwort mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der kardialen Funktion und myokardialen Geometrie dar. Kommt es jedoch zu einer chronischen Belastung, führt die veränderte kardiale Geometrie zu einem Funktionsverlust des Herzens.

Der Begriff des kardialen Remodellings wurde erstmals für die chronische Belastung des Herzens nach einem Myokardinfarkt beschrieben [8].

Durch eine chronische Druck- oder Volumenbelastung des linken Herzens kommt es zu einer dauerhaft erhöhten Wandspannung. Diese führt zu einer strukturellen Umgestaltung des Myokards, welche durch Myozytenhypertrophie, interstitielle Fibrose, apoptotischen Kardiomyozytenverlust sowie elektrophysiologische Veränderungen charakterisiert ist [9]. Diese Prozesse bedingen eine Dilatation und Verformung der Herzkammer. Folglich kommt es zu gestörter Relaxation, Arrhythmieneigung und zu einer progressiven diastolischen und systolischen Dysfunktion des Herzens [10]. Ein Beispiel für eine chronische Volumenbelastung und konsekutive exzentrische Hypertrophie des linken Herzens stellt die chronische MI dar.

Um die Dilatation infolge des Remodellings genauer zu quantifizieren, eignet sich die echokardiographische Bestimmung der Volumina der Herzbinnenräume. Auch die Ejektionsfraktion als Ausdruck der Herzleistung dient als Parameter. Regionale Kontraktilitätsveränderungen können mit Hilfe der echokardiographischen Strain Messung quantifiziert werden.

Ein wichtiger Parameter, der in der Diagnostik des Remodellings genutzt werden kann, ist das brain-type natriuretic peptide (BNP). Das BNP gehört zur Familie der natriuretischen Hormone und wird bei erhöhter Volumen- oder Druckbelastung des Herzens von Kardiomyozyten freigesetzt [11, 12]. Bei der Frei-

setzung wird die Speicherform proBNP in das inaktive N-terminale-pro BNP und das aktive BNP gespalten. BNP wirkt vasodilatierend, hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und fördert Natriuresis und Diuresis. Die Höhe der im Blut bestimmten BNP-Werte ist abhängig von Geschlecht, Alter, Nierenfunktion und verwendetem Assay. Bei Frauen und älteren Herzgesunden finden sich höhere Werte, ebenso bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [13] [14]. Die BNP-Bestimmung hat sich in der Diagnostik und Prognose der Herzinsuffizienz bewährt und besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität [15]. Aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes kann bei symptomatischen Patienten mit unterschwelligen BNP-Konzentrationen eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion weitgehend ausgeschlossen werden [16]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Höhe des BNP-Spiegels mit dem Ausmaß und Verlauf von kardialen Remodelling korreliert [17, 18].

Die extrazelluläre Matrix (EZM) und das darin enthaltene Kollagenetzwerk spielen eine besondere Rolle im Rahmen des kardialen Remodellings. Normalerweise erhält die EZM durch eine hochorganisierte Struktur die myokardiale Architektur aufrecht und koordiniert die Myozytenverkürzung und damit die Kontraktilität des Myokards [19]. In pathologischen Situationen kommt es zu einer gesteigerten Kollagensynthese und -vernetzung und folglich zu Verlust von Flexibilität sowie mechanischen und elektrischen Eigenschaften des Herzens mit konsekutiver ventrikulärer Dysfunktion [20].

Der Kollagenumsatz wird über Matrixmetalloproteinasen (MMPs) vermittelt [21]. MMPs sind Mitglieder einer großen Familie Zink-abhängiger Endopeptidasen. Sie werden als inaktive Zymogene produziert und in den extrazellulären Raum sezerniert. Ihre physiologischen Inhibitoren sind die „Tissue inhibitors of Metalloproteinases“ (TIMPs). Durch mechanischen Stress im Rahmen einer Herzinsuffizienz werden vermehrt MMPs ausgeschüttet [19], woraufhin vermehrt Kollagen abgebaut wird. Das Kollagen wird durch fibrinöse Ablagerungen in Form von schlecht verknüpften Kollagenfasern ersetzt [22]. Die physiologische myokardiale Architektur kann nicht mehr aufrechterhalten werden. Es kommt zu einer kardialen Dilatation mit Verlust der kontraktilen Funktion.

Durch Beseitigung des auslösenden Faktors und konsekutiver Normalisierung der Druck- und Volumenverhältnisse im linken Herzen kann sich die Aktivität

der MMPs und TIMPs wieder einspielen und die Geometrie des Herzens wieder normalisieren [21].

Einen neueren Biomarker stellt das lösliche ST2 dar, welches als ein vielversprechender Marker für die Diagnose und Prognose der Herzinsuffizienz gilt und den Grad und die Reversibilität von Fibrose reflektiert [23, 24].

ST2 ist ein Mitglied der Familie der Interleukin 1 Rezeptoren, es existiert in membrangebundener (ST2L) und löslicher Form (sST2). Der Ligand des ST2 ist IL-33, welches in pathologischen Situationen wie Gewebeschäden oder mechanischem Stress freigesetzt wird und an membrangebundenes ST2 der Kardiomyozyten bindet. Diese Bindung setzt eine kardioprotektive Kaskade in Gang, welche antihypertrophe und antifibrotische Mechanismen zur Folge hat [25]. Die durch membrangebundenes ST2 vermittelte Kardioprotektion kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz in geringerem Maße stattfinden. Bei erhöhtem kardialen Stress überwiegt die lösliche Form des ST2, welches eine höhere Affinität zu IL-33 aufweist [12]. IL-33 kann folglich seine kardioprotektiven Effekte über membrangebundenes ST2 weniger entfalten [25].

1.1.3 Klinik

Die beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge laufen bei einer chronischen MI meist langsam ab, der Organismus kann eine leichte MI längere Zeit tolerieren. Im kompensierten Stadium können Symptome auch bei erheblicher MI längere Zeit fehlen oder gering sein. Klinisch stehen im dekompenzierten Stadium Dyspnoe, nächtlicher Husten als Folge der Lungenstauung und konsekutiver pulmonaler Hypertonie sowie Leistungsminderung aufgrund des verminderten Herzzeitvolumens im Vordergrund. Durch die Drucksteigerung im linken Vorhof kann es zu Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie kommen. Folglich steigt die Gefahr für Thrombenbildung im linken Vorhof und die Entwicklung arterieller Embolien. Eine asymptomatische MI ohne strukturelle kardiale Veränderungen oder Risikofaktoren hat eine gute Prognose. Sobald jedoch strukturelle Veränderungen wie die LV-Dilatation oder Risikofaktoren wie eine pulmonale Hypertonie hinzukommen, verschlechtert sich die Prognose drastisch bis hin zu Sterberaten von 10% pro Jahr [7]. Das verdeutlicht den Stellenwert der adäquaten Diagnostik und Therapie der MI.

1.1.4 Diagnostik

Fällt ein Patient bei Anamnese und klinischer Untersuchung durch die oben genannten Symptome auf, sollte eine Auskultation des Herzens erfolgen und ein EKG angefertigt werden. Als spezifisches elektrokardiographisches Zeichen der Vorhofvergrößerung im Rahmen einer chronischen MI gilt das P-mitrale, eine doppelgipflige, im zweiten Anteil betonte P-Welle, welche länger als 0,11 Sekunden dauert. Ergibt sich der Verdacht auf eine Mitralinsuffizienz, besteht die Indikation zu einer echokardiographischen Untersuchung. Bei der transthorakalen Echokardiographie kann die MI in drei Schweregrade eingeteilt werden. Hierfür werden quantitative Variablen wie die Vena contracta, der Regurgitationsjet, die effektive Regurgitationsfläche und das Regurgitationsvolumen bestimmt. Auch die Bestimmung der linksventrikulären Funktion anhand der Ejektionsfraktion sowie die Bestimmung der linksventrikulären und linksatrialen Durchmesser stellen wichtige Informationen dar. Zur Optimierung der Therapieplanung werden Morphologie und Lokalisation pathologischer Veränderungen der Mitralklappe zusätzlich anhand einer transösophagealen Echokardiographie beurteilt. Wenn bei diesen Untersuchungen eine therapiebedürftige MI festgestellt wird, besteht die Indikation zu einer Herzkatheteruntersuchung mit Lävokardiographie. Das Ausmaß des Kontrastmittelrefluxes in den linken Vorhof sowie die Bestimmung der Regurgitationsfraktion erlauben eine differenziertere Graduierung der MI in vier Schweregrade nach Sellers [26]. Die Druckverhältnisse im kleinen und großen Kreislauf und die Ventrikelfunktion können genauer bestimmt werden. Die Herzkatheteruntersuchung ist außerdem nötig für den Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung und damit wichtig für die Therapieplanung.

1.1.5 Therapie

Bezüglich der Therapieplanung der MI spielen Ätiologie, Vorhandensein und Schwere der Symptomatik sowie Erhalt oder Einschränkung der Herzfunktion eine Rolle.

Die erste Option der Behandlung einer MI stellt die symptomorientierte medikamentöse Therapie dar. Bei der primären MI gibt es keine Evidenz für eine Prognoseverbesserung durch diese Therapie [27]. Bei der sekundären MI soll-

te die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund stehen. Dazu kann auch eine medikamentöse Behandlung der begleitenden eingeschränkten Pumpfunktion und/oder Dilatation des linken Ventrikels beitragen. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz sollte deshalb bei Patienten mit sekundärer MI optimiert werden, bevor eine Operation oder eine Intervention in Erwägung gezogen wird [28]. Auch durch eine Resynchronisationstherapie kann bei entsprechender Indikation eine begleitende sekundäre MI reduziert werden [29].

Für die chirurgische Korrektur der MI gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Die Rekonstruktion der Mitralklappe (MKR) und der Mitralklappenersatz (MKE) mittels Bioprothese oder einer mechanischen Kunstklappe.

Für Patienten mit einer symptomatischen, primären MI stellt die Mitralklappenrekonstruktion die Methode der Wahl dar. Diese klappenerhaltende Operation zeigt bezüglich perioperativer Letalität und Langzeitüberlebensrate bessere Ergebnisse als der Mitralklappenersatz [6]. Bei asymptomatischen Patienten mit primärer MI hängt die Indikation zur operativen Behandlung von einigen Zusatzfaktoren ab. So wird bei einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion (LVEF <60% und/oder LVESD >45mm) auch die Operation von asymptomatischen Patienten empfohlen [7]. Auch die Frage der Wahrscheinlichkeit der Rekonstruierbarkeit und die Komorbidität des Patienten sollten bei der Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Das Problem der erhöhten Komorbidität spielt insbesondere bei Patienten mit sekundärer MI eine große Rolle. Da vor allem die Patienten mit sekundärer MI in vielen Fällen ein zu hohes Operationsrisiko aufweisen, können viele von ihnen nicht operativ therapiert werden.

Die interventionelle Behandlung per Mitraclip® stellt für diese Patienten eine vielversprechende Alternative dar.

1.1.5.1 Das Mitraclip® System

Das am weitesten verbreitete Verfahren der interventionellen Therapie der MI ist das Mitraclip® System. Dieses minimalinvasive Verfahren zur Behandlung einer MI basiert auf einer chirurgischen edge-to-edge Technik, die erstmals von Alfieri beschrieben wurde [30]. Hierbei werden im Rahmen einer konventionellen Mitralklappenrekonstruktion das anteriore und posteriore Mitralklappensegel vernäht, wodurch eine Doppelöffnung erzeugt wird. Es kommt zu einer Reduk-

tion der Mitalklappenöffnungsfläche und zu einer signifikanten Reduktion der MI [31]. Auf Basis dieser Technik wurde von der Firma Abbot Vascular, Abbott Park, IL, US das katheterbasierte, perkutane Mitraclip® System entwickelt. Das System besteht aus zwei wesentlichen Bestandteilen: Dem *Steerable Guide Catheter* (Führungskatheter) und dem *Clip Delivery System* (Clip-Einführsystem). Der steuerbare Führungskatheter mit einem Außendurchmesser von 24 French (8,1mm) dient der transseptalen Punktion und stellt die Verbindung zwischen Punktionsstelle und linkem Vorhof dar. Durch ein Steuerungsrad am proximalen Ende des Katheters kann dieser distal gebeugt werden, wodurch die Ausrichtung des MC vereinfacht wird. Der MC selbst befindet sich an dem *Clip Delivery System*, welches durch den Führungskatheter über eine transseptale Punktion in den linken Vorhof vorgeschoben werden kann. Das *Clip Delivery System* wird über zwei Steuerungsräder bedient, welche Auslenkungen in medial-lateraler und anterior-posteriorer Richtung erlauben. Durch diese beiden Komponenten des Mitraclip®-Systems kann dieser in allen drei Raumachsen gesteuert und in die optimale Position gebracht werden (Abb.2) [32].

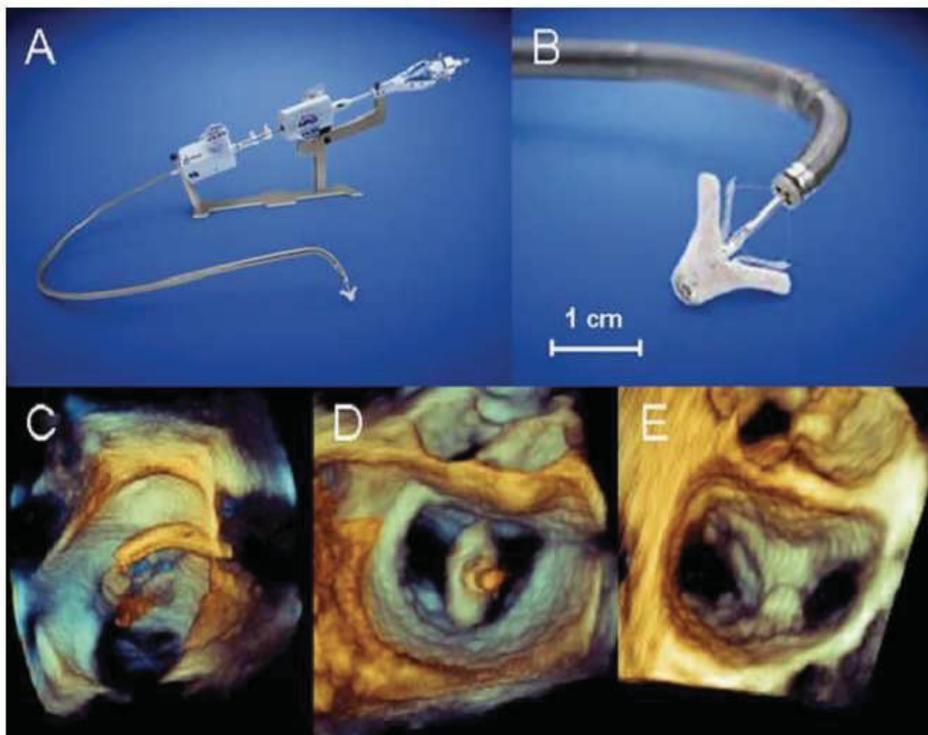


Abbildung 2. Das MitraClip® System. A) Das Mitraclip® System besteht aus einem Führungskatheter und einem *Clip Delivery System* B) Der Mitraclip® ist an dem *Delivery System* angebracht. Er hat je zwei Cliparme und Gripper. C-E) 3D TEE Bilder: Positionierung des Mitraclip® an der Mitralklappe [32].

Der Mitraclip® selbst ist ein MRT-kompatibles, polyester überzogenes Kobald/Chrom-Implantat. Er hat zwei Cliparme welche durch einen Hebel geöffnet und geschlossen werden können. Sogenannte *Gripper* an der Innenseite der beiden Arme können das vordere und hintere Mitralklappensegel fest greifen. Sie erfüllen die Funktion der Naht nach der Alfieri Technik und erzeugen eine Doppelöffnungsfläche an der Mitralklappe [32].

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Mitraclip®-Verfahrens konnte seit seiner Einführung im Jahr 2008 durch verschiedene Studien untermauert werden [33] [34]. Eine reduzierte Herinsuffizienzsymptomatik und eine niedrige Rehospitalisierungsrate wurde durch industrieunabhängige Register aus Deutschland und Europa belegt [35, 36]. Auch bei Hochrisiko-Patienten mit manifesten Risikofaktoren kann dieses Verfahren sicher in kreislaufschonender Kardioanalgesiedierung durchgeführt werden [37].

1.2 Echokardiographische Deformationsbildgebung: Strain Analyse

1.2.1 Grundlagen der Strain Analyse

Die Strain Analyse ist eine Deformationsbildgebung, welche eine weitgehend objektive Analyse der myokardialen Kontraktilität anhand von echokardiographischen Aufnahmen ermöglicht. Mit dem Begriff *Strain* wird in der Echokardiographie die Verformung bzw. Deformation des Myokards während des Herzzyklus bezeichnet. Strain beschreibt die relative Längenveränderung bezogen auf die Ausgangslänge, ist eine dimensionslose Quantität und wird in Prozent angegeben [38]. Positive Strain Werte beschreiben eine Expansion bzw. Verlängerung, negative eine Kompression bzw. Verkürzung des beobachteten myokardialen Segments bezogen auf seine Ausgangslänge. Das physikalische Konzept, das sich hinter dem Strain verbirgt ist komplex. Die Lagrangian-Formel erlaubt die mathematische Definition dieser Verformung in einer Dimension, die des linearen Strains (Abb.3).

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$


Abbildung 3. Langrangian Formel. Beschreibung der Längenänderung eines Objekts, wobei L_0 die Ausgangslänge und L die Länge des Objekts nach Verformung, also die Länge zum Messzeitpunkt darstellt. Einer Zunahme der Länge wird definitionsgemäß ein positiver Wert zugeordnet, einer Abnahme ein negativer Wert. Die Ausdehnung eines Körpers von 2cm Länge auf 2,5cm Länge entspricht damit einem Strain von +25% [39].

Die Abgrenzung zu dem Begriff der Bewegung ist in diesem Kontext wichtig. Geschwindigkeit und Änderung eines Ortes pro Zeit sind Definitionen einer Bewegung.

Der Begriff Strain dagegen beschreibt die Verformung eines Körpers. Hierbei handelt sich nicht um eine einfache Bewegung, bei der sich alle Teile eines Objekts mit der gleichen Geschwindigkeit bewegen, sondern um eine komplexe Deformation; die einzelnen Teile des Objekts bewegen sich mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Folglich ändert sich die Form des gesamten Objekts [40]. Dies trifft auch auf den Herzmuskel zu: Während der Kontraktion verkürzen und verdicken sich die einzelnen Abschnitte des Herzens mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, es kommt zu einer Verformung des Herzmuskels.

Im Gegensatz zur Wandbewegungsanalyse mittels Gewebedoppler kann bei der komplexeren Deformationsbildgebung zwischen aktiver und passiver Bewegung unterschieden werden: Strain beschreibt die aktive Bewegung des Myokards. Es konnte gezeigt werden, dass die Strain Analyse wenig anfällig ist für das sogenannte „Tethering“. Dieser Begriff beschreibt die Tatsache, dass ein akinetisches Segment von einem anderen, normokinetischem mitbewegt wird [41]. Bei der Strain Analyse wird nur eine tatsächliche, aktive Bewegung in den einzelnen Segmenten des Herzmuskels als solche erkannt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf regionale Wandbewegungsstörungen des Myokards. Die Bestimmung des myokardialen Strains hat sich in verschiedenen Arbeiten bereits als Mittel zur Messung der regionalen Kontraktilität bewährt. So bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt [42], Herzhypertrophie [43], transfemoralem Aortenklappenersatz [44] oder Mitralklappenersatz [45].

Bedingt durch die Muskelfaseranordnung im dreidimensionalen Raum vollführt das Herz während einer Herzaktion eine komplexe Bewegung in longitudinaler, zirkumferenzieller und radialer Richtung [38]. Zu jeder dieser Bewegungsrichtungen kann der Strain bestimmt werden:

In longitudinaler und zirkumferenzieller Richtung führt die Kontraktion des LV zu einer Verkürzung und damit zu negativen Strain Werten. Häufig werden vor allem der longitudinale und zirkumferentielle Strain analysiert, da die limitierte räumliche Auflösung der Bilder es schwierig macht, die dünne Wand für die radiale Strain Analyse auszumachen [43].

1.2.2 Globaler Longitudinaler Strain

Der globale longitudinale Strain (GLS) ist der am häufigsten verwendete Strain Parameter zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität [46, 47]. Entlang des U-förmigen Myokards wird jeweils in einem basalen, medialen und apikalen Segment von zwei gegenüberliegenden Seiten ein segmentaler Strain Wert berechnet [46]. Der Mittelwert dieser 6 Segmente pro Bildausschnitt ist der GLS. Während der Systole nimmt normalerweise die Länge der jeweiligen Regionen ab, folglich kommt es zu einem negativen Vorzeichen des GLS (Abb.4).

$$GLS [\%] = \left[\frac{L (\text{endsystolisch}) - L (\text{enddiastolisch})}{L (\text{enddiastolisch})} \right] \times 100\%$$

L = Muskellänge der untersuchten Region

Abbildung 4. Formel für die Berechnung des GLS (Global longitudinal Strain).

Um die Kontraktilitätsunterschiede der einzelnen myokardialen Abschnitte differenziert darstellen zu können, kann neben dem globalen auch der segmentale longitudinale Strain bestimmt werden. Die jeweils 6 Segmente des Ventrikels bzw Vorhofs werden hierbei einzeln analysiert. Der segmentale Strain erlaubt detaillierte Rückschlüsse auf die regionale Kontraktilität innerhalb des Myokards.

1.2.3 Ventrikuläre und atriale Strain Analyse

Die beschriebenen Grundlagen der Strain Analyse wurden primär für den linken Ventrikel entwickelt. Die Strain Analyse zeigt hier einen einphasigen Verlauf, mit maximaler Kontraktilität und negativem longitudinalen Strain während der Systole (Abb. 5).

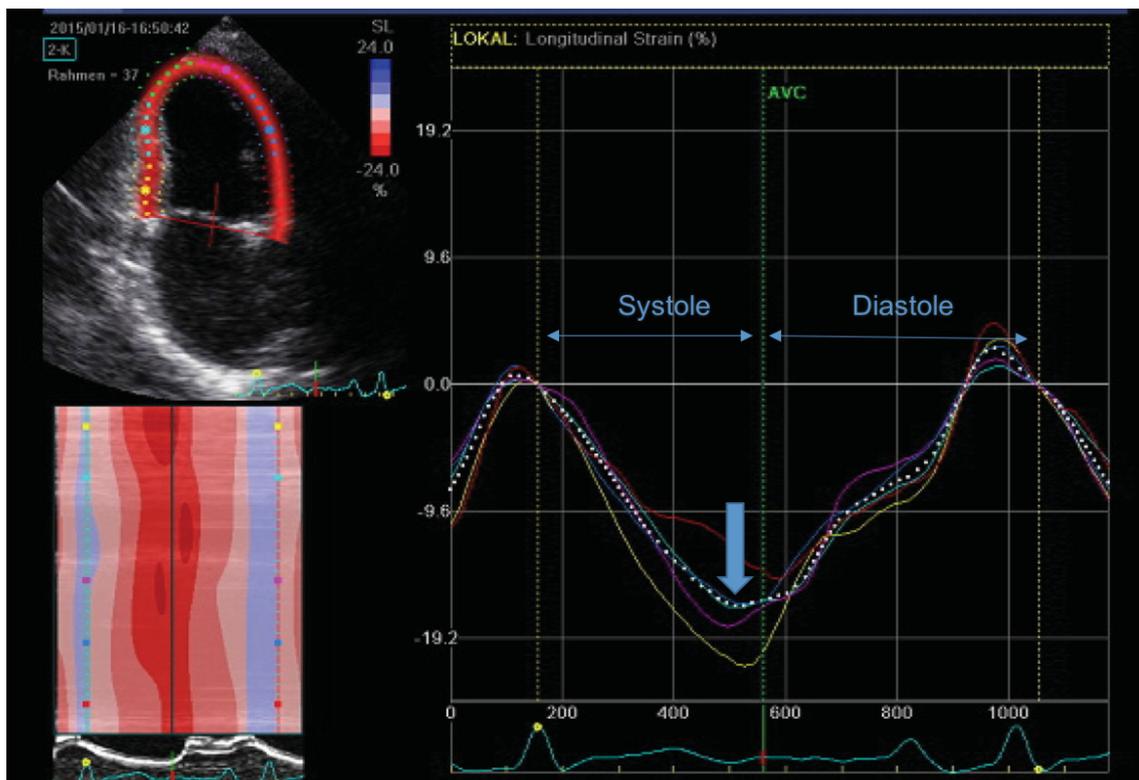


Abbildung 5. Globaler longitudinaler Strain im linken Ventrikel. Die gestrichelte Linie markiert den globalen longitudinalen Strain, der Pfeil den systolischen negativsten Wert.

Die Normwerte des GLS im linken Ventrikel liegen für gesunde Probanden zwischen -15% und -25% [48, 49].

Der Verlauf der linksatrialen Strain Kurve unterscheidet sich deutlich von der des linken Ventrikels: Der linke Vorhof durchläuft während des Herzzyklus mehrere Phasen. Während der linksventrikulären Systole strömt das Blut aus den Pulmonalvenen in den linken Vorhof und er fungiert als „Reservoir“. In der frühen Diastole gibt er das Blut passiv an den linken Ventrikel weiter, was als „Conduit“- Funktion beschrieben wird [50]. In der späten Diastole pumpt der Vorhof das Blut aktiv in den linken Ventrikel. Diese kontraktile Phase wird auch Vorhofsystole genannt (Abb.6).

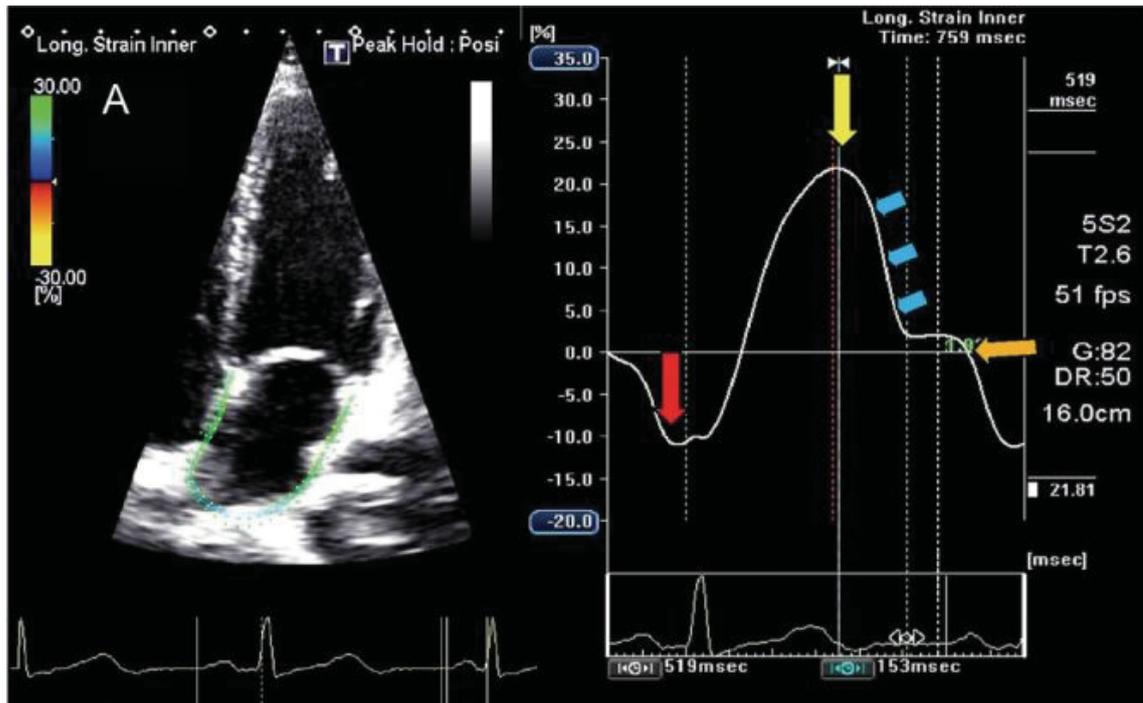


Abbildung 6. Globaler longitudinaler Strain im linken Vorhof. Gezeigt ist der negative Strain Wert der kontraktiven Phase des Vorhofs, die atriale Systole (roter Pfeil), der positive Wert während der Reservoir Phase (gelber Pfeil) und die Conduit Phase, welche die frühe Diastole (blaue Pfeile) und die Diastase (orangefarbener Pfeil) umfasst [50].

Für den positiven Strain während der Reservoir Phase werden in der Literatur für gesunde Probanden Normwerte zwischen 23% und 52% angegeben [51, 52]. Als Richtwerte für den negativsten Strain während der LA-Systole bei Patienten mit Sinusrhythmus beschrieben Debonnaire et al. Werte zwischen $-8 \pm 3,4\%$ und $-14 \pm 3,0\%$ [53].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der Mitraclip®-Prozedur auf das linksventrikuläre und linksatriale Remodelling zu untersuchen.

Es wurde folgende Hypothese aufgestellt:

Die Implantation eines Mitraclips® hat einen positiven Einfluss auf das linksventrikuläre und linksatriale Remodelling. Dieses Remodelling kann mit Hilfe echokardiographischer Strain Analyse quantifiziert und lokalisiert werden.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden neben der Strain Analyse konventionelle echokardiographische Parameter, klinischer Status und biochemische

Remodelling Marker bestimmt. Die Untersuchungen der folgenden Arbeit galten im Detail der Klärung folgender drei Fragen:

1. Welchen Einfluss hat die Mitraclip®-Prozedur auf das kardiale Remodelling?
2. Ist dieser Einfluss durch echokardiographische Strain-Analyse im linken Ventrikel und im linken Vorhof quantifizierbar und segmental lokalisierbar?
3. Korrelieren Ergebnisse der Strain-Analyse mit konventionellen echokardiographischen Parametern, klinischem Outcome und Remodelling Markern?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser prospektiven Studie wurden 35 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Juni 2014 und Januar 2015 einer Mitraclip®-Prozedur in der kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf unterzogen.

Patienten mit symptomatischer MI wurden im Hinblick auf die Eignung für eine Mitraclip®-Implantation genauer untersucht. Zur Bestimmung wichtiger Kenngrößen für eine mögliche Mitraclip®-Implantation erhielten sie eine Echokardiographie und eine Koronarangiographie. Weiterhin wurden Laborparameter erhoben und der klinische Status unter anderem mit Hilfe der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation quantifiziert. Basale Charakteristika der Patienten wurden bestimmt und der EURO Score berechnet. Diese Erhebungen halfen, den Allgemeinzustand und das perioperative Risiko der Patienten einschätzen zu können. Die Patienten wurden in einer interdisziplinären Konferenz aus Kardiologen und Kardiochirurgen zur Therapieplanung vorgestellt.

Bei bestehender Mitraclip®-Indikation erfolgte eine zeitnahe stationäre Aufnahme für die Intervention. Nach erfolgreicher Prozedur stellten sich die Patienten zu Follow-up Terminen in die Spezialambulanz für Mitralklappen vor. Die Beobachtungszeitpunkte der Studie waren:

- Baseline: 3±2 Tage vor Mitraclip®-Implantation
- Akut: vor Entlassung (post-OP), 3±1 Tag nach Mitraclip®-Implantation
- Follow-up: 3±1 Monat nach Mitraclip®-Implantation

Zu den genannten Beobachtungszeitpunkten wurde jeweils eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Konventionelle echokardiographische Parameter wurden direkt erhoben, die Strain Analyse zu einem späteren Zeitpunkt offline durchgeführt. Des Weiteren erhielten die Patienten ein 12-Kanal-EKG und eine Blutentnahme (Abb.7). Ein Teil der gewonnenen Proben kam zur standardmäßigen Bestimmung einiger Laborparameter in das Zentrallabor, ein anderer Teil wurde aufbereitet und im kardiologischen Labor für die spätere biochemische Analyse konserviert.

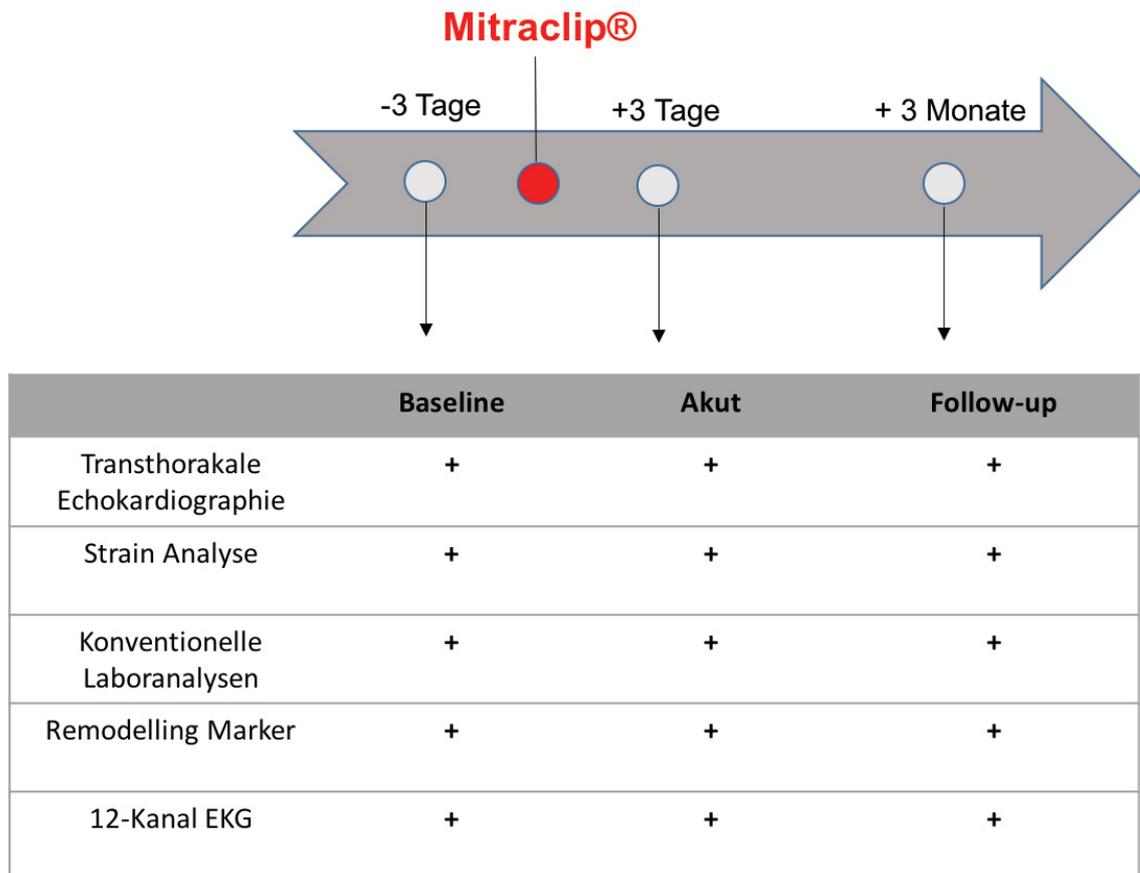


Abbildung 7. Studiendesign.

Mit Einverständnis der Patienten wurden alle gesammelten Daten in einer Datenbank dokumentiert und archiviert.

Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf liegt vor. Es ist vom 12.02.2014 und wird unter der Registrierungs-ID 2013121585 geführt. Die zugehörige Studiennummer lautet 4497R.

2.2 Patientenkollektiv

Für das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Einschlusskriterien waren

- Indikation zur Mitraclip®-Implantation
- Einverständnis des Patienten
- Symptomatische Mitralinsuffizienz II°-III°

Ausschlusskriterien waren

- Schwangerschaft
- Aktive maligne Erkrankung

2.3 Mitraclip®-Prozedur

Die Mitraclip®-Prozedur wurde im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Düsseldorf durch einen erfahrenen Oberarzt durchgeführt. Hierbei waren die Patienten analgosediert oder bekamen aufgrund eines höheren perioperativen Risikos eine Intubationsnarkose. Während des gesamten Eingriffs wurden die Patienten per transösophagealer Echokardiographie und Röntgendurchleuchtung untersucht. Nach der Punktion der Vena femoralis wurde der Katheter bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Anschließend erfolgte die Punktion des Vorhofseptums und der Katheter konnte in den linken Vorhof gelangen. Über eine transeptale Schleuse wurde dann der Führungskatheter mit dem Mitraclip® eingeführt. Nun erfolgte die Positionierung des Mitraclips®: Mit Hilfe der Echokardiographie und der röntgenologischen Durchleuchtung wurde dieser axial über der Klappe zentriert und über dem Insuffizienzjet ausgerichtet. Noch im linken Vorhof wurden die beiden Cliparme ausgebreitet. Anschließend schob der Interventionist den geöffneten Mitraclip® in den linken Ventrikel unter die Mitralsegel vor. Nun wurde dieser in Richtung Vorhof zurückgezogen und die Arme geschlossen. Hierbei konnten die Segel der Mitralklappe eingefangen und sicher festgehalten werden. Nachdem die Position des Mitraclip® und die Reduktion des Insuffizienzjets mittels der Echokardiographie beurteilt wurden, konnte dieser bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis noch einmal geöffnet und neu positioniert werden. Sobald eine adäquate Reduktion der MI sichergestellt war, konnte der Mitraclip® von dem Führungskatheter gelöst und der Führungskatheter zurückgezogen werden. Sollte die Reduktion der MI durch einen Mitraclip® noch nicht zufriedenstellend für den Interventionisten gewesen sein, wurde auf die gleiche Weise ein weiterer Mitraclip® eingesetzt und die MI erneut beurteilt.

Nach erfolgter Mitraclip®-Implantation kamen die Patienten zur Überwachung auf die Intensivstation.

2.4 Echokardiographie

2.4.1 Durchführung der konventionellen Echokardiographie

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen erfolgten durch erfahrene Kardiologen der echokardiographischen Abteilung der Uniklinik Düsseldorf im Rahmen der Mitraclip® Vor- und Nachuntersuchungen. Der Patient wurde in Linksseitenlage gelagert und es erfolgte eine gleichzeitige Ableitung eines 3-Kanal-EKGs. Es wurden „Vivid 7 Dimensions“ Echokardiographiegeräte (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen) und 2,5 Megahertz Schallköpfe verwendet.

Die Bestimmung der echokardiographischen Parameter geschah nach den aktuellen europäischen Richtlinien [54]. Hierbei wurden für den Ventrikel Bilder der parasternalen langen und kurzen Achse sowie der drei apikalen Ansichten 4-, 2-, und 3-Kammerblick verwendet. Es wurden die links- und rechtsventrikulären Diameter bestimmt (LVEDD, RVEDD). Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde planimetrisch im apikalen 4- und 2- Kammerblick bestimmt.

Die linksatrialen Größenverhältnisse (LA Durchmesser, LA Fläche), sowie der Pulmonalarterieller systolische Druck (Pasys) wurden im apikalen 4-Kammerblick bestimmt. Für die spätere Bestimmung der Zeitmarker im Rahmen der Strain Analyse des linken Ventrikels wurde zusätzlich ein Aortenklappenflussprofil in der PW-Doppler Aufnahme aufgenommen. Die Bildrate aller Loops wurde zwischen 40 und 80 Bildern pro Sekunde gewählt. Die Untersucher legten einen besonderen Fokus auf die Endokardabgrenzung des linken Ventrikels und des linken Vorhofs. Es wurden möglichst alle Wandabschnitte über die gesamten Loops vollständig dargestellt.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden für die Strain-Analyse als endlos *Cine-Loops* auf einer Festplatte gespeichert. Die Auswertung der Schnittbilder fand zu einem späteren Zeitpunkt statt.

2.4.2 Zweidimensionale Strain Analyse: Speckle Tracking

Die 2D-Strain Echokardiographie erlaubt eine weitgehend objektive Analyse der Herzbewegungen in zwei Dimensionen. Sie stellt damit eine Weiterentwicklung

der eindimensionalen Bewegungsanalyse dar, wie sie bisher mit dem Gewebedoppler („Tissue velocity Imaging“; TVI) durchgeführt wurde.

Die Geschwindigkeitsdaten werden beim Speckle-Tracking nicht aus Dopplersignalen, sondern aus Graubilddaten ermittelt. Grundlage ist die Verfolgung von 20-40 Pixel großen Punkten (Speckles), die statistisch gleichmäßig im Myokard verteilt sind. Speckles stellen natürliche akustische Marker im 2D Ultraschallbild dar, welche das Programm erkennt, mitverfolgt (trackt) und somit die Myokarddeformierung bestimmen kann. In einer echokardiographischen B-Mode Bildschleife (Cine-Loop), welche einen Herzzyklus umfasst, verfolgt das Programm die einzelnen Speckles von Bild zu Bild. Die geometrische Veränderung jedes Speckles repräsentiert die lokale Gewebewegung. Da die Frame Rate, also der Zeitabstand zweier Bilder zueinander, bekannt ist, kann durch die Veränderung der Position der Speckles im Vergleich zum Vorbild die Geschwindigkeit und somit der Strain bestimmt werden [40]. Die lokale Gewebegeschwindigkeit wird also aus der absoluten Positionsänderung eines Speckles bestimmt. Mit Hilfe der relativen Positionsänderung zweier Speckles zueinander wird dann der 2D Strain berechnet (Abb.8).

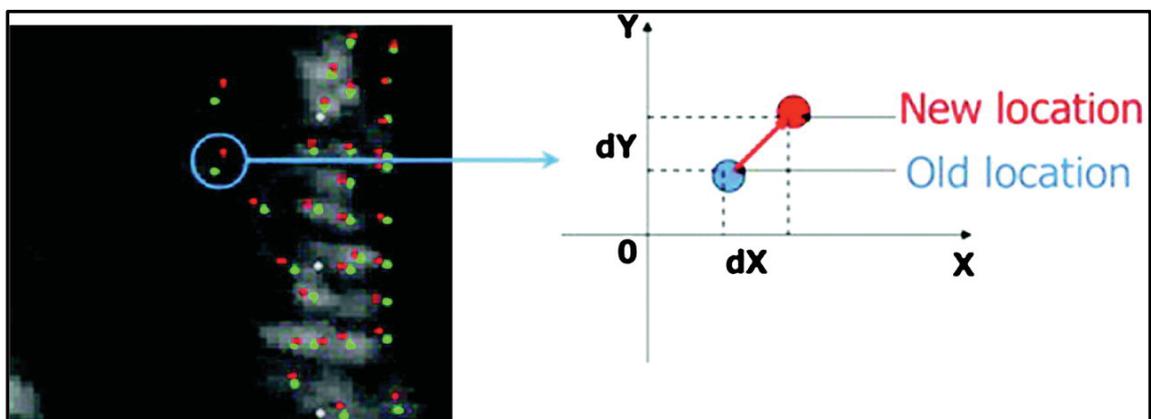


Abbildung 8. 2D Speckle-tracking. Das Programm erkennt die Speckles, welche statistisch gleichmäßig im Myokard verteilt sind. Die Bewegung eines Speckles zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bildabschnitten wird bestimmt [55].

Alle Echobilder wurden für diese Arbeit offline mit der Analysesoftware EchoPAC™ (EchoPAC™ 108.1.12, GE Vingmed AS, Horton, Norwegen) ausgewertet.

In der Regel standen mehrere Loops des gleichen Schnittbilds zur Verfügung. Es wurde der qualitativ beste Loop zur Analyse ausgewählt.

Kriterien für eine gute Bildqualität waren die vollständige Darstellung möglichst aller Wandabschnitte über den gesamten Loop, eine durchgängig gute Endokardabgrenzung sowie keine Überlagerung des Endo- oder Myokards durch Artefakte oder Bildrauschen. Da bei einem zu großen Zeitabstand zweier Bilder zueinander (niedrige Frame Rate) der verfolgte Punkt und sein Umgebungsmuster zu stark vom gespeicherten Muster des Programms abweichen und fehlerhaft bestimmt werden, wurden Bilder mit einer Frame Rate zwischen 40 und 80 Frames pro Sekunde (FPS) und zugehörigen EKGs mit deutlich abgrenzbaren QRS-Komplexen als gut bewertet.

Für die Speckle Tracking Analyse wurde der Anwender aufgefordert, den Bereich des zu analysierenden Myokards zu definieren. Dieser Untersuchungsbereich stellte die Region of Interest (ROI) dar. In einer Aufnahme der Enddiastole wurde die Endokardlinie als innere Abgrenzung des ROI durch den Untersucher markiert. Die entstandene Markierung konnte wenn nötig optimiert werden, um eine genaue Nachzeichnung der inneren Myokardgrenze zu erhalten. Ausgehend von dieser inneren Linie generierte die Software eine zweite äußere Linie, die das Epikard markierte. Die entstandene ROI deckte folglich das Myokard zwischen den beiden Linien ab.

Nun konnte die Breite der ROI durch den Anwender manuell verändert werden, um eine optimale Nachzeichnung der Myokardkontur zu erhalten. Hierbei sollte möglichst das gesamte Myokard eingeschlossen und das Perikard ausgeschlossen sein.

Anschließend wurde das Myokard-Tracking gestartet, die Software teilte die ROI automatisch in 6 Segmente ein. Das Programm bewertete die Qualität des Trackings für die einzelnen Segmente. Für jedes Segment wurde ein Kästchen angezeigt, welches entweder grün (Tracking akzeptiert) oder rot (Tracking abgelehnt) erschien. Während der Loop mehrere Male abgespielt wurde, überprüfte der Anwender zusätzlich visuell, ob die ROI in jedem Segment über die komplette Bildabfolge mit der Bewegung des Myokards im Hintergrund übereinstimmte. Zur Verbesserung der Tracking-Qualität konnten an dieser Stelle die Segmentgrenzen manuell verändert werden. Nach erneuter Prüfung durch die

Software entschied letztendlich der Anwender, welche Segmente in die Analyse miteinbezogen und welche herausgenommen wurden, indem er die Bewertung der Software ggf. überschrieb. In einigen Fällen mussten auch Segmente durch den Untersucher ausgeschlossen werden, die von der Software akzeptiert waren. Dies war der Fall wenn entweder das Signal des Myokards zu schwach war und nicht beurteilt werden konnte inwieweit die ROI das Myokard adäquat verfolgte, oder wenn die ROI sich aufgrund von Anheftung an Artefakten nicht synchron mit dem Myokard bewegte (Abb. 9).

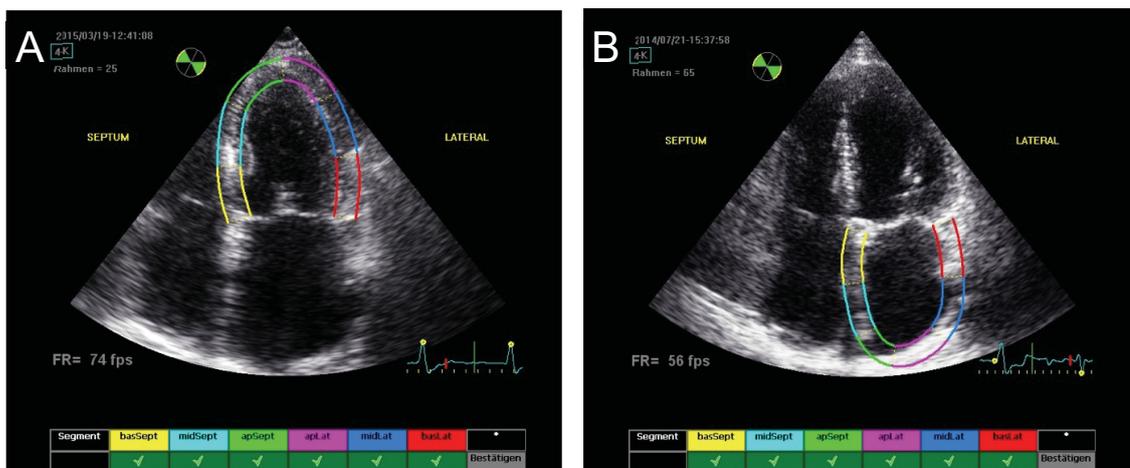


Abbildung 9. Definition der ROI. (A) Linker Ventrikel (B) Linker Vorhof. Die Software zeigte die Trackingqualität der Segmente an. Diese wurde vom Anwender überprüft und ggf. geändert. Nach visueller Überprüfung wurde die ROI bestätigt und die Strain Analyse gestartet.

Für die ausgeschlossenen Segmente wurden keine Messwerte ausgegeben und die globalen Werte wurden durch sie nicht beeinflusst. Sobald ein Segment zu einem der drei Beobachtungszeitpunkte wegen unzureichender Trackingqualität ausgeschlossen wurde, musste folglich auch das jeweilige Segment dieses Patienten zu den beiden anderen Beobachtungszeitpunkten aus der Ergebnisstatistik entfernt werden. Für die restlichen Segmente, die alle Bedingungen erfüllen, präsentierte das Programm im nächsten Schritt die Ergebnisse von Velocity, Strain und Strain Rate. Da in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung des longitudinalen Strains Thema ist, wird im Folgenden nur auf diesen eingegangen. Die Ergebnisse der einzelnen Segmente des longitudinalen Strains, sowie der globale longitudinale Strain wurden anhand von einzelnen Kurven dargestellt. Zusätzlich zu dem graphischen Verlauf während der Herzaktion stellte das Programm die Strain Werte numerisch dar. Das Ende der Sys-

tole zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses (AVC) wurde durch eine grüne Linie dargestellt. Die systolischen Spitzenwerte wurden als „Peak S“ auf den Kurven markiert. Der Anwender überprüfte die korrekte Positionierung der Punkte, bei Bedarf wurden die Werte korrigiert (Abb. 10).

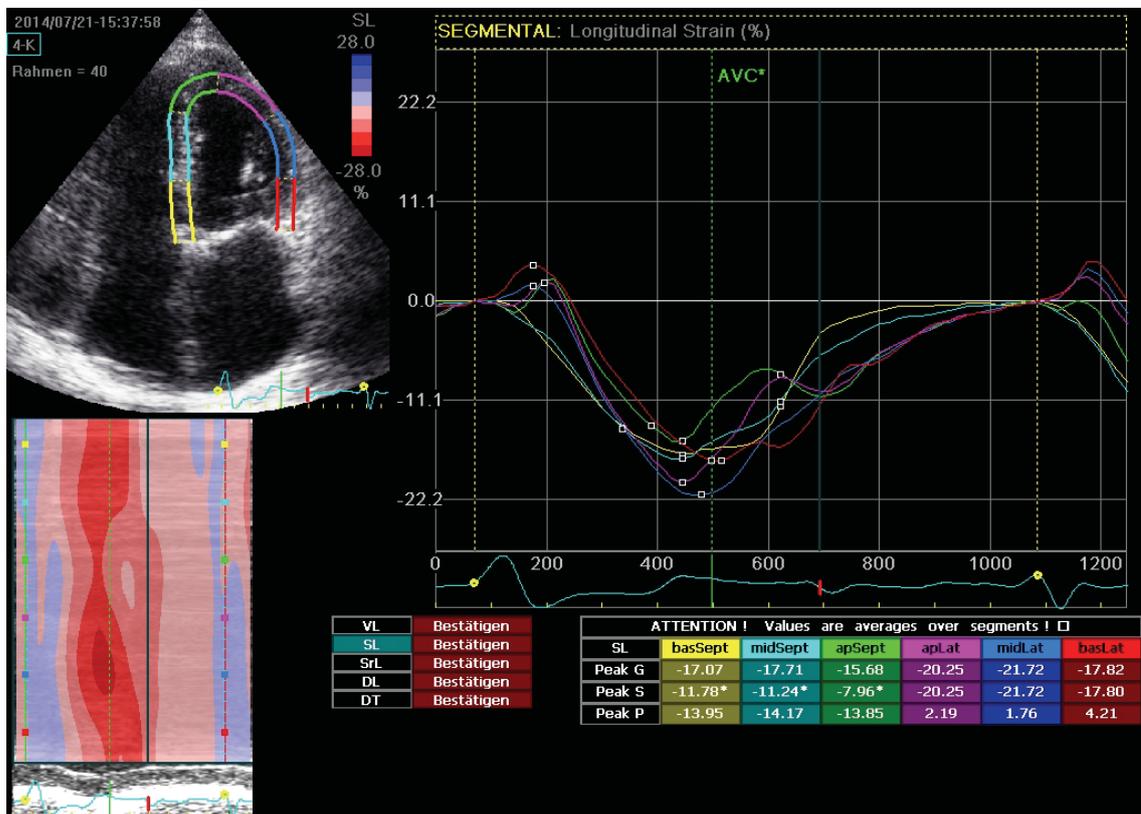


Abbildung 10. Ergebnisseite der Strain Analyse im linken Ventrikel. Die Ergebnisse der Strain Analyse wurden anhand der Kurvenverläufe und numerisch dargestellt. Die Werte „Peak S“ wurden als maximaler systolischer Strain notiert.

2.4.2.1 Strain Analyse linker Ventrikel

Die EchoPAC™ Software wurde bereits für die Strain Messung des linken Ventrikels validiert [56].

Damit die Kurvenverläufe des Strains in den Herzzyklus integriert und den entsprechenden Vorgängen am Herzmuskel zugeordnet werden können, muss in Vorbereitung auf die Strain Analyse der Herzzyklus genau definiert werden. Jede Strain-Kurve wird in einzelne Abschnitte unterteilt, von denen jeder Teil eine Phase des Herzzyklus repräsentiert. Diese Unterteilung erfolgt anhand des Öffnens und Schließens der Aorten- und Mitralklappe. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zeitpunkt von Aorten- und Mitralklappenöffnung bzw –schluss durch sogenannte Zeitmarker anhand von Blutflussdopplerprofilen in den Kurvenver-

lauf integriert. Hierbei wählt man eine Pulsed waved (PW) Doppler Aufnahme der Aortenklappe und eine Aufnahme der Mitralklappe. Mit je einem Zeitmarker markiert man in dem Programm die Aortenklappenöffnung mit Beginn des Blutflusses und den Schluss der Aortenklappe direkt nach Ende des Blutflusses. Im Flussprofil der Mitralklappe setzt man einen Zeitmarker an den Beginn der E-Welle für die Mitralklappenöffnung und einen an das Ende der A-Welle für den Mitralklappenschluss.

Falls keine adäquaten PW-Aufnahmen der Aorten- und Mitralklappe vorlagen, errechnete das Programm das Ende der Systole zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses (aortic valve closure, AVC) automatisch anhand des zugehörigen EKGs.

Für den linken Ventrikel wurden die Schnittbilder des apikalen 4-, 2-, und 3-Kammerblicks ausgewertet.

Die Analyse geschah wie oben beschrieben, die ROI wurde bestimmt. Im linken Ventrikel wurde die ROI im Uhrzeigersinn von der Mitralklappe aus festgelegt. Daraus ergaben sich 6 Segmente pro Schnittbild (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Schnittbilder und jeweiligen Segmente der Strain Analyse im linken Ventrikel

Schnittbild	Segmente
4-Kammerblick – 4CV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ basal-septal (bas-sept) ▪ medial-septal (mid-sept) ▪ apikal-septal (ap-sept) ▪ apikal-lateral (ap-lat) ▪ medial-lateral (mid-lat) ▪ basal-lateral (bas-lat)
2-Kammerblick – 2CV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ basal-inferior (bas-inf) ▪ medial-inferior (mid-inf) ▪ apikal-inferior (ap-inf) ▪ apikal-anterior (ap-ant) ▪ medial-anterior (mid-ant) ▪ basal-anterior (bas-ant)
3-Kammerblick – 3CV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ basal-posterior (bas-post) ▪ medial-posterior (mid-post) ▪ apikal-posterior (ap-post) ▪ apikal-anterior-septal (ap-ant-sept) ▪ medial-anterior-septal (mid-ant-sept) ▪ basal-anterior-septal (bas-ant-sept)

Der maximal negative systolische Wert, also der negativste Wert vor dem Schluss der Aortenklappe wurde für den segmentalen Strain und den GLS notiert (Abb.11).

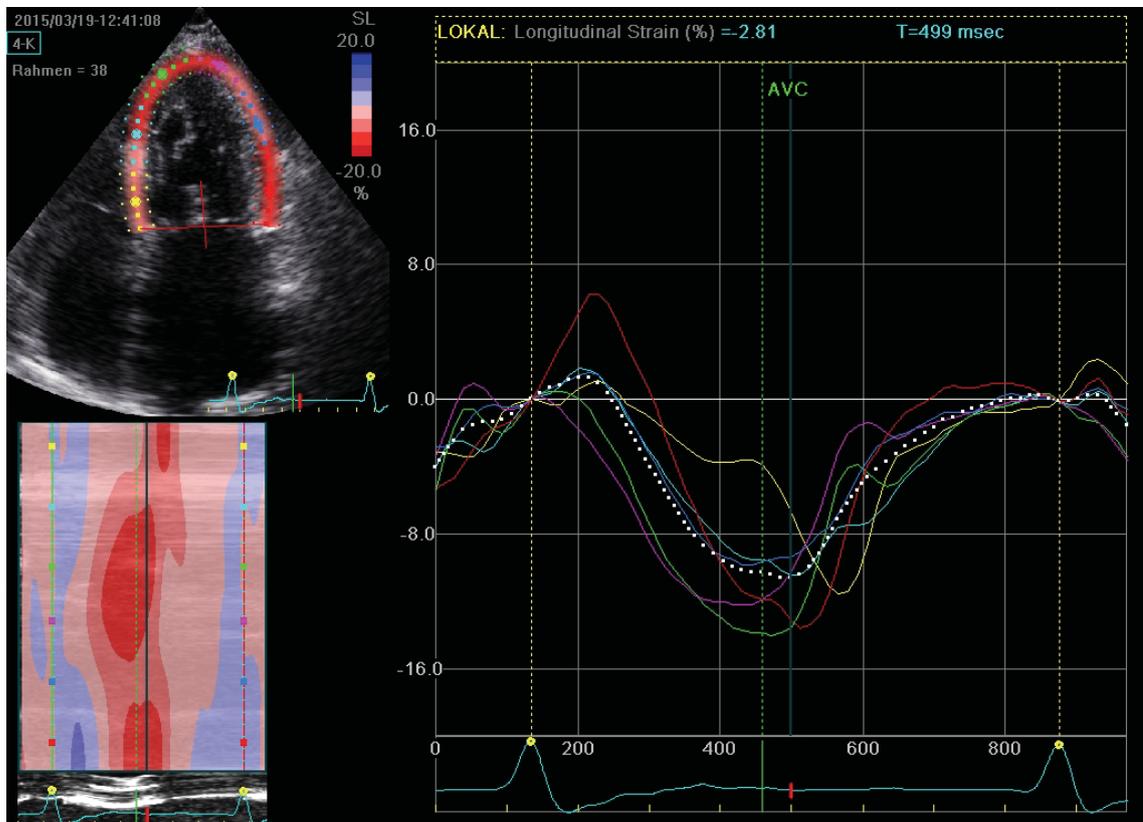


Abbildung 11. Verlauf der linksventrikulären Strain Kurven im 4CV (4-Kammerblick). Die Länge eines Herzzyklus wurde manuell durch Zeitmarker oder automatisch durch das Programm zwischen zwei R-Zacken errechnet und als vertikale gelbe Linien angezeigt. Die vertikale grüne Linie markierte den Aortenklappenschluss (AVC). Der GLS wurde gestrichelt weiß angezeigt, die 6 Segmente waren je einer Farbe zugeordnet.

2.4.2.2 Strain Analyse linker Vorhof

Für den linken Vorhof wurden Schnittbilder des apikalen 4- und 2-Kammerblicks ausgewertet.

Die Strain Bestimmung glich methodisch der des linken Ventrikels. Ein Unterschied stellte die Festlegung des Anfangspunktes der Strain Messung dar:

Bei gesunden Probanden wurde in vorausgehenden Studien der Anfang der P-Welle als Anfangspunkt empfohlen, da so die kontraktile Funktion des linken Vorhofs am besten zu beschreiben sei [57]. Da in der vorliegenden Studie n=12 Patienten an Vorhofflimmern litten und die P-Welle folglich nicht auszumachen war, wurde der Beginn des QRS-Komplexes als Anfangspunkt festgelegt.

Die ROI wurde gegen den Uhrzeigersinn von der Mitralklappe aus festgelegt. Es ergaben sich je 6 Segmente pro Schnittbild (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der Schnittbilder und jeweiligen Segmente der Strain Analyse im linken Vorhof

Schnittbild	Segmente
4-Kammerblick – 4CV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ annulo-septal (ann-sept) ▪ medial-septal (mid-sept) ▪ basal-septal (bas-sept) ▪ basal-lateral (bas-lat) ▪ medial-lateral (mid-lat) ▪ annulo-lateral (ann-lat)
2-Kammerblick – 2CV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ annulo-inferior (ann-inf) ▪ medial-inferior (mid-inf) ▪ basal-inferior (bas-inf) ▪ basal-anterior (bas-ant) ▪ medial-anterior (mid-ant) ▪ annulo-anterior (ann-ant)

Im linken Vorhof wurden die maximalen positiven Strain-Werte (Reservoir Funktion) der 6 Segmente und des globalen Strain (GLS) gemessen. Bei Patienten mit Sinusrhythmus wurde zusätzlich der maximale negative globale Strain als Zeichen der kontraktiven Funktion des Vorhofs notiert (LA Systole) (Abb.12).

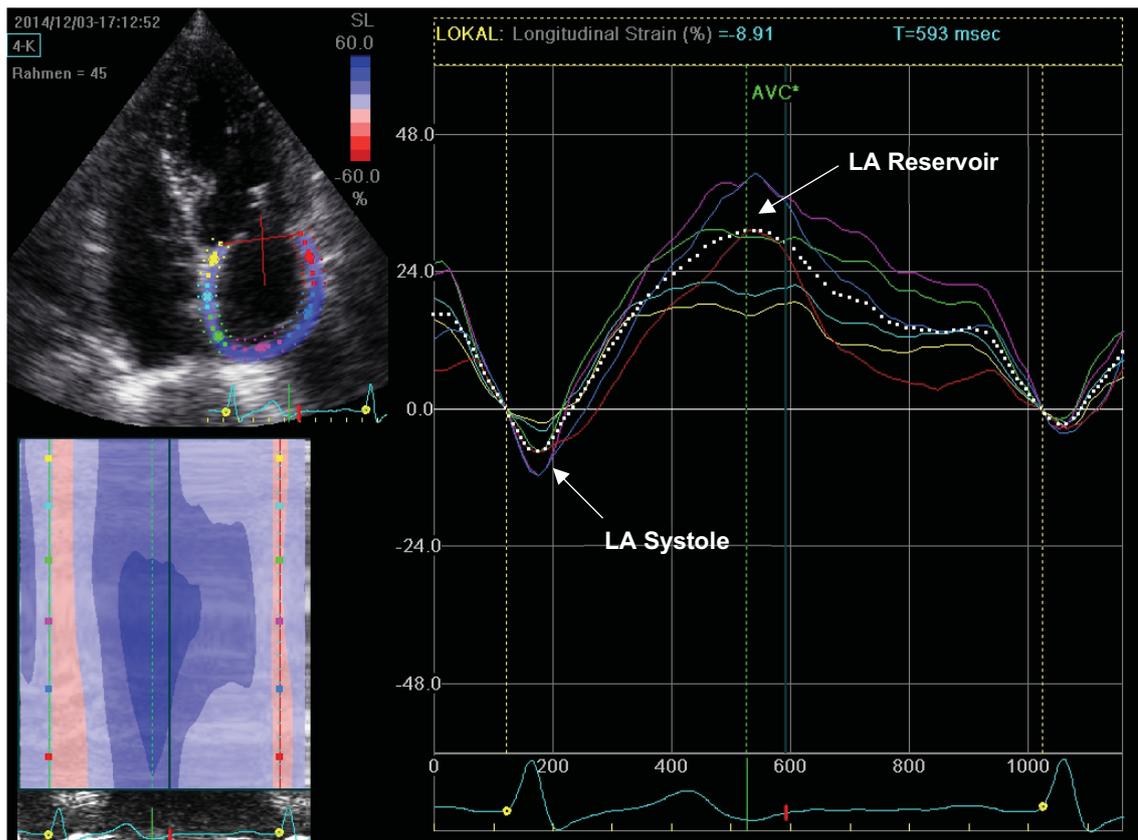


Abbildung 12. Verlauf der linksatrialen Strain Kurven im 4CV (4-Kammerblick). Die Länge des Herzzyklus wurde durch den Untersucher manuell auf den Anfang des QRS Komplexes gelegt. Der maximale Strain während der linksventrikulären Systole wurde bestimmt (LA Reservoir Funktion). Bei Patienten mit Sinusrhythmus wurde zusätzlich der maximale Strain während der linksatrialen Systole (LA Systole) als Ausdruck der linksatrialen Kontraktion bestimmt.

2.5 Biochemische Parameter

Jedem Patienten wurde zu den Zeitpunkten basal, akut und follow-up Blut entnommen. Ein Teil der Blutproben wurde direkt im Anschluss dem Zentrallabor des Uniklinikums Düsseldorf für die Bestimmung von Standard-Laborparametern zugeführt. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der andere Teil erst zu einem späteren Zeitpunkt im kardiologischen Labor analysiert.

2.5.1 Erhobene Laborparameter

Um sich ein Bild über den Allgemeinzustand der Patienten, mögliche Komorbiditäten oder auffällige laborchemische Veränderungen zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten machen zu können, wurden eine Vielzahl von Laborparametern im Zentrallabor bestimmt. Dazu zählten unter anderem ein kleines

Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate, Cholesterin, Triglyceride, Gesamteiweiß, C-reaktives Protein, Hämoglobin, Hs-Troponin, Creatin-Kinase und nT-pro BNP.

2.5.2 Marker des Remodellings

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden vier EDTA Röhrchen und drei Heparin Röhrchen jeweils 15 Minuten bei 2400 RPM (1000g), 4°C zentrifugiert. Anschließend wurden je 200 µl des Plasmas in Eppendorf-Reaktionsgefäße pipettiert und in flüssigem Stickstoff gelagert in das kardiologische Labor transportiert. Hier wurden die Proben bei -80°C für die biochemische Analyse eingefroren.

Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Bestimmung der Fibrosemarker MMP-2, MMP-9 und TIMP-2, sowie des Biomarkers ST2 mit Hilfe von ELISA Tests.

Folgende Kits wurden verwandt:

- Quantikine® ELISA Total MMP-2 (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom)
- Quantikine® ELISA Human MMP-9 (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom)
- Quantikine® ELISA Human TIMP-2 (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom)
- Presage® ST2 Assay (Critical Diagnostics, San Diego, California)

Es handelte sich bei allen Assays um quantitative monoklonale Sandwich ELISA in 96 Well-Plattenformat zur Messung der jeweiligen Marker in Plasma. Die 96 Well-Platten waren jeweils mit einem Antikörper des zu bestimmenden Proteins beschichtet. Bei den Versuchen wurde streng nach den Versuchsbeschreibungen vorgegangen und nur die beiliegenden Chemikalien benutzt. Es wurde jeweils Heparin Plasma verwendet.

Bis auf unterschiedliche Verdünnungen und Inkubationszeiten war der Versuchsablauf bei den ELISAs für MMP-2, MMP-9 und TIMP-2 identisch:

Die Proben wurden bei Raumtemperatur entsprechend des Assay-Protokolls verdünnt. Eine Standardreihe wurde angefertigt. Nach jedem Inkubationsvor-

gang wurde die Platte dreimal gründlich gewaschen. Als erstes wurde ein *Assay Diluent*, sowie der jeweilige Standard oder die Probe in die Wells der 96-Wellplatte pipettiert und auf einem Mikroplatten Schüttler bei 500 rpm für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde das jeweilige Konjugat auf die Platte aufgetragen und die Platte erneut unter Schütteln inkubiert. Eine *Substrat Solution* inkubierte 30 Minuten im Dunkeln, die Reaktion wurde durch eine *Stop Solution* beendet. Die optische Dichte wurde spektroskopisch bei 450 nm gemessen.

Der Versuchsablauf des Presage[®] ST2 Assay war sehr ähnlich. Hierbei wurde zusätzlich ein Kontroll-Kit verwendet. Die verdünnten Proben wurden mit Kalibratoren in *Anti-ST2-Antikörper* beschichteten Wells aufgetragen und eine Stunde bei jeweils 750 rpm inkubiert. Danach wurde ein *Anti ST2 biotinyliertes Antikörperreagenz* aufgetragen und eine weitere Stunde inkubiert. Das *Streptavidin-HRP-Konjugat* wurde hinzugefügt, welches wiederum 30 Minuten bei 750 rpm inkubierte. Nach Zugabe der TMB Reagenz wurde die Platte weitere 20 Minuten im Dunkeln unter Schütteln inkubiert, die Reaktion mit einer Stop Lösung beendet und die Extinktion bei 450 nm gemessen. Mit Hilfe des Programms *Mars* (BMG Labtech GmbH, Ortenberg, Deutschland) wurde eine Standardkurve erstellt und die Ergebnisse ausgewertet.

2.6 Statistik

Die Ergebnisse wurden als arithmetischer Mittelwert \pm SD (Standardabweichung) dargestellt. Unterschiede zwischen basal und follow-up bzw. basal und akut wurden durch den Student's t-Test für verbundene Stichproben überprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% galt als signifikant (p-Wert <0.05) Die statistischen Analysen wurden mit der Software *Prism 5* (Graph Pad) für Mac OS durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Initial wurden 35 Patienten mit Indikation zur Mitraclip®-Implantation in die Studie aufgenommen. In einem Fall konnte aufgrund von anatomischen Besonderheiten kein Mitraclip® implantiert werden, die Prozedur verlief frustran. Sechs Patienten erhielten keine Follow-up Untersuchung, da zwei von ihnen innerhalb von drei Monaten verstarben und vier nicht zu dem Termin erschienen. Bei zwei Patienten war die Qualität der echokardiographischen Aufnahmen mangelhaft, es konnte keine Strain Analyse durchgeführt werden. Da aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien 9 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, reduzierte sich die endgültige Anzahl der eingeschlossenen Patienten auf n=26 (Abb.13).

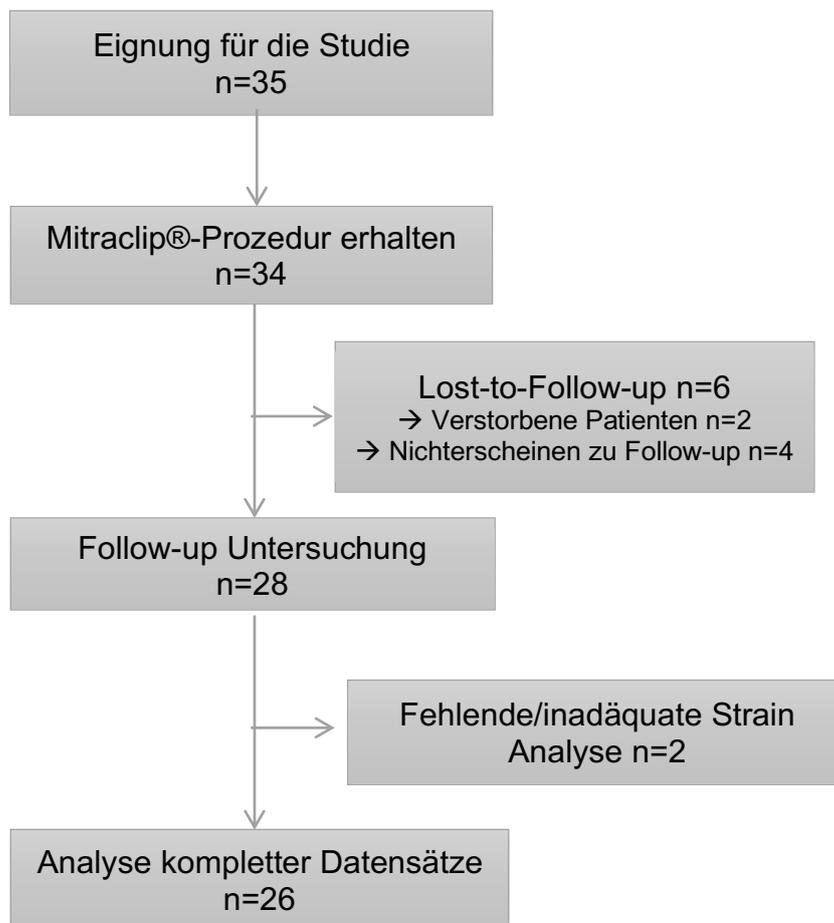


Abbildung 13. Übersicht Patientenfluss der Studie. Aufgrund der Ausschlusskriterien reduzierte sich die Zahl der ausgewerteten Patienten auf n=26. Zu Lost-to-Follow-up: n=2 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, n=4 erschienen nicht zu der Follow-up Untersuchung.

Das Patientenkollektiv bestand aus 16 Männern und 10 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren, der jüngste Patient war 57, der älteste 89 Jahre alt. Von den 18 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) hatten bereits 10 einen Bypass erhalten. 24 Patienten litten an sekundärer MI. Diese und weitere basale Charakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Basale klinische und biochemische Patientencharakteristika (Mittelwert \pm SD)

		n=26
	Alter (Jahre)	78 \pm 7
	Geschlecht männlich, n	16
	Größe (cm)	171 \pm 10
	Gewicht (kg)	77 \pm 10
	BMI (kg/m ²)	26 \pm 3
	NYHA 3	15
	NYHA 4	6
	Euro-score	24 \pm 15
	Euro-Score II	8 \pm 7
	Primäre MI, n	2
	Sekundäre MI, n	24
Komorbiditäten		
	Raucher, n	9
	Diabetes Mellitus, n	7
	Arterielle Hypertonie, n	26
	COPD, n	4
	Pulmonale Hypertonie, n	6
	Z.n. Myokardinfarkt, n	5
	KHK, n	18
	Vorhofflimmern, n	12
	Niereninsuffizienz, n	18
Stattgehabte Interventionen/Operationen		
	Z.n. Bypass-OP, n	10
	Z.n. Klappenintervention, n	7
	PCI (letzte 3 Monate), n	9

Medikation		
	ACE-I/ARB, n	20
	Aldosteron-Antagonist, n	10
	Betablocker, n	26
	Diuretika, n	25
	Antikoagulantien, n	23
Biochemische Charakteristika		
	Kreatinin (mg/dl)	1,6 ± 0,8
	GFR (ml/min)	44 ± 16
	Hb (g/dl)	12,0 ± 3,2
	Hs-Troponin (pg/ml)	37 ± 23
	Creatin Kinase (U/l)	63 ± 41
	nT-pro BNP (pg/ml)	6130 ± 1732
	C-reaktives Protein (mg/dl)	1,3 ± 1,9
	Gesamteiweiß (mg/dl)	6,8 ± 2,0

Bei den Follow-up Untersuchungen wurde ein verbesserter klinischer Status der Patienten festgestellt. So zeigten die Herzinsuffizienzsymptome nach NYHA Klassifikation eine signifikante Verbesserung von $3,04 \pm 0,13$ auf $1,85 \pm 0,16$, $p < 0,001$. Nur bei einem Patienten wurde ein höheres NYHA Stadium festgestellt, 7 Patienten blieben im gleichen Stadium. Bei 7 Patienten konnte eine Reduktion des NYHA Stadiums um eine Stufe, bei 8 Patienten um 2 Stufen beobachtet werden. 3 Patienten zeigten sogar eine Verbesserung um 3 NYHA Stadien (Abb. 14).

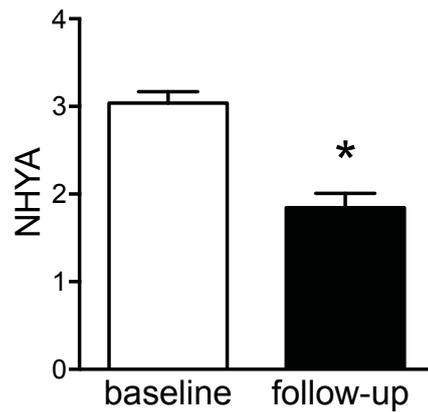


Abbildung 14. NYHA Stadium. Das NYHA Stadium verbesserte sich drei Monate nach Mitraclip®, $p < 0,001$

3.2 Mitraclip®-Prozedur

Bei 18 Patienten konnte die Mitraclip®-Prozedur in Analgosedierung durchgeführt werden, 8 Patienten erhielten eine Intubationsnarkose. Eine zufriedenstellende Reduktion der MI konnte bei 22 Patienten schon durch die Implantation von einem Mitraclip® erreicht werden. Nur bei 4 Patienten bedienten sich die behandelnden Ärzte eines zweiten Mitraclips® um die Insuffizienz adäquat zu reduzieren. Es wurden keine periinterventionellen Komplikationen beobachtet. Die Prozedurcharakteristika der Mitraclip®-Implantationen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Prozedurcharakteristika

Prozedurcharakteristika			
	Dauer der Prozedur (min)	$120,8 \pm 52,3$	
	Strahlendosis (cGy*cm ²)	$9053,9 \pm 7579,0$	
	Strahlungszeit (min)	$31,4 \pm 20,8$	
	Anzahl implantierter Mitraclips®	$1,2 \pm 0,4$	
	Intubationsnarkose, n	8	
	Analgosedierung, n	18	

3.3 Konventionelle Echokardiographie

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbesserte sich drei Monate nach Mitraclip® von $40 \pm 2 \%$ auf $45 \pm 2 \%$, $p=0,0336$.

Darüber hinaus ließ sich eine Veränderung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) beobachten. Dieser zeigte eine signifikante Reduktion von $57 \pm 2 \text{ mm}$ auf $53 \pm 2 \text{ mm}$, $p=0,047$. Der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (RVEDD) reduzierte sich nicht, $p=0,25$ (Abb. 15).

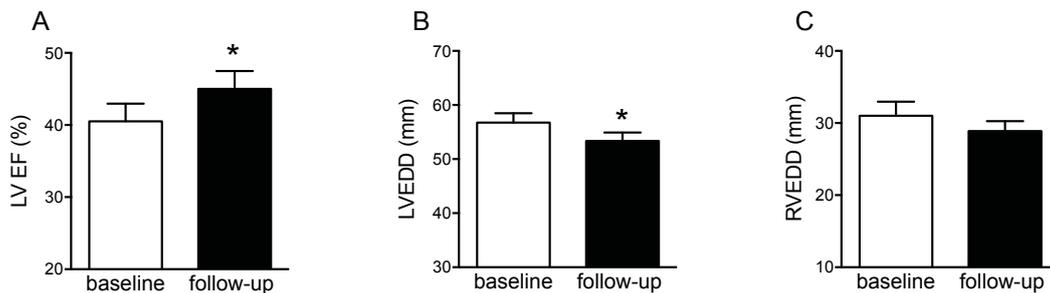


Abbildung 15. Parameter der konventionellen Echographie. A) Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbesserte sich drei Monate nach Mitraclip® signifikant, $p<0,05$. B) Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) nahm ab, $p<0,05$. C) Der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser (RVEDD) blieb unverändert.

3.4 Strain Analyse

3.4.1 Linker Ventrikel

3.4.1.1 Globaler Strain

Drei Monate nach Mitraclip®-Implantation verbesserte sich der globale longitudinale Strain des linken Ventrikels im Mittel von $-8,85 \pm 0,72 \%$ auf $-10,67 \pm 0,95 \%$, $p=0,0036$ (Abb. 16).

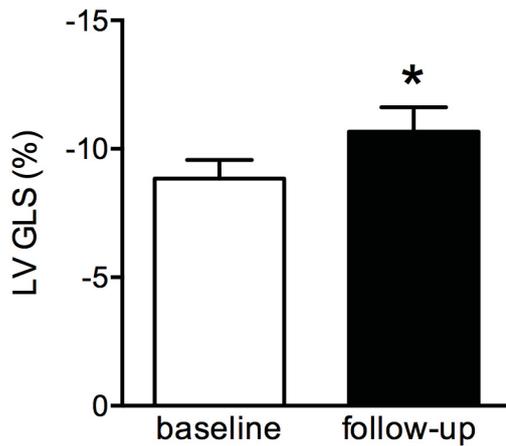


Abbildung 16. Linksventrikulärer globaler longitudinaler Strain (LV GLS). Der LV GLS verbesserte sich drei Monate nach Mitraclip® signifikant, $p < 0,005$.

3.4.1.2 Segmentaler Strain

Im 4CV des linken Ventrikels wurde eine Verbesserung des Strains in fünf der sechs Segmente beobachtet, nur im apikal-septalen Segment zeigte sich keine Veränderung. Am deutlichsten fiel die Verbesserung des Strains in den beiden basalen, klappennahen Segmenten aus: Basal-septal zeigte sich eine Veränderung von $-8,71 \pm 0,76\%$ auf $-12,83 \pm 0,85\%$, $p < 0,0001$. Für das basal-laterale Segment ergab sich eine Verbesserung von $-7,51 \pm 1,04\%$ auf $-14,27 \pm 1,35\%$, $p < 0,0001$ (Abb. 17).

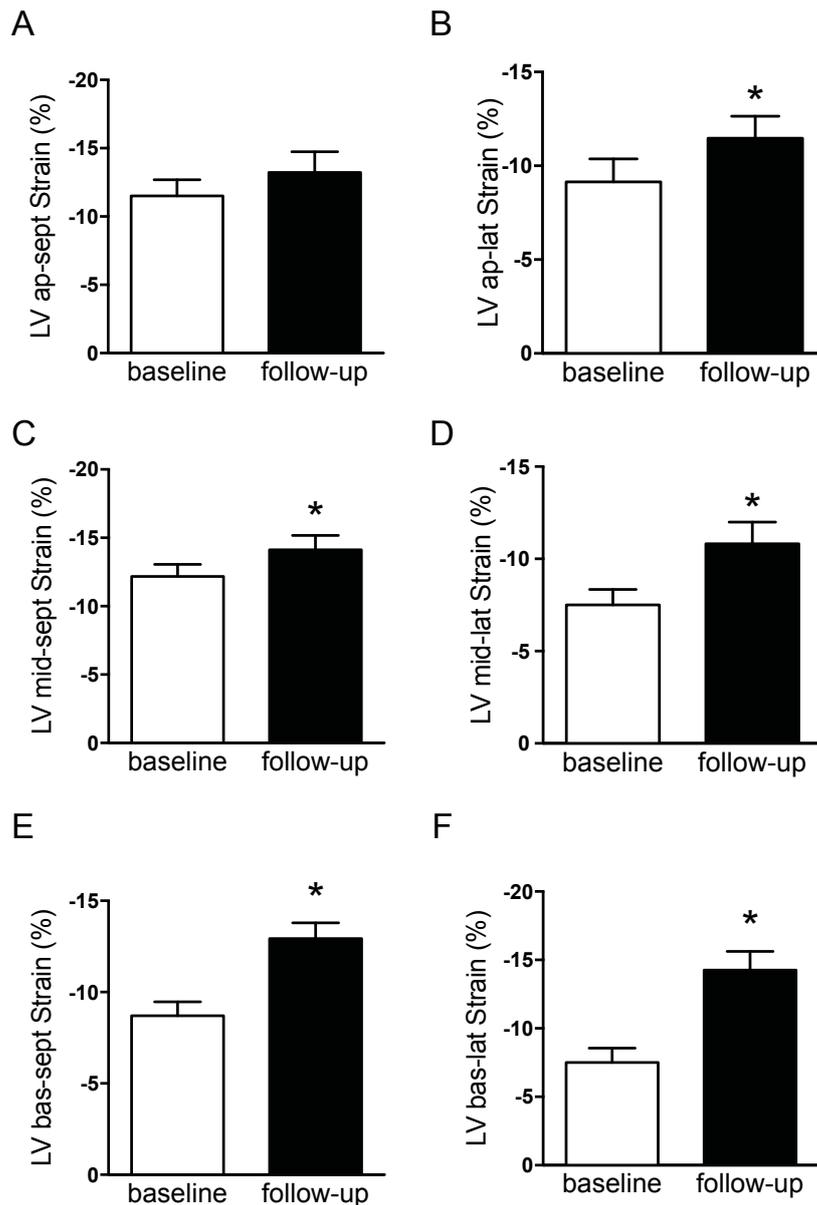


Abbildung 17. LV 4CV Strain (Linksventrikulärer Strain im 4-Kammerblick) segmental – basal vs. Follow-up. Dargestellt sind die Ergebnisse der segmentalen Analyse des longitudinalen Strains der 6 Segmente des 4CV im linken Ventrikel zu den Zeitpunkten basal und follow-up. Eine signifikante Verbesserung des Strains war in 5 von 6 Segmenten zu beobachten (B-F), wobei diese in den mittleren und basalen Segmenten am deutlichsten ausfiel (C-F; $p < 0,0001$)

Im 2CV zeigte sich nur in einem Segment (apikal-anterior) eine gering signifikante Verbesserung von $-8,39 \pm 1,58\%$ auf $-13,89 \pm 1,49\%$, $p=0,0304$ des Strains (Tabelle I im Anhang). Im 3CV ergab sich keine Veränderung (Tabelle II im Anhang).

3.4.1.3 Strain Analyse basal vs. akut

Um akute Effekte des Mitraclips® auf die lokale Wandbewegung zu identifizieren, wurde eine Strain Analyse zu dem Zeitpunkt akut, also drei Tage nach der Intervention durchgeführt. Da nicht alle Patienten auswertbare Bilder zu dem Zeitpunkt kurz vor ihrer Entlassung aufwiesen, war die n-Zahl mit n=17-19 je Segment hier geringer. In dem Segment mid-lateral zeigte sich eine Verbesserung des Strains von $-7,51 \pm 0,84\%$ auf $-9,54 \pm 1,30\%$, $p=0,0267$. Der Strain im Segment basal-lateral veränderte sich von $-7,51 \pm 1,04\%$ auf $-11,01 \pm 1,22\%$, $p=0,0334$ (Tabelle III im Anhang).

3.4.1.4 Trackingqualität des Bildmaterials

Die Qualität der echokardiographischen Aufnahmen stellte sich in einigen Fällen als unzureichend für eine adäquate Strain-Analyse aller Segmente heraus.

Für den linken Ventrikel waren Bilder mit guter Bildqualität für die Strain Analyse möglichst vieler Segmente im 4CV am häufigsten, gefolgt von dem 2CV und dem 3CV. Der Anteil der nicht trackbaren Segmente war im 2CV in allen Segmenten über 10%, im 3CV über 30%. Mit 4-8% nicht trackbarer Segmente in insgesamt 3 betroffenen Segmenten wies das Bildmaterial des 4CV die beste Qualität auf: Hier war lediglich bei je einem Patienten das mid-septale und apikal-laterale Segment und bei zwei Patienten das mid-laterale Segment nicht von ausreichender Qualität und konnte nicht berücksichtigt werden. Die basalen, klappennahen Segmente waren im 4CV ohne Einschränkung bei jedem Patienten zu beurteilen (Abbildung I im Anhang).

3.4.2 Linker Vorhof

3.4.2.1 Globaler Strain – Kontraktile und Reservoir Funktion des Vorhofs

Anhand des präprozedural vorliegenden Herzrhythmus wurden die Patienten für die Strain Analyse des linken Vorhofs in zwei Subgruppen unterteilt. Die eine Gruppe bestand aus n=12 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern, die andere aus n=14 Patienten mit Sinusrhythmus. In beiden Gruppen wurde der maximal positive Strain während der linksventrikulären Systole als Maß der atrialen Reservoir Funktion (LA Reservoir GLS) bestimmt. In der Gruppe mit Si-

nusrhythmus konnte darüber hinaus der Strain während der Vorhofsystole (LA Systole GLS) als Ausdruck der kontraktilen Funktion des Vorhofs bestimmt werden.

Die Fläche und der Durchmesser des linken Vorhofs blieben drei Monate nach Mitraclip® in beiden Gruppen unverändert.

In der Gruppe mit Vorhofflimmern änderte sich der maximal positive Strain während der linksventrikulären Systole (LA Reservoir GLS) nicht.

Bei den Patienten mit Sinusrhythmus hingegen verbesserte sich drei Monate nach Mitraclip®-Implantation sowohl der linksatriale Reservoir Strain (LA Reservoir GLS) von $10,62 \pm 1,2$ % auf $13,92 \pm 1,64$ %, $p=0,0027$, als auch der Strain während der Vorhofsystole (LA Systole GLS) von $-2,03 \pm 0,47$ % auf $-3,5 \pm 0,46$ %, $p=0,034$ (Abb. 18).

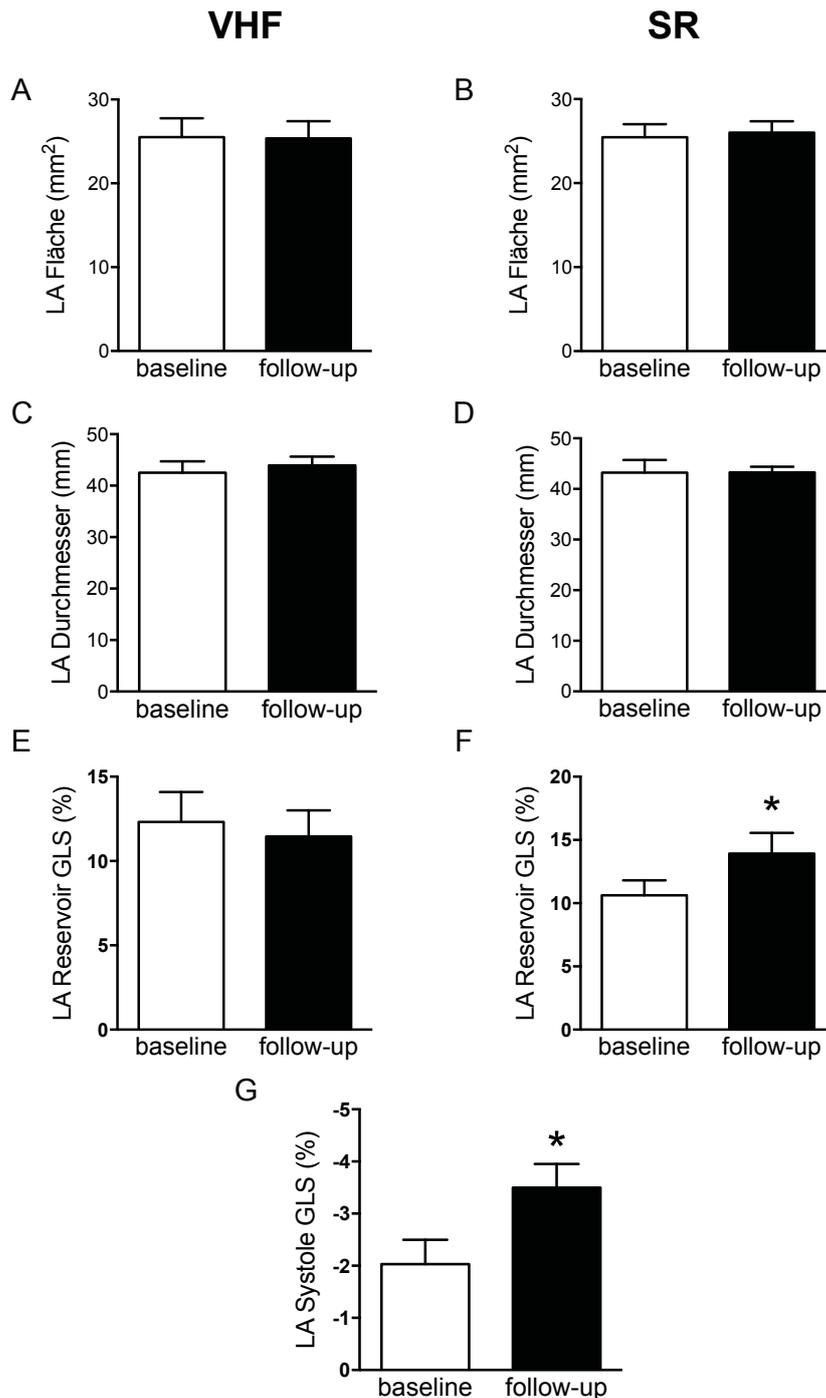


Abbildung 18. Linkatriale Größenverhältnisse und Strain Analyse in Subgruppen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) veränderten sich linksatriale Fläche (A), Durchmesser (C) und Reservoir Strain (E) nicht. In der Subgruppe mit Sinusrhythmus (SR) blieben Fläche (B) und Durchmesser (D) ebenfalls unverändert, der linksatriale Reservoir Strain (F) zeigte eine signifikante Verbesserung, $p < 0,005$, ebenso der Strain während der Vorhofsystole (G), $p < 0,05$.

3.4.2.2 Segmentaler Strain

Im Gesamtkollektiv wurde weiterhin der maximal positive Strain während der Systole (LA Reservoir Strain) in den einzelnen Segmenten bestimmt. Die seg-

mentale Analyse zeigte eine Verbesserung des Reservoir Strains in den septalen und lateralen klappennahen Segmenten. Annulo-septal verbesserte sich der Strain von $10,7 \pm 1,67\%$ auf $16,72 \pm 1,71\%$, $p=0,005$. Im annulo-lateralen Segment zeigte sich ein Anstieg von $18,48 \pm 1,7\%$ auf $25,03 \pm 1,87\%$, $p=0,0029$. Die mittleren und basalen Segmente zeigten keine signifikante Verbesserung in der Follow-up Untersuchung nach drei Monaten (Abb.19).

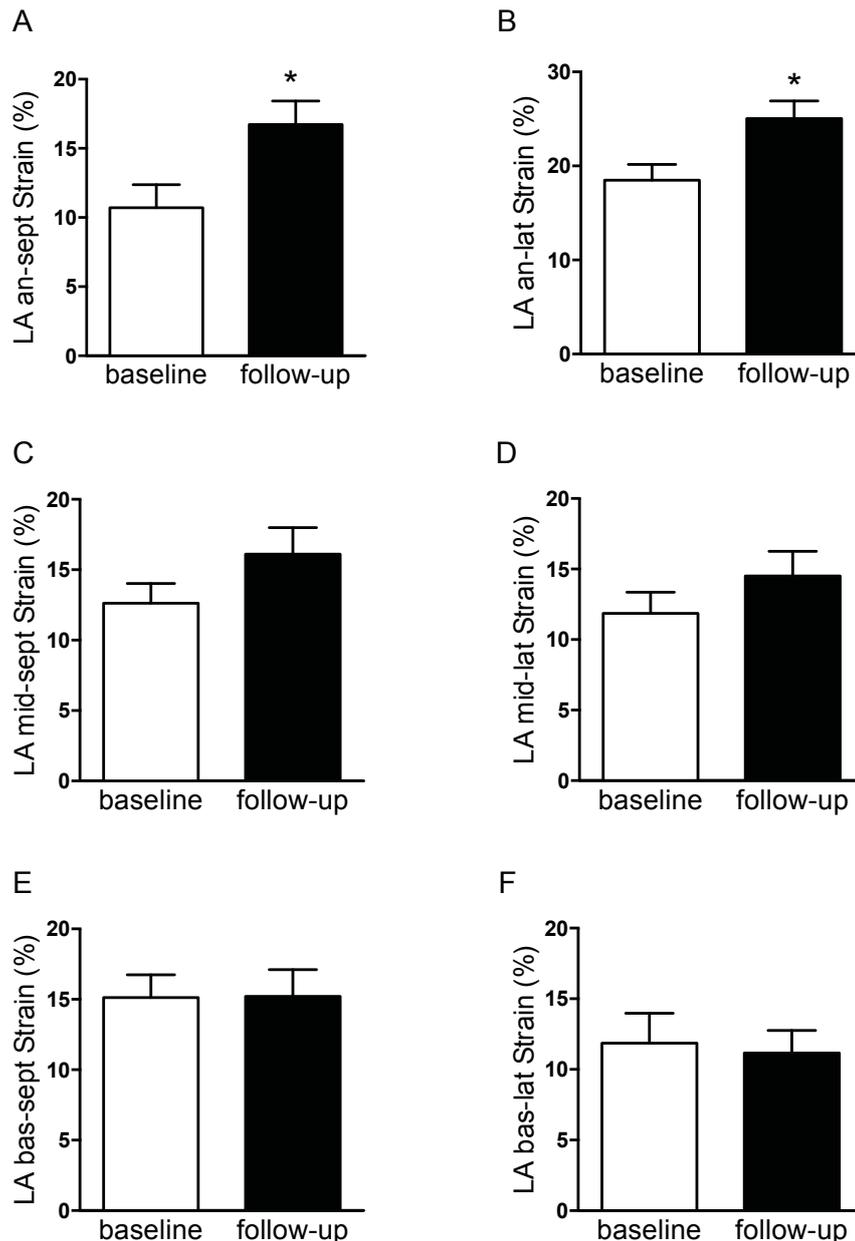


Abbildung 19. LA 4CV Strain (Linksatrialer Strain im 4-Kammerblick) segmental – baseline vs. Follow-up. In der segmentalen Strain-Analyse des linken Vorhofs war eine Verbesserung im (A) annulo-septalen, $p<0,01$ und (B) annulo-lateralen, $p<0,01$ Segment zu beobachten. Die mittleren und basalen Segmente zeigten keine Veränderung (C-F).

Im 2-Kammerblick zeigte sich in dem annulo-anterioren Segment eine Verbesserung des Reservoir Strains, $p=0,045$ (Tabelle IV im Anhang).

3.4.2.3 Strain Analyse basal vs. akut

Auch der Strain des linken Vorhofs wurde zu dem Zeitpunkt akut, direkt vor Entlassung der Patienten nach Mitraclip®-Implantation, bestimmt. Hierbei zeigte sich im 4CV kein signifikanter Unterschied bei der segmentalen Strain Analyse (Tabelle V im Anhang).

3.4.2.4 Trackingqualität des Bildmaterials

Die Qualität der echokardiographischen Bilder der verschiedenen Schnittebenen war auch für den Vorhof sehr unterschiedlich. Ausgewertet wurden Bilder im 4- und 2-Kammerblick, wobei die Bilder des 4-Kammerblicks eine deutlich bessere Qualität aufwiesen. Im 4 CV war nur bei wenigen Bildern in den basalen Segmenten die Trackingqualität nicht ausreichend: In dem Segment bas-sept wurde ein Patient und im benachbarten Segment bas-lat vier Patienten ausgeschlossen.

Die Qualität des 2CV war wie auch schon bei der Strain Analyse des Ventrikels einige Male unzureichend. Es mussten je nach Segment sieben bis zehn Patienten aufgrund von schlechtem Tracking aus der Ergebnisstatistik entfernt werden (Abbildung II im Anhang).

3.5 Marker des Remodellings

3.5.1 BNP

Drei Monate nach Mitraclip® war eine signifikante Abnahme der BNP-Konzentration von $6130,3 \pm 1732,6$ pg/ml auf $4648,3 \pm 1510,2$ pg/ml, $p=0,0322$ zu beobachten (Abb. 20). Insgesamt zeigten die Werte für das BNP eine große Streuung.

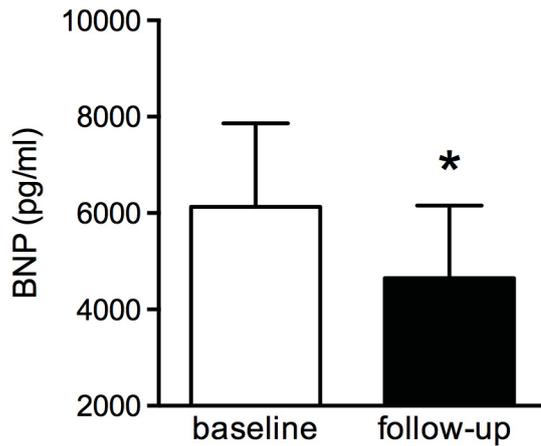


Abbildung 20. BNP-Konzentration baseline vs. Follow-up. Die BNP-Konzentration nahm drei Monate nach Mitraclip® signifikant ab, $p < 0,05$.

3.5.2 Fibrosemarker

Die Konzentration der Fibrosemarker im Blut der Patienten veränderte sich drei Monate nach Mitraclip® nicht. Weder die Remodelling Marker MMP-2, MMP-9 und TIMP-2, noch der Biomarker ST2 zeigten eine Veränderung (Abb. 21).

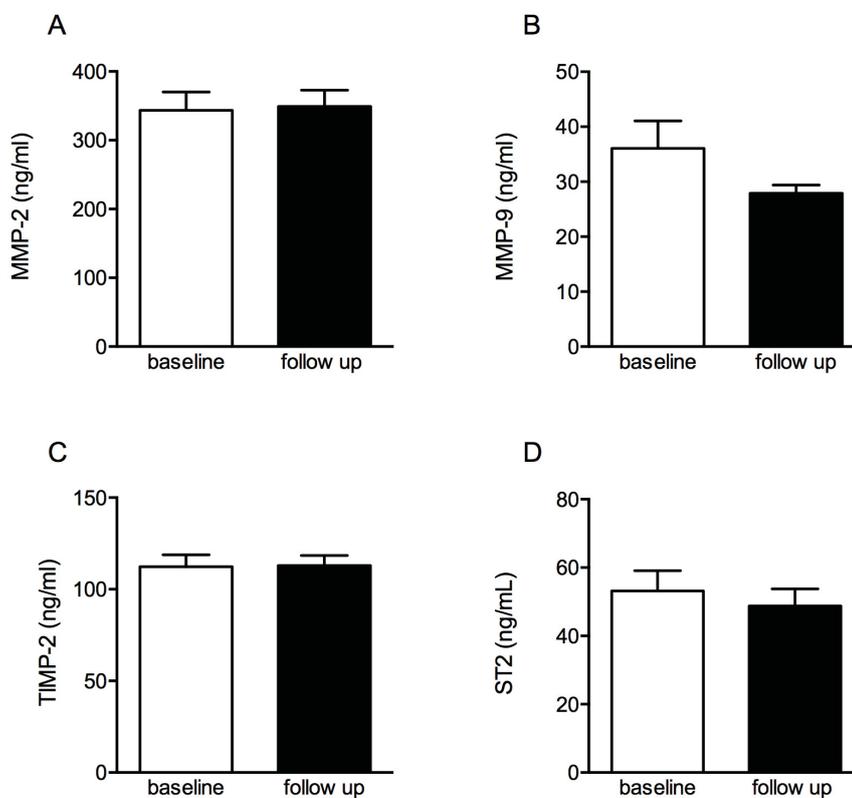


Abbildung 21. Fibrosemarker. Bei der Bestimmung der Fibrosemarker MMP-2 (A), MMP-9 (B), TIMP-2 (C) und ST2 (D) wurde drei Monate nach Mitraclip®-Implantation keine Veränderung festgestellt.

3.6 Nachsorge

Vier Patienten des Studienkollektivs mussten während des dreimonatigen Beobachtungszeitraums rehospitalisiert werden. Die Gründe hierfür waren: Akutes Nierenversagen, Transitorisch ischämische Attacke (TIA), kardiale Dekompensation und Implantation eines Schrittmachers. Andere Komplikationen wie neu aufgetretende Dialysepflicht, Myokardinfarkt, PCI oder eine andere Klappenintervention wurden nicht beobachtet.

4 Diskussion

Diese Studie sollte untersuchen, ob die Implantation eines Mitraclips® einen positiven Einfluss auf das linksatriale und linksventrikuläre Remodelling hat. Hierzu wurden 26 Patienten in einer prospektiven Studie vor und drei Monate nach einer Mitraclip®-Implantation mit Hilfe echokardiographischer Strain Analysen auf Veränderungen der kardialen Funktion hin untersucht. Weiterhin wurden echokardiographische Parameter, der klinische Status und Fibrosemarker bestimmt.

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind:

1. Die Implantation eines Mitraclips® hat einen positiven Einfluss auf das linksventrikuläre Remodelling, es kommt zu einer echokardiographisch quantifizierbaren global und segmental verbesserten Funktion.
2. Die globale linksatriale Funktion bleibt im Gesamtkollektiv unverändert, bei Patienten mit Sinusrhythmus ist jedoch eine verbesserte linksatriale Funktion zu beobachten.
3. Biochemisch lässt sich das Remodelling drei Monate nach Mitraclip® anhand der gemessenen Fibrosemarker nicht untermauern.

4.1 Bewertung des Studienkollektivs

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten stellten bezüglich Alter, Größe und Gewicht ein homogenes Studienkollektiv dar, welches mit dem anderer Mitraclip®-Studien vergleichbar ist [58, 59]. Leider konnten nicht von allen initial in die Studie aufgenommenen Patienten vollständige Datensätze akquiriert werden. Neben dem Versterben von Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes war das Nicht-Erscheinen zu dem Follow-up Termin ein Grund für die inkomplette Datenerfassung. Dies ist am ehesten auf die relativ engmaschig angesetzten Follow-up Termine im ersten Jahr nach Mitraclip®-Implantation zurückzuführen. Da ein Großteil der Studienpatienten aufgrund ihres Alters und der Komorbiditäten in ihrer Mobilität sehr eingeschränkt war, konnten manche von ihnen die Termine nicht wahrnehmen.

Das Mitraclip®-Verfahren stellt in erster Linie eine Alternative zur Operation für Hochrisikopatienten dar. Dementsprechend wiesen die Patienten eine erhöhte Komorbidität auf und waren diesbezüglich mit dem Kollektiv anderer Mitraclip®-Studien vergleichbar [33, 34].

Die Verbesserung der kardialen Morbidität des vorliegenden Studienkollektivs spiegelte sich in der NYHA-Klassifikation wieder: 81% der Patienten wurden präprozedural in ein NYHA Stadium 3 oder 4 eingestuft, bei 76% dieses Kollektivs nahm das NYHA Stadium um mindestens eine Stufe ab. Ähnliche Ergebnisse brachten auch andere Studien hervor: Rudolph et al. untersuchten das klinische Outcome nach Mitraclip®-Therapie in einer Kohorte von 803 Patienten, von denen 89% präprozedural in NYHA 3 oder 4 eingestuft wurden. Bei 69% konnte eine Reduktion des NYHA Stadiums um mindestens eine Stufe verzeichnet werden [60]. Die Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik scheint schon in der frühen Phase nach der Prozedur stattzufinden: 30 Tage nach dem Eingriff befanden sich in einer weiteren Studie alle Patienten in einem NYHA Stadium 1 oder 2, präprozedural waren es nur 13% [61]. Auch im Rahmen der bislang größten Studie bezüglich Sicherheit und Effektivität der Mitraclip®-Therapie, der EVEREST II Studie, konnte eine zuverlässige Reduktion des NYHA Stadiums nach der Prozedur gezeigt werden [62]. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen somit im Hinblick auf den verbesserten klinischen Status der Mitraclip®-Patienten die Ergebnisse anderer Studien.

4.2 Mitraclip®-Prozedur

Das Mitraclip®-System hat sich in den letzten Jahren zu einer wichtigen therapeutischen Option für Patienten mit schwerer MI entwickelt, die aufgrund eines zu hohen Risikoprofils nicht operativ versorgt werden können [63, 64]. Im Vergleich zur konventionellen Mitralklappenrekonstruktion konnten für den Mitraclip® gleichwertige Ergebnisse dokumentiert werden [65].

Die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens konnte auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Damit wurden die Ergebnisse jüngster Studien mit großen Patientenkollektiven ($n > 620$ Patienten) bestätigt [36, 66]. Die Mitraclip®-Implantation war bei allen Patienten erfolgreich. Es gab es keinerlei periinterventionelle Komplikationen, bei 69% der beobachteten Patienten konnte die

Prozedur in schonender Analgosedierung durchgeführt werden. Im Gegensatz zur konventionellen Intubationsnarkose konnte für diese Anästhesie eine kürzere postinterventionelle stationäre Verweildauer im Krankenhaus sowie eine Reduktion der Anästhesie-bedingten Komplikationen gezeigt werden [37].

4.3 Quantifizierung des Remodellings

Um das linksventrikuläre und atriale Remodelling nach Mitraclip®-Prozedur zu analysieren, wurden echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden konventionelle Parameter erhoben und eine 2D Strain Analyse durchgeführt.

4.3.1 Konventionelle Echoparameter

Die standardmäßig erhobenen echokardiographischen Parameter stellen eine einfache Art der Erfolgskontrolle nach Mitraclip®-Implantation dar. Für den linken Ventrikel wurden in der vorliegenden Studie signifikante Veränderungen beobachtet: Es zeigte sich eine verbesserte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie eine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers. Dies suggeriert ein reverses linksventrikuläres Remodelling und bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien [58, 67, 68].

Das Ergebnis einer verbesserten Ejektionsfraktion steht im Widerspruch mit den Ergebnissen der großen EVEREST Studie, in der keine Zunahme der Ejektionsfraktion beobachtet werden konnte. Es ist vorstellbar, dass dies vor allem durch eine andere Ätiologie der Mitralinsuffizienz zustande kommt: In der vorliegenden Studie litten 92% der Patienten an funktioneller MI, in der EVEREST Studie waren es nur 27%, der Großteil litt an degenerativer MI [63]. Auch eine Verbesserung der rechtsventrikulären Dimensionen wurde in der Literatur beschrieben [69], konnte jedoch in dieser Studie nicht bestätigt werden. Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Untersuchung des linken Herzens lag, wurden nur einige Parameter des rechten Herzens, wie der rechtsventrikuläre enddiastolische Durchmesser, der PAsys oder die TAPSE bestimmt. Auch die Strain Analyse wurde nur im linken Herzen durchgeführt, weshalb sich durch diese Studie keine detaillierten Ergebnisse bezüglich des Remodellings im rechten Herzen nach Mitraclip® ergeben.

Im linken Vorhof wurde weder eine Veränderung der Fläche, noch des Durchmessers beobachtet. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch mit denen von Le Bihan et al., die schon 30 Tage nach operativer Rekonstruktion der Mitralklappe ein vermindertes Volumen des linken Vorhofs dokumentierten [70]. Allerdings wird bei der operativen Methode der Anulus der Mitralklappe direkt rekonstruiert, was die unmittelbaren Effekte auf das linksatriale Volumen erklären könnte. Die Ergebnisse der chirurgischen Rekonstruktion sind also aufgrund anderer Methodik nur schlecht mit den vorliegenden Ergebnissen nach Mitraclip® Implantation vergleichbar.

Der Einfluss einer Mitraclip® Therapie auf das linksatriale Volumen wurde von Grayburn et al. untersucht, die eine Abnahme des linksatrialen Volumens zwölf Monate nach Mitraclip® Therapie dokumentierten [58]. Der Untersuchungszeitpunkt war jedoch mit zwölf Monaten viermal so lang wie in der vorliegenden Arbeit. Eine weitere Studie von Scandura et al. legte mit sechs Monaten einen kürzeren Follow-up Zeitpunkt fest und ist folglich hinsichtlich des Studiendesigns eher mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Die Bestimmung der Volumenindices zeigte, wie auch in dieser Studie, nur eine signifikante Reduktion im linken Ventrikel, nicht aber im linken Vorhof [71]. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die atriale Größenänderung im Rahmen des reversen Remodellings mehrere Monate in Anspruch nimmt. Der Follow-up Zeitpunkt nach drei Monaten erscheint in dem Zusammenhang sehr kurz, gegebenenfalls sind die Veränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt quantifizierbar.

4.3.2 Strain Analyse

4.3.2.1 Bewertung der Methode

Dank neuer echokardiographischer Deformationsbildgebung hat sich die Quantifizierung der myokardialen Funktion von der einfachen Bestimmung der Ejektionsfraktion und Dimensionen des Herzens zu einer komplexen Bestimmung der intrinsischen myokardialen Funktion weiterentwickelt [72-74]. Die Speckle-Tracking Methode stellt dabei eine Weiterentwicklung der Gewebedoppler-basierten TVI Methode dar und zeichnet sich vor allem durch seine Winkelunabhängigkeit aus [40, 75]. Sie ist also unabhängig von der Anschallrichtung des Myokards [75]. Diese neuere Bildgebungs-Modalität erfasst nur aktive Bewe-

gungen und ermöglicht somit eine noch differenzierte Analyse der regionalen myokardialen Kontraktilität.

Eine Limitation der Speckle-Tracking Methode liegt in der Notwendigkeit guter Bildqualität [40]. Diese ist für das Programm unbedingt notwendig, um genügend Speckles über die gesamte Bildschleife hinweg verfolgen zu können. In der vorliegenden Studie mussten deshalb einige Segmente aufgrund von schlechter Trackingqualität ausgeschlossen werden, um den Anforderungen an eine korrekte Durchführung der Methode gerecht zu werden. Der Grund dafür lag in den meisten Fällen in einer inkompletten Erfassung der Wandabschnitte im Schallfenster. Da diese Segmente nicht in die Berechnung des globalen Strains mit einbezogen wurden, beeinflusste der Ausschluss eines einzelnen Segmentes dessen Wert nicht.

Weiterhin darf bei der Speckle-Tracking Methode die Frame Rate, also der Zeitabstand zweier Bilder zueinander, nicht zu groß gewählt werden, da sonst der verfolgte Punkt und sein Umgebungsmuster zu stark von dem gespeicherten Muster des Programms abweichen können. Die optimale Frame Rate von 50-70 Bildern pro Sekunde [76] war bei allen Analysen der vorliegenden Studie vorhanden.

Schon früh konnte die Genauigkeit des Speckle-Trackings für den linken Ventrikel gezeigt werden [56]. Auch die Anwendung für den linken Vorhof wurde wenig später in Studien validiert [51, 57, 77, 78]. Es wurden allerdings auch Probleme bei der Strain Analyse des Vorhofs beschrieben: Die Wand des Vorhofs erscheint im echokardiographischen Bild dünner und heller, es gibt folglich weniger Bildpunkte, die das Programm verfolgen kann. Insgesamt stellte sich heraus, dass die Strain Analyse des linken Vorhofs zeitaufwendiger und schwieriger ist, als die des linken Ventrikels [57]. Häufiger als im linken Ventrikel kommt es zu Wandanschnitten und Artefakten, welche die Diskrimination des Endokards erschweren [51].

Auch in der vorliegenden Studie wurde die Speckle-Tracking Methode für den linken Ventrikel und den linken Vorhof angewendet. Die vorbeschriebenen Probleme für den linken Vorhof konnten bestätigt werden. So war im Vorhof die Trackingqualität der Bilder vor allem in basalen Segmenten nicht so gut wie im linken Ventrikel und die Strain Analyse war insgesamt schwieriger. Da bei unzu-

reichender Trackingqualität die jeweiligen Segmente ausgeschlossen und nicht in die Berechnung des globalen Strains mit eingingen, wurde dieser dadurch nicht verfälscht.

Die Qualität des 2- und 3-Kammerblicks war in der vorliegenden Studie leider oft unzureichend, weshalb der Fokus auf den Ergebnissen des 4-Kammerblicks lag. Die komplette Erfassung aller drei Ansichten zu allen Zeitpunkten könnte sicher zu noch detaillierteren Ergebnissen führen.

Es gibt verschiedene Methoden zur Integration der Strain Kurven in den Herzzyklus. Dies ist notwendig um die Länge von Diastole und Systole mit den Strain-Kurven in Einklang zu bringen und folglich den maximalen systolischen Strain erheben zu können. Wie auch in vorangegangenen Arbeiten wurde die Bestimmung von Zeitmarkern anhand eines Aorten- und Mitralklappenflussprofils in der vorliegenden Studie als favorisierte Methode angewandt [79]. Wenn keine adäquate PW-Doppleraufnahme der Aortenklappe vorlag, errechnete das Programm alternativ selbständig den Zeitraum der Systole anhand des zugehörigen EKGs. Schon Aase et al. konnten zeigen, dass diese automatische Berechnung des Aortenklappenschlusses als Ende der Systole mit der manuellen gleichwertig ist [80].

Methodische Limitationen gab es bei der Strain Analyse des linken Vorhofs bezüglich der Festlegung des Anfangspunktes der Messung. Hayashi et al. empfehlen die P-Welle als Anfangspunkt der Messung um der kontraktilen Funktion des Vorhofs gerecht zu werden [81]. Da in der vorliegenden Studie n=12 Patienten an Vorhofflimmern litten, kam die P-Welle als Anfangspunkt nicht für das gesamte Patientenkollektiv in Frage. Um eine einheitliche Methode zu gewährleisten, wurde der Beginn des QRS Komplexes als Anfangspunkt gewählt. Es ist anzunehmen, dass die vergleichsweise gering negativen Werte des kontraktilen LA-Strains (LA Systole) mit der Wahl des Anfangspunktes zu begründen sind: Je weiter man diesen im Herzzyklus in Richtung P-Welle setzt, desto negativer werden diese Werte und suggerieren damit eine besser atriale kontraktile Funktion. Die Etablierung einer einheitlichen Methode zur Wahl des Anfangspunktes wäre wünschenswert, um die Ergebnisse einzelner Studien besser vergleichen zu können.

Eine weitere Möglichkeit der Strain Bestimmung ist die MRT-basierte Methode, dessen Ergebnisse gut mit denen der Speckle Tracking Methode korrelieren [82]. Da sich insbesondere bei der Erfassung des atrialen Strains Probleme ergeben, scheint die MRT eine gute Alternative zur Echokardiographie darzustellen. Für den linken Vorhof konnte bereits eine gute Trackingqualität mit Hilfe dieser Methode gezeigt werden [83].

4.3.2.2 Strain Analyse linker Ventrikel

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Verbesserung des globalen longitudinalen Strains drei Monate nach Mitraclip®-Implantation gezeigt werden. Damit wurden die Ergebnisse anderer Studien bestätigt: Zuern et al. führten bei 43 Patienten zu dem gleichen Follow-up Zeitpunkt eine linksventrikuläre Strain Analyse durch und konnten einen verbesserten GLS feststellen. Dabei wurde reverses Remodelling als eine Veränderung des GLS um $\geq 10\%$ definiert und konnte bei zwei Drittel der Patienten beobachtet werden [45]. In der vorliegenden Studie verbesserte sich der GLS im Mittel um 17%. Neben den Ergebnissen für den GLS stimmt die vorliegende Arbeit auch bezüglich einer verbesserten linksventrikulären Ejektionsfraktion und einer Reduktion der ventrikulären Dilatation mit denen von Zuern et al. überein. Betrachtet man diese Parameter in der Gesamtheit, kann von einem reversen globalen linksventrikulären Remodelling drei Monate nach Mitraclip®-Prozedur ausgegangen werden.

Um die regionalen Unterschiede der myokardialen Funktion noch besser zu quantifizieren, lag ein weiterer Fokus dieser Arbeit auf der segmentalen Strain Analyse. Diese ergab, dass die Verbesserung der Kontraktilität vor allem in mid-ventrikulären und basalen Segmenten des LV stattfindet, also in solchen mit räumlicher Nähe zu dem Mitralklappenannulus.

Diese Beobachtungen gehen einher mit denen von Lurz et al., die eine Veränderung des MRT-basierten Strains in den basalen, klappennahen Segmenten des linken Ventrikels beschrieben [84]. Diese wurde sogar schon sieben Tage nach Mitraclip®-Prozedur beobachtet. Auch in der vorliegenden Studie wurde eine Strain Analyse drei Tage nach der Prozedur durchgeführt. Im basalen und mittleren Segment des linken Ventrikels konnte auch hier eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Diese frühen Veränderungen der Strain Werte in

den klappennahen Segmenten könnten durch geometrische Veränderungen der Mitralklappe mitbedingt sein. Remy et al. konnten zeigen, dass durch die Implantation eines Mitraclip® der septolaterale Durchmesser des Mitralklappenannulus abnimmt und ein Zug auf das klappennahe Myokard ausgeübt wird [85].

4.3.2.3 Strain Analyse linker Vorhof

Bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit wurde der Reservoir Strain, also der maximal positive Strain Wert des Vorhofs während der linksventrikulären Systole bestimmt. Insbesondere der atriale Reservoir Strain hat sich als wichtiger prognostischer Parameter bewährt [86]. Es konnte gezeigt werden, dass der Reservoir Strain linksatriales reverses Remodelling nach Mitralklappenchirurgie quantifizieren kann [87]. In der Studie von Candan et al. wiesen jedoch alle Patienten einen Sinusrhythmus auf.

In der vorliegenden Studie zeigte der Reservoir Strain im Gesamtkollektiv keine signifikante Verbesserung. Damit werden die Ergebnisse von Ipek et al. bestätigt, die den maximal positiven globalen longitudinalen Strain bei 107 Patienten der EVEREST II Kohorte zwölf Monate nach Mitraclip®-Prozedur bestimmten. Sie nahmen zwar reverses kardiales Remodelling aufgrund von vermindertem linksatrialen Volumen an, konnten dieses jedoch nicht durch eine Verbesserung der globalen linksatrialen Strain Werte untermauern [88].

Die vorliegende Studie liefert neben den globalen auch Ergebnisse für die segmentalen Strain Werte: Hier konnte im Gesamtkollektiv in den klappennahen Segmenten eine signifikante Verbesserung des Reservoir Strains beobachtet werden. Diese segmentale Verbesserung der myokardialen Funktion in direkter Nähe zur Mitralklappe deutet auf günstige Effekte aufgrund von Veränderungen in der Geometrie des Mitralklappenannulus nach Mitraclip®-Implantation hin [85].

Neben dem verbesserten Strain der annulo-septalen und annulo-lateralen Segmente im 4CV, zeigte sich auch im 2CV eine signifikante Zunahme des Strains im annulo-anterioren Segment. Auch diese Tatsache kann am ehesten mit den geometrischen Veränderungen der Mitralklappe infolge einer Mitraclip®-Implantation erklärt werden, welche vor allem im Bereich des anterioren Segels stattzufinden scheint [89]. Folglich ist vorstellbar, dass multiple Mit-

raclip®-Implantationen durch eine veränderte Geometrie des Mitralklappenannulus die myokardiale Funktion verbessern können.

In einer Subgruppe von Patienten mit Sinusrhythmus wurde zusätzlich der Strain der atrialen Systole als Ausdruck der Kontraktilität des Vorhofs bestimmt. In dieser Subgruppe verbesserten sich beide Strain-Werte drei Monate nach Mitraclip® signifikant. Dies lässt neben einer verbesserten Reservoir Funktion auch eine Steigerung der Kontraktilität des linken Vorhofs bei Patienten mit Sinusrhythmus vermuten. Das Vorhandensein von Vorhofflimmern scheint also einen Einfluss auf das reverse atriale Remodelling zu haben: Während im gesamten Patientenkollektiv keine Verbesserung des globalen LA Reservoir Strains gezeigt werden konnte, verbesserte sich bei den Patienten mit Sinusrhythmus der LA Reservoir Strain und der Strain während der atrialen Systole als Ausdruck verbesserter atrialer Kontraktilität. Dies deutet an, dass vor allem Patienten mit präprozedural erhaltener atrialer Funktion und intaktem kardialen Reizleitungssystem eine Zunahme der kontraktilen und Reservoir Funktion im Rahmen des atrialen reversen Remodellings nach Mitraclip®-Implantation erfahren. Wie bereits gezeigt wurde, ist präprozedurales Vorhofflimmern mit einer höheren Inzidenz von postoperativen Komplikationen und schlechterem Outcome nach kardialer Chirurgie assoziiert [90]. Inwieweit Mitraclip®-Patienten mit vor der Intervention erhaltenem Sinusrhythmus insgesamt einen größeren Nutzen haben, bleibt noch unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.3.3 Marker des Remodellings

Um das kardiale Remodelling nach einer Mitraclip®-Implantation auch auf biochemischer Ebene zu untersuchen, wurden BNP, MMPs, TIMPs und ST2 bestimmt.

Die Konzentration des BNP nimmt im Rahmen des kardialen Remodellings ab. So konnte gezeigt werden, dass der BNP-Spiegel innerhalb der ersten 30 Tage nach akutem Myokardinfarkt mit dem Ausmaß des Remodellings korreliert [17, 18]. Auch eine Abnahme der BNP-Konzentration nach Mitraclip®-Implantation konnte bereits belegt werden [91, 92]. Die vorliegende Studie konnte die Reduktion des BNP-Spiegels drei Monate nach Mitraclip®-Therapie bestätigen, was einen positiven Effekt auf das kardiale Remodelling vermuten lässt.

Die große Streuung der BNP-Werte und die daraus resultierende erhebliche Standardabweichung könnten an der inhomogenen Patientengruppe bezüglich Geschlecht und Komorbiditäten, wie zum Beispiel Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern liegen. Bei Frauen und Patienten mit Niereninsuffizienz werden in der Literatur insgesamt höhere Werte beschrieben [13, 14].

In der vorliegenden Arbeit konnte drei Monate nach Mitraclip®-Implantation keine signifikante Veränderung der Fibrosemarker MMP-2, MMP-9 und TIMP-2 beobachtet werden. In vorausgegangenen Studien wurde bei chronischer Volumenbelastung durch Mitralinsuffizienz eine Konzentrationserhöhung von MMP-2 und MMP-9 beobachtet [93, 94]. In einer Studie von Li et al. schienen sich nach Entlastung des Herzens durch ein linksventrikuläres Unterstützungssystem die Konzentration der Matrixmetalloproteinasen und dessen Inhibitoren wieder zu normalisieren. Im Rahmen des reversen kardialen Remodellings nahm die MMP Konzentration ab und die der TIMPs stieg an. Der Beobachtungszeitraum lag jedoch im Mittel bei 8,4 Jahren [95] und war damit viel länger als in der vorliegenden Studie. Eine Normalisierung der MMP-2 und TIMP-2 Konzentrationen nach kardialer Resynchronisationstherapie konnte in einer anderen Studie schon nach zwölf Monaten beobachtet werden [96]. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Ein möglicher Grund dafür scheint der gewählte Beobachtungszeitraum von drei Monaten sein. Dieser könnte zu kurz sein, um Veränderungen der extrazellulären Matrix biochemisch zu detektieren.

Auch der Biomarker ST2 veränderte sich nicht nach Mitraclip®-Implantation.

Vor allem unter langzeitprognostischen Gesichtspunkten scheint ST2 eine gute Erweiterung der kardialen Biomarker zu sein: In der Framingham-Studie konnte im klinischen Kontext eindrücklich gezeigt werden, dass ST2 in der Lage ist, Risiken für Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse und vorzeitigen Tod vorzusagen [97]. Der mittlere Beobachtungszeitraum war mit 11,3 Jahren jedoch länger als in der vorliegenden Studie. Eine weitere Studie legte nahe, dass ST2 für die Vorhersage des linksventrikulären reversen Remodellings genutzt werden kann [98]. Auch hier wurde jedoch mit zwölf Monaten ein längerer Beobachtungszeitraum als in der vorliegenden Arbeit gewählt.

4.4 Ausblick

Mit dem Mitraclip® steht eine neue Therapieoption für multimorbide Patienten mit symptomatischer, chronischer MI zur Verfügung. Die vorliegende Studie bestätigt, dass durch eine Mitraclip®-Implantation die Mitralinsuffizienz abnimmt und sich der klinische Status der Patienten verbessert. Das linksventrikuläre Remodelling scheint durch den Mitraclip® positiv beeinflusst zu werden: Normalisierte Größenverhältnisse des Ventrikels und eine verbesserte globale Kontraktilität in der Strain Analyse legen ein reverses Remodelling des linken Ventrikels nahe.

Auch im linken Vorhof scheint sich ein Mitraclip® positiv auf das Remodelling auszuwirken. Die Strain Analyse ergab jedoch im Gesamtkollektiv lediglich eine verbesserte Reservoir Funktion in den klappennahen Segmenten. Ob die Verbesserung des Strains in den klappennahen Segmenten eher durch reverses Remodelling auf molekularer Ebene oder mehr durch die geometrischen Veränderungen im Bereich des Mitralklappenannulus bedingt ist, kann diese Studie nicht abschließend klären. Es sind weitere Untersuchungen diesbezüglich notwendig.

Bei Patienten mit Sinusrhythmus war die Reservoir Funktion des Vorhofs global verbessert, außerdem war eine verbesserte atriale Kontraktilität nach Mitraclip® zu beobachten. Dieses Patientenkollektiv schien folglich mehr von der Mitraclip®-Implantation zu profitieren. Es ist also vorstellbar, dass es bei Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus durch einen Mitraclip® eher zu atrialem Remodelling kommt als bei Patienten ohne Sinusrhythmus. Da ein Sinusrhythmus das atriale Remodelling nach Mitraclip® zu beeinflussen scheint, sollten zukünftig weitere Studien größere Patientenkohorten mit und ohne Sinusrhythmus untersuchen.

Weiterhin ist eine einheitliche Methodik der atrialen Strain Analyse wünschenswert, um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen. Eine spezielle Software für die echokardiographische Strain Analyse des linken Vorhofs wäre dabei hilfreich. Neben der Echokardiographie sollten alternative Methoden weiterverfolgt werden, welche das atriale Remodelling quantifizieren können. Ein Ansatz dazu stellt die MRT-basierte Methode dar.

Die biochemische Bestimmung von Fibrosemarkern konnte das in der Strain Analyse gezeigte Remodelling nach drei Monaten nicht untermauern. Zukünftig sollten weitere Marker untersucht werden, die das Remodelling eventuell schon in einem kurzen Beobachtungszeitraum quantifizieren können.

5 Literaturverzeichnis

1. lung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
2. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
3. Rossi, A., et al., *Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy*. Heart, 2011. **97**(20): p. 1675-80.
4. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, Markus, Wesker, K. , *Prometheus Innere Organe*. 2009, Stuttgart: Thieme Verlag.
5. Marwick, T.H., P. Lancellotti, and L. Pierard, *Ischaemic mitral regurgitation: mechanisms and diagnosis*. Heart, 2009. **95**(20): p. 1711-8.
6. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
7. Nickenig, G.M., F.W.; Kelm, M.; Kuck, K.-H.; Boekstegers, P.; Hausleiter, J., Schillinger, W.; Brachmann, J.; Lange, R.; Reichenspurner, H., *Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz 2013*.
8. Pfeffer, M.A. and E. Braunwald, *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications*. Circulation, 1990. **81**(4): p. 1161-72.
9. Burchfield, J.S., M. Xie, and J.A. Hill, *Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2*. Circulation, 2013. **128**(4): p. 388-400.
10. Sutton, M.G. and N. Sharpe, *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy*. Circulation, 2000. **101**(25): p. 2981-8.
11. Vanderheyden, M., et al., *Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(12): p. 2349-54.
12. Zile, M.R. and C.F. Baicu, *Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with a preserved ejection fraction*. J Cardiovasc Transl Res, 2013. **6**(4): p. 501-15.
13. Redfield, M.M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(5): p. 976-82.
14. Racek, J., et al., *Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients*. Nephron Clin Pract, 2006. **103**(4): p. c162-72.
15. Kruger, S., et al., *[Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure]*. Med Klin (Munich), 2003. **98**(10): p. 562-7.

16. Luchner, A., et al., *Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population*. J Hypertens, 2000. **18**(8): p. 1121-8.
17. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction*. Am Heart J, 1998. **135**(1): p. 21-8.
18. Crilley, J.G. and M. Farrer, *Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction*. Heart, 2001. **86**(6): p. 638-42.
19. Spinale, F.G., *Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1285-342.
20. Brower, G.L., et al., *The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **30**(4): p. 604-10.
21. Baba, H.A. and J. Wohlschlaeger, *Morphological and molecular changes of the myocardium after left ventricular mechanical support*. Curr Cardiol Rev, 2008. **4**(3): p. 157-69.
22. Gunja-Smith, Z., et al., *Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links*. Am J Pathol, 1996. **148**(5): p. 1639-48.
23. Wang, Y.C., et al., *Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients*. J Card Fail, 2013. **19**(3): p. 163-8.
24. Bhardwaj, A. and J.L. Januzzi, Jr., *ST2: a novel biomarker for heart failure*. Expert Rev Mol Diagn, 2010. **10**(4): p. 459-64.
25. Kakkar, R. and R.T. Lee, *The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker*. Nat Rev Drug Discov, 2008. **7**(10): p. 827-40.
26. Sellers, R.D., et al., *LEFT RETROGRADE CARDIOANGIOGRAPHY IN ACQUIRED CARDIAC DISEASE: TECHNIC, INDICATIONS AND INTERPRETATIONS IN 700 CASES*. Am J Cardiol, 1964. **14**: p. 437-47.
27. Kang, D.H., et al., *Early surgery versus conventional treatment for asymptomatic severe mitral regurgitation: a propensity analysis*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2398-407.
28. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
29. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
30. Alfieri, O., et al., *The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(4): p. 674-81.

31. Maisano, F., et al., *The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(3): p. 201-5.
32. Rogers, J.H. and O. Franzen, *Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation*. Eur Heart J, 2011. **32**(19): p. 2350-7.
33. Feldman, T., 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*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(8): p. 686-94.
34. Rudolph, V., et al., *Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2190-5.
35. Wiebe, J., et al., *Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **84**(4): p. 591-8.
36. Nickenig, G., et al., *Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(9): p. 875-84.
37. Rassaf, T., et al., *Safety and efficacy of deep sedation as compared to general anaesthesia in percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **84**(4): p. E38-42.
38. D'Hooge, J., et al., *Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations*. Eur J Echocardiogr, 2000. **1**(3): p. 154-70.
39. Teske, A.J., et al., *Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking*. Cardiovasc Ultrasound, 2007. **5**: p. 27.
40. Dandel, M., et al., *Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability*. Curr Cardiol Rev, 2009. **5**(2): p. 133-48.
41. Abraham, T.P., V.L. Dimaano, and H.Y. Liang, *Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice*. Circulation, 2007. **116**(22): p. 2597-609.
42. Carasso, S., et al., *Left ventricular function and functional recovery early and late after myocardial infarction: a prospective pilot study comparing two-dimensional strain, conventional echocardiography, and radionuclide myocardial perfusion imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(11): p. 1235-44.

43. Bijmens, B.H., et al., *Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(2): p. 216-26.
44. Delgado, M., et al., *Early improvement of the regional and global ventricle function estimated by two-dimensional speckle tracking echocardiography after percutaneous aortic valve implantation speckle tracking after CoreValve implantation*. Echocardiography, 2013. **30**(1): p. 37-44.
45. Zuern, C.S., et al., *Reverse left ventricular remodeling after percutaneous mitral valve repair: strain analysis by speckle tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging*. Int J Cardiol, 2013. **168**(5): p. 4983-5.
46. Reisner, S.A., et al., *Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(6): p. 630-3.
47. Munk, K., et al., *Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention*. J Am Soc Echocardiogr, 2012. **25**(6): p. 644-51.
48. Dalen, H., et al., *Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(2): p. 176-83.
49. Kocabay, G., et al., *Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014. **67**(8): p. 651-8.
50. Todaro, M.C., et al., *New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(12): p. 973-84.
51. Cameli, M., et al., *Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking*. Cardiovasc Ultrasound, 2009. **7**: p. 6.
52. Morris, D.A., et al., *Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(4): p. 364-72.
53. Debonnaire, P., et al., *Left atrial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with severe organic mitral regurgitation: association with guidelines-based surgical indication and postoperative (long-term) survival*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(9): p. 1053-62.
54. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(7): p. 611-44.

55. Blessberger, H. and T. Binder, *NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles*. Heart, 2010. **96**(9): p. 716-22.
56. Helle-Valle, T., et al., *New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography*. Circulation, 2005. **112**(20): p. 3149-56.
57. Vianna-Pinton, R., et al., *Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(3): p. 299-305.
58. Grayburn, P.A., 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): p. 1667-74.
59. Vitarelli, A., et al., *Assessment of Biventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Secondary Mitral Regurgitation after Repair with the MitraClip System*. J Am Soc Echocardiogr, 2015.
60. Rudolph, V., et al., *Clinical outcome of critically ill, not fully recompensated, patients undergoing MitraClip therapy*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(11): p. 1223-9.
61. Tamburino, C., et al., *Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting*. Eur Heart J, 2010. **31**(11): p. 1382-9.
62. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
63. Mauri, L., et al., *4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(4): p. 317-28.
64. Maisano, F., 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*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(12): p. 1052-61.
65. Swaans, M.J., et al., *Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(8): p. 875-81.
66. Eggebrecht, H., et al., *Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRAnscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015. **86**(4): p. 728-35.
67. Pleger, S.T., et al., *One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and reduced ejection fraction after MitraClip implantation*. Eur J Heart Fail, 2013. **15**(8): p. 919-27.

68. Foster, E., et al., *Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(4): p. 522-30.
69. Giannini, C., et al., *Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: an echocardiographic study*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014. **15**(1): p. 95-103.
70. Le Bihan, D.C., et al., *Early improvement in left atrial remodeling and function after mitral valve repair or replacement in organic symptomatic mitral regurgitation assessed by three-dimensional echocardiography*. *Echocardiography*, 2015. **32**(7): p. 1122-30.
71. Scandura, S., et al., *Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012. **25**(10): p. 1099-105.
72. Marwick, T.H., *Should we be evaluating the ventricle or the myocardium? Advances in tissue characterization*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(2): p. 168-72.
73. Mizuguchi, Y., et al., *The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(10): p. 1138-44.
74. Jamal, F., et al., *Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. **15**(7): p. 723-30.
75. Perk, G., P.A. Tunick, and I. Kronzon, *Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007. **20**(3): p. 234-43.
76. Marwick, T.H., et al., *Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(1): p. 80-4.
77. Inaba, Y., et al., *Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(7): p. 729-36.
78. Sirbu, C., et al., *Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects*. *Eur J Echocardiogr*, 2006. **7**(3): p. 199-208.
79. Sutherland, G.R., et al., *Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(7): p. 788-802.
80. Aase, S.A., et al., *Automatic timing of aortic valve closure in apical tissue Doppler images*. *Ultrasound Med Biol*, 2006. **32**(1): p. 19-27.

81. Hayashi, S., et al., *Optimal Analysis of Left Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography: P-wave versus R-wave Trigger*. Echocardiography, 2014.
82. Tsadok, Y., et al., *Myocardial strain assessment by cine cardiac magnetic resonance imaging using non-rigid registration*. Magn Reson Imaging, 2016. **34**(4): p. 381-90.
83. Kowallick, J.T., et al., *Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 60.
84. Lurz, P., et al., *Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015.
85. Remy, T., et al., *Change in mitral annular size and geometry after MitraClip(R) implantation in patients with functional and degenerative mitral regurgitation*. J Interv Cardiol, 2014. **27**(5): p. 516-24.
86. Freed, B.H., et al., *Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(3).
87. Candan, O., et al., *Atrial longitudinal strain parameters predict left atrial reverse remodeling after mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study*. Int J Cardiovasc Imaging, 2014. **30**(6): p. 1049-56.
88. Gucuk Ipek, E., et al., *Abstract 16418: The Impact of MitraClip® Procedure on Left Atrial Strain and Strain Rate*. Circulation, 2014. **130**(Suppl 2): p. A16418.
89. Al Amri, I., et al., *Acute effect of MitraClip implantation on mitral valve geometry in patients with functional mitral regurgitation: insights from three-dimensional transoesophageal echocardiography*. EuroIntervention, 2015. **11**(5).
90. Attaran, S., et al., *A comparison of outcome in patients with preoperative atrial fibrillation and patients in sinus rhythm*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1391-5.
91. Wohrle, J., et al., *Midregional-proAtrial Natriuretic Peptide and High Sensitive Troponin T Strongly Predict Adverse Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Repair of Mitral Valve Regurgitation*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0137464.
92. Seifert, M., et al., *MitraClip in CRT non-responders with severe mitral regurgitation*. Int J Cardiol, 2014. **177**(1): p. 79-85.
93. Nagatomo, Y., et al., *Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **278**(1): p. H151-61.
94. Stewart, J.A., Jr., et al., *Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog*. J Mol Cell Cardiol, 2003. **35**(3): p. 311-9.

95. Li, Y.Y., et al., *Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices*. Circulation, 2001. **104**(10): p. 1147-52.
96. Stanciu, A.E., et al., *Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects*. Clin Biochem, 2013. **46**(3): p. 230-4.
97. Wang, T.J., et al., *Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2012. **126**(13): p. 1596-604.
98. Lupon, J., et al., *Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score*. Int J Cardiol, 2015. **184**: p. 337-43.

6 Anhang

6.1 Abbildungen

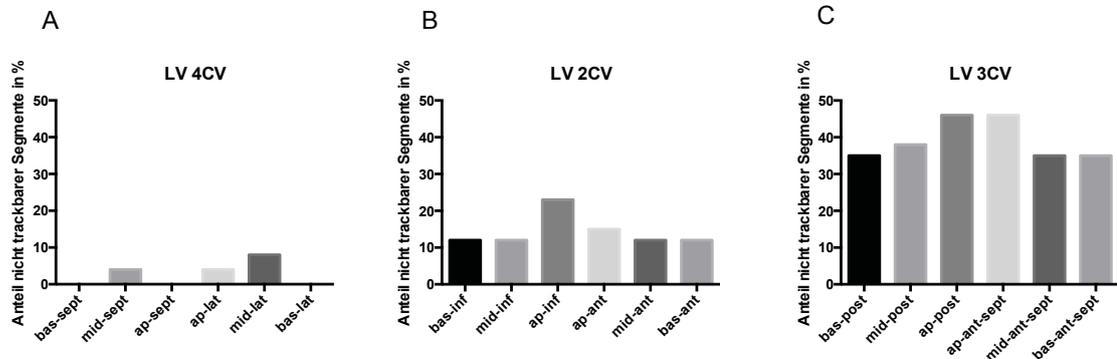


Abbildung I: Anteil nicht trackbarer Segmente in den ausgewerteten Ansichten des linken Ventrikels. (A) LV 4CV (linksventrikulärer 4-Kammerblick) Der Anteil nicht trackbarer Segmente war im 4CV am geringsten: mid-sept: 4%, ap-lat: 4%, mid-lat: 8% (B) LV 2CV (linksventrikulärer 2-Kammerblick) Der Anteil nicht trackbarer Segmente im 2CV betrug: bas-inf: 12%, mid-inf: 12%, ap-inf: 23%, ap-ant: 15%, mid-ant: 12%, bas-ant: 12% (C) LV 3CV (linksventrikulärer 3-Kammerblick) Im 3CV war der größte Anteil an nicht trackbaren Segmenten zu beobachten: bas-post: 35%, mid-post: 38%, ap-post: 46%, ap-ant-sept: 46%, mid-ant-sept: 35%, bas-ant-sept: 35%

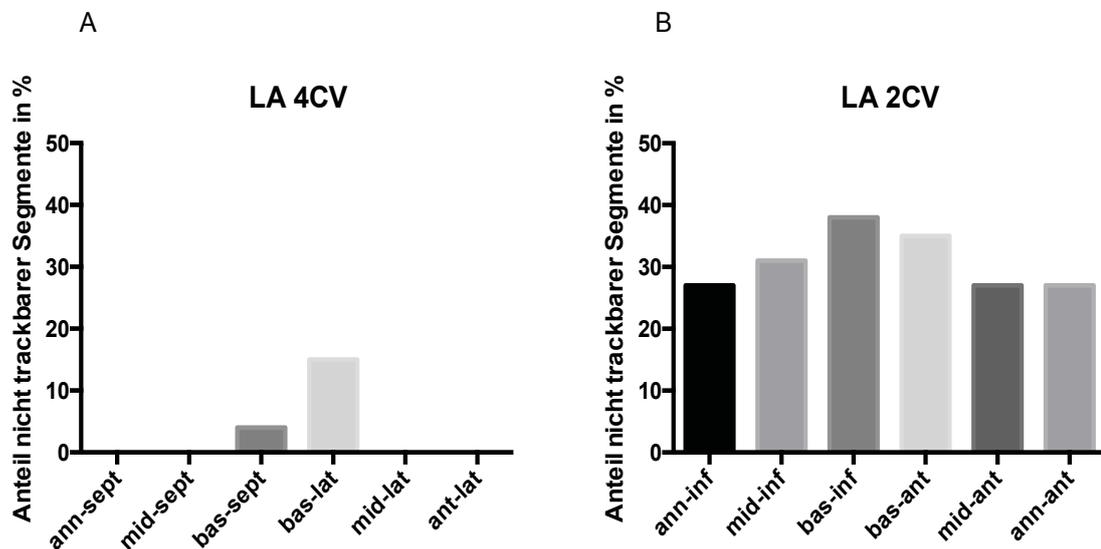


Abbildung II: Anteil nicht trackbarer Anteile in den ausgewerteten Ansichten des linken Vorhofs. (A) LA 4CV (linksatrialer 4-Kammerblick) Der Anteil nicht trackbarer Anteile war im 4CV gering: bas-sept: 4%, bas-lat: 15% (B) LA 2CV (linksatrialer 2-Kammerblick) Im 2CV war ein größerer Anteil der Segmente nicht auswertbar: ann-inf: 27%, mid-inf: 31%, bas-inf: 38%, bas-ant: 35%, mid-ant: 27%, ann-ant: 27%

6.2 Tabellen

Tabelle I. LV 2CV (linksventrikulärer 2-Kammerblick) Strain segmental – Baseline vs. Follow-up. n=20-23

Segment	Baseline Strain (%)	Follow-up Strain (%)
LV bas-inf	-10,95 ± 1,07	-12,98 ± 1,39, p=0,17
LV mid-inf	-12,70 ± 1,22	-14,12 ± 1,51, p=0,61
LV ap-inf	-13,51 ± 1,89	-17,81 ± 1,80, p=0,24
LV ap-ant	-8,39 ± 1,58	-13,89 ± 1,49, <u>p=0,03</u>
LV mid-ant	-8,85 ± 1,06	-10,33 ± 1,12, p=0,31
LV bas-ant	-10,16 ± 0,99	-12,21 ± 1,37, p=0,21

Tabelle II: LV 3CV (linksventrikulärer 3-Kammerblick) Strain segmental – Baseline vs. Follow-up. n=14-17

Segment	Baseline Strain (%)	Follow-up Strain (%)
LV bas-post	-9,92 ± 1,55	-11,60 ± 1,51, p=0,68
LV mid-post	-8,41 ± 0,89	-10,13 ± 1,11, p=0,40
LV ap-post	-9,89 ± 1,48	-12,98 ± 1,86, p=0,28
LV ap-ant-sept	-11,63 ± 2,13	-11,78 ± 1,82, p=0,63
LV mid-ant-sept	-11,02 ± 1,47	-10,01 ± 1,15, p=0,05
LV bas-ant-sept	-8,96 ± 0,97	-9,89 ± 1,04, p=0,83

Tabelle III: LV 4CV Strain segmental – Baseline vs. Akut. n=17-19

Segment	Baseline Strain (%)	Akut Strain (%)
LV bas-sept	-8,71 ± 0,76	-10,90 ± 1,00, p=0,19
LV mid-sept	-12,18 ± 0,87	-14,72 ± 1,27, p=0,08
LV ap-sept	-11,51 ± 1,18	-12,08 ± 1,83, p=0,98
LV ap-lat	-9,15 ± 1,23	-9,45 ± 1,64, p=0,83
LV mid-lat	-7,51 ± 0,84	-9,54 ± 1,30, <u>p=0,02</u>
LV bas-lat	-7,51 ± 1,04	-11,01 ± 1,22, <u>p=0,03</u>

Tabelle IV: LA 2CV Strain segmental Baseline vs. Follow up. n=16-19

Segment	Baseline Strain (%)	Follow-up Strain (%)
LA ann-inf	21,05 ± 2,54	22,21 ± 1,94, p=0,29
LA mid-inf	16,62 ± 1,62	18,72 ± 2,44, p=0,25
LA bas-inf	9,66 ± 1,84	10,79 ± 1,64, p=0,57
LA bas-ant	8,11 ± 1,25	11,63 ± 2,03, p=0,16
LA mid-ant	12,71 ± 2,33	13,89 ± 1,15, p=0,18
LA ann-ant	15,85 ± 1,75	20,70 ± 1,97, <u>p=0,004</u>

Tabelle V: LA 4CV Strain segmental Baseline vs. Akut. n=16-18

Segment	Baseline Strain (%)	Akut Strain (%)
LA ann-sept	10,7 ± 1,67	16,17 ± 3,21, p=0,11
LA mid-sept	12,62 ± 1,41	17,38 ± 2,58, p=0,13
LA bas-sept	15,13 ± 1,61	16,61 ± 2,14, p=0,99
LA bas-lat	11,86 ± 2,12	15,44 ± 3,12, p=0,64
LA mid-lat	11,84 ± 1,51	15,92 ± 3,11, p=0,52
LA ann-lat	18,48 ± 1,70	20,63 ± 2,41, p=0,12

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Tienush Rassaf danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Begeisterung für die Forschung und die Medizin, die er ausstrahlt und vermittelt. Insbesondere seine motivierende Art war sehr hilfreich, neue Herausforderungen mit einer positiven Einstellung zu bewältigen und nicht aufzugeben.

Besonders möchte ich Herrn Dr. med. Christos Rammos für die exzellente Betreuung, sein stets offenes Ohr, seine Geduld und das Korrekturlesen des Manuskripts danken.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. Janine Baum danken, die mich mit einer unermüdlichen Ruhe in die Techniken der echokardiographischen Bildgebung eingeführt hat.

Frau Sabine Jacob danke ich für die Hilfe bei der Organisation der Follow-up Termine und dafür, dass sie in der überfüllten Ambulanz immer den Überblick über die Studienpatienten hatte. Bei Herrn Dr. med. Jan Ohlig bedanke ich mich für das Engagement, mir immer die bestmöglichen echokardiographischen Aufnahmen bereitzustellen.

Ein besonderer Dank gilt Laura Kubatz, für die tolle Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Rekrutierung der Patienten.

Bei Frau Dr. rer. nat. Ulrike Hendgen-Cotta und Dipl.- Bio. Pia Stock möchte ich mich für ihre Unterstützung und Hilfe im Labor danken.

Auch allen anderen Mitarbeitern des kardiologischen Labors und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für eine äußerst lehrreiche Zeit und für eine gute Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ihre Unterstützung während des gesamten Studiums und ihre aufmunternden Worte während der Anfertigung der Dissertation waren unsagbar wichtig für mich.