

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Prädiktoren der Persistenz eines iASDs und Einfluss auf Outcome und Rechtsherzfunktion.

Dissertation

zur

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

vorgelegt von
Johanna Elisabeth Jansen
2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Für Lenno

ZUSAMMENFASSUNG

Die Versorgung einer hochgradigen, symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz (MI) mit einem MitraClip®-Device ist erste Wahl bei inoperablen Patienten. Aufgrund der Punktion des atrialen Septums kann es zum Verbleib eines iatrogenen Septumdefekts (iASD) kommen. Es konnte bisher nicht klar definiert werden, ob dessen Persistenz durch bestimmte Faktoren begünstigt wird, und in welchem Maße er als hämodynamisch relevant zu werten ist. Die Studie greift diese Fragestellungen auf und versucht, Prädiktoren für die Persistenz eines iASDs zu definieren sowie seinen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten und ihrer Rechtsherzfunktion zu klären. In diesem Zusammenhang wird besonders die Ausprägung der hämodynamischen Relevanz der iASDs untersucht. Die von uns durchgeführte Studie umfasst 56 Patienten, die im Jahr 2015 am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) einen MitraClip® erhielten und 12 Monate mittels *Follow Up* (FU) begleitet wurden. Sie wurden mittels trans-thorakaler Echokardiographie (TTE) auf das Vorliegen eines residualen iASDs untersucht und entsprechend in ein Kollektiv mit und ohne iASD-Persistenz nach MitraClip® unterteilt. Die iASD-Gruppe wurde im zweiten Teil der Studie nochmal nach Vorliegen einer hämodynamischen Relevanz des iASDs separiert, definiert durch Zeichen der Rechtsherzbelastung. Komorbiditäten, Hämodynamik sowie Prozedurparameter wurden retrospektiv und teils prospektiv erfasst und zur Identifizierung möglicher Prädiktoren zwischen den Gruppen verglichen. Hämodynamische Parameter wurden dabei in der TTE und mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) erfasst und *baseline* sowie im 12-Monats-*Follow Up* (FU 12) ausgewertet.

Es fanden sich 18 Patienten mit iASD, der sich in 11 Fällen i.S. einer Rechtsherzbelastung als hämodynamisch relevant erwies (z.B. RA-Fläche im FU12: $30,69 \pm 6,30 \text{ cm}^2$ (rel. iASD) vs. $20,10 \pm 4,48 \text{ cm}^2$ (nicht rel. iASD); $p = 0,001$). In der iASD-Gruppe konnten eine längere Eingriffsdauer ($p = 0,022$) sowie eine erhöhte (v.a. linkskardial betonte) Multimorbidität ($p = 0,023$) als mögliche Risikofaktoren identifiziert werden. Zudem zeigte sich in der Varianzanalyse (ANOVA) eine rechtsatriale ($p = 0,035$) und rechtsventrikuläre ($p = 0,002$) Volumenbelastung seitens der iASD-Gruppe, welche als weiterer möglicher Prädiktor des iASDs erkannt wurde und sich im 12-monatigen Verlauf deutlich verschlechterte ($p < 0,001$).

In 1/3 der Patienten blieb der iASD persistent und präsentierte sich zu 61% i.S. einer Rechtsherzbelastung hämodynamisch relevant. In der iASD-Gruppe konnte eine linkskardial betonte Multimorbidität als Prädiktor identifiziert werden. Zudem zeigte sich im Verlauf eine hämodynamisch relevante Rechtsherzbelastung, die sowohl als Prädiktor als auch als Marker des iASDs geltend gemacht werden konnte.

SUMMARY

The treatment of the severe, symptomatic mitral valve regurgitation with the MitraClip® device is first choice in patients, who aren't suitable for surgery. Due to the transseptal puncture of the atrial septum an iatrogenic atrial septal defect (iASD) may consist. It was previously unclear, whether its persistence is triggered by special predictors and to which extent it has to be considered as hemodynamically relevant. Thus, the underlying study aims to define the possible predictors of a long-term persistent iASD and to evaluate its influence on the right heart function and the clinical outcome of patients. For this purpose, 56 patients of the Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD), who underwent a MitraClip® intervention in 2015, were observed for one year by follow up controls. They were examined by trans-thoracical echocardiography (TTE) to be divided into a group with and group without postinterventional iASD. For the second part of the study the iASD-group was separated in hemodynamically relevant and not relevant, which was assessed by signs of right heart suffering. Comorbidity, hemodynamic and procedural parameters were retrospectively and partly prospectively collected and compared between the groups to identify possible predictors. The hemodynamic parameters were measured by TTE and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in baseline and follow up (FU) examination after 12 months (FU 12).

The underlying study revealed 18 patients with a long-term persistent iASD, which got hemodynamically relevant in 11 cases (e.g.: right atrial area (RA-Area) in FU12: $30.69 \pm 6.30 \text{ cm}^2$ (rel. iASD) vs. $20.10 \pm 4.48 \text{ cm}^2$ (not rel. iASD); $p = 0.001$). In the iASD-group, there were found a longer procedural time ($p = 0.022$) and a higher (especially left cardiac dominating) multimorbidity in patients ($p = 0.023$), of which both could be classified as possible risk factors of iASD. Furthermore, the analysis of variances (ANOVA) showed a right atrial ($p = 0.035$) and right ventricular ($p = 0.002$) volume overload in the iASD-group. This overload was discovered to be another possible predictor of iASDs and additionally showed a significant dilatation after the period of 12 months ($p > 0.001$).

To conclude, 1/3 of our patients showed a persistent iASD, which became hemodynamically relevant in 61% of the cases with signs of right heart suffering. In the iASD-group a left cardiac dominating multimorbidity was identified as a possible predictor of iASD. During FU a significantly elevated right atrial and right ventricular dilatation became apparent in the iASD-group. Therefore, a higher right heart pressure might be considered both as a predictor and marker of persistent iASD after MitraClip® procedure.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

(abs.) SV	(Absolutes) Schlagvolumen
±	Plusminus
ΔP	Delta-P (Druckgradient zwischen RA und RV)
AGIK	Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie der DGK und ALKK
aHT	arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V.
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
CABG	Aortokoronarer Bypass (engl.: coronary artery bypass graft)
CAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CO	Kardialer Auswurf/ Herzzeitvolumen (engl.: cardiac output)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CW	Engl.: continuous wave
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DD	Diastolische Dysfunktion

DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
FAC	engl.: fractional area of change
FU	Follow Up
FU 12	12-Monats-Follow Up
GUCH	Grown Up Congenital Heart Disease
HI	Herzinsuffizienz
HKU	Herzkatheteruntersuchung
iAS	Interatriales Septum
iASD	Iatrogener Atriumseptumdefekt
IBM®	International Business Machines Corporation
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IVS	Interventrikuläres Septum
KB	Kammerblick
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium/ linksatrial
LAA	Linkes Vorhofsohr (lat.: Auriculus atrii)
LA-D	Linksatrialer Diameter
LH	Linkes Herz
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: left ventricular outflow tract)
LVW	Linksventrikuläre Wand
Mdn	Median
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MI post	Residuale MI im FU 12
Mittel	Arithmetischer Mittelwert
MK	Mitralklappe
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose
MZ	Messzeitpunkt
NYHA	New York Heart Association functional class
PA sys / sPAP	Systolischer pulmonaler arterieller Druck
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PFO	Persistierendes Foramen ovale

PHT	Pulmonale Hypertonie
PK	Pulmonalklappe
PVI	Pulmonalvenenisolation
PW	Engl.: pulsed wave
RA	Rechtes Atrium/ rechtsatrial
RA-D	Rechtsatrialer Diameter
RA-F	Rechtsatriale Fläche
RF	Regurgitationsfraktion
RH	Rechtes Herz
RV	Rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVESV	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: right ventricular outflow tract)
SD	Standardabweichung
TAPSE	Engl.: “tricuspid annular plane systolic excursion”
TAVI	Transfemorale Aortenklappenimplantation (engl.: transfemoral aortic valve implantation)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz

TK	Trikuspidalklappe
TRAMI	Transkatheter Mitral Valve Interventions
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKD	Uniklinik Düsseldorf
VCI	Vena cava inferior
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	Flussgeschwindigkeit des TI-Jets
VTI	Geschwindigkeitsintegral (engl.: velocity time integral)

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Mitralklappeninsuffizienz	1
1.1.1	Anatomie der Mitralklappe.....	1
1.1.2	Epidemiologie.....	2
1.1.3	Einteilung	2
1.1.4	Pathophysiologie der sekundären MI	4
1.1.5	Folgen und Prognosen der unbehandelten MI.....	5
1.1.6	Therapieoptionen	6
1.1.7	Das MitraClip®-System	8
1.1.8	Das Patientenkollektiv der MitraClip®-Therapie	10
1.1.9	Relevante Komorbiditäten.....	10
1.2	Der iatrogene Atriumseptumdefekt	11
1.2.1	Persistenz.....	12
1.2.2	Epidemiologie.....	13
1.2.3	Pathophysiologie	13
1.3	Echokardiographie	17
1.3.1	Quantifizierung von MK und Herzkavitäten	17
1.3.2	Detektion und Quantifizierung des iASDs	18
1.4	Kardiale Magnetresonanztomographie	19
1.5	Ziele der Arbeit	21
1.5.1	Primäre Zielsetzung.....	22
1.5.1.1	Prädiktoren der Persistenz eines iASDs.....	22
1.5.1.2	Hämodynamischer Einfluss eines iASDs	22

1.5.2	Sekundäre Zielsetzung.....	23
2	Material und Methoden	23
2.1	Studiendesign.....	23
2.1.1	Einschlusskriterien	24
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	25
2.1.3	CONSORT-Diagramm	26
2.2	Patientencharakteristika	27
2.3	Durchführung.....	28
2.3.1	Komorbiditäten.....	28
2.3.2	Bildgebende Verfahren.....	28
2.3.3	MitraClip®-Implantation – Prozedurparameter	33
2.3.4	Klinische Datenerhebung	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Persistenz eines iASDs	36
3.2	Prädiktoren für die Persistenz eines iatrogenen ASDs	36
3.2.1	Charakteristika und Komorbiditäten	36
3.2.2	Hämodynamik	41
3.2.3	Prozedurparameter.....	56
3.3	Hämodynamische Relevanz bei Patienten mit iASD.....	61
3.3.1	Charakteristika und Komorbiditäten	61
3.3.2	Hämodynamik	64
3.3.3	Prozedurparameter.....	75
4	Diskussion	76
4.1	Prädiktoren des iASDs.....	76
4.1.1	Komorbiditäten.....	76

4.1.2	Hämodynamik	77
4.1.3	Prozedurparameter.....	79
4.2	Hämodynamischer Einfluss des iASDs	80
4.2.1	Linkes Herz.....	80
4.2.2	Rechtes Herz.....	81
4.2.3	CMR-Untersuchungen.....	82
4.3	Ergebnisse relevanter iASD	83
4.3.1	Prädiktoren	84
4.3.2	Hämodynamische Wirkung des relevanten iASDs	85
4.4	<i>Outcome</i> der Patienten	87
4.5	Studienlimitationen.....	89
4.5.1	Grenzen der transthorakalen Echokardiographie	90
4.5.2	Möglichkeiten und Grenzen der Kardio-MRT	90
4.5.3	Literaturrecherche.....	91
4.5.4	Weitere Untersuchungsmöglichkeiten für die Zukunft.	91
4.6	Schlussfolgerungen.....	92
	Literaturverzeichnis	95
	Tabellenverzeichnis	105
	Abbildungsverzeichnis	107

1 EINLEITUNG

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) gilt weltweit als eine der häufigsten Herzerkrankungen der Gesellschaft. Sie betrifft rund 1,7% der Menschen und sogar bis zu 7% der über 75-Jährigen. Damit ist diese Erkrankung vor allem ein Problem des alten Menschen. (Iung et al. 2003, 1233; Nkomo et al. 2006, 1007) Dieser Umstand wird begleitet von der Tatsache, dass gut die Hälfte aller symptomatischen Patienten aufgrund von Alter und Komorbiditäten als inoperabel eingestuft wird. (Mirabel et al. 2007, 1362) Dies führte dazu, dass Möglichkeiten entwickelt wurden, interventionell den Insuffizienzgrad zu verringern. Eine dieser minimal-invasiven Therapieoptionen ist das MitraClip-System®. (Chiam/Ruiz 2011, 1–2)

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

1.1.1 Anatomie der Mitralklappe

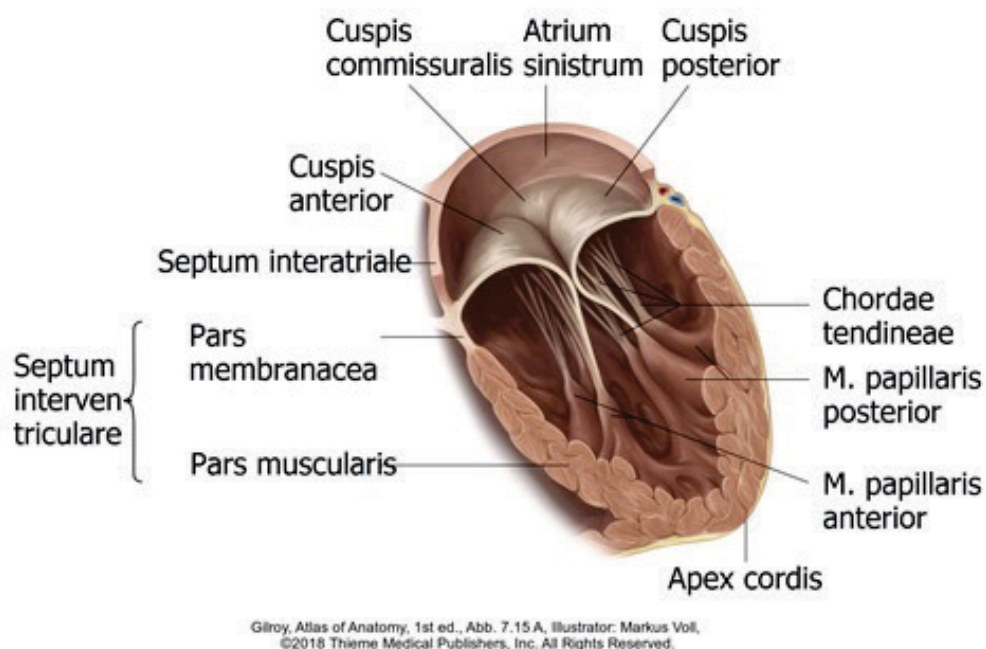


Abb. 1: Mitralklappe. Dargestellt ist der geöffnete linke Ventrikel mit linkem Vorhof und dazwischen liegender Mitralklappe. Sie setzt sich aus einem anterioren und einem posterioren Segel zusammen, welche über die Chordae tendineae an den Papillarmuskeln verankert sind. (Gilroy et al. 2008)

Die Mitralklappe (MK) ist eine der beiden Segelklappen des Herzens und ist zwischen dem linken Atrium (LA) und linken Ventrikel (LV) lokalisiert. Sie verhindert den Rückstrom des Blutes während der Systole in den Vorhof und dient der Aufrechterhaltung des antegraden Blutflusses. Die Abbildung (Abb.) 1 zeigt die anatomische Darstellung der MK. Sie besitzt zwei bindegewebige Segel, Cuspis anterior und Cuspis posterior, denen valvuläres Endokard aufliegt. Das vordere Segel ist steilgestellt und wird durch die Chordae tendineae am M. papillaris anterior im LV verankert. Das Cuspis posterior wird vom M. papillaris posterior gestrafft. (Aumüller et al. 2010, 529)

1.1.2 Epidemiologie

Die MI gilt nach der Aortenklappenstenose (AS) als zweithäufigste Herzklappenerkrankung der europäischen Gesellschaft. In der *European Heart Survey* von 2003 wurde ersichtlich, dass rund ein Drittel der Patienten (877 Patienten, 31.5%) an einer MI litt. (Iung et al. 2003, 1233) 2013 waren allein in Deutschland 0,8-1,0 Mio. Menschen von einer therapierelevanten MI betroffen. (Nickenig et al. 2013, 76) Die Prävalenz und der Schweregrad der MI steigen signifikant mit dem Alter der Patienten. (Nkomo et al. 2006, 1007) Aufgrund des demographischen Wandels ist mit einer Zunahme der Häufigkeit und damit auch der klinischen Relevanz der therapiebedürftigen MI zu rechnen. (Schmitto et al. 2010, 289) Derzeit ist die altersbedingte degenerative MI die häufigste Art der MI in Europa, wobei ischämische und funktionelle Ursachen in ihrer Häufigkeit zunehmen. (Soler-Soler/Galve 2000, 722)

1.1.3 Einteilung

Die MI kann nach chronologischen und ätiologischen Kriterien differenziert werden. Die Chronologie ist in akut und chronisch unterteilbar. Die akute MI tritt durch einschneidende Pathologien auf, wie eine plötzliche Myokardischämie im Rahmen eines Infarktes, eine Endokarditis mit rascher Destruktion der Klappe, der Ausriss eines Papillarmuskels oder der Abriss eines Chordafadens. Die chronische MI entwickelt sich in einem degenerativen Prozess oder entsteht durch funktionelle Pathologien, z.B. bei einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) oder einer Ischämie. Die ätiologische Einteilung für eine MI kann man der Carpentier-Klassifizierung entnehmen. Sie ist in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Carpentier-Klassifizierung der MI

		<u>Primär/ Degenerativ</u>		<u>Sekundär/ Funktionell</u>
	Typ I (normale Segelbewegung)	Typ II (exzessive Segelbewegung)	Typ IIIa (restriktive Segelbewegung in der Diastole und Systole)	Typ IIIb (restriktive Segelbewegungen in der Systole) / Typ I
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (Chordafadenabriss)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z.B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch	-	Rupturierter Papillarmuskel	-	Funktionelle Ischämie

Tabelle 1: Carpentier-Klassifizierung der MI. Die MI wird in primär und sekundär unterteilt. Die Typen I-IIIa entsprechen der primären MI, welche eine degenerative Ursache hat. Der Typ IIIb ist funktionell bedingt und wird als sekundäre MI bezeichnet. Die Einteilung in die jeweiligen Typen erfolgt anhand der Segelbewegung der MK. Ursachen können entweder ischämischer oder nicht-ischämischer Natur sein. Legende: cleft= angeborene Spalte in einem MK-Segel; flail leaflet= durchschlagendes Segel (z.B. durch einen degenerativen Chordafadenabriss). Eigene Darstellung. (Nickenig et al. 2013, 77)

Die Carpentier-Klassifizierung dient der Einteilung der MI je nach Pathogenese. Liegt ein degenerativer Prozess an der MK vor, der die Morphologie der Klappe beeinträchtigt, ist von einer primären MI auszugehen. Diese wird meist durch nicht-ischämische Ursachen, wie eine altersbedingte Degeneration, eine Endokarditis, rheumatisch oder iatrogen bedingt. Die primäre MI wird anhand der pathologischen Segelbewegung (normal – exzessiv – restriktiv) in 3 Formen (Typ I-IIIa) untergliedert. In Abgrenzung dazu ist die sekundäre MI zu sehen: Es liegt eine funktionelle Insuffizienz vor, welche z.B. durch eine DCM verursacht wird. Es kommt oft zu einer restriktiven Segelbewegung während der Systole, der Klappenschluss ist dadurch inkomplett (Typ I oder IIIb). (Nickenig et al. 2013, 77)

1.1.4 Pathophysiologie der sekundären MI

Die sekundäre MI weist keine Veränderungen der Klappensegelmorphologie auf, stattdessen kommt es zu einer pathophysiologischen Veränderung beteiligter Strukturen. Der Pathomechanismus der funktionellen MI wird in Abb. 2 graphisch visualisiert:

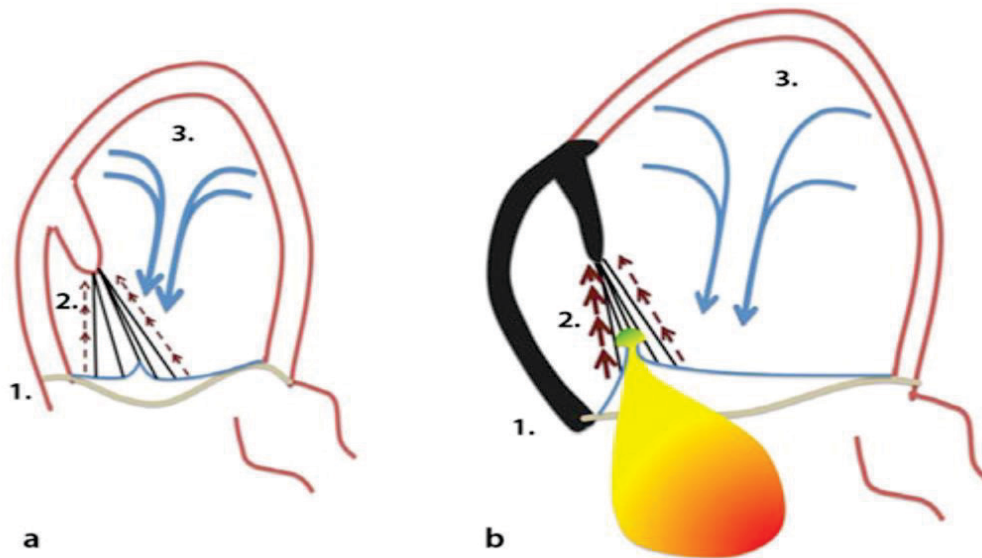


Abb. 2: Pathophysiologie der sekundären MI. a) gesunder Ventrikel mit suffizienter MK. Drei Mechanismen beeinflussen die Funktion der Klappe: 1. Größe des MK-Annulus, 2. Zug der Chordafäden, 3. Kontraktionsfähigkeit des LV. b) pathologischer LV mit insuffizienter MK. Ursachen: 1. Dilatation von Annulus und Klappenhalteapparat, 2. Verstärkter/ asynchroner Zug der Chordafäden an MK (*tethering*), 3. unregelmäßige Ventrikelkontraktion. Darstellung aus Nickenig et al. 2013, 79. Alle Rechte vorbehalten. (Nickenig et al. 2013, 79)

Durch eine Annulus- und/ oder Halteapparatdilatation (1.) (zum Beispiel bei einer DCM) kommt es zu einer Querschnittsvergrößerung der MK-Öffnungsfläche. Die Klappensegel können beim Schließen nicht die gesamte Öffnung bedecken. Eine Dilatation des LV führt zu einem verstärkten und möglicherweise asynchronen Zug der Chordafäden (2.) an den Klappensegeln (sog. „*tethering*“), wobei der Segelzug den Schluss der Klappe verhindert. Zuletzt kann eine asynchrone Kontraktion im LV Ursache einer MI sein, womit die Funktion der Klappe beeinträchtigt wird (3.). (Nickenig et al. 2013, 79)

1.1.5 Folgen und Prognosen der unbehandelten MI

Der Widerstand auf die linksventrikuläre Ejektion ist bei der MI herabgesetzt, da das Blut während der Systole sowohl antegrad durch die Aortenklappe als auch retrograd durch die insuffiziente MK gepumpt wird. Das enddiastolische LV-Volumen und das Schlagvolumen müssen erhöht werden, um den gleichen Anteil Blut durch die Aortenklappe zu bewegen, wie bei einer potenten MK. Der LV kompensiert die chronische Volumenüberladung mit exzentrischer Hypertrophie, zusätzlich steigt der linksatriale Druck durch das additive Regurgitationsvolumen und es kommt zu einem Rückstau in den pulmonalen bis hin zum venösen Kreislauf. Pulmonale Hypertonie (PHT) und Rechtsherzbelastung sind die Folge. (Schmitto et al. 2010, 286)

Die Symptomatik einer akuten MI tritt plötzlich ein und wird klinisch durch Atemnot aufgrund eines sich bildenden Lungenödems manifest. Je nach Schweregrad der akuten MI kann sie schnell zu einem kardiogenen Schock mit letalem Ausgang führen. Bei der chronischen MI entsteht die Pathologie langsam, wodurch das linke Herz lange Zeit erfolgreich die Regurgitation kompensieren kann. Oft wird eine chronische MI erst im späten Stadium symptomatisch. Dann zeigen sich Herzinsuffizienzzeichen (HI) i.S. von leichter Ermüdbarkeit, Dyspnoe und Unterschenkelödemen. Der erhöhte pulmonale Druck führt zu Hustenanfällen (sog. „Asthma cardiale“) und Pleuraergüssen. Aufgrund der massiven Volumenbelastung im LA entlang der einmündenden Pulmonalvenen tritt häufig Vorhofflimmern (VHF) mit absoluter Arrhythmie auf, wodurch die Leistungsfähigkeit des Herzens weiter herabgesetzt wird. (Herold 2016, 170,173)

Entsprechend dem Konsensus der DGK und DGTHG geht man davon aus, dass die Ereignisrate (Tod, HI und VHF) bei hochgradiger MI bei ca. 10% liegt. Die Mortalität einer hochgradigen, symptomatischen MI bei kombinierter Multimorbidität mit LV-Dilatation, eingeschränkter Funktion und zusätzlichen Risikofaktoren wird auf bis zu 10% geschätzt. (Blondeheim et al. 1991; Nickenig et al. 2013, 78; Trichon et al. 2003) Generell werden die Faktoren Alter, VHF, Grad der MI, LA- und LV-Dilatation sowie niedrige LV-Funktion als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität gewertet. (Vahanian et al. 2007, 243)

1.1.6 Therapieoptionen

Primäre MI

Die degenerative MI, welche häufig isoliert auftritt, wird in der Regel operativ behandelt. Im Konsens der aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2017, zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen, wird die chirurgische Klappenrekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen. Bei Degeneration oder Klappensegelprolaps nach MK-Reparatur besteht ein geringes Risiko der Wiederverschlechterung und Notwendigkeit der Re-OP. Ist eine Klappenrekonstruktion nicht durchführbar, wird der MK-Ersatz favorisiert. (Baumgartner et al. 2017, 2760)

Eine OP-Indikation liegt vor, sobald der Patient bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) $> 30\%$ symptomatisch wird oder eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt (Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) $\geq 45\text{mm}$ und/ oder LV-EF $\leq 60\%$). Dabei sind unabhängig von der Symptomatik eine LV-EF $< 60\%$, ein LVESD $> 45\text{ mm}$, VHF oder eine PHT $> 50\text{ mmHg}$ prognostisch mit einem schlechteren postoperativen *Outcome* verbunden. Bei Inoperabilität symptomatischer Patienten (z.B. wegen LV-EF $< 30\%$) mit hochgradiger, primärer MI kann bei frustraner, optimierter medikamentöser HI-Therapie ein interventioneller MK-Ersatz erwogen werden. Die perkutane Edge-to-Edge-Methode mit dem sogenannten MitraClip®-System ist bislang das einzige gut untersuchte Verfahren, für das eine Empfehlung ausgesprochen werden kann (IIb C-Empfehlung der aktuellen ESC-Leitlinien 2017). Die Rate von residualer MI nach 5 Jahren liegt bei dem interventionellen Ersatzverfahren höher als bei chirurgischer Therapie. (Baumgartner et al. 2017, 2760)

Sekundäre MI

Die sekundäre MI wird von kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren begleitet. Daher liegt das operative Risiko bei Patienten mit sekundärer MI häufig über dem von Patienten mit primärer MI. (Vahanian et al. 2007, 246) Die Präsenz einer chronischen, sekundären MI bei HI ist mit einer verschlechterten Prognose assoziiert. (Baumgartner et al. 2017, 2761) Es gibt keine festen Indikationen für die Behandlung der sekundären MI. Die Entscheidung über das richtige Therapieverfahren sollte von einem interdisziplinären Herz-Team individuell und anhand der aktuellen ESC-Leitlinien 2017, zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen, getroffen werden.

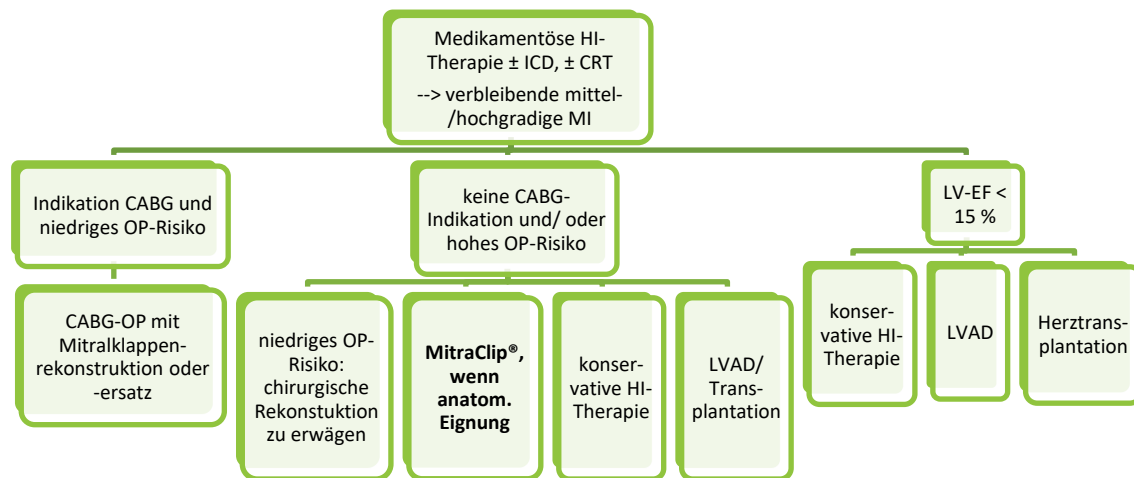


Abb. 3: Therapieoptionen der sekundären MI anhand der ESC-Leitlinien 2017. Basierend auf einer frustranen medikamentösen HI-Therapie mit verbliebener mittel-/hochgradigen MI. Therapieentscheidung je nach Revaskularisierungsbedarf und LV-EF. Legende: CABG= Koronararterien-Bypass, CRT= kardiale Resynchronisationstherapie, ICD= implantierbarer kardioverter Defibrillator, LVAD= LV-Unterstützungssystem (engl.: *left ventricular assist device*). Eigene Darstellung. (Baumgartner et al. 2017, 2761-2762)

Der Therapiealgorithmus der sekundären MI wird in Abb. 3 schematisch dargestellt und begründet sich auf dem Ziel, zunächst die Ursache der MI - die HI und Funktionseinschränkung des LVs - zu behandeln und erst bei ausbleibender Verbesserung die MK operativ oder interventionell zu therapieren. Führend bei frustraner medikamentöser Therapie ist eine chirurgische Ringannuloplastie, um den Segelschluss wiederherzustellen. Ein MK-Ersatz kann erwogen werden, wenn die Patienten ein echokardiographisch erhöhtes Risiko für eine residuale MI aufweisen. (Baumgartner et al. 2017, 2761-2762) Leider zeigen die Patienten aufgrund progredienter HI eine deutlich höhere Rezidivrate gegenüber den Patienten mit primärer MI (Ciarka et al. 2010, 399), sodass die aktuellen Leitlinien bei sekundärer MI nur dann die Empfehlung für eine Klappen-Operation aussprechen, wenn bei den Patienten zusätzlich eine Revaskularisierung mit einem koronararteriellen Bypass (CABG) indiziert ist und eine LV-EF > 30 % vorliegt (I C- Empfehlung der ESC Leitlinien 2017). Falls keine Bypass-OP notwendig ist, muss das operative Risiko genau erwogen werden. Ist eine Revaskularisierung nicht indiziert und besteht ein erhöhtes operatives Risiko, kann die interventionelle MitraClip®-

Therapie eine Option bei symptomatischen Patienten sein, welche eine hochgradige MI bei erhaltener LV-EF > 30 % aufweisen und trotz optimierter medikamentöser und Device-gestützter Therapie (mit ICD/ CRT) symptomatisch bleiben. Es wird dabei vorausgesetzt, dass die Patienten eine passende Klappenmorphologie für das MitraClip®-System aufweisen (IIb C Empfehlung). (Baumgartner et al. 2017, 2761-2762) Weitere perkutane Techniken, wie zum Beispiel die indirekte Annuloplastie (Sinoplastie), sind in der Entwicklung, weisen jedoch noch relevante, anatomische Limitationen auf. (Maselli et al. 2006, 380) Sie werden in den aktuellen ESC-Leitlinien nicht als Therapiemöglichkeit aufgeführt.

1.1.7 Das MitraClip®-System

Das MitraClip®-System, welches in Abb. 4 dargestellt wird, wurde von Evalve, Inc., Menlo Park, CA, USA entwickelt und im Jahre 2003 das erste Mal erfolgreich bei einer 49-jährigen Patientin implantiert. (Condado et al. 2006, 323) Heutzutage wird das MitraClip®-System über die Medizintechnikfirma Abbott Vascular, Inc., Menlo Park, CA, USA vermarktet. (Abbott Vascular 2016, 57) Die Idee des Clips basiert auf der chirurgischen *double-orifice*-Technik nach Alfieri, bei der die beiden Segel der MK zentral zusammengenäht werden und so die MI reduziert wird. (Alfieri et al. 2001, 675) Das System besteht aus einer Clipsteuerungseinheit sowie einer lenkbaren Schleuse an deren Spitze der Clip sitzt (s. Abb. 4, a). Er besteht aus implantierbaren Metalllegierungen und ist mit Polyester überzogen (s. Abb. 4, b). Das gesamte Kathetersystem hat einen Durchmesser von 24-F, wobei sich der distale Part, welcher das Septum punktiert, auf 22-F reduziert. (Abbott Vascular 2016, 8)

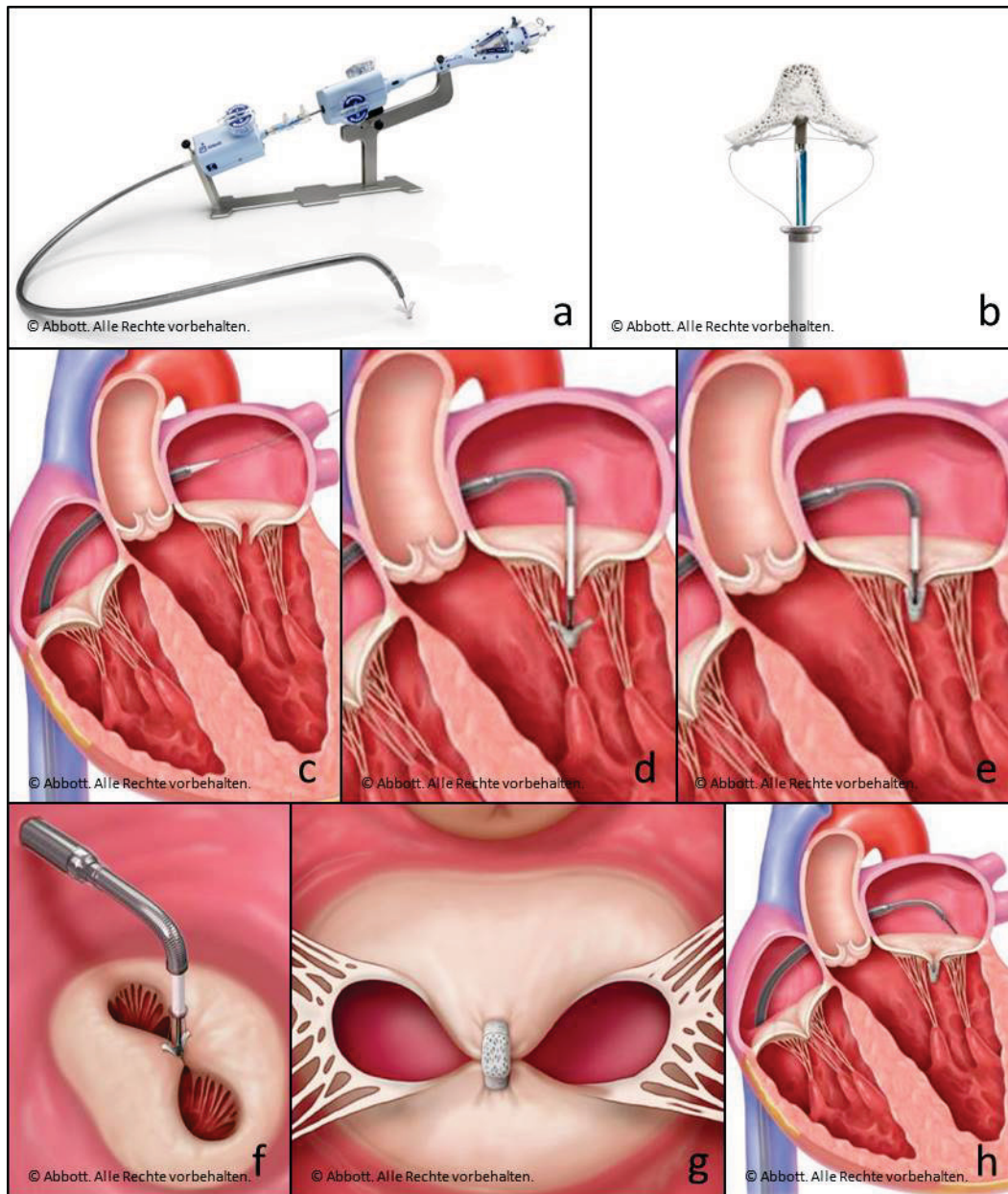


Abb. 4: Das MitraClip®-System von ©Abbott. (a) Darstellung des MitraClip®-Systems, bestehend aus Steuerungseinheit und einem lenkbaren Führungskatheter, an deren Spitze der Clip sitzt. (b) Großaufnahme des Clips an der Spitze des Katheters. (c-e) Darstellung der Katheterführung vom rechten in das linke Atrium und Clip-Positionierung an der Mitralklappe. (f-g) Darstellung der durch den Clip erzeugten Doppelöffnungsfläche. Darstellung des *Clippings* der Mitralklappensegel. (h) Rückführung des Katheters nach Clip-Positionierung. Abbildungen zur Verfügung gestellt durch ©Abbott. (©Abbott. Alle Rechte vorbehalten.)

Die Implantation des MitraClip®s läuft wie folgt ab: Die Schleuse wird über die Femoralarterie eingeführt und zum rechten Atrium (RA) geschoben. Dort wird das interatriale Septum

(iAS) punktiert und die Katheterspitze im linken Atrium über der MK positioniert. Der Clip wird ausgefahren und unterhalb des Zentrums der beiden Segel in Position gebracht (s. Abbildung 4, c-e). Beim Schluss der Klappe wird der Clip auf Höhe der Klappensegel gebracht und so geschlossen, dass beide Segel vom Clip erfasst und gehalten werden (s. Abbildung 4, f-g). Um den optimalen Sitz des Clips zu gewährleisten, kann er mehrfach positioniert werden und es können mehrere Clips implantiert werden. (Boekstegers et al. 2013, 97) Die MitraClip®-Intervention kann gleichwertig in Intubationsnarkose oder tiefer Analgosedierung erfolgen, wie es mehrere Studien an der Uniklinik Düsseldorf bestätigen. (Rassaf et al. 2014, 43; Horn et al. 2017, 1218)

1.1.8 Das Patientenkollektiv der MitraClip®-Therapie

Zur Veranschaulichung des Patientenkollektivs, bei dem eine MitraClip®-Therapie indiziert ist, dient das deutsche TRAMI-Register (*Transcatheter Mitral Valve Interventions*). Es stellt eine deutschlandweite Auflistung von Patienten dar, die von 2009 bis 2013 eine interventionelle MitraClip®-Therapie erhalten haben, mit der Intention, Sicherheit und Effizienz des MitraClip®-Verfahrens zu evaluieren. Die von Baldus et al. im Jahr 2012 veröffentlichte Studie erfasst 486 Patienten (medianes Alter: 75 Jahre), die bis August 2011 in das TRAMI-Register aufgenommen wurden. Resultierend ergab sich in ihren Analysen ein Patientenkollektiv, welches in der Mehrheit eine funktionelle MI, ein fortgeschrittenes Alter sowie relevante, die Operabilität limitierende Komorbiditäten aufwies. (Baldus et al. 2012, 1051-1052)

1.1.9 Relevante Komorbiditäten

Für die MitraClip®-Therapie kommen nur Patienten in Frage, die einem hohen operativen Risiko unterliegen. Jenes wird neben den o.g. Faktoren durch das Vorliegen von VHF, reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion und PHT beeinflusst. (Baldus et al. 2012, 1051; Nickenig et al. 2013, 80; Enriquez-Sarano et al. 1997, 153) In den Jahren 2010-2013 waren die häufigsten im deutschen TRAMI-Register dokumentierten Komorbiditäten eine koronare Herzerkrankung (KHK) (77,5%), eine DCM (12,3%) und eine Aortenklappenerkrankung (i.S. Aortenklappeninsuffizienz (AI)/ Aortenklappenstenose (AS)) (10,2%). Die Patienten mit KHK waren zu über 50% von einer 3-Gefäß-KHK betroffen und haben zu 47% vor Studienbeginn bereits mindestens einen Myokardinfarkt erlitten. 45% Prozent der KHK-Patienten wurden im Vorfeld mit einem Bypass versorgt und ein Drittel bekam Stents. Von den 10%

der Patienten mit Aortenklappenerkrankung hatte die Hälfte vor der Studie eine Aortenklappenintervention erhalten. (Schwencke et al. 2017, 250) Des Weiteren wird eine funktionelle MI aufgrund der jahrelangen Rechtsherzbelastung häufig von einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) begleitet, welche, bei Persistenz, das *Outcome* der Patienten negativ beeinflusst. (Schueler et al. 2017, 350) Die Herzinsuffizienz mit sekundärer MI geht häufig mit einer Beeinträchtigung der renalen Funktion einher. Diese ist jedoch mit einer suffizienten MitraClip®-Therapie reversibel. (Hellhammer et al. 2014, 3; Rassaf et al. 2015, 903) Zudem tritt im höheren Alter oft ein Diabetes Mellitus Typ II (DM) auf, welcher nachweislich in anderen kardialen Interventionen (transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI), perkutane Koronarintervention (PCI)) zu einem schlechteren *Outcome* der Patienten führte. Dies konnte für das MitraClip®-Verfahren bisher jedoch nicht bestätigt werden. (Hellhammer et al. 2014, 1-6) Die Komorbiditäten der MitraClip®-Kandidaten sind folglich multifaktoriell und bedingen die Hämodynamik sowie das *Outcome* der Patienten.

1.2 Der iatrogene Atriumseptumdefekt

Wie oben bereits beschrieben, wird bei der Durchführung der MitraClip®-Implantation das iAS punktiert. Es entsteht embryologisch aus dem Septum primum und dem Septum secundum, welche sichelförmig in das primäre Atrium einwachsen und den Vorhof in eine rechte und eine linke Hälfte teilen. Sie bilden das Foramen ovale, durch welches im fetalen Kreislauf Blut fließt. Dieses verschließt sich nach der Geburt und bildet die sogenannte Fossa ovalis. (Anderson et al. 2002, 105–107) An dieser Stelle befindet sich die optimale Position für die Penetration des Septums beim MitraClip®-Verfahren. Die nachfolgende Abb. 5 zeigt das Aufsuchen der richtigen Punktionsstelle mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE), welche kaudal, posterior der Aortenwurzel und kranial, posterior zum Ostium sinus coronarii und zum Trikuspidalklappenring liegt. Die Punktionshöhe beträgt ca. 4 cm oberhalb des MK-Annulus. Zur Beurteilung der richtigen Position kann man durch leichten Druck der Nadel gegen das Septum im TEE ein sogenanntes „*tethering*“ erzeugen. (Boekstegers et al. 2013, 97)

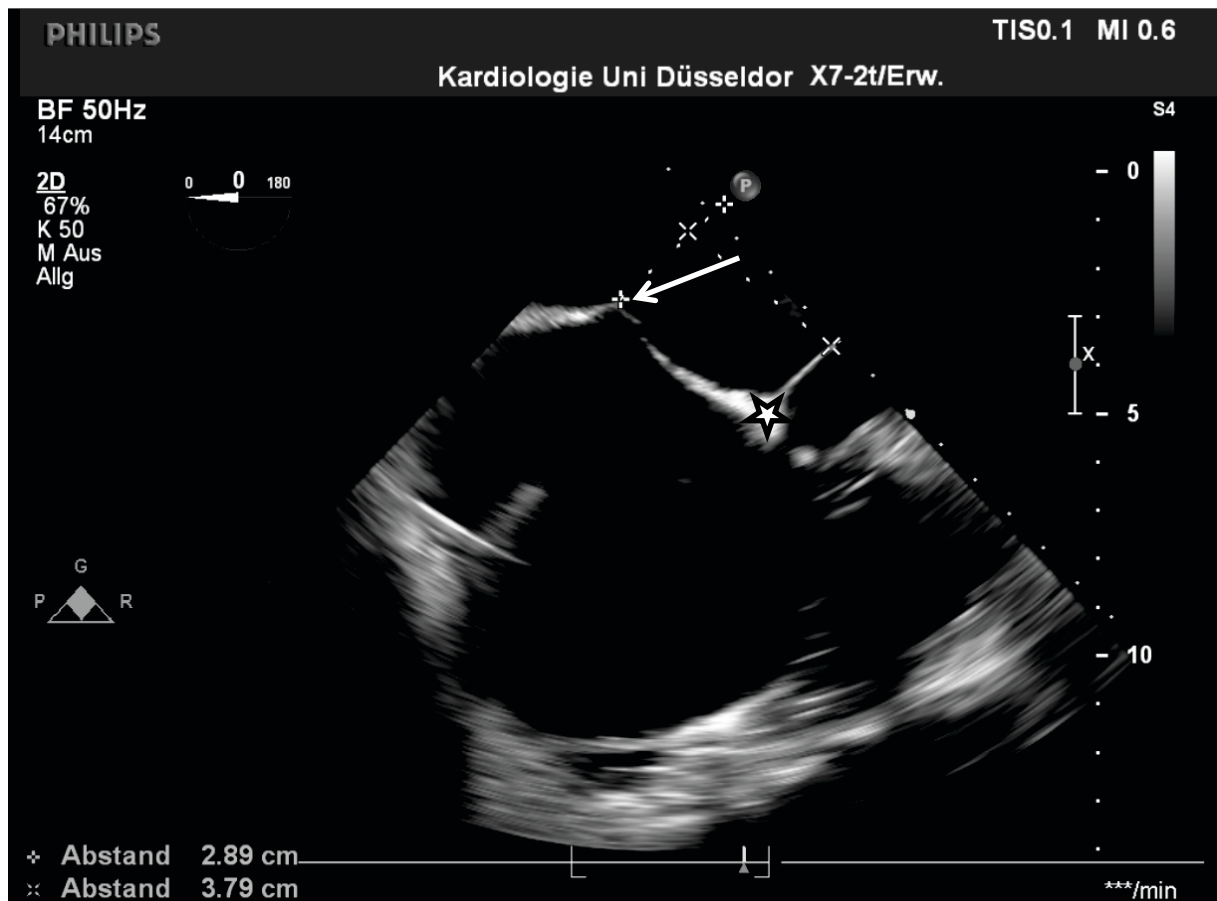


Abb. 5: TEE-Darstellung der optimalen Punktionsstelle des iAS. Die Punktionsnadel drückt gegen die Fossa ovalis, wodurch im TEE-Bild ein „*tethering*“ des Septums zu sehen ist (weißer Pfeil). Die im TEE gemessene Höhe der Punktion erfolgt ca. 4 cm oberhalb des Mitralklappenannulus (weißes Plus). Abbildung von Intervention bei einem unserer Patienten.

1.2.1 Persistenz

Der transseptalen Punktion kam in den letzten Jahrzehnten eine immer größere Bedeutung zu, da immer mehr interventionelle Verfahren entwickelt wurden, die einer Punktion des iAS bedürfen. Nach der Intervention verbleibt ein iatrogenes Atriumseptumdefekt (iASD), welcher meist innerhalb kurzer Zeit von selbst wieder verwächst. Es gibt jedoch vermehrt Evidenzen, dass der iASD bei einigen Patienten lange Zeit nach Intervention persistiert. Vergleichende Studien der gängigen Literatur zeigen, dass die Persistenz des iASDs unter anderem abhängig von der Kathetergröße ist. (McGinty et al. 2011, 261; Alkhouli et al. 2016, 143) Im Vergleich zu anderen transseptalen Verfahren, wie Pulmonalvenenisolation (Kathetergröße: 8-F) (Hammerstingl et al. 2006, 2) oder LAA-Verschluss (Kathetergröße: 12-F) (Singh et al. 2011, 166) wird beim MitraClip®-System ein 22-F Katheter verwendet. Bei der MitraClip®-

Implantation ist folglich mit einer erhöhten Prävalenz von persistierenden iASDs zu rechnen. (McGinty et al. 2011, 261) Weitere Prädiktoren eines persistierenden iASDs sind noch nicht genau bekannt. Es wird diskutiert, dass eine verstärkte Rechtsherzbelastung i.S. von rechtsatrialer Dilatation und höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz die Persistenz des iASDs triggern könne. Des Weiteren wird eine Assoziation zur Eingriffsdauer vermutet, welche u.a. mit einer prolongierten Strahlungszeit einhergeht. (Schueler et al. 2015, 455; Toyama et al. 2018, 476) Es wurden verschiedene, noch nicht belegte Hypothesen aufgestellt, welche peri- oder postinterventionelle Ätiologien behandeln. Dazu zählen unter anderem die periinterventionelle Dilatation des Septums, die Anzahl implantierter Clips und der Grad der residualen MI nach MitraClip®. (Smith et al. 2012, 684; Alkhouli et al. 2016a, 144)

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des iASDs ist abhängig von der Sensitivität der Methode (Hausmann et al. 1992) und höher, je kürzer der Abstand der Nachuntersuchung zur perkutanen Intervention ist. (Yoshida et al. 1989) So fanden Schueler et al. mittels TEE nach 6 Monaten bei 50% ihrer Patienten einen iASD. (Schueler et al. 2015, 453) In mehreren Studien wurde nach 12 Monaten bei 24-27% der Patienten mittels Transthorakaler Echokardiographie (TTE) ein persistierender iASD detektiert. (Smith et al. 2012, 679; Toyama et al. 2018, 476) Die Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, der NYHA (*New York Heart Association functional class*) oder der Präsenz einzelner Komorbiditäten. (Schueler et al. 2015, 453; Toyama et al. 2018, 477)

1.2.3 Pathophysiologie

Die Pathologie des iASDs ist in ihrer Hämodynamik ähnlich zu der des angeborenen Atriumseptumdefekts (ASD). Beide führen zu einem Shunt, d.h. einer offenen Verbindung zwischen dem sauerstoffarmen Blut des rechten Herzens und dem sauerstoffreichen Blut des linken Herzens. Durch den physiologischen Druckgradienten der beiden Vorhöfe kommt es zu einem Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof.

„Das Ausmaß des Shunts ist abhängig von:

- der Größe des Defekts,
- dem Druckgradienten zwischen den beiden Herzvorkammern,

- der Compliance des rechten und linken Ventrikels,
- dem pulmonalarteriellen und systemischen Widerstand und
- möglichen begleitenden hämodynamischen Veränderungen wie einer MI.“ (Braun et al. 2006, 304)

Es fließt sauerstoffreiches Blut aus dem linken Vorhof durch den ASD ins RA und durchläuft anschließend erneut den pulmonalen Kreislauf. Dies führt zu einer Volumenüberlastung im rechten Ventrikel (RV) und Lungenkreislauf. (Braun et al. 2006, 304)

Volumenbelastung des rechten Herzens

Die klinische Relevanz des iASDs ist abhängig von seiner Größe, kleine Shunts haben kaum Auswirkungen auf die Hämodynamik und werden toleriert. (Singh et al. 2011, 169; Smith et al. 2012, 685) Einige Patienten mit residualem iASD nach MitraClip® zeigen im Verlauf eine signifikante Volumenbelastung im rechten Herzen mit Zunahme der rechtsatrialen Fläche. (Schueler et al. 2015, 455; Toyama et al. 2018, 478) Diese Dilatation führt zu einer funktionellen Insuffizienz der Trikuspidalklappe (Smith et al. 2012, 682; Toyama et al. 2018, 478) und verhindert die Regression des pulmonalarteriellen Drucks nach MitraClip®-Therapie. (Schueler et al. 2015, 455; Toyama et al. 2018, 478) Vereinzelt kann es bereits innerhalb des ersten Monats zu einer starken hämodynamischen Belastung kommen, sodass ein Verschluss notwendig wird. (Ussia et al. 2014, 347) Hinweisen zufolge begünstigt, bei iASD-Persistenz, eine schlechte rechtsventrikuläre Ausgangsfunktion eine Rechtsherzdekompensation. (Yeh et al. 2017, 1306; Toyama et al. 2018, 478) Eine Shuntumkehr (Eisenmenger-Reaktion) erfolgt, wenn der Druck des rechten Herzens den des linken übersteigt. Bislang wurden drei *Case Reports* veröffentlicht, bei denen es zu einem relevanten Rechts-Links-Shunt im iASD nach MitraClip® kam, welcher zu einer zentralen Zyanose führte. (Huntgeburth et al. 2013, e3; Losi et al. 2015, 85; Chandraprakasam/Satpathy 2016, 421)

Volumenentlastung des linken Herzens

Die Auswirkungen des iASDs auf das linke Herz werden in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert, es werden sowohl neutrale, negative als auch positive Veränderungen beschrieben. Wichtig ist zunächst die Differenzierung, welche hämodynamischen Konsequenzen im linken

Herzen vom iASD und welche von der residualen MI stammen. Bereits Ende der 1980er Jahre wurden durch Booth et al. isoliert angeborene ASD betrachtet. Sie konnten keine linksventrikulären Folgen durch den ASD erkennen. (Booth et al. 1988, 1233) Ähnliches berichten auch Smith et al. bei ihrer MitraClip®-Studie mit 12-Monats-*Follow Up* (FU 12) der iASD Patienten. (Smith et al. 2012, 682)

Es gibt Studien, bei denen der iASD einen negativen Effekt auf den Erfolg der MitraClip®-Therapie ausübte: iASD-Patienten zeigten im FU 12 eine geringere Regression des dilatierten LVs nach MitraClip® sowie eine höhergradige residuale MI und einen Trend zu größeren LA-Volumina. (Rogers/Smith 2015, 1269; Toyama et al. 2018, 478)

Bei Patienten, die ein schweres diastolisches, „restriktive[s] Füllungsmuster“ des LVs aufweisen (Braun et al. 2006, 304), entlastet der angeborene ASD die linke Herzhälfte. Vereinzelt kann es daher beim Verschluss des ASDs aufgrund plötzlicher Volumenbelastung zu akutem Linksherzversagen kommen. (Braun et al. 2006, 304; Schubert et al. 2005; Baumgartner et al. 2010, 2924) Die unmittelbare Druck- und Volumenentlastung des linken Atriums durch den iASD konnte von weiteren Studien bestätigt werden. (Hoffmann et al. 2014, 1228; Schueler et al. 2015, 456)) In jenen Fällen übernahm der iASD die Funktion eines ‚Überlaufventils‘ für das linke Herz. (Hoffmann et al. 2014, 1229) Aktuell sind interventionelle Systeme zur begrenzten, interatrialen Shuntschaffung in Erprobung, die diesen Effekt therapeutisch nutzen. Das V-Wave System (V-Wave Ltd, Or Akiva, Israel) und das IASD®-System (IASD; Corvia Medical Inc., Tewksbury, MA) folgen dem oben genannten Konzept, mit dem Ziel, den linksatrialen Füllungsdruck mittels iatrogenem *Shunting* zu senken. (Amat-Santos et al. 2015; Kaye et al. 2016)

Das *Outcome* der iASD Patienten

Die klinischen Konsequenzen und das optimale Management eines persistierenden iASDs nach MitraClip® sind nach Übersichtsstudien der gängigen Literatur von 2016 und 2017 noch nicht eindeutig definiert. (Hart et al. 2017, 141; Alkhouli et al. 2016a, 146-147) Während einige Forschungsgruppen nachteilige Prognosen für iASD-Patienten ausschlossen, (Smith et al. 2012, 683-685) belegten andere, ein schlechteres *Outcome* i.S. schlechterer Ergebnisse im 6-Minuten-Geh-Test, einer höhergradigen NYHA und kaum Reduktion im pulmonalarteriell-

len Druck sowie eine erhöhte 30-Tages Mortalität. (Schueler et al. 2015, 453-455) Zudem wird eine höhere Rehospitalisierungsrate der iASD-Patienten diskutiert. (Toyama et al. 2018, 478) Ein iASD sollte verschlossen werden, sobald eine Progression der RA-Fläche, eine Rechtsherzdysfunktion, paradoxe Embolien oder eine neu aufgetretene PHT detektiert werden. (Smith et al. 2012, 685) Die meisten Autoren plädieren für ein individuell basiertes Management der klinisch relevanten iASDs, welches sich an die aktuellen Leitlinien zur Behandlung von ASD bei Erwachsenen anlehnt. (Alkhouli et al. 2016a, 146) Zurzeit sind dies die „ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease“ (sog. GUCH-Leitlinien) von 2010. Dort wird für Erwachsene mit ASD/ PFO (persistierendes Foramen ovale) ein interventioneller Schirmverschluss als Mittel der Wahl empfohlen. Die Indikationen für einen transfemorale ASD-Verschluss sind in Tabelle 2 aufgeführt. Relevant bei der Indikationsstellung für einen interventionellen ASD-Verschluss ist die Morphologie, da nur Defekte bis zu einem Diameter von 38 mm suffizient verschlossen werden können. Eine schlechte LV-Funktion kann bei ASD-Verschluss zu einer pulmonalen Stauung führen und sollte zuvor mittels Ballonokklusion getestet werden. (Baumgartner et al. 2010, 2924)

Tabelle 2: Leitlinien zur interventionellen Therapie von ASD bei Erwachsenen

Indikationen	Empfehlungs- klasse	Evidenz- level
Patienten mit signifikantem Shunt (Zeichen von rechtsventrikulärer Volumenüberladung) und <5 WU sollten unabhängig von der Symptompräsenz einen interventionellen ASD-Verschluss erhalten.	I	B
Interventioneller Device-Verschluss ist die Methode der Wahl bei Secundum-ASDs, wenn die Morphologie es erlaubt.	I	C
Bei allen ASDs - ohne Rücksicht auf die Größe - mit Verdacht einer paradoxen Embolie (nach Ausschluss anderer möglichen Ursachen) sollte eine Intervention erwogen werden.	Ila	C

Bei Patienten mit einem $PVR \geq 5$ WU, aber $< 2/3$ des SVR oder einem PAP $< 2/3$ des systemischen Drucks (<i>Baseline</i> oder nach Gabe durch Vasodilatoren, vzw. NO, oder nach gezielter PAH-Therapie) und bei Evidenz für einen netto Links-Rechts-Shunt ($Q_p: Q_s > 1,5$) kann eine Intervention erwogen werden.	I Ib	C
Ein ASD-Verschluss ist kontraindiziert bei Eisenmenger-Physiologie	III	C

Tabelle 2: Leitlinien zur interventionellen Therapie von ASD bei Erwachsenen. Auszug aus den GUCH-Leitlinien 2010. Indikationsempfehlung zum interventionellen Verschluss von angeborenen ASDs bei Erwachsenen, basierend auf bildgebender Diagnostik (v.a. TTE). Die Empfehlung hängt von Morphologie, Klinik und Hämodynamik des ASDs ab. Empfehlungsklasse: I= Evidenz oder generelle Übereinkunft, dass die gegebene Behandlung/das gegebene Prozedere positiv, nützlich, effektiv ist; II= Konflikt behaftete Evidenzen und/oder einer Meinungsdivergenz über den Nutzen/ die Effizienz der gegebenen Behandlung/des gegebenen Prozederes (IIa= Großteilige Zustimmung für Nutzen/Effizienz, IIb= Nutzen/Effizienz ist gut durch Evidenz/Meinung etabliert); III= Evidenz oder generelle Zustimmung, dass die gegebene Behandlung/ das gegebene Prozedere nicht hilfreich/ effektiv, und in einigen Fällen schädlich sein kann. Evidenzlevel: A= Daten von multiplen, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen; B= Daten von einer einzelnen randomisierten Studie oder großen nicht-randomisierten Studien; C= Expertenkonsens oder kleine Studien, retrospektive Studien, Register. Legende: ASD= Atriumseptumdefekt, NO= Stickstoffmonoxid, PAH= pulmonalerarterieller Hypertonus, PAP= pulmonalerarterieller Druck, PVR= pulmonaler Gefäßwiderstand, $Q_p: Q_s$ = pulmonal-systemische Flussrate, SVR= systemischer Gefäßwiderstand, vzw.= vorzugsweise, WU= *Wood Units* (entspr.: mmHg•min/l). Eigene Darstellung. (Baumgartner et al. 2010, 2923)

1.3 Echokardiographie

1.3.1 Quantifizierung von MK und Herzkavitäten

In den aktuellen ESC Leitlinien zum Management von Herzklappenfehlern wird die TTE als erste Wahl zur Diagnostik der MI herangezogen und ist zur Evaluation der Kavitäten- und Klappenmorphologien sehr gut geeignet. Eine TEE oder 3D-TEE zur ergänzenden Darstellung der MI kann hilfreich sein, wenn die transthorakale Schallqualität mangelhaft ist. Sie sollte angewandt werden, wenn eine Dysfunktion künstlicher Herzklappen, intrakavitäre Thromben oder eine Endokarditis befürchtet werden. (Baumgartner et al. 2017, 2744) Eine aktuelle Empfehlung zur Kavitätenquantifizierung kann man den „*Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American*

Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“ (Lang et al. 2006) und dem „*Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*“ (Buck et al. 2009) (s. Kapitel 2.3.1 *Komorbiditäten*) entnehmen.

1.3.2 Detektion und Quantifizierung des iASDs

Derzeit gibt es zur Detektion und Bewertung eines iASDs nach transseptaler Intervention noch keine allgemeinen Leitlinien. Beim Management angeborener ASDs wird die TTE zur initialen Evaluation empfohlen, während eine TEE zur weiterführenden Diagnostik der Charakteristik des Defekts von Vorteil ist. (Baumgartner et al. 2010, 2919; Silvestry et al. 2015, 917) In vorausgehenden Studien wurde der iASD ebenfalls mittels TTE oder TEE detektiert. (Saitoh et al. 2012, 1787; Smith et al. 2012, 680; Schueler et al. 2015, 451, Toyama et al. 2018,475)

Zur Diagnostik eines ASDs werden folgende TTE-Bildeinstellungen verwendet: 2-dimensionale Bildgebung des iAS von parasternal, apikal und subcostal mit Farbdopplerbeleg des Shunts. (Warnes et al. 2008) Im TTE kann man den iASD auch im 4-Kammerblick mit Hilfe von Farbdoppler als Jet im rechten (oder linken, bei Rechts-Links-Shunt) Atrium sichtbar machen. (Smith et al. 2012, 680-682) Beispielhaft wird in Abb. 6 der TTE-Befund einer unserer Patientinnen mit einem deutlichen iatrogenen ASD im FU 12 dargestellt. Die deutliche Dilatation der Vorhöfe wird ersichtlich. Der MitraClip® ist als Artefakt (Stern) zwischen LA und LV sichtbar.

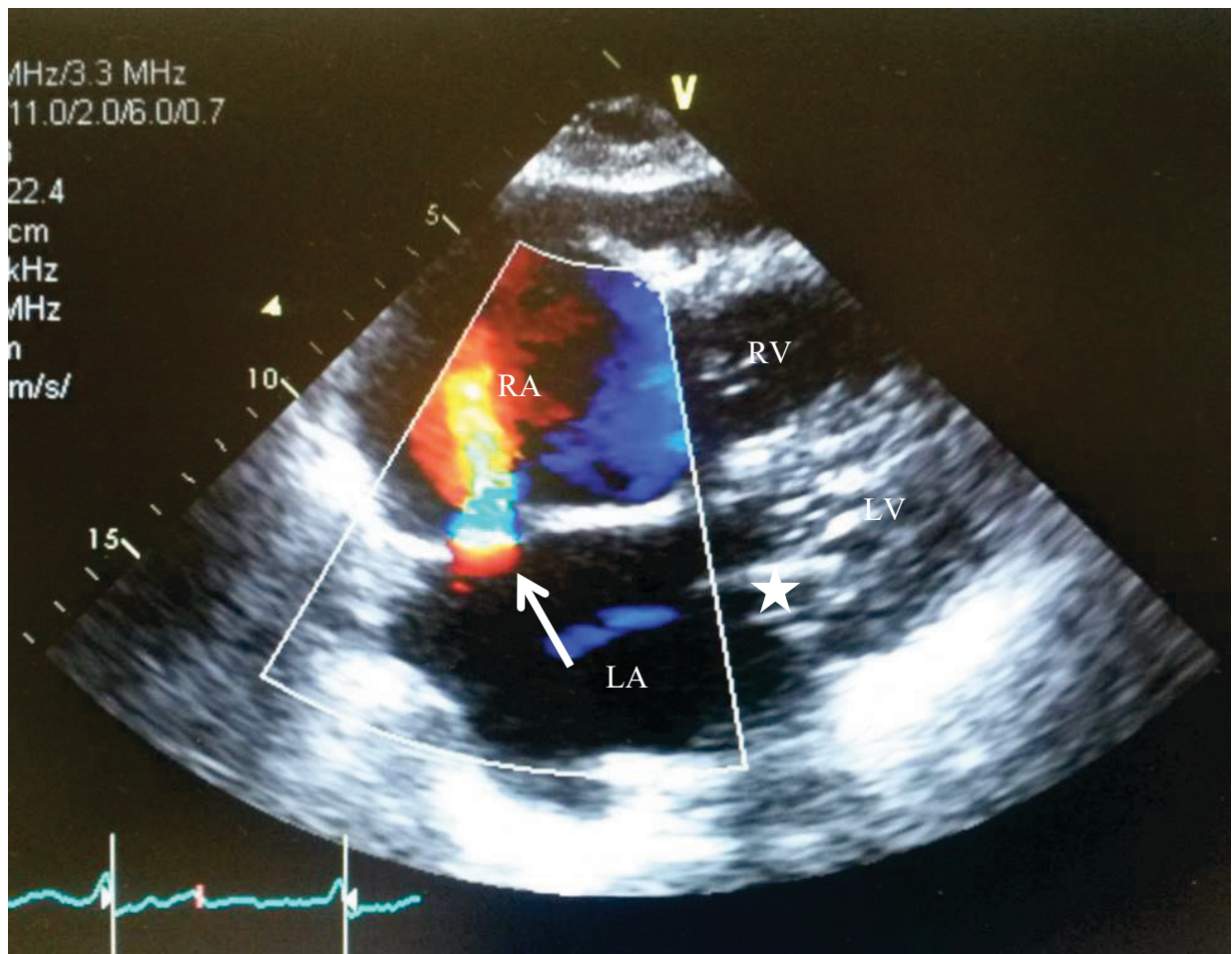


Abb. 6: IASD nach MitraClip® im FU 12. Darstellung im TTE, subxiphoidaler Blick, einer unserer Patientinnen; Pfeil: iASD mit deutlichem Links-Rechts-Shunt im Farbdoppler, Stern: MitraClip® an Mitralklappe. Legende: LA= Linkes Atrium; LV= Linker Ventrikel; RA= Rechtes Atrium; RV= Rechter Ventrikel.

1.4 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die CMR wurde als sichere Methode in der Nachsorge von MitraClip®-Patienten bewertet und verifiziert klinische Verbesserungen nach MitraClip®-Therapie. (Krumm et al. 2014, 403; Radunski et al. 2014, 951; Hamilton-Craig et al. 2015, 350; Lurz et al. 2015) Das durch den Clip hervorgerufene Artefakt in der CMR behindert geringfügig die Evaluation der Klap-pensegel, jedoch nicht die Beurteilung der Morphologie und Funktion der MK. Limitierend für die routinierte Nachsorge der MitraClip®-Patienten mit CMR ist der Fakt, dass ein Groß-teil der Patienten präinterventionell mit einem ICD oder Schrittmacher therapiert wurde, wodurch aufgrund fehlender MRT-Fähigkeit der Devices oft eine Kontraindikation zur CMR-Diagnostik steht. (Krumm et al. 2014, 403) Die CMR kann bei der MI-Diagnostik zusätzliche

Informationen zur Echokardiographie liefern. (Nickenig et al. 2013, 79) Man kann klassische 2D-Bilder des Herzens einstellen: parasternal kurze Achse, 4-Kammerblick (-KB), 2-KB, 3-KB, den Linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) sowie den Rechtsventrikulären (RVOT). Mit dem ‚*Cine imaging*‘ können Ventrikel und Schlagvolumina sowie Wanddicken und die Ejektionsfraktion (EF) gemessen werden. Mithilfe des ‚*velocity encoding*‘ können Flussdynamiken bestimmt werden, sodass Klappenvitien und eine ventrikuläre diastolische Funktion erkannt werden. (Ibrahim 2012, 2029)

In der Diagnostik von angeborenen ASDs spielt die CMR ebenfalls eine zunehmende Rolle. Es kann akkurat ventrikuläre Volumina und die Shuntgröße quantifizieren sowie Links-Rechts oder Rechts-Links-Shunts evaluieren, (Debl et al. 2009, 390) weshalb es von einigen Autoren als nützliche Technik zur erweiterten Diagnostik bei angeborenen Herzfehlern gewertet wird. (Ganigara et al. 2014, 161; Debl et al. 2009, 391) In Ermangelung einer Studie ist der diagnostische Nutzen der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) zur Evaluation des iASDs nach MitraClip® noch ungewiss.

Die Abb. 7 zeigt am Beispiel einer unserer Patientinnen im 4-KB die Darstellung eines iASDs 3 Monate nach MitraClip®. Man kann den links-rechts-Shunt deutlich erkennen und sieht die starke Dilatation der beiden Atrien. Der MitraClip® (markiert mit dem Stern) imponiert als dunkles Artefakt auf Höhe der MK. Die Evaluation des LAs ist uneingeschränkt möglich. Auch der LV kann trotz des Artefakts durch den Clip gut evaluiert werden. Die Verdunklung im LV ist durch die inkonsistente Kontrastmittelanreicherung dieser Momentaufnahme zu erklären. (Soetemann et al. 2018, 2)



Abb. 7: CMR-Bild mit iASD post MitraClip®. 4-KB CMR einer Patientin mit deutlichem Links-Rechts-Shunt (s. Pfeil), 3 Monate nach MitraClip®. Der Clip ist als dunkles Artefakt auf der MK sichtbar (Stern). (s.a. *Case Report* zu dieser Patientin Kapitel 4.3 *Ergebnisse relevanter iASD* Unterkapitel *Case Report*). Die Dilatation beider Vorhöfe gegenüber den Ventrikeln ist ersichtlich. Legende: LA= Linkes Atrium; RA= Rechtes Atrium; LV= Linker Ventrikel; RV= Rechter Ventrikel. (Soetemann et al. 2018, 2)

1.5 Ziele der Arbeit

Aufgrund der erhöhten Fallzahlen iatrogenen ASDs bei Patienten post MitraClip®-Implantation sehen wir die Gefahr, dass der iASD oft unbeachtet über einen langen Zeitraum persistiert und Ursache einer, möglicherweise durch die LH-Pathologie maskierten, hämodynamisch relevanten Rechtsherzbelastung sein kann, welche in der Folge das Outcome der Patienten negativ beeinflusst. Der Hypothese entsprechend soll primär mit dieser Arbeit untersucht werden, welche möglichen prä-, peri- und postinterventionellen Prädiktoren die Persistenz eines iASDs begünstigen und welchen hämodynamischen Einfluss der iASD auf die Rechtsherzbelastung und das Outcome der Patienten ausübt. Darüber hinaus soll im zweiten Teil der Arbeit die Frage geklärt werden, wie hoch der Anteil hämodynamisch relevanter iASDs gegenüber der Gesamtzahl an iASDs post MitraClip®-Implantation ist und ob sich für die Ausbildung einer hämodynamischen Relevanz spezifische Prädiktoren definieren lassen.

1.5.1 Primäre Zielsetzung

1.5.1.1 Prädiktoren der Persistenz eines iASDs

Die Prädiktoren des iASDs sind unserer Ansicht nach multifaktoriell. Daher sollen zunächst drei mögliche Einflussgrößen betrachtet werden:

1.) Komorbiditäten

Basierend auf der Überlegung, dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wie strukturelle Herzerkrankungen und Formen der Linksherzbelastung, die Herzdynamik und den Blutfluss negativ beeinflussen, werden iASD- und kein-iASD-Patienten anhand von Existenz und Ausprägung verschiedener Komorbiditäten verglichen. Besonders die mögliche Relevanz einer ausgeprägten Multimorbidität soll in dieser Arbeit untersucht werden.

2.) Hämodynamik

Eine erhöhte prä- und/ oder postinterventionelle Volumenbelastung des Herzens könnte die Persistenz der iASDs begünstigen. Mittels Echokardiographie und CMR werden Links- und Rechtsherzparameter von *Baseline*-Untersuchungen und FU 12 erfasst und zwischen den beiden Gruppen iASD – kein iASD verglichen.

3.) Prozedurparameter

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Persistenz der iASDs mit einer erhöhten Stressexposition des Septums während des Eingriffs assoziiert sein könnte. Diese Hypothese wird aufgegriffen, indem die periinterventionelle Prozedurdauer sowie die Anzahl der eingesetzten Clips als Äquivalenz zum provozierten Septumstress verglichen werden.

1.5.1.2 Hämodynamischer Einfluss eines iASDs

Im Gegensatz zur gängigen Literatur vermuten wir eine stärkere hämodynamische Relevanz der residualen iASDs. Basierend auf eigenen Erfahrungen müssen manche iASDs nach MitraClip®-Implantation interventionell verschlossen werden, da es bei diesen zu einer relevanten Rechtsherzbelastung kommen kann.

Die Entwicklung der Hämodynamik nach Implantation über eine Zeitperiode von einem Jahr ist für diese Studie von Interesse. Im Kapitel 3.2.2 *Hämodynamik* soll neben der Frage nach

der Prädiktion der iASD-Persistenz mittels TTE und CMR auch der hämodynamische Einfluss des iASDs auf die Entwicklung der Links- und Rechtsherzmorphologien über ein Jahr untersucht werden.

1.5.2 Sekundäre Zielsetzung

1.5.2.1 Hämodynamische Relevanz der iASDs

Iatrogene ASDs können unterschiedlicher Ausprägung sein. Um zu differenzieren, wie hoch der Anteil hämodynamisch relevanter iASDs unter allen iASD-Patienten ist, werden die iASD-Patienten extrahiert, um diese isoliert zu betrachten und untereinander zu vergleichen. Es werden hämodynamische Veränderungen über den Beobachtungszeitraum und im Hinblick auf Differenzen zwischen als relevant gewertete iASDs und nicht relevante iASDs untersucht.

1.5.2.2 Prädiktoren hämodynamisch relevanter iASDs

Zur Klärung der konsekutiven Frage, warum einige iASD hämodynamisch relevant werden und andere nicht, wurden weitere Analysen angefertigt, um mögliche Prädiktoren relevanter iASDs zu detektieren. Diese behandeln die bereits in der primären Zielsetzung erläuterten Faktoren Komorbiditäten, Hämodynamik und Prozedurparameter.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde retrospektiv im Februar des Jahres 2016 gestartet und schloss zunächst 76 Patienten ein, die im Jahr 2015 am Uniklinikum Düsseldorf eine MitraClip®-Implantation erhielten. Nach Ausschluss unten genannter Kriterien (Kapitel 2.1.2 *Ausschlusskriterien*) wurden über das Jahr 2016 56 Patienten 12 Monate prospektiv begleitet (s. dazu auch das Consort-Diagramm in Kapitel 2.1.3 *Consort-Diagramm*, Abb. 8). Sie erhielten im Rahmen des präinterventionellen Screenings ein TTE, eine Herzkatheter-Untersuchung und bei Eignung eine CMR. Die studienrelevanten *Follow Up* (FU)-Untersuchungen mit TTE und CMR wurden beim FU 12 durchgeführt und ausgewertet.

Die Patienten wurden im FU auf die postinterventionelle Persistenz eines iASDs untersucht. Entsprechend wurde das Kollektiv je nach iASD-Vorliegen in zwei Gruppen geteilt. Die beiden Gruppen (iASD – kein iASD) wurden hinsichtlich ihrer Komorbiditäten, prä- und postinterventionellen Klappenvitien (Gesamtkollektiv n= 56) sowie ihrer echokardiographischen und magnetresonanstechnischen Parameter prä und post MitraClip® verglichen. Es erfolgte eine Analyse der morphologischen Entwicklung der Herzkavitäten der Patienten über 12 Monate mittels Varianzanalyse der TTE-Parameter (n= 41). Die Prozedurparameter beider Gruppen wurden analysiert und gegenübergestellt (n= 56). Die hämodynamische Relevanz der iASDs wurde mittels TTE ausgewertet und genutzt, um das iASD-Kollektiv zur detaillierteren Analyse in hämodynamisch relevant und nicht relevant zu unterteilen. Die Beurteilung erfolgte entsprechend der Progredienz einer Rechtsherzbelastung (s.u.) über den Beobachtungszeitraum. Das iASD-Kollektiv wurde intern erneut anhand von Komorbiditäten, Hämodynamik und Prozedurparametern verglichen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (*Clinical Trial Number*: NCT02033811).

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten im Jahr 2015 einen MitraClip® nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der AGIK (Arbeitsgemeinschaft für interventionelle Kardiologie) der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) und der ALKK (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V.) zur „*Interventionellen Behandlung der MI mit dem MitraClip®-Verfahren*“ (Boekstegers et al. 2013). Im Folgenden werden die wichtigsten Indikationen für das MitraClip®-Verfahren erläutert:

- 1.) Die Patienten zeigten sowohl die klinischen Symptome als auch die echokardiographisch bestätigte Pathologie einer hochgradigen MI.
- 2.) Die Morphologie der Klappe war echokardiographisch als optimal für das MitraClip®-Verfahren zu bewerten. D.h., dass die Klappe eine zentrale Pathologie in Segment zwei aufwies, eine Klappenverkalkung ausgeschlossen werden konnte, die MK-Öffnungsfläche > 4 cm² betrug, die mobile Länge des posterioren Segels bei mindestens 10 mm lag, die Koaptationstiefe weniger als 11 mm betrug, die Segelstärke und Mobilität erhalten waren und im Falle

einer primären MI mit Mitralklappenprolaps die Flailweite geringer als 15 mm maß und der Flailgap geringer als 10 mm war.

3.) Es lag entweder eine sekundäre MI bei LV-EF < 30% vor oder eine primäre MI (mit Operationsindikation nach den Leitlinien).

4.) Bei allen Patienten lag aufgrund von Komorbiditäten, Alter oder anderen Gründen ein hohes Operationsrisiko oder eine andere Risikokonstellation vor. Die Empfehlung zur Operation war nicht gegeben. (Boekstegers et al. 2013, 96)

Die für die Studie entscheidenden Einschlusskriterien waren eine erfolgreiche Implantation eines oder mehrerer MitraClip®s sowie vorliegende Ergebnisse der Screeninguntersuchungen (sog. MitraClip®-Screening: TTE, HKU, ggf. CMR) vor der Implantation und Ergebnisse der TTE-Nachsorgeuntersuchung.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten,

- die den o.g. Einschlusskriterien für eine MitraClip®-Implantation nicht entsprachen,
- bei denen die MitraClip®-Implantation nicht erfolgreich war (n= 1),
- die bereits vor dem FU nach 3 Monaten verstorben sind (n= 5),
- die aufgrund von Verweigerung kein FU erhielten (n= 3),
- bei denen eine Kontaktaufnahme nicht möglich war (n= 11).

2.1.3 CONSORT-Diagramm

Die Abb. 8 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv und die Nachverfolgung der Patienten:

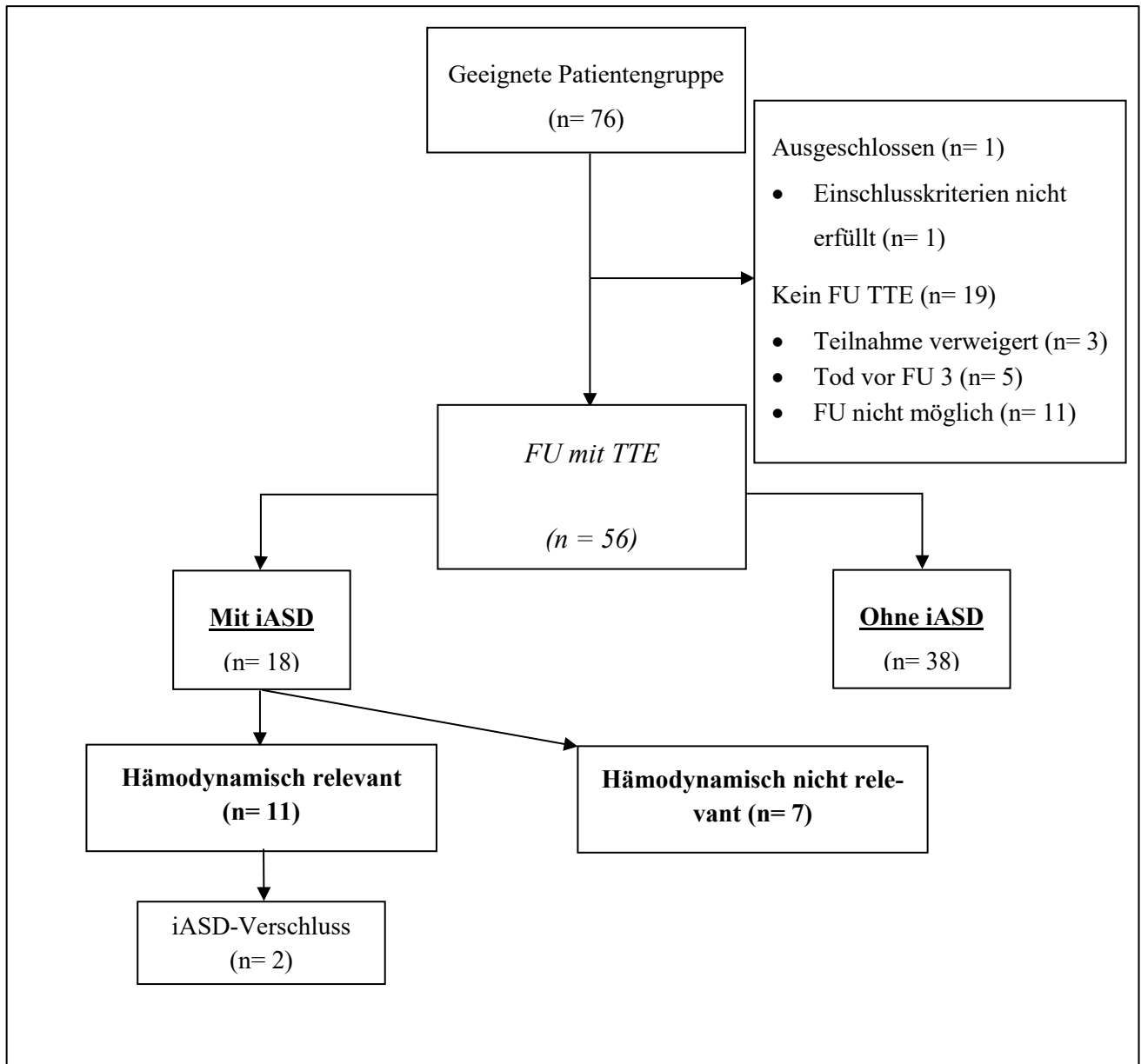


Abb. 8: Konsort-Diagramm zum Studieneinschluss. Das Konsort stellt eine Übersicht über alle Patienten dar, die in die Studie aufgenommen wurden. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne iASD unterteilt. Die Gruppe mit iASD wurde nach hämodynamischer Relevanz erneut untergliedert. Ein Verschluss des iASDs wurde bei n= 2 Patienten notwendig. Legende: iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; TTE= Trans-thorakale Echokardiographie; FU 3= *Follow Up* nach 3 Monaten; n= Patientenzahl.

2.2 Patientencharakteristika

Nach Ausschluss der o.g. Kriterien bildeten 56 Patienten das Studienkollektiv. Es setzte sich aus 36 Männern und 20 Frauen zusammen, welche zum Zeitpunkt des MitraClip®-Eingriffs durchschnittlich 76 ± 11 Jahre alt waren (Range 36-93 Jahre). Die Ätiologie der im Median hochgradigen MI war zu 80% funktionell bedingt. Im Mittel präsentierten sie die klinische Dyspnoe-Symptomatik einer NYHA= $3 \pm 0,6$. Es litten 98% der Patienten an einer arteriellen Hypertonie (aHT), 29% an DM und 71,4% der Patienten waren von einer KHK betroffen. Eine Bypass-OP in der Vergangenheit war bei 38% der Patienten zu finden und 16% wiesen einen Zustand nach Herzklappen-OP auf. 32% der Patienten erlitten vor MitraClip®-Implantation mindestens einen Myokardinfarkt. Weitere *Baseline*-Charakteristika der Stichprobe sind in Tabelle 3 abgebildet:

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	56	100%
weiblich	20	36%
Verstorben < 1 Jahr	5	9%
Anteil LVEDP >25mmHg	14	33%
CAVK	7	13%
PAVK	7	13%
KHK	40	71%
aHT	55	98%
COPD	10	18%
DM	16	29%
VHF	35	63%
Schlaganfall	2	4%
Z.n. Bypass-OP	21	38%
Z.n. Klappen-OP	9	16%
Z.n. HI	18	32%
Anteil funktioneller MI	45	80%
	Mittelwert	± SD
Alter in Jahren	76	± 11
	Mittel/Mdn	± SD
AS	0,17/ 0	± 0,51
AI	0,58/ 0	± 0,72
MI	2,63/ 3	± 0,49
MS	0,27/ 0	± 0,49
TI	1,80/ 2	± 0,93
NYHA	3,04/ 3	± 0,60

Vitien sind kodiert nach Schweregrad 1-3

Tabelle 3: *Baseline*-Charakteristika und Komorbiditäten der Gesamtstichprobe. Legende: aHT= arterielle Hypertonie; AI= Aortenklappeninsuffizienz; AS= Aortenklappenstenose; CAVK= kraniale arterielle Verschlusskrankheit; COPD= Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DM= Diabetes Mellitus; HI= Herzinfarkt; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck

tolischer Druck, gemessen im Herzkatheter vor MitraClip®-Implantation; Mdn= Median; MI= Mitralklappeninsuffizienz; Mittel= arithmetischer Mittelwert; MS= Mitralklappenstenose; n= Anzahl der Patienten; NYHA= *New York Heart Association functional class* (kodiert nach Schweregrad 1-4); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); VHF= Vorhofflimmern; Z.n.= Zustand nach.

2.3 Durchführung

2.3.1 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Patienten zum Interventionszeitpunkt wurden anhand der dokumentierten Anamnese retrospektiv ermittelt und dichotom festgehalten. Betrachtet wurden besonders kardiale und vaskuläre Erkrankungen, dazu gehören periphere und zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (PAVK/ CAVK), KHK, Schlaganfall, Myokardinfarkt, DM, kardiale Voroperationen (Bypass- oder Klappen-OP), VHF, arterielle Hypertonie sowie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Anamnestisch wurde die NYHA-Klassifikation der Patienten präinterventionell und im FU ermittelt und entsprechend von 1 (keine körperliche Einschränkung in Ruhe oder bei Belastung) bis 4 (kardiale Symptome i.S. von Dyspnoe, Erschöpfung, Angina pectoris bei Ruhe und Belastung, bis Bettlägerigkeit) kodiert. (Hoppe et al. 2005, 490) Des Weiteren wurden Klappenvitien von MK, AK und TK echokardiographisch in der *Baseline*-Untersuchung und im FU nach Schweregrad 0 (kein Vitium) bis 3 (hochgradig pathologisch) evaluiert.

Basierend auf unseren Überlegungen haben wir die Multimorbidität der Patienten verglichen. Die einzelnen Komorbiditäten wurden mit einem Punkt pro Erkrankung addiert und die Summendifferenzen zwischen den Gruppen verglichen. Bestimmte Schweregrade hämodynamischer Parameter wurden ebenfalls dichotom nach Vorliegen mit eingerechnet (z.B.: linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) > 25 mmHg, MI III°, AS II°). Die Bewertung einer diastolischen Dysfunktion (DD) erfolgte anhand des echokardiographischen Quotienten $E/E' \geq 8$ der TTE-*Baseline*-Untersuchung.

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Echokardiographie

Die TTE erfolgte mit den Echogeräten Philips CX50 (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) mit einem S5-1 Schallkopf (5-1MHz) und GE Vivid E9 (Fa. General Electric Company,

US) mit einem M5S Schallkopf (4,5-1,5 MHz). Es wurde bei den Untersuchungen anhand des „Manual[s] zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie“ (Buck et al. 2009, 6) und der „Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“ (Lang et al. 2015) in folgenden Ebenen geschallt:

- parasternal lange Achse:
 - im 2-D Modus Beurteilung des LVs, der linksventrikulären Ausstrombahn (LVOT), der Aorta und des RVs
 - im Farbdoppler Beurteilung der MK und Aortenklappe (AK)
- parasternal kurze Achse:
 - im 2-D Modus Beurteilung des LVs, der MK, der AK, der Pulmonalklappe (PK), des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT), der Arteria pulmonalis
 - im Farbdoppler Beurteilung der MK, der AK, der PK, der Trikuspidalklappe (TK)
- 4-Kammerblick:
 - im 2-D Modus Beurteilung des LVs in Größe und Funktion (visuell oder bei sichtbarer Funktionseinschränkung/ gezielter Fragestellung biplane Messung der LV-EF in 4- und 2-Kammerblick in Scheibchensummationsmethode nach Simpson), Beurteilung des RVs in Größe und Funktion, Bestimmung der rechtsventrikulären *fractional area of change* (FAC) mit Hilfe der Formel:

$$\text{FAC (\%)} = \frac{\text{RV Fläche diastolisch} - \text{RV Fläche systolisch}}{\text{RV Fläche diastolisch}} \times 100$$
 - Flächenbestimmung von LA und RA, Beurteilung des Perikardraums
 - im M-Modus Beurteilung der RV-Funktion anhand der TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) am äußeren TK-Ring
 - im Farbdoppler Beurteilung von Flussprofilen über MK und TK, Bestimmung der Vena contracta zur Schweregradbeurteilung von MI und TI, Bestimmung der Größe des Insuffizienzjets der TK, Beurteilung des iAS zur Detektion eines etwaigen iASDs
 - im *Continuous-Wave*- (CW)-Doppler Beurteilung von Insuffizienz der MK durch Bestimmung des Geschwindigkeitszeitintegrals (VTI) zur Abschätzung

- des Regurgitationsvolumens, Bestimmung des mittleren diastolischen Druckgradienten über der MK zur Evaluierung einer Mitralklappenstenose (MS), Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PA sys / sPAP) anhand der Flussgeschwindigkeit des TI-Jets (V_{max}) und des Druckgradienten zwischen RA und RV (ΔP) mittels der Bernoulli-Gleichung: $\Delta P = 4 \times V_{max}^2$ und $\Delta P + RA \text{ Druck} = \text{systolischer RV Druck}$ bzw. $\Delta P + 10\text{mmHg} = \text{systolischer RV Druck}$; der systolische RV-Druck entspricht bei Abwesenheit einer RV-Obstruktion näherungsweise dem PA sys
- im *Pulsed-Wave*- (PW)-Doppler Evaluierung von Füllungsgeschwindigkeiten über der MK: E, A, E/A, Dezelerationszeit
 - im Tissue-Doppler Bestimmung der diastolischen Geschwindigkeit des MK-Annulus' (E') zur Quotientenbestimmung E/ E'
 - apikaler 2-Kammerblick:
 - im 2-D Modus visuelle oder biplane (s.o.) Abschätzung der LV-Größe- und Funktion (LV-EF) sowie der regionalen Wandbewegung
 - im Farbdoppler Beurteilung der MK
 - apikaler 5-Kammerblick:
 - im 2-D Modus Abschätzung der LV-Größe und Funktion sowie der regionalen Wandfunktion, Messung des LVOT-Diameters
 - im Farbdoppler Evaluierung der Einstrombahn der MK sowie des Ausflusses im LVOT und Beurteilung der AK
 - im CW-Doppler Evaluierung der AK
 - im PW-Doppler Beurteilung des LVOT
 - apikal lange Achse im 3-Kammerblick:
 - im 2-D Modus Beurteilung der regionalen Wandfunktion
 - im Farbdoppler Beurteilung des LVOT-Ausflusses und der AK
 - sowie subcostal:
 - im 2-D Modus Einstellung des 4-Kammerblicks, Beurteilung der Vena cava inferior (VCI), Messung der Dicke der freien rechtsventrikulären Wand
 - im M-Modus Messung des VCI-Durchmessers

- im Farbdoppler Beurteilung des iAS zur iASD-Detektion. (Buck et al. 2009, 32)

Das iAS wurde im 4-Kammerblick oder subcostal dargestellt und mittels Farbdoppler auf einen iASD überprüft. Die Einteilung der Patienten nach der hämodynamischen Relevanz des iASDs erfolgte über die Beurteilung der Rechtsherzparameter im Verlauf. Patienten mit einer positiven Differenz innerhalb von mindestens zwei Parametern der *Baseline*- und FU-Untersuchung (RA-Diameter, RA-Fläche, basaler, mittlerer RV-Diameter, diastolische und systolische RV-Fläche) wurden als hämodynamisch relevant gewertet. Die durchgeführten innersubjektiven Tests im Kapitel 3.3.2 *Hämodynamische Relevanz bei Patienten mit iASD*, Unterkapitel *Hämodynamik*, belegen die Differenzen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden hämodynamische Pathologien, wie PHT und DD anhand echokardiographischer Messparameter im Ergebnisteil aufgeführt. So wurde für die PHT der PA sys in mmHg bestimmt und für den Vergleich einer DD wurden die Quotienten E/E' und E/A gemessen sowie die Dezelerationszeit. Aufgrund der frequenten Zahlen von Patienten mit VHF oder MS war eine valide Bestimmung nur begrenzt möglich ($n=18$).

CMR

In der CMR wurden die Diameter aller Kavitäten und der Aorta sowie die Volumina der Herzkavitäten inklusive Schlagvolumen und Ejektionsfraktion ermittelt.

Die Patienten wurden in der CMR der Uniklinik Düsseldorf (UKD) untersucht. Es handelt sich um ein 1,5-Tesla-MRT (Achieva, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte durch CMR-erprobte technische Assistenten unter Aufsicht und Beurteilung eines Kardiologen. Je nach Fragestellung und bei erhaltener Nierenfunktion wurde das Kontrastmittel ProHance® (Wirkstoff: Gadoteridol) gegeben (gewichtsadaptierte Dosierung). Alle Patienten wurden im Vorfeld über die Untersuchung aufgeklärt. Die CMR-Untersuchung wurde anhand bestehender Protokolle gefahren. Dabei erfolgten verschiedene Puls- und Schnittsequenzen, welche hier nicht im Einzelnen erläutert werden. Für die Studie wurde nur die Volumetrie der Herzkavitäten ausgewertet. Diese erfolgte bei der kardialen Funktionsanalyse. Die Volumetrie wurde mit der sog. Scheibchensummationsmethode durchgeführt.

Am linken Herzen wurden folgende Messungen durchgeführt:

- linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Diameter (LVESD/ LVEDD) und Volumina (LVESV/ LVEDV)
- LA-Diameter (LA-D)
- linksventrikuläre Wand (LVW) und interventrikuläres Septum (IVS)
- Schlagvolumen (LV SV), prozentuale LV-EF und der kardiale Auswurf/ Herzzeitvolumen in l/min (LV CO)
- Weite der Aorta an Annulus, Bulbus, Aorta ascendens und Aorta descendens
- Volumen des Vorwärtsflusses und Rückflusses ins linke Herz sowie die prozentuale Regurgitationsfraktion (RF LH) und das absolute Schlagvolumen (abs. SV LH).

Am rechten Herzen wurden folgende Messungen durchgeführt:

- RA-Diameter (RA-D) und Fläche (RA-F)
- rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter (RVEDD) sowie endsystolisches und enddiastolisches RV-Volumen (RVEDV/ RVESV)
- RV-Schlagvolumen (RV SV) und -Herzzeitvolumen (RV-CO) sowie prozentuale EF (RV-EF)
- Weite des pulmonalarteriellen Stamms (Stamm PA), der rechten und linken Pulmonalarterie (RPA/ LPA)
- Vorwärtsfluss und Rückfluss im rechten Herzen, prozentuale Regurgitationsfraktion (RF RH) sowie das absolute Schlagvolumen des rechten Herzens (abs. SV RH).

Da die Anzahl CMR-fähiger Patienten aufgrund eines multimorbiden Patientenkollektivs niedrig war, konnte die CMR nur unterstützend zur Auswertung herangezogen werden. Eine Übersicht über die durchgeführten CMRs bietet die untenstehende Tabelle 4. Ein Ausschlusskriterium für die Durchführung einer CMR war, neben dem fehlenden Einverständnis der Patienten, das Tragen eines Schrittmacher- oder ICD-/CRT-Devices. Die Indikation zur CMR ist bei diesen Patienten nur in Ausnahmefällen gegeben und nur bei MRT-Kompatibilität des Geräts. (Sommer et al. 2017, 215) Des Weiteren beeinträchtigt es durch begleitende Artefakte stark die valide Aussagekraft.

Tabelle 4: Übersicht zur Anzahl ausgewerteter CMR-Untersuchungen

	<u>Alle Patienten</u>	<u>Patienten mit iASD</u>	<u>Patienten ohne iASD</u>
N Baseline	15	3	12
N FU 12	14	4	10

Tabelle 4: Übersicht der untersuchten Patienten im CMR. Legende: CMR= kardiale Magnetresonanztomographie; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; N= Anzahl der CMR-Untersuchungen.

Herzkatheteruntersuchung (HKU)

Präinterventionell wurden die Patienten zum MitraClip®-Screening mittels Herzkatheter untersucht. Die Patienten wurden umfassend aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Die Untersuchung wurde von einem erfahrenen Kardiologen unternommen und von spezialisierten technischen Assistenten unterstützt. In der Mehrzahl der Fälle wurden ein atrialer und ein venöser Zugang gewählt. Die Untersuchung erfolgte leitliniengerecht und patientenadaptiert. (Hamm et al. 2008, 483)

Für die Studie war nur die Messung des LVEDPs im Herzkatheter von Bedeutung. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Drücke in Schweregrade ($1 \leq 20$ mmHg, $2 = 20-25$ mmHg, $3 \geq 25$ mmHg) eingeteilt. Der LVEDP wurde als Äquivalenz zur Linksherzbelastung bei der Betrachtung der Komorbiditäten (s. Kapitel 3.2.1 *Charakteristika und Komorbiditäten*, Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten*) verwendet.

2.3.3 MitraClip®-Implantation – Prozedurparameter

Die MitraClip®-Implantation erfolgte in unserem Herzkatheterlabor und wurde bei allen Patienten in Analgosedierung durchgeführt. Die Patienten wurden anhand der Leitlinien (s.o. Einschlusskriterien) ausgewählt und ausführlich über den geplanten Eingriff aufgeklärt. Eine schriftliche Einwilligung wurde bei den Patienten eingeholt. Die Implantation führte ein erfahrenes Team aus Kardiologen und technischen Assistenten durch und erfolgte anhand der aktuellen Empfehlungen von Boekstegers et al. zur „*Interventionelle[n] Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren*“. (Boekstegers et al. 2013) Das genaue Vorgehen wurde bereits in der Einleitung im Kapitel 1.1.7 *Das MitraClip®-System* näher ausgeführt. Es wurden ein MitraClip® der Firma Abbott Vascular (Abbott Vascular, Inc., Menlo Park, CA, USA sowie, zur echokardiographischen Überwachung, die TEE-Gerät Philips IE33 (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) verwendet. Während des Eingriffs

wurde direkt nach Setzen des Clips der Grad der erzeugten MS anhand des dP mean gemessen, welcher ≤ 5 mmHg betragen musste. Der richtige Sitz des Clips (adäquate Verringerung der Insuffizienz, gleichmäßiger Zug an beiden Segeln, Stenosekomponente akzeptabel) wurde im TEE beurteilt. Bei Bedarf wurde der Clip erneut positioniert und/ oder ein weiterer Clip platziert.

Retrospektiv verglichen wir die Interventionen der Patienten mit und ohne residualen iASD hinsichtlich des Stenosegrads der MK unmittelbar nach dem Eingriff. Als indirekte Parameter zur Evaluierung des ausgeübten mechanischen Stress‘ auf das iAS wurden die Prozedurdauer sowie die Anzahl der eingesetzten Clips dokumentiert und ausgewertet.

2.3.4 Klinische Datenerhebung

Auswertung der klinischen Daten, TTE-Untersuchungen und CMR-Befunde

Die Auswertung der TTE- Untersuchungen erfolgte retrospektiv durch mich anhand des modalitätenübergreifenden, bildgebenden Programms Xcelera (Philips). Die Parameter wurden im Programm gemessen und in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Corporation) festgehalten. Die Echobilder wurden im 4-Kammerblick und subcostal auf das Vorliegen eines iASDs ausgewertet. Die Schweregradbestimmung der Vitien sowie die Beurteilung des pulmonalarteriellen Drucks wurden von Kardiologen der Echoabteilung der Uniklinik Düsseldorf vorgenommen. Die Übernahme dieser Diagnosen erfolgte anhand der schriftlich dokumentierten Echokardiographie-Befunde. Die CMR-Untersuchungen wurden von Kardiologen der CMR-Abteilung des UKDs ausgewertet und die Befunde in schriftlicher Form intern für die Datenerhebung dieser Studie zugänglich gemacht.

Der statistische Vergleich jeglicher Parameter und Komorbiditäten erfolgte zwischen den Gruppen iASD - kein iASD bzw. hämodynamisch relevanter iASD - nicht relevanter iASD. Alle Tests wurden mit Hilfe der Statistik-Software IBM® SPSS® statistics (IBM®) selbstständig von mir durchgeführt und anhand des Alpha-Niveaus von 0,05 auf ihre Signifikanz geprüft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Auswahl der Tests erfolgte nach Bewertung des entsprechenden Skalenniveaus und vorheriger Datenanalyse via Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk. Intervall- oder höher skalierte Werte wurden im arithmetischen Mittel plusminus („±“) der Standardabweichung (SD) und mit Angabe der

entsprechenden Einheit wiedergegeben und bei Vorliegen einer Normalverteilung im T-Test mit anschließender Bewertung der Varianzgleichheit mittels Levene-Test verglichen. Bei Varianzenungleichheit erfolgte durch das SPSS®-Programm eine statistische Anpassung von T- und p-Werten. Bei ordinalskalierten oder nicht-normalverteilten Werten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Ordinalskalierte Werte wurden im arithmetischen Mittel $\pm$ SD und im Median (Mdn) festgehalten. Dichotome, nominalskalierte Werte wurden in ihrer absoluten und prozentualen Häufigkeit angegeben und im Chi-Square-Test (Chi-2-Test/ Chi-Quadrat-Test) nach Pearson verglichen. Bei einer erwarteten Häufigkeit < 5 wurden durch das SPSS®-Programm mittels Fisher-exact-Test der statistische X-Wert und der p-Wert angepasst. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden tabellarisch in Excel festgehalten und bei besonderer Bedeutung in Excel mit einem Graphen veranschaulicht. Die tabellarische Darstellung beschränkt sich zugunsten der Übersichtlichkeit auf die Wiedergabe der p-Werte des jeweiligen Tests. Signifikante, für die Fragestellung relevante Ergebnisse wurden teilweise im SPSS®-Programm in Form eines Boxplots visualisiert.

Um den Einfluss des iASDs auf die morphologische Entwicklung des jeweils untersuchten echokardiographischen Parameters über 12 Monate zu evaluieren, wurden in SPSS® diverse Varianzanalysen (ANOVA) angefertigt. Es wurde eine 2-way-ANOVA mit Messwiederholung gewählt. Die untersuchten echokardiographischen Parameter der beiden Messzeitpunkte wurden als Innersubjektfaktoren angegeben. Die Gruppierung nach iASD-Persistenz diente als Zwischensubjektfaktor. Die Ergebnisse der Tests wurden anhand zugehöriger Graphen wiedergegeben. Additiv wurden innersubjektvergleichende, verbundene T-Tests bzw. Wilcoxon-Tests durchgeführt, um die Differenz der Entwicklung innerhalb einer Gruppe zu evaluieren. Die Wahl des Tests bezog sich auf die Normalverteilung sowie das Skalenniveau der Parameter.

Im Kapitel 3.3 *Hämodynamische Relevanz bei Patienten mit iASD* wurden ebenfalls die o.g. Tests, auf Basis des kleineren iASD-Kollektivs, durchgeführt. Die Herangehensweise an die Testwahl fand unter den gleichen Kriterien statt. Die ausgewerteten Varianzanalysen der Rechtsherzparameter dienten zusätzlich dem Zweck, die hämodynamische Rechtsherzbelastung, der im Vorfeld als relevant gewerteten iASDs zu belegen und den bedeutsamen Unterschied zwischen einem relevanten und einem nicht relevanten iASD hervorzuheben. Auch

hier wurden die ANOVAs in ihrer Aussagekraft durch verbundene T-Tests und Wilcoxon-Tests gestützt.

Das 1-Jahres-Überleben der Patienten wurde in SPSS® anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve analysiert, mit Graph aufgetragen und mittels Log-Rank-Test auf Differenzen zwischen den beiden Gruppen iASD- kein iASD geprüft.

3 ERGEBNISSE

3.1 Persistenz eines iASDs

Im FU fanden sich bei insgesamt 56 Patienten 18 Patienten mit einem iatrogenen Atriumseptumdefekt (32,1%, davon 77,8% männlich). Bei allen Patienten mit iASD wurde ein in der Größe variierender Links-Rechts-Shunt sichtbar.

3.2 Prädiktoren für die Persistenz eines iatrogenen ASDs

3.2.1 Charakteristika und Komorbiditäten

Gruppenvergleich prä MitraClip®

Das Patientenkollektiv mit iASD bestand zu 22,2% aus Frauen und war im Durchschnitt 72 ± 10 Jahre alt. Bei den Patienten ohne iASD fanden sich anteilig 42,1% Frauen ($p = 0,147$) und ein Durchschnittsalter von 78 ± 11 Jahren ($p = 0,067$). Alle Patienten hatten im Median ein hochgradig eingeschränkte NYHA der Klasse 3.

Die Patientenstichproben zeigten keine Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Vorerkrankungen (jeweils $p > 0,05$). Es litten 16,5% der iASD-Patienten und 10,5% der nicht-iASD-Patienten an einer PAVK und CAVK. Zudem waren 33,3% der iASD-Patienten von Diabetes Mellitus betroffen, bei nicht-iASD-Patienten waren es 26,3%. Patienten mit iASD-Persistenz hatten deskriptiv häufiger einschlägige Ereignisse in der Vorgeschichte, wie Schlaganfall (11,1% (iASD) vs. 0% (kein iASD); $p = 0,099$) oder Myokardinfarkt (39% (iASD) vs. 29% (kein iASD); $p = 0,457$) und hatten zu 28% im Vorfeld eine Klappen-OP erhalten, nicht-iASD-Patienten betraf dies nur zu 11% ($p = 0,110$). Beide Patientengruppen waren in gleichem Maße von VHF betroffen (66,7% (iASD) vs. 65,7% (kein-iASD); $p = 0,658$). Im Sinne

einer Linksherzbelastung vor MitraClip® präsentierte sich bei 50% der iASD-Patienten und bei 26,7% der nicht-iASD-Patienten ein LVEDP > 25 mmHg ($p=0,147$). In der Gruppe ohne iASD lag der echokardiographisch bestimmte E/E'-Quotient bei $15,48 \pm 6,58$, die Patienten mit iASD wiesen einen mittleren Quotienten von $20,66 \pm 7,18$ auf ($p=0,149$). Hinsichtlich der pulmonalen Belastung hatten beide Gruppen ähnlich hohe Werte des PA sys ($40,4 \pm 9,03$ mmHg (iASD) vs. $39,84 \pm 14,79$ mmHg (kein iASD); $p=0,875$).

Die Patienten wiesen vor der MitraClip®-Implantation durchschnittlich eine hochgradige MI (MI prä) auf ($M=2,63 \pm 0,49$; Mdn= 3 (iASD) vs. $2,61 \pm 0,5$; Mdn= 3 (kein iASD); $p=0,660$), welche in beiden Gruppen zu mindestens 78,9% funktionell bedingt war ($p > 0,05$). Zwischen den beiden Gruppen gab es vor MitraClip®-Implantation keine Differenz im Schweregrad der AS prä ($0,18 \pm 0,53$; Mdn= 0 (iASD) vs. $0,17 \pm 0,51$; Mdn= 0 (kein iASD)). Weitere Klappenvitien und Komorbiditäten sind in Tabelle 5 aufgelistet:

Tabelle 5: Patientencharakteristika und Komorbiditäten Baseline unterteilt nach iASD-Persistenz

	Patienten mit iASD (n= 18)		Patienten ohne iASD (n= 38)		p-Wert
	n(Anteil)	%	n(Anteil)	%	
weiblich	4	22,2%	16	42,1%	0,147
aHT	18	100,0%	37	97,4%	0,487
KHK	11	61,1%	29	76,3%	0,239
PAVK	3	16,7%	4	10,5%	0,516
CAVK	3	16,7%	4	10,5%	0,516
COPD	2	11,1%	8	21,1%	0,364
DM	6	33,3%	10	26,3%	0,587
VHF	12	66,7%	23	65,7%	0,658
Schlaganfall	2	11,1%	0	0,0%	0,099
Z.n. Bypass-OP	7	38,9%	14	36,8%	0,883
Z.n. Klappen-OP	5	28,0%	4	11,0%	0,110
Anteil funktionelle MI	15	83,3%	30	78,9%	0,700
Z.n. HI	7	38,9%	11	28,9%	0,457
Anteil LVEDP > 25mmHg	6	50,0%	8	26,7%	0,147

	Mittelwert	±SD	Mittelwert	±SD	p-Wert
Alter in Jahren	72	±10	78	±11	0,067
PA-sys (mmHg)	40,4	± 9,03	39,84	± 14,79	0,875
DD (e/e')	20,66	± 7,18	15,48	± 6,58	0,149
LVEDP (mmHg)	22,75	± 9,31	20,4	± 8,5	0,435

	Mittel/Mdn	±SD	Mittel/Mdn	±SD	p-Wert
AS prä	0,18/ 0	± 0,53	0,17/ 0	± 0,51	0,972
AI prä	0,53/ 0	± 0,72	0,60/ 0	± 0,74	0,718
MI prä	2,67/ 3	± 0,49	2,61/ 3	± 0,50	0,660
MS prä	0,28/ 0	± 0,56	0,27/ 0	± 0,45	0,794
TI prä	1,64/ 2	± 1,00	1,81/ 2	± 0,99	0,726
NYHA prä	3,00/ 3	± 0,59	3,05/ 3	± 0,61	0,757

Vitien sind kodiert nach Schweregrad 1-3, Komorbiditäten dichotom mit 1=vorliegend, 0= nicht vorliegend.

Tabelle 5: Komorbiditäten der Patienten vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz.

Legende: aHT= arterielle Hypertonie; AI= Aortenklappeninsuffizienz; AS= Aortenklappenstenose; CAVK= kraniale arterielle Verschlusskrankheit; COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DD= diastolische Dysfunktion (gemessen nach e/e' im transthorakalen Echo vor MitraClip®-Implantation); DM= Diabetes Mellitus; HI=Herzinfarkt; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck, gemessen im Herzkatheter vor MitraClip®-Implantation; Mdn= Median; MI= Mitralklappeninsuffizienz; Mittel= arithmetischer Mittelwert; MS= Mitralklappenstenose; n= Anzahl der Patienten; NYHA= New York Heart Association functional class (kodiert nach Schweregrad 1-4); p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA sys= pulmonalarterieller systolischer Druck (erhoben im TTE); PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; prä= Status vor MitraClip®-Implantation; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz; VHF= Vorhofflimmern; Z.n.= Zustand nach.

Komorbiditäten im *Follow Up*

Im FU ergaben sich keine Differenzen hinsichtlich der einzelnen Komorbiditäten. Die NYHA-Klassifikation lag bei den Patienten mit iASD im Median bei 3, während die Patienten ohne iASD im Median eine NYHA 2 zeigten ($p=0,809$). Der Schweregrad der residualen MI nach MitraClip® (MI post) lag bei den iASD-Patienten mit einem Mittelwert von $1,94 \pm 0,82$ (Mdn= 2) deskriptiv höher als bei den Patienten ohne iASD mit einem mittleren Schweregrad von $1,76 \pm 0,68$ (Mdn= 2) ($p=0,424$). Der PA sys lag im FU bei den iASD-Patienten bei $36,64 \pm 9,01$ mmHg, bei den nicht-iASD-Patienten betrug er $33,8 \pm 8,73$ mmHg ($p=0,380$). Ebenso war die TI bei Patienten mit ASD rein deskriptiv stärker ausgeprägt (Mdn= 2 (iASD) vs. Mdn= 1 (kein iASD); $p=0,404$). Die Tabelle 6 zeigt eine Auflistung der im FU verglichenen Komorbiditäten und Vitien:

Tabelle 6: Komorbiditäten im Follow Up nach MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz

	<u>Alle Patienten (n= 56)</u>	<u>Patienten mit iASD (n= 18)</u>	<u>Patienten ohne iASD (n= 38)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittel/Mdn $\pm$ SD	Mittel/Mdn $\pm$ SD	Mittel/Mdn $\pm$ SD	p-Wert
AS post	0,37/ 0 $\pm$ 0,79	0,38/ 0 $\pm$ 0,72	0,36/ 0 $\pm$ 0,83	0,718
AI post	0,70/ 0 $\pm$ 0,80	0,47/ 0 $\pm$ 0,72	0,81/ 1 $\pm$ 0,82	0,151
MI post	1,82/ 2 $\pm$ 0,72	1,94/ 2 $\pm$ 0,80	1,76/ 2 $\pm$ 0,68	0,424
MS post	1,00/ 1 $\pm$ 0,69	0,94/ 1 $\pm$ 0,64	1,03/ 1 $\pm$ 0,72	0,677
TI post	1,63/ 2 $\pm$ 0,94	1,80/ 2 $\pm$ 0,89	1,55/ 1 $\pm$ 0,96	0,404
NYHA post	2,46/ 3 $\pm$ 0,99	2,50/ 3 $\pm$ 0,86	2,44/ 2 $\pm$ 1,05	0,809
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
PA sys (mmHg)	34,67 $\pm$ 8,79	36,64 $\pm$ 9,01	33,80 $\pm$ 8,73	0,380

Vitien sind kodiert nach Schweregrad 1-3

Tabelle 6: Komorbiditäten im *Follow Up*. Legende: AI= Aortenklappeninsuffizienz; AS= Aortenklappenstenose; FU= *Follow Up*; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; Mdn= Median; MI= Mitralklappeninsuffizienz; Mittel= arithmetischer Mittelwert; MS= Mitralklappenstenose; n= Patientenzahl; NYHA= New York Heart Association functional class (kodiert nach 1-4); p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA sys= Pulmonalarterieller systolischer Druck (erhoben im TTE); post= Status nach MitraClip®-Implantation im FU; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Summation der Komorbiditäten

Aufgrund des multimorbiden Patientenkollektivs schauten wir uns die Kombination der verschiedenen Erkrankungen an, wobei sich relevante Unterschiede festmachen ließen. In der Addition aller aufgeführten binären Komorbiditäten waren die Patienten mit iASD stärker betroffen. Sie wiesen im Durchschnitt $6,67 \pm 2,08$ der aufgelisteten 16 Komorbiditäten auf,

während die Patienten ohne iASD im Mittel nur von $4,43 \pm 0,76$ Komorbiditäten betroffen waren ($p = 0,023$). In der differenzierten Summation linkskardial betonter Erkrankungen, ergaben sich ebenfalls Unterschiede. So lag die Addition von DD, mittelgradiger AS vor Implantation (AS II° prä), präinterventionell erhöhtem LVEDP > 25mmHg, Schlaganfall in der Anamnese sowie hochgradiger residualer MI (MI III°) bei den Patienten mit iASD durchschnittlich bei $2,33 \pm 0,58$, bei den Patienten ohne iASD betrug sie nur $1,13 \pm 0,74$ ($p = 0,018$). Die Abb. 9 verdeutlicht die relevanten Kombinationen der dichotom summierten Komorbiditäten graphisch:

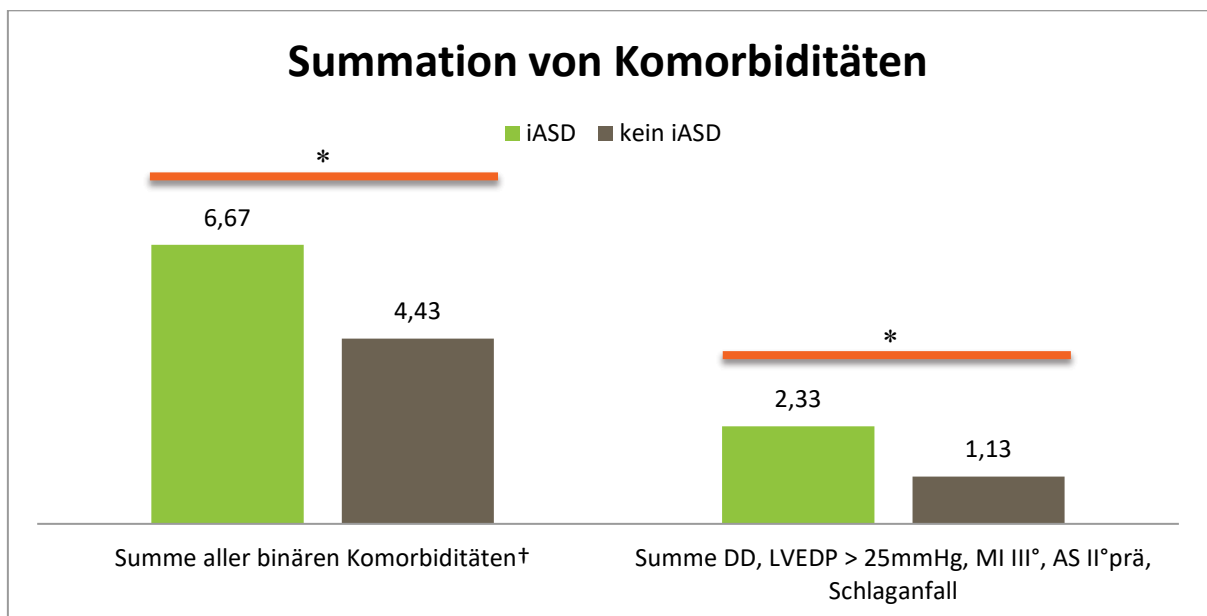


Abb. 9: Summation von binären Komorbiditäten. Dichotom addiert. Legende: *= Signifikanz $p < 0,05$; †= enthält dichotome Summation von CAVK, COPD, DM, aHT, KHK, PAVK, VHF, Schlaganfall, Z.n. Bypass-OP, Z.n. Klappen-OP, Z.n. Herzinfarkt, MI III° post, AS II° prä, LVEDP > 25 mmHg, Tod < 1J., DD ($n = 18$, davon $n(\text{iASD}) = 3$) (Max. erreichbare Summe: 16); aHT= arterielle Hypertonie; AS II° prä= mittelgradige Aortenklappenstenose vor MitraClip®-Implantation; CAVK= kraniale arterielle Verschlusskrankheit; DM= Diabetes Mellitus; DD= diastolische Dysfunktion (definiert nach $e/e' \geq 8$ in transthorakaler Echokardiographie, *baseline*); HI= Herzinfarkt; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; J.= Jahr; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck (gemessen im Herzkatheter, *baseline*); MI III°= hochgradige MI post; VHF= Vorhofflimmern; PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n.= Zustand nach.

Die Komorbiditäten zeigten nicht in ihren einzelnen Ausprägungen, jedoch in Kumulation Differenzen. Somit litten Patienten mit iASD-Persistenz stärker an einer vorbestehenden, primär linkskardial geprägten Multimorbidität, welche sich in einem erhöhten LVEDP, einer

erhöhten vorbestehenden AS, einer größeren Prävalenz der DD sowie einer schwerwiegenden residualen MI nach MitraClip® äußerte. Zudem waren die Patienten mit iASD vermehrt von einer generellen Multimorbidität betroffen, welche kardiovaskuläre Ereignissen und chronischen Komorbiditäten einschloss.

3.2.2 Hämodynamik

Hämodynamische Parameter vor Intervention

Im Folgenden finden sich die *Baseline*-Untersuchungen von Links- und Rechtsherzparametern in isolierter Betrachtung und separiert nach Vorliegen eines persistierenden iASDs.

Linksherzparameter

Transthorakale Echokardiographie

Die unten aufgeführte Tabelle 7 zeigt, dass die beiden Gruppen (iASD/ kein iASD) keine Differenzen der Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation aufwiesen. Es ließ sich deskriptiv eine größere Dilatation in den Diametern von LA (LA-D) und LV (LVEDD) seitens der iASD-Gruppe erkennen (LA-D: $4,93 \pm 0,91$ cm (iASD) vs. $4,66 \pm 0,82$ cm (kein iASD); $p = 0,275$ und LVEDD: $5,97 \pm 1,27$ cm (iASD) vs. $5,72 \pm 0,82$ cm (kein iASD); $p = 0,455$). Auch in der Linksherzfunktion beschrieb sich bei den Patienten mit verbliebenem iASD im Vorfeld eine schlechtere linksventrikuläre Funktion. Diese schlägt sich in einer eingeschränkteren LV-EF nieder (Mdn= 2 (iASD) vs. Mdn= 1 (kein iASD); $p = 0,157$). Zudem ergaben die Parameter der Doppler-Untersuchung (Dezelerationszeit, E/A und E/E') Hinweise darauf, dass die diastolische Funktion bei den Patienten mit iASD deskriptiv stärker eingeschränkt war.

Tabelle 7: Hämodynamische Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz

	Alle Patienten (n= 56)		Patienten mit iASD (n= 18)		Patienten ohne iASD (n= 38)		Statistik
	Mittelwert	± SD	Mittelwert	± SD	Mittelwert	± SD	p-Wert
LA-Diameter (cm)	4,75	± 0,85	4,93	± 0,91	4,66	± 0,82	0,275
LA-Fläche (cm ²)	27,02	± 6,81	26,44	± 7,13	27,33	± 6,72	0,430
LV-Diameter (LVEDD) (cm)	5,81	± 0,99	5,97	± 1,27	5,72	± 0,82	0,455
Septumdicke IVS (cm)	1,19	± 0,30	1,10	± 0,36	1,23	± 0,28	0,161
Gewebedoppler (E/E')	16,71	± 6,92	20,66	± 7,18	15,48	± 6,58	0,149
Mitralklappe (E/A)	2,14	± 0,87	2,30	± 0,64	2,07	± 0,95	0,640
Dezelerationszeit (msec)	175,63	± 64,7	207,71	± 94,4	161,59	± 43,5	0,180
	Mittel/ Mdn	± SD	Mittel/ Mdn	± SD	Mittel/ Mdn	± SD	p-Wert
LV-EF	1,55/ 2	± 1,23	1,89/ 2	± 1,23	1,38/ 1	± 1,21	0,157

Tabelle 7: TTE Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation. Legende: iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach Beeinträchtigung kodiert: 0= normal ($\geq 55\%$); 1= leichtgradig eingeschränkt (45-54%); 2= mittelgradig eingeschränkt (30-44%); 3= hochgradig eingeschränkt ($< 30\%$); Mdn= Median; Mittel= arithmetischer Mittelwert; n= Anzahl Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation).

CMR

Die CMR zeigte bei den beiden Gruppen keine Unterschiede. Deskriptiv kann man festhalten, dass die Patienten mit iASD-Persistenz stärker dilatierte Linksherzparameter aufwiesen. So lag der Mittelwert des LVEDD bei den Patienten mit iASD bei $61,37 \pm 18,74$ mm vs. $57,3 \pm 6,56$ mm bei den Patienten ohne iASD ($p = 0,773$). Ebenso verhielt es sich mit dem linken Atrium. Die Patienten mit verbleibendem iASD zeigten einen mittleren LA-D von $54,2 \pm 3,96$ mm, während die Patienten ohne iASD einen mittleren LA-D von $50,8 \pm 9,94$ mm vorwiesen ($p = 0,682$). Dass das linke Herz unserer Patienten mit iASD-Persistenz eine größere Belastung in der *Baseline*-Untersuchung aufwies, belegten auch die deskriptiven Volumenmessungen in der CMR, jedoch nicht mit statistischer Signifikanz. So lag das linksventrikuläre enddiastolische Schlagvolumen (LVEDV) bei Patienten mit iASD im Mittel bei $233,2 \pm 189,85$ ml und bei den Patienten ohne iASD bei $193,1 \pm 73,4$ ml ($p = 0,885$). Genauso war das absolute Schlagvolumen der Patienten mit iASD deskriptiv größer ($55,05 \pm 7,14$ ml) als das der Patienten ohne iASD ($52,12 \pm 14,78$ ml) ($p = 0,814$). In der Tabelle 8 werden weitere CMR-Parameter des linken Herzens aufgeführt:

Tabelle 8: Linksherzparameter im CMR vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz

	Alle Patienten (n= 15)	Patienten mit iASD (= 3)	Patienten ohne iASD (n= 12)	Statistik
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
LVEDD (mm)	58,11 $\pm$ 9,32	61,37 $\pm$ 18,7	57,30 $\pm$ 6,56	0,745
LVEDS (mm)	45,57 $\pm$ 13,2	51,10 $\pm$ 20,2	44,18 $\pm$ 11,7	0,436
IVS (mm)	11,67 $\pm$ 2,59	11,90 $\pm$ 0,95	11,62 $\pm$ 2,89	0,873
LVW (mm)	8,05 $\pm$ 1,74	8,57 $\pm$ 2,38	7,92 $\pm$ 1,66	0,582
LA-D (mm)	51,95 $\pm$ 8,09	54,20 $\pm$ 3,96	50,80 $\pm$ 9,94	0,682
LVEDV (ml)	201,15 $\pm$ 98,2	233,20 $\pm$ 189,9	193,10 $\pm$ 73,4	0,885
LVESV (ml)	127,29 $\pm$ 96,5	152,40 $\pm$ 159,9	121,01 $\pm$ 83,6	0,516
LV SV (ml)	73,78 $\pm$ 16,0	80,43 $\pm$ 29,1	72,12 $\pm$ 12,6	0,773
LV CO (l/min)	5,27 $\pm$ 1,32	4,83 $\pm$ 1,88	5,38 $\pm$ 1,23	0,538
LV-EF (%)	43,64 $\pm$ 18,4	42,60 $\pm$ 15,3	43,90 $\pm$ 19,7	0,918
Aortenbulbus (mm)	32,26 $\pm$ 4,21	27,65 $\pm$ 6,15	33,10 $\pm$ 3,52	0,167
Ao. Ascendens (mm)	35,85 $\pm$ 4,71	33,70 $\pm$ 4,09	36,43 $\pm$ 4,88	0,402
Ao. Descendens (mm)	27,56 $\pm$ 3,81	31,90 $\pm$ 6,61	26,37 $\pm$ 1,69	0,281
Vorwärtsfluss LH (ml)	57,28 $\pm$ 16,0	58,00 $\pm$ 0,00	57,12 $\pm$ 17,9	0,813
Rückfluss LH (ml)	6,57 $\pm$ 3,13	5,05 $\pm$ 4,17	6,91 $\pm$ 3,06	0,637
RF LH (%)	11,52 $\pm$ 4,26	8,80 $\pm$ 7,35	12,12 $\pm$ 3,70	0,480
Abs. SV LH (ml)	52,66 $\pm$ 13,5	55,05 $\pm$ 7,14	52,12 $\pm$ 14,8	0,814

Tabelle 8: CMR Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation. Legende: Abs.= absolut; Ao.= Aorta; CO= Herzzeitvolumen (engl.: cardiac output); LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA-D= linksatrialer Durchmesser; LA-F= linksatriale Fläche; LH= Linkes Herz; LV= linker Ventrikel/ linksventrikulär; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEDV= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESD= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVESV= linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVW= linksventrikuläre Wanddicke; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); RF= Regurgitationsfraktion; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); SV= Schlagvolumen.

Folglich zeigten die Patienten mit iASD sowohl im TTE als auch in der CMR vor MitraClip® eine leicht erhöhte Linksherzbelastung, welche sich in vergrößerten Herzkavitäten niederschlug. Jedoch zeigte keines der beiden bildgebenden Verfahren relevante Differenzen auf.

Rechtsherzparameter

Transthorakale Echokardiographie

In der *Baseline*-Untersuchung mittels TTE unterschieden sich die beiden Gruppen mit/ ohne iASD nicht wesentlich voneinander. Deskriptiv waren nahezu alle Parameter der Gruppe mit iASD-Persistenz leicht vergrößert gegenüber der Kontrollgruppe ohne iASD ($p > 0,05$). So lag der rechtsatriale Durchmesser mit $5,16 \pm 0,75$ cm in der iASD-Gruppe über dem Mittelwert der kein-iASD-Gruppe mit $4,77 \pm 1,17$ cm ($p = 0,205$). Ebenso war die enddiastolische rechts-

ventrikuläre Fläche in der iASD-Gruppe gegenüber der RV-Fläche der Stichprobe ohne iASD deskriptiv vergrößert ($25,83 \pm 7,21 \text{ cm}^2$ (iASD) vs. $23,64 \pm 6,9 \text{ cm}^2$ (kein iASD); $p = 0,203$). Die trikuspidale Flussgeschwindigkeit lag bei der iASD-Gruppe bei $3,19 \pm 0,39 \text{ m/s}$ gegenüber $2,96 \pm 0,54 \text{ m/s}$ in der Gruppe ohne iASD ($p = 0,101$). Die TAPSE (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) lag bei der iASD-Gruppe mit $18,69 \pm 3,67 \text{ mm}$ minimal unter der Gruppe ohne iASD ($19,35 \pm 3,92 \text{ mm}$) ($p = 0,592$). Weitere Rechtsherzparameter sind in der folgenden Tabelle 9 aufgeführt:

Tabelle 9: Häodynamische Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz

	<u>Alle Patienten (n= 56)</u>	<u>Patienten mit iASD (n= 18)</u>	<u>Patienten ohne iASD n= 38)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Test
RA-Diameter (cm)	4,90 $\pm$ 1,06	5,16 $\pm$ 0,75	4,77 $\pm$ 1,17	0,205
Ra-Diameter /KO (cm/m ²)	2,64 $\pm$ 0,59	2,73 $\pm$ 0,49	2,59 $\pm$ 0,64	0,439
RA-Fläche (cm ²)	22,84 $\pm$ 7,95	23,14 $\pm$ 4,04	22,69 $\pm$ 9,37	0,805
RA-Fläche/ KO (cm ² /m ²)	12,54 $\pm$ 4,28	12,64 $\pm$ 1,83	12,49 $\pm$ 5,11	0,404
RVOT 1 (oberhalb AK)(cm)	3,26 $\pm$ 0,69	3,30 $\pm$ 0,92	3,24 $\pm$ 0,54	0,780
RVOT 2 (unterhalb PK)(cm)	2,61 $\pm$ 0,60	2,54 $\pm$ 0,62	2,65 $\pm$ 0,60	0,568
PA (oberhalb PK) (cm)	1,97 $\pm$ 0,48	1,95 $\pm$ 0,42	1,98 $\pm$ 0,53	0,866
TK-Flussgeschw. (m/s)	3,04 $\pm$ 0,50	3,19 $\pm$ 0,39	2,96 $\pm$ 0,54	0,101
TK-Druckgradient (mmHg)	37,99 $\pm$ 12,1	41,46 $\pm$ 10,2	36,19 $\pm$ 12,7	0,158
TAPSE (mm)	19,13 $\pm$ 3,81	18,69 $\pm$ 3,67	19,35 $\pm$ 3,92	0,592
Basaler RV-Diameter (cm)	4,44 $\pm$ 0,89	4,59 $\pm$ 0,76	4,36 $\pm$ 0,95	0,232
Mittl. RV-Diameter (cm)	2,96 $\pm$ 0,97	3,03 $\pm$ 0,79	2,92 $\pm$ 1,05	0,394
Basis-Apex RV- Diam. (cm)	8,31 $\pm$ 1,37	8,46 $\pm$ 1,55	8,24 $\pm$ 1,30	0,462
RV-Fläche diastol. (cm ²)	24,36 $\pm$ 7,02	25,83 $\pm$ 7,21	23,64 $\pm$ 6,90	0,203
RV-Fläche systol. (cm ²)	15,52 $\pm$ 5,60	16,39 $\pm$ 5,36	15,09 $\pm$ 5,74	0,287
FAC (%)	36,92 $\pm$ 10,2	36,65 $\pm$ 10,6	37,05 $\pm$ 10,2	0,894
Dicke der fr. RVW (cm)	0,52 $\pm$ 0,18	0,46 $\pm$ 0,11	0,55 $\pm$ 0,20	0,087

Tabelle 9: TTE Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation. Legende: AK= Aortenklappe; Diam.= Diameter; diastol.= diastolisch; FAC= *fractional area of change* (berechnet im Echo: (RV-Fläche diast.-RV-Fläche systol.)/RV-Fläche diastol.*100; Flussgeschw.= Flussgeschwindigkeit); fr. RVW= freie Wand des rechten Ventrikels; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; KO= Körperoberfläche (berechnet nach der DuBois u. DuBois-Formel: $KOF = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$); Mittl. RV-Diameter= mittlerer rechtsventrikulärer Diameter; n= Anzahl untersuchter Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; PK= Pulmonalklappe; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: right ventricular outflow tract); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); syst.= systolisch; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokardiographischer Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

CMR

In der CMR ergaben sich in der *Baseline*-Untersuchung der Patienten keine relevanten Unterschiede in den Rechtsherzparametern. Die beiden Gruppen zeigten im RA-Diameter kaum

Differenz ($46,05 \pm 7,14$ mm (iASD) vs. $46,13 \pm 9,72$ mm (kein iASD); $p = 0,814$). Der RVEDD betrug bei Patienten mit iASD im Mittel $39,9 \pm 4,35$ cm, während Patienten ohne iASD-Persistenz im Durchschnitt $46,0 \pm 8,21$ cm zeigten ($p = 0,244$). Der Stamm der Pulmonalarterie war bei den Patienten mit iASD deskriptiv weniger stark dilatiert als bei den Patienten ohne iASD ($26,73 \pm 3,42$ cm (iASD) vs. $29,9 \pm 4,46$ cm (kein iASD); $p = 0,281$). Weitere Vergleichsparameter sind der Tabelle 10 zu entnehmen:

Tabelle 10: Rechtsherzparameter im CMR vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz

	<u>Alle Patienten (n= 15)</u>	<u>Patienten mit iASD (n= 3)</u>	<u>Patienten ohne iASD (n= 12)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA-D (mm)	$46,10 \pm 8,18$	$46,05 \pm 7,14$	$46,13 \pm 9,72$	0,814
RA-F (cm ²)	$2,17 \pm 0,42$	$2,34 \pm 0,00$	$2,15 \pm 0,45$	0,437
RVEDD (mm)	$44,78 \pm 7,87$	$39,90 \pm 4,35$	$46,00 \pm 8,21$	0,244
RVEDV (ml)	$239,87 \pm 9,73$	$162,00 \pm 0,00$	$278,80 \pm 83,7$	0,459
RV SV (ml)	$102,93 \pm 64,3$	$77,70 \pm 0,00$	$115,60 \pm 85,5$	0,779
RV CO (l/min)	$7,57 \pm 5,50$	$4,80 \pm 0,00$	$8,95 \pm 7,00$	0,713
RV-EF (%)	$41,70 \pm 14,5$	$48,00 \pm 0,00$	$38,55 \pm 19,0$	0,755
Stamm PA (mm)	$29,22 \pm 4,35$	$26,73 \pm 3,42$	$29,90 \pm 4,46$	0,281
RPA (mm)	$21,14 \pm 4,24$	$20,13 \pm 3,96$	$21,42 \pm 4,46$	0,660
LPA (mm)	$23,84 \pm 3,31$	$23,70 \pm 0,76$	$23,87 \pm 3,76$	0,940
Vorwärtsfluss RH (ml)	$54,26 \pm 10,2$	$54,57 \pm 4,75$	$54,13 \pm 12,2$	0,955
Rückfluss RH (ml)	$5,93 \pm 2,72$	$4,57 \pm 0,51$	$6,51 \pm 3,11$	0,328
RF RH (%)	$11,62 \pm 6,42$	$8,60 \pm 1,44$	$12,91 \pm 7,39$	0,360
Abs. SV RH (ml)	$50,02 \pm 10,6$	$53,10 \pm 6,09$	$48,70 \pm 12,2$	0,578

Tabelle 10: CMR Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation. Legende: Abs.= absolut; CMR= kardiale Magnetresonanztomographie; CO= Herzzeitvolumen (engl.: cardiac output); iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; LPA= linke Pulmonalarterie; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; RA-D= rechtsatrialer Diameter; RA-F= rechtsatriale Fläche; RF= Regurgitationsfraktion; RH= Rechtes Herz; RPA= rechte Pulmonalarterie; RV= rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär; RV-EF= rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter; RVEDV= rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESD= rechtsventrikulärer endsystolischer Diameter; RVESV= rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); SV= Schlagvolumen.

Weder im TTE noch im MRT wurden deutliche Differenzen in den Rechtsherzparametern zwischen den beiden Gruppen sichtbar. Jedoch zeigte die TTE eine deskriptive Tendenz einer Rechtsherzbelastung seitens der iASD-Patienten in der Screening-Untersuchung. Im Gegenteil dazu ergaben sich konträre Ergebnisse in der CMR, welche am ehesten auf die geringe Fallzahlen in den CMR-Untersuchungen zurückzuführen waren.

Outcome im Follow Up nach 12 Monaten

Linksherzparameter

Transthorakale Echokardiographie

Nach einem Jahr ließen sich deskriptive Unterschiede erkennen, die daraufhin deuteten, dass die postinterventionelle Linksherzbelastung der Patienten mit residualem iASD größer war gegenüber der Patientengruppe ohne iASD. Der Mittelwert des LA-Diameters der Patienten mit iASD lag bei $5,08 \pm 1,15$ cm, bei den Patienten ohne iASD nur bei $4,55 \pm 0,76$ cm ($p = 0,191$). Ähnliches ergab sich beim Vergleich des LV-Diameters. Hier zeigten die iASD-Patienten im Durchschnitt $5,83 \pm 1,15$ cm, während die Patienten ohne iASD $5,48 \pm 0,85$ cm aufwiesen ($p = 0,358$). Die Patienten mit iASD präsentierten im Median eine mittel- bis hochgradig reduzierte LV-EF (Mdn = 2,5), die Patienten ohne iASD waren im FU 12 nur noch von einer leichtgradig eingeschränkten LV-EF (Mdn = 1) betroffen ($p = 0,082$). Weitere Parameter sind der Tabelle 11 zu entnehmen:

Tabelle 11: Hämodynamische Linksherzparameter im FU 12 unterteilt nach iASD-Persistenz

	Alle Patienten (n= 41)	Patienten mit iASD (n= 12)	Patienten ohne iASD (n= 29)	Statistik
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
LA-Diameter (cm)	$4,70 \pm 0,91$	$5,08 \pm 1,15$	$4,55 \pm 0,76$	0,191
LA-Fläche (cm²)	$26,86 \pm 7,80$	$29,29 \pm 6,99$	$25,81 \pm 8,01$	0,199
LV-Diameter (LVEDD) (cm)	$5,58 \pm 0,94$	$5,83 \pm 1,15$	$5,48 \pm 0,85$	0,358
Septumdicke IVS (cm)	$1,18 \pm 0,83$	$1,18 \pm 0,42$	$3,77 \pm 13,9$	0,882
Mitralklappe (E/A)	$2,66 \pm 2,52$	$6,04 \pm 4,19$	$1,70 \pm 0,81$	0,078
Dezelerationszeit (msec)	$207,3 \pm 67,6$	$165,0 \pm 25,5$	$217,88 \pm 71,8$	0,432
Gewebedoppler (E/E')	$7,10 \pm 5,86$	$9,79 \pm 6,08$	$4,42 \pm 5,21$	0,882
	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	p-Wert
LV-EF	$1,32/ 1 \pm 1,17$	$1,83/ 2,5 \pm 1,34$	$1,1/ 1 \pm 1,05$	0,082

Tabelle 11: TTE Linksherzparameter im FU 12. Legende: iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach Beeinträchtigung kodiert: 0= normal ($\geq 55\%$); 1= leichtgradig eingeschränkt (45-54%); 2= mittelgradig eingeschränkt (30-44%); 3= hochgradig eingeschränkt ($< 30\%$); Mdn= Median; Mittel= Mittelwert; n= Anzahl untersuchter Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation).

CMR

Die Tabelle 12 zeigt die ausgewerteten Linksherzparameter der 12-Monats-CMR. Es ergab sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Patienten, der auf eine relevante Belastung

post MitraClip® hindeuten würden. Die Patienten mit iASD zeigten im Mittel einen LA-D von $33,13 \pm 4,5$ mm, während die Patienten ohne iASD bei $29,13 \pm 6,64$ mm lagen ($p = 0,210$). Der LVEDD zeigte in der CMR kaum Differenz zwischen den Gruppen ($50,1 \pm 4,29$ mm (iASD) vs. $51,81 \pm 6,55$ mm (kein iASD); $p = 0,642$). Ebenso wies das LVEDV kaum einen Unterschied auf ($117,45 \pm 44,77$ ml (iASD) vs. $114,77 \pm 39,52$ ml (kein iASD); $p = 0,888$).

Tabelle 12: Linksherzparameter im CMR im FU 12 unterteilt nach iASD-Persistenz

	Alle Patienten (n= 14)	Patienten mit iASD (n= 4)	Patienten ohne iASD (n= 10)	Statistik
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
LVEDD (mm)	$51,32 \pm 5,88$	$50,10 \pm 4,29$	$51,81 \pm 6,55$	0,642
LVEDS (mm)	$38,19 \pm 8,24$	$40,63 \pm 4,86$	$37,22 \pm 9,30$	0,507
IVS (mm)	$12,46 \pm 2,37$	$14,28 \pm 3,39$	$11,73 \pm 1,48$	0,066
LVW (mm)	$8,78 \pm 1,66$	$9,38 \pm 2,67$	$8,54 \pm 1,18$	0,418
LA-D (mm)	$30,33 \pm 6,13$	$33,13 \pm 4,50$	$29,13 \pm 6,64$	0,210
LVEDV (ml)	$115,54 \pm 39,3$	$117,45 \pm 44,8$	$114,77 \pm 39,5$	0,888
LVESV (ml)	$52,27 \pm 31,3$	$54,75 \pm 41,5$	$51,28 \pm 29,0$	0,777
LV SV (ml)	$63,12 \pm 16,7$	$62,73 \pm 16,5$	$63,28 \pm 17,7$	0,958
LV CO (l/min)	$4,62 \pm 1,17$	$5,25 \pm 1,40$	$4,37 \pm 1,04$	0,217
LV-EF (%)	$56,90 \pm 13,3$	$57,60 \pm 18,3$	$56,64 \pm 12,0$	0,908
Aortenbulbus (mm)	$30,05 \pm 4,06$	$31,98 \pm 2,82$	$29,28 \pm 4,34$	0,279
Ao. Ascendens (mm)	$32,75 \pm 5,31$	$36,00 \pm 6,75$	$31,45 \pm 4,36$	0,155
Ao. Descendens (mm)	$24,62 \pm 2,62$	$25,85 \pm 2,26$	$24,13 \pm 2,70$	0,284
Vorwärtsfluss LH (ml)	$55,96 \pm 23,6$	$51,10 \pm 13,3$	$57,91 \pm 27,0$	0,645
Rückfluss LH (ml)	$4,53 \pm 4,74$	$3,40 \pm 0,60$	$4,98 \pm 5,62$	0,571
RF LH (%)	$8,67 \pm 7,92$	$5,65 \pm 3,31$	$9,88 \pm 9,01$	0,388
Abs. SV LH (ml)	$58,77 \pm 26,1$	$46,93 \pm 12,7$	$62,32 \pm 28,4$	0,393

Tabelle 12: CMR Linksherzparameter im FU 12. Legende: Abs.= absolut; Ao.= Aorta; CO= Herzzeitvolumen (engl.: cardiac output); EF= Ejektionsfraktion; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA-D= linksatrialer Durchmesser; LA-F= linksatriale Fläche; LH= Linkes Herz; LV= linker Ventrikel/ linksventrikulär; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEDV= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEDS= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVESV= linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVW= linksventrikuläre Wanddicke; CMR= kardiale Magnetresonanztomographie; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); RF= Regurgitationsfraktion; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation) SV= Schlagvolumen.

Die beiden Untersuchungsmethoden gaben keinen deutlichen Anhalt für eine verstärkte Linksherzbelastung seitens der iASD-Patienten. Allein deskriptiv konnte eine verstärkte Dilatation der Linksherzparameter in der TTE beschrieben werden. Die Patienten mit iASD zeigten im FU eine geringere Pumpfunktion im LV, welche jedoch maximal als Tendenz bezeichnet

net werden kann. Die CMR stützte aufgrund geringer Fallzahlen die Ergebnisse nur bedingt, die Möglichkeit des Zufalls konnte nicht ausgeschlossen werden.

Rechtsherzparameter

Transthorakale Echokardiographie

Die TTE nach 12 Monaten deckte deutliche Unterschiede in der Rechtsherzbelastung der Patienten mit iASD gegenüber den Patienten ohne residualen iASD auf. Der rechte Vorhof zeigte bei den iASD-Patienten eine deutliche Dilatation gegenüber den Patienten ohne iASD ($5,51 \pm 1,06$ cm (iASD) vs. $4,72 \pm 1,02$ cm (kein iASD); $p = 0,032$). Vor allem der rechte Ventrikel erlitt eine deutliche Volumenbelastung auf Seiten der iASD-Patienten. Der mittlere RV-Diameter war bei den Patienten ohne iASD im Durchschnitt $2,74 \pm 0,81$ cm groß, bei den Patienten mit iASD jedoch $3,77 \pm 0,70$ cm ($p < 0,001$). Auch der basale RV-Diameter präsentierte sich deutlich erweitert ($p = 0,001$). Die Dilatation des RVs bestätigte zudem auch die Flächenmessungen der systolischen und diastolischen RV-Area, welche in der iASD-Gruppe deutlich vergrößert waren (jeweils $p = 0,001$). Des Weiteren ließ sich abschätzen, dass die RV-Funktion bei den iASD-Patienten vermindert war gegenüber den Patienten ohne iASD. So war die FAC, welche die Kontraktionsfähigkeit des RVs widerspiegelt, und bei gesunden Patienten $> 35\%$ liegen sollte, bei den iASD-Patienten deutlich verkleinert gegenüber der Gruppe ohne iASD ($24,39 \pm 8,47$ % (iASD) vs. $35,5 \pm 12,29$ % (kein iASD); $p = 0,007$). Die Tabelle 13 beschreibt alle von uns untersuchten Rechtsherzparameter im FU 12:

Tabelle 13: Hämodynamische Rechtsherzparameter im FU 12 unterteilt nach iASD-Persistenz

	<u>Alle Patienten (n= 41)</u>	<u>Patienten mit iASD (n= 12)</u>	<u>Patienten ohne iASD (n= 29)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
RA-Diameter (cm)	4,95 ± 1,09	5,51 ± 1,06	4,72 ± 1,02	0,032
Ra-Diameter /KO (cm/m ²)	2,60 ± 0,62	2,84 ± 0,56	2,50 ± 0,63	0,106
RA-Fläche (cm ²)	24,07 ± 8,01	26,47 ± 8,84	23,08 ± 7,58	0,222
RA-Fläche/ KO (cm ² /m ²)	12,47 ± 4,67	13,89 ± 4,61	11,87 ± 4,65	0,215
RVOT 1 (oberhalb AK)(cm)	3,28 ± 0,71	3,48 ± 0,80	3,20 ± 0,67	0,279
RVOT 2 (unterhalb PK)(cm)	2,59 ± 0,65	2,70 ± 0,51	2,55 ± 0,70	0,533
PA (oberhalb PK) (cm)	2,07 ± 0,47	2,21 ± 0,19	2,01 ± 0,23	0,254
TK-Flussgeschw. (m/s)	2,54 ± 0,80	2,53 ± 0,73	2,54 ± 0,62	0,642
TK-Druckgradient (mmHg)	28,71 ± 12,9	28,23 ± 13,8	28,92 ± 12,8	0,702
TAPSE (mm)	16,63 ± 5,41	16,37 ± 3,67	16,75 ± 6,06	0,881
Basaler RV-Diameter (cm)	4,37 ± 1,07	5,18 ± 1,17	4,04 ± 0,85	0,001
Mittl. RV-Diameter (cm)	3,04 ± 0,91	3,77 ± 0,70	2,74 ± 0,81	<0,001
Basis-Apex RV- Diam. (cm)	8,19 ± 1,07	8,43 ± 1,02	8,09 ± 1,10	0,364
RV-Fläche diastol. (cm ²)	25,70 ± 7,64	31,40 ± 6,75	23,33 ± 6,77	0,001
RV-Fläche systol. (cm ²)	17,16 ± 6,89	23,88 ± 5,70	14,76 ± 5,61	0,001
FAC (%)	32,34 ± 12,3	24,39 ± 8,47	35,50 ± 12,3	0,007
Dicke der fr. RVW (cm)	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,09	0,53 ± 0,15	0,828

Tabelle 13: TTE Rechtsherzparameter FU 12. Legende: AK= Aortenklappe; Diam= Diameter; diastol.= diastolisch; FAC= *fractional area of change* (berechnet im Echo: (RV-Fläche diast. - RV-Fläche systol.) / RV-Fläche diastol.*100; Flussgeschw.= Flussgeschwindigkeit); fr. RVW= freie Wand des rechten Ventrikels; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; KO= Körperoberfläche (berechnet nach der DuBois u. DuBois-Formel: KOF= 0,007184 x Größe [cm]^{0,725} x Gewicht [kg]^{0,425}); Mittl. RV-Diameter= mittlerer rechtsventrikulärer Diameter; n= Anzahl untersuchter Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; PK= Pulmonalklappe; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: right ventricular outflow tract); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); syst.= systolisch; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

CMR

Die Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der CMR-Untersuchungen ein Jahr nach MitraClip®-Implantation. Die Patienten mit iASD zeigten im Mittel größere Diameter vom rechten Atrium und Ventrikel (RA-D: 26,6±6,36 mm (iASD) vs. 23,83±5,74 mm (kein iASD); p= 0,507, RVEDD: 50,08±8,06 mm (iASD) vs. 42,74±5,20 mm (kein iASD); p= 0,063). Zudem war die RV-EF, als Zeichen der Rechtsherzfunktion, bei den Patienten mit iASD deskriptiv erniedrigt (51,93±10,16 % (iASD) vs. 58,29±10,78 % (kein iASD); p= 0,350). Die Tabelle zeigt des Weiteren, dass es bei den Patienten mit iASD zu einer deutlichen Volumenbelastung der Lungenarterien kam. Die gemessenen Parameter der Pulmonalarterie zeigten im FU 12 einen deskriptiv größeren Durchmesser als in der Gruppe ohne iASD (rechte Pulmonalarterie: 23,23±2,9 mm (iASD) vs. 19,27±3,05 mm (kein iASD); p= 0,046).

Tabelle 14: Rechtsherzparameter im CMR im FU 12 unterteilt nach iASD-Persistenz

	<u>Alle Patienten (n= 14)</u>	<u>Patienten mit iASD (n= 4)</u>	<u>Patienten ohne iASD (n= 10)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
RA-D (mm)	24,58 $\pm$ 5,77	26,60 $\pm$ 6,56	23,83 $\pm$ 5,74	0,507
RA-F (cm²)	2,90 $\pm$ 0,72	3,30 $\pm$ 0,00	2,50 $\pm$ 0,28	0,221
RVEDD (mm)	44,84 $\pm$ 6,75	50,08 $\pm$ 8,06	42,74 $\pm$ 5,20	0,063
RVEDV (ml)	141,73 $\pm$ 57,1	185,93 $\pm$ 77,9	119,63 $\pm$ 29,2	0,187
RVESV (ml)	64,95 $\pm$ 37,6	92,83 $\pm$ 50,3	51,01 $\pm$ 21,8	0,196
RV SV (ml)	76,78 $\pm$ 26,0	93,08 $\pm$ 35,5	68,63 $\pm$ 17,2	0,130
RV CO (l/min)	6,13 $\pm$ 3,94	8,75 $\pm$ 5,82	4,63 $\pm$ 1,33	0,253
RV-EF (%)	56,17 $\pm$ 10,6	51,93 $\pm$ 10,2	58,29 $\pm$ 10,8	0,350
Stamm PA (mm)	27,21 $\pm$ 5,02	29,53 $\pm$ 5,20	26,29 $\pm$ 4,91	0,294
RPA (mm)	20,40 $\pm$ 3,44	23,23 $\pm$ 2,90	19,27 $\pm$ 3,05	0,046
LPA (mm)	21,26 $\pm$ 3,05	22,20 $\pm$ 1,33	20,88 $\pm$ 3,50	0,723
Vorwärtsfluss RH (ml)	55,96 $\pm$ 23,6	55,70 $\pm$ 9,02	58,17 $\pm$ 15,3	0,671
Rückfluss RH (ml)	4,53 $\pm$ 4,74	5,05 $\pm$ 5,44	5,56 $\pm$ 6,32	0,571
RF RH (%)	8,44 $\pm$ 8,44	9,10 $\pm$ 9,31	8,14 $\pm$ 8,61	0,860
Abs. SV RH (ml)	62,37 $\pm$ 18,3	60,38 $\pm$ 11,9	63,26 $\pm$ 21,2	0,806

Tabelle 14: CMR Rechtsherzparameter FU 12. Legende: Abs.= absolut; CMR= kardiale Magnetresonanztomographie; CO= Herzzeitvolumen (engl.: cardiac output); iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; LPA= linke Pulmonalarterie; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; RA-D= rechtsatrialer Durchmesser; RA-F= rechtsatriale Fläche; RF= Regurgitationsfraktion; RH= Rechtes Herz; RPA= rechte Pulmonalarterie; RV= rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär; RV-EF= rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RVEDD= rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; RVEDV= rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESD= rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser; RVESV= rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation) SV= Schlagvolumen.

Folglich wurde im FU 12 die Rechtsherzbelastung der Patienten mit residualem iASD deutlich. Die Patienten zeigten gegenüber der nicht-iASD-Gruppe eine neu aufgetretene Dilatation von RA und RV sowie eine stark reduzierte rechtsventrikuläre Funktion. Fast alle morphologischen Parameter zeigten gegenüber der nicht-iASD-Gruppe im TTE eine relevante Verschlechterung. Deskriptiv stützten die CMR-Werte die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die bildgebenden Untersuchungen vor der MitraClip®-Implantation weder im linken noch im rechten Herzen relevante Unterschiede aufdeckten. Man konnte jedoch eine deskriptive Tendenz erkennen, dass die Patienten mit iASD in fast allen Parametern (mit Ausnahme der CMR-Ergebnisse rechtes Herz) eine hämodynamisch schlechtere Ausgangssituation aufwiesen. Sowohl im linken als auch im rechten Herzen wa-

ren deskriptiv alle Parameter gegenüber der kein-iASD-Stichprobe vergrößert. Die Untersuchungen nach 12 Monaten waren für die Linksherzparameter nicht sehr aussagekräftig. Hin- gegen schien das rechte Herz der iASD-Gruppe einer deutlichen hämodynamischen Belastung ausgesetzt gewesen zu sein. Es kam zu relevanten Dilatationen im RH gegenüber der kein- iASD-Stichprobe. Diese Eindrücke werden im nachfolgenden Unterkapitel näher untersucht.

Entwicklung über 12 Monate - Varianzanalysen

Das vorherige Kapitel lässt erkennen, dass sich die Morphologien im linken und rechten Her- zen über den Beobachtungszeitraum stark verändern. Zudem ließ sich die Tendenz ableiten, dass die Patienten mit iASD sowohl in der *Baseline*-Untersuchung als auch im FU größere Kavitäten aufwiesen. Im Folgenden werden diese morphologischen Entwicklungen mithilfe von Varianzanalysen (ANOVA) und, unterstützend, mit verbundenen T-Tests (vT) bzw. Wil- coxon-Tests (W) näher untersucht. Unter Betrachtung der vermuteten Einflussnahme des iASDs auf die Entwicklung der Herzmorphologie über 12 Monate (Messzeitraum (MZ) = *Baseline* und FU 12) wurden verschiedene ANOVAs angefertigt, die versuchen, differenziert den Grad der Prädiktion des iASDs und seine Wirkung auf die hämodynamische Entwicklung wiederzugeben.

Linkes Herz

Die ANOVA der Abb. 10 (a) zeigt die Untersuchungen des LA-Diameters und verdeutlicht einen relevanten Unterschied durch den unabhängigen Zwischensubjektfaktor iASD in den beiden Gruppen iASD – kein-iASD ($p_{\text{iASD}} = 0,036$). Der LA-D stellte sich in der iASD- Stichprobe dauerhaft stärker dilatiert dar als in der nicht-iASD-Gruppe. Da dieser Faktor un- abhängig vom Messzeitpunkt ist, konnte der dilatierte LA-Diameter an dieser Stelle als mög- licher Prädiktor des iASDs gewertet werden. In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer relevant Entwicklung über 12 Monate (ANOVA: $p_{\text{iASD} \times \text{MZ}} = 0,933$, vT(iASD) und W(kein iASD) jeweils $p > 0,05$), wodurch man darauf schließen kann, dass der iASD keinen großen hämodynamischen Einfluss auf den LA-D ausübte. Der linke Ventrikel zeigte für den Zwi- schensubjektfaktor iASD keine Differenzen zwischen den Gruppen ($p_{\text{iASD}} = 0,183$), ebenso war keine Interaktion von iASD mit dem Faktor Zeit zu erkennen ($p_{\text{MZ} \times \text{iASD}} = 0,617$). Man konnte daher eine Prädiktion durch einen dilatierten LV-Diameter sowie eine hämodynami- sche Beeinflussung des LVs durch den iASD ausschließen. Die gezeigte Abb. 10 (b) stellt

graphisch die Entwicklung im LV-Diameter dar. Beide Gruppen zeigten über die 12 Monate eine leichte Regression des LV-Diameters, welche mit $p_{MZ} = 0,096$ jedoch nur vage als Tendenz gewertet werden konnte. Anhand der ANOVA, dargestellt in Abb. 10c, konnte die LV-EF sowohl als Prädiktor des iASDs als auch als beeinflusster Parameter durch den iASD weitestgehend ausgeschlossen werden (jeweils $p > 0,05$).

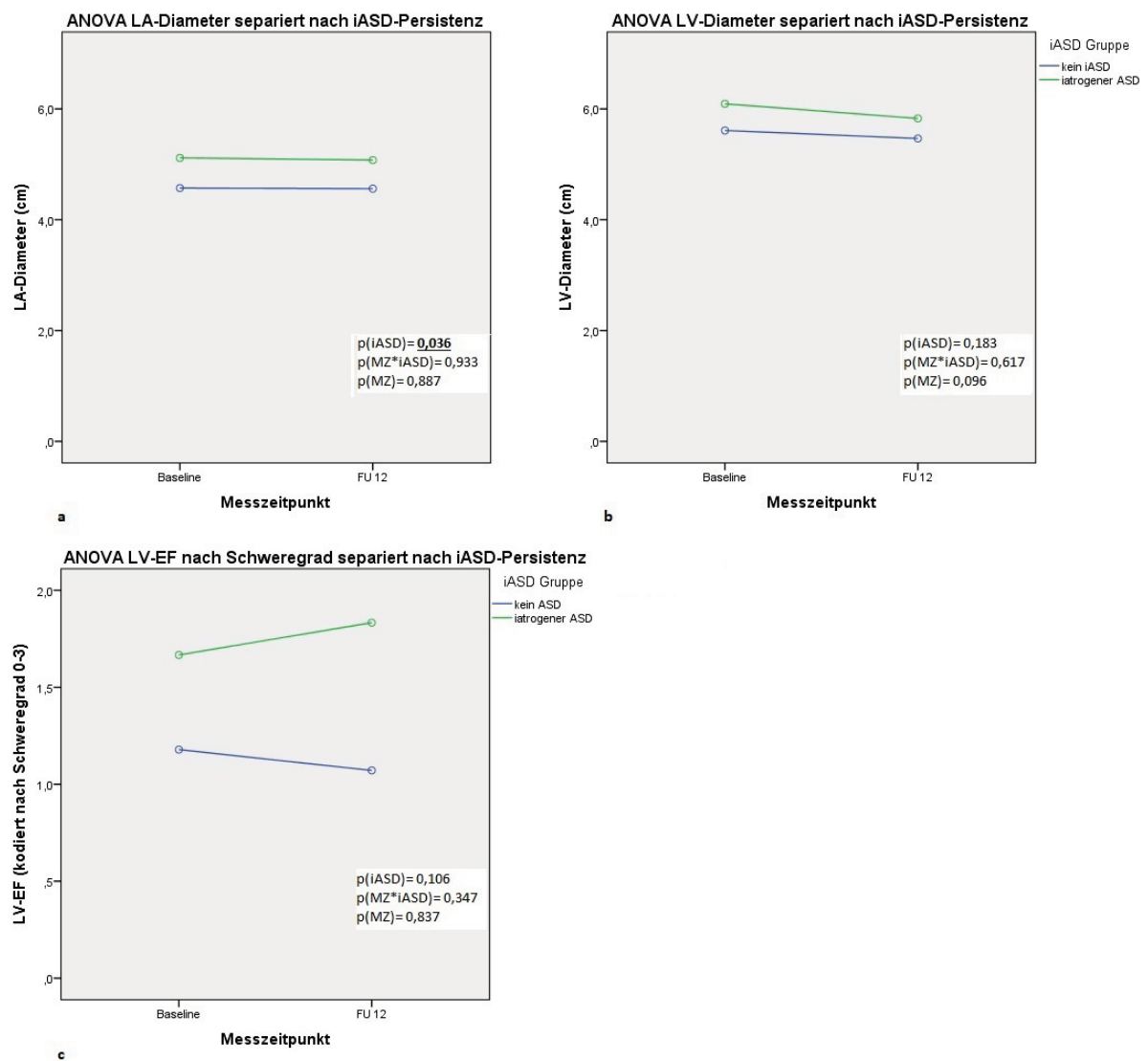


Abb. 10: ANOVA LA-Diameter (a), LV-Diameter (b) und LV-EF (c) über 12 Monate. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; iASD= Vorliegen eines iASDs (Zwischensubjektfaktor); LA= linkes Atrium/ linksatrial; LV= linker Ventrikel/ linksventrikulär; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach Beeinträchtigung kodiert: 0= normal ($\geq 55\%$); 1= leichtgradig eingeschränkt (45-54%); 2= mittelgradig eingeschränkt (30-

44%); 3= hochgradig eingeschränkt (< 30%); MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA.

Rechtes Herz

Im Folgenden werden die ANOVAs für das rechte Herz aufgeführt. Der RA-Diameter zeigte Dependenz vom zeitlich unabhängigen Zwischensubjektfaktor iASD ($p_{iASD} = 0,035$), sodass ein vergrößerter RA-Diameter als iASD-Prädiktor gewertet werden kann. Auch wenn keine Interaktion zwischen iASD und Messzeitpunkt in der ANOVA deutlich wurde ($p_{MZ*iASD} = 0,507$), zeigten die iASD-Patienten im Verlauf eine Belastung des RAs. Wie die Abb. 11a graphisch darstellt, starteten sie bereits mit größeren RA-Diametern in die Studie und es kam, am ehesten durch die hämodynamische Wirkung des iASDs, zu einer Verschlechterung innerhalb der Gruppe ($vT(iASD): p < 0,001$). Die Patienten ohne iASD-Persistenz wiesen dagegen in beiden Untersuchungen geringere Diameter im rechten Atrium auf, welche sich nicht wesentlich veränderten ($W(\text{kein iASD}): p = 0,553$). Die in Abb. 11b-d aufgeführten Graphen zeigen die morphologischen Veränderungen des rechten Ventrikels unter Betrachtung des basalen (b) und mittleren (c) RV-Diameters und der enddiastolischen RV-Fläche (d). In den Messungen zeigte die jeweilige mittlere Differenz zwischen den Gruppen eine relevante Abhängigkeit von der iASD-Persistenz (jeweils $p_{iASD} < 0,05$), wodurch eine konstante RV-Belastung seitens der iASD-Gruppe bestätigt werden konnte. Die Prädiktion des iASDs durch eine erhöhte RV-Belastung kann angenommen werden. Die Interaktion MZ*iASD bzw. der vT oder W lassen nur eine deskriptive Tendenz der Volumenzunahme im RV durch den iASD anhand der Graphiken vermuten (ANOVA: $p_{MZ*iASD} > 0,05$, vT und W jeweils $p > 0,05$). Im Wilcoxon-Test wurde zudem die systolische RV-Fläche verglichen, welche sich in der iASD-Gruppe deutlich verschlechterte ($p = 0,022$).

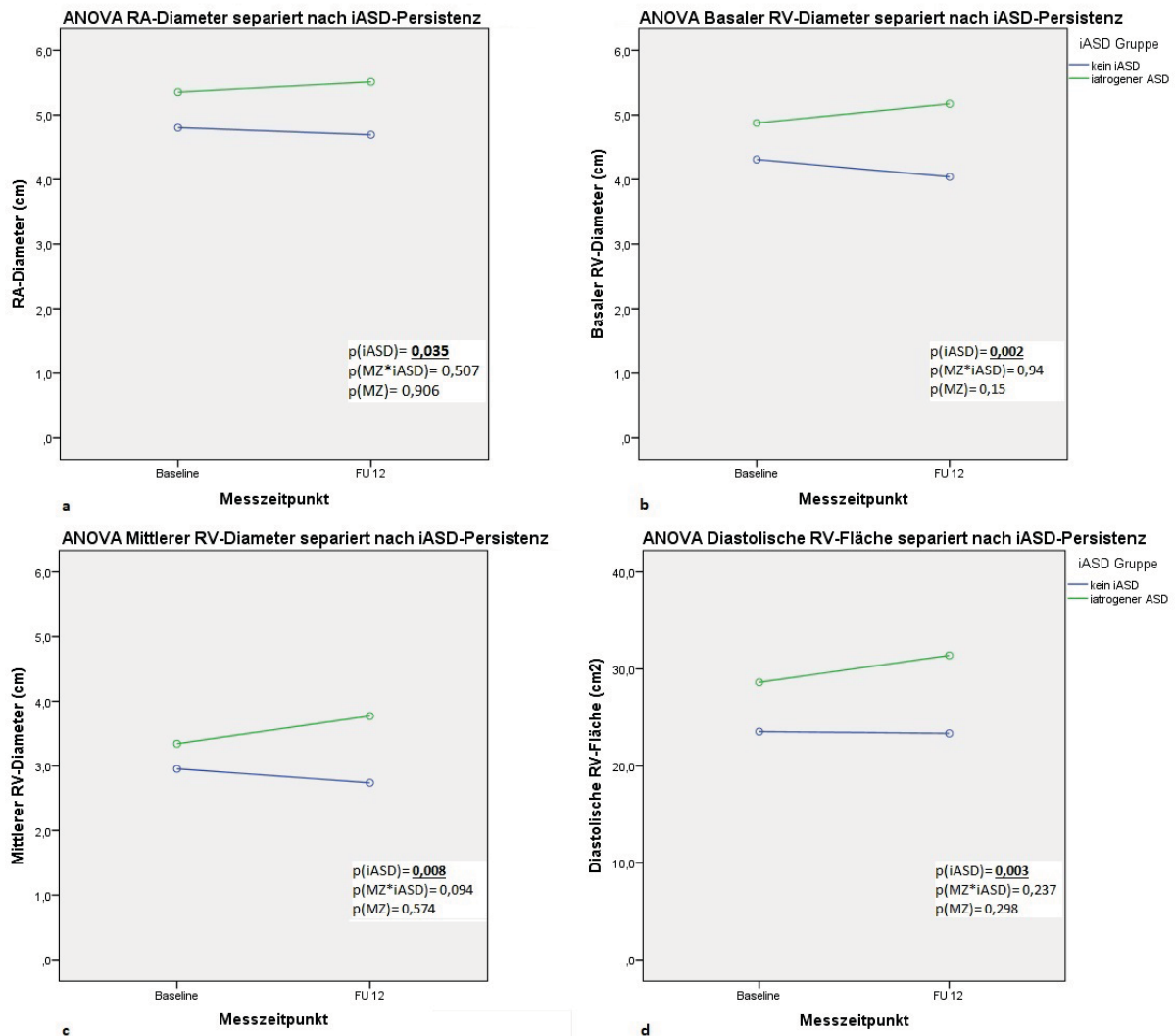


Abb. 11: ANOVA RA-Diameter (a), basaler RV-Diameter (b), mittlerer RV-Diameter (c) und diastolische RV-Fläche (d) über 12 Monate. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; iASD= Vorliegen eines iASDs (Zwischensubjektfaktor); MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA; RA= rechtes Atrium/ rechtsatrial; RV= rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär.

Die Rechtsherzfunktion nahm, gemessen an der TAPSE, in beiden Gruppen stark ab ($p_{MZ}=0,014$). Die in Abb. 12a abgebildeten Graphen zeigen eine fast deckungsgleiche Kurve der iASD-Gruppen ($W: p=0,069$) und nicht-iASD-Gruppe ($vT: p=0,041$). Die FAC zeigte ein ähnliches Bild, bei dem es innerhalb beider Gruppen zu einer Reduktion kam ($p_{MZ}=0,027$). Wie in Abb. 12b graphisch ersichtlich, zeigte die *fractional area of change* zwischen diastolischer und systolischer RV-Fläche eine deutliche Reduktion innerhalb der iASD-Gruppe. Bei

anfänglich $37 \pm 10,5$ % FAC in der *Baseline*-Untersuchung ergaben sich nach 12 Monaten nur noch $24,39 \pm 8,47$ % (vT: $p = 0,008$). Die Interaktion des iASD mit dem Faktor Zeit zeigte bestätigend in der ANOVA eine deutliche Tendenz ($p(\text{iASD} * \text{MZ}) = 0,054$). Das Ausmaß der RV-Funktionsabnahme seitens der Gruppe ohne iASD war gering (vT: $p = 0,793$). Die ANOVA beschrieb zudem deutliche mittlere Differenz der beiden Gruppen ($p(\text{iASD}) = 0,023$), wodurch eine mögliche Prädiktion des persistierenden iASDs durch eine verschlechterte RV-Funktion angenommen werden kann.

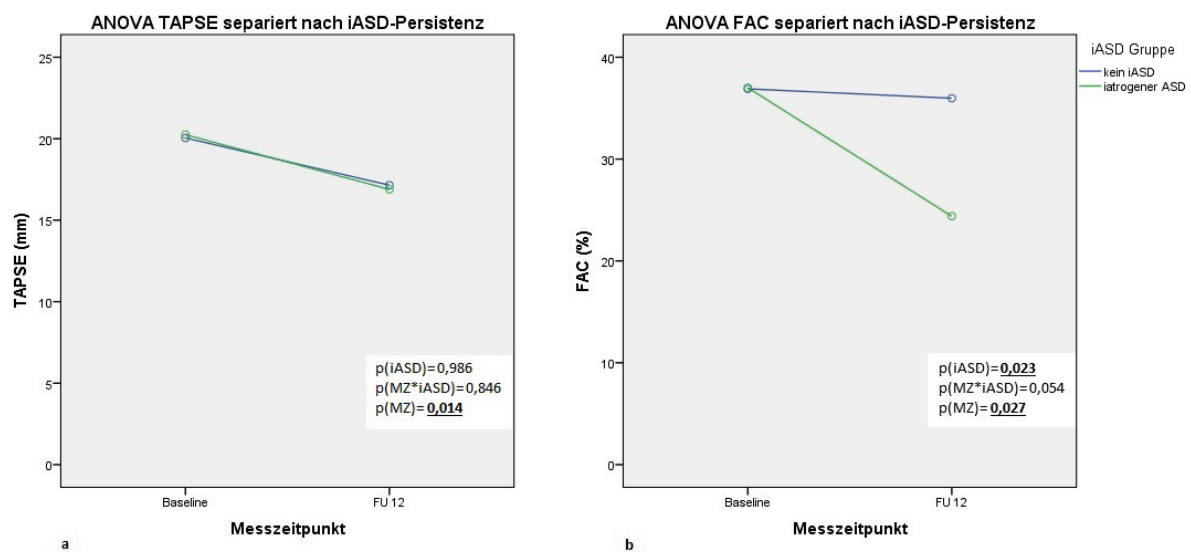


Abb. 12: ANOVA Rechtsherzfunktion anhand von TAPSE (a) und FAC (b) über 12 Monate. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; FAC= *fractional area of change* (berechnet im Echo: (RV-Fläche diast. - RV-Fläche systol.)/ RV-Fläche diastol.*100); iASD= Vorliegen eines iASDs (Zwischensubjektfaktor); MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

Die Varianzanalysen ergaben Aufschluss über deutliche morphologische Differenzen zwischen der iASD- und nicht-iASD-Gruppe. Visuell lagen alle Parameter der iASD-Patienten oberhalb der nicht-iASD-Patienten. Für die beiden Vorhöfe sowie alle RV-Parameter und die FAC zeigte sich eine deutliche Relation zum Zwischensubjektfaktor iASD. Somit kann eine mögliche Prädiktion des iASDs durch vergrößerte Vorhöfe (links und rechts) sowie einen dilatierten und funktionsgeminderten RV angenommen werden.

Der iASD nahm im linken Herzen keinen hämodynamischen Einfluss auf die Entwicklung über 12 Monate. Im LV wurde eine leichte, deskriptive Regression nach MitraClip® innerhalb beider Gruppen sichtbar. Die bereits im vorherigen Kapitel beschriebene Differenz in den Rechtsherzparametern der iASD-Gruppe zur nicht-iASD-Gruppe konnte in der ANOVA bestätigt werden. Die verstärkte Belastung des rechten Herzens seitens der iASD-Gruppe war über den 12-monatigen Beobachtungszeitraum deutlich progressiv zur nicht-iASD-Stichprobe. Die Auswertung der systolischen Fläche innerhalb der iASD-Gruppe ergab eine relevante Dilatation zur *Baseline*-Untersuchung. Besonders die FAC gab Aufschluss über eine deutliche Funktionsminderung innerhalb des rechten Herzens aufgrund der iASD-Existenz. Weiterführende Untersuchungen des iASD-Einflusses auf das Rechte Herz werden u.a. im Kapitel 3.3 *Hämodynamische Relevanz bei Patienten mit iASD* behandelt.

3.2.3 Prozedurparameter

Die Prozedurparameter der jeweiligen Eingriffe konnten ebenfalls Hinweise liefern, von welcher Art Prädiktoren die Persistenz des iASDs beeinflusst wird. Im Folgenden wurden die Anzahl der implantierten Clips pro Patienten, die Prozedurdauer sowie Schwere der verursachten Mitralklappenstenose durch den MitraClip® verglichen.

Anzahl der Clips

Die Abb. 13 veranschaulicht die Anzahl eingesetzter Clips pro Patient in der jeweiligen Gruppe. In der iASD-Gruppe wurde 11-mal ein Clip eingebaut (61,1%) und 7-mal zwei Clips (38,9%). In der Patientengruppe kein-iASD wurde 29-mal ein Clip gesetzt (76,3%) und 9-mal zwei Clips (23,7%). Der Unterschied in der Anzahl eingesetzter Clips blieb rein deskriptiv ($p = 0,239$), auch wenn in unserer Stichprobe bei den iASD-Patienten etwas häufiger 2 Clips gesetzt wurden.

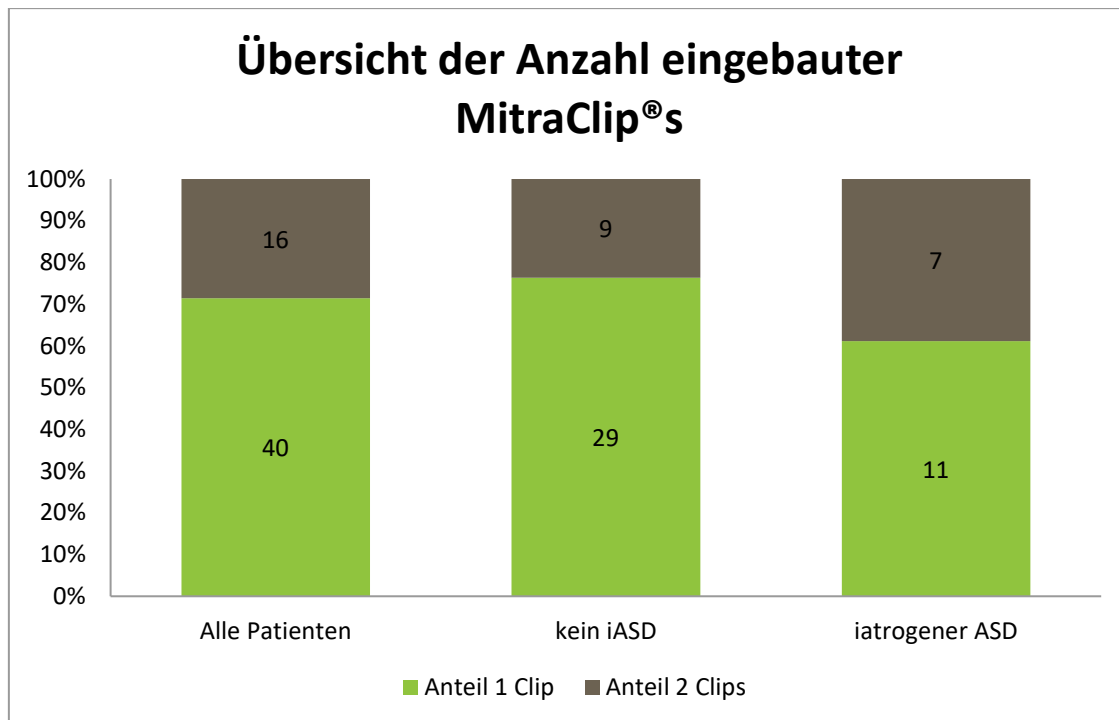


Abb. 13: Anzahl eingebauter Clips pro Intervention, separiert nach iASD-Persistenz.

Prozedurdauer

Die Abb. 14 zeigt eine Differenz der Mittelwerte der jeweiligen Dauer der Intervention bei der iASD- und nicht-iASD-Gruppe ($p = 0,022$). Bei den Patienten ohne iASD dauerte ein Eingriff im Mittel 111 ± 29 Minuten und bei den Patienten mit iASD betrug die Interventionsdauer durchschnittlich 132 ± 35 Minuten. Unabhängig von der Frage, wodurch die längere Prozedurdauer bestimmt wurde, kann die dadurch provozierte erhöhte Belastung des Septums als Prädiktor für einen iASD angenommen werden.

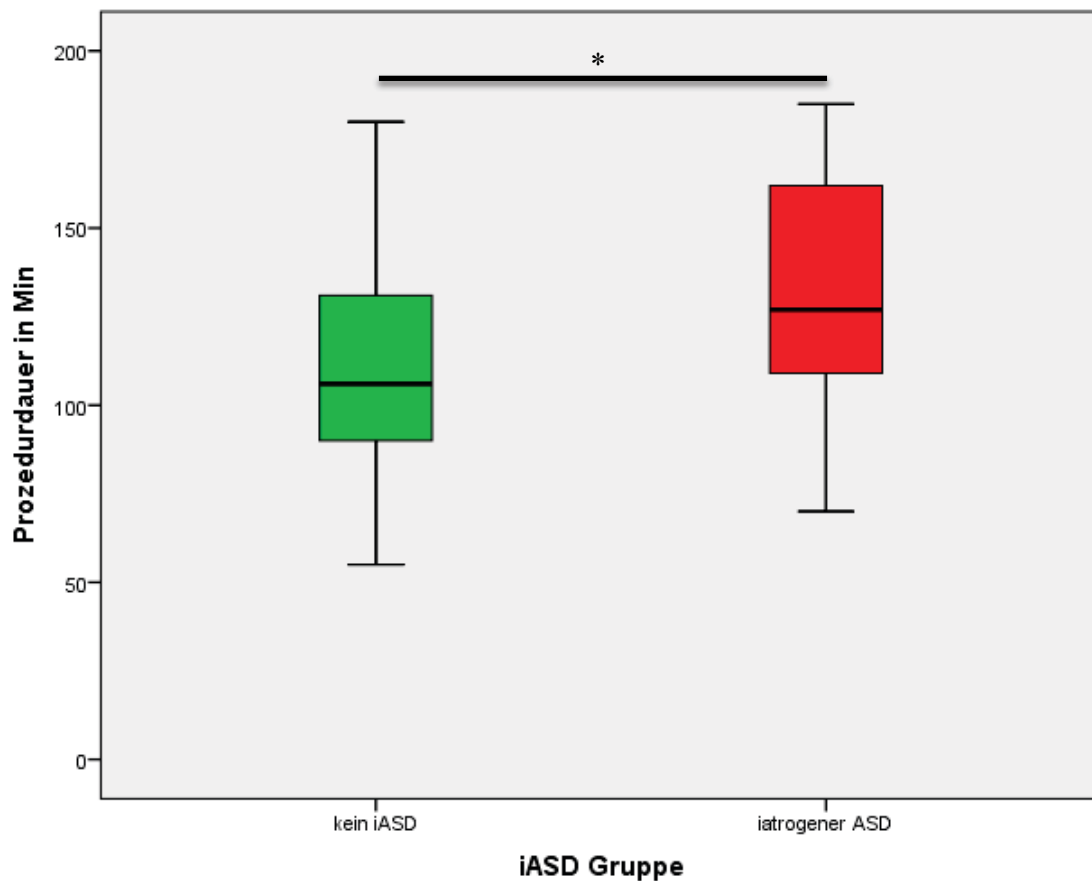


Abb. 14: Prozedurdauer in Minuten, separiert nach iASD-Persistenz. Legende: (i)ASD= (iatrogener) Atriumseptumdefekt; Min= Minuten; *= Signifikanz $p < 0,05$.

Der mittlere diastolische Druckgradient über der MK nach MitraClip®

Zur Bestimmung des iatrogenen Stenosegrads der MK durch den MitraClip® wurde der transvalvuläre Druckgradient (dP mean) erfasst. Der dP mean lag im gesamten Patientenkollektiv im Mittel bei $2,73 \pm 1,34$ mmHg. Bei den Patienten ohne residualen iASD wurde ein Mittelwert von $2,59 \pm 1,42$ mmHg gemessen, während der Wert bei den iASD-Patienten mit $3,00 \pm 1,14$ mmHg etwas höher lag ($p = 0,164$). Die Abb. 15 zeigt die deskriptive Differenz:

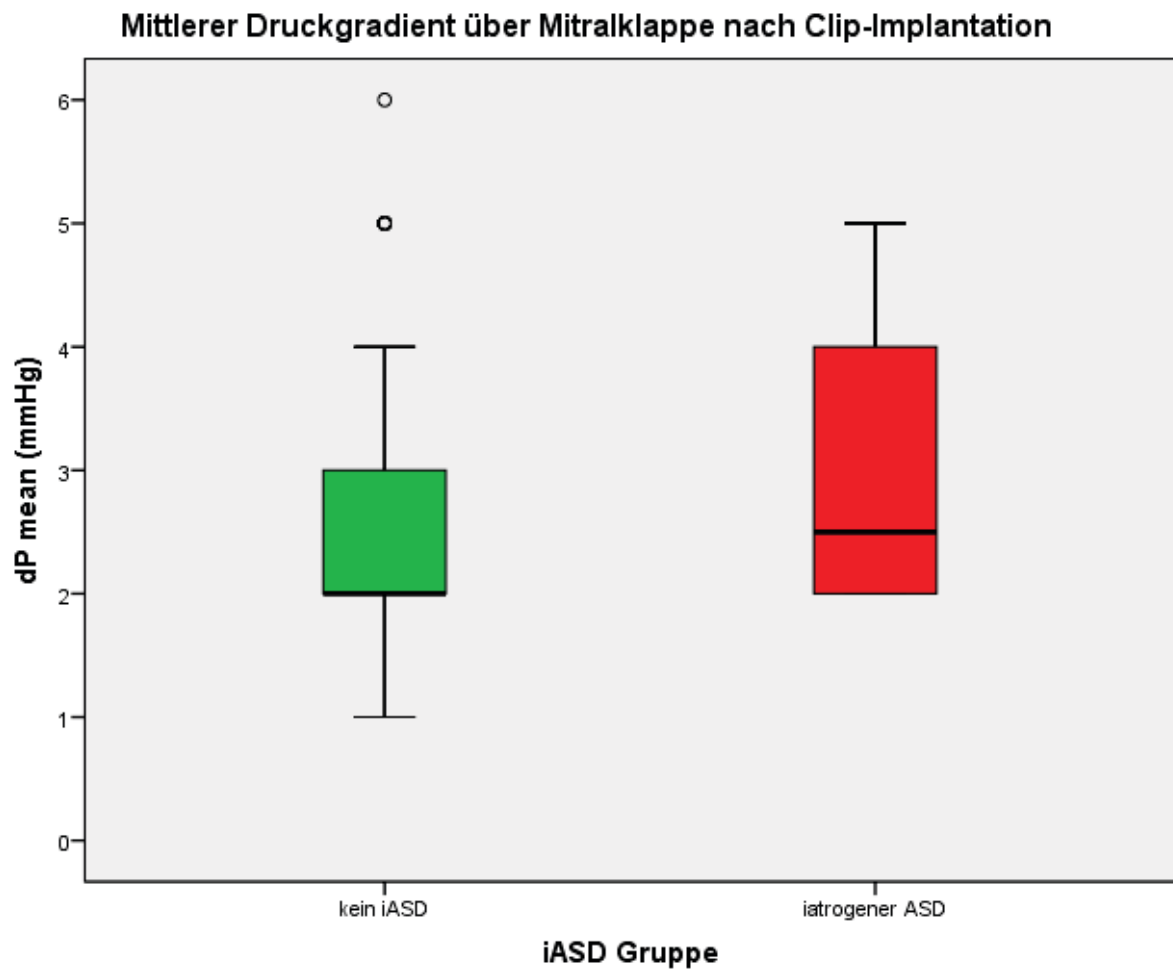


Abb. 15: Mittlerer Druckgradient über Mitralklappe periinterventionell nach MitraClip®-Implantation, separiert nach iASD-Persistenz. Legende: dP mean= mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe in mmHg, intraprozedural nach Intervention (echokardiographisch); (i)ASD= (iatrogener) Atriumseptumdefekt; *= Signifikanz $p < 0,05$.

Betrachtet man die oben analysierten Parameter, lässt sich eine erhöhte Stressbelastung des Septums im Sinne einer verlängerten Prozedurdauer für die Patienten mit iASD erkennen. Die Patienten mit iASD-Verbleib wiesen keine wesentlich höhere Anzahl eingebauter Clips auf und zeigten nur rein deskriptiv einen höheren mittleren Druckgradienten über der geklippten MK.

1-Jahres Überleben

In unserem Patientenkollektiv von 56 Patienten wurden insgesamt sieben Todesfälle innerhalb der ersten 12 Monate nach MitraClip®-Implantation dokumentiert. Davon wiesen drei einen iASD auf. Anteilig sind somit in der iASD-Gruppe 16,7 % innerhalb der ersten 12 Monate verstorben. Auf Seiten der nicht-iASD-Gruppe waren es 10,5 %. Die in Abb. 16 dargestellte Kaplan-Meier-Überlebenskurve über einen Beobachtungs-Zeitraum von maximal 12 Monaten zeigte keine bessere Überlebensquote der Patienten ohne iASD (Log-Rank-Test: $p=0,556$).

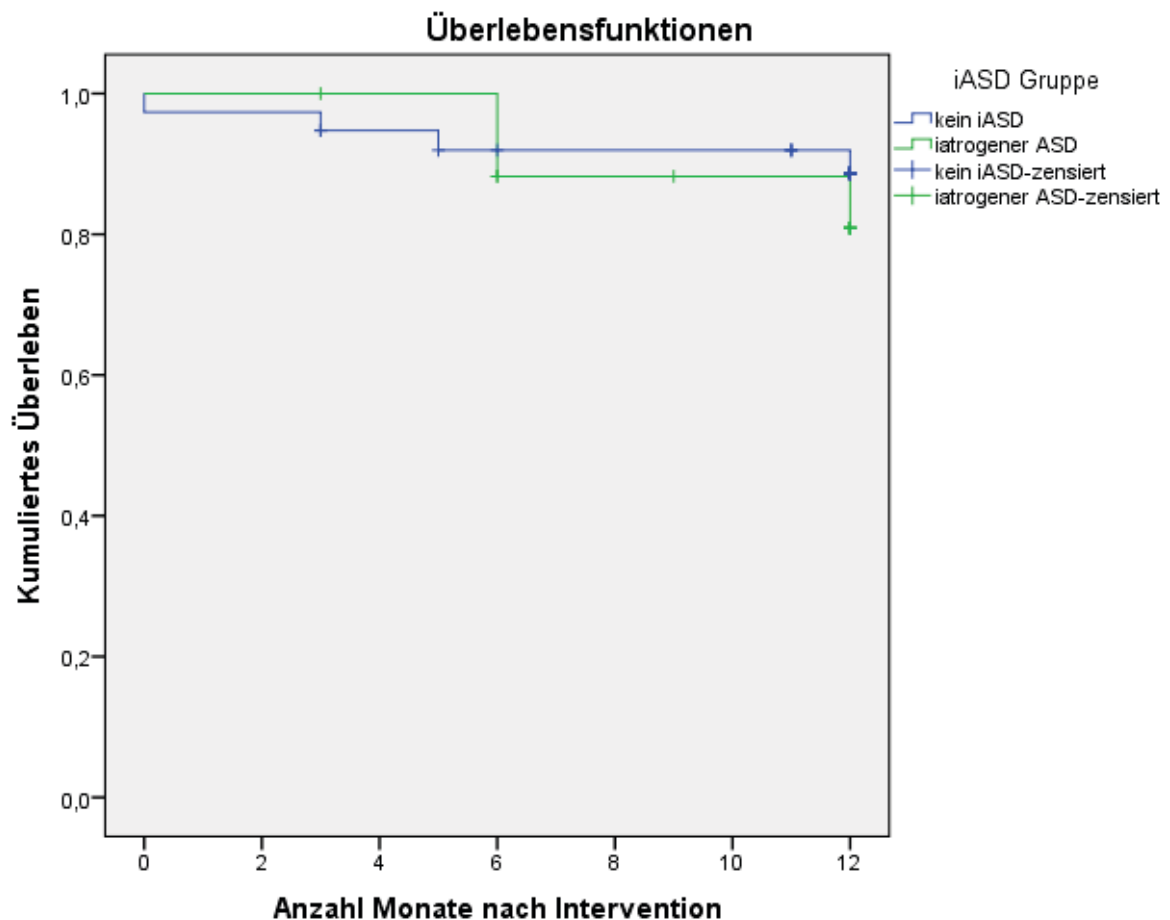


Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve über 12 Monate, separiert nach iASD-Persistenz. Legende: iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt.

3.3 Hämodynamische Relevanz bei Patienten mit iASD

Die hämodynamischen Untersuchungen ergaben über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr unter den 18 iASD Patienten 11 Patienten mit einer deutlichen Rechtsherzbelastung. Die Rechtsherzbelastung zeigte sich vor allem anhand der starken Dilatation des RAs im FU 12. Die Separierung der Patienten erfolgte mittels manuellem Vergleichs der Patienten untereinander und wird vom nachfolgenden statistischen Vergleich (s. Kapitel 3.3.2 *Hämodynamik*, Tabelle 21) belegt.

Um herauszufinden, ob sich innerhalb der iASD Gruppe Faktoren ableiten ließen, welche die hämodynamische Relevanz des iASDs beeinflussten, wurde dieses kleinere Kollektiv untereinander verglichen.

3.3.1 Charakteristika und Komorbiditäten

Gruppenvergleich prä MitraClip®

Die Tabelle 15 demonstriert, dass es innerhalb der iASD Gruppe zwischen relevanten und nicht relevanten iASDs bezüglich einzelner Komorbiditäten keine Differenzen gab (jeweils $p > 0,05$). Deskriptiv hatten die Patienten mit einem relevanten iASD (rel. iASD) häufiger einen Diabetes mellitus in der Anamnese (45,5 %) als die Patienten ohne relevanten iASD (nicht rel. iASD) (14,3 %) ($p = 0,315$). Des Weiteren zeigte sich ein deskriptiv höherer Prozentsatz an Patienten mit bereits bestehendem VHF in der Gruppe mit relevantem iASD (82 % (rel. iASD) vs. 43 % (nicht rel. iASD); $p = 0,141$). Erwähnenswert ist zudem die deskriptiv höhere Anzahl an Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese innerhalb der rel. iASD-Stichprobe (54,5 % (rel. iASD) vs. 28,6 % (nicht rel. iASD); $p = 0,637$).

Interessanterweise zeigten die Patienten ohne rel. iASD einen höheren PA sys in der *Baseline*-Untersuchung ($37,64 \pm 8,14$ mmHg (rel. iASD) vs. $48,0 \pm 7,39$ mmHg (nicht rel. iASD); $p = 0,044$). Diese Beobachtung war aufgrund mangelnder Erklärungsmöglichkeiten trotz Signifikanz am ehesten auf den Zufall zurückzuführen.

Tabelle 15: Komorbiditäten der Patienten mit iASD-Persistenz unterteilt nach hämodynamischer Relevanz vor MitraClip®-

Implantation		Gesamt (n= 18)		relevanter iASD (n= 11)		nicht relevanter iASD (n= 7)		Statistik
	n(Anteil)	%	n(Anteil)	%	n(Anteil)	%	p-Wert	
weiblich	4	22,2%	3	27,3%	1	14,3%	0,518	
LVEDP >25mmHg (%)	6	50,0%	3	37,5%	3	75,0%	0,545	
CAVK	3	16,7%	3	27,3%	0	0,0%	0,245	
PAVK	3	16,7%	1	9,1%	2	28,6%	0,528	
KHK	11	61,1%	6	54,5%	5	71,4%	0,637	
aHT	18	100,0%	11	100,0%	7	100,0%	1,000	
COPD	2	11,1%	1	9,1%	1	14,3%	1,000	
DM	6	33,3%	5	45,5%	1	14,3%	0,316	
VHF	12	66,7%	9	81,8%	3	42,9%	0,141	
Schlaganfall	2	11,1%	2	18,2%	0	0,0%	0,497	
Z.n. Bypass	7	38,9%	3	27,3%	4	57,1%	0,332	
Z.n. Klappen-OP	5	28,0%	2	18,2%	3	42,9%	0,326	
Z.n. HI	7	38,9%	5	54,5%	2	28,6%	0,637	

	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
Alter in Jahren	72,00 ± 10,4	74,73 ± 6,36	67,71 ± 14,2	0,256
PA-sys (mmHg)	40,40 ± 9,03	37,64 ± 8,14	48,00 ± 7,39	0,044
DD (e/e')	20,66 ± 7,18	17,28 ± 0,31	22,91 ± 9,16	0,564
LVEDP (mmHg)	22,75 ± 9,31	20,00 ± 8,73	28,25 ± 8,90	0,171

	Mittel/ Mdn ± SD	Mittel/ Mdn ± SD	Mittel/ Mdn ± SD	p-Wert
prä AS	0,18/ 0 ± 0,53	0,10/ 0 ± 0,32	0,29/ 0 ± 0,76	0,727
prä AI	0,53/ 0 ± 0,72	0,40/ 0 ± 0,52	0,71/ 0 ± 0,95	0,579
prä MI	2,67/ 3 ± 0,49	2,73/ 3 ± 0,47	2,57/ 3 ± 0,54	0,506
prä MS	0,28/ 0 ± 0,58	0,18/ 0 ± 0,60	0,43/ 0 ± 0,54	0,151
prä TI	1,72/ 2 ± 1,02	1,91/ 2 ± 0,94	1,43/ 1 ± 1,13	0,299
NYHA prä	3,00/ 3 ± 0,59	2,91/ 3 ± 0,54	3,14/ 3 ± 0,69	0,416

Vitien sind kodiert nach Schweregrad 1-3, Komorbiditäten dichotom mit 1=vorliegend, 0= nicht vorliegend

Tabelle 15: Komorbiditäten prä MitraClip® verglichen nach Relevanz des iASDs. Legende: aHT= atriale Hypertension; AI= Aortenklappeninsuffizienz; AS= Aortenklappenstenose; CAVK= kranial arterielle Verschlusskrankheit; DD= diastolische Dysfunktion (gemessen nach e/e' im transthorakalen Echo vor MitraClip®-Implantation); DM= Diabetes Mellitus; HI= Herzinfarkt; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck (gemessen im Herzkatheter); MI= Mitralklappeninsuffizienz; MS= Mitralklappenstenose; n= Patientenzahl; NYHA = New York Heart Association functional class (kodiert nach Schweregrad 1-4); p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; PA sys= systolischer Druck der Pulmonalarterie, gemessen im TTE; prä= Status vor MitraClip®-Implantation; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); VHF= Vorhofflimmern; Z.n.= Zustand nach.

Komorbiditäten post MitraClip®

Auch im *Follow Up* zeigten sich nur wenige Differenzen zwischen den beiden Gruppen. Wie in Tabelle 16 beschrieben, konnte man bei den Patienten mit relevantem iASD eine Rechts-herzbelastung im Sinne einer verstärkten Trikuspidalklappeninsuffizienz nachweisen (Mittel-

wert: $2,27 \pm 0,905$ (rel. iASD) vs. $1,14 \pm 0,378$ (nicht rel. iASD); $p = 0,006$). Deskriptiv war zudem die residuale MI in der Gruppe mit relevantem iASD schwerwiegender ($2,09 \pm 0,83$ (rel. iASD) vs. $1,71 \pm 0,76$ (nicht rel. iASD); $p = 0,336$). Die Angabe der NYHA bei den Patienten unterschied sich nicht wesentlich voneinander ($p > 0,05$). Andere Vitien sowie der PA sys waren, rein deskriptiv, minimal erhöht gegenüber der Gruppe mit nicht rel. iASD.

Tabelle 16: Komorbiditäten von Patienten mit iASD Persistenz unterteilt nach hämodynamischer Relevanz im FU nach MitraClip®-

	Implantation						Statistik			
	Gesamt (n= 18)			relevanter iASD (n= 11)				nicht relevanter iASD (n= 7)		
	Mittel/ Mdn ± SD			Mittel/ Mdn ± SD			Mittel/ Mdn ± SD			p-Wert
post AS	0,38/ 0	± 0,72		0,44/ 0	± 0,73		0,29/ 0	± 0,76		0,486
post AI	0,47/ 0	± 0,72		0,40/ 0	± 0,70		0,57/ 0	± 0,79		0,604
post MI	1,94/ 2	± 0,80		2,09/ 2	± 0,83		1,71/ 2	± 0,76		0,336
post MS	0,94/ 1	± 0,64		1,09/ 1	± 0,70		0,71/ 1	± 0,49		0,336
post TI	1,83/ 2	± 0,92		2,27/ 2	± 0,91		1,14/ 1	± 0,38		0,006
NYHA FU	2,50/ 3	± 0,86		2,45/ 3	± 1,04		2,57/ 3	± 0,54		1,000
	Mittelwert ± SD			Mittelwert ± SD			Mittelwert ± SD			p-Wert
Pa sys FU12 (mmHg)	36,64 ± 9,01			36,86 ± 6,04			36,25 ± 14,06			0,921

Vitien sind nach Schweregrad kodiert 1-3

Tabelle 16: Komorbiditäten nach Implantation unterteilt nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.

Legende: aHT= atriale Hypertension; AI= Aortenklappeninsuffizienz; AS= Aortenklappenstenose; FU= *Follow Up*; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; Mdn= Median; MI= Mitralklappeninsuffizienz; Mittel= arithmetischer Mittelwert; MS= Mitralklappenstenose; n= Patientenzahl; NYHA= New York Heart Association functional class (kodiert nach Schweregrad 1-4); p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA sys= systolischer Druck der Pulmonalarterie, gemessen im TTE; SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz; Z.n.= Zustand nach.

Summation von Komorbiditäten bei relevantem iASD

Da sich bei der Betrachtung der einzelnen Komorbiditäten neben der Trikuspidalklappeninsuffizienz keine Unterschiede ergaben, wurde innerhalb des iASD-Kollektivs die Multimorbidität untersucht. Die Stichprobe war jedoch zu klein, um valide Aussagen treffen zu können.

Tabelle 17 beschreibt die Kombinationen im Einzelnen:

Tabelle 17: Kombinierte Komorbiditäten der Patienten unterteilt nach Relevanz des iASDs

	<u>Alle Pat. mit iASD</u>	<u>Pat. mit rel. iASD</u>	<u>Pat. ohne rel. iASD</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
Summe aller binären Komorbiditäten ohne DD*	5,50 ± 2,28	5,75 ± 2,43	5,00 ± 2,16	0,664

* enthält dichotome Summation von CAVK, COPD, DM, aHT, KHK, PAVK, VHF, Schlaganfall, Z.n. Bypass-OP, Z.n. Klappen-OP, Z.n. Herzinfarkt, MI III° post, AS II° prä, LVEDP > 25 mmHg, Tod < 1J. (Max. erreichbare Summe: 15)

Tabelle 17: Summation Komorbiditäten relevanter vs. nicht relevanter iASD. Legende: aHT= arterielle Hypertonie; AS II° prä= mittelgradige Aortenklappenstenose vor MitraClip®-Implantation; CAVK= kraniale arterielle Verschlusskrankheit; COPD= chronisch, obstruktive Lungenerkrankung; DD= diastolische Dysfunktion (definiert nach $e/e' \geq 8$ in transthorakaler Echokardiographie, *baseline*); DM= Diabetes Mellitus; HI= Herzinfarkt; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; J.= Jahr; KHK= koronare Herzerkrankung; LVEDP= linksventrikulärer enddiastolischer Druck (gemessen im Herzkatheter, *baseline*); MI III°= hochgradige MI post; VHF= Vorhofflimmern; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n.= Zustand nach.

Resultierend aus den unternommenen Analysen ließ sich anhand des Kollektivs nicht sagen, ob die hämodynamische Relevanz des persistierenden iatrogenen ASDs durch Vorerkrankungen, vorbestehende oder progressive Vitien getriggert wurde. Einzig relevant war die Zeichnung der Rechtsherzbelastung in der Gruppe hämodynamisch relevanter iASDs, welche sich durch eine verstärkte Trikuspidalklappeninsuffizienz widerspiegelte. Diese Beobachtung war am ehestens als hämodynamisches *Outcome* der Patienten zu bewerten. Es wird im folgenden Kapitel durch die Untersuchung der hämodynamischen Parameter des rechten (und linken) Herzens noch einmal vertieft.

3.3.2 Hämodynamik

Hämodynamische Parameter vor Intervention

Linkes Herz

Die Tabelle 18 zeigt die *Baseline*-TTE-Parameter der Patienten mit iASD differenziert nach der hämodynamischen Relevanz des iASDs. In der Tendenz waren die LA-Parameter in der Gruppe mit relevantem iASD vergrößert ($5,23 \pm 0,96$ cm (rel. iASD) vs. $4,46 \pm 0,63$ cm (nicht rel. iASD); $p=0,08$), ansonsten wurden keine nennenswerten Differenzen sichtbar.

Tabelle 18: Hämodynamische Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Relevanz

	<u>Gesamt (n= 18)</u>	<u>relevanter iASD (n= 11)</u>	<u>nicht relevanter iASD (n= 7)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
LA-Diameter (cm)	4,93 ± 0,91	5,227 ± 0,96	4,46 ± 0,63	0,080
LA-Fläche (cm ²)	26,40 ± 7,13	27,10 ± 7,14	25,49 ± 7,58	0,661
LV-Diameter (LVEDD) (cm)	5,85 ± 1,20	5,83 ± 1,43	5,90 ± 0,70	0,909
Septumdicke IVS (cm)	1,11 ± 0,35	1,21 ± 0,33	0,93 ± 0,34	0,127
Gewebedoppler (E/E')	20,66 ± 7,18	17,28 ± 0,31	22,91 ± 9,16	0,564
Mitralklappe (E/A)	2,30 ± 0,64	2,50 ± 0,28	2,20 ± 0,79	1,000
Dezelerationszeit (msec)	207,70 ± 94,4	188,00 ± 13,9	222,50 ± 130,5	1,000
	Mittel/ Mdn ± SD	Mittel/ Mdn ± SD	Mittel/ Mdn ± SD	p-Wert
LV-EF	1,89/ 2 ± 1,23	1,82/ 3 ± 1,17	2,00/ 3 ± 1,14	0,632

Tabelle 18: Echokardiographische Linksherzparameter in der *Baseline*-Untersuchung separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs. Legende: iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach Beeinträchtigung kodiert: 0= normal ($\geq 55\%$); 1= leichtgradig eingeschränkt (45-54%); 2= mittelgradig eingeschränkt (30-44%); 3= hochgradig eingeschränkt ($< 30\%$); Mittel= Mittelwert; Mdn= Median; n= Anzahl Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation).

Rechtes Herz

Die *Baseline*-Untersuchung der Rechtsherzparameter ergab Unterschiede in den Gruppen. Die RV-Dilatation war überraschend seitens der Gruppe ohne relevanten iASD stärker ausgeprägt. Der Basis-Apex-Diameter der Gruppe lag mit $9,34 \pm 1,21$ cm über der Messung der rel. iASD-Gruppe mit $7,89 \pm 1,51$ cm ($p = 0,049$). Des Weiteren lag seitens der Gruppe mit nicht relevantem iASD eine höhere Fluss- und Druckbelastung über der TK vor (TK-Flussgeschwindigkeit: $3,02 \pm 0,27$ m/s (rel. iASD) vs. $3,55 \pm 0,38$ m/s (nicht rel. iASD); $p = 0,006$, TK-Druckgradient: $37,1 \pm 6,51$ mmHg (rel. iASD) vs. $51,04 \pm 10,88$ mmHg (nicht rel. iASD); $p = 0,006$). Zudem war vor der Intervention die Rechtsherzfunktion (FAC) der Patienten mit rel. iASD besser als bei den Patienten ohne relevanten iASD ($40,99 \pm 10,34$ % (rel. iASD) vs. $23,23 \pm 7,15$ % (nicht rel. iASD); $p = 0,024$). Die restlichen gemessenen Parameter sind in Tabelle 19 aufgeführt:

Tabelle 19: Hämodynamische Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Relevanz

	Gesamt (n= 18)	relevanter iASD (n= 11)	nicht relevanter iASD (n= 7)	Statistik
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
RA-Diameter (cm)	5,16 ± 0,74	4,92 ± 0,76	5,53 ± 0,57	0,090
Ra-Diameter /KO (cm/m ²)	2,73 ± 0,49	2,63 ± 0,47	2,87 ± 0,52	0,323
RA-Fläche (cm ²)	23,14 ± 4,04	23,13 ± 4,11	23,17 ± 4,25	0,983
RA-Fläche/ KO (cm ² /m ²)	12,64 ± 1,83	12,62 ± 2,09	12,66 ± 1,47	0,821
RVOT 1 (oberhalb AK)(cm)	3,30 ± 0,92	3,19 ± 0,77	3,47 ± 1,17	0,586
RVOT 2 (unterhalb PK)(cm)	2,54 ± 0,62	2,33 ± 0,49	2,85 ± 0,71	0,119
PA (oberhalb PK) (cm)	1,95 ± 0,42	1,90 ± 0,45	2,03 ± 0,41	0,404
TK-Flussgeschw. (m/s)	3,19 ± 0,39	3,02 ± 0,27	3,55 ± 0,38	0,006
TK-Druckgradient (mmHg)	41,46 ± 10,2	37,10 ± 6,53	51,04 ± 10,9	0,006
TAPSE (mm)	18,69 ± 3,67	18,54 ± 3,74	14,11 ± 3,94	0,829
Basaler RV-Diameter (cm)	4,59 ± 0,76	4,49 ± 0,80	4,74 ± 0,71	0,508
Mittl. RV-Diameter (cm)	3,03 ± 0,79	3,08 ± 0,70	2,96 ± 0,97	0,755
Basis-Apex RV- Diam. (cm)	8,46 ± 1,55	7,89 ± 1,51	9,34 ± 1,21	0,049
RV-Fläche diastol. (cm ²)	25,83 ± 7,21	25,02 ± 7,90	27,10 ± 6,34	0,566
RV-Fläche systol. (cm ²)	16,39 ± 5,36	14,79 ± 5,42	18,90 ± 4,50	0,115
FAC (%)	36,65 ± 3,67	40,99 ± 10,3	23,23 ± 7,15	0,024

AK= Aortenklappe; Diam.= Diameter; diastol.= diastolisch; FAC= (engl.: fractional area of change) berechnet im Echo: (RV-Fläche diast.-RV-Fläche systol.)/RV-Fläche diastol.*100; Flussgeschw.= Flussgeschwindigkeit; fr. RVW= freie Wand des rechten Ventrikels; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; KO= Körperoberfläche, berechnet nach der DuBois u. DuBois-Formel: $KOF = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$; Mittl. RV-Diameter= mittlerer rechtsventrikulärer Diameter; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert, berechnet auf einem alpha-Fehler-Niveau von 0,05; PA= Pulmonalarterie; PK= Pulmonalklappe; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: right ventricular outflow tract); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); syst.= systolisch; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion

Tabelle 19: Echokardiographische Rechtsherzparameter in der Baseline-Untersuchung separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs. Legende: AK= Aortenklappe; Diam.= Diameter; diastol.= diastolisch; FAC= *fractional area of change* (berechnet im Echo: (RV-Fläche diast.-RV-Fläche systol.)/RV-Fläche diastol.*100; Flussgeschw.= Flussgeschwindigkeit); fr. RVW= freie Wand des rechten Ventrikels; iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; KO= Körperoberfläche (berechnet nach der DuBois u. DuBois-Formel: $KOF = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$); Mittl. RV-Diameter= mittlerer rechtsventrikulärer Diameter; n= Anzahl der Patienten; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; PK= Pulmonalklappe; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (engl.: right ventricular outflow tract); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); syst.= systolisch; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

Die Baseline-Untersuchungen ergaben keine wesentlichen Unterschiede für das linke Herz, zeigten jedoch eine vorbestehende Rechtsherzbelastung der Patienten mit nicht rel. iASD, welche sich in einer RA- und RV-Dilatation sowie einer erhöhten trikuspidalen Belastung widerspiegelte. Dieses Ergebnis entsprach den Bestimmungen des PA sys in Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten* und bestätigte die erhöhte pulmonale Belastung der Patienten mit nicht relevantem iASD in der Baseline-Untersuchung.

Outcome im Follow Up

Linkes Herz

Im FU ergaben sich seitens der Linksherzparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der LA ($4,81 \pm 1,02$ cm (rel. iASD) vs. $4,86 \pm 1,05$ cm (nicht rel. iASD); $p = 0,785$) erschien in der Gegenüberstellung ohne nennenswerte Differenz. Der LV ließ rein deskriptiv in der Gruppe mit nicht rel. iASD allenfalls eine leicht vergrößerte Belastung gegenüber den rel. iASD-Patienten vermuten ($5,66 \pm 1,1$ cm (rel. iASD) vs. $6,1 \pm 1,28$ cm (nicht rel. iASD); $p = 0,447$). Die Werte der Doppleruntersuchungen konnten aufgrund der geringen Patientenzahlen nur bedingt ausgewertet werden und sind in Tabelle 20 nur der Vollständigkeit halber mit abgebildet. Deskriptiv zeigten die Patienten mit rel. iASD eine etwas bessere LV-EF als die Patienten mit nicht rel. iASD (Mittelwert: $1,73 \pm 1,27$ (rel. iASD) vs. $2,29 \pm 0,76$ (nicht rel. iASD); $p = 0,312$). Insgesamt erschien die Belastung im linken Herzen leicht verbessert in der Gruppe mit relevantem iASD. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte jedoch keine Signifikanz erreicht werden.

Tabelle 20: Hämodynamische Linksherzparameter im Follow Up unterteilt nach iASD-Relevanz

	Gesamt (n= 18)	relevanter iASD (n= 11)	nicht relevanter iASD (n= 7)	Statistik
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
LA-Diameter (cm)	$4,83 \pm 1,02$	$4,81 \pm 1,06$	$4,86 \pm 1,05$	0,785
LA-Fläche (cm²)	$28,05 \pm 7,61$	$27,44 \pm 7,42$	$29,01 \pm 8,41$	0,650
LV-Diameter (LVEDD) (cm)	$5,83 \pm 1,16$	$5,66 \pm 1,10$	$6,10 \pm 1,28$	0,447
Septumdicke IVS (cm)	$1,16 \pm 0,35$	$1,25 \pm 0,32$	$1,01 \pm 0,37$	0,173
Gewebedoppler (E/E')	$9,79 \pm 6,08$	$9,79 \pm 6,08$	- -	-
Mitralklappe (E/A)	$6,04 \pm 4,20$	$6,04 \pm 4,20$	- -	-
Dezelerationszeit (msec)	$165,00 \pm 25,5$	$165,00 \pm 25,5$	- -	-
	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	Mittel/ Mdn $\pm$ SD	p-Wert
LV-EF	$1,94/ 2,00 \pm 1,11$	$1,73/ 2,00 \pm 1,27$	$2,29/ 2,00 \pm 0,76$	0,312

Tabelle 20: Echokardiographische Linksherzparameter im FU separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs. Legende: iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; IVS= interventrikuläres Septum; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion (nach Beeinträchtigung kodiert: 0= normal (≥ 55 %); 1= leichtgradig eingeschränkt (45-54 %); 2= mittelgradig eingeschränkt (30-44 %); 3= hochgradig eingeschränkt (< 30 %); Mittel= Mittelwert; Mdn= Median; n= Anzahl Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation).

Rechtes Herz

Die TTE-Parameter des rechten Herzens bildeten die Auswahl der Patienten nach hämodynamischer Relevanz ab. Aufgrund der erfolgten Sortierung der Patienten in die Gruppen hämodynamisch relevanter iASD und nicht relevanter iASD zeigte die Gruppe mit relevantem iASD in der Belastung von RA und RV statistische Signifikanz. Besonders der Diameter des RAs zeigte eine deutliche Dilatation gegenüber den Patienten mit nicht relevantem iASD ($5,92 \pm 0,8$ cm (rel. iASD) vs. $4,63 \pm 0,49$ cm (nicht rel. iASD); $p = 0,001$). Der basale RV-Diameter lag bei den Patienten mit relevantem iASD im Mittel bei $5,37 \pm 0,89$ cm, während er bei den Patienten ohne relevanten iASD nur $4,24 \pm 1,01$ cm betrug ($p = 0,023$). Der Basis-Apex-Diameter war in der FU Untersuchung im Gegensatz zur *Baseline*-Untersuchung nicht mehr unterschiedlich ($7,97 \pm 1,38$ cm (rel. iASD) vs. $8,63 \pm 0,61$ cm (nicht rel. iASD); $p = 0,257$). Die Rechtsherzfunktion der Patienten mit relevantem iASD (gemessen an der FAC) lag eher unterhalb der Funktion der Patienten mit nicht relevantem iASD ($25,27 \pm 6,58$ % (rel. iASD) vs. $29,13 \pm 13,16$ % (nicht rel. iASD); $p = 0,417$). Die Kontraktilität des RVs (TAPSE) stützte dieses Ergebnis deskriptiv ($15,83 \pm 1,72$ mm (rel. iASD) vs. $17,5 \pm 4,72$ mm (nicht rel. iASD); $p = 0,300$). Die Tabelle 21 spiegelt weitere Rechtsherzparameter wider und zeigt, dass insgesamt die Rechtsherzbelastung nun in der Gruppe der Patienten mit relativen iASD zu sehen war. Die zuvor höheren TK-Parameter der nicht rel. iASD-Patienten sind nun unterhalb der Werte der rel. iASD-Patienten.

Tabelle 21: Hämodynamische Rechtsherzparameter Follow Up unterteilt nach iASD-Relevanz

	<u>Gesamt (n= 18)</u>	<u>relevanter iASD (n= 11)</u>	<u>nicht relevanter iASD (n= 7)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	p-Wert
RA-Diameter (cm)	5,42 ± 0,94	5,92 ± 0,80	4,63 ± 0,49	0,001
Ra-Diameter /KO (cm/m ²)	2,88 ± 0,55	3,19 ± 0,40	2,40 ± 0,40	0,001
RA-Fläche (cm ²)	26,57 ± 7,68	30,69 ± 6,30	20,10 ± 4,58	0,001
RA-Fläche/ KO (cm ² /m ²)	14,27 ± 4,18	16,76 ± 2,98	10,37 ± 2,37	<0,001
RVOT 1 (oberhalb AK)(cm)	3,49 ± 0,69	3,41 ± 0,42	3,57 ± 0,94	0,671
RVOT 2 (unterhalb PK)(cm)	2,78 ± 0,48	2,90 ± 0,34	2,62 ± 0,62	0,293
PA (oberhalb PK) (cm)	2,22 ± 0,39	2,40 ± 0,19	2,01 ± 0,48	0,054
TK-Flussgeschw. (m/s)	2,61 ± 0,75	2,90 ± 0,26	2,03 ± 1,10	0,153
TK-Druckgradient (mmHg)	29,41 ± 12,4	33,95 ± 6,10	20,36 ± 17,4	0,158
TAPSE (mm)	16,42 ± 3,08	15,83 ± 1,72	17,50 ± 4,72	0,300
Basaler RV-Diameter (cm)	4,93 ± 1,07	5,37 ± 0,89	4,24 ± 1,01	0,023
Mittl. RV-Diameter (cm)	3,55 ± 0,70	3,63 ± 0,72	3,43 ± 0,72	0,566
Basis-Apex RV- Diam. (cm)	8,23 ± 1,17	7,97 ± 1,38	8,63 ± 0,61	0,257
RV-Fläche diastol. (cm ²)	28,90 ± 6,98	29,60 ± 7,34	27,80 ± 6,79	0,609
RV-Fläche systol. (cm ²)	20,99 ± 6,40	22,15 ± 6,88	19,07 ± 5,53	0,369
FAC (%)	26,77 ± 9,51	25,27 ± 6,58	29,13 ± 13,2	0,417

Tabelle 21: Echokardiographische Rechtsherzparameter im FU separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs. Legende: AK= Aortenklappe; Diam.= Diameter; diastol.= diastolisch; FAC= *fractional area of change* (berechnet im Echo: (RV-Fläche diast.-RV-Fläche systol.)/RV-Fläche diastol.*100; Flussgeschw.= Flussgeschwindigkeit); fr. RVW= freie Wand des rechten Ventrikels; iASD= iatrogener Atriumseptumdefekt; KO= Körperoberfläche (berechnet nach der DuBois u. DuBois-Formel: $KOF = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$); Mittl. RV-Diameter= mittlerer rechtsventrikulärer Diameter; n= Anzahl untersuchter Fälle; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); PA= Pulmonalarterie; PK= Pulmonalklappe; RA= rechtes Atrium; RV= rechter Ventrikel; RVOT= rechtsventrikulärer Ausflustrakt (engl.: right ventricular outflow tract); SD= Standardabweichung (engl.: standard deviation); syst.= systolisch; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

Das linke Herz zeigte in der Nachsorge-Untersuchung gegenüber den Patienten mit nicht relevantem iASD eine leichte Erholung der Kavitäten mit etwas besserer LV-EF, jedoch blieben diese Ergebnisse rein deskriptiv. Im rechten Herzen präsentierten die Patienten mit hämodynamisch relevantem iASD – in der *Baseline*-Untersuchung mit noch recht guter RH-Funktion – eine deutliche Rechtsherzbelastung gegenüber den Patienten mit nicht relevantem iASD. Neben der in Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten* beschriebenen höheren TI kam es bei allen RA-Parametern zu einer relevanten Dilatation seitens der rel. iASD-Patienten gegenüber der nicht rel. iASD-Gruppe. Auch im RV zeigte sich eine deutliche Dilatation im basalen Diameter.

Häodynamische Entwicklung

Die Inter- und Innerdependenz der Kavitätenmorphologien von dem Vorliegen eines relevanten bzw. nicht relevanten iASDs sowie seine mögliche Prädiktion durch kavitäre Dilatationen wurden in nachfolgenden Untersuchungen mittels ANOVA und ergänzend vT und W genauer betrachtet.

Linkes Herz

Am linken Herzen konnte keine Prädiktion des relevanten iASDs erkannt werden (jeweils $p(\text{rel. iASD}) > 0,05$). In der häodynamischen Entwicklung zeigten die Patienten mit relevantem iASD, wie in Abb. 17a dargestellt, trotz einer visuellen Annäherung der Linien, über den Messzeitraum, am LA keinen statistischen Effekt ($p(\text{rel. iASD} * \text{MZ}) = 0,141$). Der Graph der LV-Diameter in Abb. 17b zeigte ebenfalls keine Dependenz von der Relevanz des iASDs ($\text{rel. iASD} * \text{MZ}$: $p = 0,801$). Im verbundenen T-Test konnte eine Differenz innerhalb der beiden Gruppen ausgeschlossen werden (jeweils $p > 0,05$).

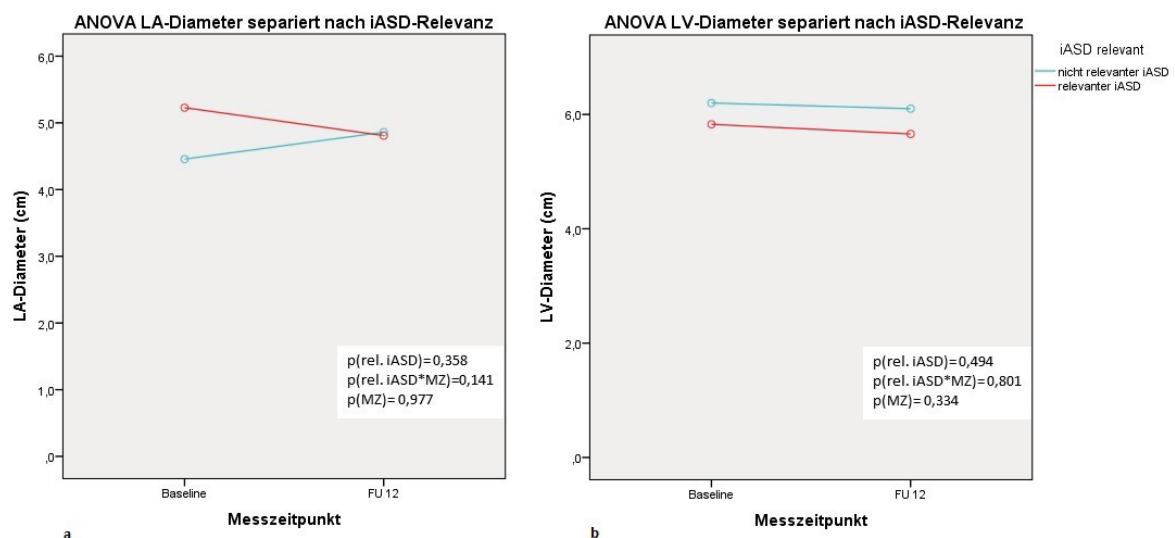


Abb. 17: ANOVA LA-Diameter (a) und LV- Diameter (b), separiert nach iASD-Relevanz. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; MZ= Messzeitpunkt (Innersubjekt-faktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA; rel. iASD= Vorliegen eines relevanten iASDs (Zwischensub- jektfaktor).

Rechtes Herz

Die Abb. 18 beschreibt die morphologischen Veränderungen der rechtsatrialen (a) und rechtsventrikulären (b) Diameter in den beiden Gruppen relevanter iASD vs. nicht relevanter iASD. Der Zwischensubjektfaktor rel. iASD zeigte keine Relation (jeweils $p(\text{rel. iASD}) > 0,05$), so dass eine Prädiktion des relevanten iASDs durch eine vorbestehende Rechtsherzbelastung weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Der hämodynamische Effekt der jeweiligen iASDs wurde sehr deutlich. Trotz einer anfänglich geringeren Kavitätengröße kam es im Verlauf zu einer deutlichen Dilatation von Atrium und Ventrikel seitens der Patienten mit relevantem iASD (jeweils $p(\text{rel. iASD} * \text{MZ}) < 0,05$). Im vT wurde der Unterschied zwischen *Baseline* und FU mit $p = 0,013$ für den RA-Diameter und $p = 0,017$ für den basalen RV-Diameter aufgezeigt. Die Gruppe mit nicht relevantem iASD erfuhr eine Regression der Rechtsherzbelastung. Im rechten Atrium konnte von einer deutlichen Erholung nach MitraClip® ausgegangen werden (vT: $p = 0,008$). Die hämodynamische Relevanz des iASDs dieser Patientengruppe konnte somit als unwahrscheinlich gewertet werden.

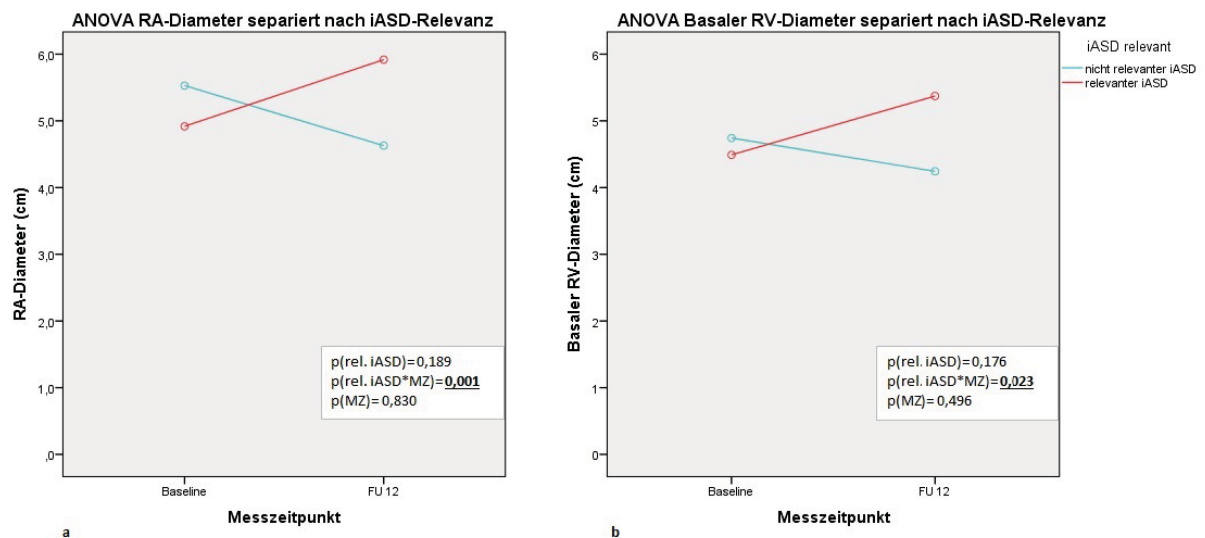


Abb. 18: ANOVA RA-Diameter (a) und Basaler RV-Diameter (b) nach iASD-Relevanz über 12 Monate.

Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA; RA= rechtes Atrium/ rechtsatrial; rel. iASD= Vorliegen eines relevanten iASDs (Zwischensubjektfaktor); RV= rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär.

In beiden ANOVAs der Abb. 19 konnte die Rechtsherzfunktion als Prädiktor für eine hämodynamische Relevanz des iASDs weitestgehend ausgeschlossen werden (jeweils $p(\text{rel. iASD})$

> 0,05). Trotz einer anfänglich guten Rechtsherzfunktion entwickelten die Patienten mit hämodynamisch relevantem iASD im Verlauf eine Rechtsherzinsuffizienz mit einer FAC < 30 % (vT: $p = 0,002$). Die Abb. 19a zeigt eine, durch die Interaktion des Faktors rel. iASD mit dem Faktor Zeit bedingte, deutliche Abnahme der FAC ($p(\text{rel. iASD} * \text{MZ}) = 0,047$). Auch der unabhängige Faktor Messzeitpunkt (MZ) verdeutlichte die starke Funktionsabnahme bei den rel. iASD-Patienten ($p(\text{MZ}) = 0,032$). Die FAC der nicht rel. iASD-Patienten war unverändert (vT: $p = 0,920$). Tendenziell wurde diese Entwicklung auch bei der Messung der TAPSE bestätigt. Der Graph 22b zeigt die Abnahme der TK-Annulusbewegung seitens der rel. iASD-Patienten über den Beobachtungszeitraum ($p(\text{rel. iASD} * \text{MZ}) = 0,076$). Die Patienten mit nicht relevantem iASD zeigten graphisch eine leichte Verbesserung der TAPSE (W: $p = 0,465$).

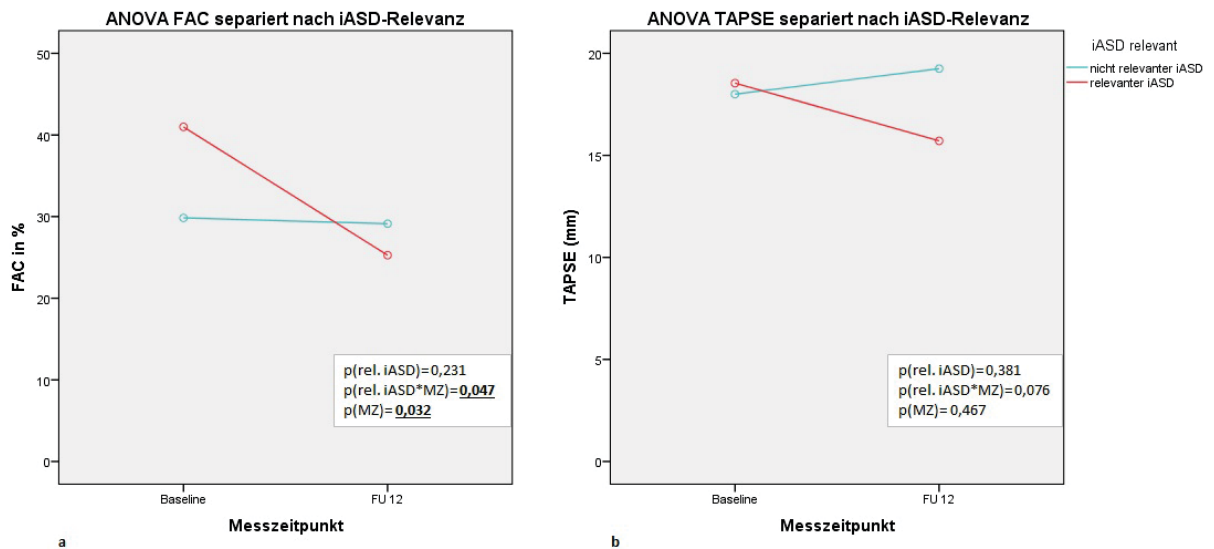


Abb. 19: ANOVA Rechtsherzfunktion anhand von FAC (a) und TAPSE (b) nach iASD-Relevanz über 12 Monate. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; LA= linkes Atrium; LV= linker Ventrikel; MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p = p-Wert der messwiederholten ANOVA; rel. iASD= Vorliegen eines relevanten iASDs (Zwischensubjektfaktor); FAC= *fractional area of change*; TAPSE= (engl.: tricuspid annular plane systolic excursion) echokard. Parameter zur Bestimmung der Rechtsherzfunktion.

Die trikuspidale (und damit pulmonale) Belastung konnte in der ANOVA als Prädiktor für den relevanten iASD weitestgehend ausgeschlossen werden, da der unabhängige Zwischensubjektfaktor rel. iASD weder für den TK-Druckgradienten noch für die TK-Flussgeschwindigkeit statistische Relevanz zeigte (jeweils $p(\text{rel. iASD}) > 0,05$). Die Abb. 20a und b zeigen in der periodischen Entwicklung deutlich die Regression der trikuspidalen Be-

lastung der Patienten mit nicht relevantem iASD über den Beobachtungszeitraum (TK-Druckgradient: $p(\text{iASD} \cdot \text{MZ}) = 0,006$; TK-Flussgeschwindigkeit: $p(\text{iASD} \cdot \text{MZ}) = 0,007$), jedoch ohne dass die innersubjektiven verbundenen T-Tests diesen Effekt statistischen belegten (TK-Druckgradient: $p = 0,097$ und TK-Flussgeschwindigkeit: $p = 0,113$). Folglich verhinderte der relevante iASD eine Regression der pulmonalen und damit trikuspidalen Belastung. Zudem verdeutlicht der Graph der Abb. 20c die bereits in Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten* (Tabelle 16) erkannte deutliche Schwere der TI vor und nach MitraClip®-Implantation seitens der rel. iASD-Patienten ($p(\text{rel. iASD}) = 0,026$), weshalb von einer möglichen Prädiktion des relevanten-iASDs durch eine höhergradige TI gesprochen werden kann. Die Aggravation der TI seitens der rel. iASD-Patienten über den 12 monatigen Beobachtungszeitraum wurde deskriptiv sichtbar ($p(\text{rel. iASD} \cdot \text{MZ}) = 0,269$).

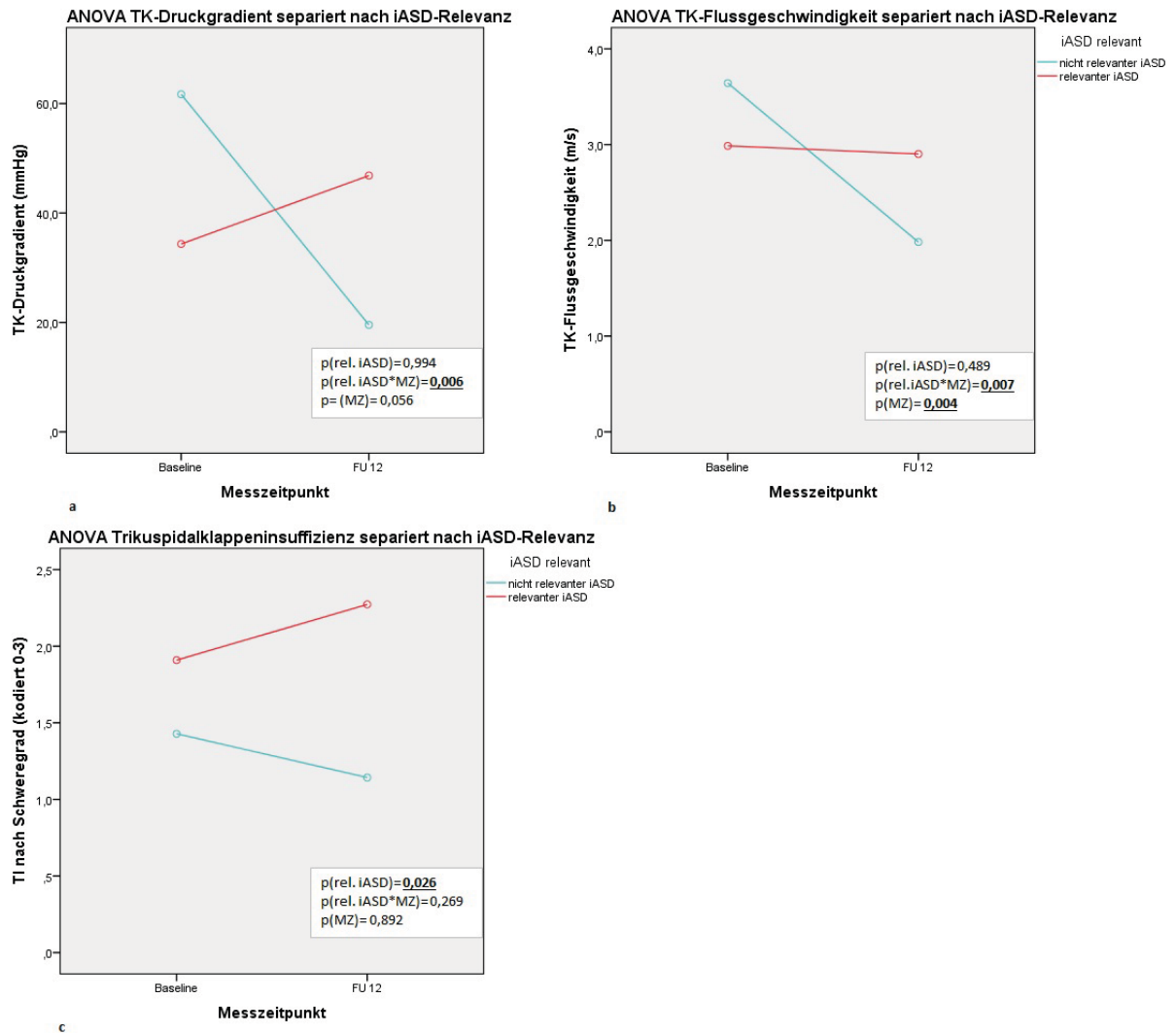


Abb. 20: ANOVA Trikuspidalklappe mit Druckgradienten (a), Flussgeschwindigkeit (b) und Insuffizienzgrad (c) über 12 Monate. Legende: ANOVA= engl.: analysis of variance; MZ= Messzeitpunkt (Innersubjektfaktor); p= p-Wert der messwiederholten ANOVA; rel. iASD= Vorliegen eines relevanten iASDs (Zwischensubjektfaktor); TI= Trikuspidalklappeninsuffizienz (kodierte nach Schweregrad 0-3); TK= Trikuspidalklappe.

Die ANOVAs konnten kaum Prädiktoren für die hämodynamische Relevanz des iASDs aufdecken. Einzig die TI bestätigte mit statistischer Signifikanz die Ergebnisse der Analysen in Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten*. Auf das linke Herz nahm der relevante iASD keinen wesentlichen Einfluss. Es kam auf Grundlage der Graphen weder zu einer Verschlechterung, noch zu einer eindeutigen Verbesserung der Linksherzbelastung. Weder durch den relevanten noch durch den nicht relevanten iASD. Hingegen zeigten die ANOVAs deutlich, dass persistierende, hämodynamisch relevante Shunts die Kavitäten der rechten Herzen

belasteten. Es zeigte sich über den Beobachtungszeitraum nach MitraClip®-Implantation eine neu aufgetretene Aggravation der Rechtsherzdilatation – vor allem im Atrium aber auch im RV. Bei den Patienten mit relevantem iASD kam es zudem zu einer deutlichen Funktionsabnahme, gemessen an der FAC des RVs. Die Patienten mit nicht relevantem iASD hingegen zeigten eine Regression im RA und RV sowie eine deutliche Erholung der trikuspidalen Druck- und Flussparameter über den Beobachtungszeitraum.

3.3.3 Prozedurparameter

Anhand der Prozedurparameter ließen sich zwischen den beiden Gruppen - relevanter und nicht relevanter iASD - keine Unterschiede feststellen (p jeweils >0,05). Tatsächlich waren die Anzahl der Clips (Anteil ≥ 2 Clips_{rel. iASD} = 27 % vs. Anteil ≥ 2 Clips_{nicht rel. iASD} = 57 %) sowie die Prozedurdauer des Eingriffs (130,6 $\pm$ 34,3 (rel. iASD) vs. 134,7 $\pm$ 39,1 (nicht rel. iASD)) bei den Patienten mit relevantem iASD deskriptiv geringer und kürzer. Die Tabelle 22 gibt einen Überblick über die jeweiligen Werte:

Tabelle 22: Prozedurparameter und Outcome aller Patienten separiert nach iASD-Relevanz

	<u>Gesamt (n= 18)</u>	<u>relevanter iASD (n= 11)</u>	<u>nicht relevanter iASD (n= 7)</u>	<u>Statistik</u>
	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	p-Wert
Prozedurdauer (min)	118,0 $\pm$ 32,3	130,6 $\pm$ 34,3	134,7 $\pm$ 39,1	0,819
dP mean MK (mmHg)	2,73 $\pm$ 1,34	2,82 $\pm$ 1,17	3,29 $\pm$ 1,11	0,327
Anzahl Clips im Durchschnitt	1,29 $\pm$ 0,46	1,27 $\pm$ 0,47	1,57 $\pm$ 0,54	0,218
	n(Anteil) %	n(Anteil) %	n(Anteil) %	p-Wert
1 Clip	11 61%	8 73%	3 43%	0,332
≥ 1 Clip	7 39%	3 27%	4 57%	0,332

Tabelle 22: Prozedurparameter separiert nach iASD Relevanz. Legende: dP mean MK= mittlerer Druckgradient über der Mitralklappe in mmHg, intraprozedural nach Intervention (echokardiographisch); iASD= iatrogenes Atriumseptumdefekt; min=Minuten; n= Patientenanzahl; p-Wert= statistischer Wahrscheinlichkeitswert (berechnet auf einem Alpha-Fehler-Niveau von 0,05); SD= Standartabweichung (engl.: standard deviation).

4 DISKUSSION

In unserer Studie fanden wir im 12-Monats-FU bei insgesamt 32,1% der 56 Patienten einen iatrogenen Atriumseptumdefekt. Von einer etwas geringeren Häufigkeit berichteten Smith et al. und Toyama et al. mit 24-27%. (Smith et al. 2012, 679; Toyama et al. 2018, 476) Bei Ikenaga et al. persistierten von 69 detektierten iASDs im 1-Monats-FU (bei insgesamt 131 Patienten) nach 12 Monaten noch 34,8%. (Ikenaga et al. 2019, 865)

4.1 Prädiktoren des iASDs

Die Prädiktoren eines persistierenden iASDs sind bislang nicht genau bekannt. Insgesamt sind sich die aktuellen Forschungsteams nicht einig über die Ätiologie des Defekts. Alkhouli et al. fassten die Ergebnisse der Studien zum Thema iASD nach transseptaler Punktion zusammen und verglichen sie untereinander. Als anerkannter Prädiktor gilt die Abhängigkeit der iASD-Prävalenz von der Kathetergröße und damit der Art des Eingriffs. Die MitraClip®-Implantation stellt gegenüber anderen transseptalen Verfahren (LAA-Occluding, Pulmonalvenenisolation, Katheterablation (s.a. Kapitel 1.2.1 *Persistenz*)) mit einer Kathetergröße von 22-F das größte Risiko für die Persistenz eines iASDs dar. (Alkhouli et al. 2016a, 144) Da das MitraClip®-System eine anerkannte Methode zur Palliativbehandlung von Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz verkörpert, (Baumgartner et al. 2017, 2760) ist die genauere Analyse weiterer Prädiktoren des iASDs sowie seines hämodynamischen Effekts im Patienten von hoher Relevanz.

4.1.1 Komorbiditäten

Einer unserer Studienschwerpunkte war die Analyse der Komorbidität unserer Patienten zur Evaluation einer möglichen iASD-Prädiktion. Die Ausprägung einzelner Komorbiditäten oder Vitien war in unserem Kollektiv zwischen den beiden Gruppen iASD – kein iASD nicht unterschiedlich. Gleiches bestätigte auch die Studien von Schueler et al. (Schueler et al. 2015, 453) Einzelne Vorerkrankungen konnten nicht als markanter iASD-Prädiktor gewertet werden. Im Rahmen einer erhöhten Multimorbidität, welche vor allem kardial bedingt wurde und zudem mit der Belastung des linken Herzens einherging (insb. erhöhte residuale MI in Kombination mit einer diastolischen Dysfunktion und einem erhöhten LVEDP), waren unsere Pa-

tienten mit iASD-Persistenz häufiger bzw. stärker betroffen. Wir konnten mithilfe zweier verschiedener Herangehensweisen (Punktesummation und dichotome Summation einzelner Ausprägungen) zeigen, dass die Patienten mit iASD einer relevanten Linksherzbelastung ausgesetzt waren, welche sich sowohl prä-(LVEDP und DD) als auch postinterventionell (residuale MI) konstituierte. Unsere Patienten mit iASD wiesen zudem eine höhere kardiovaskuläre Vulnerabilität auf, welche sich in der deskriptiven Kumulation von präinterventionellen Klap- pen-Operationen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen sowie dem Vorliegen von DM und PAVK begründete. In der aktuellen Literatur wurde bislang keine vergleichbare Untersuchung durchgeführt. Die relevanten Studien berichteten ausschließlich über die Ausprägung einzel- ner Komorbiditäten, welche zumeist als Prädiktoren ausschlossen wurden. Lediglich Smith et al. vermuteten aufgrund erhöhter residualer MI-Grade innerhalb ihres iASD-Kollektivs, dass eine vermehrte Druckbelastung im linken Herzen die iASD-Persistenz begünstigen könne. Dies entspricht somit unserem Ergebnis, dass eine Linksherzbelastung als Prädiktor für den Verbleib eines atrialen Defektes ursächlich sein kann. (Smith et al. 2012, 683) Die Druckbe- lastung zeigte sich bei Hammerstingl et al. und im *Case Report* von Chandrapraksam und Sathpathy im Sinne eines präprozedural erhöhten pulmonalarteriellen Drucks. (Hammerstingl et al. 2006, 4; Chandraprakasam/Satpathy 2016, 421) Im zweiten Fall führte dieser Druck zu einer zyanotischen Rechts-Links-Shunt-Situation mit akuter Verschlussindikation. Bei uns zeigte der PA sys keine nennenswerte Differenz, sodass wir keine Aussage dahingehend tref- fen konnten. In der Wahl der Methodik entschieden wir uns bewusst gegen eine logistische Regression aufgrund der Heterogenität der Komorbiditäten sowie einer nicht ausreichend großen Stichprobenzahl innerhalb der iASD-Gruppe mit $n < 25$.

4.1.2 Hämodynamik

Linksherzparameter vor und nach MitraClip®-Implantation

Die Morphologie des linken Herzens wird stark durch die Hämodynamik der MK beeinflusst. Alle Patienten litten vor der Intervention an einer hochgradigen, symptomatischen MI. Die Insuffizienz führte durch das hohe Regurgitationsvolumen zu einer Dilatation von Atrium und Ventrikel in beiden Gruppen und so durch Rückstau zu einer Belastung des Lungenkreislaufs. Der pulmonalarterielle Druck der *Baseline*-Untersuchungen des Gesamtkollektivs lag mit $40,4 \pm 9,03$ mmHg im Druckbereich einer pulmonalen Hypertonie. (Hoeper et al. 2010, 191)

Dazu korrelierend betrug der linksventrikuläre enddiastolische Druck bei den Patienten im Durchschnitt $21,07 \pm 8,69$ mmHg und war somit bei allen Patienten erhöht (Norm: LVEDP ≤ 15 mmHg). (Nagueh et al. 2009, 167) Ähnlich verhielt es sich mit der linksatrialen Belastung. Mit einer durchschnittlichen Dimension von $4,75 \pm 0,85$ cm waren die LA-Diameter aller Patienten als hochgradig dilatiert einzuschätzen (Norm: LA-D = 2,7-3,8 cm, hochgradig dilatiert: $> 4,6$ cm). (Lang et al. 2006, 101) Wie auch in den vorausgehenden Studien waren die Linksherzparameter des *Baseline*-TTEs unserer Patienten zwar aufgrund der hochgradigen MI pathologisch, jedoch nicht wesentlich unterschiedlich zueinander, sodass sich allein anhand der *Baseline*-Parameter kein eindeutiger Prädiktor heraus kristallisierte. (Smith et al. 2012, 682; Schueler et al. 2015, 455; Toyama et al. 2018, 478) Da der iASD jedoch erst nach der Intervention existiert und dementsprechend die morphologischen Entwicklungen post MitraClip® relevante Parameter für eine mögliche Persistenz darstellen, wurden in unserer Studie messwiederholte ANOVAs angelegt, welche das Gesamtbild der hämodynamischen Situation prä und post MitraClip® abbilden konnten. Die ANOVA des LA-Diameters zeigte eine Signifikanz des unabhängigen Zwischensubjektfaktors iASD, wodurch eine fortwährende Volumenbelastung im LA bestätigt wurde und jene als möglicher Prädiktor des iASDs geltend gemacht werden kann. Bestätigend formulierten Ikenaga et al. 2019 den invasiv erfassten erhöhten LA-Druck direkt nach MitraClip®-Implantation als möglichen Prädiktor für einen persistierenden iASD. (Ikenaga et al. 2019, 868) Singh et al. konnten zuvor ebenfalls eine LA-Druckerhöhung seitens der iASD-Gruppe als möglichen Risikofaktor feststellen. (Singh et al. 2011, 169) Jedoch muss beim Vergleich ihrer Ergebnisse mit unseren darauf hingewiesen werden, dass ihre Patientenstichprobe einen LAA-Verschluss mit dem WATCHMAN™-System (12-F) enthielt, und entsprechend die Grunderkrankung der Patienten nicht die MI sondern ein permanentes VHF war. Eine direkte LA-Druckmessung wurde bei uns nicht durchgeführt.

Rechtsherzparameter vor und nach MitraClip®-Implantation

Alle Patienten unserer Studie zeigten vor MitraClip® eine rechtsatriale Belastung, welche signifikant vom oberen Normwert abwich ($M_{RA\text{-Fläche gesamt}} = 22,84 \pm 7,95$ cm²; Normbereich: < 18 cm² (Huber G 2014, 38); $p < 0,000$). Die Belastung des rechten Herzens auf Basis der Grunderkrankung der MI war bei den Patienten noch nicht in einer Dilatation des rechten Ventrikels ersichtlich, die Werte lagen im Normbereich ($M_{\text{mittl. RV-Diameter gesamt}} = 2,96 \pm 0,97$ cm;

Normbereich: $<3,5$ cm (Huber G 2014, 38)). Während sich bei Schueler et al. und Toyama et al. seitens der iASD-Patienten ein vergrößerter RV-Diameter in der *Baseline*-Untersuchung abzeichnete, (Schueler et al. 2015, 455; Toyama et al. 2018, 476) ergaben sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings konnten deutliche Unterschiede der Patientengruppen mittels ANOVA-Analyse aufgezeigt werden. Der Zwischensubjektfaktor iASD verifiziert eine zeitkonstante Mehrbelastung für den RA-Diameter, den RV-Diameter (sowohl basaler als auch mittlerer) und die diastolische RV-Fläche. Die konstante Volumenerhöhung auf Seiten der iASD-Patienten gegenüber den nicht-iASD-Patienten bestätigen somit Schueler et al. und Toyama et al. mit der Hypothese, dass vergrößerte Rechtsherzparameter einen iASD prädictieren könnten. Als weiterer Faktor, der in den beiden genannten Studien weniger fokussiert untersucht wurde, können wir eine reduzierte RV-Funktion im Sinne einer FAC als weiteren möglichen Prädiktor nennen. Toyama et al. berichteten zudem über einen höheren prä- und postinterventionellen TI-Grad in der iASD-Gruppe. Sie vermuteten eine höhere Bewegung im iAS durch die TI, sodass die iAS-Regeneration gestört würde. (Toyama et al. 2018, 478) In unserer Studie ließen sich nur postprozedural deskriptive Trends erkennen, die den Vermutungen der Forschungsteams entsprachen (s. Kapitel 3.2.1 *Charakteristika und Komorbiditäten* Unterkapitel *Komorbiditäten im Follow Up*). Neben der Vermutung der erhöhten Bewegung im iAS, könnte als ätiologischer Faktor die Wirkung des Laplace-Gesetzes eine Rolle spielen. Durch die verstärkte Belastung im rechten Herzen (RA-Belastung, RV-Dilatation, TI-Erhöhung) werden Druck und Radius im RA erhöht, wodurch die Wandspannung über dem iAS ansteigt. Durch jene Spannung könnte eine adäquate Verheilung des iASDs erschwert werden (Laplace-Gesetz: $\text{Wandspannung} = \frac{\text{Druck} \cdot \text{Radius}}{2 \cdot \text{Wanddicke}}$). (Schmidt et al. 2010, 545) Weitere Studien wären erforderlich, um eine Relevanz der genannten Theorie nachweisen zu können, und den vermuteten Mechanismus mit Evidenz zu untermauern.

4.1.3 Prozedurparameter

Allgemein ist es Konsens, dass die Inzidenz des iASDs abhängig von der Kathetergröße sein kann. Die Daten von McGintey et al. demonstrieren eine geringe Inzidenz des iASDs von 19% nach unkomplizierten Eingriffen wie VHF-Ablation (s. dazu auch Kapitel 1.2.1 *Persistenz*). (McGinty et al. 2011, 260-61) Alkhouli et al. veranschaulichen in ihrer Übersichtsstudie die Unterschiede in der Persistenz durch verschiedene Grade der Septumdilatation je nach

Eingriffsart. Ein weiterer Ansatzpunkt in der Überlegung, welche Faktoren die Persistenz des iASDs begünstigen können, ist die Manipulation im Septum. Durch komplexe Katheterbewegungen sowie Dilatation des Septums kann möglicherweise eine erhöhte Vulnerabilität des Septums und damit eine wahrscheinlichere iASD-Persistenz hervorgerufen werden. (Alkhouli et al. 2016a, 144) So gibt es bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) die Möglichkeit, anhand ein- oder zweifacher Penetration des Septums, die Pulmonalvenen zu veröden. Die einfache Punktion erfordert raumgreifende Bewegungen und vermehrt den Stress im Septum. Laut Rillig et al. zeigten iASDs nach PVI mit einfacher Punktion eine 79%-ige Verschlussrate nach FU 6. (Rillig et al. 2010) In Bezug auf diesen Gedanken haben vorausgehende Studien und auch wir die Prozedurparameter des Eingriffs verglichen, mit der Überlegung, dass die Anzahl eingesetzter Clips innerhalb einer Intervention sowie die dafür benötigte Interventionsdauer als Korrelat für den ausgeübten Septumstress dienen können. Smith et al. konnten jedoch weder eine erhöhte Anzahl implantierter Clips noch eine verlängerte Prozedurdauer auf Seiten der iASD-Patienten feststellen. (Smith et al. 2012, 684) Schueler et al. hingegen konnten die Idee der längeren Prozedurdauer (82.4 ± 39.7 vs. 68.9 ± 45.5 ; $p = 0,05$) mit einer entsprechend längeren Bestrahlungszeit ($p = 0,05$) bestätigen. (Schueler et al. 2015, 453) Die Bestrahlungszeit und die Anzahl eingesetzter Clips wurden ebenfalls von Toyama et al. gemessen, eine Differenz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. (Toyama et al. 2018, 476) Wir konnten in der Zahl eingesetzter Clips ebenfalls keine Signifikanzen erkennen. Die Prozedurdauer hingegen war bei unseren Patienten mit iASD-Persistenz länger als bei den Patienten ohne residualen iASD.

4.2 Hämodynamischer Einfluss des iASDs

4.2.1 Linkes Herz

Die Ergebnisse der FU Untersuchungen müssen unter Beachtung der veränderten Klappenmorphologie und -dynamik betrachtet werden. Mit der Implantation des MitraClip®s wurde die Insuffizienz in der Mehrheit der Fälle verringert, sodass eine Veränderung der Kavitätenmorphologie über 12 Monate zu erwarten war und bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten ist. Diese Veränderungen wurden seitens des LV-Diameters durch eine leichte tendenzielle Regression ($p(\text{MZ}) = 0,096$) in der ANOVA sichtbar. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Toyama et al. konnten wir über die 12 Monate keine signifikanten Unterschiede in

der Regression der morphologischen Linksherzparameter zwischen iASD- und nicht-iASD-Patienten ausmachen. (Toyama et al. 2018, 478) Jedoch sahen wir eine tendenziell bessere LV-Pumpfunktion (LV-EF) bei den Patienten ohne iASD. Es blieb dabei jedoch unklar, ob der iASD die fehlende Regression triggerte oder die deskriptiv höhere, residuale MI seitens der iASD-Gruppe. Ansonsten war eine Belastung des linken Herzens bei unseren Patienten durch die Hämodynamik des iASDs nicht nachweisbar erhöht. Unsere Ergebnisse unterstützen daher Smith et al. in der Beobachtung, dass der iASD keine relevante hämodynamische Konsequenz für das linke Herz aufweist. (Smith et al. 2012, 682) Die Genese des LA-Diameters seitens der iASD-Patienten ließ in unserer Studie keinen Anhalt für einen möglichen Effekt eines „Überlaufventils“ durch den iASD zu. Wir sahen anhand der ANOVA-Graphen keine Erholung des LA-Diameters. Den positiven Effekt den Hoffmann et al. und Schueler et al. beschrieben, konnten wir somit nicht bestätigen. (s. Kapitel 1.2.3 *Pathophysiologie* Unterkapitel *Volumenentlastung des linken Herzens*). (Hoffmann et al. 2014, 1228; Schueler et al. 2015, 456) Es blieb ungeklärt, welchen maskierten Einfluss die residuale MI auf die morphologische Entwicklung im linken Herzen nimmt, da jene deskriptiv verstärkt in der iASD-Gruppe vorlag.

4.2.2 Rechtes Herz

Innerhalb des gesamten Kollektivs kam es während der Beobachtungszeit zu einer Funktionsabnahme des rechten Herzens, ermittelt via TAPSE und FAC als Korrelat der Rechtsherzfunktion. Im FU ergaben sich zudem deutliche Rechtsherzbelastungszeichen seitens der iASD-Patienten. Es kam zu Volumendifferenzen im RA-Diameter sowie in den RV-Diametern und in der RV-Fläche. Schueler et al. und Toyama et al. konnten dementsprechend eine signifikante Vergrößerung der RA-Fläche gegenüber den nicht-iASD-Patienten ausmachen. Zudem fanden Schueler et al. ebenfalls eine Differenz in der Größe der RV-Diameter im FU. (Schueler et al. 2015, 456; Toyama et al. 2018, 478) Einzig Ikenaga et al. konnten in ihrer Studie keine Vergrößerung der Rechtsherzdiameter durch einen persistenten iASD nachweisen. (Ikenaga et al. 2019, 868) Unsere Patienten zeigten eine stark verminderte FAC gegenüber der nicht-iASD-Gruppe. Toyama et al. konnten dahingehend keine Differenzen zur nicht-iASD-Gruppe ausmachen. (Toyama et al. 2018, 478) In der Betrachtung der innergruppalen Differenzen über den 12-monatigen Beobachtungszeitraum ergaben unsere Untersuchungen mittels verbundenem T-Test/ Wilcoxon-Test eine deutliche Volumenzunahme in

RA-D und der systolischen RV-Fläche innerhalb der iASD-Gruppe. Auch Schueler et al. und Toyama et al. bestätigten die innergruppale zunehmende Belastung im RA und RV (Schueler et al. 2015, 456; Toyama et al. 2018, 478). Bei unseren iASD-Patienten wurde in der Auswertung der FAC eine deutliche Funktionsminderung des rechten Herzens mit starker Tendenz einer Interaktion des iASDs mit dem Zeitfaktor auffällig. Unsere Ergebnisse erinnerten dahingehend an den *Case Report* von Ussia et al., der ebenfalls eine Verschlechterung der RV-Funktion durch den iASD beschrieb. (Ussia et al. 2014, 346) Im Gegensatz zu dem *Case Report* von Yeh et al. hatten unsere Patienten zuvor jedoch eine gute RV-Funktion (s. Kapitel 1.2.3 *Pathologie* Unterkapitel *Volumenbelastung des rechten Herzens*). (Yeh et al. 2017, 1306) Die deutliche Abnahme der FAC betonte die klinische Relevanz des Großteils der iASDs und legitimierte unsere weitergehenden Analysen der einzelnen iASDs nach ihrer hämodynamischer Wirksamkeit.

4.2.3 CMR-Untersuchungen

Die CMR-Untersuchungen der hämodynamischen Parameter stellen in der aktuellen Studienlage ein Alleinstellungsmerkmal dar. Es gibt bislang noch keine Studie, die im Fokus einer iASD-Persistenz hämodynamische Parameter von CMR-Untersuchungen vor und nach MitraClip® vergleicht. Einige Studien nutzen die CMR-Untersuchung, um die Effizienz des MitraClip®s durch Volumetrie zu messen. Dazu zählen u.a. Radunski et al., die eine signifikante Reduktion der LV-Volumina 6 Monate nach Intervention bestätigen konnten. Im Falle des LAs und RVs konnten bei ihnen keine relevanten Unterschiede zur *Baseline*-Untersuchung festgestellt werden. (Radunski et al. 2014, 952) Von Krumm et al. wurden im FU sowohl LV- und LA-Reduktionen als auch LV-EF-Verbesserungen erkannt. (Krumm et al. 2014, 397) Die erfolgreiche MR-Reduktion nach MitraClip® führte auch bei Lurz et al. zu einer in der CMR gemessenen sofortigen LV-Vorlastreduktion und einer LVEDV-Reduktion. Jedoch verbesserten sich bei ihnen nicht sofort die LV-EF oder das effektive Schlagvolumen. Genau wie Radunski et al. konnten sie auch keinen Effekt des MitraClip®s auf das RV-Volumen und seine Funktion feststellen. Unsere Parameter sind mit den oben genannten Studien nicht direkt vergleichbar, da wir für die CMR-Messungen keine Entwicklungsstatistik (i.S. eines verbundenen T-Tests oder einer ANOVA) erstellt haben. Jedoch konnten wir visuell die Eindrücke der Forschungsteams bestätigen, dass der erfolgreich implantierte MitraClip® eine in der CMR messbare LV-Erholung erlaubte und zu einer Steigerung der LV-EF führte.

Darüber hinaus haben wir die Differenzen der Patientengruppen mit bzw. ohne iASD verglichen. Wir konnten mit den Ergebnissen die gemessenen echokardiographischen Resultate bestätigen. Genau wie im *Baseline*-TTE ergaben sich auch in der *CMR-Baseline*-Untersuchung keine bedeutsamen Unterschiede in den Links- oder Rechtsherzparametern der Patienten. Ebenso konnten wir auch in der CMR keinen Effekt des iASDs auf das linke Herz nach 12 Monaten ausmachen. Der echokardiographische Verdacht einer Rechtsherzbelastung durch den iASD wurde auch in der CMR durch eine statistisch signifikante Differenz bestätigt. Wir konnten somit erstmals auch in der CMR die hämodynamische Relevanz des residualen iASDs zeigen. Jedoch bedarf es weiterer Untersuchungen, die mit einer größeren Fallzahl erkenntnisbringende Ergebnisse liefern und die Bildgebung der CMR suffizienter zur iASD-Detektion nutzen (s. a. Kapitel 4.5.2 *Möglichkeiten und Grenzen der Kardio-MRT*).

4.3 Ergebnisse relevanter iASD

Case Report

Als exemplarisches Analogon zu den *Case Reporten* von Ussia et al. und Yeh et al. hatte auch eine unserer Patientinnen einen schweren Verlauf nach MitraClip®-Implantation: Die zum Zeitpunkt der Implantation 84-Jährige zeigte aufgrund eines multivalvulären Vitium cordis mit einer hochgradigen MI, einer AI ersten Grades und einer mittelgradigen TI eine mittelschwere pulmonale Hypertonie mit einer Dyspnoe im Sinne einer NYHA II sowie leichte Knöchelödeme. Aufgrund der Multimorbidität der Patientin (PHT, VHF, 3-Gefäß-KHK) und ihres hohen Alters wurde leitliniengerecht das MitraClip®-Verfahren empfohlen. In der kardiologischen Verlaufskontrolle fiel sie mit zunehmend eingeschränkter Belastbarkeit im Sinne einer NYHA III auf. Bei der Durchführung eines TTEs wurde ein relevanter, 10 mm großer iASD mit Links-Rechts-Shunt prominent. Der Vergleich der Rechtsherzparameter ergab eine RV-Diameter-Zunahme von 24 mm (basaler RV-Diameter: *Baseline*= 37mm zu FU 12= 61 mm). Zudem war der rechte Vorhof als mittelgradig vergrößert zu bewerten (RA-Fläche: *Baseline*= 26,5 cm² vs. FU 12= 34 cm²) und die Rechtsherzfunktion verminderte sich zu einer TAPSE < 13 mm. Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung mit einer VCI von 2,5 cm im Durchmesser und der deutlichen Abbildung des Moderatorbandes im 4-Kammerblick zeigten sich. Die Parameter des linken Herzens erwiesen sich als idem oder leicht verbessert zum *Baseline*-Befund. In der Zusammenfassung der Klinik imponierte folglich ein Jahr nach Mit-

raClip®-Implantation ein relevanter iASD mit deutlichen Zeichen einer Rechtsherzbelastung bei bereits zuvor bestehender pulmonaler Hypertonie und eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion. Die Patientin erhielt von uns einen interventionellen iASD-Schirm-Verschluss. Im Nachhinein demaskierte sich zudem eine hochgradige AS, welche zuvor von der hochgradigen MI mit einem erhöhten Pendelvolumen über dem LV überschattet wurde. Sie musste nachträglich mit dem TAVI-Verfahren behandelt werden. Insgesamt besserte sich der Zustand der Patientin nach iASD-Verschluss und TAVI-Implantation deutlich. (Soetemann et al. 2018, 1-3)

Sie war nur eine von insgesamt elf Patienten (61%), die in unserer Studie einen als hämodynamisch relevant zu bewertenden iASD post MitraClip® aufwiesen. Die deutliche Rechtsherzbelastung minderte den klinischen Erfolg des MitraClip®s. Die Relevanz des iASDs war somit nicht von der Hand zu weisen. Die eingehende Diskussion unserer Ergebnisse bezüglich der Relevanz einzelner iASDs wird im Folgenden erörtert. Da diese Studie erstmals Patienten mit relevantem und nicht relevantem iASD vergleicht, konnten nur wenige andere Studien zur Diskussion herangezogen werden.

4.3.1 Prädiktoren

Komorbiditäten

Die *Baseline*-Untersuchung der Komorbiditäten des kleinen iASD-Kollektivs anhand der Relevanz der iASDs zeigte keine wesentlichen Differenzen. Es ergaben sich nur deskriptive Hinweise auf die mögliche Ätiologie des relevanten iASDs. Zum einen könnte ein möglicher Einfluss von Herzrhythmusstörungen wie VHF diskutiert werden. Durch das Flimmern kann das Atrium nicht richtig kontrahieren und es kommt zu einem verringerten Ausstrom des Blutes in die Kammer. Durch diese Vorlasterhöhung wird der Druck im Vorhof erhöht, was eine Aggravierung des iASDs begünstigen könnte. Zum anderen sollte auch die ischämische Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt als möglicher Faktor genannt werden, da oftmals die Durchblutung des Septums und des anliegenden Myokards durch den Infarkt reduziert sind, wodurch ebenfalls Wundheilungsstörungen und/ oder eine mangelnde Vorhofkontraktion bedingt werden. Der PA sys war bei unseren Patienten mit nicht rel. iASD höher als bei den Patienten mit rel. iASD. Dieser Unterschied könnte trotz statistischer Signifikanz bei geringer Fallzahl dem Zufall geschuldet sein.

Die ANOVA-Untersuchung der Entwicklung der TI zeigte eine unabhängige Signifikanz des Zwischensubjektfaktors und könnte somit, Toyama et al. in der Hypothese entsprechend, als möglicher Prädiktor für die hämodynamische Relevanz des iASD mitverantwortlich sein. (Toyama et al. 2018, 478)

Hämodynamik

Bei den TTE-Untersuchungen ergaben sich für die Parameter des linken Herzens keine bedeutsamen Differenzen zwischen den hämodynamisch relevanten und nicht relevanten iASDs, sodass diese nicht als Prädiktoren für einen relevanten iASD gegenüber einem nicht relevanten iASD geltend gemacht werden konnten. Zudem konnte über den zwölfmonatigen Beobachtungszeitraum eine divergente Entwicklung in den morphologischen LH-Parametern zwischen den beiden Gruppen ausgeschlossen werden.

Auch in der Rechtsherzuntersuchung konnten sich keine Hinweise auf eine mögliche Prädiktion finden. Im Gegenteil zeigten sich in der Ausgangsuntersuchung seitens der Patienten mit relevantem iASD bessere RH-Parameter als in der Gruppe mit nicht relevantem iASD. In der morphologischen Entwicklung über den Beobachtungszeitraum, welche mit ANOVA betrachtet wurde, konnte kein Parameter als Prädiktor postuliert werden, der auf ein erhöhtes Risiko der hämodynamischen relevanten Genese der iASDs hindeuten würde.

Prozedurparameter

Die gemessenen Prozedurparameter wiesen keine bedeutsamen Unterschiede auf. Bei der Anzahl der Clips sowie der Prozedurdauer des Eingriffs zeigten die nicht rel. iASD-Patienten höhere Werte. Dies war vermutlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen, ließ jedoch vermuten, dass die hämodynamische Relevanz eher nicht durch Prozedurparameter, wie verlängerte Eingriffszeit oder eine vermehrte Manipulation am Septum durch das Einbauen mehrerer Clips, beeinflusst wurde.

4.3.2 Hämodynamische Wirkung des relevanten iASDs

Die Wirkung des hämodynamisch relevanten iASDs auf das linke Herz blieb bislang umstritten (s. Kapitel 1.2.3 *Pathophysiologie* Unterkapitel *Volumenentlastung des linken Ventrikels*). Auch bei uns wurden keine ausgeprägten Entwicklungen seitens der Linksherzparameter auf-

fällig. Die Theorie des „Überlaufventils“ (Hoffmann et al. 2014, 1229) durch den iASD für den LA könnte anhand unserer Ergebnisse für den kleinen Teil unserer Stichprobe deskriptiv Anklang finden. Im FU lagen die Werte der LA-Diameter bei den Patienten mit nicht relevantem iASD im Durchschnitt deskriptiv oberhalb der Patienten, die einen hämodynamisch wirksamen iASD aufwiesen. Unsere Ergebnisse reichten jedoch nicht aus, um von einem Benefit für diese Patienten sprechen zu können.

Die Patienten mit einem relevanten iASD, welche vor MitraClip®-Implantation bessere RH-Parameter aufwiesen als die Vergleichsgruppe, litten stark unter der hämodynamischen Wirksamkeit des interatrialen Defekts und präsentierten sich innerhalb eines Jahres mit deutlichen Rechtsherzbelastungszeichen. Alle Parameter des rechten Herzens demonstrierten in der ANOVA eine statistisch signifikante Interaktion des relevanten iASDs mit dem Faktor Zeit, wodurch die Wirksamkeit des hämodynamischen Shunts bestätigt wurde. Die Untersuchung der postinterventionellen Vitien (s. Kapitel 3.3.1 *Charakteristika und Komorbiditäten*) ergab der Patienten mit relevantem iASD eine klare, am ehesten funktionell bedingte Belastung der Trikuspidalklappe im Sinne einer mittel- bis hochgradigen Insuffizienz. Sie wurde vermutlich durch die Atrium- und Kammerdilatation verursacht. Unsere Ergebnisse entsprachen den Resultaten von Smith et al. und Toyama et al., die ebenfalls eine erhöhte TI seitens der iASD-Gruppe im FU erkannten. (Smith et al. 2012, 682; Toyama et al. 2018, 478) Obwohl in der ANOVA die Interaktion relevanter iASD mit dem Faktor Zeit keine statistische Signifikanz zeigte, ist der Verdacht des hämodynamischen Effekts eines relevanten iASDs auf die TK-Belastung naheliegend. Die TI muss somit sowohl als möglicher Prädiktor als auch als beeinflusster Parameter des hämodynamisch relevanten iASDs betrachtet werden. Unsere Ergebnisse deuten eine Wechselwirkung von relevantem iASD und höhergradiger TI an, die in nachfolgenden Studien genauer betrachtet werden sollte, mit der Frage, ob diese Interaktion proportional oder vielleicht sogar exponentiell korreliert ist.

Die Patienten mit nicht relevantem iASD zeigten trotz einer anfänglichen Vergrößerung der rechten Kavitäten eine deutliche Regression der Rechtsherzbelastung über den Beobachtungszeitraum. Die Varianzanalysen der TK-Druckgradienten zeigten eine deutliche Erholung der pulmonalen Belastung. Die Verbesserung der Rechtsherzdilatation und Reduktion der pulmonalen Drücke konnte am ehesten als positives Ergebnis nach MitraClip®-Implantation gewer-

tet werden. Der iASD schien an dieser Stelle trotz Sichtbarkeit im TTE, im Sinne eines kleinen Shunts, keine hämodynamische Konsequenz für das rechte Herz aufzuweisen. Folglich ist bei iASD-Patienten individuell zu differenzieren, ob der residuale iASD hämodynamische Relevanz annimmt oder nicht.

4.4 Outcome der Patienten

Das *Outcome* der Patienten mit iASD ist anhand unserer Studie als insgesamt erniedrigt gegenüber der Gruppe ohne iASD zu bewerten. Eindrücklich war vor allem die stark reduzierte Pumpleistung des rechten Herzens seitens der Patienten mit (relevantem) iASD. Eine Studie von Giannini et al. zeigte imponierend die Korrelation der Rechtsherzinsuffizienz mit einem verringerten *Outcome* der Patienten post MitraClip®. Die Studie betonte die dringende Notwendigkeit einer routinierten Nachsorge von Patienten mit iatrogenem ASD nach MitraClip®. (Giannini et al. 2016, 579) Es gilt im *Outcome* zu differenzieren, ob der iASD hämodynamisch relevant ist oder nicht. Auch wenn die NYHA unserer Patienten zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich war, gab es insgesamt einen Trend, der eine verminderte Belastbarkeit seitens der iASD-Patienten vermuten ließ. Schueler et al. konnten diese *Outcome*-Reduktion mit signifikanten Werten untermauern. Es zeigten sich eine Verschlechterung der Dyspnoesymptomatik i.S. der NYHA-Klassifikation, Limitationen im 6-Minuten-Gehtest (p jeweils $< 0,05$) sowie eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit iASD. (Schueler et al. 2015, 455) Welche langfristigen Konsequenzen sich aus den vielfach unerkannten, unbehandelten iASDs ergeben, ist bislang noch nicht abschließend geklärt. (Alkhouli et al. 2016a, 144) In unserem Patientenkollektiv wurden innerhalb der 12 Monate zwei Verschlüsse des iASDs vorgenommen. Die Rechtsherzbelastung hatte in beiden Fällen ein deutliches Ausmaß angenommen. Bei den restlichen Patienten, die im Verlauf unserer Studie eine hämodynamische Rechtsherzbelastung aufwiesen, wurde aufgrund diverser Ursachen (Multimorbidität, ausbleibende rezidivierende RH-Dekompensation) zunächst ein konservatives, abwartendes Prozedere beschlossen. Einige andere Studien berichteten jedoch ebenfalls über den notwendigen Verschluss von iASDs nach MitraClip®. (Huntgeburth et al. 2013, e3; Ussia et al. 2014, 347; Losi et al. 2015, 85; Chandraprakasam/Satpathy 2016, 421; Losi et al. 2015, 85) Es gibt bislang erst eine einzige Studie, welche erstmals versuchte, die Indikationen für den Verschluss von iASDs nach MitraClip®-Implantation zu definieren. Beri

et al. nennen dabei einen großen iASD, einen großen links-rechts-Shunt sowie eine erhöhte PHT als Hauptursachen für den notwendigen Verschluss von iASDs. (Beri et al. 2019, 832)

Vorausgehende Studien haben anhand ihrer Ergebnisse bereits eingehend über die Frage der richtigen Evaluation und Prävention des relevanten iASDs sinniert: Es gab die Empfehlung der routinierten Nachsorge mit expliziter Beurteilung eines etwaigen iASDs sowie dem Vorschlag den iASD bei vorbestehender schwerer PHT präventiv zu verschließen, um einen Rechts-Links-Shunt zu vermeiden. (Chandraprakasam/Satpathy 2016, 423) Allerdings ist jener eher die Ausnahme. Viel häufiger ist ein relevanter Links-Rechts-Shunt mit Rechtsherzinsuffizienz. Andere schlugen daher vor, mittels Rechtsherz-Katheter, TEE-Assessment des Shunts und der Defektgröße sowie einem transienten Ballonverschluss des iASDs die relevanten iASDs leichter und eher zu identifizieren. (Hart et al. 2017, 141) Huntgeburth et al. forderten ein Screening für alle Patienten nach MitraClip® sowie eine akute Verschlussbereitschaft des iASDs für die ersten 24 Stunden. (Huntgeburth et al. 2013, e5) In Anbetracht der Tatsache, dass unsere iASDs oft eine chronische und weniger eine akute Rechtsherzinsuffizienz provozierten, wäre sicherlich auch eine intensivere Betreuung der iASD-Patienten, welche nicht direkt verschlossen würden, sinnvoll. Boeder et al. empfahlen den generellen Verschluss der iASDs bei Patienten mit einer erniedrigten LV-EF. (Boeder et al. 2015, 413) Eine erniedrigte LV-EF erhöht die Wahrscheinlichkeit der kardialen Dekompensation, jedoch vermuten wir eine eher geringe Wirkung des iASDs auf das linke Herz. Zudem hatten in unserem Kollektiv fast alle Patienten begleitend eine erniedrigte LV-EF, womit, für unsere Stichprobe sprechend, ein genereller iASD-Verschluss nach MitraClip® hätte erfolgen müssen. Unsere Studie zeigte jedoch, dass nicht jeder iASD relevant werden muss. Zudem erschwert jeder Schirmverschluss eines iASDs eine erneute transseptale Punktion weiterer Eingriffe, wie diverse Fallberichte beschreiben. (Niikura et al. 2020, 1-6; Yap et al. 2020, 418) Wir sind uns einig mit der Aussage von Ussia et al., dass anatomische und hämodynamische Kriterien gefunden werden sollten, um einen relevanten iASD frühzeitig als solchen zu identifizieren und Patienten herauszufiltern, die von einem iASD-Verschluss profitieren würden. (Ussia et al. 2014, 349) Es ist wichtig, dass jene iASDs als solche erkannt und adäquat okkludiert werden, da das hämodynamische *Outcome* ansonsten das Risiko einer potenziell letalen Rechtsherzinsuffizienz gravierend erhöhen kann. Für die adäquate Evaluation des residualen iASDs empfehlen wir ein synergetisches FU mittels TTE, TEE und CMR. Wie in Kapitel 1.3 *Echokardi-*

ographie erörtert, gilt die TTE als nicht-invasives, leicht umsetzbares Verfahren, welches sich gut als Übersichtsdiagnostik für erste Prognosen der Herzkavitäten und Flussdynamiken eignet. Sie kann einen iASD in vielen Fällen diagnostizieren. Die Untersuchervariabilität und Abhängigkeit von der Patientenschallbarkeit ist jedoch relativ hoch. Zur eingehenderen Untersuchung und bildlichen Darstellung des iASDs ist das 3-D-TEE gut geeignet. Die Morphologie des Defekts kann anschaulich dargestellt werden und ist für die Wahl der Schirmgröße zum Verschluss unerlässlich. (Saitoh et al. 2012) Die CMR bietet sehr gute untersucherunabhängige Möglichkeiten, die Pumpfunktionen und Volumina des Herzens zu evaluieren. Eine Rechtsherzdilatation könnte mit der CMR frühzeitig dargestellt werden. Jedoch ist die selektierte MRT-Fähigkeit der MitraClip®-Patienten als limitierender Faktor zu beachten. (Debl et al. 2009, 386)

4.5 Studienlimitationen

Die Studie wurde im Februar 2016 gestartet und galt als teils pro-, teils retrospektive Studie. Da die Patienten im Jahr 2015 ihren MitraClip® erhielten, aber erst ab Februar 2016 die prospektiven Untersuchungen durchgeführt wurden, waren die Ergebnisse der FU-Untersuchungen gemischt retro- (Januar/ Februar) und prospektiv. Bei der retrospektiven *Baseline*-Untersuchung in 2015 wurden nicht immer alle aufgeführten Parameter bei den Patienten gemessen, da im MitraClip®-Screening vor unserer Studie eine fallorientierte Untersuchung ablief. Dies war auch Ursache für den limitierenden Faktor, dass nicht konsequent vor jeder MitraClip®-Implantation ein sicherer ASD-Ausschluss bestätigt werden konnte, es erfolgten nur unregelmäßig die notwendigen Ultraschalleinstellungen (Farbdoppler über iAS). Die Auswertung der Stichprobe mit iASD (n= 18) zur Untersuchung der hämodynamischen Relevanz erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl bei allen 18 Patienten im letztmöglichen FU, obwohl nur n=12 Patienten ein FU 12 erhielten. Die echokardiographischen Untersuchungen der Patienten post MitraClip® waren somit nur zu 67% von FU 12-Untersuchungen und zu 33% vom FU nach 3 oder 6 Monaten. Dadurch konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die im Verlauf verstarben.

Die Auswertung der Komorbiditäten erfolgte über Chi-Square-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und T-Tests. Aufgrund der Heterogenität und der Fallzahl der iASD-Patienten kleiner 25 (n=18), wurde das mögliche Verfahren der logistischen Regression als ungeeignete statisti-

sche Methode gewertet. Größere nachfolgende Studien könnten auf der Basis unserer Untersuchungsergebnisse die Multimorbidität der Patienten anhand von Regressionsanalysen genauer analysieren, um weitere mögliche Risikofaktoren oder Risikoscores für einen iASD identifizieren zu können. Vitien, LV-EF und NYHA wurden ordinalskaliert ausgewertet, wodurch bei einer Range von 0-3/1-4 nur erschwerte Signifikanzen innerhalb unserer kleinen Stichprobe erkennbar wurden.

Die Untersuchungen der hämodynamischen Parameter im Verlauf wurden von uns mittels ANOVA ausgewertet. Aufgrund der geringen Fallzahlen sowie der nicht immer gegebenen Normalverteilung der Werte, kann diese Methode kritisch hinterfragt werden. Zur Unterstützung der ANOVA-Ergebnisse wurden daher zusätzlich verbundene T-Tests und (bei nicht gegebener Normalverteilung) Wilcoxon-Tests durchgeführt. Die ANOVA bietet als einzige statistische Methode die Möglichkeit, zwei heterogene Gruppen über mehrere Untersuchungszeitpunkte zu vergleichen, sodass sie hier trotz der oben genannten Limitationen und in Ermangelung einer besseren Alternative Anwendung gefunden hat.

4.5.1 Grenzen der transthorakalen Echokardiographie

Die TTE weist bekannterweise Limitation durch eine hohe Untersuchervariabilität auf. Die Auswertung der diastolischen Dysfunktion ist generell nur abschätzend möglich. Anhand der Leitlinien wird empfohlen, sie global anhand verschiedener Parameter zu beurteilen, so werden der E/A Quotient im Continuous-Wave Doppler, der E/E'-Quotienten im Pulsed-Wave Doppler sowie die Füllung der Vena Cava inferior vor Eintritt in den rechten Ventrikel zur Evaluation einer DD herangezogen. (Erbel et al. 2002, 101) Bei den meisten Patienten mit VHF oder Mitralklappenstenose (v.a. nach MitraClip®-Implantation) wurde aufgrund fehlender valider Bestimmbarkeit keine CW- oder PW-Doppler-Untersuchung der MK durchgeführt, sodass eine Bestimmung der diastolischen Dysfunktion deutlich erschwert war. Die geringe Patientenzahl führte zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit und Signifikanzschwelle.

4.5.2 Möglichkeiten und Grenzen der Kardio-MRT

Radunski et al. fanden heraus, dass die kardiale Volumetrie mittels CMR nach MitraClip®-Implantation trotz Artefakten durchführbar ist und untersucherunabhängige Ergebnisse liefern kann. (Radunski et al. 2014, 952) CMR ist eine robuste Methode, um kardiale Kavitäten vor

und nach MitraClip® zu evaluieren und im Gegensatz zum TTE weniger anfällig für Untersuchervariabilitäten. (Krumm et al. 2014, 397) Sie eignet sich sehr gut zur ergänzenden Volumetrie und Funktionsanalyse bei pathologischer Ventrikelgeometrie. (Achenbach et al. 2012)

Die Rate an nicht-MRT-fähigen Patienten ist jedoch hoch. Ursache sind meist ICD-/CRT-Implantationen, fehlendes Einverständnis und häufig Arrhythmien. (Lurz et al. 2015, 1401) Die Grenzen der CMR-Messungen in unserer Stichprobe liegen daher klar in der niedrigen Zahl geeigneter Patienten. Da unser Kollektiv in hohem Maße multimorbide und kardial vorgeschädigt war, trugen viele Patienten diverse elektrisch kardiale Unterstützungssysteme, welche entweder eine Kontraindikation für die klassische CMR darstellten oder bei ausgewiesener MRT-Fähigkeit eine so starke Artefaktbildung verursachten, dass eine fundierte Auswertung der Bilder nicht möglich war. Daher war aufgrund niedriger Fallzahlen das Risiko der Über- oder Unterinterpretation der Ergebnisse stark erhöht und es kam zu teils widersprüchlichen Ergebnissen (s. Kapitel 3.2.2 *Hämodynamik* Unterkapitel *Hämodynamische Parameter vor Intervention* Unterkapitel *Rechtsherzparameter* Unterkapitel *CMR*).

4.5.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche zu dieser Arbeit wurde bis zur Abgabe im März 2020 durchgeführt. Jede bis dahin veröffentlichte, für diese Arbeit relevante Studie zu unserem Thema sollte nach meinem Wissen in dieser Dissertation Erwähnung gefunden haben. Auf später veröffentlichte Studien kann durch Abschluss der Arbeit leider keine Rücksicht genommen werden.

4.5.4 Weitere Untersuchungsmöglichkeiten für die Zukunft.

Huntgeburth et al. vermuteten, dass mit der Behandlung von zukünftig vermehrt multimorbiden Patienten auch die Rate von relevanten iASDs steigen kann. (Huntgeburth et al. 2013, e5) Es wird daher fortan immer wichtiger, dass verbliebene, offene Fragen eindringlich studiert werden. So ist bislang nicht explizit untersucht worden, an welchen Stellen genau der iASD am ehesten persistiert. Eine über die Möglichkeiten der TTE (s. Kapitel 2.3.2 *Bildgebende Verfahren* Unterkapitel *Echokardiographie*) hinausgehende TEE-Untersuchung mit Bildeinstellung vom oberen, mittleren und unteren Teil des iAS könnte hilfreich sein, die genaue Lokalisation der iASDs zu beschreiben, um mögliche morphologische Ursachen im iAS für den Verbleib eines iASDs zu evaluieren. Zudem wurde durch unsere Studie die wesentliche

Frage nach der Prädiktion des iASDs durch Ko- und Multimorbidität leider nicht ausreichend geklärt.

Eine detaillierte Kovarianzanalyse könnte helfen zu differenzieren, welchen hämodynamischen Effekt der iASD unter Ausschluss einflussnehmender Kovariablen trägt. So wäre eine relevante Frage, welchen maskierten Einfluss die residuale MI, die verbliebene diastolische Dysfunktion oder der vorbestehende erhöhte LVEDP nehmen. Unter Beachtung der in unserer Studie signifikant höheren Anzahl an Patienten mit residualem iASD, die diese Morbiditäten in Kombination aufwiesen, kann von einem nicht unwesentlichen Einfluss jener hämodynamisch wirksamen Pathologien ausgegangen werden. Zudem könnte die Evaluation der TI als Prädiktor oder Marker mittels Kovarianzanalyse erfolgen.

In unseren Ergebnissen blieb aufgrund zu geringer Fallzahlen von iASD-Patienten die Frage nach der Prädiktion hämodynamisch relevanter iASDs weitgehend ungeklärt. Die Untersuchungen nach der hämodynamischen Relevanz des iASDs lassen zudem weitere Fragen offen, die den Umfang dieser Arbeit überschreiten würden. Interessant wäre es herauszufinden, inwiefern die hämodynamisch relevanten iASDs auch in ihrer morphologischen Größe gegenüber den nicht relevanten iASDs variieren und wie diese Differenzen in Größe und Relevanz zustande kommen können. Sicherlich wäre es auch Gewinn bringend zu überprüfen, ob die nicht relevanten iASDs sich zu einem späteren Zeitpunkt noch verschließen.

4.6 Schlussfolgerungen

Die Arbeit konnte im Konsens der bisherigen Studien zeigen, dass der iASD nach MitraClip®-Implantation bis zu 32% persistiert. Des Weiteren wurden in unserem Kollektiv 61% der iASDs hämodynamisch relevant, was sich in einer deutlichen vor allem rechtsatrialen, aber auch globalen Rechtsherzdilatation und Funktionseinschränkung widerspiegelte. Die Prädiktoren eines iASDs waren am ehesten multifaktoriell begründet. Es ließen sich prä- und postinterventionelle kardial betonte Multimorbiditäten mit einer verstärkten Linksherzbelastung abzeichnen. Erhöhte linksventrikuläre Drücke mit einer hämodynamischen Belastung durch eine residuale MI (oder eine vorbestehende AS) sowie Funktionsstörungen, wie diastolische Dysfunktion, erschwerten vermutlich den Wiederverschluss des iASDs. Die Vermutungen von Schueler et al. und Toyama et al. stützend, zeigte unsere Studie, dass eine persis-

tierende und/ oder progressiv erhöhte Volumenbelastung im linken Atrium und im gesamten rechten Herzen im Verlauf ebenfalls die Wahrscheinlichkeit der Manifestation des iASDs erhöhen kann. Eine verlängerte Prozedurdauer mit einem womöglich erhöhten Manipulationsgrad im Septum könnte ebenfalls als Prädiktor für einen persistierenden iASD geltend gemacht werden.

Unsere ANOVAs zeigten, die aktuelle Studienlage bestätigend, dass die hämodynamische Belastung seitens der iASD-Patienten vor allem im rechten Herzen zu relevanten Dilatationen führte. Die statistisch signifikante Abnahme der FAC wurde bislang in keiner anderen Studie so deutlich wie bei uns. Auf das linke Herz nahm der iASD nur geringfügig Einfluss, der funktionelle Effekt eines „Überlaufventils“ konnte nicht erkannt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit konnte die hämodynamische Relevanz einiger iASDs mit Hilfe verschiedener Varianzanalysen bewiesen werden. In der Differenzierung der iASD-Relevanz ließen sich jedoch kaum Prädiktoren im Rahmen von Komorbiditäten, Prozedurparametern oder der Hämodynamik benennen. Der einzige Parameter, der sich statistisch bedeutsam zeigte, war eine erhöhte TI im FU 12 seitens der Patienten mit relevantem iASD, welcher jedoch am ehesten als sekundäre Konsequenz der bedeutsamen Rechtsherzdilatation zu interpretieren war. In unserem Kollektiv wurden bislang zwei iASDs aufgrund der hämodynamischen Belastung des rechten Herzens verschlossen. In der Retrospektive dieser Studie ist anhand unserer Ergebnisse zu erwägen, nachträglich weitere Patienten unseres Kollektivs mit einem interventionellen Schirmverschluss des iASDs zu versorgen, um die Rechtsherzüberlastung, die unsere Untersuchungen aufdeckten, zu beheben.

Schueler et al stellten die Frage, ob der iASD Mediator oder Marker für erhöhte Stadien chronischer Herzerkrankungen sei. (Schueler et al. 2015, 458) Unsere Studie konnte anhand der konkreten Trennung innerhalb der iASD-Patienten deutlich zeigen, dass es in über der Hälfte der Fälle zu einer gewichtigen hämodynamischen Wirksamkeit des iASDs kommen kann. Zudem konnten wir anhand der Untersuchungen sagen, dass die Ausgangsbelastung des rechten Herzens bei den iASD-Patienten insgesamt (wenn auch nur deskriptiv) höher war als bei den nicht-iASD Patienten, dies jedoch für die Relevanz des iASDs keinen Unterschied machte (tatsächlich zeigten Patienten mit nicht relevantem iASD deskriptiv größere Diameter).

Schlussfolgernd kann man somit deuten, dass der iASD als Marker chronischer Belastungszeichen (links oder rechts) postuliert werden kann, man daraus aber nicht auf seine hämodynamische Relevanz zu schließen vermag. Er gilt bei hämodynamischer Bedeutung zudem eindeutig als Mediator einer Rechtsherzbelastung, die additiv zur vorbestehenden Belastung zu sehen ist.

Im Rahmen möglicher Verbesserungsvorschläge zur Betreuung von MitraClip®-Patienten sprechen wir uns für die Erstellung einer einheitlichen Empfehlung aus, mit welcher der kontinuierliche Verlauf der Rechtsherzparameter post MitraClip® sowie eine regelmäßige Kontrolle des iAS dokumentiert werden soll. Es ist wichtig, dass Ärzte für die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines relevanten, unverschlossenen iASDs und dessen hämodynamischer Konsequenz auf das *Outcome* der Patienten sensibilisiert werden. Der iASD sollte routiniert post MitraClip® evaluiert werden und bei Persistenz anhand fester Kriterien multimedial nach Relevanz eingeteilt und verschlossen werden.

Warum einige iASDs latent persistieren und andere eine hämodynamische Konsequenz hervorrufen, bleibt weitgehend ungewiss. Es wird die Aufgabe weiterer Studien sein, mehr Licht in diese Frage zu bringen, um das *Outcome* der MitraClip®-Patienten verbessern zu können und das Risiko innovativer, transseptaler Interventionen zu reduzieren.

LITERATURVERZEICHNIS

Abbott Vascular, Inc. (2016). Abbott Vascular MITRACLIP Clip Delivery System - U.S.

Achenbach, S. et al. (2012). Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie, *Der Kardiologe* (6), 105–125, Online: 10.1007/s12181-012-0417-8.

Alfieri, O. et al. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair. A simple solution for complex problems, *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* (122), 674–681, Online: 10.1067/mtc.2001.117277.

Alkhouli, Mohamad et al. (2016a). Iatrogenic atrial septal defect following transseptal cardiac interventions, *International journal of cardiology* (209), 142–148, Online: 10.1016/j.ijcard.2016.02.068.

Alkhouli, Mohamad/Sarraf, Mohammad/Holmes, David R. (2016b). Iatrogenic Atrial Septal Defect, *Circulation. Cardiovascular interventions* (9), e003545, Online: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003545.

Amat-Santos, Ignacio J. et al. (2015). Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure. First-in-man experience with the V-Wave device, *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* (10), 1127–1131, Online: 10.4244/EIJY14M05_07.

Anderson, Robert H./ Brown, Nigel A./ Webb, Sandra (2002). Development and structure of the atrial septum, *Heart (British Cardiac Society)* (88), 104–110, Online: 10.1136/heart.88.1.104.

Aumüller, Gerhard et al. (2010). *Anatomie*, Stuttgart.

Baldus, Stephan et al. (2012). MitraClip therapy in daily clinical practice. Initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry, *European journal of heart failure* (14), 1050–1055, Online: 10.1093/eurjhf/hfs079.

Baumgartner, Helmut et al. (2010). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010), *European heart journal* (31), 2915–2957, Online: 10.1093/eurheartj/ehq249.

Baumgartner, Helmut et al. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European heart journal* (38), 2739–2791, Online: 10.1093/eurheartj/ehx391.

Beri, Neil et al. (2019). Iatrogenic atrial septal defect closure after transseptal mitral valve interventions: Indications and outcomes, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* (94), 829–836, Online: 10.1002/ccd.28294.

Blondheim, D. S. et al. (1991). Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation. Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus, *American heart journal* (122), 763–771, Online: 10.1016/0002-8703(91)90523-k.

Boeder, Niklas F. et al. (2015). Trapped cardioverter-defibrillator lead after interventional closure of an iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve repair with the MitraClip system, *International journal of cardiology* (184), 412–413, Online: 10.1016/j.ijcard.2015.02.046.

Boekstegers, P. et al. (2013). Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren, *Der Kardiologe* (7), 91–104, Online: 10.1007/s12181-013-0492-5.

Booth, D. C. et al. (1988). Left ventricular distensibility and passive elastic stiffness in atrial septal defect, *Journal of the American College of Cardiology* (12), 1231–1236, Online: 10.1016/0735-1097(88)92605-8.

Braun, Martin et al. (2006). Vorhofseptumdefekte. Pathophysiologie und Differenzialindikation zur operativen und interventionellen Therapie, *Kardiologie up2date* (2), 303–314, Online: 10.1055/s-2006-944798.

Buck, T. et al. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie, *Clinical Research in Cardiology Supplements* (4), 3–51, Online: 10.1007/s11789-009-0051-6.

Chandraprakasam, Satish/Satpathy, Ruby (2016). When to close iatrogenic atrial septal defect after percutaneous edge to edge repair of mitral valve regurgitation, *Cardiovascular revascu-*

larization medicine : including molecular interventions (17), 421–423, Online: 10.1016/j.carrev.2016.04.005.

Chiam, Paul T. L./Ruiz, Carlos E. (2011). Percutaneous transcatheter mitral valve repair. A classification of the technology, JACC. Cardiovascular interventions (4), 1–13, Online: 10.1016/j.jcin.2010.09.023.

Ciarka, Agnieszka et al. (2010). Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty, The American journal of cardiology (106), 395–401, Online: 10.1016/j.amjcard.2010.03.042.

Condado, José Antonio et al. (2006). Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. 2-year follow-up in the first human case, Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions (67), 323–325, Online: 10.1002/ccd.20603.

Debl, K. et al. (2009). Quantification of left-to-right shunting in adult congenital heart disease. Phase-contrast cine MRI compared with invasive oximetry, The British journal of radiology (82), 386–391, Online: 10.1259/bjr/18500608.

Enriquez-Sarano, Maurice et al. (1997). Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction, Journal of the American College of Cardiology (29), 153–159, Online: 10.1016/S0735-1097(96)00436-6.

Erbel, Raimund et al. (2002). Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz, Herz (27), 99–106, Online: 10.1007/s00059-002-2351-1.

Ganigara, Madhusudan et al. (2014). The role of cardiac MRI in the diagnosis and management of sinus venosus atrial septal defect, Annals of pediatric cardiology (7), 160–162, Online: 10.4103/0974-2069.132509.

Giannini, Cristina et al. (2016). Right ventricular evaluation to improve survival outcome in patients with severe functional mitral regurgitation and advanced heart failure undergoing MitraClip therapy, International journal of cardiology (223), 574–580, Online: 10.1016/j.ijcard.2016.08.189.

Gilroy, Anne M./MacPherson, Brian R./Ross, Lawrence M. (2008). Atlas of Anatomy, New York.

Hamilton-Craig, Christian et al. (2015). Quantitation of mitral regurgitation after percutaneous MitraClip repair. Comparison of Doppler echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging, *Annals of cardiothoracic surgery* (4), 341–351, Online: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.05.03.

Hamm, Christian W. et al. (2008). Diagnostische herzkatheteruntersuchung, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* (97), 475–512, Online: 10.1007/s00392-008-0686-1.

Hammerstingl, Christoph et al. (2006). Persistence of iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation--an underestimated risk?, *American heart journal* (152), 362.e1-5, Online: 10.1016/j.ahj.2006.04.034.

Hart, E. A. et al. (2017). Haemodynamic and functional consequences of the iatrogenic atrial septal defect following Mitraclip therapy, *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* (25), 137–142, Online: 10.1007/s12471-016-0928-1.

Hausmann, D. et al. (1992). Value of transesophageal color Doppler echocardiography for detection of different types of atrial septal defect in adults, *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* (5), 481–488, Online: 10.1016/s0894-7317(14)80039-4.

Hellhammer, Katharina et al. (2014). Safety and efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system in patients with diabetes mellitus, *PloS one* (9), e111178, Online: 10.1371/journal.pone.0111178.

Herold, Gerd (2016). *Innere Medizin*.

Hoeper, M. M. et al. (2010). Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, *Der Kardiologe* (4), 189–207, Online: 10.1007/s12181-010-0269-z.

Hoffmann, Rainer et al. (2014). Functional effect of new atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair using the MitraClip device, *The American journal of cardiology* (113), 1228–1233, Online: 10.1016/j.amjcard.2013.12.035.

Hoppe, U. C. et al. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, *Zeitschrift für Kardiologie* (94), 488–509, Online: 10.1007/s00392-005-0268-4.

- Horn, Patrick et al. (2017). Deep sedation Vs. general anesthesia in 232 patients undergoing percutaneous mitral valve repair using the MitraClip®system, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* (90), 1212–1219, Online: 10.1002/ccd.26884.
- Huber G, Glaser F. (2014). Guidelines Rechtsherz, *Journal für Kardiologie*, 38–48.
- Huntgeburth, Michael et al. (2013). Postinterventional iatrogenic atrial septal defect with hemodynamically relevant left-to-right and right-to-left shunt as a complication of successful percutaneous mitral valve repair with the MitraClip, *International journal of cardiology* (168), e3-5, Online: 10.1016/j.ijcard.2013.05.018.
- Ibrahim, El-Sayed H. (2012). Imaging sequences in cardiovascular magnetic resonance. Current role, evolving applications, and technical challenges, *The international journal of cardiovascular imaging* (28), 2027–2047, Online: 10.1007/s10554-012-0038-0.
- Ikenaga, Hiroki et al. (2019). Left atrial pressure is associated with iatrogenic atrial septal defect after mitral valve clip. *Heart (British Cardiac society)* (105), 864-872, Online: 10.1136/heartjnl-2018-313839.
- Lung, Bernard et al. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, *European heart journal* (24), 1231–1243, Online: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- Kaye, David M. et al. (2016). One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, *Circulation. Heart failure* (9), Online: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003662.
- Khamis, Hazem/Abdelaziz, Ahmed/Ramzy, Ahmed (2014). Percutaneous mitral repair with MitraClip system; safety and efficacy; initial Egyptian experience, *The Egyptian Heart Journal* (66), 11–16, Online: 10.1016/j.ehj.2013.09.001.
- Krumm, Patrick et al. (2014). Cardiac magnetic resonance imaging in patients undergoing percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* (103), 397–404, Online: 10.1007/s00392-014-0670-x.

- Lang, Roberto M. et al. (2006). Recommendations for chamber quantification, *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* (7), 79–108, Online: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Lang, Roberto M. et al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *Journal of the American Society of Echocardiography* (28), 1-39.e14, Online: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Losi, Maria-Angela et al. (2015). Iatrogenic atrial septal defect (iASD) after MitraClip system delivery. The key role of PaO₂/FiO₂ ratio in guiding post-procedural iASD closure, *International journal of cardiology* (197), 85–86, Online: 10.1016/j.ijcard.2015.06.026.
- Lurz, Philipp et al. (2015). Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging, *European heart journal cardiovascular Imaging* (16), 1399–1404, Online: 10.1093/ehjci/jev115.
- Maselli, Daniele et al. (2006). Percutaneous mitral annuloplasty. An anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries, *Circulation* (114), 377–380, Online: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609883.
- McGinty, Patrick M./Smith, Thomas W./Rogers, Jason H. (2011). Transseptal left heart catheterization and the incidence of persistent iatrogenic atrial septal defects, *Journal of interventional cardiology* (24), 254–263, Online: 10.1111/j.1540-8183.2011.00630.x.
- Mirabel, M. et al. (2007). What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?, *European heart journal* (28), 1358–1365, Online: 10.1093/eurheartj/ehm001.
- Nagueh, Sherif F. et al. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography, *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* (10), 165–193, Online: 10.1093/ejechocard/jep007.
- Nickenig, G. et al. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz, *Der Kardiologe* (7), 76–90, Online: 10.1007/s12181-013-0488-1.

Niikura Hiroki et al. (2020) Transcatheter Therapy for Residual MR and Iatrogenic ASD after MitraClip and ASD closure, *EuroIntervention* 2020; Jaa-718 2020, Online: 10.4244/EIJ-D-19-01064

Nkomo, Vuyisile T et al. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study, *The Lancet* (368), 1005–1011, Online: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

Radunski, U. K. et al. (2014). Cardiac remodeling following percutaneous mitral valve repair - initial results assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging, *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* (186), 951–958, Online: 10.1055/s-0034-1366216.

Rassaf, Tienush et al. (2015). Influence of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system on renal function in patients with severe mitral regurgitation, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* (85), 899–903, Online: 10.1002/ccd.25705.

Rillig, Andreas et al. (2010). Persistent iatrogenic atrial septal defect after a single-puncture, double-transseptal approach for pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system. Results from a prospective study, *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* (12), 331–336, Online: 10.1093/europace/eup428.

Rogers, Jason H./Smith, Thomas (2015). Iatrogenic Atrial Septal Defect After MitraClip Therapy, *JACC. Cardiovascular interventions* (8), 1270–1271, Online: 10.1016/j.jcin.2015.07.001.

Saitoh, Takeji et al. (2012). Echocardiographic evaluation of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve clip insertion, *The American journal of cardiology* (109), 1787–1791, Online: 10.1016/j.amjcard.2012.02.023.

Schmidt, Robert F./Lang, Florian/Heckmann, Manfred (2010). *Physiologie des Menschen. mit Pathophysiologie*, Heidelberg.

Schmitto, Jan D. et al. (2010). Functional mitral regurgitation, *Cardiology in review* (18), 285–291, Online: 10.1097/CRD.0b013e3181e8e648.

Schubert, S. et al. (2005). Left ventricular conditioning in the elderly patient to prevent congestive heart failure after transcatheter closure of atrial septal defect, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* (64), 333–337, Online: 10.1002/ccd.20292.

Schueler, Robert et al. (2015). Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system. A note of caution, *JACC. Cardiovascular interventions* (8), 450–459, Online: 10.1016/j.jcin.2014.10.024.

Schueler, Robert et al. (2017). Impact of baseline tricuspid regurgitation on long-term clinical outcomes and survival after interventional edge-to-edge repair for mitral regurgitation, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* (106), 350–358, Online: 10.1007/s00392-016-1062-1.

Schwencke, Carsten et al. (2017). Impact of cardiac comorbidities on early and 1-year outcome after percutaneous mitral valve interventions. Data from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* (106), 249–258, Online: 10.1007/s00392-016-1044-3.

Silvestry, Frank E. et al. (2015). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale. From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions, *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* (28), 910–958, Online: 10.1016/j.echo.2015.05.015.

Singh, Sheldon M./Douglas, Pamela S./Reddy, Vivek Y. (2011). The incidence and long-term clinical outcome of iatrogenic atrial septal defects secondary to transseptal catheterization with a 12F transseptal sheath, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* (4), 166–171, Online: 10.1161/CIRCEP.110.959015.

Smith, Thomas et al. (2012). Prevalence and echocardiographic features of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve repair with the MitraClip system, *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* (80), 678–685, Online: 10.1002/ccd.23485.

- Soetemann, Dagmar et al. (2018). Secondary right heart failure due to haemodynamically relevant iatrogenic atrial septal defect: does the sequence of structural interventions sometimes matter? A case report. *European Heart Journal - Case Reports* (2), 1–4, Online: 10.1093/ehjcr/tyt119.
- Soler-Soler, J./Galve, E. (2000). Worldwide perspective of valve disease, *Heart (British Cardiac Society)* (83), 721–725, Online: 10.1136/heart.83.6.721.
- Sommer, Torsten et al. (2017). MR-Untersuchungen bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren, *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* (189), 204–217, Online: 10.1055/s-0043-102029.
- Toyama, Kentaro et al. (2018). Iatrogenic Atrial Septal Defect After Percutaneous Mitral Valve Repair With the MitraClip System, *The American journal of cardiology* (121), 475–479, Online: 10.1016/j.amjcard.2017.11.006.
- Trichon, Benjamin H. et al. (2003). Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure, *The American journal of cardiology* (91), 538–543, Online: 10.1016/s0002-9149(02)03301-5.
- Ussia, Gian Paolo et al. (2014). Hemodynamic patterns of residual interatrial communication after transcatheter MitraClip repair, *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* (15), 343–349, Online: 10.2459/JCM.0000000000000006.
- Vahanian, Alec et al. (2007). Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, *European heart journal* (28), 230–268, Online: 10.1093/eurheartj/ehl428.
- Warnes, Carole A. et al. (2008). ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons, *Journal of the American College of Cardiology* (52), e143-263, Online: 10.1016/j.jacc.2008.10.001.

Yap, Jonathan et al. (2020) Transseptal access for left heart structural interventions in the setting of prior atrial septal defect closure. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. (95), 414–419, Online: [10.1002/ccd.28548](https://doi.org/10.1002/ccd.28548).

Yeh, Lu et al. (2017). Immediate Closure of Iatrogenic ASD After MitraClip Procedure Prompted by Acute Right Ventricular Dysfunction, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* (31), 1304–1307, Online: [10.1053/j.jvca.2017.02.034](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.034).

Yoshida, K. et al. (1989). Assessment of left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty by transesophageal color Doppler flow-mapping, *Circulation* (80), 1521–1526, Online: [10.1161/01.cir.80.6.1521](https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1521).

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Carpentier-Klassifizierung der MI. (Nickenig et al. 2013, 77)	3
Tabelle 2: Leitlinien zur interventionellen Therapie von ASD bei Erwachsenen. (Baumgartner et al. 2010, 2923)	17
Tabelle 3: <i>Baseline</i> -Charakteristika und Komorbiditäten der Gesamtstichprobe.	27
Tabelle 4: Übersicht der untersuchten Patienten im CMR.	33
Tabelle 5: Komorbiditäten der Patienten vor MitraClip®-Implantation unterteilt nach iASD-Persistenz.	38
Tabelle 6: Komorbiditäten im <i>Follow Up</i>	39
Tabelle 7: TTE Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation.	42
Tabelle 8: CMR Linksherzparameter vor MitraClip®-Implantation.	43
Tabelle 9: TTE Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation.	44
Tabelle 10: CMR Rechtsherzparameter vor MitraClip®-Implantation.	45
Tabelle 11: TTE Linksherzparameter im FU 12.	46
Tabelle 12: CMR Linksherzparameter im FU 12.	47
Tabelle 13: TTE Rechtsherzparameter FU 12.	49
Tabelle 14: CMR Rechtsherzparameter FU 12.	50
Tabelle 15: Komorbiditäten prä MitraClip® verglichen nach Relevanz des iASDs.	62

Tabelle 16: Komorbiditäten nach Implantation unterteilt nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.	63
Tabelle 17: Summation Komorbiditäten relevanter vs. nicht relevanter iASD.	64
Tabelle 18: Echokardiographische Linksherzparameter in der <i>Baseline</i> -Untersuchung separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.	65
Tabelle 19: Echokardiographische Rechtsherzparameter in der <i>Baseline</i> -Untersuchung separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.	66
Tabelle 20: Echokardiographische Linksherzparameter im FU 12 separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.	67
Tabelle 21: Echokardiographische Rechtsherzparameter im FU 12 separiert nach hämodynamischer Relevanz des iASDs.	69
Tabelle 22: Prozedurparameter separiert nach iASD Relevanz.	75

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Mitralklappe. (Gilroy et al. 2008).....	1
Abb. 2: Pathophysiologie der sekundären MI. a) gesunder Ventrikel mit suffizienter MK. b) pathologischer LV mit insuffizienter MK. (Nickenig et al. 2013, 79)	4
Abb. 3 Therapieoptionen der sekundären MI anhand der ESC-Leitlinien 2017. (Baumgartner et al. 2017, 2761-2762).....	7
Abb. 4: Das MitraClip®-System. (©Abbott.)	9
Abb. 5: TEE-Darstellung der optimalen Punktionsstelle des iAS.....	12
Abb. 6: IASD nach MitraClip® im FU 12.	19
Abb. 7: CMR-Bild mit iASD post MitraClip®. (Soetemann et al. 2018, 2).....	21
Abb. 8: Konsort-Diagramm zum Studieneinschluss.	26
Abb. 9: Summation von binären Komorbiditäten.	40
Abb. 10: ANOVA LA-Diameter (a), LV-Diameter (b) und LV-EF (c) über 12 Monate.	52
Abb. 11: ANOVA RA-Diameter (a), basaler RV-Diameter (b), mittlerer RV-Diameter (c) und diastolische RV-Fläche (d) über 12 Monate.....	54
Abb. 12: ANOVA Rechtsherzfunktion anhand von TAPSE (a) und FAC (b) über 12 Monate.	55
Abb. 13: Anzahl eingebauter Clips pro Intervention, separiert nach iASD-Persistenz.	57
Abb. 14: Prozedurdauer in Minuten, separiert nach iASD-Persistenz.	58

Abb. 15: Mittlerer Druckgradient über Mitralklappe periinterventionell nach MitraClip®-Implantation, separiert nach iASD-Persistenz.	59
Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve über 12 Monate, separiert nach iASD-Persistenz.	60
Abb. 17: ANOVA LA-Diameter (a) und LV- Diameter (b), separiert nach iASD-Relevanz.	70
Abb. 18: ANOVA RA-Diameter (a) und Basaler RV-Diameter (b) nach iASD-Relevanz über 12 Monate.	71
Abb. 19: ANOVA Rechtsherzfunktion anhand von FAC (a) und TAPSE (b) nach iASD-Relevanz über 12 Monate.	72
Abb. 20: ANOVA Trikuspidalklappe mit Druckgradienten (a), Flussgeschwindigkeit (b) und Insuffizienzgrad (c) über 12 Monate.	74

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer PD Dr. Tobias Zeus sowie meiner Co-Betreuerin Dr. Verena Veulemans für die umfassende Unterstützung während der gesamten Dissertationszeit und die ständige Motivation dranzubleiben. Danke für die Wegbereitung hin zu dieser Promotion und die Hilfe zur Erlangung der notwendigen Fachkenntnis über MitraClip©-Verfahren, Echokardiographie, Kardio-MRT und vieles mehr. Danke für die vielen guten Ratschläge, die mehrfachen Korrekturen der Dissertation und die gute Zusammenarbeit. Weiterhin danken möchte ich Herrn Prof. Akhyari, als Zweitgutachter, für die Zeit und den Aufwand, meine Dissertation zu lesen und zu bewerten, und meine mündliche Disputation zu beurteilen. Herrn Prof. Boeken und dem Mitglied der Promotionskommission möchte ich ebenfalls für ihre Mitwirkung im Prüfungsgremium bei der Verteidigung ganz herzlich danken. Vielen Dank auch an Dagmar Soetemann und das gesamte AG-Team für die vielseitige Unterstützung, im Besonderen zu Beginn der Arbeit, die mir den Einstieg in die Forschungswelt sehr erleichtert hat. Vielen Dank an die gesamte Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Uniklinik Düsseldorf, insbesondere die Funktionsabteilung der Echokardiographie und des MRTs für die ständige Hilfsbereitschaft, mich in meinem Forschungsvorhaben weiterzubringen. Auch möchte ich der Medical Research School für die gute Ausbildung und die zuverlässigen Rückmeldungen bei jeglicher Fragestellung danken, insbesondere dem dortigen Statistikbüro für die gute Beratung. Ich möchte zudem den Verlagen Thieme und Springer Nature danken sowie der Firma Abbott Medical GmbH, dass ich ihre Grafiken zur Untermalung meiner Dissertation nutzen und veröffentlichen darf. Vielen Dank auch an alle genannten Autorinnen und Autoren, deren Veröffentlichungen zu meiner Forschung beigetragen haben. Ein ganz wichtiger und besonderer Dank gilt auch all den Personen, die sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen und die jegliche Forschungsarbeit erst ermöglichten und sinnhaft machen.

Nicht zuletzt geht mein besonderer Dank an meinen Verlobten, der mich während der gesamten Zeit unterstützt hat, nie an mir zweifelte und so viel für mich getan hat. Der immer ein offenes Ohr für meine Frustrationen und Zweifel hatte und der mir zu jeder Zeit den Rücken freigehalten hat. Meiner Familie und meinen engsten Freunden möchte ich danken für die vielseitige Unterstützung, das Verständnis und die zeitaufwendigen Korrekturen.

Ohne Sie und Euch alle wäre dieses Promotionsvorhaben nicht möglich geworden – vielen Dank!