

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Prof. Dr. Stefan Blankenberg

**Akuteffekte der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion  
auf die Hämodynamik des linken Ventrikels  
durch simultane Erfassung von  
Druck und Volumen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Constanze Ulrike Mönig  
aus Münster

Hamburg 2013

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.01.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. V. Rudolph

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. T. Mir

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Baldus

## INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS .....	3
TABELLENVERZEICHNIS .....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	7
1 EINLEITUNG .....	8
1.1 Mitralklappeninsuffizienz .....	8
1.1.1 Definition .....	8
1.1.2 Prävalenz .....	9
1.1.3 Klinische Symptomatik .....	9
1.1.4 Ätiologie .....	9
1.1.4.1 Primäre Mitralinsuffizienz .....	10
1.1.4.2 Sekundäre Mitralinsuffizienz .....	10
1.1.5 Schweregradeinteilung .....	10
1.2 Die Phasen des Herzzyklus .....	11
1.3 Arbeitsdiagramm des Herzen .....	12
1.4 Frank-Starling-Mechanismus .....	14
1.5 Die intakte Mitralklappe .....	14
1.6 Die insuffiziente Mitralklappe .....	15
1.7 Kompensierte chronische Mitralinsuffizienz .....	15
1.8 Dekompensierte chronische Mitralinsuffizienz .....	16
1.9 Therapiemöglichkeiten .....	19
1.10 Therapieindikation .....	19
1.10.1 Operationszeitpunkt .....	19
1.10.2 Chirurgische Therapie .....	19
1.10.3 Konservative Therapie .....	20
1.10.4 MitraClip .....	21
1.10.5 Weitere perkutane Verfahren .....	21
1.11 Zusammenhang von Ejektionsfraktion und Pumpfunktion .....	21
1.12 Ziel der Arbeit .....	22

---

2	MATERIAL UND METHODEN.....	23
2.1	Studiendesign.....	23
2.2	Patientenkollektiv .....	23
2.3	Ausschlusskriterien .....	23
2.4	MitraClip Mitral Valve Repair System.....	23
2.5	Perkutane MitraClip Implantation .....	24
2.6	Intra Cardiac Analyzer System .....	27
2.7	Datenerhebung .....	27
2.7.1	Druckkalibrierung.....	28
2.7.2	Positionierung des Messkatheters.....	28
2.7.3	Volumenkalibrierung.....	28
2.7.4	Aufzeichnung der Messdaten .....	28
2.7.5	Datenanalyse.....	29
2.8	Koordination von MitraClip-Implantation und Datenerhebung .....	29
2.9	Echokardiographie .....	31
2.10	Berechnung der Parameter.....	31
2.10.1	Parameter der systolischen Funktion.....	31
2.10.2	Parameter der diastolischen Funktion.....	32
2.11	Statistische Auswertung.....	32
3	RESULTATE.....	33
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs .....	33
3.2	Veränderung des Schweregrades .....	34
3.3	Systolische Funktion.....	35
3.4	Diastolische Funktion .....	39
3.5	Verbindung der systolischen und diastolischen Messergebnisse.....	43
3.6	Globale Hämodynamik .....	45
3.7	Transthorakale Echokardiographie .....	46

---

4	DISKUSSION.....	48
4.1	Anknüpfung an bisherige Forschungsergebnisse.....	48
4.2	Interventionserfolg .....	49
4.3	Systolische Veränderungen.....	49
4.3.1	Endsystolisches Volumen.....	50
4.3.2	Schlagvolumen und Vorwärtsschlagvolumen .....	51
4.3.3	Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität.....	52
4.3.4	Ejektionsfraktion.....	54
4.3.5	Endsystolischer Druck .....	54
4.3.6	Endsystolische Wandspannung .....	54
4.4	Diastolische Veränderungen .....	56
4.4.1	Enddiastolisches Volumen und enddiastolischer Druck.....	56
4.4.2	Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung .....	57
4.4.3	Enddiastolische Wandspannung .....	58
4.5	Auswirkung auf den peripher gemessenen Blutdruck .....	59
4.6	Auswirkungen des MitraClips in Abhängigkeit von der Ventrikelfunktion.....	59
4.7	Limitationen .....	62
4.8	Zukünftige Forschungsprojekte .....	62
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	64
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	65
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	67
8	DANKSAGUNG .....	73
9	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....	74

**TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Kriterien für die Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz .....	11
Tabelle 2: Zusammenhang von Pumpfunktion und Ejektionsfraktion .....	22
Tabelle 3: Koordination von MitraClip-Implantation und Datenerhebung .....	30
Tabelle 4: Patientencharakteristika .....	33
Tabelle 5: Systolische Funktion.....	38
Tabelle 6: Diastolische Funktion .....	42
Tabelle 7: Globale Hämodynamik .....	46
Tabelle 8: Echokardiographische Daten .....	47

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Arbeitsdiagramm des Herzens.....	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Herzens im Normalzustand und in den Stadien der kompensierten und dekompenzierten Mitralinsuffizienz.....	18
Abbildung 3: Das MitraClip Mitral Valve Repair System .....	24
Abbildung 4: MitraClip-Implantation.....	26
Abbildung 5: Grad der Mitralinsuffizienz (MI).....	35
Abbildung 6: Korrelation von EF und $\Delta$ ESV mit Trend .....	36
Abbildung 7: Veränderung des Schlagvolumens (SV) und des Vorwärtsschlagvolumens (FSV).....	38
Abbildung 8: Korrelation von EF und $\Delta$ EDV mit Trend .....	39
Abbildung 9: Graphische Darstellung von EDV, EDP und $WS_{ED}$ vor und nach MitraClip.....	41
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Druck- und Volumenänderungen durch MitraClip-Implantation.....	43
Abbildung 11: Druck- und Volumenschleifen vor und nach MitraClip.....	44
Abbildung 12: Korrelation von EF und $\Delta WS_{ED}$ .....	45

# 1 EINLEITUNG

Die perkutane Mitralklappenrekonstruktion ist ein relativ neues Verfahren in der interventionellen Kardiologie. Seit 2008 besteht mit dem MitraClip System von Evalve Inc. eine Alternative zur operativen Korrektur von Mitralklappeninsuffizienzen. Über einen Zugang in das venöse Gefäßsystem kann der gesamte kathetergestützte Eingriff durchgeführt werden, ohne dass die Eröffnung des Brustkorbes nötig ist. Seit der Erfindung des MitraClip Systems wurde in mehreren Studien die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens im Vergleich zu bereits erprobten chirurgischen Verfahren geprüft und bestätigt. Es wurden vor allem echokardiographische Veränderungen und die Einflüsse auf die klinische Symptomatik beobachtet. Auf dem Boden der bisherigen Forschungsansätze entstand die Idee, die unmittelbaren hämodynamischen Auswirkungen auf den linken Ventrikel zu erfassen. Da keine der vorherigen Studien die direkten Effekte bei Patienten<sup>1</sup> mit stark eingeschränkter Herzleistung untersucht hat, sollte nun auch diese Gruppe in den Fokus der Betrachtung rücken. Es ist derzeit noch ungewiss, ob die MitraClip-Therapie bei Patienten mit normaler Pumpfunktion im Vergleich zu Patienten mit stark reduzierter Herzleistung gleiche, ähnliche oder unterschiedliche Auswirkungen auf die Hämodynamik des linken Ventrikels hat. Daher liegt der Mittelpunkt des Interesses auf intrakardialen Druck- und Volumenmessungen bei Patienten mit unterschiedlicher linksventrikulärer Funktion. Die Ergebnisse dieser Erhebung sollen zunächst Aufschluss darüber geben, in welcher Weise sich die Druck- und Volumenverhältnisse im linken Ventrikel unmittelbar nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz verändern. Dabei wird insbesondere darauf geachtet, ob in Bezug auf die Herzleistung unterschiedliche Entwicklungen zu erkennen sind. Im zweiten Schritt werden mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse Aussagen darüber getroffen, in welcher Hinsicht sich die MitraClip-Implantation auf die Funktionseigenschaften des Herzmuskels auswirkt. Des Weiteren werden Patientengruppen identifiziert, bei denen eine perkutane Mitralklappenrekonstruktion nur mit Bedacht durchgeführt werden sollte. Die Forschungsarbeit soll insbesondere dazu beitragen, die Erkenntnisse über die Auswirkungen des MitraClip Systems zu erweitern, sodass die Patienten der Zukunft sinnvoll ausgesucht und mit großem Erfolg behandelt werden können.

## 1.1 Mitralklappeninsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Als Mitralklappeninsuffizienz wird die unzureichende Schlussfähigkeit der Mitralklappe zwischen dem linken Vorhof und dem linken Ventrikel bezeichnet (Gruyter, 2004, Herold, 2012). Durch die Undichtigkeit der linken atrioventrikulären Klappe

---

<sup>1</sup> Zur Erleichterung des Leseflusses wird im Folgenden die männliche Form stellvertretend für beide Geschlechter verwendet.

kommt es während der Auswurfphase des Ventrikels zu einem retrograden Blutfluss in den Vorhof. Es wird eine akute Mitralklappeninsuffizienz von einer chronischen Verlaufsform mit der Entwicklung von Kompensationsmechanismen unterschieden (Bonow et al., 2011). In den folgenden Ausführungen wird das Hauptaugenmerk auf den chronischen Verlauf gelegt, da dieses Krankheitsbild die Grundlage für die Arbeit bildet.

### **1.1.2 Prävalenz**

Die Mitralinsuffizienz ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung nach der Aortenklappenstenose (Vahanian et al., 2007b). Genaue Angaben zur Prävalenz der Mitralinsuffizienz liegen nicht vor, da viele Patienten aufgrund von Anpassungsvorgängen bei der chronischen Verlaufsform asymptomatisch sind und ihre Erkrankung daher lange unerkannt bleibt. Es wurde aber festgestellt, dass die Häufigkeit der Mitralinsuffizienz mit dem Lebensalter zunimmt (Detaint et al., 2006). Schätzungsweise sind 0,05 % der Menschen unter 45 Jahren betroffen und 10 bis 12 % der über 75-Jährigen (Hughes, 2005). Das Ausmaß der Mitralinsuffizienz kann fortschreiten und in einer linksventrikulären Dysfunktion mit den Symptomen der Herzinsuffizienz münden (Gaasch, 2008). Die Erkrankung kann schwere Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Patienten haben. Es wurde die Beobachtung gemacht, dass die Mortalitätsrate mit der Schwere der Mitralinsuffizienz ansteigt (Franzen et al., 2011, Robbins et al., 2003).

### **1.1.3 Klinische Symptomatik**

Eine chronische Schlussunfähigkeit der Mitralklappe kann über Monate bis Jahre durch Anpassungsvorgänge unbemerkt bleiben (Carabello, 1999). Wenn die Kompensationsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, kann sie allerdings mit erheblichen Einschränkungen im alltäglichen Leben einhergehen. Betroffene Patienten klagen über eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Müdigkeit, Belastungs- oder Ruhedyspnoe, Orthopnoe, Husten, Hämoptysen, Palpitationen und periphere Ödeme. Die volumenbedingte Vergrößerung des linken Vorhofs kann auch Vorhofflimmern verursachen (Gruyter, 2004, Fuster et al., 2004).

### **1.1.4 Ätiologie**

Die Ursache der Mitralklappeninsuffizienz kann an allen Bestandteilen des Klappenapparats gefunden werden. Zu diesem zählen die beiden Klappensegel, der Annulus, die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln (Otto, 2012, Carabello, 1999). Verschiedene Erkrankungen können zu einer Mitralklappeninsuffizienz führen. Eine chronische Mitralinsuffizienz kann auf dem Boden einer primären Veränderung der

Klappenbestandteile oder sekundär im Rahmen einer kardialen Erkrankung entstehen (Otto, 2012, Fuster et al., 2004).

#### **1.1.4.1 Primäre Mitralinsuffizienz**

Zu dieser Gruppe werden alle zu einer Undichtigkeit führenden Veränderungen gezählt, die sich an den Bestandteilen der Mitralklappe selbst manifestieren. Sie werden auch als organische Insuffizienzen bezeichnet (Fuster et al., 2004). Nach entzündlichen Erkrankungen der Herzklappen, wie z.B. Endokarditis oder rheumatisches Fieber, kann als Residualzustand eine Insuffizienz verbleiben. Des Weiteren sind das Mitralklappenprolapsyndrom und Bindegeweserkrankungen wie das Marfan-Syndrom als Ursache einer primären Insuffizienz zu nennen (Otto, 2012, Carabello, 1999). Kongenitale Fehlbildungen, wie z.B. Spaltbildungen in den Klappensegeln (Mitralklappenclleft) oder Fenestrierungen, kommen als Ursache in Frage (Mewis et al., 2006, Otto, 2012). Außerdem kann eine Kalzifizierung der Segel oder des Klappenannulus zu einer verminderten Schlussfähigkeit führen.

#### **1.1.4.2 Sekundäre Mitralinsuffizienz**

Die sekundäre Mitralinsuffizienz entsteht auf dem Boden einer kardialen Grunderkrankung, bei der die Mitralklappe mit all ihren Bestandteilen morphologisch intakt ist und dennoch über eine mangelnde Schlussfähigkeit verfügt. Linksventrikuläre Dysfunktionen und Dilatationen ziehen eine Erweiterung des Mitralklappenringes nach sich und führen konsekutiv zu einer Undichtigkeit (Vahanian et al., 2007a). Diese Form der Schlussunfähigkeit wird als relative oder funktionelle Mitralinsuffizienz bezeichnet (Fedak et al., 2008, Gruyter, 2004, Fuster et al., 2004). Eine ischämische Kardiomyopathie im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung kann eine ischämische Mitralinsuffizienz bewirken (Otto, 2012). Dabei kommt es zu Wandbewegungsstörungen des Ventrikels und damit auch zu einer Inkompetenz der Mitralklappensegel und zu einer Spannung („tethering“) des subvalvulären Apparates (Vahanian et al., 2007a).

#### **1.1.5 Schweregradeinteilung**

Die Mitralinsuffizienz wird in vier Schweregrade eingeteilt (I bis IV). Die Einteilung beruht auf echokardiographischen Parametern. In dieser Arbeit wird der Schweregrad in Anlehnung an die Leitlinien der American Society of Echocardiography bestimmt (Zoghbi et al., 2003). Tabelle 1 fasst die wesentlichen Kriterien für die Einteilung zusammen und wurde mit Anlehnung an die Leitlinien und an die Darstellung von Feldman et al. (Feldman et al., 2009) erstellt.

**Tabelle 1: Kriterien für die Schweregradeinteilung der Mitralinsuffizienz**

LA: Linkes Atrium, PV: Pulmonalvene

	<i>Leicht</i> (I)	<i>Mittel</i> (II)	<i>Mittelschwer</i> (III)	<i>Schwer</i> (IV)
Jet Fläche	Klein Zentral < 4 cm <sup>2</sup> oder <10 % der LA-Fläche	Mittel Zentral 4-6 cm <sup>2</sup> oder 10-30 % der LA-Fläche	Groß Zentral 6- < 8 cm <sup>2</sup> oder 30-40 % der LA-Fläche oder exzentrisch in die erste PV	Groß Zentral ≥ 8 cm <sup>2</sup> oder ≥ 40 % der LA-Fläche oder exzentrisch in die zweite PV
Regurgitationsvolumen, ml/Schlag	< 30	30-44	45-59	≥ 60
Regurgitationsfraktion, %	< 30	30-39	40-49	≥ 50
Pulmonalvenenfluss	Systolisch dominant	Diastolisch dominant	Komplett diastolisch	Systolisch wechselnd

## 1.2 Die Phasen des Herzzyklus

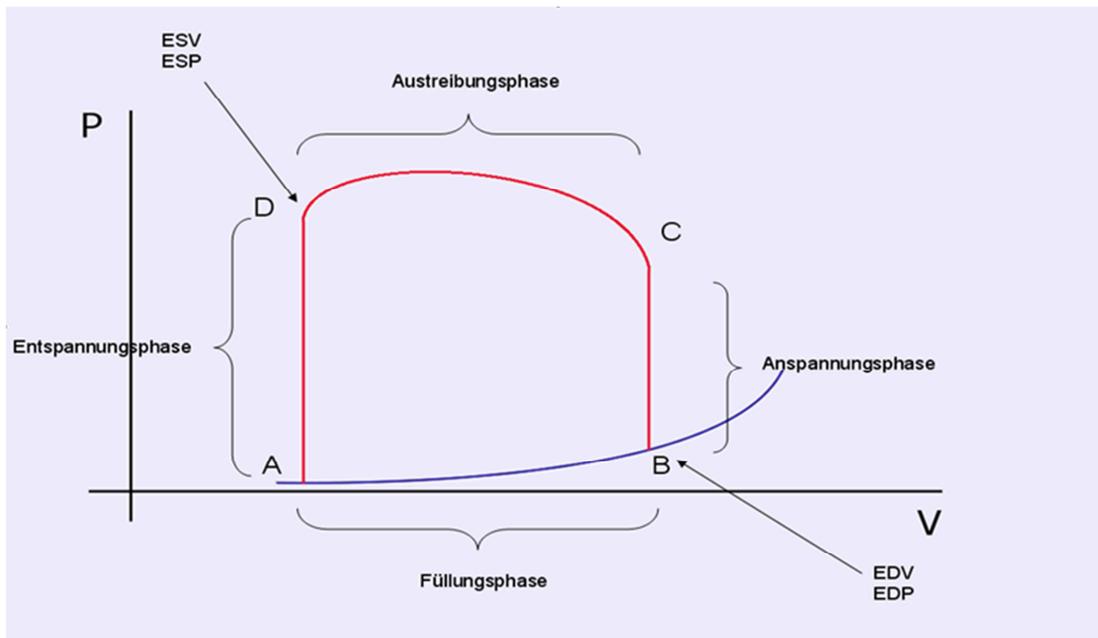
Der Kreislauf der Myokardkontraktion und -relaxation lässt sich in die Phasen der Systole und der Diastole einteilen. Die Systole kann weiter in die Anspannungs- und Austreibungsphase unterteilt werden. Die Diastole setzt sich aus der Entspannungs- und Füllungsphase zusammen. Die Grundlage für die Richtung des Blutflusses bilden in jeder Phase des Herzzyklus die Druckunterschiede zwischen den verschiedenen Kompartimenten. Die folgenden Ausführungen beschreiben die Vorgänge bei einem Gesunden und beziehen sich nur auf die Verhältnisse im linken Herzen, da diese auch die Grundlage für die Messungen in der durchgeführten Studie sind. Im rechten Herzen finden die Vorgänge analog auf einem niedrigeren Druckniveau statt.

Die Systole beginnt mit dem Schluss der Mitralklappe und der isovolumetrischen Anspannungsphase des Ventrikels, während der auch die Aortenklappe geschlossen ist. Zu diesem Zeitpunkt des Herzzyklus überschreitet der Ventrikeldruck den Vorhofdruck, was den Schluss der Mitralklappe bewirkt. Durch diesen Mechanismus

wird ein Rückfluss des Blutes von der Kammer in den Vorhof verhindert. Der Ventrikeldruck ist höher als der Vorhofdruck, aber zunächst noch geringer als der Aortendruck. Steigt der Druck in der Kammer über den diastolischen Druck in der Aorta, beginnt die Austreibungsphase. Das Blut wird durch die einzige Öffnung über den linksventrikulären Ausflusstrakt und die Aortenklappe in die Hauptschlagader gepumpt. Der aortale Druck steigt. Das ausgeworfene Volumen wird als Schlagvolumen (SV) bezeichnet. Nicht das gesamte Füllungsvolumen (enddiastolisches Volumen, EDV) wird ausgeworfen, sondern nur etwa 60 bis 75 % (Klinke et al., 2005). Das zurückbleibende Volumen wird als endsystolisches Volumen (ESV) bezeichnet. Der ausgeworfene Anteil wird als Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet ( $EF = EDV - ESV / EDV$ ) (Boron et al., 2005). Die Vorhöfe werden während der Ventrikelsystole mit Blut befüllt (Levick, 1998). Sinkt der ventrikuläre unter den aortalen Druck, schließt sich die Aortenklappe. Nun beginnt die isovolumetrische Entspannungsphase, in der sowohl die Taschen- als auch die Atrioventrikularklappe geschlossen ist. Sinkt der Kammerdruck weiter auf Werte unterhalb derer im Vorhof, öffnet sich die Mitralklappe und die Füllungsphase beginnt, während der das Blut vom Vorhof in den Ventrikel strömt. In den Pulmonalvenen, über die das Blut vom kleinen Kreislauf in das linke Atrium fließt, herrscht ein minimal höherer Druck als im Vorhof. Entlang des Druckgradienten wird der Vorhof und über die weit geöffnete Mitralklappe auch der Ventrikel befüllt, sodass langsam der linksventrikuläre Druck steigt. Am Ende der Diastole kontrahiert der Vorhof. Durch die Vorhofkontraktion wird zusätzliches Volumen in den Ventrikel gepumpt. Überschreitet der ventrikuläre den atrialen Druck, schließt die Mitralklappe und das Herz befindet sich wieder in der Anspannungsphase.

### 1.3 Arbeitsdiagramm des Herzens

Trägt man die Druckwerte im linken Ventrikel gegen die Volumenwerte zum jeweils gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus auf, erhält man das Arbeitsdiagramm des Herzens. Dieses Druck-Volumen-Diagramm beschreibt die Beziehung zwischen dem ventrikulären Druck und dem ventrikulären Volumen während jeder Phase des Herzzyklus (Boron et al., 2005). Das Arbeitsdiagramm bildet eine wesentliche Grundlage der Datenerhebung und soll daher an dieser Stelle erläutert werden. Abbildung 1 zeigt beispielhaft eine Druck-Volumen-Schleife eines gesunden Herzens. Ein Umlauf der Schleife repräsentiert einen Herzzyklus.



**Abbildung 1: Arbeitsdiagramm des Herzens**

*ESV: Endsystolisches Volumen, ESP: Endsystolischer Druck, EDV: Enddiastolisches Volumen, EDP: Enddiastolischer Druck*

Der Kurvenverlauf zwischen den Punkten A und B entspricht dem der Ruhedehnungskurve des Herzmuskels, die in dieser Abbildung am unteren Bildrand in blau dargestellt ist. Sie beschreibt die Änderung von Druck und Volumen während der Füllung des Herzens. Es ist zu erkennen, dass der Druck bei zunehmender Füllung ansteigt. Zunächst ist der Druckanstieg im Vergleich zur Volumenzunahme wesentlich geringer. Bei höheren Volumina steigt der Druck jedoch immer stärker an, so dass immer größere Drücke erreicht werden, um noch eine weitere Erhöhung des Volumens zu erzielen (Huppelsberg and Walter, 2003).

Punkt A repräsentiert die Öffnung der Mitralklappe und damit den Beginn der Füllungsphase. Die Kammer wird mit Volumen befüllt, und bei zunehmenden Volumina steigt allmählich der ventrikuläre Druck an. Punkt B markiert den Schluss der Mitralklappe und das Ende der Diastole. An diesem Punkt können das enddiastolische Volumen (end-diastolic volume, EDV) und der enddiastolische Druck (end-diastolic pressure, EDP) bestimmt werden. Die Strecke zwischen den Punkten B und C stellt die isovolumetrische Anspannungsphase am Beginn der Systole dar. Der Verlauf zeigt, dass der Druck zunimmt, während das Volumen in dieser Phase des Herzzyklus gleich bleibt. Wenn der Ventrikeldruck den diastolischen Aortendruck überschreitet (Punkt C), wird die Aortenklappe geöffnet (Levick, 1998). Es beginnt die Austreibungsphase, die im Diagramm der Kurvenverlauf zwischen den Punkten C und D repräsentiert. An Punkt D schließt die Aortenklappe und der endsystolische Druck (end-systolic pressure, ESP) und das endsystolische Volumen (end-systolic volume, ESV) können abgelesen werden. Zwischen den Punkten D und A ist das Korrelat der isovolumetrischen Entspannungsphase zu finden, die den Beginn der Diastole ausmacht.

## 1.4 Frank-Starling-Mechanismus

Im Jahre 1895 beobachtete Otto Frank, dass „die Spannungsentwicklung des Herzmuskels entscheidend von seiner Vordehnung abhängig ist“ (Klinke et al., 2005). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde diese Erkenntnis von Ernest Starling weiterentwickelt, sodass man heute vom Frank-Starling-Mechanismus spricht. Dieser besagt, dass die ventrikuläre Kraftentwicklung an Druck- und Volumenschwankungen angepasst werden kann (Huppelsberg and Walter, 2003) und dementsprechend variiert. Alan Burton beschrieb den Mechanismus kurz mit dem Satz „What goes in, must come out“ (Levick, 1998). Der Frank-Starling-Mechanismus spielt eine große Rolle bei der Mitralinsuffizienz.

Wenn der Füllungsdruck und damit die Vorlast (Preload) des Ventrikels steigt, wird der zuvor beschriebene Punkt B auf der Ruhedehnungskurve nach rechts verschoben. Somit nimmt das enddiastolische Volumen zu. Durch das höhere Füllungsvolumen nimmt auch der enddiastolische Druck zu und die Wandspannung des Ventrikels steigt. Das Herz reagiert auf die Vorlasterhöhung mit einer Steigerung des Schlagvolumens. Die Zunahme der Kraftentwicklung lässt sich einerseits durch eine Veränderung der Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten erklären und andererseits durch eine dehnungsabhängige Empfindlichkeitszunahme der Myofilamente für Kalziumionen (Klinke et al., 2005).

Bei Erhöhung der Nachlast (Afterload), d.h. bei Erhöhung des Auswurfwiderstandes, nimmt das Schlagvolumen zunächst ab, sodass das endsystolische Volumen erhöht ist. In der folgenden Herzaktion addiert sich das zuvor nicht ausgeworfene Volumen zu dem normalen Füllungsvolumen und das enddiastolische Volumen steigt. Es folgt nun der gleiche Mechanismus, der zuvor für die Erhöhung der Vorlast beschrieben wurde.

## 1.5 Die intakte Mitralklappe

Die Mitralklappe befindet sich zwischen dem linken Vorhof und der linken Kammer. Über die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln stehen die beiden Klappensegel mit dem Myokard des linken Ventrikels in Kontakt. Durch die zentrale Position im Herzskelett und die subvalvuläre Verbindungen spielt die Mitralklappe eine wichtige Rolle für die Form und die Funktion des Herzens (Fedak et al., 2008).

Die Segel öffnen sich während der Diastole unidirektional in die Richtung des Ventrikels. So wird der Bluteinstrom in der Entspannungsphase des Herzens von dem linken Atrium in den Ventrikel ermöglicht. Die intakte Mitralklappe ist während der Kammerkontraktion geschlossen und verhindert einen Rückfluss des Blutes von dem Ventrikel in den Vorhof. Somit ist für das Blut während der Systole der einzige Ausgang aus der Kammer durch den linksventrikulären Ausflusstrakt in die Aorta.

## 1.6 Die insuffiziente Mitralklappe

Bei der Mitralinsuffizienz entsteht durch die abnormale Koaptation der Klappensegel eine Regurgitationsöffnung während der Ventrikelsystole (Fuster et al., 2004), wodurch es zu einem Blutrückfluss in den linken Vorhof kommt. Der Druckgradient vom Ventrikel zum Vorhof ist die treibende Kraft für den retrograden Fluss (Fuster et al., 2004). Der systolische Rückfluss führt dazu, dass das Regurgitationsvolumen dem Systemkreislauf fehlt. Daher muss der Ventrikel „die Auswurfleistung steigern, um den Volumenbedarf des Körpers zu decken“ (Erdmann, 2009). Die Menge des Rückflusses ist abhängig von der Größe der Regurgitationsöffnung und von der Druckdifferenz zwischen Ventrikel und Vorhof (Erdmann, 2009). Das Regurgitationsvolumen in Kombination zu dem normalen Blutfluss aus den Pulmonalvenen (Bonow et al., 2011) verursacht eine Volumenüberladung des linken Atriums. Dies führt dazu, dass der Vorhof gedehnt wird, die Wandspannung zunimmt und der Druck steigt. Es kann zu einem Blutrückstau über die Pulmonalvenen in die Lunge kommen (Carabello, 1999).

Neben der Beanspruchung des Vorhofs und der Lunge verursacht die Mitralinsuffizienz auch eine Volumenüberladung des linken Ventrikels. Das Regurgitationsvolumen fließt zusammen mit dem normalen Blutfluss aus den Pulmonalvenen in der Diastole in den Ventrikel zurück, der so mit einer größeren Blutmenge befüllt wird. Die stärkere Dehnung und Wandspannung der linken Herzkammer führt, wie oben beschrieben, über den Frank-Starling-Mechanismus zunächst zu einer Zunahme der Kontraktilität; die Schlagkraft des linken Ventrikels nimmt zu (Carabello, 1999). Durch die Mitralinsuffizienz besteht für das Blut eine zusätzliche Ausflussmöglichkeit aus dem Ventrikel. Da der Druck im linken Vorhof erheblich niedriger ist als in der Aorta, wird die systolische Leerung des Ventrikels erleichtert. Das endsystolische Volumen nimmt ab. Es resultiert eine Zunahme des totalen Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion (Carabello, 1999). Durch die gleichzeitige Steigerung der Kontraktilität kann das Vorwärtsschlagvolumen (forward stroke volume, FSV), d.h. das in die Aorta ausgeworfene Volumen, trotz des Rückflusses in den Vorhof normal sein (Bonow et al., 2011).

## 1.7 Kompensierte chronische Mitralinsuffizienz

In gewissen Maßen kann das Herz die chronische Volumenbelastung bei der Mitralinsuffizienz kompensieren. Es kommt zu einer Steigerung der Muskelmasse bei gleichzeitiger Ausdehnung der Herzhöhlen. Diese Entwicklung wird als exzentrische Myokardhypertrophie bezeichnet, bei der die zusätzlichen Sarkomere in Serie aneinander gelegt werden (Bonow et al., 2008). Die Vergrößerung des linken Ventrikels ermöglicht, dass das zusätzliche Volumen ohne Erhöhung des Füllungsdrucks bewältigt werden kann. Der entstehende erweiterte Ventrikel mit einer höheren Volumendehnbarkeit (Compliance) ist gut dafür geeignet, große Volumina zu befördern (Gaasch, 2008). Der linke Vorhof passt sich ebenso wie der Ventrikel an die perma-

nente Volumenbelastung mit einer Dilatation an. Dadurch können auch hier größere Füllungsvolumina bei normalen bis minimal erhöhten Drücken toleriert werden (Punit and Hill, 2006, Fuster et al., 2004). Der vergrößerte und nachgiebige Vorhof trägt dazu bei, dass der Rückfluss in die Pulmonalvenen abnimmt und somit auch der Lungendruck reduziert wird.

Die Volumenüberladung bewirkt eine Dehnung des Ventrikels, was wiederum über den zuvor beschriebenen Frank-Starling-Mechanismus zu einer verstärkten Myokardkontraktilität führt. Das Vorwärtsschlagvolumen erreicht wieder ein normales Niveau, obwohl ein Teil des ausgeworfenen Bluts retrograd in den Vorhof strömt. Im kompensierten Zustand befindet sich auch die Ejektionsfraktion lange im normalen Bereich. Es ist anzumerken, dass eine für Patienten mit Mitralinsuffizienz normale Ejektionsfraktion vermutlich zwischen 65 und 75 % liegt (Carabello, 1999).

Der Frank-Starling-Mechanismus wird zu den frühen Kompensationsmechanismen gezählt. Im Verlauf einer chronischen Mitralinsuffizienz steigern erhöhte Katecholaminspiegel die Inotropie des Herzens. Es wurde eine positive Korrelation zwischen NoradrenalinKonzentrationen und erhöhten enddiastolischen Dimensionen und abnehmender linksventrikulärer Funktion beobachtet (Mehta et al., 2000). Wenn über längere Zeit erhöhte KatecholaminKonzentrationen bestehen, kann auch eine Abnahme der Betarezeptorendichte am Herz festgestellt werden (Fuster et al., 2004).

Im kompensierten Zustand ist das Herzzeitvolumen normal und der Patient häufig asymptomatisch (Bonow et al., 2011). Dieses Stadium kann für Monate bis Jahre aufrecht erhalten werden (Bonow et al., 2008, Carabello, 1999). Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der kompensierten Mitralinsuffizienz.

## 1.8 Dekompensierte chronische Mitralinsuffizienz

Der Übergang vom chronisch kompensierten ins dekompenzierte Stadium ist noch nicht in aller Vollständigkeit verstanden. Die Entwicklung vollzieht über Jahre bis Jahrzehnte und ist abhängig von der Größe der Mitralinsuffizienz und der Antwort des Herzmuskels auf das Regurgitationsvolumen (Gaasch, 2008). Das Stadium der dekompenzierten Mitralinsuffizienz ist dadurch charakterisiert, dass das linksventrikuläre Volumen und der Druck, sowie die Wandspannung zunehmen, während die Ejektionsfraktion abnimmt (Gaasch, 2008). Im Zustand der Dekompensation wird der Patient zunehmend symptomatisch. Die Symptome manifestieren sich zunächst bei körperlicher Belastung, später auch in Ruhe.

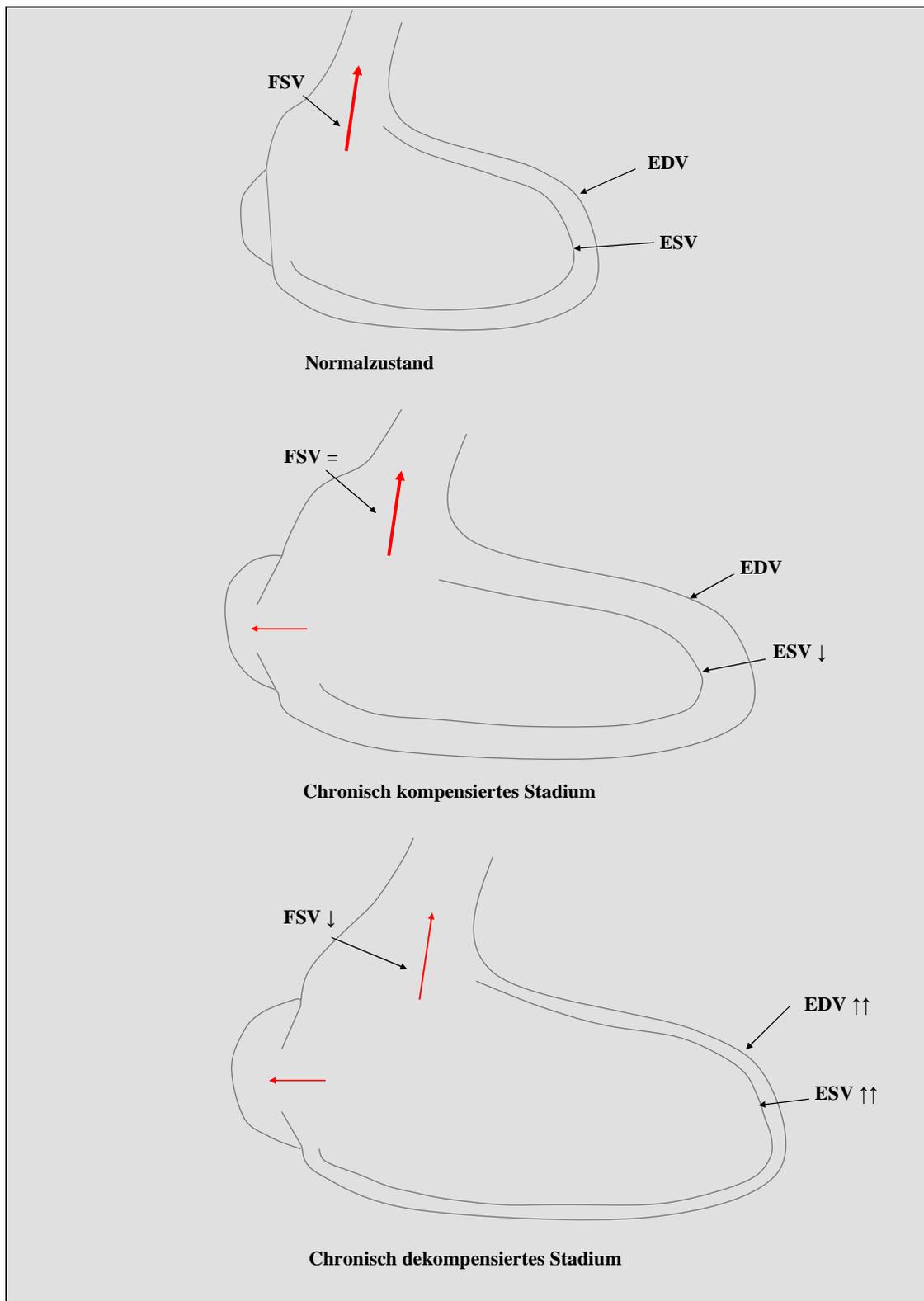
Eine dauerhafte Volumenüberladung kann in eine linksventrikuläre Dysfunktion münden (Bonow et al., 2008). Bei voranschreitender Dilatation der Ventrikelwand nimmt die Wandspannung nach dem LaPlace-Gesetz ( $K = P_{tm} \cdot r / 2d$ ; K: Wandspannung,  $P_{tm}$ : Transmurales Druck, r: Radius, d: Wanddicke) (Huppelsberg and Walter, 2003) zu, was in einer progressiven Myokardschädigung mündet (Erdmann, 2009). Die Kontraktilität des Ventrikels nimmt ab und das ausgeworfene Volumen wird reduziert. Dadurch kommt es zu einem weiteren Anstieg des endsystolischen und end-

diastolischen Volumens, was wiederum zu einer zusätzlichen Dilatation des Ventrikels führt.

Die Veränderungen der Herzkammer sind häufig begleitet von einer progressiven Vorhofvergrößerung, dem Auftreten von Vorhofflimmern und der Entwicklung von einer pulmonalen Hypertonie (Gaasch, 2008). Da die Pulmonalvenen den linken Vorhof gleichbleibend befüllen und weniger Blut in den Systemkreislauf gepumpt wird, nimmt der Füllungsdruck zu und das Blut staut sich vor dem linken Herz (Bonow et al., 2008). Der Rückstau reicht bis in die Pulmonalvenen und später möglicherweise auch bis in die kleineren Lungengefäße und in das rechte Herz. Wenn der Druck in den Lungengefäßen so weit ansteigt, dass er den kolloidosmotischen Druck überschreitet, tritt Flüssigkeit in das Lungeninterstitium über. Es entsteht ein Lungenödem.

Patienten im Zustand der dekompensierten Mitralinsuffizienz können über folgende Symptome klagen: Dyspnoe, Orthopnoe, Husten, Hämoptysen, Palpitationen, Müdigkeit, eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und periphere Ödeme (Gruyter, 2004, Fuster et al., 2004).

In Abbildung 2 sind der Normalzustand und der Übergang vom kompensierten in den dekompensierten Zustand noch einmal schematisch zusammengefasst.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung des linken Herzens im Normalzustand und in den Stadien der kompensierten und dekompensierten Mitralsuffizienz**

*EDV: Enddiastolisches Volumen, ESV: Endsystolisches Volumen, FSV: Vorwärtsschlagvolumen*

## **1.9 Therapiemöglichkeiten**

Zurzeit stehen Patienten mit einer chronischen Mitralinsuffizienz verschiedenen Therapien zur Verfügung. Sowohl die bereits erprobten chirurgischen Vorgehen als auch einige neuere Ansätze werden im folgenden Abschnitt kurz beschrieben.

### **1.10 Therapieindikation**

Wenn Patienten mit einer höhergradigen Mitralinsuffizienz nicht adäquat behandelt werden, ergibt sich für sie eine schlechte Prognose für das weitere Leben und Überleben. Eine Untersuchung aus dem Jahr 1975 zeigte, dass Patienten mit einer Insuffizienz der Mitralklappe ohne operative Behandlung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 80 % in fünf Jahren und von 60 % in zehn Jahren haben (Horstkotte et al., 1983, Rapaport, 1975). Aktuellere Erhebungen ergaben, dass Patienten mit mittelgradiger Mitralinsuffizienz ab einem Alter von 50 Jahren unter medikamentöser Therapie eine jährliche Mortalitätsrate von 3 % aufweisen. Bei hochgradiger Mitralinsuffizienz beträgt die Mortalitätsrate pro Jahr 6 % (Enriquez-Sarano et al., 2009). Wenn die Klappenundichtigkeit erfolgreich korrigiert wird, können die Erkrankten wieder eine normale Lebenserwartung erreichen (Ray et al., 2006).

#### **1.10.1 Operationszeitpunkt**

Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts für die Korrektur der Mitralinsuffizienz. Der Übergang vom kompensierten in den dekompensierten Zustand gilt als ein gutes Zeitfenster (Gaasch, 2012). Es kann sich allerdings als schwierig erweisen, diese Phase der Erkrankung eindeutig zu erkennen, da eine ventrikuläre Dysfunktion entstehen kann, ohne dass Symptome auftreten (Gaasch, 2012). Schon eine 1994 veröffentlichte Studie hat ergeben, dass chirurgische Behandlungsmaßnahmen im Fall einer schweren Mitralinsuffizienz früh in Betracht gezogen werden sollten, bevor die Patienten symptomatisch werden und sich eine ventrikuläre Dysfunktion ausbildet (Enriquez-Sarano et al., 1994). Für symptomatische Patienten besteht eine deutliche Interventionsindikation. Erkrankte mit Zeichen der Herzinsuffizienz, des pulmonalen Hochdrucks und/oder der linksventrikulären Dysfunktion sind eindeutige Kandidaten für eine operative Behandlungsstrategie (Vahanian et al., 2007a, Fuster et al., 2004).

#### **1.10.2 Chirurgische Therapie**

Die chirurgischen Therapiemöglichkeiten umfassen die Mitralklappenrekonstruktion und den Mitralklappenersatz (Herold, 2012). Beide Verfahren erfordern den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Nach Möglichkeit sollte die Rekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen werden. In einem Vergleich der beiden Verfahren wurde beo-

bachtet, dass die Rekonstruktion mit einer geringeren Krankenhausmortalität, einem längerem Überleben, einem besseren Erhalt der Ventrikelfunktion, selteneren thrombembolischen Komplikationen und mit einem geringeren Endokarditisrisiko einhergeht (Yun and Miller, 1991). Zu den klappenerhaltenden Verfahren zählen die folgenden: die Resektion eines oder beider Klappensegel, die Kürzung oder der Einsatz von artifiziellen Chordae tendineae und die Annuloplastie mit dem Einsatz einer Ringprothese. Das Ziel aller Reparaturverfahren ist die Annäherung der Klappenränder und damit eine verbesserte Schlussfähigkeit. Die Annuloplastie ist die am häufigsten durchgeführte Operationstechnik (Feldman and Cilingiroglu, 2011). Die klassische „French correction“ nach Alain Carpentier beinhaltet eine Resektion der Klappensegel, die Transposition von Chordae tendineae und eine Annuloplastie mit Ringeinsatz (Fedak et al., 2008, Carpentier, 1983). Wenn ein Ersatz nötig ist, kann entweder eine biologische oder eine mechanische Klappe gewählt werden (Gaasch, 2012).

Eine weitere Methode zur Mitralklappenreparation ist die im Jahre 1995 von Ottavio Alfieri beschriebene „Edge-to-Edge“ Technik. Dabei werden die beiden Klappensegel im Bereich der Regurgitation mit einer Naht verbunden. Die Mitralklappe hat dadurch zwei Öffnungsbereiche. Diese Technik wird daher auch „Double-orifice-technique“ genannt (Alfieri et al., 2001). Dieses Operationsverfahren wird isoliert nur selten durchgeführt. Es existiert aber ein kleines Kollektiv von 29 Patienten, bei dem einzig die „Edge-to-Edge“ Technik angewendet wurde. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren und zeigten, dass auch mit dieser Operationstechnik dauerhaft gute Ergebnisse zu erzielen sind (Maisano et al., 2006).

### 1.10.3 Konservative Therapie

Nicht allen Patienten stehen die chirurgischen Optionen offen, da sie ein zu hohes Operationsrisiko aufweisen. Für ältere Patienten gelten Eingriffe an der Mitralklappe als Hochrisikoperationen. Die Operationsmortalität wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 bis 20 % angegeben, wobei die höhere Rate von Komorbiditäten bei älteren Patienten dabei mit Sicherheit eine große Rolle spielt (Detaint et al., 2006). Ein hoher Prozentsatz von Patienten kann sich aufgrund des Risikos einer nötigen Operation nicht unterziehen (Franzen et al., 2010). Eine Studie in den USA hat ergeben, dass dort nur etwas mehr als ein Drittel der Patienten, die eine Mitralklappenreparation benötigen, auch eine Operation erhielten (Savage et al., 2003). Eine Untersuchung im Jahr 2001 in 92 europäischen Zentren zeigte, dass bei 49 % der Patienten mit schwerer symptomatischer Mitralinsuffizienz eine Operation abgelehnt wurde (Mirabel et al., 2007). Dieser Patientengruppe konnte bisher nur eine konservative Therapie angeboten werden. Die medikamentöse Therapie verfolgt das Ziel, die Nachlast zu senken und so das Regurgitationsvolumen in den linken Vorhof zu reduzieren (Vahanian et al., 2007a). Wenn inoperable Patienten eine eingeschränkte Pumpfunktion und eine asynchrone Kontraktion der beiden Ventrikel aufweisen,

kann auch eine kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) in Form eines Drei-Kammer-Schrittmachers eingesetzt werden (Gaasch, 2012). Mit Hilfe der konservativen Therapie ist es durchaus möglich, die Mitralinsuffizienz und deren Symptome zu verbessern (Franzen et al., 2011).

#### **1.10.4 MitraClip**

In Anlehnung an das Konzept von Alifieri wurde das perkutane Verfahren mittels MitraClip entwickelt (Fedak et al., 2008). Seit dem Jahr 2008 hat sich mit dem MitraClip System von Evalve Inc. insbesondere für ältere und multimorbide Patienten eine neue Therapieoption ergeben, die ebenso wie die chirurgischen Ansätze die Ursache der Erkrankung und nicht nur die daraus resultierenden Symptome behandelt. Das MitraClip System ist ein kathetergestütztes Verfahren, das es erlaubt, eine bestehende Mitralinsuffizienz ohne Sternotomie und Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zu reduzieren. Die gesamte Intervention kann mit einem Zugang durch die Vena femoralis in das Niederdrucksystem durchgeführt werden. Eine bemerkenswerte Eigenschaft des MitraClip-Einsatzes ist, dass die Patienten während der gesamten Prozedur hämodynamisch stabil bleiben. Obwohl am schlagenden Herzen im Öffnungsbereich der Mitralklappe gearbeitet wird, werden Blutdruckabfälle und ventrikuläre Arrhythmien nur selten beobachtet (Feldman et al., 2009). Die Prozedur geht mit einem sehr kleinen Blutverlust und minimalen Blutdruckschwankungen einher, sodass die perioperative Belastung der Patienten wesentlich geringer ist als bei einer chirurgischen Therapie mit extrakorporaler Zirkulation. Mit dem MitraClip System besteht nun auch bei inoperablen Patienten die Möglichkeit, den systolischen Rückfluss durch die undichte Mitralklappe zu reduzieren.

#### **1.10.5 Weitere perkutane Verfahren**

Kathetergestützte Verfahren wurden auch in Anlehnung an andere Operationstechniken entwickelt. Zurzeit existieren im Wesentlichen zwei Ansätze einer Annuloplastie mittels Herzkatheter. Zum einen wurde eine indirekte Annuloplastie entwickelt, bei der eine Ringprothese in den Sinus coronarius eingesetzt wird. Eine weitere Herangehensweise besteht darin, einen Katheter retrograd über die Aortenklappe und durch den linken Ventrikel einzuführen und dann mit einem Ring den Mitralklappenannulus zu verkleinern (Feldman and Cilingiroglu, 2011).

### **1.11 Zusammenhang von Ejektionsfraktion und Pumpfunktion**

In der Arbeit wird häufiger auf die Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion im Zusammenhang mit der Ejektionsfraktion hingewiesen. Wenn die Kontraktilität des linken Ventrikels herabgesetzt ist, wird weniger Blut in den Kör-

perkreislauf ausgeworfen. Die Ejektionsfraktion ist folglich verkleinert. Die linksventrikuläre Dysfunktion wird in fünf Schweregrade von normal bis hochgradig eingeteilt (Herold, 2012). Tabelle 2 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Einschränkung und der Ejektionsfraktion.

**Tabelle 2: Zusammenhang von Pumpfunktion und Ejektionsfraktion**

<i>Einschränkung der Pumpfunktion</i>	<i>Ejektionsfraktion (%)</i>
Normal	> 55
Leichtgradig	45-54
Mittelgradig	30-44
Hochgradig	< 30

## 1.12 Ziel der Arbeit

Bisherige Untersuchungen des katheterbasierten Verfahrens mittels MitraClip konzentrierten sich vor allem auf die klinischen und echokardiographischen Veränderungen. In vielen Studien wurden die Auswirkungen des MitraClips auf das Herz nur indirekt gemessen. Es wurden die Lebensqualität und die Belastbarkeit der Patienten mit Hilfe der NYHA-Stadien (New York Heart Association), dem 6-Minuten-Gehtest und des Minnesota Living with Heart Failure questionnaire bestimmt (Rudolph et al., 2011, Franzen et al., 2010, Feldman et al., 2011, Franzen et al., 2011). Zur Beurteilung der Effekte auf das Herz wurde bisher immer die Echokardiographie verwendet. Damit können vor allem Aussagen über Volumina, Ventrikeldimensionen und das Ausmaß der Mitralinsuffizienz gemacht werden. Die echokardiographische Beurteilung spielt in dieser Arbeit durchaus auch eine Rolle. Allerdings liegt der Schwerpunkt auf den Druck- und Volumenveränderungen im linken Ventrikel nach dem MitraClip-Einsatz. Zum ersten Mal wird die Reaktion des linken Ventrikels unmittelbar nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz direkt am Ort des Geschehens untersucht. Hierdurch können genauere Aussagen darüber getroffen werden, welche Auswirkungen die MitraClip-Implantation auf den linken Ventrikel hat. Im Rahmen der Studie werden Druck- und Volumenmessungen während der MitraClip-Intervention direkt vor und nach dem Clipseinsatz durchgeführt. Ziel der Datenerhebung ist es, die unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen durch den MitraClip aufzuzeichnen. Das Untersuchungskollektiv wird in zwei Gruppen eingeteilt. Die Veränderungen bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion können im Vergleich zu Patienten mit normaler bis mittelgradig reduzierter Herzleistung betrachtet werden, sodass Aussagen über die möglicherweise unterschiedlichen Auswirkungen getroffen werden können.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen der Studie wurden 13 Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz und einer normalen bis hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion der linken Herzkammer ausgewählt. Die Gruppe wird anhand der präoperativen Ejektionsfraktion in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe hat eine deutlich reduzierte Ejektionsfraktion von 30 % oder weniger und die andere Gruppe zeigt bei normaler bis mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion eine Ejektionsfraktion über 30 %. Durch die Unterteilung der Patientengruppe ist es nicht nur möglich, objektiv die Veränderungen in der linken Herzkammer zu beurteilen. Zusätzlich dazu kann untersucht werden, welchen Einfluss der MitraClip-Einsatz auf die ventrikulären Druck- und Volumenverhältnisse bei Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion im Vergleich zu Patienten mit einer besseren linksventrikulären Funktion hat.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von Januar bis Oktober 2011 wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen echokardiographisch eine mittel- bis hochgradige Mitralsuffizienz (Grad III-IV) nachgewiesen wurde. Die Mitralsuffizienz war funktioneller, degenerativer oder gemischter Genese. Die Patienten sollten interventionell mittels MitraClip behandelt werden, da das operative Vorgehen zu risikoreich erschien. Alle Patienten wurden vor dem Eingriff über die freiwillige Teilnahme an den Messungen, deren Ablauf und über mögliche Risiken von ärztlicher Seite ausführlich aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission nach der Deklaration von Helsinki genehmigt.

### **2.3 Ausschlusskriterien**

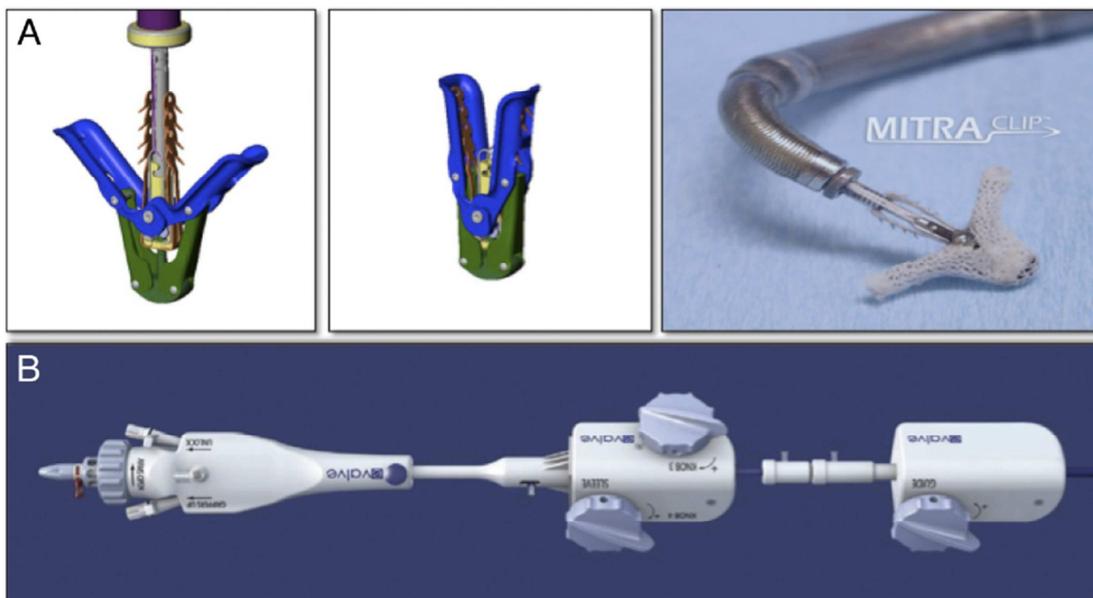
Ausschlusskriterien für die intrakardialen Messungen waren ein bestehender Aortenklappenersatz, eine hochgradige Aortenklappenstenose, ein CRT-System oder ein Herzschrittmacher und Rhythmusstörungen wie z.B. häufige ventrikuläre Extrasystolen. Außerdem wurden Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit, iliofemorale Bypässen oder Prothesen wegen der erschwerten Punktionsverhältnissen ausgeschlossen.

### **2.4 MitraClip Mitral Valve Repair System**

Alle Patienten in der Studie erhielten mindestens einen MitraClip von der kalifornischen Firma Evalve, Inc. Das MitraClip Mitral Valve Repair System besteht aus drei Teilen: ein Führungskatheter (Guide catheter) mit einem kegelförmigen Dilatator am

distalen Ende (Feldman et al., 2009), ein Clip-Zuführungssystem (Clip Delivery System) und ein implantierbarer Clip (<http://www.abbottvascular.com/int/mitraclip.html>).

Der MitraClip an sich ist ein vier Millimeter messendes Implantat aus Kobalt und Chrom, das mit Polyester überzogen ist (Feldman and Cilingiroglu, 2011, Feldman et al., 2005). Der Clip hat zwei bewegliche Arme, die eine Spannweite von zwei Zentimetern haben. In dem inneren Teil des Clips befinden sich sogenannte Greifer (Grippers). Bei Verschluss des Clips werden die beiden Segel der Mitralklappe zwischen den Greifern und den Cliparmen befestigt (Feldman et al., 2009). Durch dieses Vorgehen werden die beiden Segel verbunden und es entsteht eine Mitralklappe mit zwei Öffnungen. Das Blut fließt während der Diastole auf beiden Seiten des Clips vom linken Vorhof in den Ventrikel. Während der Prozedur kann das Clip-Zuführungssystem mit dem daran befindlichen Clip in allen Ebenen bewegt werden (Feldman and Cilingiroglu, 2011). Außerdem können die Cliparme und die Greifer separat geöffnet und geschlossen werden (Franzen et al., 2011). In Abbildung 3 sind das MitraClip System und der Clip dargestellt.



**Abbildung 3: Das MitraClip Mitral Valve Repair System**

*A: Schematische und reelle Darstellung des MitraClips*

*B: MitraClip System*

(Feldman and Cilingiroglu, 2011)

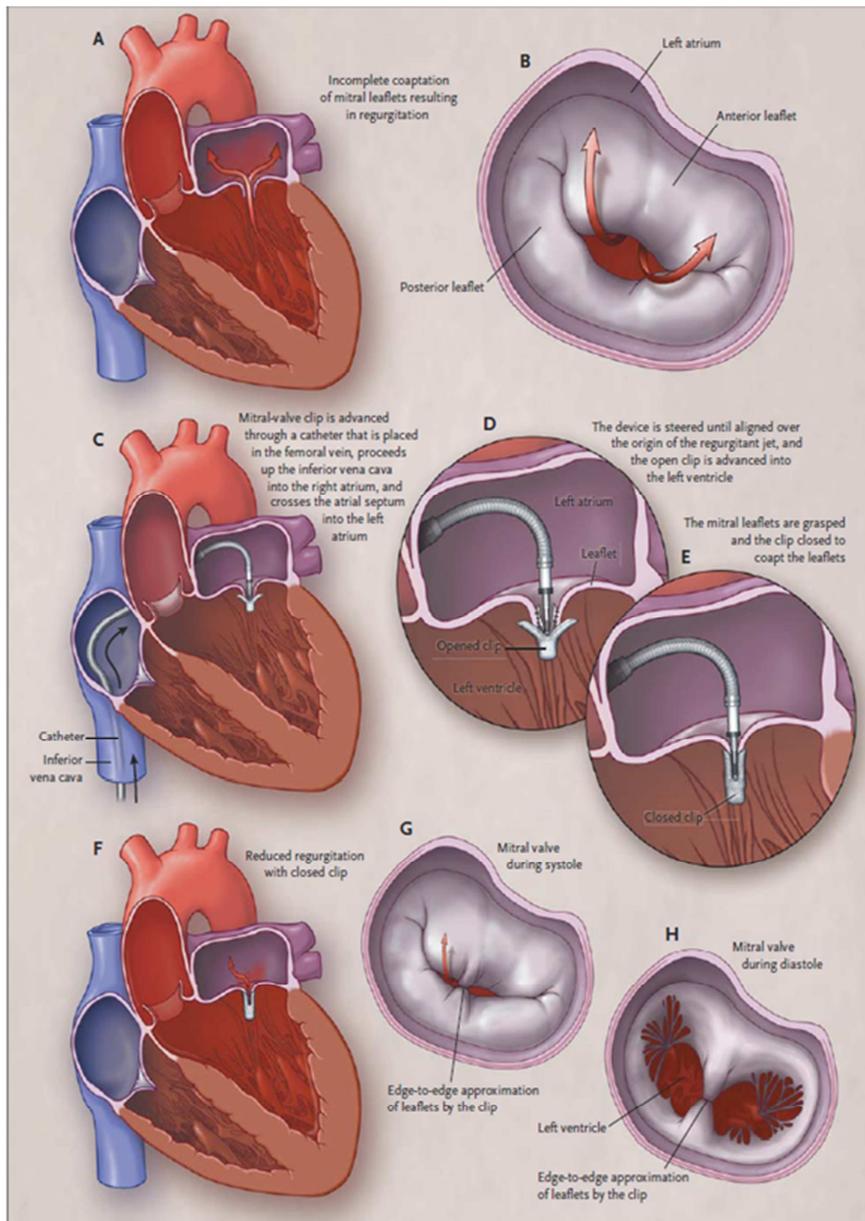
## 2.5 Perkutane MitraClip Implantation

Die perkutane Mitralklappenreparatur mit dem MitraClip Mitral Valve Repair System von Evalve Inc. wird unter Vollnarkose bei schlagendem Herzen durchgeführt. Die gesamte Prozedur wird über einen Zugang in die Femoralvene vollzogen. Die

Intervention erfolgt mit Hilfe von transösophagealer Echokardiographie (TEE) und computertomographischer Fluoroskopie (Feldman et al., 2009). Der Eingriff beginnt mit der Punktion der Vena femoralis. Nach Seldinger-Technik wird ein Draht bis in das rechte Atrium vorgeschoben. Nun werden eine SL-1 Schleuse und eine Brockenbrough Nadel bis in den rechten Vorhof gebracht. Das intraatriale Septum wird mit Hilfe der Nadel punktiert. Im Anschluss wird durch die SL-1 Schleuse ein Draht (Amplatz Super Stiff) in eine der linken Pulmonalvenen eingeführt. Bevor das MitraClip System in das Gefäßsystem des Patienten gebracht wird, muss es gespült und von Luft befreit werden (Feldman et al., 2005). Über den Draht wird der Führungskatheter des MitraClip Systems mit dem aufsitzenden Dilatator in den rechten Vorhof gebracht und über das bereits punktierte Septum bis in den linken Vorhof eingeführt. Der Führungskatheter kann über einen Drehknopf am extrakorporal gelegenen Griff des Systems flektiert und lateral bewegt werden (Feldman et al., 2005). Nach der Septumpunktion wird Heparin intravenös appliziert, wobei eine ACT (activated clotting time) von ca. 250 Sekunden angestrebt werden sollte (Feldman et al., 2005). Nun wird das Clip-Zuführungssystem über den Führungskatheter und durch den Dilatator in das linke Atrium eingeführt und der Führungskatheter im Anschluss entfernt. Das Clip-Zuführungssystem mit dem daran befindlichen Clip kann ebenso wie der Führungskatheter über Drehknöpfe am Griff des Systems kontrolliert werden. Der Clip kann bewegt, geöffnet und geschlossen werden. Die Position der Greifer kann unabhängig von der der Cliparme verändert werden.

Der geöffnete Clip wird oberhalb des Regurgitationsjets im Vorhof positioniert (Feldman et al., 2011). Vom Atrium ausgehend wird der Clip durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel geführt. Um die Segel der Mitralklappe zu greifen, werden die Cliparme auf einen Öffnungswinkel von  $120^\circ$  geschlossen und leicht zurückgezogen (Feldman et al., 2005), sodass das anteriore und posteriore Segel der Mitralklappe auf den Armen des Clips zu liegen kommen. Die Position des Clips wird ständig echokardiographisch und zeitweise auch fluoroskopisch überwacht. Bei zufriedenstellender Lage der Klappensegel auf den Armen werden die Greifer abgesenkt, sodass die beiden Segel separat zwischen den Armen und den Greifern befestigt sind. Der Clip wird nun über einen Drehknopf leicht geschlossen. Im Anschluss wird anhand der transösophagealen Echokardiographie der Grad der Mitralinsuffizienz und der Rückfluss des Blutes in das linke Atrium beurteilt. Wenn die Mitralinsuffizienz nicht in einem zufriedenstellenden Maß reduziert ist, kann der Clip wieder gelöst werden und eine neue Platzierung vorgenommen werden. Ist der retrograde Blutfluss in den linken Vorhof befriedigend vermindert und der MitraClip stabil an den beiden Klappensegeln befestigt, wird er vollständig geschlossen und von dem Zuführungssystem gelöst. Wenn durch die Implantation eines Clips die Klappenundichtigkeit nicht ausreichend reduziert ist und die Klappenarchitektur es zulässt, ist es möglich einen weiteren Clip zu implantieren. Falls sich während der Intervention herausstellen sollte, dass die Mitralinsuffizienz mittels MitraClip nur unzureichend reduziert werden kann oder der Clip nicht stabil genug an den Segeln zu fixieren ist, besteht die Möglichkeit, das MitraClip System komplett zu entfernen (Feldman and

Cilingiroglu, 2011). In Abbildung 4 sind einige Schritte der MitraClip-Implantation dargestellt.



**Abbildung 4: MitraClip-Implantation**

*A: Mitralklappeninsuffizienz mit retrogradem Blutfluss zum linken Vorhof*

*B: Unvollständige Koaptation der Klappenblätter*

*C: Einführen des MitraClip-Systems in das linke Atrium*

*D: Clippositionierung über dem Ursprung des Regurgitationsstrahls*

*E: Schließen des MitraClips*

*F: Verminderte Regurgitation bei geschlossenem MitraClip*

*G: Double-Orifice-Mitralklappe während der Systole*

*H: Double-Orifice-Mitralklappe während der Diastole*

Reproduced with permission from (Feldman et al., 2011), Copyright Massachusetts Medical Society

## 2.6 Intra Cardiac Analyzer System

Für die intrakardialen Messungen wurde das Intra Cardiac Analyzer System, Leycom Inca und das Computerprogramm Conduct NT der niederländischen Firma CD Leycom benutzt. Das System ermöglicht es, Druck und Volumen bei jeder Herzaktion direkt im linken Ventrikel zu messen. Leycom Inca verwendet eine Druck-Volumen-Katheter-Technik, um das ventrikuläre Volumen und den ventrikulären Druck in Echtzeit zu erfassen. Das Intra Cardiac Analyzer System enthält einen Konduktanzkatheter, ein Inca System und das Computerprogramm Conduct NT. Das Inca System ist in unterschiedlicher Ausführung erhältlich. Bei den hier beschriebenen Messungen besteht es aus drei Bausteinen: ein Volumen-Modul, ein Druck-Modul und ein Power- und Kommunikations-Modul.

Der Konduktanzkatheter (CD Leycom CA-71103-PL, CA-71123-PL) wird über ein Druck- und Volumenkabel mit dem jeweiligen Modul verbunden. Das Power- und Kommunikationsmodul wird an den Computer angeschlossen, auf dem das Programm Conduct NT installiert ist. Der bei der Datenerhebung verwendete Konduktanzkatheter besitzt zwölf segmentale Messelektroden. An ein bis zwei Segmenten wird ein intrakardiales Echokardiogramm (EKG) abgeleitet. Der Katheter sollte so im Ventrikel platziert werden, dass sich die beiden am weitesten distal gelegenen Elektroden im Apex befinden und die beiden proximalen Elektroden nahe der Aortenklappe zu liegen kommen. Zwischen diesen vier apikal und basal liegenden Elektroden des Katheters wird ein elektrisches Feld erzeugt. Zwischen den übrigen Elektroden wird die elektrische Leitfähigkeit gemessen. Das System erzeugt ein intrakavitäres elektrisches Feld, das im Idealfall im gesamten Ventrikel identisch sein sollte. Das Programm ist so konstruiert, dass die Leitfähigkeit zwischen den Segmenten in Volumenangaben konvertiert werden kann. Unter Berücksichtigung der Abstände zwischen den Elektroden und der Leitfähigkeit der Strukturen außerhalb des Ventrikels können Angaben zu intersegmentalen Volumina gemacht werden. Aus diesen Volumina wird wiederum automatisch ein Gesamtvolumen errechnet. Die Messgenauigkeit kann verfeinert werden, wenn über den Katheter hypertone Kochsalzlösung (B. Braun NaCl 5,85 %) in den linken Ventrikel injiziert wird, wodurch die Leitfähigkeit des Blutes kurzzeitig erhöht wird. Nach der Kochsalzinjektion ist das vom Katheter erfasste Volumen direkt proportional zu dem tatsächlichen ventrikulären Volumen. Allerdings ist es möglich, dass der Messkatheter die Volumina in konstanter Weise über- oder unterschätzt. Es können die enddiastolischen und endsystolischen Volumina in das Programm eingetragen werden, die aus transthorakalen echokardiographischen Voruntersuchungen bekannt sind. Somit werden die gemessenen Volumina mit den Werten aus einer unabhängigen Messung abgeglichen.

## 2.7 Datenerhebung

Wenn das Intra Cardiac Analyzer System korrekt aufgebaut ist, kann mit den Messungen begonnen werden. Um einen Zugang zum linken Ventrikel zu schaffen, wird

eine Arteria femoralis punktiert. Es wird eine Schleuse sowie ein 7-F-Pigtailkatheter (Terumo RF-GA25263M) nach Seldinger-Technik in das arterielle System gebracht und zunächst die Druckkalibrierung durchgeführt.

### **2.7.1 Druckkalibrierung**

Vor Einführung des Konduktanzkatheters wird der Druck kalibriert. Dafür wird der Katheter bei Atmosphärendruck für etwa 15 Sekunden in ein mit physiologischer Kochsalzlösung (B. Braun NaCl 0,9 %) getränktes Tuch eingeschlagen und nicht bewegt oder berührt. Danach wird das Druckkabel an das Druck-Modul angeschlossen. Auf dieses Signal hin startete Conduct NT automatisch die Kalibrierung, nach deren Abschluss auch das Volumen-Modul angeschlossen werden kann.

### **2.7.2 Positionierung des Messkatheters**

Der Messkatheter kann nach der Druckkalibrierung über den Pigtailkatheter in die Femoralarterie eingeführt werden. Er wird über das Leistengefäß in die Aorta und durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Der Katheter wird entlang der Längsachse des Ventrikels positioniert. Die optimale Lage des Konduktanzkatheters wird mit Hilfe der Conduct NT Software bestimmt. Dafür werden die segmentalen Volumina, der Druckverlauf und die daraus bestimmten Druck-Volumen-Kurven betrachtet. Eine gute Positionierung lässt sich daran erkennen, dass die segmentalen Volumina einen gleichgesinnten Verlauf zeigen und die Druck-Volumen-Schleifen (Pressure-Volume-Loops, PV-Loops) ohne Überschneidung entstehen.

### **2.7.3 Volumenkalibrierung**

Wenn der Katheter zufriedenstellend positioniert ist, kann die Volumenkalibrierung beginnen. Es werden 5 bis 10 ml hypertonische Kochsalzlösung (B. Braun NaCl 5,85 %) über den Messkatheter in den linken Ventrikel gegeben. Sobald die Injektion beginnt, werden die Daten aufgezeichnet. Eine gelungene Kalibrierung zeichnet sich dadurch aus, dass sich die PV-Loops kurzzeitig zu höheren Volumenwerten, d.h. auf der X-Achse nach rechts, verschieben und dann wieder in die Ausgangsposition zurückkehren. Nun kann die Datenaufzeichnung beginnen.

### **2.7.4 Aufzeichnung der Messdaten**

Um die Veränderungen im linken Ventrikel als Reaktion auf den MitraClip zu dokumentieren, werden vor und nach Clipimplantation Messdaten aufgezeichnet. Dies

geschieht unter Arrest der maschinellen Beatmung, um mögliche atmungsbedingte Veränderungen der Hämodynamik zu verhindern. In den Messintervallen werden jeweils etwa 30 Herzzyklen aufgezeichnet.

### **2.7.5 Datenanalyse**

Die erhobenen Daten werden gespeichert und können nach Abschluss der Messungen analysiert werden. Die Daten können nach der Erhebung mit der Conduct NT Software erneut abgespielt werden. Es ist möglich, einzelne Herzaktionen im Detail zu analysieren und Programmeinstellung nachträglich zu optimieren. Da die Messungen des Konduktanzkatheters recht anfällig für Artefakte sind, ist es meist nicht möglich alle aufgezeichneten Herzaktionen in die Datenanalyse mit einzubeziehen. Daher werden zehn Herzschläge jeweils vor und nach der erfolgreichen Clipimplantation beurteilt. Aus den zehn Schlägen werden für die Messdaten die jeweiligen Mittelwerte gebildet und diese für die nachfolgenden Berechnungen und Analysen verwendet.

## **2.8 Koordination von MitraClip-Implantation und Datenerhebung**

Die Implantation des MitraClips und die Aufzeichnung der Messdaten wurden zuvor separat beschrieben. Die nachfolgende Ausführung in Tabelle 3 zeigt das zeitliche Zusammenspiel der beiden Abläufe.

**Tabelle 3: Koordination von MitraClip-Implantation und Datenerhebung**

<i>MitraClip</i>	<i>Druck-Volumen-Messung</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punktion der Vena femoralis</li> <li>• Verschieben des Drahtes, der Schleuse und der Nadel in das rechte Atrium</li> <li>• Septumpunktion</li> <li>• Heparin-gabe</li> <li>• Verschieben des Drahtes in eine Pulmonalvene</li> <li>• Einbringen des Führungskatheters mit Dilatator in das rechte Atrium</li> <li>• Einführen des Führungskatheters in das linke Atrium</li> <li>• Einführen des Clip-Zuführungssystems</li> <li>• Entfernung des Führungskatheters und des Dilatators</li>   <li>• Clippositionierung</li> <li>• Vollständiger Schluss des MitraClips</li> <li>• Entfernung des Clip-Zuführungssystems</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punktion der Arteria femoralis</li> <li>• Verschieben des Pigtailkatheters</li> <li>• Druckkalibrierung</li> <li>• Anschluss an das Inca-System</li> <li>• Einführen des Druck-Volumen-Katheters</li> <li>• Positionierung entlang der ventrikulären Längsachse</li> <li>• Volumenkalibrierung</li> <li>• Datenerhebung für circa 30 Herzzyklen</li>   <li>• Datenerhebung für circa 30 Herzzyklen</li> <li>• Entfernung des Druck-Volumen-Katheters</li> </ul>

## 2.9 Echokardiographie

Zwar liegt das Hauptaugenmerk der Arbeit auf der Analyse der linksventrikulären Druck- und Volumenänderungen, die mit Hilfe des Konduktanzkatheters aufgezeichnet werden, aber auch echokardiographische Messungen spielen eine wichtige Rolle. Bei jedem Patienten wurde einen Tag vor der MitraClip-Prozedur und kurz vor der Entlassung aus der Klinik eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Es wurden die folgenden Parameter bestimmt: der Grad der Mitralinsuffizienz, die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina (LVESV, LVEDV), die Ejektionsfraktion (LVEF), das Schlagvolumen (SV) und das Vorwärtsschlagvolumen (FSV) sowie das Regurgitationsvolumen (RV) und die Regurgitationsfraktion (RF). Zur Abgrenzung gegenüber den Messergebnissen aus den Druck- und Volumenanalysen werden die endsystolischen und enddiastolischen Volumina sowie die Ejektionsfraktion aus der Ultraschalluntersuchung mit LVEDV, LVESV und LVEF bezeichnet. Die transösophageale Echokardiographie wurde verwendet, um während der Prozedur die Clipposition, die Position des Regurgitationsjets und die intraprozedurale Reduktion der Mitralinsuffizienz zu bestimmen. Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem Philips iE33 Ultraschall System (Philips, Niederlande) durchgeführt.

## 2.10 Berechnung der Parameter

Viele der in dieser Studie verwendeten Parameter können direkt bei den Messungen mit dem Konduktanzkatheter oder der Echokardiographie ermittelt und abgelesen werden, wie z.B. enddiastolische und endsystolische Druck- und Volumenwerte, sowie Schlag- und Regurgitationsvolumina. Andere Parameter müssen mit weiteren Berechnungen bestimmt werden. Im Folgenden wird die Verwendung und Bestimmung einiger Messgrößen genauer erläutert.

### 2.10.1 Parameter der systolischen Funktion

Die Kontraktilität des linken Ventrikels wird zum einen mit der endsystolischen Elastanz ( $E_{ES}$ ) erfasst. Sie wird nach der Formel  $E_{ES} = ESP/SV$  berechnet und beschreibt die Steigung der Regressionslinie dieser Druck-Volumen-Beziehung (Kjorstad et al., 2002). Zum anderen kann die linksventrikuläre Kontraktilität mit dem ventrikuloarteriellen Coupling bestimmt werden. Es beschreibt die Interaktion von dem linken Ventrikel mit dem arteriellen System und wird aus dem Quotient der endsystolischen Elastanz und der effektive arteriellen Elastanz ( $E_A$ ) gebildet (Coupling =  $E_{ES}/E_A$ ) (Starling, 1995). Die arterielle Elastanz wird nach mit der Gleichung  $E_A = ESP/SV$  bestimmt und repräsentiert die Steigung dieses Druck-Volumen-Verhältnisses (Asanoi et al., 1989). Außerdem wird die Kontraktilität mit der Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) im linken Ventrikel bestimmt. Die endsystolische

Wandspannung (end-systolic wall stress,  $WS_{ES}$ ) wird nach der Formel  $WS_{ES} = ESP \cdot 1 + 3 (ESV / LV_{mass})$  berechnet.

### 2.10.2 Parameter der diastolischen Funktion

Als Messgröße für die aktive diastolische Relaxation wird der Parameter Tau verwendet. Dieser beschreibt den Druckabfall in der isovolumetrischen Entspannungsphase des Herzzyklus (Schertel, 1998). Die enddiastolische Wandspannung (end-diastolic wall stress,  $WS_{ED}$ ) wird analog zur endsystolischen Wandspannung mit der Formel  $WS_{ED} = EDP \cdot 1 + 3 (EDV / LV_{mass})$  bestimmt.

Die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung (end-diastolic pressure-volume relationship, EDPVR) beschreibt das Verhalten von Druck und Volumen am Ende der Entspannungsphase. Sie wird nach der Single-beat Methode nach Klotz et al. mit der Formel  $EDP = \alpha \cdot EDV^\beta$  bestimmt (Klotz et al., 2007). Mit Hilfe der Gleichung kann für jedes enddiastolische Volumen der entsprechende enddiastolische Druck bestimmt werden. Der Kurvenverlauf der Druck-Volumen-Beziehung verändert sich, wenn sich die Werte für Alpha ( $\alpha$ ) und Beta ( $\beta$ ) ändern. Eine Vergrößerung von  $\alpha$  führt zu einer Verschiebung der Kurve auf der Y-Achse nach oben, d.h. zu insgesamt höheren Druckwerten. Wenn  $\alpha$  kleiner wird, wird dem entsprechend die gesamte Druck-Volumen-Beziehung auf ein niedrigeres Druckniveau verschoben. Eine Alteration von  $\beta$  hat Einfluss auf die Anstiegssteilheit der Kurve. Wird  $\beta$  größer, steigt die Kurve schneller an, sodass schon bei geringeren Volumina höhere Drücke erreicht werden. Zeigt  $\beta$  kleinere Werte, hat die Druck-Volumen-Beziehung einen flacheren Verlauf.

## 2.11 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Analyse der erhobenen Daten werden verschiedene Tests verwendet. Die Häufigkeiten der intervall- und nominalskalierten Variablen, wie z.B. Alter, Geschlecht, Diabetes, Vorhofflimmern, Typ der Mitralinsuffizienz, werden mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Kontinuierliche Variablen werden mit dem (gepaarten) Einstichproben-t-Test oder dem (ungepaarten) Zweistichproben-t-Test gegenübergestellt. Die Daten werden in folgender Form präsentiert: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Bei allen Testformen wird ein p-Wert von 0,05 oder kleiner als statistisch signifikant gewertet. Zum einen werden p-Werte für die beiden Untergruppen angegeben, die sich auf die Veränderung der Werte vor der Intervention zu den Werten unmittelbar nach dem MitraClip-Einsatz beziehen. Zum anderen werden durch den p-Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$  die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen aufgezeigt. Um Zusammenhänge und Korrelationen zwischen Messdaten herauszustellen, wird der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet (Bortz and Schuster, 2010). Alle Berechnungen wurden mit SPSS 18.0 (IBM Deutschland) durchgeführt.

### 3 RESULTATE

Bei der Beschreibung der Resultate werden die Patienten sowohl im Gesamtkollektiv als auch separat in den beiden Untergruppen ( $EF \leq 30\%$  und  $EF > 30\%$ ) betrachtet. Im Folgenden werden die Auswirkungen der MitraClip-Implantation auf die Hämodynamik, auf das Ausmaß der Mitralinsuffizienz sowie auf die systolische und diastolische Funktion des Ventrikels im Einzelnen besprochen.

#### 3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Die 13 Patienten weisen eine mittel- bis hochgradige Mitralinsuffizienz auf, die funktioneller, degenerativer oder gemischter Genese ist. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich insbesondere um ältere und größtenteils multimorbide Patienten. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die Charakteristika der Patienten. Elf Patienten (85 %) leiden an arteriellem Hypertonus, acht (61,5 %) an Vorhofflimmern und sieben Patienten (53,8 %) an einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Sieben Patienten (53,8 %) zeigen eine Herzinsuffizienz. Vier Patienten (30,8 %) sind an Diabetes mellitus erkrankt und drei Patienten (23,1 %) haben eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der Vorgeschichte. Das mediane Patientenalter beträgt 73 Jahre. Der älteste Patient ist 89 und der jüngste Patient ist zum Zeitpunkt der Messungen 56 Jahre alt. Die Patienten haben aufgrund ihrer Vorerkrankungen ein erhöhtes Operationsrisiko. Sie weisen einen durchschnittlichen EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) von 17 % auf. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für die Patienten, bei einer Herzoperation zu versterben, im Durchschnitt 17 % beträgt (Coluccia et al., 2012). In dem Patientenkollektiv befinden sich fünf Frauen und acht Männer.

**Tabelle 4: Patientencharakteristika**

		<i>Alle Patienten (n=13)</i>	<i>EF ≤ 30% (n=5)</i>	<i>EF &gt;30% (n=8)</i>	<i>p-Wert</i>
Alter, Jahre		73 ± 9	73 ± 5	73 ± 10	0,957
Geschlecht, weiblich		5 (38,5 %)	2 (40 %)	3 (37,5 %)	0,928
Mitralinsuffizienz, Typ	funktionell	7 (53,8 %)	5 (100 %)	2 (25 %)	0,274
	degenerativ	3 (23,1 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	
	gemischt	3 (37,5 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	
Hypertension		11 (85 %)	3 (60 %)	8 (100 %)	0,052
Vorhofflimmern		8 (61,5 %)	3 (60 %)	5 (62,5 %)	0,928
KHK		7 (53,8 %)	2 (40 %)	5 (62,5 %)	0,429
Herzinsuffizienz		7 (53,8 %)	3 (60 %)	4 (50 %)	0,725
Diabetes		4 (30,8 %)	2 (40 %)	2 (25 %)	0,562
COPD		3 (23,1 %)	2 (40 %)	1 (12,5 %)	0,252
EuroSCORE		17	12	20	0,345

### 3.2 Veränderung des Schweregrades

Die Auswirkungen der MitraClip-Implantation auf den Schweregrad der Mitralinsuffizienz (MI) sind in Abbildung 5 für die beiden Patientengruppen graphisch dargestellt. Vor der MitraClip-Implantation zeigen die Ergebnisse aus der transthorakalen Echokardiographie in beiden Untergruppen eine mittelschwere bis schwere Mitralinsuffizienz (Schweregrad III bis IV). Bei 12 der 13 Patienten (92 %) kann zum Zeitpunkt der Entlassung eine Reduktion der Undichtigkeit festgestellt werden. In der Untergruppe mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist bei allen Patienten eine Abnahme der Mitralinsuffizienz zu erkennen. In der Gruppe  $EF > 30\%$  zeigt sich diese Beobachtung bei sieben der acht Patienten. Bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 30 % wird die Mitralinsuffizienz durch die Clipimplantation insgesamt etwas stärker gesenkt als in der anderen Gruppe. Bei vier der fünf Patienten mit stark reduzierter linksventrikulärer Funktion (LV-Funktion) wird durch den MitraClip-Einsatz eine Mitralinsuffizienz Grad I erreicht. In der Vergleichsgruppe zeigen postinterventionell zwei der acht Patienten eine Mitralinsuffizienz Grad I, fünf Patienten eine Insuffizienz zweiten Grades und bei einem Patienten ist keine Änderung zu erkennen. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ist zu erkennen, dass bei 12 der 13 Patienten (92 %) die Mitralinsuffizienz durch die MitraClip-Implantation auf einen Schweregrad  $\leq 2$  reduziert wird. Es zeigt sich außerdem, dass es bei keinem Patienten postinterventionell zu einer Zunahme der Klap- penundichtigkeit kommt.

Neun Patienten erhielten einen MitraClip und bei vier Patienten wurden zwei Clips eingesetzt. Von den Patienten mit zwei Clips gehört nur einer zu denen mit stark reduzierter Ejektionsfraktion.

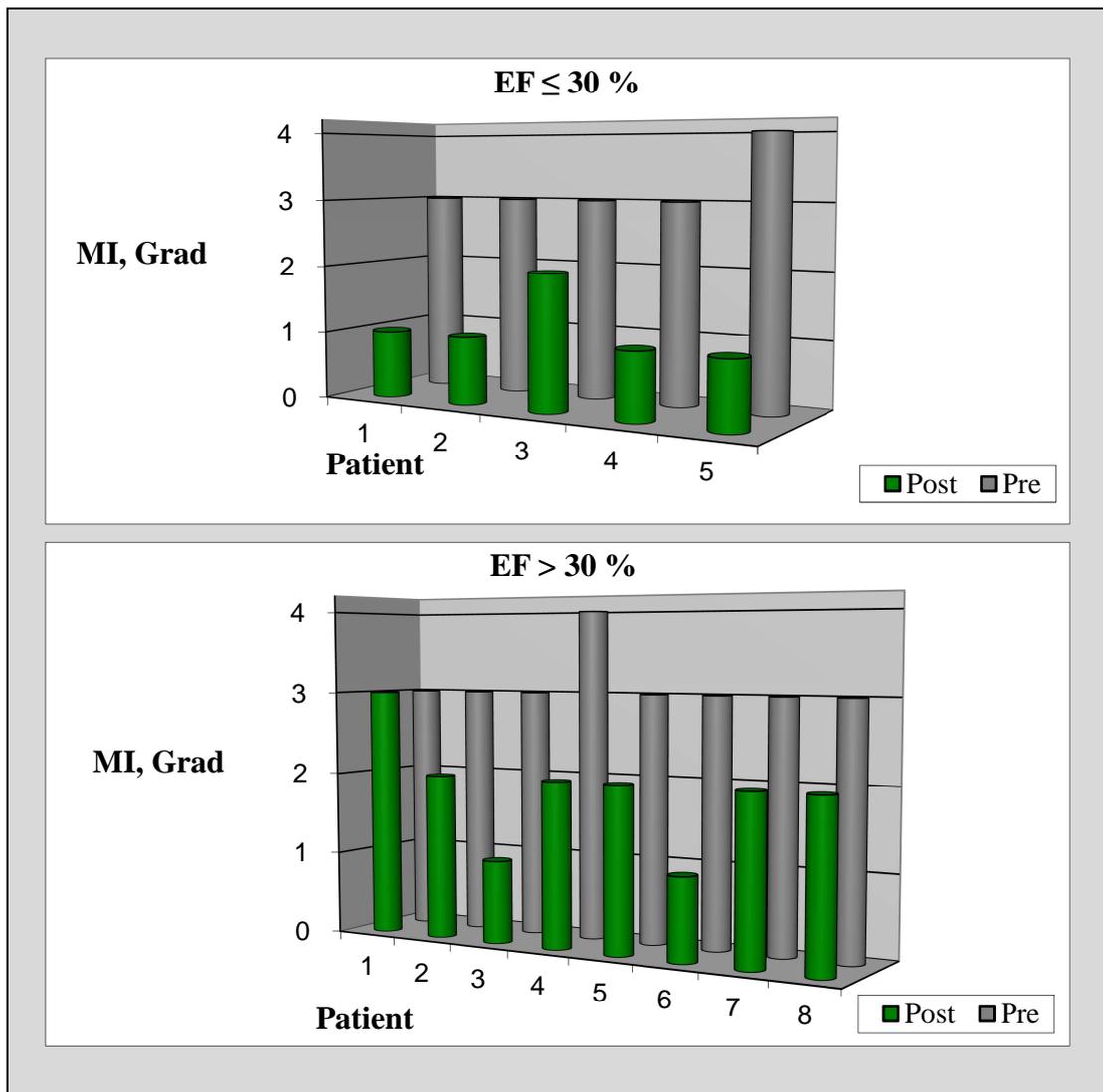


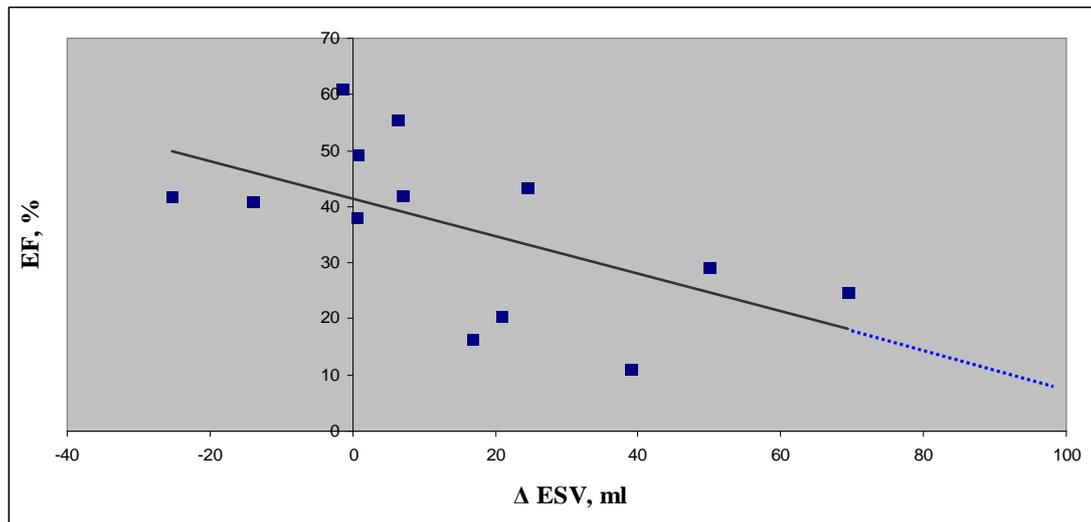
Abbildung 5: Grad der Mitralinsuffizienz (MI)

### 3.3 Systolische Funktion

In Tabelle 5 sind die Parameter für die systolische Funktion zusammengefasst. Die Messdaten stammen aus den Aufzeichnungen mit dem Konduktanzkatheter.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs kann festgestellt werden, dass das endsystolische Volumen nach der Implantation des MitraClips größer wird. Diese Beobachtung ist maßgeblich von den Veränderungen in der Patientengruppe mit stärker reduzierter Ejektionsfraktion beeinflusst. Hier ist eine deutliche Zunahme des endsystolischen Volumens von  $255 \pm 61$  ml auf  $295 \pm 68$  ml (p-Wert: 0,052) zu verzeichnen, während in der anderen Patientengruppe keine Veränderung zu erkennen ist. Bezüglich der Differenz des endsystolischen Volumens vor und nach dem Eingriff ist ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu sehen (p-Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$ :  $< 0,001$ ). Es ist darauf hinzuweisen, dass die endsystolischen Volumina der Gruppe  $EF \leq 30\%$  etwa dreimal so hoch sind wie die der Vergleichsgruppe mit einer Ejektionsfraktion über 30%. Abbildung 6 zeigt die

Wechselbeziehung zwischen der Ejektionsfraktion und der Veränderung des endsystolischen Volumens ( $\Delta$  ESV). Es ist zu erkennen, dass bei höheren Ejektionsfraktionen das endsystolische Volumen abfällt. Je kleiner die Ejektionsfraktion ist, desto stärker nimmt das Volumen zu. Die gestrichelte Fortführung der Linie zeigt den möglichen weiteren Verlauf dieser Korrelation auf.



**Abbildung 6: Korrelation von EF und  $\Delta$  ESV mit Trend**

Der endsystolische Druck steigt in beiden Gruppen nach der MitraClip-Intervention sichtbar an. Dabei bewegen sich die Druckwerte der Patienten mit stark eingeschränkter LV-Funktion auf einem niedrigeren Niveau als die der Patienten mit einer besseren Pumpleistung (EF  $\leq$  30 % pre:  $86 \pm 15$  mmHg, post:  $92 \pm 10$  mmHg; EF > 30 % pre:  $104 \pm 13$  mmHg, post:  $110 \pm 21$  mmHg, p-Werte EF  $\leq$  30 % vs. EF > 30 %: pre: 0,047, post: 0,117).

Innerhalb des Patientenkollektivs variiert die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor der Intervention zwischen 11 und 61 Prozent. Fünf Patienten haben vor dem MitraClip-Einsatz eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 30 % oder weniger während die restlichen acht Patienten eine Ejektionsfraktion über 30 % aufweisen. Es ist eine signifikante Verminderung der Ejektionsfraktion nach der MitraClip-Implantation bei der Gesamtheit der Patienten zu erkennen (pre:  $36 \pm 15$  ml, post:  $31 \pm 16$  ml, p-Wert: 0,014). Auch bei Betrachtung der Untergruppen zeigt sich jeweils eine deutliche Abnahme der Ejektionsfraktion.

Es können nicht-signifikante Veränderung der Parameter für die Kontraktilität festgestellt werden: Die Werte für die Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) werden insgesamt höher, während die für die Elastanz ( $E_{ES}$ ) abnehmen. Die Werte für das ventrikuloarterielle Coupling ( $E_{ES}/E_A$ ) sinken bei allen Patienten. Es ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen sowohl vor als auch nach der MitraClip-Therapie zu erkennen (p-Wert EF  $\leq$  30 % vs. EF > 30 % pre: 0,002, post: 0,005).

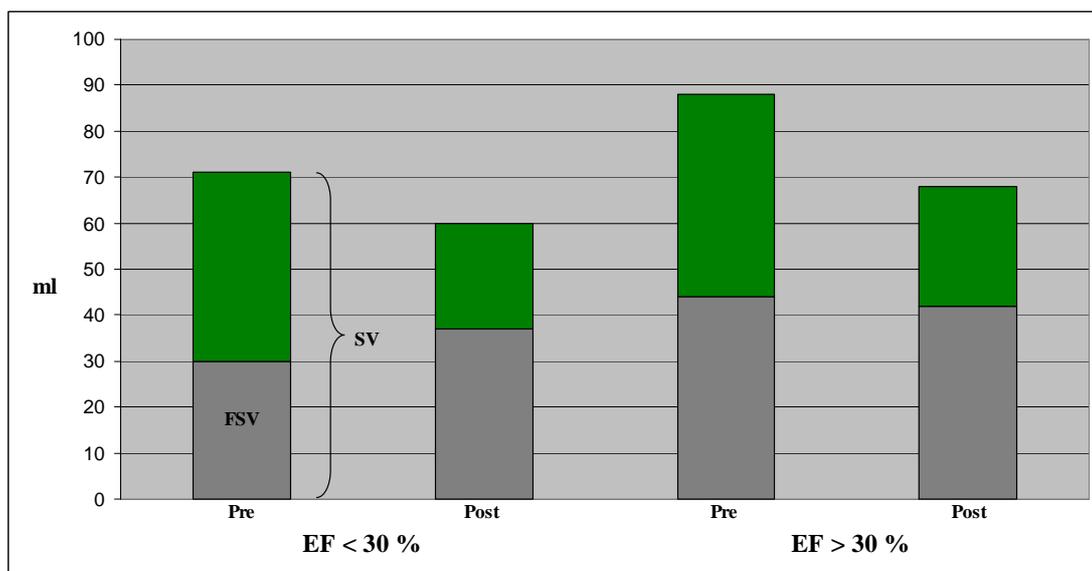
Die endsystolische Wandspannung ( $WS_{ES}$ ) nimmt bei Bezug auf das gesamte Kollektiv statistisch signifikant zu (pre:  $231 \pm 88$  mmHg, post:  $260 \pm 106$  mmHg, p-Wert: 0,032). Es ist zu beachten, dass die Zunahme in der Untergruppe  $EF \leq 30\%$  deutlicher ist als in der Untergruppe  $EF > 30\%$ . Außerdem sei erwähnt, dass schon vor Clipimplantation die systolische Wandspannung in der Untergruppe mit schlechterer linksventrikulärer Funktion wesentlich höher ist ( $EF \leq 30\%$  pre:  $292 \pm 90$  mmHg,  $EF > 30\%$  pre:  $192 \pm 66$  mmHg, p-Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$  pre: 0,041). Die Veränderungen bei den Patienten mit normaler bis mittelgradig reduzierter Pumpfunktion sind bei einem p-Wert von 0,283 statistisch nicht signifikant.

Durch die Clipimplantation wird das Schlagvolumen (SV) insgesamt verringert. In beiden Untergruppen kann eine gleichgesinnte Verschiebung zu geringeren Schlagvolumina erkannt werden.

Das Vorwärtsschlagvolumen (FSV), d.h. der Anteil des Schlagvolumens, der in die Aorta ausgeworfen wird, nimmt im Gegensatz zum Schlagvolumen im Gesamtkollektiv zu. Bei den Patienten mit sehr stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist eine signifikante Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens (pre:  $32 \pm 8$  ml, post:  $36 \pm 7$  ml, p-Wert: 0,035) zu erkennen, während es bei den Patienten mit der besseren Pumpleistung zu keiner signifikanten Veränderung kommt (pre:  $55 \pm 13$  ml, post:  $54 \pm 12$  ml, p-Wert: 0,35). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist vor und nach dem Clipseinsatz deutlich (p-Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$  pre: 0,008, post: 0,021). Die Entwicklungen des Schlagvolumens und des Vorwärtsschlagvolumens, gemessen mit dem Konduktanzkatheter, sind in Abbildung 7 veranschaulicht.

**Tabelle 5: Systolische Funktion**

		<i>Alle Patienten (n=13)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>EF ≤ 30% (n=5)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>EF &gt; 30% (n=8)</i>	<i>p-Wert</i>	<i>p-Wert EF ≤ 30% vs. EF &gt; 30%</i>
ESV, ml	Pre	151 ± 99	0,061	255 ± 61	0,052	86 ± 46	0,974	<0,001
	Post	166 ± 117		295 ± 68		86 ± 41		<0,001
ESP, mmHg	Pre	97 ± 16	0,069	86 ± 15	0,294	104 ± 13	0,182	0,047
	Post	103 ± 19		92 ± 10		110 ± 21		0,117
EF, %	Pre	36 ± 15	0,014	20 ± 7	0,142	47 ± 8	0,073	<0,001
	Post	31 ± 16		15 ± 8		41 ± 11		<0,001
dP/dt <sub>max</sub> , mmHg/s	Pre	739 ± 213	0,401	579 ± 140	0,15	839 ± 191	0,815	0,024
	Post	767 ± 241		633 ± 86		851 ± 274		0,116
E <sub>A</sub> , mmHg/ml	Pre	1,61 ± 0,63	0,002	1,5 ± 0,66	0,102	1,68 ± 0,65	0,014	0,647
	Post	2,27 ± 1,00		2,15 ± 0,92		2,34 ± 1,1		0,752
E <sub>ES</sub> , mmHg/ml	Pre	1,08 ± 0,86	0,545	0,34 ± 0,05	0,5	1,55 ± 0,79	0,65	0,006
	Post	1,06 ± 0,78		0,33 ± 0,07		1,51 ± 0,65		0,002
E <sub>ES</sub> /E <sub>A</sub>	Pre	0,66 ± 0,42	0,027	0,26 ± 0,11	0,126	0,91 ± 0,33	0,073	0,002
	Post	0,52 ± 0,38		0,19 ± 0,12		0,73 ± 0,32		0,005
WS <sub>ES</sub> , mmHg	Pre	231 ± 88	0,032	292 ± 90	0,074	192 ± 66	0,283	0,041
	Post	260 ± 106		346 ± 75		206 ± 86		0,012
SV, ml	Pre	67 ± 23	0,051	65 ± 25	0,323	69 ± 23	0,116	0,747
	Post	56 ± 29		53 ± 31		57 ± 29		0,798
FSV, ml	Pre	44 ± 16	0,223	32 ± 8	0,035	55 ± 13	0,35	0,008
	Post	46 ± 13		36 ± 7		54 ± 12		0,021



**Abbildung 7: Veränderung des Schlagvolumens (SV) und des Vorwärtsschlagvolumens (FSV)**

### 3.4 Diastolische Funktion

Das enddiastolische Volumen ist in der Patientengruppe mit einer Ejektionsfraktion kleiner/gleich 30 % sowohl vor als auch nach dem Einsatz der MitraClips wesentlich höher als bei den Patienten mit weniger stark reduzierter Pumpfunktion. Beim Vergleich der beiden Untergruppen kann erkannt werden, dass die Patienten mit schlechterer LV-Funktion im Mittel ein etwa doppelt so hohes enddiastolisches Volumen aufweisen (EF  $\leq$  30 % pre:  $321 \pm 64$  ml, EF  $>$  30 % pre:  $155 \pm 67$  ml, p-Wert EF  $\leq$  30 % vs. EF  $>$  30 %: 0,001). Wenn man das Kollektiv in seiner Gesamtheit betrachtet, ist nach dem MitraClip-Einsatz kaum ein Unterschied des EDV zu verzeichnen. Es ist darauf hinzuweisen, dass es in der Gruppe EF  $\leq$  30 % zu einem signifikanten Volumenanstieg kommt (pre:  $321 \pm 64$  ml, post:  $348 \pm 67$  ml, p-Wert: 0,038), während die Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer Abnahme des enddiastolischen Volumens auf den MitraClip reagieren (pre:  $155 \pm 67$  ml, post:  $143 \pm 62$  ml). In Abbildung 8 ist der Zusammenhang der initialen Ejektionsfraktion und der Veränderung des enddiastolischen Volumens ( $\Delta$  EDV) veranschaulicht. Es ist deutlich zu erkennen, dass eine hohe Ejektionsfraktion mit einer Abnahme des Volumens einhergeht, während bei niedrigen Ejektionsfraktionen das enddiastolische Volumen zunimmt. Die gestrichelte Fortführung der Korrelation zeigt den möglichen weiteren Verlauf bei noch geringeren Ejektionsfraktionen.

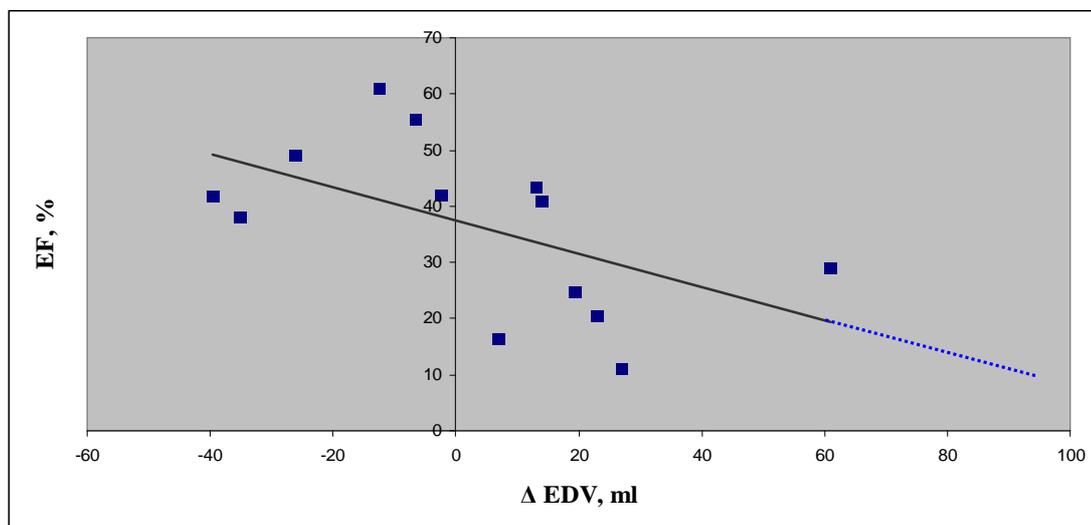


Abbildung 8: Korrelation von EF und  $\Delta$  EDV mit Trend

Bei dem enddiastolischen Druck sind ähnliche Veränderungen wie beim Volumen zu beobachten. Im Gesamtkollektiv beeinflusst die Reduktion der Mitralinsuffizienz mittels MitraClip den enddiastolischen Druck nicht, aber die beiden Untergruppen zeigen einen deutlichen Unterschied. Bei der Gruppe EF  $>$  30 % sinkt der EDP signifikant ab (pre:  $15 \pm 4$  mmHg, post:  $12 \pm 4$  mmHg, p-Wert: 0,031), während die Fraktion mit stärker eingeschränkter Pumpfunktion einen deutlichen Druckanstieg zeigt (pre:  $11 \pm 2$  mmHg, post:  $16 \pm 3$  mmHg, p-Wert: 0,025). Bemerkenswert ist auch,

dass die Patienten mit sehr schlechter linksventrikulärer Funktion zunächst ein niedrigeres enddiastolisches Druckniveau haben, das dann nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz das Druckniveau der Patienten mit weniger stark eingeschränkter Pumpfunktion übersteigt.

Die Veränderungen des Drucks und des Volumens in der Diastole spiegeln sich auch in den Werten für die enddiastolische Wandspannung ( $WS_{ED}$ ) wider. Es zeigt sich, dass die Wandspannung bei Zunahme des EDV und des EDP bei den Patienten mit  $EF \leq 30\%$  nach der MitraClip-Implantation signifikant ansteigt (pre:  $45 \pm 11$  mmHg, post:  $67 \pm 8$  mmHg, p-Wert: 0,006). Bei der anderen Patientenfraktion hingegen vermindert sich die Wandspannung bei gleichzeitiger Abnahme des EDV und des EDP (pre:  $36 \pm 9$  mmHg, post:  $29 \pm 9$  mmHg, p-Wert: 0,034). Die Entwicklung des enddiastolischen Volumens, des Drucks und der Wandspannung durch die Implantation des MitraClips sind in Abbildung 9 noch einmal graphisch dargestellt.

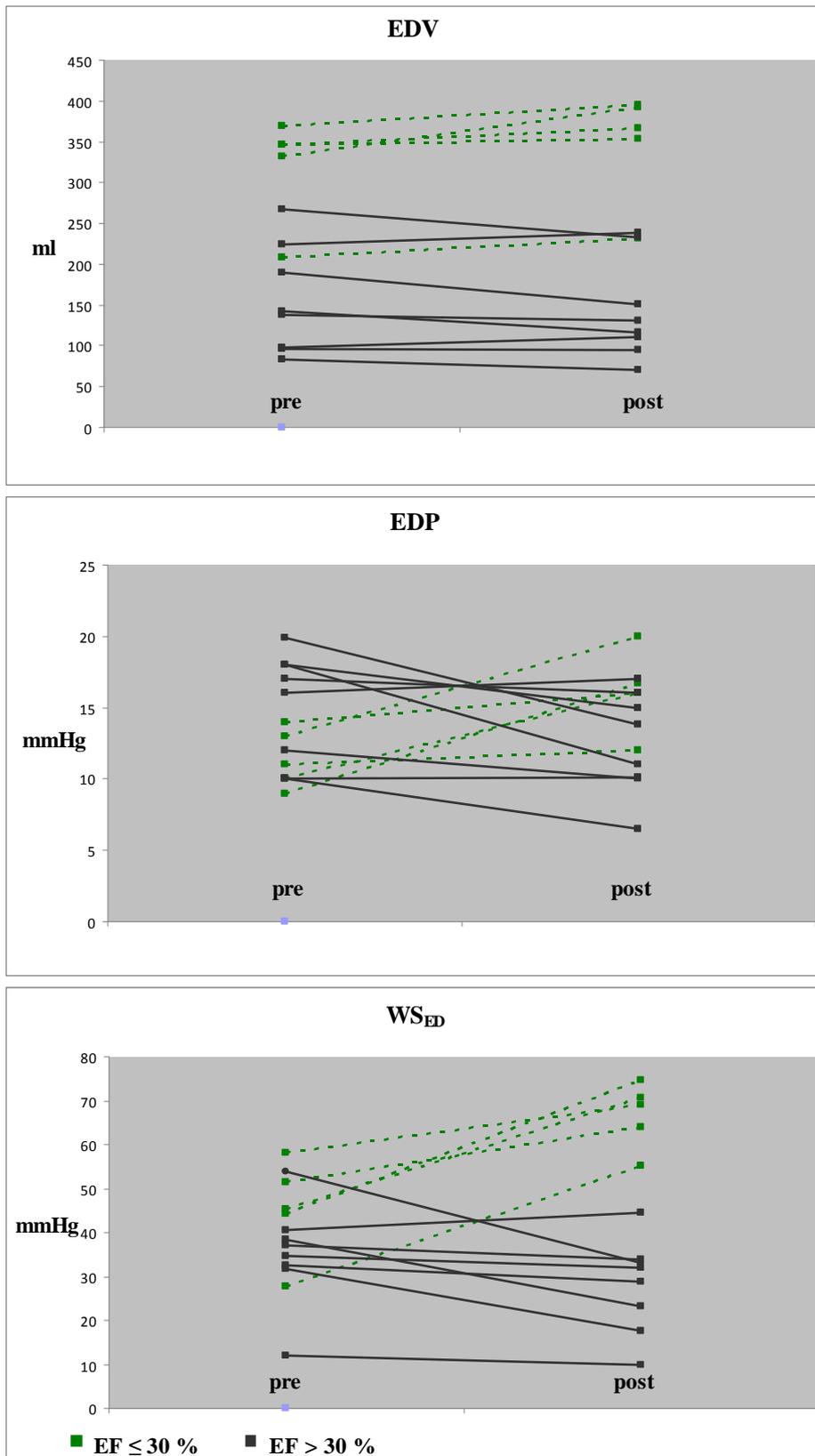


Abbildung 9: Graphische Darstellung von EDV, EDP und WS<sub>ED</sub> vor und nach MitraClip

Für den Parameter Tau können weder im Gesamtkollektiv noch in den Untergruppen Veränderungen festgestellt werden.

Bei Betrachtung der enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung (EDPVR) zeigt sich, dass Alpha im Gesamtkollektiv leicht zunimmt (pre:  $5,19 \pm 3,11$ , post  $5,36 \pm 3,07$ ). Dabei fällt für die Untergruppen eine gegensätzliche Entwicklung auf. Die Patientengruppe mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$  zeigt eine statistisch signifikante Zunahme von  $\alpha$  nach der MitraClip-Implantation (pre:  $3,32 \pm 1,4$ , post:  $7,42 \pm 2,89$ , p-Wert: 0,03). Die Kurve verschiebt sich zu insgesamt höheren Druckwerten. In der anderen Gruppe ist hingegen eine deutliche Abnahme von Alpha zu verzeichnen (pre:  $6,36 \pm 3,38$ , post:  $4,06 \pm 2,53$ , p-Wert: 0,052), was bedeutet, dass die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung auf ein niedrigeres Druckniveau bewegt wird. Wenn alle Patienten gemeinsam betrachtet werden, kann kaum eine Veränderung der Werte für Beta erkannt werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass auch hier eine unterschiedliche Reaktion der Untergruppen zu erkennen ist. Die Patienten mit sehr stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zeigen eine signifikante Reduktion nach der Clipimplantation (pre:  $0,22 \pm 0,05$ , post:  $0,14 \pm 0,04$ , p-Wert: 0,028), während bei den Patienten mit  $EF > 30\%$  eine Zunahme von  $\beta$  zu erkennen ist (pre:  $0,2 \pm 0,07$ , post:  $0,27 \pm 0,09$ , p-Wert: 0,012).

Die Ergebnisse der diastolischen Parameter sind in Tabelle 6 noch einmal zusammengefasst.

**Tabelle 6: Diastolische Funktion**

		<i>Alle Patienten</i> (n=13)	<i>p-Wert</i>	<i>EF ≤ 30%</i> (n=5)	<i>p-Wert</i>	<i>EF &gt; 30%</i> (n=8)	<i>p-Wert</i>	<i>p-Wert</i> <i>EF ≤ 30%</i> vs. <i>EF &gt; 30%</i>
EDV, ml	Pre	218 ± 105	0,686	321 ± 64	0,038	155 ± 67	0,142	0,001
	Post	222 ± 121		348 ± 67		143 ± 62		<0,001
EDP, mmHg	Pre	14 ± 4	0,898	11 ± 2	0,025	15 ± 4	0,031	0,078
	Post	14 ± 4		16 ± 3		12 ± 4		0,077
WS <sub>ED</sub> , mmHg	Pre	40 ± 10	0,459	45 ± 11	0,006	36 ± 9	0,034	0,141
	Post	43 ± 21		67 ± 8		29 ± 9		<0,001
Tau, ms	Pre	51 ± 12	0,886	50 ± 6	1	52 ± 12	0,88	0,784
	Post	51 ± 15		50 ± 3		53 ± 20		0,786
$\alpha$	Pre	5,19 ± 3,11	0,889	3,32 ± 1,4	0,03	6,36 ± 3,38	0,052	0,086
	Post	5,36 ± 3,07		7,42 ± 2,89		4,06 ± 2,53		0,049
$\beta$	Pre	0,21 ± 0,06	0,723	0,22 ± 0,05	0,028	0,2 ± 0,07	0,012	0,485
	Post	0,22 ± 0,10		0,14 ± 0,04		0,27 ± 0,09		0,021

### 3.5 Verbindung der systolischen und diastolischen Messergebnisse

Abbildung 10 zeigt schematisch die Veränderung der Druck- und Volumenverhältnisse im linken Ventrikel durch die Implantation der MitraClips. Die Darstellung vereint die Messergebnisse der systolischen und der diastolischen Funktion. Es ist zu beachten, dass es sich um eine schematische Illustration handelt, die die Veränderungen visualisieren soll, aber nicht den genauen Verlauf der Druck-Volumen-Schleifen zeigt. Der exakte Kurvenverlauf ist Abbildung 11 zu entnehmen. Beispielhaft sind dort Messungen der beiden Untergruppen aus dem Programm Conduct NT dargestellt. Die Druck-Volumen-Schleifen sind einheitlich skaliert. Es wird deutlich, dass sich die Volumina der Gruppe  $EF \leq 30\%$  auf einem wesentlich höheren Niveau bewegen als die der Gruppe  $EF > 30\%$ . Außerdem sind die unterschiedlichen Veränderungen der Druck- und Volumenverhältnisse in den beiden Untergruppen zu erkennen. Die beispielhaften Abbildungen spiegeln die zuvor erläuterten Messergebnisse wider. Bei der Patientengruppe mit Ejektionsfraktion über 30 % ist eine Abnahme des EDV und des EDP zu erkennen, während das ESV gleich bleibt und der ESP zunimmt. Bei der Vergleichsgruppe mit  $EF \leq 30\%$  nehmen sowohl der EDP und das EDV, als auch das ESV und der ESP sichtbar zu.

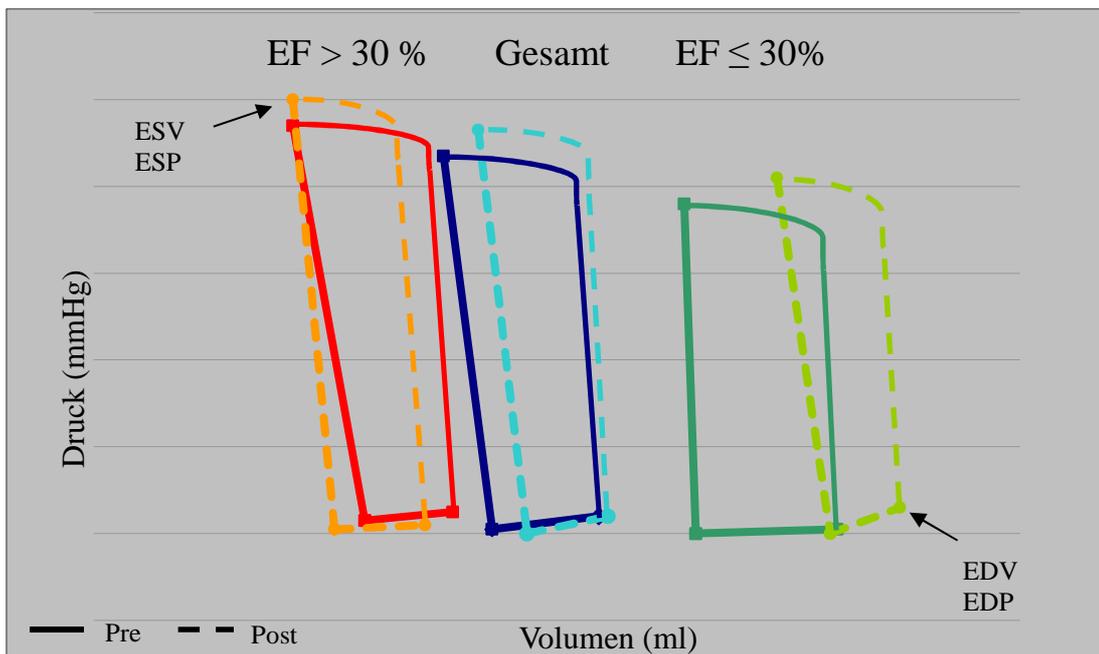


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Druck- und Volumenänderungen durch MitraClip-Implantation

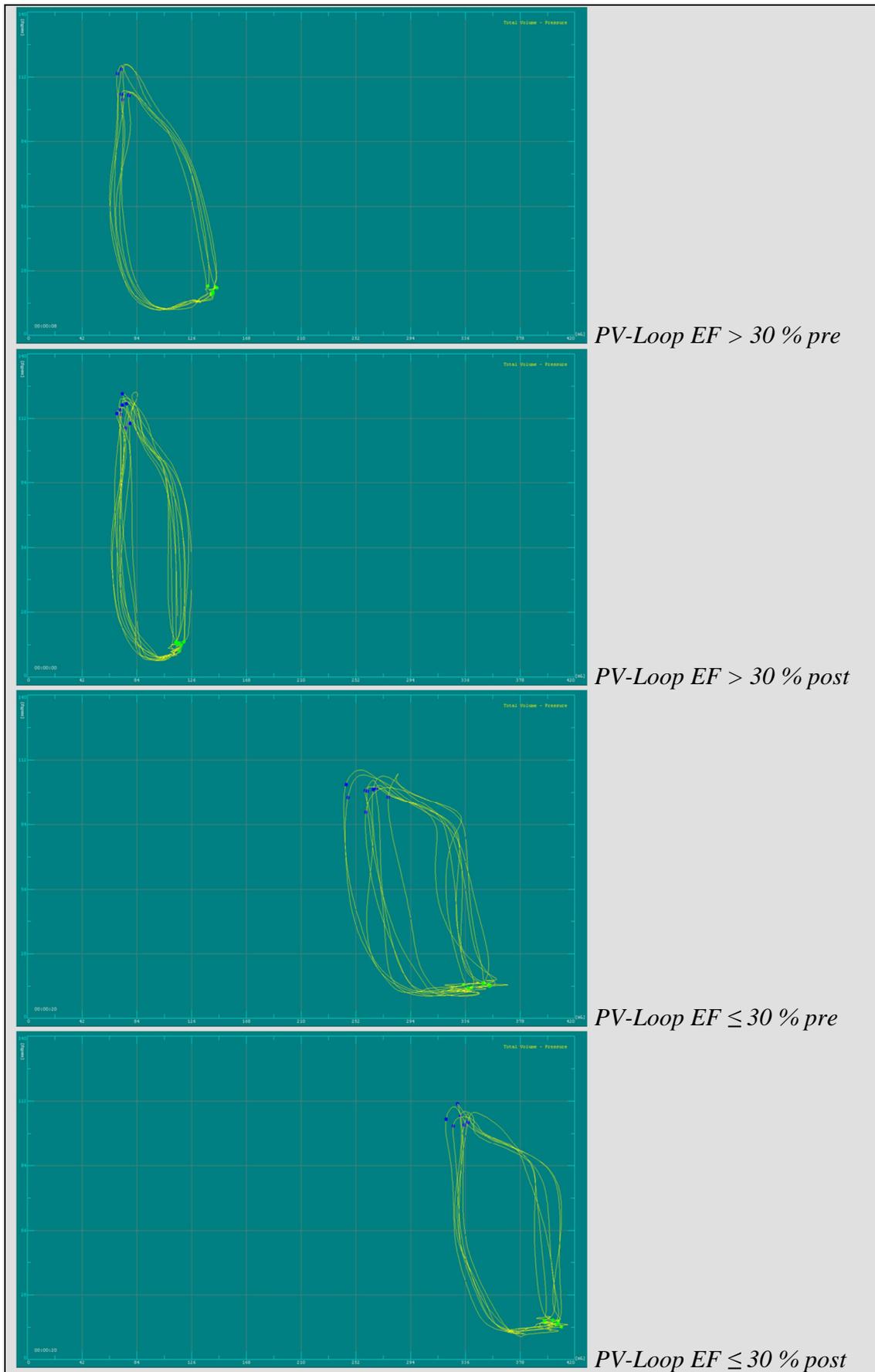


Abbildung 11: Druck- und Volumenschleifen vor und nach MitraClip

Es kann außerdem eine Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion und der Veränderung der enddiastolischen Wandspannung ( $\Delta WS_{ED}$ ) erkannt werden. Bei initial höherer EF kann eine Reduktion der diastolischen Wandspannung nach dem MitraClip-Einsatz erfasst werden. Die Patienten, die eine präinterventionell geringere Ejektionsfraktion aufweisen, zeigen nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz eine Zunahme der enddiastolischen Wandspannung. Der Korrelationskoeffizient für diesen Zusammenhang ist stark negativ und beträgt  $-0,819$ . In Abbildung 12 ist die Wechselbeziehung der Parameter graphisch dargestellt. Die gestrichelte Weiterführung der Trendlinie zeigt den möglichen weiteren Verlauf der Wechselbeziehung.

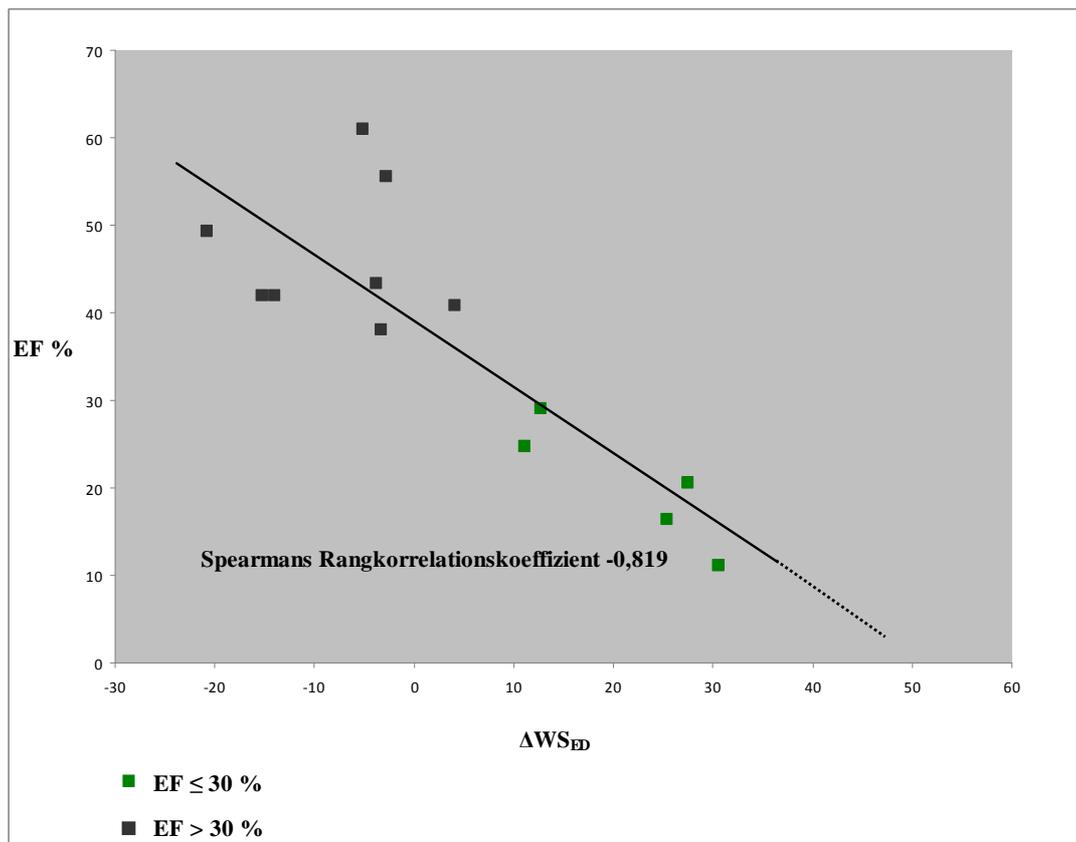


Abbildung 12: Korrelation von EF und  $\Delta WS_{ED}$

### 3.6 Globale Hämodynamik

Der MitraClip hat während der Prozedur keinen maßgeblichen Einfluss auf den Blutdruck und die Herzfrequenz. Auch die Konzentration der periprozedural applizierten Katecholamine ändert sich nur gering nach dem Clipseinsatz. Im Mittel sind die NoradrenalinKonzentrationen bei der Gruppe  $EF \leq 30\%$  im Vergleich zu den Patienten mit besserer Pumpfunktion höher. Tabelle 7 zeigt die erhobenen Daten.

Tabelle 7: Globale Hämodynamik

		Alle Patienten (n=13)	p- Wert	EF ≤ 30% (n=5)	p- Wert	EF > 30% (n=8)	p- Wert	p-Wert EF ≤ 30% vs. EF > 30%
Herzfrequenz, 1/min	Pre	67 ± 13	0,524	62 ± 6	0,105	71 ± 15	0,697	0,24
	Post	67 ± 14		60 ± 7		71 ± 16		0,178
Systolischer Blutdruck, mmHg	Pre	110 ± 18	0,809	104 ± 22	0,576	114 ± 15	0,644	0,347
	Post	109 ± 15		106 ± 21		111 ± 12		0,632
Diastolischer Blutdruck, mmHg	Pre	54 ± 8	0,247	51 ± 8	0,207	55 ± 8	0,671	0,365
	Post	55 ± 7		53 ± 7		56 ± 8		0,505
Katecholamin- Konzentration, µg/min	Pre	5 ± 3	0,21	8 ± 2	0,391	3 ± 2	0,342	0,002
	Post	6 ± 4		10 ± 5		3 ± 2		0,021

### 3.7 Transthorakale Echokardiographie

Die beiden Messverfahren – transthorakale Echokardiographie und Konduktanzkatheter – führen zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen, aber es ist eine starke Ähnlichkeit zwischen den erhobenen Daten zu erkennen.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen zeigt im Herzultraschall ähnliche Veränderungen wie die Messdaten des Konduktanzkatheters. Im Gesamtkollektiv ist ein Anstieg zu sehen, der durch die deutliche Volumenzunahme in der Untergruppe EF ≤ 30 % bedingt ist (EF ≤ 30 % pre: 315 ± 76 ml, post: 357 ± 95 ml). Das LVEDV nimmt in der Vergleichsgruppe nach der Clipimplantation ab.

Bei dem linksventrikulären endsystolischen Volumen können Unterschiede zwischen den Echodaten und den Messergebnissen mit dem Konduktanzkatheter erkannt werden. Insgesamt kann auch bei den Ergebnissen aus dem TTE ein deutlicher Anstieg des LVESV verzeichnet werden, der auch in der Patientengruppe mit der stärker reduzierten LV-Funktion zu erkennen ist. Im Gegensatz zu den Daten der Druck-Volumen-Messung, bei denen keine Veränderung des endsystolischen Volumens in der Gruppe EF > 30 % zu sehen ist, zeigen die echokardiographischen Auswertungen eine leichte, aber statistisch nicht signifikante Volumenzunahme in dieser Untergruppe (pre: 88 ± 30 ml, post: 96 ± 42 ml, p-Wert: 0,414). Wie schon zuvor erwähnt, bewegen sich die Volumina der Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulä-

rer Funktion insgesamt auf einem höheren Niveau als die der Vergleichsgruppe (p-Werte EF  $\leq$  30 % vs. EF  $>$ 30 %  $<$  0,001).

Die Bestimmungen der Ejektionsfraktion ergeben bei dem ganzen Kollektiv und in den beiden Untergruppen einen signifikanten Abfall (alle Patienten pre:  $40 \pm 16$  %, post:  $34 \pm 17$  %, p-Wert:  $<$  0,001).

Das Vorwärtsschlagvolumen verändert sich insgesamt kaum (pre:  $39 \pm 16$  ml, post:  $40 \pm 13$  ml, p-Wert: 0,648). Die beiden Untergruppen zeigen hinsichtlich des FSV eine gegensätzliche Entwicklung. Bei der Gruppe EF  $\leq$  30 % ist ein signifikanter Anstieg von  $30 \pm 8$  ml auf  $37 \pm 6$  ml mit einem p-Wert von 0,026 zu sehen. In der Gruppe EF  $<$  30 % hingegen erkennt man einen geringen, nicht signifikanten Abfall des FSV (pre:  $44 \pm 18$  ml, post:  $42 \pm 16$  ml, p-Wert: 0,686). Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten aus den Druck-Volumenanalysen.

Die Untersuchung des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion zeigen, dass beide Parameter nach der Implantation der MitraClips signifikant abfallen. In beiden Untergruppen ist eine gleichgesinnte Veränderung der Messdaten zu erkennen.

In Tabelle 8 sind alle Daten der transthorakalen Echokardiographie zusammengefasst.

**Tabelle 8: Echokardiographische Daten**

		Alle Patienten (n=13)	p-Wert	EF $\leq$ 30%	p-	EF $>$ 30%	p-	p-Wert
				(n=5)	Wert	(n=8)	Wert	EF $\leq$ 30% vs. EF $>$ 30%
LVEDV, ml	Pre	230 $\pm$ 87	0,521	315 $\pm$ 76	0,132	176 $\pm$ 34	0,319	<0,001
	Post	238 $\pm$ 116		357 $\pm$ 95		164 $\pm$ 39		<0,001
LVESV, ml	Pre	148 $\pm$ 91	0,040	244 $\pm$ 68	0,056	88 $\pm$ 30	0,414	<0,001
	Post	173 $\pm$ 119		297 $\pm$ 93		96 $\pm$ 42		<0,001
LVEF, %	Pre	40 $\pm$ 16	<0,001	23 $\pm$ 5	0,002	51 $\pm$ 10	0,008	<0,001
	Post	34 $\pm$ 17		18 $\pm$ 5		44 $\pm$ 13		0,001
FSV, ml	Pre	39 $\pm$ 16	0,648	30 $\pm$ 8	0,026	44 $\pm$ 18	0,686	0,119
	Post	40 $\pm$ 13		37 $\pm$ 6		42 $\pm$ 16		0,481
RV, ml	Pre	43 $\pm$ 20	<0,001	41 $\pm$ 20	0,047	44 $\pm$ 20	0,004	0,815
	Post	25 $\pm$ 19		24 $\pm$ 17		26 $\pm$ 22		0,822
RF, %	Pre	51 $\pm$ 20	0,002	55 $\pm$ 22	0,022	49 $\pm$ 20	0,046	0,333
	Post	36 $\pm$ 24		36 $\pm$ 21		36 $\pm$ 27		0,948

## 4 DISKUSSION

Die Resultate zeigen, dass die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip System bei jedem einzelnen Patienten in dieser Studie gewisse Auswirkungen auf die Funktionseigenschaften des linken Ventrikels hat. Es gibt keinen Patienten, bei dem die hämodynamischen Einflüsse ausbleiben. Die Parameter der linksventrikulären Funktion entwickeln sich innerhalb des Gesamtkollektivs teils gleichgesinnt, teils entgegengesetzt und sind bei den Patienten partiell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Die Ergebnisse offenbaren eine divergente Antwort auf die perkutane Reduktion der Mitralinsuffizienz: Abhängig von der initialen linksventrikulären Pumpleistung sind unterschiedliche systolische und diastolische Veränderungen erkennbar. Bei Unterteilung des Kollektivs können deutliche Gemeinsamkeiten innerhalb der Untergruppen festgestellt werden. Die Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 30 % reagieren in vieler Hinsicht anders auf die Reduktion der Mitralinsuffizienz als die Patienten, deren linksventrikuläre Pumpfunktion deutlich stärker eingeschränkt ist.

Im folgenden Teil der Arbeit werden die zuvor beschriebenen Ergebnisse erläutert und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Dabei werden die Parameter für die systolische und diastolische Funktion zunächst separat betrachtet. Im Fokus der Analyse stehen immer die Eigenschaften des linken Ventrikels und die damit verbundenen Einflüsse auf seine Funktion. Im Anschluss wird evaluiert, ob die beobachteten hämodynamischen Veränderungen einen klinischen Benefit für die Patienten erwarten lassen. Außerdem wird der Frage nachgegangen, ob die MitraClip-Therapie bei gewissen Patientengruppen möglicherweise ungünstige Folgen nach sich ziehen könnte und nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden sollte. Abschließend werden Überlegungen dazu angestellt, welche weiteren Untersuchungen die Ergebnisse dieser Studie in Zukunft ergänzen können, um ein umfassenderes Verständnis der hämodynamischen Auswirkungen des MitraClips zu erlangen und somit die Behandlung der zukünftigen Patienten zu optimieren.

### 4.1 Anknüpfung an bisherige Forschungsergebnisse

In den ersten Untersuchungen wurde das MitraClip System zunächst mit den bereits etablierten operativen Verfahren – der Mitralklappenrekonstruktion und dem Mitralklappenersatz – verglichen. Seine Sicherheit und Effektivität wurde bei Patienten mit normaler bis mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion in mehreren Studien untersucht und bestätigt (Feldman et al., 2005, Feldman et al., 2009, Feldman et al., 2011). Im Anschluss an diese Untersuchungen wurden die Auswirkungen der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion bei Patienten mit stärker beeinträchtigter Pumpleistung betrachtet. Die Erhebungen ergaben, dass der MitraClip-Einsatz auch bei dieser Patientenklientel die klinische Symptomatik und die echokardiographisch erfassbare linksventrikuläre Funktion verbessert (Franzen et al., 2011, Rudolph et al., 2011). Die Datenerhebung erfolgte vor der Intervention und

kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. sechs und zwölf Monate nach dem MitraClip-Einsatz. Zwei Studien gingen bei Patienten mit normaler bis mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion der Frage nach, welche hämodynamischen Konsequenzen der MitraClip direkt nach der Implantation hat. Robert J. Siegel und Kollegen stellten eine postprozedurale Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens und eine Abnahme des enddiastolischen Volumens innerhalb von 15 Minuten nach dem Clipseinsatz fest (Siegel et al., 2011). Eine im Jahr 2012 veröffentlichte Studie untersuchte die hämodynamischen Effekte mittels Rechtsherzkatheter. Es zeigte sich unter anderem ein Abfall des pulmonalarteriellen Drucks und des enddiastolischen Volumens (Gaemperli et al., 2012).

In keiner der bisherigen Studien wurden die Akuteffekte auf den linken Ventrikel bei Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion untersucht. Die vorliegende Arbeit ist die erste, die den Fokus auf intrakardiale Messungen legt und dabei die Auswirkungen bei leicht und stark ausgeprägter ventrikulärer Dysfunktion gegenüberstellt. Auf diese Weise ist es erstmals möglich, direkt am Ort des Geschehens Druck- und Volumenmessungen durchzuführen und eine Beziehung zwischen der linksventrikulären Pumpfunktion und den Reaktionen auf die MitraClip-Implantation herzustellen.

## **4.2 Interventionserfolg**

Nach der Intervention mit dem Einsatz von einem oder zwei MitraClips zeigt kein Patient eine Zunahme des Schweregrads der Mitralinsuffizienz. Bei 12 der 13 Patienten wird eine Reduktion auf eine Undichtigkeit ersten oder zweiten Grades erreicht. In Anlehnung an die EVEREST-Studie wird eine Verminderung der Undichtigkeit auf einen Schweregrad  $\leq$  II als Erfolg gewertet (Feldman et al., 2009). Dementsprechend ist die Intervention in dieser Studie bei 93 % der Patienten als erfolgreich anzusehen. Auch die Resultate der transthorakalen Echokardiographie sprechen für ein sehr gelungenes Ergebnis. Nach der MitraClip-Implantation ist bei der Gesamtheit der Patienten der systolische Blutrückfluss in das linke Atrium reduziert. Dies ist an der statistisch signifikanten Abnahme des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion zu erkennen.

## **4.3 Systolische Veränderungen**

Die Messergebnisse während der Systole entwickeln sich in den beiden Untergruppen teilweise gleichgerichtet und zum Teil vollkommen unterschiedlich. Die Veränderungen der Parameter werden im folgenden Abschnitt im Kontext der ventrikulären Funktionseigenschaften erläutert und interpretiert.

### 4.3.1 Endsystolisches Volumen

Die Ergebnisse der endsystolischen Volumina fallen in den beiden Fraktionen unterschiedlich aus. Wie in der Einleitung erwähnt, führt eine chronische Mitralsuffizienz zu einer Abnahme des endsystolischen Volumens, da die systolische Entleerung des Ventrikels erleichtert ist. Es würde daher schlüssig erscheinen, wenn nach der Reduktion der Klappenundichtigkeit das Volumen ansteige. Diese Entwicklung ist allerdings nur bei den Patienten mit sehr stark reduzierter Pumpfunktion zu erkennen. Dort zeigt sich eine deutliche Zunahme des endsystolischen Volumens. Bei der Vergleichsgruppe ist kein Unterschied in den Ergebnissen der Druck-Volumen-Messungen zu erkennen. In der transthorakalen Echokardiographie ist eine minimale, nicht signifikante Zunahme des LVESV zu sehen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant ( $p$ -Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$ :  $< 0,001$ ). Ein Erklärungsansatz für diese Ergebnisse kann in den unterschiedlichen präinterventio-nellen Kontraktionsleistungen der Untergruppen gefunden werden.

In beiden Patientengruppen ist das Regurgitationsvolumen nach der MitraClip-Intervention durchschnittlich um etwa 20 ml reduziert. Dadurch, dass die Verbindung in den widerstandsarmen Vorhof reduziert wird, steigt die Nachlast, d.h. der Widerstand, gegen den der Ventrikel anpumpen muss (Huppelsberg and Walter, 2003). Bei den Patienten mit besserer Pumpfunktion hat der Wegfall des Rückflusses keinen Einfluss auf das endsystolische Volumen. Das heißt, dass das ehemalige Regurgitationsvolumen auch in den Körperkreislauf gepumpt wird. Das zusätzliche Volumen kann bei einer guten ventrikulären Kontraktilität durch einen vermehrten Druckaufbau bewältigt werden. Robert J. Siegel et al. haben bei ihrer Untersuchung der Akuteffekte des MitraClips auf die Hämodynamik ebenfalls unveränderte Werte für das endsystolische Volumen gesehen. Die 96 untersuchten Patienten hatten eine Ejektionsfraktion von  $59,9 \pm 8,3\%$  und ähneln damit der Gruppe  $EF > 30\%$  dieser Studie. Auch Siegel und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass die gleichbleibenden endsystolischen Volumina für eine erhaltene linksventrikuläre Kontraktionsfähigkeit sprechen (Siegel et al., 2011). Wenn unveränderte endsystolische Volumina für eine gute Kontraktionsfähigkeit sprechen, müsste im Umkehrschluss ein Anstieg der selbigen nach der Intervention auf eine mangelnde Kraftentwicklung hindeuten. Die Patientengruppe mit  $EF \leq 30\%$  zeigt einen Abfall des Regurgitationsvolumens von durchschnittlich 41 auf 24 ml und eine Zunahme des endsystolischen Volumens um 40 ml. Die stark eingeschränkten Ventrikel dieser Gruppe sind anscheinend direkt nach dem Clipseinsatz nur zu geringen Kontraktilitätssteigerungen fähig. Diese reichen nicht aus, um das ehemalige Rückflussvolumen gegen den höheren Druck in den großen Kreislauf auszuwerfen. Die Zahlen deuten sogar darauf hin, dass mehr Volumen nach der Systole im Ventrikel verbleibt als bei Addition des vorherigen Regurgitationsvolumens entstehen würde. Das endsystolische Volumen steigt stärker an als das Regurgitationsvolumen abfällt. Diese Entwicklung deutet darauf hin, dass sich die Volumenbelastung des Ventrikels in dieser Patientengruppe verschlechtert. Es ist aber anzumerken, dass bei nur fünf Patienten in der Gruppe an dieser Stelle keine allgemeingültige Aussage über diese Entwicklungen getroffen werden kann. Es

ist jedoch durchaus zu erkennen, dass die Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion die Nachlaststeigerung nicht so leicht ausgleichen können wie die Patienten der Gruppe  $EF > 30\%$ .

### 4.3.2 Schlagvolumen und Vorwärtsschlagvolumen

In beiden Untergruppen ist zu erkennen, dass das Schlagvolumen nach der Intervention abfällt. Bei bestehender Mitralinsuffizienz wird nicht das gesamte Schlagvolumen in den linksventrikulären Ausflusstrakt ausgeworfen. Ein Teil des Volumens fließt zurück in den linken Vorhof. Wie schon in der Einleitung erwähnt, führt das Krankheitsbild der chronischen Mitralinsuffizienz zu einer Zunahme des Schlagvolumens. Durch die Reduktion der Undichtigkeit wird der Abfluss in das linke Atrium verringert und der Großteil des Blutflusses nimmt wieder seinen physiologischen Weg. Es scheint also durchaus nicht überraschend zu sein, dass das Schlagvolumen bei den Patienten dieser Studie nach der MitraClip-Implantation sinkt. Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigt sich, dass in den beiden Untergruppen unterschiedliche Veränderungen ursächlich für das abnehmende Schlagvolumen sind. Das Schlagvolumen wird nach der Formel  $SV = EDV - ESV$  bestimmt (Boron et al., 2005). Bei den Patienten mit normaler bis mittelgradig reduzierter LV-Funktion sinkt das enddiastolische Volumen ab und das endsystolische Volumen bleibt unverändert, sodass das Schlagvolumen kleiner wird. In der Vergleichsgruppe werden beide Volumina größer. Das endsystolische Volumen steigt allerdings stärker an als das enddiastolische Volumen, was ebenso eine Reduktion des Schlagvolumens nach sich zieht.

Bei Patienten mit Mitralinsuffizienz erlaubt das totale Schlagvolumen alleine keine eindeutige Aussage über die Pumpfunktion des linken Ventrikels, da es den retrograden Blutfluss in den linken Vorhof mit berücksichtigt. Das Vorwärtsschlagvolumen ist in diesem Fall besser dazu geeignet, die linksventrikuläre Leistung zu beurteilen. Nach den zuvor erörterten Mechanismen wäre eine Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens nach der MitraClip-Implantation zu erwarten, sobald der Blutfluss wieder zum Großteil seinen physiologischen Lauf durch die Aortenklappe nimmt. Diese Entwicklung zeigt sich aber nur bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$ , während in der Vergleichsgruppe kein signifikanter Unterschied zu erkennen ist. Zunächst erscheint es vielleicht überraschend zu sein, dass das Vorwärtsschlagvolumen nicht in beiden Gruppen zunimmt. Wenn wie bei der Gruppe  $EF > 30\%$  weniger Volumen in den Vorhof entweicht und am Ende der Systole kein Volumenanstieg zu sehen ist, wäre anzunehmen, dass mehr Blut in der Auswurfphase in den linksventrikulären Ausflusstrakt fließen würde. Folglich müsste das Vorwärtsschlagvolumen ansteigen. Diese Schlussfolgerung wird auch durch Alan Burtons Aussage „What goes in, must come out“ (Levick, 1998) unterstützt. Es ist zu bedenken, dass die Messdaten der Studie keine genaue Aussage darüber erlauben, welche Volumina über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof fließen, sodass es nicht möglich ist, einen exakten Vergleich zwischen Ein- und Ausfluss herzustellen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass bei einem größeren Patientenkollektiv eine

ähnliche Entwicklung des Vorwärtsschlagvolumens erkennbar wäre wie bei der schon zuvor erwähnten Studie aus dem Jahr 2011 von Rober J. Siegel und Kollegen. Bei den 96 Teilnehmern mit einer guten linksventrikulären Funktion wurde ein Anstieg des Vorwärtsschlagvolumens bei unveränderten endsystolischen Volumina aufgezeigt.

Des Weiteren ist es möglich, dass das Vorwärtsschlagvolumen, das die Patienten mit erhaltener ventrikulärer Pumpfunktion vor der Korrektur der Mitralinsuffizienz aufweisen, ausreicht, um die Versorgung des Körpers zu gewährleisten. In diesem Fall würde keine Notwendigkeit bestehen, das Vorwärtsschlagvolumen nach dem Clipseinsatz weiter zu steigern.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedliche Entwicklung des Vorwärtsschlagvolumens in den Gruppen kann in der Zusammenschau mit dem totalen Schlagvolumen gefunden werden. Es setzt sich bei Patienten mit Mitralinsuffizienz aus dem Regurgitationsvolumen und dem Vorwärtsschlagvolumen zusammen, da das Blut zum einen Teil retrograd in den Vorhof entweicht und zum anderen Teil in die Aorta ausgeworfen wird ( $SV = FSV + RV$ ). Der Rückfluss wird, wie schon zuvor erwähnt, durch den MitraClip eindeutig reduziert. Wenn das Regurgitationsvolumen reduziert wird und das totale Schlagvolumen abnimmt, sind für das Vorwärtsschlagvolumen zwei Entwicklungen einleuchtend: erstens eine Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens, die geringer als die Abnahme des Regurgitationsvolumens ist. Dieser Effekt ist bei der Gruppe  $EF \leq 30\%$  zu sehen. Zweitens kann es zu einem unveränderten Vorwärtsschlagvolumen kommen, wie es bei den Patienten mit besserer LV-Funktion zu erkennen ist.

### 4.3.3 Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität

Um die verschiedenen Reaktionen auf die hämodynamischen Veränderungen durch den MitraClip anhand der Kontraktilitätsunterschiede zu erklären, wird nun noch einmal genauer auf die Parameter für die Kontraktilität eingegangen. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und die endsystolische Elastanz ( $E_{ES}$ ) zeigen in beiden Untergruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen. Die Betrachtung von diesen Ergebnissen würde zu dem Schluss führen, dass sich unmittelbar nach der MitraClip-Implantation die Kontraktilität in keiner Gruppe wesentlich ändert. Bei Betrachtung des ventrikuloarteriellen Couplings ( $E_{ES}/E_A$ ) als weiterer Indikator für die Kontraktilität des Ventrikels, fällt ein Abfall dieses Parameters in beiden Untergruppen auf. In der Gruppe  $EF > 30\%$  sinkt er von 0,91 auf 0,73. Diese Veränderung erreicht allerdings mit einem p-Wert von 0,073 nicht das statistische Signifikanzniveau. Die Vergleichsgruppe zeigt eine nicht signifikante Abnahme von 0,26 auf 0,11 (p-Wert: 0,126). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind hingegen deutlich signifikant (p-Wert  $EF \leq 30\%$  vs.  $EF > 30\%$ : 0,002 und 0,005). Im Jahr 1989 veröffentlichten Asanoi et al. eine Studie, in der sie das ventrikuloarterielle Coupling bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Herzfunktion untersuchten. Wenn die ventrikuläre Elastanz ( $E_{ES}$ ) der arteriellen Elastanz ( $E_A$ ) gleicht, spricht es laut

Asanoi und Kollegen für eine maximale Schlagkraft des Ventrikels. Wenn sich dieses Verhältnis zu Gunsten der  $E_A$  verschiebt, bedeutet es eine reduzierte Schlageffektivität (Asanoi et al., 1989). Die Messwerte dieser Arbeit für das Coupling zeigen ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis von  $E_{ES}$  und  $E_A$  bei den Patienten mit erhaltener Pumpfunktion. In Anlehnung an Asanoi und Kollegen bedeutet dies, dass die Patienten dieser Gruppe eine fast maximale Schlagkraft aufweisen. Der Abfall des ventrikuloarteriellen Couplings nach der MitraClip-Implantation deutet eine Reduktion der Schlagkraft in dieser Untergruppe an. Da der Abfall des ventrikuloarteriellen Couplings nicht statistisch signifikant ist, kann allerdings keine eindeutige Aussage getroffen werden. In Bezug auf die Erkenntnisse von Asanoi et al. sprechen die Verhältnisse zwischen  $E_{ES}$  und  $E_A$  in der Gruppe  $EF \leq 30\%$  von initial 0,26 und 0,19 nach dem Clipseinsatz für eine reduzierte Schlageffektivität des linken Ventrikels (Asanoi et al., 1989). Da die ventrikuläre Elastanz bei den Patienten dieser Studie nicht durch die MitraClip-Implantation beeinflusst wird, hängen die Veränderung des ventrikuloarteriellen Couplings maßgeblich von der arteriellen Elastanz ab. Es ist zu beachten, dass letztere aus dem Quotient von endsystolischem Druck und totalem Schlagvolumen gebildet wird. Es ist denkbar, dass die Veränderungen des Couplings vor allem Ausdruck der Veränderung des Schlagvolumens sind. Wie schon zuvor erwähnt, sinkt das Schlagvolumen in Folge der erhöhten Nachlast nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz, während der endsystolische Druck zunimmt. Somit steigt die  $E_A$  und bei unveränderter  $E_{ES}$  kommt es zu einer Abnahme des Couplings.

Der Anstieg des endsystolischen Volumens bei den Patienten mit  $EF \leq 30\%$  deutet auf eine mangelnde Kontraktilitätssteigerung des Ventrikels direkt nach der MitraClip-Implantation hin. Die Drucksteigerung im Ventrikel genügt anscheinend nicht, um das Füllungsvolumen ausreichend gegen den Aortendruck auszuwerfen. Die Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens in der Gruppe  $EF \leq 30\%$  spricht aber dafür, dass eine Verbesserung der Pumpleistung auch bei diesen Patienten möglich ist. Mit Hilfe einer Untersuchung von Chow et al. aus dem Jahr 2010 kann erklärt werden, weshalb die Patienten mit stark reduzierter Pumpfunktion trotz der Volumenzunahme von der Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz profitieren. Chow und Kollegen beurteilten die myokardiale Effizienz mit Hilfe des „forward work metabolic index“ (Chow et al., 2010), der mit dem Vorwärtsschlagvolumen und dem Schlagvolumen bestimmt wurde. Wenn das Vorwärtsschlagvolumen zunimmt, steigt der „forward work metabolic index“ an. Daraus resultieren eine Verbesserung der myokardialen Effizienz und somit eine Steigerung der Pumpleistung. Folglich spricht die Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens in der Gruppe  $EF \leq 30\%$  für eine Verbesserung der systolischen Funktionseigenschaften des Ventrikels, obwohl die gleichzeitige Zunahme des endsystolischen Volumens zunächst eine andere Entwicklung suggeriert.

#### 4.3.4 Ejektionsfraktion

Die Resultate zeigen, dass die Ejektionsfraktion in beiden Untergruppen und somit auch im Gesamtkollektiv nach der Intervention abnimmt. Der gleiche Trend wurde schon in vorherigen Studien zu der perkutanen Therapie erkannt (Siegel et al., 2011, Feldman et al., 2011). Wie schon erwähnt, führt eine chronische Mitralinsuffizienz zur Zunahme des Schlagvolumens. Nach der MitraClip-Implantation mit erfolgreicher Reduktion des systolischen Rückflusses fällt das Schlagvolumen wieder ab. Nach der Formel  $EF = SV / EDV$  (Boron et al., 2005) resultiert eine Abnahme des Schlagvolumens in einem Abfall der Ejektionsfraktion, solange das enddiastolische Volumen nicht übermäßig stark sinkt.

Im klinischen Alltag wird eine Reduktion der Ejektionsfraktion häufig mit einer abnehmenden linksventrikulären Pumpfunktion in Verbindung gebracht (vgl. Tabelle 2). Aufgrund des retrograden Blutflusses bei der Mitralinsuffizienz ist die Ejektionsfraktion alleine nicht aussagekräftig für die Bestimmung der Herzleistung. In dieser Studie spricht die signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion vielmehr für eine erfolgreiche Reduktion der Mitralinsuffizienz, da sie die Verminderung des Regurgitationsvolumens anzeigt.

#### 4.3.5 Endsystolischer Druck

Der Einsatz des MitraClips führt in beiden Untergruppen zu einem Anstieg des endsystolischen Drucks. Als Anpassung an die steigende Nachlast durch die Reduktion der Mitralinsuffizienz nimmt der endsystolische Druck zu. Eine gewisse Steigerung der Muskelspannung scheint bei allen Patienten möglich zu sein. In beiden Untergruppen ist die absolute Erhöhung des endsystolischen Drucks im Durchschnitt gleich hoch. Es ist zu beachten, dass sich die Werte der Patienten mit  $EF \leq 30\%$  insgesamt auf einem niedrigeren Niveau befinden, was abermals ein Indiz für die insgesamt stark eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit ist. In Relation zum Ausgangswert ist die Steigerung des endsystolischen Drucks bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion über  $30\%$  geringer als bei den Patienten in der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtung kann ein Hinweis darauf sein, dass bei den Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion eine relativ geringere Drucksteigerung nötig ist, um die erhöhte Nachlast nach der Intervention zu überwinden.

#### 4.3.6 Endsystolische Wandspannung

Die endsystolische Wandspannung verhält sich in Abhängigkeit von dem endsystolischen Druck und dem Volumen. Daher ist es durchaus nachvollziehbar, dass in der Gruppe  $EF \leq 30\%$  bei einem gleichzeitigen Anstieg von ESV und ESP eine deutliche Zunahme der endsystolischen Wandspannung zu erkennen ist. In der Vergleichsgruppe zeigt sich nur eine geringe Veränderung der Wandspannung, da das endsysto-

lische Volumen gleich bleibt und der Druck in Relation zum Ausgangsdruck weniger stark ansteigt als bei den Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. In einer 1998 erschienen Publikation von Goldfine et al. wurde die endsystolische Wandspannung nicht nur im Rahmen anderer systolischer Parameter betrachtet, sondern sowohl mit der Ejektionsfraktion als auch den enddiastolischen Diametern in Bezug gesetzt. In einem mathematischen Modell zeigten sie, dass die Entwicklung der Wandspannung nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz mithilfe von linksventrikulären Dimensionen und Veränderungen der Ejektionsfraktion abgeschätzt werden kann. Das Kollektiv bestand aus Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, deren chronische Mitralinsuffizienz chirurgisch korrigiert wurde. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei Abnahme der enddiastolischen Dimensionen und der Ejektionsfraktion die endsystolische Wandspannung gleich bleibt. Bei gleichbleibenden enddiastolischen Dimensionen und abnehmender Ejektionsfraktion ist ein Anstieg der endsystolischen Wandspannung zu erkennen (Goldfine et al., 1998). Die Resultate der Studie sind schon aufgrund der Differenzen im Patientenkollektiv nicht mit allen Teilnehmern der vorliegenden Arbeit zu vergleichen. Sie zeigt aber einen ähnlichen Trend der endsystolischen Wandspannung in Bezug auf die Ejektionsfraktion und die diastolischen Dimensionen wie bei den Patienten mit besserer linksventrikulärer Funktion und kann daher die Ergebnisse dieser Studie unterstützen. Die Gruppe  $EF > 30\%$  zeigt einen Abfall der Ejektionsfraktion (p-Wert: 0,073) und eine Reduktion des enddiastolischen Volumens (p-Wert: 0,142), was Goldfine et al. zufolge mit einer unveränderten endsystolischen Wandspannung einhergehen müsste. Bei einem p-Wert von 0,283 ist keine signifikante Veränderung der Wandspannung bei dieser Fraktion zu erkennen. Leider ist es bei den ebenfalls nicht-signifikanten Veränderungen von dem enddiastolischen Volumen und der systolischen Wandspannung nicht möglich, das mathematische Modell mit einem eindeutigen Ergebnis anzuwenden bzw. dessen Anwendbarkeit bei dieser Studie definitiv zu bestätigen. Die Studie von Goldfine et al. kann dennoch als bereichernde Ergänzung zu der Diskussion der vorliegenden Untersuchung angesehen werden, da die Ergebnisse der Druck-Volumen-Messungen ähnliche Trends aufzeigen und so in gewissen Maßen unterstützt werden können.

Wenn die endsystolische Wandspannung als Parameter der Nachlast betrachtet wird, bedeuten die Ergebnisse, dass die Nachlast für die stark dysfunktionalen Ventrikel deutlich zunimmt, während sie bei den Patienten mit erhaltener bis mäßig reduzierter Pumpfunktion nur minimal ansteigt. Eigentlich wäre anzunehmen, dass in beiden Untergruppen die Steigerung der Nachlast nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz ähnlich ist, da der widerstandsarme Rückfluss in den linken Vorhof bei allen Patienten minimiert wird. Wie bereits aufgeführt, haben die Ventrikel in der Gruppe  $EF \leq 30\%$  sehr eingeschränkte Kontraktilitätsmöglichkeiten, weshalb nur eine geringe Kraftsteigerung möglich ist. In Anbetracht dieser Tatsache erscheint es wahrscheinlich, dass der zunehmende Auswurfwiderstand nach der MitraClip-Implantation in dieser Patientengruppe eine größere Herausforderung für den linken Ventrikel darstellt als bei den Patienten mit normaler bis mittelgradig eingeschränkter Herzleistung.

## 4.4 Diastolische Veränderungen

Die chronische Mitralinsuffizienz führt dazu, dass sowohl der linke Vorhof als auch der Ventrikel mit zusätzlichem Volumen belastet werden. Objektive Charakteristika einer dekompensierten Mitralinsuffizienz sind die Zunahme der linksventrikulären Volumina und des enddiastolischen Drucks (Gaasch, 2008). Nach der Reduktion einer Mitralklappeninsuffizienz sind Veränderungen der Druck- und Volumenverhältnisse ebenfalls in der Diastole zu erwarten. Bei Reversibilität der ventrikulären Schädigung durch die chronische Volumenüberladung würde es logisch erscheinen, wenn der Druck und das Volumen abnehmen. Ähnlich wie die Ergebnisse der systolischen Parameter zeigen auch die diastolischen Messwerte eine divergente Entwicklung in den Untergruppen. Im Folgenden werden die Ergebnisse erläutert und Erklärungsansätze für die diastolischen Veränderungen aufgeführt.

### 4.4.1 Enddiastolisches Volumen und enddiastolischer Druck

Nach erfolgreicher Intervention mittels MitraClip wäre anzunehmen, dass auch die Volumenbelastung des Ventrikels abnimmt. Dadurch, dass das Regurgitationsvolumen des einen Schlages sich nicht mehr zu dem physiologischen Blutfluss in den Ventrikel bei den nächsten Herzzyklen addiert, sollte das enddiastolische Volumen abnehmen. Bei Betrachtung der Ruhedehnungskurve (vgl. Abbildung 1) kann erkannt werden, dass sich Druck und Volumen in einem bestimmten Verhältnis zueinander entwickeln. Wenn das enddiastolische Volumen sinkt, fällt auch der dazugehörige Druck. Dieses Phänomen ist bei der Patientengruppe mit besserer linksventrikulärer Funktion zu sehen. Nach der MitraClip-Implantation sinken bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 30 % sowohl der Druck als auch das Volumen am Ende der Diastole. In einer Untersuchung der Akuteffekte der MitraClip-Therapie beobachteten Siegel et al. ebenfalls einen Abfall des enddiastolischen Drucks bei Patienten mit Ejektionsfraktionen von  $59,9 \pm 8,3$  % 15 Minuten nach der MitraClip-Implantation (Siegel et al., 2011). Die Patienten hatten zwar im Durchschnitt eine bessere linksventrikuläre Funktion als die Patienten der Gruppe  $EF > 30$  % in dieser Studie, aber die Erkenntnisse können dazu beitragen, die verschiedenen Reaktionen in Bezug auf die linksventrikuläre Pumpfunktion aufzuzeigen. Es ist nämlich ein deutlicher Unterschied zu der Patientengruppe mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 30$  % zu erkennen. Sie zeigt eine gegenteilige Entwicklung der diastolischen Parameter. Die enddiastolischen Druck- und Volumenwerte steigen nach dem Clip-einsatz statistisch signifikant an. Bei Betrachtung der Ruhedehnungskurve verschieben sich die Werte also nach rechts zu höheren Drücken und Volumina. Es stellt sich die Frage, weshalb die zuvor einleuchtende Erklärung auf diese Patientengruppe nicht zutrifft. Zur Beantwortung dieser Frage müssen auch die systolischen Parameter mit betrachtet werden. Wie zuvor aufgeführt, steigt das endsystolische Volumen bei den Patienten mit stark eingeschränkter LV-Funktion nach der MitraClip-Implantation an. Zu diesem erhöhten Volumen addiert sich in den darauf folgenden

Füllungsphasen der normale Blutfluss zum linken Herzen aus dem Lungenkreislauf. Daher steigt das Volumen und konsekutiv auch der Druck am Ende der Diastole. Dieses Phänomen fußt abermals auf der mangelnden Fähigkeit zu schnellen Kontraktilitätssteigerungen der Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion. Dadurch, dass im Ventrikel nicht genug Druck aufgebaut werden kann, um das Volumen gegen die steigende Nachlast auszuwerfen, steigen die endsystolischen und enddiastolischen Volumina an.

Der enddiastolische Druck der Gruppe  $EF \leq 30\%$  ist vor der Intervention zunächst niedriger als die Druckwerte der Fraktion  $EF > 30\%$ , obwohl die enddiastolischen Volumina etwa doppelt so hoch sind. Diese Beobachtung legt einen unterschiedlichen Verlauf der Ruhedehnungskurven der beiden Untergruppen nahe. In der Gruppe  $EF \leq 30\%$  verläuft die Kurve anscheinend flacher als bei der anderen Fraktion. Bei den Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion hat sich durch die chronische Mitralinsuffizienz eine große, dehnbare Kammer entwickelt, die hohe Füllungsvolumina ohne starke Druckanstiege toleriert, aber dabei weniger stark kontraktile ist. Die Gruppe  $EF > 30\%$  zeigt eine erhaltene Kontraktilität und zugleich eine geringere Toleranz für hohe Füllungsvolumina. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Ventrikel der beiden Untergruppen über eine unterschiedliche passive diastolische Volumendehnbarkeit (Compliance) verfügen. Sie ist definiert als der Quotient aus Volumenänderung und entsprechender Druckänderung:  $C = \Delta V / \Delta P$  (Behrends et al., 2010). Bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 30\%$  ist die Compliance im Vergleich zur Gruppe  $EF > 30\%$  höher, da wesentlich größere Füllungsvolumina mit einem geringen Druckanstieg einhergehen.

Interessanterweise übersteigt der enddiastolische Druck der Gruppe  $EF \leq 30\%$  nach der MitraClip-Implantation den der Gruppe  $EF > 30\%$ . Diese Entwicklung lässt sich auch mit Hilfe der Ruhedehnungskurve erklären. Die Kurve zeigt zunächst einen flachen Verlauf, sodass eine Volumenzunahme nur mit einem geringen Druckanstieg einhergeht. Bei höheren Füllungsvolumina wird die Kurve wesentlich steiler, sodass schon ein geringer Volumenzuwachs eine Drucksteigerung nach sich zieht (vgl. Abbildung 1). Anscheinend befinden sich die enddiastolischen Volumina der Gruppe  $EF \leq 30\%$  vor der MitraClip-Implantation noch im flachen Teil der Kurve. Nach der Intervention geraten die Werte durch den Volumenzuwachs in den steileren Abschnitt der Ruhedehnungskurve, in dem der Druck schneller ansteigt. Bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion über  $30\%$  sinken die enddiastolischen Volumina, sodass sich die Werte auf der Ruhedehnungskurve nach links bewegen und folglich die Werte für den enddiastolischen Druck fallen.

Die Überlegungen zu diesen enddiastolischen Veränderungen lassen sich auch mit den Ergebnissen der enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung vereinen.

#### 4.4.2 Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung

Die Parameter der enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehung, die mit Hilfe der Ausführungen von Stefan Klotz und Kollegen bestimmt wurden (Klotz et al., 2007),

zeigen in den Untergruppen abermals gegensätzliche Veränderungen. Mit der Gleichung  $EDP = \alpha \cdot EDV^\beta$  kann für jedes enddiastolische Volumen der zugehörige Druck ermittelt werden. Somit lässt sich der gesamte Kurvenverlauf bestimmen. Die statistisch signifikanten Änderungen von Alpha bei den Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion bedeuten, dass die Druck-Volumen-Beziehung auf ein insgesamt höheres Druckniveau verschoben wird. Durch den Anstieg von  $\alpha$  ergeben sich für alle enddiastolischen Volumina höhere Druckwerte. Dadurch, dass Beta verringert wird, steigt die Kurve etwas seichter an. Die Verschiebung zu höheren Drücken lässt sich mit den zuvor beschriebenen Überlegungen zu der Entwicklung des enddiastolischen Drucks in Einklang bringen. Bei den Patienten mit besserer linksventrikulärer Funktion zeigt sich das Verhalten von  $\alpha$  und  $\beta$  gegenteilig. Folglich steigt die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung etwas steiler an, bewegt sich aber auf einem insgesamt geringeren Druckniveau als vor der perkutanen Reduktion der Mitralinsuffizienz. Auch diese Entwicklung deckt sich mit dem bereits beschriebenen Abfall der enddiastolischen Drücken und Volumina.

#### 4.4.3 Enddiastolische Wandspannung

Die enddiastolischen Druck- und Volumenänderungen lassen sich auch sehr gut mit der Entwicklung der Wandspannung in der Diastole vereinen. Bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 30 % nimmt die Wandspannung nach der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion signifikant ab, während sie bei der Vergleichsgruppe zunimmt. Da die Wandspannung abhängig von dem Druck und dem Volumen ist, ist diese Beobachtung nicht überraschend. Sie verändert sich gleichgesinnt mit dem enddiastolischen Druck und dem Volumen.

Die enddiastolische Wandspannung ist einer der besten Parameter zur Bestimmung der Vorlast (Norton, 2001). Die Entwicklungen in den Untergruppen bedeuten also, dass unmittelbar nach der MitraClip-Implantation die Vorlast bei den Patienten mit besserer linksventrikulärer Funktion abfällt. Da die Volumenbelastung reduziert wird und damit der Füllungsdruck abnimmt, ist diese Beobachtung gut nachvollziehbar. Bei den Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion steigt die Vorlast infolge der schon erläuterten Volumenzunahme an. Auch in Anlehnung an das La-Place-Gesetz ( $K = (P_{tm} \cdot r) / 2d$ ) (Huppelsberg and Walter, 2003) sind die Ergebnisse nachvollziehbar. Wenn sich der ventrikuläre Radius aufgrund der Volumenzunahme vergrößert und der Druck infolgedessen ansteigt, nimmt auch die Wandspannung zu.

Die Korrelation zwischen der Ejektionsfraktion und der Veränderung der enddiastolischen Wandspannung in Abbildung 12 zeigt die Unterschiede zwischen den Gruppen sehr deutlich. Je niedriger die Ejektionsfraktion vor der Intervention ist, desto stärker nimmt die Wandspannung nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz zu. Die stark negative Korrelation mit einem Rangkorrelationskoeffizient von - 0,819 deutet darauf hin, dass die enddiastolische Wandspannung nach der MitraClip-Implantation bei Patienten mit einer noch geringeren Ejektionsfraktion als in diesem

Kollektiv stärker zunehmen würde. Wenn man davon ausgeht, dass die Korrelation auch für Ejektionsfraktionen unter 11 % zutrifft, würde bei einer EF von 10 % die enddiastolische Wandspannung nach der MitraClip-Implantation um ca. 40 mmHg ansteigen. Die gestrichelte Linie in Abbildung 12 zeigt den möglichen weiteren Verlauf der Korrelation. Es stellt sich nun die Frage, welche schnell einsetzenden Spannungsanstiege, wie sie unmittelbar nach der Intervention vorkommen, von stark eingeschränkten Ventrikeln toleriert werden. Diese Frage kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden und müsste an Patienten mit Ejektionsfraktionen unter 11 % in einer weiteren Studie untersucht werden.

#### **4.5 Auswirkung auf den peripher gemessenen Blutdruck**

Die Ergebnisse zeigen, dass eine unmittelbare Veränderung des peripher gemessenen Blutdrucks nach der Intervention ausbleibt, obwohl deutliche Druckunterschiede im Ventrikel messbar sind. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen lässt sich zum einen mit der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Messverfahren erklären. Der Konduktanzkatheter ist ein sehr empfindliches System, das minimale Druckschwankungen wahrnimmt. Häufig sind Druckunterschiede von einem Schlag zum nächsten deutlich zu erkennen. Zum anderen kann es auf der Strecke vom Ventrikel zur Arterie zur Abschwächung der Effekte kommen, sodass sie peripher nicht mehr messbar sind. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass es als Reaktion auf die Drucksteigerung im Ventrikel zu Gegenregulationen in den kleineren Arterien kommt, sodass der Blutdruck in der Peripherie unverändert bleibt.

#### **4.6 Auswirkungen des MitraClips in Abhängigkeit von der Ventrikelfunktion**

Die perkutane Mitralklappenreparatur ist ein relativ neues Verfahren in der interventionellen Kardiologie und erwies sich besonders vorteilhaft für Patienten mit hohem Operationsrisiko. Die katheterbasierte Intervention gilt im Vergleich zur Klappenoperation als risikoärmer (Feldman et al., 2011). Mehrere Erhebungen ergaben, dass der Schweregrad der Mitralinsuffizienz mit Hilfe des MitraClips zwar etwas weniger stark gesenkt wird als bei der operativen Rekonstruktion, aber die Lebensqualität, die Belastbarkeit und die linksventrikuläre Funktion durchaus sehr positiv beeinflusst werden (Feldman et al., 2011, Franzen et al., 2010, Auricchio et al., 2011). Die bisherigen Untersuchungen bezogen sich zum Großteil auf Patienten mit normaler bis mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Es gibt derzeit nur wenige Studien zu Patienten mit stärker beeinträchtigter Pumpfunktion. Dabei ist diese Patientenkelntel in dem thematischen Zusammenhang besonders interessant. Die Ergebnisse bisheriger Erhebungen deuten darauf hin, dass bei operablen Patienten eine konventionell operative Therapie angestrebt werden sollte, da die Mitralinsuffizienz dadurch stärker reduziert wird. Dementsprechend werden in Zukunft wahrscheinlich

vor allem die Patienten mit dem MitraClip System behandelt werden, für die die operativen Therapien aufgrund einer zu hohen Risikokonstellation nicht zugänglich sind. Es ist zu erwarten, dass in diese Patientengruppen viele Erkrankte mit stark reduzierter linksventrikulärer Leistung fallen werden.

Lange Zeit bestanden erhebliche Bedenken gegenüber der Idee, die Mitralinsuffizienz bei Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion zu reduzieren. Die durchlässige Mitralklappe galt als „pop-off“ valve“ (Cohn, 2008) (Druckentlastungsventil), die durch die Verbindung in das widerstandsarme Atrium eine Druckentlastung des Ventrikels ermöglicht. Es wurde befürchtet, dass die Korrektur der Mitralinsuffizienz den schon dysfunktionalen Ventrikel weiter schädigen könnte (Cohn, 2008). Diese Theorie wurde bereits in mehreren Untersuchungen widerlegt (Bax et al., 2004, Acker et al., 2006) und kann auch nicht von den Resultaten dieser Studie unterstützt werden. Es ist deutlich darauf hinzuweisen, dass sich alle Patienten jederzeit hämodynamisch stabil zeigten. Es waren zu keinem Zeitpunkt Zeichen einer kardialen Dekompensation zu erkennen.

Die Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz trotz des guten Gesamtergebnisses nicht nur positive Effekte auf alle Eigenschaften der linken Herzkammer hat. Die Resultate zeigen, dass es bei den Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 30 % zu einer Verminderung der Volumenbelastung kommt, während bei den Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion die Volumenüberladung zunimmt. Wenn lediglich die diastolischen Veränderungen in der Patientengruppe  $EF \leq 30\%$  betrachtet würden, spräche die Zunahme des enddiastolischen Drucks, des Volumens und der Wandspannung für eine zunehmende Belastung des linken Ventrikels. Dies würde bedeuten, dass die Reduktion der Klappenundichtigkeit die Funktion des linken Ventrikels eher schädigen als fördern würde. In Zusammenschau mit der Entwicklung der systolischen Parameter kann dieser negative Eindruck aber nicht bestätigt werden, da sich in der Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens durchaus eine Spannungssteigerung zeigt, die wiederum für eine Steigerung der Kontraktilität und der Pumpfunktion spricht. Es ist also kein global positiver oder negativer Einfluss unmittelbar nach der MitraClip-Therapie zu verzeichnen. Vielmehr zeigt sich eine positive Entwicklung der systolischen Kontraktilitätseigenschaften und gleichzeitig eine negative Entwicklung der diastolischen Funktion in der Gruppe  $EF \leq 30\%$ .

Insbesondere die stark negative Korrelation zwischen der initialen Ejektionsfraktion und der Veränderung der diastolischen Wandspannung deutet darauf hin, dass die vorteilhafte Wirkung der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion möglicherweise gewisse Grenzen hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten stark darauf hin, dass bei Patienten mit wenig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion schon unmittelbar nach der MitraClip-Therapie die Volumenbelastung des Ventrikels vermindert wird. In einer im Jahr 2011 von Ted Feldman und Kollegen veröffentlichten Untersuchung war bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von  $60 \pm 10,1\%$  zwölf Monate nach der perkutanen Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des endsystolischen und enddiastolischen Volumens zu sehen (Feldman et al., 2011).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die unmittelbaren positiven Volumenveränderungen bei Patienten mit guter bis leicht eingeschränkter LV-Funktion nachhaltig bestehen bleiben. Die Kontraktilität scheint sich nicht wesentlich zu verändern.

Bei Patienten mit  $EF \leq 30\%$  ist eine Steigerung der systolischen Funktion zu erkennen, während die diastolischen Parameter negativ beeinflusst werden. Bei noch stärker eingeschränkter Pumpfunktion könnte eine weitere Verschlechterung der diastolischen Eigenschaften zu erwarten sein. In den Abbildungen 6 und 8 sind die Korrelationen zwischen der Ejektionsfraktion und den Veränderungen der endsystolischen und enddiastolischen Volumina dargestellt. Die gestrichelte Weiterführung der Trendlinien beschreibt die möglichen Auswirkungen bei Patienten mit sehr stark reduzierter Pumpfunktion. Es deutet sich an, dass bei sehr niedrigen Ejektionsfraktionen sowohl das endsystolische als auch das enddiastolische Volumen unmittelbar nach dem Clipseinsatz enorm ansteigen würde. Die in dieser Studie beschriebenen Effekte beziehen sich immer auf einen Zeitpunkt wenige Minuten nach der erfolgreichen MitraClip-Implantation. Interessanterweise haben Franzen et al. in einer im Jahr 2011 veröffentlichten Studie gezeigt, dass bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von  $19 \pm 5\%$  sechs Monate nach der MitraClip-Therapie sowohl das endsystolische als auch das enddiastolische Volumen abnehmen (Franzen et al., 2011). Diese Entwicklung lässt darauf schließen, dass die perkutane Mitralklappenrekonstruktion zwar akut zu einer Volumenüberladung des linken Ventrikels führt. Der zunächst negative Einfluss scheint sich aber nach einem halben Jahr positiv zu entwickeln. Es ist also möglich, dass Patienten mit noch stärker reduzierter Pumpfunktion nachhaltig eine Besserung der systolischen und diastolischen Füllungsverhältnisse erfahren würden. Es bleibt nun noch fraglich, in welchem Ausmaß ein stark eingeschränkter Ventrikel eine akut einsetzende zusätzliche Volumenüberladung tolerieren kann, sodass sich aus der anfänglichen Verschlechterung nach einiger Zeit eine Volumenreduktion entwickeln kann. Anhand der momentan verfügbaren Informationen, würde die Reduktion der Mitralsuffizienz mittels MitraClip bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter  $10\%$  vermutlich mit einem hohen Risiko einhergehen. Bei der Beratung dieser Patienten sollte beachtet werden, dass es nach der Clipimplantation möglicherweise durch die akute Volumenbelastung zu einer Dekompensation des Ventrikels kommen könnte. Es ist an dieser Stelle aber auch zu betonen, dass kein Patient dieser Studie Anzeichen einer kardialen Dekompensation gezeigt hat, obwohl es zu erheblichen Volumenveränderungen nach der MitraClip-Implantation gekommen ist. Alle Patienten präsentierten sich zu jeder Zeit in einem kompensierten Zustand, sodass durchaus die Möglichkeit besteht, dass auch bei Patienten mit noch schlechterer linksventrikulärer Funktion eine Dekompensation ausbleibt. Es erscheint durchaus möglich, dass sogar extremere Volumenveränderungen akut nach dem MitraClip-Einsatz von stark eingeschränkten Ventrikeln toleriert werden können. Nach der kurzfristig vermehrten Belastung könnte sich langfristig eine Verbesserung der linksventrikulären Volumenverhältnisse entwickeln. Somit wäre die perkutane Mitralklappenrekonstruktion auch für Patienten mit noch stärker reduzierter Pumpfunktion als in dieser Studie vorteilhaft. Patienten mit einer sehr stark einge-

schränkten Pumpleistung sollte also trotz der Möglichkeit einer kardialen Dekompensation in Zukunft nicht kategorisch von der perkutane Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip abgeraten werden.

#### **4.7 Limitationen**

Ein deutlicher Schwachpunkt der Studie liegt in der geringen Patientenzahl. Es wäre wünschenswert, mehr Vertreter in jeder Untergruppe zu haben, sodass sowohl Messungenauigkeiten als auch individuelle Unterschiede weniger stark ins Gewicht fallen. Da das MitraClip System ein relativ neues Verfahren zur Behandlung der Mitralinsuffizienz ist, gibt es bisher nur eine begrenzte Zahl von Studien, die sich mit dem Thema beschäftigen. Derzeit existiert keine andere Untersuchung zu den Auswirkungen auf die Hämodynamik des linken Ventrikels bei Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion unmittelbar nach der Implantation. Daher sind die Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Arbeiten begrenzt. Es zeigt sich aber, dass sich die Ergebnisse gut in bisherige Erkenntnisse eingliedern lassen. Die geringe Größe des Patientenkollektivs sollte nicht nur als Nachteil gewertet werden. Es ist bemerkenswert, dass schon in einer kleinen Kohorte statistisch signifikante Ergebnisse zu erkennen sind. Es deutet darauf hin, dass die Individuen innerhalb der Untergruppen sehr ähnliche Reaktionen auf die perkutane Mitralklappenrekonstruktion zeigen, die sich von denen der Vergleichsgruppe deutlich unterscheiden. Somit deutet es auch darauf hin, dass diese Ergebnisse möglicherweise verallgemeinbar sind.

#### **4.8 Zukünftige Forschungsprojekte**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind zum Teil sehr aussagekräftig. Leider sind bei einigen Parametern nur geringe, nicht signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Es bleibt daher ungewiss, ob bei diesen Messgrößen überhaupt ein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen besteht. Um die Aussagen der Studie zu stützen und zu verfeinern, wäre es sinnvoll, die gleichen Druck- und Volumenuntersuchungen bei zusätzlichen Patienten durchzuführen. Darüber hinaus wäre auch eine Studie denkbar, die sich insbesondere auf Patienten mit einer stark bis sehr stark eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion fokussiert. Die Ergebnisse einer solchen Erhebung könnten die mutmaßlichen Entwicklungen der endsystolischen und enddiastolischen Volumina und der enddiastolischen Wandspannung möglicherweise beweisen oder widerlegen. Von großem Interesse könnten auch echokardiographische Kontrollen bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach sechs und zwölf Monaten sein. Dabei könnte überprüft werden, ob die Ergebnisse, die unmittelbar nach der Reduktion der Mitralinsuffizienz zu erkennen sind, nachhaltig bestehen bleiben oder ob wesentliche Veränderungen zu erkennen sind. Allerdings wäre so nur eine Kontrolle der Volumenverhältnisse mög-

lich. Besser wären Verlaufsuntersuchungen mit dem Konduktanzkatheter. Aufgrund der Invasivität des Verfahrens wären diese jedoch nur schwer durchzuführen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Akuteffekte der Reduktion einer Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren auf den linken Ventrikel untersucht. Es zeigte sich, dass die hämodynamische Adaptation des Ventrikels entscheidend von der zugrundeliegenden Pumpfunktion abhängt und es nicht zu einer einfachen Umkehr der Anpassungsvorgänge kommt, die sich im Verlauf der chronischen Mitralklappeninsuffizienz entwickeln. Bei den Patienten mit normaler bis mittelgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion bewirkt die MitraClip-Implantation vor allem eine Abnahme der Volumina. Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina sinken, wodurch die Wandspannung der linken Kammer abnimmt. Bei den Patienten mit starker linkskardialer Dysfunktion zeigt sich hingegen ein deutlicher Anstieg dieser Volumina sowie der Wandspannung. Gleichzeitig ist eine signifikante Zunahme des Vorwärtsschlagvolumens zu erkennen, die als Ausdruck einer verbesserten Kontraktilität gewertet werden kann. Insbesondere der bei einigen Patienten mit  $EF \leq 30\%$  stark ausgeprägte Anstieg des enddiastolischen Drucks gibt Anlass zu der Frage, ob die Prozedur bei diesen Patienten das Risiko eines Pumpversagens birgt. Obwohl es bei keinem der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten zu einer kardialen Dekompensation kam, kann diese Frage mit letzter Sicherheit natürlich nur in größeren klinischen Studien beantwortet werden.

Es ist zu hoffen, dass die Erkenntnisse dieser Arbeit dazu beitragen, dass das MitraClip System weiterhin erfolgreich eingesetzt wird und der Einsatzrahmen mit Hilfe der Forschungsergebnisse so abgesteckt werden kann, dass die MitraClip-Patienten der Zukunft von den positiven Auswirkungen profitieren werden.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$\alpha$ :	Alpha
ACT:	Activated Clotting Time
$\beta$ :	Beta
C:	Compliance, Volumendehnbarkeit
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankheit
CRT:	Cardiac resynchronization therapy, kardiale Resynchronisationstherapie
d:	Wanddicke
$\Delta$ EDV:	Veränderung des enddiastolischen Volumens
$\Delta$ ESV:	Veränderung des endsystolischen Volumens
$\Delta$ P:	Druckänderung
$\Delta$ V:	Volumenänderung
$dP/dt_{\max}$ :	Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
$E_A$ :	Arterielle Elastanz
EDP:	End-diastolic pressure, enddiastolischer Druck
EDPVR:	End-diastolic pressure-volume relationship, enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung
EDV:	End-diastolic volume, enddiastolisches Volumen
$E_{ES}$ :	End-systolic elastance, endsystolische Elastanz, ventrikuläre Elastanz
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Echokardiographie
ESP:	End-systolic pressure, endsystolischer Druck
ESV:	End-systolic volume, endsystolisches Volumen
EuroSCORE:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FSV:	Forward stroke volume, Vorwärtsschlagvolumen
K:	Wandspannung
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LA:	Linkes Atrium
LV:	Linksventrikulär
LVEDV:	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV:	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen

MI:	Mitralinsuffizienz
NYHA:	New York Heart Association
$P_{tm}$ :	Transmuraler Druck
PV:	Pulmonalvene
PV-Loop:	Pressure-Volume-Loop, Druck-Volumen-Schleife
r:	Radius
RF:	Regurgitationsfraktion
RV:	Regurgitationsvolumen
SV:	Stroke volume, Schlagvolumen
Tau:	Relaxationsgeschwindigkeit
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
$WS_{ED}$ :	End-diastolic wall stress, enddiastolische Wandspannung
$WS_{ES}$ :	End-systolic wall stress, endsystolische Wandspannung

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abbott Laboratories (Hrsg.) 2013. MitraClip Mitral Valve Repair System. Abbott Park, USA.  
[Online im Internet] URL: <http://www.abbottvascular.com/int/mitraclip.html>  
[Stand 17.05.2013, 17:14].
- ACKER, M. A., BOLLING, S., SHEMIN, R., KIRKLIN, J., OH, J. K., MANN, D. L., JESSUP, M., SABBAH, H. N., STARLING, R. C. & KUBO, S. H. 2006. Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132, 568-77, 577 e1-4.
- ALFIERI, O., MAISANO, F., DE BONIS, M., STEFANO, P. L., TORRACCA, L., OPPIZZI, M. & LA CANNA, G. 2001. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122, 674-81.
- ASANOI, H., SASAYAMA, S. & KAMEYAMA, T. 1989. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res*, 65, 483-93.
- AURICCHIO, A., SCHILLINGER, W., MEYER, S., MAISANO, F., HOFFMANN, R., USSIA, G. P., PEDRAZZINI, G. B., VAN DER HEYDEN, J., FRATINI, S., KLERSY, C., KOMTEBEDDE, J. & FRANZEN, O. 2011. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 58, 2183-9.
- BAX, J. J., BRAUN, J., SOMER, S. T., KLAUTZ, R., HOLMAN, E. R., VERSTEEGH, M. I., BOERSMA, E., SCHALIJ, M. J., VAN DER WALL, E. E. & DION, R. A. 2004. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation*, 110, II103-8.
- BEHREND, J. C., BISCHOFBERGER, J., DEUTZMANN, R., EHMKE, H., FRINGS, S., GRISSMER, S. & HOTH, M. 2010. *Duale Reihe Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 121.
- BONOW, R., MANN, D., ZIPES, D. & LIBBY, P. 2011. *Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, USA, Elsevier, 1499-1509.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., CHATTERJEE, K., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M. & SHANEWISSE, J. S. 2008. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography

- and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 118, e523-661.
- BORON, W. F. & BOULPAEP L, E. 2005. *Medical Physiology*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 510-522.
- BORTZ, J. & SCHUSTER, C. 2010. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 78.
- CARABELLO, B. A. 1999. *Evidence Based Cardiology*, London, BMJ Books, 799-803.
- CARPENTIER, A. 1983. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86, 323-37.
- CHOW, B. J., ABUNASSAR, J. G., ASCAH, K., DEKEMP, R., DASILVA, J., MESANA, T., BEANLANDS, R. S. & RUDDY, T. D. 2010. Effects of mitral valve surgery on myocardial energetics in patients with severe mitral regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3, 308-13.
- COHN, L. H. 2008. *Cardiac Surgery in the Adult*, New York, McGraw-Hill Medical, 1013.
- COLUCCIA, V., BURZOTTA, F., ROMAGNOLI, E., TRANI, C., GIAMMARINARO, M., TALARICO, G. P., JANNELLI, G. V., NICCOLI, G., PORTO, I., LEONE, A. M., TOMMASINO, A., SCHIAVONI, G. & CREA, F. 2012. EuroSCORE predicts long-term mortality of unselected patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int J Cardiol*.
- DETAINT, D., SUNDT, T. M., NKOMO, V. T., SCOTT, C. G., TAJIK, A. J., SCHAFF, H. V. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2006. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation*, 114, 265-72.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., AKINS, C. W. & VAHANIAN, A. 2009. Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382-94.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., TAJIK, A. J., SCHAFF, H. V., ORSZULAK, T. A., BAILEY, K. R. & FRYE, R. L. 1994. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*, 90, 830-7.
- ERDMANN, E. 2009. *Klinische Kardiologie*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 402.
- FEDAK, P. W., MCCARTHY, P. M. & BONOW, R. O. 2008. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation*, 117, 963-74.
- FELDMAN, T. & CILINGIROGLU, M. 2011. Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 57, 529-37.
- FELDMAN, T., FOSTER, E., GLOWER, D. D., KAR, S., RINALDI, M. J., FAIL, P. S., SMALLING, R. W., SIEGEL, R., ROSE, G. A., ENGERON, E., LOGHIN, C., TRENTO, A., SKIPPER, E. R., FUDGE, T., LETSOU, G. V., MASSARO, J. M. & MAURI, L. 2011. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364, 1395-406.
- FELDMAN, T., KAR, S., RINALDI, M., FAIL, P., HERMILLER, J., SMALLING, R., WHITLOW, P. L., GRAY, W., LOW, R., HERRMANN, H. C., LIM, S.,

- FOSTER, E. & GLOWER, D. 2009. 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*, 54, 686-94.
- FELDMAN, T., WASSERMAN, H., HERRMANN, H., GRAY, W., BLOCK, P., WHITLOW, P., ST GOAR, F., RODRIGUEZ, L., SILVESTRY, F., SCHWARTZ, A., SANBORN, T., CONDADO, J. & FOSTER, E. 2005. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 46, 2134-40.
- FRANZEN, O., BALDUS, S., RUDOLPH, V., MEYER, S., KNAP, M., KOSCHYK, D., TREEDE, H., BARMAYER, A., SCHOFER, J., COSTARD-JACKLE, A., SCHLUTER, M., REICHENSPURNER, H. & MEINERTZ, T. 2010. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 31, 1373-81.
- FRANZEN, O., VAN DER HEYDEN, J., BALDUS, S., SCHLUTER, M., SCHILLINGER, W., BUTTER, C., HOFFMANN, R., CORTI, R., PEDRAZZINI, G., SWAANS, M. J., NEUSS, M., RUDOLPH, V., SURDER, D., GRUNENFELDER, J., EULENBURG, C., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & AURICCHIO, A. 2011. MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 13, 569-76.
- FUSTER, V., ALEXANDER, R. W., O'ROURKE, R. A., ROBERTS, R., KING, S. B., PRYSTOWSKY, E. N. & NASH, I. 2004. *Hurst's The Heart*, The McGraw-Hill Companies, Inc, 1679-1685.
- GAASCH, W. H. 2008. *Pathophysiology and stages of chronic mitral regurgitation* [Online im Internet] URL: [http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-stages-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search\\_result&search=Pathophysiology+and+stages+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-stages-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search_result&search=Pathophysiology+and+stages+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=3~150) [Stand 04.04.2012, 17:15].
- GAASCH, W. H. 2012. *Overview of the management of chronic mitral regurgitation* [Online im Internet] URL: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search\\_result&search=Overview+of+the+management+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search_result&search=Overview+of+the+management+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=1~150) [Stand 10.04.2012, 18:40].
- GAEMPERLI, O., MOCSETTI, M., SURDER, D., BIAGGI, P., HURLIMANN, D., KRETSCHMAR, O., BUEHLER, I., BETTEX, D., FELIX, C., LUSCHER, T. F., FALK, V., GRUNENFELDER, J. & CORTI, R. 2012. Acute

- haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart*, 98, 126-32.
- GOLDFINE, H., AURIGEMMA, G. P., ZILE, M. R. & GAASCH, W. H. 1998. Left ventricular length-force-shortening relations before and after surgical correction of chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 31, 180-5.
- GRUYTER, W. D. 2004. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Berlin, Walter de Gruyter GmbH, 171, 749, 1168-1169.
- HEROLD, G. 2012. *Innere Medizin*, Köln, Herold, 158, 203.
- HORSTKOTTE, D., LOOGEN, F., KLEIKAMP, G., SCHULTE, H. D., TRAMPISCH, H. J. & BIRCKS, W. 1983. [Effect of prosthetic heart valve replacement on the natural course of isolated mitral and aortic as well as multivalvular diseases. Clinical results in 783 patients up to 8 years following implantation of the Bjork-Shiley tilting disc prosthesis]. *Z Kardiol*, 72, 494-503.
- HUGHES, S. 2005. *High-risk asymptomatic patients with mitral regurgitation can be identified with quantitative grading*  
[Online im Internet] URL: <http://www.theheart.org/article/397157.do>  
[Stand 11.04.2012, 11:55].
- HUPPELSBERG, J. & WALTER, K. 2003. *Kurzlehrbuch Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme, 61-65.
- KJORSTAD, K. E., KORVALD, C. & MYRMEL, T. 2002. Pressure-volume-based single-beat estimations cannot predict left ventricular contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282, H1739-50.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGL, S. 2005. *Lehrbuch der Physiologie*, Stuttgart, Georg Thieme, 155-156.
- KLOTZ, S., DICKSTEIN, M. L. & BURKHOFF, D. 2007. A computational method of prediction of the end-diastolic pressure-volume relationship by single beat. *Nat Protoc*, 2, 2152-8.
- LEVICK, J. R. 1998. *Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems*, Heidelberg, Johann Ambrosius Barth Verlag, Hüthig GmbH, 23, 104.
- MAISANO, F., VIGANO, G., BLASIO, A., COLOMBO, A., CALABRESE, C. & ALFIERI, O. 2006. Surgical isolated edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty: clinical proof of the principle for an endovascular approach. *EuroIntervention*, 2, 181-6.
- MEHTA, R. H., SUPIANO, M. A., ORAL, H., GROSSMAN, P. M., PETRUSHA, J. A., MONTGOMERY, D. G., BRIESMIESTER, K. A., SMITH, M. J. & STARLING, M. R. 2000. Relation of systemic sympathetic nervous system activation to echocardiographic left ventricular size and performance and its implications in patients with mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 86, 1193-7.
- MEWIS, C., RISSEN, R. & SPYRIDOPOULOS, I. 2006. *Kardiologie compact. Alles für Station und Facharztprüfung*, Stuttgart, Georg Thieme, 85.
- MIRABEL, M., IUNG, B., BARON, G., MESSIKA-ZEITOUN, D., DETAINT, D., VANOVERSHELDE, J. L., BUTCHART, E. G., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. 2007. What are the characteristics of patients with severe,

- symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*, 28, 1358-65.
- NORTON, J. M. 2001. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ*, 25, 53-61.
- OTTO, C. M. 2012. *clinical features, and evaluation of chronic mitral regurgitation* [Online im Internet] URL: [http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-evaluation-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search\\_result&search=%2C+clinical+features%2C+and+evaluation+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-evaluation-of-chronic-mitral-regurgitation?source=search_result&search=%2C+clinical+features%2C+and+evaluation+of+chronic+mitral+regurgitation&selectedTitle=1~150) [Stand 17.04.2012, 13:30].
- PUNIT, R. & HILL, J. 2006. *Oxford Handbook of Cardiology*, Oxford, Oxford University Press, 68.
- RAPAPORT, E. 1975. Natural history of aortic and mitral valve disease. *Am J Cardiol*, 35, 221-7.
- RAY, S., CHAMBERS, J., GOHLKE-BAERWOLF, C. & BRIDGEWATER, B. 2006. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation: the way forward? *Eur Heart J*, 27, 2925-8.
- ROBBINS, J. D., MANIAR, P. B., COTTS, W., PARKER, M. A., BONOW, R. O. & GHEORGHIADU, M. 2003. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*, 91, 360-2.
- RUDOLPH, V., KNAP, M., FRANZEN, O., SCHLUTER, M., DE VRIES, T., CONRADI, L., SCHIRMER, J., TREEDE, H., WEGSCHEIDER, K., COSTARD-JACKLE, A., MEINERTZ, T., REICHENSPURNER, H. & BALDUS, S. 2011. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol*, 58, 2190-5.
- SAVAGE, E. B., FERGUSON, T. B., JR. & DISESA, V. J. 2003. Use of mitral valve repair: analysis of contemporary United States experience reported to the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*, 75, 820-5.
- SCHERTEL, E. R. 1998. Assessment of left-ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg*, 46 Suppl 2, 248-54.
- SIEGEL, R. J., BINER, S., RAFIQUE, A. M., RINALDI, M., LIM, S., FAIL, P., HERMILLER, J., SMALLING, R., WHITLOW, P. L., HERRMANN, H. C., FOSTER, E., FELDMAN, T., GLOWER, D. & KAR, S. 2011. The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1658-65.
- STARLING, M. R. 1995. Effects of valve surgery on left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation. *Circulation*, 92, 811-8.
- VAHANIAN, A., BAUMGARTNER, H., BAX, J., BUTCHART, E., DION, R., FILIPPATOS, G., FLACHSKAMPF, F., HALL, R., IUNG, B., KASPRZAK, J., NATAF, P., TORNOS, P., TORRACCA, L. & WENINK, A. 2007a. 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*, 28, 230-68.

- VAHANIAN, A., BAUMGARTNER, H., BAX, J., BUTCHART, E., DION, R., FILIPPATOS, G., FLACHSKAMPF, F., HALL, R., IUNG, B., KASPRZAK, J., NATAF, P., TORNOS, P., TORRACCA, L. & WENINK, A. 2007b. [Guidelines on the management of valvular heart disease]. *Rev Esp Cardiol*, 60, 1e-50e.
- YUN, K. L. & MILLER, D. C. 1991. Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin*, 9, 315-27.
- ZOGHBI, W. A., ENRIQUEZ-SARANO, M., FOSTER, E., GRAYBURN, P. A., KRAFT, C. D., LEVINE, R. A., NIHOYANNOPOULOS, P., OTTO, C. M., QUINONES, M. A., RAKOWSKI, H., STEWART, W. J., WAGGONER, A. & WEISSMAN, N. J. 2003. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16, 777-802.

## 8 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlich bei PD Dr. Volker Rudolph für seine hervorragende Betreuung. Für mich war die Zusammenarbeit sehr lehrreich und hat mir viel Freude bereitet. Seine zuversichtliche Einstellung sowie seine stets ehrliche und freundliche Unterstützung haben maßgeblich zu meiner Begeisterung für das Thema und die Fertigstellung der Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt außerdem meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan Baldus, der sich sehr für die Durchführung der Messungen eingesetzt hat und als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung stand. Das Arbeitsklima mit ihm und dem gesamten Operationsteam habe ich immer als sehr angenehm und freundlich empfunden, sodass ich auf diese Zeit gerne zurückblicke.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich in dieser Zeit begleitet haben. Für ihre Unterstützung, ihr Vertrauen und ihre Ratschläge bin ich sehr dankbar. Ich freue mich, dass sie für mich da waren und sich bei Höhepunkten mit mir gefreut und mich bei gelegentlichen Tiefpunkten wieder angespornt haben.

## 9 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....