

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herzzentrum Hamburg

Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

**Verlaufsbeurteilung ventrikulärer und atrialer Volumina in der
MRT nach MitraClip-Implantation bei Patienten mit
Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Maximilian Lange

aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.08.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. S. Baldus

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. G. Lund

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
1.1	MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	3
1.2	LINKSVENTRIKULÄRES REVERSES REMODELLING	7
1.3	MITRACLIP™-SYSTEM.....	9
1.4	KARDIALE MRT ZUR DIAGNOSTIK VENTRIKULÄRER VOLUMINA	14
1.5	ZIELE DER STUDIE	16
1.5.1	<i>Verlauf linksventrikulärer Volumina</i>	<i>16</i>
1.5.2	<i>Verlauf rechtsventrikulärer Volumina</i>	<i>16</i>
1.5.3	<i>Verlauf linksatrialer Volumina.....</i>	<i>17</i>
1.5.4	<i>Reproduzierbarkeit von MRT-Daten nach MitraClip-Implantation.....</i>	<i>17</i>
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	STUDIENDESIGN	19
2.2	GRUNDLAGEN DER MRT	20
2.2.1	<i>Physikalische Grundlagen der MRT.....</i>	<i>20</i>
2.2.2	<i>Pulssequenzen.....</i>	<i>23</i>
	Spin-Echo-Sequenz.....	23
	Gradienten-Echo-Sequenz	24
	TrueFISP-Sequenz.....	25
2.3	ECHOKARDIOGRAPHIE.....	25
2.4	DURCHFÜHRUNG	26
2.4.1	<i>MRT-Untersuchung</i>	<i>26</i>
2.4.2	<i>MitraClip-Implantation</i>	<i>28</i>
2.5	AUSWERTUNG DER MRT-BILDER.....	29
2.6	REPRODUZIERBARKEIT.....	31
2.7	STATISTIK	32
3	ERGEBNISSE.....	33
3.1	PATIENTENDATEN	33
3.2	KLINISCHE ERGEBNISSE.....	35
3.3	MRT	36

3.4	REPRODUZIERBARKEIT.....	37
3.5	LV-VOLUMINA.....	39
3.6	RV-VOLUMEN.....	41
3.7	LA-VOLUMEN.....	43
4	DISKUSSION.....	45
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	57
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	59
8	DANKSAGUNG	68
9	LEBENS LAUF	69
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	70

1 Einleitung

1.1 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Herzklappenitium. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz für mindestens eine moderate MI bei 1,9% (Nkomo et al. 2006). Die MI hat dabei eine große Bedeutung durch die Assoziation zwischen dem Schweregrad der MI und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und Tod (Robbins et al. 2003; Trichon et al. 2003; Bursi et al. 2005).

Die Ätiologie der MI ist vielfältig, kann jedoch in zwei Kategorien, strukturell beziehungsweise (bzw.) primär und funktionell bzw. sekundär, eingeteilt werden (Vahanian et al. 2012).

Die strukturelle MI bezeichnet alle Ätiologien, deren Ursache in der Schädigung einer der verschiedenen Komponenten des Klappenapparates selbst liegen. Die Ursachen sind vor allem degenerative Veränderungen, Verkalkungen, der Mitralklappenprolaps und das rheumatische Fieber (Carpentier 1983; Adams et al. 2010). Eine stark reduzierte Inzidenz des rheumatischen Fiebers und die Zunahme der Lebenserwartung in Industrienationen haben dazu geführt, dass die degenerative MI mit Abstand die häufigste strukturelle MI darstellt (Nkomo et al. 2006; Mirabel et al. 2007).

Im Gegensatz dazu ist der Klappenapparat bei der funktionellen MI intakt. Die Ursachen der funktionellen MI sind die dilatative und ischämische Kardiomyopathie. Durch eine Dilatation des linken Ventrikels (LV) und konsekutiven Dilatation des Mitralklappenanulus kommt es zu einer mangelhaften Koaptation der Mitralsegel (Enriquez-Sarano et al. 2009). Besonders problematisch ist der entstehende Circulus Vitiosus. Dieser Circulus Vitiosus entsteht sowohl bei der strukturellen MI, als auch bei der funktionellen. Die durch die MI entstehende Volumenbelastung führt zu einer Vergrößerung des LV. Der Mitralklappenanulus nimmt dadurch ebenfalls an Größe zu und führt in der Folge zu einer noch größeren MI (Liang et al. 2010). Mittels Echokardiographie oder Angiographie kann die MI quantifiziert und in 4 Schweregrade eingeteilt werden (Bonzel, Hamm 2009).

Klinisch erfolgt die Einteilung des Schweregrades in ein kompensiertes, ein Übergangs- und in ein dekompenziertes Stadium. Im kompensierten Stadium sind die Patienten asymptomatisch (Bonow et al. 2006).

Das Übergangsstadium kann sich klinisch in einer verminderten Belastbarkeit aufgrund des verminderten Herzzeitvolumens, in Belastungsdyspnoe und in Müdigkeit oder Erschöpfung äußern. Hämoptysen, Lungenödem oder pektanginöse Beschwerden treten sehr selten auf. Palpitationen können als Missempfindung des Regurgitationsvolumens oder durch atriale bzw. ventrikuläre Arrhythmien entstehen. Arterielle Thromboembolien treten bei Vorhofflimmern oder infektiöser Endokarditis, allerdings wesentlich seltener als bei Mitralklappenstenose auf (Bonow et al. 2006).

Das dekompensierte Stadium ist meistens durch eine wesentliche und progressive Vergrößerung des LV gekennzeichnet. Die systolische Wandspannung ist dabei erhöht, die Ejektionsfraktion deutlich erniedrigt. Diese Veränderungen der Größe und Funktion des LV werden häufig von einer Vergrößerung des linken Vorhofs, von Vorhofflimmern, von pulmonaler Hypertension und letztendlich von Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz begleitet. Insofern ist die New York Heart Association Klassifikation (NYHA-Klassifikation) ein wichtiges Beobachtungsinstrument, um den klinischen Verlauf beurteilen zu können (Bonow et al. 2006).

Die Therapie der MI kann bei Patienten im kompensierten Stadium mit nur einer moderaten Vergrößerung des LV und einer normalen systolischen Funktion im Allgemeinen konservativ durchgeführt werden. Der wichtigste Bestandteil der konservativen Therapie ist die konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie, da ein hoher peripherer Widerstand die Volumenregurgitation verstärkt (Vahanian et al. 2012). Bei symptomatischen Patienten ist die medikamentöse Therapie mit der Stufentherapie der Herzinsuffizienz identisch (McMurray et al. 2012).

Therapie der Wahl bei klinisch relevanter MI ist nach den aktuellen Leitlinien eine chirurgische Korrektur (Vahanian et al. 2012). Bei asymptomatischen Patienten mit struktureller MI und erhaltener LV-Funktion besteht eine IIa-C Empfehlung und bei symptomatischen Patienten besteht abhängig von dem perioperativen Risiko eine I-C- bis IIb-C-Indikation für die operative Versorgung. Für Patienten mit

funktioneller MI besteht in Abhängigkeit von der LV-Funktion eine IIa-C oder IIb-C Indikation zur operativen Versorgung (Vahanian et al. 2012).

Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene chirurgische Behandlungsverfahren der MI. Die Erste ist die Rekonstruktion der Mitralklappe mittels klappenerhaltender Resektion von Klappenanteilen und Defektverschluss mit oder ohne Einsetzen eines Mitralklappenringes. Das zweite Verfahren ist der Mitralklappenersatz mit einer Bioprothese oder einer mechanischen Kunstklappe. Die Rekonstruktion der Mitralklappe zeigt in Bezug auf perioperative Komplikationen und Überleben bessere Ergebnisse als der Mitralklappenersatz (Vahanian et al. 2012). Die chirurgische Korrektur führt zu einer Reduktion der NYHA-Klassifikation, des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV), des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) und damit auch zu einer Umkehr des ventrikulären Remodelling (Acker et al. 2006). Ein Überlebensvorteil konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Bax et al. 2004; Hung et al. 2004; Acker et al. 2006).

Bis zur Einführung katheterbasierter Interventionen, wie z.B. dem MitraClip™ (MC, Abbott Vascular, Redwood City, CA), waren die Rekonstruktion beziehungsweise der Ersatz der Mitralklappe die einzigen Behandlungsmöglichkeiten, die über die konservative Therapie hinausgingen. Während diese operativen Methoden sehr wirksam auf die Reduktion des LV Volumens sind, ist das peri- und postoperative Risiko aufgrund des Einsatzes von Allgemeinanästhesie und der extrakorporalen Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine erhöht. In der Folge können viele

Patienten mit Komorbiditäten und einem hohen Operationsrisiko nicht operiert werden (Mirabel et al. 2007; O'Brien et al. 2009).

Der Verlauf und die Prognose richten sich nach dem klinischen Schweregrad der Erkrankung. Asymptomatische Patienten mit leichter MI haben eine gute Prognose und ein stabiler Verlauf ist über Jahrzehnte möglich. Sobald jedoch Zeichen der Funktionsminderung des linken Ventrikels und klinische Beschwerden auftreten, verschlechtert sich die Prognose rapide. Für Patienten in einem Alter ab 50 Jahren und mit einer moderaten MI liegt die jährliche Mortalitätsrate bei 3% und für Patienten mit einer schweren MI bei 6% (Enriquez-Sarano et al. 2009). Dieses zeigt, dass zum Eintritt des Übergangsstadiums und spätestens im dekompenzierten Stadium eine operative oder interventionelle Therapie erwogen werden sollte (Enriquez-Sarano et al. 2009; Vahanian et al. 2012).

1.2 Linksventrikuläres reverses Remodelling

Linksventrikuläres Remodelling bezeichnet die Veränderungen des linken Ventrikels in Bezug auf Volumen, Masse, Form und struktureller Zusammensetzung des Herzens (Dietel et al. 2005). Diese Änderungen können Folge einer kardialen Schädigung, wie z.B. eines Myokardinfarktes, und/oder abnormer hämodynamischer Füllbedingungen, wie z.B. einer MI sein. Die Form des linken Ventrikels verändert sich, zum Beispiel durch die zusätzliche Volumenbelastung einer MI, von einem gestreckten Drehellipsoid zu einer mehr kugeligen Form (Dietel et al. 2005). In diesem Umbauprozess steigt die Wandspannung im linken Ventrikel, das LVEDV nimmt zu und führt zur

Wandverdünnung des linken Ventrikels. Durch die Wandverdünnung und durch die Dilatation entsteht ein funktionelles Afterload-Missverhältnis, das zur weiteren Abnahme des Schlagvolumens beiträgt. Die hohe enddiastolische Wandspannung führt zu Hypoperfusion des Subendokardiums mit resultierender Verschlechterung der systolischen Funktion (Dietel et al. 2005).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der Folge der linksventrikulären Dilatation und der kugeligen Form ist, ist das Auseinanderziehen der Papillarmuskeln mit konsekutiv eingeschränkter Mitralklappenfunktion und funktioneller MI. Die MI führt wiederum zu einer hämodynamischen Überlastung des linken Ventrikels und schließt einen Circulus Vitiosus, der erheblich zur Progression der Herzinsuffizienz beiträgt. Dieser Prozess kann als linksventrikuläres Remodelling bezeichnet werden (Dietel et al. 2005).

Eines der Ergebnisse dieses Circulus Vitiosus bzw. der Veränderungen des Herzens in Bezug auf Volumen, Masse, Form und struktureller Zusammensetzung ist ein vergrößertes LVEDV. Die MI, die wie beschrieben, zu einem linksventrikulären Remodelling führen kann, geht häufig mit einem signifikant vergrößerten LVEDV einher. Genauso geht ein vergrößertes LVEDV häufig mit einer signifikanten MI einher (Dietel et al. 2005).

Dieser Circulus Vitiosus des linksventrikulären Remodelling kann auch umgekehrt werden. Ein Ansatzpunkt ist dabei die Reduktion der MI. Durch eine Reduktion der funktionellen MI kann die hämodynamische Überlastung des Ventrikels reduziert werden, was durch Umbauprozesse zur Reduktion des LVEDV führt. Diese

Umkehrung des linksventrikulären Remodelling wird als reverses Remodelling bezeichnet (Bax et al. 2004). Die chirurgische Korrektur einer MI mit Reduktion des Schweregrades der MI zeigte eine signifikante Reduktion der ventrikulären Volumina und damit auch ein reverses linksventrikuläres Remodelling (Acker et al. 2006).

Ebenfalls haben sowohl Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) als auch pharmakologische Studien mit Carvedilol den gleichen Effekt nachgewiesen. Auf unterschiedliche Weise reduzierten sie eine funktionelle MI und zeigten jeweils einen Zusammenhang dieser Reduktion mit einem reversen linksventrikulären Remodelling (Kotlyar et al. 2004; Liang et al. 2010).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Reduktion einer MI zu einem geringeren LVEDV und damit zu einem reversen linksventrikulären Remodelling führen kann.

1.3 MitraClip™-System

Das MC-System ist ein minimalinvasives Verfahren zur Behandlung einer MI. Es basiert auf der chirurgischen edge-to-edge-Technik, die das erste Mal von Alfieri beschrieben wurde (Alfieri et al. 2001). Die edge-to-edge-Technik verbindet mithilfe einer Naht das posteriore und anteriore Mitralklappensegel. Durch diese Naht wird eine Doppelöffnung erzeugt, wodurch eine Reduktion der Mitralklappenöffnungsfläche und somit eine signifikante Reduktion der MI erreicht wird (Maisano et al. 2000). Dass dies zu einer hämodynamisch relevanten

Mitralstenose führt, wird allerdings nicht beobachtet. Das MC-System (Abbildung 1) ahmt diese edge-to-edge-Technik katheterbasiert nach.



Abbildung 1: Das MitraClip-System. Der MitraClip mit Polyesterüberzug am distalen Ende des Katheters. Die äußeren, größeren Arme werden als Cliparme, die inneren als Greifarme, auch Gripper, bezeichnet (Abbottvascular).

Das MitraClip-System ist ein triaxiales Kathetersystem mit implantierbarem Clip. Der Führungskatheter hat eine Größe von proximal 24-F und am Vorhofseptum von 22-F. Das System besitzt zudem einen konischen Dilatator, der über eine Passage des Vorhofseptums die Verbindung vom rechten zum linken Vorhof ermöglicht. Am proximalen Ende des Führungskatheters befindet sich ein Steuerungsrad, das es ermöglicht, den Katheter am distalen Ende zu beugen. Der

MitraClip befindet sich am distalen Ende des Clip Delivery Systems. Dieses System wiederum wird über zwei weitere Steuerungsräder bedient, die Auslenkungen in medial-lateraler und anterior-posteriorer Richtung ermöglichen. Der MC selbst ist ein 4mm-breites MRT-kompatibles Kobalt/Chrom-Implantat. Es verfügt über zwei Cliparme, die über einen am Clip Delivery System angebrachten Hebel geöffnet und geschlossen werden können (Rogers, Franzen 2011). Am inneren Teil des Clips befinden sich zwei weitere Greifarme, auch Gripper genannt, die an jeweils einem großen Cliparm anliegen. Diese Cliparme halten die Mitralsegel nach MC-Implantation zusammen und erfüllen die Funktion der Naht nach der Alfieri-Technik. Der Teil der Mitralsegel, an dem der MC das Mitralsegel jeweils festhält, wird als „grasping area“ bezeichnet.

Es entstehen, wie nach der edge-to-edge-Technik, diastolisch zwei Mitralklappenöffnungen, die als Doppelöffnung bezeichnet werden (Rogers, Franzen 2011). Sowohl die Clip- als auch die Greifarme sind mit Polyester bezogen, welches das Einwachsen ins Klappengewebe unterstützen soll. Das Einwachsen des Clips ist nach circa 12 Wochen abgeschlossen (Luk et al. 2009).

Die Implantation des MC wurde bisher bei einem breiten Spektrum unterschiedlicher Ätiologien der MI, sowohl degenerativer als auch funktioneller Ursache, angewendet (Feldman et al. 2011). Ausschlusskriterien waren eine aktive Endokarditis, ein ausgeprägter Mitralklappenprolaps oder eine Kalzifizierung der „grasping area“, dem Teil der Klappen, an dem der MC die Mitralsegel festhält (Zoghbi et al. 2003). Unabhängig von der Ätiologie ist der gemeinsame therapeutische Ansatz der MC-Implantation, die Erzeugung einer

Doppelöffnung (Feldman et al. 2009). Bei besonders weiten Mitralklappenöffnungen kann es nötig sein, mehr als einen Clip einzusetzen. Das Einsetzen des Clips am medialen oder lateralen Randbereich der Mitralklappe ist durch die eingeschränkte Manövrierbarkeit des Systems im linken Ventrikel begrenzt. Weiterhin kann es zu Verwicklungen des MC im linken Ventrikel mit den Chordae tendineae kommen (Rogers, Franzen 2011).

Zusätzlich kann die MC-Implantation sehr gut mit anderen minimalinvasiven Verfahren kombiniert werden, die bei Patienten mit MI nötig sein können und auch angewendet werden. Hierzu zählen zum Beispiel die Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern oder die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers über den Sinus Coronarius. Die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers mit CRT ist ein wichtiger Teil der Behandlung von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und kann zu kurzfristigen aber auch einer dauerhaften Reduktion der funktionellen MI führen. So haben mehr als 50% der Responder einer CRT eine nachhaltige Reduktion der MI von mindestens einem Grad für mindestens 6 Monate (Ypenburg et al. 2009).

Da das MC-Verfahren zur Behandlung einer MI ein sehr junges ist, gibt es bis dato nur eine sehr begrenzte Anzahl an klinischen Studien. Zu den wichtigsten Studien zur MC-Implantation zählen die Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study I und II (EVEREST). Feldman et al. publizierten 2005 die Ergebnisse von 55 Patienten, die im Rahmen der EVEREST Phase I behandelt wurden, und 2009 die Ergebnisse von weiteren 52 Patienten, die in der zulassungsrelevanten Phase II behandelt wurden (Feldman et al. 2005; Feldman et al. 2009). In der EVEREST-II-

Studie verglichen Mauri et al. die MC-Implantation mit der chirurgischen Mitralklappenrekonstruktion (Mauri et al. 2010).

Die Daten repräsentieren die ersten nordamerikanischen Erfahrungen mit dem MC-System. Es wurden Patienten eingeschlossen, die nach den Kriterien des American College of Cardiology und der American Heart Association eine Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion hatten, und, die spezifische anatomische Voraussetzungen, wie einen zentral gelegenen Regurgitationsjet, erfüllten (Bonow et al. 2006). Zu den Ausschlusskriterien zählten unter anderem eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von $\leq 25\%$, ein linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser von $> 55\text{mm}$, eine Mitralklappenöffnungsfläche von $< 4\text{cm}^2$ und ein kürzlich erlittener Myokardinfarkt. Diese EVEREST-spezifischen anatomischen und klinischen Kriterien wurden für alle nordamerikanischen Patienten angewandt, nicht aber bei europäischen. In die verschiedenen europäischen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine LVEF $\leq 25\%$ und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser von $> 55\text{mm}$ hatten. Hierin besteht ein entscheidender Unterschied bezüglich der Studienpopulation in Europa und Nordamerika (Rogers, Franzen 2011). Dies ist ein wichtiger Aspekt zur Beurteilung der Ergebnisse der verschiedenen Studien, da die MI in der europäischen Studienpopulation zum Teil wesentlich fortgeschrittener und die Patienten klinisch kranker waren (Rogers, Franzen 2011).

Die EVEREST-I-Studie konnte zeigen, dass das MC-System ein sicheres Verfahren mit niedriger Morbidität und Mortalität ist, und, dass es bei einem

Großteil der Patienten zu einer akuten Reduktion der MI von $< 2+$ führt (Feldman et al. 2009).

Eine wichtige Erkenntnis sowohl der EVEREST-II-Studie als auch aus den europäischen Studien ist, dass die MC-Implantation der chirurgischen Rekonstruktion in einer bestimmten Patientenpopulation überlegen ist. Die MC-Implantation hat signifikante Vorteile bei älteren Patienten, die über 70 Jahre alt sind, deren MI funktionell bedingt ist und, die eine reduzierte LVEF besitzen (Franzen et al. 2010; Feldman et al. 2011).

1.4 Kardiale MRT zur Diagnostik ventrikulärer Volumina

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten 20 Jahren zu einem nichtinvasiven alternativen bildgebenden Verfahren ohne den Einsatz ionisierender Strahlen entwickelt, das bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen angewendet werden kann. Mithilfe der MRT können die Ventrikelvolumina, Herzklappenstenosen und -insuffizienzen quantitativ sehr genau und reproduzierbar bestimmt werden. Dies kann sowohl für den gesamten kardialen Zyklus, inklusive Systole und Diastole, als auch für den linken und rechten Ventrikel isoliert ausgewertet werden (Cawley et al. 2009).

Zur Beurteilung der links- und rechtsventrikulären Volumina eignet sich am besten die TrueFISP-Sequenz. Sie besitzt einen exzellenten Blut-Myokard-Kontrast (Cawley et al. 2009).

Die Genauigkeit von linksventrikulären Volumina, die durch die MRT gemessen werden, ist in vitro und in vivo validiert worden. In vitro zeigte sich eine starke Korrelation der Ergebnisse für Ventrikelvolumina bestimmt durch die MRT und flüssigkeitsgefüllte Wachs- bzw. Latex-Abgüsse in statischem und pulsatilem Zustand (Longmore et al. 1985; Rehr et al. 1985). In vivo zeigte sich bei gesunden Probanden ebenfalls eine starke Korrelation zwischen linksventrikulärem und rechtsventrikulärem Schlagvolumen bei hervorragender Reproduzierbarkeit (Longmore et al. 1985; Sechtem et al. 1987). Rechtsventrikuläre Volumina wurden in vitro durch Abgüsse von Herzen validiert (Jauhiainen et al. 1998). Linksatriale Volumina wurden ebenfalls auf Reproduzierbarkeit in TrueFISP-Sequenzen in der MRT untersucht (Sievers et al. 2004).

Aufgrund der Bewegung des Herzens werden besondere Anforderungen an den Untersuchungsablauf der MRT gestellt. Das Ziel ist eine möglichst hohe Auflösung und gleichzeitig die Darstellung möglichst vieler Phasen eines Herzzyklus. Selbst bei schnellster Bildgebung reicht ein einziger Herzzyklus aber nicht aus, um die Menge an Informationen aufzunehmen. Daher werden die Informationen aus mehreren Herzzyklen herangezogen, um eine ausreichende Auflösung eines Phasenbildes zu erhalten, die Segmentierung. Aus diesem Grund werden die Daten Elektrokardiogramm-getriggert aufgenommen und Daten zu einer Phase aus mehreren Zyklen zusammengefügt. Desweiteren wird die Untersuchung in Breath-hold-Technik durchgeführt, um atemabhängige Artefakte zu vermeiden.

1.5 Ziele der Studie

1.5.1 Verlauf linksventrikulärer Volumina

Diese Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob die MC-Implantation für die Behandlung einer MI zu einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen und des endsystolischen Volumens im Sinne eines reversen linksventrikulären Remodelling führt. Bisher haben Studien dieses reverse linksventrikuläre Remodelling nach MC-Implantation in der Echokardiographie nachgewiesen (Feldman et al. 2011; Rogers, Franzen 2011). Zur Beurteilung ventrikulärer Volumina ist die MRT jedoch besser geeignet als die Echokardiographie und gilt als Referenzmethode (Cawley et al. 2009). Auch andere Studien haben nach operativer Mitralklappenrekonstruktion das reverse Remodelling in der MRT nachgewiesen (Acker et al. 2006). Zur Frage nach ventrikulären Volumenveränderungen nach MC-Implantation, nachgewiesen durch die Referenzmethode MRT, gibt es noch keine Veröffentlichungen.

1.5.2 Verlauf rechtsventrikulärer Volumina

Weiterhin beschäftigt sich diese Studie mit der Frage, ob die MC-Implantation auch zu relevanten Volumenveränderungen des rechten Ventrikels führt. Zur Beantwortung dieser Frage ist die MRT, die auch geringfügige Volumenveränderungen des rechten Ventrikels nachweisen kann, als Referenzmethode hervorragend geeignet (Cawley et al. 2009). Weiterhin ist die Beurteilung in der MRT bedeutend, da die Volumenmessungen des rechten

Ventrikels in der Echokardiographie sehr schwierig ist (Schenk et al. 2000; Jurcut et al. 2010).

1.5.3 Verlauf linksatrialer Volumina

Da die MI auch den linken Vorhof (LA) betrifft und häufig zu linksatrialer Dilatation führt, stellt sich die Frage, ob die angestrebte Reduktion der MI auch zu einer Veränderung des linksatrialen Volumens führt. Dieses ist von besonderem Interesse, da das linksatriale Volumen als prognostischer Marker identifiziert wurde (Tsang et al. 2002; Hsiao et al. 2012). Die MRT ist auch für die Beurteilung linksatrialer Volumenveränderungen hervorragend geeignet (Sievers et al. 2004).

Ein weiterer wichtiger Punkt betrifft die zwei Phasen der Vorhofkontraktion. Diese zwei Phasen der Kontraktion innerhalb der Diastole, die frühe und die späte Phase, können mittels der MRT selektiv beurteilt werden. Die Frage, inwieweit eine linksatriale Dilatation und/oder ein reverses linksatriales Remodelling zum größeren Anteil die frühe Phase oder eher die späte Phase der Vorhofkontraktion betrifft, zu beantworten, war ein weiteres Ziel dieser Studie (Westenberg et al. 2005).

1.5.4 Reproduzierbarkeit von MRT-Daten nach MitraClip-Implantation

Bisher gibt es noch keine Publikationen von Studien, die ventrikuläre oder atriale Volumenveränderungen nach MC-Implantation in der MRT untersucht haben. Es stellt sich die Frage, ob die durch den MC in der MRT entstehenden Artefakte die reproduzierbare Messung der kardialen Volumina erlauben. In der vorliegenden

Studie wurden daher die Auswertbarkeit und Reproduzierbarkeit von MRT-Bildern sowohl für links- und rechtventrikuläre Volumina als auch für linksatriale Volumina untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In die vorliegende Studie wurden im Zeitraum von März 2009 bis Oktober 2010 insgesamt 24 Patienten, 8 Frauen und 16 Männer, mit einer schweren MI und einer Indikation zur MC-Implantation, eingeschlossen. Das Studiendesign beinhaltete kurz vor der MC-Implantation, auch als Baseline (BL) bezeichnet, eine kardiale MRT, sowie 6 Monate nach MC-Implantation eine kardiale MRT zur Verlaufskontrolle, als Follow-Up (FU) bezeichnet. Eine chirurgische Korrektur der MI war in allen Fällen aufgrund eines zu hohen perioperativen Risikos nicht durchführbar. Dieses wurde in einem kardiovaskulären Board in Zusammenarbeit aus erfahrenen Kardiologen und Kardiochirurgen beurteilt.

Einschlusskriterien waren

- 1) eine Indikation zur Behandlung einer MI gemäß den aktuellen Leitlinien (Bonow et al. 2006);
- 2) ein hohes Operationsrisiko, bewertet von einem aus Kardiologen und Herzchirurgen bestehenden interdisziplinären Team. Das Operationsrisiko wurde durch European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (euroSCORE) und Society of Thoracic Surgeons Score (STS-Score) ermittelt (<http://www.euroscore.org/> 2010; <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator/> 2010). Auch die Präsenz eines speziellen Operationsrisikos, wie z.B. Leberzirrhose,

Porzellanaorta oder eine nicht kurierte maligne Erkrankung zählten als erhöhtes Operationsrisiko;

- 3) eine passende Klappenanatomie.

Ausschlusskriterien waren dagegen

- 1) eine schwere Kalzifizierung in der „grasping area“;
- 2) eine aktive Endokarditis;
- 3) ein ausgeprägter Mitralklappenprolaps oder flail leaflets (Prolapsweite >25mm, flail gap > 20mm);
- 4) absolute Kontraindikationen für die MRT: z.B. Herzschrittmacher und Cochleaimplantate; relative Kontraindikationen für die MRT: Cava-Schirme je nach Material, Metallsplitter in ungünstiger Lage und eine Frühschwangerschaft.

Herzinsuffizienzpatienten mussten mindestens drei Monate vor der MC-Implantation gemäß den aktuellen Leitlinien medikamentös optimal eingestellt sein (Dickstein et al. 2008).

2.2 Grundlagen der MRT

2.2.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, das in zwei unterschiedliche Komponenten eingeteilt werden kann. Zum einen besteht die MRT aus der Erzeugung eines Signals durch magnetische Resonanz und zum anderen der

schichtweisen Aufzeichnung dieses Signals, der Tomographie. In der Medizin nutzt man die Resonanz von Wasserstoffatomkernen bzw. Ionen, da diese im menschlichen Gewebe ubiquitär und je nach Gewebe in unterschiedlicher Menge vorhanden sind.

Der Wasserstoffkern besteht nur aus einem positiv geladenen Teilchen, dem Proton, das einem Kreisel ähnlich um seine eigene Achse rotiert. Diese Rotation um die eigene Achse wird auch als Spin bezeichnet, und jeder Spin erzeugt ein eigenes kleines Magnetfeld, das eine beliebige Richtung im Raum einnimmt. Unter normalen Bedingungen entsteht aber keine magnetische Wirkung, da die Ausrichtung dieser Spins beliebig ist. Wenn man jedoch ein äußeres statisches Magnetfeld (B_0) anlegt, richten sich alle Spins parallel bzw. antiparallel zu diesem Magnetfeld in z-Richtung aus und erzeugen auf diese Weise eine Längsmagnetisierung. Dieses Ausrichten ist die Präzessionsbewegung und die Resonanzfrequenz dieser Bewegung die Larmorfrequenz (ω_0).

Die Larmorfrequenz und das statische Magnetfeld können wie folgt berechnet werden:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

(γ = gyromagnetisches Verhältnis, konstant 42,6 MHz/ T für Protonen)

Da das gyromagnetische Verhältnis γ konstant ist, ist die Larmorfrequenz proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 . Die Larmorfrequenz ist also von der Feldstärke des verwendeten Magneten abhängig, die in dieser Studie 1,5 Tesla betrug.

Dieses stabile System der Spins wird durch einen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) energetisch angeregt. Die Frequenz entspricht der Larmorfrequenz. Die Spins werden soweit angeregt, dass sie aus der z-Richtung um 90° in die xy-Richtung kippen, was als Transversalmagnetisierung bezeichnet wird. Nach Beendigung des HF-Impulses nimmt diese Transversalmagnetisierung wieder ab. Dieses erfolgt durch zwei Mechanismen, die die T1- bzw. T2-Zeit ergeben.

T1-Zeit: Die Spins kippen unter Energieabgabe wieder in die z-Richtung. Die Transversalmagnetisierung nimmt ab, auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt exponentiell wieder zu, die longitudinale Relaxation. Die Zeit nach der sie 63% ihres Ausgangswertes erreicht hat, ist die T1-Zeit. Sie ist für verschiedene Gewebe unterschiedlich.

T2-Zeit: Durch Spin-Spin- Wechselwirkungen der Wasserstoffprotonen untereinander kommt es zu einer Dephasierung der Transversalmagnetisierung, sodass diese schneller abnimmt, als die T1-Zeit allein erwarten ließe. Die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% gesunken ist, nennt man T2-Zeit, die transversale Relaxation.

Um ein Bild zu erzeugen, muss eine genaue räumliche Zuordnung des vom Patienten ausgehenden MRT-Signals vorhanden sein. Um selektiv eine Schicht anzuregen, wird das statische Magnetfeld soweit beeinflusst, dass es entlang der Z-Richtung inhomogen wird. Zu diesem Zweck wird eine weitere Magnetspule benutzt, die das statische Magnetfeld am Kopfende der zu untersuchenden Person verstärkt und am Fußende abschwächt. Hierdurch ergibt sich eine

fließende Änderung der Larmorfrequenzen entlang der Z-Richtung. Am Kopfende sind ist die Larmorfrequenz größer, am Fußende kleiner, und jede Schicht hat ihre eigene Frequenz. Mit einer definierten Frequenz kann auf diese Weise, die dieser Frequenz entsprechende Schicht selektiv angeregt werden, ohne den restlichen Körper zu beeinflussen.

Die genaue Ortskodierung innerhalb einer Schicht erfolgt mittels Anregung eines Gradienten in Y-Richtung, die Phasenkodierung, und in X-Richtung, die Frequenzkodierung. Diese Kodierungen ermöglichen es, das MRT-Signal bestimmten Pixel- und Volumenelementen, den Voxeln, zuzuordnen. Aus diesem MRT-Signal wird letztendlich mithilfe der Fourier-Transformation das uns bekannte MRT-Bild errechnet (Hashemi, Bradley 1997).

2.2.2 Pulssequenzen

Spin-Echo-Sequenz

Diese Sequenz war jahrelang der Standard für die meisten MR Untersuchungen und wird auch heute noch häufig verwendet. In diesem Verfahren wird zunächst ein schichtselektiver 90° HF-Impuls eingestrahlt und nach der Zeit Echozeit/2 ein weiterer schichtselektiver 180° HF-Impuls. Die Vorzeichen der Phasendifferenz werden umgekehrt. Da die Feldinhomogenität des statischen Magnetfeldes in dieser Sequenz minimiert wird, hängt die transversale Relaxation hier nur von den Spin-Spin-Interaktionen ab – im Gegensatz zum Gradienten-Echo. Der Zeitabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden 90° -Impulsen ist die Repetitionszeit. Der Zeitabstand zwischen 90° -Impuls und dem Signal des Spin-

Echos ist die Echozeit. Mit geeigneter Wahl von Repetitionszeit und Echozeit lassen sich T1- bzw. T2- gewichtete Bilder erstellen (Hashemi, Bradley 1997).

Gradienten-Echo-Sequenz

Die Gradienten-Echo-Sequenz unterscheidet sich von der Spin-Echo-Sequenz in zwei entscheidenden Punkten. Zum einen wird im Anschluss an den 90° HF-Impuls kein 180° HF-Impuls eingestrahlt, und zum anderen ist der Winkel, unter dem der HF-Impuls eingestrahlt wird, kleiner als 90° . Dieser kleinere Winkel, der Flipwinkel α , hat den Vorteil, dass die Längsmagnetisierung nicht komplett ausgelenkt wird. Das heißt die Spins kippen nicht vollends aus der Z- in die XY-Richtung. Somit haben sie auch einen kürzeren Weg, wieder zurückzukippen. Hierdurch wird die Relaxationszeit verkürzt, was letztendlich auch die Gesamtuntersuchungszeit verkürzt. Das Signal entsteht nun durch die Umkehr der Frequenzkodiergradienten. Zu diesem Zweck wird der Gradient zunächst in negative Richtung geschaltet, wodurch eine Dephasierung der Spins entsteht. Anschließend wird der Gradient wieder in die positive Richtung umgeschaltet, sodass es nun zu einer Rephasierung kommt, die das Gradienten-Echo erzeugt.

Die Gradienten-Echo-Sequenz gleicht im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz die statischen Feldinhomogenitäten nicht aus. Die Dephasierungskomponente des Zurückkippens in die Z-Richtung addiert sich mit der Dephasierung durch die Spin-Spin-Interaktionen. Das hat zur Folge, dass die transversale Relaxation kürzer ist als die transversale Relaxation der Spin-Echo-Sequenz. Man spricht von T2-gewichteten Sequenzen. Das MR-Signal wird hauptsächlich über den Flipwinkel α

und die Echozeit gesteuert. Die Repititionszeit wird möglichst gering gehalten (Hashemi, Bradley 1997).

TrueFISP-Sequenz

Die TrueFISP-Sequenz ist eine Variante der Gradienten-Echo-Sequenz, bei der die Dephasierung durch Rephasierungsgradienten rückgängig gemacht wird. Hierdurch ist die transversale Magnetisierung vor jedem neuen Impuls noch in Phase und es entsteht bei großem α ein großes Spin-Echo-Signal, während die Repetitionszeit sehr gering ist. Die Signalintensität ist vom T2/T1-Quotienten abhängig und sie steigt mit der Größe dieses Quotienten. Da nun vor allem Flüssigkeiten wie Blut einen hohen Quotienten aufweisen und die Sequenz einen exzellenten Blut-Myokard-Kontrast besitzt, ist sie optimal zur Beurteilung von Volumina im Herzen geeignet (Barkhausen et al. 2001; Barkhausen et al. 2001).

2.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde zur Schweregradeinteilung der MI, zur Bestimmung der Morphologie der Mitralklappe und zur dreidimensionalen Orientierung während der MC-Implantation genutzt. Das Grundprinzip der Echokardiographie basiert dabei auf der Aussendung und dem Empfang von an Gewebegrenzflächen reflektierten Ultraschallwellen. Es wurden die transthorakale und die transösophageale Echokardiographie verwendet. Der Schweregrad der MI wurde prä- und postinterventionell bestimmt, präinterventionell nach den Leitlinien der American Society of Echocardiography eingestuft (Zoghbi et al. 2003). Postinterventionell wurde der Grad der MI nach der von Foster et al.

veröffentlichten Methode bestimmt, die besonders auf die Messung der MI nach MC-Implantation eingingen (Foster et al. 2007).

2.4 Durchführung

2.4.1 MRT-Untersuchung

Die MRT wurde innerhalb ± 3 Tagen vor MC-Implantation und 6 Monate nach der Implantation mit einem 1,5 Tesla MR-Scanner (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) durchgeführt.

Zunächst wurden Suchschichten, sogenannte „Scout- Views“, in koronarer, transversaler und sagittaler Ebene durchgeführt. Im Anschluss wurde anhand der axialen Schichten eine Suchschicht in vertikaler Langachse erzeugt („Zwei-Kammer-Blick“), auf die ein 3-Kammerblick und Pseudo-4-Kammerblick geplant wurde. Anhand von 2-Kammerblick und Pseudo-4-Kammerblick erfolgte die Positionierung der kurzen Achsen (Abbildung 2).

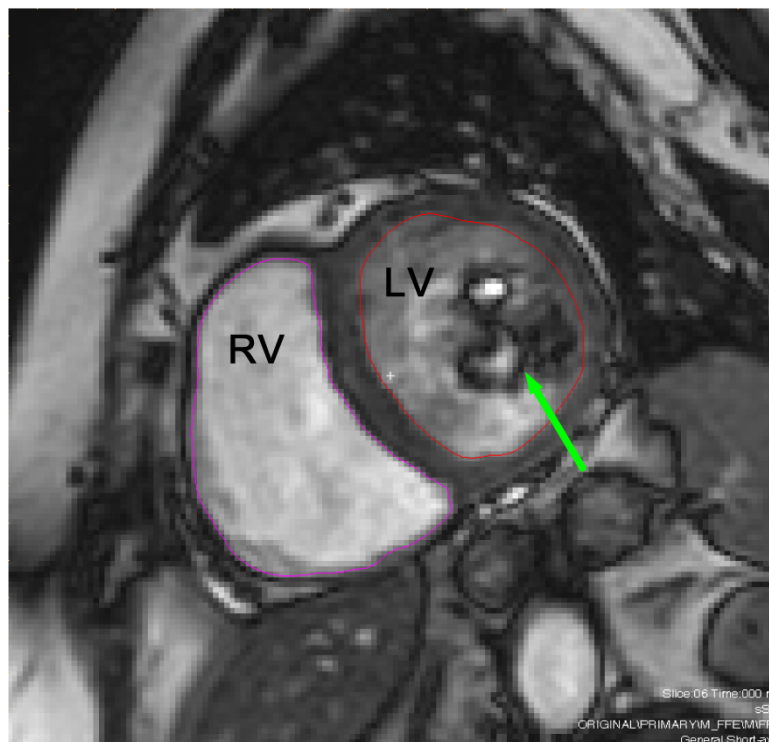


Abbildung 2: Kurzachsen-Ansicht in der cine-MRT. Der rechte Ventrikel (violett, RV), der linke Ventrikel (rot, LV) und das MC-bedingte Artefakt (grüner Pfeil).

Abkürzungen: cine-MRT: cine-Magnetresonanztomographie; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; MC: MitraClip.

Die folgenden Messungen wurden in einer Serie kontinuierlicher Schichten in der kurzen Achse von der Spitze bis zur Basis des gesamten linken Ventrikels durchgeführt. Diese Bildsequenzen zeigten den gesamten LV und RV über den gesamten Herzzyklus mit Systole und Diastole. Die Bildgebungsparameter waren wie folgt: Pixelgröße: $1.56 \times 1.56 \text{ mm}^2$, Schichtdicke: 8 mm, Abstand: 2 mm, Repetitionszeit: 2.8 ms, Echozeit: 1.4 ms, Flipwinkel: 60° .

2.4.2 MitraClip-Implantation

Die MC-Implantation wurde unter Intubationsnarkose und mit Unterstützung von Röntgendurchleutung und transösophagealer Echokardiographie vorgenommen. Der Katheter wurde zunächst über die Vena femoralis eingeführt, und bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Im Anschluss wurde das Vorhofseptum punktiert und der Katheter in den linken Vorhof vorgeschoben. Über die transseptale Schleuse wurde nun der steuerbare Führungskatheter mit dem MC eingeführt. Der MC wurde mit Unterstützung der Echokardiographie und der Durchleuchtung axial über der Klappe zentriert und über dem Jet ausgerichtet. Der MC wurde geöffnet, indem die beiden Cliparme ausgebreitet wurden, und in den linken Ventrikel unter die Mitralsegel vorgeschoben. Durch Einführen des MC in den linken Ventrikel und folgendes Zurückziehen wurden das posteriore und anteriore Mitralsegel eingefangen. Das Schließen der Arme des MC ermöglichte das sichere Festhalten der eingefangenen Segel. Jedes Segel wurde einzeln zwischen zwei Cliparmen festgehalten (Feldman et al. 2009).

Die Position des MC an den Mitralsegeln und die Reduktion der Regurgitation wurde mithilfe der transthorakalen und der transösophagealen Echokardiographie beurteilt. Wenn die Position des MC noch nicht ideal gewesen sein sollte, konnte dieser wieder geöffnet werden, die Segel konnten sich lösen und der MC neu positioniert werden.

Nachdem unter hämodynamischer Belastung eine adäquate Reduktion der MI erzielt wurde, wurde der MC vom Führungskatheter gelöst und der Führungskatheter zurückgezogen. Auf die gleiche Art und Weise konnten weitere

MCs eingesetzt werden. Nach jedem Einsetzen eines MC wurde die Reduktion der MI erneut beurteilt (Feldman et al. 2009).

2.5 Auswertung der MRT-Bilder

Die Auswertung der Kurzachsenschnitte erfolgte mittels der frei erhältlichen Software „Segment“ Version 1.8 (Medviso, Lund, Sweden) (Heiberg et al. 2010). In den Bilderserien der Cine-Kurzachsenansichten wurde die Enddiastole zunächst vollautomatisch bestimmt und durch visuelle Kontrolle als das Bild mit dem größten linksventrikulären Innendurchmesser bestätigt oder gegebenenfalls korrigiert. Ebenfalls durch visuelle Kontrolle wurde die Endsystole als das Bild mit dem kleinsten linksventrikulären Innendurchmesser festgelegt.

Nun wurden die Endokardgrenzen in der Diastole und der Systole innen an der Grenze zum Ventrikel am Bildschirm manuell nachgefahren und als geschlossener Kreis eingezeichnet. Endokardial wurde die Papillarmuskulatur aus dem Myokard ausgeschlossen. Diese Auswertung erfolgte zweimal mit Abstand von mindestens einer Woche durch einen Untersucher und ein weiteres Mal durch einen zweiten Untersucher. Aus diesen Daten konnten für den LV und den RV jeweils das enddiastolische Volumen (LVEDV/RVEDV) und das endsystolische Volumen (LVESV/RVESV) mithilfe der Simpson's-Methode berechnet werden. Aus diesen Daten wiederum wurden das links- und rechtsventrikuläre Schlagvolumen (LVSV/RVSV) und die links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF/RVEF) berechnet.

Die Berechnung des linksatrialen Volumens erfolgte mithilfe der Inhouse-Software HeAT (UKE, Hamburg, Deutschland) im 2- und 4-Kammerblick (Säring et al. 2009; Lund et al. 2011; Müllerleile et al. 2012). Das maximale, mitdiastolische und minimale linksatriale Volumen (LAV) wurden mit der biplane area-length Methode berechnet (Lang et al. 2006). Das linksatriale (LA) Herzohr wurde aufgrund seiner variablen Form und inkonstanten Erscheinung im 2-Kammerblick ausgeschlossen. Das gesamte LA Schlagvolumen (TLAEV) wurde als die Differenz zwischen dem maximalen und minimalen LAV definiert (Järvinen et al. 1994; Kaminski et al. 2011). Das aktive LA Schlagvolumen (ALASV) wurde als die Differenz zwischen dem mitdiastolischen und minimalen LAV definiert (Kaminski et al. 2011; Järvinen et al. 1994). Die aktive LA Ejektionsfraktion (ALAEF) wurde durch den Quotienten von ALASV zu TLAEV berechnet (Hartiala et al. 1993). Abbildung 3 zeigt den LA im 3-Kammerblick.

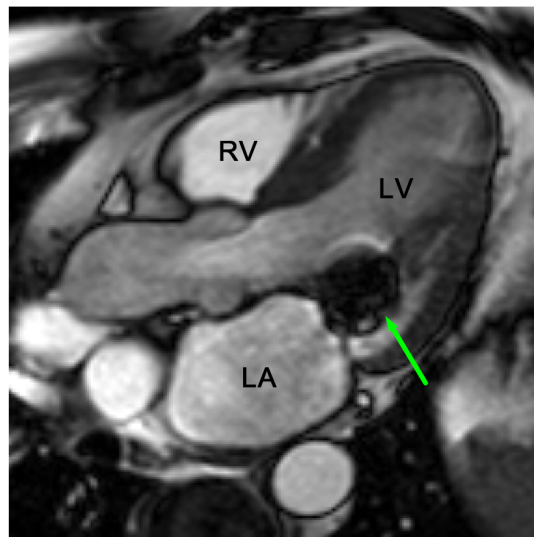


Abbildung 3: MitraClip-bedingtes Artefakt (grüner Pfeil) im 3-Kammerblick in der Cine-MRT

Abkürzungen: RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; LA = linkes Atrium; Cine-MRT: Cine-Magnetresonanztomographie.

Alle berechneten Volumina wurden ins Verhältnis zur Körperoberfläche gesetzt (Du Bois, Du Bois 1989), resultierend in Volumenindizes (LVEDVi, LVESVi, RVEDVi, RVESVi, LAVi), Schlagvolumenindizes (LVSVi, RVSVi), Indizes für das TLAEV (TLAEVi) und das ALASV (ALASVi).

2.6 Reproduzierbarkeit

Alle Auswertungen wurden von zwei verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Der erste Untersucher führte die Auswertung nach einem Zeitintervall von mindestens einer Woche ein zweites Mal durch, um die Intraobserver-Variabilität beurteilen zu können. Die Auswertung durch einen zweiten Untersucher erfolgte

zur Beurteilung der Interobserver-Variabilität. Beide Untersucher wurden bezüglich der Ergebnisse der ersten Auswertung verblindet.

2.7 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism Version 5.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mithilfe der D'Agostino-Pearson-Omnibus-Methode getestet. Kontinuierliche Daten wurden als Median und Interquartilsabstand angegeben und mit dem Wilcoxon-Rank-Test miteinander verglichen. Kategorische Daten wurden als Zahlen und Prozente angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen. Die Bland-Altman-Analyse diente zur Berechnung der Intra- und Interobserver-Variabilität. Die Varianzen zu den Untersuchungszeitpunkten BL und FU wurden mithilfe des F-Tests verglichen. Statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

In die vorliegende Studie konnten 24 Patienten eingeschlossen werden, die eine MC-Implantation und präinterventionell eine MRT erhielten. Bei allen 24 eingeschlossenen Patienten wurde die MC-Implantation zwischen März 2009 und Februar 2010 durchgeführt. Während der Eingriffe zeigten sich keine Komplikationen.

Zur Verlaufskontrolle nach 6 Monaten konnten 12 der 24 Patienten nachuntersucht werden, diese erfolgte nach 150 ± 30 Tagen. Die Ursachen für die 12 in der Verlaufsbeobachtung verloren gegangenen Patienten waren wie folgt:

Drei Patienten verstarben innerhalb der 6 Monate, drei weitere waren zum Untersuchungszeitpunkt zu immobil für die Durchführung der MRT, zwei Patienten haben in der Zwischenzeit einen Herzschrittmacher erhalten, 2 weitere Patienten kamen aus Regionen, aus denen eine Anreise zur Nachuntersuchung unmöglich war, ein Patient musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da er eine weitere MC-Implantation erhalten hat und ein Patient ist zur Nachuntersuchung nicht erschienen. Somit gingen der Studie insgesamt 50% der Patienten verloren.

Die 12 Patienten, die prä- und sechs Monate postinterventionell eine MRT erhielten, waren zu 92% in den NYHA-Klassen III oder IV und hatten alle eine MI Grad III oder IV. 7 Patienten hatten eine funktionelle, 5 Patienten eine

degenerative MI. Alle Patienten hatten zudem einen erhöhten euroSCORE, einen erhöhten STS-Score oder eine Begleiterkrankung, die zum Ausschluss einer operativen Behandlung führten. Diese 12 Patienten ließen sich präinterventionell klinisch wie folgt charakterisieren:

Tabelle 1: Patientencharakteristika der 12 Patienten, die prä- und postinterventionell eine MRT erhielten, vor der MitraClip-Implantation

Patienten, n	12
Alter, Jahre	71 (66-75)
Männer, n (%)	8 (67%)
NYHA Klasse III/IV, n (%)	11 (92%)
MI Grad 3/4, n (%)	12 (100%)
MI funktionell/degenerativ, n (%)	7 (58%)/ 5 (42%)
Arterieller Hypertonus, n (%)	9 (75%)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	8 (67%)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	6 (50%)
Diabetes, n (%)	4 (33%)
Vorhofflimmern, n (%)	6 (50%)
euroSCORE (%)	20.3 (3-40)
STS-Score (%)	11.6 (0.7-20.7)

Abkürzungen: MRT = Magnetresonanztomographie; NYHA = New York Heart Association; MI = Mitralinsuffizienz; euroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS-Score = Society of Thoracic Surgeons Score; n = Anzahl (% der Gesamtanzahl der Spalte) für kategoriale Werte und der Median (Interquartilsabstand) für fortlaufende Daten.

3.2 Klinische Ergebnisse

Bei 10 der 12 Patienten, die die FU erhielten, wurde ein MC verwendet, bei zwei weiteren Patienten wurden 2 MCs implantiert. Der Schweregrad der MI wurde direkt im Anschluss an die Prozedur in der Echokardiographie bestimmt und zeigte bei 9 Patienten eine Reduktion der MI auf Grad 2+ und bei 3 Patienten eine Reduktion auf Grad 1+. Alle 12 Patienten erreichten einen akuten prozeduralen Erfolg, der als eine Reduktion der MI auf einen MI von $\leq 2+$ definiert war.

Der akut prozedurale Erfolg durch die Reduktion der MI, der direkt nach dem Eingriff erreicht wurde, bestätigte sich nach 6 Monaten. Die MI war nach 6 Monaten weiterhin bei allen Patienten auf einen Grad $\leq 2+$ reduziert. Eine Verbesserung der Belastungsdyspnoe, gemessen in der NYHA-Klassifikation, zeigte sich bei 9 Patienten um einen Grad, bei einem Patienten um zwei Grade und bei weiteren 2 Patienten blieb er gleich. 9 von 11 Patienten (83%) verbesserten sich somit von den NYHA Klassen III oder IV in die Klassen I oder II. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der echokardiographischen und funktionellen Daten:

Tabelle 2: Veränderungen der echokardiographischen und funktionellen Variablen von Baseline zu Follow-Up

Variable	Baseline	Follow-Up	p-Wert
MI Schweregrad			
1+ (mild), n (%)	0 (0)	3 (25)	0.21
2+ (mild bis moderat), n (%)	0 (0)	9 (75)	<0.001
3+ (moderat bis schwer), n (%)	8 (67)	0 (0)	0.001
4+ (schwer), n (%)	4 (33)	0 (0)	0.09
NYHA Klassifikation			
I, n (%)	0	1 (8)	1.00
II, n (%)	1 (8)	9 (75)	<0.01
III/IV, n (%)	11 (92)	2 (17)	<0.001

Abkürzungen: MI = Mitralinsuffizienz, NYHA = New York Heart Association, n = Anzahl (% der Gesamtanzahl der Spalte) für kategoriale Werte und der Median (Interquartilsabstand) für fortlaufende Daten.

3.3 MRT

Die MRT konnte bei allen Patienten an BL und FU komplikationslos durchgeführt werden. Die Echokardiographie zeigte keine Veränderung der Position oder Funktionalität des MCs nach der MRT. Alle erzeugten Bilder waren in ausreichender Qualität, um die Auswertung der LV, RV und LA Volumina zu ermöglichen.

3.4 Reproduzierbarkeit

Die Intra- und Interobserver-Variabilität wird in Tabelle 3 dargestellt. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen BL und FU in der Intra- oder Interobserver-Variabilität ersichtlich. Die Intraobserver-Varianz lag zwischen 0,1 und 1,7%² an BL und FU für alle ventrikulären und atrialen Auswertungen und war somit nicht signifikant. Die Interobserver-Varianz lag zwischen 0,6 und 13,7%² an BL und FU für alle ventrikulären und atrialen Auswertungen. Die Interobserver-Variabilität war für alle ventrikulären und atrialen Parameter größer als die Intraobserver-Variabilität, war trotzdem für keinen der ventrikulären und atrialen Parameter statistisch signifikant verändert. Die Variabilität für die Auswertungen des linken Vorhofs war generell größer als für die des linken und rechten Ventrikels.

Tabelle 3: Intra- und Interobserver Variabilität vor (Baseline) und 6 Monate nach MitraClip-Implantation (Follow-Up) für links- und rechtsventrikuläre und linksatriale Parameter

	Baseline		Follow-Up		p-Wert
	Variabilität $\pm$ SD (%)	Varianz (% ²)	Variabilität $\pm$ SD (%)	Varianz (% ²)	
LVEDV-INTRA	0.6 $\pm$ 2.3	5.3	0.9 $\pm$ 2.0	4,0	0.32
LVEDV-INTER	1.5 $\pm$ 2.2	4.8	1.6 $\pm$ 2.9	8,4	0.18
LVESV-INTRA	0.8 $\pm$ 3.1	9.6	0.3 $\pm$ 4.7	22.1	0.09
LVESV-INTER	0.6 $\pm$ 4.7	22.1	1.8 $\pm$ 6.4	41.0	0.16
RVEDV-INTRA	0.6 $\pm$ 2.7	7.3	0.1 $\pm$ 2.9	8.4	0.41
RVEDV-INTER	1.0 $\pm$ 5.7	32.5	2.2 $\pm$ 3.7	13.7	0.08
RVESV-INTRA	1.6 $\pm$ 7.6	57.8	1.7 $\pm$ 7.8	60.8	0.47
RVESV-INTER	2.5 $\pm$ 8.7	75.7	3.5 $\pm$ 8.8	77.4	0.32
LAV-INTRA	0.9 $\pm$ 4.8	23.0	0.3 $\pm$ 7.6	57.8	0.07
LAV-INTER	10.7 $\pm$ 9.7	94.0	13.7 $\pm$ 14.0	196.0	0.12

Abkürzungen: LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; RVEDV= rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVESV= rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen; LAV= linksatriales Volumen; INTRA= Intraobserver; INTER= Interobserver; SD= Standardabweichung.

3.5 LV-Volumen

Alle Ergebnisse für das LV-Volumen aus der Analyse der MRT-Daten sind in Tabelle 4 dargestellt. Der LVEDVi verringerte sich signifikant von 127 (IQR 96-150) auf 112 (86-150) ml/m² (p=0.03), im Median um 12%. Der LVESVi verringerte sich von 82 (54-91) auf 69 (48-99) ml/m² (p=0.03), im Median um 16%. Die LVEF stieg über die 6 Monate nicht signifikant von 35 (IQR 31-44) auf 39% (IQR 31-45).

Tabelle 4: Linksventrikuläre Volumina an Baseline und Follow-Up

Parameter	Baseline	Follow-Up	p-Wert
LVEDVi (ml/m²)	127 (96-150)	112 (86-150)	0.03
LVESVi (ml/m²)	82 (54-91)	69 (48-99)	0.03
LVSVi (ml/m²)	44 (38-54)	42 (36-53)	0.19
LVEF (%)	35 (31-44)	39 (31-45)	0.37

Abkürzungen: LVEDVi = Index des linksventrikulären enddiastolischen Volumens; LVESVi = Index des linksventrikulären endsystolischen Volumens; LVSVi = Index des linksventrikulären Schlagvolumens; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Zahlen sind Mediane (Interquartilsabstand).

Die individuellen Ergebnisse der Veränderungen der LV Volumina sind in Abbildung 4 dargestellt:

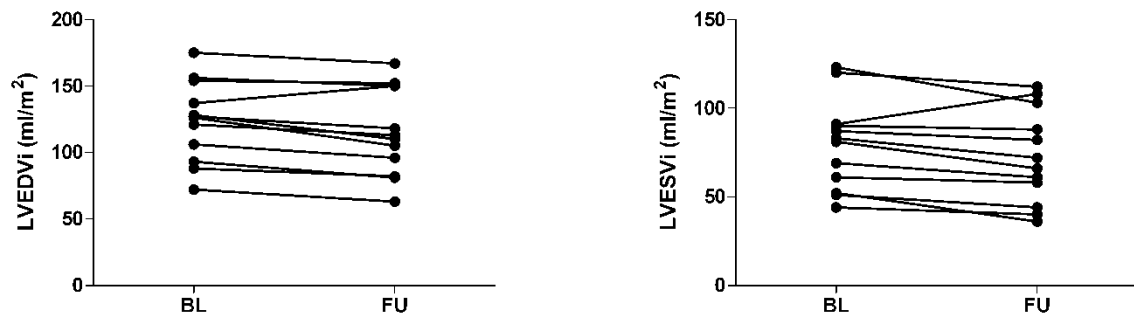


Abbildung 4: Veränderungen der linksventrikulären Volumenindizes LVEDVi (links) und des LVESVi (rechts) von BL zu FU. Für beide Volumenindizes, LVEDVi (links) und des LVESVi (rechts), zeigte sich eine signifikante Reduktion, LVEDVi (Median 127 [IQR 96-150] zu 112 [86-150] ml/m²; p=0.03) und LVESVi (82 [54-91] zu 69 [48-99] ml/m²; p=0.03) von BL zu FU.

Abkürzungen: LVEDVi = Index des linksventrikulären enddiastolischen Volumens; LVESVi = Index des linksventrikulären endsystolischen Volumens; BL = Baseline, Zeitpunkt vor MitraClip-Implantation; FU = Follow-Up, Zeitpunkt 6 Monate nach MitraClip-Implantation.

Bei einem Patienten stieg sowohl der LVEDVi von 137 auf 150 ml/m², als auch der LVESVi von 91 auf 108 ml/m². Der Patient zeigte dabei im 6-Monats-FU keine Verschlechterung in der NYHA-Klassifikation.

Abbildung 5 zeigt die Volumenveränderungen des Ventrikels im Sinne eines reversen Remodelling am Beispiel eines Patienten in der Kurzachsenansicht in der MRT.

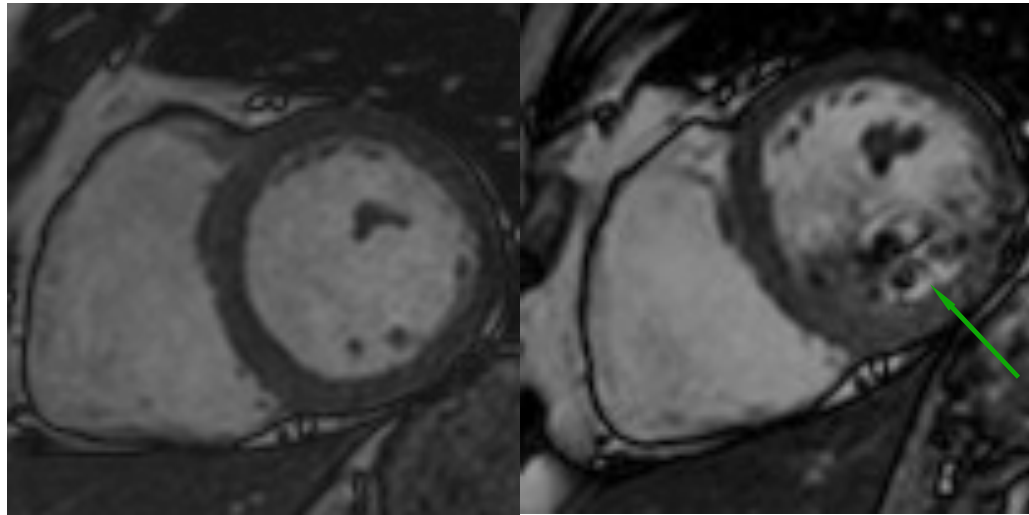


Abbildung 5: Linker und rechter Ventrikel in der Kurzachsenansicht vor (links) und 6 Monate nach MitraClip-Implantation (rechts) mit MitraClip-bedingtem Artefakt (grüner Pfeil)

3.6 RV-Volumen

Alle Ergebnisse für das RV-Volumen aus der Analyse der MRT-Daten sind in Tabelle 5 dargestellt. Der RVEDVi stieg nicht signifikant von 94 (IQR 75-103) auf 99 (77-123) ml/m², mit p=0.91. Der RVESVi stieg ebenfalls nicht signifikant von 48 (42-80) auf 51 (40-81) ml/m², mit p=0.48. Die individuellen Ergebnisse für die Auswertungen der rechtsventrikulären Volumenindizes sind in Abbildung 6 dargestellt. Das RVEF stieg über die 6 Monate insignifikant von 40 (28-54) auf 45 (34-51)%, mit p=0.58.

Tabelle 5: Rechtsventrikuläre Volumina an Baseline und Follow-Up

Parameter	Baseline	Follow-Up	p-Wert
RVEDVi (ml/m²)	94 (75-103)	99 (77-123)	0.91
RVESVi (ml/m²)	48 (42-80)	51 (40-81)	0.48
RVSVi (ml/m²)	36 (28-48)	42 (30-52)	0.25
RVEF (%)	40 (28-54)	45 (34-51)	0.58

Abkürzungen: RVEDVi = Index des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens; RVESVi = Index des rechtsventrikulären endsystolischen Volumens; RVSVi = Index des rechtsventrikulären Schlagvolumens; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; Zahlen sind Mediane (Interquartilsabstand).

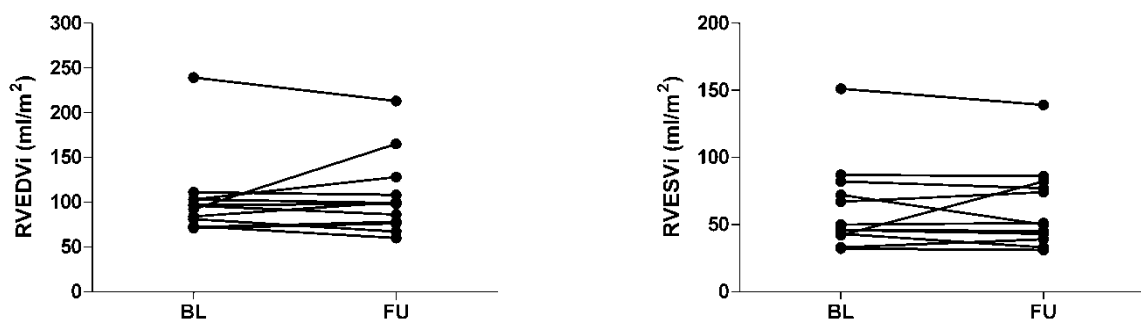


Abbildung 6: Veränderungen des RVEDVi (links) und des RVESVi (rechts) von BL zu FU

Die Veränderungen des RVEDVi (Median 94 [IQR 75-103] zu 99 [77-123] ml/m²) und des RVESVi (48 [42-80] zu 51 [40-81] ml/m²) waren statistisch nicht signifikant (p=0.91 und p=0.48).

Abkürzungen: RVEDVi = Index des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens, RVESV = Index des rechtsventrikulären endsystolischen Volumens, BL = Baseline, Zeitpunkt vor MitraClip-Implantation, FU = Follow-Up, Zeitpunkt 6 Monate nach MitraClip-Implantation.

3.7 LA-Volumen

Alle Ergebnisse für die linksatrialen Volumina aus der Analyse der MRT-Daten sind in Tabelle 6 dargestellt. Der LAVi stieg nicht signifikant von 87 (IQR 55-124) auf 92 (48-137) ml/m², mit einem p-Wert von 0.20. Der TLAEVi stieg nicht signifikant von 22 (17-27) auf 24 (14-34), mit p=0.37. Der ALASVi stieg ebenfalls nicht signifikant von 8 (4-15) auf 10 (5-14), mit p=0.33. Die ALAEF veränderte sich nicht signifikant von 48 (16-62) auf 42 (33-55)%, mit einem p-Wert von 0.54.

Tabelle 6: Linksatriale Volumina an Baseline und Follow-Up

Parameter	Baseline	Follow-Up	p-Wert
LAVi (ml/m²)	87 (55-124)	92 (48-137)	0.20
TLAEVi (ml/m²)	22 (17-27)	24 (14-34)	0.37
ALASVi (ml/m²)	8 (4-15)	10 (5-14)	0.33
ALAEF (%)	48 (16-62)	42 (33-55)	0.54

Abkürzungen: LAVi = Index des linksatrialen Volumens; TLAEVi = Index des gesamten linksatrialen Schlagvolumen; ALASVi = Index des aktiven linksatrialen Schlagvolumen; ALAEF = aktive linksatriale Ejektionsfraktion; Zahlen sind Mediane (Interquartilsabstand).

Die individuellen Ergebnisse für die Veränderungen des linksatrialen Volumens sind in Abbildung 7 dargestellt.

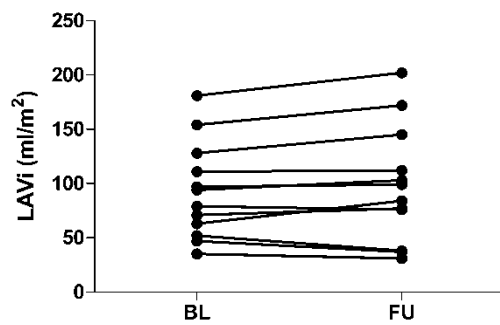


Abbildung 7: Veränderungen des linksatrialen Volumen von BL zu FU

Die Veränderung des LAVi von BL zu FU (Median 87 [IQR 55-124] zu 92 [48-137] ml/m²) war statistisch nicht signifikant (p=0.20).

Abkürzungen: LAVi = Index des linksatrialen Volumens; BL = Baseline, Zeitpunkt vor MitraClip-Implantation; FU = Follow-Up, Zeitpunkt 6 Monate nach MitraClip-Implantation; IQR = Interquartilsabstand.

4 Diskussion

Die schwere MI ist mit einer progressiven ventrikulären Dysfunktion und Herzinsuffizienz assoziiert (Trichon et al. 2003). Die Regurgitation resultiert in einer Volumenüberladung des linken Vorhofs, gefolgt von einer Dilatation (Remodelling) sowohl des Vorhofs als auch des Ventrikels. Dieser Mechanismus führt durch Dilatation des Mitralklappenannulus zu einer weiteren Progression der MI (Bolling et al. 2001). Dieses Krankheitsbild ist bei konservativer Therapie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Carabello 2008). Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei moderat-schwerer und schwerer MI eine chirurgische Mitralklappenrekonstruktion bzw. ein Mitralklappenersatz (Bonow et al. 2006; Bonow et al. 2008). Diese operative Intervention ist allerdings aufgrund des Einsatzes von Allgemeinanästhesie und der extrakorporalen Zirkulation mittels der Herz-Lungen-Maschine mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität assoziiert (Mirabel et al. 2007).

Die MC-Implantation stellt ein neues, interventionelles Verfahren zur Behandlung einer MI dar. Gerade bezüglich Komplikationen hat dieses neue Verfahren Vorteile gegenüber der operativen Behandlung einer hochgradigen MI. So ist bei der MC-Implantation das peri- und postinterventionelle Risiko für ein schweres unerwünschtes Ereignis, major adverse event, im Vergleich zur operativen Intervention geringer (Feldman et al. 2011).

Da das Verfahren der MC-Implantation noch relativ jung ist, sind Studien zur Verlaufbeobachtung der Ventrikelvolumina bzw. zum linksventrikulären

Remodelling bis jetzt nur vereinzelt vorhanden. Studien zur Verlaufsbeobachtung rechtsventrikulärer und linksatrialer Volumina nach MC-Implantation sind bisher sehr wenige veröffentlicht. Feldman et al. und Rudolph et al. zeigten 2011, dass das linksventrikuläre Volumen nach MC-Implantation sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch signifikant sank (Feldman et al. 2011; Rudolph et al. 2011).

Diese Studien zur Verlaufsbeobachtung wurden alle mittels Echokardiographie durchgeführt. Allerdings ist die MRT im Vergleich zur Echokardiographie mittlerweile akzeptierter Goldstandard zur Beurteilung von linksventrikulären Volumina (van der Geest, Reiber 1999; Cawley et al. 2009). Wesentlicher Vorteil der MRT gegenüber der Echokardiographie ist die bessere Reproduzierbarkeit (Greupner et al.). Dies bedeutet, dass aus statistischer Sicht kleinere Stichprobengrößen erforderlich sind (Bellenger et al. 2000a).

Die vorliegende Studie ist die erste, in der die MRT zur Beurteilung kardialer Volumina nach MC-Implantation eingesetzt wurde. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind folgende:

Erstens, die Messung der links- und rechtsventrikulären und linksatrialen Volumina ist bei Patienten mit implantiertem MitraClip mittels MRT möglich, ohne dass die MitraClip-bedingten Artefakte die Reproduzierbarkeit beeinflussen.

Zweitens, die Intervention führt zu einem linksventrikulären reversen Remodelling, was den aktuellen echokardiographischen Daten und Erkenntnissen entspricht.

Drittens, es waren keine signifikanten Veränderungen der rechtsventrikulären und linksatrialen Volumina nach MitraClip-Implantation zu beobachten.

Das Patientenkollektiv bestand ausschließlich aus Hochrisikopatienten, die durch einen hohen euroSCORE, einen hohen STS-Score oder eine Begleiterkrankung, einen Ausschluss zur operativen Behandlung aufwiesen. Die NYHA-Klassifikation lag bei 11 von 12 Patienten in der Klasse III oder IV, der Grad der MI bei allen Patienten bei Grad 3 oder 4. In vergleichbaren Studien zur MC-Implantation waren die Ausschlusskriterien mit einer LVEF $<25\%$ und einem enddiastolischer Diameter von $>55\text{mm}$ wesentlich strenger (Feldman et al. 2011). Somit wiesen die Patienten dieser Studie eine höhere Morbidität auf und hatten auch prä-interventionell größere LV Volumina. In einer anderen vergleichbaren Studie zur Verlaufsbeobachtung von linksventrikulären Vorhof- und Ventrikelvolumina nach operativer Mitralklappenrekonstruktion waren die Voraussetzungen mit Patienten, die alle in den NYHA-Klassen 3 oder 4 waren und eine LVEF von $<35\%$ hatten, sehr ähnlich (Westenberg et al. 2005).

Die vorliegende Studie hatte mit 50% einen großen Anteil an Patienten, die der Studie in der Verlaufsbeobachtung verloren gegangen sind. 12 Patienten haben lediglich eine präinterventionelle und keine postinterventionelle MRT nach 6 Monaten erhalten. 9 dieser 12 verloren gegangenen Patienten in der Verlaufsuntersuchung war es aufgrund von Tod oder Begleiterkrankungen nicht möglich an der Verlaufsuntersuchung teilzunehmen. Dieser hohe Verlust spiegelt letztendlich die hohe Morbidität der Studienpopulation wieder.

Die Prozedur hatte mit 96% einen sehr guten akuten prozeduralen Erfolg. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien. Diese hatten einen akuten prozeduralen Erfolg von 74%, 96% und 97% (Franzen et al. 2010; Tamburino et al. 2010; Feldman et al. 2011; Rogers, Franzen 2011). Ebenfalls korrelieren die Ergebnisse für eine sehr geringe akute Komplikationsrate, mit mindestens 85% der Patienten, die ohne major adverse event blieben. Der Grad der MI sank bei allen Patienten der vorliegenden Studie von Grad 3 und 4 auf Grad 1 und 2. Franzen et al. zeigten eine Veränderung von Grad $3,5 \pm 0,5$ auf Grad $1,6 \pm 0,7$, Tamburino et al. und Feldman et al. zeigten ebenfalls deutliche Reduktionen im Grad der MI (Feldman et al. 2009; Tamburino et al. 2010; Franzen et al. 2011).

Die NYHA-Klassifikation verbesserte sich bei 9 von 11 Patienten in die Klassen I bzw. II. Sowohl chirurgische als auch andere Studien zur MC-Implantation zeigten sehr ähnliche Ergebnisse mit einem Anteil von 0%-53% der Patienten, die sich präinterventionell in den NYHA-Klassen I oder II befanden, der postinterventionell auf 87%-100% stieg (Westenberg et al. 2005; Tamburino et al. 2010; Feldman et al. 2011). Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen somit bezüglich des akuten Erfolges der Prozedur und der klinischen Entwicklung der Patienten die Ergebnisse anderer Studien.

Die MRT hat verglichen mit der Echokardiographie eine höhere Bildqualität, die nicht durch technische Limitationen, wie suboptimale Schallfenster, behindert wird. Weiterhin erlaubt die MRT eine willkürliche Schichtorientierung im Raum und somit die Möglichkeit, anatomisch exakte Kurzachsenansichten zu erzeugen. Die MRT gilt aktuell als Goldstandard zur Untersuchung von linksatrialen und

ventrikulären Volumina (Greupner et al. 2012). Durch den nichtinvasiven Charakter und die hohe Reproduzierbarkeit ist diese Technik in besonderem Maße für Verlaufsuntersuchungen nach Interventionen geeignet (Bellenger et al. 2000b).

Die Reproduzierbarkeit der vorliegenden Studie war insgesamt sehr gut. Die volumetrische Analyse der LV, RV und LA Volumina zeigte keine signifikanten Veränderungen in der Intra- und Interobserver-Variabilität und entsprach den Ergebnissen anderer Studien (Hudsmith et al. 2005; Mooij et al. 2008; Robbers-Visser et al. 2009; Luijnenburg et al. 2010). Es bildeten sich allerdings nach MC-Implantation, wie in den Abbildungen 3 und 4 zu sehen, Artefakte auf Klappenebene ab. Diese Artefakte waren im 2-, 3- und 4-Kammerblick, als auch in den Kurzachsenansichten zu erkennen.

Die LV Volumina ließen sich auch mit MC sehr gut beurteilen, da sie in den Kurzachsenansichten erhoben werden. In diesen Schichten tauchen die MC-bedingten Artefakte lediglich in 1-2 von circa 9 Schichtaufnahmen auf. Diese Artefakte beeinflussen somit relativ geringfügig die Auswertung. Die Auswertung des linksventrikulären Volumens wies prä- und auch postinterventionell mit MC eine sehr gute Reproduzierbarkeit auf. Diese Werte entsprechen den Ergebnissen anderer Studien zur Intra- und Interobserver-Variabilität (Westenberg et al. 2005).

Die Beurteilung des rechten Ventrikels wird durch den MC nicht beeinflusst, da die Artefakte nicht im Bereich des rechten Ventrikels zu sehen sind. Weiterhin zeigt für das RVESVi die größte Interobserver-Variabilität. Eine mögliche Erklärung ist

die Schwierigkeit, die endokardialen Grenzen in den basalen Schichten im Übergang vom RV zum rechten Vorhof und zum Ausflusstrakt zu definieren (Hudsmith et al. 2005). Unsere Ergebnisse zur Intra- und Interobserver-Variabilität der RV Volumina entsprechen ebenfalls den Ergebnissen anderer Studien (Jauhiainen et al. 1998).

Die Intra- und Interobserver-Variabilität des linken Vorhofs ist bei der gesunden Population von Hudsmith höher als die der ventrikulären Messungen (Hudsmith et al. 2005). Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls eine höhere Intra- und Interobserver-Variabilität des linken Vorhofs. In den Bildern des 2-, 3-, und 4-Kammerblicks, die zur Auswertung der linksatrialen Volumina herangezogen werden, zeigen sich die MC-bedingten Artefakte deutlicher als in den Kurzachsenansichten. Wie in Abbildung 2 im 3-Kammerblick zu sehen ist, ist das Artefakt eindeutig erkennbar, aber vor allem im linken Ventrikel lokalisiert, sodass die Auswertung des LA nicht beeinflusst wird. Somit war die Intra- und Interobserver-Variabilität für die LA Volumina ebenfalls sehr gut beurteilbar. Die Ergebnisse für diese waren nicht signifikant unterschiedlich und entsprechen den Ergebnissen der vergleichbaren Studien (Hudsmith et al. 2005; Westenberg et al. 2005).

Die signifikante Reduktion der LV Volumina in der vorliegenden Studie bestätigt die Erkenntnis anderer Studien, dass die interventionelle Behandlung einer MI zu einem reversen LV Remodelling führt. Aktuell wurde in zwei Studien mit 144 und mit 63 Patienten mittels Echokardiographie eine signifikante Reduktion der LV Volumina festgestellt (Feldman et al. 2011; Rudolph et al. 2011). Besonders für

Patienten mit hochgradiger Mitral- und Herzinsuffizienz kann die Beeinflussung der Mitralinsuffizienz und des linksventrikulären Remodelling klinisch entscheidend sein:

Die chronische Volumenbelastung führt zu erhöhten LV Volumina (Gaasch, Meyer 2008). Der initial kompensatorische Prozess ist mit einem Remodelling der extrazellulären Matrix verbunden. Dabei wird die Orientierung der Kollagenfasern zunächst aufgelöst, um die Fasern konsekutiv neu auszurichten (Perry et al. 2002). Folglich ist die dekompenzierte MI durch eine progressive LV Dilatation, erhöhte diastolische LV Drücke, eine erhöhte systolische Wandspannung und eine reduzierte LVEF charakterisiert (Gaasch, Meyer 2008). Dieser Prozess kann durch die Behandlung der Mitralinsuffizienz umgekehrt werden und ein reverses linksventrikuläres Remodelling erzeugen (Bax et al. 2004). Die vorliegende Studie wies dieses reverse linksventrikuläre Remodelling mit Reduktion der linksventrikulären Volumina und Reduktion der NYHA-Klassifikation nach MC-Implantation nach und bestätigte somit die echokardiographischen Daten (Feldman et al. 2011; Rudolph et al. 2011).

Eine noch deutlichere Reduktion des LVEDV zeigte die bereits erwähnte MRT-Studie von Westenberg et al. nach Mitralklappenanuloplastie (Westenberg et al. 2005). Ein Grund dafür könnte eine prinzipiell bessere Wirksamkeit der operativen Mitralklappenrekonstruktion sein, die in einer funktionellen Wiederherstellung der Mitralklappengeometrie besteht. Hierauf deuten auch die Ergebnisse der EVEREST-II-Studie, die die beiden Methoden, MC-Implantation und Mitralklappenrekonstruktion, miteinander verglich, hin. Dort zeigte sich 12 Monate

nach Mitralklappenrekonstruktion eine Volumenreduktion des LVEDV um 40 ml im Vergleich zu 25 ml nach MC-Implantation (Feldman et al. 2011). Möglicherweise hat also die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion eine bessere Wirksamkeit auf die Volumenreduktion als die interventionelle MC-Implantation.

Die LVEF ist nicht signifikant um 4% gestiegen. Dieser Parameter, der häufig zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit des Herzens herangezogen wird, ist in diesem Zusammenhang nur begrenzt aussagekräftig. Zur Berechnung der LVEF wird das Schlagvolumen genutzt, das aus der Differenz aus LVEDV und LVESV berechnet wird. Dieses volumetrisch berechnete Schlagvolumen ist allerdings nicht das reale Schlagvolumen, sondern die Summe aus realem Schlagvolumen und dem Regurgitationsvolumen. In Folge der interventionellen Behandlung einer MI wird vor allem das Regurgitationsvolumen vermindert. Somit sinkt auch das vermeintliche Schlagvolumen. Die volumetrische Bestimmung des LV-Schlagvolumen und LVEF ist also nur bedingt aussagekräftig. Das reale Schlagvolumen könnte durch Flußmessungen über der Aortenklappe berechnet werden. Diese Berechnung ist in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt worden.

Die Beurteilung der RV und LA Volumina mittels MRT ist besonders interessant, da die Echokardiographie Limitationen bei deren Beurteilung hat (Schenk et al. 2000; Jurcut et al. 2010). Das RV Volumen hat sich im Verlauf der vorliegenden Studie enddiastolisch um 5 und endsystolisch um 3 ml/m² nicht signifikant vergrößert. Es gibt zum Vergleich sehr wenige Studien, die sich bei Behandlung einer MI mit dem Verlauf rechtsventrikulärer Volumina beschäftigen. Das

enddiastolisch RV-Volumen betrug in der vorliegenden Studie vor dem Eingriff 94 ml/m², und somit nicht signifikant mehr als das RV Volumen in der Normalbevölkerung (Hudsmith et al. 2005). Eine weitere Reduktion konnte durch die MC-Implantation nicht nachgewiesen werden. Die Untersuchung eines Patientenkollektivs mit MI und konsekutiver pulmonaler Hypertonie mit RV-Belastung könnte zu anderen Ergebnissen geführt haben.

Bezüglich des LA Volumen stellt sich ebenfalls die Frage, ob die Reduktion der MI nach MC-Implantation zu einem reversen LA Remodelling führt. Das LA Volumen und die LA Funktion sind als wichtige prognostische Parameter identifiziert worden (Tsang et al. 2002). Verglichen mit der gesunden Population von Hudsmith et al., hatten die Patienten in der vorliegenden Studie vor der MC-Implantation deutlich vergrößerte LA Volumina (Hudsmith et al. 2005). Das LA Volumen hat sich in der vorliegenden Studie im Verlauf allerdings nicht signifikant verändert. Dieses zeigte sich sowohl für das gesamte als auch für das aktive linksatriale Schlagvolumen.

Diese Ergebnisse entsprechen nicht den Ergebnissen von Westenberg et al., die eine signifikante Volumenreduktion für die LA Volumina, mit sowohl einer Reduktion des linksatrialen endsystolischen (von 165 ±48ml auf 109 ±23ml p<0.01), als auch des linksatrialen enddiastolischen Volumens (von 92 ±32ml auf 71 ±22ml; p<0.01) nachwiesen (Westenberg et al. 2005). Der entscheidende Unterschied war, dass die Intervention in einer operativen Mitralklappenrekonstruktion und nicht in der interventionellen Erzeugung einer Doppelöffnung bestand.

Ein anderer Aspekt für das Ausbleiben des LA reversen Remodelling in der vorliegenden Studie könnten irreversible strukturelle LA Veränderungen sein. Verschiedene Studien zeigten tiefgreifende strukturelle Veränderungen des LA bei Patienten mit chronischer MI (Verheule et al. 2003; Anné et al. 2005; Kuppahally et al. 2010). Die Dilation des LA ist mit chronisch inflammatorischen Veränderungen, zellulärer Hypertrophie und interstitieller Fibrose assoziiert (Borg et al. 2009). Insofern könnte die interstitielle Fibrose bei chronischer MI zu einer irreversiblen LA Dilatation führen. Die Nutzung der delayed Enhancement MRT zur Einschätzung einer möglichen LA Fibrose könnte dazu dienen, diesen Aspekt zu beurteilen, und Patienten zu identifizieren, die eine niedrige Wahrscheinlichkeit haben, ein LA reverses Remodelling zu entwickeln (Oakes et al. 2009).

Desweiteren war bei sechs der eingeschlossenen Patienten ein Vorhofflimmern bekannt. Bei diesen sechs Patienten war durch den profibrotischen Einfluss des Vorhofflimmerns ein LA reverses Remodelling möglicherweise auch nicht zu erwarten (Wijffels et al. 1995).

Die wichtigsten Studienlimitationen sind die kleine Fallzahl und hohe Zahl an Patienten, die in der Verlaufsbeobachtung verloren gegangen sind. Aufgrund dieser niedrigen Fallzahl war es nicht möglich eine Subgruppenanalyse durchzuführen, um zu beurteilen, welche Patienten besonders gut oder schlecht auf die Therapie ansprechen und welche Patienten am meisten profitieren. Ein weiterer Faktor ist, dass die Intervention der MC-Implantation eine relativ junge Behandlungsoption darstellt. Durch technische Weiterentwicklung des MC-Systems, zunehmende Erfahrung in der Applikation des MC und verbesserte

Möglichkeiten der periinterventionellen Bildgebung mittels dreidimensionalem Ultraschall werden sich die Ergebnisse möglicherweise weiter verbessern (Silvestry et al. 2007; Swaans et al. 2009).

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte die Quantifizierung von LV, RV und LA Volumina mittels MRT nach MitraClip-Implantation und im Verlauf nach 6 Monaten. 24 Patienten erhielten vor und 12 dieser Patienten erhielten im Median von 6 Monaten nach MC-Implantation ein MRT. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die MRT komplikationslos durchgeführt werden konnte und die reproduzierbare Messungen kardialer Volumina bei Patienten mit implantiertem MC ermöglichte. Die Intra- und Interobserver-Variabilität war für keine der untersuchten Variablen durch die MitraClip-Implantation signifikant erhöht. Die linksventrikulären Volumina sanken sowohl enddiastolisch (Median 127 [IQR 96-150] zu 112 [86-150] ml/m²; p=0.03) als auch endsystolisch (82 [54-91] zu 69 [48-99] ml/m²; p=0.03) signifikant im Sinne eines reversen linksventrikulären Remodelling. Die rechtsventrikulären und linksatrialen Volumina veränderten sich nach MitraClip-Implantation nicht signifikant.

6 Abkürzungsverzeichnis

ALAEF	aktive linksatriale Ejektionsfraktion
ALASV	aktives linksatriales Schlagvolumen
B ₀	äußeres Magnetfeld
BL	Baseline, Zeitpunkt vor MitraClip-Implantation
bzw.	beziehungsweise
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie, cardiac resynchronization therapy
euroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study
FU	Follow-Up, Zeitpunkt 6 Monate nach MitraClip-Implantation
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
Inter	Interobserver-Variabilität
Intra	Intraobserver-Variabilität
IQR	Interquartilsabstand
LA	Linkes Atrium, linksatrial
LAV	linksatriales Volumen
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVSV	linksventrikuläres Schlagvolumen
MC	MitraClip
MI	Mitralklappeninsuffizienz

MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association, Schweregrade bei Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden
RV	Rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVSV	rechtsventrikuläres Schlagvolumen
STS-Score	Society of Thoracic Surgeons Score
T1-Zeit	longitudinale Relaxation
T2-Zeit	transversale Relaxation
TLAEV	gesamtes linksatriales Schlagvolumen
True-FISP	True Fast Imaging with Steady-State-Precession-Sequenz
z.B.	zum Beispiel
γ	gyromagnetisches Verhältnis
ω_0	Lamorfrequenz

7 Literaturverzeichnis

- Acker MA, Bolling S, Shemin R, Kirklin J, Oh JK, Mann DL, Jessup M, Sabbah HN, Starling RC, Kubo SH, for the Acorn Trial Principal I, Study C (2006) *Mitral valve surgery in heart failure: Insights from the Acorn Clinical Trial. J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 568-577.
- Adams DH, Rosenhek R, Falk V (2010) *Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. European Heart Journal* 31: 1958-1966.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G (2001) *The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122: 674-681.
- Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbüchel H (2005) *Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. Cardiovascular Research* 67: 655-666.
- Barkhausen Jr, Quick HH, Lauenstein T, Goyen M, Ruehm SG, Laub G, Debatin JrF, Ladd ME (2001) *Whole-Body MR Imaging in 30 Seconds with Real-Time True FISP and a Continuously Rolling Table Platform: Feasibility Study1. Radiology* 220: 252-256.
- Barkhausen Jr, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JrF (2001) *MR Evaluation of Ventricular Function: True Fast Imaging with Steady-State Precession versus Fast Low-Angle Shot Cine MR Imaging: Feasibility Study1. Radiology* 219: 264-269.
- Bax JJ, Braun J, Somer ST, Klautz R, Holman ER, Versteegh MIM, Boersma E, Schalij MJ, van der Wall EE, Dion RA (2004) *Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. Circulation* 110: II103-108.
- Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJS, Pennell DJ (2000a) *Reduction in Sample Size for Studies of Remodeling in Heart Failure by the Use of Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2: 271-278.
- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJS, Cleland JGF, Pennell DJ (2000b) *Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? European Heart Journal* 21: 1387-1396.

- Bolling SF, Smolens IA, Pagani FD (2001) *Surgical alternatives for heart failure. The Journal of Heart and Lung Transplantation* 20: 729-733.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS (2006) *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): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation* 114: e84-231.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS (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. Journal of the American College of Cardiology* 52: e1-142.
- Bonzel T, Hamm C (2009) *Leitfaden Herzkatheter. Steinkopff Verlag.*
- Borg AN, Pearce KA, Williams SG, Ray SG (2009) *Left atrial function and deformation in chronic primary mitral regurgitation. European Journal of Echocardiography* 10: 833-840.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL (2005) *Heart Failure and Death After Myocardial Infarction in the Community: The Emerging Role of Mitral Regurgitation. Circulation* 111: 295-301.
- Carabello BA (2008) *The Current Therapy for Mitral Regurgitation. Journal of the American College of Cardiology* 52: 319-326.
- Carpentier A (1983) *CARDIAC-VALVE SURGERY - THE FRENCH CORRECTION. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 86: 323-337.
- Cawley PJ, Maki JH, Otto CM (2009) *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for Valvular Heart Disease: Technique and Validation. Circulation* 119: 468-478.

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K (2008) *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Journal of Heart Failure* 10: 933-989.
- Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (2005). *Harrissons Innere Medizin* ABW Wissenschaftsverlag.
- Du Bois D, Du Bois E (1989) *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition* 5: 303-311.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009) *Mitral regurgitation. The Lancet* 373: 1382-1394.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Lohin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L (2011) *Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. New England Journal of Medicine* 364: 1395-1406.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, 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. Journal of the American College of Cardiology* 54: 686-694.
- Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St. Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E (2005) *Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique: Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. Journal of the American College of Cardiology* 46: 2134-2140.
- Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wiegers SE, Silvestry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y, Feldman T (2007) *Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. The American journal of cardiology* 100: 1577-1583.
- Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A, Schlüter 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. European Heart Journal* 31: 1373-1381.

- Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ, Neuss M, Rudolph V, Sörder D, Grönenfelder J, Eulenburg C, Reichenspurner H, Meinertz T, Auricchio A (2011) *MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. European Journal of Heart Failure* 13: 569-576.
- Gaasch WH, Meyer TE (2008) *Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation. Circulation* 118: 2298-2303.
- Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, Althoff T, Borges AC, Rutsch W, Schlattmann P, Hamm B, Dewey M (2012) *Head-to-Head Comparison of Left Ventricular Function Assessment with 64-Row Computed Tomography, Biplane Left Cineventriculography, and Both 2- and 3-Dimensional Transthoracic Echocardiography: Comparison With Magnetic Resonance Imaging as the Reference Standard. Journal of the American College of Cardiology* 59: 1897-1907.
- Hartiala JJ, Mostbeck GH, Foster E, Fujita N, Dulce MC, Chazouilleres AF, Higgins CB (1993) *Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: Measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve. American Heart Journal* 125: 1054-1066.
- Hashemi R, Bradley W (1997) *MRI: The Basics. Lippincott Williams & Williams.*
- Heiberg E, Sjogren J, Ugander M, Carlsson M, Engblom H, Arheden H (2010) *Design and validation of Segment - freely available software for cardiovascular image analysis. BMC Medical Imaging* 10: 1.
- Hsiao S-H, Lin K-L, Chiou K-R (2012) *Comparison of Left Atrial Volume Parameters in Detecting Left Ventricular Diastolic Dysfunction Versus Tissue Doppler Recordings. The American journal of cardiology* 109: 748-755.
- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S (2005) *Normal Human Left and Right Ventricular and Left Atrial Dimensions Using Steady State Free Precession Magnetic Resonance Imaging. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 7: 775-782.
- Hung J, Papakostas L, Tahta SA, Hardy BG, Bollen BA, Duran CM, Levine RA (2004) *Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty - Continued LV remodeling as a moving target. Circulation* 110: 1185-90.
- Järvinen V, Kupari M, Hekali P, Poutanen V-P (1994) *Assessment of left atrial volumes and phasic function using cine magnetic resonance imaging in normal subjects. The American Journal of Cardiology* 73: 1135-1138.

- Jauhiainen T, Järvinen VM, Hekali PE, Poutanen V-P, Penttilä A, Kupari M (1998) *MR Gradient Echo Volumetric Analysis of Human Cardiac Casts: Focus on the Right Ventricle. Journal of Computer Assisted Tomography* 22: 899-903.
- Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginghina C, Voigt J-U (2010) *The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? European Journal of Echocardiography* 11: 81-96.
- Kaminski M, Steel K, Jerosch-Herold M, Khin M, Tsang S, Hauser T, Kwong R (2011) *Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13: 42.
- Kotlyar E, Hayward CS, Keogh AM, Feneley M, Macdonald PS (2004) *The impact of baseline left ventricular size and mitral regurgitation on reverse left ventricular remodelling in response to carvedilol: size doesn't matter. Heart* 90: 800-801.
- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, DiBella EVR, MacLeod RS, McGann C, Litwin SE, Marrouche NF (2010) *Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation / CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Cardiovascular Imaging* 3: 231-239.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St. John Sutton M, Stewart W (2006) *Recommendations for chamber quantification. European Journal of Echocardiography* 7: 79-108.
- Liang Y-J, Zhang Q, Fung JW-H, Chan JY-S, Yip GW-K, Lam Y-Y, Yu C-M (2010) *Impact of reduction in early- and late-systolic functional mitral regurgitation on reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal* 31: 2359-2368.
- Longmore DB, Underwood SR, Hounsfield GN, Bland C, Poole-Wilson PA, Denison D, Klipstein RH, Firmin DN, Watanabe M, Fox K, Rees RSO, McNeilly AM, Burman ED (1985) *DIMENSIONAL ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IN STUDIES OF THE HEART. The Lancet* 325: 1360-1362.
- Luijnenburg S, Robbers-Visser D, Moelker A, Vliegen H, Mulder B, Helbing W (2010) *Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by CMR imaging. The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging)* 26: 57-64.

- Luk A, Butany J, Ahn E, Fann JI, St. Goar F, Thornton T, McDermott L, Madayag C, Komtebedde J (2009) *Mitral repair with the Evalve MitraClip device: histopathologic findings in the porcine model*. *Cardiovascular Pathology* 18: 279-285.
- Lund G, Groth M, Müllerleile K, Klinik T, Halaj S, Folwarski G, Säring D, Adam G (2011) *Improved reproducibility of LV volumetry and infarct size measurement using a standardized evaluation protocol for cardiac magnetic resonance imaging*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13: 160.
- Maisano F, Schreuder JJ, Oppizzi M, Fiorani B, Fino C, Alfieri O (2000) *The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique*. *Eur J Cardiothorac Surg* 17: 201-205.
- Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoular P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T (2010) *The EVEREST II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation*. *American Heart Journal* 160: 23-29.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCCfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document R, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Parissis JT, Ponikowski P (2012) *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *European Heart Journal* 33: 1787-1847.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Deltaint D, Vanoverschelde J-L, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A (2007) *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* *European Heart Journal* 28: 1358-1365.
- Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T (2008) *Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28: 67-73.

- Müllerleile K, Groth M, Säring D, Steven D, Sultan A, Drewitz I, Hoffmann B, Lüker J, Adam G, Lund G, Willems S, Rostock (2012) *Evaluation of different magnetic resonance imaging techniques for the assessment of active left atrial emptying. European Radiology* 22: 1904-11.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006) *Burden of valvular heart diseases: a population-based study. The Lancet* 368: 1005-1011.
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand S-LT, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP (2009) *The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2--Isolated Valve Surgery. Ann Thorac Surg* 88: 23-42.
- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJE, Rao SN, DiBella EVR, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF (2009) *Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation* 119: 1758-1767.
- Perry GJ, Wei C-C, Hanks GH, Dillon SR, Rynders P, Mukherjee R, Spinale FG, Dell'Italia LJ (2002) *Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. Journal of the American College of Cardiology* 39: 1374-1379.
- Rehr RB, Malloy CR, Filipchuk NG, Peshock RM (1985) *Left ventricular volumes measured by MR imaging. Radiology* 156: 717-719.
- Robbers-Visser D, Boersma E, Helbing WA (2009) *Normal biventricular function, volumes, and mass in children aged 8 to 17 years. Journal of Magnetic Resonance Imaging* 29: 552-559.
- Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M (2003) *Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. American Journal of Cardiology* 91: 360-362.
- Rogers JH, Franzen O (2011) *Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. European Heart Journal* 32(19):2350-7.
- Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S (2011) *Echocardiographic and Clinical Outcomes of MitraClip Therapy in Patients Not Amenable to Surgery. Journal of the American College of Cardiology* 58: 2190-2195.

- Säring D, Relan J, Ehrhardt J, Müllerleile K, Barmeyer A, Groth M, Handels H (2009) *Reproducible extraction of local and global parameters for functional analysis of the left ventricle in 4D MR image data. Methods of Information in Medicine* 48: 216-24.
- Schenk P, Globits S, Koller J, Brunner C, Artemiou O, Klepetko W, Burghuber OC (2000) *Accuracy of echocardiographic right ventricular parameters in patients with different end-stage lung diseases prior to lung transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation* 19: 145-154.
- Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB (1987) *Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. Radiology* 163: 697-702.
- Sievers B, Kirchberg S, Addo M, Bakan A, Brandts B, Trappe HJ (2004) *Assessment of Left Atrial Volumes in Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation Using the Biplane-Area×Length Method and Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging with TrueFISP. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 6: 855-863.
- Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, Rohatgi S, Weiss SJ, Stewart WJ, Homma S, Goyal N, Pulerwitz T, Zunamon A, Hamilton A, Merlino J, Martin R, Krabill K, Block PC, Whitlow P, Tuzcu EM, Kapadia S, Gray WA, Reisman M, Wasserman H, Schwartz A, Foster E, Feldman T, Wieggers SE (2007) *Echocardiographic Guidance and Assessment of Percutaneous Repair for Mitral Regurgitation With the Evalve MitraClip: Lessons Learned From EVEREST I. Journal of the American Society of Echocardiography* 20: 1131-1140.
- Swaans MJ, Van den Branden BJL, Van der Heyden JAS, Post MC, Rensing BJWM, Eefting FD, Plokker HWM, Jaarsma W (2009) *Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique. European Journal of Echocardiography* 10: 982-983.
- Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, Colombo A, Giacomini A, Michev I, Mangiafico S, Cammalleri V, Barbanti M, Alfieri O (2010) *Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. European Heart Journal* 31: 1382-1389.
- Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM (2003) *Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. American Journal of Cardiology* 91: 538-543.
- Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB (2002) *Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. The American Journal of Cardiology* 90: 1284-1289.

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (2012) *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *European Heart Journal* 33: 2451-2496.
- van der Geest RJ, Reiber JHC (1999) *Quantification in cardiac MRI*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 10: 602-608.
- Verheule S, Wilson E, Everett T, Shanbhag S, Golden C, Olgin J (2003) *Alterations in Atrial Electrophysiology and Tissue Structure in a Canine Model of Chronic Atrial Dilatation Due to Mitral Regurgitation*. *Circulation* 107: 2615-2622.
- Westenberg JJM, van der Geest RJ, Lamb HJ, Versteegh MIM, Braun J, Doornbos J, de Roos A, van der Wall EE, Dion RAE, Reiber JHC, Bax JJ (2005) *MRI to Evaluate Left Atrial and Ventricular Reverse Remodeling After Restrictive Mitral Annuloplasty in Dilated Cardiomyopathy*. *Circulation* 112: 1-437-442.
- Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA (1995) *Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation : A Study in Awake Chronically Instrumented Goats*. *Circulation* 92: 1954-1968.
- Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ (2009) *Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up*. *J Am Coll Cardiol* 53: 483-490.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ (2003) *Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography*. *Journal of the American Society of Echocardiography* 16: 777-802.
- <http://www.euroscore.org/> *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. (Stand: 04.12.2010).
- <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator/> *The Society of Thoracic Surgeons Risk Calculator*. (Stand: 04.12.2010).

8 Danksagung

Danken möchte ich all den Menschen, die mich auf vielfältige Art und Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben. In besonderer Weise danke ich Herrn Prof. Dr. Baldus für die Überlassung des Themas sowie für die Begeisterung für Forschung und Wissenschaft, die er ausstrahlt und vermittelt. Weiterhin gebührt besonderer Dank Herrn Dr. Müllerleile für die äußerst gute Betreuung, die mir ein zügiges Vorankommen ermöglicht hat. Ohne sein stets offenes Ohr, sein schnelles Bearbeiten und die gleichzeitig aufgebrachte Geduld wäre die Arbeit so nicht zustande gekommen.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Säring für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Bilder danken. Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie. Meinen Eltern danke ich, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, das Medizinstudium zu absolvieren, und danke ihnen für den stetigen Ansporn voranzukommen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lange, Maximilian

Anschrift: Rodenbekstieg 8
22395 Hamburg

Geburtsdatum: 17.September 1983

Geburtsort: Hamburg

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung

1990 - 1994 Grundschohle am Walde, Ohlstedt

1994 – 2003 Gymnasium Ohlstedt

Frühjahr 2003 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife, Abitur

Hochschulbildung

2004 - 2009 Studium der Humanmedizin, Universität Ulm

2009 - 2011 Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg

Juni 2011 Approbation als Arzt am 04. August 2011

Ärztliche Tätigkeit

2011 – 2013 Innere Medizin, Nephrologie, Universitätsklinikum
Hamburg Eppendorf

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 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.