

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und
Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Vergleich von Analgosedierung mit Allgemeinnarkose
bei perkutaner Mitralklappenrekonstruktion mit dem
MitraClip® System

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Monika Anna Stenzel

2024

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

Gez.:

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

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Ralf Westenfeld

Zweitgutachter/in: Prof. Dr.med. Hug Aubin

Für Maya

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Horn P, Hellhammer K, Minier M, Stenzel MA, Veulemans V, Rassaf T, Luedike P, Pohl J, Balzer J, Zeus T, Kelm M, Westenfeld R. (2017), Deep sedation Vs. general anesthesia in 232 patients undergoing percutaneous mitral valve repair using the MitraClip® system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1;90(7):1212-1219

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Ziel der Arbeit

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) zählt zu den weitverbreitetsten Herzklappenerkrankungen weltweit. Mit zunehmendem Alter und der demografischen Entwicklung nimmt die Prävalenz der MI zu und betrifft ca. 10% der 75-Jährigen. Bei Patienten mit symptomatischer schwerer MI, die aufgrund ihrer Komorbiditäten ein hohes Operationsrisiko tragen oder inoperabel sind, wird nach internationalen Richtlinien die perkutane Mitralklappenrekonstruktion (Edge-to-edge-Verfahren) mit dem MitraClip® empfohlen. Seit 2008 wurden weltweit mehr als 150.000 Patienten mit dem MitraClip®-Verfahren behandelt. Das Verfahren wird bislang überwiegend unter Allgemeinanästhesie (AN) durchgeführt. Daten zur interventionellen Aortenklappenimplantation zeigen, dass diese heute an vielen Standorten ohne Intubationsnarkose in Lokalanästhesie, kombiniert mit flacher Sedierung (sog. Analgosedierung, AS), sicher durchgeführt wird. Studien an größeren Patientenkollektiven zur AS existieren für das MitraClip®-Verfahren jedoch nicht. Das Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die Durchführung der MitraClip®-Implantation unter AS, bei einem größeren Patientenkollektiv sicher und effektiv ist.

Methoden

Wir führten eine retrospektive Beobachtungsstudie mit insgesamt 232 Patienten mit hochgradiger symptomatischer MI durch, die in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf zwischen Januar 2011 und November 2015 eine MitraClip®-Implantation erhielten. Der primäre Endpunkt der Studie war ein kombinierter Sicherheitsendpunkt definiert als das Auftreten von Tod, Wechsel zur Operation, dem Auftreten schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE), schwerer peripherer vaskulärer Komplikationen oder das Auftreten einer Pneumonie. Zusätzlich wurde die Sicherheit der AS anhand der Konversionsrate der AS zur AN, der Inzidenz leichtgradiger Gefäßkomplikationen und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens geprüft.

Ergebnisse

Das MitraClip®-Verfahren in AN unterschied sich nicht von dem unter AS hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes. Zwischen den Gruppen gab es zudem keinen signifikanten Unterschied in der Rate leichter vaskulärer Komplikationen oder im Auftreten eines akuten Nierenversagens. Bei lediglich 2% der Patienten, die eine MitraClip®-Implantation unter AS erhielten, erfolgte während der Prozedur ein

Wechsel zur AN. Die Eingriffe in AN unterschieden sich nicht von denen unter AS hinsichtlich der Erfolgsrate der Implantation oder der klinischen Ergebnisse im 3-Monats Follow-Up. Die Vorbereitungszeit und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren kürzer bei den Patienten, die unter AS behandelt wurden.

Schlussfolgerung

Die MitraClip®-Implantation kann sicher und effektiv unter AS durchgeführt werden. Bevor diese Anästhesieform allgemein für die MitraClip®-Implantation empfohlen werden kann, sollte in weiteren prospektiven, randomisierten Studien untersucht werden, welche Anästhesieform für welches Patientenkollektiv die richtige ist, um eventuell auftretende Komplikationen bei einem Eingriff unter AS bestmöglich vermeiden zu können.

SUMMARY

Background and aim of the study

Mitral valve regurgitation (MR) is one of the most common heart valve diseases worldwide. Due to the increasing age of the population and demographic changes, the prevalence of MR will further increase and currently affects around 10% of patients aged >75 years. According to international guidelines, percutaneous mitral valve reconstruction (edge-to-edge procedure) with the MitraClip® is recommended for patients with symptomatic severe MR who are at high surgical risk due to their comorbidities or who are inoperable. Since 2008, more than 150,000 patients have been treated with the MitraClip® worldwide. So far, the procedure has mainly been performed under general anesthesia (GA). Data from interventional aortic valve implantation demonstrate, that percutaneous aortic valve replacement is performed safely in many locations under deep sedation (DS). However, studies on DS based on larger patient collectives do not exist for the MitraClip® procedure. The aim of this study was therefore to examine the safety and efficacy of DS versus GA in the setting of MitraClip® procedure.

Methods

We conducted a retrospective observational study comprising of a total of 232 patients with high grade symptomatic MR who received a MitraClip® between January 2011 and November 2015 in the Department of Cardiology, Angiology and Pneumology at the University Hospital Düsseldorf. The primary endpoint of the study was the composite safety endpoint defined as the occurrence of death, conversion to open heart surgery, the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), major vascular complications, or the occurrence of pneumonia. In addition, the safety of DS was examined on the basis of the conversion rate of DS to GA, the incidence of mild vascular complications and the occurrence of acute kidney failure.

Results

The occurrence of the primary safety endpoint did not differ in patients treated with DS versus GA in the setting of a MitraClip® procedure. There was also no significant difference between the groups with respect to the rate of minor vascular complications or the incidence of acute kidney failure. Conversion from DS to GA occurred in 2% of all patients. Success rate of the procedure as well as clinical outcome at 3-months was

similar between the groups. The preparation time and the length of stay in the intensive care unit were shorter in the patients treated under DS.

Conclusion

DS for MitraClip® implantation is safe and effective as compared to GA. Prospective, randomized studies are warranted to confirm the results.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACB/CABG	Aortokoronare Bypass-OP (Engl.: Coronary Artery Bypass Graft)
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AN-Gruppe	Allgemeinnarkosegruppe
AS-Gruppe	Analgsedierungsgruppe
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
BSA	Körperoberfläche (engl.: body surface area)
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung (engl.: chronic obstructive pulmonary disease)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore	European system for cardiac operative risk evaluation score
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion (Heart Failure Reduced Ejection Fraction)
ITS	Intensivstation
LAA	Linkes Vorhofohr (engl.: left atrial appendage)
MACCE	schwere kardiale Komplikationen (engl. major adverse cardiac events)
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKR	Mitralklappen Rekonstruktion
MLHF Q	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
NYHA	Klassifikation nach der New York Heart Association
PAP	Engl. pulmonary artery pressure
PML	posteriores Mitralklappensegel (engl. Posterior mitral leaflet)
SR	Sinusrhythmus
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TAVI	interventionelle Aortenklappenimplantation (engl. transcatheter aortic-valve implantation)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TEER	Transcatheter edge-to-edge repair
TIVA	Totalintravenöse Anästhesie
TTE	transthorakale Echokardiographie
VARC II	Valve Academic Research Consortium (Endpunkt Definition, die für klinische Ergebniss nach TAVI etabliert wurde)
ZVK	Zentralvenöser Katheter

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
1.1	Mitralklappeninsuffizienz	3
1.1.1	Epidemiologie	3
1.1.2	Pathogenese und Klassifikation der Mitralinsuffizienz	3
1.1.2.1	Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	4
1.1.2.2	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz	4
1.1.3	Klinik und Diagnostik.....	6
1.1.4	Prognose	10
1.1.5	Therapie Mitralklappeninsuffizienz.....	11
1.1.5.1	Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz	11
1.1.5.2	Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz	14
1.2	Kathetergestützte CE-zertifizierte Therapieverfahren der MI	19
1.2.1	Das MitraClip®-System	19
1.3	Anästhesie	22
1.3.1	Allgemeinnarkose	23
1.3.2	Analgesedierung	25
1.3.3.	MitraClip®-Prozedur und Anästhesie.....	28
2	METHODEN	30
2.1	Studienprotokoll	30
2.2	Anästhesie	31
2.3	Verfahren	32
2.4	NYHA-Klassifikation	32

2.5	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire®	33
2.6	6-Minuten-Gehtest	35
2.7	Herzinsuffizienzmarker.....	36
2.8	Echokardiographische Untersuchung	37
3	STATISTIK	38
4	ERGEBNISSE	39
4.1	Patientencharakteristika.....	39
4.2	Sicherheit und Effizienz des Verfahrens	40
4.3	Laborparameter	44
4.4	Echokardiographische Parameter	44
4.5	Verfahrensdauer	45
4.6	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	46
4.7	Follow-Up.....	47
5	DISKUSSION	48
5.1	Sicherheit.....	49
5.2	Effizienz	51
6	LITERATURVERZEICHNIS	55
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
8	TABELLENVERZEICHNIS	77

1 EINLEITUNG

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Im Allgemeinen wird unter einer Mitralklappeninsuffizienz ein Herzklappenfehler, welcher mit einer akuten oder chronischen Schlussunfähigkeit der Mitralklappensegel einhergeht, verstanden (Dornblüth et al. 2012). Sie ist charakterisiert durch einen typischerweise systolischen Rückstrom des Blutes aus dem linken Ventrikel (LV) in den linken Vorhof (LA). Der Mitralklappenapparat ist eine komplexe und dynamische Struktur die aus dem Mitralklappenring, zwei Segeln, den Chordae tendinae and Papillarmuskeln besteht (Silbiger et al 2012)

1.1.1 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose der zweihäufigste Herzklappenfehler in Europa (Klein et al. 1990; Rammos et al. 2015). Derzeit leiden in Deutschland ca. 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapierelevanten MI. Die Prävalenz dieser Klappenerkrankung wird in der Gesamtpopulation auf 2% geschätzt. Sie ist altersabhängig zu und steigt bis auf >10 % bei Menschen an, die älter als 75 Jahre alt sind (Nkomo et al. 2006, d'Arcy et al. 2016).

Auf Grund der steigenden Lebenserwartung und dem zunehmenden Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie beispielsweise Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit wird die Prävalenz der MI in Zukunft weiter ansteigen (Roger et al. 2011, Andell et al. 2017).

1.1.2 Pathogenese und Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

In Abhängigkeit von der Entstehung wird die MI in eine akute sowie chronische MI klassifiziert. Die chronische MI wird weiter anhand der Pathophysiologie in eine

primäre (degenerative bzw. organische) und eine sekundäre (funktionelle) MI unterteilt. Die Unterteilung ist für die weiterführende Therapie und die Behandlungsoptionen von wesentlicher Bedeutung.

1.1.2.1 Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die primäre MI wird durch eine eingeschränkte Koaptation der Segel durch degenerative oder myxomatöse Veränderungen an mindestens einer Komponente des Mitralklappensystems verursacht. Die häufigste Ursache für ein primäre MI ist in den westlichen Staaten mit 25-60 % ein Mitralklappenprolaps (Mb. Barlow und fibroelastische Bindegewebserkrankung) (Niu et al. 2016, lung et al. 2019, Yadgir et al. 2020). Hierbei führen der Prolaps eines oder beider Segel dazu, dass die Segel aus der Ebene des Mitralklappenrings ragen und in Richtung Vorhof prolabieren (Rosen et al. 1994; Ling et al. 1996; Trichon 2003). Die Prävalenz dieser Form in der Population wird mit 1%-2.5% angegeben (Freed et al.1999). Es konnten in Kohortenstudien Hinweise für eine genetische Prädispositionen bei familiärer Häufung von myxomatöser degenerativer MI bedingen gezeigt werden (Delling et al 2017). In den Wenigverdienstländern ist die hochgradige MI überwiegend Folge des rheumatischen Fiebers (Kingue et al. 2016). Andere Formen der primären MI sind z.B. Papillarmuskelabriss nach Myokardinfarkt, Endokarditis, systemische Bindegewebserkrankungen oder angeborene Mitralklappenfehler.

1.1.2.2 Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Eine sekundäre (funktionelle) MI basiert auf einer veränderten Geometrie des linken Ventrikels und einer damit einhergehenden Veränderung des Klappenrings oder anbindender Strukturen (Levine et al. 2005). Die Mitralklappe an sich ist nicht pathologisch verändert. Die sekundäre MI tritt insgesamt häufiger auf als die primäre Form (de Marchena et al. 2011). Meistens tritt sie im Rahmen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie mit einer linksventrikulären Dysfunktion auf, die eine Veränderung der Mitralklappenebene und somit eine Schlussunfähigkeit der Segel bewirkt. Die Pathomechanismen sind ein veränderter

Zug auf die Papillarmuskel der Klappe, wodurch die Schlussfähigkeit vermindert wird (z.B. bei einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit) oder eine Dilatation des Klappenrings, die eine Schlussunfähigkeit der Segel hervorruft (Nickenig et al. 2013). Bei bis zu 2.5% der Patienten, die eine Routineechokardiographie erhielten, wurde eine klinisch relevante sekundäre MI diagnostiziert. Ebenso konnte bei 12% der Patienten nach einem Myokardinfarkt eine mittel- bis hochgradige symptomatische MI gesehen werden, die wiederum die Langezeitprognose und Mortalität beeinflusst (Bursi et al. 2005). Insgesamt konnte bei 24% der Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz, unabhängig von der Genese, eine klinisch relevante MI gefunden werden (Rossi et al. 2011). Nicht zuletzt führt Vorhofflimmern sowie eine diastolische Herzinsuffizienz zu einer progredienten Vorhof- sowie Ventrikelvergrößerung des linken Herzens und somit über eine Ringdilatation zu einer sekundären MI (Deferm et al. 2019).

Systematisch unterscheidet man nach Carpentier und Kollegen drei unterschiedliche Typen der MI, (Carpentier et al. 1983). Diese Systematik wird modifiziert in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz [Q: (Nickenig et al. 2013)]

	<u>Primär (degenerativ bzw. organisch)</u>		<u>Sekundär (funktionell)</u>	
	Typ Ia (normale Segelbewegung)	Typ IIb (exzessive Segelbewegung)	Typ IIIac (restriktive Segelbewegung in der Diastole und Systole)	Typ Ia (normale Segelbewegung) Typ IIIbc (restriktive Segelbewegung in der Systole)
<u>Nicht- ischämisch</u>	Degenerativ		Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung , Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z.B. „Cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	andere Ursachen der linksventrikulären Dyfunktion
		Rheumatisch (akut)		
<u>Ischämisch</u>	-	Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

1.1.3 Klinik und Diagnostik

Die Symptome der MI hängen von der Ausprägung des Vitiums und des damit verbundenen Regurgitationsvolumens in Ruhe und unter Belastung ab. Eine akute MI ist im Vergleich zu einer chronischen MI selten und präsentiert sich in der Regel mit einer plötzlichen klinischen und hämodynamischen Dekompensation des Patienten (z.B. bei einem Papillarmuskelabriss nach Myokardinfarkt oder Segelperforation) und bedarf einer zügigen intensivmedizinischen Betreuung sowie meistens einer chirurgischen oder interventionellen Behandlung (Sanders et al. 1971, Enriquez-Sarano et al. 2005, Hayashi et al. 2020).

Die Mehrheit der Patienten mit einer chronischen MI ist, unabhängig von der Ursache der MI, asymptomatisch. Eine regelmäßige Nachuntersuchung mit körperlicher Untersuchung und Auskultation der Patienten mit asymptomatischer MI zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, da ein Fortschreiten der Erkrankung vom Patienten oft nicht bemerkt wird (Enriquez-Sarano et al. 2005). Bei einer Auskultation des Herzens kann der Rückstrom des Blutes aus dem linken Ventrikel durch die insuffiziente Mitralklappe in den linken Vorhof als Systolikum gehört werden. Das systolische Geräusch kann am besten am Apex in linker Seitenlage gehört werden und unterscheidet sich je nach Schweregrad und der Ursache der Insuffizienz (Kameswari et al. 2010).

Eine hochgradige MI führt mit der Zeit zu einer Dilatation des linken Ventrikels und aufgrund der chronischen Volumenbelastung zu einer Abnahme dessen Funktion. Zudem kommt es durch den Blutrückfluss zu einer Dilatation des linken Vorhofs mit häufigem Auftreten von Vorhofflimmern, Zunahme des pulmonalen Drucks und nachfolgend kardialer Dekompensation mit pulmonaler Stauung bzw. Lungenödem. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann die persistierende hämodynamische Situation, zu einer Vergrößerung/Dysfunktion des rechten Ventrikels sowie zu einer sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz führen (Goel et al. 2014). Typische Symptome mit der Patienten vorstellig werden sind: Abnahme der Belastbarkeit im Alltag, Müdigkeit, Dyspnoe bzw. Belastungsdyspnoe, Husten, Ödembildung oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (Naumann et al. 2004;).

Neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Auskultation umfasst die weitere Diagnostik die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG), das Durchführen einer Echokardiographie und ggf. invasiver Diagnostik mittels Herzkatheteruntersuchung (Kameswari et al. 2010). Das EKG kann Herzrhythmusstörungen aufzeigen oder Hinweise auf Ursachen der MI geben. Die häufigsten Befunde bei einer bestehenden MI sind Zeichen einer atrialen Vergrößerung sowie Vorhofflimmern (Kameswari et al. 2010).

Die Echokardiographie liefert Informationen über den Schweregrad sowie den Mechanismus der MI, die Größe und Funktion der Herzkammern, den Schweregrad des pulmonalen Hochdrucks sowie über assoziierte Klappenerkrankungen und wird am häufigsten eingesetzt um Patienten mit dem Verdacht auf eine MI zu untersuchen. Die echokardiographische Doppleruntersuchung liefert zudem quantitative Werte des Schweregrades der MI (Kameswari et al. 2010). Ergänzend dazu ist die transösophageale Echokardiographie (TEE) diagnostisch unabdingbar um den Erfolg einer operativen oder transkutanen Mitralklappenrekonstruktion abzuschätzen und um die weitere Therapieplanung zu optimieren (Gavazzoni et al. 2020, Freeman et al. 1992). Eine zusätzliche 3D TTE zeigt zudem bessere Übereinstimmungen mit den Ergebnissen des MRT als die 2D TEE zur Quantifizierung des Regurgitationsvolumens vor allem bei exzentrischen, spätsystolischen Regurgitationsjets oder multiplen Regurgitationen (Uretsky et al. 2015, Shanks et al. 2010).

Die Einteilung des Schweregrads der MI erfolgt nach den aktuellen nationalen oder internationalen Richtlinien oder Empfehlungen wie z.B. nach den *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging* (Lancellotti et al. 2013). Die genaue Quantifizierung der Schwere der MI ist ein signifikant wichtiger Parameter für das Patientenmanagement und die Prognose. Es zeigte sich allerdings auch, dass die Beurteilung des Schweregrads der Klappeninsuffizienz schwierig sein kann und die genaue Bestimmung der Regurgitationsvolumina einige Fallstricke beinhaltet (Buck et al. 2015). Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ist bei einer sekundären MI oftmals nicht eindeutig- hier hat sich die Bestimmung

des LV longitudinal-strain als prognostisch wegweisend gezeigt (Kamperidis V et al. 2016, Namazi et al. 2020). Zusätzliche Diagnostik kann mittels 3D Echokardiographie und Kardio-MRT erfolgen.

Bei symptomatischen Patienten, bei denen in Ruhe keine eindeutige Aussage über den Schweregrad getroffen werden kann, empfiehlt sich die Durchführung einer Stressechokardiographie (Bakkestrom et al. 2018, Zoghbi et al. 2017). Eine Stressechokardiographie kann die Zunahme der EROA, des systolischen pulmonalarteriellen Drucks sowie die kontraktile Reserve ermitteln, die alle mit einem erhöhten Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisiko korrelieren (Picano et al. 2009). Die Schweregradeinteilung nach echokardiographischen Grenzwerten der europäischen und amerikanischen Leitlinien 2017 ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2

Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach echokardiographischen Kriterien (Grenzwerte der europäischen und amerikanischen Leitlinien 2017), Einteilung nach sekundärer MI (SMI) sowie primärer MI (PMI) [Q: (Baldus et al. 2018)],

Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach echokardiographischen Kriterien			
	I = leichtgradig	II = mittelgradig	III = schwergradig
Qualitativ	Kleiner Jet-Ursprung	Intermediäre Befunde	Systolische Flussumkehr in den PV „Flail leaflet“
	Kleine PISA-Zone		Große PISA-Zone
Supportiv	A-Wellen-Dominanz PV	-	E-Wellen-Dominanz PV > 1,5 m/s
	Normale LV-/LAGröße	LA (>34 ml/m ²) und LV vergrößert	LA (>48 ml/m ²) und LV dilatiert
Quantitativ			
VC (mm)	<3	3–6,9	≥7 (3CV und 2CV gemittelt 8mm)
EROA (cm²)	PMI < 0,2	PMI 0,2–0,39	PMI ≥0,4
	SMI < 0,1	-	SMI >0,2
RegVol (ml/ Herzschlag)	PMI < 30	PMI 30–59	PMI ≥60
	SMI < 15	SMI 15–29	SMI ≥30
RegFraktion (%)	PMI < 30	PMI 30–59	PMI ≥60
	SMI < 15	SMI 15–29	SMI ≥30

(EROA „effective regurgitant orifice area“ (oder effektive Regurgitationsöffnungsfläche), LA linkes Atrium, Indexwerte bezogen auf Körperoberfläche in m², LV linker Ventrikel, MI Mitralklappeninsuffizienz, PISA „proximal isovelocity surface area“, PV Pulmonalvenen, RegFraktion Regurgitationsfraktion, RegVol Regurgitationsvolumen)

Das MRT ist in der Diagnostik der MI und des Mitralklappenapparates immer bedeutsamer geworden. In einer kürzlich durchgeführten prospektiven Studie scheint die MRT der Echokardiographie überlegen zu sein, was die Beurteilung der Ätiologie, des Mechanismus, der Quantifizierung und der Dimensionen der

Herzkammern anbetrifft (Hassan et al. 2020). Eine Multicenter-Studie konnte die Überlegenheit der MRT im Vergleich zur Echokardiographie in Bezug auf die weitere Entscheidungsfindung demonstrieren (Uretsky et al. 2015).

Die Herzkatheteruntersuchung als weiteres diagnostisches Mittel, dient neben der Messung der MI, der linksventrikulären Funktion, der pulmonalen Hypertonie und des Gefäßwiderstandes, vor allem bei Patienten über 45 Jahren, zur Evaluierung einer ggf. bestehenden koronaren Herzerkrankung (Vahanian et al. 2012).

1.1.4 Prognose

Die Prognose für Patienten die an einer MI leiden ist zunächst einmal abhängig von der Art der vorliegenden MI und steht im Zusammenhang mit vorher bereits erfolgten Therapien (interventionell oder medikamentös). Die wichtigsten Faktoren, die in die Prognosestellung einfließen sind, nach dem *Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz* der Schweregrad der MI, das Patientenalter, die klinische Symptomatik und vorliegende Komorbiditäten, bereits erfolgte Therapien, die linksventrikuläre Pumpfunktion und der Diameter des linken Ventrikels, die Größe des linken Vorhofs, das Bestehen einer pulmonalen Hypertonie, Vorhofflimmern, neurohumorale Aktivierung sowie eine verringerte Sauerstoffaufnahme unter Belastung (<18.5 ml/kg/min) (Nickenig et al. 2013). Bei einer hochgradigen MI ist von einer jährlichen Sterberate auf Grund von kardialen Ursachen von etwa 10% auszugehen. Bei moderaten Insuffizienzen liegt die jährliche Sterberate bei etwa 3%. Das Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden liegt bei Patienten ohne klinische Symptome mit einer hochgradigen MI doppelt so hoch wie in der normalen Bevölkerung, nämlich bei 0.8 % (Nickenig et al. 2013). Unbehandelt ist die hochgradige MI mit einer Mortalität von 50% innerhalb von 5 Jahren assoziiert. Die überlebenden Patienten leiden in 90% der Fälle unter Herzinsuffizienzsymptomen mit der Notwendigkeit zu häufigen Hospitalisationen (Goel et al. 2014). Lassen sich im Kardio-MRT zudem Myokardfibrosen feststellen sind diese mit plötzlichem Herztod sowie ventrikulären Arrhythmien assoziiert (Kitkungvan et al. 2018)

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass eine asymptomatische MI ohne das Vorliegen weiterer Komorbiditäten eine gute Prognose aufweist. Kommen jedoch solche hinzu, verschlechtert sich die Prognose zunehmend – bis hin zu der erwähnten Mortalitätsrate von 10% (Nickenig et al. 2013).

1.1.5 Therapie Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der MI unterscheidet sich bei der primären sowie sekundären Form und richtet sich nach Art, Dauer und Symptomen der Herzklappenerkrankung.

1.1.5.1 Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz

Asymptomatische Patienten mit hochgradiger MI und einer LVEF >60% sollten alle 6 Monate kardiologisch kontrolliert werden (Zilberszac et al. 2018). In Bezug auf die medikamentöse Behandlung von Patienten mit einer leichtgradigen primären MI ohne Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion gibt es keine Empfehlungen, welche durch Studien ausreichend gestützt sind. Insgesamt spielt die medikamentöse Therapie eine untergeordnete Rolle bei der primärem MI. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion wird im *Konsensus* die Gabe von ACE-Hemmern (ggf. von AT 1-Rezeptorantagonisten) empfohlen. Der Einsatz von Diuretika inkl. Aldosteronrezeptorantagonisten oder Betablockern ist zur symptomatischen Therapie angeraten (Nickenig et al. 2013). Eine akute MI benötigt aufgrund der hämodynamischen Situation typischerweise einer zeitnahen chirurgischen Therapie oder einer perkutanen Intervention (Hayashi et al. 2020). Die rechtzeitige chirurgische Therapie ist bei der chronischen primären MI die Behandlung der Wahl. Eine frühe chirurgische Intervention sollte bei Patienten mit einem „flail-leaflet“ auch ohne Symptome rechtzeitig durchgeführt werden, da sich bessere Überlebensraten im Vergleich zu einem konservativen, medikamentösen Vorgehen zeigen (Suri et al. 2013, Enriquez-Sarano et al. 2005). Bei Patienten die aufgrund der MI bereits kardial dekompensiert sind, ist eine chirurgische Intervention mit dem Wiederauftreten der Herzinsuffizienz assoziiert und geht einer hohen Morbidität und Mortalität einher (Enriquez-Sarano et al. 2005).

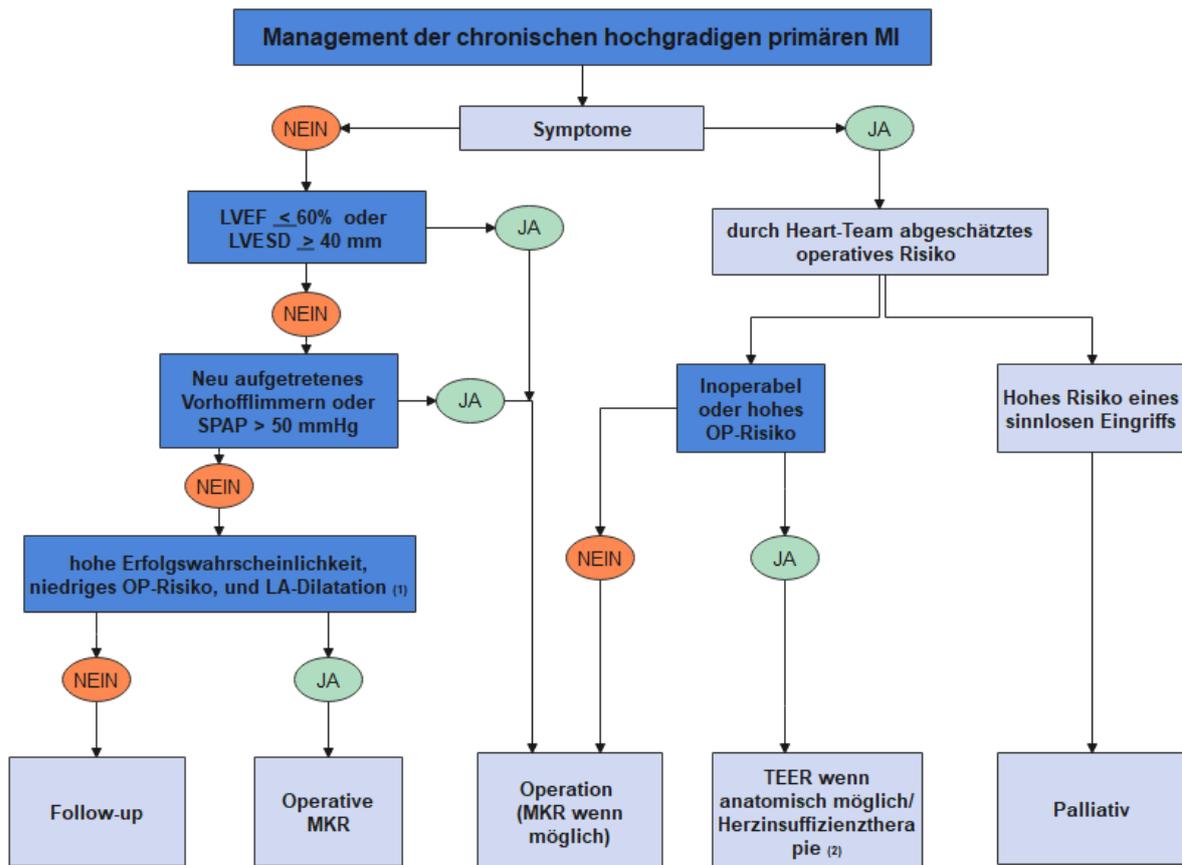
Das operative Verfahren der Wahl bei der primären MI ist die Mitralklappenrekonstruktion (MKR), mit einer hohen Erfolgswahrscheinlichkeit bei geringer Rezidivrate (Calafiore et al. 2007). Die richtige Patientenauswahl sowie der Einsatz minimal-invasiver Techniken in der Kardiochirurgie ohne notwendige Sternotomie führen zu einer frühen Genesung und sehr guten Langzeitergebnissen (Torracca et al. 2006).

Die Indikation zu einer OP wird, wie in Abbildung 1 schematisiert, nach den Richtlinien der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) und der *European Society of Cardiology* (ESC) von 2021 gestellt wenn:

- der linksventrikuläre endsystolische Diameter (LVESD) ≥ 45 mm und /oder die LVEF ≤ 60 % misst (Indikation IC)
- bei erhaltener LV-Funktion (LVESD < 45 mm/LVEF $> 60\%$) wenn ein valvuläres Vorhofflimmern oder eine pulmonale Hypertonie in Ruhe (PAPsyst ≥ 50 mmHg) besteht
- bei erhaltener LV-Funktion (LVESD < 45 mm/LVEF $> 60\%$) und „flail-leaflet“ oder eine signifikante Dilatation des linken Vorhofs (≥ 60 ml/BSA) bei Sinusrhythmus unter der Voraussetzung das eine haltbare Rekonstruktion der Mitralklappe wahrscheinlich, das OP Risiko gering und die OP in einem Herzzentrum mit großer Expertise für die MKR durchgeführt wird.

Abb. 1

Management der hochgradigen chronischen primären MI



*Wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Mitralklappenreparatur besteht, sollte diese erfolgen bei Patienten mit „flail leaflet“ und LVESD ≥ 40 mm, MKR kann erwogen werden bei LA Volumen ≥ 60 ml/m² BSA und SR oder pulmonaler Hypertonie bei Belastung (PAPs > 60 mmHg)
 **beinhaltet kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), LV-Unterstützungssysteme, Herztransplantation Q: Baumgartner et al 2017

Wenngleich die Operation der Mitralklappe das Standardverfahren ist, hat sich anhand europäischer Registerdaten gezeigt, dass knapp jeder zweite Patient mit hochgradiger, symptomatischer MI nicht operiert werden kann (Mirabel et al. 2007). Das Risiko für eine Operation an der Mitralklappe steigt zunehmend mit dem fortgeschrittenen Alter der Patienten, solchen mit einer hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion oder die infolge von Komorbiditäten für eine Operation ungeeignet sind (Mirabel et al. 2007). Für dieses Patientenkollektiv, das aufgrund von Kontraindikationen bisher nur konservativ therapiert wurde, ist die perkutane

kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System trotz höherer Raten einer residuellen MI im 5-Jahres Follow-Up im Vergleich zur MKR eine sichere und effektive Therapiealternative, da sie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und eine Steigerung der Lebensqualität bei vielen Patienten erzielt (Feldman et al. 2015). Aufgrund der Daten wird das Verfahren in den aktuellen europäischen und amerikanischen Richtlinien bei Patienten mit hochgradiger primärer MI und hohem Operationsrisiko als Therapieoption empfohlen (Vahanian et al. 2021, Otto et al. 2020).

1.1.5.2 Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Die sekundäre MI tritt infolge einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion auf und ist insgesamt häufiger als die primäre Form (de Marchena et al. 2011). Bei 24% der Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF), unabhängig von der Genese, konnte eine klinisch relevante MI gefunden werden (Rossi et al. 2011).

Bei der symptomatischen sekundären MI ist die leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienzbehandlung die Therapie der ersten Wahl. Eingesetzt werden u.a. gefäßerweiternde Medikamente (Vasodilatoren) wie ACE-Hemmer oder Sartane inklusive der Angiotensin/Neprilysin-Inhibitoren (ARNI), Betablocker und Diuretika sowie Mineralokortikoid-rezeptorantagonisten (MRA) (Ponikowski et al. 2016). In einer prospektiven Studie mit 163 Patienten mit HFrEF, von denen 30% eine hochgradige sekundäre MI aufwiesen, zeigte eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie in 40% der Fälle eine Reduktion der MI im 4-Jahres Follow-Up (Nasser et al. 2017).

Die Therapie mit Metoprolol reduzierte das linksventrikuläre enddiastolische Volumen sowie die MI in >40% der Fälle, Carvedilol konnte bei der gleichen Anzahl der Patienten eine Abnahme der EROA zeigen (Nasser et al. 2017). Als größter Prädiktor für das Ansprechen der medikamentösen Therapie zeigte sich die Abwesenheit eines kompletten Linksschenkelblocks im EKG (Nasser et al. 2017). Bei Vorliegen eines Linksschenkelblocks (QRS-Breite >130 ms) und gleichzeitig reduzierter systolischer Funktion (LVEF <35%) kann bei medikamentös

austherapierten Patienten mit einer HFrEF eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erfolgen. Bei diesen Patienten, mit meist ischämisch bedingter Kardiomyopathie, bewegen sich die Herzwände nicht synchron zueinander, so dass die Schlagkraft des LV deutlich vermindert ist und durch unterschiedlichen Zug auf den Mitralklappenapparat eine MI provoziert. Ähnlich einem Schrittmacher wird das CRT-System unter die Haut implantiert und insgesamt drei Sonden in den linken, rechten Ventrikel sowie im Coronarvenensinus geführt. Ziel der CRT ist, durch entsprechende Impulse, die Kontraktion der Herzkammern wieder zu resynchronisieren um die linksventrikuläre Funktion und somit die MI zu verbessern. Bei Patienten mit sekundärer hochgradiger MI, die die Kriterien für eine CRT erfüllten zeigte sich nachweislich eine Reduktion der MI, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie einem Überlebensvorteil. Diese Therapie wirkt bei ca. 50% der Patienten, den sogenannten „Respondern“ (van Bommel et al. 2011). Besteht bei Patienten mit hochgradiger sekundärer MI und HFrEF zusätzlich ein Vorhofflimmern, sollte eine Katheterablation des Vorhofflimmerns in Betracht gezogen werden, da eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu einer Reduktion der MI führen kann (Nishino et al. 2019).

Eine operative Therapie der sekundären MI ist weiterhin umstritten. Hier ist die Wichtigkeit eines multidisziplinären Heart Teams in einem erfahrenen Zentrum bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten hervorzuheben, die nach Abwägung des Nutzen/Risikos eine Operation/interventionelle Behandlung empfehlen. Eine Operation einzig der Klappe bei hochgradiger Insuffizienz, hat vor allem bei eingeschränkter LV-Funktion keinen langwierigen Nutzen aufgrund von häufigen Rezidivraten sowie einer hohen operativen Mortalität gezeigt (Nishimura et al. 2017). Patienten die sowohl eine aortokoronare Bypass-OP (ACB-OP) als auch eine MKR bei hochgradiger sekundärer MI bekamen, zeigten zwar kurzzeitig eine Symptombesserung, langfristig zeigten sich aber keine positiven Auswirkungen, verglichen mit Patienten die allein eine ACB-OP erhielten (Mihaljevic et al. 2007).

Aufgrund des niedrigen prognostischen Nutzens sollte lediglich bei Patienten mit einer hochgradigen sekundären MI die eine ACB-OP oder eine andere herzchirurgische Operation erhalten, die Mitralklappe operativ mitbehandelt werden

(Acker et al. 2011, Deja et al. 2012). Die Selektion der Patienten, die sich für eine operative MKR eignen ist sehr individuell und unterscheidet sich im Verfahren und Material (Vahanian et al. 2021). Ein operativer MK-Ersatz verhindert zwar ein Wiederauftreten der MI er verhindert allerdings nicht das LV-Remodeling oder das Überleben (Acker et al. 2014).

Mit der COAPT-Studie und der Mitra-FR Studie untersuchten zwei Studien die Sicherheit und Effektivität des MitraClip®-Verfahrens. In der COAPT-Studie, die 2018 veröffentlicht wurde und auf die später genauer eingegangen wird, konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die TEER (transcatheter edge-to-edge repair) bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sowie mittel-hochgradiger oder hochgradiger sekundärer MI durch eine Reduktion der Morbidität als auch Mortalität eine sinnvolle Therapieoption ist (Stone et al. 2018). Die Daten zeigen die Sicherheit sowie Effektivität des Verfahrens auch im 3 Jahres Follow-Up (Mack et al. 2021).

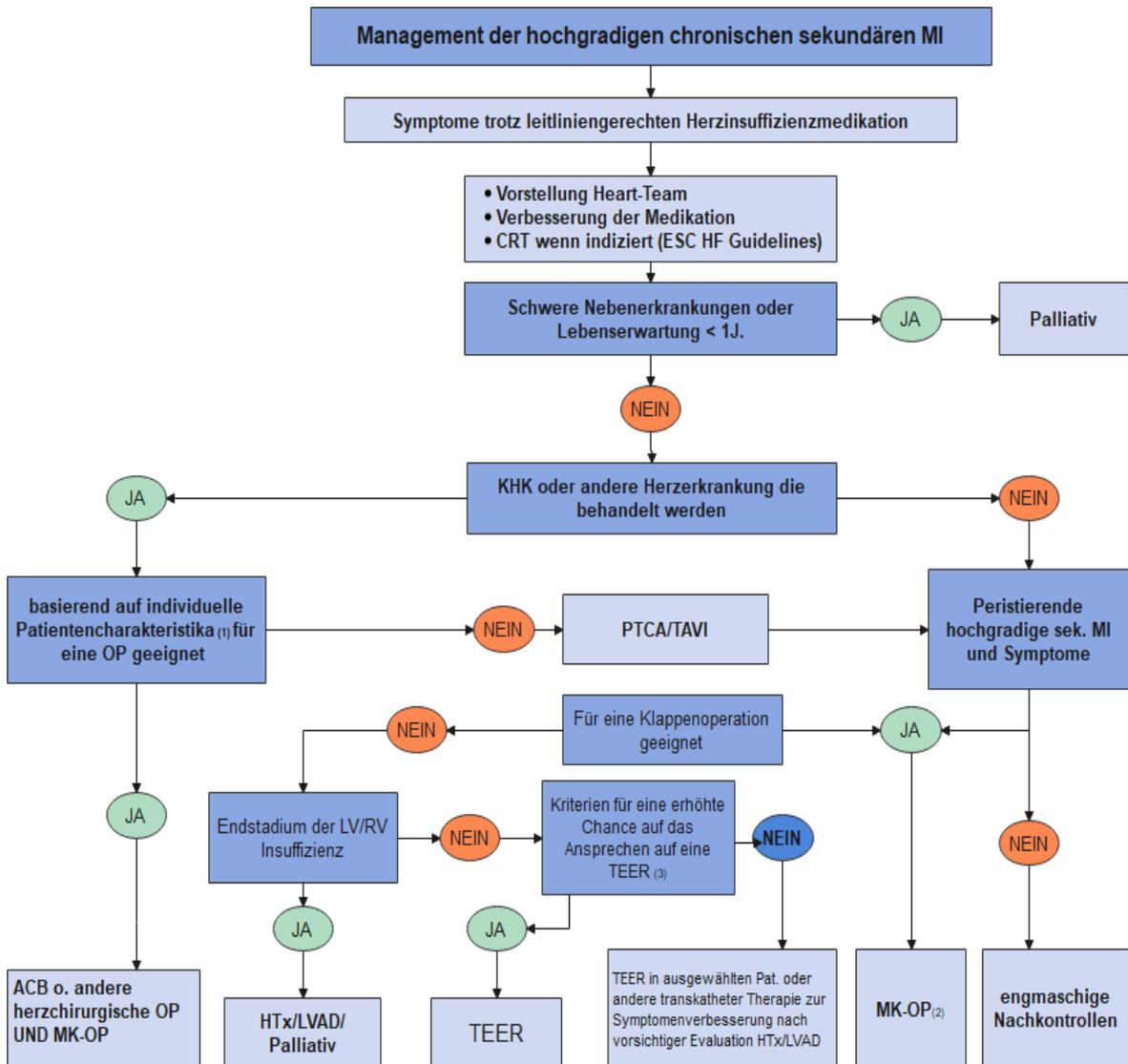
Die MITRA-FR Studie zeigte diametral andere Ergebnisse. Hier wurden 304 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF randomisiert, bei denen das Auftreten einer hochgradigen MI ohnehin eine schlechte Prognose aufweist, und untersuchte ob diese Patienten im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie von einer TEER profitieren. Hier zeigten die 1-Jahres- als auch die 3-Jahresdaten ein ernüchterndes Ergebnis. Es zeigte sich dass es keinen Unterschied zwischen den Regimen hinsichtlich Mortalitäts- als auch Hospitalisierungsraten gab (Obadia et al. 2018)

Aufgrund der positiven Ergebnisse der COAPT-Studie 2020 hat die deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in ihrem Positionspapier (*Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren*), eine Empfehlung für die Behandlung der der symptomatischen hochgradigen sekundären MI mit der TEER zur Symptomen- sowie Prognoseverbesserung gegeben. Zeitgleich wurde die TEER bei der Therapie der sekundären MI in den ESC sowie ACC/AHA Guidelines aufgenommen (Vahanian et al. 2021, Otto et al. 2020). Die TEER wird für streng selektierte Patienten empfohlen, die medikamentös austherapiert sind und die die Einschluss-Kriterien der COAPT-Studie erfüllen (Asch et al. 2019, Coats et al. 2021, Otto et al. 2020).

Falls Patienten die COAPT-Studie Einschluss-Kriterien nicht erfüllen aber deren Symptome und Lebensqualität verbessert werden können, kann eine TEER empfohlen werden (Pibarot et al. 2019, Praz et al. 2019, Adamo et al. 2019, Iliadis et al. 2020).

Patienten mit einer hochgradigen sekundären MI, einer höchstgradigen Links-oder Rechtsherzinsuffizienz oder einer LVEF <15% eignen sich nicht für eine TEER und profitieren eventuell von einer Herztransplantation, kardialen Unterstützungssystemen oder sind letztendlich nur palliativ behandelbar (Ponikowski et al. 2016).

Wie in Abbildung 2 schematisiert, wird von der ESC/EACTS bei medikamentös austherapierten Patienten mit einer symptomatischen sekundären MI und einem hohen perioperativen Risiko eine Überweisung zu einer TEER empfohlen. Vorausgesetzt die Klappenanatomie (u.a. nach Echokriterien der COAPT-Studie) eine lässt eine sichere Durchführbarkeit des Verfahrens zu. (Baldus et al. 2020).



Heart-Team: Team aus Kardiologen/Chirurgen mit einer hohen Expertise in der Behandlung von Herzklappenerkrankungen; HI-Therapie: Herzinsuffizienztherapie; HTx: Herztransplantation, LVAD: Linksventrikuläres Unterstützungssystem; COAPT-Echo: Kriterien der COAPT Studie (Stone et al 2018) zur Beurteilung des Mitralklappenapparates; TEER: Transcatheter edge-to-edge repair; MKR: Mitralklappenrekonstruktion; ACB-OP: Aortocoronare Bypass-OP

1.2 Kathetergestützte CE-zertifizierte Therapieverfahren der MI

Aktuell gibt es zwei CE-zertifizierte Verfahren für die perkutane Therapie der hochgradigen MI (Baldus et al. 2020). Das seit 2008 in Deutschland angewendete MitraClip®-Verfahren der Firma Abbott (Chicago, IL, USA) sowie das seit 2019 verfügbare PASCAL®-Verfahren der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA).

Da unser Patientenkollektiv ausschließlich mit dem MitraClip®- Verfahren behandelt wurde, wird im Folgenden nur auf dieses eingegangen.

1.2.1 Das MitraClip®-System

Das MitraClip®-System ist seit 2008 CE-zertifiziert und seit 2013 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen. Es wurde bereits weltweit bei mehr als 150.000 Patienten mit diesem Verfahren behandelt (Stand Ende 2022, Daten der Firma Abbott).

Das MitraClip®-System ist ein minimalinvasives, perkutanes Verfahren, das mit Hilfe eines Katheters durchgeführt wird, und bei der, anders als bei den chirurgischen Therapieoptionen, auf eine Brustkorberöffnung komplett verzichtet wird. Der Eingriff erfolgt in der großen Mehrzahl der Fälle unter Allgemeinanästhesie (Feldman et al. 2009; Armoiry et al. 2013; Hellhammer et al. 2014; Feldman et al. 2015).

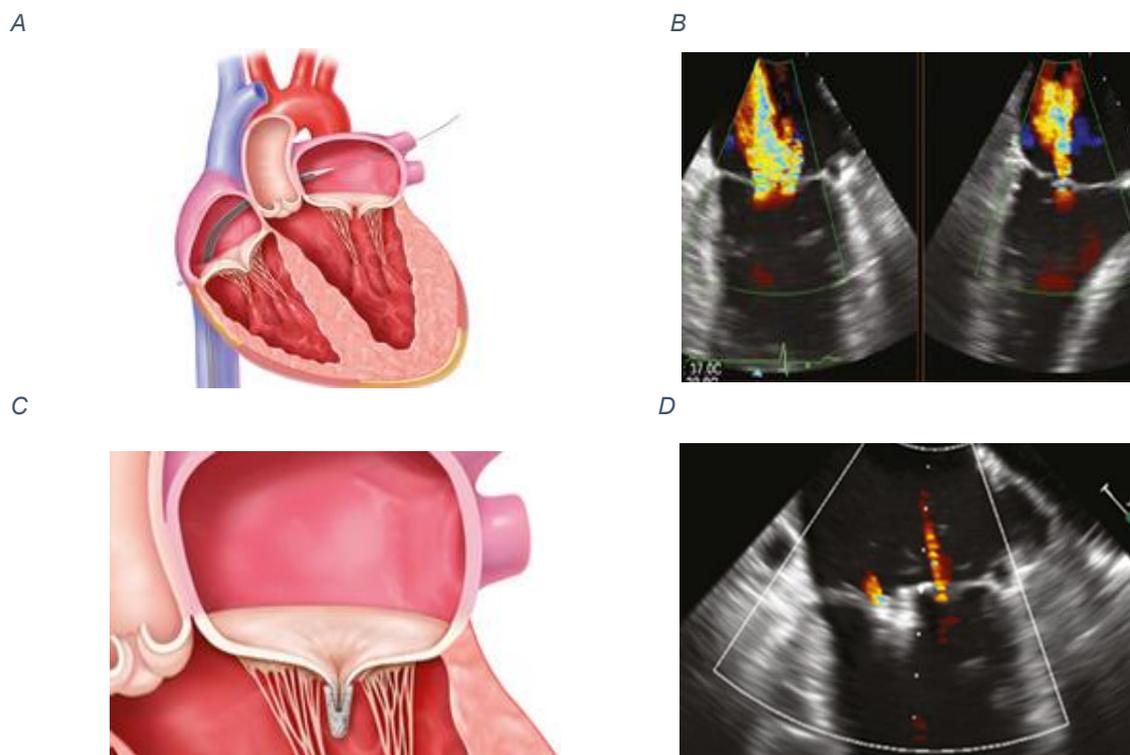
Das MitraClip®-Implantat besteht aus einem polyesterummantelten Kobalt-Chrom-Clip mit zwei beweglichen Armen, die zusammengeführt werden können.

Der MitraClip® wird über den Führungskatheter via Hohlvene zum rechten Vorhof vorgebracht und gelangt nach einer Punktion des Vorhofseptums (interatriales Septum) in den linken Vorhof.

Anschließend wird der MitraClip® unter kontinuierlicher transösophagealer echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle durch die Mitralklappenöffnung in den linken Ventrikel vorgeschoben. Nach erfolgreicher

Ausrichtung wird der MitraClip® im geöffneten Zustand zurückgezogen, bis die freien Ränder des AML und PML auf die geöffneten Arme aufgeladen werden können, und der Clip geschlossen wird (Abbildung 3 A-D).

Abb. 3 Das MitraClip®-Verfahren



A Transseptale Punktion und Vorführen des Clip-Trägersystems in den linken Vorhof
 B Mitralklappeninsuffizienz vor MitraClip®-Implantation in der TEE 2-Kammer Darstellung;
 C schematische Darstellung nach MitraClip®-Implantation
 D sichtbare Reduktion der Insuffizienz in der TEE 2-Kammer Darstellung (bei Pat. der EVEREST II – Studie). (Quelle: © Abbott Vascular <http://www.advancedhearttherapies.com/de-de/mi-behandlung/mitraclip/>)

Es entsteht so eine feste Verbindung im Bereich des Insuffizienzjets. Angelehnt ist diese Therapie an das operative Rekonstruktionsverfahren nach Alfieri.

Bei der *double-orifice* Technik nach Alfieri wird durch das Vernähen des posterioren und anterioren Segels der Mitralklappe (*edge-to-edge repair*) eine Reduktion des Insuffizienzjets erreicht (Abbildung 3 C). Anlehnend an das Verfahren wird die Technik TEER (*transcatheter edge-to-edge repair*) genannt.

Das MitraClip®-System wurde das erste Mal in der EVEREST-I Studie (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) auf Sicherheit und Durchführbarkeit bei der primären MI geprüft (Feldman et al. 2009).

Danach folgte die EVEREST II Studie, bei der es sich um eine prospektive multizentrische, randomisierte klinische Studie handelt, in die insg. 279 US-amerikanische und kanadische Patienten mit einer überwiegend degenerativen (primären) chronischen mittel- bis hochgradigen MI eingeschlossen wurden, die prinzipiell operiert werden konnten. Von diesen 279 Patienten wurden 186 mit dem MitraClip® behandelt und 93 einer konventionellen chirurgischen Therapie (Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz) unterzogen. In der 2-jährigen Nachverfolgung der Patienten zeigte sich unter anderem, dass die mit dem MitraClip® behandelten Patienten weiterhin eine klinische Verbesserung zeigten und dass das Verfahren einen positiven Effekt auf das linksventrikuläre Remodeling hatte (Kar et al. 2011).

Daten von Hochrisikopatienten mit sekundärer MI aus der EVEREST II Studie zeigten eine klinische sowie hämodynamische Verbesserung dieser Patienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil nach einem Jahr, im Vergleich zu Patienten die keinen Clip erhielten (Nickenig et al. 2013, Whitlow et al. 2012). Zwei große, prospektive Register (ACCESS-EU; TRAMI-Register), die hauptsächlich Erfahrungen mit Hochrisikopatienten mit sekundärer MI sammelten, konnten diese Ergebnisse bestätigen (Maisano et al. 2013, Baldus et al. 2012). Da die MitraClip®-Implantation eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und eine Steigerung der Lebensqualität bei vielen Patienten erzielte, wird es Verfahren in den aktuellen europäischen und amerikanischen Richtlinien bei Patienten mit hochgradiger primärer MI und hohem Operationsrisiko als Therapieoption empfohlen (Vahanian et al. 2021; Otto et al. 2020).

2018 erschienen mit der COAPT-Studie sowie der MITRA-FR-Studie zwei wegweisende Publikationen, die die perkutane Mitralklappenrekonstruktion der sekundären hochgradigen MI genauer untersuchten. In der COAPT-Studie konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die TEER bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sowie mittel-hochgradiger oder hochgradiger sekundärer MI durch eine Reduktion der Morbidität als auch Mortalität eine sinnvolle Therapieoption ist

(Stone et al. 2018). Die MITRA-FR Studie konnte wiederum keinen signifikanten Vorteil bei diesem Patientenkollektiv zeigen (Obadia et al. 2018), allerdings unterschieden sich beide Studien deutlich voneinander was die Patientenauswahl, Symptome, MI-Graduierung sowie LV Geometrie anbetrifft.

Eine Metaanalyse von insg. 1513 Patienten mit Herzinsuffizienz und signifikanter sekundärer MI zeigte, dass die TEER mit dem MitraClip® System mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität, Hospitalisation, Herztransplantationsrate sowie Notwendigkeit zur Implantation von Linksherzunterstützungssystemen (LVAD) einherging. Dieser Effekt konnte auch über ein Jahr nach der Behandlung beobachtet werden (Benito-González et al. 2019).

Die TEER wird somit in den aktuellen Leitlinien der ESC/EACTS sowie der ACC/AHA bei der Therapie der sekundären MI bei ausgewählten Patienten, die bereits unter optimaler medikamentöser Therapie stehen, zur Verbesserung der Symptome als auch zur Prognoseverbesserung empfohlen (Vahanian et al. 2021, Otto et al. 2020).

1.3 Anästhesie

Das Wort *Anästhesie* stammt aus dem Griechischen und bedeutet „Gefühlslosigkeit“ (PONS GmbH 2016a). Weiterhin stammt das Wort *Narkose* vom griechischen Wort für „Betäubung“ ab (PONS GmbH 2016b). Obwohl diese Begriffe im Deutschen meist synonym verwendet, meinen sie oft unterschiedliches.

Eine „Lokalanästhesie“ ist definiert als eine *„örtliche Schmerzausschaltung im Bereich von Nervenendigungen oder Leitungsbahnen, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen“* (Adams et al. 2001), während eine Allgemeinnarkose bzw. Allgemeinanästhesie mit einer Betäubung des gesamten Körpers einhergeht und im Volksmund oft als „Vollnarkose“ bezeichnet wird. Mit Hilfe pharmakologischer Mittel wird dabei eine *„induzierte, reversible Funktionsminderung des Zentralen Nervensystems“* herbeigeführt, welche es zum Ziel hat *„optimale Interventionsbedingungen für Patient und Operateur zu schaffen“*. (Kretz und Teufel 2006).

1.3.1 Allgemeinnarkose

Eine Allgemeinnarkose muss folgende, notwendige Bedingungen erfüllen: Schlaf, Analgesie und Amnesie. Zusätzlich können eine Muskelrelaxierung und eine vegetative Stabilität des Patienten notwendig sein. (Kretz und Teufel 2006). Es lassen sich folgend verschiedene Formen der Anästhesie unterscheiden, wobei diese Unterscheidung anhand der verwendeten Anästhetika erfolgt.

1. Inhalationsnarkose: bei dieser erfolgt die Betäubung mit Hilfe von gasförmigen Substanzen, wie beispielsweise Ätherderivaten oder Stickoxydul erfolgt (Heck 2015).

2. Totalintravenöse Anästhesie (TIVA): erfolgt durch vollständigen Verzicht auf volatile Anästhetika und Stickoxydul (Heck 2015).

3. Balancierte Anästhesie: bezeichnet eine Mischform aus intravenöser und Inhalationsanästhesie. Diese Form ist durch eine besondere individuelle Anpassbarkeit auf die jeweiligen Patienten gekennzeichnet (Heck 2015).

4. Kombinationsanästhesie: diese Bezeichnung weist vor allem auf die Verwendung verschiedener Einzelpharmaka hin, unabhängig von deren Aggregatzustand (Heck 2015).

Weiterhin stellen sich an die verschiedenen Anästhetika unterschiedliche Anforderungen. Sogenannte „Ideale“ gasförmige Anästhetika sollten weder entzündlich noch explosiv sein, verdampfbar, chemisch stabil, umweltneutral und nicht reaktiv in Bezug auf den CO₂-Absorberkalk sein. Andere wichtige Charakteristika sind hohe Wirkungsstärke und analgetische Potenz, niedrige Blut-Gas-Löslichkeit, minimale Nebenwirkungen, keine Toxizität oder Irritation der Atemwege sowie ein angenehmer Geruch und keine Biotransformation (Heck 2010). Im Tierversuch hat sich gezeigt, dass volatile Anästhetika einen kardioprotektiven Effekt haben, also einen Schutz des Myokards vor reversiblen sowie irreversiblen ischämischen und reperfusionsbedingten Schädigungen bieten können sowie der Einsatz von *Desfluran* und *Sevofluran* die Morbidität durch

Myokardinfarkte senken können, wobei letzterer Zusammenhang bislang noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte (Larsen 2012).

Im Allgemeinen besteht die Durchführung einer Allgemeinnarkose aus verschiedenen Stadien: der Vorbereitung, der Einleitung der Narkose, deren Aufrechterhaltung, dem Wärmemanagement, der perioperativen Analgesie, der Ausleitung der Betäubung, die postoperative Überwachung und Dokumentation sowie die postoperative Visite (Kretz und Teufel 2006).

Die Vorbereitung umfasst eine Karenz für Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bei den Patienten, die Erhebung einer relevanten Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie, falls nötig, weiterführende Diagnostik. Empfohlen wird auch eine Einteilung der Patienten nach ASA-Klassifizierung (Tabelle 3). Um Stress bei Patienten vorzubeugen, erhalten diese häufig Anxiolytika.

Tabelle 3 Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) (Heck 2010)

ASA	
I	Normaler gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungsminderung
IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
V	Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation die nächsten 24 h voraussichtlich nicht überleben wird
VI	für hirntot erklärter Patient im Rahmen einer Organentnahme

Die Überwachung umfasst eine perioperative klinischen Überwachung und ein Monitoring der Vitalwerte (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie, Kapnometrie, respiratorisches Monitoring, Relaxometrie). Möglich ist auch die Erhebung weiterer Werte, wie zum Beispiel Zerebromonitoring, Körpertemperatur oder Blutgasanalyse. Postoperativ werden die Patienten im Hinblick auf pathophysiologische Veränderungen überwacht. Weiterhin erfolgt eine lückenlose

Dokumentation, eine anästhesiologische Verlaufsbeobachtung sowie eine Weitergabe der relevanten Informationen an das weiterbehandelnde Personal (Kretz und Teufel 2006; Heck 2010).

Vorteile der Allgemeinnarkose sind eine totale Abschirmung des Patienten vor äußeren Einflüssen sowie eine Ausschaltung der Reflexe, was für die Durchführung einiger Operationen unabdingbar ist.

Im Tierversuch hat sich zudem gezeigt, dass gasförmige Anästhetika einen kardioprotektiven Effekt haben können, und dass der Einsatz von *Desfluran* und *Sevofluran* die Morbidität durch Myokardinfarkte senken können, wobei letzterer Zusammenhang bislang noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte (Larsen 2012).

Nachteile der Allgemeinnarkose sind vor allem die mögliche Gefahr einer Aspiration aufgrund ausgeschalteter Reflexe während der Narkose.

Die Allgemeinnarkose als Anästhesieform ist mit einem Mortalitätsrisiko von 0,03 Toten auf 1000 Patienten assoziiert (Bainbridge et al. 2012). Vor allem ältere Patienten zeigten in der frühen postoperativen Phase eine höhere Mortalität sowie das vermehrte Auftreten kognitiver Dysfunktionen (Rasmussen et al. 2003; Papaioannou et al. 2005). Als Ursache werden zum Beispiel hypotone Episoden während der Allgemeinanästhesie (Blazek et al. 2015).

1.3.2 Analgosedierung

Die Analgosedierung ist eine umfassende Bezeichnung für eine medikamentöse Schmerzausschaltung (Analgese) bei gleichzeitiger Beruhigung (Sedierung).

Die wesentlichen Ziele der Analgosedierung sind eine Reduktion oder eine Verhinderung von Schmerzen sowie eine Erzielung der Angstfreiheit (vegetative Abschirmung) unter Stabilisierung hämodynamischer Prozesse (Baron et al. 2010). Dadurch können diagnostische und/oder therapeutische Interventionen toleriert und eine Stressreduktion mit Hilfe von Hypnose, Amnesie und/oder Sedierung erreicht werden. Die Analgosedierung erreicht eine Reduktion des Sympathikotonus. Eingesetzt wird die Analgosedierung auch zur Gewährleistung eines schonenden

2006; Eichler 2010). Anschließend folgt das Erreichen einer angemessenen Sedierung an. Diese soll vor allem abschirmend auf die Patienten wirken, um Stress und/oder Angst von diesen fernzuhalten. Als mögliche Pharmaka werden dabei Benzodiazepine, *Propofol*, Barbiturate, Gamma-Hydroxybuttersäure oder gasförmige Anästhetika, wie *Isofluran* oder *Sevofluran*, verwendet. Weiterhin werden bei der Analogsedierung adjuvante Substanzen, wie Neuroleptika (z.B. *Haloperidol*), Muskelrelaxantien oder Zentrale α_2 -Adrenozeptor-Agonisten (*Clonidin*), verwendet (Kretz und Teufel 2006; Eichler 2010). Wie auch bei der Allgemeinnarkose ist ein Monitoring der Patienten während der Analogsedierung erforderlich (Baron et al. 2010).

Die Unterschiede zwischen Allgemeinnarkose und Analogsedierung finden sich in verschiedenen Aspekten. Zum einen erfolgt bei ersterer die Medikamentengabe kontinuierlich. Dies ist teilweise problematisch, vor allem im Hinblick auf die Anreicherung der Stoffe in bestimmten Geweben und einer damit einhergehenden schwankenden Wirkungsdauer. Die Analogsedierung versucht diese Probleme mit Hilfe von Bolusgaben zu umgehen. Vorteil der Analogsedierung in diesem Zusammenhang ist der bevorzugte Einsatz von Medikamenten mit geringer Zunahme der kontextsensitiven Halbwertszeit. Die kontextsensitive Halbwertszeit ist definiert als „diejenige Zeitspanne, in der die Plasmakonzentration einer Substanz in Abhängigkeit von der Applikationsdauer (dem *Kontext*) um die Hälfte abgenommen hat“ (Kretz und Teufel 2006). Des Weiteren ist beim Einsatz der Analogsedierung der apparative und medikamentöse Aufwand wesentlich geringer und kann auch ohne einen Anästhesisten, durch einen Arzt einer anderen Fachrichtung erfolgen. Der geringere Aufwand ist auch mit einer geringeren Belastung für den Patienten.

Ein Nachteil der Analogsedierung ist die nicht sicher Vorauszusagende Tiefe der Sedierung, so dass ein Patient durch z.B. Reize des durchgeführten Eingriffs unruhig wird, im Extremfall aufwacht oder man durch die Unruhe gezwungen ist die Prozedur abzubrechen, oder im Gegenteil die Sedierung zu tief ist, so dass eine Aspiration oder Ateminsuffizienz drohen kann.

1.3.3. MitraClip®-Prozedur und Anästhesie

Die MitraClip®-Prozedur erfolgte bislang in der großen Mehrzahl der Fälle unter Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose (Feldman et al. 2009; Armoiry et al. 2013; Hellhammer et al. 2014; Feldman et al. 2015).

Mit dem Einzug der minimalinvasiven Techniken zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen ist das Konzept der Analgosedierung während der Intervention im Gegensatz zur Allgemeinnarkose entstanden. Zu Beginn der perkutanen Aortenklappenimplantationen (TAVI) wurden alle Prozeduren in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Nach und nach wurden positive Erfahrungen mit den Interventionen in tiefer Sedierung in Kombination mit Lokalanästhesie gemacht, so dass sich die Anästhesieform der Analgosedierung bei perkutanen Aortenklappenimplantationen etabliert hat (Yamamoto et al. 2013; Oguri et al. 2014). Mittlerweile ist in vielen spezialisierten Zentren für perkutanen, kathetergestützten, transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) die Analgosedierung während der Klappenimplantation in Verbindung mit einer Lokalanästhesie Standard (Motloch et al. 2012; Mayr et al. 2015; Petronio et al. 2016).

Im Gegensatz dazu ist die am besten geeignete Sedierungsform während der MitraClip®-Implantation weiterhin unklar. Anders als bei der TAVI, ist bei diesem Verfahren eine transseptale Punktion mit der Einführung des Systems in den linken Vorhof unabdingbar. Das gesamte Verfahren erfolgt unter kontinuierlicher transösophagealer echokardiographischer Kontrolle (TEE), was ohne Allgemeinanästhesie sowohl für Patienten als auch für Untersucher eine Herausforderung darstellen kann.

Daten zeigten, dass etwa die Hälfte der Patienten während der Allgemeinnarkose bei der MitraClip®-Implantation infolge einer Hypotonie den Einsatz von Katecholaminen benötigten. Das Auftreten einer Hypotonie war mit einer postprozedural erniedrigten kognitiven Funktion aufgrund zerebraler Dysfunktion assoziiert (Blazek et al. 2015). Da vornehmlich ältere Patienten, mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und zahlreichen Komorbiditäten die typischen Kandidaten für eine MitraClip®-Prozedur sind, kann für dieses

Patientenkollektiv ein Eingriff in Allgemeinnarkose eine zusätzliche Belastung darstellen.

Es haben bereits kleinere Studien zuvor die Machbarkeit und Sicherheit der Analgosedierung während der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®-System gezeigt, so dass diese Anästhesieform eine attraktive und effiziente Alternative zur Allgemeinnarkose zu sein scheint (Teufel et al. 2012; Rassaf et al. 2014; Waha et al. 2015; Ledwoch et al. 2016).

Eine routinemäßige MitraClip®-Implantation ohne Allgemeinanästhesie könnte das gesamte Verfahren nicht nur vereinfachen, sondern es könnten Patienten unerwünschte Nebenwirkungen der Allgemeinnarkose erspart bleiben, als auch Kosten sowie Personal eingespart werden. In der täglichen Praxis bestehen allerdings weiterhin Bedenken beim Einsatz des MitraClips® ohne Allgemeinnarkose hinsichtlich der Sicherheit des Verfahrens. Zusätzlich wissen wir nicht welche Patientencharakteristika wichtig sind, um eine auf jeden Patienten individuell zugeschnittene Analgosedierung während der MitraClip®-Prozedur zu erreichen.

Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Doktorarbeit sollte die Hypothese bei einem größeren Patientenkollektiv (N=232) überprüft werden, dass die MitraClip®-Prozedur vergleichbar sicher und effizient in Analgosedierung durchgeführt werden kann wie unter Allgemeinanästhesie.

2 METHODEN

2.1 Studienprotokoll

In die unverblindete prospektive Studie wurden insgesamt 232 Patienten mit einer signifikanten MI eingeschlossen, die in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie zwischen Januar 2011 und November 2015 eine perkutane MitraClip®-Implantation erhielten. Die Patientencharakteristika, Baseline- und Verfahrensdaten wurden retrospektiv mit Hilfe von Aufzeichnungen, Krankenakten und Operationsprotokollen beurteilt. Vor der Implantation wurde bei allen Patienten eine Anamnese sowie klinische Untersuchung durchgeführt. Bei allen Patienten wurde der logistische EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score) berechnet sowie laborchemische Parameter erhoben. Jeder Patient erhielt ein EKG, eine transthorakale echokardiographische Untersuchung (TTE) sowie eine nach Studienprotokoll durchgeführte transösophageale Echokardiographie (TEE). Der klinische Zustand der Patienten wurde anhand der NYHA-Klassifikation, dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) und dem 6-Minuten-Gehtest beurteilt. Die Einteilung der Patienten erfolgte quasis-randomisiert in zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt während der MitraClip®-Implantation eine Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation (AN-Gruppe), während bei der zweiten Patientengruppe die Prozedur unter Analgosedierung erfolgte (AS-Gruppe).

Welche Anästhesieform ein Patient erhielt war eher zufällig und abhängig von dem Datum an welchem die Prozedur durchgeführt wurde. MitraClip®-Implantationen in Allgemeinanästhesie fanden einmal monatlich innerhalb eines festen Zeitfensters statt, so dass alle Patienten, die an diesem Tag eine Implantation des Clips bekamen, eine Allgemeinnarkose erhielten. Diese Patienten werden im Folgenden als AN-Gruppe bezeichnet. Die Patienten, welche eine Analgosedierung erhielten, werden im Folgenden als AS-Gruppe bezeichnet.

Nach der MitraClip®-Implantation erfolgte 3, 6 sowie 12 Monate eine Nachuntersuchung (Follow-Up) in der MitraClip®-Ambulanz der Klinik für

Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Die Daten der Studie beziehen sich auf die erste Nachuntersuchung nach 3 Monaten. In diesem Follow-Up erfolgte eine Anamnese/körperliche Untersuchung und EKG Kontrolle, es wurden Laborparameter entnommen sowie bei allen Patienten eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt zudem wurde ein 6-Minuten Gehstest veranlasst.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Ethikrichtlinien der Deklaration von Helsinki 1975 und dem von der internen Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität zugelassenen Studienprotokoll durchgeführt. Alle Patienten haben vor dem Eingriff ihr Einverständnis hierzu und zur Erfassung und Bearbeitung ihrer anonymisierten Daten erklärt. Alle Daten wurden in ein Register eingetragen, welches unter www.clinicaltrials.gov (NCT02033811) verfügbar ist.

2.2 Anästhesie

Beiden Patientengruppen wurde für die Punktion der Leistenarterie ~10 ml 0,2 % Lidocain als Lokalanästhetikum subkutan appliziert. Zudem erhielten alle Patienten 2-3 mg Midazolam zur leichten Sedierung.

Alle Patienten der AN-Gruppe wurden von einem Anästhesisten für die MitraClip®-Prozedur endotracheal intubiert sowie mit einem 8 FR großen zentralvenösen Katheter (ZVK), der in den Jugularvenen platziert wurde, versorgt. Über diesen ZVK wurde den Patienten der AN-Gruppe benötigte Medikamente (NaCl 0,9 %, Katecholamine, *Propofol*, *Sufentanil* sowie *Remifentanil*) in Standarddosierung verabreicht. Zur hämodynamischen Überwachung wurde ein arterieller Zugang über die Arteria radialis gelegt.

In der AS-Gruppe wurde den Patienten unmittelbar zu Beginn der MitraClip®-Implantation ein arterieller sowie zentralvenöser Zugang durch den Interventionalisten gelegt. Der arterielle Katheter zur hämodynamischen Überwachung war entweder in die A. radialis oder in die linke A. femoralis platziert. Der zentralvenöse Zugang, eine 7 Fr Schleuse, wurde in die linke Femoralvene

gelegt. Über einen via diese Schleuse eingebrachten 3-Lumen wurden ZVK NaCl 0,9 %, Katecholamine und *Propofol* verabreicht. Für die Analgosedierung erhielten die Patienten der AS-Gruppe kontinuierlich intravenös *Propofol* (Standardprotokoll 1-2 ml Bolus 2%-iges *Propofol* i.v., Laufrate über ein Infusionssystem 8 ml/h mit individueller Anpassung). Sofort im Anschluss an die Prozedur wurden alle Patienten zur Überwachung auf die Intensivstation gebracht (ITS).

2.3 Verfahren

Der MitraClip® und das zugehörige Verfahren wurden bereits im Detail beschrieben (Feldman et al. 2005). Das Verfahren unterschied sich in den beiden Gruppen nicht voneinander. Es wurde bei allen Patienten über die Leistenvene ein Führungskatheter in den rechten Vorhof vorgeschoben. Unter fluoroskopischer und kontinuierlicher TEE-Kontrolle wurde anschließend eine transeptale Punktion durchgeführt. Danach wurde die Transseptalnadel durch den steuerbaren Führungskatheter und Dilatator ersetzt. Das Clip Delivery System wurde nachfolgend in den Führungskatheter eingeschoben und der MitraClip® in den linken Vorhof eingeführt. Das CDS wurde zur Mitralklappe geführt und der Clip geöffnet unterhalb dieser positioniert. Die beiden Mitralklappensegel wurden anschließend durch den MitraClip® an der Stelle des größten Insuffizienzjets erfasst (meist im Bereich des P2 – und A2 Segmentes der Mitralklappe) und zusammengeführt. Danach wurde der Sitz des MitraClips® sowie die Insuffizienz im TEE sowie angiographisch beurteilt und der MitraClip® entweder abschließend vom System gelöst und dauerhaft implantiert oder gegebenenfalls repositioniert. In manchen Fällen wurden mehrere Clips eingesetzt. Die Möglichkeit der Reposition oder Verwendung mehrerer MitraClips® optimierte das Ergebnis für Patienten.

2.4 NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation wurde von der New York Heart Association eingeführt, um Patienten mit Herzinsuffizienz anhand von bestimmten Merkmalen besser einteilen

zu können. Sie umfasst insgesamt vier Stadien (I-IV), wobei die Ätiologie der kardialen Erkrankung nicht berücksichtigt wird. Eine angepasste Version der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ist in den *Leitlinien Therapie der chronischen Herzinsuffizienz* zu finden (Hoppe et al. 2005).

NYHA-Stadium I beschreibt eine *Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*

NYHA-Stadium II beschreibt eine *Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Es bestehen keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris*

NYHA-Stadium III beschreibt eine *Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.*

NYHA-IV bezeichnet eine Herzerkrankung, *in der die Patienten sowohl bei allen körperlichen Belastungen und Aktivitäten als auch in Ruhe Beschwerden haben und somit bettlägerig sind.*

Bei der Zuordnung eines Patienten zu einem NYHA-Stadium bleibt zu berücksichtigen, dass die Zuordnung nicht als objektiv einzustufen ist, da sie maßgeblich von der subjektiven Einschätzung von Arzt und den Aussagen des jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Patientin abhängt.

2.5 Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire®

Für die Behandlung von Patienten werden zunehmend zu den subjektiv messbaren Parametern objektive Parameter für den Behandlungserfolg gemessen. Der Therapieerfolg wird zunehmend an der Lebensqualität der Patienten bemessen. Hierzu zählen Fragen zum psychischen und physischen Befinden der Patienten

nach einer Therapie und der Erhalt oder Steigerung der persönlichen Leistungsfähigkeit.

Zur Erfassung solcher subjektiven Sachverhalte wurden verschiedene Fragebögen entwickelt. Der *Minnesota Living With Heart Failure Fragebogen* (MLHFQ) wurde in den 1980er Jahren zur Einschätzung einer krankheitsspezifischen Einschätzung der Lebensqualität von Personen mit chronischer Herzinsuffizienz entwickelt. Der Test beinhaltet Fragen zum körperlichen sowie psychischen Befinden des Patienten sowie allgemeine Fragen (Rector et al. 1987). Die Fragen zum körperlichen Befinden beinhalteten Fragen z.B. nach Schwellungen der Beine, Schlafstörungen, schneller Ermüdung oder Kurzatmigkeit sowie die Auswirkungen dieser auf die alltägliche Belastung, wie Arbeit, Hausarbeit, Treppensteigen, Pausen, Freizeitgestaltung, selbstständige Lebensweise, sexuelle Aktivität und Essverhalten. In Bezug auf die Psyche werden vor allem Fragen zu Angst und Depressionen gestellt, aber auch mentale Funktionen, wie Gedächtnisleistung, Konzentration, das Gefühl der Selbstkontrolle etc. wurde untersucht. Weiterführende Fragen erfassen Krankenhausaufenthalte, Medikamente und deren Nebenwirkungen sowie die Kostenübernahme für die Therapien.

Insgesamt umfasst der Fragebogen 21 Fragen, 5 davon zur körperlichen und 8 zur psychischen Verfassung sowie 8 zu anderen Themen. Die Antworten reichen auf einer Likert-Skala von 0-5 (Schnell et al. 1999), wobei die Patienten aufgefordert werden, ihre Antworten einem Wert zwischen 0 (nie) und 5 (immer) zuzuordnen bzw. einer Abstufungsmöglichkeit dazwischen. Die Zwischenstufen bedeuteten selten (1), eher nicht (2), teilweise (3) und überwiegend (4). Aus der Summe aller Antworten wird anschließend die individuelle Einschätzung der Lebensqualität der Patienten mit Herzinsuffizienz erhoben. Dabei bedeutet eine höhere Gesamtpunktzahl einer schlechteren Einschätzung in Bezug auf die eigene Lebensqualität des Patienten. Wenn mehr als die Hälfte der Fragen unbeantwortet bleibt, gilt die Messung als ungültig.

Dieser Test weist gute Werte im Hinblick auf Reliabilität und Validität auf und erlaubt eine aussagekräftige Aussage zur Auswirkung dieser Krankheitsgruppe auf den Alltag der Patienten sowie auf deren Lebensqualität (Heo et al. 2005; Rilo und Juárez 2010).

In der vorliegenden Studie wurde dieser Fragebogen den Patienten jeweils einmal vor der Intervention und einmal während des Follow-Up zum Ausfüllen ausgehändigt. Diese Vorgehensweise ermöglichte es, eine subjektive Einschätzung der Lebensqualität der Patienten vor und nach dem Eingriff zu erheben und eventuelle Abweichungen der empfundenen Lebensqualität zu messen.

2.6 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest stellt einen einfach zu realisierenden Belastungstest zur Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Patienten dar (Gibbons et al. 2001; ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories und others 2002). Im Gegensatz zu anderen Belastungstests, wie Laufband- oder Fahrradergometrie, kann dieser Test aufgrund seiner einfachen Anwendung auch bei schwer erkrankten Patienten angewandt werden.

Die Testpersonen werden für den Test aufgefordert, innerhalb von 6 Minuten in einem persönlich angenehmen Fortbewegungstempo eine definierte Strecke zurückzulegen. Bei der Durchführung ist es wichtig daraus zu achten, dass die gewählte Gehgeschwindigkeit der gewohnten Alltagsbelastung des jeweiligen Patienten entspricht.

Sollte während der 6 Minuten Gehstrecke Symptome wie Müdigkeit, Angina Pectoris, Dyspnoe oder ähnliches auftreten, darf der Patient wahlweise den Test abbrechen, das Tempo verlangsamen oder sich kurz abstützen. Bei einem Rückgang der Symptome sollte der Test wieder aufgenommen werden (Enright und Sherrill 1998; Enright 2003).

Zu den zu berücksichtigenden Faktoren für den Test zählen die Motivation des Patienten, Beinlänge, Geschlecht, Alter, Komorbidität, Zeitpunkt der Messung und ein Trainingseffekt, also eine Verbesserung der geschafften Gehstrecke nach mehrfacher Wiederholung des Tests. Das Messergebnis variiert aufgrund dieser zahlreichen Parameter von Patient zu Patient deutlich. Als Normwert wird eine zurückgelegte Strecke von >400 m angenommen, wobei eine kürzere geschaffte

Strecke als unspezifische Minderung der Leistung gewertet wird und keinen weiteren Bezug zur Ätiologie der Herzinsuffizienz zulässt (Gibbons et al. 2001; Crapo et al. 2002; Enright 2003).

In der vorliegenden Studie wurden, wie oben beschrieben, die Patienten vor dem Eingriff aufgefordert in 6 Minuten eine möglichst weite Strecke in einem ihnen angenehmen Tempo hin- und herzugehen, je nach eigener Leistungsfähigkeit. Die Gesamtstrecke, die jeder einzelne Patient hier zurücklegte, wurde während des Gehens gemessen. Auf die gleiche Weise wurden die Werte für das Follow-Up erhoben.

2.7 Herzinsuffizienzmarker

Das B-Typ Natriuretische Peptid (BNP) ist ein Hormon, das hauptsächlich von Kardiomyozyten als Antwort auf Stress sezerniert wird (Nakao et al. 1995). Zusammen mit weiteren Peptiden schützt das BNP das kardiovaskuläre System des Menschen vor einer Volumenüberladung durch Natriurese, vermehrte Diurese, Vasodilatation sowie eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und hat somit indirekt Einfluss auf die Vor- sowie Nachlast des Herzens (Sergei et al. 2005).

Das NT-pro-BNP ist ein inaktives Spaltungsprodukt des BNP welches bei der Zunahme der Wandspannung der Myozyten des Herzens abgespalten wird (Sergei et al. 2005).

Das NT-Pro-BNP wird bei herzinsuffizienten Patienten aufgrund der erhöhten Wandspannung durch Nachlasterhöhung und des ventrikulären Remodelings vermehrt ausgeschüttet, was im laborchemisch im Blut festgestellt werden kann.

Hier korreliert die Plasmakonzentration von BNP/NT-pro-BNP umgekehrt proportional mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) (Bruch et al. 2006).

Bei Patienten im NYHA-Stadium I ist der Marker trotz fehlender Symptome erhöht messbar und steigt mit Zunahme der Herzinsuffizienz überproportional an sollte aber nicht alleinig zu einer Zuordnung des NYHA Stadiums genutzt werden (Meisel et al. 2001)

Eine Erhöhung des NT-pro-BNP Wertes dient zudem als prognostischer Marker für die Einschätzung des kardiovaskulären Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisikos bei herzinsuffizienten Patienten (Gustaffson et al. 2003).

Aufgrund der hohen diagnostischen Sensitivität und des hohen negativ prädiktiven Wertes des NT-pro-BNP empfehlen die Richtlinien der ESC (*ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012*) eine Messung des NT-pro-BNP zum Ausschuss einer LV-Dysfunktion, unter anderem auch, um z.B. unnötige Echokardiographien zu vermeiden. Somit ist, bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die Messung des NT-pro-BNP im Verlauf ein guter Marker des Therapieerfolgs, da der Wert unter erfolgreicher Therapie abfällt. In der vorliegenden Arbeit wurde zur klinischen Beurteilung des Therapieerfolgs allen Patienten vor sowie im Follow-Up 3 Monate nach der MitraClip®-Implantation NT-pro-BNP im Serum kontrolliert.

2.8 Echokardiographische Untersuchung

Alle Patienten der Studie haben eine transthorakale Echokardiographie (TTE), sowie bei positivem Screening vor Implantation ein transösophageale Echokardiographie (TEE) erhalten. Die Untersuchungen wurden in der echokardiographischen Abteilung der Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Die Gradeinteilung der MI erfolgte vor, sowie nach der MitraClip®-Implantation anhand der Leitlinien der DGK sowie der American Society of Echocardiography (Buck et al. 2009, Zoghbi et al. 2003). Zur Berechnung des LV-Volumens und der Ejektionsfraktion wurde die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson verwendet. Der Schweregrad einer Mitralklappenstenose wurde unter Anwendung des mittleren transmitralen Gradienten mit der PW/CW-Doppler-Echokardiographie bestimmt.

3 STATISTIK

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der kombinierte Sicherheitsendpunkt, definiert als Auftreten von Tod, Wechsel zur Operation, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE), schwere vaskuläre Komplikationen oder Pneumonie. Die Sicherheit der Analgosedierung wurde anhand der Häufigkeit des Wechsels der Analgosedierung zur Allgemeinanästhesie, leichteren vaskulären Komplikationen und des Auftretens akuter Niereninsuffizienz beurteilt. Die Definition von MACCE umfasste Tod, Myokardinfarkt mit ST-Hebung, Schlaganfall und erneute Operation als Folge des Verfahrens. Leichte vaskuläre Komplikationen wurden definiert als leichte vaskuläre und leichte Blutungskomplikationen nach VARC II (Kappetein et al. 2013). Schwere vaskuläre Komplikation wurde definiert nach VARC II als manifeste Blutung, entweder im Zusammenhang mit einem Absinken des Hämoglobinwerts um mindestens 3,0 g/dl oder mit erforderlicher Transfusion von zwei bis drei Konserven Vollblut, oder mit der Verursachung dauerhafter Verletzung, der Notwendigkeit einer Operation, und ohne die Kriterien einer lebensbedrohlichen oder invalidisierenden Blutung zu erfüllen. Die sekundären Endpunkte dieser Studie adressierten die Effizienz des Eingriffs, dem Ergebnis nach MitraClip®-Implantation in der Klinik und nach 3 Monaten, sowie der Dauer des Verfahrens und des gesamten Krankenhausaufenthalts. Die Dauer des Verfahrens wurde definiert als Zeit von der vaskulären Punktion bis zum Entfernen des femoralen Zugangs. Die Implantationsdauer des MitraClips® (Device-Zeit) wurde definiert als Zeit von der Platzierung des steuerbaren Führungskatheters im atrialen Septum bis zum Zeitpunkt des Rückzugs des CDS in den steuerbaren Führungskatheter.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) vom Mittelwert ausgedrückt. Mit dem D'Agostino- und Pearson-Omnibus-Normalitätstest wurde die Normalverteilung der Parameter bestimmt. Die Patientencharakteristika wurden mit dem ungepaarten t-Test (kontinuierliche Daten) und dem 2-seitigen exakten Test nach Fisher (kategoriale Daten) verglichen. Mit dem Mann-Whitney U-Test wurden nicht normalverteilte Daten zwischen der AN- und der AS-Gruppe verglichen. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS® Statistics 22 (IBM®) und Prism® (GraphPad®).

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Der Einsatz des MitraClip® erfolgte bei 156 Patienten unter Analgosedierung, bei 76 Patienten in Allgemeinnarkose. Es gab keinen Unterschied in den Gruppen hinsichtlich des Alters, des logistischen *EuroScore*, der Schwere der MI, der links- und rechtsventrikulären Funktion oder der Nierenfunktion. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4 Patientencharakteristika

Variable	Allgemeinnarkose (n=76)	Analgosedierung (n=156)	p- Wert
Alter (Jahre)	76 ± 10	75 ± 10	0.26
Geschlecht (w/m)	26/50	55/101	1
BMI (kg/m ²)	25 ± 5	27 ± 6	0.28
Log. EuroSCORE	22 ± 17	20 ± 15	0.31
Schwere Mitralinsuffizienz; n (%)	72 (95)	151 (97)	0.48
Typ Mitralinsuffizienz (primäre / sekundäre); n	6/70	12/144	1
Kardiomyopathie (ischämische/dilatative); n	42/34	95/61	0.48
EF (%)	42 ± 14	43 ± 15	0.52
TAPSE	17 ± 5	18 ± 4	0.1
PAP syst	56 ± 15	56 ± 17	0.98
NYHA Stadium III/IV	66 (87)	135 (87)	1
COPD; n (%)	17 (21)	32 (21)	0.74
Diabetes mellitus; n (%)	29 (38)	50 (32)	0.38
Arterielle Hypertonie; n (%)	70 (92)	149 (96)	0.36
Vorhofflimmern; n (%)	39 (51)	94 (60)	0.21
GFR	52 ± 25	52 ± 24	0.95
<i>Abkürzungen: EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), PAP syst (systolic pulmonary artery pressure), NYHA: New York Heart Association, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate</i>			

4.2 Sicherheit und Effizienz des Verfahrens

Der primäre Sicherheitsendpunkt unterschied sich beim MitraClip® Verfahren in Allgemeinanästhesie nicht von dem unter Analgosedierung (Tabelle 5). Zwischen den Gruppen zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Rate leichter vaskulärer Komplikationen und im Auftreten akuten Nierenversagens.

Tabelle 5 Sicherheit des Verfahrens

Variable	Allgemeinnarkose (n=76)	Analgosedierung (n=156)	p- Wert
Wechsel zur Allgemeinnarkose; n (%)		3 (2)	
Wechsel zur Operation; n (%)	1 (1)	1 (1)	1
Leichte vaskuläre Komplikationen; n (%)	3 (4)	7 (4)	1
Schwere vaskuläre Komplikationen; n (%)	1 (1)	1 (1)	1
MACCE; n (%)	2 (3)	2 (1)	0.6
Akutes Nierenversagen; n (%)	3 (4)	2 (1)	0.33
Pneumonie; n (%)	3 (4)	3 (2)	0.4
Periinterventionelle Mortalität; n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Krankenhausmortalität; n (%)	2 (3)	2 (1)	0.6
GFR	52 ± 25	52 ± 24	0.95
Kombinierter Sicherheitsendpunkt; n (%)	9 (12)	9 (6)	0.12
<i>Abkürzungen: GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events</i>			

Während des Eingriffs mussten drei Patienten der AS-Gruppe einen Wechsel zur Allgemeinnarkose erfahren, was einer Wechselrate von 2 % entspricht. Die Indikationen zur endotrachealen Intubation waren anhaltende Apnoe (2x) sowie Nasenbluten (1x) mit Aspirationsrisiko.

Das MitraClip®-Verfahren wurde sowohl bei Patienten in Allgemeinnarkose als auch unter Analgosedierung in 96 % (p=1) erfolgreich durchgeführt. Im Detail unterschieden sich die Eingriffe in der AN-Gruppe nicht von denen der AS-Gruppe, was die Anzahl implantierter MitraClips®, postoperativer Mitralklappenstenose und das Auftreten neuer schwerer MI betrifft (Tabelle 6).

Tabelle 6 Effizienz des Verfahrens

Variable	Allgemeinnarkose (n=76)	Analgosedierung (n=156)	p - Wert
Erfolgreiche Clipimplantation; n (%)	73 (96)	150 (96)	1
Anzahl Clipimplantation ≥ 2 ; n (%)	16 (21)	36 (23)	1
Mitralklappenstenose ≥ 5 mmHg PG mean; n (%)	7 (9)	14 (8)	1
Neu aufgetretene schwere Mitralklappeninsuffizienz; n (%)	0 (0)	0 (0)	1
<i>Abkürzung: mmHg PG mean ist der mittlere Druckgradient der über der Mitralklappe mittels Ultraschall gemessen wird um eine Graduierung der Stenose zu ermitteln.</i>			

Im Vergleich zu vor der MitraClip®-Implantation, zeigte sich im Follow-Up, 3 Monate nach der Prozedur, sowohl in der AN-Gruppe als auch in der AS-Gruppe eine Reduktion der MI sowie eine Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik nach NYHA-Klassifikation. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Ausmaßes der Reduktion der MI oder des NYHA-Stadiums nach dem Einsatz des MitraClip® festgestellt werden (Abbildung 5 A+B).

Abb. 5 A

Reduktion der MI

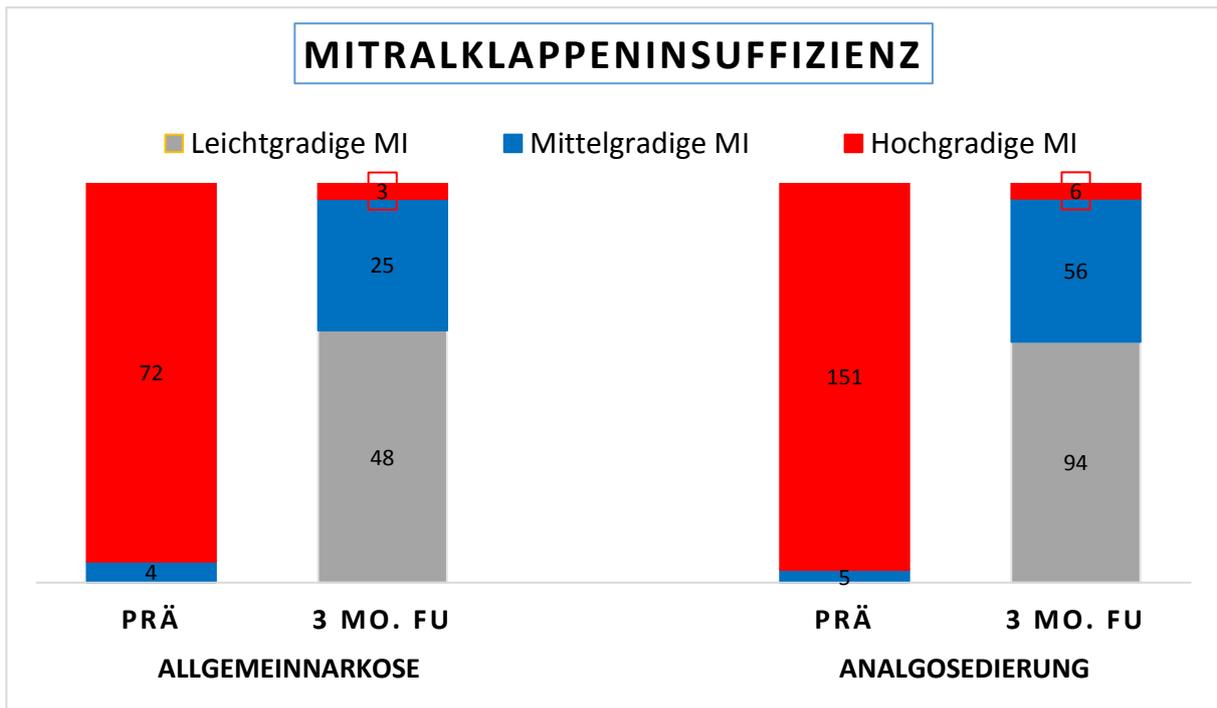
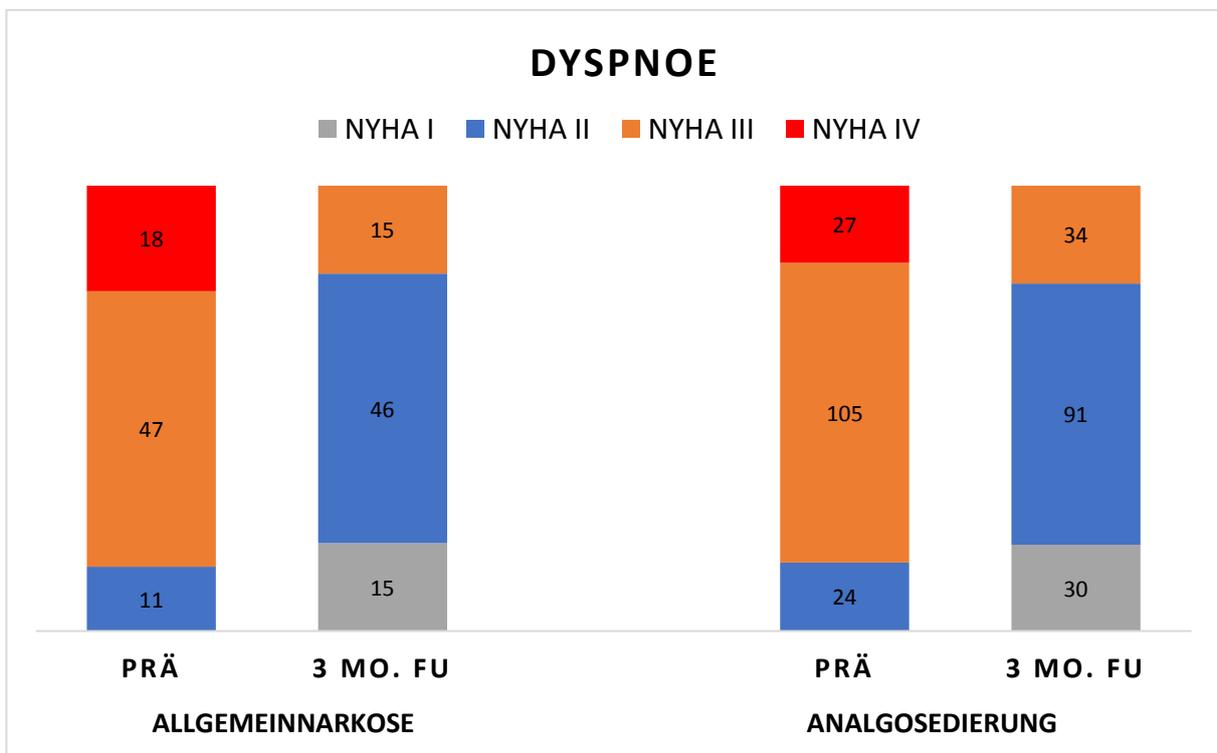


Abb. 5 B

Reduktion der klinischen Symptomatik



Abbildungen 5 A+B zeigen Effizienz des Verfahrens: d.h. eine Reduktion der MI nach der MitraClip®-Implantation mit klinischer Beschwerdebesserung der Patienten in Hinblick auf die Dyspnoesympptomatik nach NYHA-Stadien.

Die Lebensqualität der Patienten, bewertet anhand des MHLF-Fragebogens, verbesserte sich in der AN-Gruppe (Punktzahl im MHLF-Fragebogen 48 ± 17 vor dem MitraClip® vs. 40 ± 15 im 3-monatigen Follow-Up, $p < 0,001$) sowie in der AS-Gruppe (45 ± 16 vs. 38 ± 18 im 3-monatigen Follow-Up, $p < 0,001$) (Abbildung 6 A). Beim 3-monatigen Follow-Up nach MitraClip®-Implantation haben wir im 6-Minuten Gehstest einen Trend zur Verbesserung in beiden Gruppen festgestellt. Hierbei konnte Steigerung der Gehstrecke von 255 ± 111 m auf 282 ± 104 m, $p = 0,08$ in der AN-Gruppe und von 283 ± 100 m auf 307 ± 110 m, $p = 0,09$ in der AS-Gruppe verzeichnet werden (Abbildung 6 B).

Abb. 6 A Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire®

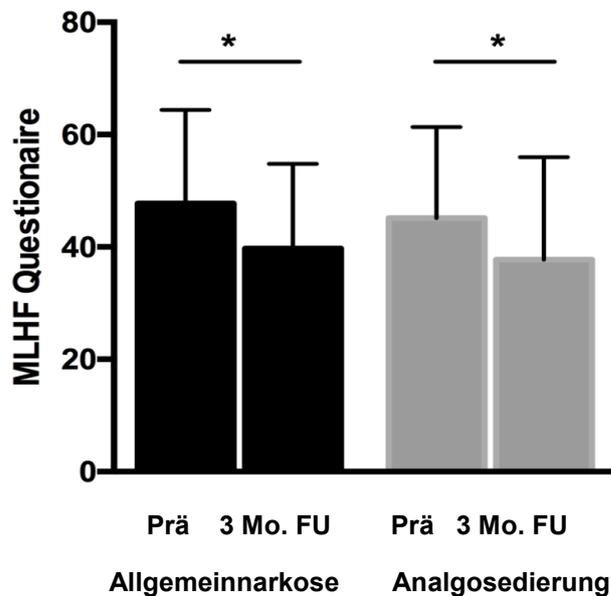
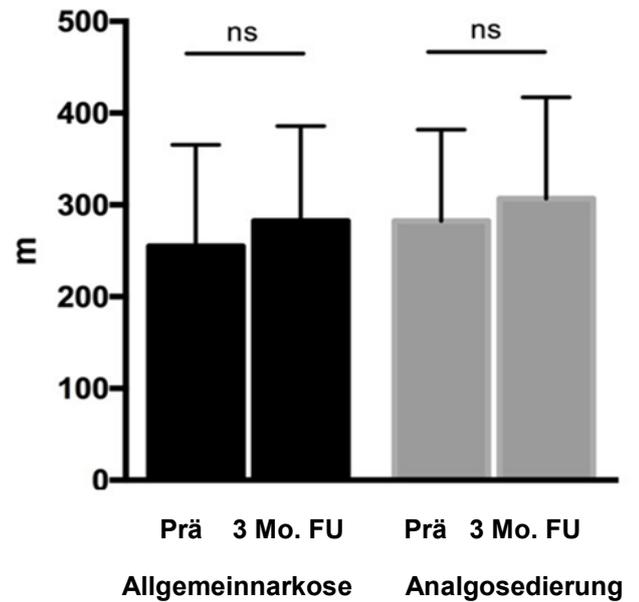


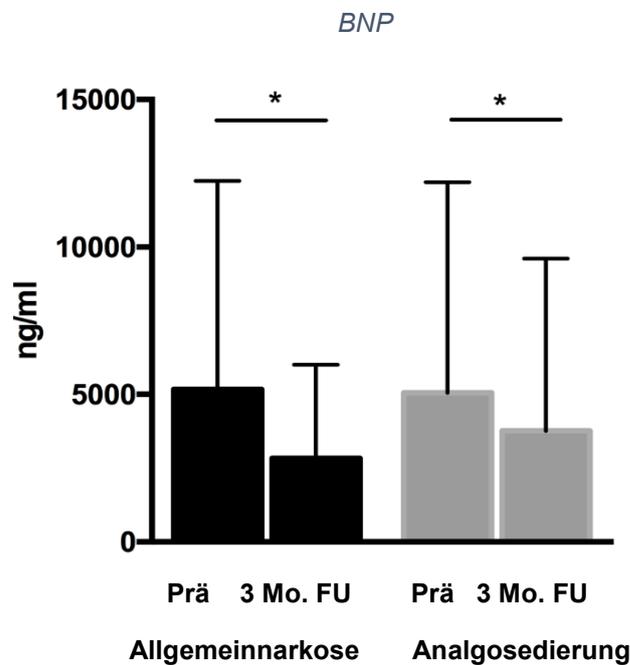
Abb. 6 B 6-Minuten Gehstest



4.3 Laborparameter

Das natriuretische Peptid Typ B (BNP), das als Marker für die Herzdehnung bei allen Patienten vor der MitraClip®-Implantation laborchemisch bestimmt wurde, zeigte in der Nachuntersuchung nach 3 Monaten in beiden Gruppen niedrigere Werte. In der AN-Gruppe sank der gemessene BNP-Wert von 5172 ± 7067 ng/ml auf 2828 ± 3184 ng/ml ($p=0,04$); in der AS-Gruppe von 5051 ± 7145 ng/ml auf 3760 ± 5843 ng/ml ($p<0,001$) (Abbildung 7).

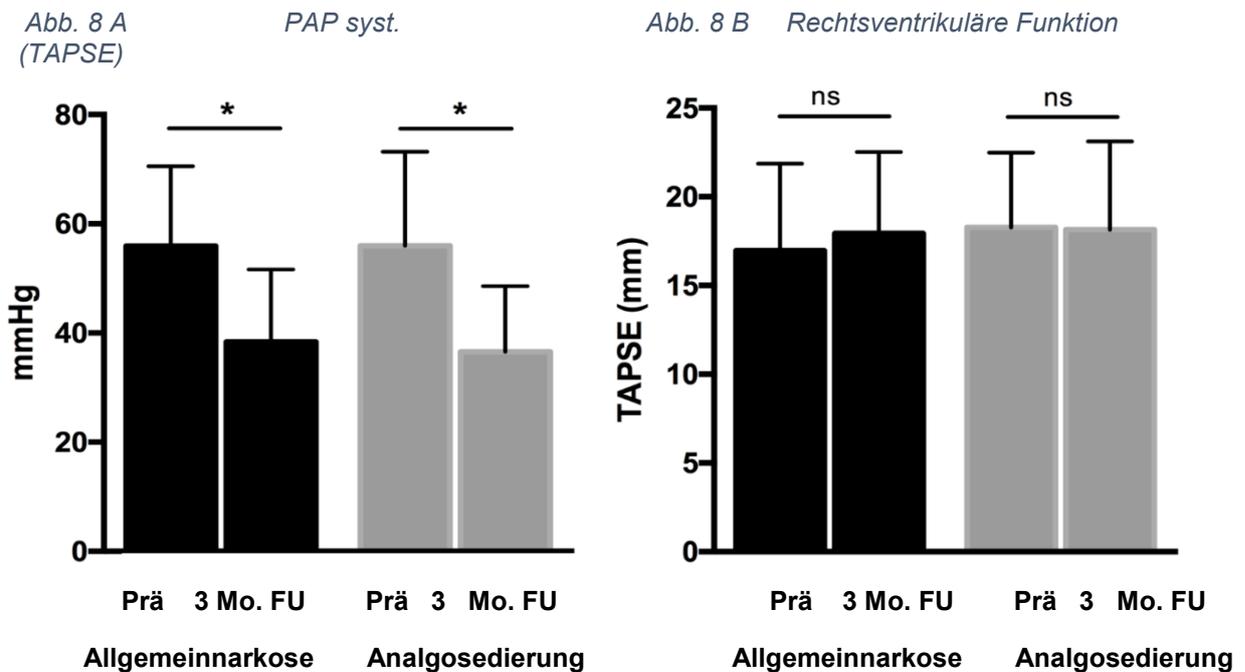
Abb. 7



4.4 Echokardiographische Parameter

Vor der MitraClip®-Implantation sowie im Follow-Up wurde bei allen Patienten echokardiographisch der systolische pulmonalarterielle Blutdruck (PAP syst.) ermittelt, welcher sich in beiden Gruppen nicht unterschied. In der AN-Gruppe sank der PAP syst. von 56 ± 15 mmHg auf 38 ± 13 mmHg ($p<0,001$), in der AS-Gruppe von 56 ± 17 mmHg auf 37 ± 12 mmHg ($p<0,001$) (Abbildung 8 A).

Die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) als echokardiographischer Marker für die rechtsventrikuläre Funktion veränderte sich nicht nach Einsatz des MitraClip®, und zwar weder in der AN-Gruppe (von 17 ± 5 mm zu 18 ± 5 mm, $p=0,08$) noch in der AS-Gruppe (von 18 ± 4 mm zu 18 ± 5 mm, $p=0,45$) (Abbildung 8 B).



4.5 Verfahrensdauer

Die MitraClip® Implantation unter Analgosedierung erforderte eine kürzere Vorbereitungszeit im Katheterlabor (23 ± 8 min) im Vergleich zu der Prozedur in Allgemeinnarkose. Ausschlaggebend war hier die mit der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation sowie die Versorgung der Patienten mit einem ZVK (51 ± 1 min, $p<0,001$) (Abbildung 9 A).

Es gab es zwischen der AN- und AS- Gruppe keinen Unterschied in der erforderlichen Fluoroskopiezeit (24 ± 14 min vs. 26 ± 9 min, $p=0,19$), in der Dauer der Implantation des MitraClips (Device-Zeit: 42 ± 24 min vs. 41 ± 20 min, $p=0,22$) und in der Dauer des Verfahrens (117 ± 53 min vs. 119 ± 41 min, $p=0,39$) (Abbildungen 9 B-D).

Abb.9 A Vorbereitungszeit

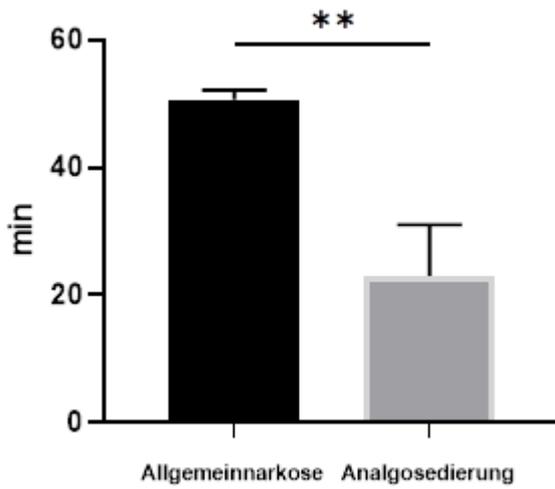


Abb. 9 B Fluoroskopiezeit

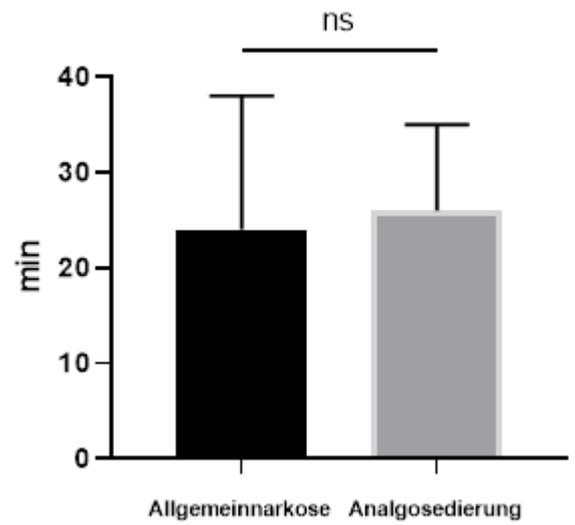


Abb.9 C Device-Zeit

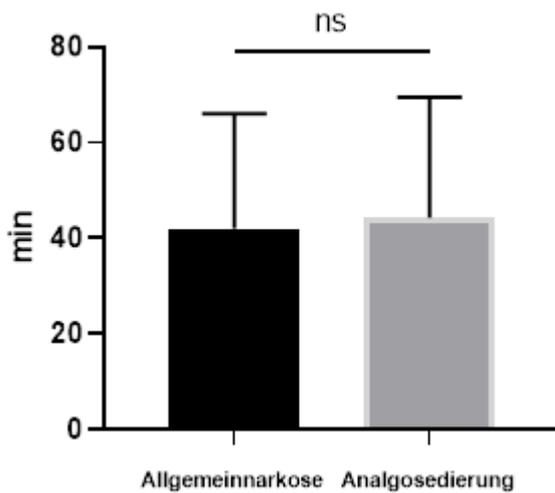
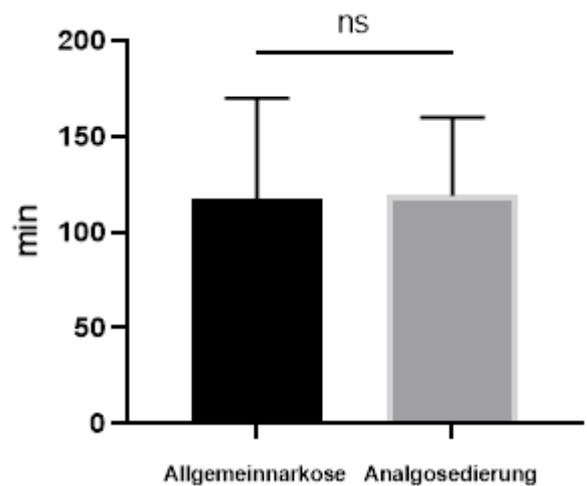


Abb. 9 D Verfahrensdauer (gesamt)



4.6 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Patienten, denen unter Allgemeinnarkose der MitraClip® implantiert wurde, hatten eine längere Verweildauer auf der Intensivstation als Patienten aus der AS-Gruppe ($2,6 \pm 4,4$ vs. $1,5 \pm 1,4$ Tage, $p=0,003$) (Abbildung 10 A). Die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (11 ± 6 Tage

in der Allgemeinnarkosegruppe vs. 10 ± 6 in der Analgosedierungsgruppe, $p=0,19$) (Abbildung 10 B).

Abb. 10 A ITS Aufenthaltsdauer

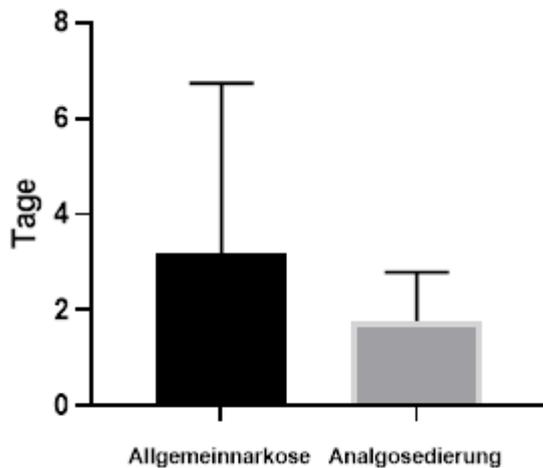
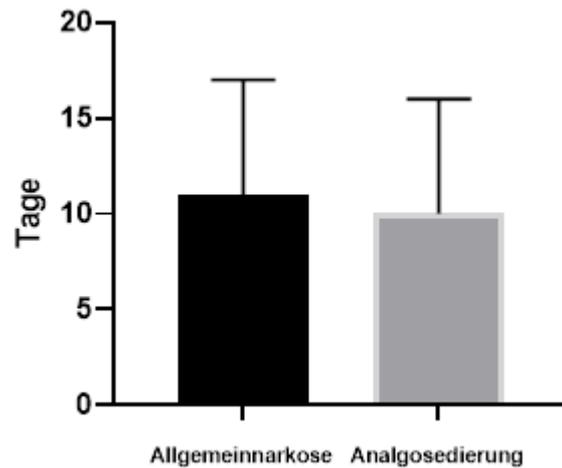


Abb.10 B Krankhausaufenthaltsdauer gesamt



4.7 Follow-Up

Die Daten der Studie beziehen sich auf die erste Nachuntersuchung nach 3 Monaten (Follow-Up), die in der MitraClip®-Ambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt wurde. In diesem Follow-Up erfolgte eine Anamnese/körperliche Untersuchung sowie eine EKG Kontrolle, es wurden Laborparameter entnommen, sowie bei allen Patienten eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Zusätzlich erfolgte ein 6-Minuten Gehstest.

5 DISKUSSION

Seit 2008 wurden weltweit mehr als 150.000 Patienten mit dem MitraClip®-Verfahren behandelt. Das Verfahren wird bislang überwiegend unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Daten der interventionellen Aortenklappenimplantation (TAVI) zeigen, dass der perkutane Aortenklappenersatz heute am vielen Standorten ohne Intubationsnarkose in Lokalanästhesie, kombiniert mit flacher Sedierung (sog. Analgosedierung, AS), sicher durchgeführt wird. Die erstmalige perkutane MitraClip®-Implantation in AS wurde von Ussia et al. 2010 beschrieben. Der MitraClip® wurde hier unter AS mit dem kurz wirksamen Opioid *Remifentanyl* sowie einem Lokalanästhetikum erfolgreich implantiert. Danach folgten wenige Studien mit kleinem Patientenkollektiv die alle zeigen konnten, dass die AS bei der MitraClip®-Implantation sicher und effektiv ist (de Waha et al. 2015; Rassaf et al. 2014; Teufel et al. 2012; Ledwoch et al. 2016). Studien an größeren Patientenkollektiven zur AS existieren für das MitraClip®-Verfahren jedoch nicht.

In der vorliegenden Doktorarbeit sollte die Hypothese überprüft werden, dass die MitraClip®-Prozedur genauso sicher und effizient in AS durchgeführt werden kann wie unter AN. Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das MitraClip®-Verfahren in AN unterschied sich nicht von dem unter AS hinsichtlich des primären Sicherheitsendpunktes.

Die Eingriffe in AN unterschieden sich nicht von denen unter AS was die Erfolgsrate der Implantation oder das klinische Ergebnis im 3-Monats Follow-Up anbetrifft.

Die Vorbereitungszeit und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren kürzer bei den Patienten, die unter AS behandelt wurden.

5.1 Sicherheit

Die Ergebnisse unserer Studie konnten an einem Kollektiv von 232 behandelten Patienten zeigen, dass die Durchführung der MitraClip®-Implantation unter AS sicher ist und dass lediglich 2 % der Patienten aus der AS-Gruppe während der Prozedur einen Wechsel zur AN benötigten. Dieser Wechsel der Anästhesieform war in unserem Patientenkollektiv, anders als die Ergebnisse aus anderen Studien (Ledwoch et al. 2016; de Waha et al. 2015), tatsächlich auf die Anästhesiemethode, und zwar auf eine vorwiegend zu tiefe Sedierung, zurückzuführen. Der Wechsel zur AN hatte bei diesen Patienten allerdings keine Auswirkung auf die Effektivität der MitraClip®-Prozedur oder das Gesamtergebnis.

Die Umsetzung einer AS stellt bei Patienten, die bei hochgradiger MI mit dem MitraClip® System behandelt werden, eine Herausforderung dar, weil dieses Patientenkollektiv typischerweise fortgeschrittenen Alters ist und in der Regel zusätzliche Erkrankungen aufweist. So hatten in vielen Fällen die Patienten eine starke Beeinträchtigung der linksventrikulären, gelegentlich auch eine der rechtsventrikulären Ventrikelfunktion oder eine Lungenerkrankung, was die Einschätzung des Ansprechens der Patienten auf die Sedierung beeinträchtigen kann.

Das Ansprechen auf die AS ist der Schlüssel für eine sichere MitraClip®-Implantation. Eine zu tiefe AS kann einerseits zu einer Ateminsuffizienz mit der Möglichkeit einer unkontrollierten Aspiration führen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine tiefe Sedierung mit *Propofol* den Schluckvorgang einschränkt (Gemma et al. 2016). Auch das Opioid *Remifentanyl* zeigt in der kontrollierten Gabe Schluckstörungen (Savilampi et al. 2016). In der Studie von Savilampi et al. konnte bei 48% der Probanden in Lungenaufnahmen eine pulmonale Aspiration nachgewiesen werden, die eine kurze Sedierung mit *Remifentanyl* erhielten (Savilampi et al. 2014). Das Aspirationsrisiko und daraus folgend eine mögliche Pneumonie kann theoretisch durch eine transösophageale Echosondenlage zusätzlich erhöht sein, vor allem, da während der MitraClip®-

Implantation, anders als allgemein bei einer TEE empfohlen der Patient anstatt in Linksseitenlage auf dem Rücken liegen muss (Hahn et al. 2013).

Während des Eingriffs mussten in unserem Kollektiv insgesamt drei Patienten der AS-Gruppe einen Wechsel zur AN erfahren, was einer niedrigen Wechselrate von 2 % entspricht. Die Indikationen zur endotrachealen Intubation waren anhaltende Apnoe (2x) sowie Nasenbluten (1x) mit Aspirationsrisiko.

Die Fürsprecher der AN bei der MitraClip® Prozedur argumentieren, dass ein endotrachealer Tubus in der Rückenlage vor einer möglichen Aspiration schützen kann (Wiesner et al. 2016). Auf der anderen Seite konnten Coppola et al. 2014 zeigen, dass über den Verlust des allgemeinen Muskeltonus bei einer AN und einer dadurch entstehenden Reduktion des Lungenvolumens letztendlich eine Änderung der Ventilations-Perfusions-Ratio folgt, was wiederum zu einer Lungenatelektase führen kann (Coppola et al 2014).

Trotz der o.g. Risiken gab es postprozedural in beiden Gruppen unseres Patientenkollektivs (n= 232) keinen signifikanten Unterschied im Auftreten einer Pneumonie (AS-Gruppe 2% vs. AN-Gruppe 4%, p=ns).

Ist die AS unzureichend, kann eine Agitiertheit sowie unkontrollierte Körperbewegungen des Patienten auftreten, die zu einer vaskulären Perforation oder einer Verletzung des Herzens durch den steifen Katheter oder das CDS führen. Wir konnten bei der Anzahl der leichten sowie schweren vaskulären Komplikationen allerdings keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen (Auftreten leichter vaskulärer Komplikationen in beiden Gruppen 4% sowie schwerer vaskulärer Komplikationen in beiden Gruppen 1%).

Da eine validierte Einteilung der Sedierungstiefe bisher bei keiner veröffentlichten Studie erfolgte die die AS beim MitraClip® Verfahren untersuchte (Jobs et al. 2020), könnte die Zuhilfenahme oder Entwicklung eines Scores die Sicherheit der AS weiter erhöhen. Die deutschen Fachgesellschaften empfehlen in ihrer DAS-Leitlinie *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*, den Einsatz der validierten Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) zur Erfassung von Sedierungstiefe sowie Erregungszuständen (Müller et al. 2015).

Die Komplikationsrate bezüglich MACCE, Sepsis und akutem Nierenversagen war in beiden Gruppen vergleichbar und entsprach auch den Daten aus früheren Studien (Glower et al. 2014). In beiden Gruppen war die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts gering (n=0). Es gab keinen Unterschied zwischen der AN- und der AS-Gruppe im Follow-Up nach 3 Monaten hinsichtlich der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, Linderung der Dyspnoe oder Verbesserung der Lebensqualität.

5.2 Effizienz

Das MitraClip®-Verfahren wurde sowohl in AN als auch unter AS in 96 % (p=1) erfolgreich durchgeführt, was sich auch mit den Ergebnissen früherer Studien deckt (Whitlow et al. 2012; Maisano et al. 2013, de Waha et al. 2015, Rassaf et al. 2015). Die Eingriffe in der AN-Gruppe unterschieden sich nicht von denen in der AS-Gruppe, was die Anzahl implantierter MitraClips®, dem Auftreten einer postoperativen Mitralklappenstenose oder dem Auftreten einer neuen schweren MI betrifft (Tabelle 6). Vor der MitraClip®-Implantation sowie im Follow-Up wurde bei allen Patienten echokardiographisch der systolische pulmonalarterielle Blutdruck (PAP syst.) sowie die TAPSE beurteilt. Nach der MitraClip®-Implantation zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme des PAP syst. welcher sich in beiden Gruppen nicht unterschied. In der AN-Gruppe sank der PAP syst. von 56 ± 15 mmHg auf 38 ± 13 mmHg (p<0,001), in der AS-Gruppe von 56 ± 17 mmHg auf 37 ± 12 mmHg (p<0,001) (Abbildung 8 A). Die TAPSE zeigte keine signifikante Veränderung vor und nach MitraClip®-Implantation.

Drei Monate nach der Prozedur zeigte sich im Follow-Up, sowohl in der AN-Gruppe als auch in der AS-Gruppe, mit der Reduktion der MI sowie einem Abfall des pulmonalarteriellen Druckes eine Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik nach NYHA-Klassifikation ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 8 A+B).

Zudem verbesserte sich in beiden Gruppen die Lebensqualität (bewertet anhand des MHLF-Fragebogens (Abb.6 A). Die erhobenen Daten des Patientenkollektivs zeigen keinen Unterschied in der Gesamtdauer des Verfahrens zwischen der AS-

und AN-Gruppe (Abb. 9 D) bei allerdings signifikant kürzerer Vorbereitungszeit in der AS-Gruppe (Abb. 9 A).

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der Studie von Ledwoch et al. 2016, in der die Dauer des Verfahrens, in der Gruppe die AS behandelt wurde, länger war. In dieser Gruppe bekamen auch mehr Patienten zwei oder mehr MitraClips® implantiert als in der AN-Gruppe, was die längere Dauer des Eingriffs erklären könnte. In unserer Studie gab es in beiden Gruppen prozentual keinen Unterschied bei den Patienten die mehrere MitraClips® implantiert bekamen.

In unserer Einrichtung werden alle Patienten nach einer MitraClip®-Implantation, unabhängig von der Art der Anästhesie, auf die Intensivstation gebracht und verbringen dort mindestens eine Nacht. Patienten die die MitraClip®-Implantation unter AS bekamen hatten retrospektiv einen signifikant kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation als jene bei denen der Eingriff in AN durchgeführt wurde. Diese Ergebnisse decken sich mit der Studie von de Waha et al. 2015, in der die Patienten, die eine AS erhielten einen signifikant kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation hatten (de Waha et al. 2015). Die Gründe für den längeren Aufenthalt auf der Intensivstation der AN-Gruppe waren: verzögerte Extubation, Erschöpfung nach der Extubation, das Auftreten eines Deliriums oder einer Pneumonie.

Anders als in anderen Studien in denen gezeigt werden konnte, dass die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei Patienten, die unter AS behandelt wurden, kürzer war als bei denen in AN (Rassaf et al. 2014, Ledwoch et al. 2016) führte der kürzere Aufenthalt auf der Intensivstation in der AS-Gruppe unseres Patientenkollektivs nicht zu einem signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt. Was sich wiederum mit der Studie von de Waha et al. an einer kleineren Patientenpopulation deckt, in der ebenso keine Verkürzung der gesamten Krankenaufenthaltsdauer festgestellt werden konnte (de Waha et al. 2015).

Die Unterschiede könnten sich durch unterschiedliche Patientencharakteristika erklären lassen, genauer gesagt durch die höhere Anzahl dekompenzierter Patienten in unserem Patientenkollektiv, die für die Rekompensation mehrere Tage im Krankenhaus zur Rekompensation benötigen und im Anschluss, aufgrund einer verlangsamten Mobilisation, nicht zwischenzeitlich nach Hause, sondern direkt in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden mussten. Zudem hatten in unserem Kollektiv, verglichen mit den Studien von Rassaf et al. sowie Ledwoch et al., die

Patienten häufiger Vorhofflimmern, was eine Gerinnungshemmung, oft mit Warfarin, erforderte. Die Zeit bis zum Erreichen des Ziel-INR mit Warfarin nach dem Eingriff könnte hier den Gesamtkrankenhausaufenthalt verlängert haben.

Obwohl es nur ein geringes Risiko für das Versagen der AS während der Implantation gibt, ist es sehr wichtig, dass alles für eine sofortige endotracheale Intubation durch einen Anästhesisten oder Intensivmediziner vorbereitet ist.

Es sollte erwähnt werden, dass alle Einrichtungen in denen die MitraClip®-Implantation in AS mit einer gleich hohen Sicherheit durchgeführt wurde, hocherfahrene Zentren sind, die über eine große Expertise in der AS verfügen und insgesamt eine große Anzahl von Eingriffen unter Kardioanalgesiedierung durchführen (einschließlich anderer Eingriffe die typischerweise in AS durchgeführt werden wie: TAVI, LAA-Okklusion, Ablation bei Vorhofflimmern, PFO/ASD-Okklusion etc.) (de Waha et al. 2015; Ledwoch et al. 2016).

Nicht zuletzt sollte erwähnt werden, dass ein routinemäßiger Einsatz der AS zur MitraClip®-Implantation Kosten spart, weil Kosten einer AN vermieden werden und die Vorbereitungszeit und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation kürzer ausfallen als bei einer AN. Eine Kostenanalyse zur transkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI) konnte einen Benefit hinsichtlich der entstehenden Kosten bereits zeigen (Motloch et al. 2012; Babaliaros et al. 2014).

Insgesamt haben wir an 232 Patienten gezeigt, dass die MitraClip®-Implantation unter AS genauso sicher und effektiv ist wie unter AN. Eine große Erfahrung in der Kardioanalgesiedierung sowie eine gute Absicherung im Falle eines Versagens dieser Anästhesieform sind essentiell, um einen hohen Sicherheitsstandard für die Patienten zu gewährleisten.

Das Konzept der "Heart-Teams" sowie zertifizierten Zentren für die Behandlung von Herzklappen hat sich etabliert, um durch eine hohe Patientenzahl und dadurch gewonnene Expertise des ärztlichen sowie pflegerischen Personals eine hohe Qualität zu liefern (Chambers et al. 2017).

Bevor die AS für alle Zentren die MitraClip®-Implantationen durchführen empfohlen werden kann, sind weitere prospektive Studien erforderlich, um einzelne Prädiktoren bei Patienten für eine schwierige AS zu identifizieren, die Dosierungen der Medikamente sowie die Tiefe der Sedierung zu definieren und zu standardisieren, so dass auch Einrichtungen mit weniger Erfahrung mit dem

MitraClip®- Verfahren Patienten in AS mit dem gleichen, kleinen Risiko, das wir für unsere Patienten anstreben, behandeln können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, Bedogni F, Petronio AS, Curello S, Tamburino C. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019;217:3241

Adams H. A., Kochs E., Krier C.: *Heutige Anästhesieverfahren – Versuch einer Systematik*. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 262-267.

Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:569-574, 574 e561.

Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL, CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.

Am Nashef, Samer; Roques, Francois; Michel, Philippe; Gauducheau, E.; Lemeshow, S.; Salamon, R. et al. (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 16 (1), S. 9–13.

Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zöller B, Sundquist K, Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017 Nov;103(21):1696-1703. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310894. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432156

Armoiry, Xavier; Brochet, Eric; Lefevre, Thierry; Guerin, Patrice; Dumonteil, Nicolas; Himbert, Dominique et al. (2013): Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multicentre national registry. In: *Archives of cardiovascular diseases* 106 (5), S. 287–294. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.03.059.

Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, Mishell JM,

Whisenant B, Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Stone GW, Weissman NJ, COAPT Investigators. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories; others (2002): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (1), S. 111.

Babaliaros, Vasilis; Devireddy, Chandan; Lerakis, Stamatios; Leonardi, Robert; Iturra, Sebastian A.; Mavromatis, Kreton et al. (2014): Comparison of transfemoral transcatheter aortic valve replacement performed in the catheterization laboratory (minimalist approach) versus hybrid operating room (standard approach): outcomes and cost analysis. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7 (8), S. 898–904. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.04.005.

Bainbridge, Daniel; Martin, Janet; Arango, Miguel; Cheng, Davy (2012): Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet* 380 (9847), S. 1075–1081.

Bakkestrom R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Moller JE. Hemodynamic characteristics in significant symptomatic and asymptomatic primary mitral valve regurgitation at rest and during exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007171.

Baldus, Stephan; Schillinger, Wolfgang; Franzen, Olaf; Bekeredjian, Raffi; Sievert, Horst; Schofer, Joachim et al. (2012): MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. In: *European journal of heart failure* 14 (9), S. 1050–1055. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs079.

Baldus, S., Kuck, K.H., Rudolph, V. et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 12, 128–144 (2018).

Baldus, S., v. Bardeleben, R.S., Eggebrecht, H. et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren. *Kardiologe* 14, 339–363 (2020).

Baron, David M.; Metnitz, Philipp G. H.; Gustorff, Burkhard (2010): Sedation and analgesia in intensive care: Physiology and application. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 122 (15), S. 455–464. DOI: 10.1007/s00508-010-1418-x.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.

Benito-González T, Estévez-Loureiro R, Villablanca PA, Armeni P, Iglesias-Gárriz I, Minguito C, Garrote C, de Prado AP, Tundidor-Sanz E, Gualis J, Fernández-Vázquez F. Percutaneous Mitral Valve Repair Vs. Stand-Alone Medical Therapy in Patients with Functional Mitral Regurgitation and Heart Failure. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020 Jan;21(1):52-60. doi: 10.1016/j.carrev.2019.06.008. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31326258.

Blazek, Stephan; Lurz, Philipp; Mangner, Norman; Fuernau, Georg; Seeburger, Joerg; Luecke, Christian et al. (2015): Incidence, characteristics and functional implications of cerebral embolic lesions after the MitraClip procedure. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10 (10), S. 1195–1203.

Bonow, Robert O.; Carabello, Blase; Leon, Antonio C. de; Edmunds, L. Henry; Fedderly, Bradley J.; Freed, Michael D. et al. (1998): Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). In: *Circulation* 98 (18), S. 1949–1984.

Braunberger, E.; Deloche, A.; Berrebi, A.; Abdallah, F.; Celestin, J. A.; Meimoun, P. et al. (2001): Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. In: *Circulation* 104 (12 Suppl 1), I8-11.

Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt G, Wichter T. Risk Stratification in Chronic Heart Failure: Independent and Incremental Prognostic Value of Echocardiography and Brain Natriuretic Peptide and its N-terminal Fragment. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19.

Buck T, Breithardt O.-A., Faber L., Fehske W., Flachskampf F. A., Franke A., Hagendorff A., Hoffmann R., Kruck I., Kücherer H., Menzel T., Pethig K., Tiemann K., Voigt J.-U., Weidemann F., Nixdorff U.. *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie In: Clin Res Cardiol Suppl* 4:3–51 (2009)

Buck, Thomas; Plicht, Björn: Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Severity of Mitral Regurgitation Using Proximal Isovelocity Surface Area and Vena Contracta Area Method. Lessons We Learned and Clinical Implications. In: *Curr Cardiovasc Imaging Rep* (2015) 8:38

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL, Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation*. 2005 Jan 25;

Calafiore AM, Contini M, Iacò AL, Di Mauro M, Bivona A, Weltert L. Mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Feb;8(2):114-8.

Carpentier, A. (1983): Cardiac valve surgery--the "French correction". In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 86 (3), S. 323–337.

Carpentier, Alain; Adams, David H.; Filsoufi, Farzan (2010): Carpentier's reconstructive valve surgery: *Elsevier Health Sciences*.

Chambers J, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Pierard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Bamgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a "heart valve centre": ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery viewpoint. *Eur Heart J* 2017;38:2177–2182.

Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkienė J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens

W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:12541269.

Coppola S, Froio S, Chiumello D (2014) Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence? *Crit Care* 18(2):210.

Crapo, R. O.; Casaburi, R.; Coates, A. L.; others (2002): ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. In: *Am J Respir Crit Care Med* 166 (1), S. 111–117.

Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM, Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 May 21; [PubMed PMID: 31097168]

Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012;125:2639-2648

Delling FN, Li X, Li S, Yang Q, Xanthakis V, Martinsson A, Andell P, Lehman BT, Osypiuk EW, Stantchev P, Zöller B, Benjamin EJ, Sundquist K, Vasani RS, Smith JG. Heritability of Mitral Regurgitation: Observations From the Framingham Heart Study and Swedish Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Oct;10(5):e001736. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001736.

d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515–22.

de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junntila J, Atapattu S, Nakamura M, De Canniere D, Salerno T. Respective prevalence of the different carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg.* 2011 Jul;26(4):385-92. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01274.x. PMID: 21793928.

de Waha, Suzanne; Seeburger, Joerg; Ender, Joerg; Desch, Steffen; Eitel, Ingo; Reinhardt, Adrian et al. (2015): Deep sedation versus general anesthesia in percutaneous edge-to-edge mitral valve reconstruction using the MitraClip system. In: *Clin Res Cardiol* 105 (6), S. 535–543.

Dornblüth, Otto.; Pschyrembel, Willibald.; Zink, Christoph. (Hg.) (2012): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica. Berlin, Boston: De Gruyter.

Eichler, I. (2010): Analgesie und Sedierung. In: *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 25 (1), S. 33–37.

Enright, P. L.; Sherrill, D. L. (1998): Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Pt 1 *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158 (5): 1384-1387 (158). In: *Am J Respir Crit Care Med* (5), S. 1384–1387.

Enright, Paul L. (2003): The six-minute walk test. In: *Respiratory care* 48 (8), S. 783–785.

Enriquez-Sarano M, Sundt TM III (2010) Early surgery is recommended for mitral regurgitation. In: *Circulation* 121:804–812

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) Mitral regurgitation. In : *Lancet* 373:1382–1894

Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2005 Mar 3;352(9):875-83. doi: 10.1056/NEJMoa041451. PMID: 15745978.

Erdmann, Erland (2011): Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).

ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 (European Heart Journal 2012;33:1787-1847

Feldman, Ted; Kar, Saibal; Elmariah, Sammy; Smart, Steven C.; Trento, Alfredo; Siegel, Robert J. et al. (2015): Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. In: *Journal of the American College of Cardiology* 66 (25), S. 2844–2854. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.018.

Feldman, Ted; Kar, Saibal; Rinaldi, Michael; Fail, Peter; Hermiller, James; Smalling, Richard et al. (2009): Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54 (8), S. 686–694. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.077.

Feldman, Ted; Wasserman, Hal S.; Herrmann, Howard C.; Gray, William; Block, Peter C.; Whitlow, Patrick et al. (2005): Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 46 (11), S. 2134–2140.

Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):1-7. doi: 10.1056/NEJM199907013410101. PMID: 10387935.

Freeman W, Schaff H, Khanderia B et al (1992) Intraoperative evaluation of mitral valve regurgitation and repair by transesophageal echocardiography; incidence and significance of systolic anterior motion. *J Am Coll Cardiol* 20:599–609

Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Russo G, Pozzoli A, Miura M, Maisano F. Conceiving MitraClip as a tool: percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:1059–1067.

Gemma M, Pasin L, Oriani A, Agostoni M, Palonta F, Ramella B, Bussi M, Beretta L (2016) Swallowing impairment during propofol target-controlled infusion. *Anesth Analg* 122(1):48–54.

Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT et al. (1976) Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. In: *Circulation* 54: 716-723

Gibbons, William J.; Fruchter, Nadine; Sloan, Sherry; Levy, Robert D. (2001): Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. In: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 21 (2), S. 87–93.

Gillam LD, Schwartz A (2010) Primum non nocere: the case for watchful waiting in asymptomatic „severe“ degenerative mitral regurgitation. In : *Circulation* 121:813–821

Gillinov et al.2001, Grossi et al.2001), Wierup PN, Blackstone EH, Bishay ES, Cosgrove DM, White J et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? In: *J Thorac Cardiovasc Sur* 2001; 122(6):1125-1141

Glower, Donald D.; Kar, Saibal; Trento, Alfredo; Lim, D. Scott; Bajwa, Tanvir; Quesada, Ramon et al. (2014): Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64 (2), S. 172–181. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.062.

Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):185-6.

Grasso, C.; Capodanno, D.; Scandura, S.; Cannata, S.; Imme, S.; Mangiafico, S. et al. (2013): One and twelve month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair: the GRASP registry. In: *European heart journal* 34 (suppl 1), P5377-P5377. DOI: 10.1093/eurheartj/eh310.P5377.

Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, Ye X, Zakow P, Sussman M et al. Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications. *J Thoracic Cardiovasc Sur* 2001; 122(6):1107-1124

Gustaffson, F et al., Value of N-terminal pro-BNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3: 141-146.

Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH (2013). Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr.* 26(9):921–964.

Hassan AKM, Algowhary MI, Kishk AYT, Youssef AAA, Razik NA. Cardiac magnetic resonance assessment of mitral regurgitation severity appears better than echocardiographic imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020 May;36(5):889-897. doi: 10.1007/s10554-020-01772-1. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016882.

Hayashi A, Mantha Y, Harada R. Acute Mitral Regurgitation and Transcatheter Mitral Valve Repair in an Emergency Case: Focus on the Mechanical Disorder of Mitral Valve Complex. *Heart Fail Clin.* 2020 Apr;16(2):211-219.

Heck, Michael (2010): Repetitorium Anästhesiologie Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. 6., vollständig aktualisierte Auflage. Hg. v. Michael Fresenius. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).

Heck, Michael (2015): Klinikmanual Anästhesie. 2., überarbeitete Auflage. Hg. v. Michael Fresenius und Cornelius Busch. Berlin, Heidelberg: Springer (SpringerLink : Bücher)

Hellhammer K, Afzal S, Tigges R, Spieker M, Rassaf T, Zeus T, Westenfeld R, Kelm M, Horn P. High body mass index is a risk factor for difficult deep sedation in percutaneous mitral valve repair. *PLoS One.* 2018 Jan 5;13(1):e0190590. doi: 10.1371/journal.pone.0190590. eCollection 2018

Hellhammer, Katharina; Balzer, Jan; Zeus, Tobias; Rammos, Christos; Niebel, Svenja; Kubatz, Laura et al. (2015): Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system in patients with anemia. In: *International journal of cardiology* 184, S. 399–404. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.081.

Hellhammer, Katharina; Zeus, Tobias; Balzer, Jan; van Hall, Silke; Rammos, Christos; Wagstaff, Rabea et al. (2014): Safety and efficacy of percutaneous mitral

valve repair using the MitraClip(R) system in patients with diabetes mellitus. In: *PLoS one* 9 (11), e111178.

Heo, Seongkum; Moser, Debra K.; Riegel, Barbara; Hall, Lynne A.; Christman, Norma (2005): Testing the psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. In: *Nursing research* 54 (4), S. 265–272.

Herold, Gerd (2015): Innere Medizin-Ausgabe 2014.

Hoppe, Priv-Doz U. C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H. K.; Osterspey, A. et al. (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94 (8), S. 488–509.

Iliadis C, Metze C, Korber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol* 2020;316:189194.

lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefèvre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1619-1627. doi: 10.1002/ejhf.1616. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31476260.

Jobs A, Grund S, de Waha-Thiele S, Ledwoch J, Sievert H, Rassaf T, Luedike P, Kelm M, Hellhammer K, Horn P, Westenfeld R, Patzelt J, Langer HF, Lurz P, Desch S, Eitel I, Thiele H. Deep Sedation versus General Anaesthesia for Transcatheter Mitral Valve Repair: An Individual-Patient Data Meta-analysis of Observational Studies. *EuroIntervention*. 2020 Oct 13;EIJ-D-20-00607. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00607. Epub ahead of print. PMID: 33046436.

Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J* 2016;37: 811-816

Kameswari Maganti, MD; Vera H. Rigolin, MD; Maurice Enriquez Sarano, MD; and Robert O. Bonow, MD - Valvular Heart Disease: Diagnosis and Management, Mayo In: Clin Proc. 2010;85(5):483-500

Kappetein, A. Pieter; Head, Stuart J.; Genereux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M.; Blackstone, Eugene H. et al. (2013): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (1), S. 6–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.

Kar S, Foster E, Glower DG, Feldman T. Mitraclip therapy demonstrates continued clinical benefit and favorable left ventricular remodeling at two years in high risk surgical patients with significant mitral regurgitation: analysis of the EVEREST II high risk registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:E1308.

Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobu P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahue M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ, Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:321–329

Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:823–834

Klein, A. L.; Burstow, D. J.; Tajik, A. J.; Zachariah, P. K.; Taliercio, C. P.; Taylor, C. L. et al. (1990): Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 3 (1), S. 54–63.

Kretz, Franz-Josef; Teufel, Frank Robert (Hg.) (2006): *Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-32808-4>.

Lancellotti P. et al, Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association

of Cardiovascular Imaging. In *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2013) 14, 611–644

Larsen, Reinhard (2012): *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 8. aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).

Ledwoch, Jakob; Matic, Predrag; Franke, Jennifer; Gafoor, Sameer; Bertog, Stefan; Reinartz, Markus et al. (2016): Transcatheter mitral valve repair with the MitraClip((R)) can be performed without general anesthesia and without conscious sedation. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 105 (4), S. 297–306. DOI: 10.1007/s00392-015-0918-0.

Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112:745–758.

Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. In: *N Engl J Med* 1996; 335:1417–1423.

Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Grayburn PA, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Rogers JH, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Stone GW, COAPT Investigators. 3-Year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1029-1040

Maier, B. (1998): Analgesie und Sedierung. In: *Notfall & Rettungsmedizin* 1 (1), S. 49–63. DOI: 10.1007/s100490050024.

Maisano, Francesco; Franzen, Olaf; Baldus, Stephan; Schäfer, Ulrich; Hausleiter, Jörg; Butter, Christian et al. (2013): Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (12), S. 1052–1061.

Maisel A: B-type natriuretic peptide levels: a potential novel „white-count“ for congestive heart failure. *J of Cardiac Failure* 2001; 7: 183–193.

Mayr, N. Patrick; Michel, Jonathan; Bleiziffer, Sabine; Tassani, Peter; Martin, Klaus (2015): Sedation or general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation

(TAVI). In: *Journal of thoracic disease* 7 (9), S. 1518–1526. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.21.

Mellert, Fritz; Schiller, Wolfgang; Welz, Armin (2016): Operative Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. In: *CardioVasc* 16 (4), S. 38–44.

Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 5;49(22):2191-201. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.043. Epub 2007 May 18. PMID: 17543639.

Mirabel, Mariana; lung, Bernard; Baron, Gabriel; Messika-Zeitoun, David; Detaint, Delphine; Vanoverschelde, Jean-Louis et al. (2007): What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? In: *European heart journal* 28 (11), S. 1358–1365. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm001.

Motloch, Lukas J.; Rottlaender, Dennis; Reda, Sara; Larbig, Robert; Bruns, Marie; Muller-Ehmsen, Jochen et al. (2012): Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 101 (1), S. 45–53. DOI: 10.1007/s00392-011-0362-8.

Müller A, Weiß B, Spies CD; S3-Leitliniengruppe. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement - Die neue S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" (DAS-Leitlinie 2015) ["Symptomatic Treatment of Delirium, Anxiety and Stress, and Protocol Based Analgesia, Sedation and Management of Sleep in Intensive Care Patients"]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015 Nov;50(11-12):698-703. German. doi: 10.1055/s-0041-107321. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650949.

Nasser R, Van Assche L, Vorlat A, Vermeulen T, Van Craenenbroeck E, Conraads V, Van der Meiren V, Shivalkar B, Van Herck P, Claeys MJ. Evolution of Functional Mitral Regurgitation and Prognosis in Medically Managed Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017 Sep;5(9):652-659. doi: 10.1016/j.jchf.2017.06.015. PMID: 28859754.

Naumann, Kolyvanos; Käser; Vetter (2004): Mitralinsuffizienz. In: *PRAXIS* 93 (12), S. 451–456.

Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, Kamperidis V, van Wijngaarden SE, Mertens B, Leon MB, Hahn RT, Stone GW, Narula J, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:750-758

Nickenig, G.; Mohr, F. W.; Kelm, M.; Kuck, K-H; Bookstegers, P.; Hausleiter, J. 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. In: *Der Kardiologe* 7 (2), S. 76–90.

Nishimura, Rick A.; Otto, Catherine M.; Bonow, Robert O.; Carabello, Blase A.; Erwin, John P.; Guyton, Robert A. et al. (2014): 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (22), e57-e185.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al (2017) 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*135:e1159–e1195

Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K et al (2019) Reverse remodeling of the mitral valve complex after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a serial 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging*12:e9317

Niu Z, Chan V, Mesana T, Ruel M. The evolution of mitral valve prolapse: insights from the Framingham Heart Study. *J Thorac Dis.* 2016 Aug;8(8):E827-8. doi: 10.21037/jtd.2016.07.58. PMID: 27620164; PMCID: PMC4999697.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8. PMID: 16980116.

Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C,

Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2297-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145927.

Oguri, Atsushi; Yamamoto, Masanori; Mouillet, Gauthier; Gilard, Martine; Laskar, Marc; Eltchaninoff, Helene et al. (2014): Clinical Outcomes and Safety of Transfemoral Aortic Valve Implantation Under General Versus Local Anesthesia Subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 Registry. In: *Circulation: Cardiovascular Interventions* 7 (4), S. 602–610.

Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e228. Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 9;143(10):e784. PMID: 33332149.

Papaioannou, A.; Fraidakis, O.; Michaloudis, D.; Balalis, C.; Askitopoulou, H. (2005): The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. In: *European journal of anaesthesiology* 22 (7), S. 492–499.

Patel, Jeetendra B.; Borgeson, Daniel D.; Barnes, Marion E.; Rihal, Charanjit S.; Daly, Richard C.; Redfield, Margaret M. (2004): Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. In: *Journal of cardiac failure* 10 (4), S. 285–291.

Petronio, A. Sonia; Giannini, Cristina; Carlo, Marco de; Bedogni, Francesco; Colombo, Antonio; Tamburino, Corrado et al. (2016): Anaesthetic management of transcatheter aortic valve implantation: results from the Italian CoreValve registry. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12 (3), S. 381–388.

Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:620624.

Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251–2260.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200

PONS GmbH (Hg.) (2016a): "Anästhesie" PONS Wörterbuch Griechisch » Deutsch. Online verfügbar unter <http://de.pons.com/übersetzung/griechisch-deutsch/αναισθησία>, zuletzt aktualisiert am 07.11.2016.

PONS GmbH (Hg.) (2016b): "Narkose" PONS Wörterbuch Griechisch » Deutsch. PONS Wörterbuch. Online verfügbar unter <http://de.pons.com/übersetzung/griechisch-deutsch/νάρκωση>, zuletzt aktualisiert am 07.11.2016.

Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino C, Windecker S, Maisano F, Prendergast B. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J* 2019

Rammos, Christos; Lichtenberg, Artur; Rassaf, Tienush (2015): Mitralinsuffizienz: Update 2015. In: *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 140 (03), S. 181–183.

Rasmussen, L. S.; Johnson, T.; Kuipers, H. M.; Kristensen, D.; Siersma, V. D.; Vila, P. et al. (2003): Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 47 (3), S. 260–266.

Rassaf, Tienush; Balzer, Jan; Zeus, Tobias; Rammos, Christos; Shayganfar, Sascha; Hall, Silke V. et al. (2014): Safety and efficacy of deep sedation as compared to general anaesthesia in percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official*

Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 84 (4), E38-42. DOI: 10.1002/ccd.25570.

Rector, T. S.; Kubo, S. H.; Cohn, J. N. (1987): Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. In: *Heart failure* 3 (5), S. 198–209.

Rilo, José Cesáreo Naveiro; Juárez, Dulcinea M. D'Íguez (2010): Validación del Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire en atención primaria. In: *Revista española de cardiología* 63 (12), S. 1419–1427.

Roger, Véronique L.; Go, Alan S.; Lloyd-Jones, Donald M.; Adams, Robert J.; Berry, Jarett D.; Brown, Todd M. et al. (2011): Heart disease and stroke statistics—2011 update a report from the American Heart Association. In: *Circulation* 123 (4), e18-e209.

Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, Supino P, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P, Bucek J. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. In: *Am J Cardiol* 1994;74:374–380.

Rossi, A.; Dini, F. L.; Faggiano, P.; Agricola, E.; Cicoira, M.; Frattini, S. et al. (2011): Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. In: *Heart* 97 (20), S. 1675–1680. DOI: 10.1136/hrt.2011.225789.

Sanders CA, Armstrong PW, Willerson JT, Dinsmore RE. Etiology and differential diagnosis of acute mitral regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis.* 1971 Sep;14(2):129-52. doi: 10.1016/0033-0620(71)90051-x. PMID: 4256649.

Savilampi J, Ahlstrand R, Magnuson A, Geijer H, Wattwil M (2014) Aspiration induced by remifentanil: a double-blind, randomized, crossover study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 121(1):52–58.

Savilampi J, Omari T, Magnuson A, Ahlstrand R (2016) Effects of remifentanil on pharyngeal swallowing: a double blind randomised cross-over study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 33(9):622–630.

Schaffrath, E.; Kuhlen, R.; Tonner, P. H. (2004): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. In: *Der Anaesthetist* 53 (11), S. 1111–1132.

Schnell, Rainer; Hill, Paul B.; Esser, Elke (1999): Methoden der empirischen Sozialforschung.

Seeburger, Joerg; Borger, Michael Andrew; Falk, Volkmar; Kuntze, Thomas; Czesla, Markus; Walther, Thomas et al. (2008): Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 34 (4), S. 760–765. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.05.015.

Sergei J, Mitchell HR. Natriuretic Peptides in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1-10. 57

Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, Schuijf JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:694–700.

Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012 Aug;164(2):163-76. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.014. PMID: 22877801.

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.

Sürder, Daniel; Pedrazzini, Giovanni; Gaemperli, Oliver; Biaggi, Patric; Felix, Christian; Rufibach, Kaspar et al. (2013): Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. In: *Heart*, heartjnl-2012.

Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Pasquet A, Huebner M, Rusinaru D, Russo A, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and

outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*. 2013 Aug 14;310(6):609-16.

Teufel, Tobias; Steinberg, Daniel H.; Wunderlich, Nina; Doss, Mirko; Fichtlscherer, Stephan; Ledwoch, Jakob et al. (2012): Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip(R) system under deep sedation and local anaesthesia. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 8 (5), S. 587–590.

Torracca L, Lapenna E, De Bonis M, Kassem S, La Canna G, Crescenzi G, Castiglioni A, Grimaldi A, Alfieri O. Minimally invasive mitral valve repair as a routine approach in selected patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Jan;7(1):57-60. doi: 10.2459/01.JCM.0000199789.23069.46. PMID: 16645361.

Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. In : *Am J Cardiol* 2003;91:538–543.

Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, Gurram S, Jain K, Subero M, Jang JJ, Cohen R, Wolff SD. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 24;65(11):1078-88. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.047. PMID: 25790878.

Ussia GP, Barbanti M, Tamburino C. Feasibility of percutaneous transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system using conscious sedation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Jun 1;75(7):1137-40. Vahanian, Alec; Alfieri, Ottavio; Andreotti, Felicita; Antunes, Manuel J.; Baron-Esquivias, Gonzalo; Baumgartner, Helmut et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 42 (4), S1-44.

van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJ, van Rijnsoever EP, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients

with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk.
Circulation. 2011 Aug 23;124(8):912-9. doi:
10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009803. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21810666.

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;: PMID: 34453165

Whitlow, Patrick L.; Feldman, Ted; Pedersen, Wes R.; Lim, D. Scott; Kipperman, Robert; Smalling, Richard et al. (2012): Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2), S. 130–139.

Wiesner G., Tassani-Prell P., Mayr P, Comment to: De Waha S, Seeburger J et al. (2016): Deep sedation versus general anaesthesia in percutaneous edge-to edge mitral valve reconstruction using the MitraClip system. *Clin Res Cardiol* 105(6):535–43 Yamamoto, Masanori; Meguro, Kentaro; Mouillet, Gauthier; Bergoend, Eric; Monin, Jean-Luc; Lim, Pascal et al. (2013): Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. In: *The American journal of cardiology* 111 (1), S. 94–99

Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Duraes AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jurisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoji RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roever L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I,

Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA, Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020;141:1670–1680

Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-term outcome of active surveillance in severe but asymptomatic primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1213-1221.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802

Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr;30(4):303-371. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.007. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28314623.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Management der hochgradigen chronischen primären Mitralklappeninsuffizienz ([Q:(Baumgartner et al.2017)].....	S.13
Abbildung 2 Management hochgradige symptomatische Herzinsuffizienz und mittel- bis hochgradige sekundäre Mitralklappeninsuffizienz [Q: (Baldus et al.2020)]	S.18
Abbildung 3 A-D Das MitraClip-Verfahren.....	S.20
Abbildung 4 Der Teufelskreis von Angst und Schmerz.....	S.26
Abbildung 5 A Sicherheit und Effizienz: Reduktion der MI.....	S.42
Abbildung 5 B Sicherheit und Effizienz: Reduktion der klinischen Symptomatik	S.42
Abbildung 6 A Lebensqualität: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire®.....	S.43
Abbildung 6 B Lebensqualität: 6-Minuten Gehstest.....	S.43
Abbildung 7 Laborparameter: BNP.....	S.44
Abbildung 8 A Echoparameter: PAP syst.....	S.45
Abbildung 8 B Echoparameter: Rechtventrikuläre Funktion (TAPSE).....	S.45
Abbildung 9 A Verfahrensdauer: Vorbereitungsdauer.....	S.46
Abbildung 9 B Verfahrensdauer: Fluoroskopiezeit.....	S.46
Abbildung 9 C Verfahrensdauer: Device-Zeit.....	S.46
Abbildung 9 D Verfahrensdauer:gesamt.....	S.46
Abbildung 10 A ITS-Aufenthaltsdauer.....	S.47
Abbildung 10 B Krankenhausaufenthaltsdauer gesamt.....	S.47

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz [Q: (Nickenig et al.2013)].....	S.5
Tabelle 2 Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach echokardiographischen Kriterien Grenzwerte der europäischen und amerikanischen Leitlinien 2017) , Einteilung nach sekundärer MI (SMI) sowie primärer MI (PMI) [Q: (Baldus et al . 2018)].....	S.9
Tabelle 3 Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) [Q:(Heck 2010)].....	S.24
Tabelle 4 Patientencharakteristika.....	S.39
Tabelle 5 Sicherheit des Verfahrens.....	S.40
Tabelle 6 Effizienz des Verfahrens.....	S.41

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm, Leiter der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD bedanken, der mir die Anfertigung dieser Arbeit unter seiner Leitung ermöglicht hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof Dr. med. Ralf Westenfeld, für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine konstruktive Kritik- und Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn PD Dr. med. Patrick Horn für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und die gesamte Unterstützung während dieser Zeit.

Besonderer Dank gilt ebenso der gesamten Arbeitsgruppe für die vielen wertvollen Anregungen.

Nicht zuletzt danke ich den Mitarbeitern der Medical Research School Düsseldorf für die hervorragende Organisation und immer freundlichen Worte (auch bei vielleicht überflüssigen Fragen).

Bedanken möchte ich mich zudem bei meiner Tochter Maya sowie Daniel Zanga und meinen Eltern für Ihre Zeit, Unterstützung und Geduld, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.