

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss des PASCAL®-Systems auf die Mitralklappeninsuffizienz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Heiden
aus Düren

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14. November 2024

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Anatomie der Mitralklappe	4
1.3 Symptome	5
1.4 Pathophysiologie und Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz	6
1.5 Diagnostik	9
1.6 Therapie	10
1.7 Zielsetzung	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Patienten	16
2.2 Materialien	16
2.3 Methoden	18
2.4 Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Kohortenbeschreibung	23
3.2 Interventionsergebnisse	26
3.3 Postinterventioneller Patientenzustand im Verlauf	27
3.4 Subgruppenanalyse	30
3.4.1 Kohortenbeschreibung	30
3.4.2 Postinterventioneller Patientenzustand im Verlauf	34

4	Diskussion.....	37
4.1	Gesamtergebnis	37
4.2	Einfluss der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	40
4.3	Limitationen und Übertragbarkeit.....	43
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis.....	45
7	Danksagung.....	50
8	Tabellarischer Lebenslauf.....	51

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRTD	Schrittmachersystem zur kardialen Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effektiver Regurgitationsöffnungsbereich
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD	Implantierter Defibrillator
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MR	Mitralklappenregurgitation = Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
PISA	Proximale Konvergenzzone
PM	Herzschrittmacher
SGLT-2-Inhibitor	Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Hemmer
STS-risk score	Risikoscore der Society of Thoracic Surgeons
TAPSE	Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Herzens.....	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mitralklappe.....	5
Abbildung 3: Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz.....	8
Abbildung 4: Das PASCAL®-System.....	11
Abbildung 5: Intrainterventionelle transösophageale Echokardiographie.....	13
Abbildung 6: Das PASCAL®-System in verschiedenen Positionen.....	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Strömungsverhältnisse am Beispiel der Mitralklappenregurgitation.....	19
Abbildung 8: Schlagvolumenbestimmung im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT).....	21
Abbildung 9: NYHA-Klassen im Verlauf.....	27
Abbildung 10: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	7
Tabelle 2: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier	8
Tabelle 3: NYHA-Klassifikation	18
Tabelle 4: EuroScore II	18
Tabelle 5: Echokardiographische Parameter zur Bestimmung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz	19
Tabelle 6: Patientencharakteristika	24
Tabelle 7: Echokardiographische Charakteristika vor Intervention	25
Tabelle 8: Interventionsergebnisse	26
Tabelle 9: Postinterventionelle Ergebnisse	29
Tabelle 10: Laborwerte im Verlauf	30
Tabelle 11: Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der Ätiologie.....	31
Tabelle 12: Echokardiographische Charakteristika vor Intervention in Abhängigkeit von der Ätiologie	33
Tabelle 13: Postinterventionelle Ergebnisse bei Primärer Mitralklappeninsuffizienz	35
Tabelle 14: Postinterventionelle Ergebnisse bei Sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	36

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium des Erwachsenen in Europa und weltweit, welches zu einer invasiven Therapie führt. Die Symptome sind die der Herzinsuffizienz. Die Mitralklappeninsuffizienz äußert sich vor allem durch Schwäche und Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe, periphere Ödeme und Schwindel. In Deutschland betrifft diese Erkrankung ungefähr 800.000 bis 1 Mio. Menschen. Dies entspricht einer Prävalenz von 1-2 %, die altersabhängig bei über 75-Jährigen auf mehr als 10 % ansteigt. (2-4)

1.2 Anatomie der Mitralklappe

Die Mitralklappe ist eine dünne, mit Endokard überzogene Bindegewebsplatte. Sie liegt innerhalb des Herzens zusammen mit den anderen Herzklappen in der Herzklappenebene zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel. (5)

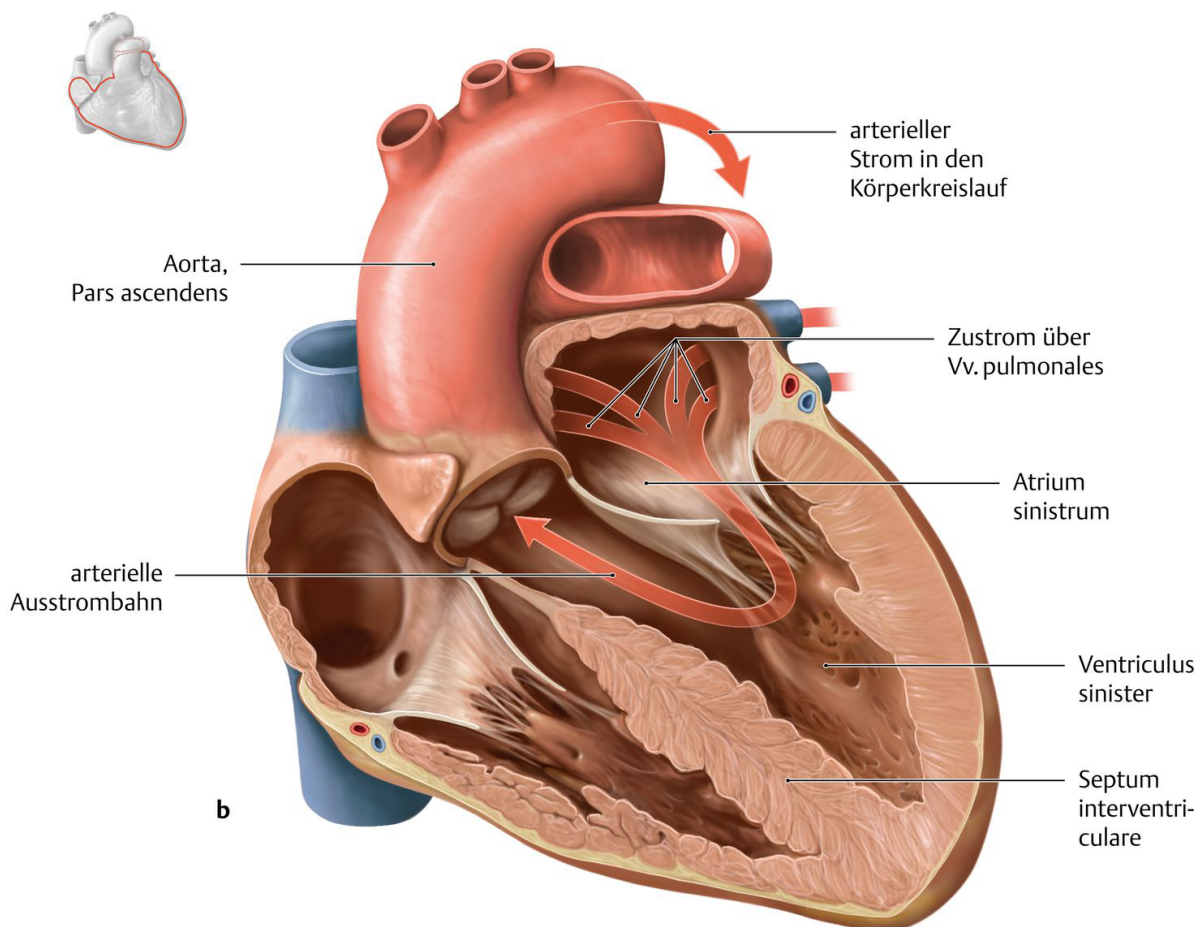


Abbildung 1: Anatomie des Herzens (5)

Sie setzt sich aus zwei Segeln, dem anterioren und posterioren Mitralsegel zusammen. Das lateral dorsal gelegene Cuspis posterior wird in die Segmente P1-3 unterteilt, die durch physiologische Falten, sogenannte Indentationen, voneinander abgegrenzt werden können. Das medial ventral gelegene Cuspis anterior übernimmt die dem posterioren Mitralsegel entsprechenden drei Segmente A1-3, ohne dass hier Indentationen vorhanden sind. Die Nummerierung erfolgt jeweils von anterolateral nach posteromedial. Die Basis des anterioren Mitralsegels findet mit dem aortomitralen Übergang den Anschluss zur Aortenklappe. (5-7)

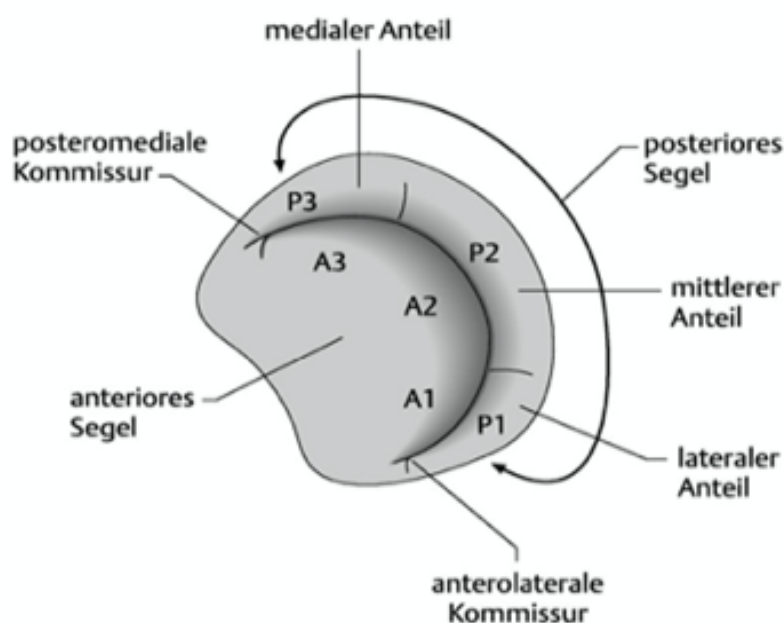


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mitralklappe (7)

Die Mitralsegel bilden gemeinsam mit dem Anulus, den Chordae tendinae und den Musculi papillares sowie dem Ventrikel eine funktionelle Einheit. Die Papillarmuskeln sind über die Sehnenfäden mit den beiden Segeln der Mitralklappe verbunden. Steigt während der Systole der intraventrikuläre Druck, schließt sich die Mitralklappe und die Papillarmuskeln verhindern durch Spannung der Chordae tendinae ein Rückschlagen der Mitralsegel ins Atrium. (8, 9)

1.3 Symptome

Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz klagen meist über Symptome, die sich vor allem auf das Linksherzversagen zurückführen lassen. Dies bedeutet Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung sowie nächtlicher Husten als Folge der pulmonalen Stauung. Außerdem kann es aufgrund der Drucksteigerung im linken Vorhof zu Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und Palpitationen kommen. Aber auch Leistungsminderung und Schwindel als Zeichen eines verminderten Herzzeitvolumens können auf eine Mitralklappeninsuffizienz hinweisen. Eine Belastung des rechten Ventrikels zeigt sich durch periphere sowie viszerale Ödeme bis hin zur Stauungsniere und -leber. (3, 10)

1.4 Pathophysiologie und Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist definiert als Schlussunfähigkeit der Mitralklappe und ist auf eine Störung der funktionellen Einheit aus den beiden Segeln, dem Klappenannulus, den Papillarmuskeln und den Chordae tendineae zurückzuführen.

Der unzureichende Klappenschluss führt dazu, dass sich in der Systole der linke Ventrikel sowohl physiologisch in die Aorta ascendens entleert, wie auch unphysiologisch Blut aus dem linken Ventrikel zurück in das linke Atrium strömt. Dieses Regurgitationsvolumen führt zu einer Volumenüberlastung und dadurch zur Dilatation des linken Vorhofs. Da zwischen Lungenvenen und Vorhof keine Klappe liegt, fließt das Blut bis in die Lungenstrombahn zurück und führt auch dort zu einer Volumenüberlastung mit Lungenstauung und reaktiver pulmonaler Hypertonie sowie letztendlich zu einer Belastung der rechten Herzhälfte.

Um das infolgedessen verringerte Herzzeitvolumen auszugleichen, reagiert der linke Ventrikel mit einer Steigerung des Schlagvolumens, so dass auch dieser langfristig exzentrisch hypertrophiert und dilatiert. (4, 10)

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Ursachen für eine primäre Mitralklappeninsuffizienz sind meist erworbene degenerative Schädigungen, wie beispielsweise zunehmende Sklerosierung der Strukturen, die Ruptur von Chordea tendineae durch Überbelastung oder beim akuten Myokardinfarkt. Eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz fußt auf funktionellen Ursachen, wie der Dilatation des Mitralklappenannulus bei Linksherzinsuffizienz durch die Dilatation des linken Ventrikels. Dies führt zu einer geringeren Koaptation der Klappensegel. (10)

Eine Übersicht zu den Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Einteilung und Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz (2, 9, 10)

Primäre Mitralklappeninsuffizienz	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
<p>Degenerativ, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - kalzifizierte Segelanteile - Prolaps bei elongierten oder rupturierten Sehnenfäden 	<p>Dilatation des Mitralklappenanulus, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atriale Mitralklappenregurgitation bei Vorhofflimmern - Dilatative Kardiomyopathie auf Grund genetischer Disposition oder viraler, autoimmuner oder toxischer Schäden
<p>Bei Endokarditis</p> <ul style="list-style-type: none"> - bakteriell, am häufigsten ausgelöst durch Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken oder Enterokokken - abakteriell als Endokarditis Libman Sacks bei Lupus erythematodes oder als eosinophile Endokarditis beispielweise bei Lungenkarzinom - rheumatisch nach Infektion mit β-hämolsierenden A-Streptokokken (meist in Kombination mit einer Mitralklappenstenose) 	<p>Veränderung der Ventrikelgeometrie, z.B. bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarktnarbe - Aneurysma
<p>Kongenital, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - beim s.g. Cleft, einem gespaltenen anterioren Mitralklappensegel - bei einem Mitralklappenprolaps in Folge eines übergroßen Mitralklappensegels - als Folge anderer Herzfehler wie Vorhofseptumdefekten - Bindegewebserkrankungen wie dem Marfan- oder Ehler-Danlos-Syndrom 	
<p>Andere Ursachen, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thoraxtrauma - Akuter Myokardinfarkt 	

Eine weitere Möglichkeit die Mitralklappeninsuffizienz zu klassifizieren ist die Klassifikation nach Carpentier. Diese unterscheidet drei Typen anhand der echokardiographisch darstellbaren Beweglichkeit der Segel im zeitlichen Verlauf. (11, 12)

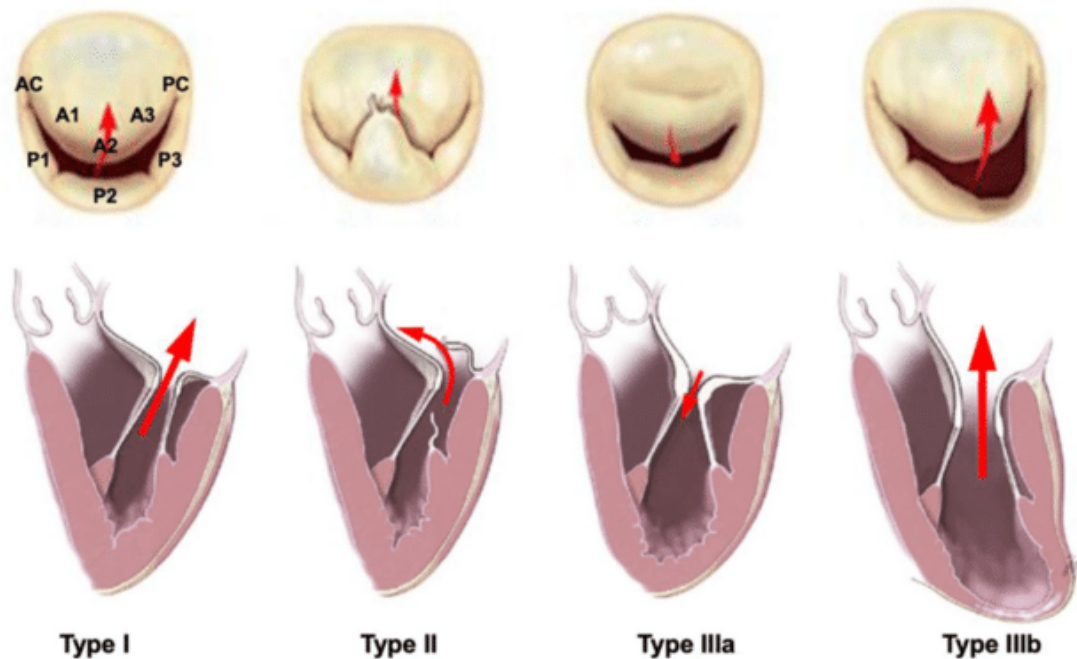


Abbildung 3: Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (1)

Tabelle 2: Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier (11, 12)	
Typ 1	Klappensegel normal beweglich, z.B. bei Dilatation des Mitralklappenannulus oder Segelperforation
Typ 2	Klappensegel übermäßig beweglich, z.B. bei Sehnenfäden- oder Papillarmuskelruptur
Typ 3	Klappensegel eingeschränkt beweglich <ul style="list-style-type: none"> a) eingeschränkte systolische und diastolische Segelbewegung, z.B. durch degenerative Sklerose b) eingeschränkte systolische Segelbewegung, z.B. durch Fibrose oder Verkürzung der Papillarmuskeln

Die Mitralklappeninsuffizienz kann entweder akut oder chronisch auftreten. Eine akute Mitralklappeninsuffizienz führt häufig zur schnellen kardialen Dekompensation mit Lungenödem bis zum kardiogenen Schock und ist ein Notfall, der eine sofortige Therapie erfordert. Eine chronische Mitralklappeninsuffizienz wird aufgrund der langsamen Entwicklung und der Möglichkeit zur Adaptation dagegen häufig lange toleriert. (4, 10)

1.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer Mitralklappeninsuffizienz erfolgt in Zusammenschau aus Anamnese, klinischer Untersuchung und apparativer Bildgebung.

Die Anamnese ist oftmals die der typischen Herzinsuffizienz, bestehend aus Dyspnoe, Palpitationen und Leistungsminderung sowie Schwindel und geschwollenen Beinen.

In der körperlichen Untersuchung stehen periphere und zentrale Ödeme sowie Pleuraergüsse im Vordergrund. Der Puls ist häufig schnell und unregelmäßig („Pulsus celer et parvus“ und auch „Pulsus alternans“). Oft ist auch eine Stauung der Jugularvenen als Zeichen einer oberen Einflusstauung sichtbar. (3, 10)

Auskultatorisch ist ein Holo-Systolikum mit Punktum Maximum über der Herzspitze mit Fortleitung in die Axilla typisch. Es kann holosystolisch bandförmig oder als Decrescendogeräusch auftreten und ist von gießendem bis blasendem Charakter. Liegt der Grund der Mitralklappeninsuffizienz in einem Prolaps ist eventuell ein mitsystolischer Klick auskultierbar. (3, 10, 13)

Im EKG zeigt sich durch die hämodynamische Belastung und einem daraus resultierenden Umbau des Vorhofmyokards häufig ein Vorhofflimmern. Sollte ein Sinusrhythmus vorliegen, kann ein P-mitrale sichtbar sein. Dabei zeigt sich die P-Welle doppelgipflig mit Betonung der zweiten Erhebung. Bei zunehmender Rechtsherzbelastung kann sich im Verlauf auch ein P-pulmonale zeigen, welches sich als überhöhtes P darstellt. Diese Veränderungen lassen sich dadurch erklären, dass der initiale Teil der P-Welle den rechten Vorhof repräsentiert, der durch den Sinusknoten zuerst erregt wird, und der terminale Teil der P-Welle den linken Vorhof. Wenn es zu Dilatation und Hypertrophie eines der Vorhöfe kommt, zeigt sich die P-Welle an entsprechender Stelle überhöht. Der Lagetyp bei Mitralklappeninsuffizienz entspricht in der Regel einem Linkstyp, da die Volumenüberlastung zu einer exzentrischen Linksherzhypertrophie führt. Außerdem kann man zum Teil auch Erregungsrückbildungsstörungen wie ST-Senkungen und T-Negativierungen feststellen. (3, 10, 14, 15)

Die wichtigste apparative Untersuchung zur Diagnosestellung und Quantifizierung einer Mitralklappeninsuffizienz ist die Echokardiographie. Man unterscheidet die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die transösophageale Echokardiographie (TEE). Diese liefern Informationen zum Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz und des Regurgitationsvolumens, lassen Rückschlüsse auf die Ätiologie zu und ermöglichen die Beurteilung von Größe sowie Funktion der Herzhöhlen. (3, 10)

Der Schweregrad einer Mitralklappeninsuffizienz muss immer in der Zusammenschau mehrerer Parameter beurteilt werden. Es gibt keinen Parameter, der allein betrachtet eine gute Aussagekraft hat, sodass erst die Übereinstimmung mehrerer Parameter eine sichere Quantifizierung mit hoher Verlässlichkeit ermöglicht. (16)

Wichtige Faktoren sind die Morphologie des Klappenapparats, die einen Rückschluss auf den Mechanismus der Mitralklappeninsuffizienz zulässt sowie die Größe von linkem Atrium und Ventrikel als Hinweis auf den Schweregrad. Die farbkodierte Doppler-Echokardiographie dient zur Darstellung von Blutfluss und Blutflussgeschwindigkeit. Die Vena contracta entspricht dem engsten Durchmesser des Farb-Doppler-Signals an der Mitralklappenöffnung und ist ein Maß zur semiquantitativen Abschätzung der effektiven Regurgitationsöffnung. Mittels PISA-Methode (Proximal Isovelocity Surface Area - Methode) können das Regurgitationsvolumen und die effektive Regurgitationsöffnungsfläche kalkuliert werden. Ein wichtiger Parameter ist außerdem die Regurgitationsfraktion zur Abschätzung der hämodynamischen Relevanz der Insuffizienz. (16, 17)

Als weiteres Mittel können laborchemisch das Troponin T und das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) betrachtet werden. Das Troponin T ist ein herzspezifischer Bestandteil des Troponin-Komplexes und wichtig für die Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten der Herzmuskulatur. Da es bei Gesunden nur in geringen Konzentrationen nachweisbar ist, ist es der wichtigste Parameter zum Nachweis einer Schädigung des Herzmuskels. Es kann daher zum Nachweis eines Myokardinfarkts als Hinweis auf eine ischämische Genese der Mitralklappeninsuffizienz dienen. Der wichtigste Labormarker für die Herzinsuffizienz ist das BNP, welches bei Überdehnung des Ventrikels durch Volumen- oder Druckbelastung ausgeschüttet wird. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 20 Minuten eignet es sich sehr gut für Diagnostik, Verlaufskontrolle sowie zur Überwachung der durchgeführten Therapie. (18)

1.6 Therapie

Die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz fußt auf drei Grundpfeilern: den konservativen Maßnahmen, der chirurgischen Therapie und den interventionellen Katheterverfahren. Entscheidend für die Wahl der richtigen Therapie ist die zu Grunde liegende Ursache der Mitralklappeninsuffizienz sowie der zeitliche Verlauf. Die akute primäre Mitralklappeninsuffizienz ist ein Notfall und bedarf oft einer sofortigen operativen Therapie.

Die konservative Therapie bei primärer Mitralklappeninsuffizienz beinhaltet vor allem medikamentöse Behandlungen. Eine Prognoseverbesserung hierdurch konnte nicht nachgewiesen werden, sodass lediglich Schleifendiuretika zur symptomatischen Therapie empfohlen werden. (2, 10)

Das chirurgische Vorgehen bei Mitralklappeninsuffizienz ist grob einzuteilen in Mitralklappenrekonstruktion und Mitralklappenersatz. Der Zugang hierfür ist zurzeit oftmals noch die mediane Sternotomie, alternativ kann die modernere und weniger traumatische rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie im 4. Interkostalraum durchgeführt werden. (6)

Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz muss zwischen akuter und chronischer Form unterschieden werden. Die akute Mitralklappeninsuffizienz ist ein Notfall und die zügige Operation meist das Mittel der Wahl. Bei der chronischen, primären Mitralklappeninsuffizienz sind ebenfalls gute chirurgische Ergebnisse durch Rekonstruktion zu erzielen. (2, 6, 10)

Es gibt verschiedene interventionelle Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Meist wird als Zugang hierfür die Vena femoralis communis genutzt. Am häufigsten wird das Edge-to-edge-Verfahren durchgeführt, bei dem die beiden Mitralklappensegel mittels Klammer-Implantat aneinander befestigt werden. Diese Verfahren eignen sich sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und gewinnen zunehmend an Bedeutung, insbesondere nachdem in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mittels Mitra-Clip™ sicher und effektiv ist. (2, 10, 19, 33, 37)

Mittlerweile ist außerdem das PASCAL®-System für die Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz zugelassen. Dieses ermöglichte als erstes ein unabhängiges Greifen der Mitralklappensegel und beinhaltet ein Distanzstück, das die Regurgitationsöffnung zusätzlich verkleinert sowie dem Erhalt der Klappenöffnung dient. Erste Studien zeigen auch für dieses System gute Behandlungsergebnisse bei niedrigen Komplikationsraten nach 30 Tagen und einem Jahr. (20-23)

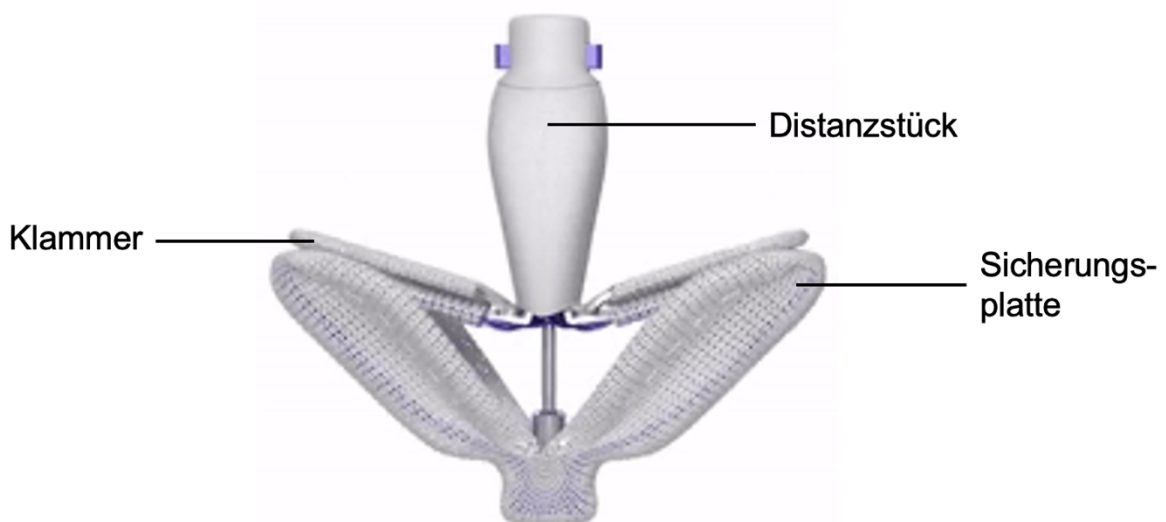


Abbildung 4: Das PASCAL®-System (26)

Die Implantation eines solchen Klammer-Implantats erfolgt in Vollnarkose und unter Gabe von Heparin. Ziel ist eine aktivierte Koagulationszeit von ≥ 250 Sekunden. Der Zugang erfolgt über die Vena femoralis. Mittels transseptaler Punktion werden zunächst Führungsdraht und Steuerschleuse im linken Vorhof platziert. Der Führungsdraht wird entfernt und das Implantationssystem eingebracht, welches aus dem Implantationskatheter mit Implantat besteht. Das Implantationssystem wird aus der Steuerschleuse entwickelt und über der Mitralklappe positioniert. Das Implantat wird dann geöffnet und entsprechend der Pathologie ausgerichtet. Danach wird es geschlossen und die Mitralklappe wird passiert. So kann es zwischen den beiden Klappensegeln im angestrebten Bereich platziert werden. Es folgt ein erneutes Öffnen des Implantates unter den Mitralklappensegeln. Das Implantat wird nun vorsichtig in Position und Rotation angepasst, bis die Segel möglichst ideal auf den Auflageflächen liegen. Ist dies der Fall, werden die Sicherungsplatten zum Griff gesenkt, um dann das Implantat zu schließen. Bei Bedarf kann dieser Schritt rückgängig gemacht und wiederholt werden, um ein möglichst gutes Ergebnis zu erzielen. Ist die Anlage gelungen wird das Implantat freigesetzt. In Einzelfällen kann die Entscheidung zur Verwendung eines zweiten Implantats getroffen werden. Abbildung 5 zeigt den Ablauf der Prozedur mittels intrainerventioneller transösophagealer Echokardiographie. (22)

Die theoretischen Risiken der Edge-to-edge-Verfahren sind Blutungen oder Wundheilungsstörungen, Bakteriämien und Sepsis sowie Verletzungen des Herzens mit Herzbeutelamponaden, Schädigungen der Klappe wie Perforation der Segel, relevante Mitralklappenstenosen, Arrhythmien, Thromboembolische Ergebnisse, zum Beispiel durch Migration des Implantats, Infektionen bis zur Sepsis sowie die Notwendigkeit eines (notfallmäßigen) operativen Eingriffs und Tod. Die meisten dieser Risiken treten sehr selten auf. Am häufigsten kommt es auf Grund der Leistenpunktion zu leichten Blutungen und Hämatomen, die kaum zu Transfusionspflichtigkeit führen. (22, 24)

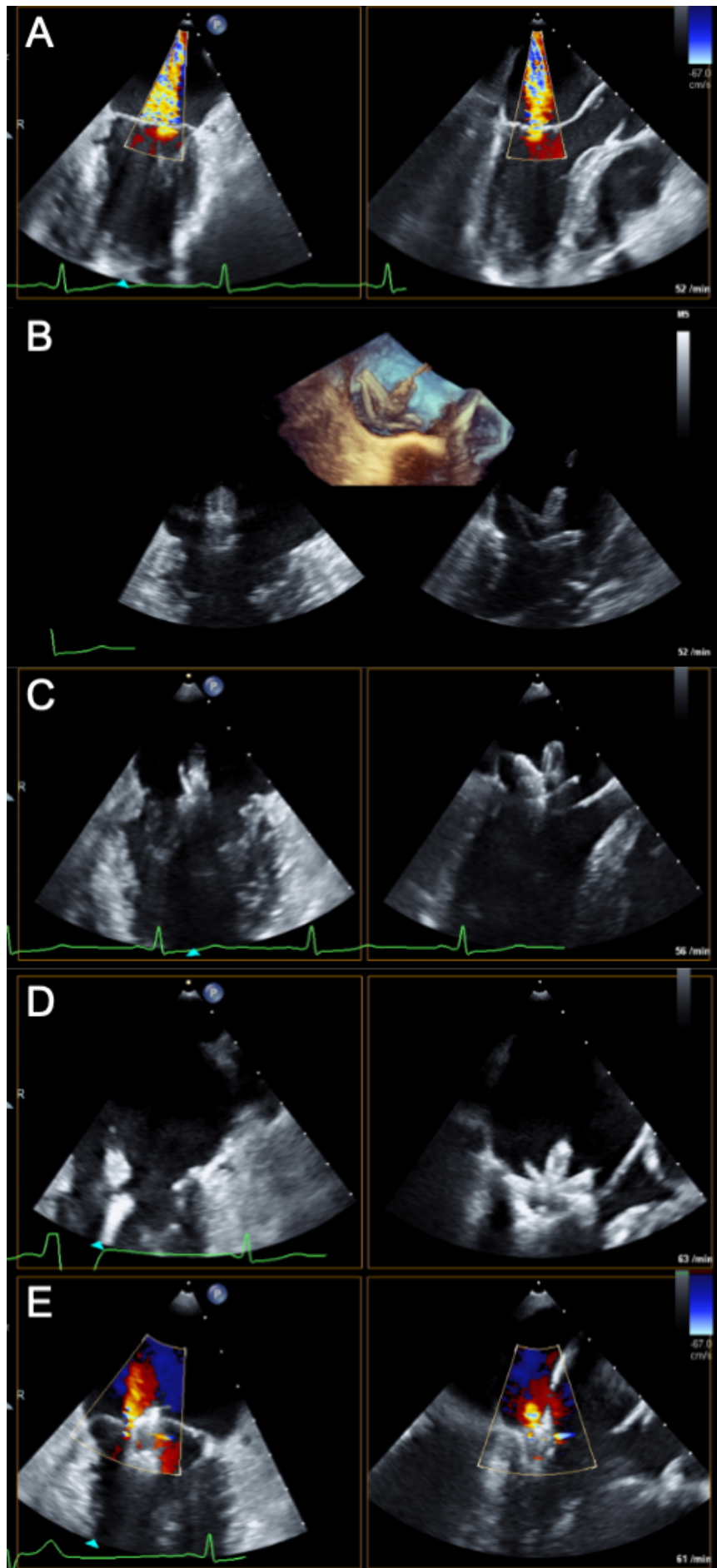
**Abbildung 5:
Intrainterventionelle
transösophageale
Echokardiographie**

A Darstellung der
Mitralklappeninsuffizienz
mittels farbkodierter
Doppler-
Echokardiographie

B & C Platzierung des
PASCAL[®]-Systems in
der Klappenebene in 3D
(B) und 2D-biplan (C)

D Greifen der
Mitralklappensegel
mittels unabhängig
voneinander steuerbarer
Klammern

E Darstellung der
verbleibenden
geringgradigen
Restinsuffizienz mittels
farbkodierter Doppler-
Echokardiographie



Mit der Tendyne[®]-Klappe wurde 2020 erstmals ein System zum interventionellen Mitralklappenersatz in Europa zugelassen und auch die Chordae tendineae können Ziel interventioneller Verfahren sein. So können bei primärer Mitralklappeninsuffizienz mit dem NeoChord-System künstliche Sehnenfäden implantiert werden. (19, 25)

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz entsprechen die Medikamente der Wahl denen der Herzinsuffizienztherapie. Diese verbessern nachweisbar die Überlebensrate. Empfohlen werden SGLT-2-Inhibitoren, die die renale Wiederaufnahme von Glucose durch den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 hemmen und diuretisch wirken. Außerdem empfohlen wird die Kombination des Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Valsartan mit Sacubitril. Sacubitril hemmt die Protease Nephilysin und erhöht dadurch die Konzentration vasoaktiver Peptidhormone wie BNP. Zusätzlich soll Ivabradin gegeben werden, sofern der Sinusrhythmus noch erhalten ist. Dieses wirkt negativ chronotrop über die Blockade von I_f-Kanälen am Sinusknoten. (2, 10, 26)

Zu den invasiven Möglichkeiten zählt die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), die zu einem besseren Zusammenspiel der linken und rechten Herzkammer und damit zu einem Anstieg der Pumpleistung führt, sofern dieses durch das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks beeinträchtigt ist. Außerdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig unter einer behandlungsbedürftigen Koronaren Herzkrankheit leiden, eine Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention durchgeführt werden. (2, 10)

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz muss die Indikation zur operativen Versorgung deutlich enger gestellt werden als bei der primären Mitralklappeninsuffizienz. In der Regel wird sie nur noch dann empfohlen, wenn zeitgleich eine aortokoronare Bypassoperation oder ein anderer kardiochirurgischer Eingriff durchgeführt werden soll. Gründe dafür sind ein hohes operatives Risiko, eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit und fehlende Evidenz für eine Verbesserung der Überlebensrate. Patienten mit Kontraindikationen für einen operativen Eingriff oder einem hohen perioperativen Risiko profitieren von einem interventionellen Katheterverfahren. So konnte für eine Subpopulation in der EVEREST II-Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einem hohen operativen Risiko erfolgreich interventionell behandelt werden konnten, während die Mortalität niedriger blieb als für die operative Behandlung vorgesagt worden war. (2, 6, 10, 27)

Die Möglichkeiten der interventionellen Rekonstruktion mittels Edge-to-edge-Verfahren und des Mitralklappenersatzes mittels Tendyne[®]-Klappe bestehen auch bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Weitere Möglichkeiten stellen die direkte Anuloplastie mittels Cardioband[®] oder die indirekte Anuloplastie mittels Carillon Mitral Contour System[®] da. Ziel dieser Systeme ist die Raffung des Klappenringes mit daraus resultierender verbesserter Koaptation der Mitralklappensegel bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. (19, 25, 28)

Die Entscheidung für eine Therapie muss immer individuell für den Patienten durch ein Heart Team getroffen werden. Eine wichtige Entscheidungshilfe stellen dabei chirurgische Risikoscores wie der EuroSCORE II dar, aber auch klinische und anatomische Parameter sowie Besonderheiten der einzelnen Verfahren werden in die Entscheidung miteinbezogen.
(2)

1.7 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll der Einfluss der Edge-to-Edge Reparatur durch Nutzung des PASCAL®-Systems auf die Mitralklappeninsuffizienz gemessen an der NYHA-Klasse und dem echokardiographisch ermittelten Schweregrad überprüft werden. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten betrachtet, die im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz zwischen dem 1. Februar 2019 und dem 31. August 2020 mittels PASCAL[®]-System behandelt wurden.

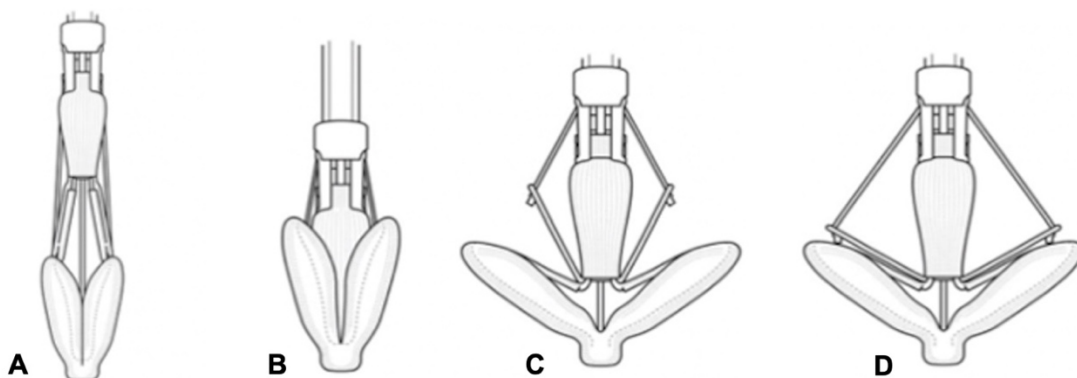
Alle Patienten hatten eine symptomatische und hämodynamisch relevante Mitralklappeninsuffizienz. Die Indikation zur Implantation wurde durch ein Heart Team gestellt. Dieses interdisziplinäre Team bestand aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesiologen. Die Entscheidung zur Auswahl des verwendeten Systems lag beim Interventionalisten.

Für diese retrospektive Arbeit liegt von der zuständigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein positives Votum unter der Referenz 2019-14692-retrospektiv vor.

2.2 Materialien

Das Edwards PASCAL[®] Transkatheter-Klappenreparatursystem besteht aus dem Implantat, einem Implantationskatheter, an dem das Implantat vormontiert ist und einem steuerbaren Katheter, mit welchem das Implantat platziert wird. Weitere Bestandteile sind die Einführschleuse mit Aufnahmevorrichtung sowie optional ein Stabilisator und ein Tisch als sterile Unterlage.

Das PASCAL[®]-Implantat setzt sich im Wesentlichen aus einem Distanzstück und zwei Sicherungsplatten („Paddeln“) mit Klammern zusammen. Die Sicherungsplatten greifen die Klappensegel, während das Distanzstück zusätzlich die Regurgitationsfläche verringert sowie dem Erhalt der Klappenöffnung dient. Das Implantat kann in vier Positionen gebracht werden: gestreckt, geschlossen, bereit zum Greifen und gegriffen. (22, 23)



**Abbildung 6: Das PASCAL[®]-System in verschiedenen Positionen
A gestreckt, B geschlossen, C bereit zum Greifen, D gegriffen (24)**

Ziel ist die perkutane Rekonstruktion einer insuffizienten Mitralklappe- oder Trikuspidalklappe. Diese Arbeit beleuchtet ausschließlich die Anwendung bei Mitralklappeninsuffizienz.

Nicht geeignet ist das PASCAL[®]-System unter folgenden Bedingungen:

- Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Verkalkung in der Klammerzone
- Vorliegen einer schweren Verkalkung im Anulus oder im subvalvulären Apparat
- Nennenswerter Riss oder Perforation in der Klammerzone
- Bewegliche Segellänge < 8 mm
- Breite eines durchschlagenen Segels > 15 mm und/oder Lücke eines durchschlagenen Segels > 10 mm
- Transseptale Punktionshöhe < 3,5 cm
- LA-Durchmesser ≤ 3,5 cm
- Vorliegen von zwei oder mehr signifikanten Jets
- Vorliegen eines signifikanten Jets im Bereich der Kommissuren
- Mitralklappenbereich < 4,0 cm²
- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser > 8,0 cm

Die wichtigsten Kontraindikationen sind intrakardiale Thromben oder Vegetationen, tiefe Venenthrombosen, Allergien gegen Nickel und Titan sowie Koagulopathien. (22)

Die gesamte Prozedur wurde mittels Fluoroskopie (Azurion 7, Philips, Koninklijke N.V.) sowie Führung mittels transösophagealer Echokardiographie („Echocardiographical Guidance“; EPIQ 7, Philips, Koninklijke N.V.) durchgeführt. Die Untersuchungen prä- sowie postinterventionell wurden durch Assistenz- und Oberärzte der Abteilung für Echokardiographie durchgeführt (EPIQ 7, Philips, Koninklijke N.V.). Die Messungen erfolgten retrospektiv für diese Arbeit (IntelliSpace Cardiovascular, Philips, Koninklijke N.V.).

2.3 Methoden

Die klinische Einteilung des Patientenzustandes erfolgte anhand der NYHA-Klassifikation. Dieses weitverbreitete und etablierte Klassifikationssystem wurde 1964 von der New York Heart Association eingeführt und dient zur Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz. (29)

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation (10, 29)	
I	Normale körperliche Belastbarkeit, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
II	Beschwerden bei normaler Alltagsbelastung und stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter Belastung mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität
IV	Beschwerden in Ruhe und bei geringer körperlicher Aktivität

Zur Abschätzung des Operationsrisikos wurde der EuroSCORE II bestimmt. Dieser dient zur Abschätzung der Sterblichkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen. Auch für interventionelle Herzklappentherapien wie der Transkatheter-Aortenklappenimplantation konnte eine gute Risikoabschätzung gezeigt werden. (30, 31)

Tabelle 4: EuroScore II (30)	
Patientenbezogene Faktoren	Alter Geschlecht Chronische Lungenerkrankung Extrakardiale Arteriosklerose Eingeschränkte Mobilität Früherer herzchirurgischer Eingriff Akute Endokarditis Kritischer präoperativer Zustand Niereninsuffizienz Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
Kardiale Faktoren	Angina pectoris in Ruhe Linksventrikuläre Funktion Frischer Myokardinfarkt Pulmonale Hypertension NYHA-Stadium
Operationsbezogene Faktoren	Eingriff an der thorakalen Aorta Dringlichkeit der Operation Größe der Operation

In der transthorakalen Echokardiographie betrachteten wir prä- und postinterventionell die im Folgenden genauer beschriebenen Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz sowie des Interventionsergebnisses. Die Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgte nach der American Society of Echocardiography in 3 Schweregrade. (16)

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter zur Bestimmung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz (16)				
	Grad 1	Grad 2		Grad 3
	mild	moderat		schwer
Vena contracta Weite (cm)	< 0,3	0,3 – 0,69		≥ 0,7 (biplan ≥ 0,8)
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30 - 44	44 - 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30	30 - 39	40 - 49	≥ 50
Effektive Regurgitationsöffnungsfläche (cm ²)	< 0,20	0,20 – 0,29	0,30 – 0,39	≥ 0,40

Die Vena contracta als Maß zur semiquantitativen Abschätzung der effektiven Regurgitationsöffnung ermittelt man mit Hilfe der farbkodierten Doppler-Echokardiographie. Sie entspricht dem engsten Durchmesser des Farbdopplersignals und liegt direkt hinter der Mitralklappenöffnung. (17)

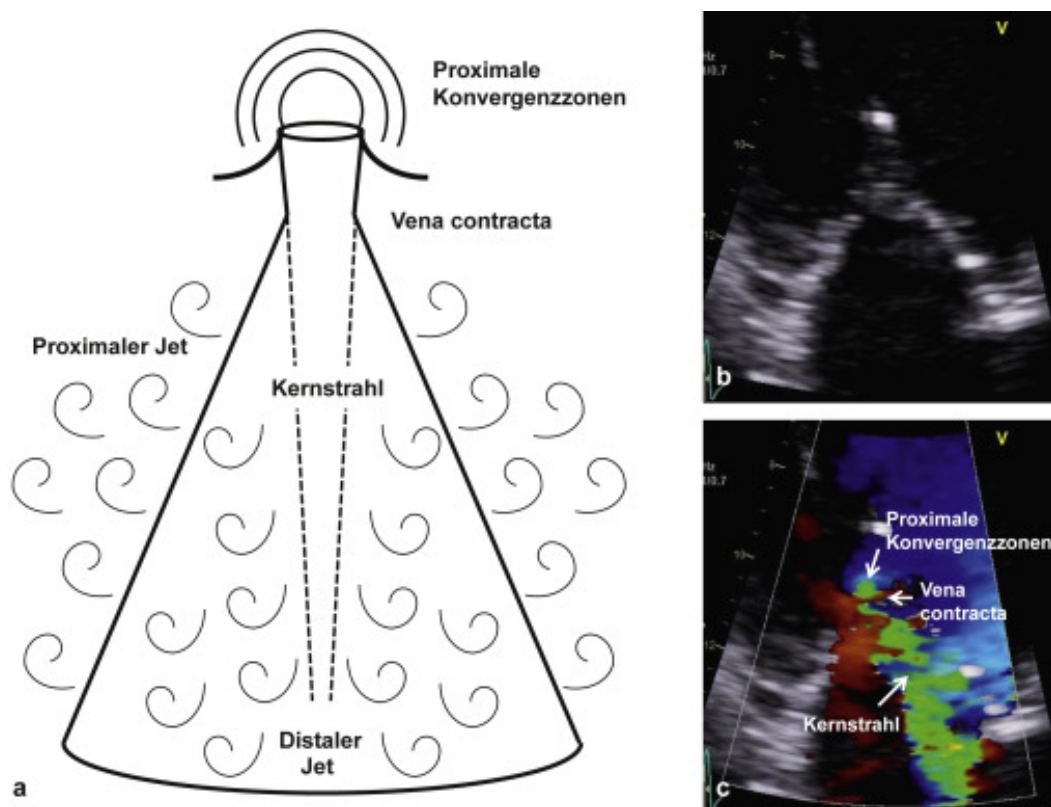


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Strömungsverhältnisse am Beispiel der Mitralklappenregurgitation (17)

Das Regurgitationsvolumen lässt sich mit Hilfe der PISA-Methode (Proximal Isovelocity Surface Area-Methode) berechnen. Dafür misst man zunächst den PISA-Radius mit Hilfe der farbkodierten Doppler-Echokardiographie, indem man die Nyquist-Grenze so anpasst, dass über der Vena contracta eine farbige „Geschwindigkeitshalbschale“, die proximale Konvergenzzone, sichtbar wird. Mit Hilfe folgender Gleichung kann aus deren Radius r und der eingestellten Grenze der Geschwindigkeits-Farbskala V_1 , auch Alias-Farbskala genannt, das Regurgitationsvolumen berechnet werden:

$$\text{Regurgitationsvolumen [ml]} = 2 \times \pi \times r^2 [\text{cm}] \times V_1 [\text{cm/s}]$$

Die Regurgitationsfraktion ist abhängig vom linksventrikulären Schlagvolumen und spiegelt die hämodynamische Relevanz der Mitralklappeninsuffizienz wider. Sie ist der Anteil des Regurgitationsvolumen am linksventrikulären Gesamtschlagvolumen.

$$\text{Regurgitationsfraktion [\%]} = \text{Regurgitationsvolumen [ml]} / \text{Linksventrikuläres Gesamtschlagvolumen [ml]} \times 100$$

Das totale linksventrikuläre Schlagvolumen lässt sich mit folgender Gleichung berechnen:

$$\text{Linksventrikuläres Gesamtschlagvolumen [ml]} = \text{VTI}_{\text{LVOT}} [\text{cm}] \times A [\text{cm}^2] = \text{VTI}_{\text{LVOT}} [\text{cm/Kontraktion}] \times \text{LVOT} [\text{cm}^3/\text{Kontraktion}] \times \pi^2$$

Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) ist eine Hüllkurve um das zugehörige pulsed-wave-Dopplersignal. Das VTI_{LVOT} ist somit ein Maß für den Blutfluss im linksventrikulären Ausflusstrakt und wird im Fünfkammerblick ermittelt. Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) kann in der standardisierten parasternalen langen Achse ausgemessen werden. (17, 32)

Die Regurgitationsöffnung (EROA – effective regurgitant orifice area) kann nach diesen Prinzipien aus dem mittels PISA-Methode ermittelten Regurgitationsvolumen und dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Mitralklappenregurgitationsgeschwindigkeit (VTI_{MR}) ebenfalls berechnet werden:

$$\text{EROA [cm}^2\text{]} = \text{Regurgitationsvolumen [cm}^3\text{]} / \text{VTI}_{\text{MR}} [\text{cm}] \quad (17)$$

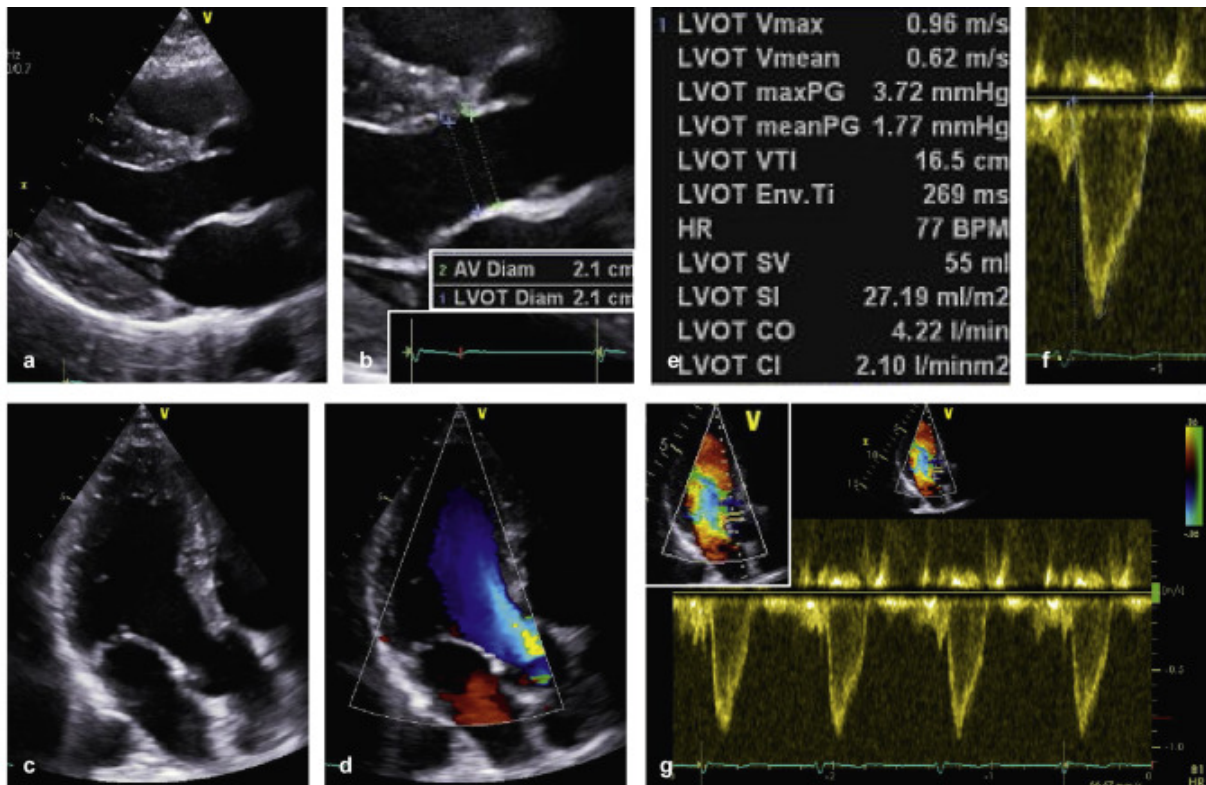


Abbildung 8: Schlagvolumenbestimmung im Bereich des linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT) (17)

Die richtige Abschätzung des Schweregrads kann auch mittels dieser Parameter schwierig sein. Zum einen bieten die Messungen Ungenauigkeiten, beispielsweise werden die mathematischen Voraussetzungen zur Anwendung der PISA-Methode in der Praxis häufig nicht erfüllt. Insbesondere ist hier die Annahme zu nennen, dass die EROA eine runde Form aufweist. Dies trifft vor allem für sekundäre Mitralklappeninsuffizienzen nicht zu. Außerdem lassen in der Echokardiographie nur technisch korrekte Schnittebenen auch korrekte Messungen zu. Zum anderen beschreiben Zoghbi et al., dass die Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Mitralklappeninsuffizienz in der Regel sicher getroffen werden kann. Gibt es allerdings Hinweise darauf, dass die Mitralklappeninsuffizienz weder leicht noch schwer ist oder die Messungen widersprüchlich sind, betonen sie die Bedeutung der klinischen Symptomatik und der hämodynamischen Relevanz zur Abschätzung des Schweregrads. Die Einteilung des Schweregrads erfolgte daher primär mit Hilfe der biplan gemessenen Vena contracta Weite, da diese Messungen sowohl weniger abhängig von technischen Faktoren als auch unabhängig von der Flussrate sind und zuverlässig zwischen milder und schwerer Mitralklappeninsuffizienz unterscheiden können. (16, 17)

Das Follow-up erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz nach etwa 30 Tagen und nach einem Jahr. Hier wurden neben einem standardisierten TTE, eine Blutentnahme sowie klinische Untersuchungen durchgeführt.

Die Mortalität wurde anhand einer Abfrage beim Zentralen Personenstandsregister ermittelt. Das Datum des Zensus war der 31.12.2021.

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurden bei allen nominal oder ordinal skalierten Merkmalen absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Bei verhältnisskalierten Variablen erfolgte die Überprüfung der Normalverteilung nach Shapiro-Wilk. Normalverteilte Variablen wurden mittels Mittelwertes \pm Standardabweichung dargestellt, nicht normalverteilte Variablen mittels Medians und Interquartilsabstand (Q1 - Q3).

Die Evaluation des Interventionserfolgs durch die Implantation eines PASCAL[®]-Systems erfolgte durch den Vergleich der Parameter vor Intervention, bei Entlassung, nach etwa 30 Tagen und nach einem Jahr.

Mit Hilfe des gepaarten t-Tests wurden normalverteilte Variablen mit Messwiederholungen verglichen. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Für die Subgruppenanalyse wurden nominal skalierte Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Ordinal skalierte Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test und normalverteilte Variablen mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Version 27.0.1.0.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenbeschreibung

Im Zeitraum vom 1. Februar 2019 bis zum 31. August 2020 konnten 50 Patienten am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz mittels PASCAL[®]-System behandelt werden. Das mediane Alter lag bei 79 Jahren (72 - 83). 21 Patienten (42 %) waren weiblich. Insgesamt 39 Patienten (82 %) wiesen eine NYHA-Klasse \geq III auf. Das BNP vor Intervention lag im Median bei 620,5 pg/ml (234,75 - 1207,75). Einen Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG zeigten 30 % der Patienten (n = 15). Die am häufigsten vorbeschriebenen Komorbiditäten waren eine arterielle Hypertonie (86 %), Vorhofflimmern (86 %) sowie eine koronare Herzkrankheit (60 %). In der Vergangenheit hatten 17 Patienten (34 %) bereits einen herzchirurgischen Eingriff durchführen lassen, davon 8 (16 %) frühere Operationen an einer anderen Herzklappe. Die Patientencharakteristika und Komorbiditäten zeigt Tabelle 6.

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz war bei 11 Patienten (24 %) primär, bei 33 Patienten (70 %) sekundär und bei 3 Patienten (6 %) gemischt. Alle Patienten hatten eine moderate oder schwere Mitralklappeninsuffizienz.

Nach Carpentier konnte die Mitralklappeninsuffizienz von 4 Patienten (9 %) als Typ 1 klassifiziert werden, von 10 Patienten (21 %) als Typ 2 und in 4 Fällen (9 %) als Typ 3a sowie in 29 Fällen (62 %) als Typ 3b. Der mediane EuroScore II lag bei 4,94 % (3,11 - 9,07).

Die Weite der Vena contracta war im Durchschnitt 8,87 mm \pm 1,96 und die effektive Regurgitationsöffnungsfläche im Median 0,78 cm² (0,54 – 1,01). Das errechnete mediane Regurgitationsvolumen lag bei 124 ml (93 - 175).

Die LVEF war durchschnittlich 45 % \pm 17. Der mittlere transmitrale Druckgradient vor Intervention lag bei 2,0 mmHg (1,45 - 2,5) und der mediane linksatriale Volumenindex entsprach 63 ml/m² (52 - 86).

Die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) zur Messung der rechtsventrikulären Funktion war im Mittel 17 mm \pm 5. Eine Trikuspidalinsuffizienz \geq Grad 3 lag bei 41 % der Patienten (n = 14) vor.

Die echokardiographischen Charakteristika vor Intervention zeigt Tabelle 7.

Tabelle 6: Patientencharakteristika (n = 50)	
Alter [Jahre]	79 (72 - 83)
Weiblich	21 (42)
BMI [kg/m ²]	26,73 (22,83 - 29,83)
NYHA-Klasse (n = 48)	3 (3 – 3)
I	1 (2)
II	8 (16)
III	30 (63)
IV	9 (19)
BNP [pg/ml]	620,5 (234,75 - 1207,75)
Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG	15 (30)
EuroScore II [%]	4,94 (3,11 - 9,07)
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie	43 (86)
Diabetes Mellitus	13 (26)
Koronare Herzkrankheit	30 (60)
Früherer Myokardinfarkt	14 (28)
Früherer herzchirurgischer Eingriff	17 (34)
Frühere Herzklappenoperation	8 (16)
ICD/CRTD/PM	20 (40)
Vorhofflimmern	43 (86)
Chronische Lungenerkrankung	12 (24)
Niereninsuffizienz	22 (44)
Dialysepflichtigkeit	5 (10)
Werte sind dargestellt als Median (25. - 75. Perzentile), n (%).	
BMI = Body Mass Index; BNP = B-Typ natriuretisches Peptid; CRTD = Schrittmachersystem zur kardialen Resynchronisationstherapie mit Defibrillator; EKG = Elektrokardiogramm; EuroScore II = Scoringsystem zur Abschätzung der Sterblichkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen; ICD = implantierter Defibrillator; NYHA-Klasse = Klassifikationssystem der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association; PM = Herzschrittmacher	

Tabelle 7: Echokardiographische Charakteristika vor Intervention	
Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz (n = 47)	
Primär	11 (24)
Sekundär	33 (70)
Gemischt	3 (6)
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (n = 41)	
2	11 (27)
3	30 (73)
Carpentier-Klassifikation (n = 47)	
1	4 (9)
2	10 (21)
3a	4 (9)
3b	29 (62)
Weite der Vena contracta [mm]	8,87 (± 1,96)
Effektive Regurgitationsöffnungsfläche [cm ²]	0,78 (0,54 – 1,01)
Regurgitationsvolumen [ml]	124 (93 - 175)
Linker Ventrikel (n = 50)	
LVEF [%]	44,56 (± 17,41)
LVEF < 30 %	11 (22)
LVEF 30 – 50 %	16 (32)
LVEF > 50 %	23 (46)
LVEDD [mm]	57 (± 10)
LVESD [mm]	45 (± 11)
Mittlerer transmitraler Druckgradient [mmHg] (n = 38)	2,0 (1,45 - 2,5)
Linksatrialer Volumenindex [ml/m ²]	63 (52 - 86)
Rechter Ventrikel	
TAPSE [mm]	17 (± 5)
Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz (n = 34)	
0	1 (3)
1	9 (26)
2	10 (29)
3	9 (26)
4	1 (3)
5	4 (12)
Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. - 75. Perzentile), n (%).	
LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; TAPSE = Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene	

3.2 Interventionsergebnisse

In 49 Fällen (98 %) konnte die Implantation eines oder mehrerer PASCAL[®]-Systeme erfolgreich durchgeführt werden. In einem Fall (2 %) kam es zur einseitigen Ablösung des Implantats nach Freisetzung. In keinem Fall musste die Intervention abgebrochen werden, es kam zu keinem Todesfall während der Intervention und es erfolgte keine Umwandlung einer Prozedur in ein offen-chirurgisches Verfahren.

91 % der Patienten (n = 41) erhielten ein PASCAL[®]-System und 9 % (n = 4) erhielten zwei Implantate. Die ad hoc Kombination mit einem oder mehreren MitraClips[™] war in zwei Fällen (4 %) erforderlich. Hierfür wurden einmal ein MitraClip[™] NTR und einmal zwei MitraClips[™] XTR (je 2 %) verwendet. Die Kombination mit zwei MitraClips[™] erfolgte im Fall der beschriebenen einseitigen Ablösung des PASCAL[®]-Systems. Die Entscheidung zur Auswahl der zusätzlich verwendeten Systeme lag beim Interventionalisten.

Im Median dauerte der Krankenhausaufenthalt 6 Tage (4 - 10). In 6 Fällen (12 %) war ein postinterventioneller Aufenthalt auf einer Intensivstation erforderlich. Im Median dauerte dieser 4 Tage (1 - 13).

Eine Übersicht über die Interventionsergebnisse zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Interventionsergebnisse	
Technischer Erfolg	49 (98)
Einseitige Ablösung nach Freisetzung des PASCAL [®] -Systems	1 (2)
Interventionsabbruch	0 (0)
Tod während Intervention	0 (0)
Konversion zu offen-chirurgischen Verfahren	0 (0)
Anzahl implantierter PASCAL [®] -Devices (n = 45)	
1	41 (91)
2	4 (9)
Ad hoc Kombination mit MitraClip [™]	2 (4)
Anzahl verwendeter MitraClips [™]	
1	1 (2)
2	1 (2)
Dauer des Krankenhausaufenthalts (d)	6 (4 - 10)
Aufenthalt auf Intensivstation	6 (12)
Dauer des Intensivaufenthalts (d)	4 (1 - 13)
Werte sind dargestellt als Median (25. - 75. Perzentile), n (%).	

3.3 Postinterventioneller Patientenzustand im Verlauf

Es erschienen 42 Patienten (82,3 %) zum 30 Tages Follow-up und 25 Patienten (49 %) zum 1-Jahres-Follow up. Im Mittel erfolgte die Wiedervorstellung nach 62 Tagen \pm 24 und 334 Tagen \pm 52. Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 6 Patienten (12 %), davon 5 (10 %) aus kardialer Ursache.

Die Belastbarkeit der Patienten gemessen an der NYHA-Klasse konnte durch die Intervention nach 30 Tagen ($p < 0,001$) und nach einem Jahr ($p < 0,001$) hochsignifikant verbessert werden.

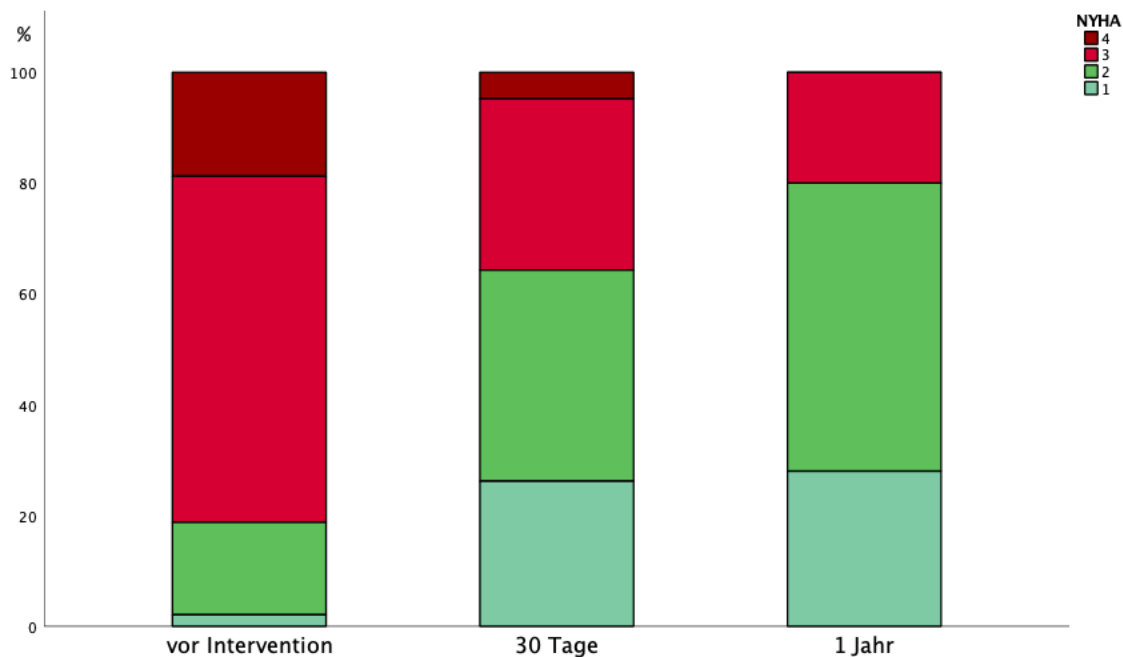


Abbildung 9: NYHA-Klassen im Verlauf

Ebenfalls konnte der echokardiographisch ermittelte Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz verbessert werden. Die Änderung fiel bei Entlassung, nach 30 Tagen sowie nach einem Jahr hochsignifikant ($p < 0,001$) aus.

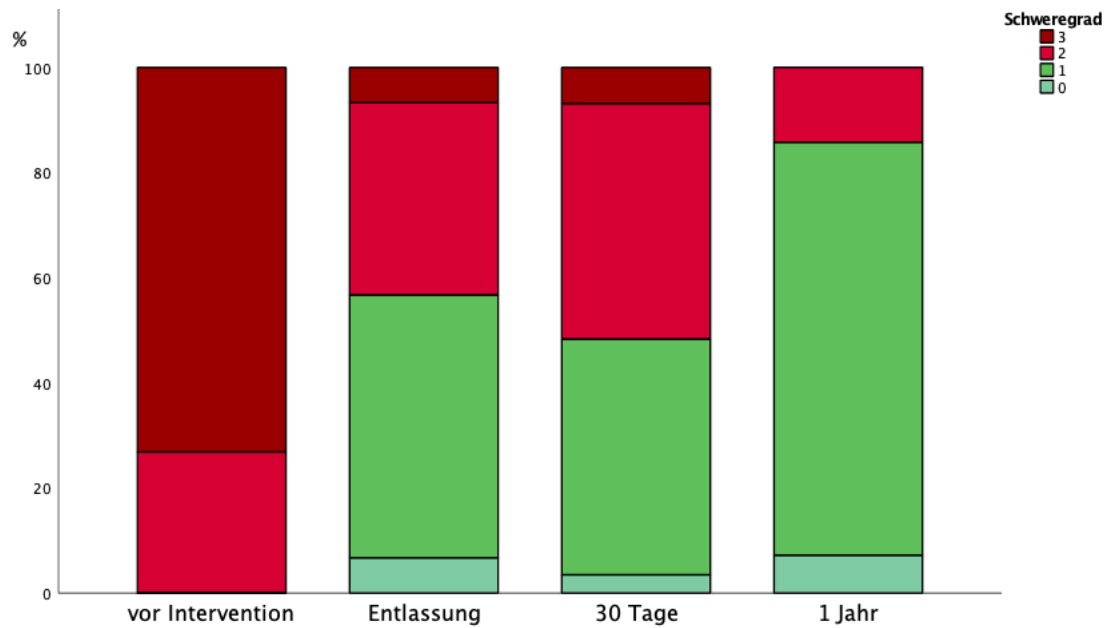


Abbildung 10: Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz im Verlauf

Die numerische Veränderung der LVEF war weder zum Zeitpunkt der Entlassung ($p = 0,065$), noch nach 30 Tagen ($p = 0,707$) oder nach einem Jahr ($p = 0,589$) statistisch signifikant. Der mittlere transmitrale Druckgradient erhöhte sich bei Entlassung ($p < 0,001$) signifikant. Nach 30 Tagen ($p = 0,17$) zeigte sich kein Unterschied mehr. Eine signifikante Abnahme des linksatrialen Volumenindex nach der Therapie konnte lediglich bei Entlassung ($p = 0,006$) festgestellt werden, nicht aber nach 30 Tagen ($p = 0,92$) oder nach einem Jahr ($p = 0,35$).

Die Funktion des rechten Ventrikels beurteilt anhand der TAPSE beeinflusste die Implantation eines PASCAL[®]-System zunächst nicht signifikant ($p = 0,12$, $p = 0,21$), aber nach einem Jahr zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der TAPSE ($p = 0,009$). Der Schweregrad einer gleichzeitig vorliegenden Trikuspidalinsuffizienz wurde zu keinem Zeitpunkt signifikant beeinflusst ($p = 0,91$, $p = 0,13$, $p = 0,1$).

Tabelle 9 zeigt den postinterventionellen Patientenzustand im Verlauf.

Tabelle 9: Postinterventionelle Ergebnisse			
	Entlassung (n = 50)	30 Tage (n = 42)	1 Jahr (n = 25)
Mortalität	2 (4)	3 (6)	6 (12)
Mortalität aus kardialer Ursache	2 (4)	2 (4)	5 (10)
NYHA-Klasse		2 (1 – 3) #	2 (1 – 2) #
I		11 (26)	7 (28)
II		16 (38)	13 (52)
III		13 (31)	5 (20)
IV		2 (5)	0 (0)
Sinusrhythmus	15 (33)	16 (37)	4 (33)
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	n = 30	n = 29	n = 14
0	1 (1 – 2) #	2 (1 – 2) #	1 (1 – 1) #
1	2 (7)	1 (3)	1 (7)
2	15 (50)	13 (45)	11 (79)
3	11 (37)	13 (45)	2 (14)
4	2 (4)	2 (7)	0 (0)
Linker Ventrikel			
LVEF [%]	40,95 (± 12,47)	44,81 (± 13,76)	51,66 (± 17,84)
Mittlerer transmitraler Druckgradient [mmHg]	3,0 (2,08 - 4,8) #	3,0 (2,0 - 4,0) *	3,0 (2,0 - 3,55)
Linksatrialer Volumenindex [ml/m ²]	55,8 * (45,62 - 75,11)	67,53 (57,63 - 85,83)	75,2 (44,33 - 102,67)
Rechter Ventrikel			
TAPSE [mm]	16,55 (± 3,82)	18,2 (± 4,55)	10,2 (± 9,54) *
Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz	n = 20	n = 23	n = 14
0	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (0,75 – 4)
1	2 (10)	3 (13)	3 (21)
2	6 (30)	8 (35)	1 (7)
3	5 (25)	5 (22)	5 (36)
4	4 (20)	4 (17)	1 (7)
5	1 (5)	2 (9)	4 (29)
6	2 (10)	1 (4)	0 (0)

Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, Median (25. - 75. Perzentile), n (%).

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA-Klasse = Klassifikationssystem der New York Heart Association; TAPSE = Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene

*signifikant zu vor Intervention (p < 0,05)

#signifikant zu vor Intervention (p < 0,001)

Die geringe Erhöhung des Troponin Ts zwischen dem Zeitpunkt vor Intervention und der Entlassung war signifikant ($p = 0,007$). Auch die Kreatininkinase stieg nach 30 Tagen zunächst signifikant ($p = 0,026$). Nach einem Jahr ließ sich kein Unterschied mehr feststellen ($p = 0,13$). Den zeitlichen Verlauf der Laborparameter zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Laborwerte im Verlauf (n = 50)				
	vor Intervention	Entlassung	30 Tage	1 Jahr
Troponin T [pg/ml]	14,4 (9,5 - 33,0)	42,45 * (24,25 - 75,38)	24,36 (10,08 - 25,3)	21,9 (8,53 - 83,88)
BNP [pg/ml]	620,5 (234,75 - 1207,75)	250 (209 - 595,5)	474 (219,25 - 933,75)	287,0 (125,0 - 535,0)
Kreatinin- kinase [U/l]	59,0 (36,5 - 94,5)	49,0 (23,0 - 83,0)	69,5 * (39,25 - 100,5)	63 (40,0 - 153,0)
GFR [ml/min]	49,38 (\pm 20,02)	49,77 (\pm 20,54)	47,9 (\pm 19,87)	52,33 (\pm 12,56)
Kreatinin [mg/dl]	1,23 (1,05 - 1,79)	1,34 (1,04 - 1,7)	1,28 (1,06 - 1,8)	1,13 (1,07 - 1,44)
Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (25.-75. Perzentile). BNP = B-Typ natriuretisches Peptid; GFR = glomeruläre Filtrationsrate. *signifikant zu vor Intervention ($p < 0,05$)				

3.4 Subgruppenanalyse

Bei der Subgruppenanalyse legten wir unseren Fokus auf die zugrundeliegende Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz. Bei 11 Patienten (25 %) lag eine primäre, bei 33 Patienten (75 %) eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz vor. Patienten mit einer gemischten Ätiologie sowie ohne Zuteilung wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

3.4.1 Kohortenbeschreibung

Die Gruppen unterschieden sich in Alter ($p = 0,013$) und in der Geschlechterverteilung ($p = 0,049$) sowie dem EuroScore II ($p = 0,043$) signifikant. Beim BMI ($p = 0,866$) und der NYHA-Klasse ($p = 0,685$) unterschieden sie sich nicht. Beim BNP-Wert vor Intervention zeigte sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der Gruppe der Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,087$). Die Häufigkeit eines Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG war nicht unterschiedlich ($p = 0,665$), ebenso wenig wie die Verteilung der Komorbiditäten.

Einen Überblick über die Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der Ätiologie zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der Ätiologie

Ätiologie	Primäre Mitralklappeninsuffizienz (n = 11)	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (n = 33)
Alter [Jahre]	81 (79 - 84)	78 (70 - 84) †
Weiblich	7 (64)	10 (30) †
BMI [kg/m ²]	25,93 (19,76 - 32,86)	26,88 (23,88 - 29,14)
NYHA-Klasse	n = 11	n = 31
I	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)
II	0 (0)	1 (3)
III	1 (9)	6 (19)
IV	8 (73)	17 (55)
BNP [pg/ml]	2 (18)	7 (23)
BNP [pg/ml]	302,5 (97,5 - 934,25)	635,0 (290,5 - 1388,5)
Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG	3 (27)	11 (34)
EuroScore II [%]	4,09 (3,12 - 6,27)	6,2 (3,19 - 9,86) †
Komorbiditäten		
Arterielle Hypertonie	10 (91)	27 (82)
Diabetes Mellitus	1 (9)	10 (30)
Koronare Herzkrankheit	6 (55)	22 (67)
Früherer Myokardinfarkt	2 (18)	12 (36)
Früherer herzchirurgischer Eingriff	3 (27)	13 (39)
Frühere Herzklappenoperation	3 (27)	4 (12)
ICD/CRTD/PM	2 (18)	14 (42)
Vorhofflimmern	11 (100)	27 (82)
Chronische Lungenerkrankung	2 (18)	9 (27)
Niereninsuffizienz	5 (46)	14 (42)
Dialysepflichtigkeit	1 (9)	3 (9)
Werte sind dargestellt als Median (25. - 75. Perzentile), n (%).		
BMI = Body Mass Index; BNP = B-Typ natriuretisches Peptid; CRTD = Schrittmachersystem zur kardialen Resynchronisationstherapie mit Defibrillator; EKG = Elektrokardiogramm; EuroScore II = Scoringssystem zur Abschätzung der Sterblichkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen; ICD = implantierter Defibrillator; NYHA-Klasse = Klassifikationssystem der New York Heart Association; PM = Herzschrittmacher		
† signifikanter Unterschied der Kohorten nach Ätiologie (p < 0.05)		

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz unterschied sich zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant ($p = 0,885$). Dagegen lag bei der Klassifikation nach Carpentier ein signifikanter Unterschied vor ($p < 0,001$), welcher die ätiologischen Unterschiede widerspiegelt.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten bei der Weite der Vena contracta ($p = 0,47$), der effektiven Regurgitationsfläche ($p = 0,317$) und dem Regurgitationsvolumen ($p = 0,302$) sowie der LVEF ($p = 0,779$) oder der TAPSE ($p = 0,479$). Bei der LVEDD ($p = 0,003$) und der LVESD ($p = 0,013$) zeigten sich signifikante Unterschiede.

Tabelle 12 zeigt die echokardiographischen Charakteristika vor Intervention in Abhängigkeit der Ätiologie.

Tabelle 12: Echokardiographische Charakteristika vor Intervention in Abhängigkeit von der Ätiologie

Ätiologie	Primäre Mitralklappeninsuffizienz (n = 11)	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (n = 33)
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	n = 10	n = 29
2	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)
3	3 (30)	8 (28)
3	7 (70)	21 (72)
Carpentier-Klassifikation	n = 11	n = 33 ^{††}
1	0 (0)	4 (12)
2	9 (82)	0 (0)
3a	2 (18)	0 (0)
3b	0 (0)	29 (88)
Weite der Vena contracta [mm]	0,9 (0,77 - 1,12)	0,83 (0,78 - 1,05)
Effektive Regurgitationsöffnungs- fläche [cm ²]	0,59 (0,53 - 2,80)	0,78 (0,54 - 1,02)
Regurgitationsvolumen [ml]	118,25 (87,08 - 291,79)	127,74 (94,83 - 170,49)
Linker Ventrikel		
LVEF [%]	53,82 (35,93 - 56,02)	42,22 (30,69 - 60,64)
LVEF <30%	2 (18)	8 (24)
LVEF 30-50%	3 (27)	13 (39)
LVEF >50%	6 (55)	12 (36)
LVEDD [mm]	45,0 (43,5 - 51,5)	55,0 (49,5 - 62,0) †
LVESD [mm]	36,0 (32,0 - 42,0)	47,0 (39,5 - 53,0) †
Mittlerer transmitraler Druckgradient [mmHg]	2,0 (1,9 - 2,9)	2,0 (1,3 - 2,5)
Linksatrialer Volumenindex [ml/m ²]	72,56 (50,34 - 94,15)	63,89 (49,52 - 84,75)
Rechter Ventrikel		
TAPSE [mm]	19,5 (13,75 - 24,0)	16,0 (14,0 - 20,0)
Werte sind dargestellt als Median (25. - 75. Perzentile), n (%).		
LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; TAPSE = Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene		
† signifikanter Unterschied der Kohorten nach Ätiologie (p < 0,05)		
†† signifikanter Unterschied der Kohorten nach Ätiologie (p < 0,001)		

3.4.2 Postinterventioneller Patientenzustand im Verlauf

Die NYHA-Klasse nach Intervention konnte sowohl nach 30 Tagen ($p < 0,001$) als auch nach einem Jahr ($p = 0,002$) nur bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz signifikant verbessert werden. Bei Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (jeweils $p = 0,157$).

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz (jeweils $p = 0,004$). Im Vergleich dazu zeigte sich bei der primären Mitralklappeninsuffizienz keine signifikante Verbesserung ($p = 0,18$, $p = 0,157$, $p = 0,18$).

Die LVEF wurde in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant beeinflusst.

In beiden Kohorten erhöhte sich der mittlere transmitrale Gradient bei Entlassung signifikant ($p = 0,018$, $p = 0,033$). Nach 30 Tagen und einem Jahr konnte kein signifikanter Einfluss mehr gezeigt werden.

Der linksatriale Volumenindex veränderte sich ausschließlich bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung ($p = 0,004$) signifikant. Zu keinem anderen Zeitpunkt konnte eine Änderung festgestellt werden. Ebenso bestand zu keinem Zeitpunkt eine Veränderung bei der primären Mitralklappeninsuffizienz.

Die TAPSE veränderte sich bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz nach einem Jahr signifikant ($p = 0,041$). Weitere Einflüsse auf die TAPSE konnten nicht gefunden werden.

Bei der Mortalität bestand kein Unterschied zwischen den Kohorten.

Die Tabellen 13 und 14 zeigen die postinterventionellen Ergebnisse in Abhängigkeit von der Ätiologie.

Tabelle 13: Postinterventionelle Ergebnisse bei Primärer Mitralklappeninsuffizienz			
Ätiologie	Entlassung (n = 11)	30 Tage (n = 10)	1 Jahr (n = 7)
Mortalität	1 (9)	1 (10)	2 (18)
Mortalität aus kardialer Ursache	1 (9)	1 (10)	2 (18)
NYHA-Klasse		n = 9	n = 7
I		3 (2 – 3)	2 (2 – 3)
II		0 (0)	1 (14)
III		4 (44)	3 (43)
IV		4 (44)	3 (43)
		1 (11)	0 (0)
Sinusrhythmus	3 (30)	3 (33)	1 (50)
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	n = 7	n = 7	n = 2
0	2 (1 – 3)	2 (1 – 2)	1,5 (1 – NA)
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	3 (43)	4 (57)	1 (50)
3	2 (29)	2 (29)	1 (50)
	2 (29)	1 (14)	0 (0)
Linker Ventrikel			
LVEF [%]	38,57 (30,2 – 43,3)	49,93 (41,01 – 63,95)	67,51 (57,84 – 67,51)
Mittlerer transmitraler Druckgradient [mmHg]	4,0 (2,8 – 6,0) *	3,0 (1,74 – 1,83)	2,0 (2,0 – 2,0)
Linksatrialer Volumenindex [ml/m ²]	48,35 (45,86 – 78,29)	69,4 (54,36 – 94,89)	62,3 (37,76 – 62,3)
Rechter Ventrikel			
TAPSE [mm]	16,0 (14,75 – 20,5)	19,0 (14,78 – 23,75)	18,5 (16,0 – 18,5)
Werte sind dargestellt als Median (25. – 75. Perzentile), n (%).			
LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA-Klasse = Klassifikationssystem der New York Heart Association; TAPSE = Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene			
*signifikant zu vor Intervention (p < 0,05)			
#signifikant zu vor Intervention (p < 0,001)			

Tabelle 14: Postinterventionelle Ergebnisse bei Sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Ätiologie	Entlassung (n = 33)	30 Tage (n = 28)	1 Jahr (n = 17)
Mortalität	1 (3)	1 (3)	2 (6)
Mortalität aus kardialer Ursache	1 (3)	1 (3)	1 (6)
NYHA-Klasse		2 (1 – 3)	2 (1 – 2)
I		8 (29) #	5 (29) *
II		11 (39)	10 (59)
III		8 (29)	2 (12)
IV		1 (4)	0 (0)
Sinusrhythmus	10 (35)	11 (38)	3 (33)
Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz	n = 21	n = 20	n = 11
0	1 (1 – 2) *	1,5 (1 – 2) *	1 (1 - 1) *
1	2 (10)	1 (5)	1 (9)
2	12 (57)	9 (45)	9 (82)
3	7 (33)	10 (50)	1 (9)
	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linker Ventrikel			
LVEF [%]	43,87 (32,84 - 49,57)	41,01 (31,39 - 56,36)	43,23 (28,78 - 67,27)
Mittlerer transmitraler Druckgradient [mmHg]	3,0 (2,0 - 4,8) *	3,0 (2,0 - 3,83)	3,0 (2,15 - 4,0)
Linksatrialer Volumenindex [ml/m ²]	55,47 (42,01 - 69,48) *	61,89 (56,4 - 74,47)	74,22 (46,16 - 96,17)
Rechter Ventrikel			
TAPSE [mm]	16,0 (14,5 - 18,0)	17,0 (15,0 - 20,0)	2,0 (1,3 - 16,5) *
Werte sind dargestellt als Median (25. - 75. Perzentile), n (%).			
LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA-Klasse = Klassifikationssystem der New York Heart Association; TAPSE = Systolische Auslenkung der Trikuspidalebene			
*signifikant zu vor Intervention (p < 0,05)			
#signifikant zu vor Intervention (p < 0,001)			

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der kathetergestützten Edge-to-edge-Therapie mittels PASCAL[®]-Systems auf die Mitralklappeninsuffizienz gemessen an der NYHA-Klasse und dem echokardiographisch ermittelten Schweregrad untersucht werden. Besonderes Augenmerk wurde hier auf die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz gelegt.

Den positiven Einfluss des PASCAL[®]-System auf die Mitralklappeninsuffizienz zeigen die hier dargestellten Ergebnisse deutlich. Insbesondere die signifikante Verbesserung der Belastbarkeit der Patienten gemessen anhand der NYHA-Klasse und des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz unterstreichen den Erfolg der durchgeführten Intervention. In den folgenden Abschnitten sollen die gewonnenen Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur verglichen und kritisch gewertet werden.

4.1 Gesamtergebnis

Zum Vergleich der klinischen Daten bieten sich insbesondere die CLASP-Studie von Lim et al. und die COAPT-Studie von Stone et al. an. Die CLASP-Studie ist eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie in die 62 Patienten eingeschlossen wurden, die die Auswirkungen des PASCAL[®]-Systems nach Implantation und 30 Tagen sowie einem und zwei Jahren untersuchte. Die COAPT-Studie dagegen beleuchtet die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit Hilfe des MitraClips[™] in einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie mit 614 Patienten über 24 Monate. (20, 33)

Das durchschnittliche Alter lag in unserer Studie mit 79 Jahren tendenziell höher als in der CLASP-Studie mit 76,5 Jahren und der COAPT-Studie mit 71,7 Jahren. Mit 42 % liegt in dieser Studie der Anteil weiblicher Patienten etwas über dem in vergleichbaren Studien. 82 % der Patienten wiesen eine NYHA-Klasse \geq III auf. In der CLASP-Studie waren dies lediglich 51,5 % und in der COAPT-Studie 57 %. (20, 33)

Zur Abschätzung des periprozeduralen Risikos sind unterschiedliche Scores etabliert, welche die mittlere 30-Tages-Mortalität in Prozent vorhersagen. Wir erhoben den EuroScore II. Dieser lag im Median bei 4,49 %. Für die CLASP-Studie wurde kein Risikoscore erhoben, während für die COAPT-Studie der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons risk score) erhoben wurde. Dieser ist insbesondere in den USA weit verbreitet. (20, 33, 34)

In einer deutschen multizentrischen Analyse mit 309 Patienten, in der die Sicherheit und Effektivität des PASCAL[®]-System betrachtet wurde, lag der EuroScore II bei 5,8 %. Hierbei ist zu beachten, dass die vorliegenden Daten dieser Arbeit in diese Analyse miteingeflossen sind. (35)

Aufgrund der demographischen und klinischen Parameter scheint es sich bei unserem Kollektiv um ältere und schwerer betroffene Patienten zu handeln. Jedoch ist das vorhergesagte periprozedurale Risiko niedriger als in der Vergleichsstudie. Aufgrund des höheren Alters, dem größeren Anteil Patienten, die als NYHA-Klasse \geq III klassifiziert wurden sowie dem höheren Anteil weiblicher Patienten würde man ein höheres Ergebnis des EuroScore II erwarten. Unser Patientenkollektiv scheint somit zwar schwerer betroffen zu sein, jedoch weniger prognoserelevante Komorbiditäten aufzuweisen.

Bei allen Patienten unserer Studie bestand vor Intervention eine hämodynamisch relevante moderate oder schwere Mitralklappeninsuffizienz, in der CLASP- und der COAPT-Studie waren ebenfalls alle Patienten mittelschwer bis schwer betroffen. Es besteht jedoch wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz schwierig ist. So gibt es keinen Parameter, dessen alleinige Betrachtung eine zuverlässige Beurteilung ermöglicht, weshalb immer mehrere Parameter gemeinsam betrachtet werden müssen. So beschreiben beispielsweise Zoghbi et al., dass die Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Mitralklappeninsuffizienz meist zuverlässig getroffen werden kann. Gibt es jedoch Hinweise darauf, dass die Mitralklappeninsuffizienz weder leicht noch schwer ist oder die vorgenommenen Messungen widersprüchlich sind, betonen sie die Bedeutung der klinischen Symptomatik und der hämodynamischen Relevanz zur präziseren Abschätzung des Schweregrads. Gründe dafür sehen Hagendorff et al. unter anderem in der Ungenauigkeit des so genannten „eyeballings“, den physikalischen Schwierigkeiten der Messmethoden und widersprüchlichen Anleitungen in der Literatur zur korrekten Durchführung der PISA-Methode sowie dem Einfluss des aktuellen Patientenzustandes. Insbesondere Volumenstatus, Herzrhythmus und Medikation können die Messergebnisse verändern. Hagendorff et al. schlagen daher einen standardisierten Untersuchungsablauf vor, der seinen Fokus insbesondere auf die Hämodynamik und die Folgen der Chronifizierung legt. Dabei werden unter anderem Umbauprozesse des linken Atriums und Ventrikel betrachtet, mit dem Ziel kongruentere Ergebnisse zu erzielen und die Interobserver-Variabilität zu verringern. (16, 20, 33, 36)

Auch in unserer Studie beobachteten wir insbesondere bei der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche und dem Regurgitationsvolumen physiologisch nicht plausibel erklärbare Messwerte. Wir entschieden uns daher die Einteilung des Schweregrads primär mit Hilfe der biplan gemessenen Vena contracta Weite durchzuführen, da diese Messungen sowohl weniger abhängig von technischen Faktoren als auch unabhängig von der Flussrate sind und uns daher am ehesten geeignet erscheinen zwischen den verschiedenen Graden der Mitralklappeninsuffizienz unterscheiden zu können. (16, 17)

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass sich der Patientenzustand, gemessen an der NYHA-Klasse und dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, signifikant bessert. Diese signifikante Verbesserung durch die Implantation des PASCAL[®]-Systems konnte in der CLASP-Studie ebenso gezeigt werden. Auch für den MitraClip[™] konnte dies in vielen Studien, wie beispielsweise der EVEREST-I-Studie oder einer europäischen Registerstudie mit 628 Patienten von Nickening et al. gezeigt werden. (20, 37, 38)

Betrachtet man die Verteilung der Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz in unserer Studie im zeitlichen Verlauf fällt auf, dass es eine Tendenz zur Verschlechterung nach 30 Tagen gab, die sich nach einem Jahr wieder gebessert hatte. Denkbare Erklärungsansätze hierfür könnten eine nach 30 Tagen nachlassende Wirkung der Rekompensationsmaßnahmen sein, die während des stationären Aufenthalts erfolgten. Es ist außerdem denkbar, dass es nach Beseitigung der hämodynamischen Belastung durch Umbauprozesse nach einem Jahr zu einer Erholung der kardialen Funktion gekommen sein könnte. Patienten, die nach Intervention weiterhin in einem schlechten klinischen Zustand waren, waren zu diesem Zeitpunkt möglicherweise bereits verstorben.

In 98 % der Fälle war die Intervention technisch erfolgreich und wir verzeichneten weder einen Interventionsabbruch noch einen Todesfall während der Intervention. Außerdem war in keinem der Fälle die Konversion zu einem offen-chirurgischen Verfahren notwendig. Die Mortalität aus kardialer Ursache lag nach Intervention und nach 30 Tagen bei 4 % sowie nach einem Jahr bei 10 %. Dies entspricht der erwarteten Mortalität von 1-9 % aller Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz sowie von ca. 10 % bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz, wie bei unserem Patientenkollektiv. In der CLASP-Studie zeigten sich mit einer Mortalität von 1,6 % nach 30 Tagen und 8,1 % nach einem Jahr ebenso wie in der EVEREST-II-Studie von Feldman et al. von 11 % nach 24 Monaten in der Interventionsgruppe und der Gruppe mit chirurgischer Therapie ähnliche Ergebnisse. Das PASCAL[®]-System senkte somit in unserer Studie zwar nicht die Mortalität, scheint aber ein sicheres und komplikationsarmes Mittel zu sein, um die Symptomatik und somit die Lebensqualität der Patienten deutlich zu verbessern. Der MitraClip[™] dagegen konnte in der COAPT-Studie die Mortalität signifikant senken. Weitere Forschung in Hinblick auf Vor- und Nachteile für bestimmte Patientengruppen oder gar einer Überlegenheit eines der beiden Devices sind dringend notwendig. Erste Studien hierzu haben bereits begonnen. So konnten Geis et al. in einer Untersuchung mit insgesamt 123 Patienten nach einem Jahr bei der Verringerung der Mitralklappeninsuffizienz und der Verbesserung der NYHA-Klassen mit beiden Devices vergleichbare Ergebnisse erzielen. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass die verbleibende Insuffizienz beim PASCAL[®]-System geringer sei, es jedoch häufiger zur Ablösung des Devices kommen könnte. Betrachtet man den Aufbau des PASCAL[®]-Systems mit dem Distanzstück, erscheint dies hämodynamisch plausibel. Eine Studie mit 100 Patienten

von Rosch et al. liefert außerdem Hinweise darauf, dass die Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz durch den Einsatz des PASCAL[®]-Systems von längerer Dauer sein könnte als bei der Therapie mittels MitraClip[™]. (4, 20, 33, 39-41)

Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse trotz der geringen Anzahl an behandelten Patienten gut mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf das PASCAL[®]-System und dem Einsatz von Edge-to-edge-Verfahren bei Mitralklappeninsuffizienz überein. Wichtig für die zukünftig bestmöglich individualisierte Therapie wird es sein, die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Devices zu verstehen und Parameter zu identifizieren, die Hinweise auf den zu erwartenden Interventionserfolg geben. Daher betrachteten wir als nächsten Schritt, ob es einen Unterschied in den Interventionsergebnissen in Abhängigkeit von der Ätiologie gibt.

4.2 Einfluss der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

In unserem Patientenkollektiv lag bei 24 % der Patienten eine primäre Mitralklappeninsuffizienz vor. Bei 70 % war die Ursache sekundär und bei 6 % war die Mitralklappeninsuffizienz in einer gemischten Genese begründet. Von der statistischen Auswertung wurden Patienten mit einer gemischten Ätiologie sowie ohne Zuteilung ausgeschlossen. In der Gruppe der Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz lag in einigen Fällen eine relevante Einschränkung der LVEF vor, so dass hier eine sekundäre Komponente nicht vollständig auszuschließen ist.

Die primäre Mitralklappeninsuffizienz fußt meist auf einem Prolaps bei elongierten oder rupturierten Sehnenfäden sowie auf degenerativen Ursachen, wie der Kalzifikation der Mitralklappensegel. Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz dagegen tritt meist im Rahmen einer Dilatation des linken Ventrikels, teilweise in Kombination mit Dysfunktion eines Papillarmuskels mit daraus resultierendem unvollständigen Klappenschluss auf. Eine weitere Form ist die atriale sekundäre Mitralklappeninsuffizienz. Diese entspricht Typ 1 nach Carpentier und zeigt eine starke Assoziation mit Vorhofflimmern, das bei über 85 % aller Fälle nachweisbar war. (3, 10, 42)

Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz waren in unserer Studie signifikant älter. Demgegenüber litten Männer häufiger an sekundärer Mitralklappeninsuffizienz. In Hinblick auf die NYHA-Klassifikation und den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz gab es keine signifikanten Unterschiede, ebenso wie bei dem anhand des EuroScore II ermittelten perioperativen Risikos oder den Komorbiditäten. Es ist daher auf Grund der ungleichen Geschlechterverteilung und der Berücksichtigung des Geschlechts als Risikofaktor im EuroScore II denkbar, dass Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz tendenziell in einem besseren gesundheitlichen Zustand waren.

Nach Intervention besserte sich in unserem Patientenkollektiv die NYHA-Klasse nur bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz signifikant nach 30 Tagen und einem Jahr. Eine signifikante Verbesserung des Schweregrads nach Intervention beobachteten wir bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz zu jedem Zeitpunkt. Bei Patienten mit einer primären Ätiologie war die Veränderung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz nicht signifikant. Die Mortalität in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

Barth et al. betrachteten ebenfalls das Ergebnis einer Mitralklappenrekonstruktion mittels PASCAL[®]-System in Abhängigkeit von der Ätiologie und konnten in ihre Studie 92 Patienten einschließen. Mit einer Verteilung von 68,5 % sekundärer Mitralklappeninsuffizienz zu 23,9 % primärer Mitralklappeninsuffizienz ist die Verteilung nahezu identisch zu unserem Patientenkollektiv. Die 7,6 % der Patienten mit einer gemischten Ätiologie schätzten sie als überwiegend primär ein und werteten sie in ihrer statistischen Analyse entsprechend aus. Insgesamt zählten sie so 31,5 % zur Gruppe mit primärer Mitralklappeninsuffizienz. Die Autoren konnten eine signifikante Verbesserung von NYHA-Klassifikation und Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz in beiden Gruppen nach 7 Monaten beobachten. (43)

Mögliche Erklärungsansätze für die Unterschiede in den Ergebnissen könnten zum einem sein, dass Barth et al. Patienten mit einer gemischten Ätiologie der primären Mitralklappeninsuffizienz zuordneten, während wir diese Patienten aus der statistischen Analyse ausschlossen. Weitere Studien, in denen auch diese Patientengruppe genauer beleuchtet wird, wären hier sinnvoll. Außerdem wäre es möglich, dass in unserer Studie bei Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz das Signifikanzniveau aufgrund der geringen Patientenzahl nicht erreicht wird. Eine weitere Erklärung könnte auch in den unterschiedlichen Zeitpunkten der Wiedervorstellung liegen. Während wir den Patientenzustand nach einem Jahr betrachteten, untersuchten Barth et. al die Patienten bereits nach 7 Monaten. Es ist denkbar, dass Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz kurzfristig von einem PASCAL[®]-System profitieren, aber dieser Behandlungserfolg nicht von Dauer ist. Dem widersprechend zeigten Zahr et al. jedoch kürzlich anhaltende Verbesserungen der funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität nach einem Jahr durch das PASCAL[®]-System bei primärer Mitralklappeninsuffizienz. (44)

Chiarito et al. betrachteten in einer Metaanalyse 2615 Patienten, die mittels MitraClip[™] behandelt worden waren und konnten im Hinblick auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede zwischen der primären und der sekundären Mitralklappeninsuffizienz zeigen. Auch die Mortalität in beiden Gruppen unterschied sich nicht. Sie stellten jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fest, dass sich nach einem Jahr ein höherer Anteil von Patienten mit einer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz in NYHA-Klasse III oder IV befand. (45)

Ebenso schätzen Kheifets et al. nach einer Studie mit 208 Patienten die Ergebnisse nach interventioneller Klappentherapie mittels MitraClip™ bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz schlechter ein als bei primärer Genese. Das Risiko zu versterben war in dieser Gruppe ebenso höher, wie das für schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse. Zu demselben Ergebnis kamen auch Dokollari et al. in einer Studie mit 185 Patienten. (46, 47)

Gründe dafür sehen Kheifets et al. in den pathophysiologischen Unterschieden der beiden Ätiologien. Bei der primären Mitralklappeninsuffizienz sei zwar in der Regel das Regurgitationsvolumen größer, aber die kardialen Umbauprozesse moderater und die Pumpfunktion weitestgehend erhalten. Dadurch könne sich durch die Beseitigung der hämodynamischen Belastung die kardiale Funktion besser erholen. Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz dagegen seien Dilatation des linken Ventrikels und systolische Dysfunktion häufig in Kardiomyopathien begründet oder treten in Folge von Linksherzinsuffizienzen oder nach Myokardinfarkten auf. Eine funktionelle Erholung des Ventrikels durch die Intervention sei damit unwahrscheinlicher. (46)

Es erscheint denkbar, dass das Distanzstück des PASCAL®-Systems hier einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik nehmen könnte. So konnten Barth et al. zeigen, dass bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz bei der Verwendung des PASCAL®-Systems weniger Devices (1,4 vs. 1,7 pro Patient) notwendig waren, als bei Verwendung des MitraClips™. Gleichwohl wurden hier unterschiedliche Implantate von Edwards verwendet (sowohl das PASCAL®-System als auch das PASCAL Ace®-System) ebenso wie unterschiedliche Implantate von Abbott ohne genauere Differenzierung. Zusätzlich beeinflussen Faktoren wie die individuelle Lernkurve und Erfahrung mit den Devices den Interventionserfolg. Der Vergleich kann daher allenfalls hypothesengenerierend sein. (43)

In unserer Studie konnte das PASCAL®-System eine gute Effektivität und Haltbarkeit vor allem bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz erzielen, was bei den Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz nicht so nachzuweisen war. Allerdings war die Fallzahl für eine derartige Analyse deutlich eingeschränkt.

4.3 Limitationen und Übertragbarkeit

Für diese Arbeit wurden die Daten von 50 Patienten retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Dies ist nur eine kleine Kohorte, so dass davon auszugehen ist, dass die Ergebnisse nicht repräsentativ für alle Patienten mit relevanter Mitralklappeninsuffizienz sind. Außerdem konnte kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe erfolgen. Das Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz ist eins der größten universitären Behandlungszentren für minimalinvasive kathetergestützte Eingriffe an allen vier Herzklappen Deutschlands und weist große Expertise und hohe Implantationszahlen auf. Daher könnten sowohl die großen Erfahrungen der Interventionalisten mit Edge-to-edge-Verfahren als auch ein mutmaßlich überdurchschnittlich stark erkranktes Patientenkollektiv Einfluss auf unsere Ergebnisse haben.

Von anderen Studien abweichende Ergebnisse unserer Subgruppenanalyse könnten zudem in der ungleichen Repräsentation der Ätiologien in unserem Patientenkollektiv bedingt sein.

Die retrospektive Betrachtung vorhandener Daten und Untersuchungen bedingt, dass nicht für alle Patienten alle erhobenen Parameter ermittelt werden konnten und somit an einigen Stellen die vorliegenden Daten lückenhaft sind.

Die retrospektive Auswertung aller Echokardiographien erfolgte durch eine Untersucherin anhand eines vordefinierten Protokolls unter Supervision eines erfahrenen Untersuchers und mit stichprobenhafter Kontrolle.

Im Vergleich zu ähnlichen Studien haben wir eine geringe Anzahl an 1-Jahres-Follow-ups. Hierauf könnte die COVID-19-Pandemie einen entscheidenden Einfluss gehabt haben. Es ist möglich, dass insbesondere Patienten mit einem guten interventionellen Ergebnis sich in Zeiten von Lockdowns, durch eigene Infektionen oder denen naher Angehöriger sowie aus Angst sich in der Klinik zu infizieren, ihre Wiedervorstellungstermine nicht wahrgenommen haben könnten. Um Selektionseffekte zu reduzieren, wurde die Mortalität durch eine Abfrage beim Zentralen Personenstandsregister ermittelt. (48)

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss des PASCAL[®]-Systems auf die Mitralklappeninsuffizienz zu untersuchen. Diese ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium des Erwachsenen, welches zu einer invasiven Therapie führt und betrifft in Deutschland bis zu 1 Mio. Menschen. Nachdem sich die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip[™] in den letzten Jahren bereits etablieren konnte, ist mit dem PASCAL[®]-System nun ein weiteres Device mit diesem Zweck verfügbar. Die Besonderheiten des PASCAL[®]-System sind die Möglichkeit beide Sicherungsplatten unabhängig voneinander zu steuern sowie ein Distanzstück, das die Regurgitationsfläche weiter verringern soll sowie dem Erhalt der Klappenöffnung dient.

Wir beurteilten den Behandlungserfolg anhand der körperlichen Belastbarkeit gemessen mittels NYHA-Klasse und echokardiographisch ermittelten Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Ein besonderer Fokus wurde dabei auf die zugrundeliegende Ätiologie gelegt.

Die retrospektive Auswertung aller Patienten, die zwischen dem 01. Februar 2019 und dem 31. August 2020 mittels PASCAL[®]-System im Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, hat gezeigt, dass sich durch die Behandlung sowohl die körperliche Belastbarkeit als auch der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zunächst signifikant verbessern. Es konnte zwar kein mortalitätssenkender Effekt nachgewiesen werden, aber das PASCAL[®]-System scheint ein sicheres und komplikationsarmes Mittel zu sein, um Symptomatik und Lebensqualität der Patienten deutlich zu verbessern.

Unsere Studie liefert außerdem Hinweise darauf, dass durch das PASCAL[®]-System bei Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen sein könnten und diese auch längerfristiger bestehen bleiben könnten als bei Patienten mit einer primären Genese.

Trotz der geringen Anzahl an Patienten stimmen unsere Ergebnisse in vielen Aspekten gut mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft überein. Ausnahmen zeigten sich insbesondere im Rahmen der Subgruppenanalyse, die möglicherweise in der ungleichen Verteilung der Ätiologien und der kleinen Kohorte begründet sein könnten. Weitere Forschung im Bereich der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion ist nötig, um Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Devices besser zu verstehen, um die bestmögliche Therapieentscheidung für den individuellen Patienten zu treffen.

6 Literaturverzeichnis

1. Martin AC, Bories MC, Tence N, Baudinaud P, Pechmajou L, Puscas T, Marijon E, Achouh P, Karam N. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Native Atrioventricular Valve Regurgitation in Heart Failure Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 25;8:713658.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for 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*. 2021;43(7):561-632.
3. Mauri V, Baldus S, Pfister R. Epidemiologie und Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz. *CardioVasc*. 2019;19:26-9.
4. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R, Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):7:76–90.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Innere Organe. Stuttgart: Thieme; 2015.
6. Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Berlin, Heidelberg. Springer; 2014. p. 37-81.
7. Di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, Izzicupo P, Lanuti P, Bascelli A, Di Fonso A, Bartoloni G, Calafiore AM, Di Baldassarre A. Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve. *International journal of cardiology*. 2013;163(3):242-8.
8. Stanger O. Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen: Entscheidungsgrundlagen für den verantwortlichen Herzchirurgen. Vienna: Springer; 2020.
9. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
10. Herold G. Innere Medizin 2022. Berlin, Boston: De Gruyter; 2022.
11. Carpentier A. Cardiac valve surgery-the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(3):323-37.

12. Pfanmüller B, Borger MA. Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte. Dtsch Arztebl International. 2018;115(13):[4].
13. Fießl HS, Middeke M. Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung. Stuttgart: Thieme; 2022.
14. Trappe HJ, Schuster HP. EKG-Kurs für Isabel. Stuttgart: Thieme; 2013.
15. Lehnert H, Märker-Hermann E, Marx N, Meyhöfer SM. DGIM Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
16. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(4):303-71.
17. Hagendorff A, Stöbe S. Basiswissen Echokardiografie München: Urban & Fischer; 2021 2021/01/01/. 97-209 p.
18. Renz H. Praktische Labordiagnostik. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018.
19. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, Wöhrle J, Ince H, Möllmann H, Stellbrink C, Hausleiter J, von Bardeleben RS, Kelm M, Elsässer A. Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe. 2018;12(2):128-44.
20. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schäfer U, Marcoff L, Vandrangi P, Verta P, Feldman TE. Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study. JACC: Cardiovascular Interventions. 2019;12(14):1369-78.
21. Webb JG, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen GN, Kar S, Makkar R, Kipperman RM, Spargias K, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Rinaldi MJ, Smith RL, Walters DL, Raffel CO, Levisay J, Latib A, Montorfano M, Marcoff L, Shrivastava M, Boone R, Gilmore S, Feldman TE, Lim DS. 1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study. JACC: Cardiovascular Interventions. 2020;13(20):2344-57.
22. Edwards Lifesciences. Edwards PASCAL Transkatheter-Klappenreparatursystem Gebrauchsanweisung. Gültig ab 18. Mai 2021 [zitiert am 06.10.2023]. URL: <https://eifu.edwards.com/eifu/pages/viewers/pdf?projectKey=5e7e4f5d87b3940001e289be&itemKey=60a44520918dbc00013abfcf>.

23. Paukovitsch M, Felbel D, Tadic M, Keßler M, Scheffler J, Gröger M, Markovic S, Rottbauer W, Schneider LM. The effect of a smaller spacer in the PASCAL Ace on residual mitral valve orifice area. *Clin Res Cardiol.* 2024.
24. Schnitzler K, Hell M, Geyer M, Kreidel F, Münzel T, von Bardeleben RS. Complications Following MitraClip Implantation. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(9):131.
25. Andreas M, Mach M, Bartunek A, Goliash G, Kellermair J, Grund M, Simon P, Damian I, Kerbel T, Zierer A. Interventioneller Mitralklappenersatz. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2022;117(3):187-90.
26. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
27. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(2):130-9.
28. Rottländer D, Degen H, Haude M. Interventionelle Therapie der Mitralklappe: direkte und indirekte Anuloplastie – neue Optionen. *Aktuelle Kardiologie.* 2017;6(04):291-4.
29. Weil J, Stierle U. *Klinikleitfaden Kardiologie.* München: Urban & Fischer; 2020.461-502 p.
30. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;41(4):734-45.
31. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance Analysis of EuroSCORE II Compared to the Original Logistic EuroSCORE and STS Scores for Predicting 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology.* 2013;111(6):891-7.
32. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt JU, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F. *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.* *Der Kardiologe.* 2020;14(5):396-431.
33. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ,

- Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2307-18.
34. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):573-9.
 35. Mauri V, Besler C, Riebisch M, Al-Hammadi O, Ruf T, Gerçek M, Horn P, Grothusen C, Mehr M, Becher MU, Mues C, Boeder N, Kreidel F, Friedrichs K, Westenfeld R, Braun D, Öztürk C, Baldus S, Rassaf T, Thiele H, Nickenig G, Hausleiter J, Möllmann H, Kelm M, Rudolph V, von Bardeleben RS, Nef HM, Luedike P, Lurz P, Pfister R. German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(23):2769-78.
 36. Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Stöbe S, Haghi D, Ruf T, Lavall D, Knierim J, Altiok E, Brandt R, Merke N, Ewen S. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation: discussion of practical and methodologic aspects of severity quantification to improve diagnostic conclusiveness. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(11):1704-33.
 37. 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. Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2134-40.
 38. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Etti F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebel H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C. Percutaneous Mitral Valve Edge-to-Edge Repair: In-Hospital Results and 1-Year Follow-Up of 628 Patients of the 2011–2012 Pilot European Sentinel Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(9):875-84.
 39. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(15):1395-406.
 40. Geis NA, Schlegel P, Heckmann MB, Katus HA, Frey N, Crespo López P, Raake PWJ. One-year results following PASCAL-based or MitraClip-based mitral valve transcatheter edge-to-edge repair. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):853-65.
 41. Rosch S, Kösser L, Besler C, Kister T, Kresoja KP, Kiefer P, Marin-Cuartas M, Meineri M, Leontyev S, Abdel-Wahab M, Borger MA, Thiele H, Ender J, Lurz P, Noack T. Short-Term

- Effects of Different Transcatheter Edge-to-Edge Devices on Mitral Valve Geometry. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(17):e030333.
42. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial Functional Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(19):2465-76.
 43. Barth S, Shalla A, Kikec J, Kerber S, Zacher M, Reents W, Lehmkuhl L, Foldyna B, Halbfass P, Lüsebrink U, Hautmann MB. Functional and hemodynamic results after transcatheter mitral valve leaflet repair with the PASCAL device depending on etiology in a real-world cohort. *Journal of Cardiology.* 2021;78(6):577-85.
 44. Zahr F, Smith RL, Gillam LD, Chadderdon S, Makkar R, von Bardeleben RS, Ruf TF, Kipperman RM, Rassi AN, Szerlip M, Goldman S, Inglessis-Azuaje I, Yadav P, Lurz P, Davidson CJ, Mumtaz M, Gada H, Kar S, Kodali SK, Laham R, Hiesinger W, Fam NP, Keßler M, O'Neill WW, Whisenant B, Kliger C, Kapadia S, Rudolph V, Choo J, Hermiller J, Morse MA, Schofer N, Gafoor S, Latib A, Mahoney P, Kaneko T, Shah PB, Riddick JA, Muhammad KI, Boekstegers P, Price MJ, Praz F, Koulogiannis K, Marcoff L, Hausleiter J, Lim DS. One-Year Outcomes From the CLASP IID Randomized Trial for Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023.
 45. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Mario CD, Margonato A, Maisano F, Feldman T, Alfieri O, Colombo A, Godino C. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104(4):306-12.
 46. Kheifets M, Angelini F, D'Ascenzo F, Pidello S, Engelstein H, Bocchino PP, Boretto P, Frea S, Levi A, Vaknin-Assa H, Vaturi M, Shapira Y, Kornowski R, Perl L. Outcomes of Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Degenerative vs. Functional Mitral Regurgitation. *J Clin Med.* 2022;11(20).
 47. Dokollari A, Sicouri S, Ridwan K, Rodriguez R, Gnall E, Harish J, Shah A, Ghorpade N, Bisleri G, Kjelstrom S, Montone G, Abramson S, Hawthorne K, Goldman S, Gray W, Ramlawi B. Clinical and Echocardiographic Outcomes of Patients Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Functional vs Degenerative Mitral Valve Regurgitation. *Curr Probl Cardiol.* 2023;49(1 Pt B):102064.
 48. Singh JA, Bandewar SV, Bukusi EA. The impact of the COVID-19 pandemic response on other health research. *Bull World Health Organ.* 2020;98(9):625-31.

7 Danksagung

Besonders danken möchte ich zunächst meinem Betreuer _____, der mich über die lange Zeit von Beginn an bis zur fertigen Dissertation geduldig und tatkräftig unterstützt hat.

Danken möchte ich außerdem _____, der sich bereit erklärte diese Arbeit zu begleiten.

_____ gilt mein Dank für die kritische Beschäftigung mit dieser Arbeit und die Erstellung der Promotionsgutachten.

Von Herzen danken möchte ich meinen Eltern, die mich mein Leben lang unterstützt haben und mir damit ermöglichten meine Ziele und Träume zu erreichen.

Zuletzt möchte ich mich bei _____ sowie meinem Partner _____ für die konstruktive Kritik bei der Arbeit an dieser Dissertation sowie ihre aufmunternden und motivierenden Worte in schwierigen Phasen bedanken.

8 Tabellarischer Lebenslauf