

**Aus der Klinik und Poliklinik für Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl**

**Prävalenz der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz
mit der Option der
kathetergestützten Mitralklappenrekonstruktion**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

Olga Kukuy

aus Würzburg

Würzburg, April 2018

Referent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Korreferent: Prof. Dr.med. Cpf tgcu" Hkgdg

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: '490; 023;

Die Promovendin ist Ärztin

Für meinen Vater, der seine Träume
aufgegeben hat um die seiner Familie zu
verwirklichen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Aufbau der Mitralklappe	- 1 -
1.2	Definition und Klassifizierung der Mitralklappeninsuffizienz.....	- 2 -
1.3	Prävalenz	- 3 -
1.4	Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.....	- 3 -
1.5	Hämodynamische Komplikationen der Insuffizienz	- 4 -
1.6	Symptome und Diagnostik	- 4 -
1.7	Optionale Therapieverfahren	- 5 -
1.8	Mitraclip-Verfahren	- 6 -
1.9	Die aktuellsten Daten zum Outcome nach Mitraclip.....	- 8 -
1.10	Thema der Arbeit.....	- 12 -
2	Angewandte Physikalische Grundlagen in der Echokardiographie.....	- 13 -
2.1	Ultraschallgerät.....	- 13 -
2.2	Konventionelle Echokardiographie.....	- 15 -
2.2.1	M-Mode	- 15 -
2.2.2	Zweidimensionale Echokardiographie.....	- 15 -
2.3	Konventionelle Doppler- Echokardiographie	- 16 -
2.3.1	Der Doppler-Effekt	- 16 -
2.3.2	Continous-Wave-Doppler (CW-Doppler)	- 17 -
2.3.3	Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler).....	- 17 -
2.3.4	Farbdoppler	- 18 -
3	Methoden.....	- 18 -
3.1	Studienablauf	- 18 -

3.2	Data Warehouse	- 19 -
3.3	Echokardiographie	- 20 -
3.3.1	Standardechokardiographiemessungen.....	- 20 -
3.3.2	Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter-	21
	-	
3.3.3	Systolische Funktionsparameter	- 23 -
3.3.4	Diastolische Funktionsparameter.....	- 24 -
3.3.5	Pulmonaler Venenfluss	- 25 -
3.3.6	Rechtsventrikulärer Echokardiographischer Messparameter	- 25 -
3.3.7	Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz.....	- 26 -
3.3.7.1	Bestimmung der Jetfläche.....	- 26 -
3.3.7.2	PISA (proximal isovelocitysurfacearea).....	- 28 -
3.3.7.3	Vena Contracta.....	- 30 -
3.4	Transoesophageale Echokardiographie	- 31 -
3.5	Systematische Einteilung der Kohorte	- 34 -
3.6	STS Score	- 36 -
3.7	Statistische Auswertung	- 37 -
4	Ergebnisse	- 38 -
4.1	Einteilung des Studienkollektivs	- 38 -
4.2	Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs	- 40 -
4.3	Auswertung der zwei Subgruppen nach bisheriger Behandlung	- 41 -
4.3.1	Charakterisierung aller Patienten mit mittel-hochgradiger MI.....	- 41 -
4.3.2	Echokardiographische Charakterisierung aller Patienten mit mittel-hochgradiger / hochgradiger MI.....	- 43 -
4.4	Überlebensrate und Therapieoptionen der konservativ behandelten Patienten	- 45 -

4.5	Übereinstimmung des STS Scores mit der potentiellen Einteilung	46 -
4.6	Auswertung der drei Subgruppen nach Therapieoption	46 -
4.6.1	Charakterisierung aller konservativ behandelten.....	46 -
5	Diskussion	51 -
5.1	Problemstellung und Outcome der konservativ medikamentös behandelten Patienten.....	51 -
5.2	Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz	51 -
5.3	Neues Therapieverfahren „Mitraclip“	52 -
5.4	Charakterisierung der Subgruppen nach ätiologischer Klassifikation.....	52 -
5.5	Vergleich der nach Therapieempfehlung eingeteilten Subgruppen.....	53 -
5.6	Stärken und Limitationen der Studie	55 -
5.7	Schlussfolgerung	56 -
6	Zusammenfassung.....	57 -
7	Literaturverzeichnis.....	59 -
8	Abbildungsverzeichnis	63 -
9	Diagrammverzeichnis	65 -
10	Tabellenverzeichnis	66 -
Anhang.....		
	Abkürzungsverzeichnis.....	
	Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Mitralklappe

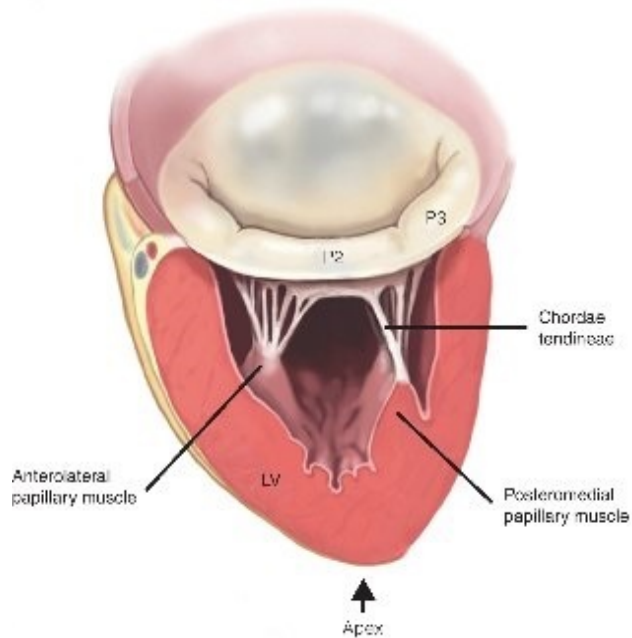
Die Mitralklappe bildet, wie man es in der Abb.1 erkennt, den Grenzübergang vom linken Atrium in den linken Ventrikel. Diese setzt sich aus mehreren Komponenten, die man als Mitralklappenhalteapparat

bezeichnet, zusammen.[5] Sie besteht aus einem fibrösen Ring, der in der Sagittalebene sattelförmig aussieht. Aufgrund seiner Konfiguration kann er,

laut einer Transösophagealen

Abb.1: Normale Mitralklappe in der sagittalen Ebene [3]

Echokardiographie (TEE) Studie, dem Blutvolumendruck aus dem linken Ventrikel bestmöglich standhalten. [6] An dem Ring ist ein aus Kollagen und Spongiosa bestehendes vorderes und hinteres Segel befestigt. Diese bestehen aus jeweils drei Segmenten und sind über zwei Kommissuren an beiden Enden verbunden. Das hintere Segel ist um einiges kürzer und schmaler als das vordere.[7] Es weist aus der Vorhofperspektive eine U-förmige Struktur auf. Das vordere Segel nimmt im Gegenzug eine Halbkreisform an.[8] Beim physiologischen Verschluss der Segel in der systolischen Phase des Herzzyklus koaptieren die Segelspitzen um einige Millimeter miteinander und verhindern eine Regurgitation des Blutes in den Vorhof.[9] Bei der Kontraktion des linken Ventrikels, verschiebt sich der Mitralling um etwa 1 cm zur Herzspitze und sorgt somit für einen höheren Unterdruck im linken Vorhof, weswegen er sich passiv besser füllen lässt.[10] Über mehrere Sehnenfäden an den beiden Segeln, die mit zwei Papillarmuskeln im mittleren Drittel des linken Ventrikels verankert sind, wird über eine Zugkraft das Durchschlagen der Segel in den linken Vorhof verhindert. Im Lauf der gesamten Lebenszeit öffnet sich die Mitralklappe in einer Geschwindigkeit unter 100 ms etwa 3 Millionen Mal. [7]



1.2 Definition und Klassifizierung der Mitralklappeninsuffizienz

Der unvollständige Verschluss der Mitralklappe in der Systole des Herzzyklus wird als Mitralklappeninsuffizienz (MI) definiert.[11] In Abhängigkeit des Regurgitationsvolumens (REV) und den daraus folgenden geometrischen Veränderungen des Herzens, die man echokardiographisch bestimmen kann, wird sie in drei Schweregrade (leicht-, mittel-, hochgradig) eingeteilt.[12] Die Kriterien für die Definition der mittel-hochgradigen MI werden im Kapitel Methoden (s. 3.3.7) spezifiziert. Weiterhin gibt es eine morphologische Einteilung nach Carpentier, welche in der Abb.2 dargestellt wird. Sie beschreibt die drei unterschiedlichen funktionell anatomischen Gründe für eine Insuffizienz mit der Zielsetzung der chirurgischen Rekonstruktion. Die Typ 1 Dysfunktion besteht in einer Dilatation des Annulus Fibrosus oder Segelperforation bei kongenitaler Fehlbildung, alternativ als Folge einer Endokarditis bei normaler Segelbeweglichkeit. Dieser Typ macht etwa 10 % aller Fälle aus. Typ 2 kommt in 60% der Fälle vor und beschreibt eine überschießende Segelbeweglichkeit bei Segelperforation, Elongation, oder Ruptur der Sehnenfäden, sowie Papillarmuskeln, die zum Durchschlagen eines oder beider Segel in den Vorhof führt. Am Häufigsten ist das posteriore Segel betroffen. Die Schäden der Typ 3 Struktur, die zu 30% vorkommen, unterteilt man in zwei weitere Untergruppen. Der Typ 3a ist die Folge einer Verdickung der Segel und Fäden bei arteriosklerotischen Ablagerungen, oder Fusion der Kommissuren und führt zur Einschränkung der Segelbeweglichkeit, die man als Restriktion bezeichnet. Er kommt vor allem nach rheumatischen Erkrankungen vor und betrifft sowohl die systolische, als auch die diastolische Herzphase eines Herzzyklus. Der Typ 3b kommt nach ischämischen Herzerkrankungen bei linksventrikulärer Dilatation ausschließlich in der Systole vor. Die Segelbeweglichkeit ist durch die erhöhte Zugkraft bei Verdrängung der Papillarmuskeln, von der Ventrikelmitte betrachtet, nach lateral eingeschränkt.[13, 14]

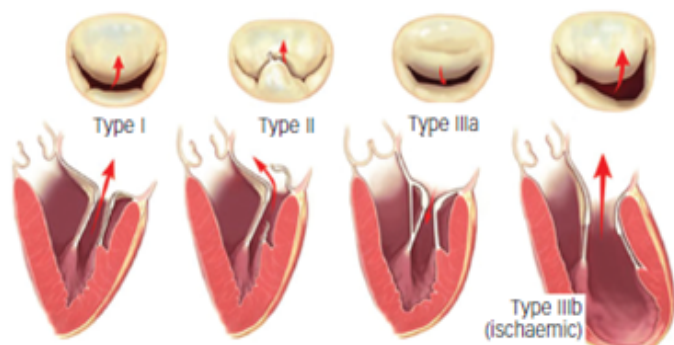


Abb.2: Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz[3]

1.3 Prävalenz

Die MI ist nach der Aortenklappenstenose die zweithäufigste Herzklappenerkrankung in Europa.[15]. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz an. In Deutschland sind ungefähr 800.000 bis 1 Mio. Menschen von der Erkrankung betroffen. Aufgrund des demographischen Wandels ist die Tendenz steigend. Die Prävalenz liegt im Durchschnitt bei 1-2 %, nimmt ab 75 Jahren um etwa >8% zu.[12] Diese Werte sind vergleichbar mit denen der USA mit einem Durchschnittswert von 2.5 %, 8.5% zwischen 65-74 Jahren und 13.2% bei über 75 Jährigen. Bis zur Entdeckung des Penicillins im Jahr 1928 durch Alexander Fleming und der Verbesserung der Grundversorgung, waren vor dem zweiten Weltkrieg rheumatische Herzerkrankungen in den Industrieländern die Hauptursache für eine MI.[16] Seither lässt sich eine Tendenz zu degenerativen Veränderungen der Mitralklappe erkennen. [17]

1.4 Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz wird in einen akuten und chronischen Krankheitsverlauf eingeteilt. Das akute Stadium kann z.B. wegen einer Sehnenfadenruptur oder einem Papillarmuskelabriss während oder nach einem Myokardinfarkt, sowie aufgrund von Traumata, oder im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, auftreten. Dem gegenüber steht die chronische Insuffizienz, welche sich sukzessiv aufgrund von degenerativen Veränderungen der Segel oder des Halteapparates, bei Mitralklappenringverkalkungen oder fibrotischen Veränderungen, angesichts rheumatischer Erkrankungen wie z.B. dem systemischen Lupus erythematodes, als primäre Form, zeigt.[12] Die Degeneration des Mitralklappenhalteapparates wird mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes Mellitus assoziiert. Diese führen zu arteriosklerotischen Ablagerungen auf den Segeln, welche aus diesem Grund sowohl ihre Mobilität als auch Kompatibilität bei der Koaptierung verlieren.[18] Daneben betrifft die chronische sekundäre Form die funktionelle Modulation des linken Ventrikels bei dilatativer Kardiomyopathie, sowie Linksherzinsuffizienz unterschiedlichen Ursprungs. Dabei erweitert sich entweder der Mitraring, oder der Sehnenfadenzug verstärkt sich. Folglich ist in diesem Fall der Klappenschluss ebenfalls gestört.[12, 19]

1.5 Hämodynamische Komplikationen der Insuffizienz

Eine chronische höhergradige MI führt aufgrund der Pendelbewegung des Blutes zwischen dem linken Vorhof und Ventrikel zu einer Blutvolumenbelastung des linken Herzens. Zum Ausgleich hypertrophiert der linke Ventrikel, um das erhöhte Blutvolumen in der Systole auszuwerfen. Wenn dieser Kompensationsmechanismus überlastet ist, sodass das effektive Schlagvolumen und somit die Ejektionsfraktion, die als Prozentsatz des Blutvolumens pro Herzaktion definiert wird, sich vermindert, kommt es bei einer Volumenspeicherung und Druckentlastung zur irreversiblen Dilatation. Dabei verändert sich primär die Form des linken und anschließend des rechten Vorhofs, dessen elektrische Erregbarkeit, Bewegung, sowie Kontraktionsfähigkeit in der Endsystole.[19] Infolgedessen kann es zu Vorhofflimmern (VHF) kommen,[20] mit steigendem einhergehendem Risiko für einen Schlaganfall.[21] Ebenso kann die langandauernde Volumenbelastung zu einer pulmonalen Stauung mit Lungenödem, Gewebsveränderungen wie Lungenfibrose[22], Rechtsherzbelastung, sowie Hepatosplenomegalie und Niereninsuffizienz, führen.[23] Dem Gegenüber erhöht sich bei einer akuten Mitralinsuffizienz der Vorhofdruck um das zwei- bis dreifache, sodass mit Rückstauung in die Lunge und Rechtsherzbelastung zu rechnen ist.[18] Dies liegt an der fehlenden Zeit des Herzens sich an die hämodynamischen Veränderungen mittels Vorhof- und Ventrikeldilatation anzupassen. Letztendlich kommt es als Folge des geringeren Schlagvolumens zur Hypotonie mit reflexartiger Tachykardie. [24]

1.6 Symptome und Diagnostik

Sowohl eine chronische als auch eine akute MI zeigen das gleiche klinische Bild. Der Unterschied liegt sowohl in der Ursache, als auch im zeitlichen Verlauf. Eine chronische Insuffizienz kann sich, im Gegensatz zu einer akuten, jahrzehntelang entwickeln und oftmals in der Anamnese durch Dyspnoe, Herzklopfen, Ermüdbarkeit, Schwindel und Leistungsknick auffallen. Die möglichen Folgeschäden der Klappen- und der damit einhergehenden akuten dekompensierten Herzinsuffizienz, können sich in Beinödemen, Lungenstauung und einem Pleuraerguss manifestieren.[12] Bei der klinischen Untersuchung kann man auskultatorisch ein holosystolisches Herzgeräusch,

mit Punctum maximum im 4. Intercostalraum (ICR) links mit Ausstrahlung in die linke mittlere Axillarlinie auf Höhe der 5-6 Rippe hören.[25] Rasselgeräusche geben erste Hinweise auf eine mögliche Lungenstauung. Der Pleuraerguss würde sich bei einer Perkussion hyposonor anhören und die Atemverschieblichkeit wäre durch das Transsudat vermindert.[26] Zur diagnostischen Abklärung des kardialen Problems, soll ein Elektrokardiogramm (EKG) eventuelle Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Vorhofflimmern (VHF), aufzeigen.[12] Laborwerte wie Troponin und CK-MB (Kreatininkinase des Muscle-Brain type), liefern erste Informationen über eventuelle ischämische Vorgänge am Herzen, die mit einer MI einhergehen können.[27] Die transthorakale, sowie die transösophageale Echokardiographie sind die wesentlichsten diagnostische Maßnahmen. Sie geben Auskunft über die Ursache der Erkrankung und lassen Anhand von Messungen den Schweregrad der Insuffizienz bestimmen.[12]

1.7 Optionale Therapieverfahren

Laut Leitlinien, werden Patienten mit einer primären MI, ohne eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder klinischer Relevanz, Vorsorgeuntersuchungen ohne Therapie empfohlen. Bei LVEF < 60% soll ein ACE Hemmer entgegenwirken. Patienten mit Symptomen wie z.B. Dyspnoe und Leistungsminderung kann mit Diuretika, Aldosteronantagonisten und β -Blocker geholfen werden. Nimmt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) aufgrund der Erkrankung sukzessiv ab, besteht bei einer LVEF unter 60% und/oder linksventrikulärem endsystolischem Diameter (LVESD) > 45 mm, trotz unauffälliger Klinik bei prognostischen Faktoren (Alter, Komorbidität, Schweregrad der MI, pulmonale Hypertonie und VHF, LVEF, linksateriale Größe > 40-50 mm, erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung < 18,5 ml/kg/min) eine Indikation zur Mitralklappenrekonstruktion[12] zum Schutz gegen eine Progression in Richtung irreversible Herzinsuffizienz.[28] Dieses Verfahren hat im Gegensatz zum Mitralklappenersatz ein geringeres perioperatives Risiko bei besserer Überlebensrate. Außerdem verringert es, mit Ausnahme der Patienten mit Vorhofflimmern, das Risiko der Komplikationen bei einer langanhaltenden Antikoagulation und führt zu einer besseren linksventrikulären Funktion.[29] Symptomatische Patienten mit einer LVEF > 30% und LVESD < 55 mm haben ebenfalls eine Indikation für ein operatives Verfahren.[12] Laut einer Studie liegt das

operative Mortalitätsrisiko bei 0,5%, mit einer Überlebensrate über 76% innerhalb der nächsten 10 Jahre.[30]

Patienten mit einer chronischen funktionellen MI, werden zur Volumenentlastung des Herzens zu Beginn medikamentös eingestellt. Hierbei versucht man unter Verwendung von vor allem ACE-Hemmern, β -Blocker, Diuretika und Aldosteronantagonisten die Vor- und Nachlast zu senken.[31] Sobald der medikamentöse Adaptionsmechanismus ausgelastet ist, und eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bei Linksschenkelblock erfolglos bleibt, werden sie bestenfalls laut Leitlinien chirurgisch, wenn möglich mit einer Klappenrekonstruktion, oder alternativ mit einem Klappenersatz, versorgt. Mit steigender Multimorbidität im Alter, kann das peri- und intraoperative Risiko soweit zunehmen, dass ein chirurgischer Eingriff nicht mehr möglich ist. Diese Patienten könnten von dem neuen minimal-invasiven Eingriff, dem Mitraclip, profitieren.[12] Laut der EVEREST I Studie bietet das Verfahren, im Vergleich zu einer Operation, eine weitaus sicherere Durchführung mit geringerer Komplikationsrate.[12]

1.8 Mitraclip-Verfahren

Das Mitraclip-Verfahren wurde bei den ersten Patienten von Dr. Frederick St. Goar aus Stanford im Jahre 2003 angewandt. Dabei wird in Vollnarkose die Vena Femoralis punktiert und der Katheter unter Röntgenbildaufnahme bis zur Vena Cava in den rechten Vorhof geschoben (Abb.3). Anschließend wird der Katheter durch das Vorhofseptum bis zum linken Vorhof gebracht (Abb.5) und der an der Spitze des Katheters befestigte Clip, unter TEE Aufsicht, retrograd aus dem linken Ventrikel an den beiden Mitralsegeln geheftet (Abb 4,6,7). In Abhängigkeit von den pulmonalen und linken Atriumdruck, sowie dem dargestellten Jet (durch die Insuffizienz erzeugte Blutbublenzen) im TEE, wird intraoperativ bestimmt, ob weitere Clips notwendig sind, um das Patienten NYHA Stadium signifikant zu reduzieren, damit die Lebensqualität und Prognose des Patienten verbessert werden kann.[32]

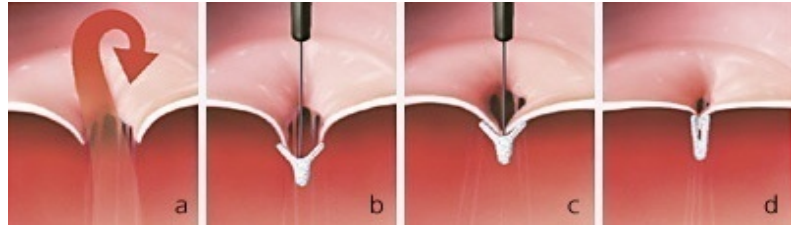
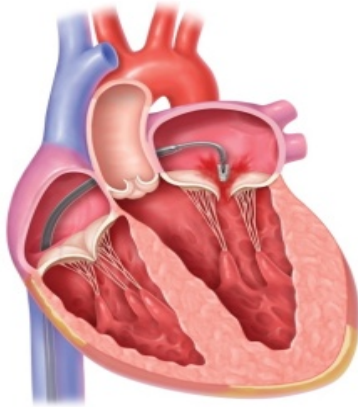


Abb.4: Nahaufnahme beim Clipping an der Mitralklappe [33]: a) Mitralsegel schließen nicht vollständig, b) Führungsdraht mit Clip-System wird retrograd an die Mitralsegel herangeführt, c) Clip-System wird an den Segeln befestigt, d) Führungsdraht wird zurückgezogen. Darstellung des Ergebnisses

Abb.3: Führungskatheter über die Vena Cava inferior durch das Vorhofseptum in das linke Atrium [32]

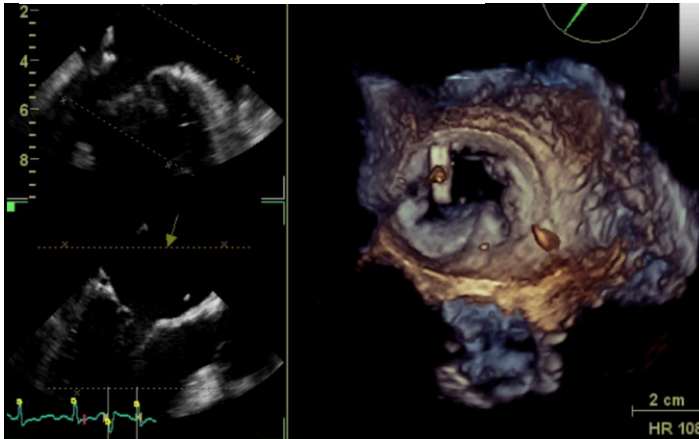


Abb.5: TEE Aufnahme links, 3D Aufnahme rechts: Mitraclip passiert das Vorhofseptum (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)

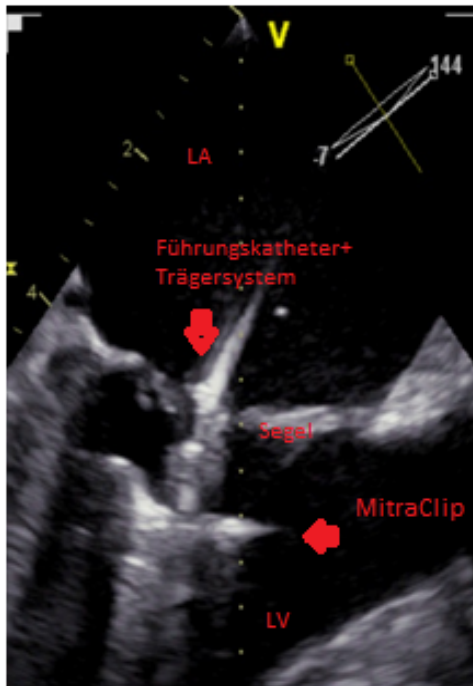


Abb.6 (links): Intraprozedurale TEE Aufnahme: Mitraclip Implantat mit Trägersystem und Führungskatheter bei retrograder Befestigung an den Mitralsegeln (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)

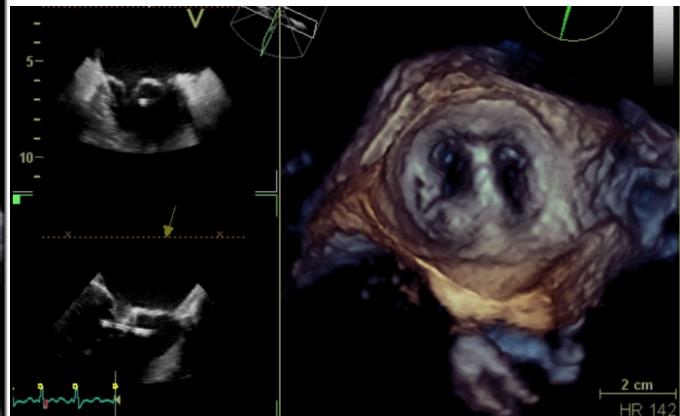


Abb.7: TEE Aufnahme links, 3D Aufnahme rechts: nach Clip-Einsetzung (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)

1.9 Die aktuellsten Daten zum Outcome nach Mitraclip

Aktuelle Daten zum 12 monatigen Follow-up gibt es aus dem Universitären Herzzentrum in Hamburg Eppendorf. Es wurden 92% der gewünschten Mitraclips bei 96 der 104 Patienten implantiert. Nach einem Jahr konnte man bei 75% der behandelten Patienten eine Verbesserung der klinischen Parameter (Echokardiographie, pro-BNP, 6-Minuten-Gehtest) und der subjektiven Lebensqualität anhand eines Fragebogens (MFHLQ) feststellen. Das NYHA Stadium hatte sich bei 65 Patienten von 3-4 auf 2 verbessert. Im 6-Minuten-Gehtest sind die Patienten im Durchschnitt 75 Meter weiter gelaufen und auch der Serumwert von NT-proBNP hat sich insgesamt um 18% reduziert. Allerdings sind weitere 26 (25%) Patienten im Durchschnitt nach 162 Tagen verstorben. Die Untersuchungen ergaben bei 19 der 26 Patienten eine kardiale Todesursache. Bei 13 der 104 Patienten musste das Mitraclip Verfahren wiederholt werden und weitere 8 Patienten wurden operativ versorgt. Die hauptsächlichen Prädiktionsfaktoren für ein unerwünschtes Ergebnis waren eine LVEF < 45%, ein Schlagvolumen < 50 ml vor und nach der Intervention und eine initial-präprozedurale MI von 4+.[33]

Eine weitere prospektive multizentrische randomisierte klinische Studie namens „Everest“ aus dem Jahre 2008 vergleicht das minimal-invasive Verfahren mit einem operativen Eingriff. Es wurden 297 Patienten rekrutiert, von denen 186 ein Mitraclip hatten und 95 operiert wurden. Ursprünglich waren alle 297 Patienten für einen chirurgischen Eingriff geeignet.[34] 30 Tage nach den Eingriffen lag die Nebenwirkungsrate (Tod, Reoperation oder Operation nach Mitraclip, MI Grad 3-4) der Mitraclip Gruppe mit 15% deutlich niedriger als bei der operativen Gruppe mit 47,9%.[2] Nach weiteren 12 Monaten betrug bei Auswertung von 255 Patientendaten die Mortalitätsrate bei beiden Eingriffen etwa 6%. Nichtsdestotrotz, mussten 20% der Mitraclip Patienten aufgrund von Klappendysfunktion nachoperiert werden, bei der operativen Gruppe nur 2%.[34]

Die folgenden Tabellen stellen die Effizienz beider Verfahren im klinischen Outcome in den ersten 2 Jahren nach dem Eingriff dar:

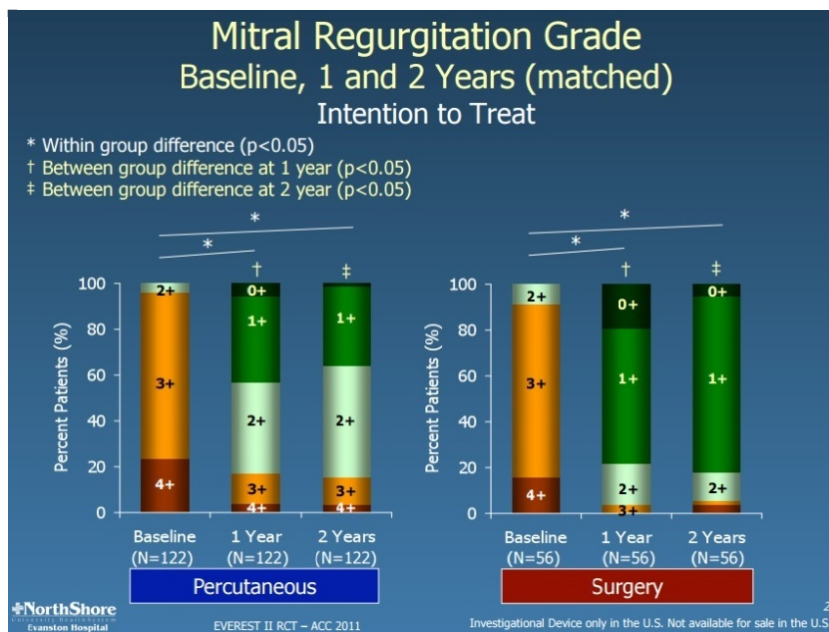


Diagramm 1: Darstellung des Insuffizienzgrades bei der MK postoperativ und postinterventionell [2]

Nach der alten Definition der Schweregradeinteilung:

Grad 1: < 20%

Grad 2: Regurgitation 20-40%

Grad 3: Regurgitation 40-60%

Grad 4: Regurgitation > 60% [35]

wird aus dem Diagramm 1 ersichtlich, dass sich der Grad der Insuffizienz nach dem Mitraclip Verfahren von 3-4 auf 1-2 reduzieren ließ. Dabei hatten etwa 20% der Patienten eine Insuffizienz im Stadium 4 und 75% im Stadium 3 vor dem Eingriff. 12 Monate nach der Intervention hatten etwa 40% eine Insuffizienz von Grad 2 und 35% von Grad 1. Die Anzahl der Patienten mit einer Insuffizienz im Stadium 1 verlagerte sich nach dem zweiten Jahr um etwa 10% zum Stadium 2. Im Vergleich hierzu hat sich die Insuffizienz, 12 Monate nach Operation, bei 15% der Patienten komplett aufgelöst und bei etwa 50% auf das Stadium 1 reduziert. Nach dem zweiten postoperativen Jahr konnte man bei etwa 10% der Patienten ohne Insuffizienz erneut eine minimale Insuffizienz diagnostizieren.

Das Diagramm 2 beweist, dass sich im Gegensatz zum LV endsystolischem Blutvolumen das LV diastolische Blutvolumen nach beiden Verfahren signifikant verbessert hat. Hierbei war die Reduktion des Blutvolumens nach 24 Monaten beim operativen Eingriff um 14 ml besser.

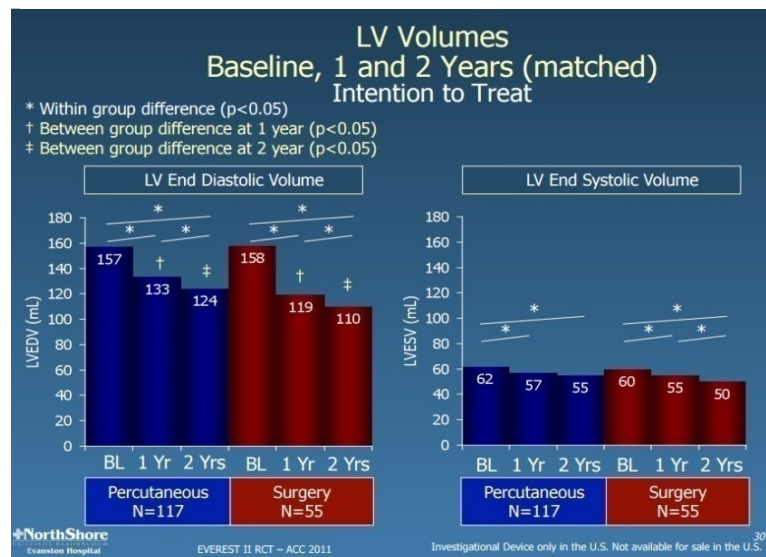


Diagramm 2: LV enddiastolisches und endsystolisches Blutvolumen postoperativ und postinterventionell [2]

Auch das NYHA Stadium hat sich laut dem Diagramm 3 bei beiden Verfahren von 2-3 auf 1-2 gebessert. Hierbei kann man sagen, dass die symptomatische Linderung sowohl beim chirurgischen Eingriff als auch beim minimal-invasivem ungefähr gleich gut ist.

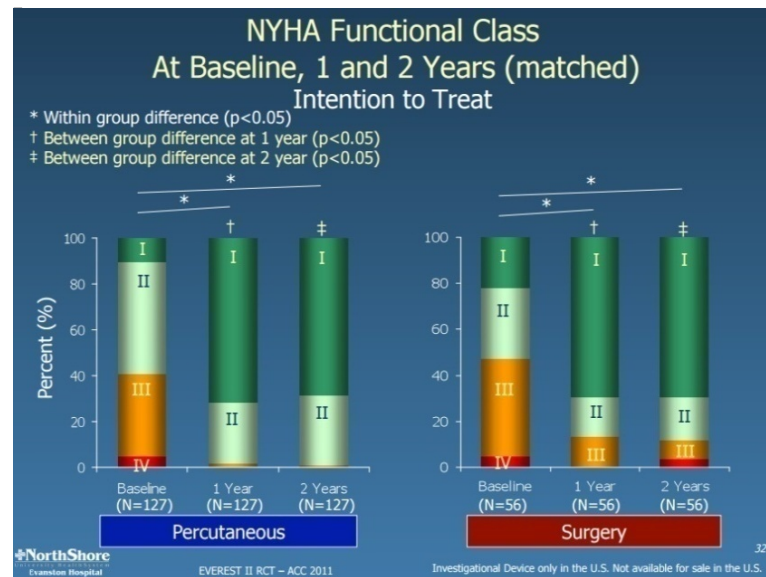


Diagramm 3: NYHA Stadium nach Operation und Mitraclip[2]

Im 4 Jahres Follow UP wird aus der Tab.1 deutlich, dass sich die unerwünschten Ereignisse im Verlauf nach beiden Verfahren angleichen. Dabei sind die Todesrate, sowie die Anzahl der Patienten mit MI im Stadium 3-4 äquivalent. Jedoch musste man um das 5-fache häufiger die Mitraclip Gruppe reoperieren.

	1 Year			4 Years		
	Percutaneous Repair	Surgical	p Value	Percutaneous Repair	Surgical	p Value
Freedom from death, MV surgery or reoperation, and MR 3+ or 4+	55.2% (100/181)	73.0% (65/89)	0.007	39.8% (64/161)	53.4% (39/73)	0.070
Death	6.1% (11/181)	5.6% (5/89)	1.000	17.4% (28/161)	17.8% (13/73)	0.914
MV surgery or reoperation	20.4% (37/181)	2.2% (2/89)	<0.001	24.8% (40/161)	5.5% (4/73)	<0.001
MR 3+ or 4+ at follow-up	21.0% (38/181)	20.2% (18/89)	1.000	21.7% (35/161)	24.7% (18/73)	0.745

MV = mitral valve; MR = mitral regurgitation.

Tab.1: Vergleich der unerwünschten Ereignisse 1 und 4 Jahre nach dem Operativen und interventionellem Eingriff [36]

Ebenfalls zu vergleichen wären die echokardiographischen Werte in der Tab.2. Vor allem das LVEDV hatte sich nach beiden Eingriffen deutlich reduziert. Allerdings stieg der Wert 4 Jahre nach dem Mitraclip Eingriff um 8 ml zum 1 Jahres Endpoint wieder an. Im Gegensatz hierzu konnte sich der Wert mit 113,50 ml in der operativen Gruppe weiterhin verbessern und betont somit die langfristigen Erfolge eines chirurgischen Eingriffes.

LVEDV (ml)	Mitraclip	Operation
Baseline	159,03	160,39
12 Monate	133,71	120,19
24 Monate	125,90	113,50

Tab.2: LV enddiastolisches Volumen nach Operation und Mitraclip [36]

Zusammengefasst kann man laut diesen Studien postulieren, dass ein chirurgischer Eingriff laut der klinischen Werte immer noch zu präferieren ist und langfristig die besseren Ergebnisse mit sich bringt. Auf der anderen Seite ist das Mitraclip Verfahren gerade bei Hochrisikopatienten mit funktioneller MI, aufgrund des weitaus geringeren intrainerventionellen Risikos eine gute Alternative und zeigt ebenfalls signifikante klinische und subjektive Verbesserungen der Parameter auf. Nichtsdestotrotz müssen weitere klinische Parameter gefunden werden, um das geeignete Patientenkollektiv zu identifizieren und somit die Mortalitätsrate postinterventionell zu minimieren.

1.10 Thema der Arbeit

Ziel dieser klinisch retrospektiven Studie war es die Prävalenz mit der Option des minimalinvasiven Verfahrens, namens Mitraclip, in der Universitätsklinik Würzburg vom Jahr 2008 bis 2012 zu bestimmen. Hierzu wurden Patienten mit einer MI mit Hilfe eines von der Universitätsklinik Würzburg konzipierten Computerprogramms namens DataWarehouse, identifiziert und aus diesen, anhand der Echokardiographie, die mittel- hochgradigen oder hochgradigen (im Folgenden wird dieses Patientenkollektiv als „höhergradige MI“ bezeichnet), mit der geeigneten geometrischen Anordnung der Mitralsegel erfasst. Diese Prävalenz liefert Auskunft über die Häufigkeit der Notwendigkeit des minimal-invasiven Verfahrens, bei medikamentös austherapierten, nicht operablen Patienten.

Fragestellung:

1. Wie lassen sich Patienten mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz in einer Klinik mit modernen Methoden identifizieren?
2. Bei wie vielen Patienten der Universitätsklinik Würzburg konnte eine mindestens leicht-mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz zwischen 01/2008 und 01/2012 identifiziert werden und wie viele davon waren letztendlich von einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz betroffen?
3. Wie viele Patienten mit einer hochgradigen MI wurden operativ versorgt?
4. Wie ist die Prognose für Patienten, die konservativ behandelt worden sind?
5. Wie viele Patienten in der Universitätsklinik Würzburg, mit einer signifikanten Mitralklappeninsuffizienz und einem zu hohen peri- oder postoperativen Risiko, wären für ein Mitraclip-Verfahren geeignet?

2 Angewandte Physikalische Grundlagen in der Echokardiographie

2.1 Ultraschallgerät

Der physikalische Vorgang bei der Untersuchung durch Ultraschall besteht aus dem Aussenden von hochfrequenten Schallwellen, welche durch Reflexion bzw. Streuung, an Reflektoren zurückgeworfen werden. Dabei wird durch die Laufzeit der reflektierten Wellen die Position von Grenzflächen bestimmt.[37]

Sowohl für das Aussenden, als auch für das Empfangen der Wellen ist die Sonde des Ultraschallgeräts zuständig. Diese enthält piezoelektrische Kristalle, welche sich durch das Anlegen einer elektrischen Wechselspannung plastisch verformen und eine oszillierende Bewegung annehmen, wodurch Schallwellen emittiert werden (inverser piezoelektrischer Effekt). Beim Empfangen der reflektierten Wellen wiederum, tritt eine Ladungsverschiebung innerhalb der Kristalle auf und es entsteht elektrische Spannung (direkter Piezoeffekt), welche in der Form eines elektrischen Signals an das Echogerät/ die Signalprozessoreinheit weitergeleitet und dort zu einem Bild verarbeitet wird.[37]

Unter einer Schallwelle versteht man die Ausbreitung einer longitudinalen - d.h. die bewegten Teilchen schwingen parallel zur Ausbreitungsrichtung - Welle in einem Medium, also in einer Flüssigkeit, einem Gas, oder in fester Materie. Die Welle transportiert Energie, welche benötigt wird um Teilchen (i.e. Atome und Moleküle) in einen schwingenden Zustand zu versetzen. Dabei wird die Anzahl der Teilchen pro Fläche periodisch verdichtet bzw. verdünnt – es kommt also zu Kompressionen bzw. Expansionen des Mediums.[38] Der Druckunterschied zwischen einer Kompression bzw. Expansion und dem mittleren atmosphärischen Druck stellt die Amplitude dar, der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Amplituden gleicher Phase wird als Wellenlänge bezeichnet und das Wellenmuster, welches sich zyklisch wiederholt, als Periode (z.B. bei einer sinusförmigen Welle entspricht die Periode 2π oder zwei Amplituden). Berechnet man hierbei die Anzahl der Perioden pro Sekunde, erhält man die Frequenz in der Einheit Hertz [Hz], welche, durch Multiplikation mit der Wellenlänge, die Ausbreitungsgeschwindigkeit ergibt.[39] Da das menschliche Ohr nur Hörschall im Bereich von 16 Hz bis ca. 16 kHz wahrnehmen kann, spricht man bei

einer Wellenfrequenz im Bereich von ca. 16 kHz bis 1,0 GHz von Ultraschall und bei Frequenzen kleiner als 16 kHz von Infraschall.[40]

Vor diesem Hintergrund wird ersichtlich, dass je elastischer (Temperatur) und dünner (Dichte) das Medium ist, desto verlustärmer kann es von der Welle durchdrungen werden, welcher somit mehr Energie zur Verfügung steht, um die Partikel stärker auszulenken. Dieser Widerstand des Mediums, welcher der Schallwelle entgegengesetzt wird, wird als akustische Impedanz bezeichnet und ist durch das Produkt der Schallgeschwindigkeit und der Dichte des Mediums definiert. Abhängig vom Impedanzunterschied werden Schallwellen an Grenzflächen entweder (bei großem Unterschied wie z.B. bei Luft und Wasser) reflektiert, gebrochen und/oder gestreut. Für die Sonographie sind nur die reflektierten und gestreuten Wellen relevant, da diese von der Ultraschallsonde empfangen und durch die Signalprozessoreinheit in ein Spannungsdiagramm umgewandelt werden. Diese Spannung wird in Form eines graustufigen Bildmaterials dargestellt, wobei die Intensität der reflektierten Wellen die Graustufung bestimmt.[41]

Für eine hohes Auflösungsvermögen und somit gute Bildqualität sollte eine Welle mit hoher Frequenz verwendet werden, da hierbei viele Resonanzpunkte erzeugt und jeweils als ein Pixel am Monitor dargestellt werden können. Gleichzeitig jedoch führt eine hohe Frequenz zu einer relativ hohen Absorption durch das Gewebe, da dabei die erhöhte Wellenenergie durch Anregung der Atome des Gewebes in thermische Wärme umgewandelt wird. Dadurch nimmt die Wellenintensität bereits in den oberen Gewebeschichten ab und kann nicht in tiefere Gewebeschichten vordringen. Dafür sind niederfrequente Wellen mit hoher Wellenlänge notwendig, was wiederum zu einer geringeren Auflösung führt.[42] An dieser Stelle sollte stets zwischen Eindringtiefe und Auflösungsqualität abgewogen werden: hohe Frequenzen für nahe an der Oberfläche liegende Organe (z.B. Schilddrüse) und niedrige Frequenzen für tiefer liegende Organe (z.B. Leber).[43]

Dabei sei angemerkt, dass im klinischen Alltag die Bildqualität der adipösen Patienten grundsätzlich schlechter ist, da die Schallwellen mit dem besten Auflösungs-Frequenzverhältnis die tieferen Gewebsschichten des Herzens nicht ausreichend erreichen und somit darstellen können.

2.2 Konventionelle Echokardiographie

2.2.1 M-Mode

Das M-Mode ist ein eindimensionales Messverfahren zur Bestimmung der Öffnungsfläche der Herzklappen, sowie zur Evaluierung des zeitlichen Verlaufes der Herzklappenaktivität.

Dabei sendet der Schallkopf einen hochrepetierenden Schallstrahl, von etwa 1000-5000 Hz, in das Gewebe.[44] Durch eine Messung der Laufzeit zwischen der Aussendung und des Wiedereinkehrens kann die Position des Targets zu einem Zeitpunkt bestimmt werden. Das resultierende Bild zeigt somit die Position der Schichten in Relation zur Zeit. Aufgrund der hohen Repetitionsrate erhält man innerhalb eines Zeitzykluses viele Messdaten, wodurch eine sehr genaue Bewegungsanalyse des Herzens möglich ist.[45]

2.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie

Bei diesem Verfahren kann man die Wandbreite, sowie das Ventrikelvolumen des Herzens messen. Es handelt sich um eine Erweiterung des M-Mode Verfahrens, wobei statt einem Strahl, viele parallel laufende Strahlen auf das Objekt gesendet werden. Die reflektierten Schallwellen werden in Graustufen, in Abhängigkeit der empfangenden Signalamplitude, zweidimensional dargestellt. Durch Messung vieler Punkte in einem Areal lässt sich somit eine globale Aussage über die Morphologie des Herzens treffen.[38]

2.3 Konventionelle Doppler- Echokardiographie

Mit Hilfe der konventionellen Doppler-Echokardiographie lässt sich die Geschwindigkeit und Ausbreitungsrichtung vom Blutvolumen bestimmen.

2.3.1 Der Doppler-Effekt

Werden Schallwellen bei der Reflektion in ihrer Geschwindigkeit geändert, nimmt die Sonde eine rücktreffende Welle anderer Frequenz, als die ursprünglich ausgesendete, wahr. Durch die Differenz der Frequenzen lässt sich die Geschwindigkeit des Blutes bestimmen. Während des Reflektionsvorgangs werden die Wellen an den Teilchen, wie z.B. Erythrozyten oder Membranepithelzellen, die sich zur Sonde hin bewegen, beschleunigt und an den Teilchen der entgegengesetzten Richtung abgebremst, da entweder Geschwindigkeit zur Welle addiert oder subtrahiert wird. Der Frequenzunterschied ist proportional zur Geschwindigkeitsänderung des Reflektors. Diese Eigenschaft wird auch als Doppler-Shift bezeichnet und wird über die Formel

$$f_D = 2f_0 \times \frac{v \times \cos\theta}{C}$$

f_0 : Grundfrequenz

f_D : Dopplerfrequenz

v : Geschwindigkeit des Reflektors

definiert.[41]

Die Dopplerfrequenz lässt sich je nach Wellenlänge farblich darstellen. Die Frequenz wird über das Produkt aus doppelter Grundfrequenz, die sich in beide Richtungen ausbreitet, mit dem relativen Geschwindigkeitsverhältnis der reflektierten Welle, in Abhängigkeit des Winkels zur Sonde, in Relation zur Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle, berechnet. Steht die Welle senkrecht zur Sonde, ist der COS 1 und somit die Geschwindigkeit maximal. Bei einem Winkel von 90° wird, laut Formel, keine Frequenz empfangen. Man unterscheidet drei Arten von Dopplerverfahren, die man als Continuous-Wave (CW), Pulsed-Wave (PW) und Farbdoppler bezeichnet.[41]

2.3.2 Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler)

Im Schallkopf werden piezoelektrische Kristalle zu einer kontinuierlichen Emission von Ultraschallwellen angeregt. Das rücktreffende Signal wird zeitgleich registriert und in einem Spektrogramm, durch die Auswertung der maximalen Geschwindigkeit, in Abhängigkeit der Zeit nach der Frequenz und Amplitude der Wellen dargestellt. Dieses Spektrogramm wird über eine mathematische Transformation (Fourier-Transformation) berechnet. Damit können eingehende Signale in ihr Spektral zerlegt werden und eine genauere Analyse von den reflektierten Wellenpaketen wird somit möglich. Des Weiteren spiegelt die Geschwindigkeit sich auch in der Lautstärke des Signales wieder. Dabei haben große Geschwindigkeiten der Erythrozyten einen höheren und schrilleren Ton zur Folge als langsamere. Graphisch dargestellt nehmen Signale, die sich zum Schallkopf hinbewegen, einen positiven über der Nulllinie liegenden Bereich ein, während die sich vom Schallkopf weg Bewegenden unterhalb der Nulllinie aufgezeichnet werden. Auf Grund einer kontinuierlichen Wellenemission, kann keine Aussage über die Laufzeit und somit der Lokalisation der Erythrozyten getroffen werden.[38]

2.3.3 Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler)

Im Gegensatz zum CW-Doppler, senden und empfangen die gleichen piezoelektrischen Kristalle periodisch abwechselnd die Ultraschallwellen, sodass eine Aussage über die Geschwindigkeit der Teilchen in einer Position möglich ist. Wenn man den zeitlichen Abstand von Sender und Empfänger erhöht, kann man die Geschwindigkeit tieferer Bereiche messen. Weiterhin ist zu beachten, dass die Aufnahmefrequenz der Sonde für Signale, die sogenannte Abtastrate, nach dem Nyquist-Kriterium, mindestens doppelt so hoch sein muss wie die maximal zu messende Frequenz, da nur so genügend Informationen der eintreffenden Welle aufgenommen werden, um eine genaue Aussage über deren Frequenz zu treffen. Wird nun doch eine Welle höherer Frequenz gemessen als durch das Nyquist-Kriterium im Messbereich eingestellt, so kann diese durch unzureichende Messdaten, fälschlicherweise als Welle niedriger Frequenz interpretiert werden. Dies wird als Aliasing Phänomen bezeichnet.[38]

2.3.4 Farbdoppler

Mit dem Farbdoppler lassen sich Geschwindigkeiten im Gegensatz zum CW/PW-Doppler mittels Autokorrelation vorhersagen. Das heißt, es werden anhand der gemessenen Daten statistische Voraussagen über die Geschwindigkeitsverteilung der weiteren Daten des Blutflusses gemacht. Der Blutfluss wird farbig im 2-D-Graustufenbild abgebildet um die Verteilung der Geschwindigkeit im Raum während der Zeitmessung wiederzugeben. Hierbei ist ein Fluss zur Sonde hin rot, ein Fluss von der Sonde weg, blau angefärbt. Bei Turbulenzen entstehen beim Aufeinandertreffen unterschiedlich schnelle Blutströmungen. Dabei stellt sich durch die Verwirbelung variierender Geschwindigkeiten, eine resultierende mittlere Geschwindigkeit ein, die nach dem Farbspektrum als Grün bzw. Gelb abgebildet werden. Dazu werden 3 bis 7 Phasendifferenzen im Reflektor registriert aus denen ein Mittelwert berechnet wird.[38]

3 Methoden

3.1 Studienablauf

In dieser retrospektiven Studie wurde, unter Verwendung einer von der Universitätsklinik Würzburg neu konzipierten und erprobten Software namens Data Warehouse (s. Kapitel 3.2.), die Informationen über 800.000 behandelte Patienten der Klinik erfasst. Aus 43.690 Probanden, in einem Zeitraum von 01/2008 bis 01/2012, wurden dann alle Patienten über 18 Jahre mit einer mindestens leicht-mittelgradigen MI, elektronisch ermittelt. Der Vollständigkeit halber wurden Patienten mit einer Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz, die operative Gruppe, ebenfalls in die Studie mit eingeschlossen. Die Software filterte Informationen aus Arztbriefen, echokardiographischen Befunden, Koronarangiographien, Magnetresonanztomographie (MRT) und Anamnesen. Die hierdurch selektierten Patienten wurden manuell, mit einer internen SAP (Systeme, Anwendung, Produkte) Software, anhand archivierter Befunde überprüft, um Softwarefehler zu minimieren. Patienten mit mittelgradiger MI wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Die echokardiographischen Daten der übrig gebliebenen Patienten, die laut der Befunde eine mindestens mittel-hochgradige MI aufwiesen, haben wir mit Hilfe eines EchoPac OC Version 12 (GE Healthcare,

Buckinghamshire, Great Britain), einem Programm zur Speicherung von Ultraschallbildern, eigenständig nach den Kriterien zur Bestimmung des Schweregrades der MI, nachgemessen. Somit konnten weitere Patienten mit überschätzter MI ausgeschlossen werden. Schlussendlich haben wir anhand der Verlaufsbefunde, eine Einteilung der Patienten mit mittel-hochgradigen bis hochgradigen MI in operativ und konservativ behandelten, vorgenommen (s. Abb.26). Anschließend haben wir die Probanden, die konservativ versorgt wurden, genauer untersucht. Wir nahmen telefonisch mit ihren Hausärzten Kontakt auf und ermittelten zum Zeitpunkt des Anrufs im August 2014, die bereits verstorbenen, mit kardialer und nicht kardialer Ursache, sowie die noch lebenden Patienten. Diese Auskunft sollte uns helfen eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung zu stellen. Im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung wurden bei Patienten echokardiographische Verlaufskontrollen inklusive Blutbild und 6-Minuten-Gehtest durchgeführt und zur Einordnung der Insuffizienz herangezogen. Aus allen Probanden, deren MI sich durch medikamentöse Einwirkung nicht von alleine verbessert hat, wurden letztendlich die Patienten anhand der Arztbriefe in eine operative und konservative Gruppe eingeteilt. Anschließend konnten alle Patienten mit NYHA Stadium > 2 und einer Überlebenserwartung über einem Jahr mit geeigneter Mitralsegelform, laut der echokardiographischen Auswertung der Mitraclip-Gruppe zugeteilt werden, während die Restlichen der palliativen Gruppe zugeordnet wurden. Der STS-Score (s. Kapitel 3.6.), zur Bestimmung des operativen Risikos, sollte die von uns gemachte Einteilung nochmals evaluieren.

3.2 DataWarehouse

DataWarehouse ist ein Computerprogramm, erarbeitet von den Informatikern der Universitätsklinik Würzburg, mit dem eine große Anzahl an Patientendaten, anhand eines Algorithmus, der in Abhängigkeit der Fragestellung festgelegt wird, mit einer Präzisionsrate von F1-Score= 0,99, gefiltert werden können. Hierbei werden medizinische Texte, die vom Klinikpersonal notiert worden sind, in ein klinisches Datenprogramm mit Hilfe von festgelegten Terminologien transformiert. Aus der Datenbank lassen sich diese randomisiert extrahieren, um Störfaktoren zu minimieren. Eine Pseudonymisierung der Patienten soll die Identifizierung dieser gewährleisten und gleichzeitig den Datenschutz sichern. Das eingereichte Konzept zur Sicherung des

Datenschutzes wurde von der behördlichen Ethikkommission genehmigt und wird vom Projektleiter der Universitätsklinik Würzburg und dem Behördlichen Datenschutzbeauftragten verwaltet. Eine Zuordnung des Pseudonyms zur Patientenidentifikationsnummern für z.B. weitere Forschungszwecke ist somit lediglich nur nach Zustimmung der Beauftragten möglich.[46] Zur Verwaltung der Datenbank wird jeder Patient mit dem Entlassungsdatum vermerkt. Seine dokumentierten Daten, der jeweiligen Station oder besuchten Ambulanz, werden nach Informationsgehalt sortiert und nach ihrer dazugehörigen Terminologie im System vermerkt. Zur Speicherung der Daten werden die Informationen nach Themenfeldern, wie z.B. Echokardiographie, 6-Minuten-Gehtest, Koronarangiographie und EKG, sortiert. Folglich lässt sich z. B. eine Aussage über die Anzahl einer Untersuchung bei allen Patienten in einem festgeschriebenen Zeitintervall machen, ohne diese manuell auszuzählen. Um weitestgehend vollständige Daten zu extrahieren, wird das System mit einem Algorithmus, der vorab mit manuell eingetragenen Informationen vervollständigt worden ist, genutzt. Die nummerisierte Terminologie soll helfen Themenfelder nach einem Baumschema zu gliedern. Hierbei kann man z.B. einer Klappenerkrankung eine Nummer zuordnen. Daraufhin wird nach Aorten-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappen gruppiert und jeder Herzklappe eine weitere Zahl zugewiesen. Anschließend wird nach Stenose oder Insuffizienz sortiert und nach dem Schweregrad der Krankheit geordnet.[46]

3.3 Echokardiographie

3.3.1 Standardechokardiographiemessungen

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mit einem GE Vingmed Vivid 7, Horten, Norwegen, in Linksseitenlage bei 30° Oberkörperhochlage im klinischen Alltag und im Studienablauf genannten Zeitraum. Die nachfolgenden Basisparameter wurden erhoben und im EchoPac, nach den Empfehlungen der „American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials“ [47], nachgemessen. Zur Quantifizierung der mittel-hochgradigen oder hochgradigen MI wurden folgende Messparameter „Vena Contracta (s. Kapitel 3.3.7.3.), Regurgitationsöffnungsfläche (s. Kapitel 3.3.7.2.), Jetfläche (s. Kapitel 3.3.7.1.) und die

pulmonale Strömungsumkehr (s. Kapitel 3.3.5.)“ anhand der Empfehlungen von Lancelotti, bestimmt.[4] Diese Werte bestimmen nicht im Einzelnen den Grad der MI, sondern sollten in der Summe beurteilt werden. Weiterhin ermöglicht die visuelle Darstellung der Mitralklappe sowohl die Bestimmung der pathologischen Lokalisation der MI, als auch die Beurteilung der Mobilität der Segel, die Länge des hinteren Segels und eine mögliche Segelverkalkung. Diese Faktoren spielen bei der Entscheidungsfindung, ob ein Mitraclip-Verfahren durchführbar wäre oder nicht, eine entscheidende Rolle. Die folgenden Abbildungen 8 bis 20 stammen aus dem EchoPac der Universitätsklinik Würzburg.

3.3.2 Allgemeine und Morphologische Echokardiographische Messparameter

In der M-Mode Einstellung des parasternalen Langachschnittes auf Höhe des 2. ICR links, konnte man die enddiastolischen und endsystolischen Parameter der Herzwände und Herzhöhlen in Millimetergröße (mm) bestimmen. Dabei wurde die Breite der Hinterwand (LVPWs, LVPWd) und des Septums (IVSs, IVSd), sowie der Diameter des linken Ventrikels (LVDs, LVDs) gemessen. Eine aus den Werten resultierende Verkürzungsfraction, die bei über 25 % als Normbereich gezählt wird ($FS = \frac{LVDd - LVDs}{LVDd}$) kann bei Abweichungen auf Restriktionsstörungen hindeuten. (Abb.8)[47] Das dem M-Mode entsprechende 2D-Bild gibt erste Einblicke in die Morphologie der Mitralklappensegel und deutet, wie z.B in Abb.9 dargestellt, auf ein durchschlagendes, posteriore Segel hin, welches eine Koaptation verhindert. Dabei lässt sich außerdem der Diameter des mitralen Ringes (Annulus) bestimmen.

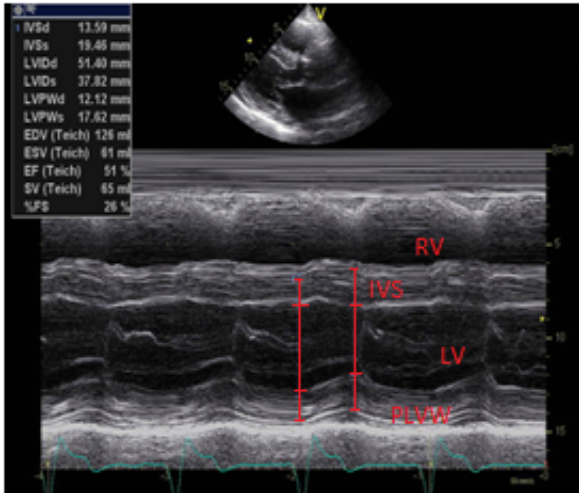


Abb.8: M-Mode durch den linken Ventrikel parasternale Längsachse, RV= rechter Ventrikel, LV= linker Ventrikel, IVS= interventrikuläres Septum, PLVW= posterior linksventrikuläre Wand

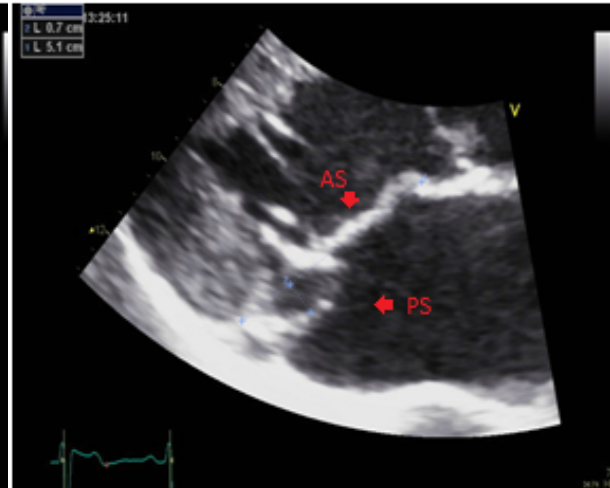


Abb.9: 2D-Bild parasternal Längsachse, Prolaps des posterioren Segels, AS= anteriores Segel, PS= posteriores Segel

Im 4-Kammerblick konnte das linke Atrium umrandet werden, um seine Planimetrie zu bestimmen (Abb.10). Bei einer Dilatation des Atriums kann eine Modulation bei Regurgitationsbelastung durch die Klappenundichtigkeit angenommen werden.

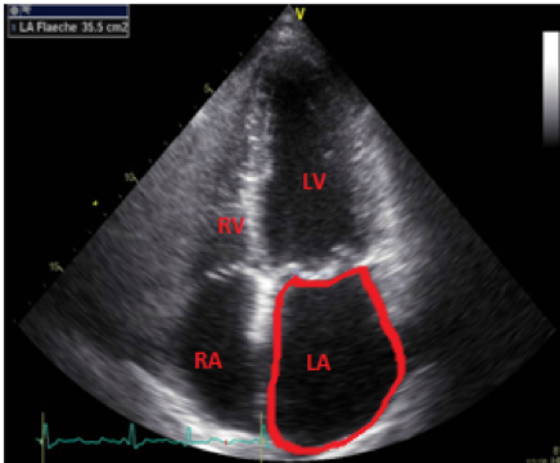


Abb.10: 4-Kammerblick, Planimetrie des linken Atriums, LA= linkes Atrium, RA= rechtes Atrium, LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel

3.3.3 Systolische Funktionsparameter

Im 4- wie auch im 2- Kammerblick in der apikalen Sondeneinstellung auf Höhe des 5 ICR. link wurde die Ejektionsfraktion (EF%), nach der Simpson-Biplane-Scheibchensummationsmethode, berechnet. Diese gibt das prozentuale ausgeworfene Blutvolumen aus dem linken Ventrikel an und wird über $EF = (EDV - EDS) / EDS$ berechnet.[47] Dabei hängt der Auswurf von der Relaxations- und Kontraktionsfähigkeit des Myokards ab. Hierbei wurde der linke Ventrikel sowohl in der Enddiastole, als auch in der Endsystole, mittels Umrandung des Endokards, planimetriert und in Volumina umgerechnet (Abb.11, 12).[47] Zur klinischen Bewertung der Herzpumpleistung wird eine EF > 60% als normal betrachtet. Bei Werten zwischen 50-60% spricht man von einer leichten Herzinsuffizienz, während eine EF um die 35-50% auf eine mittelgradige und < 35 % sogar auf eine schwere Herzinsuffizienz hindeuten (Tab.3).[48]

Normale Pumpleistung	> 60 %
Leichte Herzinsuffizienz	50-60%
Mittelgradige Herzinsuffizienz	35-50%
Schwere Herzinsuffizienz	< 35%

Tab.3: Einteilung nach Grad der Pumpleistung[48]

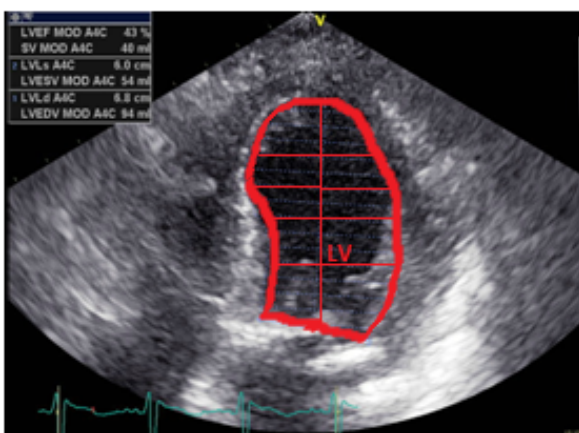


Abb.11: Planimetrie des linken Ventrikels im 4 Kammerblick, LV= linker Ventrikel

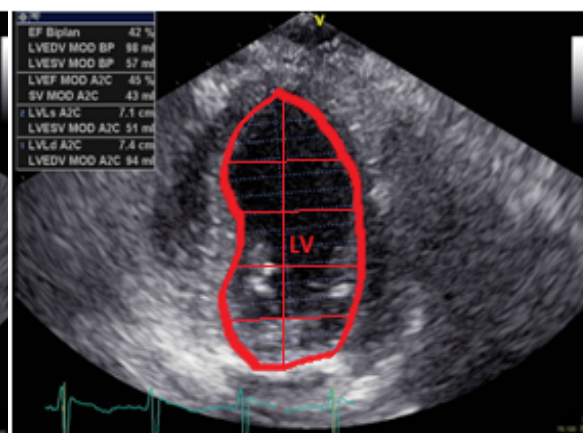


Abb.12: Planimetrie des linken Ventrikels im 2 Kammerblick, LV= linker Ventrikel

3.3.4 Diastolische Funktionsparameter

Anhand des PW-Dopplers über der Mitralklappe im apikalen 4-Kammerblick wurde ein Blutflussprofil erstellt. Dieses ist von der arterioventrikulären Druckdifferenz abhängig und zeichnet die passive Füllungsphase des Ventrikels in der frühen (E) und späten, von der Vorhofkontraktion generierten aktiven (A) Diastole auf. Das Verhältnis aus den Amplituden von E zu A gibt Auskunft über die diastolische Funktion des Herzens. Dabei gilt: E zu A zwischen 1-2 ist normal, < 1 spricht für eine Relaxationsstörung und > 2 deutet auf eine restriktive Störung hin. Des Weiteren wurde von der Amplitude der E-Welle entlang des Flussprofils bis zu ihrer Basis, die Dezelerationszeit (DT) bestimmt und zwischen den EA-Wellen die isovolumetrische Relaxationszeit ermittelt (Abb.13, Tab.2). Um den pulmonalkapillären Druck ebenfalls interpretieren zu können, wird ein PW-Doppler über dem septalen und lateralen Mitralannulus in der Basis, während einer Aufnahme des Gewebedopplers gelegt und der Mittelwert errechnet. Die Spektraldarstellung zeigt hierbei die Geschwindigkeit der Myokardbewegung im Laufe des gesamten Herzzyklus auf. Es werden eine systolische Welle (S) und zwei retrograde Wellen (E' = passive LV-Füllung und A' = Vorhofkontraktion) dargestellt. Setzt man nun E zu E' ins Verhältnis, ist es möglich den ventrikulären Einfluss bei der Relaxation des Herzens wegzurechnen (Abb.14) Es gilt: $E/E' < 8$ ist ein normaler Füllungsdruck, E/E' zwischen 8-15 sollte unter Berücksichtigung des pulmonalen und mitralen Venenprofils evaluiert werden und $E/E' > 15$ spricht für einen erhöhten Füllungsdruck.[49]

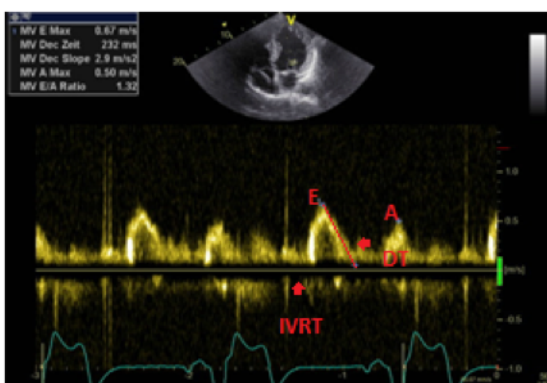


Abb.13: Flussprofil über der Mitralklappe mittels PW Doppler, Pseudonormale diastolische Funktion

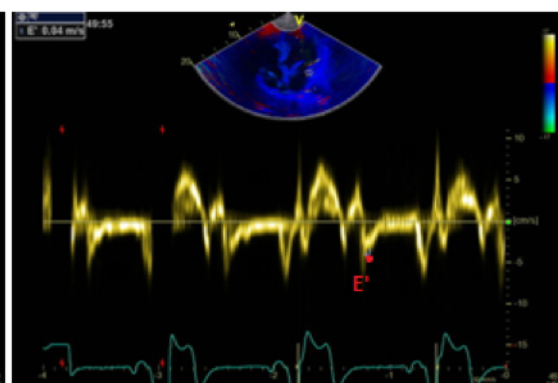


Abb.14: ermitteltes E'

3.3.5 Pulmonaler Venenfluss

Mit dem Farbdoppler können die Lungenvenen am linken Vorhof im 4-Kammerblick lokalisiert werden und deren Geschwindigkeit mittels PW-Dopplers gemessen werden. Dabei erkennt man in der Spektraldarstellung eine eingekerbte systolische Welle (S), die der Vorhoffüllung bei Vorhofrelaxation bis hin zum Mitralannulusdeszensus entspricht, mit anschließender diastolischer Welle (D) bei geöffneter Mitralklappe, sowie eine Welle der Vorhofkontraktion in der Spätdiastole. Im Gegensatz zum normalen Befund, bei dem die S und D Welle äquivalente Amplituden oberhalb der Nulllinie aufweisen, kommt es bei linksarterieller Druckerhöhung aufgrund einer MI zu einer steigenden positiven D-Welle und führt zu einer systolischen Strömungsumkehr, welche sich als negative S-Welle abzeichnet (Abb.15) Diese kann ebenfalls bei VHF, oder gesteigertem linksarteriellen Druck aufgrund anderer Ursachen, bestehen und sollte daher immer im kardialen Kontext ausgewertet werden.[4]

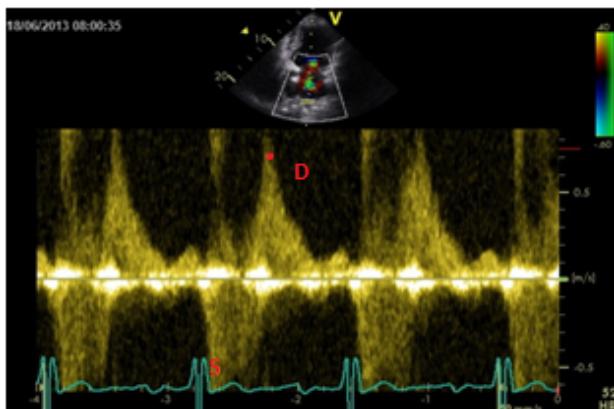


Abb.15: Beginnende pulmonale Venenflussumkehr S= Systole, D= Diastole

3.3.6 Rechtsventrikulärer Echokardiographischer Messparameter

Aufgrund der Rückstauung des Blutes aus dem linken Vorhof in die Lunge, ist der systolische pulmonalarterielle Druck in mmHG (sPAP) ebenfalls ein wichtiger Parameter zur Quantifizierung der MI. Man legt einen CW-Doppler über die Trikuspidalklappe im 4-Kammerblick und misst die maximale Geschwindigkeit (Vmax) unter Berücksichtigung des rechten Atriumdruckes (RAP) (Abb.16).[4] Schließlich lässt

sich der gesuchte systolische Druck (sPAP) mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung berechnen.

$$sPAP = (V_{max}^2 \times 4) + RAP[38]$$

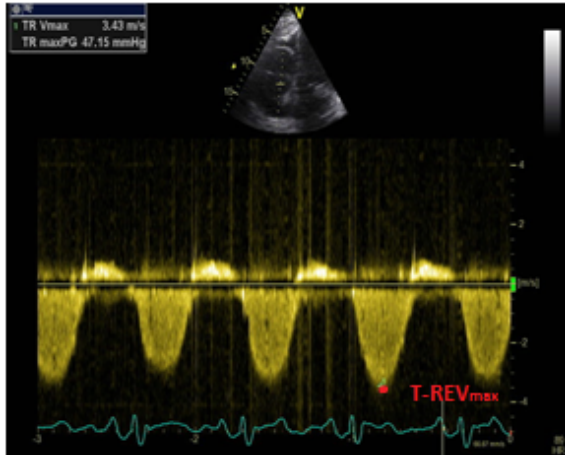


Abb. 16: T-REV_{MAX} mit dem CW-Doppler, T-REV_{max}= Trikuspidalregurgitationsvolumen

3.3.7 Parameter zur Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz

3.3.7.1 Bestimmung der Jetfläche

Den Rückstrom beim fehlerhaften Klappenschluss der Mitralklappe in der Systole des Herzzyklus bezeichnet man als Regurgitation. Dieser kann in Form eines Jets im Farbdoppler, in der parasternalen Längsachse und im 2 und 4-Kammerblick, dargestellt werden. (Abb.17,18) Anhand der Jetfläche lassen sich erste visuelle Einschätzungen des Schadens treffen. Dabei wird der Jet bis zur Mitte des Vorhofs schätzungsweise als leichtgradige MI, bis zum Vorhofdach als mittelgradig und bis einschließlich in die Pulmonalvenen als hochgradig, eingestuft. Allerdings sind es grobe Kalkulationen, die kritisch verifiziert werden müssen. Das liegt daran, dass der Jet sich aus der Summe des Regurgitationsstrahls und dem stagnierten Vorhofvolumen ergibt, welche beim Zusammenstoßen Turbulenzen zu Folge haben und die Jetfläche größer wirken lassen. Gesucht wird jedoch nach der Jetgröße, die sich über Masse \times Geschwindigkeit definieren lässt und den eigentlichen Impuls für die Insuffizienz darstellt, ohne das Blutvolumen des Vorhofs fälschlicherweise mit einzurechnen. Nun ist bekannt, wenn Jetfläche proportional zur Jetgröße lautet, sei Jet-F (Jet-Fläche) ungefähr das Produkt

aus Regurgitationsfluss \times Geschwindigkeit (v). Der Regurgitationsfluss wird als Produkt aus Regurgitationsöffnungsfläche (ROF) $\times v$ beschrieben. Daraus folgt letztendlich:

$$\text{Jet-F} \sim \text{ROF} \times v^2$$

Somit ist die Jetfläche abhängig vom Blutvolumen und dessen Geschwindigkeit. Je größer die Mitralklappenöffnungsfläche ist, desto mehr Blutvolumen kann zurückströmen. Und je größer die Druckdifferenz zwischen dem Vorhof und dem Ventrikel ist, desto größer ist die Strömungsgeschwindigkeit. Demnach wird anhand der Quadrierung der v in der Formel erklärt, dass bei einer Verdoppelung der Blutflussgeschwindigkeit nahezu eine Vervierfachung der Jetfläche gemessen wird. Ein "Störfaktor" bei der reinen Regurgitationsmessung könnte eine zusätzliche Aortenstenose oder hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie sein, welche eine pathologische Druckdifferenz zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln erzeugt und das Maß der Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe künstlich vergrößern würde, was zu einer Überinterpretation der Jetfläche führen würde. Auf der anderen Seite führt ein exzentrischer Jet mit Reibungen an der Vorhofwand zu einer Impulssenkung mit verringerter Blutströmungsgeschwindigkeit, welche eine etwa 40% geringere Jet-F bei gleichem REV vermessen lässt.[38]

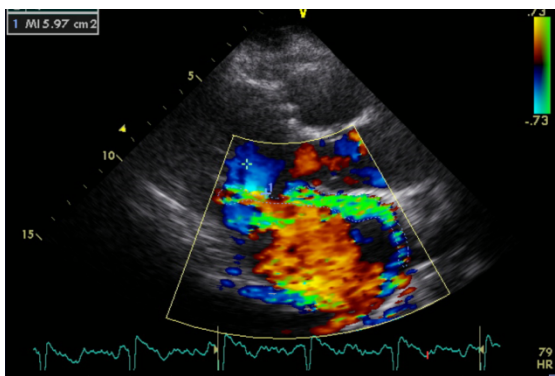


Abb.17: Farbdoppler der MI mit exzentrischem Jet entlang der anterioren Wand bis zum Vorhofsdach in der parasternalen Längsachse

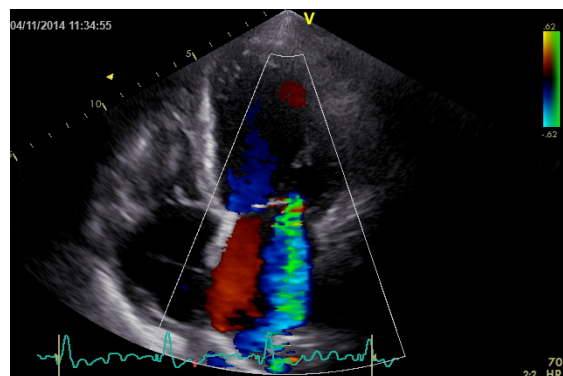


Abb.18: Jet im 4-Kammer-Blick

3.3.7.2 PISA (proximal isovelocitysurfacearea)

Ein weiterer hilfreicher messbarer Parameter ist die sogenannte PISA (proximal isovelocitysurfacearea). Diese misst den *Regurgitationsfluss* (Q) über eine Halbkugelfläche ($2 \pi r^2$) auf der Ventrikelseite im 4-Kammerblick während der Systole unter Zoom-Aufnahme (Abb.19)[4, 38]

$$2 \pi r^2 \times v \text{ (alias)} = Q$$

Angesichts der Tatsache, dass die Mitralklappe eine anatomisch ellipsenförmige Form hat und bei funktioneller MI sich von der Halbkugelform weiter entfernt, würde man bei einer zu kleinen gemessenen Kugel den tatsächlichen Jet unterschätzen und bei einer zu groß gemessenen Kugel die Jetfläche überschätzen. Dabei kann der Alias-Effekt ein weiterer Störfaktor sein, bei dem zum Teil sehr hohe Frequenzen als niedrige erkannt werden. Ist der Wandfilter am Ultraschallgerät für zu hohe Frequenzen eingestellt, kann es passieren, dass eben diese Aliasgeschwindigkeiten vom Gerät eliminiert werden und man ein zum Teil verfälschtes Bild erhält. Daher werden Geschwindigkeiten in der Regel zwischen 24 und 58 cm/s verwendet. Aus dem ermittelten Regurgitationsfluss, dividiert durch die maximale Geschwindigkeit des Jets, die man mittels eines CW-Dopplers im 4-Kammerblick (Abb.20) bestimmt, wird die *Regurgitationsöffnungsfläche* (EROA) berechnet.[38]

$$\text{EROA} = Q/V_{\max}$$

Hierbei kann das echokardiographische Gerät mittels eines Korrekturfaktors $\alpha/180^\circ$ den durch die geometrische Form der Mitralsegel verursachte Differenz zwischen Einstrom und Schallwinkel berücksichtigen.

$$\text{EROA} = Q/V_{\max} \times \alpha/180^\circ$$

Die nun berechnete Regurgitationsöffnungsfläche wird mit der integrierten Form der maximalen Jetgeschwindigkeit multipliziert, sodass das REV bestimmt werden kann.

$$\text{REV} = \text{EROA} \times \int V_{\max} \text{ [38]}$$

Dabei gelten die Werte aus der Tab.4 nach den Leitlinien:

MI	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Regurgitationsvolumen (ml)	< 30	30-44; 45-59	≥ 60 (PMI) ≥ 30 (SMI)
EROA (mm²)	< 20	20-29; 30-39	≥ 40 (PMI) ≥ 20 (SMI)

Tab.4: Bestimmung des Grads der Mitralklappeninsuffizienz nach Regurgitationsvolumen und Regurgitationsöffnungsfläche, PMI= primäre (degenerative) Mitralklappeninsuffizienz, SMI=sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz[12]

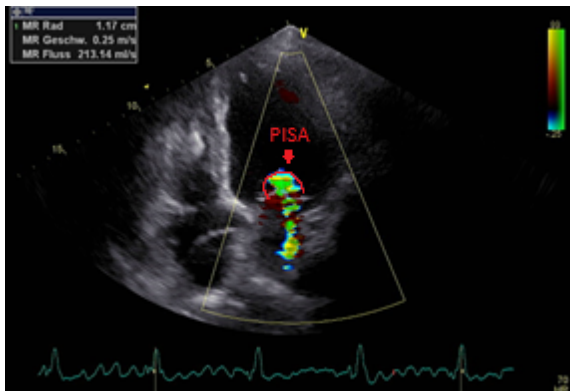


Abb. 19: PISA im 4-Kammerblick zur Bestimmung des Regurgitationsflusses

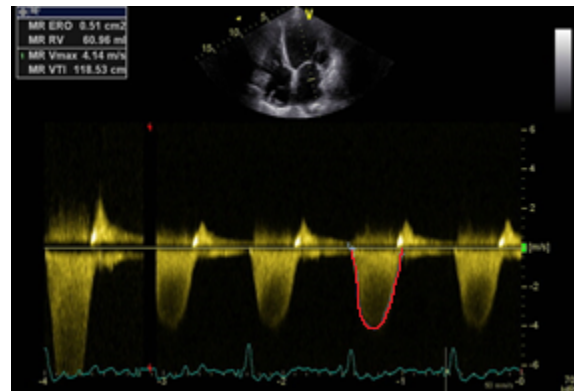


Abb. 20: CW Doppler der MI im 4-Kammerblick zur Ermittlung der EROA und dem daraus folgendem REV

3.3.7.3 Vena Contracta

Die Vena contracta ist definiert als die engste Stelle des Insuffizienzjets und wird über seine laminare Strömung charakterisiert. Sie ist schmaler als die Regurgitationsöffnungsfläche und liegt in ihrer unmittelbaren Umgebung entlang der Kommissuralinie. Man kann den Durchmesser der Vena Contracta mittels Farbdoppler in der parasternalen Längsachse (Abb.22), in Millimeter oder Zentimeter messen. Von einer Messung im 2- oder 4-Kammerblick wird eher abgeraten, oder zu mindestens der durchschnittliche Werte beider Messungen empfohlen, da die Regurgitationsöffnungsfläche gerade bei einer funktionellen MI von der zirkulären Form abweicht und sich weitestgehend einer elliptischen Form annähert (Abb.21). Dies hätte eine verschälerte Darstellung der Vena Contracta im 4-Kammerblick und eine Verbreiterung im 2-Kammerblick zur Folge. Außerdem sollte zur Optimierung der Visualisierung die Vena Contracta heran gezoomt werden und der Farbsektor so schmal wie möglich gehalten, um die bestmögliche Auflösung zu erhalten.[4]

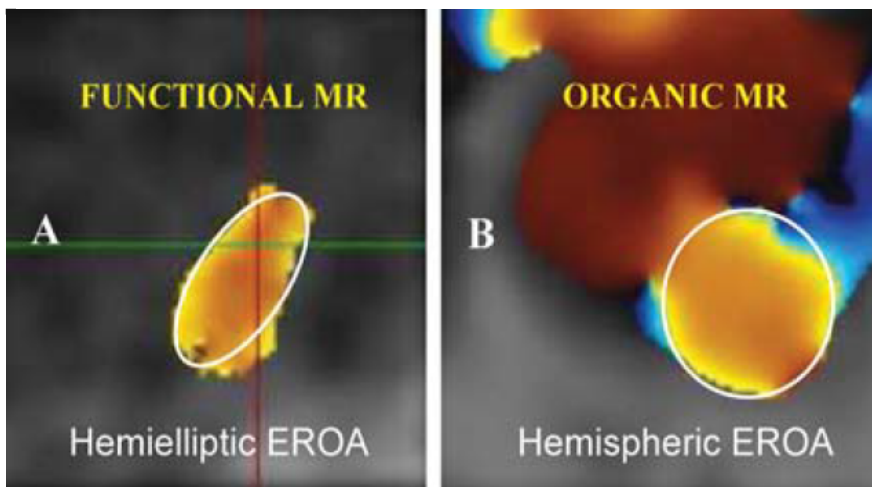


Abb. 21: 3D-Aufnahme der Vena Contracta in funktioneller (A) und degenerativer MI (B)[4]

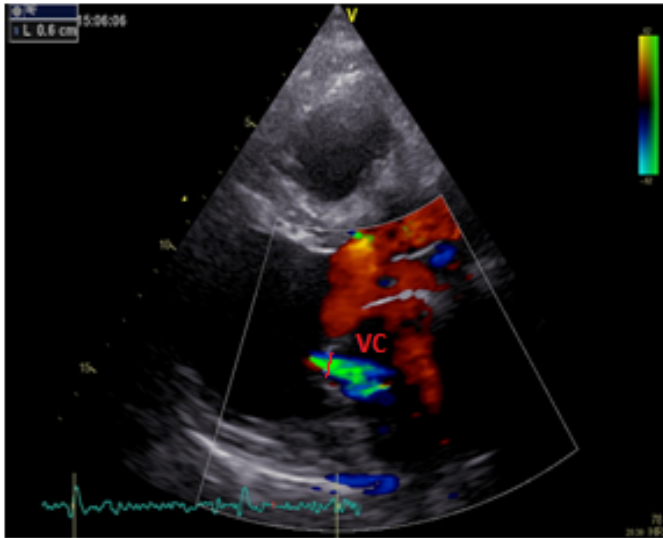


Abb.22: Vena Contracta in parasternaler Längsachse

Hier gelten die Werte aus der Tab.5 nach der Leitlinie:

MI	Geringgradig	Mittelgradig	Hochgradig
VC (cm)	< 0,3	0,3 – 0,69	≥ 0,7

Tab. 5: Grad der Mitralklappeninsuffizienz nach dem Maß der Vena Contracta bestimmt [4, 12]

3.4 Transoesophageale Echokardiographie

Die TEE ist eine semiinvasive diagnostische Methode. Sie liefert zusätzliche Informationen über Vitienenerkrankungen, Prothesenfunktion, Vorhofseptumdefekte, Aortendissektion oder Aneurysmen, die mit einer TTE, aufgrund unzureichender Untersuchungsmöglichkeit oder Bildqualität, nicht möglich sind. Außerdem wird sie intraoperativ bei der Mitralklappenrekonstruktion, oder beim Mitraclip-Verfahren gerne eingesetzt. Bezogen auf die MI kann diese Untersuchung bei der Quantifizierung des Schweregrades, dem ätiologischen Mechanismus der Erkrankung, sowie der Lokalisation der Pathologie behilflich sein.

Dabei wird bei einer Nahrungskarenz von 4-6 h der Rachen lokal betäubt und unter Sedierung des Patienten mit 2-5 mg Midazolam ein Echoskop, welches aus einem Instrumentenschaft und einem Schallkopf besteht, in die Speiseröhre, bis zum

anliegenden Herzen, vorgeschoben. Im Gegensatz zur TTE, kann man bei der TEE nicht nur nochmals genauer die proximale Flusskonvergenzzone (PISA) und V. contracta bestimmen, sondern auch die Klappenmorphologie mit den einzelnen Segelsegmenten visualisieren. Hierbei bedient man sich der Mapping-Technik, um vermeintliche Flails oder Prolapse darzustellen. Im 2-Kammerblick wird der laterale Lobus (P1) und mediale Lobus (P3) nahe der inferioren Wand am besten sichtbar (Abb.23) und der zentrale Lobus (P2) im Längsachsenschnitt. Außerdem kann man mit der transversalen Technik aus der

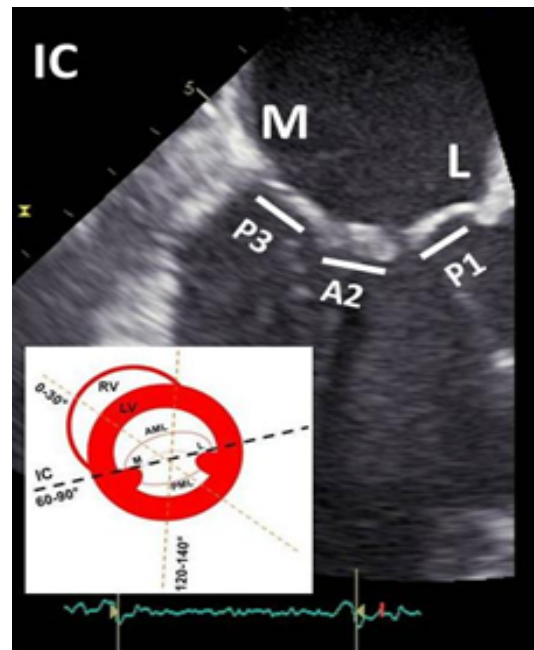


Abb.23: TEE-Aufnahme im 2-Kammerblick: Segmentdarstellung der Mitralsegel [1]

Horizontalen von der Mitte der Speiseröhre A2 und P2 darstellen und durch die Verschiebung der Sonde weiter nach kranial A1 und P1, oder nach kaudal A3 und P3 beurteilen. [50]

Das Mitraclip-Verfahren hängt allerdings nicht nur von der Morphologie der Mitralsegel ab. Bei der Intervention muss der Weg für den Führungskatheter durch das Vorhofseptum und ausreichend Raum im linken Atrium bestehen, um die notwendigen Manöver zur Platzierung des Clips durchführen zu können. Dabei sollte der

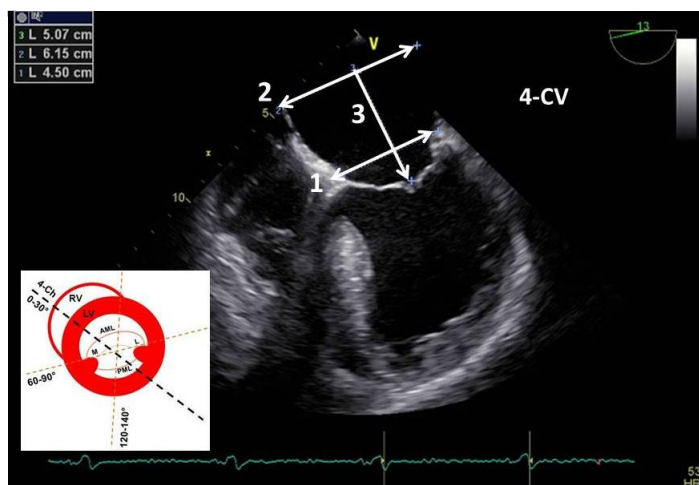


Abb. 24: 4-Kammerblick im TEE, Vorhofmessungen [1]

Abstand von der Mitralsegelkoaptation bis zur geschätzten Überführung des Septums zwischen 4-4,5 cm betragen, sowie der Annulus Diameter > 3cm. Ein Eingriff bei einer Höhe < 3 cm könnte problematisch werden und ist nicht zu empfehlen. Zur Messung

der Höhe sollte man im 4-Kammerblick in der Mitte der Systole die Annuluslinie einzeichnen (1). Daraufhin skizziert man parallel zu der besagten Linie, am obersten Rand der Fossa ovalis, eine weitere Linie (2) und misst die gesuchte Transseptalhöhe (3) von der Koaptationslinie bis zur Randlinie der Fossa ovalis (Abb.24). [1]

In der kurzen Achse auf Höhe der Herzbasis und aus der bicavalen Sicht, lässt sich das Vorhofseptum begutachten. Ein Vorhofseptumdefekt, ein nicht verschlossenes Foramen Ovale, ein septales Aneurysma, oder ein zu dünnes Fossa bzw. Septum, wäre eine Kontraindikation für die Durchführung. In der kurzen Achse im 30-60° Winkel kann man sich an der Aortenklappe orientieren und die anteriore Seite an der Aorta von der posterioren Seite unterscheiden.

Ebenfalls relevant ist die bicavale Perspektive, von der man die superiore Seite an der Vena Cava Superior von der inferioren Seite an der Vena Cava inferior unterscheiden kann (Abb. 25). [1]

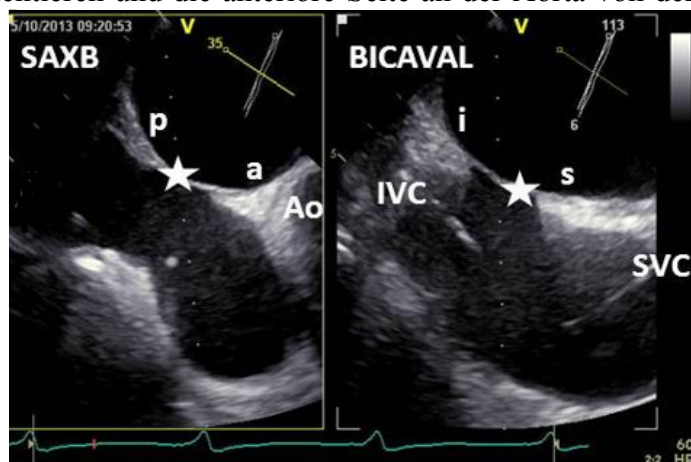


Abb.25: Darstellung des Vorhofseptums in der der kurzen Achse (links), bicaval (rechts) [1]

3.5 Systematische Einteilung der Kohorte

Anhand der Arztbriefe konnten wir das Studienkollektiv mit hochgradiger MI nach bereits operierten oder konservativ behandelten Patienten einteilen. Außerdem lieferten die Verlaufsdokumente und der telefonische Kontakt mit den Hausärzten weitere Informationen über deren gesundheitlichen Zustand. Schlussendlich konnten wir mittels der Empfehlungsschreiben der kardiologischen Fachärzte aus den Arztbriefen, oder der im Verlauf tatsächlich durchgeführten Operation, sowie anhand der Kriterien in den Leitlinien des „American College of Cardiology“ eine Aussage über die Anzahl des optionalen chirurgischen Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der erstdiagnostizierten MI machen. Diese empfehlen eine Operation für alle Patienten mit hochgradiger degenerativer MI und Zeichen einer Herzinsuffizienz trotz normaler LVEF $> 60\%$ und LVESD $< 45\text{mm}$. Ebenfalls mit eingeschlossen sind symptomatische und nicht symptomatische Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, bei einer LVEF $< 60\%$ bis mindestens $> 30\%$ und/oder LVESD $> 45\text{mm}$. Prophylaktisch wäre eine Operation bei guter Pumpfunktion und asymptomatischen Patienten gleichermaßen möglich, um die Gefahr der chronischen hämodynamischen strukturellen Schädigung des Herzens zu verhindern. Weitere hochgradige Herzklappenerkrankungen und notwendige Bypässe würden eine Indikation bekräftigen.[29] Die restliche konservativ behandelte Gruppe wurde von uns nach der geometrischen Segelanordnung anhand der durchgeführten TTE und TEE zur möglichen MitraClip oder palliativen Gruppe zugeteilt. Die optimale Klappenmorphologie ist im Segment 2 der Mitralklappe. Wohingegen eine Pathologie im Segment 1 oder 3 laut der Kardiologen erfahrungsgemäß bedingt geeignet ist und ein perforiertes Segel oder Cleft (Spalte) sogar kontraindiziert wäre. Weiterhin sollten die Segel mindestens an der Greifzone des Clips, den Segelspitzen, oder bestenfalls komplett kalkfrei sein, eine normale Mobilität oder maximal eine Segelrestriktion (Carpentier 3b), sowie eine gute Segelstärke aufweisen.[51, 52]

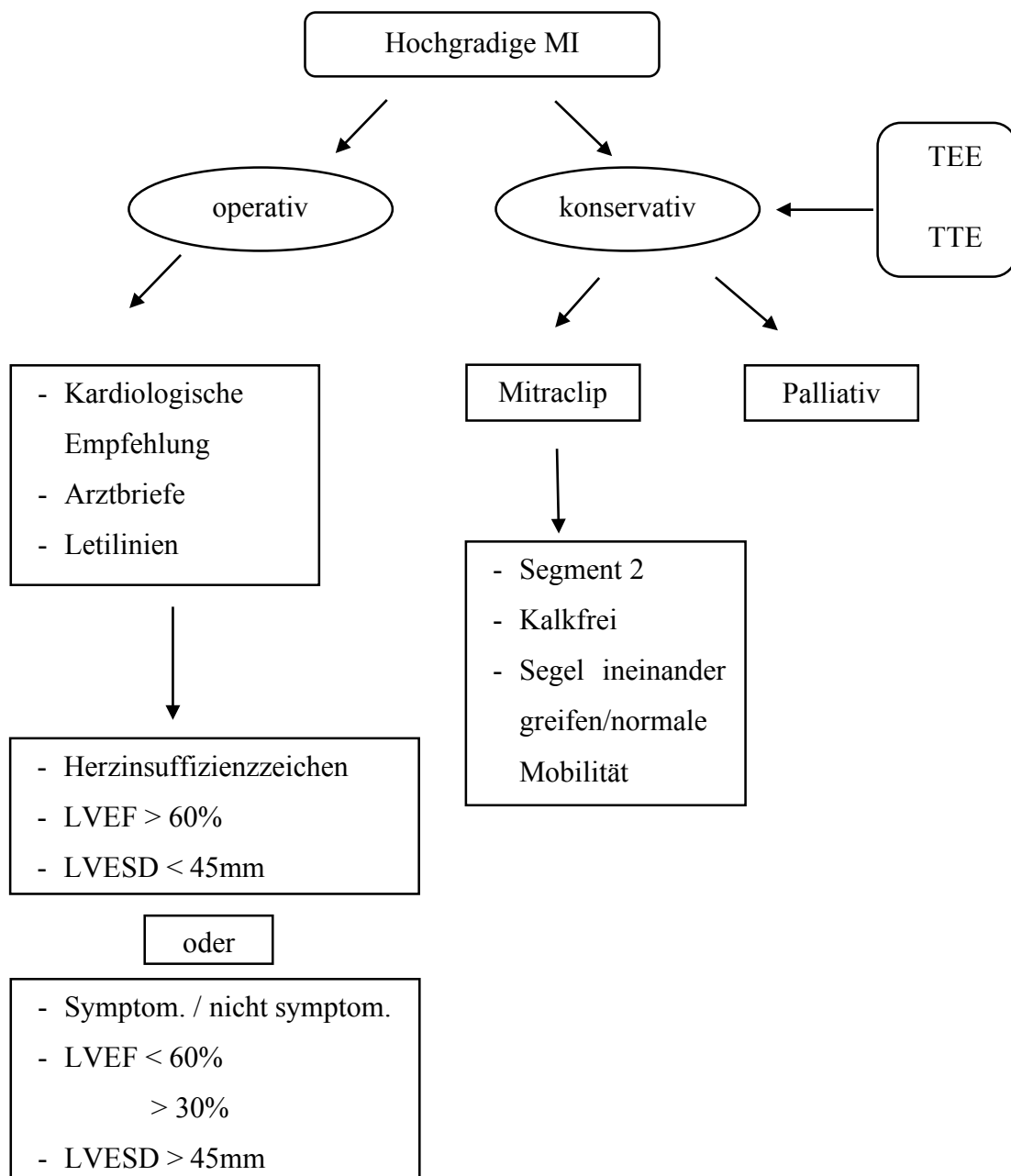


Abb. 26: Systematische Einteilung der Kohorte

3.6 STS Score

Zur Evaluierung unserer Kohorteneinteilung nach Patienten die für eine Operation geeignet wären oder nicht, entschieden wir uns für die Nutzung des STS Scores. Die Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS) hat 2007 dieses online Rechenprogramm entwickelt, um das perioperative Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für herzkranken Patienten zu ermitteln. Es soll im klinischen Alltag dem kardiologischen und chirurgischen Ärzteteam bei der Entscheidungsfindung helfen, wie man adäquat bei jedem einzelnen Patienten therapeutisch vorgehen soll. Dafür wurden 500.000 Patientendaten aus der Klappen- und Koronarchirurgie in einem Zeitraum zwischen 1994 und 2002 in ein logistisches Regressionsmodell eingebunden, um anhand eines Logarithmus den Einfluss einzelner Risikofaktoren zu ermitteln, daraus wurde das perioperative Gesamtmortalitätsrisiko berechnet. Die Anwendung des Scores bezieht sich gezielt auf Bypass und Klappenoperationen, sowie Kombinationen aus beiden Verfahren und kann auf der Webseite www.sts.org genutzt werden. Dabei berechnet der Score Risiken ausschließlich für Patienten bei bekanntem Geschlecht und einem Alter zwischen 18 und 110 Jahren. Bei unbekanntem Daten bezüglich der Risikofaktoren, wie z.B. Hypertonie, Diabetes, Adipositas, Endocarditis oder Niereninsuffizienz, ermittelt das Programm für diese Faktoren den kleinsten Risikowert.[53] Auf der Webseite werden Fragen zum operativen Eingriff gestellt. Hierbei gibt man an welche Klappe operiert werden soll, ob es ein elektiver oder Notfall Eingriff ist und bezüglich der MI wird nochmals differenziert ob ein rekonstruktiver Eingriff oder ein Klappenersatz geplant ist. Bei der Anwendung fiel auf, dass man das Risiko für eine Operation mehrerer Klappen nicht berechnen konnte, was bei hämodynamischen Veränderungen durch bereits eine Klappenerkrankung langfristig zu erwarten sei. Weiterhin sollte man Angaben zur EF, der Nierenfunktion anhand des Kreatinins, KHK oder einem durchgemachten Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Autoimmunerkrankungen, cerebrovaskulären Erkrankungen, sowie dem Grad weiterer Klappenerkrankungen und bereits erfolgten kardiovaskulären Operationen machen. Da der operative Eingriff bei unserer Kohorteneinteilung lediglich suggestiv erfolgen sollte, haben wir diesen als elektiv definiert. Außerdem wurde das Risiko der gesamten Kohorte für einen Klappenersatz bestimmt, um das perioperative Mortalitätsrisiko nicht

zu unterschätzen. Patienten mit einem Mortalitätsrisiko $< 6\%$ wird eine Operation häufig suggeriert, während Patienten mit einem Risiko zwischen 6-10% eher davon abgeraten wird.[54, 55]

3.7 Statistische Auswertung

In den Tabellen der Ergebnisse sind binäre Variablen mit n und die Prozentangabe in Klammern gegeben, also n (%). Normalverteilte stetige Variablen werden als Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt und schiefe Variablen als Median (in 25%/75% Quantilen). Zum besseren Vergleich von extrem schiefen Variablen wurden diese natürlich logarithmiert.

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. In der Tab. 2 und 3 werden zwei Fraktionen (operativ und konservativ) aus einer Gesamtpatientengruppe miteinander verglichen. Dabei bedient man sich dem T-Test, der bei symmetrischer Verteilung des Parameters, wie z.B. dem Alter, eine Vergleichsaussage zulässt. Bei zu vergleichenden Gruppenvariablen, wie z.B. dem Geschlecht, oder der Klassifizierung nach Carpentier, verwendet man den χ^2 -Test. Ab einem Vergleich von 3 Gruppen wie in der Tabelle 4, wird der ANOVA (Kruskal-Wallis-Test) und χ^2 -Test angewandt. Dieser Test gibt zu verstehen, ob es überhaupt einen signifikanten Unterschied zwischen mindestens 3 Gruppen gibt und kennzeichnet welcher damit gemeint ist. Da mit steigender Anzahl der Tests, die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis steigt, adjustiert man mit der Bonferronikorrektur das multiple Problem.[56]

Unter Signifikanz versteht man in der Medizin $p < 0,05$. Der P-Wert gibt an wie wahrscheinlich es ist, dass das folgende Ergebnis statistisch gesehen zufällig entstanden ist. Demnach ist es unwahrscheinlicher, dass die Verteilung bei geringerem p zufällig ist. Dies hängt von einer geringen Streuung innerhalb einer Kurve eines Parameters ab, sowie von einem höheren Abstand der auseinander liegenden Mittelwerte zweier Kurven der zu vergleichenden Parameter.[56]

4 Ergebnisse

4.1 Einteilung des Studienkollektivs

Aus dem extrahierten Patientenkollektiv des DataWarehouses wurden, laut Abb.26, 2305 Patienten mit einer mindestens mittelgradigen MI identifiziert. Hiervon konnten bei der manuellen Überprüfung der Befunde 1918 Patienten aufgrund einer geringeren als mittel-hochgradigen MI ausgeschlossen werden. Die echokardiographischen Befunde der übrig gebliebenen 387 Patienten wurden nachgemessen, sodass weitere 56 Patienten, die den Kriterien einer mindestens mittel-hochgradigen MI nicht gerecht werden konnten, extrahiert wurden. Somit blieben letztendlich 331 Patienten, von denen nach erstmaliger Registrierung der höhergradigen MI zwischen 2008 und 2012, 125 (38%) operativ und 206 (62%) konservativ behandelt worden sind. Diese Einteilung wird in der anschließenden Abb. 27 nochmals aufgezeigt.

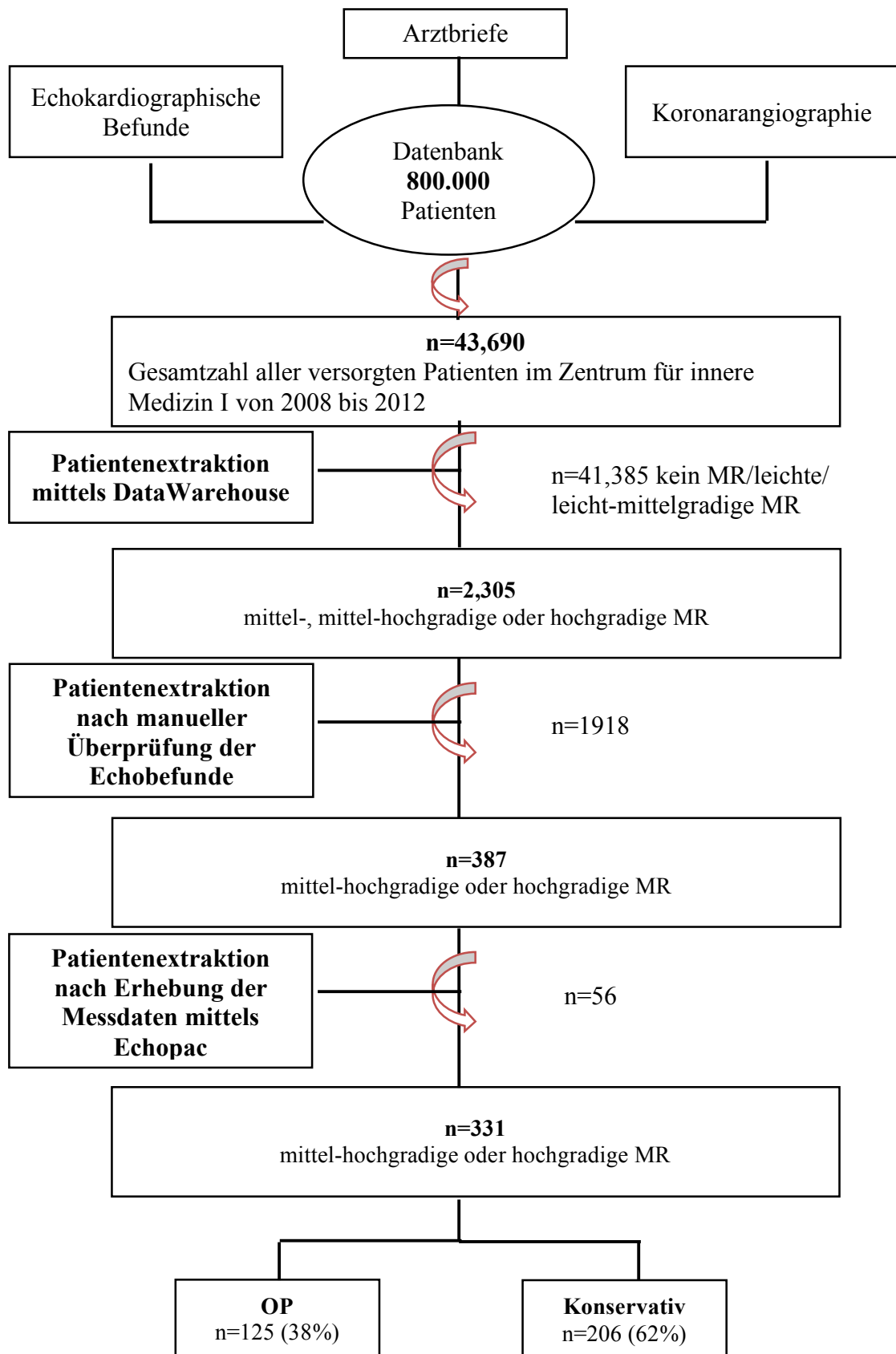


Abb.27: Darstellung des Selektionsverfahrens der Patienten mit einer mittel-hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und die Einteilung der Kohorte in eine operative und konservative Gruppen [57]

4.2 Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs

Von den insgesamt 43690 Patienten, die im Zeitraum 01/2008 bis 01/2012 in der Universitätsklinik Würzburg behandelt worden und von denen 52 % männlich sind, liegt laut dem DataWarehouse das durchschnittliche Alter bei 55,9. Außerdem weisen 36% der Kohorte eine Hypertonie, 24 % eine KHK, 15 % Diabetes Mellitus, 14% Adipositas und 10% eine Herzinsuffizienz oder Zeichen einer Herzinsuffizienz auf. Dabei wird Hypertonie als Blutdruck über 140/90 in über 3 Messungen über mehrere Tage definiert (Tab.6). All diese Komorbiditäten können unter anderem zur MI führen.

Tabelle 6: Charakteristika der gesamten Kohorte nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren

Charakteristika	Totale Kohorte (n=43,690)
Alter (Jahre), Durchschnitt (SD)	55.9 (19.7)
männlich, n (%)	22,526 (52)
Komorbiditäten*, n (%)	
Herzinsuffizienz	4,425 (10)
KHK	10,443 (24)
Hypertonie	15,945 (36)
Diabetes mellitus	6,575 (15)
Adipositas	244 (14)

*Definitionen: Hypertonie, Blutdruck >140/90 mmHg oder Bluthochdruck in der Vergangenheit; Adipositas, Body-Mass-Index ≥ 30 [57]

Tab. 6: Charakteristika der gesamten Kohorte nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren

4.3 Auswertung der zwei Subgruppen nach bisheriger Behandlung

4.3.1 Charakterisierung aller Patienten mit mittel-hochgradiger MI

Beim Vergleich der operativen und medikamentösen Patientengruppe mit hochgradiger MI (Tab.7) fällt auf, dass die konservative, lediglich medikamentös behandelte Gruppe, im Durchschnitt 15 Jahre älter war und einen größeren Frauenanteil aufwies. Sie waren prozentual betrachtet häufiger von Komorbiditäten wie KHK, Diabetes Mellitus und Hypertonie betroffen und unterzogen sich bereits mindestens einem kardiovaskulären Eingriff mehr als die operative Gruppe. Weiterhin lässt sich feststellen, dass die konservativ behandelte Gruppe mit einem p Wert unter 0,001 mehr Schrittmacher oder ICD Implantate hatte und weitaus mehr von ihnen unter einem NYHA Stadium zwischen 3 und 4 litten. Zudem hatte eine höhere Anzahl von ihnen VHF, einen LSB, Rückstauungszeichen, sowie niedrigen diastolisch arteriellen Blutdruck unter 80 mmHg. In den Laborwerten fiel im Durchschnitt ein höheres Kreatinin von 1,2 mg/dl im Vergleich zur operativen Gruppe mit einem Wert von 1,0 mg/dl auf und ein höherer Troponin Wert, sowie ein niedrigere GFR von 52 ml/min/1,73 m² vs. operative Gruppe mit 78 ml/min/1,73 m² (Tab.5)

Tabelle 7: Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger/hochgradiger MI und ihre Subgruppen

Charakteristika	Mittel-hochgradige/hochgradige MI (n=331)	Operation (n=125, 38%)	Konservativ (n=206, 62%)	P-Wert*
Alter, Jahre, mittlere (SD)	70 (14.4)	61 (12.5)	76 (12.8)	<0.001
männlich, n (%)	200 (61)	88 (70)	112 (55)	0.004
Komorbiditäten†, n (%)				
Herzinsuffizienz	218 (66)	73 (58)	145 (70)	0.026
Systolische linksventrikuläre Dysfunktion	190 (57)	46 (37)	144 (70)	<0.001
Diastolische Herzinsuffizienz	144 (44)	62 (50)	82 (40)	0.081
KHK	138 (45)	39 (32)	99 (54)	<0.001

Hypertonie	205 (63)	67 (54)	138 (68)	0.010
Diabetes mellitus	79 (24)	18 (15)	61 (30)	0.001
Adipositas	45 (17)	18 (16)	27 (18)	0.626
Vorherige operative Eingriffe, n (%)	65 (20)	14 (11)	51 (25)	0.003
Schrittmacher oder ICD Implantation, n (%)	54 (16)	8 (7)	46 (22)	<0.001
NYHA funktionale Klasse III-IV, n (%)	133 (53)	32 (34)	101 (65)	<0.001
Vitaler Status‡				
Systolisch arterieller Blutdruck, mmHg, mean (SD)	126 (22.6)	127 (16.4)	126 (25.6)	0.099
Diastolisch arterieller Blutdruck, mmHg, mean (SD)	73 (14.1)	75 (15.4)	72 (13.3)	0.039
Herzfrequenz, Schläge/Minute, mean (SD)	77 (15.8)	76 (14.4)	77 (16.7)	0.666
VHF, n (%)	159 (49)	42 (34)	117 (58)	<0.001
LSB, n (%)	49 (16)	9 (7)	40 (21)	0.002
Dekompensationszeichen, n (%)	191 (77)	49 (61)	142 (85)	<0.001
Labormessungen ,median (IQR)				
Kreatinin, mg/dl	1.1 (0.9,1.4)	1.0 (0.8,1.2)	1.2 (1.0,1.6)	<0.001
GFR, mL/min/1.73 m ²	63.0 (45.0,82.5)	78 (61,93)	52 (36,72)	<0.001
cTnT, ng/mL	0.01 (0.01,0.04)	0.01 (0.01,0.01)	0.02 (0.01,0.08)	0.001
NT-proBNP, pg/ml	2235 (660,5188)	1055 (277,2699)	3690 (1016,9783)	0.068

cTnT, kardiales Troponin T (n=90); GFR, glomeruläre Filtrationsrate; ICD, implantierter Kardioverter-defibrillator; NYHA, New York Heart Association (n=249), NT-proBNP, Amino-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (n=27);

†Definitionen: Systolische linksventrikuläre Dysfunktion, LVEF < 60%; Hypertonie, Blutdruck >140/90mmHg oder Hypertonie in der Vergangenheit; Adipositas, Body Mass Index ≥ 30

‡Systolischer and diastolischer arterieller Blutdruck, mit der Riva Rocci Korotkoff Methode; Herzfrequenz /VHF/LSB vom EKG; Dekompensationszeichen, > eins der folgenden Aspekte: steigender jugular venöser Blutdruck, periphere Ödeme, oder pulmonaler Stau (klinisch und/oder Röntgen-Thorax).

Die Gruppen wurden mit dem χ^2 Test und ANOVA verglichen[57]

Tab. 7: Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger/hochgradiger MI und ihre Subgruppen

4.3.2 Echokardiographische Charakterisierung aller Patienten mit mittel-hochgradiger / hochgradiger MI

Bei der echokardiographischen Auswertung der beiden Subgruppen gibt es ebenfalls signifikante Unterschiede (Tab.8). Die operativ versorgten Patienten hatten in Folge einer degenerativen Klappenerkrankung eine hochgradige MI mit einer Typ 2 (69%) Ätiologie nach der Carpentier Classifikation, im Gegensatz zu der konservativ behandelten Patientengruppe, die eine funktionelle MI von Typ 3 (55%), gefolgt von Typ 1 (26%) aufwies. Den Messungen nach waren die Vena Contracta und das REV, sowie die LVEF und MV-E in der konservativen Gruppe um einiges niedriger als die der chirurgischen Gruppe. Andererseits war das LVEDS, E/E' und der sPAP erhöht.

Tabelle 8: Echokardiographische Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger MI und ihre Subgruppen

Charakteristika	Mittel-hochgradige MI (n=331)	Operation (n=125, 38%)	Konservativ (n=206, 62%)	P-Wert*
MR Ätiology, n (%)				<0.001
Primär	150 (49)	94 (78)	56 (30)	
Sekundär	158 (51)	27 (22)	131 (70)	
Carpentier Klassifikation†, n (%)				<0.001
Klasse I	52 (18)	5 (4)	47 (26)	
Klasse II	112 (39)	79 (69)	33 (19)	
KlasseIII	128 (44)	30 (26)	98 (55)	
Echokardiographische Messungen‡, mean (SD)				
Vena contracta, mm	0.70 (0.18)	0.75 (0.19)	0.65 (0.15)	<0.001
EROA, cm2, median (IQR)	0.4 (0.3,0.6)	0.4 (0.3,0.6)	0.4 (0.3,0.6)	0.685
Regurgitationsvolumen, ml, median (IQR)	65 (42,81)	80 (50,154)	56 (40,75)	0.038
Systolisch pulmonaler Venenrückfluss, %	195 (61)	81 (65)	113 (58)	0.242
Mitraler Annulus Diameter, mm	4.2 (0.6)	4.1 (0.7)	4.1 (0.6)	0.378

LVEF, %	48 (17.6)	58 (13.9)	42 (16.9)	<0.001
LVEF < 35%, n (%)	78 (24)	11 (9)	67 (33)	<0.001
LVEDD, mm	59 (10.6)	58 (9.1)	58 (11.5)	0.530
LVEDS, mm	43 (12.8)	40 (10.5)	45 (13.8)	0.002
IVSd, mm	10.1 (1.8)	10.0 (1.9)	10.1 (1.7)	0.983
LVPWd, mm	9.8 (1.7)	10.0 (1.9)	9.6 (1.6)	0.153
LA-area, cm ²	35 (11.6)	35 (12.5)	35 (11.1)	0.691
MV-E, m/s	1.2 (0.4)	1.3 (0.4)	1.1 (0.3)	0.002
E/E'	21 (12.8)	19 (11.5)	23 (13.5)	0.019
sPAP, mmHg	47 (16.6)	43 (16.9)	51 (15.8)	<0.001

EROA, effektive Regurgitationsöffnungsfläche (n=48); IVSd, interventrikulär septale enddiastolischer Diameter; LVPWd, linksventrikuläre posteriore Wand, enddiastolischer Diameter; LA, linkes Atrium; LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVEDS, linksventrikuläre endsystolischer Diameter; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MV-E, mitral valve (Mitralklappe) frühe diastolische Geschwindigkeit; sPAP, systolisch pulmonaler arterieller Druck, Regurgitationsvolumen (n=44)

*Vergleichen der beiden Gruppen mit χ^2 test und ANOVA

†Carpentier Klassifikation: I, Annulus Dilatation, II, Prolaps; III, Restriktion

‡Vena contracta, mit Farbdoppler, parasternale lange Achse; EROA, mittels CW-Dopplerechokardiographie und proximal isovelocity hemispheric surface area (Öffnungsfläche); LVEF and LA-area, mittels 2D echocardiography; LVEDD, LVEDS, IVSd, LVPWd mittels M-mode Echocardiography; sPAP (n=305) und systolisch pulmonaler Venenrückfluss (n=204), MV-E, mit Dopplerechokardiographie (n=243); E/E' mittels Gewebedoppler (n=158)[57]

Tab.8: Echokardiographische Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger MI und ihre Subgruppen

4.4 Überlebensrate und Therapieoptionen der konservativ behandelten Patienten

Von den 206 konservativ behandelten Patienten haben 116 (56%) seither überlebt und 90 (44%) sind verstorben. Von den 116 Überlebenden hat sich bei 19 (16%) die MI gebessert. Diesen würde man laut Leitlinien weder eine chirurgische, noch eine minimalinvasive Therapie empfehlen. Von den restlichen 97 überlebenden Patienten könnte man, in Anbetracht der neuen Therapieoptionen, 39 (34%) Patienten ein Mitraclip, 20 (17%) eine Operation und 38 (33%) eine palliative Behandlung empfehlen (siehe Kapitel 3.5., Empfehlung zur Einteilung). Von den bereits verstorbenen Patienten, hätte man 42 (47%) ein Mitraclip, 14 (16%) eine Operation und 34 (38%) eine palliative Behandlung angeboten. (Abb. 28)

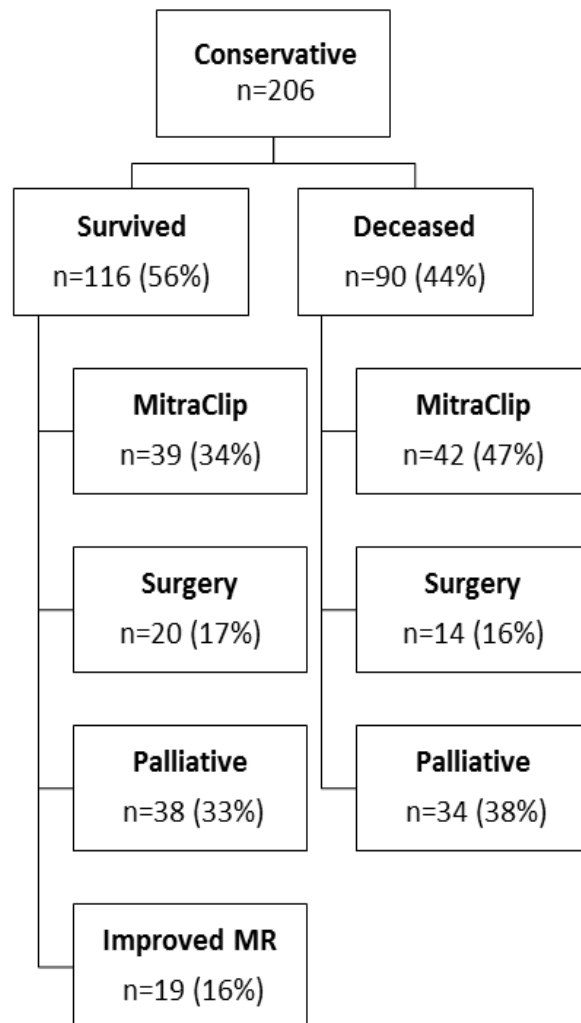


Abb.28: Einteilung der konservativen Gruppe in überlebende und verstorbene Patienten mit den Subgruppen: Mitraclip, Operation, Palliativ, verbesserte MI [57]

4.5 Übereinstimmung des STS Scores mit der potentiellen Einteilung

Laut dem STS Score im dem Diagramm 4 beträgt das durchschnittliche perioperative Mortalitätsrisiko, für das eingeteilte operative Patientenkollektiv 4,6%, wobei 3,9% für die bislang lebende Kohorte und 5,6% für die bereits verstorbene Kohorte gilt. Weiterhin liegt das Mortalitätsrisiko für das Patientenkollektiv der MitraClip Gruppe bei 7,8% und 10,49% für die konservative Patientengruppe.

Mortalitätsrisiko der eingeteilten Subgruppen nach STS-Score

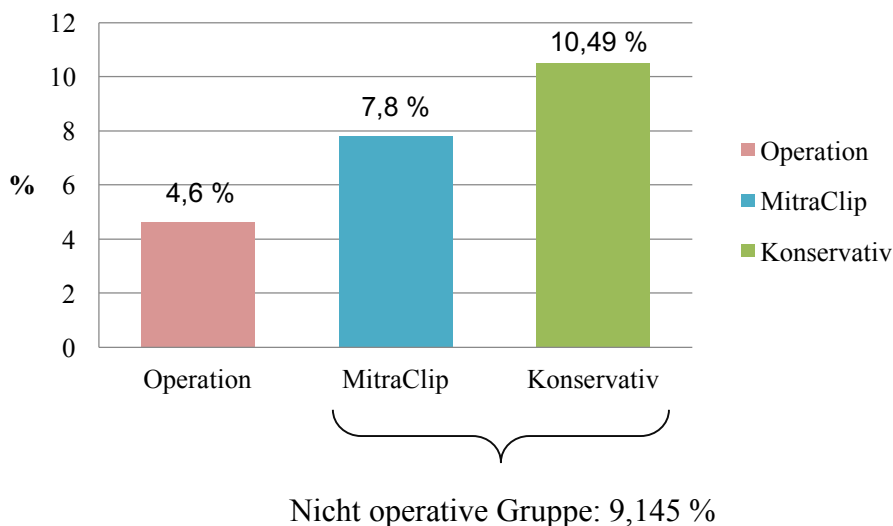


Diagramm 4: Berechnetes Mortalitätsrisiko der Subgruppen

4.6 Auswertung der drei Subgruppen nach Therapieoption

4.6.1 Charakterisierung aller konservativ behandelten

Betrachtet man den klinischen Zustand und die echokardiographischen Messungen der einzelnen Subgruppen miteinander (Tab.9), wird deutlich, dass die Mitraclip Patienten im Durchschnitt älter als die suggestive operative Gruppe sind. Sie gehören ätiologisch häufiger zur funktionellen Gruppe, entsprechend Carpentier Klassifikation Typ 1 Gruppe und haben einen höheren Kreatinin, E/E' und sPAP Wert. Auf der anderen Seite ist die GFR und LVEF niedriger. Stellt man die Mitraclip geeignete Gruppe mit der palliativen gegenüber, lassen sich ebenfalls einige Rückschlüsse ziehen. Mitraclip

Patienten sind jünger, haben häufiger eine funktionale MI mit Carpentierklassifikation Typ1, Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus, einen höheren diastolischen Blutdruckwert und einen geringeren Troponinwert. Echokardiographisch gemessen, fällt eine geringere LVEF, LVEDD, LVPWD und MV-E auf. Insgesamt sind aus der konservativen Gruppe 90 (44%) von 206 Patienten (Abb.20) innerhalb von 23 Monaten verstorben.

Tabelle 9: Charakteristika aller konservativ behandelten Patienten mit mittel-hochgradiger MI, eingeteilt nach ihrer möglichen Therapieoption

Charakteristika	All (n = 206)	Palliative (n=72, 35%) ¹	MitraClip (n=81, 39%) ²	Operation (n=34, 17%) ³	verbesserte MI (n=19, 9%)	[1] 1 vs 2	P-Wert* [2] 1 vs 3	[3] 2 vs 3	Bonferroni
Alter, Jahre, mean (SD)	76 (12.8)	81 (7.5)	76 (12.3)	66 (16.4)	69 (11.7)	0.001	<0.001	<0.001	1,2,3
männlich, n (%)	112 (55)	36 (50)	44 (55)	20 (59)	12 (63)	0.538	0.396	0.707	
Komorbiditäten, n (%)									
Herzinsuffizienz	145 (70)	42 (58)	63 (78)	22 (65)	18 (95)	0.010	0.531	0.145	1
Systolisch links-ventrikuläre Dysfunktion	144 (70)	41 (57)	63 (78)	22 (65)	18 (95)	0.006	0.447	0.145	1
Diastolische Herzinsuffizienz	82 (40)	25 (35)	36 (44)	10 (29)	11 (58)	0.220	0.587	0.1330	
KHK	99 (55)	30 (48)	41 (56)	15 (54)	13 (68)	0.320	0.600	0.814	
Hypertonie	138 (68)	49 (68)	54 (68)	24 (73)	11 (58)	0.969	0.629	0.646	
Diabetes mellitus	61 (30)	17 (24)	33 (42)	9 (27)	2 (11)	0.018	0.687	0.148	NS

Adipositas	27 (18)	9 (19)	11 (18)	7 (27)	0	0.851	0.442	0.330	
Vorherige cardiovaskuläre Operationen, n (%)	51 (25)	19 (26)	21 (26)	5 (15)	6 (32)	0.985	0.180	0.179	
Schrittmacher oder ICD Implantation, n (%)	46 (22)	13 (18)	22 (27)	7 (21)	4 (21)	0.181	0.756	0.459	
NYHA funktionale Klasse III-IV, n (%)	101 (65)	44 (79)	38 (62)	13 (52)	6 (32)	0.055	0.016	0.496	NS
Vital status									
Systolisch arterieller Blutdruck, mmHg, mean (SD)	126 (25.6)	127 (31.7)	125 (25.3)	127 (16.4)	123 (14.4)	0.956	0.355	0.256	
Diastolischer arterieller Blutdruck, mmHg, mean (SD)	72 (13.3)	68 (16.4)	73 (15.9)	76 (10.1)	77 (11.9)	0.027	0.001	0.137	2
HF, Schläge/Minute, mean (SD)	77 (16.7)	79 (15.1)	77 (17.7)	75 (19.9)	74 (11.0)	0.492	0.116	0.352	
VHF, n (%)	117 (58)	46 (66)	45 (56)	19 (58)	7 (37)	0.236	0.424	0.897	
LSB, n (%)	40 (21)	11 (16)	18 (23)	6 (19)	5 (26)	0.297	0.749	0.618	
Dekompensations zeichen, n (%)	142 (85)	57 (92)	55 (83)	24 (89)	6 (32)	0.141	0.644	0.968	
Labormessungen, median (IQR)									
Kreatinin, mg/dl	1.2 (1.0, 1.6)	1.3 (1.1, 1.7)	1.3 (1.0, 1.8)	1.0 (0.9, 1.2)	1.2 (1.1, 1.5)	0.773	0.003	0.008	NS
GFR, mL/min/1.73 m ²	52 (36, 72)	48 (35, 64)	49 (34, 71)	64 (57, 88)	56 (45, 70)	0.744	<0.001	0.003	2,3
cTnT, ng/mL, median (IQR)	0.02 (0.01, 0.08)	0.03 (0.01, 0.88)	0.01 (0.01, 0.04)	0.05 (0.01, 0.26)	-	0.049	0.797	0.166	NS

NT-proBNP, pg/ml, median (IQR)	3690 (1016, 9783)	1146 (660, 1146)	5188 (3132, 21721)	4248 (513, 22669)	-	0.053	0.456	0.570	
MR Ätiology, n (%)						<0.001	0.996	0.002	1,3
Primär	56 (30)	30 (45)	12 (16)	13 (45)	4 (21)				
Sekundär	131 (70)	37 (55)	63 (84)	16 (55)	15 (79)				
Carpentier Klassifikation, n (%)						0.002	0.937	0.032	NS
Klasse I	47 (26)	9 (15)	29 (39)	5 (18)	4 (21)				
Klasse II	33 (19)	17 (28)	8 (11)	8 (29)	3 (16)				
Klasse III	98 (55)	34 (57)	37 (50)	15 (54)	12 (63)				
STS Risk Score, mean (SD)	8.0 (7.1)	10.5 (7.9)	8.2 (6.8)	4.6 (3.9)	4.3 (5.3)	0.012	<0.001	0.004	2,3
Echokardiographische Messungen, mean (SD)					-				
Vena contracta, mm	0.7 (0.15)	0.7 (0.15)	0.6 (0.15)	0.7 (0.18)	0.6 (0.13)	0.524	0.442	0.210	
EROA, cm ² , median (IQR)	0.4 (0.3, 0.6)	0.4 (0.2, 0.7)	0.3 (0.3, 0.5)	0.5 (0.3, 0.6)	-	0.855	0.639	0.308	
Regurgitationsvolumen, ml, median (IQR)	56 (40, 75)	69 (40, 97)	50 (36, 70)	65 (48, 76)	-	0.297	0.661	0.324	
Systolisch pulmonaler Venenrückfluss	113 (58)	41 (62)	44 (57)	20 (63)	8 (42)	0.546	0.971	0.605	
Mitral annular Diameter, mm	4.1 (0.6)	4.1 (0.5)	4.2 (0.7)	4.1 (0.5)	4.1 (0.5)	0.555	0.608	0.405	
LVEF, %	42 (16.9)	47 (17.7)	38 (16.8)	46 (13.9)	38 (15.3)	0.003	0.786	0.011	1
LVEF < 35%, n (%)	67 (33)	18 (25)	37 (46)	5 (15)	7 (37)	0.008	0.230	0.002	1,3

LVEDD, mm	58 (11.5)	56 (9.6)	60 (12.4)	60 (12.3)	59 (11.7)	0.047	0.132	0.976	NS
LVEDS, mm	45 (13.8)	45 (12.1)	47 (14.8)	44 (14.3)	47 (13.7)	0.166	0.970	0.292	
IVSd, mm	10.1 (1.7)	10.3 (2.0)	9.8 (1.5)	10.2 (1.6)	9.7 (1.5)	0.134	0.893	0.239	
LVPWd, mm	9.6 (1.6)	10.2 (1.5)	9.4 (1.5)	9.4 (1.8)	9.3 (1.4)	0.006	0.013	0.503	1
LA-area, cm ²	35 (11.1)	35 (8.4)	37 (11.3)	35 (16.3)	29 (4.6)	0.533	0.419	0.306	
MV-E, m/s	1.1 (0.3)	1.2 (0.4)	1.1 (0.3)	1.0 (0.4)	1.0 (0.4)	0.032	0.101	0.996	1
E/E'	23 (13.5)	22 (8.8)	26 (17.4)	14 (6.4)	24 (10.3)	0.596	0.008	0.003	3
sPAP, mmHg	51 (15.8)	55 (16.7)	51 (15.5)	44 (14.5)	44 (11.2)	0.187	0.005	0.030	2

Definitionen und Methodik wie in der Tab.6 und 7. cTnT, kardiales Troponin T (n=62); NYHA, New York Heart Association (n=154), NT-proBNP, Amino-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (n=16); EROA, effektive Regurgitationsöffnungsfläche (n=15); Regurgitationsvolumen (n=15); E/E' (n=82)

*Vergleich der Gruppen mit dem χ^2 Test und ANOVA (post hoc Bonferroni)[57]

Tab.9: Charakteristika aller konservativ behandelten Patienten mit mittel-hochgradiger MI, eingeteilt nach ihrer möglichen Therapie

5 Diskussion

5.1 Problemstellung und Outcome der konservativ medikamentös behandelten Patienten

Bislang wurde eine hochgradige MI bei Patienten deren Zustand es erlaubte operativ behandelt. Aufgrund eines geringeren peri- und postoperativen Mortalitätsrisikos, welche mit einem geringeren Thrombose- und Infektionsrisiko bei Verzicht auf Fremdkörper einhergeht, wurde eine Mitralklappenrekonstruktion vor einem Klappenersatz präferiert. Vor allem Patienten mit einer degenerativen Erkrankung weisen ein geringes operatives Risiko auf und werden daher mit diesem Verfahren behandelt. [29, 58] Mit steigendem Alter und multiplen Komorbiditäten ist das Operationsrisiko jedoch nicht mehr tragbar, sodass diese Risikogruppe ausschließlich medikamentös behandelt worden ist.[59] Hierbei ergab diese Studie, dass aus einem Patientenkollektiv von 331 mit hochgradiger MI, in einem Zeitraum von 2008 bis 2012, an der Universitätsklinik Würzburg 62% konservativ therapiert worden sind, aus denen 44% innerhalb 23 Monaten verstorben sind. Eine weitere Studie aus Cleveland aus dem Jahr 2014 bestätigt diese schlechte Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener MI. Aus einer Patientengruppe von 1095 mit hochgradiger MI und einer Herzinsuffizienz in einem Zeitraum zwischen 2000 und 2008, wurden 53% konservativ behandelt, von denen 20% im ersten Jahr und insgesamt 50% in einer 5- Jahresverlaufsuntersuchung verstarben.[60]

5.2 Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz

Die MI ist die zweithäufigste Klappenerkrankung in den Industrieländern. Die Zahl der Betroffenen steigt mit dem Alter und ist ein bekanntes kardiovaskuläres Problem im Gesundheitssystem.[61] Laut einer Studie von Iung et al., konnten 11% aller Klappenerkrankungen im Erwachsenenalter auf eine isolierte hochgradige MI zurückgeführt werden.[62] Auch die Framingham Heart Studie beweist dies, bei einem Prozentsatz von über 19% der Patienten mit einer mindestens milden Form der MI in ihrer Kohortenpopulation.[63] Auch in dieser Studie konnte man mit dem DataWarehouse bei 5,3% der gesamten Kohorte, mit einer Anzahl von 43690 Patienten,

eine mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz identifizieren. Der Prozentuale Anteil wirkt vergleichsweise zur Framingham Heart Studie geringer, da die Patienten mit leichtgradiger MI ausgeschlossen wurden.

5.3 Neues Therapieverfahren „Mitraclip“

Aufgrund des hohen Alters und Operationsrisikos der meisten Patienten mit MI wurde seit 2008 ein alternatives minimal invasives Verfahren namens Mitraclip eingeführt. Es soll sowohl die Langzeitprognose bei Hochrisikopatienten verbessern, als auch das NYHA Stadium für eine bessere subjektive Lebensqualität senken.[32] Da dieses Verfahren in Europa und Amerika bislang noch gering erprobt ist und die aktuellen Informationen über die realistische Bedeutsamkeit der Anwendung nicht geklärt ist, wurde der Fokus in der vorliegenden Arbeit auf die Bestimmung der Prävalenz dieses optionalen interventionellen Verfahrens gelegt.

5.4 Charakterisierung der Subgruppen nach ätiologischer Klassifikation

In dieser Studie konnte mit Hilfe eines Computerprogramms, das von der Universitätsklinik Würzburg erstellt worden ist, namens DataWarehouse, 331 Patienten mit hochgradiger MI aus einer Population von 43690 in einer Periode von 4 Jahren erfassen. 62% der 331 Patienten wurde als Hochrisikogruppe eingestuft, von denen 39% für ein Mitraclip Verfahren geeignet wären. Insgesamt wiesen 70% der konservativen Gruppe eine funktionelle MI auf. Die restlichen 38% konnten operativ versorgt werden. Davon hatte die Mehrzahl mit 78% eine degenerativen MI. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der operierten Patienten in der Cleveland- Studie mit einem Wert von 47% um 9 % höher als in dieser Studie.[60] Nichtsdestotrotz bestätigte sich im Gegensatz zu der Euro Heart Operations-Studie, bei der aus 396 Patienten mit hochgradiger MI 61% der nicht operierten Probanden eine degenerative MI aufwiesen,[64] die Verteilung der MI Ätiologie bei der operativen und konservativen Gruppe ebenfalls. In der Cleveland-Studie hatten 84% der operierten Patienten eine degenerative Ursache der Erkrankung. Wohingegen 64% der konservativen Gruppe eine funktionelle MI aufwiesen.[60] Die Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse kann an dem speziellen Patientenkollektiv

im Herzinsuffizienz-Zentrum der Universitätsklinik Würzburg liegen. Da hier viele Patienten mit Herzinsuffizienz behandelt werden, zeigen sich häufiger dilatative Ventrikel, sodass eine daraus folgende funktionelle MI nachvollziehbar wäre. Auch in der durchgeführten Studie zur Ermittlung des Outcomes nach Mitraclip in Hamburg kamen ähnliche Ergebnisse heraus. Von den 104 konservativ behandelten Patienten mit hochgradiger MI hatten 67% eine funktionelle, 27% eine degenerative und weitere 6% eine gemischte MI.[33] Letztendlich hat die Klassifizierung der MI nach ihrem ätiologischen Gesichtspunkt einen erheblichen Einfluss auf das Outcome der Prozedur und sollte daher gründlich untersucht werden.[65]

5.5 Vergleich der nach Therapieempfehlung eingeteilten Subgruppen

Insgesamt war die eingeteilte konservative Gruppe mit 76 Jahren im Durchschnitt 15 Jahre älter als die operative Gruppe. Sie hatte einen 55% männlichen Anteil vs. der operativen Gruppe mit einem Wert von 70% und litten häufiger unter weiteren Komorbiditäten. In der Hamburger Studie wurde ein ähnliches Resultat ermittelt. Diese waren im Durchschnitt 74 Jahre alt, mit einem 62% Männeranteil.[33] Weiterhin hatte die Patienten in dieser Studie eine geringere linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer LVEF von $42\% \pm 16,9$, im Gegensatz zum operativen Kollektiv mit einer LVEF von $58\% \pm 13,9$. All diese Faktoren erhöhen das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei einem operativen Eingriff. Daher lässt sich das Risiko mit dem STS Score berechnen und hilft dem interdisziplinären Team aus kardiologischen und herzchirurgischen Ärzten bei der Entscheidungsfindung. Den Messungen nach waren die Vena Contracta und das REV, sowie die LVEF und MV-E in der konservativen Gruppe um einiges niedriger als die der chirurgischen Gruppe. Andererseits war das LVEDS, E/E' und der sPAP erhöht. Dies liegt wohl daran, dass bei einer akuten MI in Folge einer pathologischen Veränderung des Konstrukts zeitnah operativ eingegriffen werden kann, sodass keine langfristige hämodynamische Druckbelastung zu kardiologischen Veränderungen führt. Denn im Gegensatz hierzu, ist die konservative Gruppe mit einer sukzessiven Dilatation des Mitralklappenringes, des Vorhofs mit einhergehendem erhöhtem pulmonalen Druck und letztendlich bei einem Abfall des Schlagvolumens mit einer Dilatation des Ventrikels konfrontiert, die zu einer Wandverdickung, einem

erhöhten Ventrikelfüllungsdruck und gleichzeitig zu einer verminderten Füllungszeit des Ventrikels führt.

Weiterhin ergab sich in dieser Studie ein Mortalitätsrisiko von 4,6% für die eingeteilte operative Gruppe und 9,14% für die konservative Gruppe. Zum Vergleich lag in der Cleveland Studie der Wert bei 4% für die operative Gruppe und bei 5,8% für die konservative Gruppe.[60] Der Grund für den erheblichen Unterschied im Mortalitätsrisiko in der konservativen Gruppe lässt sich lediglich erahnen. Zum einen wurde das Risiko für einen Mitralklappenersatz berechnet, welcher um fast das Doppelte höher ist als bei einer Mitralklappenrekonstruktion. Allerdings wurde das Verfahren in der Cleveland Studie nicht beschrieben, sodass man nur vermuten kann, dass dort der Score für eine Rekonstruktion verwendet wurde, auch wenn die operativen Gruppen sich ähneln. Zum anderen besitzt die Universitätsklinik Würzburg ein Herzinsuffizienzszentrum, aus dem ebenfalls Patienten gesammelt worden sind, welche wohlmöglich multimorbider eingestuft werden können. Da eine Operation bei einer funktionellen MI wegen eines erhöhten peri-operativen Risikos häufig vermieden wird, gibt es weder konkrete Studiendaten zum Operationsrisiko, noch Informationen zum Langzeitüberleben. Daher wurde für genau dieses Patientenkollektiv, mit einem hohen Operationsrisiko und einer MI mit funktioneller Ursache, das Mitraclip Verfahren eingeführt.[66] Es ist ein sicheres Verfahren, das ähnlich gute Ergebnisse wie das offene operative Verfahren in der Rückbildung des Remodelings bringt und den klinischen Zustand des Patienten verbessert.[66] Außerdem weisen die Patienten laut Whitlow im Vergleich zur medikamentösen Gruppe eine signifikant höhere Überlebensrate auf.[67] Erwähnenswerterweise ist zu beachten, dass die Whitlow Studie retrospektiv durchgeführt worden ist und die Schlussfolgerung leider noch nicht in einer randomisierten prospektiven Studie bewiesen worden ist.

In den Leitlinien wird das kathetergestützte Verfahren symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen MI empfohlen.[29] Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die konservative Gruppe ausführlicher untersucht, um zu überprüfen, ob das Patientenkollektiv die publizierten Kriterien erfüllt. Dabei kam heraus, dass 81 (39%) der medikamentös therapierten Gruppe die echokardiographischen und klinischen Kriterien zur Durchführung eines Mitraclips erfüllen. Im Verlauf wurden zwei Patienten

aus unserer Kohortengruppe im Verlauf in einer externen Klinik mit einem Mitraclip versorgt, da zu diesem Zeitpunkt unsere Klinik das Verfahren noch nicht eingeführt hatte. Darüber hinaus wären laut der Leitlinienkriterien 34 (17%) der konservativen Gruppe für eine Operation geeignet. Bei den weiteren 72 (35%) Patienten könnte man lediglich die Medikamentengabe optimieren, da diese weder für eine Operation noch für ein Mitraclip-Verfahren geeignete Kandidaten wären.

Obwohl die Kohortengruppe mittels Laborwerte klinischer und echokardiographischer Daten detailliert charakterisiert wurde, konnten man wenige signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen erkennen. Dies kann an der geringen Anzahl der Patienten in den drei Subgruppen (Operation, Mitraclip, Palliativ) liegen oder daraufhin weisen, dass die Entscheidung über das Therapieverfahren nicht ausschließlich von den Kriterien abhängen sollte, sondern immer noch einer individuellen Entscheidung für jeden einzelnen Patienten bedarf.

5.6 Stärken und Limitationen der Studie

Dank der großen digitalen Datenbank „DataWarehouse“ der Universität Würzburg konnte eine Population von 43690 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2008 und 2012 in der Klinik entweder ambulant oder stationär aufgenommen worden sind, nach ihren Risikofaktoren charakterisiert werden. Aus dieser großen Population, die einer weltweiten Kohorte gleichkommt, war es möglich, die Prävalenz der Patienten mit hochgradiger MI zu selektieren und sowohl eine klinische als auch eine echokardiographische detaillierte Beschreibung zu erstellen, um ein potentiell Patientenkollektiv für ein Mitraclip-Verfahren zu bestimmen. Hierbei könnte die Häufigkeit der hochgradigen MI möglicherweise unterschätzt worden sein, da der Report der Patienten mit leichter oder mittelgradiger MI aus den echokardiographischen Daten nicht nochmals mit der Echobefundungssoftware EchoPac überprüft wurde. In Folge dessen, da es eine retrospektive Studie ist, konnten lediglich echokardiographische Daten aus einer Routineuntersuchung gesammelt werden, sodass Informationen zu einigen Messwerten bei manchen Patienten fehlten. Nichtsdestotrotz wurden ausschließlich Patienten mit guter Bildqualität in die Kohorte zur Evaluierung der Morphologie der Segel eingeschlossen, was für die Einteilung der Patienten für ein

Mitraclip Verfahren essentiell ist. Obwohl diese Einteilung nicht extern evaluiert wurde, konnte mit Hilfe des berechneten STS Scores für alle 331 Patienten mit hochgradiger MI, die Zuordnung zur operativen und konservativen Gruppe überprüft werden. Allerdings ergab sich bei den für einen Mitraclip geeigneten Patienten eine durchschnittliche LVEF von 38%, was laut der Mitraclipstudie von Rudolph et al. eine schlechte Voraussetzung für den Erfolg des Verfahrens ist. Es gibt ein fächerübergreifendes Heart Team in der Universitätsklinik Würzburg, das solche Therapieentscheidungen wie den Mitraclip fortlaufend debattiert. Das klinikinterne System setzt hierbei voraus, dass das kardiologische Personal die optionalen Patientenfälle dem herzchirurgischen Team suggestiv vorstellt. Somit kann man davon ausgehen, dass die Anzahl des möglichen operativen Patientenkollektivs wahrscheinlich unterschätzt wird.

5.7 Schlussfolgerung

Eine Vielzahl der Patienten in dieser Kohorte weist in Folge des hohen Alters und deren Komorbiditäten ein zu hohes Operationsrisiko auf. Sie zeigen größtenteils eine funktionelle MI auf und werden lediglich medikamentös therapiert. Obwohl sich der Grad der MI bei einigen Patienten mit Hilfe der Medikamente gebessert hat, sieht die Prognose der Mehrheit des Kollektivs schlecht aus. Sie zeigen eine starke klinische Belastung, einhergehend mit Dyspnoe in Ruhe, medikamentös nicht einstellbaren kardialen Dekompensationszeichen mit anschließendem Herztod auf. Diese Studie belegt, dass mehr als 1/3 dieser Patienten von dem minimal-invasivem kathetergestützten Verfahren „Mitraclip“ profitieren könnten. Es soll die Lebensqualität durch die Reduzierung des NYHA Stadiums verbessern und die Lebenserwartung verlängern.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser klinisch retrospektiven Studie ist es die Prävalenz der aufgrund eines zu hohen Mortalitätsrisikos für eine Operation nicht geeigneten Patienten mit hochgradiger MI für ein kathetergestütztes Verfahren namens „Mitraclip“, das in Europa erst seit 2008 als optionale Therapieform besteht, zu bestimmen. Dabei interessiert man sich für die Häufigkeit der hochgradigen MI in einem Krankenhaus der Maximalversorgung. Anhand dieser Daten kann sowohl die Prognose der Patienten mit diesem Krankheitsbild bestimmt, sowie die Prävalenz der geeignetsten Therapieform (chirurgisch, interventionell, medikamentös) für jeden einzelnen Patienten erhoben werden.

Methoden: Mit einer von dem Herzinsuffizienz-Zentrum der Universitätsklinik Würzburg konzipierten Software namens DataWarehouse konnte mit einer Präzisionsrate von 0,99 aus einer Datenbank von 800.000 Patienten ein Kollektiv mit mittel bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und einem Mindestalter von 18 Jahren, in einem Zeitraum zwischen 2008 und 2012, identifiziert werden. Ebenfalls mit eingeschlossen wurden Patienten mit einem Zustand nach Mitralklappenrekonstruktion oder Klappenersatz. Hierbei bediente sich die Software der Informationen aus Arztbriefen, echokardiographischen Befunden, Koronarangiographien, Magnetresonanztomographien und Anamnesen. Zur Minimierung der möglichen Computerfehler, wurden die identifizierten Probanden nochmals manuell überprüft und nach den echokardiographischen Kriterien für eine mittel-hochgradige MI, anhand der aus dem klinischen Routineuntersuchung gespeicherten Ultraschallbildern im EchoPac, nachgemessen. Des Weiteren wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung echokardiographische Verlaufskontrollen inklusive Blutbild und 6-Minuten-Gehtest, durchgeführt und zur Einordnung der Insuffizienz und zur Evaluation der Morphologie der Mitralsegel für die Option des kathetergestützten Verfahrens herangezogen. Schlussendlich wurden alle für eine Operation geeigneten Patienten anhand der Verlaufsprotokolle in den Arztbriefen bestimmt und die konservative Gruppe nach der Segelmorphologie für ein minimalinvasives Verfahren, oder einem palliativen Umgang eingeteilt. Da die Einteilung nicht extern geprüft worden ist, sollte der STS Score, der

zur Bestimmung des perioperativen Mortalitätsrisikos anhand der Risikofaktoren berechnet wird, die Tendenz der Einteilung evaluieren.

Ergebnisse: Aus 43.690 Patienten, die in einer Periode von 4 Jahren in der Universitätsklinik Würzburg stationär oder ambulant behandelt worden sind, wurden 2305 (5,3%) Patienten mit einer mittel, mittel-hochgradigen oder hochgradigen MI identifiziert. Nach manueller Überprüfung erwiesen sich die Mitralklappen von 387 Patienten als mittel-hochgradig oder hochgradig und laut der echokardiographischen Auswertungen hatten letzten Endes 331 Probanden eine hochgradige MI. Von den 331 Patienten wurden 125 (38%) operativ versorgt und 206 (62%) konservativ medikamentös behandelt. 70% davon wiesen eine funktionelle MI auf. Von den 206 medikamentös behandelten Patienten hat sich der Schweregrad der MI bei 19 (16%) mit Hilfe der Medikamente gebessert. Nichtsdestotrotz verstarben weitere 90 (44%) bereits innerhalb von 23 Monaten. Dabei wären 81 (39%) Patienten der konservativen Gruppe für ein Mitraclip Verfahren geeignet gewesen und weitere 34 (17%) hätte man einem operativen Verfahren unterziehen können. Die restlichen 72 (35%) Patienten wurden wegen des zu hohen Mortalitätsrisikos und der ungeeigneten Segelmorphologie palliativ eingestuft. Der errechnete STS-Score bestätigte unsere tendenzielle Einteilung der konservativen Kohorte in eine operative und nicht operative Gruppe. Bei einem Cut-Off Wert von 6% für ein perioperatives Mortalitätsrisiko, lag der durchschnittliche Wert für die optionale operative Gruppe bei 4,6% und für die nicht operative Gruppe bei 9,145%.

Zusammenfassung: Die Daten lassen vermuten, dass ein hoher Prozentsatz der konservativen Gruppe von dem neuen minimalinvasiven Verfahren „Mitraclip“ profitieren könnte. Das Patientenkollektiv war klinisch stark belastet, litt unter Dyspnoe in Ruhe, medikamentös nicht einstellbarer kardialer Dekompensationszeichen und verstarb ohne Therapie anschließend am Herztod. Das neue Therapieverfahren könnte sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. Wallenborn, J., et al., *Systematic Echocardiographic Evaluation of Mitral Valve Regurgitation for Transcatheter Edge-to-Edge Repair*. Echocardiography, 2016. **33**(7): p. 1069-79.
2. Heart, M.A.; Available from: https://my.americanheart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_425339.pdf.
3. Carpentier A, A.D., Filsoufi F, *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction*. 2010, Philadelphia: Saunders.
4. Lancellotti, P., et al., *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease)*. Eur J Echocardiogr, 2010. **11**(4): p. 307-32.
5. Anderson, R.H. and M. Kanani, *Mitral valve repair: critical analysis of the anatomy discussed*. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2007. **2007**(102): p. mmcts 2006 002147.
6. Lee, A.P., et al., *Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation*. Circulation, 2013. **127**(7): p. 832-41.
7. Dal-Bianco, J.P. and R.A. Levine, *Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography*. Cardiol Clin, 2013. **31**(2): p. 151-64.
8. Ho, S.Y., *Anatomy of the mitral valve*. Heart, 2002. **88 Suppl 4**: p. iv5-10.
9. Dudzinski, D.M. and J. Hung, *Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation*. Cardiovasc Ultrasound, 2014. **12**: p. 46.
10. Lunkenheimer, P.P., et al., *[On the mechanism of valve plane (author's transl)]*. Thoraxchir Vask Chir, 1975. **23**(2): p. 131-7.
11. Dal-Bianco, J.P., et al., *Basic mechanisms of mitral regurgitation*. Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 971-81.
12. G., N., *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. **2**: p. 76-79.
13. Carpentier, A., *Cardiac valve surgery--the "French correction"*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(3): p. 323-37.
14. Ziemer Gerhard, H.A., *Herzchirurgie*. 2010, Springer-Verlag GmbH: Berlin u.a. p. 649.
15. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
16. Benes, J., *[Dawn of the antibiotic era and some consequences for the present]*. Klin Mikrobiol Infekc Lek, 2012. **18**(5): p. 142-9.

17. Ribeiro, G.S., et al., *Surgery for valvular heart disease: a population-based study in a Brazilian urban center*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37855.
18. *Mitral Regurgitation: Etiology and Pathology*, in *Braundwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, B.R.O. Libby Peter, Mann Douglas L., Zipes Douglas P., Editor. 2008, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 1657-1659.
19. Otto, C.M., *Timing of surgery in mitral regurgitation*. Heart, 2003. **89**(1): p. 100-5.
20. Ravelli, F. and M. Allessie, *Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1686-95.
21. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
22. Patel, H., et al., *Pulmonary hypertension in mitral regurgitation*. J Am Heart Assoc, 2014. **3**(4).
23. Guazzi, M. and B.A. Borlaug, *Pulmonary hypertension due to left heart disease*. Circulation, 2012. **126**(8): p. 975-90.
24. Rigolin, V.H. and R.O. Bonow, *Hemodynamic characteristics and progression to heart failure in regurgitant lesions*. Heart Fail Clin, 2006. **2**(4): p. 453-60.
25. Reimer-Kent, J., *Heart sounds: are you listening? Part 2*. Can J Cardiovasc Nurs, 2013. **23**(3): p. 3-9.
26. *Krankheitslehre*. 2015, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart. p. 313.
27. Skeik, N. and D.C. Patel, *A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions*. Int J Angiol, 2007. **16**(2): p. 53-8.
28. Enriquez-Sarano, M. and T.M. Sundt, 3rd, *Early surgery is recommended for mitral regurgitation*. Circulation, 2010. **121**(6): p. 804-11; discussion 812.
29. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(1): p. e1-e132.
30. Tribouilloy, C.M., et al., *Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications*. Circulation, 1999. **99**(3): p. 400-5.
31. Carabello, B.A., *The current therapy for mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(5): p. 319-26.
32. Gaemperli Oliver, C.R., *MitraClip for the treatment of mitral regurgitation*. Cardiovascular Medicine, 2012: p. 276-286.
33. Rudolph, V., et al., *Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2190-5.
34. Feldman, T., et al., *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1395-406.
35. Lapp H., K.I., *Das Herzkatheterbuch*. 2014, Georg Thieme Verlag. p. 159.
36. Mauri, L., et al., *4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(4): p. 317-28.

37. Delorme S., D.J., *Duale Reihe Sonographie*. 2005, Georg Thieme Verlag.
38. Flachskampf, A.F., *Praxis der Echokardiographie*. 2007, Georg Thieme Verlag KG.
39. H., D.S., *Kurzes Lehrbuch der Physik*. 1942: Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
40. Schlungbaum W., F.U., Stabell U., *Medizinische Strahlenkunde*. Vol. 7. 1994: Walter de Gruyter
41. Köhler E., T.M., *Klinische Echokardiographie*. 2001, Georg Thieme Verlag.
42. Rüdiger, K., *Medizintechnik*. 2002, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
43. Henning, B., *Uro-Sonographie*. 1981, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York.
44. R., S.P.m.E., ed. *Klinische Bedeutung der Echokardiographie*. Vol. 24. 1979: Biomedizinische Technik. 236-241.
45. Feigenbaum, H., *Role of M-mode technique in today's echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(3): p. 240-57; 335-7.
46. Fette, G., *Extraction from Unstructured Electronic Health Records and Integration into a Data Warehouse.*, in *GI-Jahrestagung*. 2012. p. 1237-1251.
47. Gottdiener, J.S., et al., *American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1086-119.
48. H., D., *Medizinische Gutachten*. 2008: Springer Science & Business Media
49. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(2): p. 165-93.
50. Lambertz H., L.H., *Transösophageale Echokardiografie*. 2013, Georg Thieme Verlag KG. p. 127-128.
51. Boekstegers, P., *Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem Mitraclip-Verfahren*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013: p. 95-96.
52. Boekstegers, P., et al., *Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(2): p. 85-96.
53. surgeons, T.s.o.t.t. *Online STS Adult Cardiac Surgery Risk Calculator*.
54. Grossi, E.A., et al., *Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(6): p. 1107-24.
55. Gillinov, A.M., et al., *Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(6): p. 1125-41.
56. Christel, W., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 5. 2010: Springer Medizin Verlag.
57. Wallenborn, J., et al., *Prevalence of severe mitral regurgitation eligible for edge-to-edge mitral valve repair (MitraClip)*. Clin Res Cardiol, 2016.
58. Akins, C.W., et al., *Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(3): p. 668-75; discussion 675-6.
59. Mehta, R.H., et al., *Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2002. **74**(5): p. 1459-67.

60. Goel, S.S., et al., *Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(2): p. 185-6.
61. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
62. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
63. Singh, J.P., et al., *Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol, 1999. **83**(6): p. 897-902.
64. Mirabel, M., et al., *What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?* Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1358-65.
65. Tahta, S.A., et al., *Outcome after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation*. J Heart Valve Dis, 2002. **11**(1): p. 11-8; discussion 18-9.
66. Feldman, T., et al., *Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(8): p. 686-94.
67. Whitlow, P.L., et al., *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): p. 130-9.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Normale Mitralklappe in der sagittalen Ebene [3]	- 1 -
Abb.2: Carpentier Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz[3]	- 2 -
Abb.3: Führungskatheter über die Vena Cava inferior durch das Vorhofseptum in das linke Atrium [32]	- 7 -
Abb.4: Nahaufnahme beim Clippen an der Mitralklappe [33]: a) Mitralsegel schließen nicht vollständig, b) Führungsdraht mit Clip-System wird retrograd an die Mitralsegel herangeführt, c) Clip-System wird an den Segeln befestigt, d) Führungsdraht wird zurückgezogen. Darstellung des Ergebnisses	- 7 -
Abb.5: TEE Aufnahme links, 3D Aufnahme rechts: Mitraclip passiert das Vorhofseptum (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)	- 7 -
Abb.7: TEE Aufnahme links, 3D Aufnahme rechts: nach Clip-Einsetzung (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)	- 7 -
Abb.6 (links): Intraprozedurale TEE Aufnahme: Mitraclip Implantat mit Trägersystem und Führungskatheter bei retrograder Befestigung an den Mitralsegeln (Aufnahme aus dem Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg)	- 7 -
Abb.8: M-Mode durch den linken Ventrikel parasternale Längsachse, RV= rechter Ventrikel, LV= linker Ventrikel, IVS= interventrikuläres Septum, PLVW= posterior linksventrikuläre Wand	- 22 -
Abb.9: 2D-Bild parasternal Längsachse, Prolaps des posterioren Segels, AS= anteriores Segel, PS= posteriores Segel	- 22 -
Abb.10: 4-Kammerblick, Planimetrie des linken Atriums, LA= linkes Atrium, RA= rechtes Atrium, LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel.....	- 22 -
Abb.11: Planimetrie des linken Ventrikels im 4 Kammerblick, LV= linker Ventrikel-	23
-	-
Abb.12: Planimetrie des linken Ventrikels im 2 Kammerblick, LV= linker Ventrikel-	23
-	-

Abb.13: Flussprofil über der Mitralklappe mittels PW Doppler, Pseudonormale diastolische Funktion	- 24 -
Abb.14: ermitteltes E'	- 24 -
Abb.15: Beginnende pulmonale Venenflussumkehr S= Systole, D= Diastole	- 25 -
Abb. 16: T-REV _{MAX} mit dem CW-Doppler, T-REV _{max} = Trikuspidalregurgitationsvolumen	- 26 -
Abb.17: Farbdoppler der MI mit exzentrischem Jet entlang der anterioren Wand bis zum Vorhofdach in der parasternalen Längsachse	- 27 -
Abb.18: Jet im 4-Kammer-Blick	- 27 -
Abb. 19: PISA im 4-Kammerblick zur Bestimmung des Regurgitationsflusses	- 29 -
Abb. 20: CW Doppler der MI im 4-Kammerblick zur Ermittlung der EROA und dem daraus folgendem REV	- 29 -
Abb. 21: 3D-Aufnahme der Vena Contracta in funktioneller (A) und degenerativer MI (B)[4]	- 30 -
Abb.22: Vena Contracta in parasternaler Längsachse	- 31 -
Abb.23: TEE-Aufnahme im 2-Kammerblick: Segmentdarstellung der Mitralsegel [1] ...	32 -
Abb. 24: 4-Kammerblick im TEE, Vorhofmessungen [1]	- 32 -
Abb.25: Darstellung des Vorhofseptums in der der kurzen Achse (links), bicaval (rechts) [1]	- 33 -
Abb. 26: Systematische Einteilung der Kohorte	- 35 -
Abb.27: Darstellung des Selektionsverfahrens der Patienten mit einer mittel- hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und die Einteilung der Kohorte in eine operative und konservative Gruppen [57]	- 39 -
Abb.28: Einteilung der konservativen Gruppe in überlebende und verstorbene Patienten mit den Subgruppen: Mitraclip, Operation, Palliativ, verbesserte MI [57]	- 45 -

9 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Darstellung des Insuffizienzgrades bei der MK postoperativ und postinterventionell [2].....	- 9 -
Diagramm 2: LV enddiastolisches und endsystolisches Blutvolumen postoperativ und postinterventionell [2].....	- 10 -
Diagramm 3: NYHA Stadium nach Operation und Mitraclip[2].....	- 10 -
Diagramm 4: Berechnetes Mortalitätsrisiko der Subgruppen	- 46 -

10 Tabellenverzeichnis

Tab.2: LV enddiastolisches Volumen nach Operation und Mitraclip [36].....	- 11 -
Tab.1: Vergleich der unerwünschten Ereignisse 1 und 4 Jahre nach dem Operativen und interventionellem Eingriff [36].....	- 11 -
Tab.3: Einteilung nach Grad der Pumpleistung[48]	- 23 -
Tab.4: Bestimmung des Grads der Mitralklappeninsuffizienz nach Regurgitationsvolumen und Regurgitationsöffnungsfläche, PMI= primäre (degenerative) Mitralklappeninsuffizienz, SMI=sekundäre (funktionelle) Mitralklappeninsuffizienz[12]	- 29 -
Tab. 5: Grad der Mitralklappeninsuffizienz nach dem Maß der Vena Contracta bestimmt [4, 12].....	- 31 -
Tab. 6: Charakteristika der gesamten Kohorte nach Alter, Geschlecht und Risikofaktoren.....	- 40 -
Tab. 7: Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger/hochgradiger MI und ihre Subgruppen.....	- 42 -
Tab.8: Echokardiographische Charakteristika aller Patienten mit mittel-hochgradiger MI und ihre Subgruppen	- 44 -
Tab.9: Charakteristika aller konservativ behandelten Patienten mit mittel-hochgradiger MI, eingeteilt nach ihrer möglichen Therapie.....	- 50 -

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

A	späte diastolische Füllung des Ventrikels#
A 1	Anteriolateraler Lobus
A2	Anteriozentraler Lobus
A3	Anteriomedialer Lobus
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
AGIK	Arbeitsgemeinschaft der Interventionellen Kardiologie
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte
AML	anteriores Mitralklappensegel
AS	anteriores Segel
CRT	Kardiales Resynchronisationstherapie-System
cTnT	kardiales Troponin
CW-Doppler	Continues Wave-Doppler
CK-MB	Creatin-Kinase Muscle-Brain
2-D-Bild	2 Dimesionales Bild
D	diastolische Welle
E	frühe diastolische Füllung des Ventrikels
E'	Geschwindigkeitsprofil des Mitralannulusringes

E/E'	Verhältnis frühe diastolische Füllung des Ventrikels/Geschwindigkeitsprofil des Mitralannulusringes
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDS	Endsystolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effektive Regurgitationsöffnungsfläche (orifice area)
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-edge Repair Study
FS	Fractional shortening (Verkürzungsfraktion)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
ICD	Implantierbarer kardioverter Defibrillator
ICR	Intercostaler Raum
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Interventrikuläres Septum (diastolisch)
IVSs	Interventrikuläres Septum (systolisch)
Jet-F	Jet-Fläche
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDS	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVPWs	Linksventrikuläre Hinterwand (posterior wall) (systolisch)
LVPWd	Linksventrikuläre Hinterwand (diastolisch)
M-Mode	Motion-Mode
MRT	Magnetresonanztomographie
MV-E	frühdiastolische Mitralklappengeschwindigkeit
NT-proBNP	Amino-terminales pro-brain natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
P1	Posteriolateraler Lobus
P2	Posteriozentraler Lobus
P3	Posteriomedialer Lobus
PISA	Proximal isovelocitysurfacearea
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
PS	posteriors Segel
PW-Doppler	Pulsed-wave Doppler
Q	Regurgitationsfluss
S	systolische Welle
SAP	klinisches Verfahren betreut das Krankenhausinformationssystem
sPAP	systolisch pulmonaler arterieller Druck (Pressure)
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

STS- Risk Score	Society of Thoracic Surgeons` risk Score
Tab.	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TR-Vmax	maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalklappe
TTE	Transthorakale Echokardiographie
RA	rechtes Atrium
RAP	rechter Atriumdruck
ROF	Regurgitationsöffnungsfläche
REV	Regurgitationsvolumen
RV	rechter Ventrikel
MI	Mitralklappeninsuffizienz
v	Geschwindigkeit
VC	Vena Contracta
VHF	Vorhofflimmern

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Weidemann für die Überlassung dieser Arbeit bedanken. Diese ermöglichte mir einen tieferen Einblick in die Kardiologie, machte mich mit der Echokardiographie vertraut und lehrte mich wissenschaftlich zu arbeiten.

Prof. Weidemann war immer sehr freundlich, ein Vertrauter in der Klinik und gab mir das Gefühl in der Abteilung jederzeit willkommen zu sein. Bei Fragen oder Schwierigkeiten war er stets erreichbar und ermöglichte mir an dem ein oder anderen kardiologischen Kongress teilzunehmen. Er gab mir ebenfalls die Gelegenheit, ihn bei seinen alltäglichen Tätigkeiten in der Klinik zu begleiten, um ein besseres Bild vom klinischen Ablauf und seinen Aufgaben als Oberarzt zu erhalten. All diese Dinge stärkten mich in dem Bewusstsein eine kardiologische Laufbahn einzuschlagen.

Ich möchte mich ebenfalls bei meiner Betreuerin Dr. med. Julia Wallenborn bedanken, mit der ich gemeinsam die Daten erfasst habe. Dank ihr konnte die Studie effizient durchgeführt werden und erfolgreich publiziert werden.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei Prof. Störk, der uns mit Ideen zur Umsetzung der Studie kräftig unterstützt hat.

Ein ganz besonders großer Dank geht an Larissa Buravesky und Dan Liu, die mich das Ausmessen der echokardiographischen Parameter lehrten und einen freundschaftlichen Umgang pflegten, sowie an alle Mitarbeiter der echokardiographischen Abteilung in der Universitätsklinik Würzburg.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich mein ganzes Leben lang begleitet und mein Fels in der Brandung ist. Diese hat mir stets mentalen Halt gegeben, ganz viel Liebe und Wärme, sowie finanzielle Unterstützung, ohne die ich nicht so sorgenlos mein Studium hätte fortführen können. Außerdem möchte ich an dieser Stelle an meinen verstorbenen Großvater und Großmutter gedenken, die wie zwei Engel über meinen Bruder und mich hüten und dessen Präsenz bei allen Erfolgen, sowie Misserfolgen allgegenwärtig ist.

Außerdem gilt mein Dank Dmitrij Vargun, der ein Jahrzehnt lang mein Ruhepol, mein zu Hause, mein treuerster Freund war und mir das nötige Selbstbewusstsein gab meine Träume zu verwirklichen.

