

Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Universitäres Herzzentrum Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Harald Langer

Betreuung: PD Dr. med. Charlotte Eitel

Effekt der Behandlung einer hochgradigen
Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip®-Implantation
auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde

-Aus der Sektion Medizin -

von

Anna Sophie Caroline Nommensen

geb. am 04.08.1992 in Hannover

Lübeck 2020

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Frau PD Dr.med. Charlotte Eitel
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Herr PD Dr.med. Patrick Kellner

Prüfungsvorsitzender: Prof.Dr.med. Axel Merseburger

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.12.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1. Einleitung.....	10
2. Hintergrund	12
2.1. Mitralklappeninsuffizienz.....	12
2.1.1. Definition und Epidemiologie.....	12
2.1.2. Ätiologie und Klassifikation	12
2.1.2.1. Primäre Mitralsuffizienz.....	12
2.1.2.2. Sekundäre Mitralsuffizienz	13
2.1.3. Pathophysiologie und klinische Symptome.....	14
2.1.4. Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz.....	15
2.1.4.1. Schweregradeinteilung	17
2.1.5. Linksventrikuläres „Reverses Remodeling“	18
2.1.6. Prognose der Mitralklappeninsuffizienz.....	19
2.1.7. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	20
2.1.7.1. Konservative Therapie	20
2.1.7.2. Interventionelle Therapie	21
2.1.7.3. Chirurgische Therapie	23
2.2. Herzrhythmusstörungen	25
2.2.1. Definition.....	25
2.2.2. Atriale Herzrhythmusstörungen.....	25
2.2.2.1. Atriale Extrasystolen	25
2.2.2.2. Atriale Tachykardie	26
2.2.2.3. Vorhofflattern	26
2.2.2.4. Vorhofflimmern	26
2.2.3. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	27
2.2.3.1. Ventrikuläre Extrasystolen.....	27
2.2.3.2. Ventrikuläre Tachykardie	28
2.2.3.3. Kammerflimmern.....	30
2.2.3.4. Plötzlicher Herztod	30

3. Fragestellungen.....	31
4. Material und Methoden.....	32
4.1. Studiendesign.....	32
4.1.1. Patientenkollektiv	32
4.1.1.1. Einschlusskriterien	32
4.1.1.2. Ausschlusskriterien	32
4.1.2. Studienablauf	33
4.1.3. Endpunkte	35
4.1.3.1. Primärer Studienendpunkt	35
4.1.3.2. Sekundäre Studienendpunkte	35
4.2. Datenerhebung und Dokumentation.....	35
4.3. Weiterbehandlung nach Studienende	36
4.4. Materialien.....	36
4.4.1. Rhythmusanalyse mittels Langzeit-EKG	36
4.4.2. MitraClip® Implantation und Follow-Up	37
4.4.3. Transthorakale und transösophageale Echokardiografie.....	37
4.4.4. Definitionen der Klassifikationen	39
4.4.4.1. NYHA-Klassifikation	39
4.4.4.2. EuroScore/ Log EuroScore	40
4.4.4.3. CHAD ₂ S ₂ Vasc-Score.....	42
4.4.4.4. STS-Score (Society of Thoracic Surgeons)	43
5. Statistische Methoden	44
5.1. Fallzahl	44
5.2. Umgang mit fehlenden Daten und Messwerten.....	44
5.3. Statistische Analyse.....	44
5.3.1. Wilcoxon Rangsummen Test (Mann-Whitney U Test)	45
5.3.2. Chi ² -Test	45
5.3.3. Mc Nemar's und Kruskal Wallis Test	45
6. Daten und Ergebnisse	46
6.1. Baseline-Daten	48
6.2. Prozedurale Daten	52
6.3. 6-Monats-Follow-Up	52
6.3.1. Primärer Endpunkt – Auftreten ventrikulärer Arrhythmien nach 6 Monaten	53

6.3.2. Sekundäre Studienendpunkte – Korrelation von Herzrhythmusstörungen im LZ-EKG nach 6 Monaten mit echokardiografischen Parametern.....	58
7. Diskussion	61
8. Grenzen und Limitationen der Studie.....	65
9. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick	66
10. Literaturverzeichnis	67
11. Anhang.....	80
12. Danksagung	91
13. Lebenslauf.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ACC / AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACE-Hemmer	Hemmer des Angiotensin Converting Enzyme
AT1-Inhibitor	Antagonist am Subtyp 1 des Angiotensin-II-Rezeptors
Baseline Daten	Patientendaten, die bei der Aufnahme ins Krankenhaus für die MitraClip® Therapie erhoben wurden (prä MitraClip®)
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	Score zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit = chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Case Report Form = standardisierter Fragebogen
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion
Echo	Echokardiografie
EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ERO	Effective regurgitant orifice
ESC	European Society of Cardiology
ESD	Endsystolischer Durchmesser
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof (left atrium)
log	logistisch
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer Endsystolischer Diameter
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter
LZ-EKG	Langzeit-EKG
MI	Mitralklappeninsuffizienz

MKÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MVR	Mitral valve replacement = Mitralklappenersatz
n	Anzahl
NYHA	Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
o.g.	oben genannte
p	Signifikanzwert
Pat.	Patient/in
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TEE	Transösophageale Echokardiografie
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schweregradeinteilung der primären Mitralinsuffizienz.....	13
Abbildung 2: Darstellung der Pathophysiologie der sekundären Mitralinsuffizienz ..	15
Abbildung 3: Graphische Darstellung der linksventrikulären Umbauprozesse.....	19
Abbildung 4: Echokardiographische 3-dimensionale Ansicht im TEE vom linken Atrium auf die neu entstandene Gewebebrücke und die beiden Mitralklappenöffnungen	22
Abbildung 5: Supraventrikuläre Extrasystole	26
Abbildung 6: Ventrikuläre Extrasystole	27
Abbildung 7: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie.....	29
Abbildung 8: Graphische Darstellung des Studienablaufs	34
Abbildung 9: Studienflussdiagramm	46
Abbildung 10: NYHA-Klassifizierung der Patienten bei Baseline-Untersuchung und 6- Monats-Follow-Up in %.....	52
Abbildung 11: Ventrikuläre Arrhythmien bei Baseline-Untersuchung und 6-Monats- Follow-Up in % der Patienten	54
Abbildung 12: Veränderungen der LV Dimensionen sowie LV-Funktion in Bezug auf ventrikuläre Arrhythmien.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lown-Klassifikation ³¹	28
Tabelle 2: NYHA-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz ^{15,32}	39
Tabelle 3: EuroSCORE-Risikoprofil ⁷⁶	40
Tabelle 4: Risikogruppen EuroScore I ⁷⁶	41
Tabelle 5: Risikogruppen EuroScore II ⁵⁰	41
Tabelle 6: CHA2DS2-VASc-Score ¹⁵	42
Tabelle 7: Parameter der Baseline-Datenerhebung	48
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika ³⁸	50
Tabelle 9: Ergebnisse der Baseline Echokardiographie- Untersuchung	51
Tabelle 10: Langzeit EKG- Resultate	53
Tabelle 11: Details der ventrikulären Arrhythmien	56
Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit persistierenden nsVT/sVTs und derer mit einer Reduktion von nsVT/sVTs hinsichtlich der Baselinecharakteristika	58
Tabelle 13: Vergleich der Patienten ohne nsVT/sVTs, mit persistierenden nsVT/sVTs und derer mit einer Reduktion von nsVT/sVTs hinsichtlich der echokardiographischen Messergebnisse	59

1. Einleitung

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) gehört zu den weltweit häufigsten Herzklappenvitien bei Erwachsenen. In Europa ist sie nach der Aortenklappenstenose der zweithäufigste Herzklappenfehler.⁴² Bei der MI ist ein suffizienter Schluss durch die beiden Mitralklappen Segel in der Systole des Herzzyklus nicht mehr möglich, wodurch ein Teil des Volumens aus dem linken Ventrikel, über die Mitralklappe zurück in den linken Vorhof gelangt.³⁵ Die erhöhte Volumenbelastung kann sowohl zu einer Dilatation, als auch einer Hypertrophie des linken Ventrikels oder fibrotischem Umbau des Gewebes führen und mit linkspräkordialen Erregungsrückbildungsstörungen im EKG einhergehen.⁷ Durch die Vorhofdilatation kommt es gehäuft zu Vorhofflimmern (VHF), welches zu einer weiteren Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann.⁶⁴ Zudem konnte bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer MI sowohl mit dem Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen^{36,37} als auch mit dem Eintritt eines plötzlichen Herztodes²⁰ assoziiert ist.⁷⁷ Der plötzliche Herztod wird in den meisten Fällen durch ein akutes Pumpversagen, einen Myokardinfarkt oder ventrikuläre Arrhythmien ausgelöst.

Eine effektive Behandlung der MI kann diese negativen Umbauprozesse aufhalten und reduzieren, mit in der Folge potentieller Reduktion des Risikos einer Herzinsuffizienz sowie ventrikulärer Tachykardien.^{6,14} Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger MI stellt die operative Mitralklappenrekonstruktion die Therapie der Wahl dar.⁴² Allerdings werden bis zu 50% dieser Patienten aufgrund einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), eines fortgeschrittenen Alters oder aufgrund von Komorbiditäten nicht operiert.⁴² Bei diesen chirurgischen Hochrisiko-Patienten stellt die interventionelle katheterbasierte Behandlung mittels MitraClip® (Abbott Vascular) eine wichtige therapeutische Option dar.⁷⁹ Die Behandlung einer schweren MI mittels MitraClip®-Implantation resultiert in einer hämodynamischen Entlastung des linken Ventrikels, welche mit einer Reduktion der linksventrikulären Volumina und möglicherweise einer Verbesserung der LVEF einhergeht.⁷³ Dieser Mechanismus wird als sogenanntes „Reverses Remodeling“ bezeichnet⁷³ und könnte mit einer Reduktion der Anfälligkeit gegenüber ventrikulären Herzrhythmusstörungen und des Risikos des plötzlichen Herztodes einhergehen.

Bisher gibt es keine Studie, die den Einfluss einer interventionellen Versorgung mittels MitraClip®, auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen untersucht hat. Ziel dieser prospektiven Registerstudie ist es daher, die klinischen Auswirkungen und somit die Effektivität der Behandlung einer hochgradigen MI mittels MitraClip®-Implantation auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen zu evaluieren. Dieses soll mittels 24-Stunden-LZ-EKG-Registrierung vor und 6 Monate nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation evaluiert werden.

2. Hintergrund

2.1. Mitralklappeninsuffizienz

2.1.1. Definition und Epidemiologie

Die MI ist definiert als eine akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit der Mitralklappe zwischen dem linken Vorhof und linken Ventrikel, die durch Veränderungen im Bereich des Klappenanulus, der beiden Segel, der Chordae tendineae oder der Papillarmuskeln entsteht. Je nach zu Grunde liegendem Pathomechanismus, teilt man die MI in eine primäre und in eine sekundäre Form ein.

Die Prävalenz der MI wird in der Gesamtbevölkerung auf ca. 1-2%⁴² geschätzt und steigt altersabhängig bis auf >10% bei Menschen über 75 Jahre.⁵³ Daher ist aufgrund der demographischen Entwicklung in unserer Gesellschaft von einer zunehmenden Häufigkeit der MI auszugehen.⁵² Derzeit leiden in Deutschland ca. 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapielevanten MI.^{52,51}

2.1.2. Ätiologie und Klassifikation

Die MI wird unter Einbeziehung verschiedener Aspekte in eine primäre und eine sekundäre Form klassifiziert.

2.1.2.1. Primäre Mitralinsuffizienz

Der primären MI, die auch als strukturelle oder valvuläre MI bezeichnet wird, liegen direkte Veränderungen oder Schäden der Mitralklappe selbst oder des Klappenhalteapparates zu Grunde.⁷⁹ Hier spielen insbesondere degenerative und myxomatöse Veränderungen der Klappensegel eine Rolle.

Sowohl die gestiegene Lebenserwartung in Industrienationen als auch die reduzierte Inzidenz des rheumatischen Fiebers haben dazu geführt, dass die degenerative MI mit Abstand die häufigste strukturelle MI darstellt.^{53,48}

Die degenerative MI steht oft im Zusammenhang mit einem Prolaps der Mitralklappe. Beim Mitralklappenprolaps kommt es auf Grund der zu langen Segel der Mitralklappe⁴² zum Durchschlagen der Segel ins linke Atrium und dadurch zu einem abnormen Bewegungsablauf (Morbus Barlow).²⁴

Eine primäre MI kann außerdem aus einer Ruptur der Chordae tendineae in Folge

eines Myokardinfarkts, einer Myokarditis oder eines Traumas resultieren (Flail leaflet).⁷⁹

Die Einteilung erfolgt über die Beweglichkeit der Segel in der „Carpentier-Klassifikation“.⁷⁴

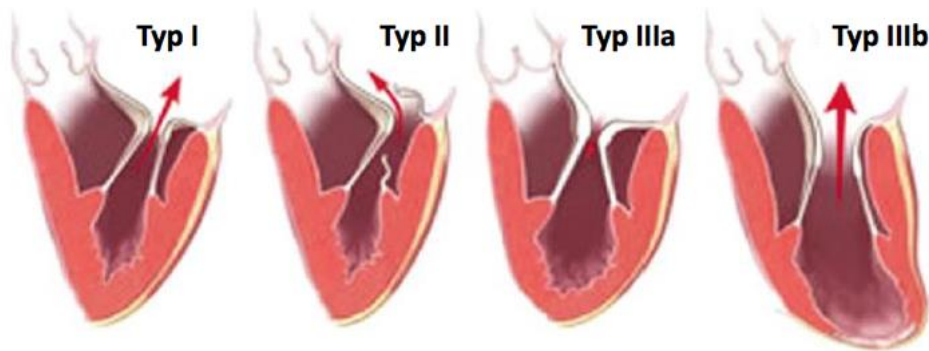


Abbildung 1: Schweregradeinteilung der primären Mitralklappeninsuffizienz¹⁶

Typ I: Normale Beweglichkeit der Mitralklappen Segel, MI aufgrund einer Segelperforation oder Anulusdilatation

Typ II: Erhöhte Motilität des freien Randes des Mitralklappen Segels über die Ebene des Mitralanulus während der Systole aufgrund einer Elongation oder Ruptur der Chordafasern

Typ IIIa: Eingeschränkte Motilität der Mitralsegel während der Öffnungsphase in der Diastole aufgrund rheumatisch bedingter Klappenveränderungen

Typ IIIb: Eingeschränkte Motilität der Mitralsegel während der Systole aufgrund ischämisch bedingter Papillarmuskeldysfunktion.¹⁶

(adaptiert nach Carpentier, A (1983) Cardiac valve surgery – the „French Correction“ J Thor Cardiovasc Surg 86:323–337)

2.1.2.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Im Gegensatz zur primären/strukturellen MI ist der Klappenapparat bei der sekundären MI intakt.

Die sekundäre oder funktionelle MI ist selten ein akutes Geschehen.^{23,53} Hierbei kommt es sekundär, durch einen vorausgegangenen chronisch-pathologischen Umbauprozess des linken Ventrikels, zu einer Maladaptation der Klappen Segel.^{24,66,68}

Verursacht werden die pathologischen Umbauprozesse z.B. durch ischämische oder dilatative Kardiomyopathien, Myokarditiden oder eine lokal begrenzte ischämische linksventrikuläre Dysfunktion. Der daraus resultierende Umbauprozess des linken Ventrikels (Remodeling) führt häufig zu einer Verschiebung der Papillarmuskeln.^{52,23,12} Die Papillarmuskeln sind somit, in Relation zum vergrößerten Klappenannulus, zu kurz.⁴⁰

Die zwei wichtigsten Pathomechanismen der sekundären MI sind zum einen die Dilatation des Klappenannulus, die bei der dilatativen Kardiomyopathie und der Linksherzinsuffizienz eine Rolle spielen, zum anderen die Bewegungseinschränkung der Klappensegel durch starken Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln.

Diese unterschiedlichen Pathomechanismen, die in einer sekundären MI resultieren, führen konsekutiv zu einer restriktiven Bewegung der Klappensegel sowie einer Klappenschlussunfähigkeit. Sekundär kann es darüber hinaus zu einer Veränderung des Klappenrings kommen.⁵²

2.1.3. Pathophysiologie und klinische Symptome

Wie in der folgenden Abbildung dargestellt, kommt es zu einer Abflachung und Erweiterung des Mitralklappenhalteapparates (grau). Ebenso entsteht, bedingt durch eine regionale oder globale Dilatation des linken Ventrikels, ein starker Zug der Sehnenfäden (gestrichelte Linien) und Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel. Hierdurch wird die Motilität der Segel eingeschränkt, und ein vollständiger Schluss der Klappe wird verhindert.⁵²

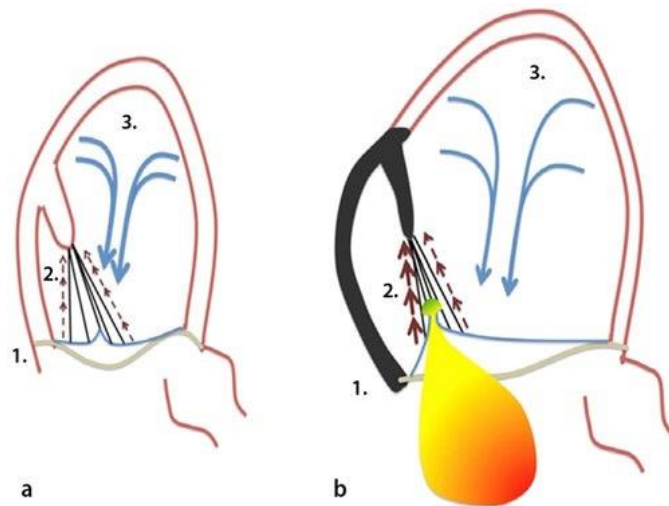


Abbildung 2: Darstellung der Pathophysiologie der sekundären Mitralsuffizienz ⁵²

Der linke Teil der Abbildung zeigt die physiologische Mitralklappe (a). Rechts wird ein möglicher Pathomechanismus einer sekundären MI (b) dargestellt. (Mitralklappenannulus (1.) Klappenhalteapparat (2.) Linker Ventrikel (3.))

Durch das über die undichte Mitralklappe zurückfließende Blut entsteht ein Regurgitationsvolumen, welches dem Körper für die Auswurfleistung nicht mehr zur Verfügung steht, so dass die Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden muss.

68,23

2.1.4. Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

Als Grundlage jeder Diagnosestellung dient die ausführliche Anamnese des Patienten. Gleichzeitig ist das Erkennen der vorherrschenden klinischen Symptomatik, die durch Symptome einer Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Ödeme oder Schwindel gekennzeichnet sein kann, zielführend. ^{79,24,23} Die Klappeninsuffizienz führt bei Patienten unter körperlicher Belastung zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation mit Zunahme der MI und Verminderung der Auswurfleistung.⁵²

Die zentralen diagnostischen Maßnahmen, um die Ursachen der MI und die zugrundeliegenden Mechanismen zu identifizieren, sind zum einen die klinische Untersuchung des Herzens, zum anderen die Elektrokardiographie und die Echokardiographie, sowie ggf. eine Herzkatheter-Untersuchung.

Bei der klinischen Untersuchung steht die Auskultation des Herzens mit charakteristischen Herzgeräuschen und Herztönen sowie die Evaluierung der Folgen der Herzinsuffizienz (Pleuraerguss, Lungenstauung, Ödeme etc.) im Vordergrund.⁵² Auskultatorisch lässt ein weiches bandförmiges Systolikum mit p.m. über der Herzspitze und Fortleitung in die Axillae oder ein dritter Herzton auf eine MI schließen.⁷⁸

Das EKG liefert Informationen zum Herzrhythmus und zur Reizleitung. Bei einer MI gibt es keine typischen EKG-Veränderungen. Allerdings können sich bei lange bestehender MI Zeichen der linksatrialen Vergrößerung und einer linksventrikulären Hypertrophie finden.

Aus diesen Informationen kann sich der Verdacht auf eine MI ergeben, woraufhin sich dann die Indikation zur transthorakalen und ggf. transösophagealen Echokardiographie (TEE) ergibt.⁵²

Die Echokardiographie stellt nach Ansicht der deutschen Gesellschaft für Kardiologie den Goldstandard in der Diagnostik einer MI dar.¹⁷

Wichtige Parameter, die anhand der Echokardiographie erhoben werden, sind in der folgenden Aufzählung dargestellt:

1. Ausmaß der Mitralklappenregurgitation durch Semiquantifizierung des Insuffizienzgrades (Refluxnachweis im Farbduplex),
2. Messung der linksventrikulären Funktion und Diameter,
3. Messung der Vorhofgrößen
4. Nachweis von Thromben im linken Vorhof,
5. Hinweise auf Ursachen (Beispielsweise Mitralklappenprolaps, Segelabriss, Verkalkungen oder Vegetationen bei bakterieller Endokarditis) ³¹

Eine Herzkatheter-Diagnostik kann, bei gegebener Indikation, zur Abschätzung des Insuffizienzgrades sowie der Ventrikelfunktion, zur Erfassung der Druckverhältnisse

im großen und kleinen Kreislauf sowie zum Ausschluss einer therapiebedürftigen KHK oder bei diskrepanten Befunden benötigt werden.⁵¹

2.1.4.1. Schweregradeinteilung

Der Schweregrad der MI kann durch unterschiedliche Verfahren bestimmt werden. Die Insuffizienz wird grundsätzlich durch die ACC/AHA-Klassifikation (American College of Cardiology / American Heart Association) in leicht (mild), mittelgradig (moderate) und schwer (severe) eingeteilt.⁵⁴

Echokardiografisch teilt man die Insuffizienz in Grad I (leichtgradig) bis Grad IV (schwerster Grad) ein.^{13, 54} Hierzu kann das Farb-Doppler-Verfahren benutzt werden, welches die Regurgitationsfläche sowie das Verhältnis zwischen Regurgitationsfläche und Vorhofgröße misst. Eine weitere echokardiografische Methode, die PISA/Flusskonvergenzzonen- Methode, liefert ebenso verlässliche Ergebnisse und ist im Praxisalltag etabliert. Sie ist jedoch bei mehreren Jets (Rückströme) nicht durchführbar, somit im Rahmen der MitraClip®-Therapie nur für die Erstuntersuchung zu nutzen. Dabei wird die Gleichung: $ERO \text{ (Effective regurgitant orifice)} = \text{instantanes Regurgitationsvolumen (iRV)} \text{ geteilt durch max. Regurgitationsflussgeschwindigkeit}$ genutzt, um damit die iRV zu berechnen.⁵⁸ Jede dieser Methoden hat eine mäßig bis hohe interobserver Variabilität.^{75, 54}

Eine weitere echokardiografische Methode, die die wahrscheinlich besten Ergebnisse bringt, ist die Messung der Breite der Vena contracta, der schmalste Teil des Regurgitationsjets. Die benötigten Messungen aus vielen verschiedenen Schnittebenen macht die Methode in der Praxis aufwendig und bei schlechten Untersuchungsbedingungen nicht immer durchführbar.⁵⁸

Robert Sellers zeigte in seiner Arbeit, dass die Laevokardiographie eine sehr genaue Beurteilung der MI erbringt.⁶⁵ Da dazu jedoch ein Linksherzkatheter mit retrograder Ventrikulographie notwendig ist, ist dieses Procedere in der ambulanten klinischen Routine nicht anwendbar.

2.1.5. Linksventrikuläres „Reverses Remodeling“

Unter dem sog. linksventrikulären „Reversen Remodeling“ versteht man die Veränderung des linken Ventrikels in Bezug auf seine Größe, Masse, Form und sein Volumen als Folge einer vermehrten Volumenbelastung des linken Ventrikels bei vorliegender MI.²² Das „Reverse Remodeling“ des linken Ventrikels kann sich sowohl als Folge eines Myokardinfarktes, als auch durch abnorm veränderte Füllvolumina, wie z.B. bei der MI, entwickeln.

Der Umbauprozess resultiert in einer steigenden Wandspannung des linken Ventrikels, einem steigenden linksventrikulären enddiastolischen Volumen (LVEDV) sowie einer verdünnten Ventrikelwand und -dilatation. Die Dilatation wiederum führt zu einer Vergrößerung der Nachlast, welche eine Abnahme des Schlagvolumens zur Folge hat. Die folgende Abbildung zeigt eine graphische Darstellung der Umbauprozesse, welche schließlich in einer Herzinsuffizienz resultieren können.²²

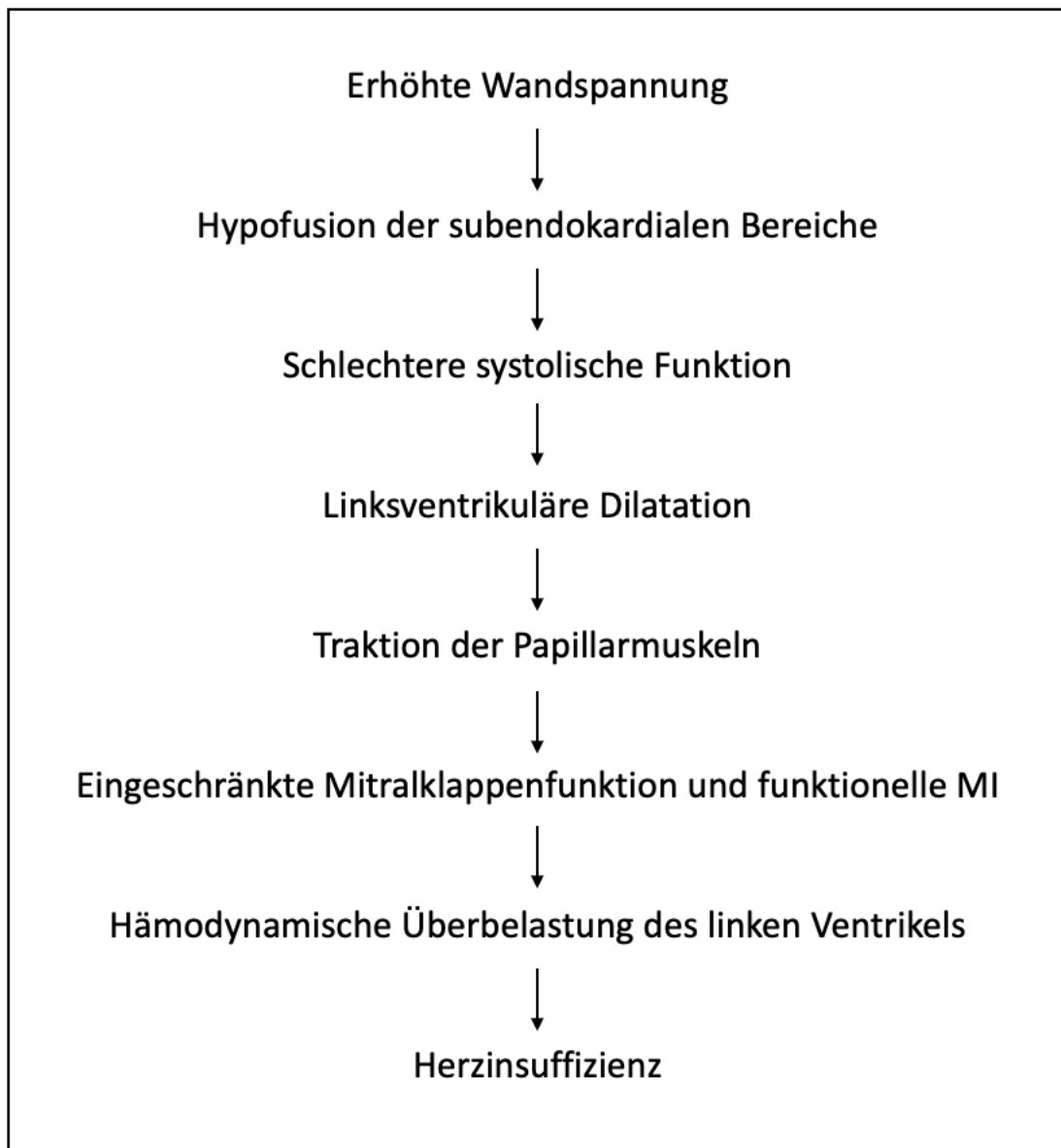


Abbildung 3: Graphische Darstellung der linksventrikulären Umbauprozesse.²²

2.1.6. Prognose der Mitralklappeninsuffizienz

Die Prognose der MI ist abhängig von zahlreichen Faktoren. Hierbei müssen die verschiedenen Ätiologien separat beurteilt werden.

Als prognostische Faktoren einer primären MI werden in der Literatur insbesondere das Alter, vorhandene Komorbiditäten sowie die klinische Symptomatik beschrieben.²³

Die asymptomatische MI, ohne weitere strukturelle kardiale Veränderungen oder Risikofaktoren, hat eine relativ gute Prognose. Wird die Klappeninsuffizienz jedoch symptomatisch und weist der Patient strukturelle Veränderungen sowie andere Risikofaktoren auf, verschlechtert sich die Prognose bis hin zu Sterberaten von 10%.⁵²

Dementsprechend wurde eine kardiale Ereignisrate von 10-12% pro Jahr bei Patienten mit schwerer MI und Mortalitätsraten von 0,8% beschrieben.²³

Weitere Parameter, die mit einer Prognoseverschlechterung einhergehen können, sind eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Zudem spielen hier echokardiographische Parameter wie beispielsweise ein dilatierter linker Ventrikel mit einem vergrößerten linksventrikulären endsystolischen Diameter (LVESD) und ein dilatierter linker Vorhof (Größe über 40–50mm²) eine Rolle. Eine pulmonale Hypertonie, Vorhofflimmern, erniedrigte Sauerstoffaufnahme unter Belastung (<18,5ml/kg/min) und das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) als Biomarker sind weitere Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen können.^{52,23}

Die sekundäre MI hat im Vergleich zur primären MI eine schlechtere Prognose. Hier führen auch schon geringere Grade der Insuffizienz zu einer herabgesetzten Lebenserwartung.⁷⁹

2.1.7. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Möglichkeiten, Patienten mit einer MI zu behandeln. In den folgenden Unterkapiteln werden die konservative, operative und interventionelle Therapie aufgeführt.¹⁰

2.1.7.1. Konservative Therapie

Die konservative Behandlung umfasst die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz, die körperliche Schonung sowie die Einleitung einer oralen Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Eine medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und Spironolacton wird bei Patienten mit beginnender Herzinsuffizienz laut der ESC Leitlinie von 2017 als angemessen erachtet.¹⁰ Ein prognostischer oder prophylaktischer Nutzen durch die medikamentöse Therapie ist nicht gesichert. Daher sollte die Indikation zur weiteren interventionellen/chirurgischen Versorgung, wie unten dargestellt, kritisch geprüft werden.¹⁰

2.1.7.2. Interventionelle Therapie

Eine weitere Behandlungsoption der MI, die bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden kann, ist die perkutane interventionelle Kathethertherapie. Das perkutane „edge-to-edge“-Verfahren kann bei Patienten mit symptomatischer schwerer primärer MI erwogen werden, die die echokardiographischen Eignungskriterien erfüllen und vom Herzteam als inoperabel oder mit hohem Operationsrisiko eingestuft werden.¹⁰

Die Therapie mit dem MitraClip®-System der Firma Abbott Vascular (Abbott Park, Illinois, USA). ist bislang das einzige, in der klinischen Routine gebräuchliche, interventionelle Vorgehen zur Behandlung einer MI, mit dem es aktuell möglich ist, sowohl die Klappenmorphologie als auch den Anulusdurchmesser zu beeinflussen und damit sowohl eine primäre als auch eine sekundäre Form der MI zu behandeln.⁸³

Hierfür kommen insbesondere Patienten mit einer funktionellen MI mit erhöhtem Risiko oder Kontraindikationen für eine operative Therapie in Frage. Anhand europäischer Daten konnte gezeigt werden, dass ca. ein Drittel der Patienten mit einer funktionellen MI keiner operativen Versorgung unterzogen werden kann. Gründe hierfür waren: fortgeschrittenes Alter, niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und/oder multiple Komorbiditäten.⁸³

Das MitraClip® - Verfahren wurde durch die prospektive multizentrische EVEREST Studie untersucht.²⁵ In der EVEREST-Studie wurde gezeigt, dass auch Patienten in höherem Alter und mit vielen Komorbiditäten von einer Intervention an der Mitralklappe profitieren, ohne einem operativen Risiko ausgesetzt zu sein (EVEREST II-Studie).⁴⁴

Grundlage des MitraClip® Verfahrens ist die Fixierung des anterioren und posterioren Mitralklappensegels nach Alfieri.¹ Dadurch werden in der Mitralklappe statt einer Öffnung, zwei Öffnungen geschaffen und die Insuffizienz somit konsekutiv verringert. Über die Vena femoralis wird eine lange Schleuse unter Röntgenkontrolle in den rechten Vorhof vorgeschoben. Anschließend wird das Vorhofseptum punktiert und der MitraClip® über ein spezielles System vorgeschoben. Mit Hilfe zweier Greifarme werden zunächst die Segel am Clip fixiert. Nach Lagekontrolle durch die simultan durchgeführte TEE, wird der Clip dann geschlossen.⁶²

Die TEE hat eine elementare Bedeutung bei der Steuerung der Prozedur, da die Mitralsegel angiographisch nicht sichtbar sind.⁸³ Hiermit findet nach Schließen des/der Clips eine Beurteilung des verbliebenen Schweregrades statt. Bei adäquater Reduktion der MI wird der Clip belassen, bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis erfolgt gegebenenfalls eine Lagekorrektur des Clips oder das Einbringen eines zweiten Clips.

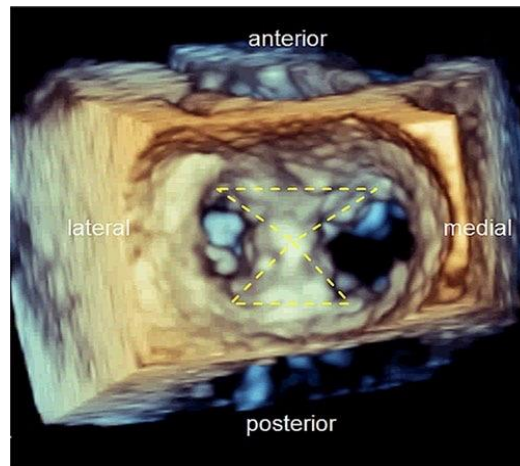


Abbildung 4: Echokardiographische 3-dimensionale Ansicht im TEE vom linken Atrium auf die neu entstandene Gewebebrücke und die beiden Mitralklappenöffnungen ¹²

Durch die gemeinsame Fixierung des anterioren und posterioren Segels mittels des MitraClip®, kommt es zu einer Gewebebrücke in der Mitralklappe mit daraus resultierender Verkleinerung der Mitralklappenöffnungsfläche (MKÖF).

Ein Risiko hierbei ist eine mögliche iatrogen hervorgerufene Mitralklappenstenose (MS), die postinterventionell überprüft werden sollte. Dopplerdruckgradienten die im Mittel ca. ≤ 5 mmHg und eine MKÖF $> 1,5$ cm aufweisen, werden als akzeptabel angesehen.⁸³

Wie bei jeder interventionellen Therapie, kann es auch bei der MitraClip®-Prozedur zu Komplikationen kommen. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um vaskuläre Komplikationen, Perikardtamponaden oder verbleibende iatrogene Vorhofseptumdefekte. Ebenfalls können, bedingt durch den großen Durchmesser der Schleuse, Luftembolien auftreten.⁸³ Eine weitere mögliche Komplikation besteht in der Dislokation des Clips, entweder durch sekundäres Ablösen des Clips von einem oder sogar zwei Segeln.¹²

Jedes als Fremdmaterial eingebrachte Device birgt das Risiko einer Endokarditis sowie der Anlagerung von thrombotischem Material. Daher wird der Patient während der Intervention heparinisiert und eine ACT (Activated clotting time) zwischen 250 und

300 Sekunden angestrebt.⁸³ Bei der postinterventionellen Nachkontrolle mittels Echokardiographie wird neben der Dokumentation des prozeduralen Ergebnisses, ein Perikarderguss ausgeschlossen.

Es existieren darüberhinaus weitere interventionelle Verfahren, die jedoch in der klinischen Praxis noch nicht etabliert sind. Zu nennen wäre hier das sogenannte „Cardioband®“ welches eine perkutane katheterbasierte direkte Anuloplastie darstellt. Mit diesem Verfahren soll eine deutliche Reduktion des Mitralklappenanulusdiameters mit resultierender Verbesserung einer MI erreicht werden.^{25,43}

Erste Studienergebnisse, sowie klinische Erfahrungen, gibt es auch zu einem anderen interventionellen Verfahren zur Therapie der MI. Das sogenannten Pascal®-System baut, ebenso wie der MitraClip® auf dem Prinzip des „Edge-to-Edge-Repairs“ auf und soll durch einzeln ansteuerbare Greifärmchen auch in schlecht zugänglicher Anatomie einen Vorteil darstellen.⁸²

2.1.7.3. Chirurgische Therapie

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology ⁷⁹ und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie wird aufgezeigt, dass die chirurgische Therapie mittels Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz den Goldstandard zur Behandlung einer primären MI darstellt.⁵² Nach der Aortenstenose ist die MI die zweithäufigste Klappenerkrankung bei der eine chirurgische Therapie indiziert wird.²⁷ Indikationen für einen operativen Mitralklappenersatz stellen eine deutliche Verkalkung oder Deformierung der Klappe dar. Bei symptomatischen Patienten sollte eine EF >30% vorliegen, diese darf in Einzelfällen auch kleiner sein, wenn eine Rekonstruktion der Mitralklappe für möglich erachtet wird. Bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger MI stellt eine EF von <60% und ein LVESD von >45mm eine Indikation zur chirurgischen Therapie dar. Außerdem kann die Indikation bei paroxysmalem oder neu aufgetretenem persistierendem Vorhofflimmern sowie einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck von >50mmHg in Ruhe, gestellt werden. Bei fehlender kontraktile Reserve kann jedoch auch bei einer EF>60% und einem LVESD <45mm eine operative Korrektur indiziert werden.¹⁰

Bei der operativen Therapie der MI werden zwei gebräuchliche Verfahren unterschieden. In der Literatur sowie in den Leitlinien wird bei bestehender MI die Mitralklappenrekonstruktion dem Mitralklappenersatz vorgezogen, wenn ein dauerhaftes Ergebnis zu erwarten ist.^{10,19} Ziel des Eingriffs ist es, die physiologische Segelbewegung der Klappe wiederherzustellen, eine suffiziente Koaptationsfläche der Mitralsegel zu erreichen, um einen stabilen Anulus zu gewährleisten.⁷⁹ Dadurch können die Nachteile mechanischer Prothesen aufgeschoben und andererseits der subvalvuläre Halteapparat (Papillarmuskeln und Chordae) erhalten werden. Dieser ist für die Geometrie und Funktion des linken Ventrikels von entscheidender Bedeutung. Nur wenn eine Rekonstruktion der Klappe aufgrund starker Deformitäten oder Kalkablagerungen nicht möglich ist, wird ein Mitralklappenersatz durchgeführt.⁶⁷ Bei einer reinen MI oder bei einem Prolaps des muralen Segels gilt die Rekonstruktion der Klappe als Methode der Wahl.

Nach den aktuellen Zahlen der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie betrug die Letalität nach Mitralklappenersatz bundesweit 8,4 Prozent und nach Mitralklappenrekonstruktion 2,4 Prozent. Ein Ergebnis welches einen (weiteren) deutlichen Vorteil der Mitralklappenrekonstruktion gegenüber dem Ersatz darstellt.²⁹

2.2. Herzrhythmusstörungen

2.2.1. Definition

Herzrhythmusstörungen sind definiert als Veränderungen des Herzrhythmus in Frequenz, Regularität, Ursprung oder Erregungsfortleitung.⁷² Sie kommen bei organisch Gesunden vor oder treten in Folge einer kardialen oder extrakardialen Krankheit bzw. Störung auf.³¹ Hierzu zählen neben myokardialen und hämodynamischen Ursachen auch extrakardiale Ursachen.

Herzrhythmusstörungen können sowohl anhand ihrer Frequenz (Bradykardie/Tachykardie), ihrer Lokalisation (supraventrikulär/ventrikulär) als auch anhand des Mechanismus ihrer Entstehung (Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen) unterteilt werden.^{2,33}

Zur Diagnosestellung sind apparative Untersuchungsmethoden wie das Ruhe-, Belastungs- oder Langzeit-EKG, seltener auch invasive, kathetergestützte Verfahren notwendig.³³

2.2.2. Atriale Herzrhythmusstörungen

Atriale Herzrhythmusstörungen werden unterteilt in normotope und hetereotope Reizbildungsstörungen. Zu den normotopen Reizbildungsstörungen zählen unter anderem ein Abweichen der normalen Herzfrequenz in Ruhe. Eine Erhöhung der Herzfrequenz $>100/\text{min}$ wird als Sinustachykardie bezeichnet, eine Erniedrigung der Herzfrequenz auf $<60/\text{min}$ als Sinusbradykardie. Bei der Sinusarrhythmie besteht eine Änderung des PP-Intervalls bei konstanter PQ-Zeit.

Das Sick-Sinus-Syndrom äußert sich durch mangelnde Frequenzzunahme unter Belastung (max. $80-90/\text{min}$) im Sinne einer chronotropen Inkompetenz, als eine Sinusbradykardie oder als Pausen und Sinusstillstand mit teils wechselnden tachykarden und bradykarden Vorhofrhythmen.²⁷

2.2.2.1. Atriale Extrasystolen

Bei supraventrikulären Extrasystolen (SVES) handelt es sich um vorzeitig einfallende Erregungen mit Ursprung oberhalb des His-Bündels. Sie werden nach ihrem Reizbildungsort in Sinus-, Vorhof- und obere/mittlere oder untere AV-Extrasystolen eingeteilt. Extrasystolen sind im EKG am vorzeitigen Einfall der P-Wellen zu erkennen. Diese sind, bis auf die vom Sinusknoten ausgehenden SVES, deformiert.

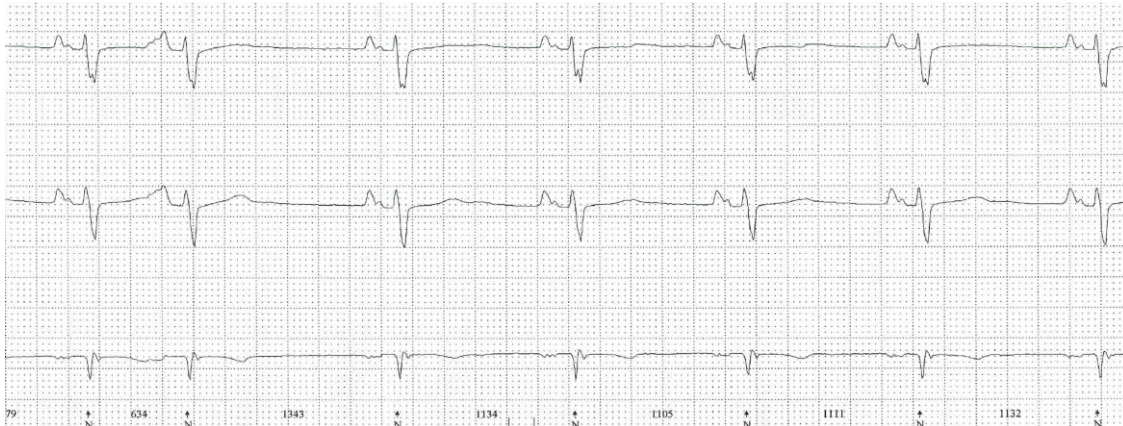


Abbildung 5: Langzeit-EKG mit Sinusrhythmus und supraventrikulärer Extrasystole

Es kommt häufig zu einer Veränderung der PQ-Zeit, wohingegen der QRS-Komplex nur dann deformiert ist, wenn die SVES sehr früh oder sehr spät eintreffen und dann teilweise in der refraktären Phase eintreffen.³⁰ Monotope SVES sind solche, die aus dem sinusknottennahen Vorhofmyokard kommen (Abbildung 5). Heterotope stammen aus den mittleren oder unteren Vorhof-Abschnitten sowie aus dem oberen, mittleren oder unteren AV-Knotenabschnitten. Ursachen einer SVES können ein Reentrymechanismus oder ektope Erregungsbildungszentren sein.³⁰

2.2.2.2. Atriale Tachykardie

Bei einer atrialen Tachykardie sieht man im EKG regelmäßige Vorhofaktionen mit einem konstanten PP-Abstand mit einer Frequenz die typischerweise um die 160-220/min liegt.⁶⁹

2.2.2.3. Vorhofflattern

Beim Vorhofflattern zeigen sich regelmäßige P-Wellen in Form des charakteristischen Sägezahnmusters im EKG, welche mit einer Frequenz von 260-320/min ablaufen und meist ein konstantes Überleitungsverhältnis zeigen.

2.2.2.4. Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar. Beim Vorhofflimmern gibt es keine regelmäßigen Vorhofaktionen. Durch wechselnde RR-Intervalle entsteht eine unregelmäßige Überleitung.⁶⁹ Daraus ergibt sich insbesondere

bei tachykarder Überleitung (Tachyarrhythmia absoluta) eine potentielle Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz oder auch einer Verschlechterung der Pumpfunktion bei Patienten mit vormals erhaltender LV-Funktion. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes thromboembolisches Risiko (Apoplex), weshalb eine frühzeitige Erkennung des Vorhofflimmerns, sowie die Einleitung einer Antikoagulationstherapie entsprechend des CHA₂DS₂-VASc Scores von großer Bedeutung ist. Patienten mit MI haben aufgrund der Vorhofdilatation ein höheres Risiko ein Vorhofflimmern zu entwickeln.^{36,37}

2.2.3. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Im folgenden Abschnitt werden die ventrikulären Herzrhythmusstörungen und die jeweiligen Unterformen vorgestellt. Zu den häufigsten ventrikulären Rhythmusstörungen gehören die ventrikulären Extrasystolen sowie die ventrikuläre Tachykardie.

2.2.3.1. Ventrikuläre Extrasystolen

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) werden als vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen bezeichnet und entstehen durch vorzeitige Depolarisation einzelner ventrikulärer Zellen (Abbildung 6).

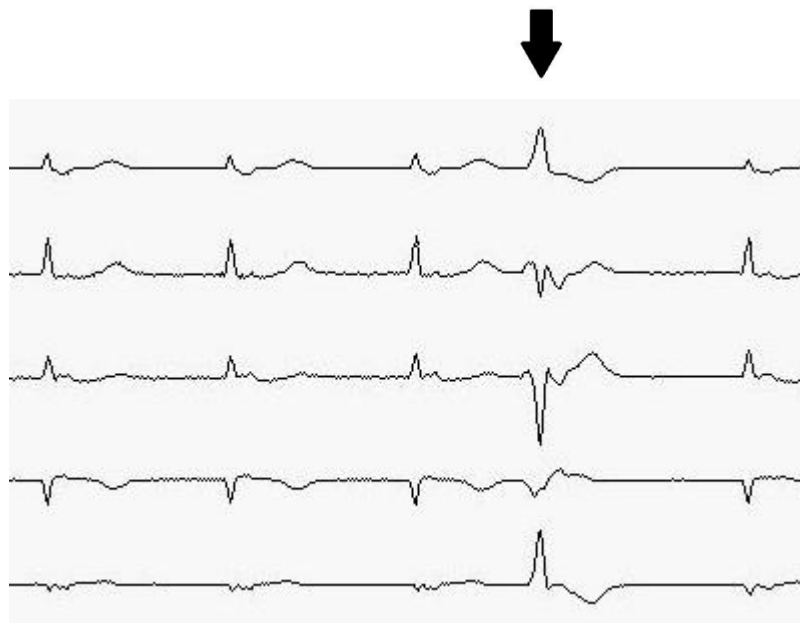


Abbildung 6: Ventrikuläre Extrasystole

Ihr Auftreten ist auch bei gesunden Personen verbreitet.³¹ Sie können durch die Lown-Klassifikation beschrieben werden. Ventrikuläre Extrasystolen können außerdem ventrikuläre Arrhythmien auslösen; besonders beachten sollte man diesbezüglich das Auftreten komplexer VES (Lown IIIa – V).³¹

Lown- Klassifikation

Lown I	<30 VES/Stunde
Lown II	>30 VES/Stunde
Lown III	Bigeminus
Lown IVa	Couplets (2 VES hintereinander)
Lown IVb	Salven (größer/gleich 3 VES hintereinander)
Lown V	R-auf-T-Phänomen

Tabelle 1: Lown-Klassifikation ³¹

VES können unregelmäßig oder in vorhersehbaren Intervallen auftreten, z. B. bei jedem dritten (Trigeminus) oder bei jedem zweiten Herzschlag (Bigeminus). VES können als aussetzender Herzschlag oder Herzstolpern wahrgenommen werden. Die eigentliche VES wird nicht wahrgenommen, sondern eher der nachfolgende verstärkte Sinusschlag. Bei häufigen VES, v. a. bei einem Bigeminus, zeigen sich möglicherweise hämodynamische Symptome, da die Sinusfrequenz halbiert ist. Die Auswurfgeräusche können aufgrund der erhöhten kardialen Füllung und der gesteigerten Kontraktilität nach der kompensatorischen Pause verstärkt sein. Die Diagnose ergibt sich aus dem EKG. Hier zeigt sich ein breiter QRS-Komplex ohne vorhergehende P-Welle. Danach folgt typischerweise eine vollständige kompensatorische Pause.⁸⁰

2.2.3.2. Ventrikuläre Tachykardie

Eine ventrikuläre Tachykardie (VT) besteht per definitionem, wenn mehr als 3 QRS Komplexe aufeinanderfolgen, unabhängig von Vorhof und/oder AV-Knoten mit einer Herzfrequenz von größer 100 Schlägen/Minute. Als nichtanhaltende VT (nsVTs) wird

eine Tachykardie bezeichnet, die weniger als 30 Sekunden andauert, während eine anhaltende VT länger als 30 Sekunden anhält.⁵⁹



Abbildung 7: Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie

Von einer klinischen VT spricht man, wenn diese spontan auftritt und durch Aufzeichnung mit einem 12-Kanal-Ruhe-EKG und/oder 24 Stunden Langzeit-EKG dokumentiert werden kann. Hier unterscheidet man eine hämodynamisch stabile und eine instabile Tachykardie.²

VTs entstehen meistens im Zusammenhang mit strukturellen Herzerkrankungen oder haben eine elektrische Genese. Hinweise auf die Genese können sich aus der Morphologie im 12-Kanal-EKG, sowie der Echokardiographie im Sinne struktureller Veränderungen ergeben. Falls sich keine Hinweise auf strukturelle Veränderungen ergeben, spricht man von einer idiopathischen Genese.

Typische Symptome sind Palpitationen, Schwindel, Präsynkopen und selten Synkopen.³⁹ Die Arrhythmien können jedoch auch komplett asymptomatisch verlaufen.

Eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie ist die Torsade-de-Pointe-Tachykardie (TdP). Hierbei dreht sich die QRS-Achse anhaltend um die isoelektrische Linie. Verursacht wird die TdP-Tachykardie durch frühe Nachdepolarisationen.⁸¹ Eine verlängerte QT-Zeit (>480 ms) geht mit einer erhöhten Gefahr für die Entstehung von Arrhythmien einher.¹⁸ Die Gefahr der Torsade-de-Pointe-Tachykardie liegt darin, dass sie in ein Kammerflimmern mit der Folge eines plötzlichen Herztodes übergehen kann.

2.2.3.3. Kammerflimmern

Das Kammerflimmern ist eine hyperdynamie (hypersystolische Form) des Kreislaufstillstandes durch unkoordinierte ineffektive Zuckungen des Ventrikelmyokards und fehlendes Herzzeitvolumen.³¹

2.2.3.4. Plötzlicher Herztod

Der plötzliche Herztod ist ein abrupter, unerwartet eintretender Tod kardialer Genese. Unmittelbare Todesursache sind meist ventrikuläre Rhythmusereignisse, das Eintreten einer elektromechanischen Entkoppelung oder eine Asystolie.^{4,5,46} In den meisten Fällen liegen strukturelle Herzerkrankungen, am häufigsten eine koronare Herzkrankheit zu Grunde.⁸

3. Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit soll herausgefunden werden, ob die Behandlung einer hochgradigen MI mittels MitraClip®-Implantation einen Effekt auf das postinterventionelle Auftreten von Herzrhythmusstörungen hat. Ziel ist es, zu evaluieren, ob die Implantation eines MitraClips® mit einer Reduktion ventrikulärer Herzrhythmusstörungen einhergeht. Folgende Fragestellungen sollen erarbeitet werden.

- **Beeinflusst eine MitraClip®-Implantation bei Patienten mit schwerer MI das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen im Verlauf?**
- **Kommt es nach MitraClip®-Implantation zu einer Reduktion ventrikulärer Herzrhythmusstörungen, wie nicht anhaltender oder anhaltender VTs?**
- **Kann das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen mit echokardiografischen Parametern korreliert werden?**

4. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel erfolgt die Vorstellung des Studiendesigns sowie die Beschreibung des Patientenkollektivs. Außerdem werden hier, sowohl die Ein- und Ausschlusskriterien, als auch der Ablauf der Studie erläutert.

4.1. Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine monozentrische, prospektive Register-Studie der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Sie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

4.1.1. Patientenkollektiv

4.1.1.1. Einschlusskriterien

In dieses prospektive Register wurden Patienten mit einer hochgradigen MI eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Februar 2015 bis September 2018 in stationärer Behandlung der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck befanden und für die Implantation eines MitraClips® vorgesehen waren. Diese Patienten wurden aufgrund von Multimorbidität oder erhöhtem Gesamtrisiko, nach Diskussion in der interdisziplinären Konferenz, („Heart Team“ – bestehend aus kardiochirurgischen und kardiologischen Spezialisten) als nicht geeignet für eine chirurgische Therapie erachtet und für die Implantation eines MitraClips® vorgeschlagen. Anschließend erfolgte nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung und bei Abwesenheit von Ausschlusskriterien der Einschluss in diese prospektive Studie.

4.1.1.2. Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen:

- Patienten die als nicht aufklärungsfähig erachtet wurden
- Patienten unter 18 Jahren
- Patienten die zum definierten Zeitpunkt an einer anderen Studie teilgenommen haben
- Patienten bei denen eine Unverträglichkeit gegen EKG-Elektroden bestand

4.1.2. Studienablauf

Sämtliche in diese Studie eingeschlossenen Patienten, bei denen eine hochgradige funktionelle MI bestand und bei denen die Implantation eines MitraClip® indiziert war, wurden vor der Intervention über diese, als auch den Ablauf der Studie detailliert aufgeklärt.

Alle Patienten erhielten innerhalb einer Woche vor MitraClip®-Implantation ein 24-Stunden-Langzeit-EKG, um Auffälligkeiten hinsichtlich des Herzrhythmus, wie z.B. ventrikuläre Rhythmusstörungen, Vorhofflimmern, relevante Pausen oder Blockierungen zu detektieren.

Die MitraClip®-Implantation erfolgte unter Analgosedierung nach aktuellem Standard im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik II des UKSH, Campus Lübeck.²¹

Im Rahmen der klinischen Routine erfolgte 6 Monate nach der Intervention eine Verlaufsuntersuchung (6-Monats-Follow-Up). Diese beinhaltete die Erhebung der Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie die erneute Aufzeichnung eines 24-Stunden LZ-EKGs. Außerdem erhielten die Patienten eine transthorakale Echokardiografie zur Verlaufskontrolle.

Im Folgenden wird der Studienverlauf in tabellarischer Form aufgeführt.

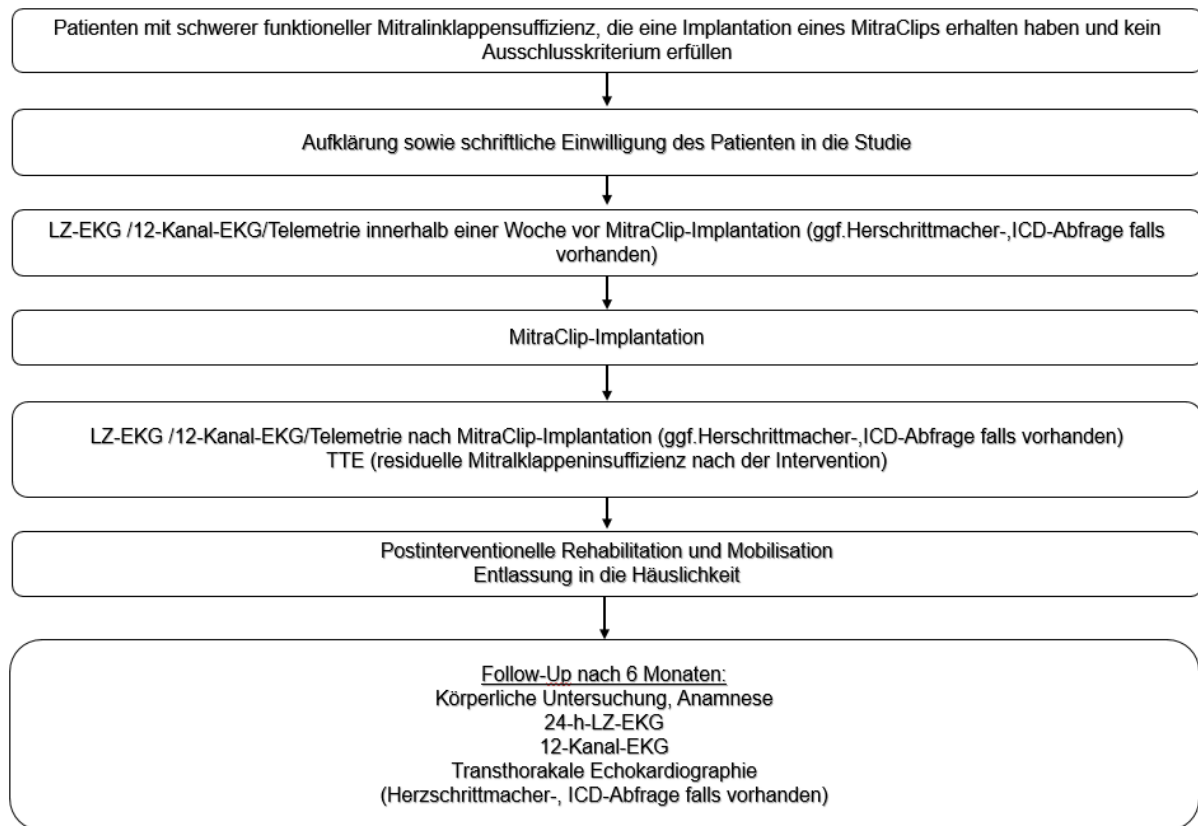


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Studienablaufs

4.1.3. Endpunkte

4.1.3.1. Primärer Studienendpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie ist das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen im Langzeit-EKG 6 Monate nach MitraClip®-Implantation:

- VES-Last in %
- nicht anhaltende VT (nsVT)
- anhaltende VT (sVT)

4.1.3.2. Sekundäre Studienendpunkte

- Korrelation von Herzrhythmusstörungen im LZ-EKG nach 6 Monaten mit echokardiografischen Parametern:
 - Reduktion der Mitralinsuffizienz
 - linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion
 - atriale Diameter

4.2. Datenerhebung und Dokumentation

Sämtliche erhobene Daten wurden auf standardisierten Datendokumentationsbögen sogenannten Case report forms (CRFs) dokumentiert (siehe Anhang, Punkt 13). Die Erhebung der Patientendaten erfolgte prospektiv. Einige Merkmale und Daten wurden aus der Papier- Patientenakte, andere durch Abfrage der digitalen Patientenakte, des Krankenhaus-Informationssystems ORBIS (Agfa, Healthcare) extrahiert. Echokardiographische Parameter wurden den jeweils angefertigten, digitalen Echographie-Befunden entnommen oder aus den originalen Echoaufnahmen nacherhoben.

Die abschließende Sammlung der Daten erfolgte anonymisiert mittels des Computersystems Excel in einer großen Datei (Microsoft Excel Version 15). Die nachfolgende Datenauswertung wurde mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS (Software Version 22 (SPSS Chicago, IL, USA) durchgeführt. Im Sinne des Datenschutzes wurden alle Patientenpersonalien durch Pseudonymisierung unerkennlich gemacht.

Alle Daten und Untersuchungsergebnisse, sowie die Patienteneinverständniserklärung, wurden in einem Studienordner zusammen mit den Dokumentationsbögen (CRF) erhoben, gesammelt und archiviert.

4.3. Weiterbehandlung nach Studienende

Nach Abschluss der Studienteilnahme wird die Therapie, als auch die Nachsorgeuntersuchungen aller Patienten, entsprechend ihrer klinischen Symptomatik, leitliniengerecht fortgeführt.

4.4. Materialien

4.4.1. Rhythmusanalyse mittels Langzeit-EKG

Bei dem in Rahmen dieser Studie verwendeten 24h-LZ-EKG handelt es sich um ein in der klinischen Routine gebräuchliches, CE-zertifiziertes 24-Stunden-Langzeit-EKG von Lifecard CF (Spacelabs Healthcare Ltd., UK).

In der genannten 24h-LZ-EKG-Messung wurden folgende Parameter erhoben:

- Grundrhythmus
 - Sinusrhythmus
 - Vorhofflimmern
 - Vorhofflattern
- Atriale und ventrikuläre Extrasystolen
 - SVES
 - VES
 - VES-Last als Anzahl der VES/Stunde bestimmt durch die Gesamtzahl der VES geteilt durch die Gesamtzahl der QRS-Komplexe während der LZ-EKG-Aufzeichnung
 - Couplets
 - Triplets
- Atriale und ventrikuläre Tachykardien (Vorkommen, Anzahl)
 - Nicht anhaltende VT (nsVT)
 - Anhaltende VT (sVT)

Die 24h-LZ-EKG Untersuchung wurde präinterventionell, innerhalb einer Woche vor MitraClip®-Implantation, sowie im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung, 6 Monate postinterventionell durchgeführt. Die Aufzeichnungen wurden mit Hilfe von Pathfinder SL (Spacelabs Healthcare, DelMar Reynolds) analysiert und anschließend einer visuellen Kontrolle unterzogen.

Alle Patienten wurden in den ersten 24 Stunden postinterventionell, mittels kontinuierlichen telemetrischen Monitorings, auf der IMC Station der Medizinischen Klinik II des UKSH, Campus Lübeck überwacht.

4.4.2. MitraClip® Implantation und Follow-Up

Das MitraClip®-System (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) ist ein seit 2008 CE-zertifiziertes, Katheter gestütztes Device, zur Reduktion einer MI. Die Implantation des MitraClips® wird unter Analgosedierung im Herzkatheterlabor durchgeführt.²¹ Unter TEE- Kontrolle und ergänzender Fluoroskopie, erfolgt mittels Führungskatheter eine transseptale Punktion. Über den Führungskatheter wird dann der MitraClip® vorgebracht. Anschließend wird das anteriore sowie das posteriore Mitralsegel gefasst und permanent mittels des Clips miteinander verbunden.

Ein prozeduraler Erfolg wird definiert als die gelungene Implantation von mindestens einem Clip mit einer resultierenden restlichen MI \leq IV. Grades sowie das Ausbleiben eines offenen herzchirurgischen Eingriffes.

4.4.3. Transthorakale und transösophageale Echokardiografie

Die MitraClip®-Implantation wird zur dreidimensionalen Orientierung und Detektion der Klappenmorphologie unter TEE-Kontrolle durchgeführt.

Routinemäßig wird außerdem präinterventionell, vor Entlassung und 6 Monate nach MitraClip®-Implantation, eine transthorakale Echokardiografie zur Kontrolle des Implantationsergebnisses und Bestimmung einer verbliebenen Insuffizienz oder Stenose vorgenommen. Hierbei werden die folgenden Parameter bestimmt und im Datenerhebungsbogen (siehe Anhang unter 11.) dokumentiert:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in %
- atriale und ventrikuläre Diameter (als Ausdruck eines reversen Remodelings)

- linksatrialer Diameter in mm
 - gemessen in der parasternalen langen Achse
- linksventrikuläre Diameter
 - Linksventrikulärer Enddiastolischer Diameter (LVEDD) in mm
 - Linksventrikulärer Endsystolischer Diameter (LVESD) in mm
- Schweregrade der Klappenvitien
 - Verbleibende MI (in Gradeinteilung I-IV)
 - Details MI
 - Schweregrad Aortenstenose bei Einschluss
 - Schweregrad Trikuspidalinsuffizienz
- Trikuspidalanulus – Diameter in mm
- TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) zur Bestimmung der RV-Funktion

4.4.4. Definitionen der Klassifikationen

Im folgenden Kapitel werden mehrere Klassifikationen, sowie Scores erläutert, die im Rahmen dieser Studie verwendet wurden.

4.4.4.1. NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation ist die Einteilung der Herzinsuffizienz der New York Heart Association.⁴¹ Es handelt sich um eine funktionelle Klassifizierung, basierend auf Symptomen und Belastbarkeit der Patienten. Im Folgenden werden die einzelnen Stadien vorgestellt, sowie die jeweiligen Symptome geschildert.

Stadium I	Keine Beschwerden <i>I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Stadium II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung <i>II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Stadium III	Beschwerden bei leichter körperlichen Belastung <i>III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</i>
Stadium IV	Beschwerden in Ruhe <i>IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.</i>

Tabelle 2: NYHA-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz ^{15,32}

4.4.4.2. EuroScore/ Log EuroScore

Der EuroScore wurde zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von Patienten entwickelt, bei denen eine Operation am Herzen indiziert wurde. Dieser beschreibt die frühpostoperative Sterblichkeit. Der weiterentwickelte logEuroScore wurde entwickelt, um eine bessere Risikovorhersage, vor allem in Hinblick auf Hochrisikopatienten, zu ermöglichen. Er wurde aufbauend auf die additive EuroScore entwickelt und wird computergestützt mithilfe logistischer Regression errechnet.^{47,63}

Die folgende Tabelle führt die zur Risikostratifizierung herangezogenen Parameter auf:

Parameter	Gewichtung
Alter pro angefangener 5-Jahres-Spanne >60	1
Geschlecht weiblich	1
COPD	1
Periphere Atherosklerose	2
Neurologische Dysfunktion	2
Vorangegangene Herzoperation	3
Serumkreatinin	2
Fluide Endokarditis	3
Kritischer präoperativer Zustand	3
Instabile Angina	2
Ejektionsfraktion 30-50%	1
Ejektionsfraktion < 30%	3
Vorangegangener Herzinfarkt	2
Pulmonal-arterielle Hypertonie	2
Notfalloperation	2
Andere große Herzoperation	2
Thorakale Herzchirurgie	3
Infarkt-Ventrikelseptumdefekt	4

Tabelle 3: EuroSCORE-Risikoprofil⁷⁶

Durch den EuroScore werden die Patienten, anhand ihrer erreichten Gesamtpunktzahl, in Risikogruppen unterteilt. Somit kann für jeden Patienten die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterben, eingeschätzt werden.⁵⁰

Risiko	EuroSCORE I
Geringes Risiko	0-2 (Prozent) Punkte
Mittleres Risiko	3-5 (Prozent) Punkte
Hohes Risiko	> 6 (Prozent) Punkte

Tabelle 4: Risikogruppen EuroScore I ⁷⁶

Mit der Entwicklung des EuroScores II wurde der EuroScore I modifiziert. Hierdurch kann eine genauere und erweiterte Betrachtung von Herzfunktion, Niereninsuffizienz, Dringlichkeit einer Intervention, Diabetes etc. erfolgen, um einen höheren Aussagewert über das postoperative Mortalitätsrisiko zu haben. Daraus resultiert die Einschätzung der 30-Tage-Mortalität in drei neue modifizierte Risikogruppen.⁷¹

Risiko	EuroSCORE II
Geringes Risiko	bis 4%
Mittleres Risiko	4-9%
Hohes Risiko	> 9%

Tabelle 5: Risikogruppen EuroScore II ⁵⁰

4.4.4.3. CHAD₂S₂Vasc-Score

Durch den CHAD₂S₂Vasc-Score kann das Risiko hinsichtlich eines thromboembolischen Ereignisses bei Patienten mit Vorhofflimmern dargestellt werden. Die Abkürzung „CHAD₂S₂Vasc“ steht für die jeweiligen Anfangsbuchstaben der im Score beinhalteten Risikofaktoren: **C**ongestive heart failure (Herzinsuffizienz) **H**ypertension (Hypertonie), **A**ge (Alter) doppelt gezählt (2), **D**iabetes mellitus, **S**troke (Schlaganfall) doppelt gezählt (2), **V**ascular disease (Gefäßerkrankungen), **A**ge zwischen 65 und 74, **S**ex (Weibliches Geschlecht). Patienten mit einem CHAD₂S₂-Vasc-Score von 2 oder mehr profitieren nachweislich von einer oralen Antikoagulation. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Risikofaktoren mit der jeweiligen Punktzahl.

CHA2DS2-Vasc-Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz Zeichen/Symptome der Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis für verminderte LVEF	+1
Hypertonie Ruhe-Blutdruck >140/90 mm Hg bei mindestens 2 Messungen oder aktuelle antihypertensive Therapie	+1
Alter 75 Jahre oder älter	+2
Diabetes mellitus Nüchtern-Blutzucker >125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	+1
Früherer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder Thrombembolie	+2
Gefäßerkrankung Früherer Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder aortale Plaque	+1
Alter 65–74 Jahre	+1
Geschlechtskategorie (weiblich)	+1

Tabelle 6: CHA2DS2-VASc-Score ¹⁵

4.4.4.4. STS-Score (Society of Thoracic Surgeons)

Der STS-Score ist, ebenso wie der EuroScore, zur Vorhersage der postoperativen Mortalität von Patienten, die eine Operation am offenen Herzen erhalten, entwickelt worden. Für den STS-Score werden mehr und detailliertere Daten benötigt. Neben dem primären Endpunkt der Mortalität werden auch noch kombinierte Endpunkte aus Morbidität und 30 Tages-Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer, neurologische Beeinträchtigung, Wundinfektionen, Beatmungszeit, Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit der Re-Operation miteinbezogen. ^{61,17}

5. Statistische Methoden

Sämtliche erhobene Daten in dieser Arbeit wurden deskriptiv analysiert und mit vergleichenden Grafiken veranschaulicht. Des Weiteren wurden die Daten mit Hilfe statistischer Tests auf signifikante Korrelationen und Unterschiede untersucht.

5.1. Fallzahl

Im Zeitraum von Februar 2015 bis September 2018 erhielten 168 Patienten mit einer hochgradigen MI eine MitraClip®-Implantation im Universitären Herzzentrum Lübeck (UKSH). Von diesen Patienten erfüllten 50 Patienten die Einschlusskriterien und erhielten ein Langzeit-EKG vor der Intervention sowie nach 6 Monaten.

Die Fallzahl von N=50 wurde bei der Planung der Registerstudie empirisch angenommen.

5.2. Umgang mit fehlenden Daten und Messwerten

Fehlende Messwerte von beispielweise Langzeit-EKG-Daten oder Echokardiografie-Daten werden von der Analyse dieses speziellen Parameters ausgeschlossen.

5.3. Statistische Analyse

Primäres Ziel der Studie ist die Testung der angenommenen Hypothese:

- „Die Versorgung mittels MitraClip®-Intervention geht mit einer Reduktion ventrikulärer Herzrhythmusstörungen einher.“

Ziel ist es, die Unterschiede in den primären und sekundären Endpunkten vor und nach MitraClip®-Implantation darzustellen. Kontinuierliche numerische Variablen werden als Median oder Interquartilsabstand angegeben. Kategorische Variable werden als ganze Zahlen oder Prozentangaben dargestellt. Abhängige d.h. verbundene Daten zwischen Baseline und Follow-Up, werden mit Hilfe des McNemar Tests für kategoriale Variablen und dem Wilcoxon signed Rank Test berechnet.

Korrelationen und Unterschiede hinsichtlich des Auftretens ventrikulärer Arrhythmien (VES/nsVT/sVT) im LZ-EKG und echokardiografischer Parameter wurden mit dem Chi²-Test oder dem Kruskal Wallis Test untersucht. Alle statistischen Tests sind 2-seitig mit einem Signifikanzlevel von 0.05. Die statistischen Analysen wurden mittels

SPSS Software Version 22 (SPSS Chicago, IL, USA) durchgeführt.

5.3.1. Wilcoxon Rangsummen Test (Mann-Whitney U Test)

Der Wilcoxon Rangsummen Test, auch Mann-Whitney U Test genannt, kommt bei nicht-parametrischen Daten zum Einsatz und eignet sich für den Vergleich zweier unabhängiger Zufallsgrößen. Geprüft werden zwei Populationen auf Lageunterschiede indem man jeden Wert der einen Stichprobe mit dem jeweiligen Wert der anderen Stichprobe vergleicht. Dazu müssen die Merkmale allgemein, ordinal skaliert sein.⁸⁴

5.3.2. Chi²-Test

Den Chi²-Test verwendet man zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilungen bei nominalen Skalen. Jeder Chi²-Wert entspricht einer Signifikanz p. Der p-Wert trifft eine Aussage über das Signifikanzniveau der untersuchten Stichprobe. Der p-Wert sollte zwischen 0,05 und 0,01 liegen um als „signifikant“ zu gelten. Ein p-Wert unter 0,01 gilt als „hoch signifikant“.

Hier können beispielweise erwartete und beobachtete Häufigkeiten verglichen werden.⁸⁵

5.3.3. Mc Nemar's und Kruskal Wallis Test

Der McNemar's Test zählt zur Gruppe der Chi² Tests. Ziel des Tests ist es, zwei abhängige/verbundene Stichproben hinsichtlich eines dichotomen Merkmals zu vergleichen. Eine verbundene Stichprobe liegt vor, wenn es zwischen den zu vergleichenden Beobachtungen, einen Zusammenhang gibt. In diesem Fall handelt es sich um die Untersuchung eines Alternativmerkmals (Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen) derselben Patientengruppe, in der Baseline und Follow-Up Datenerhebung (vor und 6 Monate nach MitraClip®-Implantation). Die erhobenen Häufigkeiten können in einer Vierfeldertafel dargestellt werden.⁸⁶

Der Kruskal Wallis Test (Rangvarianzanalyse) ist ein nonparametrisches Verfahren zur Auswertung von zwei oder mehreren unabhängigen Gruppen. Hierbei kann getestet werden, ob sich Tendenzen zweier oder mehrerer unabhängiger Stichproben unterscheiden. Dieser Test wird verwendet, wenn die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse nicht erfüllt werden.⁸⁵

6. Daten und Ergebnisse

In der hier durchgeführten prospektiven Studie wurden 50 von 168 Patienten, die mit einem MitraClip® System versorgt wurden, eingeschlossen. Diese 50 Patienten erhielten sowohl vor, als auch 6 Monate nach MitraClip® Implantation ein 24h-LZ-EKG, sowie eine transthorakale Echokardiographie.

Das Studienflussdiagramm wird in Abbildung 8 (s.u.) dargestellt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich zwischen dem präprozedural durchgeführten LZ-EKG und dem sechs Monate nach der MitraClip® Implantation erfolgten LZ-EKG.

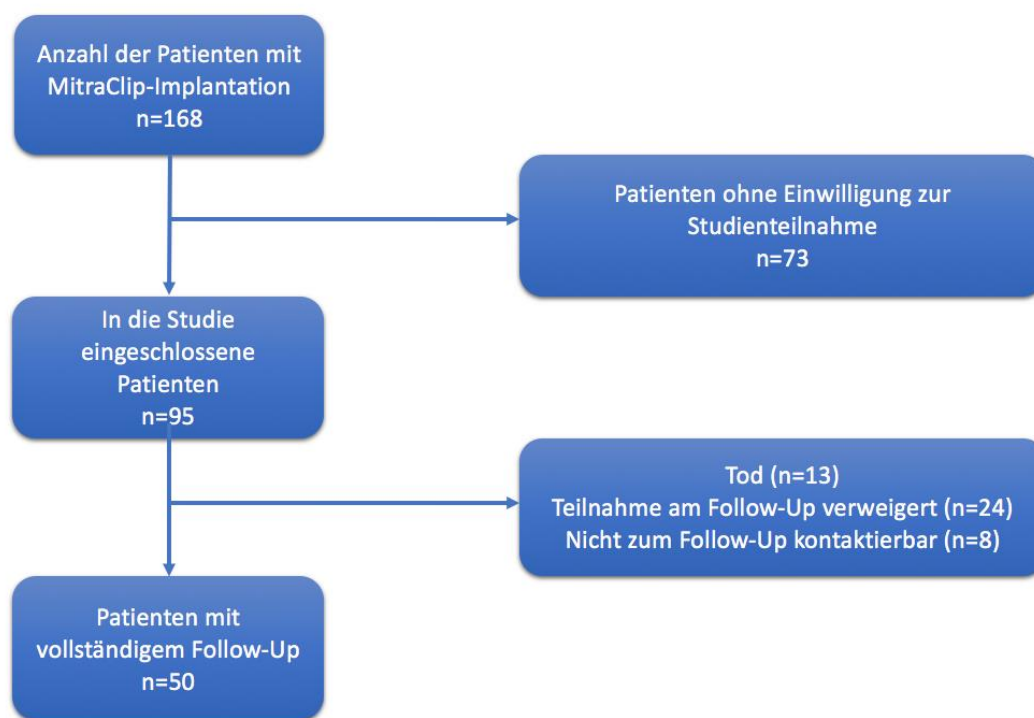


Abbildung 9: Studienflussdiagramm

Die MitraClip® Implantationen erfolgten im Zeitraum von Februar 2015 bis September 2018 in der Medizinischen Klinik II des UKSH, Campus Lübeck. Alle Patienten wiesen trotz optimierter medikamentöser Therapie eine hochgradige, konservativ nicht verbesserbare MI (> III°) auf.

Die Baseline-Daten umfassen allgemeine Patientencharakteristika, echokardiographische und EKG-Daten, sowie weitere aus der Patientenakte erhobenen Parameter. Diese werden in Tabelle 7 dargestellt. Die Original Datenerhebungsbögen finden sich im Anhang (Punkt 11).

Basischarakteristika	Alter Geschlecht Größe Gewicht NYHA Klasse Log EuroScore CHA ₂ DS ₂ Vasc-Score bei Einschluss STS-Score
Echokardiographische Daten	LVEF in % LA-Diameter in mm LVEDD in mm LVESD in mm Schweregrad Mitralinsuffizienz (Grad I-IV) Details Mitralinsuffizienz Schweregrad Aortenstenose bei Einschluss Schweregrad Trikuspidalinsuffizienz Trikuspidalanulus – Diameter in mm RV-Funktion
Medikation	Antikoagulation Plättchenhemmer Herzinsuffizienzmedikation Antiarrhythmika
Komorbiditäten und Voroperationen	Apoplex/TIA DCM Hypertonie Diabetes KHK Niereninsuffizienz (GFR<60ml) COPD Kardiochirurgische Vor-OP
Arrhythmieanamnese	Vorhofflimmern Andere atriale oder ventrikuläre Arrhythmien bei Einschluss
12-Kanal-EKG präinterventionell	Grundrhythmus Herzfrequenz bei Einschluss Extrasystolen
Deviceabfrage	Art des Devices Adäquate/Inadäquate ICD Therapieabgabe bei VT/VF Ventrikuläre Hochfrequenzepisoden/nsVT
LZ-EKG präinterventionell	Dauer der EKG-Registrierung Anzahl SVES Atriale Tachykardie Vorhofflimmern Vorhofflattern Pausen > 3 Sekunden AV-Blockierungen SA-Blockierungen Anzahl VES Anzahl Couplets

	Anzahl Triplets nsVT (>3Schläge) Anhaltende VT Atriale Schrittmacherstimulation in % Ventrikuläre Schrittmacherstimulation
Details der MitraClip®-Prozedur	Anzahl der Clips Schweregrad der MI nach Clipping Prozedurdauer in min Durchleuchtungszeit in min Komplikationen intraprozedural/ postinterventionell
HRST postinterventionell	Vorhofflimmern Vorhofflattern Atriale Tachykardie nsVT Anhaltende VT Elektrische KV
TTE vor Entlassung	Schweregrad MI Gradient der MK
Medikation bei Entlassung	Antikoagulation Plättchenhemmer Herzinsuffizienzmedikation Antiarrhythmika

Tabelle 7: Parameter der Baseline-Datenerhebung

6.1. Baseline-Daten

Das durchschnittliche Alter der 50 Patienten betrug 80 (73-83) Jahre. Hiervon waren 48% weiblichen Geschlechts. Alle Patienten wiesen eine hochgradige MI auf. 82% davon waren funktioneller Genese, 10% degenerativer und bei 8% lag eine gemischte MI vor. Hinsichtlich der NYHA-Klasse befanden sich 24% in NYHA II, 68% in NYHA III und 8% in NYHA IV.

72% der Patienten wiesen neben der hochgradigen MI, auch eine koronare Herzerkrankung (KHK) auf. Bei 90% lag darüber hinaus eine arterielle Hypertonie vor. Bei 64% des Patientenkollektivs konnte ein VHF als Grundrhythmus erhoben werden. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Patientengruppen mit und ohne ventrikuläre Arrhythmien in der Baseline-Erhebung. Hierbei wiesen Patienten mit ventrikulären Arrhythmien in der Baseline-Untersuchung ein signifikant höheres Alter auf [83 (80 – 87) versus 70 (66 – 76), $p < 0.001$]. Zudem hatten diese Patienten signifikant häufiger eine dilatative Kardiomyopathie (69% versus 12%, $p < 0.002$). In Bezug auf andere kardiale Vorerkrankungen wie eine KHK, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern oder Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne

ventrikuläre Arrhythmien in der Baseline-Untersuchung. Auch in der Vormedikation konnten keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden.

Die beschriebenen Daten werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 8) veranschaulicht.

	Alle Patienten N=50	Patienten ohne nsVT/sVT in der baseline Untersuchung N=34	Patienten mit nsVT/sVT in der baseline Untersuchung N=16	p-value
Alter (Jahre)	80 (73 – 83)	70 (66 – 76)	83 (80 – 87)	<0.001
Weibliches Geschlecht	48% (24)	56% (19)	31% (5)	0.10
Logistischer EuroSCORE (%)	16 (11 – 21)	16 (12 – 22)	15 (6 – 19)	0.21
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score	5 (4 – 5)	5 (3 – 5)	4 (2 – 5)	0.64
NYHA				
II	24% (12)	24% (8)	25% (4)	0.91
III	68% (34)	68% (23)	69% (11)	0.94
IV	8% (4)	9% (3)	6% (1)	0.75
Koronare Herzerkrankung	72% (36)	74% (25)	69% (11)	0.73
Ischämische Kardiomyopathie	36% (18)	33% (11)	56% (9)	0.80
Dilatative Kardiomyopathie	26% (13)	12% (4)	56% (9)	<0.002
Arterielle Hypertension	90% (45)	94% (33)	81% (13)	0.016
Diabetes mellitus	32% (16)	24% (8)	50% (8)	0.06
Vorhofflimmern	64% (32)	65% (22)	63% (10)	0.75
paroxysmal	18% (9)	18% (6)	19% (3)	0.92
persistierend	14% (7)	15% (5)	13% (2)	0.83
permanent	32% (16)	32% (11)	31% (5)	0.94

COPD	20% (10)	21% (7)	19% (3)	0.88
Nierenversagen (eGFR <60ml/h)	58% (29)	56% (19)	63% (10)	0.66
Herzschrittmacher	6% (3)	6% (2)	6% (1)	0.96
ICD	6% (3)	3% (1)	13% (2)	0.11
CRT-D	18% (9)	13% (4)	31% (5)	0.09
Medikation				
Statine	78% (39)	82% (28)	69% (11)	0.28
ACE Hemmer	50% (25)	41% (14)	69% (11)	0.07
AT1 Inhibitor	40% (20)	47% (16)	25% (4)	0.14
Betablocker	98% (49)	100% (34)	94% (15)	0.14
Sotalol	2% (1)	0% (0)	6% (1)	0.32
Amiodaron	24% (12)	27% (8)	19% (3)	0.73
Digitalis	14% (7)	9% (4)	25% (5)	0.66

Tabelle 8: Baseline-Charakteristika ³⁸

Die Ergebnisse und Details der echokardiographischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Baseline-Datenerhebung werden in Tabelle 9 dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Datenerhebung wurde eine mittlere EF von 50% (32 – 58) ermittelt. Bei 82% der Patienten lag eine funktionelle MI vor.

Ein Vergleich der echokardiografischen Daten von Patienten mit und ohne ventrikuläre Arrhythmien in der Baseline-Untersuchung zeigt, dass Patienten mit ventrikulären Arrhythmien eine signifikant geringere LVEF [37 (31 – 42) % vs 52 (46 – 59) %, p 0.001], einen größeren LVEDD [64 (59 – 67)mm vs 52 (47 – 58) mm, p 0.001] und LVESD [55(49 – 60) mm vs 40 (37 – 48)mm, p=0.001] und häufiger eine funktionelle MI (100% vs 74%, p 0.02) aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren echokardiografischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 9).

	Alle Patienten N=50	Patienten ohne nsVT und/oder sVT bei Baseline N=34	Patienten mit nsVT und/oder sVT bei Baseline N=16	p-value
LVEF (%)	50 (32 – 58)	52 (46 – 59)	37 (31 – 42)	0.001
LVEDD (mm)	57 (51 – 64)	52 (47 – 58)	64 (59 – 67)	0.001
LVESD (mm)	48 (40 – 56)	40 (37 – 48)	55 (49 – 60)	0.001
MI Ätiologie				
Funktionell	82% (41)	74% (25)	100% (16)	0.02
Degenerativ	10% (5)	15% (5)	0% (0)	0.10
Kombiniert	8% (4)	12% (4)	0% (0)	0.15
Aortenstenose				
Moderat	6% (3)	6% (2)	6% (1)	0.59
Schwer	0% (0)	0% (0)	0% (0)	-
Aorteninsuffizienz				
moderat	6% (3)	6% (2)	6% (1)	0.59
schwer	2% (1)	3% (1)	0% (0)	0.49
Trikuspidalinsuffizienz				
moderat	22% (11)	27% (9)	13% (2)	0.27
schwer	16% (8)	18% (6)	13% (2)	0.64
TAPSE (mm)	20 (16 – 22)	20 (18 – 23)	19 (14 – 20)	0.20

Tabelle 9: Ergebnisse der Baseline Echokardiographie- Untersuchung

Ferner wurden im Rahmen der Datenauswertung die Baseline Daten von Patienten mit Follow-up und Patienten ohne Follow-Up Untersuchung verglichen. Hier imponierte eine signifikant geringere Anzahl an nsVT/sVT Episoden in der Gruppe ohne Follow-up Untersuchung. Hinsichtlich der Baseline-Untersuchung sowie des prozeduralen

Outcomes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

6.2. Prozedurale Daten

Der prozedurale Erfolg der MitraClip®-Implantationen lag bei 98%. Von den 50 Patienten erhielten 49% einen Clip, bei 35% wurden zwei Clips implantiert und 17% benötigten drei MitraClips®, um einen prozeduralen Erfolg zu erzielen.

Nach der MitraClip® Implantation zeigte sich bei 16% der Patienten nur noch eine sehr geringe residuelle MI, bei 62% der Patienten verblieb eine milde MI. Bei 20% lag nach Implantation noch eine moderate MI vor, 2% der Patienten boten postinterventionell noch immer eine hochgradige MI.

6.3. 6-Monats-Follow-Up

Im 6-Monats-Follow-Up konnte bei 24% der Patienten keine oder eine sehr gering ausgeprägte residuelle MI, bei 40% eine milde Insuffizienz, bei 30% eine moderate Insuffizienz und bei 6% der Patienten eine hochgradige MI gemessen werden.

18% der Patienten wurden nach NYHA-Klassifikation in NYHA I, 46% in NYHA II, 30% in NYHA III und 6% in NYHA IV eingeteilt. Ein Vergleich der NYHA-Klassifikationen der Patienten bei der Baseline-Untersuchung und nach 6 Monaten ist in Abbildung 10 dargestellt.

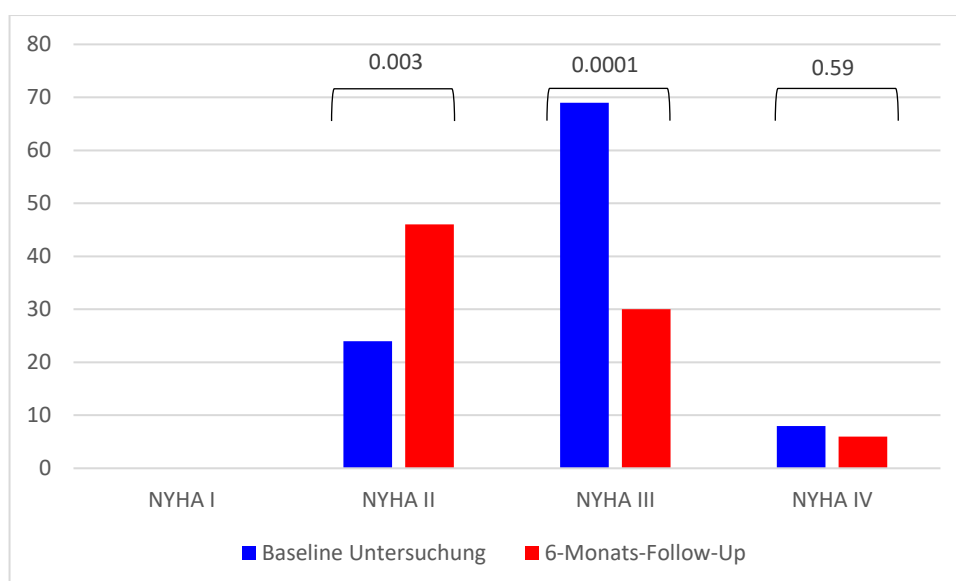


Abbildung 10: NYHA-Klassifizierung der Patienten bei Baseline-Untersuchung und 6-Monats-Follow-Up in %

6.3.1. Primärer Endpunkt – Auftreten ventrikulärer Arrhythmien nach 6 Monaten

Die Analyse des Herzrhythmus, sowie die Detektion des Auftretens von Arrhythmien erfolgte mittels LZ-EKG-Registrierung. Die durchschnittliche Aufnahmezeit der LZ-EKG Analyse betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung 19.0 ± 0.6 Stunden und beim 6-Monats-Follow-Up 20.2 ± 1.0 Stunden. 64% der Patienten wiesen als Grundrhythmus zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein Vorhofflimmern auf. 32% dieser Patienten mit VHF hatten ein permanentes VHF, bei 14% zeigte sich dieses persistierend und bei 18% paroxysmal. In der nachfolgenden Tabelle werden die LZ-EKG-Ergebnisse der Baseline- und Follow-Up-Untersuchung detailliert dargestellt (Tabelle 10). Es zeigt sich eine Reduktion von ventrikulären Arrhythmien in der Follow-Up Untersuchung gegenüber der Baseline-Erhebung (Tabelle 10, Abbildung 10). Hinsichtlich der Reduktion von nsVT/sVT, sowie VES-Burden $\geq 5\%$ erreichte dieser Unterschied das Signifikanzniveau.

	Baseline	Follow-up	p-value
Patienten mit nsVT/sVT	32% (16)	14% (7)	0.01
Patienten mit Couplets	42% (21)	28% (14)	0.12
Patienten mit Triplets	28% (14)	16% (8)	0.10
VES/h	10.0 (0.2 – 73.0)	5.5 (1.0 – 41.0)	0.36
VES Burden (%)	0.2 (0 – 1.4)	0.1 (0 – 0.8)	0.20
VES Burden $\geq 5\%$	16% (8)	4% (2)	0.04
Patienten mit Episoden von VHF	36% (18)	31% (16)	0.42
Episoden von SVES	31 (0 – 166)	0 (0 – 66)	0.05

Tabelle 10: Langzeit EKG- Resultate

Bei allen Patienten wurde sowohl prä- also auch postinterventionell der „VES-Burden“ erhoben. Dieser errechnet sich aus der Anzahl der VES, bezogen auf die Gesamtanzahl der QRS-Komplexe in 24 Stunden. Vergleicht man wieder die beiden Zeitpunkte (Baseline/Follow-Up), so zeigt sich, dass ein VES-Burden $\geq 5\%$ zum

Zeitpunkt der Baseline Untersuchung deutlich höher (16%) ist, als nach MitraClip®-Implantation im Follow- Up LZ-EKG (4%) (Tabelle 10, Abbildung 11).

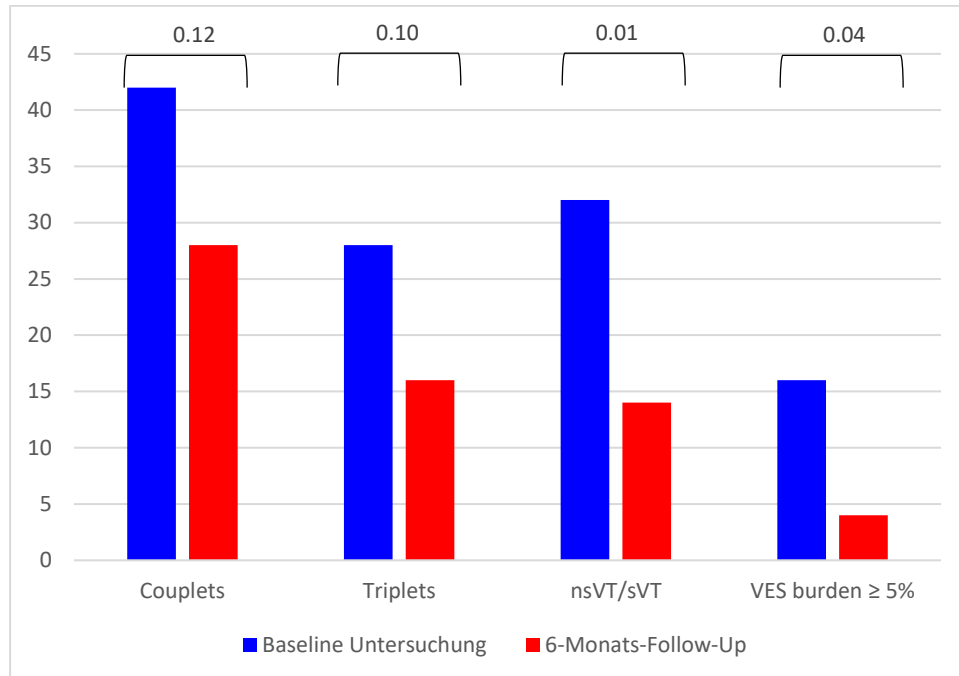


Abbildung 11: Ventrikuläre Arrhythmien bei Baseline-Untersuchung und 6-Monats-Follow-Up in % der Patienten

Bei 10 von 16 Patienten, bei denen während der Baseline Datenerhebung ventrikuläre Arrhythmien (nichtanhaltende (nsVT) und/oder anhaltende VTs (sVT)) im LZ-EKG detektiert wurden (15 Patienten mit nsVTs und einer mit sVT), konnten in der Follow-Up-Untersuchung keine ventrikulären Arrhythmien (nsVTs und/oder sVTs) detektiert werden. Bei den restlichen 6 Patienten zeigten sich nsVTs. Ein Patient hatte sowohl in der Baseline, als auch in der Follow-up Untersuchung nsVTs sowie sVTs. Tabelle 11 zeigt eine genaue Auflistung der Patienten, bei denen nsVT und/oder sVTs in der Baseline und/oder Follow-up-Untersuchung detektiert wurden. Diese bildet außerdem Details zu Morphologie, Dauer, und Zykluslänge der Tachykardien ab.

Patient	Baseline						Follow-up					
	Anzahl der nsVT	Anzahl der sVT	Merkmale der längsten nsVT oder sVT				Anzahl der nsVT	Anzahl der sVT	Merkmale der längsten nsVT oder sVT			
			Typ der VT	Morphologie	Länge	Zyklus- länge (ms)			Typ der VT	Morphologie	Länge	Zykluslänge (ms)
1	1	0	nsVT	monomorph	5 Schläge	375						
2	2	0	nsVT	monomorph	7 Schläge	400	1	0	nsVT	monomorph	9 Schläge	400
3	4		nsVT	monomorph	39 Schläge	270	6	0	nsVT	monomorph	6 Schläge	390
		1	sVT	monomorph	50s	290						
4	1	0	nsVT	monomorph	4 Schläge	340						
5	2	0	nsVT	polymorph	4 Schläge	340						
6	1	0	nsVT	monomorph	4 Schläge	420						

7	4	0	nsVT	monomorph	7 Schläge	400	5	0	nsVT	monomorph	12 Schläge	360
8	1	0	nsVT	monomorph	6 Schläge	375						
9	5	0	nsVT	monomorph	18 Schläge	580	21	0	nsVT	monomorph	21 Schläge	580
10	5	0	nsVT	monomorph	8 Schläge	400	3	0	nsVT	monomorph	10 Schläge	340
11	2	0	nsVT	polymorph	4 Schläge	450						
12	1	0	nsVT	monomorph	4 Schläge	440						
13	3	0	nsVT	monomorph	5 Schläge	350	1		nsVT	monomorph	4 Schläge	390
								1	sVT	monomorph	59s	360
14	1	0	nsVT	monomorph	4 Schläge	390						
15	1	0	nsVT	monomorph	6 Schläge	390						
16	1	0	nsVT	monomorph	5 Schläge	370						
17							1	0	nsVT	monomorph	7 Schläge	430

Tabelle 11: Details der ventrikulären Arrhythmien

Aus der Tabelle kann man ersehen, dass bei einem Patienten (Patient 17) erstmalig eine nsVT während der Follow-Up LZ-EKG-Untersuchung detektiert wurde. Bei zwei Patienten, die mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) versorgt waren, traten anhaltende VTs auf. Bei Patient 3 (siehe Tabelle) konnte die VT-Episode mittels Schock, bei Patient 17 mittels antitachykardem Pacing (ATP) terminiert werden.

In der Gruppe der Patienten mit stattgehabten nicht anhaltenden VTs fanden sich zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung im Median 1,5 nicht anhaltende VTs, mit einem Median von 5 Schlägen und einer Zykluslänge von 270ms und 580ms (Median 390ms). In der Follow-Up-Untersuchung zeigten Patienten einen Median von 3 nicht anhaltenden nsVTs mit im Median 9 Schlägen und einer Zykluslänge, die sich zwischen 340ms und 580ms bewegte. (Tabelle 11).

Um weitere Unterschiede herauszuarbeiten, bei welchen Patienten VTs auftreten erfolgte eine Einteilung in 3 Patientengruppen (Tabelle 12):

- Patienten ohne nicht anhaltende oder anhaltende VTs in der Baseline Untersuchung und beim 6-Monats-Follow-Up
- Patienten mit einer Reduktion von nicht anhaltenden oder anhaltenden VTs im 6-Monats-Follow-Up
- Patienten mit nicht anhaltenden oder anhaltenden VTs im 6-Monats-Follow-Up.

	Kein Anhalt für nsVT und/oder sVT N=33	Reduktion nsVT und/oder sVT im Follow- up N=10	Persistierende oder neue nsVT und/oder sVT im Follow-up N=7	p-value
Alter (Jahre)	82 (80 – 87)	71 (67 – 74)	79 (77 – 80)	<0.001
Weibliches Geschlecht	55% (18)	30% (3)	43% (3)	0.38
LogEuroSCORE (%)	17 (12 – 22)	16 (4 – 19)	15 (10 – 17)	0.46
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score	4 (3 – 5)	4 (2 – 5)	5 (3 – 5)	0.86
Koronare Herzkrankheit	73% (24)	70% (7)	71% (5)	0.99

Dilatative Kardiomyopathie	12% (4)	60% (6)	43% (3)	0.006
Diabetes mellitus	24% (8)	50% (5)	43% (4)	0.25
Vorhofflimmern	64% (21)	60% (6)	71% (5)	0.94
COPD	21% (7)	10% (1)	29% (2)	0.61
Niereninsuffizienz (eGFR <60ml/h)	58% (19)	50% (5)	71% (5)	0.68
CRT-D	13% (4)	10% (1)	57% (4)	0.04
Funktionelle MI	64% (21)	100% (10)	100% (7)	0.23
Amiodaron Therapie	27% (9)	20% (2)	14% (1)	0.73
Digitalis Therapie	6% (2)	20% (2)	43% (3)	0.03

Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit persistierenden nsVT/sVTs und derer mit einer Reduktion von nsVT/sVTs hinsichtlich der Baselinecharakteristika

Bei der Untersuchung der oben genannten Gruppen zeigt sich, dass Patienten mit einer Reduktion nicht anhaltender oder anhaltender VTs im 6-Monats-Follow-Up im Mittel signifikant jünger [71(67 – 74) Jahre versus 79 (77 – 80) Jahre, $p=0.001$] und präinterventionell häufiger an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt waren (60% versus 43%, $p=0.006$).

Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen nicht anhaltenden oder anhaltenden VTs nahmen häufiger Digitalis Präparaten ein, als die anderen beiden Patientengruppe.

6.3.2. Sekundäre Studienendpunkte – Korrelation von Herzrhythmusstörungen im LZ-EKG nach 6 Monaten mit echokardiografischen Parametern

Die drei oben beschriebenen Gruppen [Patienten ohne Nachweis von nsVT/sVTs (blau)/ Patienten mit reduzierten nsVTs/sVTs (grün)/ Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen nsVT/sVTs(rot)] werden im Folgenden hinsichtlich der echokardiographischen Daten während des Follow-ups analysiert und in Abbildung 12 graphisch dargestellt.

	Kein Anhalt für nsVT und/oder sVT im Follow-up N=33	Reduktion nsVT und/oder sVT im Follow- up N=10	Persistierende oder neue nsVT und/oder sVT im Follow-up N=7	p-value
LVEDD mm	42 (36;48)	57 (54;59)	55 (46;59)	0.003
LVEDD mm	53 (49;56)	65 (61;69)	65 (61;69)	0.01
LVEF %	53 (43;58)	31 (25;41)	35 (30;44)	0.02

Tabelle 13: Vergleich der Patienten ohne nsVT/sVTs, mit persistierenden nsVT/sVTs und derer mit einer Reduktion von nsVT/sVTs hinsichtlich der echokardiographischen Messergebnisse

Betrachtet man das linksventrikuläre Remodeling, so konnten hinsichtlich der linksventrikulären Diameter keine signifikanten Änderungen von baseline-Untersuchung zur Follow-up-Untersuchung in den verschiedenen Gruppen festgestellt werden. Vergleicht man die einzelnen Gruppen jedoch untereinander, so zeigt sich, dass Patienten ohne Nachweis von nsVTs/sVTs einen signifikant kleineren LVEDD [(53 (49; 56) mm vs 65 (61; 69) mm, p 0.01)] und LVEDD [(42 (36; 48) mm vs 57 (46; 59) mm, 0.003)] aufweisen, als Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen nsVTs/sVTs.

Hinsichtlich der LVEF zeigte sich alleinig in der Gruppe der Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen nsVTs/sVTs ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Verschlechterung der LVEF im 6-Monats-Follow-Up [(39 % vs. 35%; p=0.01)].

Ein Unterschied im Schweregrad der verbleibenden MI konnte zwischen den beobachteten Gruppen nicht festgestellt werden.

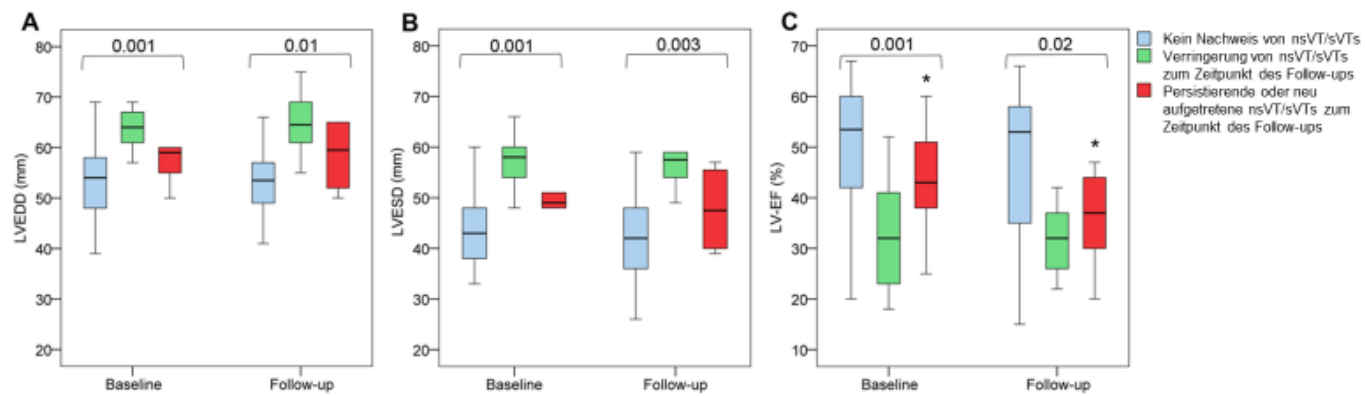


Abbildung 12: Veränderungen der LV Dimensionen sowie LV-Funktion in Bezug auf ventrikuläre Arrhythmien

7. Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht die Auswirkungen einer perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip® hinsichtlich einer potentiellen Reduktion ventrikulärer Herzrhythmusstörungen. Die aktuelle Datenlage hierzu ist limitiert. Bisherige Studien untersuchten lediglich das Risiko ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit MI und zugrundeliegendem Mitralklappenprolaps.^{9,70} Bisher gibt es keine Studie, die den Einfluss einer interventionellen Versorgung mittels MitraClip®, auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen untersucht hat.

Ziel der vorliegenden prospektiven Untersuchung war es, mittels systematischer LZ-EKG Registrierungen das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen nach MitraClip®-Implantation zu evaluieren. Zudem erfolgte eine echokardiografische Evaluierung vor und nach MitraClip®-Implantation, um herauszuarbeiten, ob eine Verbesserung der LVEF und eine Reduktion der linksventrikulären Diameter im Sinne eines „Reversen Remodelings“ mit einer Reduktion ventrikulärer Arrhythmien korreliert.

Im folgenden Absatz werden die signifikanten Ergebnisse unserer Studie anhand mehrerer Kernaussagen zusammengefasst:

Nach katheterbasierter MitraClip®-Implantation konnte im 6-Monats-Follow-Up eine Reduktion des Auftretens ventrikulärer Arrhythmien (nicht anhaltende und anhaltende VTs, VES-Burden > 5%) im LZ-EKG verzeichnet werden.

Die Untersuchungen zeigten jedoch auch, dass in einer Untergruppe der Kohorte, trotz MitraClip®-Implantation, im 6-Monats-Follow-Up weiterhin oder erstmals nicht anhaltende oder anhaltende VTs detektiert werden konnten.

Bei dieser Gruppe an Patienten fiel zudem jeweils eine progrediente Herzinsuffizienz im Sinne einer Verschlechterung der LVEF auf.

Bisher wurde das Risiko ventrikulärer Arrhythmien ausschließlich im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Mitralklappenprolaps untersucht.³⁶ Allerdings treten ventrikuläre Arrhythmien auch häufig gepaart mit MIs anderer Ätiologie auf.

Die Prävalenz von VTs in einer von Kligfield und Kollegen untersuchten Patientenkohorte mit Mitralklappenprolaps beträgt 29%. Dies ist ein Wert der unserem

Ergebnis in Bezug auf das Auftreten von VTs (32%) sehr nahekommt. ³⁶ In den meisten Fällen erhöht die mit der MI einhergehende LV-Dysfunktion das Risiko für Arrhythmien.³⁶ Außerdem konnte gezeigt werden, dass es auch bei Patienten mit hochgradiger MI und erhaltener LV-Funktion zu Arrhythmien und Ereignissen wie dem plötzlichen Herztod kommen kann. ^{20,37}

Potentielle mechanische Erklärungsansätze hinsichtlich einer Arrhythmiereduktion durch Mitralklappenintervention sind im Folgenden dargestellt:

Basso et al. beschreiben, dass Arrhythmien durch eine globale Dilatation des linken Ventrikels entstehen, da ein starker Zug auf die Sehnenfäden ausgeübt wird, welcher zu einer Verschiebung der Papillarmuskeln führt.⁹ Dieser Prozess könnte somit durch eine Reduktion der MI und der damit einhergehenden globalen Dilatation gemindert beziehungsweise angehalten werden.

In einem weiteren hämodynamischen Modell postulieren Bethge et al., dass die konsekutive Wandbelastung, hervorgerufen durch den aus der MI resultierenden Volumenüberschuss im linken Ventrikel, eine Belastung des Myokards mit einem erhöhten Risiko von Arrhythmien zur Folge hat.¹¹

Eine Verringerung der MI, durch Reduktion der pathologisch erhöhten Vorlast, kann somit zu einer sofortigen hämodynamisch relevanten Verbesserung des Patienten führen. Die postinterventionell resultierende Abnahme der Myokardspannung könnte zu einem verringerten Auftreten ventrikulärer Arrhythmien führen. Darüber hinaus wird diskutiert, ob und in wie weit durch die Reduktion der Mitralregurgitation nach MitraClip®-Implantation und somit Verringerung der Wandspannung im linken Ventrikel ein linksventrikuläres „Reverses Remodeling“ angeregt wird.

Allerdings konnte in unserer Studie, als auch in vorherigen klinischen MitraClip® Studien, weder in der gesamten Studienpopulation, noch in der Untergruppe der Patienten mit nicht anhaltenden und/oder anhaltenden VTs, ein einheitliches linksventrikuläres „Reverses Remodeling“ beobachtet werden.⁵⁷ Aus diesem Grund nehmen wir an, dass die verringerte Volumenbelastung des linken Ventrikels und die damit einhergehende reduzierte Wandspannung, den führenden Faktor zur Verminderung der VTs darstellt.

Bei Evaluierung der echokardiografischen Parameter zeigte sich jedoch in unserer Patientenkohorte, dass Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen VTs im 6-Monats-Follow-Up trotz adäquater Reduktion der MI, eine signifikante Reduktion der

LV- Funktion aufwiesen. Im Vergleich dazu wiesen Patienten ohne oder mit einer Reduktion nicht anhaltender oder anhaltender VTs eine nahezu gleichbleibende LV-Funktion auf. Bei einigen Patienten verschlechterte sich die Herzinsuffizienz unabhängig von jeglicher Änderung der MI, welches sich mit den kürzlich in der MITRA-FR Studie herausgearbeiteten Aussagen deckt.⁵⁵ Diese Patienten haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose, da sie häufig an kardialen Pumpversagen, Arrhythmien oder plötzlichem Herztod versterben. In unseren Beobachtungen kann diese Aussage durch eine weiter sinkende LVEF bei persistierenden ventrikulären Arrhythmien wiedergespiegelt werden.

Das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien wurde auch bereits in Zusammenhang mit dem chirurgischen Mitralklappenersatz untersucht. Die Mehrzahl der Studien untersuchte jedoch nur die primäre MI und den Mitralklappenprolaps als Ätiologie der MI. Diese Berichte zeigen allerdings widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die potentielle Reduktion ventrikulärer Arrhythmien nach chirurgischen Interventionen.^{28,56} In der Arbeit von Olafiranye et al. konnte zwar ein verringertes Auftreten des plötzlichen Herztods, jedoch keine Unterschiede in der Inzidenz von nsVTs vor und nach chirurgischem Mitralklappen-Eingriffen gefunden werden. Daten zur Prävalenz von anhaltenden VTs nach chirurgischen Eingriffen sind uns nicht bekannt.

Als mögliche Gründe für eine inadäquate Reduktion ventrikulärer Arrhythmien nach klappenchirurgischen Interventionen, werden z.B. postoperative Arrhythmien, wie bundle branch reentry VTs oder substratinduzierte post-Infarkt Arrhythmien postuliert.⁴⁹

Die genannten Untersuchungen zeigen, dass die chirurgischen OP-Verfahren nicht nur die risikoreicheren, invasiveren Interventionen sind, sondern auch in Bezug auf prozedurbedingte Arrhythmien ein Risiko sowie einen potentiellen Nachteil darstellen. Bisher gibt es jedoch keinen Vergleich katheterinterventioneller und chirurgischer Verfahren hinsichtlich des Auftretens ventrikulärer Arrhythmien.

Die Identifikation von Patienten mit einem präinterventionell erhöhtem arrhythmogenen Risiko stellte sich während unserer Untersuchungen als schwierig heraus. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ein erhöhtes ventrikuläres Arrhythmierisiko bereits vor MitraClip® - Intervention aufweisen. Insbesondere diese Patienten haben postinterventionell das größte Potential für ein verringertes Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Bei 60% der

Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie konnte nach MitraClip Implantation eine deutliche Reduktion ventrikulärer Arrhythmien verzeichnet werden.

In der von uns untersuchten Studienpopulation scheint das Auftreten von nicht anhaltenden und anhaltenden VTs in einer gewissen Abhängigkeit zur medikamentösen Therapie zu stehen. So erhielten die Patienten mit persistierenden oder neu aufgetretenen nicht anhaltenden und anhaltenden VTs, trotz ähnlicher Prävalenz an Vorhofflimmern, signifikant häufiger Digitalis-Präparate. Eine andere signifikant unterschiedliche Verteilung an spezifischer antiarrhythmischer Medikation, insbesondere hinsichtlich einer Amiodarontherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Aussage zur rhythmogenen Wirkung des Digitoxin kann aufgrund unserer geringen Fallzahl jedoch nicht getroffen werden und sollte in einer größeren prospektiven Studie untersucht werden.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen erneut die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung von Patienten mit nachgewiesenen nicht anhaltenden und anhaltenden VTs und Evaluierung einer potentiellen ICD- Indikation zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes.⁵⁹

8. Grenzen und Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie bestehen, aufgrund des Studiendesigns, einige Limitationen, die an dieser Stelle diskutiert werden. Es ist zu beachten, dass es sich um eine Einzel-Zentrums-Studie handelt. Diese Studie ersetzt keine randomisierte Studie mit mehreren Studienzentren. Des Weiteren stand uns keine Kontrollgruppe mit Patienten ohne MitraClip® Therapie zum Vergleich zur Verfügung.

Die Fallzahl dieser Analyse zur Veränderung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen nach kathetergestützter Mitralklappenintervention mittels MitraClip® ist vergleichsweise klein. Die Rhythmusanalyse wurde mittels serienmäßiger 24h-LZ-EKGs durchgeführt, welches ein etabliertes Verfahren zur Ermittlung von Rhythmusstörungen darstellt. Das LZ-EKG stellt jedoch lediglich eine Aufnahme über 24 Stunden dar.

Zur Untersuchung des kardialen Remodelings wurde eine herkömmliche Echokardiographie durchgeführt. Bei der Bestimmung des Schweregrades der MI, kann eine Variabilität der Werte durch unterschiedliche Untersucher nicht ausgeschlossen werden (Interobserver Variabilität).

Würde man zusätzlich ein kardiales MRT dafür benutzen, könnte man detailliertere Informationen gewinnen, sowie strukturelle Veränderung, wie Fibrosierungen und Narbenbildung, besser erkennen.

9. Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) gehört weltweit zu den häufigsten Herzklappenvitien bei Erwachsenen.⁴²

Die MitraClip®-Implantation stellt bei multimorbiden, inoperablen Patienten eine bedeutende Option zur Verringerung der Herzinsuffizienz sowie zu Verbesserung der Lebensqualität dar. Wir untersuchten 50 Patienten mit hochgradiger MI auf das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien vor und nach MitraClip®-Implantation.

In unserer Studie konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit einer schweren MI, nach erfolgreicher MitraClip®-Implantation eine signifikante Reduktion ventrikulärer Arrhythmien nach 6 Monaten aufwiesen. Bei 10 von 16 Patienten, bei denen während der Baseline Datenerhebung nicht anhaltende oder anhaltende VTs im LZ-EKG detektiert werden konnten (15 mit nicht anhaltenden VTs und einer mit anhaltender VT), konnte in der Follow-Up-Untersuchung kein Anhalt für anhaltende oder nicht-anhaltende VTs mehr gefunden werden. Diese Patienten hatten alle eine funktionelle MI. Auch der „VES-Burden“, also die Anzahl der VES bezogen auf die Gesamtanzahl der QRS-Komplexe in 24 Stunden zeigte eine signifikante Reduktion von 16% auf 4%. Gleichwohl zeigte eine kleine Untergruppe von Patienten trotz MitraClip®-Intervention, persistierende oder neu aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien, sowie eine Progression der Herzinsuffizienz.

Jene Patienten mit persistierenden und/oder neu aufgetretenen ventrikulären Arrhythmien waren im Durchschnitt 9 Jahre älter als die Patienten mit einer Reduktion ventrikulärer Arrhythmien und hatten seltener eine bekannte dilatative Kardiomyopathie.

Es gilt also, jene Patienten mit einem erhöhten Risiko für persistierende ventrikuläre Arrhythmien während der primären Diagnostik herauszufiltern.

Aus den Ergebnissen der Studie ergeben sich folgende Handlungsempfehlungen: Eine MitraClip-Intervention kann mit einer Reduktion ventrikulärer Arrhythmien einhergehen. Dennoch sollten insbesondere Patienten mit nachgewiesenen nicht anhaltenden oder anhaltenden VTs, sowie verminderter linksventrikulärer Funktion aufgrund des Risikos einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion, sowie des Auftretens maligner ventrikulärer Arrhythmien entsprechend der Leitlinien regelmäßige Nachkontrollen erhalten. Zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes sollte außerdem die Indikation eines ICDs (Internal cardioverter Defibrillator) nach Leitlinie überprüft werden.

10. Literaturverzeichnis

1. **Alfieri O, Maisano Francesco, De Bonis Michele, Stefano Pier Luigi, Torracca Lucia, Oppizzi Michele, La Canna Giovanni (2001)** The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems J Thorac Cardiovasc Surg;122:674-81.
2. **Aliot EM, Stevenson WG (2009):Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al.** EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). Heart Rhythm. ;6(6):886-933.
3. **Andreae S, (2008) Herzhrythmusstörungen In: Andreae S, Avelini P, Berg M, Blank I, Burk A:** Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen 2. Auflage, 420-424 Thieme Verlag, Stuttgart.
4. **Andresen D (2008)** Sudden cardiac death (SCD) and guidelines for SCD. Zeitschrift für Kardiologie, 93 Suppl 1, 14–16.
5. **Antz, M., Kuck, K. H. (2007).** Plötzlicher Herztod bei "Herzgesunden". Herz, 32(9), 183–184.
6. **Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP, et al.** Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol 2011; 58:2183-9.
7. **Autschbach R, Blankenberg S, Felix S, Kelm M, Lichtenberg A, Nickenig G, et al (2012)** Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe; 6: 217-8.

8. **Bajanowski, T., Püschel, K., & Dettmeyer, R (2012)** Sudden cardiac death. Selected forensic aspects. *Der Pathologe*, 33, 217–27.

9. **Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. (2015)** Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*; 132: 556-66.

10. **Baumgartner H, Volkmar F Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL et al. (2017)** ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease by the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21, Pages 2739–2791.

11. **Bethge C, Motz W, von Hehn A, Strauer BE (1987)** Ventricular arrhythmias in hypertensive heart disease with and without heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*;10 Suppl 6:S.119-28.

12. **Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger, Wunderlich N (2014)** Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* ;103(2):85-96.

13. **Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, 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.

- 14. Brouwer HJ, Den Heijer MC, Paelinck BP, Debonnaire P, Vanderheyden M, Van De Heyning CM, et al.** Left ventricular remodeling patterns after MitraClip implantation in patients with severe mitral valve regurgitation: mechanistic insights and prognostic implications. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018.
- 15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenk B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. (2010)** Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery Eur Heart J. Oct;31(19):2369-429.
- 16. Carpentier A (1983)** Cardiac valve surgery – the „French Correction “. J Thor Cardiovasc Surg 86:323–337.
- 17. Clark RE (1994)** The Society of Thoracic Surgeons National Database status report. Ann Thorac Surg;572M.
- 18. Couderc J P, Lopes Coeli M (2010)** Center for Quantitative Electrocardiography and Cardiac Safety, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA Department of Medicine, Aab Cardiovascular Research Institute, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA. Journal of Electrocardiology 43: 396–399
- 19. Daniel W, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, et al (2006)** Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clinical Research in Cardiology, 95:620-641

20. **Delahaye JP, Gare JP, Viguier E, Delahaye F, De Gevigney G, Milon H.(1991)** Natural history of severe mitral regurgitation. Eur Heart J;12 Suppl B:5-9.

21. **de Waha S, Seeburger J, Ender J, Desch S, Eitel I, Reinhardt A, Pöss J, Fuernau G, Noack T, Merk DR, Schuler G, Sievers HH, Mohr FW, Thiele H.** Deep sedation versus general anesthesia in percutaneous edge-to-edge mitral valve reconstruction using the MitraClip system. Clin Res Cardiol. 2016 Jun;105(6):535-43. doi: 10.1007/s00392-015-0951-z. Epub 2015 Dec 18.

22. **Dietel, Suttorp, Zeitz, Fauci, Braunwald, Kasper et al. (2009):** Harrisons Innere Medizin Band 2, 17. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag in Zusammenarbeit mit der Charité, Berlin S. 1809ff

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

24. **Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. (2005)** Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. N Engl J Med; 352: 875-83.

25. **Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller 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

26. **Frerker C, Kuck KH (2016)** Cardioband – eine neue Ära der interventionellen Mitralklappenbehandlung? Hamburg Presstext DGK 08/2016 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herzkreislaufforschung e.V.

27. **Geißler H, Schlensak C, Südkamp M. (2009)** Herzklappenchirurgie heute. Deutsches Ärzteblatt|Jg. 106|Heft 13|27.

- 28. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, et al. (1999)** Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. J Am Coll Cardiol; 34:2078-85. 22.

- 29. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT et al. (2014)** Cardiac surgery in Germany during 2014. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2015;63(04):258–269

- 30. Erdmann E, Klinische Kardiologie – Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße (2009)** 7. Aufl. S. 73-110

- 31. Herold G und Mitarbeiter- Innere Medizin - 2015:** S. 171; S. 292-293; S.168-169

- 32. Hoppe, U.C, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Koerner HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann, E. (2001)** Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie, Band 90, Heft 3. Z Kardiol 90:218-237.

- 33. Karow T, Lang-Roth R. (2008)** Herzinsuffizienz. In: Karow T (Hrsg). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Thomas Karow, Köln, 16.Auflage: 280-292.

- 34. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. (2005)** Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J; 149:489–96.

- 35. Klein A, Burstow D, Tajik et al (1990)** Age related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. J Am Soc Echo 3:54-63.

- 36. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, et al. (1985)** Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without

mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol*;55:1545-9

37. Kligfield P, Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Borer JS. (1987) Relation of sudden death in pure mitral regurgitation, with and without mitral valve prolapse, to repetitive ventricular arrhythmias and right and left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*; 60:397-9.

38. Ledwoch J, Nommensen A, Keelani A, Meyer-Saraei R, Stiermaier T, Saad M, Pöss J, Desch S, Tilz R, Thiele H, Eitel I, Eitel C. (2018) Impact of Transcatheter Mitral Valve Repair on Ventricular Arrhythmias. *Europace*; 2019 Sep 1;21(9):1385-1391.

39. Lerman BB, Stein SM, Markowitz SM, et al. (1999) "Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts" - Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders; pp 640-656.

40. Levine R A, Hagège AA, Judge DP, Padala M , Dal- Bianco J, Aikawa E, Beaudoin J, Bischoff J, Bouatia-Naji N, Bruneval P, Butcher, Carpentier J T. A, Chaput M, Chester A H, Clusel C, Delling F N, Dietz C, Dina C, Durst R, Fernandez-Friera L, Handschumacher M D, Jensen MO, Jeunemaitre XP, Le Marec H, Le Tourneau T, Markwald RR, Mérot J, Messas E, Milan DP, Tui N, Russell A. N, David P, Maelle P, Probst, Pucéat M, Rosenthal n, Solis J, Schott JJ, Schwammenthal E, Slaughter SA, Song JK, Yacoub MH (2015): Mitral Transatlantic Network -Mitral valve disease--morphology and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 12: 689–710.

41. Little, Brown and Co. (1964) New York Heart Association, Criteria Committee, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis*, 6th edition Boston, 114.

- 42. Lung B, Baron G, Butchart EG et al (2003)** A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24:1231–1243
- 43. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, Baldus S, Huntgeburth M, Alfieri O, Colombo A, La Canna G, Agricola E, Zuber M, Tanner FC, Topilsky Y, Kreidel F, Kuck KH.(2016)** Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*;37(10):817-25
- 44. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T. (2013)** EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*; 62:317 – 328. Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*; 33: 1787-1847.
- 45. Michael P. Fay MP. Two-sided Exact Tests and Matching Confidence Intervals. R Journal. 2010; 2(1):53–8.**
- 46. Michalodimitrakis, M., Mavroforou, A., & Giannoukas, A. D. (2005).** Lessons learnt from the autopsies of 445 cases of sudden cardiac death in adults. *Coronary Artery Disease*, 16, 385–389.
- 47. Michel P, Roques F, Nashef SA, (2003)** Euro SPG. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 23(5):684-687; discussion 687
- 48. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. (2007)** What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*; 28: 1358-65. Mitral valve disease—morphology and mechanisms

- 49. Narasimhan C, Jazayeri MR, Sra J, Dhala A, Deshpande S, Biehl M, et al. (1997)** Ventricular tachycardia in valvular heart disease: facilitation of sustained bundle-branch reentry by valve surgery. *Circulation*; 96:4307-13.
- 50. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999)** The EuroSCORE study group. European system of cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardiothoracic Surgery*; 16:9-13.
- 51. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, et al. (2014)** Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*; 64: 875-84.
- 52. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J et al. (2013)** Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie* 7: 76–90
- 53. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. (2006)** Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*; 368:1005-11
- 54. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:2438–88.**

- 55.Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. (2018)** Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 379(24):2297–306
- 56.Olafiranye O, Hochreiter CA, Borer JS, Supino PG, Herrold EM, Budzikowski AS, et al. (2013)** Nonischemic mitral regurgitation: prognostic value of nonsustained ventricular tachycardia after mitral valve surgery. *Cardiology*; 124:108-15.
- 57.Pighi M, Estevez-Loureiro R, Maisano F, Ussia GP, Dall'Ara G, Franzen O, et al. (2017)** Immediate and 12-Month Outcomes of Ischemic Versus Nonischemic Functional Mitral Regurgitation in Patients Treated With MitraClip® (from the 2011 to 2012 Pilot Sentinel Registry of Percutaneous Edge-To-Edge Mitral Valve Repair of the European Society of Cardiology). *Am J Cardiol*; 119:630-7.
- 58.Pinger (2011)** Repetitorium Kardiologie, 3. Auflage, Ärzteverlag Köln, S. 226ff
- 59.Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. (2015)** ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
- 60.Puls, M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekerredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. 2016)** "One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip® Therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry." *Eur Heart J* 37(8): 703-712
Received 16 June 2010 *Journal of Electrocardiology* 43 (2010) 396–399

- 61. Richard P. Anderson et al., (1994)** First Publications from The Society of Thoracic Surgeons National Database, Ann Thorac Surg; 57:6-7.
- 62. Rogers JH und Franzen O (2011)** Percutaneous edge-to-edge MitraClip® therapy in the management of mitral regurgitation, European Heart Journal, 32, 2350 - 2357 Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic Euroscore. Eur.Heart.J. May 2011;24(9):881-882.
- 63. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. (2003)** The logistic EuroScore. Eur.Heart J. May 2003 24(9):881-2.
- 64. Roskamm, Neumann, Kalusche, Bestehorn (Hrsg.), (2004)** Herzkrankheiten, 5. Aufl., Springer Verlag, Berlin S. 660ff
- 65. Sellers RD LM, Levy MJ, Amplatz K, Walton Lillehei C. (1964)** Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Am J Cardiol; 14:437–447.
- 66. Sheahan CG, Mathews DM, (2014)** Monitoring and delivery of sedation. Short and long QT syndromes: does QT length really matter? Br J Anaesth; 113 Suppl 2: ii 37-47.
- 67. Siewert(2007)** Chirurgie. Springer Verlag, 7. Auflage;54
- 68. Silberman S, Oren A, Klutstein MW, Deeb M, Asher E, Merin O, et al. (2006)** Does mitral valve intervention have an impact on late survival in ischemic cardiomyopathy? Isr Med Assoc J; 8: 17-20.
- 69. Simpson JM (2006):** Fetal arrhythmias. Ultrasound Obstet Gynecol,27, 599-606
- 70. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Damaskos C, et al. (2017)** Mitral valve prolapse: an underestimated cause of sudden cardiac death-a current review of the literature. J Thorac Dis; 9: 5390-8.

- 71. Stähli Barbara E, Hanna Tasnady Thomas F. Lüscher Cathérine Gebhard Fran Mikulicic Ladina Erhart Ines Bühler Ulf Landmesser, Lukas Altwegg Manfred B. Wischnewsky Jürg Grünenfelder Volkmar Falk Roberto Corti Willibald Maier (2013)** Departments of Cardiology and Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; FB Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Germany “Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores” *Cardiology*;126:15–23
- 72. Steffel J, Milosevic G, Hürlimann A, Krasniqi N, Namdar M, Ruschitzka F, Lüscher TF, Duru F, Holzmeister J, Hürlimann D. (2011)** Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronisation therapy: ‘real world’ experience from a single tertiary care centre. *Heart*; 97:1668–16
- 73. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, et al. (2010)** Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip® system: acute results from a real-world setting. *Eur Heart J*; 31: 1382-9.
- 74. Testa L, Latib A, Montone RA, Bedogni F, (2016)** Transcatheter mitral valve regurgitation treatment: State of the art and a glimpse to the future. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 152: 319-27.
- 75. Thomas N, Unsworth B, Ferenczi EA, Davies JE, Mayet J, Francis DP (2008)** – Intraobserver variability in grading severity of repeated identical cses of mitral regurgitation. *AM Heart J*;156(6):1089-94.
- 76. Todorov A. (2006)** Externe Risikoanalyse in: Ennker J., Zerkowski H.-R.: Risiko und Qualität in der Herzchirurgie, S. 46
- 77. Turker Y, Ozaydin M, Acar G et al. (2010)** Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Int J Cardiovasc Imaging* February; 26(2):139-45

- 78. Vahanian A, Lung B, Pierard L, Dion R, Pepper J. (2009)** Valvular heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd; 625–670
- 79. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppella UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M (2012)** Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) - Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J; 33:2451–2496.
- 80. Vikas P. Kuriachan, Glen L. Sumner, L. Brent Mitchell (2015)** Sudden Cardiac Death. Curr Probl Cardiol, Volume 40, Issue 4, Pages 127-200
- 81. Weiss JN, Garfinkel A et al (2010)** Early Afterdepolarisation and Cardiac Arrhythmias Heart Rhythm; 7(12): 1891–1899.
- 82. Widder J, Bauersachs J, (2019)** Interventionelle Therapie der funktionellen Mitralsuffizienz. Herzmedizin, 18-23.
- 83. Wunderlich N.C., Kische S., D'Ancona G., Ince H. et. al. (2014)** Interventionelle Mitralklappentherapie Kardiologie 8:477–498
- 84. www.statisticssolutions.com/mann-whitney-u-test/ (Tag des Zugriffs: 20.04.2019)**
- 85. https://www.tu-chemnitz.de/phil/imf/psyler/lehre/V_EidS/09%20Nonparametrische%20Verfahren.pdf (Tag des Zugriffs: 15.04.2019)**

86. <https://ncss-wpengine.netdnassl.com/wpcontent/themes/ncss/pdf/Procedures/PASS/> (Tag des Zugriffs: **14.04.2019**)

11. Anhang

Baseline CRF

Patienten ID:	Einschlussdatum:
Pat. Nummer:	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Größe: _____ cm	Gewicht: _____ kg
NYHA-Klasse: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>	log EuroScore I: _____
CHA ₂ DS ₂ Vasc-Score bei Einschluss: _____	STS-Score: _____

TTE/TEE	
LV-EF bei Einschluss in %	%
LA-Diameter bei Einschluss in mm	mm
LVEDD bei Einschluss in mm	mm
LVESD bei Einschluss in mm	mm
Schweregrad Mitralinsuffizienz (Grad I-IV)	
Details Mitralinsuffizienz	
konzentrisch <input type="checkbox"/> exzentrisch <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Aorteninsuffizienz bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Aortenstenose bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Trikuspidalinsuffizienz bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Trikuspidalanulus - Diameter in mm	mm
RV-Funktion	

Medikation		
Antikoagulation bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Art der Antikoagulation bei Einschluss		
<input type="checkbox"/> OAK <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Apixaban		
ASS bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Clopidogrel bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Statine bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
ACE-Hemmer bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
AT-I-Blocker bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Betablocker bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Ca-Antagonist bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sotalol bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Amiodaron bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Digitalis bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Komorbiditäten		
Apoplex/TIA vor Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
DCM bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Hypertonie bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Diabetes bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
KHK bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz (GFR<60)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
COPD bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Kardiochirurgische Vor-OP	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Z.n. MKR	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Z.n. linksatrialer Ablation (PVI, atypisches Vorhofflattern)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Arrhythmieanamnese		
bekanntes Vorhofflimmern bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Art des Vorhofflimmerns bei Einschluss		
paroxysmal <input type="checkbox"/> persistierend <input type="checkbox"/> permanent <input type="checkbox"/>		
EHRA-Klasse: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>		

Dauer der Vorhofflimmer-Anamnese in Monaten	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anzahl elektrische KV vor Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
bekannte ventrikuläre HRST bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Andere atriale Arrhythmien bei Einschluss	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Herzfrequenz bei Einschluss in bpm	bpm	

12-Kanal-EKG prä		
Datum 12-K-EKG		
Sinusrhythmus	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflimmern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflattern		
typisch <input type="checkbox"/> atypisch <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anderer Grundrhythmus		
VES	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
LSB	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
RSB	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Deviceabfrage		
Schrittmacher bei Einschluss		
1-Kammer <input type="checkbox"/> 2-Kammer <input type="checkbox"/> 3-Kammer <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Indikation zur HSM-Implantation		
ICD bei Einschluss		
1-Kammer <input type="checkbox"/> 2-Kammer <input type="checkbox"/> 3-Kammer <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Indikation ICD-Implantation		
adäquate ICD-Therapieabgaben bei VT/VF	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
inadäquate ICD-Therapieabgaben bei Vorhofflimmern/SVT	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
ventrikuläre Hochfrequenzepisoden/nsVT	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

LZ-EKG prä
Datum LZ-EKG

LZ-EKG prä vorhanden	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Dauer EKG-Registrierung prä in h	h	
Anzahl SVES	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Atriale Tachykardie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflimmern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflattern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Pausen >3 Sekunden; Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
AV-Blockierungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
SA-Blockierungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
VES Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Couplets Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Triplets Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
nsVT (>3 Schläge) Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anhaltende VT Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
atriale Schrittmacherstimulation Anteil in % _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

ventrikuläre Schrittmacherstimulation	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anteil in % _____		
Spezielles		

MitraClip-Prozedur	
Datum der MitraClip-Implantation	
Anzahl Clips	
Schweregrad Mitralinsuffizienz nach MitraClip	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Prozedurdauer in min	min
Device-Time in min	min
Durchleuchtungszeit in min	min
Komplikationen während Intervention	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Komplikationen während Intervention, Details:	
postoperative Komplikationen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
postoperative Komplikationen, Details:	

TTE vor Entlassung
Schweregrad Mitralinsuffizienz nach MitraClip
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>
Gradient MK

HRST postinterventionell		
Vorhofflimmern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflattern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
atriale Tachykardie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
nsVT	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
anhaltende VT	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
elektrische KV (nach Ablation bis Entlassung), Anzahl	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Adverse Event (nach Ablation bis Entlassung)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Adverse Event (nach Ablation bis Entlassung), Details		

Medikation bei Entlassung		
Antikoagulation bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Art der Antikoagulation bei Entlassung <input type="checkbox"/> OAK <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Apixaban		
ASS bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Clopidogrel bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Statine bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
ACE-Hemmer bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
AT-I-Blocker bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Betablocker bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Ca-Antagonist bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sotalol bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Amiodaron bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Digitalis bei Entlassung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

6-Monats-Follow-Up-CRF

Patienten ID:	Art der Visite: vor Ort <input type="checkbox"/>
Pat. Nummer:	Datum:

NYHA-Klasse	I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>	
Synkopen nach Entlassung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
KH-Aufenthalt wegen Herzinsuffizienz	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
plötzlicher Herztod	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Tod	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
andere Komplikationen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
andere Komplikationen, Details		

12-Kanal-EKG		
Datum 12-K-EKG		
Sinusrhythmus	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflimmern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflattern		
typisch <input type="checkbox"/> atypisch <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anderer Grundrhythmus		
VES	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
LSB	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

RSB	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
-----	-----------------------------	-------------------------------

TTE/TEE	
LV-EF in %	%
LA-Diameter in mm	mm
LVEDD in mm	mm
LVESD in mm	mm
Schweregrad Mitralsuffizienz	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Details Mitralsuffizienz	
konzentrisch <input type="checkbox"/> exzentrisch <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Aorteninsuffizienz bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Aortenstenose bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Schweregrad Trikuspidalinsuffizienz bei Einschluss	
leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwergradig <input type="checkbox"/>	
Trikuspidalanulus - Diameter in mm	mm
RV-Funktion	

LZ-EKG
Datum LZ-EKG

LZ-EKG vorhanden	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Dauer EKG-Registrierung 6 MoFU in h	h	
SVES		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Atriale Tachykardie	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflimmern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Vorhofflattern	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Pausen >3 Sekunden		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
AV-Blockierungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
SA-Blockierungen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
VES		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Couplets		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Triplets		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
nsVT (>3 Schläge)		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anhaltende VT		
Anzahl _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
atriale Schrittmacherstimulation		
Anteil in % _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

ventrikuläre Schrittmacherstimulation		
Anteil in % _____	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Spezielles		

Medikation		
Antikoagulation	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Welche Art der Antikoagulation		
<input type="checkbox"/> OAK <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Apixaban		
ASS bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Clopidogrel bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Statine bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
ACE-Hemmer bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
AT-I-Blocker bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Betablocker bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Ca-Antagonist bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sotalol bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Amiodaron bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Digitalis bei 6-Monate-Follow-Up	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

12. Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere meiner „Doktormutter“ Frau Privatdozentin Dr. med Charlotte Eitel, die mir dieses Thema für meine Dissertation überlassen hat und die Betreuung meiner Arbeit übernommen hat. Besonders für die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. med Jakob Ledwoch für die tatkräftige Unterstützung. Insbesondere für die statistische Datenauswertung, sein Verständnis, sowie für die Beantwortung jeglicher Fragen, in allen Bereichen der Arbeit bin ich sehr dankbar.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Professor Dr. med. Holger Thiele, Herrn Professor Dr. med Ingo Eitel und Herrn Prof. Dr. Harald Langer danken, die mir die Möglichkeit gegeben haben, meine Dissertation an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins in Lübeck durchführen zu können.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern Cornelia und Dr. med Claus C. Nommensen sowie meinem Verlobten Herrn Niklas Bellinger danken, für ihre liebevolle, mentale Unterstützung, Ihre Geduld und motivierenden Worte, während des Medizinstudiums und insbesondere während der Anfertigung meiner Dissertation.

13. Lebenslauf

ANNA SOPHIE NOMMENSEN

Anschrift: Eppendorfer Weg 278,
20251 Hamburg
Geburtsdatum: 04.08.1992
Geburtsort: Hannover



BILDUNGSWEG

Seit 01/2019	Israelitisches Krankenhaus Hamburg Assistenzärztin Viszeralchirurgie
10/2018 – 01/2019	Albertinen-Krankenhaus Hamburg Assistenzärztin Allgemein und Viszeralchirurgie
05/2018	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01/2018 - 04/2018	Stadtspital Triemli Zürich 3. Tertial des Praktischen Jahres: Abteilung für Allgemein-, Viszeral, Gefäß-, sowie Unfallchirurgie
09/2017 - 12/2017	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck 2. Tertial des Praktischen Jahres: Abteilung für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
04/2017 - 08/2017	Katharinenhospital Klinikum Stuttgart 1. Tertial des Praktischen Jahres: Abteilung für Innere Medizin
05/2014 - 04/2018	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums
04/2012 - 04/2014	Georg-August-Universität Göttingen Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums (Abschluss Physikum)
10/2011 - 04/2012	Diakovere Annastift Hannover Duales Studium Physiotherapie
08/2004 - 06/2011	Gymnasium Schillerschule Hannover

Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

08/2008 - 08/2009

Dauntsey's School West Lavington, England, UK
11. Schuljahr (Auslandsschuljahr)

Hamburg, den 04.12.2019

Anna Sophie Nommensen

Publikationen:

Ledwoch J, Nommensen A, Keelani A, Meyer-Saraei R, Stiermaier T, Saad M, Pöss J, Desch S, Tilz R, Thiele H, Eitel I, Eitel C. (2018) Impact of Transcatheter Mitral Valve Repair on Ventricular Arrhythmias. Europace; 2019 Sep 1;21(9):1385-1391.