

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der Einfluss der Lernkurve auf die Ergebnisse
der perkutanen Mitralklappenrekonstruktion
mit MitraClip® in einer unizentrischen Kohorte
von 75 chirurgischen Hochrisikopatienten**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Ninja Maria Weicken geb. Müske
aus
Hannover

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schillinger

II. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tirilomis

III. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sigler

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Hintergrund der Studie und Epidemiologie der Mitralinsuffizienz</i>	1
1.2	<i>Ursachen und Klassifikation der Mitralinsuffizienz</i>	1
1.3	<i>Therapie der Mitralinsuffizienz</i>	2
1.3.1	Konservative Therapie.....	2
1.3.2	Chirurgische Therapie	3
1.3.3	Das MitraClip-System.....	4
1.4	<i>Zielsetzung</i>	5
2	Material und Methoden	6
2.1	<i>Studiendesign und Patientenkollektiv</i>	6
2.2	<i>Klinische Evaluation und Datenerhebung</i>	7
2.2.1	NYHA-Status	7
2.2.2	Logistischer Euro-SCORE	7
2.2.3	STS-Score	7
2.2.4	Minnesota living with heart failure Questionnaire (MLHFQ)	7
2.2.5	6-Minuten-Gehtest.....	7
2.3	<i>Labordiagnostik</i>	8
2.3.1	NT-pro-BNP.....	8
2.4	<i>Apparative Untersuchungen</i>	8
2.4.1	Transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE, TEE)	8
2.5	<i>MitraClip-Implantation</i>	12
2.5.1	MitraClip-System	12
2.5.2	Vorbereitung.....	13
2.5.3	Transseptale Punktion.....	13
2.5.4	Platzierung des Clips.....	14
2.5.5	Periprozedurale Messungen.....	17
2.6	<i>Statistik</i>	17

3	Ergebnisse	18
3.1	<i>Patientencharakteristik</i>	18
3.1.1	Gesamte Kohorte	18
3.1.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	18
3.2	<i>Prozedurale Daten</i>	20
3.2.1	Gesamte Kohorte	20
3.2.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	20
3.3	<i>Effektivität des Eingriffs</i>	21
3.3.1	Gesamte Kohorte	21
3.3.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	22
3.4	<i>Eingriffssicherheit (30-Tage-Ergebnisse)</i>	22
3.4.1	Gesamte Kohorte	22
3.4.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	23
3.5	<i>Ergebnisse nach 6 Monaten (gepaarte Analyse)</i>	25
3.5.1	Gesamte Kohorte	25
3.5.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	25
3.6	<i>Ergebnisse der gesamten Kohorte nach 12 Monaten (gepaarte Analyse)</i>	28
3.7	<i>Korrekturingriffe nach MitraClip-Implantation</i>	29
3.8	<i>Kaplan-Meier-Analysen des Überlebens, der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz und des primären Wirksamkeitsendpunkts der EVEREST-II-Studie</i>	29
3.8.1	Gesamte Kohorte	29
3.8.2	Einteilung nach Behandlungsperiode	31
4	Diskussion	32
4.1	<i>Kernaussagen der Arbeit</i>	32
4.2	<i>Einfluss der Lernkurve auf die Eingriffszeiten</i>	33
4.3	<i>Einfluss der Lernkurve auf die Behandlungssicherheit</i>	34
4.4	<i>Einfluss der Lernkurve auf die Effektivität des Eingriffs</i>	35
4.5	<i>Implikationen für bereits publizierte Studien</i>	36
4.6	<i>Fazit</i>	37

5	Zusammenfassung.....	39
6	Literaturverzeichnis	40
7	Anhang.....	43
7.1	<i>Evaluationsbogen.....</i>	43
7.2	<i>Euro-SCORE.....</i>	44
7.3	<i>Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)</i>	45

Abkürzungsverzeichnis

ACT:	Activated Clotting Time (aktivierte Gerinnungszeit)
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EF:	Ejektionsfraktion
EROA:	Effective regurgitant orifice area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche)
Euro-SCORE:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EVEREST:	Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study
F:	French
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
GUSTO:	The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
INR:	International Normalized Ratio
IQR:	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KHK:	koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LVEDD:	Left Ventricular End Diastolic Diameter (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)
LVEDV:	Left Ventricular End Diastolic Volume (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
MLHFQ:	Minnesota living with heart failure questionnaire
MW:	Mittelwert
NT-pro-BNP:	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
pAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
STS:	Society of Thoracic Surgeons
TEE:	Transesophageal Echocardiography (Transösophageale Echokardiographie)
TTE:	Transthoracic Echocardiography (Transthorakale Echokardiographie)

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie und Epidemiologie der Mitralinsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die am zweithäufigsten diagnostizierte Herzklappenerkrankung in Europa und trägt in hohem Maße zu Morbidität und Mortalität der Patienten bei. Da das Alter den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung der MI darstellt, wird die Inzidenz dieser Erkrankung mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung in Zukunft weiter zunehmen. Aktuell leiden etwa 1,7% der Bevölkerung an einer signifikanten MI, ab einem Alter von 75 Jahren sind bis zu 10% betroffen. Dies stellt aufgrund der Vielzahl an Komorbiditäten und des steigenden operativen Risikos dieser Patientengruppe eine große Herausforderung für die Patientenversorgung dar (Lung und Vahanian 2011, Van Mieghem et al. 2010).

1.2 Ursachen und Klassifikation der Mitralinsuffizienz

Die Ätiologie der MI ist heterogen. Die Ursachen und Mechanismen, die zu einer Insuffizienz der Mitralklappe führen, werden in degenerativ und funktionell, sowie in ischämisch und nicht-ischämisch eingeteilt. So können degenerative Veränderungen der Mitralklappe oder des subvalvulären Apparates auftreten, welche wiederum ischämisch (Papillarmuskelabriss bei Myokardinfarkt) oder nicht-ischämisch (Mitralklappenringverkalkung, Endokarditis) bedingt sein können. In den meisten Fällen geht die degenerative Form der MI mit einem Prolaps eines oder auch beider Mitralklappensegel einher. Das rheumatische Fieber als degenerative Ursache der MI ist in Europa aufgrund der sinkenden Inzidenz zu vernachlässigen (Enriquez-Sarano et al. 2009). Demgegenüber steht die funktionelle MI, welche durch linksventrikuläre Dysfunktion und Dilatation, beispielsweise im Rahmen einer Kardiomyopathie als nicht-ischämische Ursache, oder als Folge einer KHK als ischämische Ursache, gekennzeichnet ist. Hierbei bewirkt die Dilatation des linken Ventrikels eine Erweiterung des Mitralanulus, was zu einer ungenügenden Koaptation der Mitralsegel und somit zur Insuffizienz führt. In Abhängigkeit von der Ursache und der Zeitspanne, in der die MI entsteht, wird außerdem die akute von der

chronischen Form unterschieden. Die Schwere der MI wird in drei Grade eingeteilt (leichtgradig, mittelgradig, schwer). Es hat sich allerdings eine weitere Einteilung in 4 Schweregrade (1 bis 4) zur genaueren Quantifizierung etabliert, welche mit Hilfe verschiedener qualitativer und quantitativer Parameter in der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie erfolgt. Zu diesen gehören beispielsweise die Größe des linken Atriums und Ventrikels mit Beurteilung der Mitralsegel und des Mitrallapparates als strukturelle Parameter. Mittels Farbdopplertechnik können die Farbjet-Fläche und der Pulmonalvenenfluss beurteilt werden. Als quantitative Parameter werden die Weite der Vena contracta, das Regurgitationsvolumen und die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) gemessen. Entscheidend ist eine Beurteilung der verschiedenen Parameter insgesamt, um zu einer möglichst genauen Einschätzung über die Schwere der MI zu kommen, da die Therapie und das weitere Procedere stark von dieser abhängig sind (Bonow et al. 2006, Zoghbi et al. 2003).

1.3 Therapie der Mitralsuffizienz

1.3.1 Konservative Therapie

Die Empfehlungen für die konservative Therapie werden von der Form und Ursache der MI bestimmt. Für asymptomatische Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion gibt es keine Langzeitstudien, die eine Senkung der Mortalität bei medikamentöser Therapie nachweisen. Liegt jedoch eine funktionelle MI mit Nachweis einer linksventrikulären Dysfunktion und Dilatation vor, wird die Behandlung mit ACE-Hemmern oder Betablockern als primäre Therapie dieser Dysfunktion empfohlen. Auch die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers hat sich als vorteilhaft erwiesen. Bei zusätzlich vorliegendem Vorhofflimmern sollten eine Frequenzkontrolle mit Kalziumkanalblockern, Betablockern, Digoxin oder Amiodaron sowie eine Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2-3 erfolgen. Eine Endokarditisprophylaxe wird ebenfalls empfohlen (Bonow et al. 2006, Vahanian et al. 2007). Allerdings gelten Patienten mit symptomatischer MI, deren Symptome durch eine medikamentöse Therapie zwar gebessert werden, weiterhin als Hochrisikogruppe und sollten, wenn möglich, einer invasiven Therapie unterzogen werden (Ling et al. 1996).

1.3.2 Chirurgische Therapie

Bei Vorliegen einer hochgradigen, symptomatischen MI wird daher die chirurgische Therapie empfohlen. Auch eine hochgradige, asymptomatische MI, bei der bereits eine linksventrikuläre Dysfunktion oder Dilatation nachweisbar ist, sollte chirurgisch therapiert werden. Gegenwärtig werden drei verschiedene Operationstechniken durchgeführt: die Mitralklappenrekonstruktion, der Mitralklappenersatz unter Erhalt eines Teils oder des gesamten Mitralklappenapparates und in früheren Jahren der Mitralklappenersatz mit vollständiger Entfernung der umgebenden anatomischen Strukturen (Bonow et al. 2006). Falls möglich, ist die Mitralklappenrekonstruktion aufgrund geringerer perioperativer Mortalität, geringerer Langzeitmorbidity und -mortalität und besseren Erhalts der linksventrikulären Funktion dem Mitralklappenersatz vorzuziehen (Enriquez-Sarano et al. 1995). Zu den Techniken der Mitralklappenrekonstruktion gehören die Rekonstruktion der Klappensegel, der Chordae oder der Papillarmuskeln, die Implantation eines Anuloplastierings oder die Edge-to-Edge-Reparatur. Die Edge-to-Edge-Reparatur nach Alfieri wird in ausgewählten Fällen seit Anfang der 1990er Jahre durchgeführt. Es handelt sich um eine Operationstechnik, bei der der freie Rand des anterioren Mitralsegels an den gegenüberliegenden Teil des posterioren Segels genäht wird, wodurch eine doppelte Öffnung („double-orifice“) entsteht. Die dauerhafte Annäherung beider Segel führt zu einer Reduktion der Klappeninsuffizienz, ohne eine Mitralklappenstenose zu erzeugen und ist somit eine einfache und wirkungsvolle Möglichkeit der Mitralklappenrekonstruktion (Fucci et al. 1995, Maisano et al. 1998). Allerdings kann bei stark ausgeprägten degenerativen Veränderungen wie Verkalkung oder Verdickung der Mitralsegel mit assoziierter Schädigung des subvalvulären Apparates eine Rekonstruktion erschwert oder unmöglich sein, sodass in solchen Fällen ein Mitralklappenersatz empfohlen wird.

Alle genannten chirurgischen Verfahren sind Eingriffe am offenen Herzen und erfordern eine Thorakotomie und Kardioplegie mit extrakorporaler Zirkulation. Sowohl der Mitralklappenersatz als auch die Rekonstruktion der Mitralklappe sind daher mit signifikanten Risiken verbunden (Block 2003). Viele Patienten mit hochgradiger MI kommen trotz bestehender Indikation aufgrund multipler Begleiterkrankungen, ihres hohen Alters und des damit verbundenen hohen perioperativen Risikos für eine operative Therapie nicht in Frage (Jamieson et al. 1999).

1.3.3 Das MitraClip-System

In den letzten Jahren wurden verschiedene weniger invasive, perkutane Therapieoptionen zur Mitralklappenrekonstruktion entwickelt, mit dem Ziel, die Behandlung von Patienten mit hohem operativem Risiko zu ermöglichen. Nur eines dieser perkutanen Systeme, der MitraClip (Abbott Vascular), hat bislang die klinische Reife erreicht. Es handelt sich um ein perkutanes, kathetergestütztes System, das nach dem Prinzip der chirurgischen Edge-to-Edge-Reparaturtechnik funktioniert. Es ermöglicht eine permanente Fixierung des anterioren und posterioren Mitralsegels am schlagenden Herzen ohne die Notwendigkeit einer Thorakotomie und Kardioplegie mit Anlage einer Herz-Lungen-Maschine. Durch diese Fixierung wird, wie bei der von Alfieri beschriebenen Technik, eine Doppelöffnung der Mitralklappe geschaffen, welche einerseits einen ausreichenden diastolischen Blutfluss über die Klappe ermöglicht und auf der anderen Seite zu einer Reduktion der MI durch Annäherung der beiden Mitralsegel führt. Aufgrund der Tatsache, dass der Eingriff am schlagenden Herzen durchgeführt wird, kann eine direkte Beurteilung des Ergebnisses vor Abschluss des Eingriffs erfolgen. Eine Repositionierung des Clips bei unzureichendem Ergebnis ist dabei bis zum Lösen des Clips vom Einführungskatheter jederzeit möglich. Auch lässt sich so das Risiko einer signifikanten Mitralstenose kontrollieren. In Abhängigkeit von der Schwere der Insuffizienz können mehrere Clips platziert werden (Feldman et al. 2005). Bisherige Publikationen über das MitraClip-System zeigten gute Ergebnisse und eine hohe Eingriffsicherheit bei Patienten mit organischer und degenerativer MI, bei Patienten mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen, sowie bei schwer reduzierter linksventrikulärer Funktion (Franzen et al. 2010). Das Verfahren ist jedoch technisch anspruchsvoll und komplex und erfordert somit ein hohes Maß an Erfahrung und Sicherheit in seiner Anwendung durch den interventionellen Kardiologen und das behandelnde Team. Bisher veröffentlichte Arbeiten stellen erste Analysen der Lernkurve für das Behandlungsverfahren dar. So berichteten einige Autoren über eine Abnahme der Prozedurzeiten in Abhängigkeit von der Lernkurve (Feldman et al. 2009, Franzen et al. 2010). Es gibt jedoch bisher keine Daten über den Einfluss der Lernkurve auf die Sicherheit und die Effektivität des Verfahrens und die Nachhaltigkeit des Therapieergebnisses.

1.4 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll nun der Einfluss der Lernkurve auf die Sicherheit und die Effektivität des MitraClip-Systems und auf die Nachhaltigkeit des Therapieergebnisses an einer Kohorte von 75 konsekutiven Patienten eines einzigen Zentrums untersucht werden. Hierzu werden zusätzlich zu periprozeduralen Daten die Behandlungsergebnisse nach 30 Tagen und nach 6 Monaten in Bezug auf die Behandlungsperiode betrachtet. Die Behandlungsergebnisse werden mittels der Analyse verschiedener klinischer, laborchemischer und echokardiografischer Parameter beurteilt, welche vor und nach dem Eingriff im Verlauf untersucht wurden. Hierzu gehören in erster Linie die Auswirkungen der Therapie auf das Überleben der Patienten, den Grad der MI, den NYHA-Status, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten. Die Leistungsfähigkeit soll anhand der 6-Minuten-Gehstrecke und die Lebensqualität mit Hilfe des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) gemessen werden. Als laborchemischer Parameter und Herzinsuffizienzmarker wurde das NT-pro-BNP bestimmt. Der Einfluss der Therapie auf die Dimensionen des Herzen soll im Verlauf anhand des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) und der Ejektionsfraktion (EF) überprüft werden. Zusätzlich zur Frage des Einflusses der Lernkurve wurden das Überleben und das mittelfristige Outcome der Patienten, sowie die Nachhaltigkeit des Verfahrens in der gesamten Kohorte nach 12 Monaten untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive, unizentrische, offene Kohortenstudie der ersten 75 konsekutiven Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz, die am Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen mit dem MitraClip-System (Abbott Vascular, Structural Heart, Menlo Park, CA) behandelt wurden. Der Einschluss und die Behandlung der Patienten erfolgte von April 2009 bis Januar 2011. Die Indikationsstellung für die MitraClip-Implantation erfolgte durch das interdisziplinäre *Heart Team* des Herzzentrums Göttingen unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien (Bonow et al. 2006, Vahanian et al. 2007), des individuellen operativen Risikos und der Erfolgchancen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen. Hierzu wurde jeder Patient in standardisierter Form evaluiert (s. Anhang 7.1 Evaluationsbogen). Die Datenerhebung erfolgte vor dem Eingriff, während des Eingriffs und zu den Nachfolgeuntersuchungen, die 6 und 12 Monate \pm 2 Monate nach MitraClip-Implantation stattfanden. Das Auftreten folgender Ereignisse wurde während des Eingriffs und zu jedem Zeitpunkt nach Clipimplantation erfasst: Tod, Hospitalisation aufgrund kardialer Dekompensation oder Klappendysfunktion, schwerwiegende Blutungsereignisse nach der GUSTO-Definition (GUSTO investigators 1993), Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie, kardiovaskuläre Chirurgie, mechanische Kreislaufunterstützung, verlängerte Beatmungszeit (> 24h), Venenthrombose, akutes Nierenversagen, teilweise oder vollständige Clipablösung. Vor der Fertigstellung der Arbeit wurde das Überleben der Patienten sowie eventuell erfolgte Hospitalisationen telefonisch erfragt.

Zur Analyse der Lernkurve wurden die Patienten in 3 Perioden zu je 25 Patienten eingeteilt. Es wurde keine Randomisierung vorgenommen, die Einteilung erfolgte rein chronologisch. Es lagen ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen und eine schriftliche Einwilligung der Patienten für die Verwendung der Daten vor.

2.2 Klinische Evaluation und Datenerhebung

2.2.1 NYHA-Status

Der NYHA-Status wurde durch Befragung der Patienten hinsichtlich ihrer Beschwerdesymptomatik bei körperlicher Belastung vor dem Eingriff und zu den Nachfolgeuntersuchungen erhoben.

2.2.2 Logistischer Euro-SCORE

Der logistische Euro-SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist eine Methode zur Berechnung der operativen 30-Tage-Mortalität bei herzchirurgischen Patienten auf der Basis von objektiven Risikofaktoren (Nashef et al. 1999). Dieser wurde für alle Patienten vor dem Eingriff für einen operativen Mitralklappenersatz bzw. eine operative Mitralklappenrekonstruktion berechnet (s. Anhang 7.2 Euro-SCORE).

2.2.3 STS-Score

Der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons Score) ist ein weiteres, hinsichtlich der zu berücksichtigenden Parameter ausführlicheres Verfahren zur Einschätzung des operativen Risikos für herzchirurgische Eingriffe (Granton und Cheng 2008). Der STS-Score wurde ebenfalls für die 30-Tage-Mortalität aller Patienten vor dem Eingriff mit Hilfe des Online-Rechners ermittelt (www.sts.org).

2.2.4 Minnesota living with heart failure Questionnaire (MLHFQ)

Der MLHFQ ist der am häufigsten verwendete Fragebogen zur Evaluierung der Lebensqualität von Herzinsuffizienzpatienten. Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen zur Selbsteinschätzung, welche einen Punktwert von 0 bis 105 ergeben. Ein niedriger Punktwert entspricht einer guten, ein höherer Punktwert einer weniger guten Lebensqualität (Behlouli et al. 2009). Der Fragebogen wurde jedem Patienten vor dem Eingriff und zu den Nachfolgeuntersuchungen zur Beantwortung ausgehändigt (s. Anhang 7.3 MLHFQ).

2.2.5 6-Minuten-Gehtest

Der 6 Minuten-Gehtest ist ein standardisierter Test zur Beurteilung der Mobilität und körperlichen Belastbarkeit herzkranker Patienten (Rasekaba et al. 2009). Er wurde unter standardisierten Bedingungen mit allen Patienten vor dem Eingriff und zu den Nachfolgeuntersuchungen durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, eine

gerade und genau abgemessene Strecke 6 Minuten lang auf und ab zu gehen. Die Zeit wurde gestoppt und die Anzahl der zurückgelegten Meter dokumentiert.

2.3 Labordiagnostik

2.3.1 NT-pro-BNP

Das NT-pro-BNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) ist ein Peptid, das im Ventrikelmyokard synthetisiert wird und als Herzinsuffizienzmarker klinische Anwendung findet. Bei Patienten mit schwerer MI steigt der Plasmaspiegel des NT-pro-BNP mit zunehmender linksventrikulärer Dysfunktion an und ist somit ein Marker für das Ausmaß des linksventrikulären Remodeling (Yusoff et al. 2006). Das NT-pro-BNP wurde vor dem Eingriff und zu den Nachfolgeuntersuchungen als Verlaufsparemeter bestimmt.

2.4 Apparative Untersuchungen

2.4.1 Transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE, TEE)

Vor dem Eingriff zur initialen Beurteilung der MI und der anatomischen Strukturen, sowie zu den Nachfolgeuntersuchungen als Verlaufskontrolle wurde ein TTE durchgeführt, die genauere Klassifizierung der MI zur Evaluation der Durchführbarkeit und zur Planung des Eingriffs, sowie der Eingriff selbst, erfolgten mittels TEE. Ab Patient Nr. 46 wurde ein 3D-TEE zur Steuerung des Eingriffs und insbesondere zur genaueren Platzierung des Clips eingesetzt. Die Echokardiographien wurden mit den Echokardiographiegeräten „Sono-7500“ (Philips) und „iE33“ (Philips) von erfahrenen Kardiologen nach standardisierten Methoden durchgeführt (Zoghbi et al. 2003, Foster et al. 2007). Die Messung der linksventrikulären Dimensionen und die Berechnung der Ejektionsfraktion erfolgten mit der biplanen Methode nach Simpson (Lang et al. 2005). Die präprozedurale Evaluation mittels TEE erfolgte im B-Mode mit und ohne Farbdopplertechnik in den folgenden Einstellungen:

- **0° superior:** Im 5-Kammer-Blick auf mittlerer Ösophagusebene wurden das A1- und P1-Segment der Mitralklappe beurteilt. Die Aortenklappe und der linksventrikuläre Ausflusstrakt konnten ebenfalls beurteilt werden.

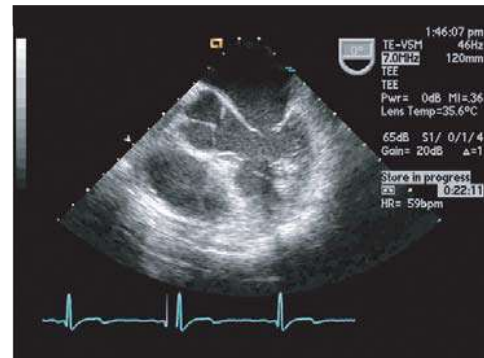


Abbildung 1 0° superior, 5-Kammer-Blick (Quelle: Positioning and Imaging Guide, Abbott Vascular, 2010)

- **0° zentral:** Im 4-Kammer-Blick, der durch Verschieben der Echosonde um 1 bis 3 cm eingestellt wurde, wurden das A2- und P2-Segment sowie der linke Ventrikel beurteilt. Bei Vorliegen einer funktionellen MI wurden in dieser Einstellung die Koaptationslänge und –tiefe gemessen.



Abbildung 2 0° zentral, 4-Kammer-Blick (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **0° inferior:** Durch weiteres Verschieben der Sonde um 1 bis 3 cm wurden das A3- und P3-Segment im 4-Kammer-Blick beurteilt. Der Koronarsinus und die Trikuspidalklappe konnten ebenfalls beurteilt werden.

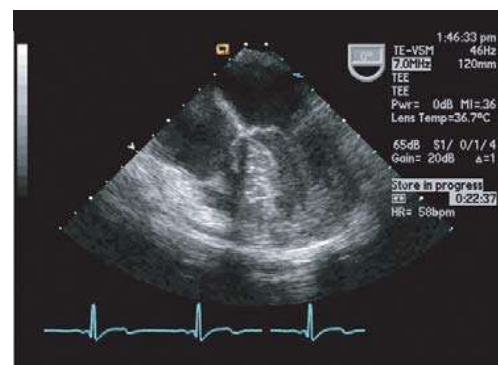


Abbildung 3 0° inferior, 4-Kammer-Blick (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

Bestand die Mitralsuffizienz aufgrund eines Sehnenfadenabrisses mit frei flottierendem Mitralsegel, wurde der Abstand zwischen beiden Mitralsegeln im 4- und 5-Kammer-Blick gemessen.



Abbildung 4 0° inferior, 4-Kammer-Blick
(Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **90° anterior:** In dieser Einstellung wurde das vordere Mitralsegel mit den Segmenten A1, A2 und A3 dargestellt.



Abbildung 5 90° anterior (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **60° kommissural:** In der Mittellinie der Mitralklappe wurden das P1-, A2- und P3-Segment beurteilt.



Abbildung 6 60° kommissural (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **60° posterior:** In dieser Einstellung wurden alle Segmente des hinteren Mitralsegels dargestellt.



Abbildung 7 60° posterior (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **0-30° transgastrische Kurzachse:** In dieser Einstellung wurden beide Mitralsegel in der Aufsicht beurteilt und der Jet-Ursprung mittels Farbdoppler dargestellt.

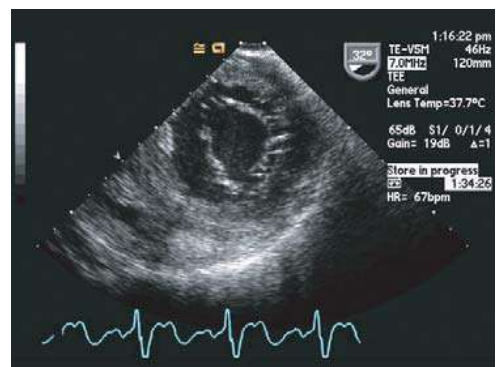


Abbildung 8 30° transgastrische Kurzachse (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **110-130° LVOT:** Im 5-Kammerblick in der Koaptationsebene wurden das A2- und P2-Segment beurteilt.

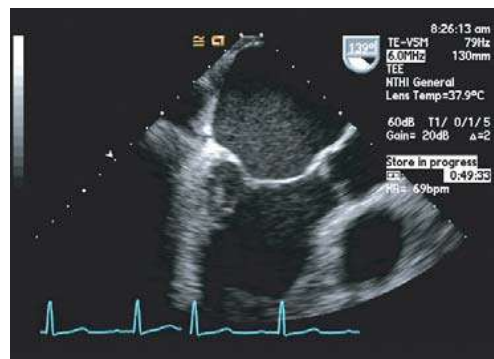


Abbildung 9 5-Kammerblick (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

- **Weitere Einstellungen:** In 0- bis 30-Grad-Einstellung wurde die linke obere Pulmonalvene und in 90- bis 120-Grad-Einstellung die rechte obere Pulmonalvene beurteilt. Das Pulmonalvenenflussprofil wurde mittels Pulswellendoppler dargestellt.

2.5 MitraClip-Implantation

2.5.1 MitraClip-System

Zur minimalinvasiven Mitralklappenrekonstruktion wurde das MitraClip-System der Firma Abbott Vascular eingesetzt. Das System bestand aus einem steuerbaren Führungskatheter (Steerable Guide), einer Schleuse (Steerable Sleeve) und einem Clip-Einführungskatheter (Delivery Catheter), an dessen Ende der Clip (Device) befestigt war. An beiden Katheterenden befanden sich Handgriffe (Handle) zur Steuerung des Systems. Die Katheter wurden von einem Gestell (Stabilizer) in Position gehalten. Der MitraClip bestand aus zwei Cliparmen, auf die die beiden Mitralsegel aufgelagert wurden und den darunter befindlichen kleineren Greifarmen (Gripper) zur Fixierung der Segel. Das Öffnen und Schließen der Clip- und der Greifarme erfolgte über die Handgriffe am Einführungskatheter (s. Abb.10).

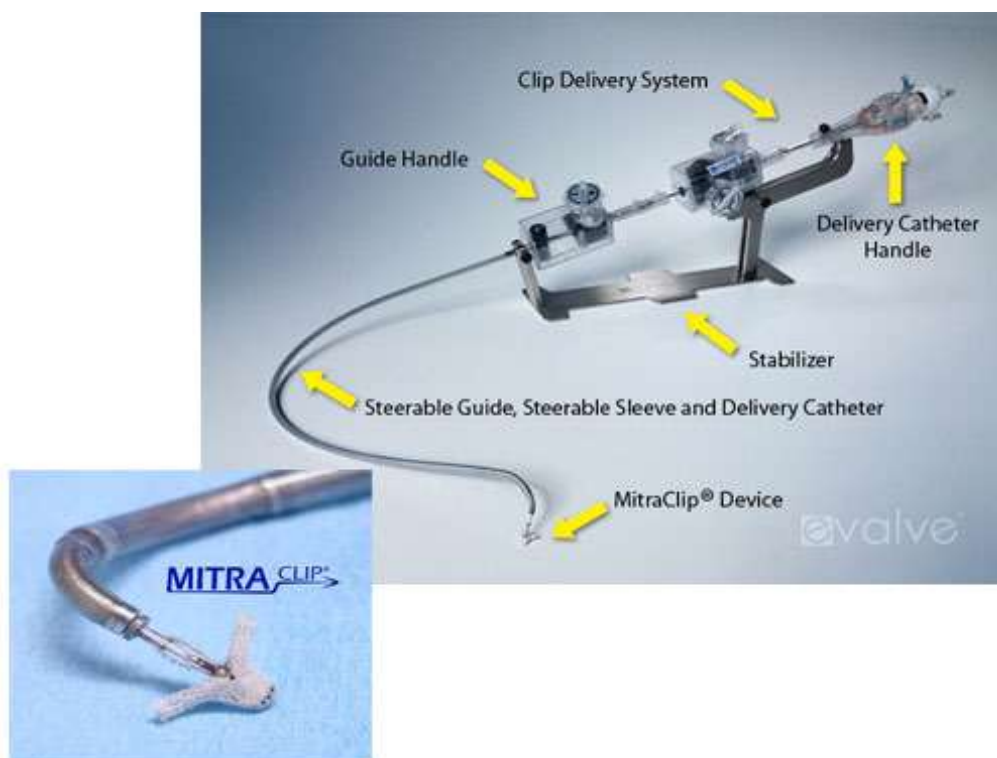


Abbildung 10 MitraClip-System und Device (Quelle: <http://www.hkma.org>)

2.5.2 Vorbereitung

Die MitraClip-Implantation wurde in Allgemeinanästhesie unter echokardiografischer und röntgenologischer Steuerung im Herzkatheterlabor durchgeführt.

2.5.3 Transseptale Punktion

Nach Punktion der rechten Femoralvene wurde eine Transseptalschleuse (Fast-Cath 8F SL0, 63 cm, St. Jude Medical) in das Gefäß eingeführt, welche die Punktionsstelle abdichtete und als Führungsschiene für die Transseptalnadel diente. Die Schleuse wurde unter röntgenologischer Kontrolle zunächst bis in die obere Hohlvene vorgeschoben. Eine Transseptalnadel (BKR 71 cm, St. Jude Medical) wurde über die Schleuse eingeführt. Durch Zurückziehen der Schleuse wurde diese auf Höhe des Foramen ovale vor dem interatrialen Septum platziert. Die Punktionsnadel wurde vorgeschoben, bis eine Vorwölbung des Septums („Tenting“) im TEE sichtbar wurde. Das „Tenting“ wurde in der bikavalen Achse bei 80- bis 110°-Einstellung und in der basalen Kurzachse bei 30- bis 60°-Einstellung beurteilt.

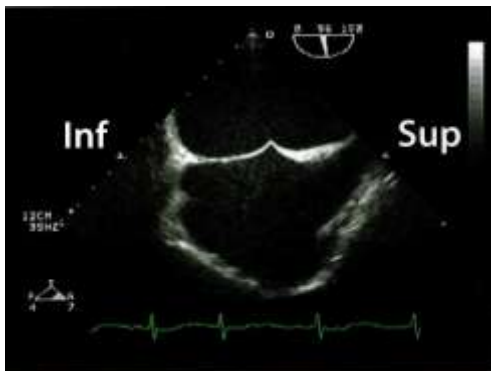


Abbildung 11 Bikavale Achse 80-110°
(Quelle: Abbott Vascular, 2010)

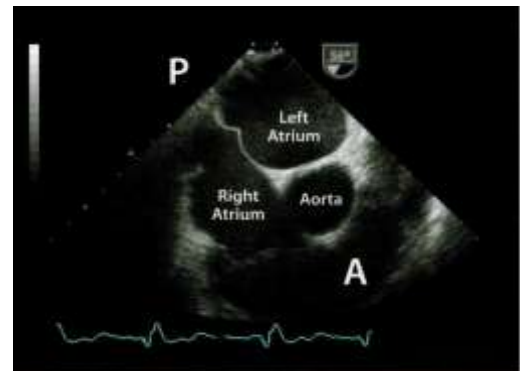


Abbildung 12 Basale Kurzachse 30-60°
(Quelle: Abbott Vascular, 2010)

Im 4-Kammer-Blick bei 0°-Einstellung wurde der Abstand zwischen der Koaptationsfläche der Mitralklappensegel und der Spitze des „Tentings“ gemessen.

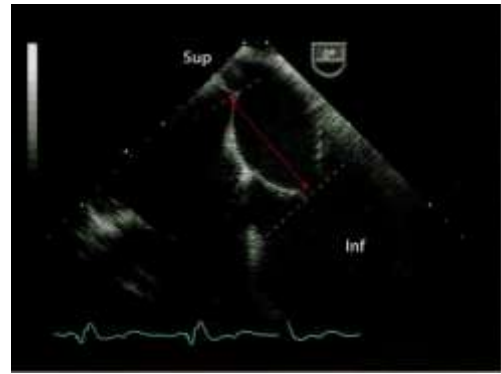


Abbildung 13 4-Kammer-Blick, 0°
(Quelle: Abbott Vascular, 2010)

Lag dieser zwischen 35 und 40 mm, wurde das Vorhofseptum im oberen hinteren Bereich der Fossa ovalis punktiert. Über die Punktionsnadel wurde die Transseptalschleuse in den linken Vorhof vorgeschoben. Die Punktionsnadel wurde zurückgezogen und durch einen Führungsdraht (Amplatz extra stiff 35/260, Boston Scientific) ersetzt. Die Schleuse wurde entfernt und schließlich der Führungskatheter (Guide) über die Femoralvene eingebracht und mit Hilfe des Dilatators über den Führungsdraht bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Der Führungsdraht und der Dilatator wurden zurückgezogen. Nach der transseptalen Punktion wurde mittels intravenöser Heparinapplikation die ACT (activated clotting time) auf 250-300 Sekunden eingestellt.

2.5.4 Platzierung des Clips

Der Clip-Einführungskatheter wurde über den Guide eingeführt und der Clip bis in den linken Vorhof vorgeschoben. Über die Handgriffe wurde der Clip geöffnet und mit Hilfe verschiedener Echoeinstellungen optimal über der Mitralklappenebene platziert. Ab Patient 46 erfolgte dies mittels 3D-TEE. Im 2-Kammerblick bei 55-75° in der interkommissuralen Achse wurde die Ausrichtung nach medial und lateral überprüft. Außerdem konnte mit Hilfe dieser Ansicht der Clip genau über dem Ursprung des Insuffizienzjets platziert werden (s. Abb. 14 und 15).

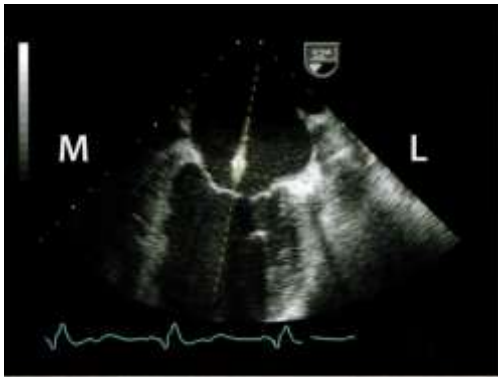


Abbildung 14 Interkommissurale Achse 55-75° (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

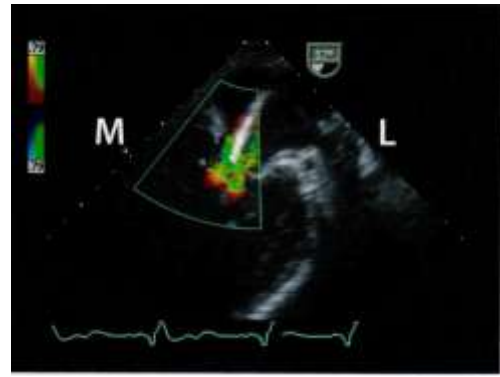


Abbildung 15 Interkommissurale Achse (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

In der LVOT-Einstellung bei 100-160° wurde die Ausrichtung nach anterior und posterior überprüft. Bei 180° konnten beide Cliparme in voller Länge beurteilt werden.

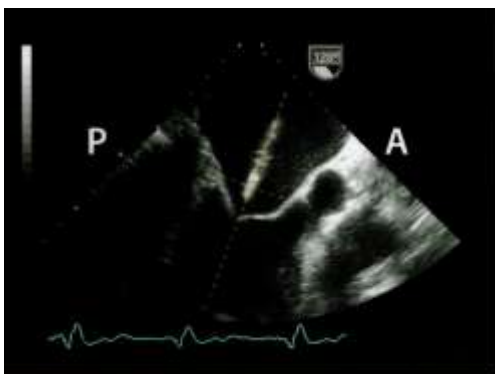


Abbildung 16 LVOT 100-160° (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

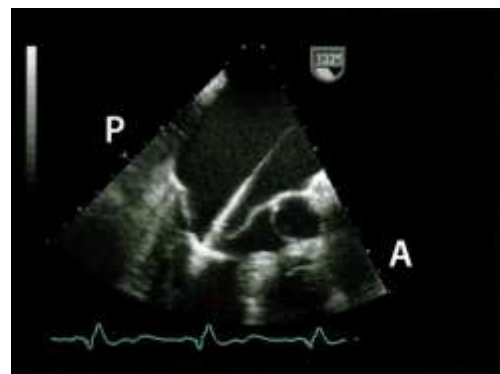


Abbildung 17 LVOT 180° (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

In der Mitralklappenansicht bei 0- bis 30°-Einstellung in der transgastrischen Kurzachse wurde der Clip perpendicular zur Koaptationslinie ausgerichtet. In derselben Einstellung wurde die Position des Clips auch mittels 3-dimensionaler Technik überprüft und optimiert.

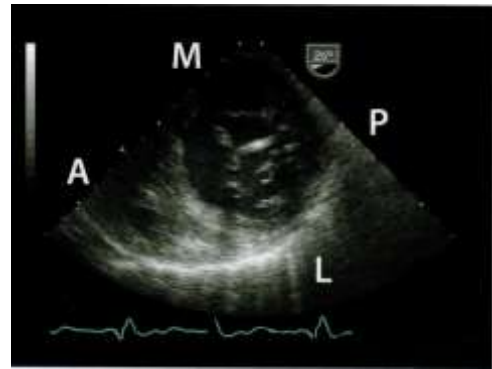


Abbildung 18 Transgastrische Kurzachse 0-30° (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

Nach korrekter Positionierung des Clips wurde dieser durch die Klappenöffnung hindurch in den linken Ventrikel geschoben. Durch Zurückziehen des Guides wurden beide Mitralklappensegel auf die Clip-Arme aufgeladen und mit Hilfe der Greifarme (Gripper) fixiert.

Der Clip wurde geschlossen und die MI-Reduktion sowie das Vorhandensein einer doppelten Mitralklappenöffnung (double orifice) in der transgastrischen Kurzachse bei 0- bis 30°-Einstellung überprüft.

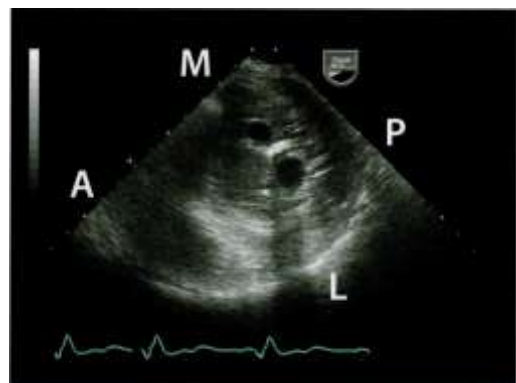


Abbildung 19 transgastrische Kurzachse 0-30° (Quelle: Abbott Vascular, 2010)

Wurde keine ausreichende Reduktion der Insuffizienz erreicht, konnte der Clip wieder geöffnet und neu positioniert werden. Nach erfolgreicher Positionierung des Clips wurde das Vorliegen einer eventuell entstandenen Mitralklappenstenose überprüft. Betrag der Druckgradient über der Mitralklappe weniger als 3 mmHg, konnte der Clip vom Einführungskatheter gelöst werden. Bei weiterhin unzureichender Reduktion der MI konnten gegebenenfalls weitere Clips platziert

werden. Lag ein zufriedenstellendes Ergebnis vor, wurde der Guide entfernt und die Punktionsstelle mit einer Z-Naht verschlossen. Alle Eingriffe wurden von demselben interventionellen Kardiologen und nahezu alle transösophagealen Echokardiographien von demselben Arzt durchgeführt.

2.5.5 Periprozedurale Messungen

Periprozedural wurden die Prozedurzeit, die Systemzeit (Zeit von der Einführung bis zum Entfernen des Führungskatheters), die Anzahl der Clips und das Auftreten eventueller Komplikationen dokumentiert.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung der Abteilung Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die Tabellen wurden mit Microsoft Word 2010, die Abbildungen mit GraphPad Prism V5.02 und Microsoft Excel 2010 erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen Statistica V9.1 und R V2.13.0. Die Daten sind je nach Kennzeichnung als Median \pm Interquartilsabstand (IQR), Median (Minimum - Maximum) oder Mittelwert \pm 95% Konfidenzintervall angegeben. Unterschiede in den Behandlungsperioden wurden für parametrische Daten mit einer einfaktoriellen ANOVA, gefolgt von einem t-Test für unverbundene Stichproben und für nichtparametrische Daten mit einer Kruskal-Wallis-ANOVA gefolgt von einem Dunn's Test auf Signifikanz getestet. Für die Signifikanztestung der Unterschiede in Häufigkeiten, Klassen oder Gradeinteilungen wurde der exakte Fisher-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test verwendet. Veränderungen der Daten über die Zeit wurden mit einer ANOVA für Messwiederholungen, gefolgt von einem t-Test für verbundene Stichproben, auf Signifikanz getestet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Der t-Test wurde bei dreifacher Durchführung mit der Methode nach Bonferroni adjustiert, wobei in diesem Fall ein $p < 0,05/\alpha$ ($\alpha = 3$) als statistisch signifikant gewertet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

3.1.1 Gesamte Kohorte

Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle 75 behandelten Patienten (mittleres Alter 73 ± 2 Jahre, 52 Männer, 69%) litten an einer signifikanten MI (Median Grad 4, IQR 2 – 4), wovon 65% funktionellen und 35% degenerativen Ursprungs waren. Die Patienten waren durchgehend symptomatisch und konnten überwiegend den NYHA-Klassen 3 und 4 zugeordnet werden. Die 6-Minuten-Gehstrecke war mit 239 ± 38 m erheblich reduziert. Der logistische EuroSCORE betrug $29 \pm 4\%$, der STS-Score $11 \pm 2\%$. Das hohe operative Risiko der Patienten ergab sich durch das fortgeschrittene Alter und eine Vielzahl an relevanten Begleiterkrankungen. Nur 27% der Patienten hätten aufgrund dieser Einschränkungen in die kontrollierte, randomisierte EVEREST-II-Studie (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study), welche die MitraClip-Therapie mit der etablierten chirurgischen Technik verglich, eingeschlossen werden können.

3.1.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Die drei Vergleichsgruppen zur Analyse der Lernkurve unterschieden sich nur in geringem Maße voneinander. Insbesondere konnten zwischen Periode 1 und 3 keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Patienten der Periode 2 waren mit 69 ± 4 Jahren jünger als die Patienten der anderen Gruppen (74 ± 4 bzw. 77 ± 3 Jahre) und wiesen ein geringeres operatives Risiko auf. Allerdings war die linksventrikuläre Funktion in dieser Gruppe mit einer LV-EF von $30 \pm 6\%$ aufgrund des nominell höheren Anteils an Patienten mit funktioneller MI aufgrund linksventrikulärer Dysfunktion signifikant schlechter als in den beiden anderen Gruppen ($39 \pm 6\%$ bzw. $43 \pm 7\%$). Es war außerdem eine größere Anzahl von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und schwer eingeschränkter GFR < 30 ml/min/1,73 m² in der ersten Patientengruppe zu finden. Darüber hinaus zeigten sich keine relevanten Unterschiede der Basischarakteristika der Patienten zwischen den verschiedenen Behandlungsperioden (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Basischarakteristika der gesamten Kohorte und eingeteilt nach Behandlungsperiode

	Alle Patienten	Periode 1 Patient 1 – 25	Periode 2 Patient 26 – 50	Periode 3 Patient 51 – 75	p
<i>MW ± 95% K.I.</i>					
Alter, Jahre	73 ± 2	74 ± 4	69 ± 4	77 ± 3 [#]	0,004
Berechnete OP-Mortalität					
Log. Euro-Score, %	29 ± 4	32 ± 6	24 ± 8	30 ± 7	0,27
STS Score, %	11 ± 2	13 ± 5	8 ± 4	12 ± 4	0,15
LV-EF, %	37 ± 4	39 ± 6	30 ± 6	43 ± 7 [#]	0,02
6-Minuten-Gehtest, m	239 ± 38	205 ± 70	271 ± 65	227 ± 66	0,37
<i>n (%)</i>					
Weibliches Geschlecht	23 (31)	7 (28)	8 (32)	8 (32)	1,00
NYHA-Klasse 3/ 4	66 (88)	24 (96)	21 (84)	21 (84)	0,37
Grad der MI					
Grad 2	1 (1)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1,00
Grad 3	28 (37)	9 (36)	7 (28)	12 (48)	0,38
Grad 4	46 (61)	16 (61)	17 (68)	13 (52)	0,58
Ätiologie der MI					
organisch	26 (35)	9 (36)	7 (28)	10 (40)	0,75
funktionell	49 (65)	16 (64)	18 (72)	15 (60)	0,75
LV-EF ≤ 30%	36 (48)	10 (40)	17 (68)	9 (36)	0,68
KHK	44 (59)	13 (52)	12 (48)	19 (76)	0,11
Frühere Herzoperation	28 (37)	12 (48)	5 (20)	11 (44)	0,11
Pulmonaler Hypertonus	49 (65)	16 (64)	18 (72)	15 (60)	0,32
Vorhofflimmern	51 (68)	13 (52)	19 (76)	19 (76)	0,15
pAVK	17 (23)	7 (28)	4 (16)	4 (16)	0,62
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (12)	0,10
Früherer Schlaganfall	4 (5)	1 (4)	0 (0)	3 (12)	0,32
Niereninsuffizienz					
GFR* < 30 ml/min/1,73 m ²	13 (17)	9 (36) [#]	1 (4)	3 (12)	0,015
GFR* 30 – 59 ml/min/1,73 m ²	37 (49)	12 (48)	14 (56)	11 (44)	0,77
COPD	16 (21)	6 (24)	6 (24)	4 (16)	0,83
Diabetes mellitus	22 (29)	6 (24)	10 (40)	6 (24)	0,39
Positiv inotrope Substanzen	11 (15)	1 (4)	5 (20)	5 (20)	0,21
Eignung für EVEREST II	20 (27)	4 (16)	8 (32)	8 (32)	0,37

* berechnet mit der MDRD-Formel (Levey et al. 1999), [#] signifikant unterschiedlich vs. Periode 2

3.2 Prozedurale Daten

3.2.1 Gesamte Kohorte

Die prozeduralen Daten sind in Tabelle 2 und Abbildung 20 dargestellt. Die mediane Dauer des gesamten Eingriffs (Schnitt-Naht-Zeit) lag bei 125 min, die mediane Dauer von der Einführung bis zur Entfernung des Führungskatheters (Systemzeit) bei 75 min.

3.2.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Es ist ein signifikanter Einfluss der Lernkurve auf die Dauer des Eingriffs zu erkennen. Die mediane Schnitt-Naht- und die System-Zeit verringerten sich kontinuierlich von 180 bzw. 105 min in Periode 1 auf 123 bzw. 78 min in Periode 2 und 95 bzw. 55 min in Periode 3. In der ersten Behandlungsperiode konnte bei 4 Patienten (16%) eine Systemzeit von weniger als einer Stunde erreicht werden, in der zweiten und dritten Periode bei 3 (12%) bzw. 14 Patienten (56%, $p < 0,0001$ vs. Periode 1 und 2). Auch die maximale Schnitt-Naht- und Systemzeit halbierten sich von der ersten zur dritten Periode. Die mittlere Anzahl der implantierten Clips in Periode 1, 2 und 3 waren $1,24 \pm 0,25$, $1,84 \pm 0,2$ und $1,36 \pm 0,24$. Diese unterschieden sich in Gruppe 1 und 3 nicht signifikant voneinander. Daher kann die Abnahme der Prozedurdauer der Lernkurve zugeschrieben werden und ist nicht mit einer unterschiedlichen Anzahl der implantierten Clips zu begründen.

Tabelle 2. Prozedurale Daten

		Periode 1	Periode 2	Periode 3	
	Alle Patienten	Patient 1 – 25	Patient 26 – 50	Patient 51 – 75	p
<i>n</i> (%)					
Erfolgreiche Clipimplantation	74 (99)	24 (96)	25 (100)	25 (100)	1,00
<i>Median (Min - Max)</i>					
Schnitt-Naht-Zeit, min	125 (33 – 479)	180 (84 – 479)*	123 (45 - 380)*	95 (33 - 219)	0,0001
Systemzeit*, min	75 (23 – 368)	105 (48 – 368)*	78 (23 – 320)*	55 (28 – 194)	0,002
Durchleuchtungszeit, min	24 (6 – 120)	27 (10 – 67)	32 (6 – 120)	19 (7 – 72)	0,09
Anzahl Clips, n	1 (0 – 3)	1 (0 – 3) [#]	2 (1 – 3)	1 (1- 3) [#]	0,003

* signifikant unterschiedlich vs. Periode 3, [#] signifikant unterschiedlich vs. Periode 2

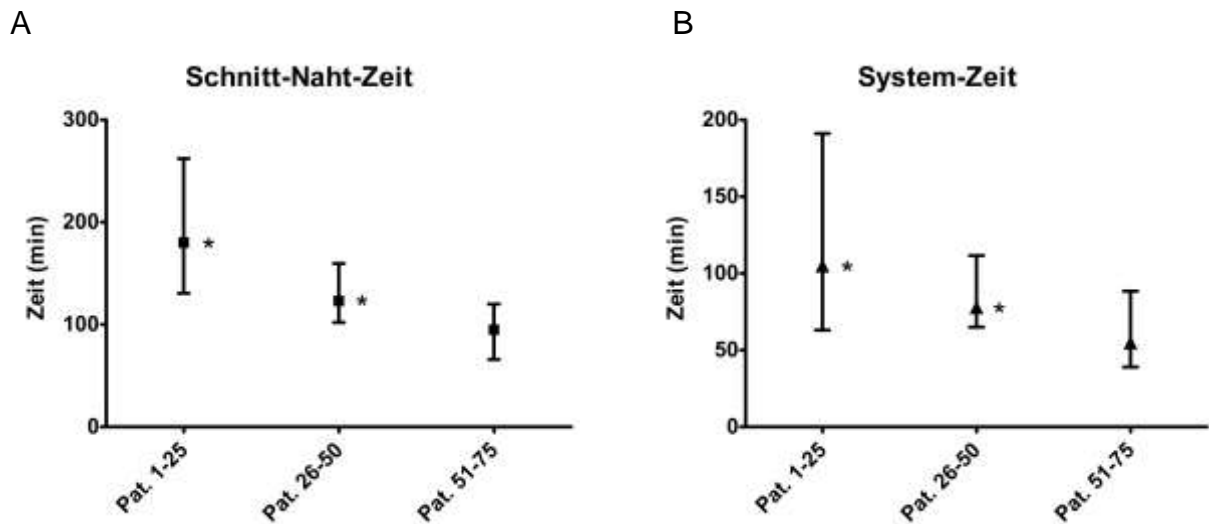


Abb. 20 Mediane \pm Interquartilsabstand der Schnitt-Naht-Zeit (A) und der Systemzeit (B) in den aufeinanderfolgenden Behandlungsperioden. * = $p < 0.05$ vs. Periode 3.

3.3 Effektivität des Eingriffs

3.3.1 Gesamte Kohorte

Eine erfolgreiche Platzierung des Clips durch Greifen beider Mitralsegel mit Bildung einer Doppelöffnung konnte bei 74 Patienten (99%) erreicht werden. Bei einem Patienten mit einer MI Grad 4 konnte der Clip aufgrund einer massiven Mitralringdilatation und deutlicher Verringerung der Koaptationsfläche der Segel nicht platziert werden. Dieser Patient wurde in Periode 1 behandelt (Patient Nr. 10). In den nachfolgenden Perioden konnte der Clip bei 100% der Patienten erfolgreich platziert werden. Dies führte im Median zu einer Reduktion der MI um 2 Schweregrade im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser Wert ergab sich durch die Reduktion der MI um 4, 3, 2, 1, und 0 Grade bei einem (1,4%), 24 (32,4%), 29 (39,2%), 19 (25,7%) und einem Patienten (1,4%). Letzterer war ein Patient mit einer MI Grad 4 aufgrund myxoider Segelveränderung, der in der dritten Periode behandelt wurde. Bei diesem Patienten konnte zu Beginn des Eingriffs mit einem Clip eine Reduktion der MI auf Grad 3 erreicht werden. Das Ergebnis verschlechterte sich jedoch bei dem Versuch, einen zweiten Clip zu setzen, woraufhin der Eingriff abgebrochen wurde. Der Patient wurde einige Wochen später einer chirurgischen Therapie unterzogen. Der unmittelbare Prozedurerfolg war als erfolgreiche Positionierung des Clips mit Reduktion der MI auf \leq Grad 2 bei Entlassung definiert. Dieses Ergebnis konnte bei 63 Patienten (84%) erzielt werden (s. Tabelle 3).

3.3.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Es gab eine Tendenz zu einem höheren unmittelbaren Prozedurerfolg in Periode 3. Dieser lag für Periode 1 und 2 bei 80% und in Periode 3 bei 92%. Diese Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant.

3.4 Eingriffssicherheit (30-Tage-Ergebnisse)

3.4.1 Gesamte Kohorte

Die Prozedur erwies sich als sicher. Relevante Komplikationen, die innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur auftraten, sind in Tabelle 3 aufgelistet. 2 Patienten verstarben aufgrund refraktärer Sepsis im Rahmen einer Pneumonie, woraus sich eine 30-Tage Mortalität von 2,7% ergibt. Keiner der Patienten erlitt einen Myokardinfarkt, eine zerebrale Ischämie oder eine Perikardtamponade. Es bestand in keinem Fall die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder einer sofortigen Operation. Bei einem Patienten trat im Verlauf eine Femoralvenenthrombose an der Punktionsstelle auf, bei 3 Patienten (4%) kam es zu einer schweren Blutung im Sinne der GUSTO-Definition mit hämodynamischer Relevanz und Notwendigkeit einer Hämotransfusion. In einem der Fälle trat die Blutung an der Punktionsstelle des 24F Führungskatheters in der rechten Leiste auf, in einem weiteren an der linken Femoralarterie, die für hämodynamische Messungen und eine linksventrikuläre Angiographie punktiert worden war. Ein Patient erlitt eine diffuse Blutung aus mehreren Punktionsstellen nach präoperativem Absetzen der Marcumartherapie und erhöhter intraprozeduraler Heparinapplikation aufgrund verlängerter Eingriffsdauer. Es trat kein Fall einer intrakraniellen Blutung auf. Bei 4 Patienten (5,3%) kam es zu einer partiellen Cliplösung, die bei 2 Patienten innerhalb desselben Eingriffs mit Hilfe eines zweiten Clips korrigiert werden konnte, sodass eine erfolgreiche MI-Reduktion dennoch möglich war. Ein Patient erhielt im Verlauf einen operativen Mitralklappenersatz. Ein weiterer Patient, der einer chirurgischen Therapie unterzogen werden sollte, verstarb zuvor im Rahmen einer Sepsis als Folge einer Pneumonie. Es gab keinen Fall einer kompletten Cliplösung mit Embolisation. 8 Patienten (10,7%) wurden innerhalb von 30 Tagen wegen kardialer Dekompensation hospitalisiert, von denen 7 Patienten bereits vor dem Eingriff eine schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion ($LV\text{-}EF \leq 30\%$) aufwiesen. Nur ein Patient mit einer frühzeitigen Hospitalisation wies ein insuffizientes Ergebnis mit einer verbleibenden MI Grad 3 auf.

3.4.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Die Summe aller relevanten Ereignisse verringerte sich von der ersten bis zur letzten Behandlungsperiode signifikant (16 vs. 6 bzw. 3 Ereignisse, $p = 0.0003$, s. Tabelle 3). Diese Ereignisse traten bei 8, 5 und 3 Patienten in den jeweiligen Perioden auf. Die drei genannten Blutungsereignisse traten in der ersten Periode auf, während es in den darauffolgenden Perioden zu keinen schweren Blutungen kam. Darüber hinaus konnte eine Entwicklung hin zu weniger Fällen einer verlängerten Beatmungsdauer ≥ 24 Stunden festgestellt werden, welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Behandlungsperiode mit der Mortalität oder der Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation festgestellt werden.

Tabelle 3. Unmittelbarer Prozedurerfolg und 30 Tage-Sicherheit des Eingriffs

		Periode 1	Periode 2	Periode 3	
	Alle Patienten	Patient 1 – 25	Patient 26 – 50	Patient 51 – 75	p
<i>n</i> (%)					
Effektivität					
Unmittelbarer Prozedurerfolg*	63 (84)	20 (80)	20 (80)	23 (92)	0,46
Sicherheit					
Tod	2 (2,7)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0,32
Hospitalisation wegen kard. Dekompensation	8 (10,7)	3 (12)	4 (16)	1 (4)	0,51
Schwere Blutungsereignisse (GUSTO)	3 (4)	3 (12)	0 (0)	0 (0)	0,10
Myokardinfarkt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Apoplex	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Herzchirurgie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Mechanische Kreislaufunterstützung	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Perikardtamponade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Beatmungsdauer \geq 24h	5 (6,7)	4 (16)	1 (4)	0 (0)	0,12
Phlebothrombose	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	1,00
Akutes Nierenversagen	2 (2,7)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0,32
Clipablösung					
partial	4 (5,3)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	1,00
komplett	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	nicht getestet
Alle Ereignisse	25 (NA)	16 (NA)	6 (NA) [#]	3 (NA) [#]	0,0003
Patienten mit Ereignis	16 (21,3)	8 (32)	5 (20)	3 (12)	0,26

*Erfolgreiche Clipplatzierung u. MI Grad \leq 2 bei Entlassung, [#]signifikant unterschiedlich vs. Periode 1

3.5 Ergebnisse nach 6 Monaten (gepaarte Analyse)

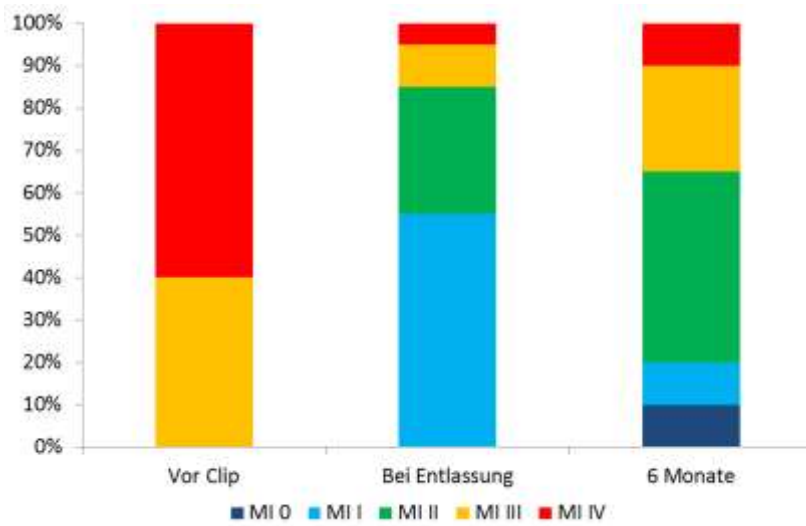
3.5.1 Gesamte Kohorte

Die 6-Monats-Ergebnisse sind in Abbildung 21 und 22 und in Tabelle 4 dargestellt. Alle 75 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit im 6-Monats-Intervall nach Behandlung. Bei 59 Patienten konnte eine Nachfolgeuntersuchung durchgeführt werden, 5 Patienten waren nicht zur Nachfolgeuntersuchung erschienen, 11 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Es zeigte sich bei 75,9% der untersuchten Patienten eine MI \leq Grad 2, was mit einer im Vergleich zum Vorbefund erheblichen Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik einherging. Der NYHA-Grad verbesserte sich bei den untersuchten Patienten im Median um 1 Grad, 71,2% der Patienten konnten den NYHA-Klassen I und II zugeordnet werden. Die 6-Minuten-Gehstrecke verlängerte sich um 54 m, der Punktwert im MLHFQ verbesserte sich um 8 Punkte.

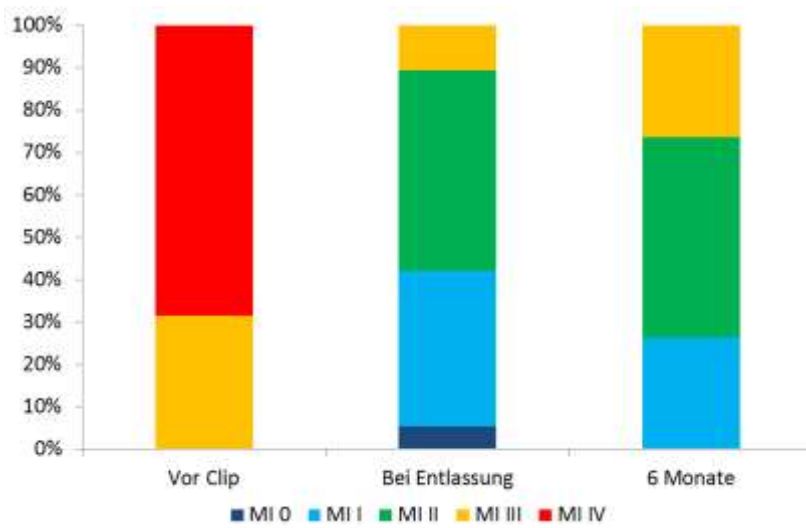
3.5.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Es konnte ein statistisch signifikanter Einfluss der Lernkurve auf die Reduktion der MI nach 6 Monaten beobachtet werden. So wiesen 6 Monate nach dem Eingriff 65% der Patienten in Periode 1 eine MI \leq Grad 2 auf, in Periode 3 traf dies auf 89,4% der Patienten zu. Diese Verbesserung des Behandlungsergebnisses nach 6 Monaten war statistisch signifikant ($p = 0,03$) (s. Abb. 21). Abbildung 22 zeigt die Veränderung des NYHA-Grades innerhalb der 3 Perioden nach 6 Monaten. Es ist eine Tendenz zu einer effektiveren Verbesserung des NYHA-Grades von Periode 1 bis 3 zu beobachten, in Periode 1 gehörten nach 6 Monaten 70 % der Patienten einer NYHA-Klasse I oder II an, in Periode 3 traf dies auf 84% der Patienten zu. Dies war allerdings statistisch nicht signifikant. Eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und des MLHFQ-Punktwertes konnte gleichermaßen in allen Behandlungsperioden festgestellt werden, wobei kein Einfluss der Lernkurve auf diese Parameter zu erkennen ist.

Periode 1



Periode 2



Periode 3

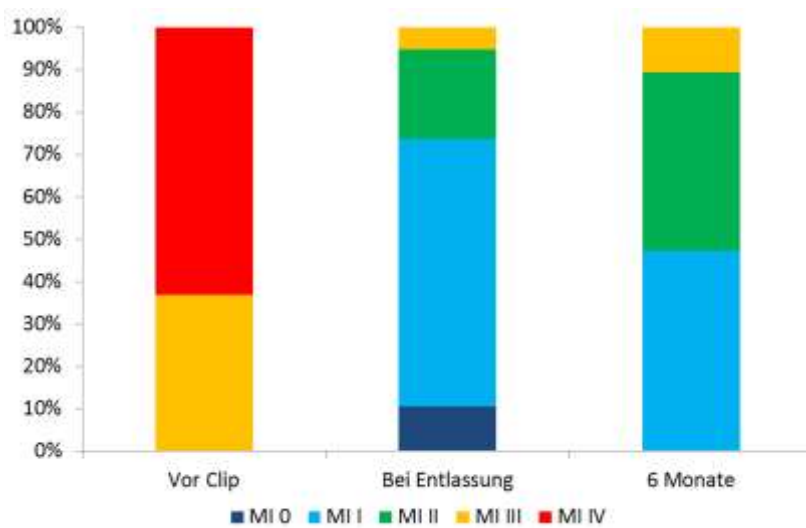
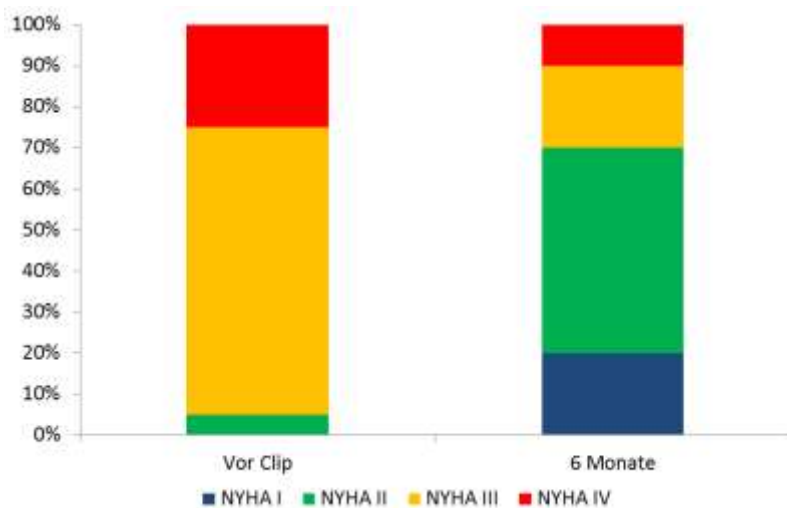
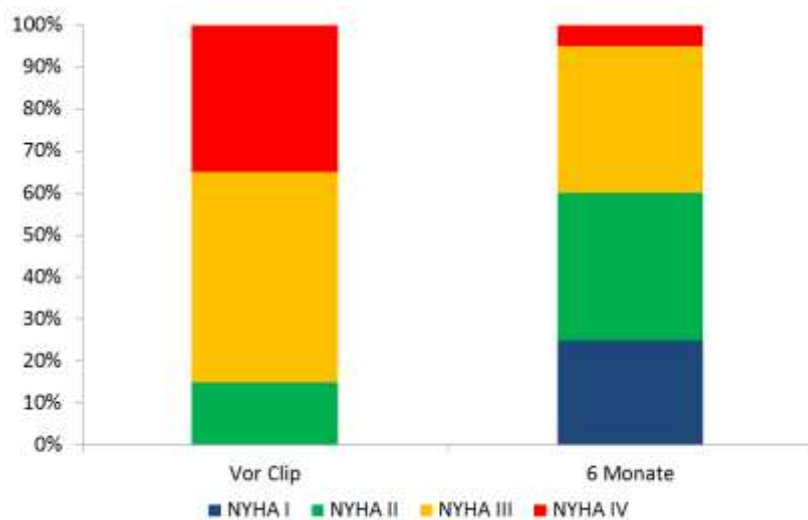


Abbildung 21 Grad der MI nach 6 Monaten eingeteilt nach Behandlungsperiode (gepaarte Analyse)

Periode 1



Periode 2



Periode 3

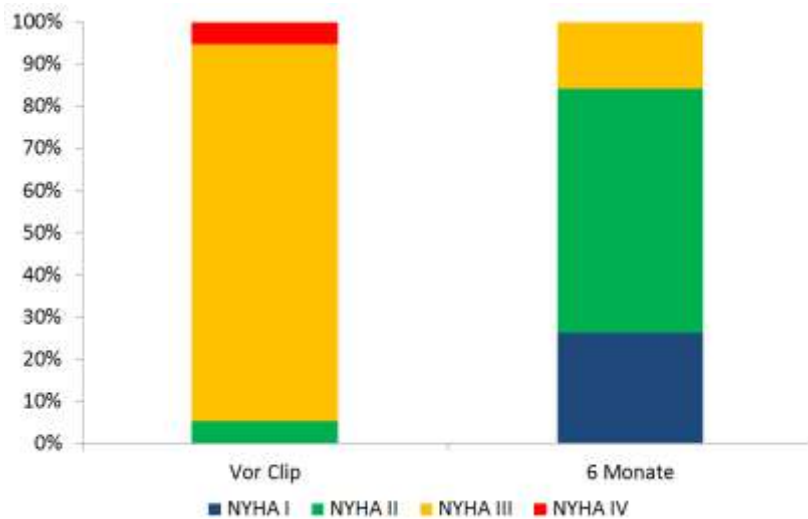


Abbildung 22 NYHA-Grad nach 6 Monaten eingeteilt nach Behandlungsperiode (gepaarte Analyse)

Tabelle 4. 6-Monats-Ergebnisse (gepaarte Analyse)

	Gesamte Kohorte		Periode 1		Periode 2		Periode 3	
	Vor Clip	6 Monate	Vor Clip	6 Monate	Vor Clip	6 Monate	Vor Clip	6 Monate
<i>Klinische Resultate</i>								
6-Minuten-Gehstrecke, m	257±45	311±45†	227±89	305±99†	304±70	325±87	236±87	303±65†
MLHFQ Punktwert*	43±6	35±6†	43±11	29±9†	41±12	38±13	44±9	38±10
<i>Funktionelle Resultate</i>								
LV-EF, %	39±5	39±5	42±7	43±7	31±8	31±8	45±8	43±10
LVEDD, mm	60±3	59±3	59±5	59±4	63±6	60±6	58±6	59±6
NT-pro-BNP, ng/L	5022±1843	4519±2081	4859±4723	4987±5868	6290±3478	5359±3433	3901±1479	3261±1416

* höherer Punktwert bedeutet schlechtere Lebensqualität, † p < 0.05 im Vgl. zu „vor Clip“

3.6 Ergebnisse der gesamten Kohorte nach 12 Monaten (gepaarte Analyse)

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit hatten 54 der 75 Patienten das 12-Monatsintervall erreicht. Eine Nachfolgeuntersuchung konnte hier wiederum bei 37 Patienten durchgeführt werden, 4 Patienten waren nicht zur Nachfolgeuntersuchung erschienen, 13 Patienten waren verstorben. Nach 12 Monaten wiesen 78,4% der Patienten eine MI ≤ Grad 2 auf, 73,0% konnten einer NYHA-Klasse 1 oder 2 zugeordnet werden. Dies war mit einer signifikanten Abnahme des LVEDD von 61±4 mm auf 58±4 mm und einer signifikanten Steigerung der LVEF von 37±6% auf 41±6% nach 12 Monaten im Vergleich zum Vorbefund verbunden. Darüber hinaus waren eine signifikante Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke von 306±54 m auf 387±50 m und eine Verbesserung des Punktwertes im Fragebogen zur Lebensqualität von 42±8 auf 24±7 Punkte (p = 0,0001) zu erkennen. Die Konzentration von NT-pro-BNP im Plasma verringerte sich von 4466±1970 ng/l vor dem Eingriff auf 3571±1175 ng/l nach 12 Monaten.

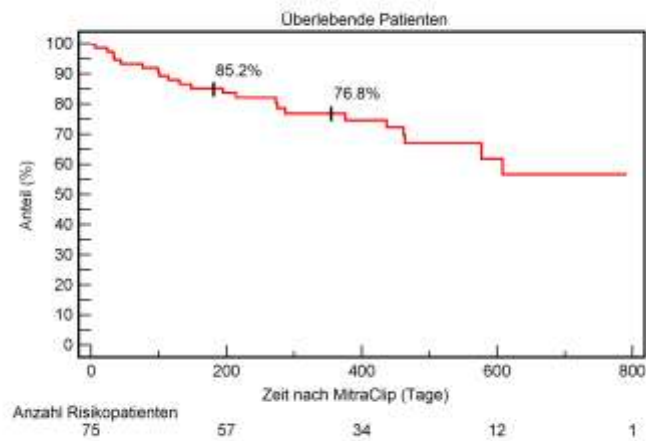
3.7 Korrekturingriffe nach MitraClip-Implantation

6 Patienten (8,0%) mussten 45, 49, 79, 81, 287 und 301 Tage nach MitraClip-Implantation einem Korrekturingriff unterzogen werden. 2 Patienten erhielten einen weiteren Clip, bei 4 Patienten wurde ein operativer Mitralklappenersatz durchgeführt. 2 Patienten wiesen ein insuffizientes Ergebnis unmittelbar nach der Clipimplantation auf, 4 Patienten zeigten trotz initialem Prozedurerfolg eine rezidivierende MI im Verlauf. Diese 4 Patienten litten an einer funktionellen MI aufgrund schwerwiegender linksventrikulärer Dysfunktion und Dilatation (LVEF \leq 30%), die innerhalb von 6 Monaten nach dem Eingriff erneut auftrat. Bei 2 dieser Patienten war im ersten Eingriff lediglich ein Clip implantiert worden, sodass in einem zweiten Eingriff ein optimales Ergebnis durch Platzierung eines weiteren Clips mit Reduktion der MI auf Grad 1 erreicht werden konnte. Dieses Vorgehen war jedoch bei 2 Patienten nicht möglich, da bei diesen während des ersten Eingriffs bereits 2 Clips implantiert worden waren und so ein erhöhtes Risiko einer Mitralstenose durch das Platzieren eines weiteren Clips bestand. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlungsperiode und der Notwendigkeit eines Korrekturingriffes (dies betraf 2 Patienten in Periode 1 und 3 bzw. 1 Patienten in Periode 2 und 3).

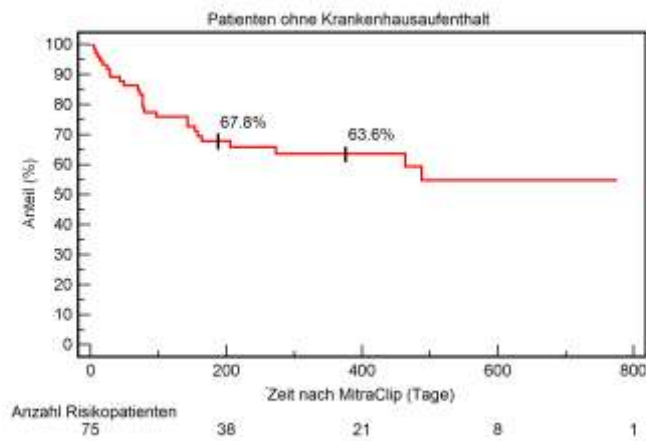
3.8 Kaplan-Meier-Analysen des Überlebens, der Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz und des primären Wirksamkeitsendpunkts der EVEREST-II-Studie

3.8.1 Gesamte Kohorte

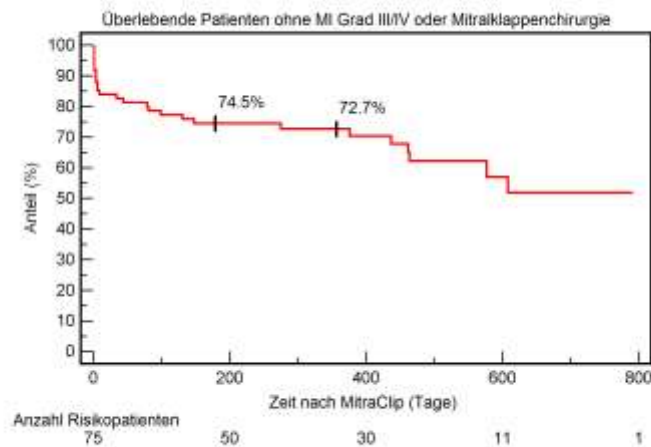
Das Überleben betrug 97,3% nach 30 Tagen, 85,2% nach 6 Monaten und 76,8% nach 12 Monaten (s. Abb. 23 a). Es gab keinen Todesfall im unmittelbaren Zusammenhang mit dem implantierten Clip. Das Ausbleiben einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnte bei 89,2% der Patienten nach 30 Tagen, bei 67,8% nach 6 Monaten und bei 63,6% nach 12 Monaten erreicht werden (s. Abb. 23 b). Bei 84,6% der Patienten, die im Verlauf hospitalisiert werden mussten, geschah dies innerhalb der ersten 6 Monate nach Clipimplantation. Den in der EVEREST-II-Studie definierten primären Wirksamkeitsendpunkts mit Ausbleiben von Tod, von Mitralklappenchirurgie und einer MI Grad 3 oder 4 erreichten 84,0% der Patienten nach 30 Tagen, 74,5% nach 6 und 72,7% nach 12 Monaten (s. Abb. 23 c).



a



b



c

Abbildung 23 Kaplan-Meier-Analysen des Überlebens (a), der Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz (b) und des Überlebens ohne MI Grad 3/4 oder Mitralklappenchirurgie (c) der gesamten Kohorte. Die Anteile der Patienten nach 6 und 12 Monaten sind angegeben.

3.8.2 Einteilung nach Behandlungsperiode

Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss der Behandlungsperiode auf das Überleben, die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und den in der EVEREST-II-Studie definierten primären Wirksamkeitsendpunkt der Behandlung, wenngleich die Patienten der Periode 3 zumindest tendenziell die beste Prognose hatten. Nach 6 Monaten betrug das Überleben in Periode 1, 2 und 3 84,0%, 84,0% und 87,5%, das Ausbleiben einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz betrug 73,0%, 57,0% und 73,8% und der primäre Wirksamkeitsendpunkt der EVEREST-II-Studie wurde von 72,0%, 68,0% und 83,6% der Patienten in den jeweiligen Behandlungsperioden erreicht.

4 Diskussion

4.1 Kernaussagen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen der Lernkurve der perkutanen Mitralklappenreparatur mit MitraClip auf den Prozedurerfolg, die Eingriffsicherheit und das mittelfristige Behandlungsergebnis eines einzigen Zentrums. Alle behandelten Patienten waren Hochrisikopatienten mit signifikanter MI (Median Grad IV), die für eine chirurgische Therapie nicht infrage kamen oder für die das *Heart Team* die MitraClip-Therapie als bessere Behandlungsalternative empfahl.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung stellten sich wie folgt dar:

1. Die Eingriffszeiten waren zu Beginn signifikant länger und nahmen mit der Zeit stetig ab.
2. Es gab eine höhere Anzahl an Komplikationen im Zusammenhang mit den ersten Eingriffen, die hauptsächlich durch vermehrte Blutungsereignisse und eine längere Beatmungsdauer nach dem Eingriff bedingt waren.
3. Die Nachhaltigkeit der Mitralklappenreparatur mit dauerhafter MI-Reduktion zeigte eine Abhängigkeit von der Lernkurve, die nach 6 Monaten deutlich wurde.
4. Die Mortalität und die Anzahl an Re-Hospitalisierungen innerhalb von 6 Monaten nach dem Eingriff standen mit der Lernkurve in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang.
5. Die Patienten der vorliegenden Studie, welche einer Hochrisikogruppe mit einer erhöhten Anzahl an Begleiterkrankungen und vornehmlich funktionell bedingter MI angehörten, wiesen vergleichbar gute funktionelle und klinische Ergebnisse auf, wie die Patienten der EVEREST-II-Studie (Feldman et al. 2011), welche vorwiegend eine degenerative MI und ein moderates Operationsrisiko aufwiesen.

4.2 Einfluss der Lernkurve auf die Eingriffszeiten

Der Lernprozess für perkutane Mitralklappenreparaturverfahren ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, die das gesamte, an der Planung und Durchführung der Eingriffe beteiligte Team, betreffen. Dies beginnt bei der Patientenselektion in einem interdisziplinären Team, welches das individuelle Operationsrisiko und die Erfolgsaussichten einer MitraClip-Implantation für jeden einzelnen Patienten diskutiert. Während des Eingriffs sind vor allem die Interaktion mit jenem Kardiologen, welcher die Echokardiographie durchführt, und die Entscheidung des Teams, einen oder mehrere Clips zu implantieren, von Bedeutung. Es existieren bisher nur wenige Studien, die den Einfluss der Lernkurve auf die MitraClip-Therapie untersuchen. Einige von ihnen prüfen die Auswirkung der Lernkurve auf die Dauer des Eingriffs. Feldman und Mitarbeiter berichteten über Daten aus der initialen EVEREST-Kohorte von 107 Patienten, die in 31 verschiedenen nordamerikanischen Zentren behandelt wurden. Der Einschluss der Patienten erfolgte im Rahmen der EVEREST-I-Studie (55 Patienten) und der Prä-Randomisierungsphase der EVEREST-II-Studie (52 Patienten). 70% der Eingriffe waren der erste, der zweite oder der dritte Eingriff, der an dem jeweiligen Zentrum stattfand. Die durchschnittliche Systemzeit betrug 175 Minuten. Es fand sich im Laufe der Studie eine deutliche Lernkurve, sodass die letzten 30 Eingriffe innerhalb einer Systemzeit von 146 Minuten durchgeführt werden konnten (Feldman et al. 2009). Franzen und Mitarbeiter stellten 2010 die Ergebnisse des ersten europäischen Zentrums vor, in dem das MitraClip-System zur klinischen Anwendung kam. Alle 52 Eingriffe wurden von demselben Kardiologen durchgeführt. Es wurde ein Trend hin zu einer kürzeren medianen Systemzeit von 66 min in der zweiten Hälfte der behandelten Patienten im Gegensatz zu 118 min bei den ersten 26 Patienten festgestellt, obwohl in der zweiten Hälfte bei weitaus mehr Patienten mehrere Clips implantiert wurden (50% in der zweiten Hälfte vs. 12% in der ersten) (Franzen et al. 2010). Tamburino et al. fanden zwar keine statistisch signifikante Veränderung der Eingriffszeit in Abhängigkeit von der Lernkurve, diese Studie berichtet aber über eine relativ geringe Anzahl an Patienten aus zwei verschiedenen Zentren (Tamburino et al. 2010). In Übereinstimmung mit den Erfahrungen aus der initialen EVEREST-Kohorte und den Ergebnissen von Franzen konnten wir eine signifikante Abnahme der Eingriffszeiten in unserer Kohorte von 75 Patienten beobachten. Auch in unserem Zentrum wurden

alle Eingriffe von demselben interventionellen Kardiologen durchgeführt. In der vorliegenden Studie verringerte sich die mediane Systemzeit von 105 min bei den ersten 25 Patienten auf 78 min bei den darauffolgenden 25 Patienten und auf 55 min bei den letzten 25 Patienten. Dieser Effekt hing nicht mit der Anzahl der implantierten Clips in den verschiedenen Behandlungsperioden zusammen. Die Abnahme der Prozedurzeiten ist nicht allein den individuellen Lernkurven der am Eingriff beteiligten Personen zuzuschreiben. Der technische Ablauf der Prozedur wurde durch gezielte Maßnahmen optimiert, sodass kürzere Eingriffszeiten erreicht werden konnten. So wurden zum Beispiel der Führungskatheter und der Clip-Einführungskatheter während der ersten Eingriffe erst nach erfolgreicher transseptaler Punktion vorbereitet, was in den späteren Eingriffen mit routinierter Punktion bereits vor Beginn der Prozedur erfolgte.

4.3 Einfluss der Lernkurve auf die Behandlungssicherheit

Zusätzlich zur Analyse der Eingriffszeiten untersucht die vorliegende Studie erstmals den Einfluss der Lernkurve auf das Ergebnis der Behandlung. Die Prozedur erwies sich als sicher. Die 30-Tage-Mortalität betrug 2,7% für alle 75 Patienten, es trat kein Todesfall während der Implantation des Clips auf. Die 30-Tage-Mortalität war zwar höher als in der initialen EVEREST-Kohorte (0,9%) und als in der EVEREST-II-Kohorte (1%), doch gehörten in der vorliegenden Studie eine größere Anzahl an Patienten den NYHA-Klassen 3 und 4 an (88% vs. 46% und 52%), die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion war wesentlich geringer (37% vs. 62% und 60%), und die Patienten waren im Durchschnitt älter (73 vs. 71 und 67 Jahre). Darüber hinaus wiesen die Patienten der vorliegenden Studie ein hohes berechnetes Operationsrisiko entsprechend eines Euro-SCOREs von 29% und eines STS Scores von 11% auf. Bei 3 Patienten kam es zu einer schweren Blutung mit der Notwendigkeit einer Hämotransfusion entsprechend der GUSTO-Definition (GUSTO investigators 1993). Es gab keinen Fall von Myokardinfarkt, Clipembolisation, zerebraler Ischämie oder der Notwendigkeit einer unmittelbaren chirurgischen Intervention. Es konnte insbesondere kein Zusammenhang der 30-Tage-Mortalität mit der Behandlungsperiode festgestellt werden. Allerdings war die Summe aller zuvor definierten Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation in der ersten Behandlungsperiode signifikant höher, nahm im Verlauf jedoch ab. Dieses galt

insbesondere für schwere Blutungen, welche ausschließlich in der ersten Patientengruppe auftraten. Eine Blutung trat an der linken Femoralarterie auf, die für hämodynamische Messungen punktiert worden war. Daher wurde die Punktion der Femoralarterie ab diesem Zeitpunkt nur noch bei spezieller Fragestellung durchgeführt und die invasive Blutdruckmessung erfolgte routinemäßig an der Arteria radialis.

4.4 Einfluss der Lernkurve auf die Effektivität des Eingriffs

Der Anteil der Patienten mit unmittelbarem Prozedurerfolg, der als Platzierung des Clips und einer MI \leq Grad 2 bei Entlassung definiert war, war mit 84% ein wenig höher als in der initialen EVEREST-Kohorte (74%) (Feldman et al. 2009) und der EVEREST-II-Kohorte (77%) (Feldman et al. 2011). Schon in Periode 1 war der Prozedurerfolg mit 80% bereits sehr hoch. Dieser Erfolg ist vermutlich mit der theoretisch unbegrenzten Anzahl an Korrekturversuchen unter TEE-Kontrolle bis zum Erreichen eines optimalen Ergebnisses zu begründen. Demzufolge ist eine hohe Effizienz der MitraClip Prozedur ab dem ersten behandelten Patienten unter Inkaufnahme längerer Eingriffszeiten möglich. In der dritten Behandlungsperiode konnte ein unmittelbarer Prozedurerfolg bei 92% der Patienten erreicht werden, diese Verbesserung erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu waren die mittelfristigen Behandlungsergebnisse der Patienten in Periode 3 im Sinne einer dauerhaften MI-Reduktion nach 6 Monaten signifikant besser im Vergleich zu den Ergebnissen der Patienten in Periode 1. So zeigten nach 6 Monaten 89% der Patienten in Periode 3 eine MI \leq Grad 2, in Periode 1 traf dies nur auf 65% der Patienten zu. Abgesehen von den technischen Fähigkeiten des behandelnden Teams wird der Erfolg der Therapie mit dem MitraClip-System in Zukunft vermutlich von einer zunehmenden Verbesserung der technischen Ausstattung bestimmt sein. Ein vermehrter Einsatz des 3D-TEE während der Prozedur zur genaueren Platzierung des Clips wird voraussichtlich den Anteil an Patienten mit einem optimalen Behandlungsergebnis erhöhen (Altiok et al. 2011, Swaans et al. 2009). In der vorliegenden Studie wurde das 3D-TEE ab Patient Nr. 46 routinemäßig eingesetzt, sodass alle Eingriffe in Periode 3 unter 3D-TEE-Kontrolle durchgeführt wurden.

4.5 Implikationen für bereits publizierte Studien

Die Gesamtheit aller bisherigen Publikationen und Berichte über das MitraClip-System bedingen eine globale Lernkurve für das Verfahren und werden die Anwendung des Verfahrens erheblich beeinflussen. Diese steht allerdings noch am Anfang in Bezug auf eine exakte Patientenselektion unter Berücksichtigung der Ätiologie der MI, anatomischer Besonderheiten und Begleiterkrankungen der Patienten, um zukünftig besser zwischen für den Eingriff geeigneten und möglicherweise weniger geeigneten Patienten differenzieren zu können. Erste Studien untersuchten Patienten mit überwiegend organischer Klappenerkrankung (Feldman et al. 2009, Feldman et al. 2011). Neuere Untersuchungen haben vielversprechende Ergebnisse sowohl bei Patienten mit funktionell bedingter MI, als auch bei Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gezeigt (Schillinger et al. 2011, Franzen et al. 2011). Die Ergebnisse der EVEREST-II-Studie nach 1 bzw. 2 Jahren haben gezeigt, dass das MitraClip-System ein geeignetes Mittel zur Reduktion der MI ist, die chirurgische Therapie jedoch in Bezug auf die Behandlungsergebnisse überlegen ist. So wurde nach 12 Monaten der zuvor definierte Endpunkt als Überleben ohne Notwendigkeit einer chirurgischen Korrektur und einer MI Grad ≤ 3 oder 4 von 55% der Patienten mit MitraClip erreicht, in der chirurgischen Kontrollgruppe lag dieser Anteil bei 73% der Patienten. Der Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber dem MitraClip kam ausschließlich durch den Anteil der Patienten zustande, die nach der Clipimplantation einen chirurgischen Korrektureingriff benötigten. Dies betraf jeden fünften Patienten, wovon der Großteil in den folgenden 6 Monaten nach MitraClip operiert wurde. Für die übrigen Patienten zeigte sich darüber hinaus allerdings eine Persistenz des Behandlungsergebnisses bis 24 Monate nach Implantation. Nach 12 Monaten wiesen 79% der Patienten der EVEREST-II-Studie eine MI \leq Grad 2 auf (Feldman et al. 2011). In der vorliegenden Studie waren dies 78,4% der Patienten. So war der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie als nicht erfolgreich zu bewerten war, in der gesamten Kohorte ähnlich dem in der EVEREST-II-Studie, jedoch wurden hier bei einer geringeren Anzahl an Patienten chirurgische Korrektureingriffe vorgenommen, was durch das höher eingestufte Operationsrisiko der betroffenen Patienten bedingt war. Ein großer Anteil der Patienten der vorliegenden Untersuchung galt bereits primär als inoperabel. Trotz alledem war die Verbesserung der klinischen Symptomatik nach 12 Monaten,

die anhand des NYHA-Grades und der Punktezahl im Fragebogen zur Lebensqualität (MLHFQ) beurteilt wurde, in der gesamten Kohorte vergleichbar mit den Ergebnissen der EVEREST-II-Studie. Darüber hinaus hatte bei der vorliegenden Patientenkohorte ein reverses Remodeling des linken Ventrikels stattgefunden, was sich in einer Reduktion des medianen linksventrikulären Durchmessers widerspiegelte. Demzufolge sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie, welche eine Patientengruppe mit hohem operativem Risiko, einer Vielzahl an Komorbiditäten und vornehmlich funktionell bedingter MI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion untersucht, in der gesamten Kohorte mit denen der randomisierten, kontrollierten EVEREST-II-Studie vergleichbar, in der vor allem Patienten mit moderatem Operationsrisiko und degenerativer MI behandelt wurden. In Anbetracht der hier gezeigten erheblichen Einflusses der Lernkurve auf die kurz- und mittelfristigen Behandlungsergebnisse, kann aber spekuliert werden, dass ein großer Teil der Behandlungen aus dem MitraClip-Arm der EVEREST-II-Studie im aufsteigenden Anteil der Lernkurve durchgeführt wurde, was die Therapieeffekte von MitraClip im Vergleich zur etablierten chirurgischen Therapie negativ beeinflusst haben könnte.

4.6 Fazit

Schlussfolgernd betrachtet konnte anhand einer chirurgischen Hochrisikogruppe mit vorwiegend funktioneller MI gezeigt werden, dass die Behandlung der MI mit dem MitraClip-System ab dem ersten Patienten erfolgreich durchgeführt werden kann. Es zeigte sich eine deutliche Lernkurve, die sich in abnehmenden Prozedurzeiten und seltenerem Auftreten von Komplikationen im zeitlichen Verlauf widerspiegelte. Darüber hinaus konnten die Stabilität und das Maß der MI-Reduktion über die Zeit verbessert werden. Die Universitätsmedizin Göttingen war eines der ersten Zentren in Europa, in denen die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip-System durchgeführt wurde und war somit an den Anfängen einer globalen Lernkurve für diese neue Behandlungsmethode beteiligt. Andere Zentren, die das MitraClip-System erst seit Kurzem zur Therapie der MI einsetzen, können vermutlich von Zentren der ersten Generation profitieren und auf einem höheren Behandlungsniveau beginnen. Allerdings muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt die konventionelle Mitralklappenchirurgie als der Goldstandard zur Behandlung der

schweren Mitralinsuffizienz betrachtet werden. Die Auswahl eines geeigneten Behandlungsverfahrens sollte zur Gewährleistung der bestmöglichen individuellen Behandlung durch ein *Heart Team* bestehend aus einem Herzinsuffizienzspezialisten, einem interventionellen Kardiologen und einem Herzchirurgen durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Einfluss der Lernkurve auf die Behandlungsergebnisse nach MitraClip-Implantation ist nicht bekannt.

Material und Methoden: Die Behandlungsergebnisse der ersten 75 mit dem MitraClip-System behandelten Patienten der Herzzentrums der Universitätsmedizin Göttingen wurden in drei aufeinanderfolgende Behandlungsperioden zu je 25 Patienten eingeteilt und untersucht.

Ergebnisse: Die mediane Prozedur- und System-Zeit verringerte sich von 180 und 105 min in Periode 1 auf 95 und 55 min in Periode 3 (p jeweils $< 0,005$). Es war ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen in Periode 1 ($n = 16$) zu beobachten, welche in Periode 2 und 3 seltener wurden ($n = 6$ und 3 , $p = 0,0003$). Der unmittelbare Prozedurerfolg (erfolgreich implantierter Clip und eine MI \leq Grad 2 bei Entlassung) konnte bei 80% der Patienten in Periode 1 und 2 erzielt werden, in Periode 3 bei 92% der Patienten ($p = 0,46$). Nach 6 Monaten wurde eine Verbesserung der Dauerhaftigkeit der MI-Reduktion deutlich: 89,4% der Patienten in Periode 3 und 65,0% in Periode 1 wiesen nach 6 Monaten eine MI ≤ 2 auf ($p = 0,03$). Innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung hatte keiner der Patienten einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten, die 30-Tage-Mortalität betrug 2,7% für alle Patienten ohne Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsperiode.

Schlussfolgerung: Für die Therapie der MI mit dem MitraClip-System zeigte sich eine Lernkurve bezüglich der Eingriffszeiten, der periprozeduralen Komplikationen und der Dauerhaftigkeit der MI-Reduktion. Kürzlich veröffentlichte Studien sollten unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse interpretiert werden.

6 Literaturverzeichnis

Abbott Vascular: Positioning and Imaging Guide, Abbott Vascular International BVBA, Park Lane, Culliganlaan 2B, B-1831 Diegem, Belgium, 2010

Altiok E, Becker M, Hamada S, Reith S, Marx N, Hoffmann R (2011): Optimized guidance of percutaneous edge-to-edge repair of the mitral valve using real-time 3-D transesophageal echocardiography. (Clin Res Cardiol, im Druck)

Behlouli H, Feldman DE, Ducharme A, Frenette M, Giannetti N, Grondin F, Michel C, Sheppard R, Pilote L (2009): Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2009, 6242-6246

Block PC (2003): Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation. J Interv Cardiol 16, 93-96

Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT et al. (2006): ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 114, e84-231

Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Tajik AJ, Bailey KR, Frye RL (1995): Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. Circulation 91, 1022-1028

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A (2009): Mitral regurgitation. Lancet 373, 1382-1394

Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A et al. (2005): Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. J Am Coll Cardiol 46, 2134-2140

Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Herrmiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC et al. (2009): Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 54, 686-694

Feldman T, Foster E, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E et al. (2011): Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 364, 1395-1406

Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R et al. (2007): Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol* 100, 1577-1583

Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D, Treede H, Barmeyer A, Schofer J, Costard-Jäckle A et al. (2010): Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 31, 1373-1381

Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, Hoffmann R, Corti R, Pedrazzini G, Swaans MJ et al. (2011): MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 13, 569-576

Fucci C, Sandrelli L, Pardini A, Torracca L, Ferrari M, Alfieri O (1995): Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 9, 621-626 discuss 626-627

Granton J, Cheng D (2008): Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 12, 167-174

GUSTO investigators (1993): An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 329, 673-682

lung B, Vahanian A (2011): Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 8, 162-172

Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL (1999): Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 67, 943-951

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS et al. (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440-1463

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A

New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 130, 461-470

Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, Frye RL (1996): Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 335, 1417-1423

Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O (1998): The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 13, 240-245; discussion 245-246

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9-13

Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE (2009): The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 39, 495-501

Swaans MJ, Van den Branden BJL, Van der Heyden JAS, Post MC, Rensing BJWM, Eefting FD, Plokker HW, Jaarsma W (2009): Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique. *Eur J Echocardiogr* 10, 982-983

Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, Colombo A, Giacomini A, Michev I, Mangiafico S (2010): Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 31, 1382-1389

Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J et al. (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 230-268

Van Mieghem NM, Piazza N, Anderson RH, Tzikas A, Nieman K, De Laat LE, McGhie JS, Geleijnse ML, Feldman T, Serruys PW et al. (2010): Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 56, 617-626

Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S (2006): Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 97, 1498-1501




Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H et al. (2003): Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 16, 777-802

7 Anhang

7.1 Evaluationsbogen

Name, Vorname, 00646377	
<small>(Name, Vorname, Pat.-Nr.)</small>	
Geb.-Datum, Alter (J):	22.01.1928, 82J.
Größe (cm), Gewicht (kg):	175, 77
MI (I – IV, funktionell, degenerativ):	III-IV, fkt.
NYHA (I – IV):	III
Begleiterkrankungen (insbes. frühere Herzop., COPD, Residuen nach Apoplex, sign. pAVK, pulm. HTN)	
<ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmales VHF, Marcumar • Z.n. zerebralem Insult 1996 • Z.n. DDD-SM-Implantation 04/09 	
ASA-Status (1-5):	3
Hämodynamik (Datum):	23.11.10
PCWP (mm Hg)	-/28/17
PAP (mm Hg):	45/17/27
Echokardiographie (Datum):	18./19.11.10
LV-Funktion (EF):	60
LVEDD/LVESD (mm):	49/30
LA (mm):	52
Mitralring ap. 4KB ed/es (mm):	40/39
MI (I – IV):	III-IV
MÖF Planimetrie (cm ²):	
$\Delta P_{\text{mittl. MK}}$ (mm Hg):	1
$V_{\text{max AK}}$ (m/s):	1,5
$\Delta P_{\text{max TK}}$ (mm Hg):	26
LAA-Thromben (Ja, Nein):	Nein
Sonstiges (Freitext):	
Angiographie (Datum):	23.11.10
Coro/KHK (0, 1, 2, 3):	0
ACVB (ja, nein):	Nein
Sonstige Befunde	
Kreatinin (mg/dl):	0,9
NTpro-BNP (ng/l)	2245
Neurodoppler:	
Lufu: VC (L); FEV1 (%Soll):	3,2l, 99%
Logistischer EuroScore (%) :	14,1
STS Score (%) :	3,2
Bemerkung/Sonstiges	
<ul style="list-style-type: none"> • • 	
Entscheidung Herzkonferenz (Datum):	
<input type="checkbox"/> MKR/E <input type="checkbox"/> MitraClip TM <input type="checkbox"/> konservativ <input type="checkbox"/> sonst.:	
Falls MitraClip	
Termin MC:	
Datum stationäre Aufnahme/Station:	

7.2 Euro-SCORE

EuroSCORE Risk Profile																																																																										
Patient Name <i>Enter name here</i> Date of Birth 14. Aug 38 Patient number 66		Date Surgeon <i>Enter surgeon here</i>																																																																								
Operation <i>Enter operation here</i>																																																																										
Notes <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>																																																																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Additive EuroSCORE $\sum \Phi$</th> <th>Logistic EuroSCORE $\beta_i X_i$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Patient Factors</td> </tr> <tr> <td>Age 73yr</td> <td>3</td> <td>1,002817129</td> </tr> <tr> <td>Sex <input type="checkbox"/> Female</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chronic pulmonary disease <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Extracardiac arteriopathy <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neurological dysfunction <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Previous cardiac surgery <input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> <td>3</td> <td>1,002625</td> </tr> <tr> <td>Serum creatinine >200 µmol/ L <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Active endocarditis <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Critical preoperative state <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Cardiac Factors</td> </tr> <tr> <td>Unstable angina <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LV dysfunction moderate or LVEF 30-50% <input type="checkbox"/> Moderate</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lv dysfunction poor or LVEF<30 <input checked="" type="checkbox"/> Poor</td> <td>3</td> <td>1,094443</td> </tr> <tr> <td>Recent myocardial infarct <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pulmonary hypertension <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Operation Factors</td> </tr> <tr> <td>Emergency <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other than isolated CABG <input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> <td>2</td> <td>0,5420364</td> </tr> <tr> <td>Surgery on thoracic aorta <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Postinfarct septal rupture <input type="checkbox"/> Yes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> EuroSCORE</td> <td>$\sum \Phi$</td> <td>$e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)}$</td> </tr> <tr> <td>Downloaded from http://euroscore.org</td> <td>11</td> <td>24,09%</td> </tr> </tbody> </table>				Additive EuroSCORE $\sum \Phi$	Logistic EuroSCORE $\beta_i X_i$	Patient Factors			Age 73yr	3	1,002817129	Sex <input type="checkbox"/> Female			Chronic pulmonary disease <input type="checkbox"/> Yes			Extracardiac arteriopathy <input type="checkbox"/> Yes			Neurological dysfunction <input type="checkbox"/> Yes			Previous cardiac surgery <input checked="" type="checkbox"/> Yes	3	1,002625	Serum creatinine >200 µmol/ L <input type="checkbox"/> Yes			Active endocarditis <input type="checkbox"/> Yes			Critical preoperative state <input type="checkbox"/> Yes			Cardiac Factors			Unstable angina <input type="checkbox"/> Yes			LV dysfunction moderate or LVEF 30-50% <input type="checkbox"/> Moderate			Lv dysfunction poor or LVEF<30 <input checked="" type="checkbox"/> Poor	3	1,094443	Recent myocardial infarct <input type="checkbox"/> Yes			Pulmonary hypertension <input type="checkbox"/> Yes			Operation Factors			Emergency <input type="checkbox"/> Yes			Other than isolated CABG <input checked="" type="checkbox"/> Yes	2	0,5420364	Surgery on thoracic aorta <input type="checkbox"/> Yes			Postinfarct septal rupture <input type="checkbox"/> Yes			 EuroSCORE	$\sum \Phi$	$e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)}$	Downloaded from http://euroscore.org	11	24,09%
	Additive EuroSCORE $\sum \Phi$	Logistic EuroSCORE $\beta_i X_i$																																																																								
Patient Factors																																																																										
Age 73yr	3	1,002817129																																																																								
Sex <input type="checkbox"/> Female																																																																										
Chronic pulmonary disease <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Extracardiac arteriopathy <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Neurological dysfunction <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Previous cardiac surgery <input checked="" type="checkbox"/> Yes	3	1,002625																																																																								
Serum creatinine >200 µmol/ L <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Active endocarditis <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Critical preoperative state <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Cardiac Factors																																																																										
Unstable angina <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
LV dysfunction moderate or LVEF 30-50% <input type="checkbox"/> Moderate																																																																										
Lv dysfunction poor or LVEF<30 <input checked="" type="checkbox"/> Poor	3	1,094443																																																																								
Recent myocardial infarct <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Pulmonary hypertension <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Operation Factors																																																																										
Emergency <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Other than isolated CABG <input checked="" type="checkbox"/> Yes	2	0,5420364																																																																								
Surgery on thoracic aorta <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
Postinfarct septal rupture <input type="checkbox"/> Yes																																																																										
 EuroSCORE	$\sum \Phi$	$e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \sum \beta_i X_i)}$																																																																								
Downloaded from http://euroscore.org	11	24,09%																																																																								

7.3 Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen ein, inwieweit Ihre Herzkrankheit Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** beeinträchtigt hat. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreisen Sie bitte die 0 ein.

	Nein	Selten			Immer	
	0	1	2	3	4	5
1. Traten Schwellungen an den Fußknöcheln, Beinen etc. auf?	0	1	2	3	4	5
2. Mussten Sie sich tagsüber hinsetzen oder hinlegen um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Umhergehen oder Treppensteigen?	0	1	2	3	4	5
4. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Erledigungen im Haus oder im Garten?	0	1	2	3	4	5
5. Hatten Sie Schwierigkeiten sich von zuhause wegzubewegen?	0	1	2	3	4	5
6. Hatten Sie Schwierigkeiten nachts gut zu schlafen?	0	1	2	3	4	5
7. Hatten Sie Schwierigkeiten im Zusammenleben oder gemeinsamen Tätigkeiten mit Freunden oder der Familie?	0	1	2	3	4	5
8. Hatten Sie Schwierigkeiten Ihrem Beruf nachzugehen?	0	1	2	3	4	5
9. Hatten Sie Schwierigkeiten bei Ihrer Freizeitgestaltung, beim Sport oder ihren Hobbys?	0	1	2	3	4	5
10. Waren Sie bei Ihren sexuellen Aktivitäten beeinträchtigt?	0	1	2	3	4	5
11. Konnten Sie von den Nahrungsmitteln, die Sie gerne mögen, nur weniger essen?	0	1	2	3	4	5
12. Waren Sie kurzatmig?	0	1	2	3	4	5
13. Waren Sie müde, abgeschlagen oder antriebsarm?	0	1	2	3	4	5
14. Mussten Sie in einem Krankenhaus stationär aufgenommen werden?	0	1	2	3	4	5
15. Mussten Sie wegen Ihrer Herzerkrankung Geld ausgeben?	0	1	2	3	4	5
16. Hatten Sie Medikamentennebenwirkungen?	0	1	2	3	4	5
17. Hatten Sie den Eindruck, dass Sie für Ihre Familie oder Freunde eine Belastung sind?	0	1	2	3	4	5
18. Hatten Sie den Eindruck, dass Sie Ihr Leben nicht mehr selbst bestimmen können?	0	1	2	3	4	5
19. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	0	1	2	3	4	5
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21. Hatten Sie Zeiten, in denen Sie ohne äußeren Anlass traurig und nicht aufzuheitern waren?	0	1	2	3	4	5

Danksagung:

Ich bedanke mich bei Wolfgang Schillinger für die außerordentlich gute Betreuung und für die Zeit, die er sich stets für mich und meine Fragen genommen hat. Außerdem danke ich Thomas Athanasiou für seine Hilfsbereitschaft und die unkomplizierte Zusammenarbeit. Ich bedanke mich beim gesamten Team des Herzkatheterlabors und den Mitarbeitern der Leitstelle Innere Medizin für ihre Geduld und Hilfe bei der Patientenorganisation. Vielen Dank an Lars Berg für die Vermittlung dieser Doktorarbeit und die Einarbeitung in sämtliche Abläufe. Zuletzt danke ich den Mitarbeitern der Firma Abbott Vascular für die Bereitstellung der Abbildungen.

Lebenslauf:

Ich wurde am 23.März 1987 in Hannover geboren. Von August 1993 bis Juli 1997 besuchte ich die Grundschule im Groß-Buchholzer-Kirchweg, von August 1997 bis Juli 1999 die Orientierungsstufe Rehmer Feld in Hannover. Bis zu meinem Abitur im Jahr 2006 besuchte ich das Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Hannover.

Zum Wintersemester 2006/07 begann ich das Humanmedizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen.

Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung schloss ich im Sommersemester 2008 mit der Note 1 ab.

Seit April 2010 bin ich Doktorandin in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen und arbeite an einer klinischen Studie zur interventionellen Mitralklappenreparatur. Im Rahmen der klinischen Datenerfassung arbeitete ich von Oktober 2010 bis März 2011 als wissenschaftliche Hilfskraft ebenfalls in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie.

Zurzeit absolviere ich das erste Tertial des Praktischen Jahres am Royal London Hospital in London, Großbritannien.