

**Aus der Klinik für Innere Medizin III  
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische  
Intensivmedizin**

**(Direktor: Prof. Dr. Norbert Frey)**

**im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel**

**an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**Untersuchung der hämodynamischen Konsequenzen des  
transseptalen Zugangs während einer MitraClip®-Prozedur**

**Inauguraldissertation**

**zur**

**Erlangung der Doktorwürde der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**vorgelegt von**

**Leonhard Leeb**

**aus München**

**Kiel (2018)**

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Mark Rosenberg, Klinikum Aschaffenburg-Alzenau gemeinnützige GmbH, Medizinische Klinik I
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Grünewald, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.2019

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
(Vorsitzender Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                            | <b>III</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>                              | <b>IV</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>                            | <b>IV</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>                                    | <b>1</b>   |
| <b>1.1 Mitralklappeninsuffizienz</b>                    | <b>1</b>   |
| 1.1.1 Ätiologie und Klassifikation                      | 1          |
| 1.1.2 Anatomie und Pathophysiologie                     | 3          |
| <b>1.2 Diagnostik</b>                                   | <b>4</b>   |
| 1.2.1 Klinische Basisdiagnostik                         | 4          |
| 1.2.2 Echokardiographie                                 | 5          |
| 1.2.3 Herzkatheteruntersuchung                          | 6          |
| <b>1.3 Therapieoptionen</b>                             | <b>8</b>   |
| 1.3.1 Konservative Therapie                             | 8          |
| 1.3.2 Chirurgische Therapie                             | 9          |
| 1.3.3 Interventionelle Verfahren                        | 11         |
| <b>1.4 Prognose</b>                                     | <b>16</b>  |
| <b>1.5 Zielsetzung</b>                                  | <b>16</b>  |
| <b>2. Material und Methoden</b>                         | <b>18</b>  |
| <b>2.1 Patientenkollektiv</b>                           | <b>18</b>  |
| <b>2.2 Das Mitraclip®- Verfahren</b>                    | <b>18</b>  |
| 2.2.1 Bestandteile des Mitraclip®-Systems               | 18         |
| 2.2.2 Die Mitraclip®-Implantation                       | 19         |
| 2.2.3 Periinterventionelles Management                  | 21         |
| <b>2.3 Herzkatheter-Untersuchung</b>                    | <b>22</b>  |
| <b>2.4 Datenerhebung</b>                                | <b>23</b>  |
| <b>2.5 Echokardiographie (TEE und TTE)</b>              | <b>25</b>  |
| <b>2.6 Statistik</b>                                    | <b>26</b>  |
| <b>3. Ergebnisse</b>                                    | <b>27</b>  |
| <b>3.1 Patientencharakteristik</b>                      | <b>27</b>  |
| <b>3.2 Charakteristik der Mitralklappeninsuffizienz</b> | <b>29</b>  |
| <b>3.3 Prozedurale Ergebnisse</b>                       | <b>29</b>  |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.3.1 Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz _____                                     | 29        |
| 3.3.2 Veränderung der Hämodynamik nach Implantation _____                               | 31        |
| 3.3.3 Interatrialer Shunt nach Implantation _____                                       | 36        |
| <b>4. Diskussion _____</b>  | <b>40</b> |
| 4.1 Einordnung und Vergleich der Ergebnisse mit bisheriger Literatur _____              | 40        |
| 4.2 Bedeutung für die Klinik _____  | 41        |
| 4.3 Faktoren, die Einfluss auf die Größe des iatrogenen Links-Rechts-Shunts haben _____ | 42        |
| 4.4 Empfehlungen für die Klinik _____   | 43        |
| <b>5. Zusammenfassung _____</b>   | <b>46</b> |
| <b>6. Anhang _____</b>  | <b>48</b> |
| 6.1 Danksagung _____  | 48        |
| 6.2 Veröffentlichungen _____  | 48        |
| 6.3 Literaturverzeichnis _____  | 49        |

## Abkürzungsverzeichnis

|           |   |
|-----------|---|
| Abb.      | Abbildung   |
| ACC       | American College of Cardiology                        |
| ACE       | Angiotensin Converting Enzyme                         |
| AHA       | American Heart Association                            |
| ASE       | American Society of Echocardiography                  |
| AT1       | Angiotensin 1   |
| CDS       | Clip Delivery System                                  |
| CI        | Cardiac Index   |
| CO        | Cardiac Output  |
| EF        | Ejektionsfraktion                                     |
| EKG       | Elektrokardiogramm                                    |
| EROA      | Effective Regurgitation Orifice Area                  |
| ESC       | European Society of Cardiology                        |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation |
| EVEREST   | Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study          |
| HZV       | Herzzeitvolumen                                       |
| IASD      | Iatrogenetischer atrialer Septumdefekt                |
| KHK       | Koronare Herzkrankheit                                |
| LA        | Linkes Atrium   |
| LV        | Linker Ventrikel                                      |
| LVEF      | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                   |
| LVESD     | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser        |
| MAP       | Mean Aortic Pressure                                  |
| MC        | Mitraclip®  |
| MI        | Mitralklappeninsuffizienz                             |
| MPAP      | Mean Pulmonary Artery Pressure                        |
| NT-proBNP | N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide    |
| NYHA      | New York Heart Association                            |
| PA        | Pulmonary Artery                                      |
| PCWP      | Pulmonary Capillary Wedge Pressure                    |
| PVR       | Pulmonary Vascular Resistance                         |

|       |  |
|-------|--|
| RA    | Rechtes Atrium                             |
| RV    | Rechter Ventrikel                          |
| STS   | Society of Thoracic Surgeons               |
| SVR   | Systemic Vascular Resistance               |
| Tab.  | Tabelle                                    |
| TAPSE | Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion |
| TAVI  | Transkatheter-Aortenklappen-Implantation   |
| TEE   | Transösophageale Echokardiographie         |
| TTE   | Transthorakale Echokardiographie           |
| ZVD   | Zentraler Venendruck                       |

### **Tabellenverzeichnis**

- Tab. 1** Einteilung und Ätiologie der akuten und chronischen Mitralklappeninsuffizienz (Enriquez-Sarano 2009)
- Tab. 2** Einteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz anhand der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE)
- Tab. 3** Patientencharakteristik
- Tab. 4** Mitralklappeninsuffizienz-Charakteristik (Mitralklappeninsuffizienz, Schweregrad und LVEF)

### **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1** Carpentier-Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (Carpentier 2010)
- Abb. 2** Anatomie der Mitralklappe (Lapp, Harald et al. 2014)
- Abb. 3** Druckkurven der Pulmonalarterie und des rechten Herzens (Bangalore and Bhatt 2011)
- Abb. 4** OP-Entscheidung nach Patientenater (Mirabel 2007)
- Abb. 5** OP- Entscheidung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Mirabel 2007)
- Abb. 6** OP- Entscheidung nach Charlson Komorbiditätsindex (Mirabel 2007)

- Abb. 7** „Edge-to-edge“- bzw. „Double-orifice“-Technik nach Alfieri (Maisano 1998)
- Abb. 8** Cardioband-System, bestehend aus Delivery System und Cardioband Implantat (Valtech Cardio)
- Abb. 9** Carrilon-Device-Implantation im Koronarsinus und Darstellung der Nitinolspange (Feldman 2011)
- Abb. 10** Implantat und Clipsteuerungseinheit (A) und das gesamte Mitraclip®-System (B) (Abbot Vascular)
- Abb. 11** Schematische Darstellung des Mitraclips® (Feldman 2005)
- Abb. 12** Studiendesign
- Abb. 13** Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Mitraclip®-Implantation
- Abb. 14** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip®
- Abb. 15** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip®
- Abb. 16** Interatrialer Shunt nach Mitraclip®
- Abb. 17** Veränderung des rechtsventrikulären Durchmessers (RV\_Diameter) 6 Monate nach Clip- Implantation
- Abb. 18** Veränderung der TAPSE 6 Monate nach Mitraclip®
- Abb. 19** Algorithmus für einen IASD Verschluss

## **1. Einleitung**

### **1.1 Mitralklappeninsuffizienz**

#### **1.1.1 Ätiologie und Klassifikation**

In Europa ist die Mitralklappeninsuffizienz nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste Klappenvitium (1). Gegenwärtig sind in Deutschland etwa 800.000 bis 1 Million Menschen von einer therapielevanten Mitralklappeninsuffizienz betroffen. Die Prävalenz liegt in der Gesamtbevölkerung bei ca. 1-2%, steigt jedoch bei Menschen über 75 Jahren auf mehr als 10%. Aufgrund des hiesigen demographischen Wandels ist von einer zunehmenden Häufigkeit und Relevanz der Mitralklappeninsuffizienz auszugehen (2).

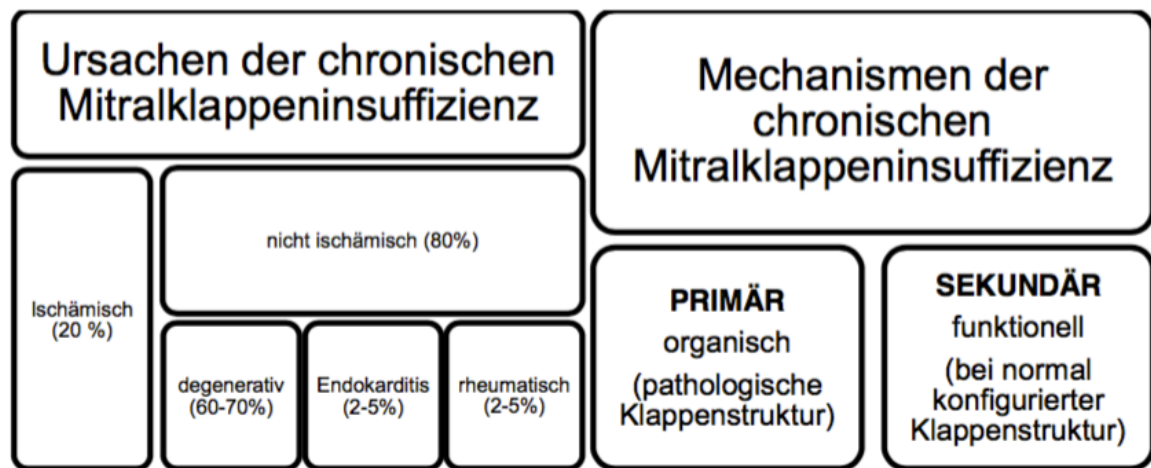
Die Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt nach unterschiedlichen Kriterien, z.B anhand der Ursache (ischämisch oder nicht ischämisch), der Mechanismen oder des zeitlichen Verlaufs (akut oder chronisch).

Die inzwischen selten auftretende akute MI entsteht durch rasch destruierende Prozesse, wie eine bakterielle Endokarditis, eine akute Myokardischämie oder akute Thoraxtraumata mit Beteiligung der Klappensegel oder des Klappenhalteapparates (3, 4).

Die weitaus häufigere chronische Mitralklappeninsuffizienz unterteilt man in eine primäre und eine sekundäre Form. Bei der primären oder auch degenerativen Mitralklappeninsuffizienz handelt es sich um direkte Schädigungen des Mitralklappenapparates. Diese können zum Beispiel nach Myokardinfarkt oder Endokarditis durch eine Schädigung des subvalvulären Apparates, wie die Ruptur eines Papillarmuskels oder der Chorda tendinea, auftreten (5, 6). Bei sekundärer oder funktioneller Mitralklappeninsuffizienz entsteht die Insuffizienz der Klappensegel durch einen pathologischen Remodellingprozess des linken Ventrikels und nicht durch eine direkte Schädigung des Mitralklappenapparates (7). Durch verschiedene Herzerkrankungen, wie eine KHK, Kardiomyopathien oder eine Myokarditis, kann es durch Schädigung des linken Ventrikels zu einer Dilatation des Mitralanulus führen, infolge deren die Mitralklappe sich nicht mehr suffizient schließen kann (5). Obwohl der Klappenapparat a priori nicht pathologisch verändert ist, führt die Erweiterung

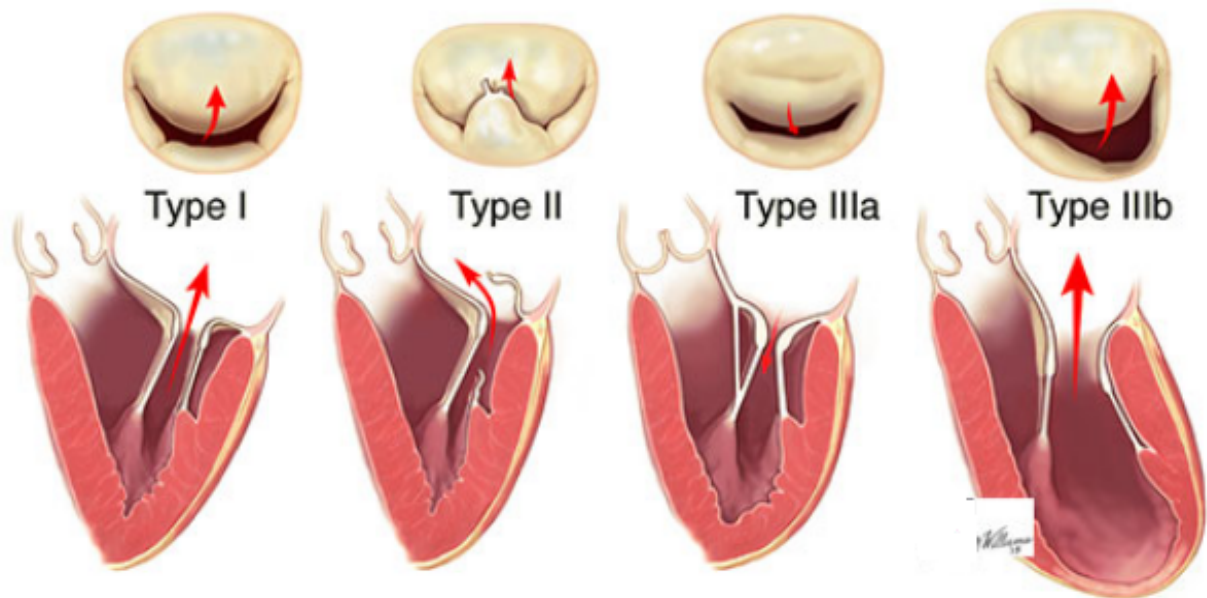


des Klappenrings durch verstärkten Zug auf die Sehnenfäden und Papillarmuskeln zu einem Auseinanderziehen der Segel und einer eingeschränkten Beweglichkeit der Segel (7).



**Tab. 1:** Einteilung und Ätiologie der akuten und chronischen Mitralklappeninsuffizienz (Enriquez-Sarano 2009)

Eine Einteilung der primären wie auch sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist mit der Carpentier Klassifikation möglich, die sich an der Beweglichkeit der Mitralklappensegel orientiert (siehe Abb. 1). Klasse I umfasst eine normale Segelbeweglichkeit, weist jedoch eine Spaltbildung im Bereich der Mitralklappe auf (z.B. Anulusdilatation). Im Vergleich dazu ist bei Klasse II eine stärkere Beweglichkeit der Klappensegel gegeben, beispielsweise infolge eines Mitralklappenprolapses. Bei Klasse III ist die Beweglichkeit der Segel eingeschränkt, und man unterteilt in IIIa (Vernarbung des subvalvulären Halteapparates) und IIIb (Vernarbung/Verkürzung der Papillarmuskeln) (4). Somit kann man die primäre/strukturelle Mitralklappeninsuffizienz (Klasse I/II/IIIa) und die sekundäre/funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (I/IIIb) subsumieren.



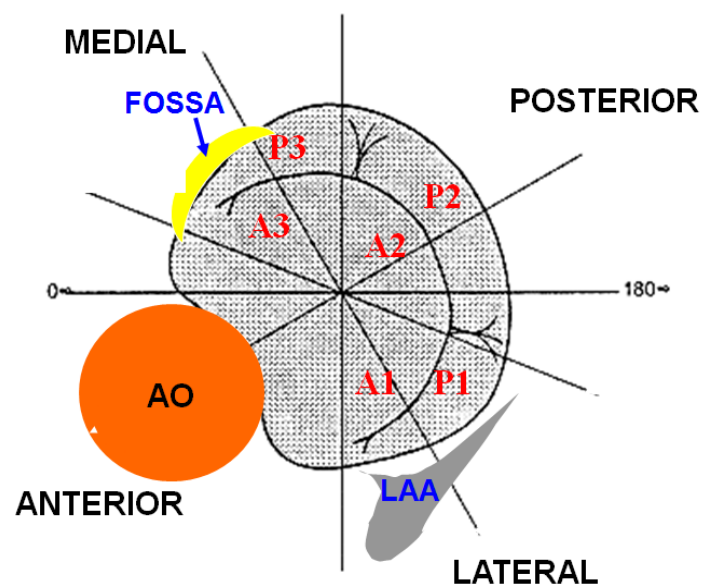
**Abb. 1:** Carpentier-Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (Carpentier 2010)

### 1.1.2 Anatomie und Pathophysiologie

Die Mitralklappe liegt zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Die Klappe besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel, das von lateral nach medial jeweils in 3 Segmente aufgeteilt wird (siehe Abb. 2). Die Segel sind mittels Sehnenfäden an den Papillarmuskeln befestigt, um ein Umschlagen der Segel in der Kontraktionsphase zu vermeiden. Die Klappe öffnet sich während der Diastole und ermöglicht die Füllung des linken Ventrikels. Aufgrund des in der isometrischen Anspannungsphase ansteigenden linksventrikulären Drucks kommt es zum Klappenschluss. Dabei entsteht der erste Herzton, und die Austreibungsphase beginnt. In der folgenden Entspannungsphase öffnet sich die Klappe, und das Blut fließt aus dem Vorhof in den linken Ventrikel.

Eine Mitralklappeninsuffizienz führt zu einer linksventrikulären Volumenbelastung, die eine Dilatation des linken Ventrikels nach sich zieht. Hintergrund der Dilatation ist der Frank-Starling-Mechanismus (gesteigerte Kontraktilität aufgrund besserer Überlappung der Querbrücken sowie erhöhter Calcium-Sensitivität des kontraktilen Apparates). Weitere Folgen einer Mitralklappeninsuffizienz sind eine Vergrößerung des linken Atriums, die Vorhoffrhythmusstörungen (am häufigsten Vorhofflimmern) nach sich ziehen kann. Bei Persistenz des Vorhofflimmerns und Ausschöpfung der kontraktilen Reserve kommt es zur Entstehung einer Linksherzinsuffizienz, bei der es

zu einer Rückwärts- und Vorwärtsinsuffizienz des linken Ventrikels kommt. Folgen der Rückwärtsinsuffizienz sind eine pulmonal-venöse Hypertonie mit zunehmender Rechtsherzbelastung. Wenn sich gleichzeitig auch eine Rechtsherzinsuffizienz herausbildet, kommt es zur globalen kardialen Dekompensation. Klinisch kann sich dies zunächst als Belastungsdyspnoe bis hin zur Orthopnoe bei Lungenödem manifestieren. Zeichen der Rechtsherzbelastung sind Beinödeme, gestaute Jugularvenen sowie möglicherweise Aszites. Bei Vorwärtsinsuffizienz kommt es zur Abnahme des HZV mit Ausbildung verschiedener Organdysfunktionen (z.B. Niereninsuffizienz). Klinisch zeigen sich in diesem Fall die typischen Herzinsuffizienzsymptome, wie abnehmende körperliche Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Unbehandelt kann dies infolge eines myokardialen Pumpversagens zum Tod führen.



**Abb. 2:** Anatomie der Mitralklappe (Lapp, Harald et al. 2014)

## 1.2 Diagnostik

### 1.2.1 Klinische Basisdiagnostik

Bereits die körperliche Untersuchung kann Hinweise auf eine symptomatische Mitralklappeninsuffizienz zeigen. Dies kann sich besonders durch Herzinsuffizienzsymptome wie Abgeschlagenheit, Schwindel, Ödeme oder Belastungsdyspnoe zeigen. Auch die Herzauskultation kann typische Herzgeräusche

(bandförmiges, niederfrequentes Holosystolikum mit punctum maximum im 5. Intercostalraum links-medioclaviculär) und Herztöne (manchmal 3. Herzton) einer Klappeninsuffizienz aufweisen. Bei der Auskultation der Lunge können Symptome einer Herzinsuffizienz wie Pleuraerguss oder Lungenstauung auftreten (8). Auch die NYHA-Klassifikation und der 6-Minuten-Gehtest eignen sich für Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Mitralklappeninsuffizienz (9). Wenn bei der klinischen Untersuchung der Verdacht auf eine Klappenerkrankung auftritt, sollte zur genaueren Diagnostik eine Echokardiographie durchgeführt werden.

### **1.2.2 Echokardiographie**

Bei der Echokardiographie handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren nach dem Prinzip der Ultraschall-Diagnostik. Hierbei werden mit Hilfe eines piezoelektrischen Kristalls Ultraschallwellen erzeugt und die vom Gewebe abhängigen unterschiedlichen Reflexionen detektiert und in elektrische Signale umgewandelt.

Für die Untersuchung des Herzens spielen besonders die transösophageale (TEE) und transthorakale Echokardiographie (TTE) eine wichtige Rolle.

Bei der Diagnosestellung werden mithilfe der Echokardiographie die Schweregradeinteilung der Mitralklappeninsuffizienz sowie die Morphologie des Klappenapparates bestimmt. Während der Mitraclip®-Implantation nutzt man die Ultraschalltechnik zur dreidimensionalen Orientierung. Zu den wichtigsten Faktoren zur Bestimmung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz gehört das Regurgitationsvolumen vom linken Ventrikel in den linken Vorhof. Zu dessen Berechnung berücksichtigt man die Regurgitationsfläche (EROA, „effective regurgitant orifice area“), die Beweglichkeit der Segel und des Klappenapparats, die Größe und die Druckverhältnisse des linken Ventrikels und linken Vorhofs, das systolische Regurgitationsflussprofil sowie Geometrie und Größe des Mitralanulus und des linken Ventrikels (9, 10).

Die Blutmenge, die während der Systole über die insuffiziente Mitralklappe in den linken Vorhof zurückströmt, wird als Regurgitationsvolumen bezeichnet. Der Quotient aus Regurgitationsvolumen und Schlagvolumen ist die sogenannte Regurgitationsfraktion. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die proximale Jetbreite (Vena contracta), die in mindestens 2 Ebenen bestimmt werden muss. Die Einteilung des

Schweregrads der Insuffizienz erfolgte anhand der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE). Hierbei unterteilt man von Grad 1 (mild) bis Grad 4 (schwer) (siehe Tab. 2) (11).

| <b>Grad der MI</b>         | <b>Mild<br/>1+</b> | <b>Moderat<br/>2+</b> | <b>Moderat-Schwer<br/>3+</b> | <b>Schwer<br/>4+</b> |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|
| EROA (cm <sup>2</sup> )    | < 0,2              | 0,2 - 0,29            | 0,30 - 0,39                  | ≥ 0,4                |
| Vena Contracta (cm)        | < 0,3              | 0,3 - 0,69            |                              | ≥ 0,7                |
| Regurgitationsvolumen (ml) | < 30               | 30 - 44               | 45 - 59                      | ≥ 60                 |
| Regurgitationsfraktion (%) | < 30               | 30 - 39               | 40 - 49                      | ≥ 50                 |

**Tab. 2:** Einteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz anhand der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE)

### 1.2.3 Herzkatheteruntersuchung

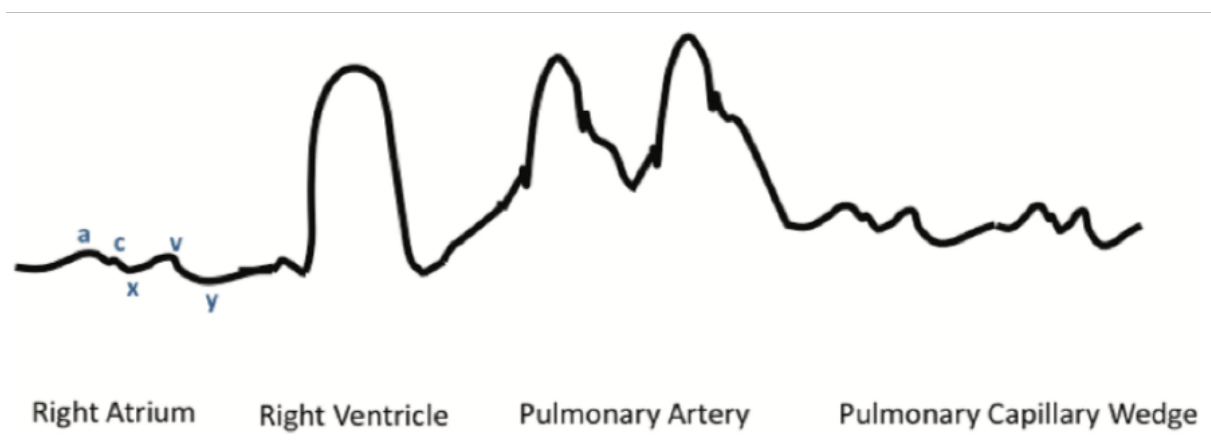
Mithilfe der Herzkatheteruntersuchung kann durch Messung der pulmonalen Hypertonie, des pulmonalen Gefäßwiderstands sowie der linksventrikulären Pumpfunktion eine genauere Evaluation durchgeführt werden. Besonders bei Patienten, die älter als 45 Jahre alt sind, sollte eine Herzkatheteruntersuchung auch zur Diagnostik und möglichen Behandlung einer koronaren Herzerkrankung durchgeführt werden (5).

Zur Sicherung und genaueren Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz kann eine Ventrikulographie durchgeführt werden. Hierbei wird Kontrastmittel in die linke Herzkammer gegeben. Die Mitralklappeninsuffizienz wird anhand des Refluxes von Kontrastmittel in den linken Vorhof angiographisch in vier Grade eingeteilt:

- Grad I: Diskreter Reflux im Bereich der Klappenebene
- Grad II: Deutliche Kontrastierung des linken Atriums, aber geringer als im Ventrikel.
- Grad III: Vollständige, frühe Kontrastierung des gesamten linken Atriums.
- Grad IV: Vollständige, gesamte Kontrastierung des linken Atriums bis in die Pulmonalvenen während der ersten Systole.

(12)

Auch die Hämodynamik der Herzfunktion lässt sich mittels Katheteruntersuchung und Messung der intrakardialen Drücke bestimmen. Zur Messung des Herzzeitvolumens des großen und kleinen Kreislaufs gibt es zwei Methoden: die Sauerstoffmethode nach Fick oder die Thermodilutionsmethode. Für die Bestimmung der Drücke des rechten Herzens (RA, RV, PA und PCWP) wird ein sogenannter Swan-Ganz-Katheter verwendet (siehe Abb. 3). Der Druck im linken Vorhof (LA) kann nur nach transeptaler Punktion bestimmt werden. Die Vorhofdruckkurven aus dem linken und dem rechten Vorhof ähneln der Pulmonalkapillardruckkurve. Zur Bestimmung des PCWP wird mithilfe eines Katheterballons ein Pulmonalarterienast verschlossen und der Druck an der Katheterspitze gemessen. Der so gemessene Druck der Pulmonalvene korreliert stark mit dem linksatrialen Druck (13). Weiterhin können auch die Vorhofdruckkurven bestimmt werden (siehe Abb. 3), die in a-Welle (direkt nach p-Welle im EKG), x-Tal, v-Welle (direkt nach T-Welle im EKG) und y-Tal unterteilt werden. Bei einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz findet man häufig eine erhöhte v-Welle. Die Höhe der v-Welle korreliert jedoch nicht immer mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, da Faktoren wie die Dehnbarkeit des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen diese stark beeinflussen. Auch andere Krankheitsbilder, wie eine diastolische Herzinsuffizienz, können zu einer Erhöhung der v-Welle führen (14, 15).



**Abb. 3:** Druckkurven der Pulmonalarterie und des rechten Herzens (Bangalore and Bhatt 2011)

## **1.3 Therapieoptionen**

### **1.3.1 Konservative Therapie**

Besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und bei Patienten, für die eine chirurgische Behandlung kontraindiziert ist, stellt die pharmakologische Therapie einen wichtigen Teil des Behandlungskonzepts dar.

Bei einer primären Mitralklappeninsuffizienz ohne verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion gibt es bei medikamentöser Therapie bezüglich Symptomatik und Prognose keine valide Studienlage. Bei einer primären Klappeninsuffizienz ist die Klappe oder der Klappenhalteapparat beschädigt, sodass von einem defekten Ventilmechanismus auszugehen ist. Symptomatischen Patienten mit einer hochgradig insuffizienten Mitralklappe ist deswegen grundsätzlich eine chirurgische, oder zweitrangig eine interventionelle Sanierung anzuraten. Um weitere Folgeschäden am Herzen, wie Vorhofflimmern oder eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion zu vermeiden, sollte möglichst frühzeitig operiert werden (9, 10). Asymptomatische Patienten mit guter Belastbarkeit können eine rein konservative Therapie erhalten. Sie sollten eine normale LVEF und einen linksventrikulären endsystolischen Diameter (LVESD) unter 45mm aufweisen. Bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern, postkapillärer pulmonaler Hypertonie oder hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz mit niedrigem Operationsrisiko ist ebenfalls meistens eine Rekonstruktion indiziert (9). Bei Patienten, die weder für eine Operation noch für eine Intervention in Frage kommen, ist eine rein symptomorientierte medikamentöse Therapie indiziert. Nachlastsenkende Medikamente wie Diuretika, Betablocker und Nitrate werden bei symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz eingesetzt. Patienten mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion werden mit ACE- Hemmern (ggf. AT1-Rezeptorantagonisten) behandelt. Bei einer hypotensiven Symptomatik werden positiv inotrope Substanzen eingesetzt. Auch Begleiterkrankungen wie Hypertonie, KHK oder Herzrhythmusstörungen sind leitliniengerecht zu behandeln. (5, 8).

Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz wird anhand der Leitlinien zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz behandelt (Betablocker, ACE-Hemmer, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika), da sie von einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion bedingt bzw. begleitet wird.

Deswegen sollte bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz die medikamentöse Therapie optimiert werden, bevor eine Sanierung der defekten Klappe erwogen wird. Bei einer weiterhin bestehenden mindestens mittel- bis hochgradigen Insuffizienz der Mitralklappe sollten invasive Verfahren in Betracht gezogen werden (5, 9, 16). Auch die Implantation eines Defibrillators und Resynchronisationsschrittmachers sollte bei einer höhergradigen Herzinsuffizienz erwogen werden (17).

### **1.3.2 Chirurgische Therapie**

Bei Patienten mit hochgradiger primärer Mitralklappeninsuffizienz, bei denen eine Operation möglich ist, gilt laut internationalen Leitlinien das operative Verfahren als Goldstandard. Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist weniger gut belegt, inwieweit ein operatives Verfahren zu empfehlen ist. Je nach genauer Indikation wird eine Mitralklappenrekonstruktion, ein prothetischer Mitralklappenersatz oder auch eine valvuläre Anuloplastie als operatives Verfahren durchgeführt. Hierbei sollte, wenn möglich, die Rekonstruktion dem Ersatz der Klappe vorgezogen werden, da in diesem Fall kein Fremdmaterial implantiert und keine dauerhafte Antikoagulation durchgeführt werden muss (18). Beim prothetischen Mitralklappenersatz wird je nach Indikation eine künstliche oder biologische Klappe verwendet (5).

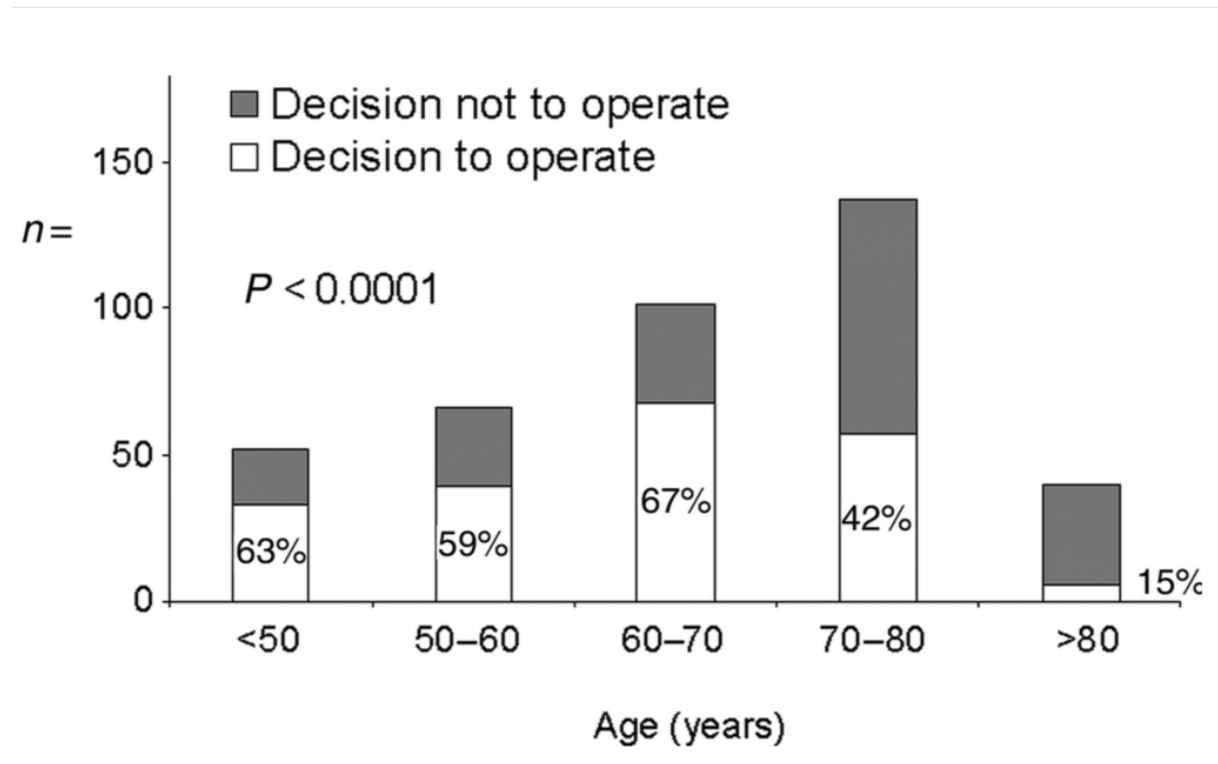
Bei einer Anuloplastie wird der Mitralring mit Hilfe einer Ringprothese verkleinert, um die Mitralklappenöffnungsfläche zu verringern. Oft werden die verschiedenen Techniken auch individuell kombiniert.

Wichtige Faktoren für das perioperative Risiko und das postoperative Outcome aller operativen Verfahren sind: Alter, Herzrhythmusstörung, linksventrikuläre Pumpfunktion, pulmonale Hypertonie und Rekonstruierbarkeit der Mitralklappe (5). Obwohl die chirurgische Therapie sehr gute Ergebnisse zeigt, wird die Indikation besonders bei einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz aufgrund des Risiko-Nutzen-Verhältnisses durch mögliche Komplikationen und eine lange Genesungsperiode eher zurückhaltend gestellt (19).

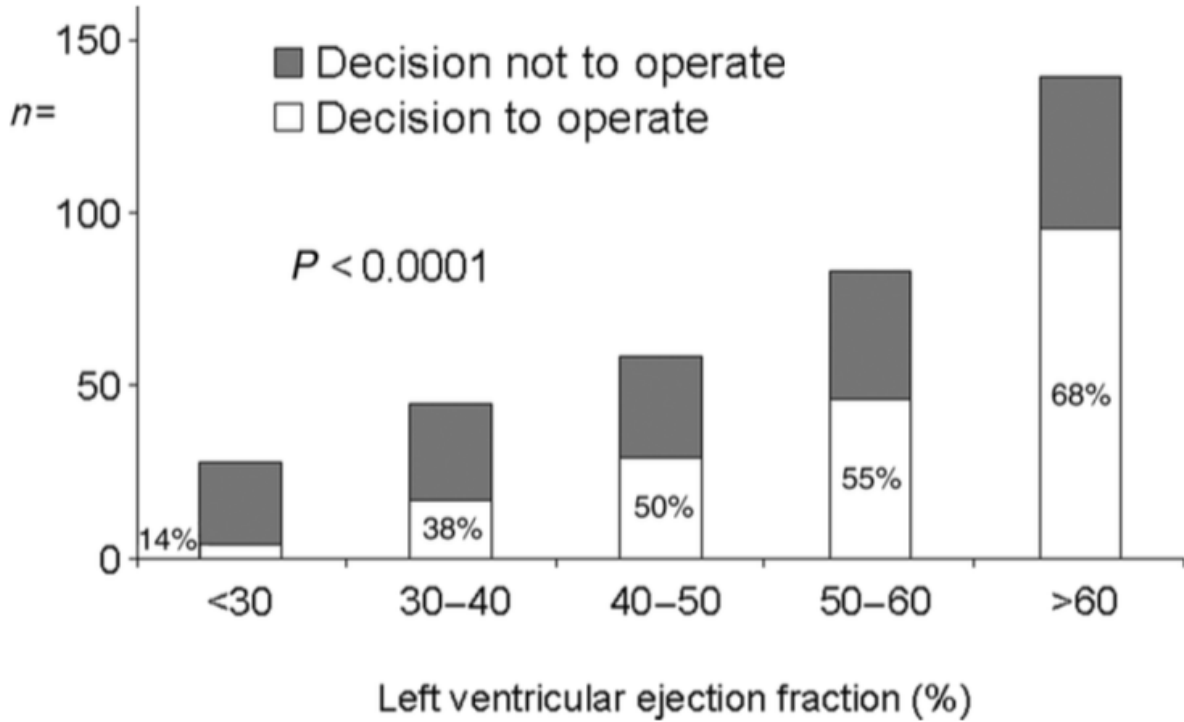
So zeigten verschiedene europäische Studien, dass 49% der Patienten mit einer therapiepflichtigen Mitralklappeninsuffizienz eine operative Versorgung verweigert wurde. Obwohl laut Leitlinien eine klare Indikation für eine Operation bestand, hatten viele der Patienten für einen Eingriff zu schwerwiegende Komorbiditäten.



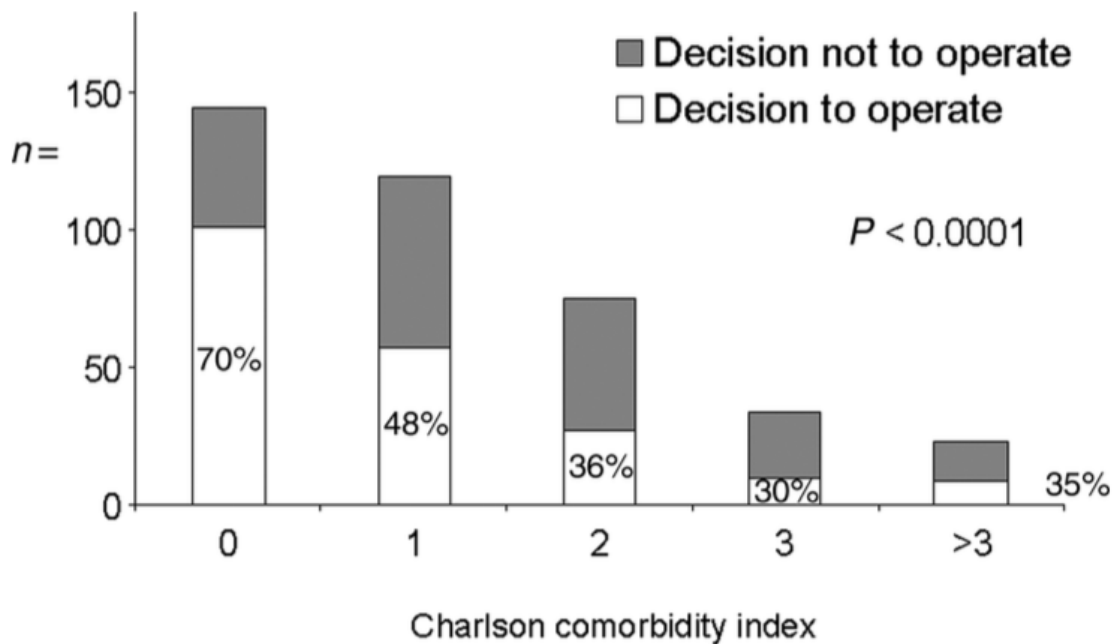
Hauptgründe dafür waren zu hohes Alter (siehe Abb. 4), eine zu schlechte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (siehe Abb. 5) und schwerwiegende Begleiterkrankungen (siehe Abb. 6) (20). Aufgrund dessen gibt es einen großen Bedarf an innovativen Therapieformen, die mit einem geringeren Aufwand und geringerer Invasivität eine Versorgung dieser Patientengruppe ermöglicht. Hierfür eignen sich besonders die interventionellen Verfahren.



**Abb. 4:** OP- Entscheidung nach Patientenalter (Mirabel 2007)



**Abb. 5:** OP- Entscheidung nach linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Mirabel 2007)



**Abb. 6:** OP- Entscheidung nach Charlson Komorbiditätsindex (Mirabel 2007)

### 1.3.3 Interventionelle Verfahren

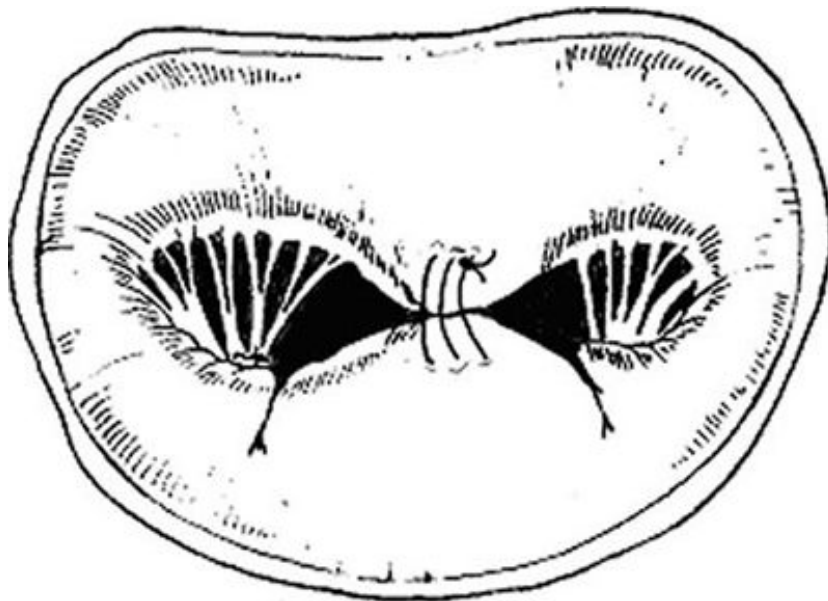
Derzeit sind drei interventionelle Verfahren zur Behandlung der

Mitralklappeninsuffizienz zugelassen:

- Das Mitraclip®-System von Abbott
- Das Cardioband-System von Valtech Cardio bzw. Edwards
- Das Carillon Device von Cardiac Dimensions

### 1.3.3.1 Mitraclip®- Verfahren

Das Mitraclip®-Verfahren beruht auf der sogenannten „Edge-to-edge“- oder „Double-orifice“-Operationstechnik, die von dem italienischen Herzchirurgen Ottavio Alfieri 1991 zum ersten Mal angewandt wurde. Bei diesem Verfahren werden die beiden Mitralklappensegel durch eine Naht verbunden, um damit eine Mitralklappe mit zwei Öffnungen zu schaffen (21). 2003 wurde erstmals im Tierversuch an einem Schwein die „double-orifice“-Technik mithilfe eines Clips endovaskulär erfolgreich durchgeführt. (22) Bereits zwei Jahre später wurde das Verfahren erstmals am Menschen eingesetzt. (23)



**Abb. 7:** „Edge-to-edge“- bzw. „Double-orifice“-Technik nach Alfieri (Maisano 1998)

Im Vergleich zu einer chirurgischen Therapie sind wichtige Vorteile der perkutanen Mitralklappenreparatur ein minimalinvasives Vorgehen und eine kürzere

postoperative Liegezeit. Außerdem wird der Eingriff am schlagenden Herzen durchgeführt, und es ist kein kardiopulmonaler Bypass nötig. (19)

Obwohl es sich um ein relativ neues Verfahren handelt, wurden bereits einige relevante Studien durchgeführt. Besonders hervorzuheben sind die 2005 und 2010 in Nordamerika durchgeführten Edge-to-Edge Repair Studien (EVEREST) I und II.

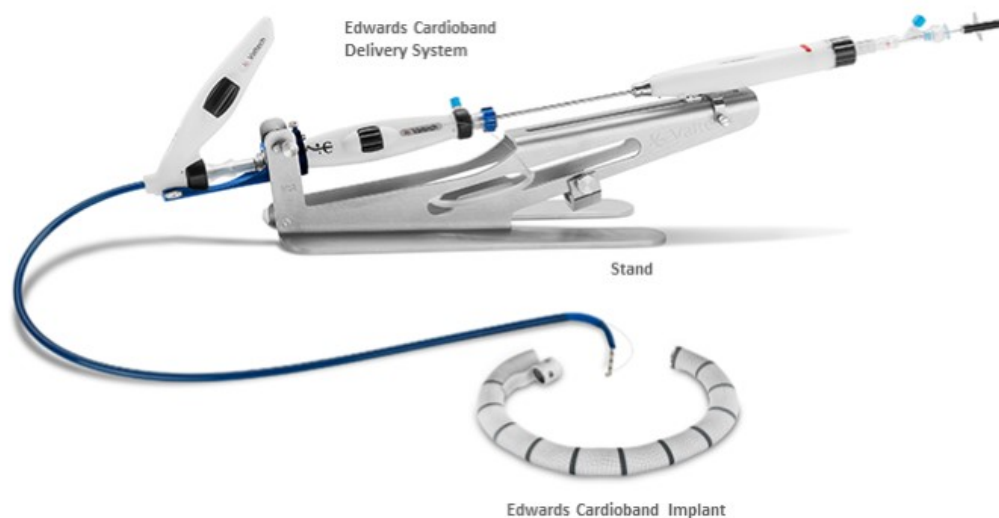
Die EVEREST I Studie war die erste Machbarkeitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Mitraclip®-Verfahrens nachweisen sollte. Dazu wurden an 31 Zentren in den USA insgesamt 107 Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz Grad III oder IV mit dem Mitraclip®-Verfahren behandelt. Bei 21% der Patienten war eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz gegeben, beim Rest eine degenerative oder gemischte Form. Bei 90% der Patienten konnte erfolgreich ein oder zwei Mitraclips® implantiert werden. Hierbei konnte bei 74% der Patienten der akute erfolgreiche Endpunkt der Studie mit einer Mitralinsuffizienz-Reduktion auf  $\leq$  Grad II erreicht werden. Kein Patient verstarb periprozedural, ein Patient verstarb während des postprozeduralen Krankenhausaufenthalts. Nach einem Jahr zeigte sich eine Reduktion der nach NYHA-Stadium III/IV definierten Symptome von 55% auf 8%. Im 3-Jahre-Follow-up benötigten 30% der Patienten eine chirurgische Intervention mit einer Erfolgsrate von 84% (24).

Bei der prospektiven randomisierten EVEREST II Studie wurden 279 Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz behandelt. 186 Patienten wurden mit dem Mitraclip®-Verfahren behandelt, 93 Patienten erhielten eine chirurgische Behandlung. Zum Vergleich der beiden Verfahren wurden die klinische Verbesserung der Symptomatik und deren Sicherheit 6, 12 und 30 Tage nach dem Eingriff verglichen. Weiterhin wurden die Patienten nach 6 und nach 12 Monaten erneut untersucht. Die Patienten, deren Durchschnittsalter 67 Jahre betrug, hatten vorwiegend eine primäre Mitralklappeninsuffizienz und eine gute linksventrikuläre Funktion, sodass sie gut operabel waren. In Bezug auf den primären Endpunkt (Tod, Zweiteingriff, verbleibender Mitralklappeninsuffizienz-Grad) ergab sich zwar eine Überlegenheit des chirurgischen Verfahrens, aber bei älteren Patienten und Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz sowie eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zeigten sich wegen der hohen Sicherheit und eines ähnlich guten klinischen Outcomes Vorteile des interventionellen

Verfahrens. So kam es in der Mitraclip®-Gruppe 30 Tage nach dem Eingriff nur bei 15% der Patienten zu Komplikationen (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt usw.), während dies beim operativen Verfahren bei 48% der Patienten der Fall war. (25). Gute Langzeitergebnisse des Mitraclip®-Verfahrens zeigten auch die 5-Jahres-Daten. Ein Jahr nach Intervention oder Operation kam es nur selten zu einer Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz. Auch die Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der linksventrikuläre Durchmesser zeigten nach 5 Jahren konstante Ergebnisse (26).

#### **1.3.3.2 Cardioband-System**

Das Cardioband-System (siehe Abb. 8) von Valtech Cardio beruht auf dem chirurgischen Prinzip der Anulusraffung mittels Anuloplastie-Ring. Dieser Eingriff wird am schlagenden Herzen über einen venösen Zugang mit Teleskopkatheter und Implantat (Cardioband) katheterinterventionell durchgeführt. Mithilfe von Befestigungsschrauben wird dabei das Cardioband am posterioren Mitralklappenring angebracht und anschließend zur Reduzierung der Anulusgröße gerafft. Ein großer Vorteil dabei ist, dass die Mitralklappeninsuffizienz ohne Interaktion mit den Mitralklappensegeln durchgeführt werden kann (8, 27).

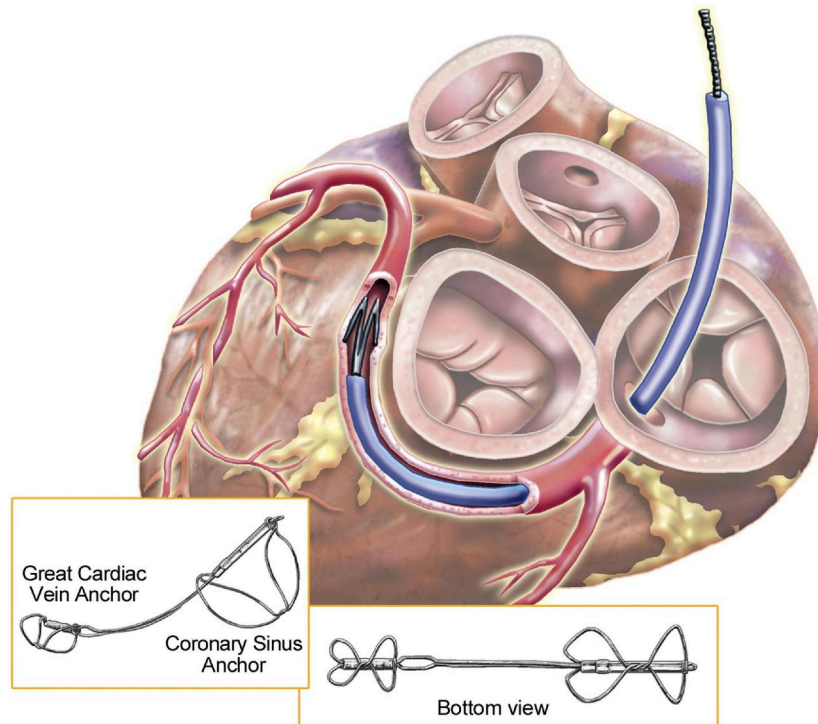


5

**Abb. 8:** Cardioband-System, bestehend aus Delivery System und Cardioband Implantat (Valtech Cardio)

### 1.3.3.3 Carillon Device

Bei dem Carillon Mitral Contour System von Cardiac Dimensions wird die Mitralklappeninsuffizienz, ähnlich wie beim Cardioband-System, nach dem Prinzip der Anulusraffung behandelt. Bei diesem katheterbasierten Verfahren wird eine Nitinolspange in den Koronarsinus implantiert (siehe Abb. 9). Aufgrund der topographischen Nähe des Koronarsinus zum Mitralklappen-Anulus kann durch die Implantation eine Annäherung der Mitralklappensegel erreicht werden. Das System besteht aus zwei Komponenten: einem Implantationssystem mit Führungskatheter und dem Carillon XE2-Implantat, das aus einer Spange mit zwei Ankern an den Enden besteht (siehe Abb. 9) (28).



**Abb. 9:** Carrillon-Device-Implantation im Koronarsinus und Darstellung der Nitinolspange (Feldman 2011)

#### 1.4 Prognose

Wichtige Prognosefaktoren für eine Mitralklappeninsuffizienz sind Alter, Begleiterkrankungen, Schweregrad der Insuffizienz, geringe Ejektionsfraktion und linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser. 90% der Patienten mit einer schweren Mitralklappeninsuffizienz müssen spätestens 10 Jahren nach Diagnosestellung operiert werden, oder sie versterben. Bei symptomatischen Patienten mit einer schweren Mitralklappeninsuffizienz, die nicht operiert werden, liegt die jährliche Mortalitätsrate bei 12% (8).

#### 1.5 Zielsetzung

Im Rahmen der Mitraclip®-Prozedur wird das interatriale Septum mit einem 24F-Führungskatheter passiert. Dadurch entsteht nach Rückzug des Kathetersystems ein iatrogener Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Derzeit gibt es nur limitierte Ergebnisse, inwieweit dieser Shunt und eine eventuelle konsekutive

Volumenbelastung des rechten Herzens und der Pulmonalisgefäße den Erfolg der Mitraclip®-Prozedur schmälern. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Relevanz des durch die Mitraclip®-Intervention entstandenen Vorhofseptumdefekts zu messen. Dafür soll durch direkte Messung der iatrogen erzeugte Links-Rechts-Shunt quantifiziert werden und eine mögliche Korrelation mit Parametern des rechtsventrikulären Remodellings hergestellt werden.



## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen einer unizentrischen rein retrospektiven Studie wurden Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz III-IV° untersucht. Dabei mussten die Patienten entweder klinisch symptomatisch sein oder eines der folgenden Charakteristika aufweisen: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) <60%, linksventrikulärer endsystolischer Diameter  $\geq 40$  mm, Vorhofflimmern bzw. Nachweis einer pulmonalen Hypertonie mit systolischen pulmonal-arteriellen Druckwerten von  $\geq 50$  mmHg in Ruhe. Patienten kamen nicht für eine interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mittels des Mitraclip®-Systems in Frage, wenn degenerative Veränderungen der Klappe bereits zu einer Einschränkung der Öffnungsfläche geführt hatten (<2,5 cm<sup>2</sup>). Bei allen Patienten wurde die Indikation für eine Mitraclip®-Implantation von einem interdisziplinären Team aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten des UKSH Kiel gestellt. Hierbei wurde nach den Leitlinien der ESC, dem individuellen Operationsrisiko und den Erfolgsaussichten die passende Behandlungsoption gewählt.

### **2.2 Das Mitraclip®- Verfahren**

#### **2.2.1 Bestandteile des Mitraclip®-Systems**

Das Mitraclip®-System (Abbott Vascular, Menlo Park, CA. USA) besteht aus verschiedenen Komponenten (siehe Abb. 10):

- Führungskatheter (Steerable Guide Catheter (SGC))
- Einführungskatheter (Delivery Catheter)
- Kathetersteuerungseinheit (Guide Handle)
- Gestell zum Stabilisieren (Stabilizer)
- Clipsteuerungseinheit (Clip Delivery System (CDS))
- Mitraclip®-Implantat (Mitraclip® Device)

Das Implantat besteht aus einem Verbindungsstück, dem so genannten „Connector“, und je zwei Cliparmen und zwei Greifern, so genannten „Grippern“, zwischen denen die Segel der Mitralklappe gefangen werden (siehe Abb. 10 und 11) (21).

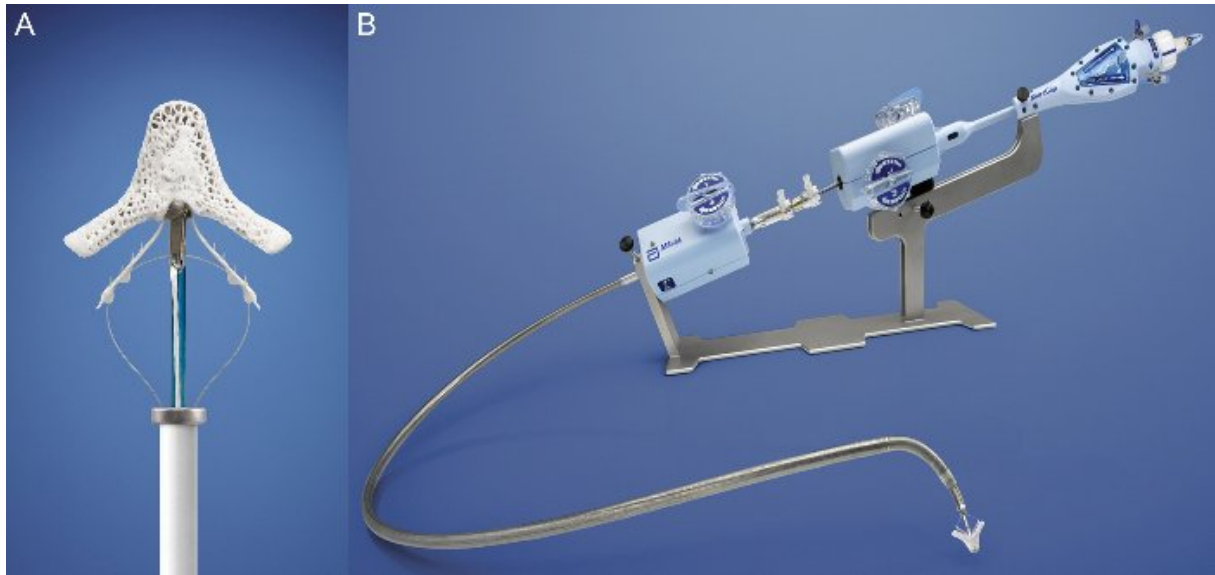


Abb. 10: Implantat und Clipsteuerungseinheit (A) und das gesamte Mitraclip®-System (B) (Abbot Vascular)

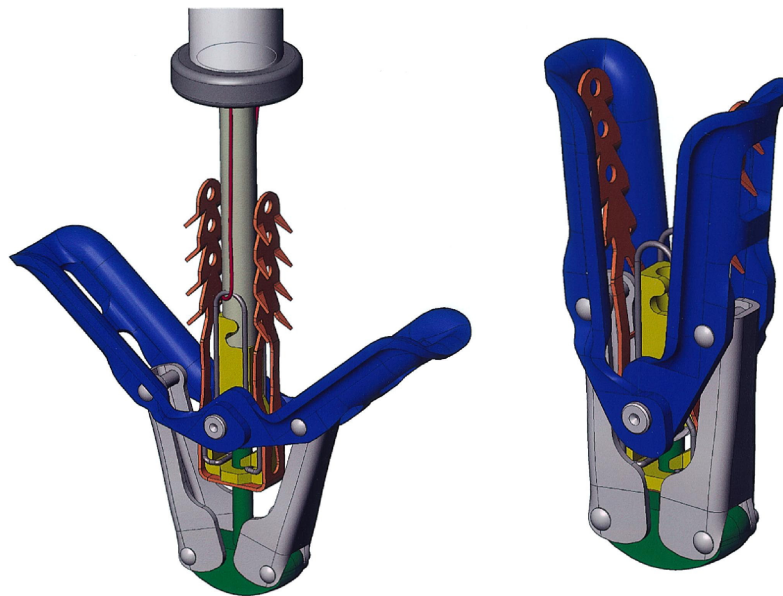


Abb. 11: Schematische Darstellung des Mitraclips® (Feldman 2005)

### 2.2.2 Die Mitraclip®-Implantation

Der Patient ist beim Eingriff tief sediert und wird kontrolliert beatmet. Es erfolgt die Punktion der Vena femoralis in beiden Leisten. Über die linke Leiste wird ein PA-Katheter in Position gebracht. Der klassische Zugang für die Einführung der Schleuse ist die rechte Vena femoralis unterhalb des Leistenbandes. Dazu wird nach

der Punktion ein kleiner Hautschnitt von ca. 2 cm gesetzt und anschließend die Schleuse zur transseptalen Punktion eingeführt.

Dieser anspruchsvolle Teil der Prozedur erfolgt unter transösophagealer Echokontrolle und Durchleuchtung. Der Punktionsort im Septum ist dabei für den Fortlauf der Untersuchung entscheidend. Man versucht, das interatriale Septum im posterioren Anteil der Fossa ovalis auf einer Höhe von 3,5 – 4 cm oberhalb des Mitralklappenannulus zu passieren. Die Orientierung kann bei strukturellen Herzerkrankungen jedoch erheblich variieren. So bedingt zum Beispiel eine linksatriale Vergrößerung häufig eine Rotation des Septums im Uhrzeigersinn (mehr horizontal). Außerdem sollte, um ein unnötiges Risiko zu vermeiden, nicht der kranial begrenzende muskuläre Limbus punktiert werden, da die Einführung der Schleuse dann nur mit viel Druckkraft gelingt (10). Im nächsten Schritt werden über den im linken Atrium einliegenden Katheter zwei Drähte eingebracht. Ein Draht dient zur Platzierung eines 4F-Pigtail-Katheters, der eine kontinuierliche Überwachung des linksatrialen Drucks inklusive der v-Welle ermöglicht und entsprechend eine sofortige Rückmeldung über die hämodynamischen Veränderungen nach erfolgreicher Mitraclip®-Implantation geben kann. Über den zweiten Draht wird eine steuerbare Schleuse mit einer Größe von 24F im linken Vorhof positioniert, durch die das Clip Delivery System (CDS) geführt wird. Unter TEE- und Röntgenkontrolle wird der Mitraclip® in den linken Ventrikel unter die Mitralsegel geführt. Anschließend wird der Abschnitt mit dem größten Insuffizienzjet aufgesucht. Nachdem der Katheter leicht reponiert worden ist und sich die Mitralsegel zwischen die Greif- und die Cliparme gelegt haben, kann der Clip gesetzt werden. Sollte eine Reposition nötig sein, können die Cliparme wieder gelöst werden. Nach Auffinden der optimalen Stelle wird der Mitraclip® endgültig befestigt. Bei Bedarf können in einer Sitzung mehrer Clips platziert werden, bevor der Führungskatheter endgültig zurückgezogen wird. Der mit einer Polyesterbeschichtung versehene Cobalt-Chrom-Clip wächst nach einiger Zeit in das umliegende Gewebe ein.

Die Prozedur wird unter ständiger Überwachung der activated clotting time (ACT) durchgeführt. Dabei wird ein Wert von etwa 300 Sekunden angestrebt. Postinterventionell wird bei Patienten mit Indikation zur systemischen Antikoagulation eine Marcumarisierung mit einem Ziel INR von 2-3 angestrebt. Alternativ war eine Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) ebenfalls möglich. Für den

Fall, dass keine systemische Antikoagulation von Nöten war, erfolgte eine duale Plättchenhemmung mit täglicher Gabe von ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für insgesamt 6 Monate. Anschließend konnte auf einen Plättchenhemmer verzichtet werden.

Nach Beendigung der Implantation wird die Schleuse des MitraClip®-Systems wieder aus der Leistenvene entfernt und der Hautschnitt durch eine Z-Naht verschlossen. Der Patient erhält einen Druckverband für 12 Stunden. Die Entfernung der Fäden erfolgt am Tag nach der Prozedur.

Die Ausleitung der Narkose erfolgt üblicherweise noch im Herzkatheterlabor, sodass der wache, spontan atmende Patient für eine Nacht auf die Überwachungsstation verlegt wird. In der Regel können die Patienten am Folgetag auf Normalstation verlegt werden, wo sie noch insgesamt 5-7 Tage bleiben, bevor eine Verlegung zur Anschlussheilbehandlung bzw. nach Hause angestrebt wird.

### **2.2.3 Periinterventionelles Management**

In der klinischen Routine werden zur Indikationsstellung eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie benötigt, die jeweils nicht älter als 8 Wochen alt sein dürfen. Darüber hinaus werden bei diesen Patienten präinterventionell zur Erhebung des Herzinsuffizienzstatus ein 6`Gehtest, die NYHA-Klassifikation und der NT-proBNP Spiegel ermittelt. Abschließend wird der Patient noch einer Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen, so dass vor einer Mitraclip®-Prozedur kardiale Komorbiditäten identifiziert und ggfs. behoben werden können.

Postinterventionell wird bei diesen Patienten am 1., 3. und 5. postinterventionellen Tag der NT-proBNP Spiegel gemessen. Darüber hinaus erfolgen vor der Entlassung noch eine transösophageale Echokardiographie und ein erneuter 6`Gehtest.

Nach dem stationären Aufenthalt werden die Patienten üblicherweise an unsere Ambulanz angebunden, wo der Patient 1 bzw. 12 Monate nach der Prozedur neben einer Blutentnahme und einem 6`Gehtest ein transthorakales Echokardiogramm erhält. Nach 6 Monaten wird das Programm um ein transösophageales Echokardiogramm ergänzt.

### 2.3 Herzkatheter-Untersuchung

Alle hämodynamischen Messungen wurden durchgeführt, während der Patient für die Mitraclip®-Prozedur in tiefer Narkose lag. Dabei wurden die relevanten Parameter sowohl vor als auch nach der Clip-Implantation erfasst (siehe Abb. 12). Es wurde sichergestellt, dass die Erfassung der Hämodynamik nur in einem klinisch stabilen Zustand erfolgte und zuvor keine Veränderungen an den Beatmungseinstellungen bzw. der katecholaminergen Kreislaufunterstützung vorgenommen wurden. Die Druckaufnehmer wurden auf Höhe der mid-axillären Linie genullt. Bestimmt wurden die Druckwerte der Aorta, der Pulmonalarterie (PA), des rechten Ventrikels (RV), des rechten Vorhofs (RA) und des Wedgedrucks (PCWP). Darüber hinaus erfolgte über einen transeptal eingebrachten Katheter die Ableitung des Drucks im linken Vorhof (LA). Alle in die Auswertedatei übernommenen Parameter stellen Durchschnittswerte über mindestens 5 Herzzyklen dar. Wichtige Grundlagen für die Berechnung der zentralen Hämodynamik ist die Messung von Sauerstoffsättigungen in den verschiedenen Kompartimenten:

$$\text{Gemischtvenöse Sättigung: } S_{ven}O_2 [\%] = \frac{3 \times SO_2 VCS + 1 \times SO_2 VCI}{4}$$

$$\text{Arteriovenöse } O_2 - \text{Differenz: } AVDO_2 [ml O_2/l] = (C_{art}O_2 - C_{ven}O_2)$$

$$O_2 - \text{Gehalt in Kompartiment X: } C_xO_2 [ml O_2/l] = Hb \times 1,34 \times S_xO_2 \times 10$$

Auch das Herzzeitvolumen (HZV bzw. CO) und der Herzindex (CI) des großen und des kleinen Kreislaufs wurden gemessen. Das Herzzeitvolumen berechnet sich aus der Herzfrequenz, multipliziert mit dem Schlagvolumen. Für die Berechnung des Herzindex wird das HZV durch die Körperoberfläche dividiert. Im Herzkatheter wird die HZV-Messung nach dem Fickschen Prinzip nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Herzzeitvolumen: } HZV [l/min] = \frac{VO_2}{AVDO_2}$$

Hierbei macht man sich die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zunutze. Je niedriger das HZV ist, desto höher wird die periphere Sauerstoffausschöpfung und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (15).

Der systemische (SVR) und der pulmonale (PVR) Gefäßwiderstand wurden folgendermaßen berechnet:

$$SVR [dynes \times s \times cm^{-5}] = \frac{(AoP_{mittel} - RAP_{mittel})}{HZV} \times 80$$

$$PVR [dynes \times s \times cm^{-5}] = \frac{(PAP_{mittel} - PCWP_{mittel})}{HZV} \times 80$$

Weiterhin berechneten wir den Blutfluss des großen und des kleinen Kreislaufs:

$$\text{Systemischer Blutfluss: } Q_S [l/min] = \frac{VO_2}{C_{art}O_2 - C_{ven}O_2}$$

$$\text{Pulmonaler Blutfluss: } Q_P [l/min] = \frac{VO_2}{C_{PV}O_2 - C_{PA}O_2}$$

Zur Quantifizierung eines möglichen iatrogenen Links-Rechts-Shunts zogen wir folgende Berechnungen heran:

$$\text{Links - Rechts - Shunt [\%]} = \frac{(S_{PA}O_2 - S_{ven}O_2)}{(S_{art}O_2 - S_{ven}O_2)} \times 100 = 100 - \frac{100}{(Q_P/Q_S)}$$

(15, 29)

## 2.4 Datenerhebung

Im Rahmen des hier vorgestellten Projekts wählten wir ein rein retrospektives Vorgehen mit vollständiger Anonymisierung der Daten. Außerdem wurden alle dokumentierten Parameter im Rahmen der klinischen Routine erhoben, sodass deren Ermittlung keine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellte. Dementsprechend erfolgte auch keine Dokumentation von Parametern, die eine

Rückführung auf den betroffenen Patienten hätte ermöglichen können. Stattdessen wurden die erhobenen Daten direkt an der Quelle anonymisiert in die Datenbank übernommen. Wichtige Zeiträume bis zum Erreichen eines Endpunktes wurden direkt berechnet und in die Auswertedatei übernommen. Als Quellen dienten die verschiedenen im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Programme (ORBIS, Agfa Healthcare; Carddas, GE Healthcare und OS, Optimal Systems). Die Auswertedatei wurde im Excel Format erstellt. Alle erhobenen Daten werden mindestens 10 Jahre im Studienzentrum der Inneren Medizin III, UKSH, Campus Kiel elektronisch verwahrt. Dieses Vorgehen wurde mit der Ethikkommission des UKSH am Campus Kiel gemäß den Richtlinien zur Durchführung retrospektiver Studien abgestimmt und final genehmigt.

An demographischen Parametern wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht festgehalten. Aus Körpergröße und –gewicht konnte der Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ ) errechnet werden. Darüber hinaus wurde auch die Ausprägung der klinischen Symptomatik erfasst. Dafür benutzten wir die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).

Diese wird in vier Stufen eingeteilt:

- NYHA I – Herzinsuffizienz ohne Symptomatik;
- NYHA II – Symptome bei großer körperlicher Anstrengung;
- NYHA III – Symptome bei geringer körperlicher Anstrengung;
- NYHA IV – Symptome in Ruhe.

Dabei wurden die Daten zur NYHA- Klassifikation vor und nach der Mitralklappenintervention in die Tabelle übertragen, um so die klinische Verbesserung durch die Mitralklappenintervention zu ermitteln. Als weitere Parameter zur Einschätzung der valvulär bedingten Herzinsuffizienz wurden der 6`-Gehtest und der NT-proBNP- Spiegel verwendet.

Beim 6`-Gehtest wird die Gehstrecke gemessen, die innerhalb 6 Minuten zurückgelegt werden kann. In früheren Arbeiten konnte dabei sowohl für die Links- als auch für die Rechtsherzinsuffizienz die prognostische Wertigkeit des 6`-Gehtest belegt werden (30, 31).

Zum Nachweis der funktionellen Verbesserung nach erfolgter interventioneller Mitralklappenintervention wurde der 6`-Gehtest vor und nach der Intervention

bestimmt. NT-pro-BNP ist ein aus Blutproben bestimmbarer Biomarker, der zum Nachweis und zur Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienz verwendet wird.

Bei NT-pro-BNP handelt es sich um ein Spaltprodukt des Hormons BNP (B-Typ natriuretisches Peptid), das bei einer erhöhten Wandspannung des Ventrikelmyokards abgegeben wird. Es führt zu einer Vorlastsenkung durch Vasodilatation der Gefäßmuskulatur und einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Aufgrund der längeren Halbwertszeit und der besseren Stabilität des NT-pro-BNP im Vergleich zum BNP wird es in der Herzinsuffizienz-Labordiagnostik bevorzugt verwendet (32).

Der NT-pro-BNP- Wert ist bei einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz erhöht und korreliert mit der NYHA-Klasse und dem Grad der Herzinsuffizienz (33). Auch der NT-proBNP- Wert wurde vor und nach der Prozedur bestimmt.

Als wichtiger Parameter für die Entscheidungsfindung, welches Verfahren zur Behebung der Mitralklappeninsuffizienz am besten geeignet erscheint, dient die Abschätzung der perioperativen Mortalität. In der Praxis hat sich zur Quantifizierung der perioperativen Sterblichkeit der logistische EURO Score durchgesetzt (34, 35).

Als Alternative steht noch der Score der Society of Thoracic Surgeons (STS) zur Verfügung. Dieser komplexere Score berücksichtigt neben demographischen und klinischen Faktoren auch Daten zu Vorerkrankungen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren. Darüber hinaus spielen auch Daten zum Schweregrad und der aktuellen hämodynamischen Situation eine Rolle. Eine Berechnung des STS-Score ist mittels online- Kalkulatoren ([www.riskcalc.sts.org](http://www.riskcalc.sts.org)) möglich und kann so in die Diskussion eingebracht werden (36, 37). Der logistische EURO Score dagegen (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) gibt die 30-Tage-Mortalität nach einer herzchirurgischen Operation an (38). Diesen Score berechneten wir mithilfe von <http://www.euroscore.org/calc.html>. Dabei wurden verschiedene Parameter (Alter, Geschlecht, Herzfunktion, Niereninsuffizienz usw.) eingegeben und der logistische EURO Score über einen Algorithmus berechnet.

## **2.5 Echokardiographie (TEE und TTE)**

Die echokardiographische Beurteilung vor und nach interventioneller Mitralklappenrekonstruktion erfolgte gemäß aktueller Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften (11). Der Schweregrad einer



Mitralklappeninsuffizienz wurde unter Berücksichtigung der proximal isovelocity surface area (PISA), der effective regurgitation orifice area (EROA), des Regurgitationsvolumens, der Regurgitationsfraktion sowie der Vena- contracta-Breite eingeteilt. Wir unterschieden bei der Mitralklappeninsuffizienz insgesamt 4 Schweregrade: Grad I entsprach einem leichtgradigen Vitium, Grad II stand für eine moderate Ausprägung, Grad III wurde für moderate bis schwere Insuffizienzen verwendet und Grad IV definierte schwere Undichtigkeiten der Mitralklappe. Zusätzlich erfolgte eine Quantifizierung der rechtsventrikulären (RV) und rechtsatrialen (RA) Diameter im apikalen 4-Kammerblick (11, 39). Bei den RA-Messungen wurde neben longitudinalem (obere Norm 5.3 cm) und horizontalem Durchmesser (obere Norm 4.4 cm) auch die RA-Fläche (obere Norm 18 cm<sup>2</sup>) mittels Planimetrie ermittelt (40). Die Untersuchungen wurden mit kommerziell erhältlichen High-end- Ultraschallgeräten (IE 33 und CX-50) und damit kompatiblen Sonden (X7-2t; X5-1) der Firma Philips durchgeführt, die eine Akquisition der Ultraschallaufnahmen in 2D- und 3D- Technik ermöglichten. Die Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern der Inneren Medizin III nach standardisierten Protokollen durchgeführt.

## **2.6 Statistik**

Die Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen oder als Zahlen bzw. Prozentangaben präsentiert. Kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U- Tests oder des Fisher-Exact - Tests verglichen. Die Linearität der kategorialen Variablen wie die NYHA-Klassifikation wurde mittels der Hosmer und Lemeshow -Methodik bestätigt und analysiert.

Alle Tests wurden 2-seitig durchgeführt. Ein p-Wert von  $<0.05$  wurde als signifikant bewertet. Die Analysen wurden mit Hilfe kommerziell verfügbarer Software durchgeführt (MedCalc® und GraphPad Prism Version 5.04).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum von Oktober 2013 bis Juni 2016 wurden 74 Patienten, die eine Mitraclip®-Therapie erhalten hatten, in unsere Studie aufgenommen. Von den 74 Patienten wurden 5 Patienten von unserer Studie ausgeschlossen: 2 davon aufgrund einer Reoprozedur und 3 wegen einer postprozeduralen Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz von weniger als 2 Grad. Somit wurden in unsere Studie insgesamt 69 Patienten mit einer erfolgreichen Erstprozedur eingeschlossen (siehe Abb. 12).

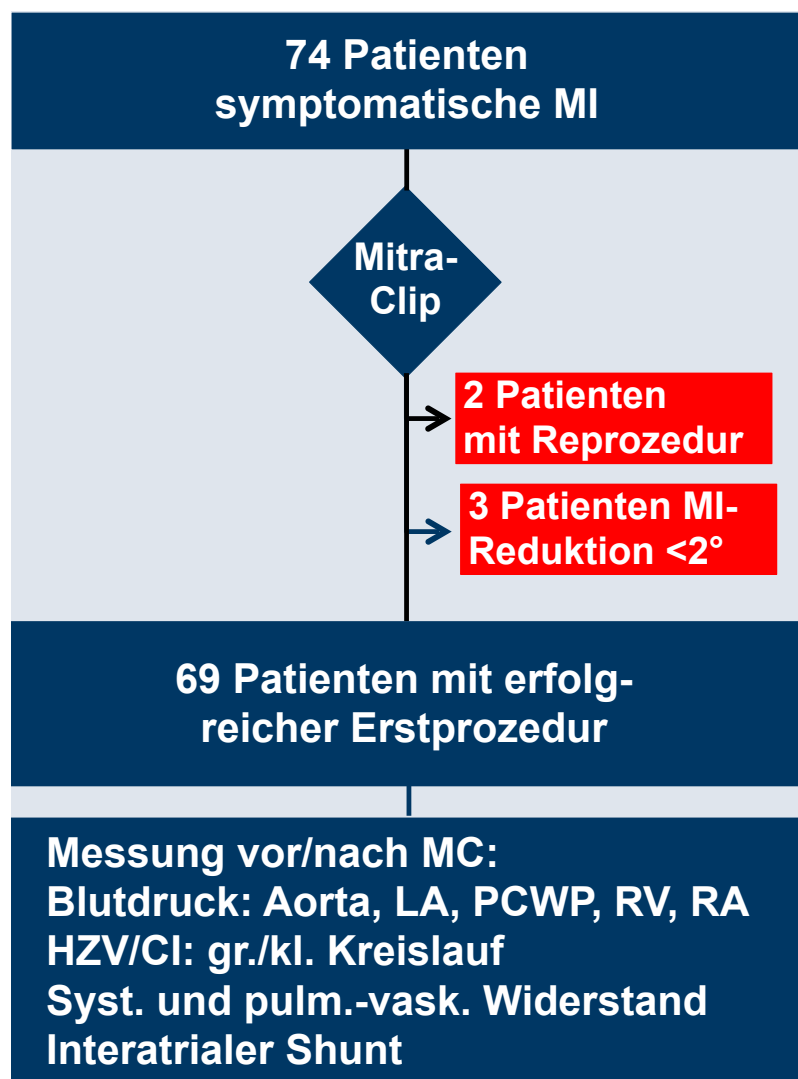


Abb. 12: Studiendesign

Von den 69 Patienten waren 62% männlich und 38% weiblich. Im Durchschnitt waren die Patienten  $78 \pm 7$  Jahre alt, wogen  $73 \pm 13$  kg und waren  $171 \pm 8$  cm groß. Alle Patienten zeigten eine deutliche Symptomatik, und nur bei 22% der Patienten war der NYHA-Wert geringer als III. Mit einem durchschnittlichen EuroSCORE-Wert von  $47,2 \pm 10,8$  war ein hohes operatives Risiko gegeben. Auch der Herzinsuffizienz-Marker NT-pro-BNP war erhöht, im Durchschnitt lag er bei  $3972 \pm 3921$  pg/ml. Die Medikamenteneinnahme zur Behandlung der Herzinsuffizienz wurde ebenfalls statistisch festgehalten. Über 90% der Patienten nahmen Betablocker ein, und 87% der Patienten nahmen ACE-Hemmer (bzw. AT1-Antagonisten) und/oder Schleifendiuretika ein. 56 von 69 Patienten (81%) nahmen Aldosteronantagonisten ein (siehe Tab. 3).

| Parameter                  | Anzahl          |
|----------------------------|-----------------|
| Anzahl (n)                 | 69              |
| Alter (Jahre)              | $78 \pm 7$      |
| Geschlecht (n, %)          |                 |
| - Männlich                 | 43 (62)         |
| - Weiblich                 | 26 (38)         |
| Größe (cm)                 | $171 \pm 8$     |
| Gewicht (kg)               | $73 \pm 13$     |
| NYHA-Klassifikation (n, %) |                 |
| - II                       | 15 (22)         |
| - III                      | 50 (72)         |
| - IV                       | 4 (6)           |
| EuroSCORE I                | $47,2 \pm 10,8$ |
| NTproBNP (pg/ml)           | $3972 \pm 3921$ |
| Medikamente (n, %)         |                 |
| - Betablocker              | 63 (91)         |
| - ACE-I/ ARB/ ARNI         | 60 (87)         |
| - Aldosteronantagonist     | 56 (81)         |
| - Schleifendiuretikum      | 60 (87)         |

**Tab. 3:** Patientencharakteristik

### 3.2 Charakteristik der Mitralklappeninsuffizienz

Von den 69 behandelten Mitralklappeninsuffizienzen waren 20% degenerativer Genese (n=14), 73% funktionell (n=50) und 7% (n=5) gemischter Genese. Der Schweregrad der Insuffizienz lag bei allen Patienten bei Grad III (n=28) oder IV (n=41). Außerdem zeigte die Hälfte der Patienten passend zur funktionellen Genese der Mitralklappeninsuffizienz eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 35%. Bei 80% der Patienten lag die LVEF unter 55% (siehe Tab. 4).

| Parameter                        | Anzahl  |
|----------------------------------|---------|
| Mitralklappeninsuffizienz (n, %) |         |
| - Degenerativ                    | 14 (20) |
| - Funktionell                    | 50 (73) |
| - Gemischt                       | 5 (7)   |
| Schweregrad (n, %)               |         |
| - Grad III                       | 28 (40) |
| - Grad IV                        | 41 (60) |
| LVEF (n, %)                      |         |
| - $\geq 55\%$                    | 14 (20) |
| - 35-55 %                        | 20 (30) |
| - $\leq 35\%$                    | 35 (50) |

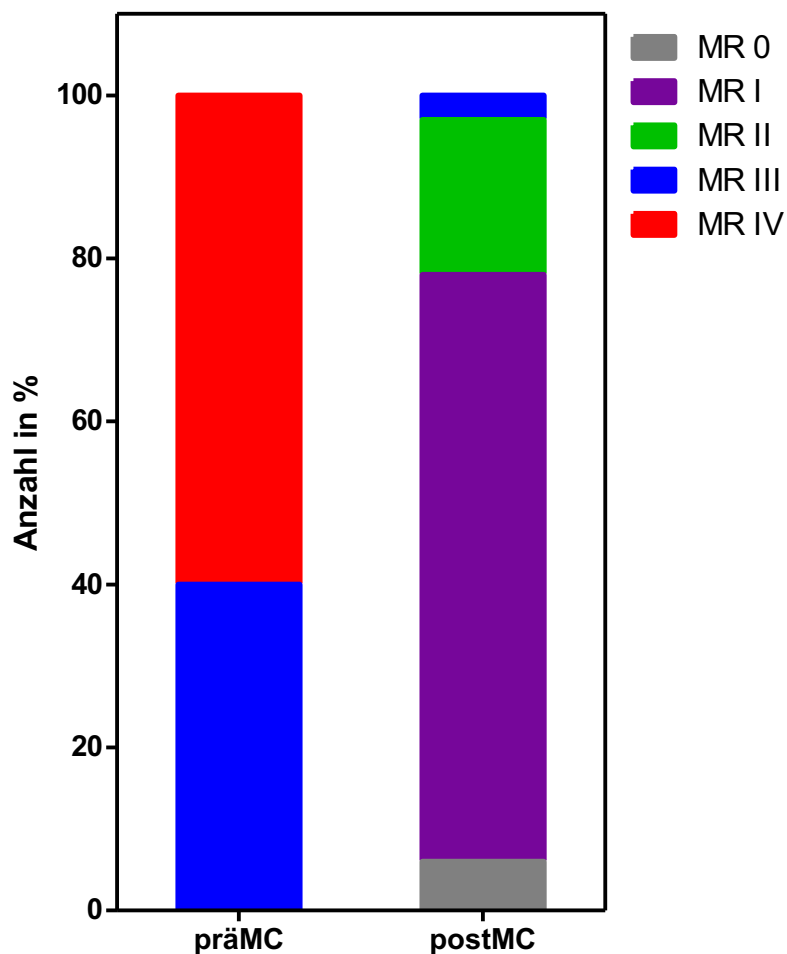
**Tab. 4:** Mitralklappeninsuffizienz-Charakteristik (Mitralklappeninsuffizienz, Schweregrad und LVEF)

### 3.3 Prozedurale Ergebnisse

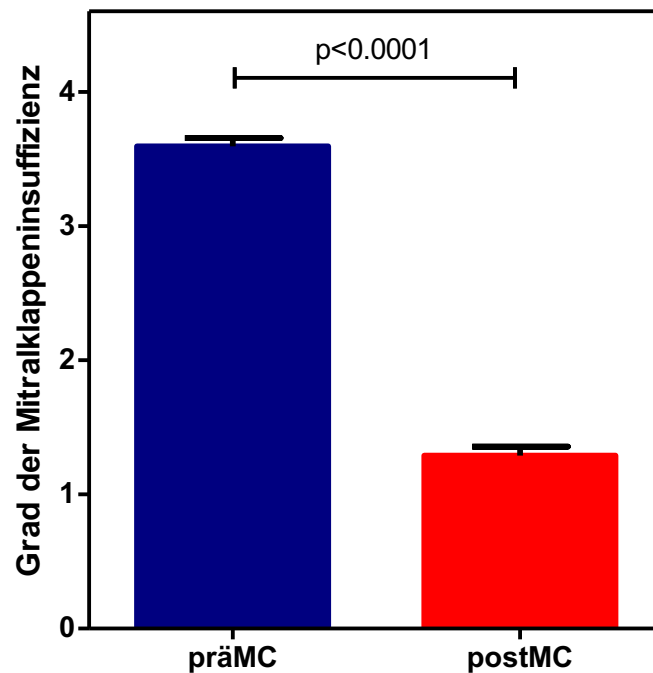
#### 3.3.1 Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz

Der akute prozedurale Erfolg der Mitraclip®-Implantation wurde entsprechend den EVEREST-Studien mit einer residualen Mitralklappeninsuffizienz  $\leq$  Grad 2 als erfolgreich definiert.

Vor der Intervention lag der Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei allen Patienten bei  $\geq 3$  (präMC). 60% davon zeigten eine Mitralklappeninsuffizienz Grad 4 und 40% Grad 3. Im Mittel lag die Mitralklappeninsuffizienz vor der Mitraclip®-Prozedur somit bei  $3,5 \pm 0,5$ . Nach dem Eingriff hatten über 90% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz  $\leq 2$ . Grades, wobei 6% der Patienten nach der Prozedur keine Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen (Mitralklappeninsuffizienz 0), 72% eine Mitralklappeninsuffizienz leichteren Schweregrades behielten sowie 19% der Prozeduren mit einer moderaten Mitralklappeninsuffizienz abgeschlossen wurden. Lediglich bei 3% der Patienten erbrachte die Prozedur keine erwünschte Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und es verblieb trotz der Mitraclip®-Implantation eine Mitralklappeninsuffizienz III (siehe Abb. 13.1). Somit konnte infolge der Mitraclip®-Prozedur die Insuffizienz im Mittel auf  $1,3 \pm 0,6$  reduziert werden ( $p < 0,0001$ ) (siehe Abb. 13.2)



**Abb. 13.1:** Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Mitraclip® (Anzahl in %)



**Abb. 13.2:** Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor und nach Mitraclip®- Implantation (Mittelwert)

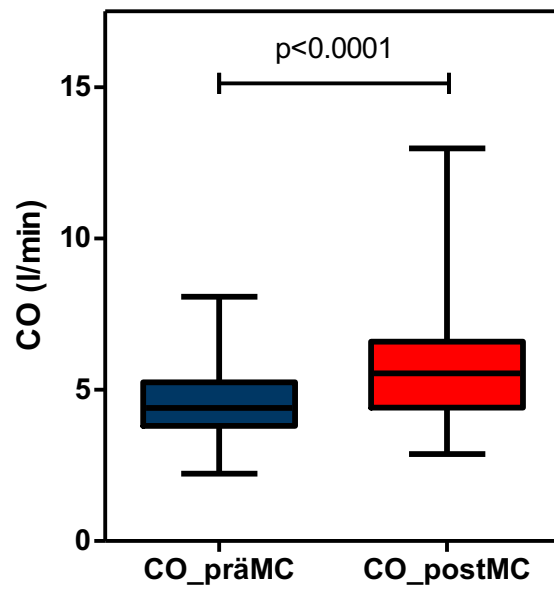
### 3.3.2 Veränderung der Hämodynamik nach Implantation

Zur Überprüfung der hämodynamischen Veränderungen nach Intervention wurden verschiedene Messungen vor und nach Clip-Implantation vorgenommen. Das Herzzeitvolumen vor Mitraclip®-Implantation betrug im Mittel 4,6 l/min und stieg postinterventionell auf 5,6 l/min an ( $p < 0.0001$ ) (siehe Abb. 14.1).

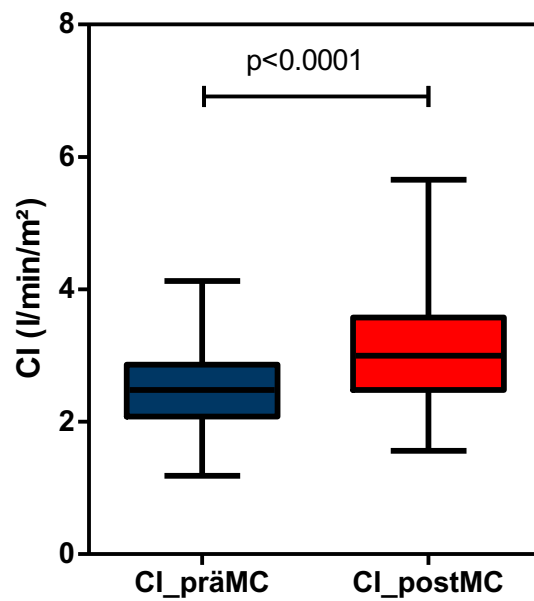
Ähnliche Ergebnisse ergaben die Berechnung des Cardiac Index (CI). Hier verzeichneten wir einen Anstieg von 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (präMC) auf 3,05 l/min/m<sup>2</sup> (postMC) ( $p < 0.0001$ ) (siehe Abb. 14.2).

Mit dem Anstieg des HZV wurde der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) von 1491 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> präinterventionell auf 997 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> postinterventionell gesenkt ( $p < 0.0001$ ) (siehe Abb. 14.3).

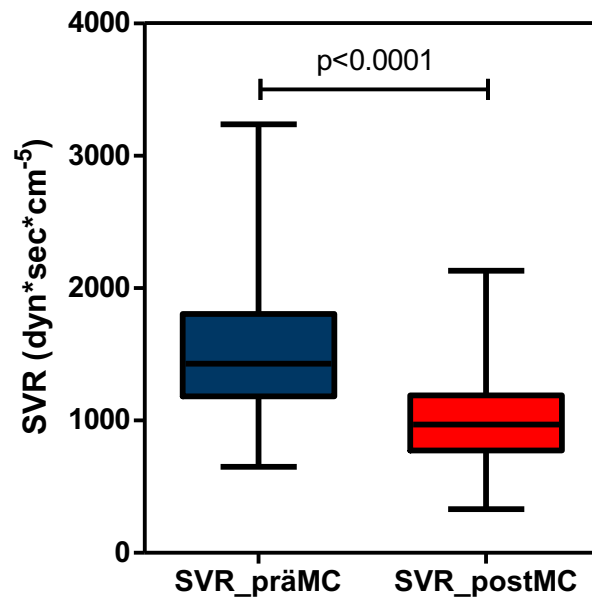
Einen ähnlichen Verlauf nahm auch der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR). Hier zeigten sich vor Mitraclip®-Implantation Werte von 226 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>, die postinterventionell im Mittel auf 188 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> abfielen ( $p = 0.0477$ ) (siehe Abb. 14.4).



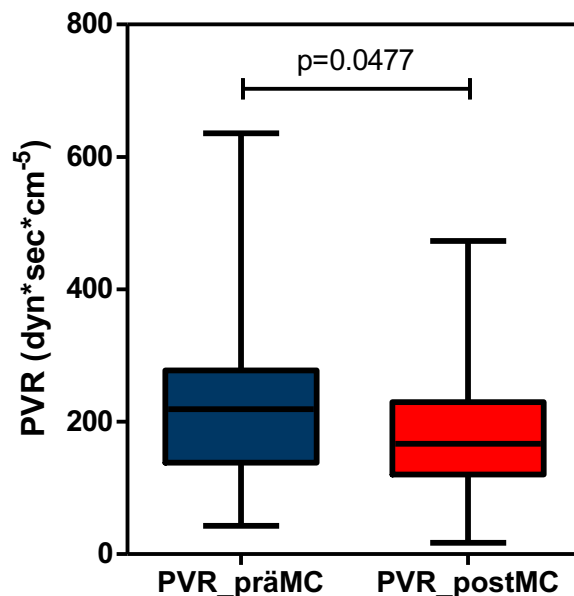
**Abb. 14.1:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Cardiac Output)



**Abb. 14.2:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Cardiac Index)



**Abb. 14.3:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Systemic Vascular Resistance)



**Abb. 14.4:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Pulmonary Vascular Resistance)

Darüber hinaus konnten weitere Parameter der Hämodynamik-Messungen die unmittelbare kardiale Entlastung nach Mitraclip®-Implantation demonstrieren. So zeigte sich die sogenannte v-Welle vor Mitraclip®-Implantation mit 31 mmHg deutlich

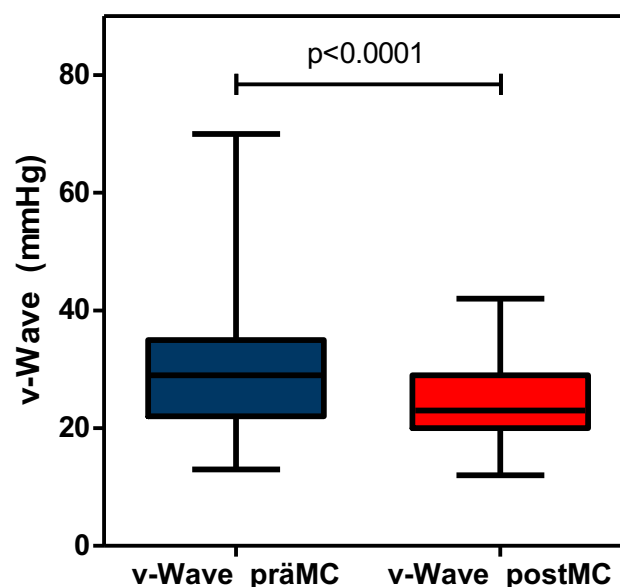


erhöht. Infolge der interventionellen Rekonstruktion der Mitralklappe sank parallel zur Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz die v-Welle auf 23,5 mmHg ( $p < 0.001$ ) (siehe Abb. 15.1).

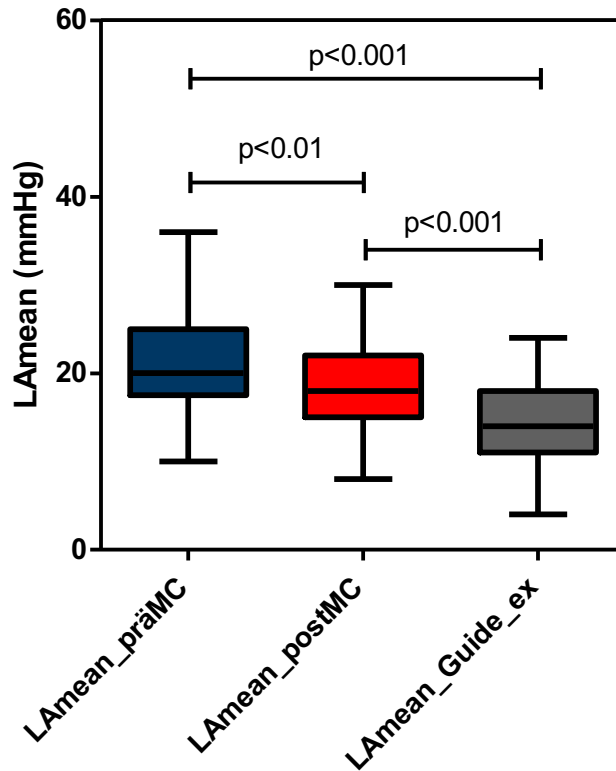
Gleichzeitig konnte eine Abnahme des mittleren LA-Drucks von 21 mmHg auf 18 mmHg demonstriert werden. Nach Rückzug des 24F- Führungskatheters vom linken in den rechten Vorhof kam es zu einer weiteren Dekompression des linken Vorhofs, die sich in einer zusätzlichen Reduktion des LA-Drucks auf 14 mmHg niederschlug. In einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse inklusive post hoc Testung konnte abschließend demonstriert werden, dass der stufenweise Druckabfall im linken Vorhof nach Mitraclip®-Implantation sowie Rückzug des Führungskatheters statistische Signifikanz erzielte (siehe Abb. 15.2).

In Konkordanz zu diesem Befund fiel infolge der Mitraclip®-Implantation der mittlere pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP) von 23,3 mmHg auf 20,5 mmHg ( $p = 0.0031$ ) (siehe Abb. 15.3).

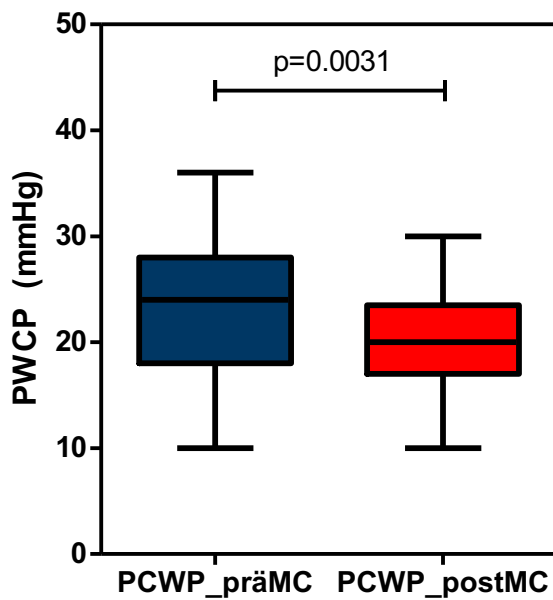
Die Abnahme der rückwärts gerichteten Insuffizienz spiegelte sich auch in einer numerischen Verbesserung des pulmonalarteriellen (PA) Drucks wieder. Allerdings verfehlte die mittlere Abnahme des PA-Mitteldrucks von 33,6 mmHg auf 31,9 mmHg die statistische Signifikanz ( $p = 0.1437$ ) (Siehe Abb. 15.4).



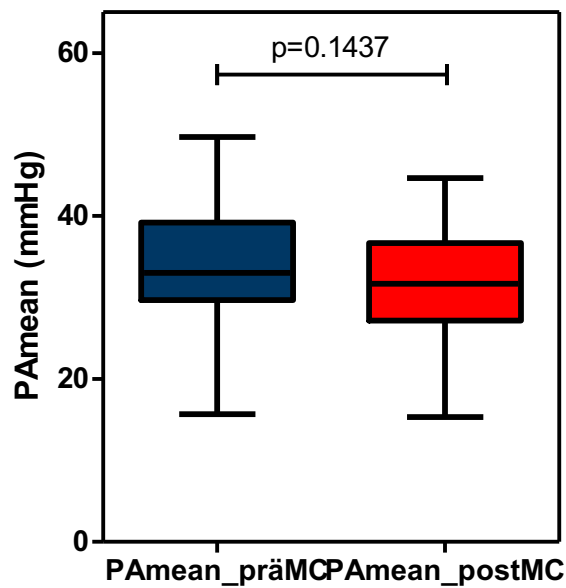
**Abb. 15.1:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (v-Wave)



**Abb. 15.2:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Left Atrial Mean Pressure)



**Abb. 15.3:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)



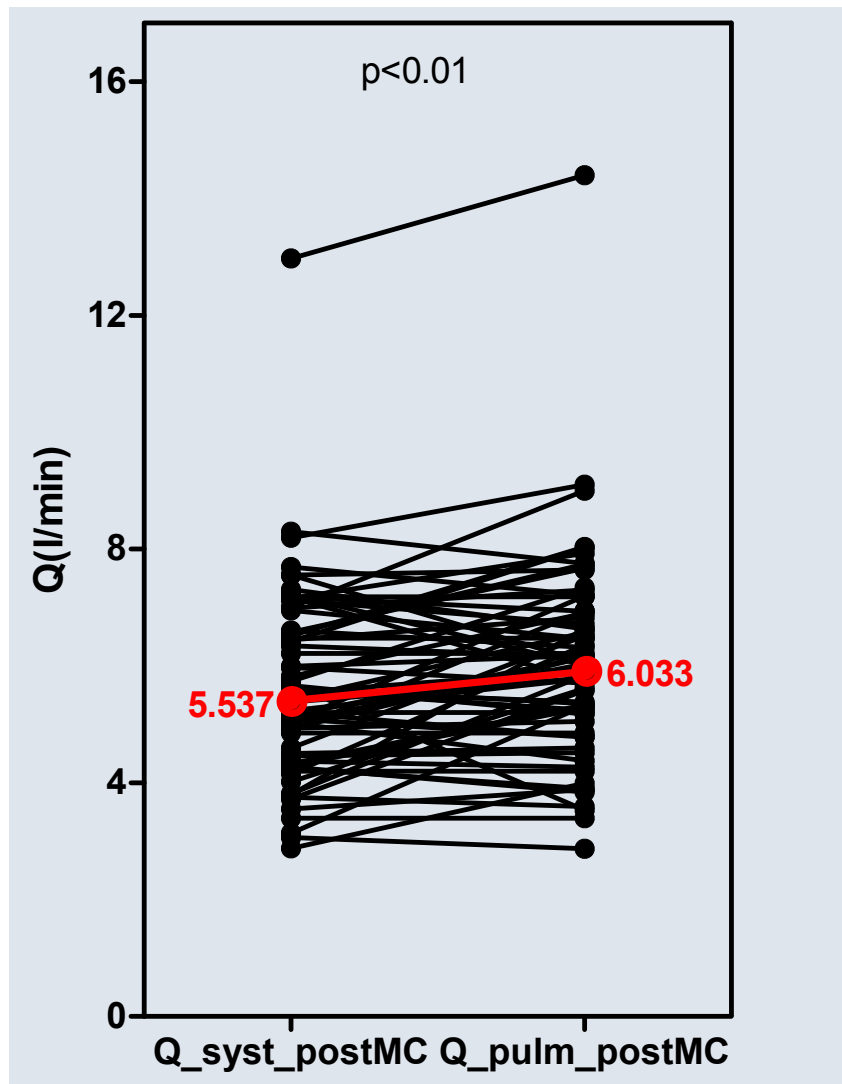
**Abb. 15.4:** Veränderte Hämodynamik nach Mitraclip® (Pulmonary Artery Mean Pressure)

### 3.3.3 Interatrialer Shunt nach Implantation

Nach Rückzug des 24F-Führungskatheters in das rechte Atrium entsteht ein Links-Rechts-Shunt.

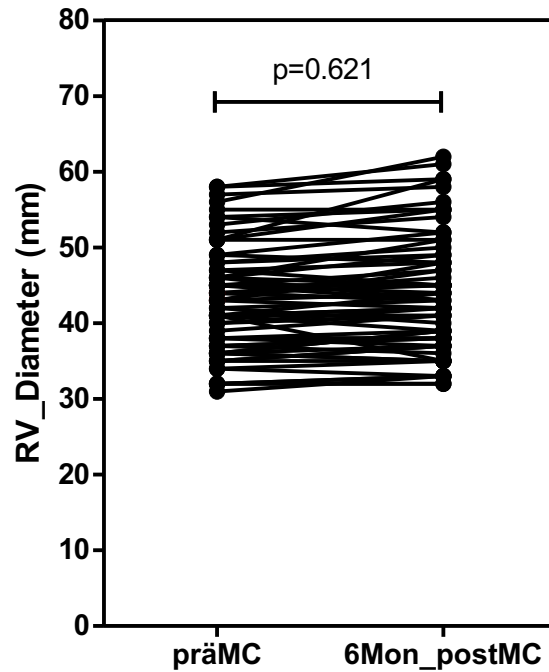
Zur Quantifizierung einer möglichen Volumenbelastung des rechten Ventrikels durch den interatrialen Shunt nach Prozedur verglichen wir das postinterventionelle Herzzeitvolumen (Q) des systemischen und des pulmonalen Kreislaufs (siehe Abb. 18). Hierbei zeigte sich im Durchschnitt ein Wert von 5,537 l/min im systemischen Kreislauf (Q\_syst\_postMC) und von 6,033 l/min im pulmonalen Kreislauf (Q\_pulm\_postMC) ( $p=0,0057$ ).

Die Differenz der Blufflüsse der beiden Kreisläufe beträgt somit 0,496 l/min (siehe Abb. 16).



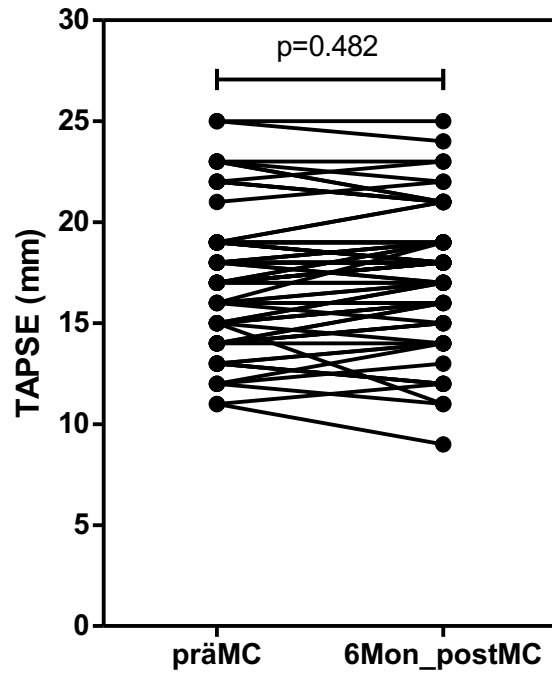
**Abb. 16:** Interatrialer Shunt nach Mitraclip® (Herzzeitvolumen)

Des Weiteren überprüften wir die Auswirkungen des iatrogen erzeugten Links-Rechts-Shunts auf die rechtsventrikuläre Geometrie und Funktion. Hinsichtlich der rechtsventrikulären Geometrie zeigte sich vor der Mitraclip®-Implantation im Mittel ein rechtsventrikulärer Durchmesser von  $42.96 \pm 6.95$  mm. Postinterventionell kam es nach 6 Monaten zu einer diskreten Vergrößerung der rechtsventrikulären Herzhöhlen auf  $43.81 \pm 7.67$  mm. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz ( $p=0.62$ ) (siehe Abb. 17).



**Abb. 17:** Veränderung des rechtsventrikulären Durchmessers (RV\_Diameter) 6 Monate nach Clip- Implantation

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Analyse der rechtsventrikulären Funktion. So lag die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) vor der interventionellen Mitralklappenrekonstruktion bei einem Wert von  $17.13 \pm 3.33$  mm. Postinterventionell zeigte sich die rechtsventrikuläre Funktion im 6-monatigen Verlauf mit einer TAPSE von  $17.36 \pm 3.24$  mm im Wesentlichen unverändert. Dementsprechend war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p=0.48$ ) (siehe Abb. 18).



**Abb. 18:** Veränderung der TAPSE 6 Monate nach Mitraclip®

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden rein retrospektiven Arbeit haben wir die unmittelbaren hämodynamischen und langfristigen funktionellen Konsequenzen des im Rahmen einer Mitraclip®-Prozedur entstandenen iatrogenen Links-Rechts-Shunts untersucht. Dabei konnten wir als Hauptergebnisse feststellen, dass im Zuge der Mitraclip®-Prozedur bei 97% der untersuchten Patienten das Behandlungsziel einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um mehr als 2 Schweregrade erreicht werden konnte. Darüber hinaus kam es im Zuge der Mitraclip®-Prozedur zu einem Anstieg des Herz-Zeit-Volumens und des Cardiac Index. Gleichzeitig fiel der systemische und pulmonal-vaskuläre Widerstand ab. Zusätzlich konnten wir einen Abfall des linksatrialen Drucks detektieren, der nach Rückzug des 24F- Führungskatheters und Freigabe des Links-Rechts-Shunts nochmals signifikant abnahm. Abschließend stellten wir fest, dass der nach einer Mitraclip®-Prozedur entstehende Links-Rechts-Shunt nur von geringem Ausmaß ist und keine negativen morphologischen bzw. funktionellen Veränderungen des rechten Ventrikels zur Folge hat.

### **4.1 Einordnung und Vergleich der Ergebnisse mit bisheriger Literatur**

Unsere Ergebnisse sind konkordant mit der Literatur. So konnte u.a. auch Hoffmann et al. zeigen, dass infolge einer Mitraclip®-Prozedur keine signifikanten Shunts induziert wurden und dass es gleichzeitig zu einer Dekompression des linken Atriums kam (41). Darüber hinaus gibt es keine Berichte über negative hämodynamische Konsequenzen eines iatrogen induzierten Shunts bei anderen Prozeduren. Es gibt Berichte nach Pulmonalvenenisolation (42, 43), Mitralklappenvalvuloplastie (44) und Vorhofohrverschluss (45). Allerdings wurden bei all diesen Prozeduren kleinere Führungskatheter verwendet. Jedoch gibt es auch andere Erkenntnisse in diesem Zusammenhang. So beschreiben Schueler et al. in ihrer Arbeit eine Persistenz eines iatrogenen Links-Rechts-Shunts von 50% nach einer Mitraclip®-Prozedur. Patienten mit persistierendem iatrogenen atrialen Septum Defekt (IASD) waren klinisch schlechter, wiesen höhere NT-proBNP- Werte auf und hatten kürzere 6-Minuten-Gehstrecken. Allerdings wiesen in diesem Untersuchungskollektiv 65% der Patienten 6 Monate nach der Mitraclip®-Prozedur eine residuelle Mitralklappeninsuffizienz II-III°

auf (46). In unserem Patientenkollektiv dagegen zeigte sich nur in 22% der Fälle noch eine mindestens mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz. Daher könnte man postulieren, dass die Unterschiede möglicherweise hierin begründet liegen. Eine geringere Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führt zu höheren linksatrialen Drücken und könnte somit einen Links-Rechts-Shunt aggravieren. Um diese Aussage zu bestätigen wären weiterführende Langzeituntersuchungen und randomisierte Studien notwendig.

#### **4.2 Bedeutung für die Klinik**

Es stellt sich die Frage, ob es von Vorteil ist, nach der Mitraclip®-Prozedur einen iatrogen erzeugten Links-Rechts-Shunt zu verschließen.

Einerseits könnte ein relevanter Links-Rechts-Shunt über eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels und der Pulmonalisgefäße zu einer Rechtsherzinsuffizienz und pulmonalen Hypertonie führen. Dies könnte die Auswirkungen der verbesserten Mitralklappeninsuffizienz komplett aufheben. Andererseits könnte ein moderater Links-Rechts-Shunt über eine Absenkung des linksatrialen Drucks den linken Vorhof dekomprimieren. Außerdem führt der Links-Rechts-Shunt zu einer Reduktion der linksventrikulären Vorlast und könnte somit nicht nur den Vorhof, sondern auch den Ventrikel entlasten. Es gibt derzeit Bestrebungen, ein Transkathetergerät (InterAtrial Shunt Device IASD® von Corvia Medical, Inc.) in der Herzinsuffizienztherapie zu etablieren, das eine Öffnung von 8 mm Durchmesser im Vorhofseptum verursacht. Erste Studien wie die Reduce-LAP-Studie konnten bei diastolischer Herzinsuffizienz bereits gute Ergebnisse nachweisen (47). Dabei ist es vielleicht nur eine zufällige Analogie, dass der Durchmesser des Mitraclip® Führungskatheters 24F und damit auch 8 mm beträgt. Dementsprechend ist es eine Überlegung wert, dass der Links-Rechts-Shunt bei Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich zur Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz von Vorteil sein könnte.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass durch Rückzug des Mitraclip®-Guides und Freigabe des Shunts der linksatriale Druck nochmals signifikant abnimmt. Daher konnten wir durch unsere Ergebnisse demonstrieren, dass durch den Shunt eine linksatriale Dekompression nachweisbar ist. Außerdem konnten unsere Arbeiten belegen, dass im 6-monatigen Verlauf keine Zeichen einer Rechtsherzbelastung



auftraten. Allerdings sind größer angelegte prospektive Daten mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um diesen Sachverhalt endgültig zu klären.

#### **4.3 Faktoren, die Einfluss auf die Größe des iatrogenen Links-Rechts-Shunts haben**

Historisch wurde die Meinung vertreten, dass iatrogen entstandene Vorhofseptumdefekte nach transseptalem Zugang keine klinische Relevanz haben und sich mit der Zeit spontan verschließen. Dementsprechend wenig Bedeutung wurde dem transseptalen Zugang beigemessen, und es wurden in diesem Zusammenhang nur sehr wenige wissenschaftliche Daten erhoben. Allerdings erfordern immer mehr valvuläre und rhythmologische Therapien einen transseptalen Zugang mit großen Führungskathetern, sodass eine gesteigerte Aufmerksamkeit gegenüber iatrogenen Vorhofseptumdefekten nötig ist.

Mittlerweile gibt es in der Literatur Untersuchungen zur Prävalenz eines iatrogenen Vorhofseptumdefekts sowohl nach Mitraclip®-assoziierten als auch nach nicht Mitraclip®-assoziierten Prozeduren. Im Rahmen einer interventionellen Rekonstruktion der Mitralklappe berichten Saitoh et al. und Schueler et al. in TEE-basierten Untersuchungen von einer IASD-Prävalenz von 81% nach einem Monat bzw. 50% nach 6 Monaten (48, 49).

Demgegenüber konnten nicht Mitraclip®-assoziierte Studien, wie Ablationsprozeduren, Vorhofohrverschluss oder Mitralklappenvalvuloplastie, eine IASD-Inzidenz zwischen 10% und 35% nach 1 bis 6 Monaten belegen (50-52). Die geringere Häufigkeit eines IASD nach nicht Mitraclip®-assoziierten Untersuchungen ist am ehesten durch den geringeren Durchmesser der in anderen Prozeduren verwendeten Führungskatheter zu erklären. So ist von einer direkten Korrelation zwischen der Größe des Führungskatheters und der Persistenz eines IASD auszugehen, weshalb die Größe des verwendeten Führungskatheters als wichtiger Risikomarker für die Persistenz eines IASD anzusehen ist.

Hier stellt sich die Frage, warum die Persistenz eines IASD in der Arbeit von Schueler et al. gegenüber den Angaben von Hoffmann et al. erhöht und mit negativen funktionellen Aspekten gekoppelt war. Wenn man sich die Daten von Schueler et al. genauer ansieht, zeigt sich, dass bei den Patienten mit einem IASD

die Prozeduren länger dauerten. Dementsprechend besteht die Möglichkeit, dass eine längere mechanische Manipulation am interatrialen Septum einen größeren Defekt zur Folge hat. Darüber hinaus weisen die Daten auf ein funktionell schlechteres Ergebnis bei Patienten mit IASD hin. Nach 6 Monaten sind die Daten selbst in dem kleinen Patientenkollektiv dieser Studie signifikant. Immerhin die Hälfte aller Patienten mit IASD hatte nach der Mitraclip®-Implantation eine residuelle Mitralklappeninsuffizienz von Grad III oder IV. Demgegenüber weisen lediglich 23% der Patienten ohne IASD ein derart schlechtes Ergebnis nach einer Mitraclip®-Prozedur auf (49). Folglich kann man festhalten, dass die Höhe der residuellen Mitralklappeninsuffizienz mit der Wahrscheinlichkeit einer IASD-Persistenz korreliert. Leider wurden in der Arbeit von Schueler et al. keine hämodynamischen Daten präsentiert. Dennoch ist davon auszugehen, dass eine geringere Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz zu einem höheren postprozeduralen LA-Druck führt. Durch den dadurch höheren Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Vorhof wird ein Verschluss des IASD verhindert. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich dagegen direkt nach der Prozedur nur noch bei 3% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz Grad III oder schlechter. Der LA-Mitteldruck konnte auf 14 mmHg gesenkt werden und lag damit nahezu im Normalbereich. Wir sind daher der Meinung, dass unsere irrelevanten Shuntmengen auf die konsequente Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz mit konsekutiv niedrigerem LA-Druck zurückzuführen sind. Genauso vertreten wir die Ansicht, dass das von Schueler et al. postulierte schlechtere Outcome der IASD-Patienten primär im schlechteren funktionellen Ergebnis nach Mitraclip®-Implantation zu sehen ist und nicht primär mit dem IASD zu erklären ist.

Zusammenfassend kann man anhand der vorhandenen Literatur postulieren, dass neben der Größe des transeptal verwendeten Führungskatheters die Untersuchungszeit, die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und der residuelle LA-Druck entscheidend für die Persistenz und vor allem für die Relevanz eines IASD sind. Insbesondere für die Mitraclip®-Prozedur sind wir der Meinung, dass dabei die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz den entscheidenden Faktor darstellt.

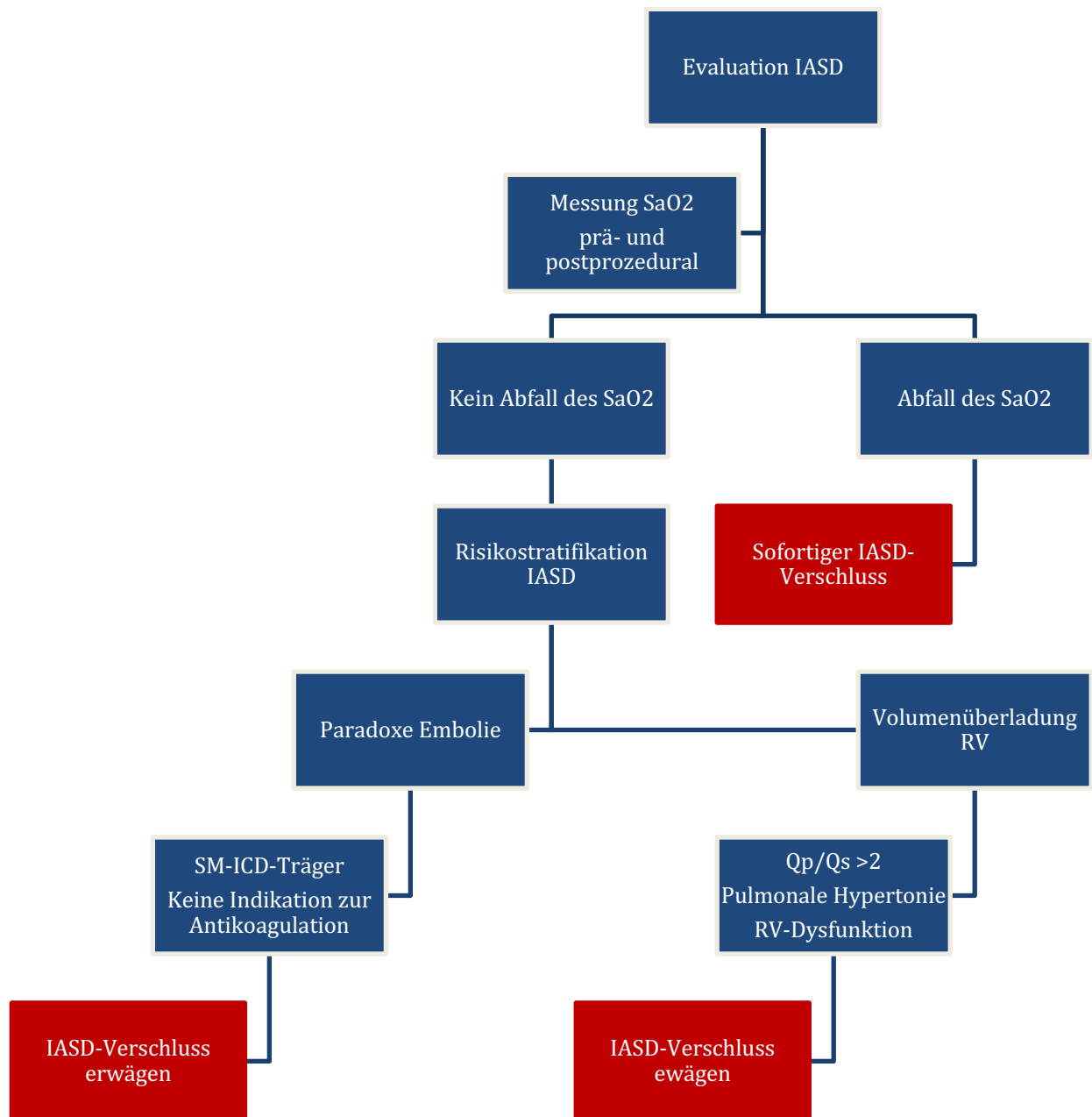
#### **4.4 Empfehlungen für die Klinik**

Wie bereits oben erwähnt, werden in der modernen Kardiologie zunehmend rhythmologische und valvuläre Prozeduren etabliert, die einen transeptalen Zugang mit einem großen Führungskatheter mit zum Teil 24F Diameter erfordern. Bislang wurden nur wenige wissenschaftliche Daten generiert, die eine mögliche klinische Relevanz des iatrogen entstandenen Vorhofseptumdefekts untersuchten. Dementsprechend gibt es derzeit keine standardisierten Empfehlungen im Umgang mit einem IASD. Diese sind allerdings sehr wünschenswert, weil ein IASD im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz über die Dekompression des linken Vorhofs sowie über die Vorlastsenkung des linken Ventrikels potentiell hilfreich sein kann, aber auch über eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels und der Pulmonalisgefäße ungünstige Auswirkungen haben kann. Das hier beschriebene Vorgehen entspricht der internen Erfahrung und beruht auf den limitierten wissenschaftlichen Daten. Dabei ist es unser Standard, diese Prozesse dann abzubilden, wenn für die Durchführung einer Prozedur Führungskatheter mit einem Diameter von >12 F verwendet werden.

Der wohl stärkste Indikator für einen sofortigen IASD-Verschluss ist das Auftreten einer Hypoxämie nach Entfernung des Führungskatheters als Ausdruck eines Rechts-Links-Shunts. Um eine direkte Beziehung zwischen der Hypoxämie und dem IASD zu beweisen, könnte man eine passagere Ballonokklusion und ein erneutes Einsetzen des Führungskatheters vornehmen, um über die unmittelbare Verbesserung der systemischen Sauerstoffsättigung den Zusammenhang zu beweisen. Kommt es zu keinem Abfall der systemischen Sauerstoffsättigung, gilt es, eine Risikostratifikation für eine kommende Volumenüberladung des rechten Ventrikels und für das Risiko einer paradoxen Embolie durchzuführen. Dabei kommen patientenbezogene, echokardiographische und hämodynamische Faktoren zur Anwendung.

Bezüglich des paradoxen Embolierisikos gilt es festzustellen, ob der Patient Träger eines Schrittmacher- oder ICD-Systems ist. Es ist bekannt, dass bei Trägern eines Aggregats bei gleichzeitig vorliegendem Vorhofseptumdefekt ein deutlich höheres Risiko für eine paradoxe Embolie gegeben ist (53). Daher erwägen wir bei Patienten mit Schrittmacher-System, fehlender Indikation zur oralen Antikoagulation und hoher Wahrscheinlichkeit für die Persistenz des IASD einen Verschluss des postprozeduralen Defekts durchzuführen.

Bezüglich der Evaluation einer rechtsventrikulären Volumenüberladung führen wir vor und nach der Prozedur echokardiographische und hämodynamische Messungen durch. Ziel dieser Messungen sind die möglichst genaue Quantifizierung des IASD sowie die Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion und des pulmonal-vaskulären Drucks sowie des Widerstands. Ergeben die Messungen einen großen Links-Rechts-Shunt, definiert als  $Q_p$  (Herz-Zeit-Volumen im kleinen Kreislauf) vs.  $Q_s$  (Herz-Zeit-Volumen im großen Kreislauf) von  $>2$ , vor dem Hintergrund einer pulmonalen Hypertonie oder einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion, würden wir ebenfalls einen Verschluss des IASD in Erwägung ziehen. Diesen vorläufigen Algorithmus haben wir in Abbildung 19 zusammengefasst. Künftige prospektive Untersuchungen werden sicherlich hier mehr Klarheit schaffen müssen, indem definitive Kriterien aufgestellt werden, wann ein IASD-Verschluss für den Patienten hilfreich sein wird.



**Abb. 19:** Algorithmus für einen IASD-Verschluss

## 5. Zusammenfassung

Das Mitraclip®-Verfahren wird seit mehreren Jahren erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz angewandt. Insbesondere bei Patienten mit

hohem operativen Risiko stellt es eine gute Alternative zu etablierten kardiochirurgischen Eingriffen dar.

Bei der Mitraclip®-Prozedur wird das interatriale Septum mit einem 24F-Führungskatheter passiert. Dadurch entsteht ein iatrogener Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene. Zu der Frage, inwieweit dieser Shunt und eine eventuelle konsekutive Volumenbelastung des rechten Herzens den Erfolg der Mitraclip®-Prozedur schmälern, liegen nur limitierte Ergebnisse vor. Zur Quantifizierung führten wir direkte Messungen des iatrogen erzeugten Links-Rechts-Shunts durch.

Im Zeitraum von Oktober 2013 bis Juni 2016 wurden 69 Patienten mit erfolgreicher Mitraclip®-Therapie in unsere Studie aufgenommen. Hierbei wurde bei 97% der Patienten das Behandlungsziel, eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um mehr als 2 Schweregrade, erreicht.

Unseren Messungen zufolge kam es nach erfolgreicher Mitraclip®-Implantation zu einem Anstieg des Herz-Zeit-Volumens und einem Abfall des systemisch- und pulmonal-vaskulären Widerstands. Der Links-Rechts-Shunt, der nach Rückzug des 24F-Führungskatheters in das rechte Atrium entstand, führte nur zu einer unbedeutenden Volumenbelastung des rechten Ventrikels und sogar zu einem weiteren Abfall des linksatrialen Drucks. Auch im 6-monatigen Verlauf zeigten sich keine Zeichen einer Rechtsherzbelastung.

Deshalb ist vorstellbar, dass der iatrogene Links-Rechts-Shunt über eine Dekompression der linken Herzhöhlen sogar zur funktionellen Verbesserung nach MitraClip®-Implantation beiträgt.

Klinisch stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, nach der Mitraclip®-Implantation einen IASD zu verschließen. Hierbei ist neben der Größe des verwendeten Führungskatheters auch die Untersuchungszeit, die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz und der residuelle LA-Druck entscheidend für die Persistenz und die klinische Relevanz eines IASD.

Trotz unserer vielversprechenden Untersuchungsergebnisse sind jedoch größer angelegte prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um definitive Kriterien aufstellen zu können, wann ein IASD-Verschluss für den Patienten hilfreich ist.

## **6. Anhang**

### **6.1 Danksagung**

Ganz herzlich möchte ich all denen danken, die an dieser Arbeit mitgewirkt und zu ihrer Entstehung beigetragen haben. Ganz besonders möchte ich folgenden Personen danken:

Meinem Doktorvater, PD Dr. Mark Rosenberg, der viel Zeit für die Betreuung dieser Arbeit investiert hat. Er war mir von Anfang an in allem eine große Hilfe, stand mir bei Fragen als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung und unterstützte mich immer mit wertvollen Vorschlägen.

Meinen Eltern, zum einen für ihre fachliche Hilfe, insbesondere aber für ihre Unterstützung und Motivation während meines gesamten Studiums.

Meinen Freunden und Kommilitonen, die mir stets zur Seite gestanden haben, und hier besonders:

Laura Iendra, Julia Münt, Niklas Jüngling und Sebastian Kapahnke.

### **6.2 Veröffentlichungen**

#### **Untersuchung der hämodynamischen Konsequenzen des transseptalen Zugangs während einer Mitraclip®-Prozedur**

Rosenberg M, Leeb L, Hippe HJ, Lutz M, Kuhn C, Frey N

Innere Medizin III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### 6.3 Literaturverzeichnis

1. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr.* 1990;3(1):54-63.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
3. Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, Orszulak TA, Khandheria BK, Seward JB, et al. Functional anatomy of mitral regurgitation: accuracy and outcome implications of transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1129-36.
4. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-37.
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(4):S1-44.
6. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, Roger VL. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med.* 2006;119(2):103-12.
7. Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, et al. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe.* 2013;7(2):76-90.
8. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009;373(9672):1382-94.
9. Braun D, Orban M, Tittus J, Nabauer M, Hagl C, Massberg S, et al. [Interventional Mitral valve repair with the MitraClip(R) procedure. Patient selection criteria]. *Herz.* 2013;38(5):467-73.



10. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*. 2013;7(2):91-104.
11. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
12. Hamm C, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*. 2008;97(8):475-512.
13. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. *Kardiologie compact* 2006.
14. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch*: Thieme; 2013.
15. Bangalore S, Bhatt DL. Images in cardiovascular medicine. Right heart catheterization, coronary angiography, and percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(17):e428-33.
16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
17. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(11):1143-53.
18. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):1e-50e.
19. Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Imme S, Pistritto AM, et al. Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. *International journal of cardiology*. 2012;155(2):194-200.

20. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358-65.
21. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674-81.
22. St Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation*. 2003;108(16):1990-3.
23. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2134-40.
24. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.
25. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the edge mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *American heart journal*. 2010;160(1):23-9.
26. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-54.
27. Maisano F, Taramasso M, Nickenig G, Hammerstingl C, Vahanian A, Messika-Zeitoun D, et al. Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*. 2016;37(10):817-25.
28. Degen H, Lickfeld T, Stoepel C, Haude M. [Percutaneous mitral valve annuloplasty with the carillon mitral contour system by cardiac dimensions. A minimally invasive therapeutic option for the treatment of severe functional mitral valve regurgitation]. *Herz*. 2009;34(6):451-7.

29. Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation. *Heart*. 2016;102(2):147-57.
30. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009;39(8):495-501.
31. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
32. Sun RR, Lu L, Liu M, Cao Y, Li XC, Liu H, et al. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2927-35.
33. Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2006;97(10):1498-501.
34. Nashef SA. The current state of risk stratification and EuroSCORE in cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc*. 2010;22(2):31-3.
35. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
36. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, Dumfarth J, Reindl M, Wachter K, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017.
37. Metzler B, Winkler B. SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1065-71.
38. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-2.
39. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

40. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
41. Hoffmann R, Altiok E, Reith S, Brehmer K, Almalla M. Functional effect of new atrial septal defect after percutaneous mitral valve repair using the MitraClip device. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1228-33.
42. Sieira J, Chierchia GB, Di Giovanni G, Conte G, De Asmundis C, Sarkozy A, et al. One year incidence of iatrogenic atrial septal defect after cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(1):11-5.
43. Sirker A, Hyde J, Hildick-Smith D. Refractory hypoxemia after mitral valve surgery: an unusual cause and its successful percutaneous treatment. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(2):E86-8.
44. Rittoo D, Sutherland GR, Shaw TR. Quantification of left-to-right atrial shunting and defect size after balloon mitral commissurotomy using biplane transesophageal echocardiography, color flow Doppler mapping, and the principle of proximal flow convergence. *Circulation*. 1993;87(5):1591-603.
45. Singh SM, Douglas PS, Reddy VY. The incidence and long-term clinical outcome of iatrogenic atrial septal defects secondary to transseptal catheterization with a 12F transseptal sheath. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(2):166-71.
46. Schueler R, Ozturk C, Wedekind JA, Werner N, Stockigt F, Mellert F, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):450-9.
47. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4):364-75.

48. Saitoh T, Izumo M, Furugen A, Tanaka J, Miyata-Fukuoka Y, Gurudevan SV, et al. Echocardiographic evaluation of iatrogenic atrial septal defect after catheter-based mitral valve clip insertion. *Am J Cardiol.* 2012;109(12):1787-91.
49. Schueler R, Ozturk C, Wedekind JA, Werner N, Stockigt F, Mellert F, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after interventional mitral valve repair with the MitraClip system: a note of caution. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):450-9.
50. Fitchet A, Turkie W, Fitzpatrick AP. Transeptal approach to ablation of left-sided arrhythmias does not lead to persisting interatrial shunt: a transesophageal echocardiographic study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(11 Pt 1):2070-2.
51. Omran H, Hardung D, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B. Mechanical occlusion of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(9 Suppl):S56-9.
52. Yoshida K, Yoshikawa J, Akasaka T, Yamaura Y, Shakudo M, Hozumi T, et al. Assessment of left-to-right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty by transesophageal color Doppler flow-mapping. *Circulation.* 1989;80(6):1521-6.
53. Vaidya VR, DeSimone CV, Asirvatham SJ, Chandra VM, Noheria A, Hodge DO, et al. Implanted endocardial lead characteristics and risk of stroke or transient ischemic attack. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;41(1):31-8.