

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik III (Kardiologie, Angiologie) –
Funktionsbereich Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. Andreas Michael Zeiher

**Evaluation des Langzeitverlaufes von Patienten
nach MitraClip-Implantation mit
funktioneller versus degenerativer Mitralinsuffizienz**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Markus Andreas Werner Hartwig Wieszner

aus Gehrden

Frankfurt am Main, 2019

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent/in: PD Dr. Jörg Honold
Korreferent/in: Prof. Dr. Thomas Walther
[ggf. 2. Korreferent/in:
Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Anatomie der Mitralklappe	10
1.3 Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	10
1.3.1 Pathophysiologie	10
1.3.2 Symptome und klinische Zeichen	11
1.3.3 NYHA	11
1.3.4 Ätiologie der Mitralinsuffizienz	12
1.4 Diagnostik	15
1.4.1 Körperliche Untersuchung	15
1.4.2 Elektrokardiogramm (EKG)	16
1.4.3 Echokardiographische Evaluation und Schweregradeinteilung	16
1.4.4 Hämodynamik	20
1.4.5 NT-proBNP	21
1.5 Therapie	23
1.6 MitraClip®	25
1.7 Durchführung der Prozedur	27
1.8 Weitere Therapieansätze	29
1.8.1 Neo-Cord	29
1.8.2 Carillon®-System	30
1.8.3 Cardioband	30
1.9 Score-Systeme	31
1.9.1 EUROScore	31
1.9.2 STS-Score (STSS)	33
1.9.3 Seattle Heart Failure Model	36
2 Fragestellung und Arbeitshypothese	37

3	Material und Methoden	38
<hr/>		
3.1	Voraussetzungen für Implantation	38
3.2	Voruntersuchungen	39
3.3	Aktuelle Studienlage	40
3.3.1	EVEREST-Trial	40
3.3.2	TRAMI-Register	41
3.3.1	ACCESS-EU	41
4	Patientenkollektiv	43
<hr/>		
4.1	Eckdaten der Studie	43
4.2	Einschlusskriterien	44
5	Ergebnisse	45
<hr/>		
5.1	Patientencharakteristika bei Aufnahme	45
5.1.1	Komorbiditäten	45
5.1.2	Vorbestehende Medikation	47
5.1.3	Präoperative Laborbefunde	48
5.1.4	Parameter der präoperativen Echokardiographie	48
5.1.5	Prozedurdaten	50
5.1.6	Mortalitätsevaluation	50
5.2	Verlauf des MI-Schweregrades	52
5.3	Langzeitverlauf	53
5.3.1	Stratifizierung nach spezifischen Parametern	54
5.3.1.1	Stratifizierung nach NT-proBNP	55
5.3.1.2	Stratifizierung nach LVEDD	57
5.3.1.3	Stratifizierung nach LVEF	59
5.3.1.4	Stratifizierung nach TAPSE	61
5.3.1.5	Stratifizierung nach LAA	63
6	Diskussion	65
<hr/>		
6.1	Erfolgsraten der MitraClip-Therapie	65
6.2	Limitierungen der Arbeit	69
6.3	Zusammenfassung	70
6.3.1	In deutscher Sprache	70

6.3.2	In englischer Sprache	71
7	Verzeichnisse	72
<hr/>		
7.1	Abbildungsverzeichnis	72
7.2	Tabellenverzeichnis	74
7.3	Literaturverzeichnis	75
8	Lebenslauf	86
9	Danksagung	87
10	Schriftliche Erklärung	88
<hr/>		

Abkürzungsverzeichnis

3D.....	<i>Dreidimensional</i>
ACC.....	<i>American Collge of Cardiology</i>
ACCESS-EU	<i>A Two Observational Study of the MitraClip System in Europe</i>
ACE.....	<i>Acetylcholinesterase</i>
AT ₁	<i>Angiotensin-1</i>
BNP.....	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
bzw.....	<i>beziehungsweise</i>
CABG.....	<i>coronary artery bypass grafting</i>
CDS.....	<i>Clip delivery system</i>
CE.....	<i>Communauté européenne</i>
CFD.....	<i>colour flow duplex</i>
CMR.....	<i>Cardio Magnetresonanztomographie</i>
COPD.....	<i>chronic obstructive pulmonal disease</i>
CRT.....	<i>Cardiac Resynchronisation therapy</i>
CW	<i>continuous wave</i>
DG.....	<i>Druckgradient</i>
DGK.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie</i>
DGTHG.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie</i>
DMR.....	<i>degenerative mitral regurgitation</i>
EKG.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
EROA.....	<i>effective regurgitation orifice area</i>
ESC.....	<i>European Society of Cardiology</i>
EUROScore.....	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EVEREST.....	<i>Endovascular Valve Edge-To-Edge Repair Study</i>
FMR.....	<i>functional mitral regurgitation</i>
HKL.....	<i>Herzkatheterlabor</i>
HZV.....	<i>Herzzeitvolumen</i>
ICD.....	<i>implantable cardioverter-defibrillator</i>
iRV.....	<i>instantantes Regurgitationsvolumen</i>
LA.....	<i>Linkes Atrium</i>
LAA.....	<i>left atrial area</i>

LV	<i>linksventrikulär, Linker Ventrikel</i>
LVEDD	<i>linksventrikulärer enddiastolischer Druck</i>
LVEF	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
LVEDS	<i>linksventrikulärer endsystolischer Druck</i>
M6	<i>6 Monate</i>
MC	<i>MitraClip(R)</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MI	<i>Mitralklappeninsuffizienz</i>
MK	<i>Mitralklappe</i>
M-Mode	<i>Motion-Mode</i>
MVR	<i>Mitralklappenersatz</i>
MVR _e	<i>Mitralklappenrekonstruktion</i>
NSTEMI	<i>Non-ST elevation myocardial infarction</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT	<i>orale Antikoagulanztherapie</i>
OP	<i>Operation</i>
PAD	<i>Pulmonaler arterieller Druck</i>
PCW	<i>Pulmonary capillary wedge</i>
PISA	<i>Proximal Isovelocity Surface Area</i>
p _{max}	<i>Maximaldruck</i>
p _{mean}	<i>Mitteldruck</i>
RA	<i>rechtes Atrium</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>
RCA	<i>Right Coronary Artery</i>
Reg. V	<i>Regurgitationsvolumen</i>
RVD	<i>right ventricular dysfunction</i>
SHFM	<i>Seattle Heart Failure Model</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
STSS	<i>Society for Thoracic Surgeons Score</i>
SUE	<i>Schwere, unerwünschte Ereignisse</i>
SV	<i>Schlagvolumen</i>
SV _{eff}	<i>effektives Schlagvolumen</i>
SV _{tot}	<i>totales Schlagvolumen</i>
TAH	<i>Trombozytenaggregationshemmer</i>

TAPSE..... *tricuspid annular plane systolic excursion*
TEE *transoesophageale Echokardiographie*
TRAMI *Transcatheter Mitral Valve Interventions*
TTE..... *transthorakale Echokardiographie*
USA *Vereinigte Staaten von Amerika*
VC *Vena Contracta*
VHF *Vorhofflimmern*

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist neben der Aortenklappenstenose eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen des Menschen¹ (Abbildung 1). Allein in Europa sind schätzungsweise vier Millionen Patienten betroffen. In den USA¹ und Europa² besitzt einer von zehn Personen ein Lebensalter von über 75 Jahren² (Abbildung 2). Studien haben gezeigt, dass ein gesteigertes Lebensalter mit einer erhöhten Prävalenz einhergeht. Ungefähr 1,7% der gesamten Erdbevölkerung sind betroffen¹.

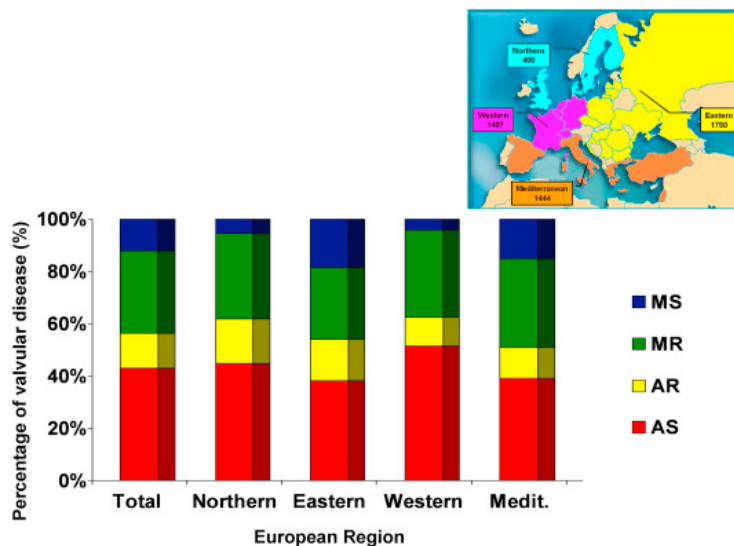


Abbildung 1: Verteilung der Ätiologien einzelner Herzklappenerkrankungen auf die vier Regionen in Europa¹

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, MS: mitral stenosis, Medit.: Mediterranean

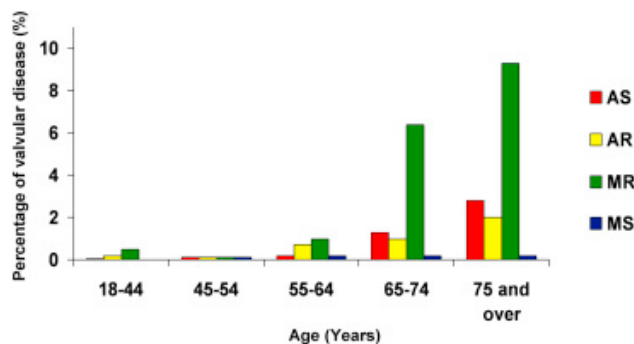


Abbildung 2: Prävalenz einzelner Herzklappenerkrankungen in den USA¹

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, MS: mitral stenosis

1.2 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe befindet sich in der linken Herzhälfte und stellt die Verbindung zwischen dem linken Atrium (LA) und dem linken Ventrikel (LV) dar. Sie besteht aus zwei Segeln - dem größeren anterioren und dem posterioren Segel^{3,4}. Beide Segel werden jeweils in drei weitere Abschnitte aufgeteilt: einen lateralen (A1/P1), einen mittleren (A2/P2) und einen medialen Teil (A3/P3). Sie sind durch die Chordae tendineae mit den Mm. papillares verbunden (Abbildung 3). Diese verhindern im physiologischen Zustand eine Protrusion der Segel in den linken Vorhof³. Im Rahmen des Herzzyklus ist die Mitralklappe während der Diastole geöffnet und während der Systole geschlossen³.

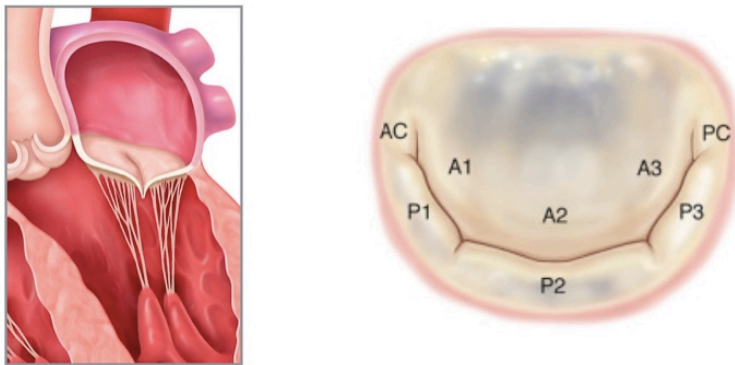


Abbildung 3: Anatomie einer funktionsfähigen Mitralklappe^{5,6}

A: Die Papillarmuskeln halten mit Hilfe der Chordae tendineae die beiden Klappensegel zurück und hindern diese somit am Zurückschlagen in den linken Vorhof. B: Klassifikation der Mitralklappe nach Carpentier⁷. A1-A3: anteriore Segel, P1-P3: posteriore Segel, AC: anteriore Kommissur, PC: posteriore Kommissur

1.3 Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

1.3.1 Pathophysiologie

Physiologisch wird während der Systole das Blut aus dem linken Ventrikel antegrad in die Aorta und somit den Körperkreislauf ausgetrieben. Grund dafür ist der Druckgradient zwischen Aorta und LA. Sobald der Druck im LV größer wird als in der Aorta, öffnet sich die Aortenklappe und das Blut kann ausgetrieben werden⁸. Bei Undichtigkeit der Mitralklappe wird das Blut allerdings nicht nur in die Aorta sondern auch zurück in den linken Vorhof gepresst. Dieses entgegen der

physiologischen Flussrichtung fließende Blutvolumen nennt man Regurgitationsvolumens (Reg. V)⁹. Das totale Schlagvolumen (SV_{tot}), das bei der Herzaktion ausgeworfen wird, errechnet sich aus der Summe des Regurgitationsvolumen und dem effektiven Schlagvolumen (SV_{eff}).

1.3.2 Symptome und klinische Zeichen

Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz weisen Symptome wie (Belastungs-) Dyspnoe, Palpitationen oder Ödembildung auf. Reaktiv wird bei abfallendem Herzzeitvolumen (HZV) das Schlagvolumen (SV) erhöht, was seinerseits wiederum zu Hypertrophie und Dilatation des LV führen kann. Wie bereits oben beschrieben wirkt sich das ungünstig auf die ohnehin schlechte Koaptation der Klappensegel aus. Schwere Mitralklappeninsuffizienzen können mit konsekutiver Dilatation des LV einhergehen. Bedingt wird dies durch große Druck- und Volumenbelastung sowohl für LA als auch LV. Ferner kann es zu Ausbildung einer LV-Dysfunktion mit weiterer pulmonaler Kongestion kommen. Lungenödem, pulmonale Hypertonie und Dyspnoe sind die Folge^{10,9}. Es kann in besonders schweren Fällen aufgrund des voranschreitenden Rückstaus des Blutes in den rechten Vorhof zu einer Rechtsherzinsuffizienz, Aszites und/oder Hepatomegalie führen¹⁰. Die Entstehung von Vorhofflimmern wird zudem durch die Mitralsuffizienz begünstigt. Eine Aggravation der Herzinsuffizienz sowie eine gesteigerte Gefahr kardialer Thrombembolien oder Apoplexe wären mögliche Konsequenzen¹⁰. Bis zum Erreichen einer Regurgitationsfraktion von $\geq 40\%$ präsentieren sich die Patienten meist asymptomatisch.

1.3.3 NYHA

Die von der *New York Heart Association (NYHA)* erstellte Klassifikation zur Einstufung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz ist ein weltweit verbreitetes und etabliertes Schema.^{11,12,13} Diese Einteilung beruht auf dem Vorhandensein von pektangiösen Beschwerden, Luftnot und Herzrhythmusstörungen bei gewis-

sen Anstrengungsgraden. Sie gibt allerdings keinerlei Hinweise über den Ursprung der Erkrankung (Tabelle 1). Die ESC und DGK haben die NYHA-Klassifikation weitestgehend übernommen^{14,15}.

Tabelle 1 : Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA¹⁵

Klasse I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. <i>Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Klasse II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, jedoch nicht in Ruhe. <i>Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Klasse III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, jedoch nicht in Ruhe. <i>Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Klasse IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe . <i>Bettlägerigkeit</i>

NYHA: New York Heart Association

1.3.4 Ätiologie der Mitralsuffizienz

Die Einteilung erfolgt anhand der Ursachen für eine Entstehung. So wird die degenerative (primäre, DMR) von der funktionellen (sekundären, FMR) Mitralsuffizienz abgegrenzt.

Die primäre Insuffizienz (auch degenerative Insuffizienz genannt) resultiert aus einer Vielzahl von Erkrankungen, die die Klappe oder den Klappenapparat direkt betreffen. So können beispielsweise Verkalkungen des mitralen Ringgerüsts, myxomatöse Segelveränderungen (Morbus Barlow, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom) Ursache für derartige Prozesse sein. Degenerative Veränderungen der Mitralklappe bilden mit 60-70% den Hauptgrund für mitrale Regurgitation in der westlichen Welt. In der Folge der Degeneration können sich die Chordae tendineae zunächst verlängern und ausdünnen und schließlich reißen. Ein Mitralklappenprolaps wäre die Konsequenz (Abbildung 5). Der Prolaps ist eng mit der DMR verwandt und äußert sich durch erhöhte Motilität eines der beiden Mitralklappensegel¹⁶. Eine Vorwölbung der Segel während der Systole (\geq

2mm) eine unter Umständen auftretende Segelverdickung ($\geq 5\text{mm}$) kann echokardiographisch nachgewiesen werden. Bei Frauen tritt der Prolaps häufiger auf. Allgemein verläuft er häufig asymptomatisch, erst im späteren Verlauf entstehen Symptome¹⁶.

Von der primären ist die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz abzugrenzen. Sie wird auch funktionelle Insuffizienz genannt. Bei dieser Form sind weder die Klappensegel, die Chordae tendineae noch die Papillarmuskeln pathologisch verändert. Es herrscht viel mehr ein Ungleichgewicht zwischen den „anbindenden“ (Chordae) und „schließenden“ (Segel) Kräften. Beispiele dafür wären dilatierte und hypertrophe Kardiomyopathie. Beide Erkrankungen bewirken eine Ringdilatation des linken Ventrikels, wodurch die beiden Segel auseinandergezogen werden und nicht mehr adäquat schließen können. Die Beweglichkeit wird zudem durch den dadurch starken Zug auf die Chordae tendineae und Mm. papillares eingeschränkt¹⁷. Ferner stellen Vorhofflimmern und Vorhofvergrößerung jeweils eine Ätiologie dar¹⁸.

Tabelle 2: Ätiologie der Mitralinsuffizienz⁷

	DMR			FMR
	Typ I	Typ II	Typ IIIa	Typ I/ Typ IIIb
nicht-ischämisch	<ul style="list-style-type: none"> - Endokarditis (Perforation) - Ringverkalkung - kongenital 	<ul style="list-style-type: none"> - „flail leaflets“ - Endokarditis (rupturierte Chordae) - traumatisch - rheumatisch 	<ul style="list-style-type: none"> - rheumatisch - iatrogen - inflammatorisch 	<ul style="list-style-type: none"> - Kardiomyopathie - Myokarditis
ischämisch	---	<ul style="list-style-type: none"> - rupturierter PM 	---	<ul style="list-style-type: none"> - funktionale Ischämie

„flail leaflets“: Mitralklappenprolaps, PM: Mm. papillares, DMR: degenerative Mitralinsuffizienz, FMR: funktionale Mitralinsuffizienz

Weitere Ursachen sind die ischämische Mitralklappeninsuffizienz (20%), Endokarditis (2-5%), rheumatischen Erkrankungen (2-5%) und sonstige Erkrankungen (Kardiomyopathien, Drogenmissbrauch, entzündliche Erkrankungen, Trauma, kongenital)^{19,20,21} (Tabelle 2).

Im Falle der ischämischen Insuffizienz dilatiert der Ventrikel auf Grundlage der Minderperfusion des Ventrikels, wodurch der strukturelle Aufbau des Ventrikels verändert und der Klappenschluss beeinflusst werden kann. Dies findet bevorzugt an der posterolateralen Herzwand statt¹⁷ (Tabelle 2, Abbildung 4).

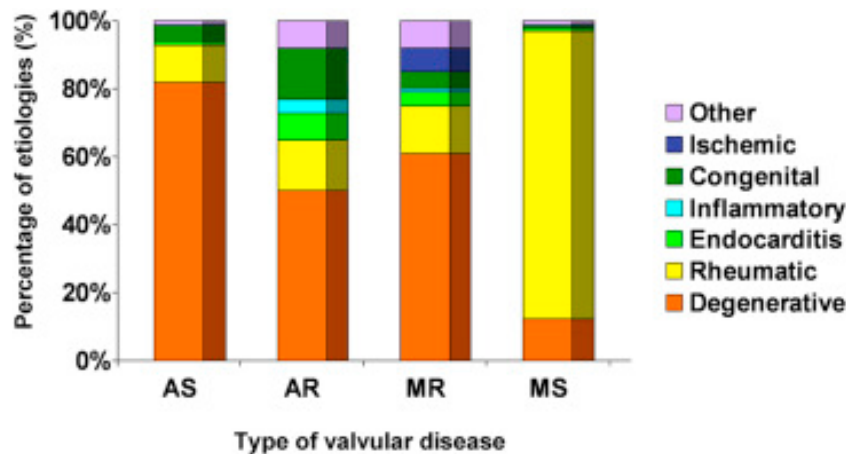


Abbildung 4: Verteilung der Ätiologie einer Klappenerkrankung in Europa¹

AS: aortic stenosis, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, MS: mitral stenosis

Die Folge aller Ursachen ist eine pathologische Koaptation der beiden Mitralklappensegel.

Carpentier et. al haben 1983 eine Klassifikation aufgestellt⁷, die sich auf die Motilität der beiden Segel bezieht (Abbildung 5). Typ I beschreibt den normalen Zustand des Segelapparates. Bei Typ II ist bereits eine erhöhte Motilität der Segel festzustellen, die beispielweise auf die Elongation oder Ruptur der Chordae tendineae zurückzuführen ist. Typ III wird weiterhin in zwei Untertypen aufgeteilt – IIIa, der für eine reduzierte Segelbewegung während Diastole und Systole aufgrund rheumatischer Veränderungen steht, und Typ IIIb, der die verminderte Segelmotilität während der Systole beschreibt (z.B. bei ischämisch oder nicht-ischämisch bedingtem Ventrikelremodelling)⁷.

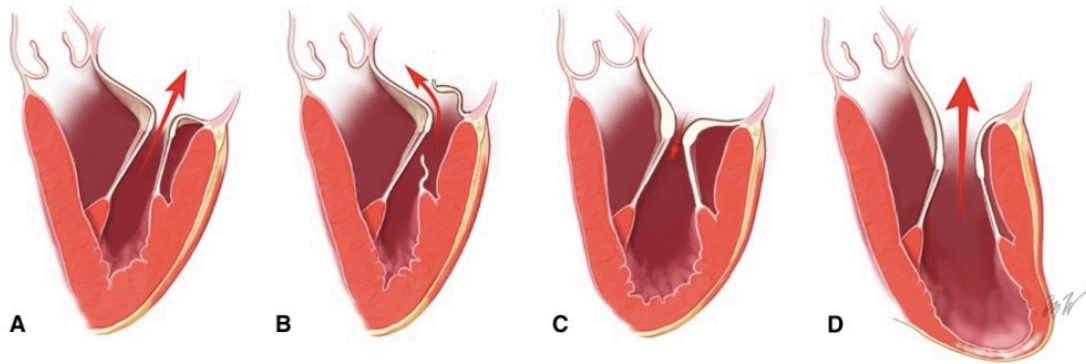


Abbildung 5: Segelbeweglichkeit nach Carpentier⁷

A: Normale Segelbewegung [Typ I], B: erhöhte Segelbeweglichkeit [Typ II], C: eingeschränkte Segelbewegung (während der Diastole und Systole) [Typ IIIa], D: eingeschränkte Segelbeweglichkeit (während der Systole) [Typ IIIb].

1.4 Diagnostik

1.4.1 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung stellt sich die Mitralsuffizienz bei Auskultation als holosystolisches, bandförmiges Herzgeräusch dar (Abbildung 6). Der 1. Herzton ist zumeist sehr leise. Bester Auskultationspunkt ist der 5. Inter-costalraum links parasternal auf Höhe des Herzapex^{22,23,24}.

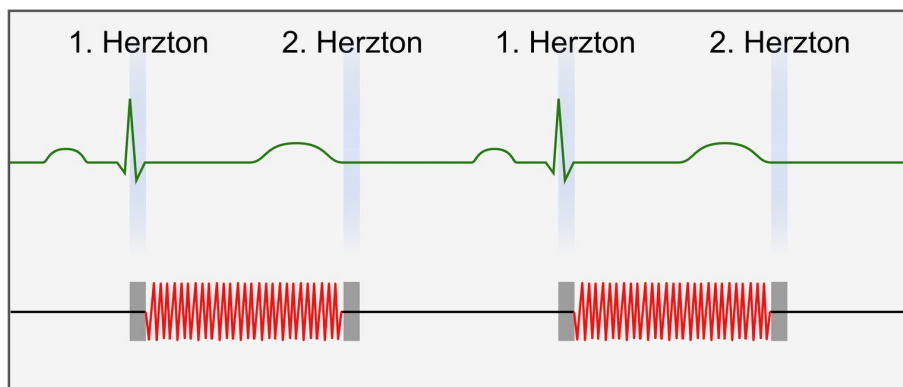


Abbildung 6: Auskultationsbefund Mitralsuffizienz²⁵

Es ist ein bandförmiges Holosystolikum zwischen dem 1. und 2. Herzton zu hören

1.4.2 Elektrokardiogramm (EKG)

Im EKG kann im Fall einer mittelgradigen Mitralsuffizienz eine verbreiterte ($p > 0,1s$), doppelzipflige P-Welle zu sehen sein. Diese wird auch als *p-mitrale*, *p-sinistroatriale* oder *p-sinistrocardiale* bezeichnet (Abbildung 7). Als Ursache kommt eine fortgeschrittene Linksherzhypertrophie in Frage. Im Zuge der Verschlimmerung der Insuffizienz kann es auch zu VHF kommen^{23,24}.

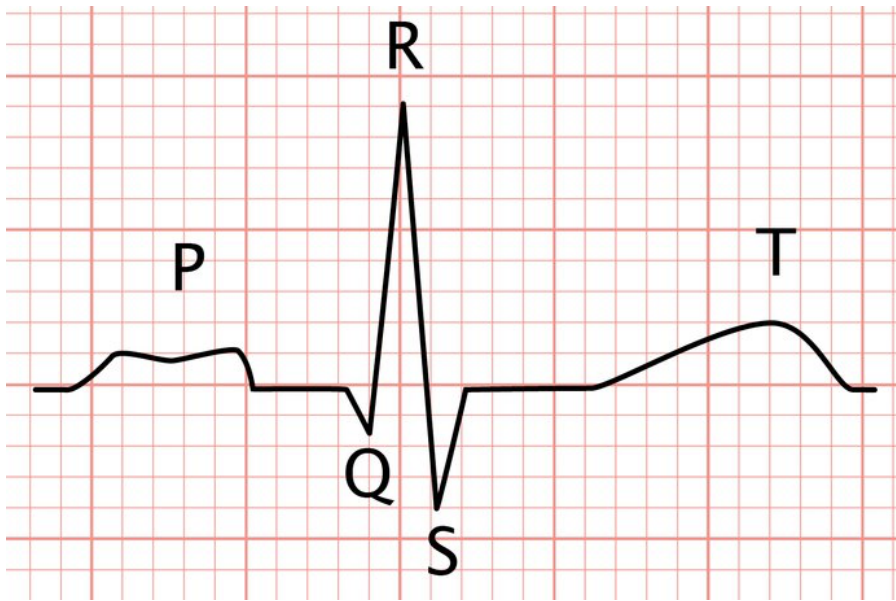


Abbildung 7: p-mitrale²⁵

1.4.3 Echokardiographische Evaluation und Schweregrad-einteilung

Die Einteilung des Schweregrades unterteilt die Mitralsuffizienz in eine leichte (mild), eine mittelgradige (moderate) und eine schwere (severe) Formen. Dabei ist es noch wichtig zu verstehen, dass der Regurgitationsjet sowohl einfach als auch multipel vorliegen kann und seine Lokalisation zentral oder exzentrisch (Abbildung 8) sein kann^{26,27,28}.

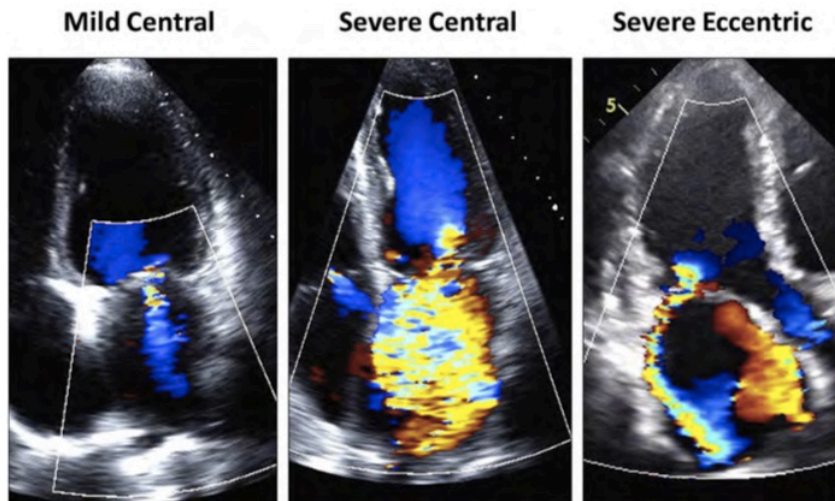


Abbildung 8: Farbdoppler-Darstellung einer milden zentralen, schweren zentralen, exzentrischen MI²⁷

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) dient dabei als hilfreiches Diagnostikum. Genauere Einblicke erhält man per transoesophagealer Echokardiographie (TEE) aufgrund der anatomischen Lage der Speiseröhre zum Herzen.

Als zu bestimmende Einflussgrößen betrachtet man den Regurgitationsjet, die EROA, das PISA-Messverfahren und die Vena contracta. Zu den Genannten werden ebenfalls das Regurgitationsvolumen und die Regurgitationsfraktion bestimmt (Abbildung 9).

Der Jet ist ein geeigneter Parameter zum Ausschluss einer Mitralinsuffizienz, zur Gradierung einer solchen ist er jedoch nicht geeignet. Dargestellt werden kann er mit einer Farbduplexsonographie (Colour flow duplex, CFD). Dank der farblichen Darstellung kann schnell eine Insuffizienz erkannt werden. Die Gefahr falscher Interpretationen jedoch ist groß. So kann sich der Jet bei Patienten mit niedrigem Blutdruck, hohem LA-Druck und akut schwerer MI als kleiner darstellen und somit die Schwere der Erkrankung verschleiern. Umgekehrt kann bei milder MI und Hypertonus fälschlicherweise ein zu großer Jet interpretiert werden. Multiple oder exzentrische Jets stellen eine Limitation der Messmethode dar^{27,26}.

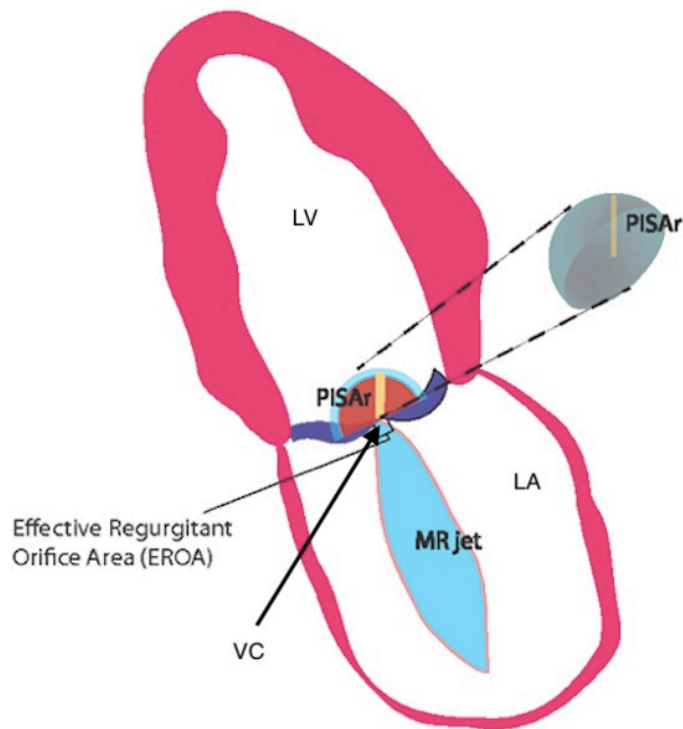


Abbildung 9: Parameter zur Bestimmung des Schweregrades einer Mitralinsuffizienz²⁹

LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, VC: Vena Contracta, PISA: proximal isovelocity surface area

Die schmalste Stelle des Jets wird als Vena contracta (VC) bezeichnet. Sie befindet sich in unmittelbarer Nähe zur Klappenöffnung und kann Hinweise auf die Größe der EROA geben. Bei einem Durchmesser von weniger als 0,3cm spricht man noch von einer milden, ab 0,7cm von einer schweren MI (Tabelle 3)^{27,9,30,31}. Dank der Fähigkeit des TEE 3D-Aufnahmen (Abbildung 10) zu machen, kann die VC direkt berechnet werden^{27,32}.

Tabelle 3: Schweregradeinteilung der MI nach echokardiographischen Kriterien^{27,26,18,33,28}

	leicht	mittelgradig*	schwer
Qualitative Kriterien			
Segelmorphologie	normal/abnormal		„flail leaflet“/ rupturierte PM, sehr großer Ko- aptationsdefekt
Reg. Jet	klein	intermediär	sehr groß**
Pisa-Zone	klein		groß
CW-Signal	A-Wellen-		E-Wellen-

	Dominanz		Dominanz
LV-/LA-Größe (ml/m²)	weitestgehend normal	normal oder leicht dilatiert (>34)	deutlich dilatiert (>48)
Quantitative Kriterien			
VC (cm)	< 0,3	0,3 – 0,69	≥ 0,7
EROA (cm²)	< 0,2	0,2 – 0,29	0,30 – 0,39 ≥ 0,4
R_{Vol} (ml/Schlag)	< 30	30 – 44	45 – 59 ≥ 60
RF (%)	< 30	30 - 39	40 – 49 ≥ 50

LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RVol: Regurgitationsvolumen, RF: Regurgitationsfraktion, EROA: effective regurgitant orifice area, Reg. Jet: Regurgitationsjet, CW: continuous wave (des Regurgitationsjets), E-Welle: Erste diastolische Füllungsphase der Herzkammer, A-Welle = 2 diastolische Füllungsphase der Kammer (Systole des Vorhofes), PM: Papillarmuskeln

*Je nach Literatur wird die mittlere Stufe noch weiter unterteilt in „moderate“ (linke Spalte) und „moderate-to-severe“ (rechte Spalte) **Aufgrund der schweren Insuffizienz – bedingt durch „flail leaflets“ kommt es zu einer systolischen Flussumkehr in die Pulmonalvenen

Die PISA-Messmethode - oder auch Flusskonvergenzzone - ist wohl die genaueste Methode zur Bestimmung einer Insuffizienz. Bei zentralen Jets und zirkulären Klappenöffnungen - also der Öffnung, die beim inkompletten Schluss der beiden Segel entsteht – ist sie aussagekräftiger als bei exzentrischen Jets und/oder nichtzirkulären Öffnungen. Größte Verlässlichkeit hat die Methode bei Konvergenzzonen mit halbmondförmigem Aussehen^{9,27}. Die Formel^{9,27} zur Berechnung der EROA lautet:

$$ERO = \frac{\text{instantantes Regurgationsvolumen (iRV)}}{\text{max. Regurgationsflussgeschwindigkeit}}$$

Individuell gesehen haben die Methoden keine weitreichende Aussagekraft. Eine Gradierung der Insuffizienz sollte nur im Kollektiv mehrerer Einflussgrößen bestimmt werden. So unterliegen die Parameter einer hohen „Intraobserver Variabilität“. Das bedeutet, dass derselbe Untersucher zu unterschiedlichen Kontrollzeitpunkten bei gleichbleibender MI zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann³⁴.

Eine weitere Methode ist die Messung mittels CMR (Cardio Magnetresonanztomographie). Sie stellt eine gute, sehr genaue, aber zurzeit leider auch noch sehr teure Alternative dar. Sollte eine echokardiographische Evaluation

nicht ausreichend oder nicht zufriedenstellende Ergebnisse liefern, so kann die CMR als zusätzliches Diagnostikum erwogen werden^{35,27}.

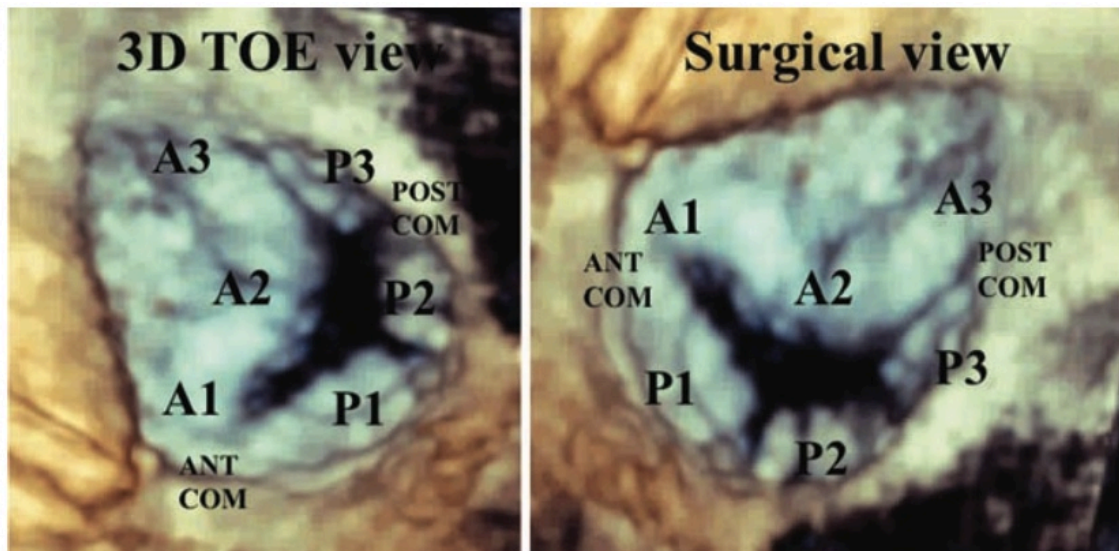


Abbildung 10: 3D-Ansicht auf MV (TEE)²⁸

Links: Ansicht via 3D-TEE, rechts: chirurgische Ansicht vom LA schauend, A1-A3: anteriores Segel, P1-P3: posteriore Segel, Ant Com: anteriore Kommissur, Post Com: posteriore Kommissur

Mit Hilfe der Echokardiographie kann neben vielen prognostisch wichtigen Parametern auch die TAPSE („Tricuspid annular plane systolic excursion“) ermittelt werden. Sie dient der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion. Sie wird während des 4-Kammer-Blickes mittels M-Mode gemessen und bestimmt die Bewegung des Trikuspidalannulus im Zeitraum von der Endsystole bis zur Enddiastole. Es wird die Gesamtexkursion des Annulus bestimmt^{36,37}. Rechtsventrikuläre Dysfunktion kann einen entscheidenden prognostischen Faktor darstellen im Hinblick auf das Outcome von Patienten mit sekundärer (funktioneller) Mitralklappeninsuffizienz³⁸.

1.4.4 Hämodynamik

Die Mitralklappeninsuffizienz kann auch mittels direkter Druckmessung erfasst und unterteilt werden. Aufgrund des zurückfließenden Blutes steigt der Druck im RA, was sich in einer deutlich erhöhten v-Welle widerspiegelt. Bei weiterem linksatrialen Druckanstieg erhöht sich demnach auch der PCW. Die Compliance des RA stellt hier den limitierenden Faktor dar (Abbildung 11)^{39,24}.

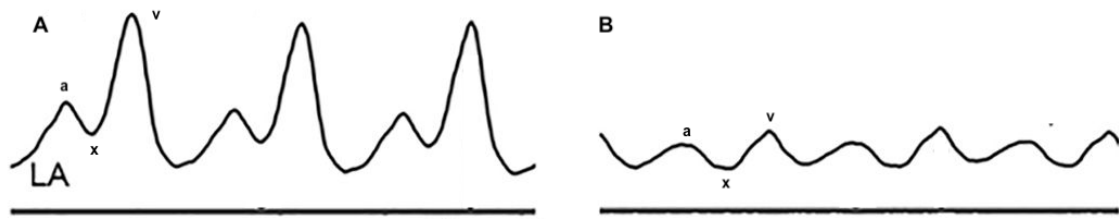


Abbildung 11: Druckverhältnisse bei MI und in normalem Zustand³⁹

A = Druckverhältnisse bei Mitralinsuffizienz: Die v-Welle ist aufgrund des zurückfließenden Blutes deutlich erhöht. Erst nach Öffnen der Mitralklappe während der Ventrikeldiastole fällt der Druck wieder ab. B = Druckverhältnisse während der gesunden Herzaktivität. a = a-Welle (Vorhofkontraktion), x = x-Welle (Sog im Vorhof durch Bewegung der Ventilebene in Richtung Herzspitze), v-Welle (Vorhoffüllung bewirkt Druckanstieg), LA = linkes Atrium^{10,9}

Eine weitere Diagnostikmethode ist die Lävokardiographie. Dabei wird mit Kontrastmittel in das LA injiziert und mit Hilfe von Flouroskopie ein Röntgenbild des Herzens erstellt. Es wird versucht Auskunft über die Herztätigkeit, LVEF und Wandbeschaffenheit zu treffen^{24,23}.

1.4.5 NT-proBNP

NT-proBNP ist ein Spaltprodukt seiner Vorgängerform proBNP. Es dient als Marker zur Beurteilung des Schweregrades chronischer und akuter Herzinsuffizienzen. ProBNP wird in den Kardiomyozyten synthetisiert und als Reaktion auf die Wanddehnung des Ventrikels vermehrt sezerniert. Anschließend wird das proBNP in das aktive BNP (brain natriuretic peptide) und das inaktive NT-proBNP gespalten⁴⁰ (Abbildung 12).

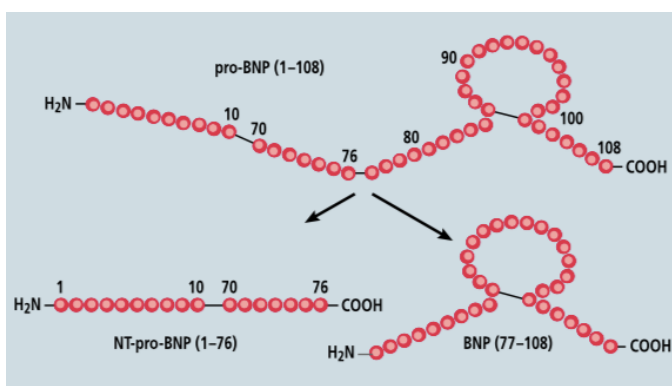


Abbildung 12: Aufspaltung des Vorläuferproteins (precursor) proBNP (1-108) in die Markerpeptide NT-pro BNP (NT-proBNP [1-76]) und BNP (BNP [77-108])⁴⁰

Weitere Sekretionsstimuli können myokardiale Ischämie oder neurohumorale Stimulation sein. BNP bewirkt in der Folge eine Natriurese, Vasodilatation und Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Druckbelastung des Herzens wird somit vermindert⁴¹ (Abbildung 13).

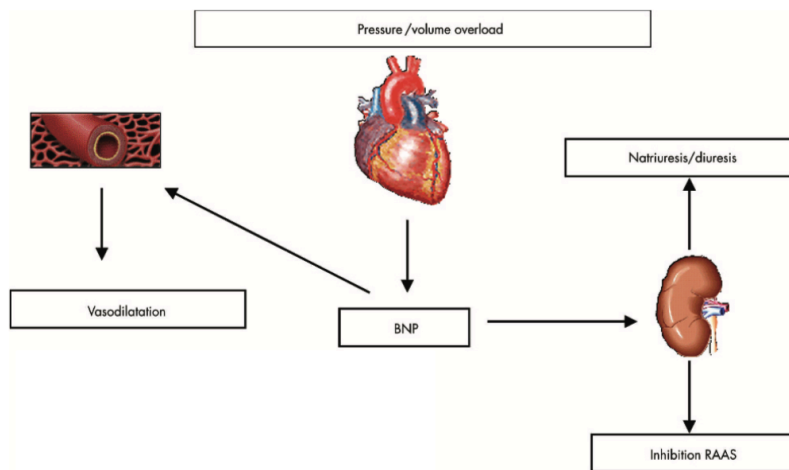


Abbildung 13: Physiologische Effekte von BNP⁴²

Sowohl BNP als auf NT-proBNP können bei Herzinsuffizienz im Blut in stark erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine Herzinsuffizienz ist bei einem BNP Gehalt von > 500pg/ml und NT-proBNP von > 300pg/ml sehr hoch⁴³. Die Halbwertszeit von BNP liegt bei 20 Minuten, von NT-proBNP bei 120 Minuten⁴⁴. Es besteht zudem eine direkte Korrelation mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA), sprich je höher der Schweregrad der Herzinsuffizienz, desto wahrscheinlicher ist ein stark erhöhter Spiegel an BNP/NT-proBNP im Blut⁴⁵ (Abbildung 14). Es wurde auch eine Korrelation zu Geschlecht und Alter festgestellt. So ist der generelle BNP/NT-proBNP-Spiegel bei Frauen höher als bei Männern und bei älteren Patienten höher als bei Jüngeren⁴⁶.

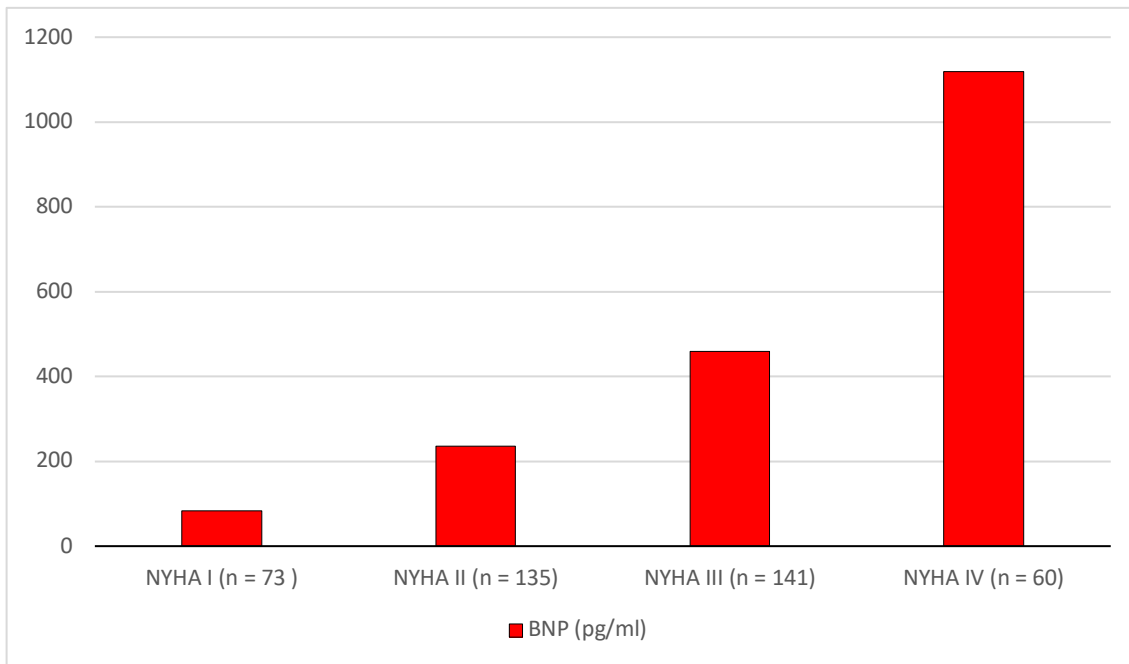


Abbildung 14: BNP in Korrelation mit NYHA-Stadien⁴⁵

BNP/NT-proBNP gilt als nützliches Diagnostikum und wurde daher in die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) mit aufgenommen^{40,14}. Aus diesem Grund wird es auch in dieser Studie als Marker für Herzinsuffizienz verwendet. Isoliert sollte man die Marker allerdings nicht betrachten, sondern immer in der Zusammenschau mit klinischer Symptomatik und bildgebender Diagnostik.

1.5 Therapie

Symptomatische Patienten mit einer normalen LVEF (>60%) können vorerst medikamentös behandelt werden. Bei sich abzeichnender Linkherzinsuffizienz mit fraglicher Minderung der Pumpleistung sind ACE-/AT₁-Hemmer und Vasodilatoren indiziert. Letztere reduzieren im Akutfall das Regurgitationsvolumen, die EROA und den Blutdruck. Zusätzliche Basistherapeutika stellen Diuretika, Beta-blocker und Aldosteronantagonisten dar⁴⁷. Bei ebenfalls vorhandenem Vorhofflimmern sollte letztlich antikoaguliert werden, um das Risiko für Thromboembolien so gering wie möglich zu halten¹⁰. Bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine medikamentöse Therapie keine Intervention ersetzen, sondern verfolgt viel mehr das Ziel das Fortschreiten der Insuffizienz zu attenuieren.

Asymptomatische Patienten mit einer LVEF zwischen 30% und 60% und/oder einem LVESD von 45mm oder mehr, ferner mit VHF und einem pulmonalen Druck von ≥ 50 mmHg eignen sich primär für eine Operation. Patienten, die unter Symptomen leiden, sollten bereits ab einer LVEF $>30\%$ operiert werden^{48,49}. Eine Klappenrekonstruktion (MVR_e) ist in der Regel einem Klappenersatz (MVR) vorzuziehen^{47,26,50}. Grund dafür sind eine längere Überlebenszeit, Verbesserung der Symptome und eine optimierte Lebensqualität⁵⁰. Im Hinblick auf eine langfristige Reduktion des Insuffizienzgradienten ist der Klappenersatz der Rekonstruktion nach wie vor überlegen⁴⁹. Bei akuter Mitralklappeninsuffizienz bedarf es allerdings einer schnellen operativen Therapie. Die Therapieindikationen sind abhängig von der Ätiologie der MI (DMR, FMR), dem Vorhandensein und der Art von Symptomen. Ausschlaggebend bei der Entscheidung für oder gegen eine Operation sind u.a. die LVEF, der LVESD – also der Durchmesser, den die linke Kammer zum Ende der systolischen Austreibungsphase besitzt – und - im Falle einer FMR - auch Komorbiditäten^{51,18}. Weitere prognostisch ungünstige Faktoren stellen das Alter, Schweregrad der Mitralinsuffizienz, Pulmonale Hypertonie, Vorhofflimmern (VHF) oder neuronale Aktivierung (bspw. BNP) dar^{32,52,53}. Operative Interventionen an sekundär insuffizienten Klappen zeigen nach aktueller Studienlage keine Verbesserung der Überlebensrate⁴⁸. Hier sollte eher eine Synchronisationstherapie mit Hilfe von Cardiac Resynchronisation therapy - Devices (CRT) angestrebt werden, da die Ursache für die DMR in unzureichender Wandbewegung des Ventrikels liegt. St. John Sutton et al. zeigten 2003, dass dieser Therapieansatz tatsächlich einen positiven Effekt auf den Schweregrad der Mitralinsuffizienz und die Symptome von ausgewählten Patienten hat⁵⁴. Sollte dennoch eine Operation erwogen werden, wäre es ratsam, diese in Kombination mit einem weiteren kardiochirurgischen Eingriff durchzuführen, beispielsweise einem koronaren Bypass (CABG). Dennoch ist die Prognose dabei ungewiss^{55,56,57}.

Für symptomatische Patienten mit einer LVEF $> 30\%$, die ein sehr hohes Operationsrisiko aufweisen, ist nach heutiger Studienlage der MitraClip®³² eine etablierte Alternative^{18,49,52}. Zahlreiche Studien, u.a. EVEREST II^{49,58}, die das Outcome von Operationen und MC-Behandlung direkt miteinander verglichen haben, bestätigen dieses.

Die Entscheidung, ob die Klappe rekonstruiert, ersetzt oder via MC therapiert wird, ist nicht generell zu treffen, sondern bedarf einer gründlichen Prüfung

durch das interdisziplinäre Heart Team bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten²⁶.

Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC)¹⁸, deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)³² und die American College of Cardiology (ACC)²⁶ befassen sich mit der leitliniengerechten Therapie der Mitralinsuffizienz (Abbildung 15).

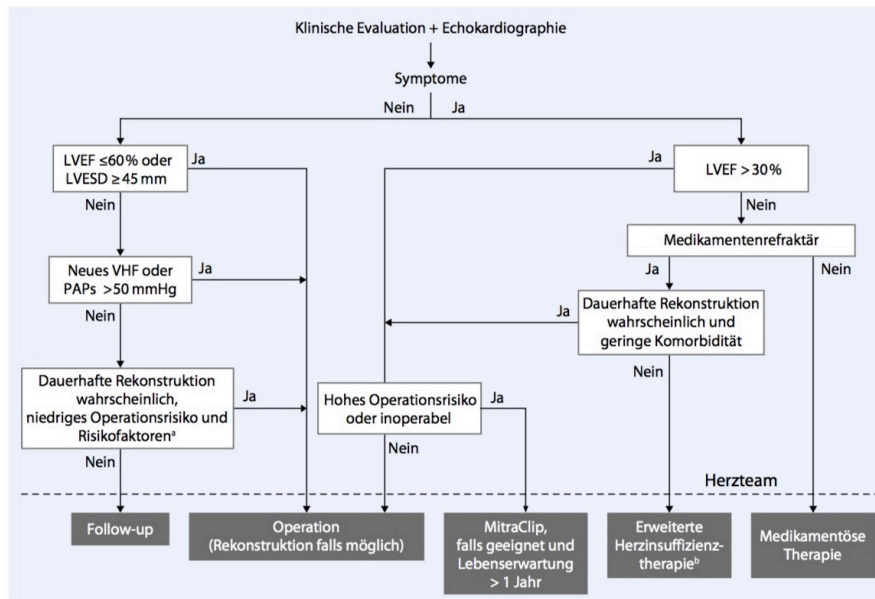


Abbildung 15: Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz³²
 LVEF: „left ventricular ejection fraction“, LVESD: „left ventricular end-systolic diameter“, KÖF: Klappenöffnungsfläche, PAPs: systolischer pul- monalarterieller Druck, VHF: Vorhofflimmern

1.6 MitraClip®

1991 beschrieben Alfieri et al. eine Technik zur Behebung von Mitralinsuffizienzen, bei der die beiden Segel häufig an der Koaptationsfläche von A2/P2 per Naht fixiert wurden (Abbildung 16). So entstanden zwei Öffnungen („Double-Orifice“), durch die das Blut nach wie vor bei Klappenöffnung fließen konnte⁵⁹.

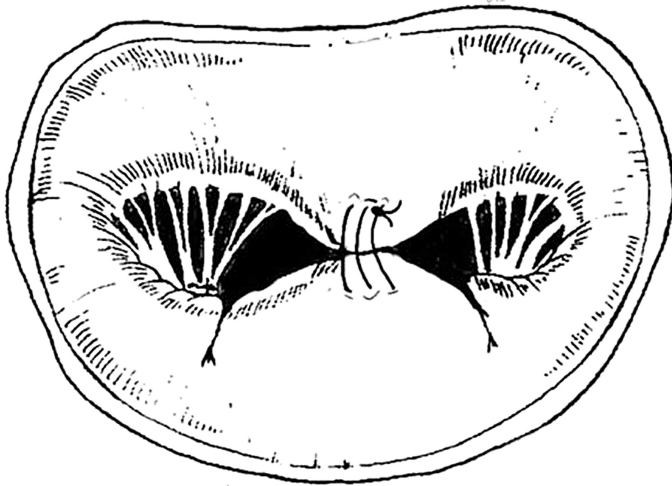


Abbildung 16: Alfieri-Naht zur Schaffung eines "Double-Orifice"⁶⁰

A2 und P2 werden zusammengenäht, dadurch entstehen zwei Öffnungen („Double Orifice“) bei Klappenöffnung und eine vollständige Koaptation bei Schließung

2008 hat der MitraClip® in Europa eine CE Zulassung erhalten. Bereits 2003 wurde der erste MC in den USA implantiert. Er imitiert im Grunde die Funktion der Alfieri-Naht, in dem er wie eine Art Wäscheklammer auf die Segel geklippt wird und somit ebenfalls ein „Double-Orifice“ entstehen lässt⁶¹. Während die Alfieri-Naht noch in einer sehr aufwendigen Operation mittels Sternotomie am offenen Herzen vollzogen wurde⁵⁹, kann der MC minimal-invasiv via transvenösem Zugang erfolgen⁶². Der Organismus wird weitaus weniger belastet und Komplikationen, wie z.B. starke Blutungen, Herztod während der OP oder Infektionen, können deutlich reduziert werden. Darüber hinaus haben die Patienten eine weitaus geringere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus als noch vor knapp 30 Jahren und die Kosten sind niedriger⁶³.

Bei dem von der kalifornischen Firma Abbott Vascular hergestellten MC handelt es sich um ein mit einer Kobalt-Chrom-Mischung beschichtetes Implantat, das mit Polyester überzogen ist. Dies hat zur Folge, dass der MC gut ins Gewebe einwachsen kann. Er besteht aus zwei Armen und zwei Greifern, mit denen die beiden Segel der Mitralklappe gegriffen und zusammengeführt werden können. Im geschlossenen Zustand hat der Clip eine Länge von 15mm und eine Breite von 5mm. Der Öffnungswinkel kann maximal 180° betragen, was einer Spannweite von ca. 20mm entspricht (Abbildung 17)⁶⁴.

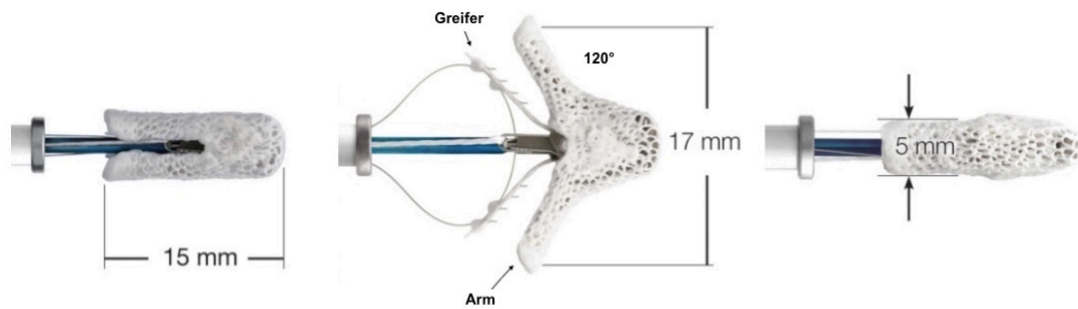


Abbildung 17: MitraClip®⁶⁴

Bei einem Öffnungswinkel von 120° beträgt die Spannweite ca. 17mm.

1.7 Durchführung der Prozedur

Die Eingriffe wurden unter Vollnarkose und mittels Flouroskopie und transösophagealer und transthorakaler Echokardiographie im Herzkatheterlabor (HKL) der Universitätsklinik Frankfurt am Main durchgeführt.

Über die Vena femoralis wird ein Führungsdraht mit einem Durchmesser von ungefähr 0,9mm eingeführt und vorsichtig bis zum RA vorgeschoben (Abbildung 20). Nun wird das atriale Septum durchstoßen, sodass sich der Draht anschließend oberhalb der Mitralklappe im LA befindet. Der Führungsdraht wird entfernt und zurück bleibt ein 24-F-Führungskatheter (Abbildung 18) durch den nun der MitraClip mittels MitraClip® - Delivery - System (CDS; Abbildung 19) bis in den LA transportiert wird.



Abbildung 18: 24-F-Führungskatheter⁶⁴



Abbildung 19: MitraClip® Delivery System⁶⁴

Das CDS ist in der Lage den Clip in verschiedene Richtungen zu drehen oder zu kippen. TEE kann die genaue Lokalisation des größten Blutrückflusses mittels Farb-Duplex-Darstellung kennzeichnen. Der Clip wird oberhalb senkrecht zu den beiden Segeln positioniert, auf ca. 120-180° geöffnet und dann langsam in den LV vorgeschoben. Da sich der Clip nun unterhalb der Mitralklappe befindet, wird er nun auf ca. 120° geschlossen und zurück Richtung LA gezogen (Abbildung 20). Beim Zurückziehen werden die beiden Segel von den Greifern erfasst, der Clip wird komplett geschlossen und eine dauerhafte Koaptation herbeigeführt.

Wie bei der bereits beschriebenen Alfieri-Naht⁵⁹ sind zwei Öffnungen, das sogenannte „double-orifice“ (Abbildung 20) entstanden, durch die das Blut während Diastole aus dem LA in den LV fließen kann.

Dank der TEE kann sofort überprüft werden, inwieweit die Regurgitation vermindert oder gestoppt wurde. Sollte dies nicht der Fall sein, gibt es die Möglichkeit der Repositionierung des Clips oder die Implantation weiterer Clips. Um zu verhindern, dass durch den MC ungewollt eine Mitralklappenstenose auftritt, ist es unumgänglich den transvalvulären Druckgradienten (DG) zu überprüfen. Es besteht dabei die Gefahr, den Druck aufgrund der Flussbeschleunigung entlang des Ringes für zu hoch einzustufen⁶⁵.

Nach erfolgreicher Position wird der Clip vom CDS freigesetzt, woraufhin CDS und Führungskatheter zurückgezogen werden (Abbildung 20). Die Eintrittswunde an der Leiste wird mit einem Kompressionsverband geschlossen. Anschließend kommen die Patienten zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation. Der Eingriff gilt - auf Grundlage der EVEREST-Studien^{49,66} - als erfolgreich, wenn die Insuffizienz auf Grad 2 oder weniger reduziert werden konnte^{49,66,67,68,62}.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis und wurden im Vorfeld über die Risiken des Eingriffs aufgeklärt. Diese bestehen u.a. in intra- oder postoperativen Blutungen, Clipablösungen aufgrund von myxomatösen Veränderungen oder Pneumo- oder Hämatothoraces. Ferner kann es zu reflektorischem Herzstillstand kommen⁶⁸.

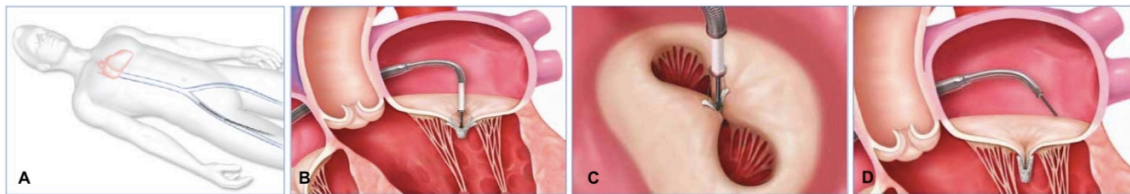


Abbildung 20: Ablauf der Prozedur⁶⁴

1.8 Weitere Therapieansätze

Die beste Datenlage hat bisher der MitraClip®³². Neben den operativen Verfahren (Rekonstruktion oder Ersatz) befinden sich zurzeit zahlreiche interventionelle, perkutane und minimal-invasive Verfahren in der Entwicklung. Im Folgenden werden einige MC-Alternativen mit unterschiedlichen Ansatzpunkten kurz vorgestellt.

1.8.1 Neo-Cord

Es handelt sich bei diesem Verfahren um künstliche Chordae tendineae, die am Herzapex befestigt werden, umso eine verbesserte Fixierung der Mitralklappen- segel zu gewährleisten. Die körpereigenen Chordae werden dabei abgetrennt (Abbildung 21)⁶⁹.

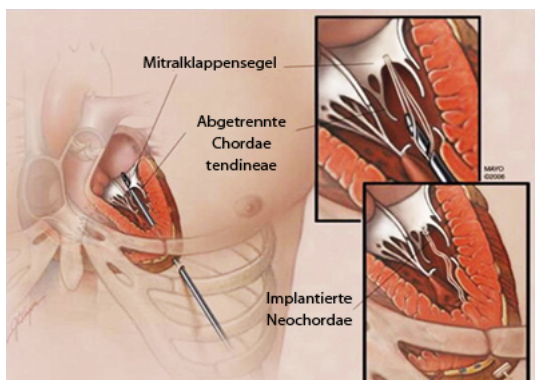


Abbildung 21: NeoChord DS1000 (NeoChord, Inc.)⁷⁰

1.8.2 Carillon®-System

Diese Methode nutzt die anatomisch günstige Nähe vom Koronarsinus zum Mitralklappenannulus. Indem ein mit einem Nickeltitangemisch beschichteter Draht via jugulärvenösem Zugang bis in den Sinus vorgeschoben wird und nach erfolgreicher Positionierung eng gezogen wird, werden die beiden Segel passiv aufeinander zubewegt. Eine Verringerung des Regurgitationsvolumen ist die Folge (Abbildung 22)⁷¹.

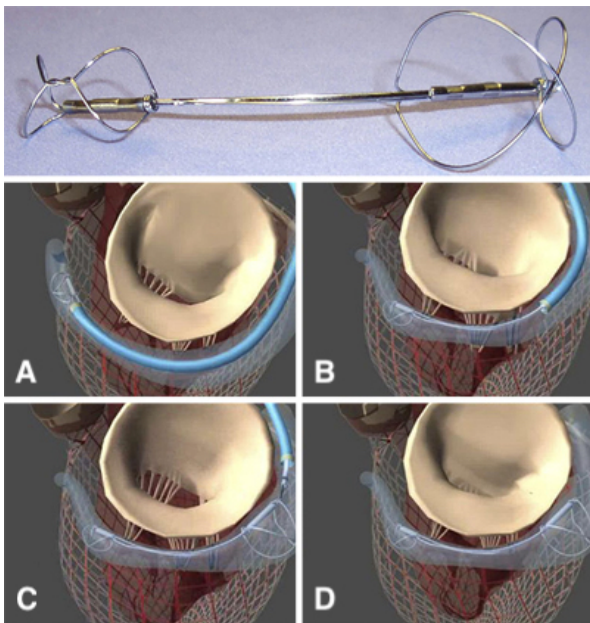


Abbildung 22: Carillon® Mitral Contour System (Kardia srl)⁷⁰
A-D: Ablauf der Implantation, Oben: der Carillon®-Device

1.8.3 Cardioband

Das von der Firma Valtech hergestellte Cardioband® wird transfemorale in die Vene eingeführt, vorgeschoben und nach transseptaler Punktion oberhalb der Mitralklappe im linken Vorhof platziert. Mit Hilfe von sogenannten Ankern wird das Cardioband c-förmig auf der posterioren Seite des Klappenannulus befestigt und anschließend unter ständiger Echokontrolle gerafft. Dadurch werden die beiden Segel der Mitralklappe wieder aufeinander zugeführt und eine verbesserte Koaptation wird erreicht (Abbildung 23)^{72,73}.

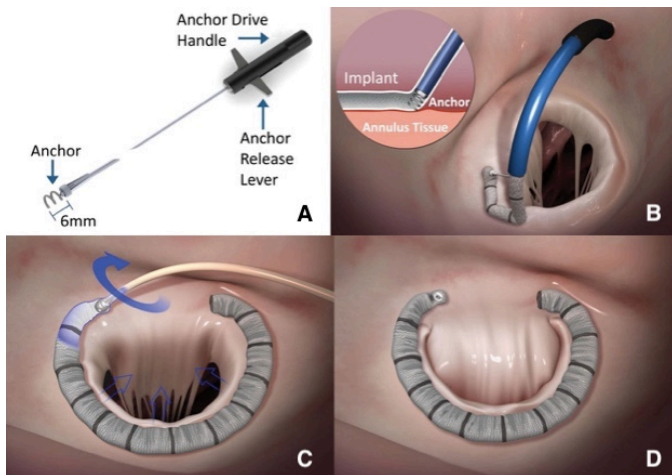


Abbildung 23: Cardioband® (Valtech Cardio, OrYehuda, Israel)⁷³

A: Applikationsdevice, B-D: Implantationsverfahren: Transseptaler Zugang und Befestigung mittels kleiner Anker (B), Raffung des Cardiobands (C-D)

1.9 Score-Systeme

Score-Systeme dienen der Abschätzung des Mortalitätsrisikos. Zu den gebräuchlichsten zählen der *Society for Thoracic Surgeons Score (STSS)*, *Seattle Heart Failure Model (SHFM)* und der *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EUROScore)*.

1.9.1 EUROScore

Der EUROScore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) wird seit 1999 genutzt, um das Risiko für eine postoperative Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach einem Eingriff abschätzen zu können. Auf Grundlage von festgelegten Risikofaktoren – u.a. Alter, Geschlecht, COPD oder Serum-Kreatinin – wurden 17 Parameter aufgelistet und mit entsprechenden Score-Punkten versehen. So erhält beispielsweise eine Frau bereits einen Punkt für ihr Geschlecht oder für einen Herzinfarkt in jüngerer Vergangenheit (<90 Tagen) zwei Punkte. Die Summe der Score-Punkte ergibt für jeden Patienten einen individuellen Wert. Je höher dieser ist, desto höher ist das Risiko innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff zu versterben^{74,75,12}.

Der EUROScore hatte jedoch den Nachteil, dass das Mortalitätsrisiko oftmals als zu hoch eingeschätzt wurde. Aus diesem Grund wurde 2011 der EURO-Score II entwickelt. Eine genauere Betrachtung der Nieren- und Herzfunktionen

wurde integriert. Ebenso wurde Diabetes als weiterer Risikofaktor sowie die Dringlichkeit des Eingriffs in die Berechnung mit aufgenommen (Tabelle 4). Die Effizienz des EUROScore II lässt sich mit der des STSS vergleichen^{76,77}.

Tabelle 4: EUROScore II Kriterien¹²

	Risikofaktor	Auswahlmöglichkeiten	
Pat.-Daten	Alter (in Jahren)		
	Geschlecht	weiblich oder männlich	
	Kreatinin-clearance (KC) (ml/min)	normal (>85)	
		moderat (55-85)	
		schlecht (<55)	
		Dialysepflichtig (unabh. von KC)	
	Extrakardiale Arteropathie	Ja oder Nein	
	Eingeschränkte Mobilität	Ja oder Nein	
	Vorherige kardiale Operationen	Ja oder Nein	
	Chronische Lungenerkrankung	Ja oder Nein	
	Floride Endokarditis	Ja oder Nein	
	Kritischer präoperativer Status	Ja oder Nein	
Insulinpflichtiger Diabetes	Ja oder Nein		
Kardiale Faktoren	NYHA	I	
		II	
		III	
		IV	
	Angina Pectoris	Ja oder Nein	
	LV Funktion (in %)	gut (>55)	
		moderat (31-55)	
		schlecht (21-30)	
		sehr schlecht (≤20)	
	Zurückliegender Herzinfarkt	ja oder nein	
Pulmonale Hypertension (systolisch in mmHg)	moderat (31-55)		
	schwer (>55)		

Operative Faktoren	Dringlichkeit	elektiv
		dringend
		Notfall
		Salvage (Bergung)
	Art des Eingriffes	isolierte Bypassoperation
		Singuläre Operation (nicht Bypass)
		2 Prozeduren
		3 Prozeduren
	Operation der thorakalen Aorta	ja oder nein

NYHA: New York Heart Association, LV: linksventrikulär, Pat.-Daten: Patienten-spezifische Daten

1.9.2 STS-Score (STSS)

Der STS-Score (*Society for Thoracic Surgeons*) wurde ursprünglich 2005 zur Risikoeinschätzung der postoperativen Mortalität nach Bypass-Operationen eingesetzt. Mittlerweile kann dieser auch für weitere kardiale Operationen zu Rate gezogen werden – wie z.B. auch für die Mitralklappenchirurgie. Der STSS untersucht ebenso wie der EUROScore das postoperative Mortalitätsrisiko und ergänzt es um das postoperative Morbiditätsrisiko, das postoperative Risiko eines Schlaganfalls, Nierenversagens oder einer Re-Operation. Zur Berechnung werden neben klinischen auch epidemiologische und demographische Daten wie etwa die ethnische Herkunft verwendet (Tabelle 5)^{78,13,79,80}.

Tabelle 5: STS-Score Kriterien

Risikofaktor	Auswahlmöglichkeiten
Alter (in Jahren)	
Geschlecht	weiblich oder männlich
Größe (cm)	
Gewicht (kg)	
Herzversagen in den letzten 2 Wochen	Ja oder Nein

Ethnische Herkunft dokumentiert	Ja oder Nein
Hispanische oder Lateinamerikanische Abstammung	Ja oder Nein
Dialysepflichtig	Ja oder Nein
Kreatininwert (ml/min)	
Kardiale Symptomatik bei Aufnahme	Stabile Angina Pectoris
	Instabile Angina Pectoris
	NSTEMI
	STEMI
	andere Symptome
	keine Symptome
Kardiale Symptomatik bei OP	Stabile Angina Pectoris
	Instabile Angina Pectoris
	NSTEMI
	STEMI
	andere Symptome
	keine Symptome
Zurückliegender Herzinfarkt	ja oder nein
Chronische Lungenerkrankung	ja oder nein
Herzrhythmusstörungen	ja oder nein
zerebrale Durchblutungsstörungen	ja oder nein
Periphere arterielle Erkrankung	ja oder nein
Diabetes	ja oder nein
Arterielle Hypertonie	ja oder nein
Koronare Erkrankungen	ja oder nein
Dringlichkeit	Elektive
	Dringend
	Notfall
	akuter Notfall
Fand eine Wiederbelebung statt	Ja, in der ersten Stunde der OP
	Nein
	Ja, innerhalb der ersten 24 Std. nach OP

Kardiogener Schock	Ja, bis zu 24 Std. vor OP
	Nein
	Ja, zum Zeitpunkt der OP
Intraaortale Ballonpumpe	ja oder nein
ionotrope Medikamente	ja oder nein
vorherige kardiale OPs	ja oder nein
Mitralklappenerkrankung	ja oder nein
Aortenklappenerkrankung	ja oder nein
Mitralinsuffizienz	trivial
	mild
	moderate
	schwer
Trikuspidalinsuffizienz	trivial
	mild
	moderate
	schwer
Aorteninsuffizienz	trivial
	mild
	moderate
	schwer
Art des Eingriffes	1. kardiovaskulärer Eingriff
	1. kardiovaskuläre Re-OP
	2. kardiovaskuläre Re-OP
	3. kardiovaskuläre Re-OP
	4. oder mehr kardiovaskuläre Re-OP

STEMI: ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction, Re-OP: Reoperation

1.9.3 Seattle Heart Failure Model

Auf Grundlage von klinischen Laborparametern und Medikation errechnet dieser Score neben der 1-, 3- und 5-Jahres-Mortalität auch die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben nach operativem Eingriff nach einem, drei und fünf Jahren und die mittlere Lebenserwartung (Abbildung 24) ^{81,82,11}.

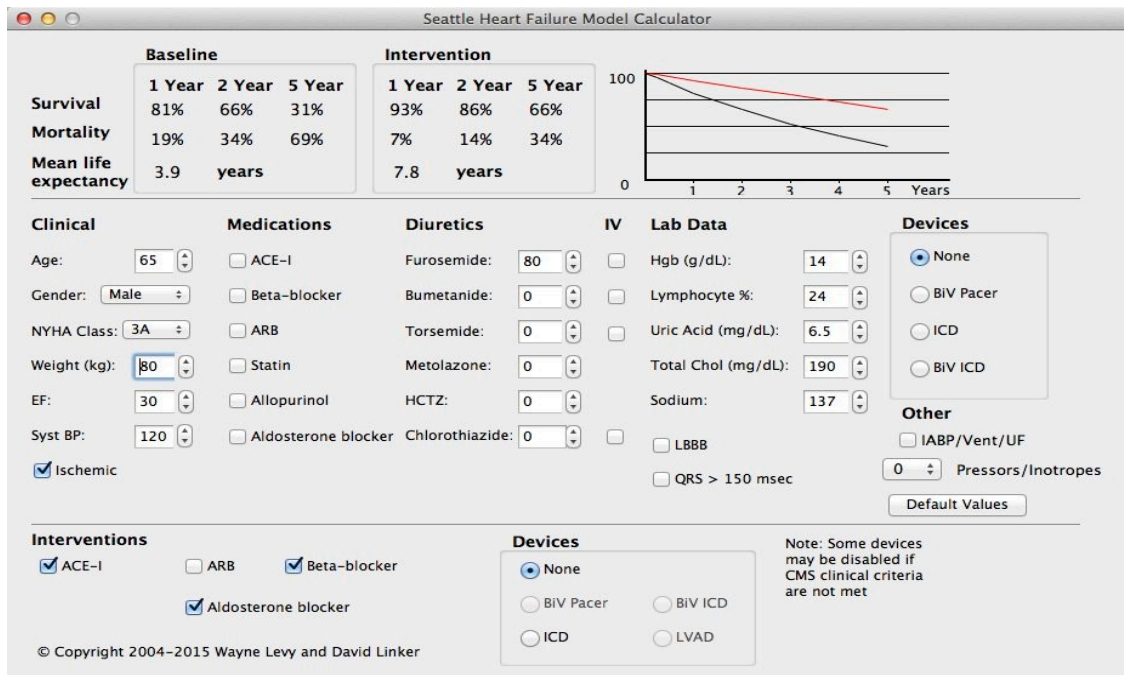


Abbildung 24: Seattle Heart Failure Model¹¹

NYHA: New York Heart Association, EF: Ejektionsfraktion, Syst. BP.: Systolischer Blutdruck, ACE-I: Acetylcholinesterasehemmer, ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker, HCTZ: Hydrochlorothiazid, Hgb: Hämoglobin, LBBB: Left Bundle Branch Block, BiV: biventrikulär, ICD: implantierbarer kardioverter Defibrillator, IABP: intraaortale Ballonpulsation, LVAD: left ventricular assist device, IV: intravenös

2 Fragestellung und Arbeitshypothese

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt eine der häufigsten Klappenvitien der Industrienationen dar. Betroffene Patienten wurden bislang überwiegend chirurgisch therapiert. Bisher stellten die Mitralklappenrekonstruktion oder der Mitralklappenersatz die gängigen Verfahren dar.

Limitation der chirurgischen Therapie fanden sich allerdings bei Patienten mit vielen Komorbiditäten, hohem Alter und generell einem schlechten Allgemeinzustand. Diese kamen für eine Operationen aufgrund des zu hohen Mortalitätsrisikos nicht in Frage. Eine konservative rein medikamentöse Therapie stellte in diesen Fällen die einzig mögliche Therapieoption dar.

Seit Einführung des MitraClips im Jahr 2008 stellte sich jedoch eine weitere mittlerweile etablierte Therapiemethode vor. Es war nun möglich auch Patienten mit einem hohen Operationsrisiko adäquat behandeln zu können. Darüber hinaus war die perkutane Therapie eine schonendere Alternative im Vergleich mit dem offen-chirurgischen Zugangsweg.

In dieser Arbeit soll daher das Langzeitüberleben von 114 Patienten nach MitraClip-Implantation dargestellt werden. Ferner soll untersucht werden, ob es gegebenenfalls Parameter gibt, die eine prognostische Aussage über den Langzeitverlauf von MC-Patienten beinhalten.

3 Material und Methoden

3.1 Voraussetzungen für Implantation

Die MitraClip-Implantation setzt gewisse anatomische Gegebenheiten voraus (Abbildung 25). Bei einer DMR darf der Spalt zwischen den Segeln (flail gap) nicht größer als 10mm sein, die Segelweite muss kleiner als 15mm sein.

Bei Patienten mit einer funktionalen Mitralinsuffizienz sollte die Koaptationslänge der beiden Segel (coaptation length) mindestens 2mm betragen, da der Clip diese ansonsten nicht greifen kann. Die Tiefe der Koaptation (coaptation depth) darf allerdings nicht größer als 11mm sein. Zudem sollte eine Mitralklappenöffnungsfläche von 4cm² nicht unterschritten werden, da sonst das Risiko einer postoperativen Stenose gesteigert würde. Eine erweiterte Übersicht über verschiedene Morphologien der Mitralklappensegel und die entsprechende Vorgehensweise bietet Tabelle 6^{83,33}.

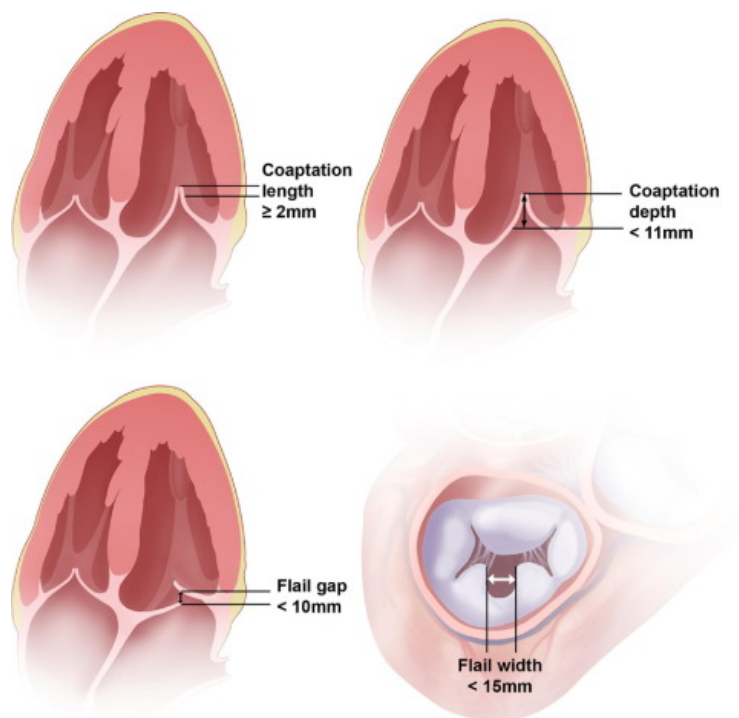


Abbildung 25: Anatomische Kriterien für MC-Implantation⁸³

Tabelle 6: Übersicht über unterschiedliche MK-Morphologien³³

Optimale Klappenmorphologie (in Anlehnung an die EVEREST-Kriterien)	Komplexe Klappenmorphologie, bei der eine erfolgreiche Therapie möglich ist	Sehr komplexe Klappenmorphologie
<i>Gültig sowohl bei primärer (= degenerativer = organischer) als auch bei sekundärer (= funktioneller) Mitralklappeninsuffizienz</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - Zentrale Lokalisation des Regurgitationsjets (A2/P2-Segmente) - Keine Kalzifizierung im Bereich der Greifzone - MKÖF > 4 cm² - Mobile Länge des posterioren Segels >10 mm - Qualitativ stabiles Segelmaterial im Greifbereich 	<ul style="list-style-type: none"> - Lokalisation des Regurgitationsjets im Bereich der 1er- (lateral) oder 3er-Segmente (medial) - MKÖF > 3 cm² und <4 cm² bei guter Segelmobilität (z. B. nach Anuloplastie mit Ringimplantation) - Mobile Länge des posterioren Segels 7–10 mm - Ausgedehnte Pathologie, die >2 Clipimplantationen erforderlich macht, wenn der Mitralklappenring ausreichend groß ist - Segelrestriktion in der Systole 	<ul style="list-style-type: none"> - Mobile posteriore Segellänge <7 mm - Qualitativ unzureichendes Segelmaterial (insbesondere posterior) - Schwere multisegmentale Pathologien (z. B. multisegmentale Prolapse bei M. Barlow)
<i>Gültig bei primärer (= degenerativer = organischer) Mitralklappeninsuffizienz</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - Flail-Breite ≤15 mm - Flail-Gap ≤10 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Flail-Breite >15 mm wenn >2 Clipimplantationen notwendig sind und der Mitralklappenring ausreichend groß ist 	-
<i>Gültig bei sekundärer (= funktioneller) Mitralklappeninsuffizienz</i>		
<ul style="list-style-type: none"> - Koaptationstiefe <11 mm - Koaptationslänge >2 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Koaptationstiefe ≥11 mm 	<ul style="list-style-type: none"> - Koaptationslücke zwischen anteriorem und posteriorem Segel >2 mm

(M)KÖF: (Mitral)Klappenöffnungsfläche,

3.2 Voruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen beinhalteten die Kontrolle der folgenden Werte: S-Kreatinin [mg/dl], GFR [ml/min], Hämoglobin [g/dl], Thrombozytenanzahl [n/nl], hsTrop [pg/ml] und NT-proBNP [pg/ml].

Weiterhin wurden die Patienten einer kardialen Echokardiographie mittels TTE unterzogen. Diese Untersuchung wurde entweder im Vorfeld des Eingriffs in der Uniklinik oder vom niedergelassenen Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt und diente der Erfassung folgender Parameter:

- LV Funktion
- Ejektionsfraktion
- Schweregrad der MI
- Vena Contracta
- Mechanismus der MI
- EROA
- P_{mean}, P_{max}
- Regurgitationsvolumen
- LA Diameter
- LA Fläche
- LVEDD
- Vorhandensein einer/s
 - Aortenklappeninsuffizienz, -stenose
 - Trikuspidalklappeninsuffizienz
 - Perikarderguss
- Arterieller systolischer Lungendruck

3.3 Aktuelle Studienlage

Bisher wurde der MitraClip bereits über 50.000 mal implantiert (Stand: 12/2017)⁸⁴. Somit wurde das Verfahren mit Abstand am häufigsten angewandt und war mehrmals Gegenstand von großen multizentrischen, randomisierten Studien weltweit. Die drei größten – EVEREST, TRAMI und ACCESS-EU – sollen hier kurz Erwähnung finden.

3.3.1 EVEREST-Trial

Die EVEREST (Endovascular Valve Edge-To-Edge Repair Study) Studie betrachtet zwei Aspekte des MitraClips, die in zwei Phasen behandelt werden. EVEREST I untersuchte 2005 das klinische Outcome der Patienten nach 6 Monaten, die mit einem MitraClip® behandelt wurden. Sie umfasste 27 Personen. Untersucht wurden die Durchführbarkeit und Sicherheit des Verfahrens. 24 von 27 Patienten konnte erfolgreich ein Clip implantiert werden. Nach 30 Tagen waren 85% frei von schweren unerwünschten Ereignissen, die im Vorfeld definiert wurden. Dazu zählten unter anderem Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Sepsis. Nur eine Person erlitt einen nachhaltigen Schlaganfall, niemand starb (innerhalb der ersten 30 Tage). Somit konnte die Sicherheit und Durchführbarkeit fürs Erste einmal bewiesen werden – wenn auch nur für eine sehr kleine Gruppe von Patienten⁶⁶.

Nach fünf Jahren wurde Phase II abgeschlossen – EVEREST II. In diesem Seitenarm der Studie wurde das MitraClip-Verfahren mit der herkömmlichen operativen Methode zur Behebung der Mitralinsuffizienz verglichen. Die Kohorte umfasste 279 Patienten, die in einem Verhältnis von 2:1 auf die zwei Gruppen „MitraClip-Gruppe“ und „OP-Gruppe“ aufgeteilt wurden. Nach einem Zeitraum von 5 Jahren waren noch 210 Patienten eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass das MC-Verfahren zwar sicher durchführbar ist, sich allerdings im Langzeitverlauf hinter der OP einreihen muss, da Letzteres eine dauerhafte Reduktion der MI (< 3+ / < 4+) zur Folge hat. So mussten sich 78% der MC-Patienten innerhalb der ersten 6 Monate aufgrund einer erneuten Zunahme der Regurgitation nachträglich einer zusätzlichen Mitralklappenoperation unterziehen. Jenseits der

Sechs-Monats-Grenze gab es jedoch keine großen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Verschlechterung des Schweregrades. Die Mortalitätsraten lagen mit 20,8% (32/154 MC-Patienten) zu 26,8% (15/56 OP-Patienten) ebenfalls nicht allzu weit auseinander⁴⁹ (Tabelle 7).

3.3.2 TRAMI-Register

Bei dem German *Transcatheter Mitral Valve Interventions* (TRAMI) Registry handelt es sich um ein multizentrisches Register, das mit Hilfe von unterschiedlichen Arbeitsgruppen den Einfluss von MitraClips untersuchte, beispielsweise auf die Trikuspidalklappe (Kalbacher et al.⁸⁵), auf das Alter (Schillinger et al.⁵³), auf nicht-kardiale Komorbiditäten (Zuern et al.⁸⁶), die LV Funktion (Bekeredjian et al.⁸⁷) oder die Herzfrequenz (Jabs et al.⁸⁸). Wichtig zu erwähnen ist, dass das Patientenkollektiv des TRAMI-Registers im Vergleich zu den EVEREST-Studien älter war und mehr Komorbiditäten hatte. Darüber hinaus litten die Patienten der EVEREST-Studien vermehrt unter primärer Mitralinsuffizienz, die des TRAMI unter funktioneller MI⁵³ (Tabelle 7).

3.3.1 ACCESS-EU

The ACCESS-Europe A Two Observational Study of the MitraClip System in Europe ist eine multizentrische Studie mit 14 europäischen Studienzentren, die das Hauptaugenmerk auf den geschlechterspezifischen Unterschied bei der MitraClip-Therapie hat. Es wurde bereits gezeigt, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für koronare Bypassoperationen zu werten ist^{89,90,91}. Dies beruht u.a. auf einer anderen Pathophysiologie bei Frauen im Vergleich zu Männern⁹². Nach erfolgreicher Behandlung mit MitraClip konnte kein Unterschied in Bezug auf die 12-Monatsmortalität gefunden werden. Es bestanden jedoch Ungleichheiten: Bei Frauen wurde häufiger (72% zu 54%) nur ein Clip implantiert und Männer wurden vermehrt nach Hause, Frauen hingegen wurden öfter in die Pflege entlassen (25% zu 15%)⁹³. Das Patientenkollektiv war ähnlich des TRAMI-Registers im Durchschnitt älter als das der EVEREST-Studien und hatte mehr Komorbiditäten vorzuweisen (Tabelle 7)

Tabelle 7: Vergleich der großen MitraClip-Studien

	EVE- REST I ⁶⁶	EVEREST II ⁴⁹		TRAMI ⁵³	AC- CESS- EU ⁹³	
		MC	OP			
Teilnehmeranzahl	27	184	95	1064	567	
Alter [Jahre]	68,6 ± 12,5	67 ± 12,7	64,7 ± 12,6	75 ± 5	74 ± 9	
Männer [%]	59	63,5	66,2	61,8	63,8	
Frauen [%]	41	36,5	33,8	38,2	36,2	
Komorbiditäten [%]	Diabetes	15	7,9	8,8	30,5	---
	COPD	18	15,3	13,8	20,2	---
	VHF	41	32,9	38,7	41,1	67,5
	Hyper-tonie	63	72,5	82,5	---	---
	NYHA III/IV	44	50	50	86,8	85,5
	Herzinsuff.	59	90,4	80	---	---
Freiheit von SUE [%]	30 T.	85	---	---	---	86,3
	5 Jahre	---	44,2	64,3	---	---
	90 T.	---	---	---	16,5	---
	12 Mo.	---	---	---	---	72
Tod [%]	30 T.	0	---	---	---	3,8
	5 Jahre	---	20,8	26,8	---	---
	90 T.	---	---	---	16,5	---
	12 Mo.	---	---	---	---	17,5

MC: MitraClip-Kohorte, OP: Operations-Kohorte, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, SUE: Schwere, unerwünschte Ereignisse, VHF: Vorhofflimmern, NYHA: New York Heart Association, Herzinsuff.: Herinsuffizienz

4 Patientenkollektiv

4.1 Eckdaten der Studie

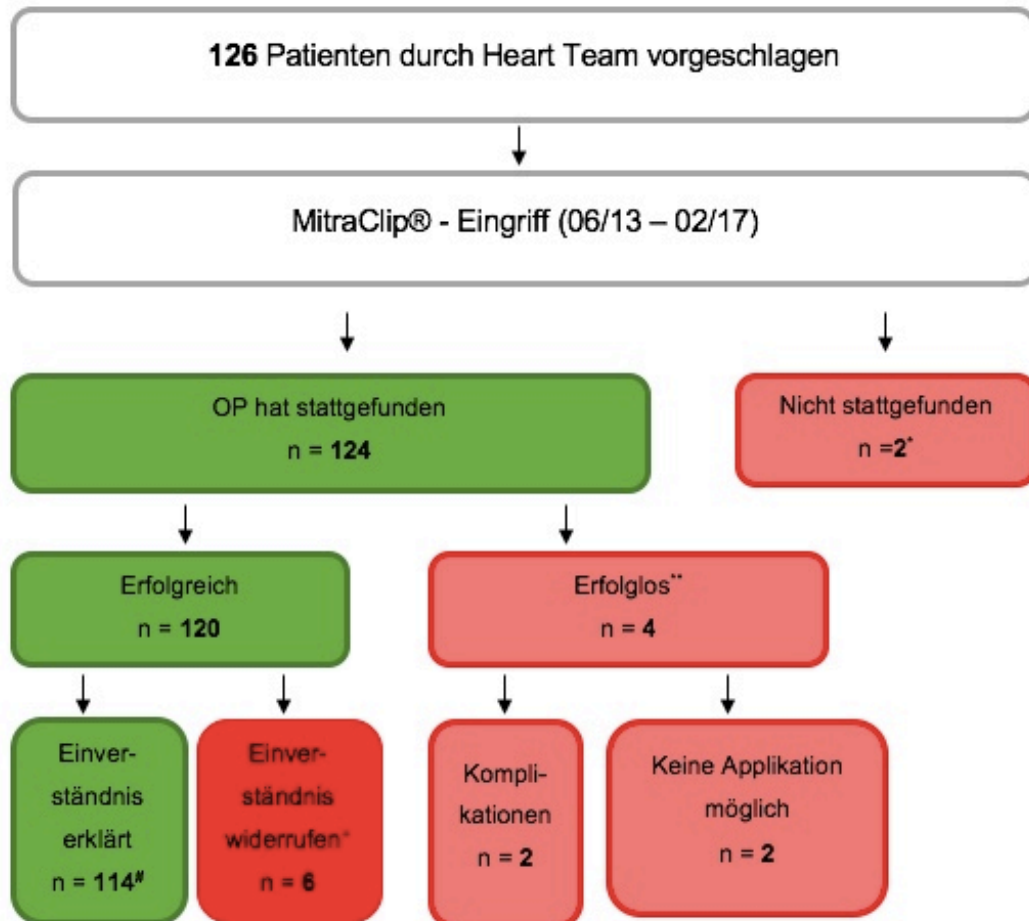


Abbildung 26: Studienschema MC-Register Universitätsklinik Frankfurt am Main

* = 2 Operationen haben nicht stattgefunden, da man bereits im Vorfeld ein zu großes Risiko für die Pat sah (In einem Fall bestand eine florierende Endokarditis, bei einem weiteren Pat. eine hochgradige Stenose des distalen RCA). ** = Bei 4 Patienten wurde der Eingriff zwar begonnen, jedoch erfolglos abgebrochen. Zwei Mal aufgrund von Komplikationen während der OP (1x hochmobiler Thrombus und 1x Perikardtamponade bei LA-Hämatom nach erschwerter transseptaler Punktion) und zweimal war es nicht möglich die Segel zu koaptieren, so dass nach mehrmaligen frustrierten Versuchen ebenfalls abgebrochen wurde. + = Patienten, die ihr Einverständnis nicht gegeben oder widerrufen haben, werden in die Auswertung der Studie nicht berücksichtigt. # = 114 Patienten fließen in die Auswertung mit ein.

Im Zeitraum von Juni 2013 bis Februar 2017 wurden insgesamt 126 Patienten mittels MitraClip® therapiert. In allen Fällen wurde die schriftliche Einverständniserklärung zur anonymen Verwendung der Patientendaten für diese Arbeit eingeholt. Bei 120 von insgesamt 124 Patienten wurde mindestens ein MC erfolgreich implantiert. Bei 4 Patienten scheiterte die Implantation (Abbildung 26). Bei

zwei weiteren Patienten wurde der Eingriff geplant, aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos jedoch nicht durchgeführt. Einer dieser Patienten hatte eine akute Endokarditis, ein Weiterer hochgradige Stenose der distalen RCA. Bei 2 Patienten musste der Eingriff aufgrund eines hochmobilen Thrombus bzw. einer Perikardtamponade nach transeptaler Punktion abgebrochen werden. Da 6 Personen Ihr Einverständnis zurückgezogen haben, werden in der Auswertung 114 Patienten berücksichtigt. Insgesamt wurde 54-mal ein Clip, 52-mal zwei Clips und 8-mal drei Clips implantiert. Die Entscheidung für oder gegen einen Clip wurde nach sorgfältiger Prüfung der Patienten individuell interdisziplinär von Kardiochirurgen und Anästhesisten (Heart Team) getroffen.

4.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in das Register waren echokardiographische Parameter - orientierend an der aktuellen Studienlage - und die Symptomatik der jeweiligen Patienten (Tabelle 8)⁸³.

Tabelle 8: Einschlusskriterien Echokardiographie nach EVEREST II⁸³

	Asymptomatisch	Symptomatisch
LVEF	25-60%	<25%
LVESD	>40 mmHg	>55 mmHg
VHF	Neu aufgetreten	---
MI-Grad	>3+ / >4+	>3+ / >4+
PAD	>50 mmHg	---

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVESD: Linksventrikulärer endsystolischer Druck, VHF: Vorhofflimmern, MI-Grad: Schweregrad der Mitralinsuffizienz, PAD: Pulmonaler arterieller Druck

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme

Das Durchschnittsalter der 114 Patienten lag bei 73 ± 11 Jahren. Insgesamt war der Anteil an Männern höher als der der Frauen (70% versus 30%). Patienten mit degenerativer MI (=DMR) waren mit 58% (n=66) gegenüber 42% (n=48) mit funktionaler MI (=FMR) in der Überzahl (Tabelle 9).

Tabelle 9: Allgemeine Patientendaten

	Alle PatientInnen	FMR	DMR
Anzahl (n)	114	48	66
Alter (Jahre)	73 ± 11	71 ± 11	75 ± 11
Frauen	34	8	26
	29,8%	16,7%	39,4%
Männer	80	40	40
	70,2%	83,3%	60,6%

FMR: funktionelle Mitralsuffizienz, DMR: degenerative Mitralsuffizienz. Die Prozentzahlen beziehen sich immer auf die jeweilige Gesamtzahl

5.1.1 Komorbiditäten

Die relevanten Begleiterkrankungen der Patienten sind in Tabelle 10 aufgeführt. Die Anzahl der Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit litten, belief sich auf insgesamt 60 (52%) mit signifikant höherer Prävalenz in der FMR-Gruppe. Knapp die Hälfte (47%) aller untersuchten Patienten besaß einen implantierten 3-Kammer-Herzschrittmacher (CRT) und 43% einen implantierten Defibrillator (ICD), wobei in der Gruppe der FMR-Patienten diese Devices signifikant häufiger vorkamen. Verglichen zwischen den beiden MI-Untergruppen (FMR und DMR) gab es ansonsten keine großen, erwähnenswerten Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Komorbiditäten

Komorbidität	FMR	DMR	p-Wert
Diabetes Mellitus	21	21	0,192
	18,4%	18,4%	
Hypertension	41	47	0,074
	36,0%	41,2%	
COPD	8	8	0,558
	7,0%	7,0%	
Hyperlipidämie	24	26	0,260
	21,1%	22,8%	
Chronische Nierenerkrankung	22	27	0,600
	19,3%	23,7%	
Hämodialyse	3	4	0,967
	2,6%	3,5%	
Koronare Gefäßerkrankung	32	28	0,010
	28,1%	24,6%	
Vorherige Myokardinfarkte	24	13	0,001
	21,1%	11,4%	
Vorherige Bypassoperation	9	14	0,746
	7,9%	12,3%	
Schlaganfall	6	8	0,951
	5,3%	7,0%	
CRT-Schrittmacher	29	25	0,017
	25,4%	21,9%	
ICD-Schrittmacher	27	22	0,015
	23,7%	19,3%	
Vorhofflimmern	24	36	0,631
	21,1%	31,6%	
Trikuspidalinsuffizienz	34	46	0,857
	29,8%	40,4%	

COPD: Chronisch obstructive pulmonary disease, CRT: Kardiale Resynchronisationstherapie, ICD: implantierter kardioverter Defibrillator.

5.1.2 Vorbestehende Medikation

Zum Zeitpunkt des Eingriffes bestand bei allen Patienten die bestmögliche pharmakologische Therapie für mindestens drei Monate. Eine Auflistung der entsprechenden Herzinsuffizienzmedikation liefert Tabelle 11. Bis auf einen höheren Anteil digitalisglykosid-therapierter Patienten in der FMR-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der vorbestehenden Herzinsuffizienzmedikation.

Tabelle 11: Vorbestehende Medikation

Mediaktion	FMR	DMR	p-Wert
ASS	20	20	0,220
	17,5%	17,5%	
Andere TAH	17	14	0,097
	14,9%	12,3%	
OAT	18	17	0,189
	15,8%	14,9%	
ACE/AT1-Inhibitoren	41	57	0,767
	36,0%	50,0%	
Betablocker	42	52	0,241
	36,8%	45,6%	
Calciumantagonisten	6	8	0,967
	5,3%	7,0%	
Aldosteron- Inhibitoren	26	27	0,171
	22,8%	23,7%	
Heparin	1	3	0,456
	0,9%	2,6%	
Diuretika	43	54	0,265
	37,7%	47,4%	
Digitalis	14	8	0,024
	12,3%	7,0%	
Amiodaron	14	13	0,250
	12,3%	11,4%	

TAH: Trombozytenaggregationshemmer, OAT: orale Antikoagulanztherapie, ACE/AT₁: Acetylcholinesterase/Angiotensin-1, ASS: Acetylsalicylsäure

5.1.3 Präoperative Laborbefunde

Im Zuge der präoperativen Diagnostik wurden neben den standardisierten Blutparametern auch Troponin und NT-proBNP bestimmt. Im Durchschnitt lag der Wert für Troponin bei 30 ± 22 pg/ml und für NT-proBNP bei 5169 ± 10633 pg/ml (Tabelle 12).

Tabelle 12: präoperative Laborparameter

	FMR	DMR	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]	$1,48 \pm 0,62$	$1,60 \pm 1,21$	0,507
MDRD [ml/min]	$52,99 \pm 19,90$	$50,72 \pm 23,46$	0,592
Troponin [pg/ml]	$29,50 \pm 18,74$	$31,16 \pm 24,83$	0,727
NT-proBNP [pg/ml]	$5156,09 \pm 10826,78$	$5181,74 \pm 10440,61$	0,991
Hämoglobin [g/dl]	$31,08 \pm 127,28$	$11,83 \pm 1,95$	0,225
Thrombozyten	$217,31 \pm 83,01$	$215,95 \pm 71,34$	0,926

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

5.1.4 Parameter der präoperativen Echokardiographie

Wie bereits oben beschrieben gehörte zur erweiterten präoperativen Diagnostik auch eine echokardiographische Untersuchung. In allen 114 Fällen konnte der MI-Schweregrad festgestellt werden. Signifikante Unterschiede zwischen FMR und DMR waren bei der Ejektionsfraktion, der LAA und der EROA festzustellen. Bei diesen drei Parameter hatten jeweils die DMR-Patienten höhere Werte als die FMR-Patienten. Die Ejektionsfraktion lag im Durchschnitt bei $38\% \pm 17\%$. Die TAPSE lag im Mittel bei $16,26 \pm 4,16$ (FMR) und bei $17,08 \pm 4,02$ bei Patienten mit degenerativer MI. Eine normwertige linksventrikuläre Funktion war vermehrt bei Patienten mit primärer MI zu finden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Präoperative Echokardiographieparameter

	FMR	DMR	p-Wert
MI-Schweregrad (n=114)			0,314
II°	2	2	
	1,8%	1,8%	
III°	46	61	
	40,4%	53,5%	
IV°	0	3	
	0,0%	2,6%	
LV-Funktion (n=108)			0,001
normal	3	26	
	2,6%	22,8%	
mittelgradig	12	15	
	10,5%	13,2%	
reduziert	16	10	
	14,0%	8,8%	
hochgradig reduzi- ziert	17	15	
	14,9%	13,2%	
EF [%] (n=92)	32,00 ± 15,06	43,31 ± 17,59	0,001
Vena Contracta [mm] (n=80)	6,37 ± 1,15	6,36 ± 1,51	0,985
EROA [mm ²] (n=71)	6,07 ± 16,66	24,16 ± 25,52	0,001
Regurgitationsvolumen [ml] (n=53)	60,67 ± 22,89	68,80 ± 22,96	0,552
pmean (n=62)	2,05 ± 1,32	2,05 ± 1,28	0,979
pmax (n=59)	5,41 ± 2,66	5,94 ± 3,23	0,431
LA [mm] (n=76)	48,51 ± 7,08	52,69 ± 11,45	0,023
Left Atrial Area [cm ²] (n=76)	30,82 ± 7,41	34,38 ± 10,62	0,045
LVEDD [mm] (n=89)	62,58 ± 9,43	58,62 ± 10,46	0,030
Pulmonal arterieller Druck [mmHg] (n=85)	50,84 ± 14,03	52,79 ± 14,81	0,467
TAPSE [mm] (n=103)	16,26 ± 4,16	17,08 ± 4,02	0,305

EF: Ejektionsfraktion, EROA: effective regurgitation orifice area, LA: Durchmesser linker Vorhof, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, LV-Funktion: linksventrikuläre Funktion, MI: Mitralinsuffizienz, pmean: Mitteldruck, pmax: Maximaldruck

5.1.5 Prozedurdaten

Periprozedural wurde im Durchschnitt eine Durchleuchtungszeit von 26 ± 15 min erreicht. In 74% von 112 dokumentierten Fällen wurde nur ein Versuch benötigt, um den oder die Clips zu installieren. 21 Clips wurden nach dem zweiten und 8 Clips nach dem dritten Versuch erfolgreich implantiert. Bei 114 OPs wurden zu 48% ein Clip, zu 46% zwei Clips und nur zu 7% drei Clips benötigt, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erzielen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Prozedurdaten

	FMR	DMR	p-Wert	
Durchleuchtungszeit (min)	27,22 ± 14,13	24,38 ± 15,94	0,353	
Applikationsversuche [n=112]			< 0,001	
1 Versuch	24	59		
	21,4%	52,7%		
2 Versuche	17	4		
	15,2%	3,6%		
3 Versuche	5	3		
	4,5%	2,7%		
Anzahl der Clips (n=114)				0,767
1 MitraClip	21	33		
	18,4%	28,9%		
2 MitraClips	23	29		
	20,2%	25,4%		
3 MitraClips	4	4		
	3,5%	3,5%		

5.1.6 Mortalitätsevaluation

Die NYHA-Klasse konnte bei 106 von 114 Patienten erfasst werden. Demnach hatte die Mehrheit einen NYHA von III (64%), gefolgt von IV (17%) und II (16%). Insgesamt gab es nur drei Patienten mit einer NYHA Grad I (2%) (Tabelle 15). Neben dem EuroScore II wurde für alle Patienten auch der STS-Score erhoben, um das postoperative Mortalitätsrisiko zu ermitteln. Die Ergebnisse sind Tabelle 16 zu entnehmen.

So erreichten die teilnehmenden Patienten im Durchschnitt einen Euro-Score II von 9,14% und damit per definitionem ein hohes Risiko auf Mortalität im Falle einer Operation.

Tabelle 15: präoperative NYHA Stadien

	FMR	DMR	p-wert
NYHA [n=106]			0,715
I	1	2	
	0,9%	1,9%	
II	5	12	
	4,7%	11,3%	
III	30	38	
	28,3%	35,8%	
IV	8	10	
	7,5%	9,4%	

NYHA: New York Heart Association. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl von 106.

Die Ergebnisse des STS-Scores zeigten ein relativ geringeres Mortalitätsrisiko als der EuroScore II (6,48% zu 9,14%). Darüber hinaus beschreibt der STS-Score noch weitere Wahrscheinlichkeiten. Das Risiko für einen kurzen Klinikaufenthalt lag im Durchschnitt bei 8% und für einem prolongierten bei knapp 6%. Die Wahrscheinlichkeit für einen postinterventionellen Apoplex betrug lediglich 2,62% und für eine Infektion 0,46%. Einzig die Morbidität und die verlängerte Ventilation sind im Gegensatz zu den restlichen Scores mit 31,25% bzw. 23,7% höher.

Tabelle 16: Durchschnittliche Scores der Studienpatienten

EuroScore [%]	9,14 ± 7,45
STS-Score [%]	
Mortalität	6,48 ± 6,87
Morbidität	31,25 ± 13,73
Langer Aufenthalt	5,97 ± 10,23
Kurzer Aufenthalt	8,06 ± 13,08
Schlaganfall	2,62 ± 1,30
Verlängerte Ventilation	23,70 ± 14,44
Infektion	0,46 ± 0,60
Nierenversagen	8,93 ± 7,44
Re-Operation	10,64 ± 4,00

Alle Angaben in %.

5.2 Verlauf des MI-Schweregrades

Tabelle 17: MI-Schweregrade vor Implantation, unmittelbar und 6 Monate nach Implantation

MI-Grad	vor Implantation		nach Implantation*		M6-Follow Up	
	n	%	n	%	n	%
0	-	-	5	4,4	-	-
0,5	-	-	27	23,9	-	-
1,0	-	-	48	42,5	6	17,1
1,5	-	-	18	15,9	11	31,4
2,0	4	3,5	10	8,8	12	34,3
2,5	20	17,5	4	3,5	2	5,7
3,0	87	76,3	1	0,9	4	11,4
3,5	3	2,6	-	-	-	-
4,0	-	-	-	-	-	-
	114		113		35	

n=Anzahl, M6-Follow-UP: 6 Monate nach Implantation. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Anzahl: n=114 (vor Implantation), n=113 (nach Implantation), n=35 (6 Monate nach Implantation). *intraoperativ wurde unmittelbar nach der Implantation mittels Echokardiographie der Schweregrad der MI festgestellt.

Es konnte eine Verbesserung der Schweregrade der Mitralinsuffizienz festgestellt werden. Während vor dem Eingriff der Großteil der Patienten eine Insuffizienz von Grad 2+ und mehr hatte, verringerte sich diese unmittelbar nach der MC-Implantation bei fast allen Patienten (Abbildung 27, Tabelle 17). Somit konnte bei 5 Patienten eine MI Grad 0 erreicht werden. Dies entspricht einem Gesamtanteil von 4,4%. 42,5% hatten nach dem Eingriff eine MI Grad 1. Grad III° gab es fünfmal, Grad IV° wurde nicht mehr erreicht. Im Durchschnitt lag der postoperative Schweregrad der Mitralinsuffizienz bei allen Patienten bei $1,23 \pm 1,44$. Der direkte Vergleich der beiden Ätiologien zeigte teilweise Unterschiede bei sehr guten (Grad 0) und sehr schlechten MI-Graden (IV°) auf. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit degenerativer Mitralinsuffizienz postoperativ vermehrt Grad 0 oder III° erreichten (Tabelle 17).

Die Follow-Up-Untersuchung nach 6 Monaten wurde von 35 Patienten wahrgenommen. Aus diesen Daten ließ sich erkennen, dass die Insuffizienzgrade bei den meisten Patienten stabil geblieben sind. Bei 4 Patienten entwickelte sich im Verlauf nach der Implantation ein Schweregrad von III°. Der größte Teil – nämlich 82,8% - hatte weiterhin eine Mitralinsuffizienz Grad I° oder II° (Abbildung 27).

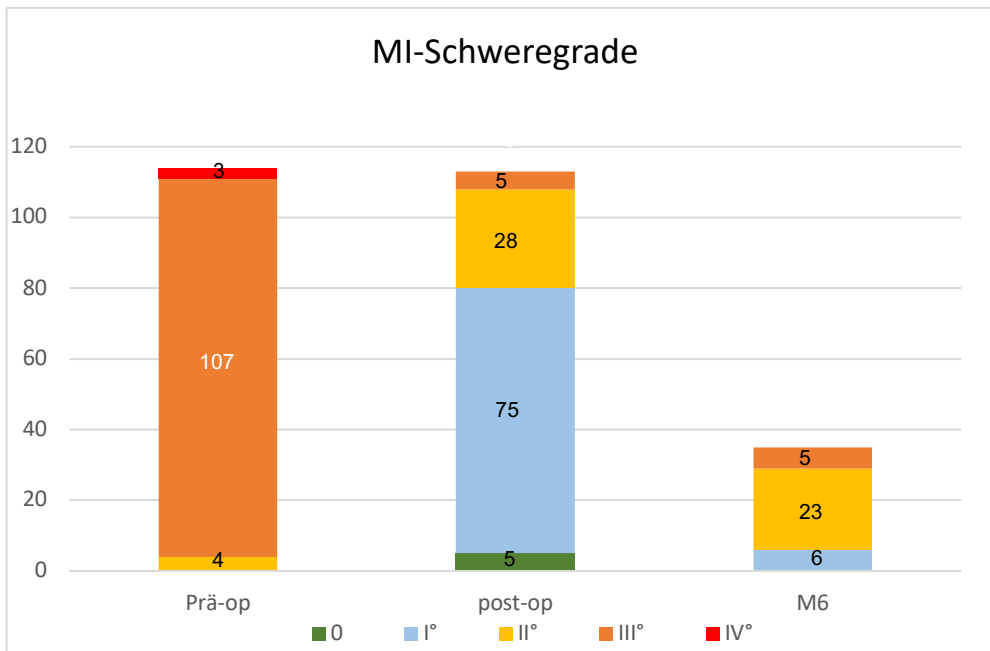


Abbildung 27: MI-Schweregrade aller Patienten prä-operativ, post-operativ und 6 Monate nach Implantation

Graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 17. Der besseren Übersicht wegen wurden Grad 0,5 und 1 zu 1, 1,5 und 2 zu 2, 2,5 und 3 zu 3, 3,5 und 4 zu 4 zusammengefasst. prä-op: Präoperativ ermittelte MI-Grade, post-op: unmittelbar postoperativ ermittelte MI-Grade, M6: Follow-Up nach 6 Monaten. Die Zahlen in den Balken entsprechen der Patientenanzahl.

5.3 Langzeitverlauf

Als Cut-Off für den Langzeitverlauf wurde der 31.12.2017 gewählt. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 53 Patienten verstorben – 24 mit FMR und 29 mit DMR (Tabelle 18). Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz zeigten zwar innerhalb des ersten Jahres ein bessere Überlebensprognose, im weiteren Verlauf ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ätiologien (Abbildung 28).

Tabelle 18: Überlebensstand bei Cut-Off (31.12.2017)

	Alle Pat.		FMR		DMR		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Verstorben	53	46,5	24	21,1	29	25,4	0,410
Überlebend	61	53,5	24	21,1	37	32,5	

n= Anzahl, FMR= funktionelle Mitralinsuffizienz, DMR= degenerative Mitralinsuffizienz.

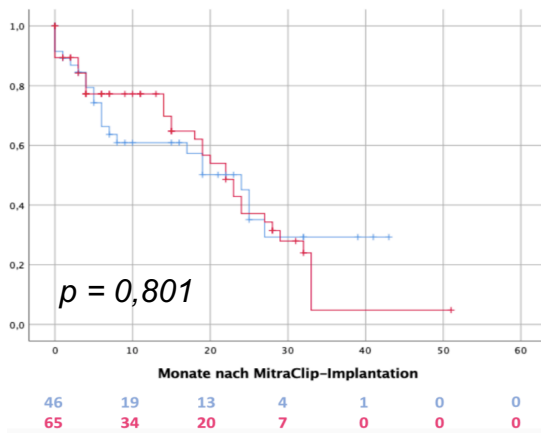


Abbildung 28: Gesamtüberleben aller Patienten

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips, Rot: DMR, Blau: FMR. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk

5.3.1 Stratifizierung nach spezifischen Parametern

Neben dem bereits beschriebenen NT-proBNP, wurden auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), die linksatriale Fläche (LAA) und die TAPSE bei der Betrachtung des Langzeitüberlebens untersucht.

Aus den Ausgangswerten – also den jeweiligen Werten unmittelbar vor dem Eingriff – wurde das Langzeitüberleben der Patienten prognostiziert und in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dazu wurden die Mediane der einzelnen Parameter sowohl für alle Patienten als auch für die beiden Untergruppen (FMR, DMR) berechnet. Anhand dieser Werte wurden die Patienten zwei Gruppen – oberhalb oder unterhalb des Medians - zugeteilt. Die berechneten Mediane sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19: Mediane für NT-proBNP, LVEDD, LVEF, TAPSE, LAA

	NT-proBNP [pg/ml]	LVEDD [mm]	LVEF [%]	TAPSE [mm]	LAA [cm ²]
Alle Patienten	2523,5	63	30	16	31,75
FMR	2724	64	27,5	16	31,75
DMR	2291	59,5	40	16	31,6

in eckigen Klammern sind die jeweiligen Einheiten angegeben, FMR: funktionelle Mitralinsuffizienz, DMR: degenerative Mitralinsuffizienz, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, LAA: left atrial area

5.3.1.1 Stratifizierung nach NT-proBNP

Bei 92 Patienten konnte präoperativ der NT-proBNP Wert ermittelt werden. Dieser lag im Durchschnitt bei 5170 ± 10.556 pg/ml. Der jeweilige Median ist der Tabelle 19 zu entnehmen. In Abbildung 29 wird die Überlebensfunktion für Patienten unterhalb beziehungsweise oberhalb des Medians dargestellt (2523,50pg/ml). Es ist zu erkennen, dass Patienten mit degenerativer MI ein besseres Langzeitüberleben aufwiesen als FMR-Patienten.

Bei Patienten mit einem NT-proBNP oberhalb des Medians glichen sich die Kurven weitestgehend mit einer leicht besseren Prognose bei DMR-Patienten an.

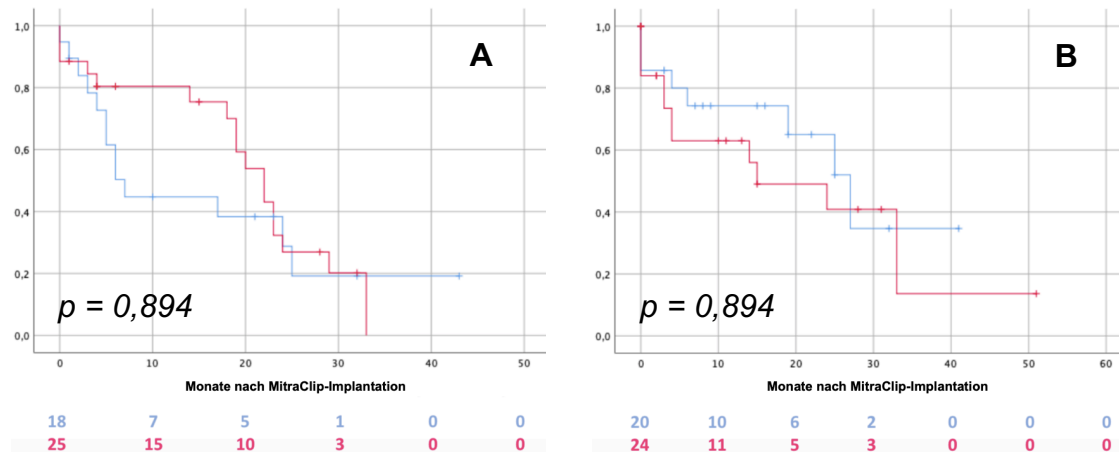


Abbildung 29: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativem NT-proBNP unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk. Rot: DMR, Blau: FMR. Median: 2523,50pg/ml

Bei Betrachtung der Untergruppen lässt sich erkennen, dass die FMR-Patienten, deren NT-proBNP Wert oberhalb des Medians liegt, eine bessere Langzeitprognose hatten, als Patienten mit einem niedrigeren NT-proBNP Wert (Abbildung 30a). Patienten mit degenerativer MI und einem niedrigen NT-proBNP-Wert überlebten im ersten Jahr häufiger als Patienten aus der Vergleichsgruppe (Abbildung 30b). Im weiteren Verlauf assimilierten sich die beiden Kurven.

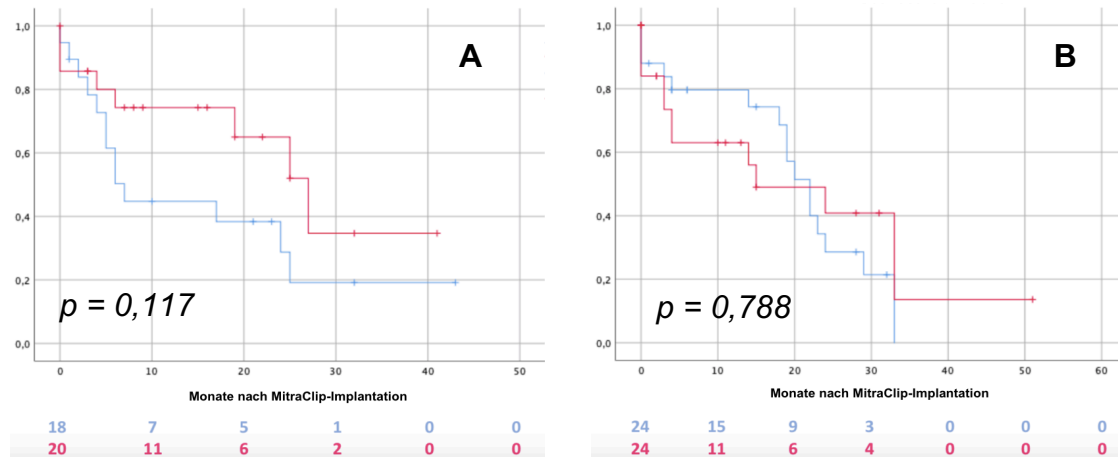


Abbildung 30: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativem NT-proBNP

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk.

Rot: Werte oberhalb des Medians; Blau: Werte unterhalb des Medians.

Median der FMR-Pat.: 2724 pg/ml, Median der DMR-Pat.: 2291 pg/ml.

5.3.1.2 Stratifizierung nach LVEDD

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug im Durchschnitt bei unseren Patienten $62 \pm 10\text{mm}$ und konnte im Rahmen der präoperativen Echokardiographie bei 89 Personen erhoben werden. Der jeweilige Median ist der Tabelle 19 zu entnehmen. Betrachtet man alle Patienten, deren LVEDD unterhalb des Medians lag, hatten die FMR-Patienten eine bessere Überlebensprognose im Zeitraum innerhalb der ersten 20 Monate. Bei Patienten mit LVEDD-Werten $>63\text{mm}$ sind keine signifikanten Unterschiede festgestellt worden (Abbildung 31).

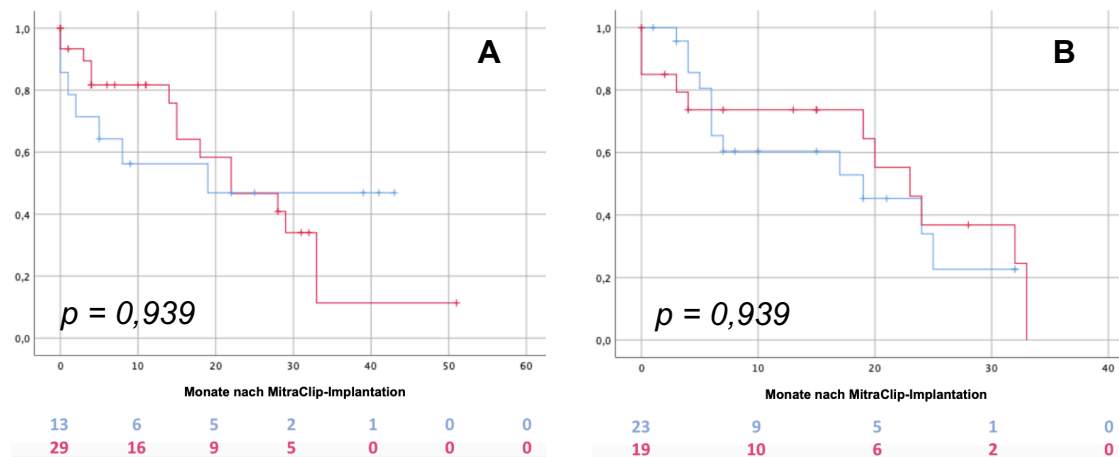


Abbildung 31: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativem LVEDD unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk. Rot: DMR, Blau: FMR. Median: 63mm

FMR-Patienten mit einem eher geringeren LVEDD überlebten nicht so lange wie die ihnen gegenüberstehenden Patienten mit LVEDD-Werten oberhalb des Medians. Betrachtet man die Gruppe der degenerativen Mitralinsuffizienzen zeigt sich ein vergleichbarer Kurvenverlauf (Abbildung 32).

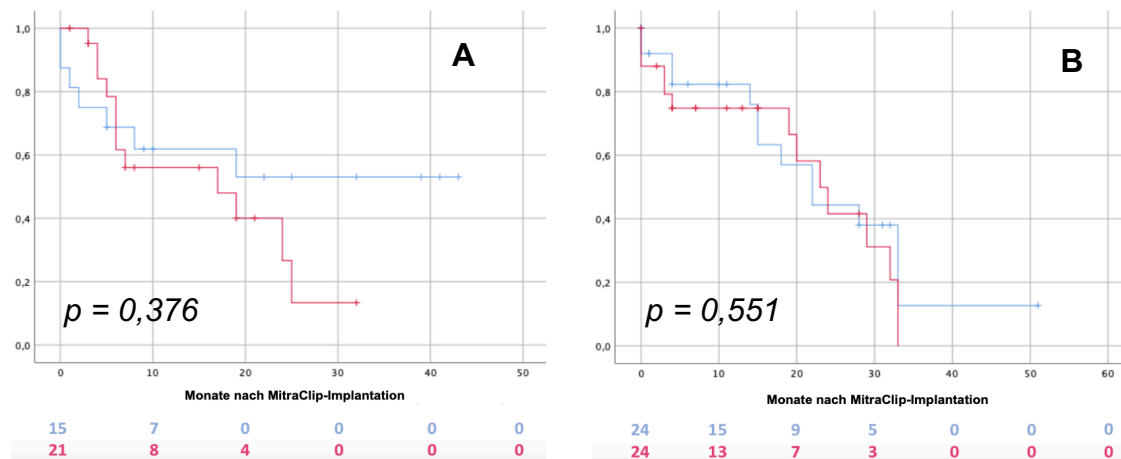


Abbildung 32: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativem LVEDD

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk.

Rot: Werte oberhalb des Medians; Blau: Werte unterhalb des Medians.

Median der FMR-Pat.: 64mm, Median der DMR-Pat.: 59,5mm.

5.3.1.3 Stratifizierung nach LVEF

Alle teilnehmenden Patienten hatten im Schnitt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von circa $37 \pm 17\%$. Dieser Wert konnte im Vorfeld bei 92 Patienten gemessen werden. Der jeweilige Median ist der Tabelle 19 zu entnehmen. Patienten mit LVEF Werten unterhalb des Medians lebten länger, wenn sie unter einer funktionellen Mitralinsuffizienz litten.

Anders als bei der Kontrollgruppe (oberhalb des Medians), dort waren es die Personen mit degenerativer MI, die auch nach 30 Monaten häufiger vertreten waren als FMR-Patienten (6 zu 1) (Abbildung 33).

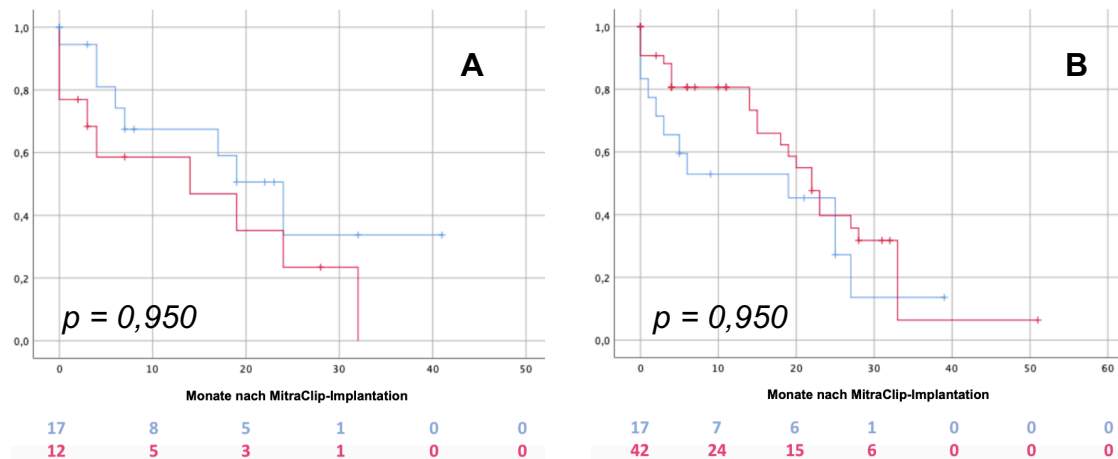


Abbildung 33: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer LVEF unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians
 Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk. Rot: DMR, Blau: FMR. Median: 30%

Bei genauerer Betrachtung der beiden MI-Entitäten fällt auf, dass es innerhalb der beiden Untergruppen keine nennenswerten Unterschiede im Langzeitüberleben in Bezug auf die präoperativen LVEF-Werte gab (Abbildung 34).

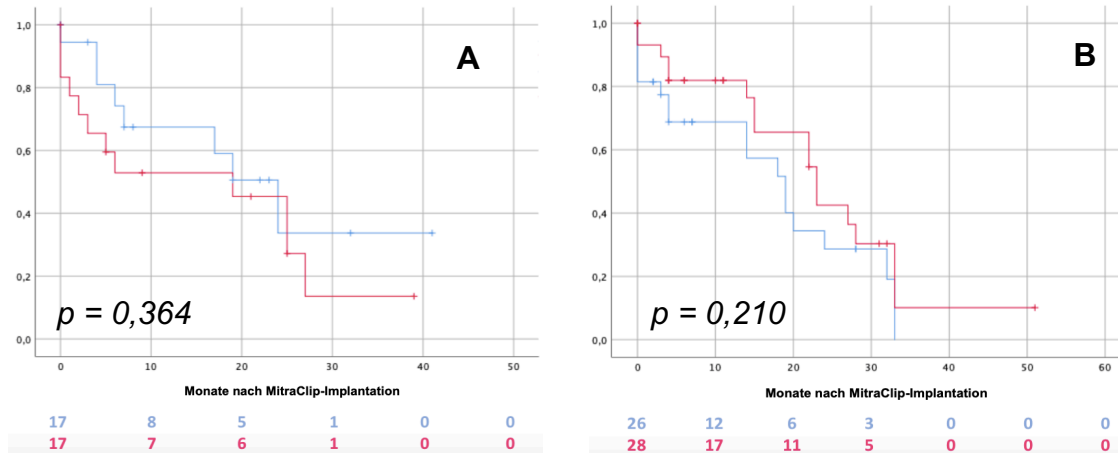


Abbildung 34: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer LVEF

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk.

Rot: Werte oberhalb des Medians; Blau: Werte unterhalb des Medians.

Median der FMR-Pat.: 27,5%, Median der DMR-Pat.: 45%.

5.3.1.4 Stratifizierung nach TAPSE

Bei 103 der teilnehmenden Patienten konnte im Vorfeld des MitraClip-Eingriffes mittels TTE die TAPSE bestimmt werden. Diese lag im Durchschnitt bei 16,74mm \pm 4,02mm für alle Patienten. Der jeweilige Median ist der Tabelle 19 zu entnehmen. Von allen Patienten, deren TAPSE unterhalb des Medians von 16mm lag, zeigt die Kaplan-Meier-Kurve eine leicht bessere Überlebensprognose für FMR-Patienten innerhalb der ersten 10 Monate.

Bei den Patienten deren TAPSE-Werte oberhalb des Medians lagen, hatten DMR-Patienten in den ersten 10 Monaten eine bessere Prognose als FMR-Patienten (Abbildung 35).

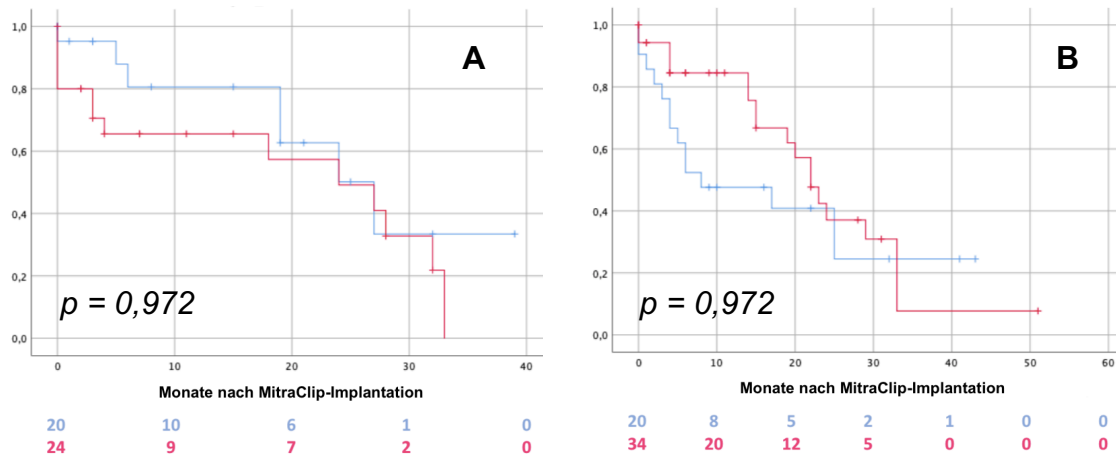


Abbildung 35: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer TAPSE unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk. Rot: DMR, Blau: FMR. Median: 16mm.

In Abbildung 36a ist die Langzeitprognose für Patienten mit einer funktionellen Mitralinsuffizienz dargestellt. Personen mit TAPSE-Werten kleiner als der Median hatten eine bessere Langzeitprognose innerhalb der ersten 20 Monate im Vergleich zu denen, deren Werte sich oberhalb des Medians befanden.

Dagegen weisen DMR-Patienten mit Werten oberhalb des Medians in den ersten Monaten eine bessere Überlebensfunktion auf als ihre Vergleichsgruppe (Abbildung 36b). Im weiteren Verlauf glichen sich die Kurven bei unterschiedlichen Ätiologien weitestgehend an.

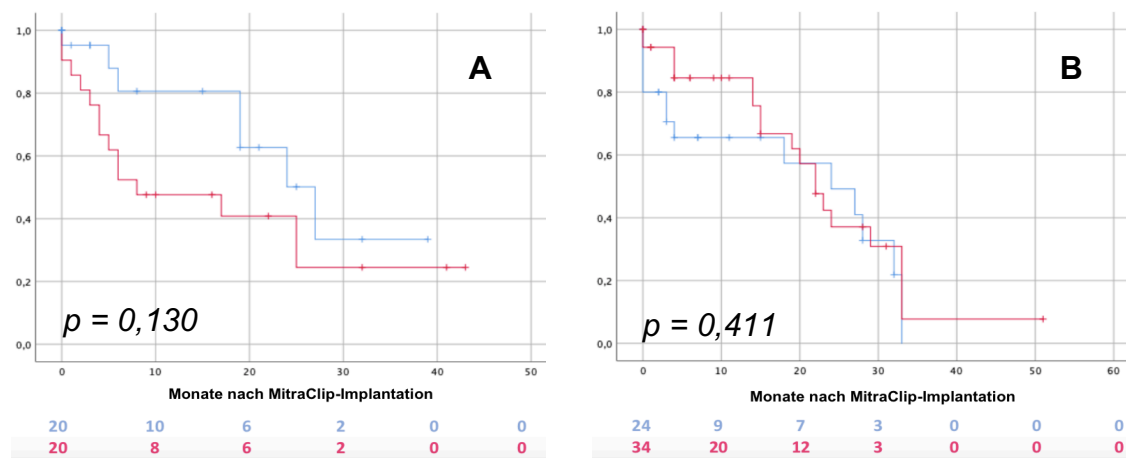


Abbildung 36: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer TAPSE

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk.

Rot: Werte oberhalb des Medians; Blau: Werte unterhalb des Medians.

Median der FMR-Pat.: 16mm, Median der DMR-Pat.: 16mm.

5.3.1.5 Stratifizierung nach LAA

Die LAA („left atrial area“) wurde im Vorfeld der Behandlung mit MitraClip bei 76 Patienten erhoben. 36 davon litten unter degenerativer und 40 unter funktioneller MI. Der jeweilige Median kann Tabelle 19 entnommen werden.

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zeigt die Kurvenverläufe aller Patienten stratifiziert nach den LAA-Werten unterhalb des Medians und oberhalb des Medians. Dabei fielen keine signifikanten Unterschiede im Verlauf auf. Lediglich ein leicht verbessertes Überleben im ersten Jahr bei DMR-Patienten mit Werten oberhalb des Medians.

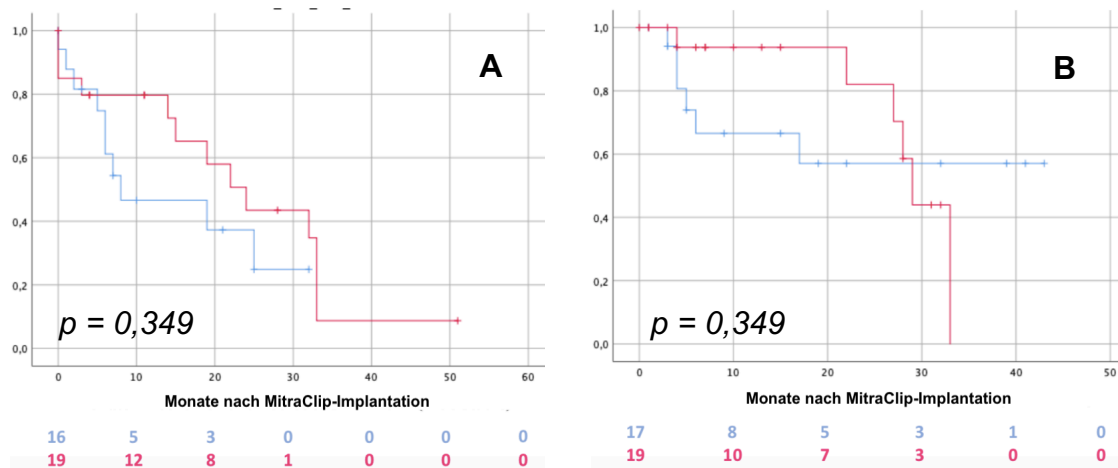


Abbildung 37: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer LAA unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach der erfolgreichen Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk. Rot: DMR, Blau: FMR. Median: 31,71cm².

Stratifiziert nach den einzelnen Ätiologien ließen sich bei den Patienten mit funktioneller MI keine nennenswert signifikanten Unterschiede zwischen Werten oberhalb und unterhalb des Medians feststellen. Einen leichten Überlebensvorteil zeigte sich für Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz deren Vorhofflächenwerte oberhalb des Medians liegen. Allerdings ist dieser Unterschied nur marginal und nicht signifikant (Abbildung 38).

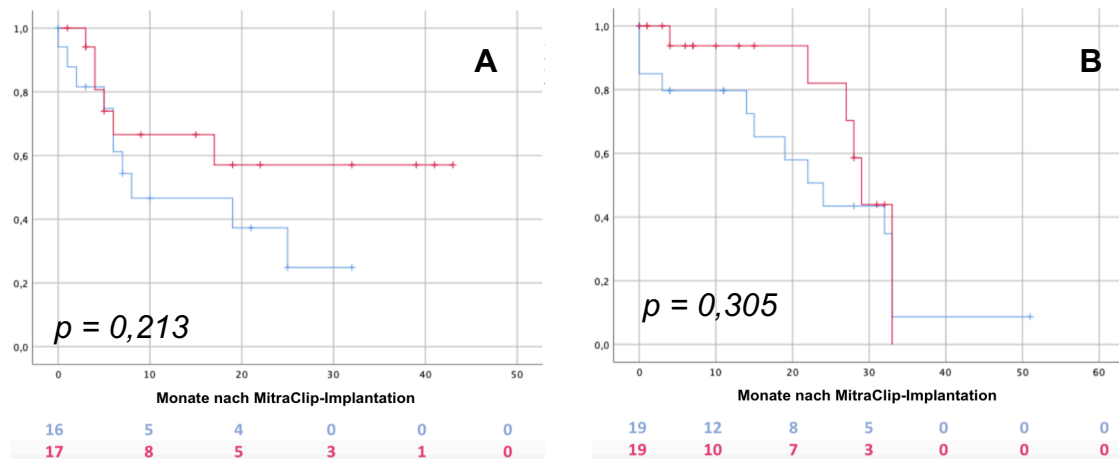


Abbildung 38: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer LAA

Y-Achse: kumuliertes Überleben, X-Achse: Monate nach erfolgreicher Implantation eines oder mehrerer MitraClips. Farbige Zahlenwerte unterhalb des Graphen: Patients at risk.

Rot: Werte oberhalb des Medians; Blau: Werte unterhalb des Medians.

Median der FMR-Pat.: 31,75cm², Median der DMR-Pat.: 31,6cm².

6 Diskussion

6.1 Erfolgsraten der MitraClip-Therapie

Das MitraClip®-Verfahren zur Behebung von Mitralsuffizienzen bei Patienten mit einem sehr hohen Operationsrisiko hat sich in der Vergangenheit als ein fähiges und vielversprechendes Verfahren etabliert. Seine Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von Mitralsuffizienzen konnte in multiplen Studien bewiesen werden. Allen voran die EVEREST I und II Studien zeigten bei dem Großteil der Patienten einen deutlich reduzierten Insuffizienzgrad nach Implantation^{66,49}.

Die Ergebnisse dieser Studie werden in Relation zum aktuellen Wissensstand gesetzt. Die bisherige Studienlage war im Hinblick auf das Langzeitüberleben jedoch nicht sehr ausgeprägt.

Die TRAMI-Studie aus 2019 hat mit einem Langzeit-Follow-Up und knapp 800 Patienten die bisher beste Studienlage was das langfristige Überleben von Patienten mit Mitralsuffizienz betrifft. Sie umschließt 495 Patienten mit funktioneller und 227 Patienten mit degenerativer Mitralsuffizienz. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MC teilweise bis zu vier Jahre überleben. Ab dem vierten Jahr allerdings stieg die Mortalitätsrate auf ca. 50%. Diesen Effekt schreiben die Autoren der Studie der Menge an Komorbiditäten zu. Unterschiede zwischen den Entitäten (FMR, DMR) gab es nicht⁹⁶.

Das Vorhandensein von speziellen Markern, die eine prognostische Relevanz haben könnten, wurde bisher ebenfalls weitestgehend außer Acht gelassen.

2016 zeigten Butter et al.⁹⁷, dass die TAPSE als echokardiographische Parameter eine prognostische Relevanz haben kann. Es wurden 117 Patienten untersucht, die unter FMR litten. Mit Hilfe der TAPSE konnte die Schwere der Rechtsherzdysfunktion (= RVD = "right ventricular dysfunction") bestimmt werden und in Korrelation mit dem Outcome nach MitraClip-Implantation gestellt werden. Somit wurde gezeigt, dass eine schlechte rechtsventrikuläre Funktion mit einem schlechten Outcome verknüpft ist. Patienten mit RVD hatten nach den ersten sechs Monaten zudem ein deutlich höheres NT-proBNP als Personen ohne RVD. In Tabelle 20 sind die Ergebnisse des Langzeitüberlebens aufgeführt.

Tabelle 20: Langzeitüberleben bei Patienten mit und ohne RVD⁹⁷

Überleben	mit RVD (%)	ohne RVD (%)
30 Tage	87,6	92
1 Jahr	69,0	78,3
komplettes Follow-Up*	36,2	69,6

RVD: right ventricular dysfunction, *die durchschnittliche Follow-Up-Zeit lag bei 707 ± 590 Tagen

Weiterhin ist anzumerken, dass bisher noch keine weitreichenden Aussagen zur Langzeitwirksamkeit des MitraClips im direkten Vergleich zwischen degenerativer und funktioneller Insuffizienz getroffen wurden.

2018 haben zwei Studien besondere Aufmerksamkeit erhalten, die die Wirksamkeit des MitraClips im Speziellen bei Patienten mit einer FMR untersuchten - mit konträren Ergebnissen. Die MITRA-FR-Studie⁹⁸ aus Frankreich untersuchte unter anderem das Langzeitüberleben bei Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dabei wurden die 304 Patienten in 2 Gruppen gleichmäßig aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt lediglich medikamentöse Therapie (Kontrollgruppe), die andere Gruppe zusätzlich eine interventionelle Therapie mittels MitraClip (Interventionsgruppe). Die Einschlusskriterien sind der Tabelle 21 zu entnehmen.

Nach 12 Monaten war die Anzahl der verstorbenen Patienten in den jeweiligen Gruppen beinahe identisch. In der Kontrollgruppe starben im genannten Zeitraum 22,4% (34 von 152) und in der Interventionsgruppe 24,2% (37 von 152).

Somit kam die Studie zu dem Schluss, dass eine MitraClip-Implantation bei Patienten mit FMR keinen lebensverlängernden Einfluss habe. Die MI stelle nur eine Art Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz, nicht aber die Ursache selbst. Offenbar werde mit dieser Methode nur eine Folge (MI) der eigentlichen Erkrankung (Kardiomyopathie) behandelt.

Forscher aus den USA/Kanada stellten 2018 ebenfalls in der COAPT-Studie⁹⁹ eine Interventions- (302 FMR-Patienten) einer Kontrollgruppe (312 FMR-Patienten) gegenüber. Es wurde ebenfalls unter anderem die Rehospitalisierungsrate nach 24 Monaten beobachtet. Es zeigte sich, dass Patienten, die keinen MitraClip erhalten haben entweder deutlich häufiger rehospitalisiert (67,9% in der Kontrollgruppe gegenüber 35,8% in der Interventionsgruppe) wurden oder gar verstorben sind (46,1% zu 29,1%). In dieser Studie hatte der MitraClip einen

positiven Effekt auf die Langzeitprognose von Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz.

Tabelle 21: Einschlusskriterien COAPT/MITRA-FR

Einschlusskriterien	MITRA-FR⁹⁸	COAPT⁹⁹
Orifice Area	>20mm ²	>40mm ²
Regurgitationsvolumen	>30ml	--
NYHA	≥II	≥II
LVEF	15-40%	20-50%
LVEDV	135ml/m ²	101ml/m ²
LVEDD	--	≤ 70mm
MI-Schweregrad	3+/4+	3+/4+
Herzinsuffizienz	symptomatisch	symptomatisch

Orifice Area: Klappenöffnungsfläche, NYHA: New York Heart Association, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDD: linksventrikulärer endsystolischer Druck, MI: Mitralinsuffizienz.

Anhand der Einschlusskriterien (Tabelle 21) lässt sich gegebenenfalls der Grund für die gegensätzlichen Ergebnisse erahnen. Patienten der COAPT-Studie hatten eine deutlich ausgeprägtere Mitralinsuffizienz. Bei den Probanden der französischen MITRA-FR-Studie war die Herzinsuffizienz der Patienten wiederum weiter fortgeschritten. Zudem wurde die medikamentöse Therapie der Kontrollgruppe um eine neue Klasse an Herzinsuffizienzmedikamenten (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) erweitert, die erst im Laufe der Studie in Frankreich zugelassen war¹⁰⁰. Ferner gab es bei der MITRA-FR-Studie keine Run-In-Phase der Medikation, während bei der COAPT-Studie eine stabile Medikation über drei 3 Monate vorherrschte.

In der vorliegenden Studie wurde das Langzeitüberleben von 114 Patienten, bei denen im Zeitraum von 07/2013 bis 02/2017 ein oder mehrere MitraClip(s) erfolgreich implantiert wurden, betrachtet. Des Weiteren wurde untersucht, ob es gewisse Marker für prognostische Relevanz gibt – im speziellen im Vergleich zwischen DMR und FMR. Die Indikationsstellung erfolgte auf Grundlage der ESC-Richtlinien¹⁸. Somit wurden Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden oder

mit einem hohen Operationsrisiko belastet waren, eingeschlossen. Darüber hinaus benötigten die Patienten eine Mitralinsuffizienz Grad III oder mehr. Weitere prognostisch relevante Parameter wurden erhoben, wie beispielsweise die LVEDD, LVEF oder der NT-proBNP-Spiegel⁸³.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche Verbesserung der Mitralinsuffizienz unmittelbar nach Erhalt eines MitraClips – unabhängig von der Ätiologie der Insuffizienz. In Anlehnung an die aktuelle Studienlage ist das ein gutes Akutergebnis. Postinterventionell hatte der Großteil der Patienten einen Schweregrad von 0-I°, während hingegen vorher eine Insuffizienz von III° und mehr vorherrschte. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen aus der EVEREST II-Studie, wonach die Implantation des MC eine direkt Reduktion des Insuffizienzgrades zur Folge hat⁴⁹.

Im Hinblick auf die behandelten Prognosefaktoren (präoperatives NT-proBNP, LVEDD- oder LVEF) konnte beim Vergleich der beiden Entitäten der Mitralinsuffizienzen – degenerativ gegenüber funktionell – festgestellt werden, dass Patienten mit einer degenerativen Mitralinsuffizienz tendenziell ein besseres Überleben in den ersten 20 Monaten hatten, als die Vergleichsgruppe der FMR-Patienten. Lediglich bei LVEF-Werten unterhalb des Medians und bei NT-proBNP-Werten oberhalb des Medians hatten Patienten mit funktioneller MI eine tendenziell bessere Überlebenskurve. Im weiteren zeitlichen Verlauf glichen sich die Graphen immer mehr an, ab einem Zeitraum von 30 Monaten waren keine nennenswerten Unterschiede mehr zu verzeichnen.

Patienten mit einem NT-proBNP Wert oberhalb des Medians und einer funktionellen Mitralinsuffizienz zeigten bis zu 20 Monate nach dem Eingriff höhere Überlebensraten. Dieses Ergebnis ist auch bei FMR-Patienten zu erkennen, die einen deutlich höheren LVEDD-Wert hatten. Es wäre zu erwarten gewesen, dass Patienten mit kleinerem linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser eine bessere Prognose aufweisen, da die Pumparbeit des Herzens mit zunehmendem Durchmesser nachlässt¹⁰¹.

Gleiches gilt für NT-proBNP. Eine Zunahme des Wertes ist auf eine verstärkte Dehnung des Ventrikels zurückzuführen. Hohe Spiegel an NT-proBNP im Blut stellen eine schlechte Prognose dar und können Anzeichen für Herzinsuffizienz auf Grundlage einer deutlichen Pumpstörung sein¹⁰².

Personen mit einer schlechten EF (<30%) haben generell eine deutlich schlechtere Prognose im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz. Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven verhielten sich demnach wie folgt: Patienten mit einer präoperativ hohen EF zeigten eine deutlich bessere Überlebensprognose als Patienten mit niedrigeren Ejektionsfraktionen. Es muss jedoch dazu gesagt werden, dass die Unterschiede nicht stark ausgeprägt waren¹⁰³.

Die TAPSE hat bekanntlich prognostische Relevanz hinsichtlich des Outcome von Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz³⁸. Die Ergebnisse dieser Studie liefern Hinweise, dass dies auch für Patienten mit degenerativer MI gilt. Von allen Patienten, deren TAPSE sich unterhalb des Medians befand und somit unter einer erhöhten rechtsventrikulären Dysfunktion litten, waren nämlich diejenigen mit einer DMR früher verstorben als Patienten mit funktioneller MI. Grundsätzlich lässt sich festhalten: Patienten mit Werten oberhalb des Medians haben erwartungsgemäß länger überlebt als Patienten mit niedrigeren TAPSE-Werten.

Bei isolierter Betrachtung der beiden Ätiologien der MI zeigen sich bei FMR-Patienten keine bedeutsamen Unterschiede. Auch hier verstarben Patienten mit schlechterer TAPSE früher.

Bei den primären (degenerativen) Mitralinsuffizienzen zeichnete sich ein ähnliches Bild ab. Patienten mit Werten unterhalb des Medians - also mit deutlich schlechterer Langzeitprognose – starben innerhalb des ersten Jahres nach Implantation des MitraClips vermehrt; die Überlebensrate nach 10 Monaten betrug 37% (unterhalb des Medians) der ursprünglichen Anzahl vorhanden im Gegensatz zu 59% (oberhalb des Medians). Die TAPSE scheint also auch bei Patienten mit degenerativer Mitralklappeninsuffizienz und meist erhaltener LVEF eine Aussage über das prognostische Outcome zu bieten.

6.2 Limitierungen der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die präoperativ erhobenen Parameter (Echokardiographie, Labor) waren teilweise nicht vollständig und konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Gleiches gilt für die Follow-Up-Daten nach sechs und zwölf Monaten. Diese

sind ebenfalls teilweise nicht vollständig. Ein vollständiges Langzeit-Follow-Up der Mitralinsuffizienz konnte retrospektiv nicht erfasst werden.

Da die Untersuchungen nicht alle von ein(er) und demselben/derselben Arzt/Ärztin durchgeführt werden konnten, muss eine „Intraobserver Variabilität“ als Limitation benannt und in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden – gerade in Bezug auf die Schweregradbestimmung der MI. Es kann grundsätzlich eine Variabilität der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Punkt betrifft die MitraClip-Implanteure, die einer gewissen Lernkurve, welche die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben könnte (z.B. Anzahl der Versuche, Anzahl der Clips, Interpretation des Ergebnisses), unterlagen.

6.3 Zusammenfassung

6.3.1 In deutscher Sprache

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Langzeitüberleben von Patienten, die sich einer MitraClip-Implantation unterzogen haben, zu untersuchen. Dabei wurden die beiden Ätiologien der MI gesondert betrachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass es zwischen Patienten mit degenerativer und funktioneller Insuffizienz keine nennenswerten Unterschiede in Bezug auf den Langzeitverlauf gibt.

Es konnten jedoch Parameter herausgestellt werden, mit deren Hilfe man eine prognostische Aussage über das Langzeitüberleben treffen könnte. Diese Arbeit erbrachte Hinweise darauf, dass die TAPSE durchaus Einfluss auf das Langzeitüberleben bei Patienten haben kann. Aktuelle Studien belegen einen solchen Zusammenhang ebenfalls.

Es bleibt abzuwarten, ob sich dieses Verfahren weiterhin etablieren kann und welchen Stellenwert die katheterbasierte Cliptherapie der Mitralklappe im Vergleich zu chirurgischen und anderweitig interventionellen Klappentherapieverfahren einnehmen wird.

6.3.2 In englischer Sprache

The aim of this work was to investigate the long-term survival of patients undergoing MitraClip implantation. The two etiologies of mitral regurgitation were considered separately. The results show that there are no significant differences in the long-term outcome between patients with degenerative and functional MR.

However, parameters could be identified that could help predict prognosis for long-term survival. This work provides evidence that TAPSE may well affect long-term survival in patients. Current studies also prove such a connection.

It remains to be seen whether this procedure will continue to establish itself and what significance catheter-based mitral valve clamping therapy will have in comparison with surgical and other interventional valve therapy methods.

7 Verzeichnisse

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Ätiologien einzelner Herzklappenerkrankungen auf die vier Regionen in Europa ¹	9
Abbildung 2: Prävalenz einzelner Herzklappenerkrankungen in den USA ¹	9
Abbildung 3: Anatomie einer funktionsfähigen Mitralklappe ^{5,6}	10
Abbildung 4: Verteilung der Ätiologie einer Klappenerkrankung in Europa ¹	14
Abbildung 5: Segelbeweglichkeit nach Carpentier ⁷	15
Abbildung 6: Auskultationsbefund Mitralinsuffizienz ²⁵	15
Abbildung 7: p-mitrale ²⁵	16
Abbildung 8: Farbdoppler-Darstellung einer milden zentralen, schweren zentralen, exzentrischen MI ²⁷ .	17
Abbildung 9: Parameter zur Bestimmung des Schweregrades einer Mitralinsuffizienz ²⁹	18
Abbildung 10: 3D-Ansicht auf MV (TEE) ²⁸	20
Abbildung 11: Druckverhältnisse bei MI und in normalem Zustand ³⁹	21
Abbildung 12: Aufspaltung des Vorläuferproteins (precursor) proBNP (1–108) in die Markerpeptide NT-pro BNP (NT-proBNP [1–76]) und BNP (BNP [77–108]) ⁴⁰	21
Abbildung 13: Physiologische Effekte von BNP ⁴²	22
Abbildung 14: BNP in Korrelation mit NYHA-Stadien ⁴⁵	23
Abbildung 15: Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz ³²	25
Abbildung 16: Alfieri-Naht zur Schaffung eines "Double-Orifice" ⁶⁰	26
Abbildung 17: MitraClip ^{®64}	27
Abbildung 18: 24-F-Führungskatheter ⁶⁴	27
Abbildung 19: MitraClip [®] Delivery System ⁶⁴	28
Abbildung 20: Ablauf der Prozedur ⁶⁴	29
Abbildung 21: NeoChord DS1000 (NeoChord, Inc.) ⁷⁰	29
Abbildung 22: Carillon [®] Mitral Contour System (Kardia srl) ⁷⁰	30
Abbildung 23: Cardioband [®] (Valtech Cardio, OrYehuda, Israel) ⁷³	31
Abbildung 24: Seattle Heart Failure Model ¹¹	36
Abbildung 25: Anatomische Kriterien für MC-Implantation ⁸³	38
Abbildung 26: Studienschema MC-Register Universitätsklinik Frankfurt am Main	43
Abbildung 27: MI-Schweregrade aller Patienten prä-operativ, post-operativ und 6 Monate nach Implantation	53
Abbildung 28: Gesamtüberleben aller Patienten	54
Abbildung 29: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativem NT-proBNP unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians	55

<i>Abbildung 30: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativem NT-proBNP</i>	56
<i>Abbildung 31: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativem LVEDD unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians</i>	57
<i>Abbildung 32: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativem LVEDD</i>	58
<i>Abbildung 33: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer LVEF unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians</i>	59
<i>Abbildung 34: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer LVEF</i>	60
<i>Abbildung 35: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer TAPSE unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians</i>	61
<i>Abbildung 36: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer TAPSE</i>	62
<i>Abbildung 37: Langzeitüberleben aller Patienten stratifiziert nach präoperativer LAA unterhalb (A) und oberhalb (B) des Medians</i>	63
<i>Abbildung 38: Langzeitüberleben von Patienten mit FMR (A) und DMR (B) stratifiziert nach präoperativer LAA</i>	64

7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 : Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA¹⁵</i>	12
<i>Tabelle 2: Ätiologie der Mitralinsuffizienz⁷</i>	13
<i>Tabelle 3: Schweregradeinteilung der MI nach echokardiographischen Kriterien^{27,26,18,33,28}</i>	18
<i>Tabelle 4: EUROScore II Kriterien¹²</i>	32
<i>Tabelle 5: STS-Score Kriterien</i>	33
<i>Tabelle 6: Übersicht über unterschiedliche MK-Morphologien³³</i>	39
<i>Tabelle 7: Vergleich der großen MitraClip-Studien</i>	42
<i>Tabelle 8: Einschlusskriterien Echokardiographie nach EVEREST II⁸³</i>	44
<i>Tabelle 9: Allgemeine Patientendaten</i>	45
<i>Tabelle 10: Komorbiditäten</i>	46
<i>Tabelle 11: Vorbestehende Medikation</i>	47
<i>Tabelle 12: präoperative Laborparameter</i>	48
<i>Tabelle 13: Präoperative Echokardiographieparameter</i>	49
<i>Tabelle 14: Prozedurdaten</i>	50
<i>Tabelle 15: präoperative NYHA Stadien</i>	51
<i>Tabelle 16: Durchschnittliche Scores der Studienpatienten</i>	51
<i>Tabelle 17: MI-Schweregrade vor Implantation, unmittelbar und 6 Monate nach Implantation</i>	52
<i>Tabelle 18: Überlebensstand bei Cut-Off (31.12.2017)</i>	53
<i>Tabelle 19: Mediane für NT-proBNP, LVEDD, LVEF, TAPSE, LAA</i>	54
<i>Tabelle 20: Langzeitüberleben bei Patienten mit und ohne RVD⁹⁷</i>	66
<i>Tabelle 21: Einschlusskriterien COAPT/MITRA-FR</i>	67

7.3 Literaturverzeichnis

1. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962-970. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.022
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Innere Organe.* 4th ed. Stuttgart New York: Thieme; 2015.
4. Jilaihawi H, Hussaini A, Kar S. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011;12(8):633-637. doi:10.1631/jzus.B1101009
5. MitraClip Transcatheter Mitral Valve Repair. <https://www.vascular.abbott/us/products/structural-heart/mitraclip-mitral-valve-repair.html>. Accessed January 4, 2018.
6. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 1: Clinical Trial Design Principles A Consensus Document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(3):278-307. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.046
7. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6887954>.
8. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. *Duale Reihe Physiologie.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
9. Pinger S. *Repetitorium Kardiologie Für Klinik und Praxis und für die Facharztprüfung.* 4th ed. Köln: Deutscher Aerzte-Verlag; 2017.
10. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al. Duale Reihe Innere Medizin. In: *Duale Reihe Innere Medizin.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2013:433-435. doi:10.1055/b-001-3193
11. University of Washington. Seattle Heart Failure Model. <https://depts.washington.edu/shfm/>. Published 2017.
12. Roques F, Nashef S. EUROScore I Calculator.

- <http://www.euroscore.org/calcge.html>. Published 2011.
13. Society of Thoracic Surgeons U. STS Adult Cardiac Surgery Database Risk Model Variables. <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>. Published 2018.
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
 15. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005;94:488-509. doi:10.1007/s00392-005-0268-4
 16. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-767. doi:10.1161/01.CIR.75.4.756
 17. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-268. doi:10.1093/eurheartj/ehl428
 18. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. ESC-Guidelines for Valvular Heart Disease 2017. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2786. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
 19. OLSON LJ, SUBRAMANIAN R, ACKERMANN DM, ORSZULAK TA, EDWARDS WD. Surgical Pathology of the Mitral Valve: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(1):22-34. doi:10.1016/S0025-6196(12)61522-5
 20. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: Accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1129-1136. doi:10.1016/S0735-1097(99)00314-9
 21. Monin JL, Dehant P, Roiron C, et al. Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes: Diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):302-309. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.064
 22. Pinger S. *Repetitorium Kardiologie*. https://www.buch.de/shop/home/artikeldetails/repetitorium_kardiologie/ste

- fan_pinger/ISBN3-7691-3650-0/ID74309542.html;jsessionid=2764C6220C18A3F39DB64462A5B38961.tc2p. Accessed January 17, 2018.
23. Flachskampf FA, Daniel WG. Mitralinsuffizienz. *Internist (Berl)*. 2006;47(3):275-286. doi:10.1007/s00108-005-1529-z
 24. Hartmann F, Stierle U. *Klinikleitfaden Kardiologie*. 6th ed. München: Urban & Fischer; 2017.
 25. Amboss Miamed. Amboss Miamed: Mitralinsuffizienz. <https://amboss.miamed.de/wissen/Mitralklappeninsuffizienz>. Published 2018.
 26. O’Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2421-2449. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.019
 27. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. 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;30(4):303-371. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007
 28. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-644. doi:10.1093/ehjci/jet105
 29. Qasim A, Raina A. MR PISA Calculator. <http://echocardiographer.org/Calculators/Calculator.MRPISA.html>.
 30. Baumgartner H, Schima H, Kühn P. Value and Limitations of Proximal Jet Dimensions for the Quantitation of Valvular Regurgitation: An In Vitro Study Using Doppler Flow Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991;4(1):57-66. doi:10.1016/S0894-7317(14)80161-2
 31. Kahlert P, Plicht B, Schenk IM, Janosi RA, Erbel R, Buck T. Direct Assessment of Size and Shape of Noncircular Vena Contracta Area in Functional Versus Organic Mitral Regurgitation Using Real-Time Three-

- Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):912-921. doi:10.1016/j.echo.2008.02.003
32. Nickenig G, Mohr F, Kelm M, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiol.* 2013;7(2):76-90. doi:10.1007/s12181-013-0488-1
 33. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, et al. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen -- Fokus Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiol.* 2018;12(2):128-144. doi:10.1007/s12181-018-0232-y
 34. Thomas N, Unsworth B, Ferenczi EA, Davies JE, Mayet J, Francis DP. Intraobserver variability in grading severity of repeated identical cases of mitral regurgitation. *Am Heart J.* 2008;156(6):1089-1094. doi:10.1016/j.ahj.2008.07.017
 35. Gulsin G, Singh A, McCann G. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart valve disease. *BMC Med Imaging.* 2017;17(1):67. doi:10.1186/s12880-017-0238-0
 36. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1984;107(3):526-531.
 37. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-688. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
 38. Dini FL, Conti U, Fontanive P, et al. Right ventricular dysfunction is a major predictor of outcome in patients with moderate to severe mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2007;154(1):172-179. doi:10.1016/j.ahj.2007.03.033
 39. Thaden JJ, Malouf JF, Nkomo VT, et al. Mitral valve anatomic predictors of hemodynamic success with transcatheter mitral valve repair. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2). doi:10.1161/JAHA.117.007315
 40. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der

- Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl Int.* 2003;100(50):A-3314-.
<http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=39816>.
41. Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides - Relevance in cardiovascular disease. *J Am Med Assoc.* 1998;280(23):1983-1984. doi:10.1001/jama.280.23.1983
 42. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-PROBNP in clinical routine. *Heart.* 2006;92(6):843-849. doi:10.1136/hrt.2005.071233
 43. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol.* 2004;94(12):1510-1514. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.029
 44. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362(9380):316-322. doi:10.1016/S0140-6736(03)13976-1
 45. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: A multicenter evaluation. *Am Heart J.* 2002;144(5):834-839. doi:10.1067/mhj.2002.125623
 46. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-982. doi:10.1016/S0735-1097(02)02059-4
 47. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009;373(9672):1382-1394. doi:10.1016/S0140-6736(09)60692-9
 48. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22). doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536
 49. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018

50. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation*. 1995;91(4):1022-1028. doi:10.1161/01.cir.91.4.1022
51. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417-426. doi:10.1080/10976640600572889
52. Schillinger W, Senges J. [TRAMI (Transcatheter Mitral Valve Interventions) register. The German mitral register]. *Herz*. 2013;38(5):453-459. doi:10.1007/s00059-013-3858-3
53. Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, et al. Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2013;9(1):84-90. doi:10.4244/EIJV9I1A13
54. St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(15):1985-1990. doi:10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9
55. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1932-1941. doi:10.1056/NEJMoa1602003
56. Fattouch K, Guccione F, Sampognaro R, et al. POINT: Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):278-285. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.11.010
57. Chan KMJ, Punjabi PP, Flather M, et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: Final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*. 2012;126(21):2502-2510. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818
58. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for

- mitral regurgitation in high-risk patients: Results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):172-181. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.062
59. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674-681. doi:10.1067/mtc.2001.117277
 60. Fedak PWM, McCarthy PM, Bonow RO. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation*. 2008;117(7):963-974. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702035
 61. Feldman T, Young A. Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2057-2068. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.039
 62. Chrissoheris M, Halapas A, Nikolaou I, Boumboulis N, Pattakos S, Spargias K. The abbot vascular MitraClip: Patient selection and how to obtain the best outcomes. *Hell J Cardiol*. 2015;56:31-38.
 63. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, et al. Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg*. 1997;226(4):421-6-8. doi:10.1097/00000658-199710000-00003
 64. *Abbott Vascular: MitraClip Percutaneous Mitral Valve Repair: Introduction to MitraClip Therapy.*; 2014.
 65. Lim DS, Kunjummen BJ, Smalling R. Mitral valve repair with the mitraclip device after prior surgical mitral annuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(3):455-459. doi:10.1002/ccd.22547
 66. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134-2140. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.065
 67. The MitraClip system: strategies for optimal patient selection and optimised results. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2016;12(Y):Y58-60. doi:10.4244/EIJV12SYA14
 68. Neuss M, Schau T, Schoepp M, et al. Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):786-795. doi:10.1093/eurjhf/hfs214

69. Seeburger J, Winkfein M, Hoebartner M, et al. Transapical neochord implantation. *Multimed Man Cardio-Thoracic Surg.* 2011;2011(420). doi:10.1510/mmcts.2010.004606
70. Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter mitral valve repair: a classification of the technology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):1-13. doi:10.1016/j.jcin.2010.09.023
71. Schofer J, Siminiak T, Haude M, et al. Percutaneous Mitral Annuloplasty for Functional Mitral Regurgitation: Results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation.* 2009;120(4):326-333. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885
72. Maisano F, Vanermen H, Seeburger J, et al. Direct access transcatheter mitral annuloplasty with a sutureless and adjustable device: preclinical experience†. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2012;42(3):524-529. doi:10.1093/ejcts/ezs069
73. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: Early results of the feasibility trial. *Eur Heart J.* 2016;37(10):817-825. doi:10.1093/eurheartj/ehv603
74. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1999;16(1):9-13. doi:10.1016/S1010-7940(99)00134-7
75. Roques F, Nashef SAM, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1999;15(6):816-823. doi:10.1016/S1010-7940(99)00106-2
76. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):573-579. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
77. Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, et al. The novel EuroSCORE II algorithm predicts the hospital mortality of thoracic aortic surgery in 461 consecutive Japanese patients better than both the original additive and logistic EuroSCORE algorithms. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*

- 2014;18(4):446-450. doi:10.1093/icvts/ivt524
78. Shahian DM, He X, Jacobs JP, et al. The society of thoracic surgeons isolated aortic valve replacement (AVR) composite score: A report of the STS quality measurement task force. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):2166-2171. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.08.120
 79. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 SUPPL.). doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
 80. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: Clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1904-1911. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.07.062
 81. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-1433. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
 82. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116(4):392-398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103
 83. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):686-694. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.077
 84. Katz WE, Conrad Smith AJ, Crock FW, Cavalcante JL. Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(6):616-632. doi:10.21037/cdt.2017.07.04
 85. Kalbacher D, Schäfer U, Von Bardeleben RS, et al. Impact of tricuspid valve regurgitation in surgical high-risk patients undergoing MitraClip implantation: Results from the TRAMI registry. *EuroIntervention.* 2017;12(15):e1809-e1815. doi:10.4244/EIJ-D-16-00850
 86. Zuern CS, Bauer A, Lubos E, et al. Influence of non-cardiac comorbidities on outcome after percutaneous mitral valve repair: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(12):1044-1053. doi:10.1007/s00392-015-0872-x
 87. Geis NA, Puls M, Lubos E, et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy

- in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail.* 2017. doi:10.1002/ejhf.910
88. Jabs A, von Bardeleben R, Boekstegers P, et al. Effects of atrial fibrillation and heart rate on percutaneous mitral valve repair with MitraClip: results from the TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) registry. *EuroIntervention.* 2017;12(14):1697-1705. doi:10.4244/EIJ-D-16-00115
 89. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou Y-B, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I323-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525139
 90. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):800-5; discussion 806.
 91. Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, Buchanan MR, Brister SJ. Gender-related differences in morbidity and mortality during combined valve and coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):959-964. doi:10.1016/S0022
 92. Seeburger J, Eifert S, Pfannmuller B, et al. Gender differences in mitral valve surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(1):42-46. doi:10.1055/s-0032-1331583
 93. Gafoor S, Sievert H, Maisano F, et al. Gender in the ACCESS-EU registry: A prospective, multicentre, non-randomised post-market approval study of MitraClip® therapy in Europe. *EuroIntervention.* 2016;12(2):e257-e264. doi:10.4244/EIJV12I2A40
 94. Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden "erwachsen." *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(41):[10]. <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=182917>.
 95. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. *Kardiologie Compact: Alles Für Station Und Facharztprüfung.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
 96. Kalbacher D, Schafer U, von Bardeleben RS, et al. Long-term outcome, survival and predictors of mortality after MitraClip therapy: Results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. *Int*

- J Cardiol.* 2019;277:35-41. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.023
97. Kaneko H, Neuss M, Weissenborn J, Butter C. Prognostic Significance of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Functional Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1717-1722. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.054
 98. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-2306. doi:10.1056/NEJMoa1805374
 99. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-2318. doi:10.1056/NEJMoa1806640
 100. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
 101. Flachskampf FA et al. *Praxis Der Echokardiographie: Das Referenzwerk Zur Echokardiographischen Diagnostik.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
 102. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105(20):2392-2397.
 103. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection FractionHeart Failure With Recovered vs Preserved Ejection FractionHeart Failure With Recovered vs Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):510-518. doi:10.1001/jamacardio.2016.1325

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vornamen: Wieszner, Markus Andreas Werner Hartwig
Geburtsdatum, -ort: 26. November 1986, Gehrden
Wohnungsanschrift: Leipziger Str. 56, 60487 Frankfurt
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: verheiratet

Promotionsvorhaben

Seit 08/2016 Doktorrand in der Medizinischen Klinik III (Kardiologie und Angiologie, Nephrologie),
Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Hochschulbildung

05/2019 Approbation als Arzt
05/2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2014 – 05/2019 Klinischer Studienabschnitt der Humanmedizin,
Goethe-Universität Frankfurt am Main
10/2012 – 10/2014 Vorklinischer Studienabschnitt der Humanmedizin,
Ruprechts-Karl-Universität Heidelberg

Schulbildung

09/1999 – 06/2006 Gymnasium Athenaeum, Stade
Abschluss: Abitur
09/1997 – 06/1999 Orientierungsstufe, Harsefeld
09/1993 – 06/1997 Grundschule Am Rosenborn, Harsefeld

(Ort, Datum)

(Markus Wieszner)

9 Danksagung

Mein größter und aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. Jörg Honold für die Überlassung des Dissertationsthemas und den unermüdlichen Einsatz, die unzähligen Treffen, den regen Austausch und die ständige Bereitschaft meine Arbeit voranzutreiben. Ohne seine Unterstützung wäre eine Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer, Stephan Heyl, für die große Hilfestellung und unterstützende Mitarbeit. Ich danke Stephan für die unzähligen Treffen und die Bereitstellung seiner Zeit und seines Wissens. Diese Unterstützung hat maßgeblich zur Beendigung dieser Arbeit beigetragen. Darüber hinaus bedanke ich mich bei allen MitarbeiterInnen der Medizinischen Klinik III – im Speziellen bei Frau Isabelle Mentges - für die herzliche Aufnahme und hohe Hilfsbereitschaft.

Weiterhin bedanke ich mich recht herzlich bei meinem engen Freund, Grischa Weber, der sich die Zeit genommen hat, meine Dissertation Korrektur zu lesen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie. Meine Eltern, Dr. med. Andreas Wieszner und Ute Wieszner, waren zu jeder Zeit eine große Unterstützung. Ich bin sehr dankbar für all die Hilfe und aufbauenden Worte während meines gesamten Medizinstudiums.

Abschließend danke ich meiner Frau, Janna Katharina Wieszner. Für all ihre Liebe, Verständnis und Unterstützung bin ich mehr als dankbar. Vor allem in den schwierigen Phasen des Studiums stand sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

10 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation des Langzeitverlaufes von Patienten nach MitraClip-Implantation mit funktionaler versus degenerativer Mitralinsuffizienz

in der Medizinischen Klinik III für Kardiologie, Angiologie und Nephrologie unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Jörg Honold mit Unterstützung durch Stephan Heyl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Markus Wieszner)