

DISSERTATION

**Anästhesiologische Versorgung von MitraClip-Prozeduren**

- **Beschreibung eines universitären Ist-Zustandes**

-

**Anesthesiological Care of MitraClip-Procedures**

- **Description of a university actual state**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marcel Jentsch

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch

Datum der Promotion: 30.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	V
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>Zusammenfassung der Arbeit</b> .....	IX
<b>Abstract</b> .....	XI
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1. Mitralklappeninsuffizienz .....	1
1.1.1. Allgemein .....	1
1.1.2. Diagnostik .....	4
1.1.3. Therapie .....	6
1.2. MitraClip-Verfahren .....	7
1.3. Anästhesiologische Versorgung und Monitoring während MC-Prozeduren .....	13
1.4. Ziel der Arbeit .....	15
<b>2. Methodik</b> .....	16
2.1. Demographische, morphometrische und echokardiografische Daten .....	16
2.2. Effektivität und Sicherheit der MitraClip-Prozedur .....	17
2.3. Anästhesiologisches Management .....	18
2.4. Katecholamine .....	18
2.5. Postinterventioneller Verlauf .....	19
2.6. Statistische Analyse und Auswertung .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	21
3.1. Patientenkollektiv .....	21
3.2. Demographische, morphometrische und echokardiografische Daten .....	21
3.3. Effektivität und Sicherheit der MC-Prozedur .....	24
3.4. Anästhesiologisches Management .....	26

3.5. Katecholamine.....	29
3.6. Postinterventioneller Verlauf.....	34
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>38</b>
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	38
4.2. Vergleichbarkeit des Studienkollektivs.....	38
4.3. Effektivität und Sicherheit.....	40
4.4. Anästhesiologisches Management.....	42
4.4.1. Allgemeinanästhesie.....	42
4.4.2. Monitoring.....	44
4.4.3. Katecholaminbedarf.....	47
<b>5. Limitationen.....</b>	<b>48</b>
<b>6. Fazit und Ausblick.....</b>	<b>49</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>61</b>
<b>Curriculum vitae.....</b>	<b>62</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>64</b>
<b>Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....</b>	<b>65</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Carpentier-Klassifikation der Ursachen von MI .....	2
Tabelle 2. Echokardiographische Diagnosekriterien.....	5
Tabelle 3. Basischarakteristika .....	23
Tabelle 4. Effektivität .....	25
Tabelle 5. Sicherheit der Intervention .....	25
Tabelle 6. Anästhesie, Medikamente und Transfusionsbedarf .....	27
Tabelle 7. Monitoring und Beatmung.....	28
Tabelle 8. Katecholaminbedarf mit Anzahl und Kumulativdosen .....	30
Tabelle 9 Postinterventioneller Verlauf .....	35
Tabelle 10. Postinterventioneller Verlauf in Abhängigkeit der LVEF.....	37

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Der „Alfieri stitch“ .....	8
Abbildung 2. MitraClip-Device und Vorgehen.....	10
Abbildung 3. Flow Chart der Patient*innenauswahl.....	21
Abbildung 4. Noradrenalin – Bedarf intraoperativ und 24 Stunden nach Intervention ...	32
Abbildung 5. Adrenalin – Bedarf intraoperativ und 24 Stunden nach Intervention.....	33

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AML	Anteriores Mitralklappensegel
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AS	Aortenklappenstenose
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body Mass Index
BNP/NT-proBNP	Brain Natriuretic Peptide und dessen Vorstufe
CKD	Chronische Nierenerkrankung
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DG <sub>mean</sub>	Mittlerer Druckgradient über einer Herzklappe
EEG	Elektroenzephalografie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HWI	Harnwegsinfekt
IABP	Intraaortale Ballonpumpe

iBP	Invasive Blutdruckmessung
IQR	Interquartilenabstand
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KKH	Krankenhaus
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MC	MitraClip
MK	Mitralklappe
MKE	Mitralklappenersatz
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Mitralklappenstenose
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAK	Pulmonalkatheter
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area

PML	Posteriores Mitralklappensegel
PSI	Patient State Index
RF	Regurgitationsfraktion
R <sub>Vol</sub>	Regurgitationsvolumen
SOP	Standard Operating Procedure
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRAMI	Transcatheter mitral valve interventions
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VAD	Ventricular Assist Device
VC	Vena contracta
VHF	Vorhofflimmern
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter



## Zusammenfassung der Arbeit

**Einleitung:** Nach der Aortenklappenstenose ist die Mitralklappeninsuffizienz (MI) das zweithäufigste Klappenvitium in den westlichen Nationen. Als Alternative zur kardiochirurgischen Sanierung hat sich in den letzten Jahren die Möglichkeit des MitraClippings (MC) als perkutane Therapieform bei älteren, multimorbiden Patient\*innen etabliert. Die Narkose erfolgt in den meisten Zentren nach kardiochirurgischem Standard mit erweitertem hämodynamischem Monitoring, da bisher noch keine individualisierte anästhesiologische Versorgung beschrieben ist.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität des Verfahrens und des anästhesiologischen Vorgehens an der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Methodik:** In dieser retrospektiven Untersuchung wurden elektronische Daten von Patient\*innen, die sich im Zeitraum vom 01.11.2011 bis zum 30.09.2017 am Campus Mitte einer MC-Behandlung unterzogen, analysiert. Hierzu wurden demographische und morphometrische Parameter, echokardiografische Werte zur Evaluation der MI vor und nach Intervention, die Krankenhaussterblichkeit, periprozedurale Komplikationen sowie das anästhesiologische Management erhoben. Für eine differenzierte Betrachtung des peri-interventionellen Katecholaminbedarfes wurde die Kohorte anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in 3 Gruppen unterteilt: Patient\*innen mit erhaltener (> 50 %), mittelgradig reduzierter (40-49 %) sowie hochgradig reduzierter (< 40 %) LVEF.

**Ergebnisse:** 156 Patient\*innen wurden untersucht: 41 (26,3 %) mit erhaltener, 35 (22,4 %) mit mittelgradig reduzierter und 80 (51,3 %) mit hochgradig reduzierter LVEF. Das mediane Alter lag bei 77 Jahren, 51 (32,7 %) waren Frauen. Bei 134 (86 %) Patient\*innen konnte eine Reduktion der MI erreicht werden. Die Krankenhausmortalität lag bei 4,5 %. Die Narkose erfolgte als totalintravenöse Anästhesie mit druckkontrollierter Beatmung. Patient\*innen mit hochgradig reduzierter LVEF zeigten peri-interventionell einen erhöhten Katecholaminbedarf im Vergleich zu Patient\*innen mit erhaltener LVEF. Eine Noradrenalin Therapie 24 Stunden nach Intervention war bei Patient\*innen mit hochgradig reduzierter LVEF [32 von 80 Patient\*innen (40 %)] signifikant häufiger notwendig als bei Patient\*innen mit erhaltener LVEF [6 von 41 Patient\*innen (14,6 %)] ( $p=0,013$ ). Beim Adrenalin zeigte sich ein erhöhter Bedarf sowohl intraoperativ (LVEF < 40 %: 42,5 % der Patient\*innen vs. LVEF > 50 %: 19,5 % der Patient\*innen) ( $p = 0,039$ ) als auch 24 Stunden postoperativ ( $p = 0,011$ ).

**Diskussion:** Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das MC-Verfahren sicher und effizient an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird. Patient\*innen mit hochgradig eingeschränkter LVEF benötigten hierbei peri-interventionell häufiger Katecholamine im Vergleich zu Patient\*innen mit erhaltener LVEF. In diesem Kontext könnte zukünftig ein abgestuftes Monitoring-/Therapiekonzept in Anlehnung an die LVEF durchgeführt werden.

## Abstract

**Introduction:** Mitral valve regurgitation is the second most frequent valvular defect in the western society, following aortic valve stenosis. In the last couple of years, the percutaneous MitraClip (MC) procedure has emerged as a viable alternative to cardiac surgery, especially for older multimorbid patients with high surgical risk. Because there is no individualized anesthesia management for MC, anesthesia is most often maintained by using general anesthesia following the cardiac surgery standards with an extended cardiovascular monitoring.

The aim of this work was to examine the procedure's safety and efficiency as well as the anesthesia management at the Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Methods:** Electronic data was collected and analyzed for every patient receiving MC between 01.11.2011 and 30.09.2017 at Campus Mitte. Demographic and morphometric information, echocardiographic values evaluating mitral regurgitation before and after the intervention, in-hospital mortality, periprocedural complications as well as the anesthesiologic management were examined. To compare the need of catecholamines during the procedure and afterwards the population was divided into three different groups depending on their left ventricular ejection fraction (LVEF): patients with preserved (> 50 %), mildly reduced (40-49 %) and reduced (< 40 %) LVEF.

**Results:** 156 patients were examined: 41 (26,3 %) with preserved, 35 (22,4 %) with mildly reduced and 80 (51,3 %) with reduced LVEF. The median age was 77 years and 51 (32,7 %) were females. We could reduce the mitral regurgitation in 134 (86 %) cases after MC. The overall in-hospital mortality was about 4,5 %. Anesthesia was performed by using total intravenous anesthesia with pressure-controlled ventilation. Patients with reduced LVEF needed catecholamines more often during and after the procedure. The noradrenaline usage 24 hours after intervention was significantly higher in patients with reduced LVEF [32 of 80 patients (40 %)] in comparison to those with a preserved one [6 von 41 patients (14,6 %)] ( $p=0,013$ ). The adrenaline usage was significantly higher both intraoperative (LVEF < 40 %: 42,5 % patients vs. LVEF > 50 %: 19,5 % patients) ( $p = 0,039$ ) and 24 hours after intervention ( $p = 0,011$ ).

**Discussion:** This paper shows that the percutaneous MC-procedure can be performed safe and efficient at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. Patients with reduced LVEF needed catecholamines more frequently during and after the procedure in comparison to

patients with preserved LVEF. Therefore, a reduced monitoring/therapeutic concept could be used in the future based on the LVEF.

# 1. Einleitung

## 1.1. Mitralklappeninsuffizienz

### 1.1.1. Allgemein

Um sich mit Erkrankungen der Mitralklappe (MK) beschäftigen zu können, ist ein grundlegendes Verständnis über deren anatomischen Verhältnisse sowie ihrer Funktion notwendig. Die MK (*valva atrioventricularis sinisterum*) befindet sich als eine der beiden Vorhof-Kammer-Klappen am Übergang vom linken Vorhof (*atrium sinisterum*, engl. left atrium, LA) zum linken Ventrikel (*ventriculus sinister*, engl. left ventricle, LV) (1). Hauptaufgabe dieser Segelklappe ist es, einen Rückfluss des Blutes in den LA, während der Auswurfphase des LV zu verhindern und somit den Blutfluss nach antegrad zu richten (2).

Die MK besteht aus zwei Segeln, deren Basis am Klappenannulus (*Anulus fibrosus cordis*) befestigt sind (2): das vordere Segel (*Cuspis anterior*, engl. Anterior Mitral Leaflet, AML) und das hintere Segel (*Cuspis posterior*, engl. Posterior Mitral Leaflet, PML), die über Bindegewebsfasern (*chordae tendinae*, im weiteren als Chordae abgekürzt) an einem *anterolateralen* und einem *posteromedialen* Papillarmuskel (*Mm. papillares*) und über diese mit der Muskulatur des linken Ventrikels verankert sind (1). Über diese Strukturen kann nun ein Schließen der Klappe während der linksventrikulären Anspannungsphase erfolgen und durch die Chordae und gleichzeitige Kontraktion der Papillarmuskeln ein „Rückschlagen“ der MK in den LA verhindert werden. (3)

Eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) liegt vor, wenn die MK während der ventrikulären Anspannungsphase der Systole nicht in der Lage ist, adäquat zu schließen und somit Blut vom linken Ventrikel zurück in den linken Vorhof fließt (4). Anatomische Ursachen können beispielsweise im Bereich des Klappenannulus, der einzelnen Segel, der Chordae oder im Bereich der Papillarmuskeln liegen (4). Pathophysiologisch liegt demnach eine Mitralklappen-Regurgitation vor (4).

Die MI ist nach der Aortenklappenstenose (AS) das zweithäufigste Klappenvitium in den westlichen Industrienationen mit einer Prävalenz von etwa 2,5 % (5,6). Diese steigt mit zunehmendem Alter auf bis zu 10 % bei Menschen über 75 Jahren an (5,7).

Grundsätzlich kann man die MI qualitativ nach ihrem zeitlichen Verlauf (akut/chronisch), nach einer vorliegenden Durchblutungsstörung (ischämisch/nicht-ischämisch) oder nach

der vorliegenden Ätiologie (primär bzw. degenerativ/ sekundär bzw. funktionell) unterscheiden (5).

Diese Einteilung lässt sich auch in der Carpentier-Klassifikation wiederfinden, wie sie in Tabelle 1 dargestellt ist. (5)

**Tabelle 1. Carpentier-Klassifikation der Ursachen von MI (Tabelle modifiziert nach [5], Lizenznummer: 5041271193574)**

nicht-ischämisch	primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I (normale Segelbewegung)	Typ II (exzessive Segelbewegung)	Typ III (restriktive Segelbewegung)	Typ I/Typ III
	degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	iatrogen	Myokarditis
	kongenital (z.B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

Carpentier klassifizierte die MI in 3 unterschiedliche Typen, die durch ihre Auswirkungen auf die Bewegung der Mitralklappe beschrieben wurden. Typ I zeigt dabei eine normale Bewegung der Segel, während Typ II eine übermäßige Bewegung und Typ III eine Restriktion zeigt. Typ III wird weiter subklassifiziert in eine diastolische und eine systolische Restriktion (8).

Am häufigsten erfolgt in der Literatur jedoch die bereits oben erwähnte Unterteilung in degenerativ/primäre und funktionell/sekundäre Ursachen. Primäre Ursachen beziehen eine direkte Schädigung der MK durch z.B. einen idiopathischen Mitralklappenprolaps aufgrund eines myxomatösen Umbaus der Chordae (9), rheumatische Herzkrankheiten oder eine infektiöse Endokarditis (10). Sekundäre Ursachen beschreiben eine MI durch Veränderungen von Größe oder Konfiguration des LV und/oder LA z.B. als Folge einer ischämischen Kardiopathie oder Vorhofflimmern (VHF) (10). Am häufigsten sind in den westlichen Ländern mit etwa 60-70 % (11) degenerative Ursachen und mit ca. 35-50 % eine Herzinsuffizienz zu nennen (12).

Eine akut auftretende MI z.B. im Rahmen eines Myokardinfarktes führt durch fehlende kardiale Kompensationsmechanismen zu einer plötzlichen Volumenüberladung des LA und konsekutiv zu einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck mit Lungenödem (Kongestion), was meist eine intensivmedizinische Behandlung notwendig macht (13).

Demgegenüber zeigt der chronische Verlauf einer MI initial häufig ein asymptomatisches Stadium (14). Der Beginn einer klinischen Symptomatik kann eine Latenzzeit von etwa 5-10 Jahren beinhalten (10). Durch die Schlussunfähigkeit der MK kommt es bei linksventrikulärer, systolischer Kontraktion zu einem dichotomen Blutfluss, wobei ein Teil des Volumens anterograd über die Aorta in den Körper fließt und ein anderer Teil retrograd in den LA. Dauerhaft führt dies zu einer Dilatation des LA mit einer erhöhten Inzidenz von VHF, zu einem chronischen Rückstau in die Lungenstrombahn mit konsekutiver Rechts-herzbelastung bis hin zu einer Rechtsherzinsuffizienz. Der Bedarf einer kompensatorisch erhöhten Kontraktionsleistung des LV zur Aufrechterhaltung der systemischen Perfusion führt zu einer exzentrischen Hypertrophie des LV (Remodelling) und schließlich zu einer Linksherzinsuffizienz. Dies zieht schließlich eine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach sich (14, 15, 16, 17). Diese wiederum verstärkt die sekundäre Pathologie an der MK, sodass es zu einem fortschreitenden Prozess kommt. Patient\*innen mit schwerer MI, aber initial unauffälliger rechts- und linksventrikulärer Funktion, haben ein jährliches Risiko von ca. 10,3 % für eine ventrikuläre Insuffizienz (18).

Die jährliche Rate eines plötzlichen Herztodes (Sudden Cardiac Death, SCD) liegt bei Patient\*innen mit durchschlagendem Mitralsegel („*flail leaflet*“) bei etwa 1,8 % und bei Patient\*innen ohne bzw. milder Symptomatik und erhaltener LVEF bei ca. 0,8 % (19). 90 % der Patient\*innen mit diagnostizierter schwerer MI benötigen innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung eine operative Versorgung der MK oder sie versterben (20).

### 1.1.2. Diagnostik

Die klinische Evaluation von Patient\*innen mit MI ist der erste Schritt einer strukturierten Diagnostik. Aufgrund der oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen sollten Patient\*innen zunächst auf Symptome einer Herzinsuffizienz untersucht werden. Hierzu gehören u.a. Müdigkeit, Schwäche, Schwindel, Belastungsdyspnoe oder Ödeme (21). Mit Hilfe der Auskultation lässt sich eventuell ein Herzgeräusch oder ein Lungenödem eruieren. Bei einigen Patient\*innen kann es weiterhin durch die Dilatation des LA zu Veränderungen der elektrischen Leitung kommen, die sich im Elektrokardiogramm (EKG) z.B. in Form eines VHF darstellen (22). Laborchemisch lassen sich die natriuretischen Hormone atrial natriuretic peptide (ANP) und brain natriuretic peptide (BNP), insbesondere die inaktive Vorstufe NT-proBNP, bestimmen. Diese werden v.a. durch die erhöhte Wandbelastung des Myokards bei Volumenüberschuss aus Zellen der Vorhöfe und Ventrikel sezerniert und wirken natriuretisch sowie diuretisch, um so das überschüssige Volumen wieder auszuscheiden und die myokardiale Belastung zu senken (23). Die Höhe dieser Hormone kann bei Patient\*innen mit MI mit deren Schweregrad korreliert sein (24), aber auch bei Patient\*innen mit erhaltener LVEF Auskunft über deren Betroffenheit geben (25).

Aus den oben genannten klinischen sowie laborchemischen Ergebnissen kann allerdings noch keine konkrete Aussage über ein zugrundeliegendes Vitium abgeleitet werden. Der Goldstandard für die Diagnostik sowie die Quantifizierung der MI laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) stellt die 2-dimensionale (2D) oder 3-dimensionale (3D) transthorakale (TTE) oder bei Bedarf die transösophageale Echokardiografie (TEE) dar. Hiermit lassen sich auch mögliche Ursachen der MI wie beispielsweise ein rupturierter Papillarmuskel oder ein Durchschlagen der Klappe im Rahmen eines Chordae-Abrisses eruieren (5). Am häufigsten wird die transthorakale Farb-Doppler-Methode angewandt, bei der semiquantitativ die Größe des Regurgitationsjets prozentual zum Verhältnis der Größe des LA gesetzt wird. Diese Methode ist geeignet, eine Insuffizienz der Klappe zu bestätigen, jedoch ist die Gradeinteilung oftmals sehr ungenau (26). Zur genaueren Quantifizierung kommen deshalb zusätzliche, aufwändigere Messverfahren zum Einsatz. Hierzu gehören die Bestimmung der Vena contracta (VC) sowie die Bestimmung der proximalen Konvergenzzone (proximal isovelocity surface area PISA)



(27). Trotzdem gibt es selbst bei geübten Echokardiograph\*innen eine mittlere bis hohe diagnostische Variabilität (28).

Aus diesem Grund empfehlen europäische sowie deutsche Leitlinien eine Kombination aus der Bestimmung der Jetgröße sowie der -form, der „effective regurgitant orifice area“ (EROA) mit Hilfe der PISA-Methode und der VC. Additiv erfolgt die Bestimmung der Größe von LA und LV, dem systolischen Fluss innerhalb der Pulmonalvenen sowie dem Regurgitationsvolumen ( $R_{Vol}$ ) und der Regurgitationsfraktion (RF) zur Quantifizierung von I° (mild) bis III° (schwer) der MI (Tabelle 2) (5, 11). Aufgrund des früheren Erstellungszeitpunktes der Arbeit sind die aktuellen Leitlinien der DGK und European Society of Cardiology (ESC) von 2021 für die Erstellung der Abbildungen nicht berücksichtigt worden.

**Tabelle 2. Echokardiographische Diagnosekriterien. Die dargestellte Tabelle zeigt die synergistisch wirksamen Kriterien zur echokardiographischen Gradierung einer MI aufgeteilt in spezifische, supportive und quantitative Definitionskriterien (Tabelle modifiziert nach [5] und [11], Lizenznummer: 5041271193574).**

	<b>Mild (I°)</b>	<b>Moderat (II°)</b>	<b>Schwer (III°)</b>
<b>Spezifisch</b>	Schmaler zentraler Jet < 4 cm <sup>2</sup> oder < 10 % des LA  VC < 0,3 cm  keine oder geringe Flusskonvergenz	MI mehr als mild ohne Kriterien für schwere MI	Großer zentraler Jet (> 40 % des LA) oder mit einem die Vorhofwand treffenden Jet  VC ≥ 0,7 cm  große Flusskonvergenz  systolische Flussum- kehr in den Pulmonal- venen  „flail leaflet“ oder ruptu- rierter Papillarmuskel
<b>Supportiv</b>	Systolisch prominenter Fluss in den Pulmonal- venen  MI-Dopplersignal gerin- ger Dichte  normale LV-Größe	MI mehr als mild ohne Kriterien für schwere MI	Systolische Flussum- kehr in den Pulmonal- venen  dichtes, trianguläres Doppler-MI-Signal  vergrößerter LA und LV
<b>Quantitative Variab- len</b>	VC: < 0,3 cm R <sub>Vol</sub> : < 30 ml/Schlag RF: < 30 % EROA: <0,20 cm <sup>2</sup>	VC: 0,3-0,69 cm R <sub>Vol</sub> : 30-59 ml/Schlag RF: 30-49 % EROA: 0,20-0,39 cm <sup>2</sup>	VC: ≥ 0,7 cm R <sub>Vol</sub> : ≥ 60 ml/Schlag RF: ≥ 50 % EROA: ≥ 0,40 cm <sup>2</sup>

Bei Patient\*innen mit plötzlich aufgetretener Symptomatik sollte auch eine invasive Abklärung mittels Herzkatheter erfolgen, um den pulmonalarteriellen Druck zu erfassen und

bei einer eventuell vorliegenden koronaren Herzkrankheit (KHK) direkt intervenieren zu können (5).

In den neusten Leitlinien nimmt der Stellenwert der 3D-TTE und -TEE-Untersuchung sowie der kardialen Magnetresonanztomografie (MRT) zur genaueren Quantifizierung des Schweregrades der MI zu. Insbesondere im MRT lässt sich der Schweregrad durch bessere Quantifizierung der RF und des  $R_{vol}$  v.a. auch bei exzentrisch-gerichtetem Jet sowie mehreren Insuffizienzjets, bestimmen. Diese können bei genannten Bedingungen im 2D-TTE häufig auch unterschätzt werden. Die 3D-Echokardiografie kommt hierbei den MRT Ergebnissen am nächsten und ist damit auch in Hinblick auf weiterführende Therapiemaßnahmen von großer Bedeutung (29, 30). Als wichtiger Quantifizierungsparameter wird die EROA beschrieben, da hier bei einem Wert von  $\geq 20 \text{ mm}^2$  die Gesamtmortalität zunimmt (29).

### **1.1.3. Therapie**

Prinzipiell lassen sich bei der Therapie der MI drei verschiedene Vorgehensweisen unterscheiden, deren Vor- und Nachteile individualisiert für jede Patient\*in diskutiert werden müssen. Hierzu gehören ein konservativ-medikamentöses Vorgehen, eine kardiochirurgische Sanierung durch Mitralklappenreparatur oder -ersatz sowie die neuen interventionellen Therapien mit Katheter-gestützten Verfahren wie z.B. die Verwendung von MitraClips (MC), die im nächsten Kapitel genauer erläutert wird.

Aktuell richtet sich das therapeutische Vorgehen insbesondere nach Ätiologie der MI, weshalb die Unterscheidung einer primären oder sekundären MI wichtig ist.

Symptomatische Patient\*innen mit einer schweren chronischen MI sollen einem interdisziplinären Heart Team vorgestellt werden und individualisiert einer operativen oder einer interventionellen Herzklappentherapie zugeführt werden. Bei den operativen Maßnahmen stellt die Mitralklappenrekonstruktion (MKR) dabei weiterhin die bessere Alternative zum Mitralklappenersatz (MKE) da, sofern dies technisch möglich ist. Durch die zunehmende Expertise und Verbesserung der technischen Möglichkeiten, weist eine Rekonstruktion v.a. bei Patient\*innen unter 75 Jahren in speziellen Zentren ein geringes Mortalitätsrisiko, eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate sowie einen kürzeren Krankenhausaufenthalt auf (31, 32, 33). Dies wird am ehesten durch einen postoperativen Anstieg der LVEF erklärt (31). Ein direkter Ersatz der MK ist heutzutage nur noch indiziert, wenn eine

Rekonstruktion technisch z.B. aufgrund von Klappenringverkalkungen nicht möglich ist (5). Eine medikamentöse Therapie bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz sollte nach gültigem Standard (s. unten) erfolgen. Nach neuen Empfehlungen sollte eine Therapie auch bei asymptomatischen Patient\*innen mit schwerer MI erfolgen, bei einer LVEF  $\leq 60\%$ , einem linksventrikulären endsystolischen Diameter (LVESD)  $\geq 40$  mm, einem LAVolumen  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> oder Durchmesser  $\geq 55$ mm, einem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP)  $> 50$  mmHg und ein VHF, da diese Parameter auch unabhängig der Symptomatik mit einem schlechten Outcome verbunden sind (29). Asymptomatisch Patient\*innen mit schwerer primärer MI und einer LVEF  $> 60\%$  sollten hingegen in einem Intervall von 6 Monaten klinisch und echokardiografisch nachkontrolliert werden, ohne akuten Handlungsbedarf (29).

Der therapeutische Algorithmus bei Patient\*innen mit schwerer, sekundärer MI stellt sich anders dar. Da hierbei meistens Patient\*innen mit Herzinsuffizienz betroffen sind, stellt die medikamentöse Therapie den ersten Schritt dar. Patient\*innen mit einer LVEF  $< 40\%$  sollten dabei bereits initial mit einer leitliniengerechten Quadrupeltherapie aus Valsartan/Sacubitril (alternativ ACE-Hemmer oder ein AT1-Antagonist), einem Betablocker, einem Mineralikortikoidrezeptorantagonisten und einem SGLT2-Inhibitor behandelt werden. Symptomatisch kann die Therapie durch ein Schleifendiuretikum ergänzt werden. Im weiteren Verlauf kann auch eine Device-Therapie indiziert sein (34). Bei fortbestehenden Beschwerden sollte bei Vorliegen einer KHK in einem Heart Team die Möglichkeit einer kombinierten Bypass-Operation mit einer Klappenoperation diskutiert werden oder alternativ die Optimierung der Myokarddurchblutung mittels Herzkatheter erfolgen. Bestehen trotz optimalen Therapiemaßnahmen weiterhin Beschwerden im Rahmen der schweren, sekundären MI und ist der Patient\*in für eine operative Therapie nicht geeignet, kann eine interventionelle Klappentherapie z.B. mit dem MitraClip-Verfahren erfolgen, das im folgenden Abschnitt genauer erläutert wird.

## **1.2. MitraClip-Verfahren**

Wie im vorherigen Kapitel bereits angedeutet, haben sich neben den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten auch perkutan interventionelle Verfahren auf Herzkatheterbasis entwickelt, von denen das MitraClip-Verfahren aktuell große Bedeutung hat. Die Indikation zur Durchführung eines MC wird häufig durch ein interdisziplinäres Heart Team gestellt, das Symptomatik, Befunde sowie das individuelle Interventionsrisiko der

Patient\*innen mitberücksichtigt (29). Dieses Team besteht mindestens aus einem Herzchirurg\*in mit Spezialisierung auf Herzklappenversorgung sowie Expert\*innen der Kardiologie mit Spezialisierung auf Herzklappenerkrankungen, Echokardiografie und einer weiteren bildgebenden Subspezialisierung, wie etwa Computertomografie (CT) oder MRT, und einem Kardio-Anästhesist\*in (35).

Das Verfahren basiert auf einer Form der operativen MKR, die vom italienischen Kardiochirurgen Ottavio Alfieri in den 1990er Jahren etabliert wurde und daher auch als „alfieri stitch“ bezeichnet wird. Hierbei wurde mit einem Faden das AML und PML mittig im Bereich des größten mitralen Prolaps vernäht, sodass sich eine doppelte Öffnung der MK bildet, wie in Abbildung 1 zu sehen ist (36).

**Abbildung 1. Der „Alfieri stitch“. Hierbei werden das AML und PML mit einem 5-0-Polypropylenfaden mittig vernäht, wobei die Mitralklappe 2 Öffnungen aufweist (Abbildung modifiziert nach [36]; Lizenznummer: 5032991430013).**

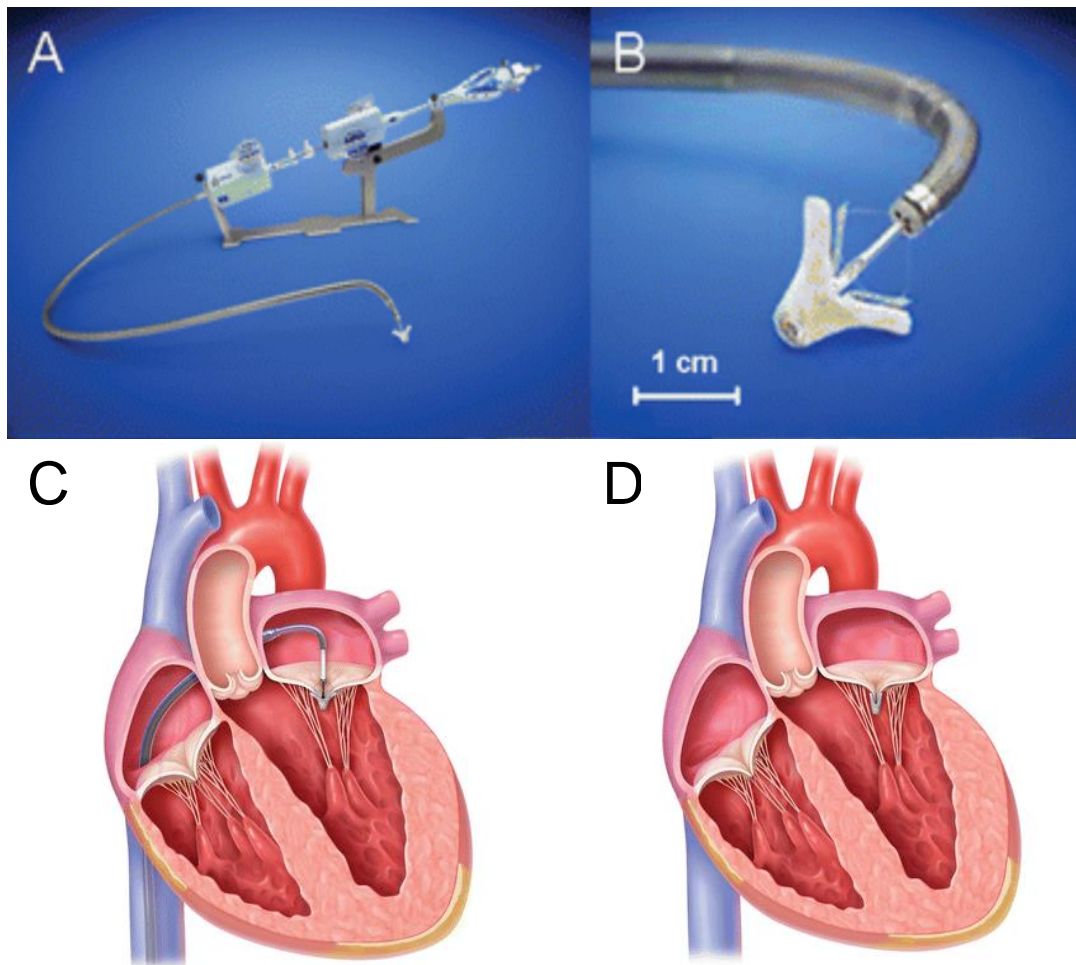


Basierend auf dieser Nahttechnik entwickelte die Firma Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, USA, ehemals Evalve, das perkutane MC-System als Katheter basiertes Verfahren (37).

Der MC weist dabei 2 Schenkel und 2 Greifer auf, um die MK später zu greifen (Abbildung 2). Zur sicheren Platzierung sowie adäquaten Führung des Katheters wird der Patient\*in zusätzlich mittels Fluoroskopie und TEE untersucht. In der Regel wird der Patient\*in dafür in Form einer Allgemeinanästhesie narkotisiert. Im Rahmen der Prozedur wird die *Vena femoralis* punktiert und das Kathetersystem bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Hier erfolgt unter apparativer Kontrolle (Echokardiografie, Fluoroskopie) die Punktion des *Septum interatriale* sowie eine Dilatation der Punktionsstelle, um anschließend das MC-Delivery-System in den LA vorzuschieben. Nun wird das System über die MK in den LV geführt und echokardiografisch die Stelle des größten Regurgitationsjets eruiert. Ist die passende Stelle gefunden, kann der Clip in Richtung Vorhof zurückgezogen werden und

die beiden Greifer umfassen AML und PML. Zeigt sich eine adäquate Reduktion der MI wird der Clip abgesetzt. Der MC besteht aus einer Kombination aus Cobalt/Chrom, ist MRT-kompatibel und kann durch sein Polyester-Gewebe wieder vom Endokard überwachsen werden. Bei Bedarf können auch mehrere Clips platziert werden. Nachdem eine ausreichende echokardiografische Reduktion der MI erzielt werden konnte, wird das System zurückgeführt und die Intervention ist beendet (38). Abbildung 2 zeigt das MC-System sowie Anteile der Prozedur.

**Abbildung 2. MitraClip-Device und Vorgehen. A) Clip-Delivery-System mit MC. B) aufgespannter MC mit geöffneten Greifern (A und B modifiziert nach [38], Lizenznummer: 5033000611101). C) Katheter nach septaler Punktion und Dilatation. Der MC ist über das LA in den LV eingebracht und über den beiden Klappensegeln aufgespannt. D) geschlossener MC an der MK nach Ende der Prozedur (C und D modifiziert nach [39], Lizenznummer: 5033000937262).**



In der Endovascular Edge-to-Edge Repair Study I (EVEREST) von 2005 wurde an 27 Patient\*innen die Sicherheit und die Effektivität des neuen perkutanen Verfahrens evaluiert (40). Die Patient\*innen wurden nach den echokardiografischen Kriterien der American Heart Association/American College of Cardiology in Bezug auf die Therapie von valvulären Herzerkrankungen ausgewählt. Hierzu zählten symptomatische Patient\*innen mit mittel- bis hochgradiger MI oder asymptomatische Patient\*innen mit mittel- bis hochgradiger MI und eingeschränkter LVEF (< 60 %). Alle eingeschlossenen Patient\*innen kamen für eine MKR in Frage. Als primäre Endpunkte wurden schwere Komplikationen wie z.B. Tod, Schlaganfall oder ein kardiochirurgisches Eingreifen innerhalb von 30 Tagen sowie 6 Monaten postprozedural definiert. 6 von 27 Patient\*innen erhielten eine chirurgische Revision innerhalb der ersten 6 Monaten. Das Endergebnis der Studie ergab

sowohl eine effiziente Reduktion als auch eine gute Sicherheit, da bei 85 % der Patient\*innen während der ersten 30 Tage keine schweren Komplikationen auftraten (40).

Gleich im Anschluss im September 2005 startete die EVEREST II Studie, deren Ergebnisse 2011 veröffentlicht wurden (41). Ziel der Studie war der Vergleich, ob das perkutane oder das chirurgische Verfahren die bessere therapeutische Option für Patient\*innen mit relevanter MI ist. In dieser multizentrischen, randomisiert, kontrollierten Studie wurden insgesamt 279 Patient\*innen aus insgesamt 37 Zentren der USA und Kanada rekrutiert. Alle Patient\*innen hatten eine mittel- bis hochgradige MI, die in einem unabhängigen Echokardiografielabor in der University of California diagnostiziert wurde. Symptomatische Patient\*innen sollten eine LVEF von  $> 25\%$  und einen linksventrikulären endsystolischen Durchmesser von maximal 55 mm haben. Die asymptomatischen Patient\*innen mussten mindestens ein weiteres Kriterium erfüllen, zu denen eine LVEF zwischen 25-60 %, ein linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser zwischen 40-55 mm, ein neu aufgetretenes VHF oder eine PAH gehörten. Hierbei waren die selektierten Patient\*innen wiederum Kandidat\*innen für eine mögliche MKR oder einen MKE. In der interventionellen Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 67,3 Jahren, die LVEF war mit durchschnittlich 60 % erhalten und 27 % der behandelten Patient\*innen wiesen eine sekundäre MI auf.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, wobei 184 Patient\*innen perkutan und 95 Patient\*innen operativ versorgt wurden.

In der MC-Gruppe mussten 41 von 178 Patient\*innen mit vollständigem Follow-Up erneut einer chirurgischen Revision unterzogen werden, da die Insuffizienz nicht reduziert werden konnte. Die Notwendigkeit einer erneuten chirurgischen Therapie nach Ersttherapie war mit 20 % beim MitraClip-Verfahren im Vergleich zur anderen Gruppe mit 2,2 % signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Zusätzlich waren die primären Endpunkte nach 12 Monaten ebenfalls signifikant schlechter beim perkutanen Verfahren (55 % vs. 73 %,  $p = 0,007$ ), was die Unterlegenheit des MitraClip-Verfahrens gegenüber der Chirurgie zeigte. Schwere Komplikationen beim Einsatz der MC mit 15 % vergleichend zur anderen Gruppe mit 48 % signifikant seltener auf ( $p = < 0,001$ ). Trotzdem konnte in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass Patient\*innen mit mindestens 70 Jahren sowie Patient\*innen mit funktioneller Genese der MI ( $p = 0,009$  und  $p = 0,02$ ) eher vom MitraClip-Verfahren profitierten als von einer chirurgischen Therapie. Die abschließende

Zusammenfassung ergab somit, dass das MC-Verfahren in den ersten 12 bis 24 Monaten zwar weniger effizient als die Operation war, aber der Grad der Reduktion der MI in beiden Gruppen gleich und die Sicherheit sowie die NYHA-Klasse und die Lebensqualität sogar besser waren.

Im 5-Jahres-Follow-Up (42) wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Hauptstudie beschrieben. Die Items bezüglich der Effektivität der Verfahren waren immer noch signifikant besser in der chirurgischen Gruppe (64,3 % vs. 44,2 %,  $p = 0,01$ ), v.a. eine Reoperation war im interventionellen Verfahren deutlich häufiger notwendig (27,9 % vs. 8,9 %,  $p = 0,003$ ). Die 5-Jahres-Mortalität unterschied sich hingegen nicht zwischen beiden Gruppen (20,8 % vs. 26,8 %,  $p = 0,36$ ). Die Subgruppenanalyse zeigte erneut, dass eine operative Versorgung v.a. bei jüngeren Patient\*innen unter 70 Jahren (43,4 % vs. 83,3 %,  $p = <0,001$ ) sowie bei einer LVEF  $\geq 60$  % (44,1 % vs. 74,4 %,  $p = 0,001$ ) signifikant besser war als die perkutane Alternative. Bei Patient\*innen über 70 konnten keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen gezeigt werden.

Zugang zum europäischen Markt inklusive einer CE-Zulassung erhielt der MC im September 2008 (43). 2010 wurde in Deutschland das Transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) –Register etabliert, in dem die interventionellen Eingriffe an der MK in teilnehmenden Zentren registriert wurden, um die Sicherheit und Effektivität in Deutschland zu verifizieren (44). Es wurden 828 Patient\*innen vom September 2010 bis August 2013 retrospektiv untersucht (45). Die Autor\*innen konnten ähnliche Ergebnisse bezüglich Effektivität und Sicherheit des MC nachweisen wie in der EVEREST-II Studie.

In der multizentrischen ACCESS-EU-Studie von 2012 konnten ebenfalls gute Daten hinsichtlich Effektivität und Sicherheit erhoben werden (46). Beide Studien untersuchten insgesamt ältere Patient\*innen mit hohem perioperativem Risiko im Vergleich zur Studienpopulation der Everest-II Studie.

Laut Leitlinien der DGK ergibt sich eine optimale Konstellation für eine MC-Prozedur bei Patienten mit hochgradiger MI, optimaler Klappenmorphologie, einer sekundären MI mit einer LVEF von  $< 30$  % oder einer primären MI und einem hohen Operationsrisiko bzw. anderen Risikokonstellationen (47).

Ein systematischer Review vom Februar 2018 inkludierte insgesamt 9 Studien, um die Unterschiede im Outcome zwischen Patient\*innen mit degenerativer und funktioneller MI zu eruieren (48). Im Wesentlichen konnte bei dieser Studie gezeigt werden, dass die



Erfolgsraten in der Reduktion des MI-Grades sowie die 1-Jahresmortalitätsraten (degenerativ vs. funktionell, 18 % vs. 14 %) in beiden Gruppen grundsätzlich ähnlich waren.

Hierzu wurde im Dezember 2018 die französische MITRA-FR Studie veröffentlicht, welche das Outcome bei Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz sowie reduzierter LVEF untersuchte (49). Als primäres Outcome konnten die Autor\*innen zeigen, dass nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Tod sowie Rehospitalisierung aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz bestanden.

Im Anschluss erfolgte die Veröffentlichung der Amerikanischen COAPT Studie in der bei 612 Patient\*innen der Effekt eines zusätzlichen MC zur medikamentösen Therapie bei bestehender chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF untersucht wurde (50). Die Autor\*innen konnten die Überlegenheit einer adäquaten Herzinsuffizienztherapie in Kombination mit einem MC im Vergleich zur reinen medikamentösen Therapie in Hinblick auf Mortalität und Rehospitalisierung nachweisen.

### **1.3. Anästhesiologische Versorgung und Monitoring während MC-Prozeduren**

Obwohl es sich beim MitraClip-Verfahren um ein interventionelles Verfahren auf Herzkatheterbasis handelt, erfordert der komplexe Eingriff aufgrund des meist hohen Alters und der multimorbiden Situation der Patient\*innen auch auf anästhesiologischer Seite einen Arzt\*in mit entsprechender kardioanästhesiologischer Expertise, um eine adäquate Versorgung zu gewährleisten (47).

Da es noch keine individuellen anästhesiologischen Vorgaben bei der Versorgung von MC-Prozeduren gibt, orientiert sich die Anästhesiologie an den kardiochirurgischen Vorgaben. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) (51) setzt personell hierbei einen Facharzt\*in für Anästhesie mit kardioanästhesiologischer Fortbildung voraus. Weiterhin werden Aussagen zur apparativen Ausstattung gestellt, zu denen folgende Instrumente gehören:

- Patientenmonitoring inklusive 5-Kanal EKG, ST-Analyse und die Möglichkeit der invasiven Druckmessung von mindestens 3 verschiedenen Drücken sowie Druckkurven,
- eine angemessene Anzahl an Spritzen und Infusionspumpen,

- ein Defibrillator mit der Möglichkeit zur externen und internen Defibrillation sowie der externen Schrittmacherstimulation,
- Möglichkeit zur Erhaltung einer Normothermie,
- ein TEE-Gerät,
- ein System zur kontinuierlichen, erweiterten hämodynamischen Überwachung,
- Überwachung der Narkosetiefe,
- Möglichkeit zur Applikation normothermer Infusionen,
- Möglichkeit zur Aufbereitung intraoperativer Blutverluste,
- Hilfsmittel zur Intubation bei möglicherweise schwierigen Bedingungen der Atemwegssicherung,
- Hilfsmittel für schwierige zentrale oder arterielle Punktionen.

Während die Literatur zum MitraClip-Verfahren in Bezug auf Sicherheit und Effektivität der Durchführung weiter zunimmt (TRAMI-Register [44], ACCESS-EU [46], MITRA-FR [49], COAPT-Trial [50]), gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit dem unmittelbaren anästhesiologischen Management auseinandersetzen (52, 53, 54).

Neben der Versorgung der Patient\*innen in einer Allgemeinanästhesie wird in der Literatur auch die Möglichkeit einer Analgosedierung beschrieben (s. Kapitel 4). Hier scheint es aufgrund neuerer Untersuchungen insbesondere Vorteile auf die Hämodynamik mit reduziertem Bedarf an kreislaufunterstützenden Medikamenten bei gleichzeitiger Effektivität und Sicherheit zu geben (55). Der Fokus dieser Arbeit liegt hauptsächlich auf der Untersuchung des eingesetzten Monitorings sowie der Herz-Kreislauf-Therapie ausschließlich bei Patient\*innen, deren Narkose in Form einer Allgemeinanästhesie geführt wurde.

#### **1.4. Ziel der Arbeit**

In dieser Studie wurden im ersten Abschnitt die Effektivität und Sicherheit des MC-Verfahrens an der Charité – Universitätsmedizin Berlin dargelegt. Im zweiten Abschnitt wurde das anästhesiologische Management mit Schwerpunkt auf das Herz-Kreislauf-System differenziert analysiert.

Die hierzu zugrundeliegenden Hypothesen waren:

1. Beim MC-Verfahren handelt sich um ein effektives und sicheres Verfahren zur Therapie der MI.
2. Das anästhesiologische Management in Bezug auf das hämodynamische Monitoring, das Anlegen von Zugängen und auf Medikamentengaben kann an den Schweregrad der prä-interventionellen LVEF adaptiert werden.

Die retrospektive Analyse der Erfolgsrate der Implantation des MC, des Reduktionsgrades der MI nach Implantation, der Komplikationsrate und der Krankenhausmortalität soll Aufschluss über die Effizienz und Sicherheit des Verfahrens geben.

In Bezug auf das anästhesiologische Management während der Prozedur, das hämodynamische Monitoring sowie der Art und Menge der eingesetzten Katecholamine sollte untersucht werden, ob sich Unterschiede zwischen Patient\*innen anhand der prä-interventionellen LVEF ergeben und sich damit mögliche Auswirkungen auf die Anpassung des Monitorings und die Versorgung ergeben oder ob sich hieraus mögliche Hinweise auf ein individualisiertes Versorgungskonzept ableiten lassen.

## **2. Methodik**

Während der Erstellung dieser Arbeit wurde die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis beachtet und die Monografie unter Beachtung der dort enthaltenen Grundsätze erstellt. Das entsprechende EA-Votum der Ethikkommission liegt vor (EA4/239/19).

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten aus 3 elektronischen IT-Systemen (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland; SAP AG, Walldorf, Deutschland; Medlinq Softwaresystem GmbH, Hamburg, Deutschland) zu Patient\*innen mit MC-Versorgung im Rahmen einer behandlungsbedürftigen MI am Charité Campus Mitte (CCM) der Charité - Universitätsmedizin Berlin extrahiert und analysiert.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer präoperativen MI III° mit Versorgung durch einen oder mehrere MC. Weiterhin wurden nur Patient\*innen eingeschlossen, die zwischen dem 01.11.2011 und dem 30.09.2017 behandelt wurden. Ende des Beobachtungszeitraumes war der 30.09.2017.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer präoperativen MI weniger III° oder die Behandlung an einem der anderen beiden Campus.

### **2.1. Demographische, morphometrische und echokardiografische Daten**

Zunächst wurden mit Hilfe von SAP die pseudonymisierten Patient\*innendaten aus bestehenden Arztbriefen, Echokardiografie-Befunden und Operationsberichten unter Verwendung der zuvor extrahierten Fallnummern gesucht. Folgende Daten wurden bei den inkludierten Patient\*innen erhoben: Demographie (Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI)), präinterventionelle Risikostratifizierung anhand des EuroScore II und APACHE II bei Aufnahme auf die Intensivstation (ITS), Genese der MI, Vorerkrankungen und echokardiografische Parameter (weitere Klappenvitien ab I° und LVEF vor Intervention). Folgende weitere Klappenvitien wurden in diese Analyse integriert: Aortenklappenstenose (AS), Aortenklappeninsuffizienz (AI), Trikuspidalinsuffizienz (TI), Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) und Mitralklappenstenose (MS). Die Bestimmung des EuroScore II erfolgte nach Bestimmung der Patientendaten auf der folgenden Internetseite: <http://www.euro-score.org/calc.html> (letzter Zugriff am 20.10.2019, 56). Zur weiteren Subklassifizierung wurde das am EuroScore II gemessene Risiko innerhalb der ersten 30 Tage zu

versterben in ein geringes (< 4 %), mittleres (4 – 9 %) und ein hohes Risiko (> 9 %) aufgeteilt (57).

## 2.2. Effektivität und Sicherheit der MitraClip-Prozedur

Alle Patient\*innen wurden im Hybrid - Herzkatheterlabor des Klinikums behandelt. Hierbei handelte es sich ursprünglich um ein standardisiertes Herzkatheterlabor, welches als Hybrid-Saal umfunktioniert wurde. Dies ist darin begründet, dass bereits kurze Zeit nach Markteintritt das MC-Verfahren am untersuchten Standort durchgeführt wurde. Zum üblichen Herzkatheterlabor wurde ein Platz für die Anästhesie mit Monitoringplatz und Beatmungsmaschine sowie einem mobilem TEE-Gerät hinzugefügt. Eine Narkoseabsaugung war am CCM nicht vorhanden.

Die Prozedur erfolgte unter permanenter Fluoroskopie sowie 3-dimensionaler TEE durch eine\*n Kardiolog\*in mit Echokardiografie-Zertifizierung. Punktion der *Vena femoralis*, Einführung des Katheters bis zum *Atrium dextrum* und Punktion des *Septum interatriale*. Nach Dilatation der septalen Punktionsstelle wird der MC unter TEE-Kontrolle über die Stelle des größten Regurgitationsjets gebracht und in den *Ventriculus sinister* eingeführt. Die Mitralklappensegel werden fixiert und der MC geschlossen. Durch TEE-Evaluation wurde der Grad der Reduktion beurteilt und korrigiert, ein weiterer MC eingeführt oder die Prozedur durch Rückführen des Katheters beendet. Während der Intervention erfolgte eine Heparinisierung der Patient\*innen.

Zur Überprüfung der Effektivität der MC-Prozedur erfolgte die Untersuchung auf eine erfolgreiche Reduktion der MI nach Clip-Implantation sowie die Anzahl der eingesetzten MC bzw. frustrane Implantationsversuche direkt bei Implantation im Hybrid-Saal. Zur Beurteilung der postinterventionellen Reduktion der MI erfolgte die Aufteilung in 3 Gruppen. Eine gute Reduktion wurde definiert als Reduktion einer MI III° auf I°, eine moderate Reduktion entsprach einer Änderung von III° auf II° und eine inadäquate Reduktion definiert eine ausbleibende Befundänderung nach der Intervention. Zur Untersuchung auf das potenzielle Auftreten einer Klappenstenose nach Clip-Implantation erfolgte die echokardiografische Kontrolle des mittleren Druckgradienten ( $DG_{\text{mean}}$ ). Die Einteilung des Stenosegrades erfolgte nach den empfohlenen echokardiografischen Kriterien (58) in drei Gruppen: leicht ( $DG_{\text{mean}} < 5$  mmHg), moderat ( $DG_{\text{mean}} 5 - 10$  mmHg) und schwer ( $DG_{\text{mean}} > 10$  mmHg). Das Auftreten einer hämodynamisch signifikanten postinterventionellen

Stenosekomponente ( $DG_{\text{mean}} > 10 \text{ mmHg}$ ) wurde durch die Interventionalist\*innen als Abbruchkriterium definiert.

Zur Überprüfung der Sicherheit erfolgte die Untersuchung auf intrainterventionelle Komplikationen. Hierzu zählten die Sterblichkeit während der Intervention sowie der Bedarf einer operativen Konversion unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM).

### **2.3. Anästhesiologisches Management**

Alle durchgeführten Untersuchungen im Klinikum am Charité – Campus Mitte erfolgten nach damaliger hausinterner Standard Operating Procedure (SOP). Hierzu zählte die präoperative Aufnahme der Patient\*innen auf die kardiologische Intensivstation zur Anlage eines Zentralen Venenkatheters (ZVK), einer invasiven arteriellen Blutdruckmessung (iBP) sowie ein Blasenkatheter. Die Einleitung erfolgte durch Gabe von Remifentanyl ( $0,1-0,2 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht (KG)), Propofol ( $1,5-3 \text{ mg}/\text{kg}$  KG) oder Etomidate ( $0,15-0,3 \text{ mg}/\text{kg}$  KG) sowie bei Bedarf Cis-Atracurium ( $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$  KG). Die Aufrechterhaltung erfolgte mit Propofol und Remifentanyl. Während der Intervention erfolgte nach SOP zum Basismonitoring eine nicht-invasive Blutdruckmessung, ein EKG, eine Pulsoxymetrie sowie das Aufbringen klebbarer Defibrillator-Patch-Elektroden.

Zum anästhesiologischen Prozedere wurden folgende Parameter untersucht: Dauer der Anästhesie, Art der Narkose, Anzahl und Art der etablierten Zugänge, Monitoring (Beatmung, Zentralvenöser Druck (ZVD), Darstellung der Tiefe der Narkose anhand des Bispektralen Index (BIS) oder unter Verwendung eines SEDLine-Gerätes und Bestimmung des Patient-State-Index (PSI), Temperatur, Ort der Extubation) sowie die eingesetzten Medikamente während der Intervention und 24h nach Aufnahme auf die ITS (Opiode, Hypnotika, Muskelrelaxantien).

Auch bei der Intervention wurde die Dauer, die Anzahl der eingesetzten MCs, ein Wechsel auf ein offen chirurgisches Verfahren und der Bedarf an Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP)) erhoben.

### **2.4. Katecholamine**

In Ergänzung des anästhesiologischen Managements erfolgte im Weiteren die differenzierte Überprüfung und Analyse der eingesetzten Katecholamine. Hierzu wurde die Einsatzhäufigkeit von Noradrenalin, Adrenalin, Enoximon sowie Dobutamin während der

Intervention sowie 24 Stunden nach der Intervention analysiert. Zusätzlich erfolgte die Angabe der durchschnittlichen Kumulativdosis in  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ .

Zur differenzierteren Betrachtung des Katecholaminbedarfes wurde die Kohorte anhand der LVEF in 3 Gruppen unterteilt. Diese wurden basierend auf den Kriterien der ESC von 2021 zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz definiert (34). Diese funktionelle Einteilung diente der Unterscheidung von Patient\*innen mit einer hochgradig reduzierten LVEF ( $< 40\%$ ; hier definiert als Gruppe III), einer mittelgradig reduzierten LVEF ( $40 - 49\%$ ; hier definiert als Gruppe II) und einer erhaltenen LVEF ( $> 50\%$ ; hier definiert als Gruppe I). Anhand dieser Unterteilung sollte untersucht werden, ob unterschiedliche Ausgangsbedingungen der Patient\*innen gemessen an der LVEF zu einer unterschiedlichen Häufigkeit einer Katecholamintherapie führt.

## **2.5. Postinterventioneller Verlauf**

Zur Beurteilung des postinterventionellen Verlaufs wurde die Krankenhaussterblichkeit bei Erstaufnahme, die Aufenthaltsdauer auf der ITS und im Krankenhaus, Häufigkeit und Dauer einer Nachbeatmung auf der ITS sowie das Auftreten weiterer postinterventioneller Komplikationen (Nierenfunktionseinschränkung, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, Unterstützung durch eine Intraaortale Ballonpumpe [IABP] oder eines Ventricular Assist Device [VAD] sowie die Inzidenz eines Schlaganfalls, eines akuten Koronarsyndroms [ACS], einer Blutung, eines Delirs, einer Pneumonie, einer Sepsis oder eines Harnwegsinfektes [HWI]) definiert. Das Auftreten einer Niereninsuffizienz nach Intervention wurde anhand der Vorgaben der KDIGO-Klassifikation mittels Kreatininbestimmung und mit Hilfe der protokollierten Ausscheidungsmengen bestimmt und entsprechend in die Gruppen KDIGO 0 – III eingeteilt (59). Die anderen Komplikationen wurden nach standardisierten Empfehlungen der European Society of Intensive Care Medicine nach Angaben aus den bestehenden Arztbriefen nach deren Auftreten untersucht (60). Hierbei erfolgte nur eine dichotome Untersuchung (ja/nein) und keine Gradeinteilung.

Die Komplikationen wurden entsprechend der unter 2.4 genannten Klassifikation anhand der LVEF nachuntersucht.

## 2.6. Statistische Analyse und Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) und SPSS (IBM SPSS Products: Statistics Common, Version 21.0.0.0.0). Aufgrund des retrospektiven und observierenden Charakters der Studie ist die Auswertung als eine explorative Analyse zu verstehen.

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte nach Schiefe und Kurtosis sowie nach Histogramm. Zusätzlich erfolgte die Signifikanzberechnung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test.

Zur Darstellung wurden absolute sowie relative Häufigkeiten benutzt. Aufgrund von nicht normalverteilten Daten erfolgte alternativ die Darstellung als Median und Interquartilabstand (IQR). Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test bei mehr als 2 unabhängigen Stichproben bei nicht normalverteilten Daten. Bei errechneter signifikanter Abweichung vom Kritischen Wert und Widerlegung der H<sub>0</sub>-Hypothese, erfolgte eine weitere Analyse mit Hilfe des Post-hoc-Testes zur Unterscheidung zwischen welchen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied vorlag.

P-Werte von  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant gesehen. Zur Wahrung der Aussagekraft wurde bei der Berechnung mehrerer Tests die Methode der Bonferroni-Korrektur genutzt, um die Kumulation von Alphafehlern zu neutralisieren.

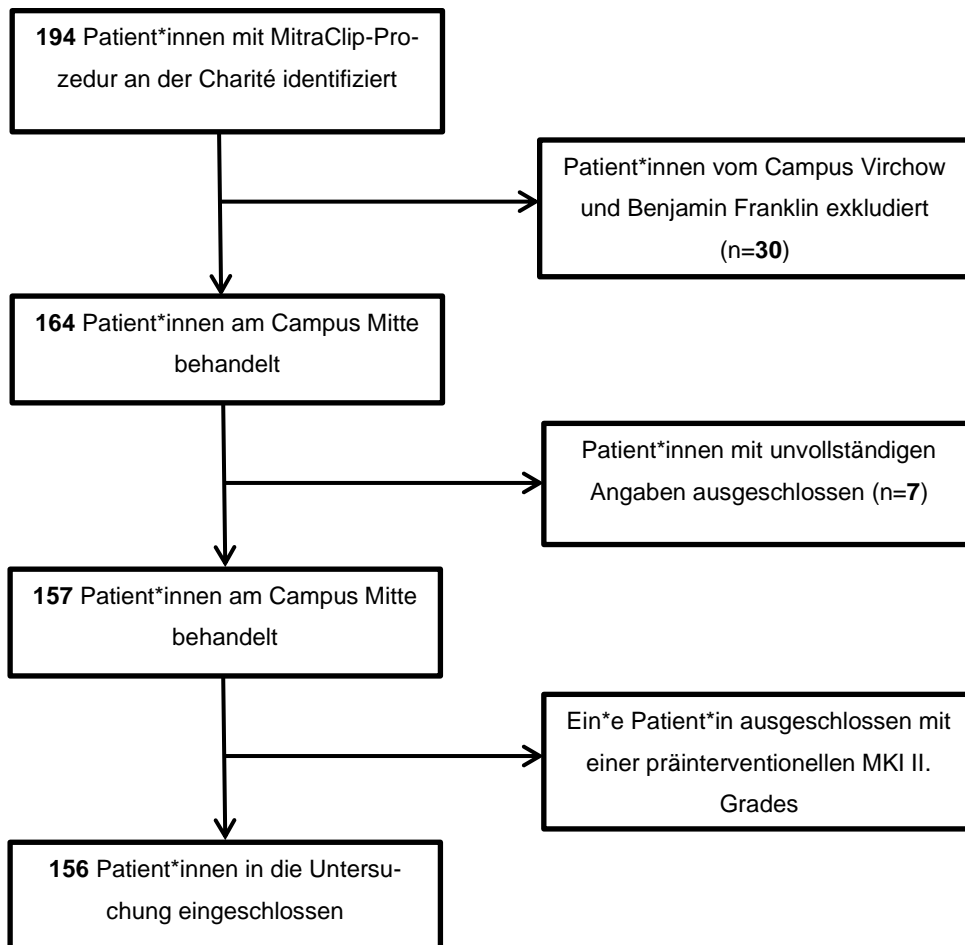


### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Nach Sichtung der Fallnummern und Betrachtung der verfassten Arztbriefe konnten 156 Patient\*innen mit MitraClip-Prozedur am CCM in die vorliegende Studie eingeschlossen werden (s. Abbildung 3).

**Abbildung 3. Flow Chart der Patient\*innenauswahl.**



#### 3.2. Demographische, morphometrische und echokardiographische Daten

Tabelle 3 zeigt alle Angaben der Patient\*innen bezüglich deren Demographie, Euroscore II, Genese der MI, Informationen zu bestehenden Vorerkrankungen, APACHE II bei Aufnahme auf die ITS und weitere echokardiografisch ermittelte Herzklappenvitien der Patient\*innen. Der Altersmedian lag bei 77 Jahren (IQR: 72 – 82) mit einem Anteil der über 75-jährigen von etwa 60 %. Der Anteil der weiblichen Patient\*innen lag bei 32,7 %. Der APACHE-II-Score wurde bei 146 Patient\*innen dokumentiert und lag im Median bei 14 (IQR: 11 – 19).

116 (74,4 %) der untersuchten Patient\*innen hatten vor der interventionellen Therapie ein mittleres bis hohes Risiko einer 30-Tages-Mortalität gemessen am Euroscore II. 152 (97,4 %) der Patient\*innen hatten eine funktionelle Ursache der MI auf Basis kardialer Vorerkrankungen. 138 (88,5 %) Patient\*innen waren kardiopulmonal mit NYHA von III bis IV eingeschränkt. Die mittlere LVEF war mit einem Median von 35 % (IQR: 24 – 50) reduziert. Hierbei hatten 80 (51,3 %) eine hochgradig reduzierte, 35 (22,4 %) eine mittelgradig reduzierte und 41 (26,3 %) der Patient\*innen eine erhaltene LVEF. Zusätzlich zeigten echokardiografisch 71 (45,5 %) Patient\*innen Hinweise auf eine moderate systolische pulmonale Hypertonie und 17 (10,9 %) Patient\*innen eine schwere systolische pulmonale Hypertonie. Alle anderen 68 (43,6 %) Patient\*innen wiesen einen normalen systolischen pulmonalarteriellen Druck auf.

Die weiteren untersuchten Vorerkrankungen sind in Tabelle 3 entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet.

Zwei (1,28 %) der untersuchten Patient\*innen kamen mit alleiniger MI ohne zusätzliches Vitium. Alle anderen Patient\*innen zeigten mindestens ein weiteres Vitium. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der weiteren Klappenvitien sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3. Basischarakteristika. Die Tabelle zeigt die Demographie, den EuroScore II mit Einteilung des Risikos einer 30-Tages-Sterblichkeit, die Genese der MI, die Häufigkeit der untersuchten Vorerkrankungen aufgelistet nach ihrer Häufigkeit, den APACHE-II Score bei Aufnahme auf die ITS sowie die weiteren präinterventionell ermittelten Klappenvitien. Angegeben sind jeweils die Mediane und Interquartile oder absolute und relative Häufigkeiten.**

N = 156		
<b>Demographie</b>		
Alter (in Jahren)	77	(72-82)
Alter > 75 Jahre	94	(60,1 %)
Geschlecht: w	51	(32,7 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7	(23,4 – 28,8)
<b>EuroScore II (%)</b>		
geringes Risiko (< 4%)	6,4	(3,8 – 13,5)
mittleres Risiko (4-9%)	40	(25,6 %)
hohes Risiko (> 9%)	62	(39,7 %)
54		(34,6 %)
<b>Genese MI</b>		
funktionell	152	(97,4 %)
degenerativ	4	(2,6 %)
<b>Vorerkrankungen</b>		
LVEF (%)	35	(24 – 50)
Gruppe I (LVEF > 49 %)	41	(26,3 %)
Gruppe II (LVEF 40 - 49 %)	35	(22,4 %)
Gruppe III (LVEF < 40 %)	80	(51,3 %)
<b>NYHA</b>		
I	1	(0,6 %)
II	17	(10,9 %)
III	108	(69,2 %)
IV	30	(19,2 %)
<b>sPAP</b>		
normal	68	(43,6 %)
moderat erhöht (31 – 55 mmHg systolisch)	71	(45,5 %)
schwer erhöht (> 55 mmHg systolisch)	17	(10,9 %)
Arrhythmie	137	(87,8 %)
Chronische Nierenerkrankung	124	(79,5 %)
Koronare Herzkrankheit	106	(68 %)
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	63	(40,4 %)
Hyperlipoproteinämie	63	(40,4 %)
COPD	58	(37,2 %)
APACHE II (n=146)	14	(11 – 19)
<b>weitere Klappenvitien</b>		
AS	7	(4,5 %)
AI	69	(44,2 %)
TI	138	(88,5 %)
PI	76	(48,7 %)
MS	3	(2 %)

sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, AS = Aortenklappenstenose; AI = Aortenklappeninsuffizienz; TI = Triskuspidalinsuffizienz; PI = Pulmonalklappeninsuffizienz; MS = Mitralklappenstenose

### 3.3. Effektivität und Sicherheit der MC-Prozedur

Im Weiteren wurden Effektivität und Sicherheit der MC-Prozedur untersucht. Die Effektivität der Intervention ist in Tabelle 4 dargestellt und zeigt den Erfolg der MI-Reduktion, die Anzahl der eingesetzten MC sowie den  $DG_{\text{mean}}$  der postinterventionellen Echokardiografie-Kontrolle. Anhand der einleitend definierten Reduktionsgrade konnte bei 106 (68 %) der Patient\*innen eine gute Reduktion, bei 28 (18 %) eine moderate und bei 22 (14,1 %) der Patient\*innen eine inadäquate Reduktion der initialen MI III° erreicht werden.

Bei 9 (5,8 %) der Patient\*innen konnte kein MC gesetzt werden. Aufgeteilt nach der Anzahl der eingesetzten MC erhielten: 82 (52,6 %) Patient\*innen einen, 55 (35,3 %) zwei, 9 (5,8 %) drei und 1 (1,6 %) Patient\*in mehr als 3 MC.

Der  $DG_{\text{mean}}$  lag im Median nach Intervention bei 3 mmHg (IQR 2 – 4). In den Untersuchungsbefunden wurde dieser bei 147 (94,2 %) Patient\*innen angegeben. Da bei 9 (5,8 %) Patient\*innen kein MC gesetzt werden konnten, entfielen die entsprechenden Messungen. 124 (85,5 %) Patient\*innen zeigten nach Einsatz des MC eine leichte Stenose und 23 (15,9 %) eine moderate MS nach der Intervention.

15 (9,6 %) der hier untersuchten Patient\*innen mussten im Verlauf erneut versorgt werden. Von diesen 15 Patient\*innen konnte bei 4 (2,6 %) initial kein MC gesetzt werden, 9 (5,8 %) zeigten nach Implantation eines MC weiterhin eine MI III°, wo man sich auf eine erneute Intervention einigte und 2 (1,3 %) zeigten nach MC-Prozedur eine MI II°. Hierbei wurde sich bei 10 (6,4 %) Patient\*innen für einen Klappenersatz entschieden, 4 (2,6 %) erhielten eine erneute MC-Versorgung und 1 (0,6 %) Patient\*in erhielt eine valvuläre Anuloplastie. Die Patient\*innen, die eine erneute MC-Versorgung im Intervall erhielten, sind in dieser Arbeit nicht miterfasst wurden.

**Tabelle 4. Effektivität.** Dargestellt sind die Art der Reduktion der MI nach Intervention, die Anzahl der eingesetzten MC, der postinterventionell, echokardiografisch erhobene mittlere Druckgradient über der MK sowie die Inzidenz und Form einer erforderlichen Re-Intervention. Angegeben sind Median und Interquartile oder absolute und relative Häufigkeiten.

Postinterventionelle MI		
gute Reduktion	106	(68 %)
moderate Reduktion	28	(18 %)
inadäquate Reduktion	22	(14,1 %)
Anzahl der eingelegten Clips (N = Anzahl)		
frustranter Versuch	9	(5,8 %)
1 Clip	82	(52,6 %)
2 Clips	55	(35,3 %)
3 Clips	9	(5,8 %)
> 3 Clips	1	(0,6 %)
DG <sub>mean</sub> (mmHg) über der MK postinterventionell (n = 147)	3	(2 – 4)
leichte Stenose	124	(84,4 %)
mittlere Stenose	23	(15,6 %)
schwere Stenose	0	
Re-Intervention nach erfolgtem MC (N)	15	(9,6 %)
MKE	10	(6,4 %)
Erneutes MC im Intervall	4	(2,6 %)
Sonstige kardiochirurgische Therapie	1	(0,6 %)

MKE = Mitralklappenersatz

Die untersuchten Parameter der Sicherheit während der MC-Prozedur sind in Tabelle 5 dargestellt. Intraoperativ verstarb kein\*e Patient\*in.

**Tabelle 5. Sicherheit der Intervention.**

N = 156		
Intraoperative Mortalität (N)	0	
Konversion mit HLM (N)	2	(1,3 %)
HLM-Dauer (min)	156	(121 – 191)
Ursachen einer Konversion (N)		
Vorhofohrperforation	1	(0,6 %)
Atriumseptumdefekt	1	(0,6 %)

HLM = Herz-Lungen-Maschine

Bei insgesamt 2 (1,3 %) Patient\*innen musste aufgrund von Komplikationen der Herzkatheter abgebrochen und auf eine offene kardiochirurgische Versorgung konvertiert werden. Bei einem\*r Patient\*in kam es während der Dilatation des atrialen Septums einmal zu einer Vorhofohrperforation mit konsekutiver Perikardtampnade und bei einem

Anderem zu einem kreislaurelevanten Atriumseptumdefekt, der operativ versorgt werden musste.

### **3.4. Anästhesiologisches Management**

Die Interventions- und Anästhesiedauer, die verwendeten Anästhetika sowie der intra – und postoperative Transfusionsbedarf ist in Tabelle 6 abgebildet.

Die Dauer der anästhesiologischen Versorgung lag im Median bei 175 min (IQR 145 - 213,8). Die Interventionszeit bei 120 min (IQR: 90 – 155). Bei 138 (87,8 %) der Patient\*innen erfolgte die MC-Prozedur elektiv. Die Narkoseführung erfolgte bei allen Patient\*innen als Allgemeinanästhesie in Form einer total intravenöse Anästhesie (TIVA). Die Standardnarkose erfolgte bei 153 (98,1 %) Patient\*innen mit Remifentanyl und bei allen Patient\*innen mit Propofol. Bei Bedarf wurde eine zusätzliche muskuläre Relaxation durchgeführt. Hierzu erhielten 133 (85,3 %) Patient\*innen Cis-Atracurium. Zur Standardversorgung im Haus gehörte auch die Bereitstellung von 2 EKs auf Abruf auf der Blutbank. 24 (15 %) Patient\*innen hatten eine Hämoglobin-relevante Blutung mit Bedarf einer EK-Versorgung nach der Intervention.

**Tabelle 6. Anästhesie, Medikamente und Transfusionsbedarf. Dargestellt sind die Interventions- und Anästhesiedauer, die verwendeten Anästhetika sowie der intra – und postoperative Transfusionsbedarf, jeweils in absoluten und relativen Häufigkeiten oder als Median und Interquartilen.**

Dauer Anästhesie	(min)	175	(145 – 213,8)
Dauer Intervention	(min)	120	(90 – 155)
Dringlichkeit des Eingriffes (N)			
Elektiv		137	(87,8 %)
Dringlich/Notfall		19	(12,2 %)
Medikamente intraoperativ (N)			
Opioide			
Remifentanil		153	(98,1 %)
Sufentanil		6	(3,9 %)
Fentanyl		12	(7,7 %)
Hypnotika			
Propofol		156	(100 %)
Etomidat		27	(17,3 %)
Midazolam		12	(7,7 %)
Muskelrelaxantien			
Cis-Atracurium		133	(85,3 %)
Rocuronium		2	(1,3 %)
Transfusion (N)			
EK			
intraoperativ		3	(1,9 %)
postoperativ		24	(15,4 %)
TK			
intraoperativ		0	
postoperativ		0	
FFP			
intraoperativ		0	
postoperativ		2	(1,3 %)

EK = Erythrozytenkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

Die anästhesiologische Versorgung, Beatmung sowie das Monitoring sind in Tabelle 7 dargestellt.

Neben dem Basismonitoring bestehend aus einer nicht-invasiven Blutdruckmessung, einem EKG, einer Pulsoxymetrie sowie klebbaren Defibrillator-Patch-Elektroden erhielten weiterhin alle Patient\*innen einen ZVK nach damals gültiger SOP. Zusätzlich wurde bei allen Patient\*innen eine iBP und mindestens ein weiterer peripher-venöser Zugang etabliert. Der Beatmungsmodus war immer druckkontrolliert. Ein Hypnosetiefenmonitoring mittels prozessierter elektro-enzephalographischer (EEG) Signale erhielten 47 (30,1 %) Patient\*innen in Form eines BIS und 56 (35,9 %) durch einen PSI. Weiterhin wurde bei 144 (92,3 %) Patient\*innen der intraoperative ZVD gemessen. Ein Patient\*in erhielt als weiterführendes Monitoring einen Pulmonalkatheter (PAK). 125 (80,1 %) Patient\*innen

konnten nach dem Eingriff im OP extubiert werden. Alle anderen Patient\*innen wurden intubiert beatmet auf die ITS gebracht.

**Tabelle 7. Monitoring und Beatmung. Dargestellt sind die etablierten Zugänge, Art und Parameter der Beatmung sowie das Monitoring. Angegeben sind jeweils die absoluten und relativen Häufigkeiten bzw. Median und Interquartile.**

N = 156		
Zugänge (N)		
ZVK	156	(100 %)
Arterie	156	(100 %)
peripher venös		
1	114	(73,1 %)
>1	42	(26,9 %)
PAK	1	(1,6 %)
Beatmung		
Druckkontrolliert (N)	156	(100 %)
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5,5	(5 – 7)
P <sub>peak</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	18	(16 – 21)
Extubation		
OP (N)	125	(80,1 %)
ITS (N)	31	(19,9 %)
Monitoring		
5-Kanal-EKG	156	(100 %)
Pulsoxymetrie	156	(100 %)
Nicht-invasive Blutdruckmessung	156	(100 %)
ZVD intraoperativ (cmH <sub>2</sub> O) (N = 144)	11,5	(9 – 14)
min	9	(6 – 12,3)
max	14	(10 – 18)
Tiefe der Sedierung (N = 103)		
BIS	47	(30,1 %)
PSI	56	(35,9 %)
Temperatur (°C)		
Temp <sub>min</sub> (n=79)	36	(35,5 – 36,4)
Letzte Temperatur intraoperativ	36,0	(35,6 – 36,5)
Konvektive Wärmetherapie	13	(8,3 %)

ZVK = Zentraler Venenkatheter, PEEP = Positiver Endexpiratorischer Druck, P<sub>peak</sub> = maximaler Beatmungsdruck, BIS = Bispektraler Index, PSI = Patient State Index, Temp<sub>min</sub> = minimale intraoperative Temperatur



### **3.5. Katecholamine**

Der Einsatz von Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin und Enoximon ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Dreiteilung der Gesamtkohorte erfolgte wie eingangs beschrieben anhand der LVEF. Hierbei besteht die Gruppe III (< 40 %) aus 80, Gruppe II (40 – 49 %) aus 35 und Gruppe I (> 49 %) aus 41 Patient\*innen. Patient\*innen, die kein Katecholamin erhielten, wurden mit einem Wert von „0“ in die Berechnung mit einbezogen.

Zur Validierung der Ergebnisse erfolgte hierzu noch die Untersuchung der Intubationshäufigkeit auf der ITS. 16 (39 %) Patient\*innen der Gruppe I, 14 (40 %) Patient\*innen der Gruppe II und 40 (50 %) Patient\*innen der Gruppe III mussten auf der ITS nachbeatmet werden. Die Intubationshäufigkeit war statistisch zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,419$ ).

**Tabelle 8. Katecholaminbedarf mit Anzahl und Kumulativdosen. Die Kumulativdosen sind jeweils gewichtsadaptiert in µg/kg KG angegeben. Patient\*innen, die kein Katecholamin erhielten wurden mit einem Wert von „0“ in die Berechnungen eingebunden. Angegeben sind die absoluten und relativen Häufigkeiten bzw. der Mittelwert der Kumulativdosen.**

	I (N = 41)	II (N = 35)	III (N = 80)	p - Wert
<b>Noradrenalin</b>				
intraoperativ				
Anzahl (N)	39 (95,1 %)	33 (94,3 %)	73 (91,3 %)	0,691
Kumulativdosis (µg/kg KG)	6,2	6,5	8,5	
Postoperativ				
Anzahl (N)	6 (14,6 %)	9 (25,7 %)	32 (40 %)	0,013
Kumulativdosis (µg/kg KG)	4,6	8,4	7,6	
<b>Adrenalin</b>				
Intraoperativ				
Anzahl (N)	8 (19,5 %)	14 (35 %)	34 (42,5 %)	0,039
Kumulativdosis (µg/kg KG)	0,4	1,6	2,0	
Postoperativ				
Anzahl (N)	0	0	9 (11,3 %)	0,011
Kumulativdosis (µg/kg KG)	0	0	1,4	
<b>Enoximon</b>				
Intraoperativ				
Anzahl (N)	0	0	2 (2,5 %)	0,384
Kumulativdosis (mg/kg KG)	0	0	0,008	
Postoperativ				
Anzahl (N)	0	2 (5,7 %)	3 (3,8 %)	0,658
Kumulativdosis (mg/kg KG)	0	0,1	4,6	
<b>Dobutamin</b>				
Intraoperativ				
Anzahl N	0	1 (2,9 %)	1 (1,3 %)	0,546
Kumulativdosis (mg/kg KG)	0	0,006	0,008	
Postoperativ				
Anzahl N	0	1 (2,9 %)	2 (2,5 %)	0,577
Kumulativdosis (mg/kg KG)	0	0,1	1,0	

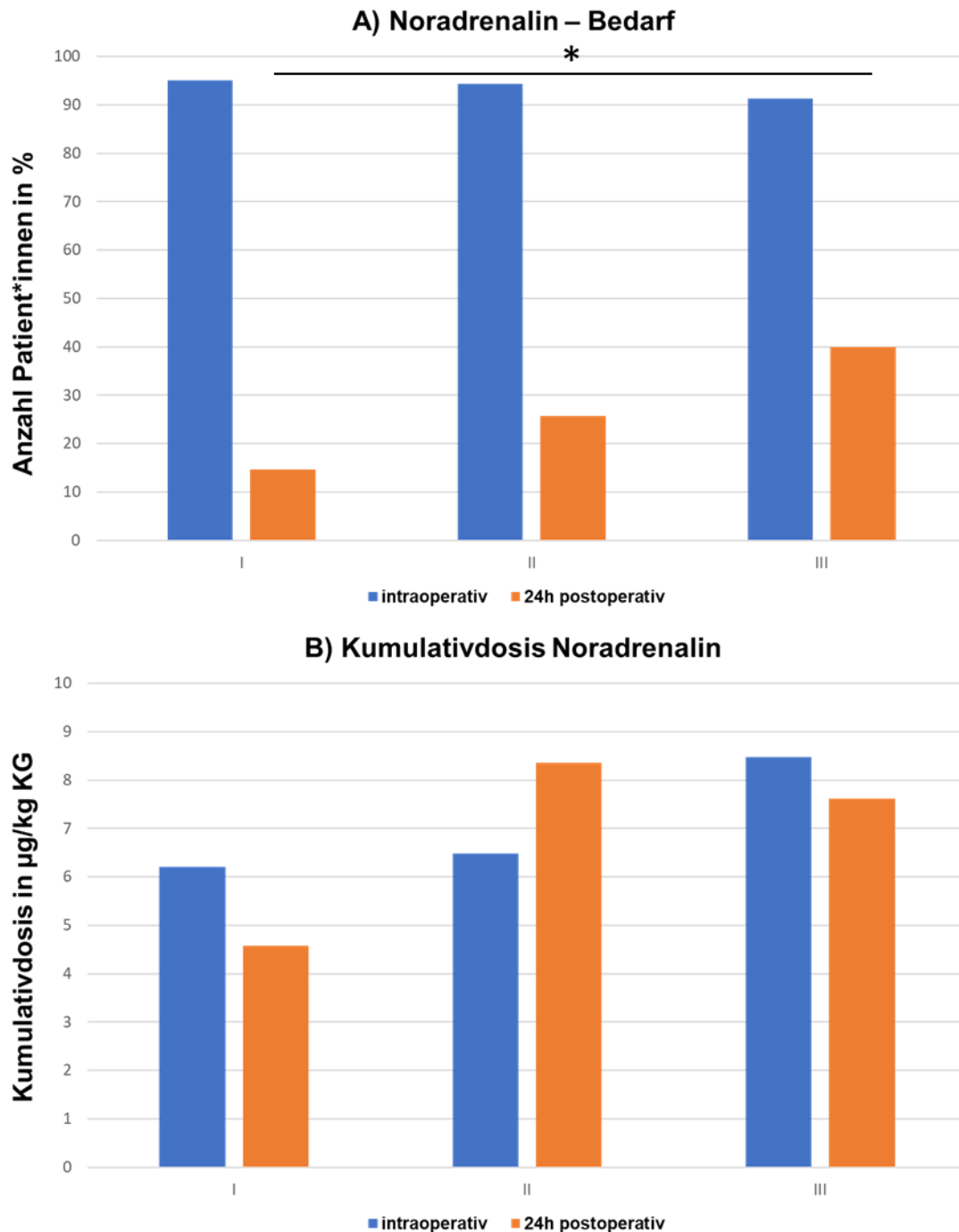
Gruppe I = LVEF > 50 %, Gruppe II = LVEF 40 – 49 %, Gruppe III = LVEF < 40 %

Die intraoperative Noradrenalin-Therapie ergab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Gabe zwischen den Gruppen ( $p = 0,691$ ). Es ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied im Noradrenalin – Bedarf ( $p = 0,013$ ), der sich in der angeschlossenen Post-Hoc-Analyse zwischen Patient\*innen der Gruppe III und der Gruppe I zeigte [32 von 80 Patient\*innen (40 %); kumulative Dosis 7,6 µg/kg vs. 6 von 41 Patient\*innen (14,6 %), kumulative Dosis 4,6 µg/kg] ( $p$  I vs. III = 0,012).

Die Adrenalin-Therapie zeigte sowohl intra- ( $p = 0,039$ ) als auch postinterventionell ( $p = 0,011$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Post-Hoc-Analyse zeigten sich diese Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe III (intraoperativ:  $p$  I vs. III =  $0,039$ ; postoperativ:  $p$  I vs. III =  $0,037$ ). Der prozentuale Anteil der Patient\*innen, die mit Noradrenalin und Adrenalin versorgt wurden sowie deren durchschnittliche Kumulativdosen sind noch einmal in Abbildung 4 (Noradrenalin) und 5 (Adrenalin) visualisiert.

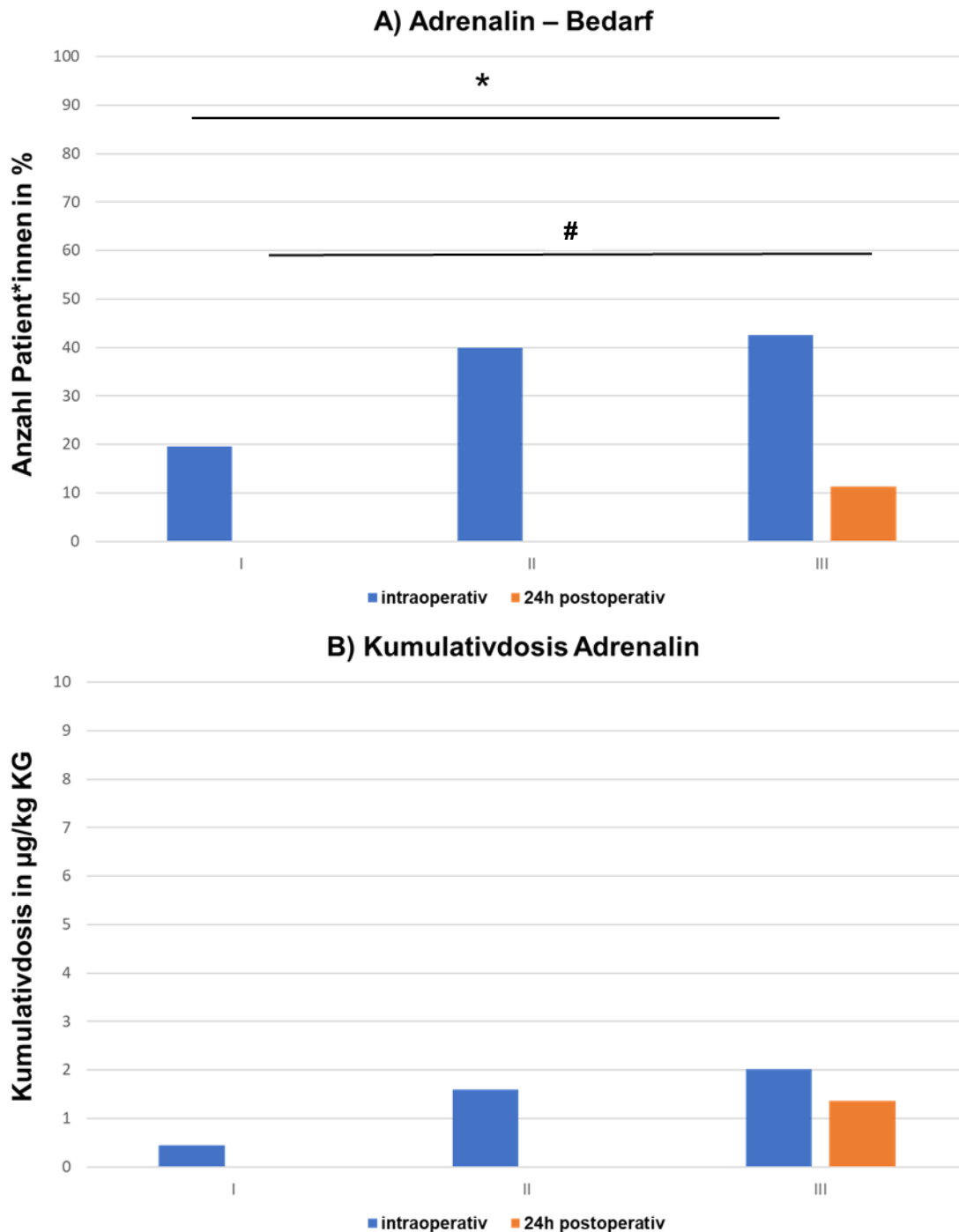
Die übrigen Katecholamine Dobutamin und Enoximon wurden nur selten verabreicht, ein Unterschied zwischen den 3 Gruppen bestand zudem nicht. Dobutamin erhielten ein (1,3 %) Patient\*in aus der Gruppe III und ein (2,9 %) Patient\*in aus der Gruppe II ( $p = 0,546$ ) während der Intervention und in den folgenden 24h zwei (2,5 %) Patient\*innen mit schwerer Einschränkung der LVEF und erneut nur ein Patient\*in aus Gruppe II. Patient\*innen mit erhaltener LVEF bekamen kein Dobutamin. Die Gabe von Enoximon erfolgt intraoperativ bei zwei Patient\*innen aus Gruppe III und postoperativ erhielten fünf Patient\*innen aus Gruppe III, zwei Patient\*innen aus Gruppe II und ein Patient\*in aus Gruppe I Enoximon.

Abbildung 4. Noradrenalin – Bedarf intraoperativ und 24 Stunden nach Intervention. In A) ist der prozentuale Anteil der Patient\*innen dargestellt, die eine Noradrenalin-Therapie benötigten. In B) erfolgte die Darstellung der Kumulativdosen in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG. Die Darstellungen erfolgten erneut nach Aufteilung der Gruppen anhand der definierten LVEF. Signifikante Unterschiede wurden mit einem Asterisk (\* =  $p < 0,05$ ) markiert. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Häufigkeit der Noradrenalin-Therapie 24h postoperativ zwischen Gruppe I und III.



\* = Signifikanz in der Häufigkeit der postoperativen NA-Therapie zwischen Gruppe I und III

Abbildung 5. Adrenalin – Bedarf intraoperativ und 24 Stunden nach Intervention. In A) ist der prozentuale Anteil der Patient\*innen dargestellt, die eine Adrenalin-Therapie benötigten. In B) erfolgte die Darstellung der Kumulativdosen in  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ . Die Darstellungen erfolgten erneut nach Aufteilung der Gruppen anhand der definierten LVEF. Signifikante Unterschiede wurden mit einem Asterisk markiert. Zu sehen ist ein signifikanter Unterschied in der Adrenalin-Therapie intraoperativ (\*) sowie 24h postoperativ (#).



\* = Signifikanz in der Häufigkeit der intraoperativen Adrenalin-Therapie zwischen Gruppe I und III;

# = Signifikanz in der Häufigkeit der postoperativen Adrenalin-Therapie zwischen Gruppe I und III

### **3.6. Postinterventioneller Verlauf**

Die Auswertung des postinterventionellen Verlaufs wurde in Tabelle 9 zusammengefasst.

7 (4,5 %) Patient\*innen verstarben bei Erstaufnahme während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Die durchschnittliche Liegedauer auf der ITS betrug im Median 0,8 Tage (IQR: 0,4 - 1,6) während der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus bei etwa 10 Tagen (IQR: 7 – 19) im Median lag.

70 (44,9 %) Patient\*innen wurden auf der ITS nachbeatmet. Hiervon kamen 31 Patient\*innen noch intubiert beatmet aus dem OP (hierzu siehe Tabelle 7). Die anderen 39 Patient\*innen mussten während des intensivstationären Aufenthaltes erneut intubiert und invasiv ventiliert werden. Die Beatmungsdauer auf der ITS betrug im Median 10,5 Stunden (IQR: 3,3 - 52,3).

**Tabelle 9. Postinterventioneller Verlauf.** Dargestellt ist die Gesamtsterblichkeit im Krankenhaus bei Erstaufnahme, die Aufenthaltszeit auf der ITS und im Krankenhaus, das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung anhand der KDIGO-Klassifikation sowie die Inzidenzen weiterer Komplikationen während des Gesamtaufenthaltes nach Intervention. Angegeben sind jeweils absolute und relative Häufigkeiten bzw. Median und IQR.

N = 156		
Krankenhaussterblichkeit	7	(4,5 %)
Aufenthalt ITS (Tage)	0,8	(0,4 – 1,6)
Aufenthalt KH (Tage)	10	(7 – 19)
Beatmung auf ITS		
Inzidenz (N)	70	(44,9 %)
Dauer in Stunden	10,5	(3,3 – 52,3)
KDIGO (N)		
KDIGO 0	63	(40,4 %)
KDIGO I	37	(23,7 %)
KDIGO II	38	(24,4 %)
KDIGO III	18	(11,5 %)
Postoperative Hämodialyse		
Inzidenz (N)	6	(3,8 %)
Dauer (Tage)	2,5	(2 – 5,3)
IABP	1	(0,6 %)
VAD	0	
Weitere Komplikationen		
Schlaganfall	0	
ACS	4	(2,6 %)
Delir	18	(11,5 %)
Pneumonie	18	(11,5 %)
Blutung	49	(31,4 %)
Sepsis	9	(5,8 %)
HWI	12	(7,7 %)

KH = Krankenhaus, IABP = Intraaortale Ballonpumpe, VAD = Ventricular Assist Device, ACS = Akutes Koronarsyndrom, HWI = Harnwegsinfekt

Das Auftreten einer postinterventionellen Niereninsuffizienz erfolgte wie beschrieben anhand der KDIGO-Klassifikation. Hierbei zeigten 63 (40,4 %) Patient\*innen keine, 37 (23,7 %) Patient\*innen eine leichte, 38 (24,4 %) Patient\*innen eine mittelschwere und 18 (11,5 %) Patient\*innen eine schwere Einschränkung der renalen Funktion nach Intervention. Weiterhin ist zu erwähnen, dass 6 der 18 Patient\*innen mit schwerer Niereneinschränkung bereits vorher eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz zeigten. Insgesamt mussten weitere 6 (3,8 %) Patient\*innen neu mit einer Hämodialyse unterstützt werden, wobei hierunter die mittlere Dialysezeit bei 2,5 Tagen (IQR: 2 – 5,3) lag. Aufgrund einer neu aufgetretenen hämodynamischen Inkompetenz benötigte ein (0,6 %) Patient\*in nach MC eine IABP zur Aufrechterhaltung einer adäquaten zerebralen Perfusion aufgrund eines

systemischen linksventrikulären Versagens bei hämodynamisch relevanter Perikardtamponade.

Zu den häufigsten Komplikationen gehörten mit 31,4 % postoperative Nachblutungen, sowie bei jeweils 18 (11,5 %) Patient\*innen das Delir und die Pneumonie. Ein ACS zeigten 4 (2,6 %) Patient\*innen, 9 (5,8 %) eine Sepsis und 12 (7,7 %) einen Harnwegsinfekt. Keiner der untersuchten 156 Patient\*innen zeigte nach Intervention einen zerebralen Insult.

Zur Überprüfung von Unterschieden im postinterventionellen Verlauf, wurde die oben genannte Tabelle 9 modifiziert, um Differenzen zwischen den LVEF-abhängigen Gruppierungen zu detektieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den primären Outcome-Parametern in Abhängigkeit von der initialen LVEF. Der einzige signifikante Unterschied bestand im Auftreten des ACS ( $p = 0,036$ ), der in Gruppe II am häufigsten auftrat.



**Tabelle 10. Postinterventioneller Verlauf in Abhängigkeit der LVEF. Modifikation nach Tabelle 8. Angegeben sind die absoluten und relativen Häufigkeiten bzw. Median und Interquartile.**

	I (n = 41)	II (n = 35)	III (n = 80)	p – Wert
Krankenhaussterblichkeit	1 (2,4 %)	2 (5,7 %)	9 (5 %)	0,752
Aufenthalt ITS (Tage)	0,7 (0,4 – 1,6)	0,7 (0,4 – 1,6)	0,8 (0,4 – 2,2)	0,225
Aufenthalt KH (Tage)	8 (6,3 – 14,5)	9,5 (5,5 – 17)	12 (7 – 20,8)	0,172
Beatmung auf ITS				
Inzidenz	16 (39 %)	14 (40 %)	40 (50 %)	0,419
Dauer (Stunden)	7 (3 – 23)	10,5 (5,8 -33,5)	14,5 (3,3 – 54)	NA
KDIGO				
KDIGO 0	17 (41,5 %)	13 (37,1 %)	33 (41,3 %)	0,532
KDIGO I	15 (36,6 %)	8 (19,5 %)	14 (17,5 %)	
KDIGO II	5 (12,2 %)	9 (25,7 %)	24 (30 %)	
KDIGO III	1 (9,8 %)	5 (14,3 %)	9 (11,3 %)	
Postoperative Hämodialyse				
Inzidenz	1 (2,4 %)	2 (5,7 %)	2 (3,8 %)	NA
Dauer (Stunden)	2	2,5	9,33	NA
IABP	0	1 (2,86 %)	0	NA
VAD	0	0	0	NA
weitere Komplikationen				
Schlaganfall	0	0	0	1,000
ACS	0	3 (8,6 %)	1 (1,3 %)	0,036
Delir	4 (9,8 %)	5 (14,3 %)	9 (11,3 %)	0,823
Pneumonie	7 (17,1 %)	4 (11,4 %)	7 (8,8 %)	0,401
Blutung	15 (36,6 %)	11 (31,4 %)	23 (28,8 %)	0,681
Sepsis	3 (7,3 %)	2 (5,7 %)	4 (5 %)	0,875
HWI	6 (14,6 %)	0	6 (7,5 %)	0,059

Gruppe I = LVEF > 50 %, Gruppe II = LVEF 40 – 49 %, Gruppe III = LVEF < 40 %

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die von uns durchgeführte retrospektive Studie bezog 156 Patient\*innen ein, die im Zeitraum vom 01.11.2011 bis zum 30.09.2017 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte mit einem MC-Verfahren behandelt wurden.

Bei 134 (86 %) Patient\*innen konnte eine gute bis moderate Reduktion der MI nach Intervention erwirkt werden. Die Gesamtmortalität lag hierbei bei 4,5 % während der Erstaufnahme. Als häufigste Komplikation zeigte sich mit 31,4 % das Auftreten von Blutungen.

Die Narkoseführung erfolgte aufgrund einer fehlenden Narkoseabsaugung im Herzkatheterlabor als TIVA, hauptsächlich in der Kombination aus Remifentanil und Propofol. Bei allen Patient\*innen erfolgte ein druckkontrollierter Beatmungsmodus.

Weiterhin konnte dargestellt werden, dass 145 (92,9 %) Patient\*innen während des Eingriffs eine kreislaufunterstützende Katecholamintherapie überwiegend mit Noradrenalin oder Adrenalin benötigten. Hier zeigte sich, dass v.a. Patient\*innen mit einer Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter LVEF < 40 % sowohl während als auch 24 Stunden nach Intervention signifikant häufiger Katecholamine benötigten als Patient\*innen mit einer erhaltenen LVEF. Dobutamin und Enoximon kamen insgesamt nur sehr selten zum Einsatz und dann nur bei Patient\*innen mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF.

Anhand dieser Daten könnte daher das anästhesiologische Management in Anlehnung an die prä-interventionelle LVEF angepasst werden. So könnte z.B. auf die Anlage eines ZVK bei Patient\*innen mit einer LVEF  $\geq$  40% initial verzichtet werden. Dies könnte eine verkürzte Einleitungszeit und bei gleichbleibender Versorgungsqualität eine Optimierung der Ressource nach sich führen.

### **4.2. Vergleichbarkeit des Studienkollektivs**

Das mediane Alter der Patient\*innen lag bei 77 Jahren und damit 9,7 Jahre über dem Alter der Patient\*innen aus der EVEREST-II-Studie (~ 67 Jahre; 41), 1 Jahr über dem der Kohorte aus dem TRAMI-Register (~ 76 Jahre; 44) sowie 3 Jahre über dem der ACCESS-EU Studie (~ 74 Jahre; 46). Insbesondere lag der Anteil der über 75-jährigen mit ca. 10 % höher als in den vergleichbaren Studienkohorten. 75% der untersuchten Kohorte

zeigte im ermittelten Euroscore II ein mittleres bis hohes präoperatives Risiko für eine postinterventionelle 30-Tage-Mortalität. Dies bereits zeigt, dass es sich um Patient\*innen mit multiplen medizinischen Einschränkungen handelte. In der MITRA-FR Studie wiesen die Patient\*innen ebenfalls ein mittleres bis hohes Operationsrisiko gemessen am Euro-Score II auf (49). Die anderen Vergleichsstudien benutzen zur Risikoevaluation andere Scores wie den logistischen EuroScore (44, 46) oder den STS-Score (41, 44, 50). Obwohl die degenerative Genese die häufigste Ursache der MI darstellt (11) und auch in der EVEREST-II-Studie hauptsächlich Patient\*innen mit primärer Ätiologie (73 %) untersucht wurden (41), wiesen die Patient\*innen aus unserem Kollektiv überwiegend eine sekundäre Ursache der MI auf. Dieses Ergebnis korreliert auch mit den beiden großen deutschen bzw. europäischen Untersuchungen des TRAMI-Registers (44) und mit denen der ACCESS-EU Studie (46). Von den Autor\*innen der EVEREST-II Studie wurde anhand einer Subgruppenanalyse postuliert, dass v.a. Patient\*innen mit einer funktionellen Genese von einem MC profitieren. Relevante Unterschiede in der Erfolgsrate und den aufgetretenen Nebenwirkungen der Prozedur in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache der MI konnten in einer 2019 publizierten Metaanalyse jedoch nicht nachgewiesen werden (61). Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass eine künftige Unterteilung der Ätiologie zumindest keine relevanten Auswirkungen auf den Erfolg des MitraClip-Verfahrens haben wird.

Die LVEF war bei der untersuchten Patientenkohorte im Median mit 35 % hochgradig reduziert. Patient\*innen aus der Kohorte der EVEREST-II Studie hatten im Mittel eine 60 %-ige LVEF (41). Im Kontrast hierzu wurde bei den Patient\*innen der anderen Vergleichsstudien ebenfalls überwiegend eine hochgradig eingeschränkte LV Funktion beschrieben (44, 46, 49, 50), sodass auch in Hinblick auf die häufiger sekundäre Genese bei Patient\*innen, die für einen MC vorgesehen sind, mit einer eingeschränkten Pumpfunktion zu rechnen ist.

Insgesamt lässt sich die Studienkohorte aus der vorliegenden retrospektiven Studie also eher mit denjenigen des TRAMI-Registers sowie der ACCESS-EU-Studie vergleichen. Grund hierfür könnte sein, dass die Autor\*innen der EVEREST-II-Studie zur Erstuntersuchung des MC-Verfahrens möglichst geringe Störgrößen bezüglich Alter und Nebenerkrankungen des Studienkollektivs inkludieren wollten, was insgesamt jedoch eher weniger den aktuellen klinischen Bedingungen der behandelten Patient\*innen entspricht.

### 4.3. Effektivität und Sicherheit

Die Effektivität und Sicherheit des MC-Verfahrens wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt (TRAMI [44], ACCESS-EU [46], MITRA-FR [49], COAPT [50]), ebenso wie in den initialen EVEREST-I und EVEREST-II-Studien (40, 41).

Mit einer 86%-igen Verbesserungsrate der MI nach MC-Prozedur, liegen die in dieser Arbeit eruierten Ergebnisse in Hinblick auf die Effektivität geringfügig unter denen anderer Studien mit Erfolgsraten im Bereich von 90 – 95 % (44, 46, 49, 50). Ein wesentlicher Aspekt ist hierbei die unterschiedliche Einteilung der Schweregrade in der englischsprachigen Literatur mit der Unterteilung in Grad 1 bis 4+ (gemäß der Einteilung nach der NYHA) im Vergleich zur Einteilung nach DGK von I° bis III° (5, 11). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung in dieser Analyse konnten nur die initialen DGK-Einteilungen aus der untersuchten Patientenkohorte erhoben werden. Nach der NYHA-Klassifikation wurde bereits ein postoperativer Grad von 3 (moderat bis schwer) als erfolgreich klassifiziert, wohingegen in dieser Studie eine gute Reduktion von III° auf I° und eine moderate als Reduktion von III° auf II° definiert wurde. In Studien mit höheren Effizienzen (Verbesserung des postinterventionellen MI-Grades) wurden allerdings Patient\*innen exkludiert, die in diese Analyse einbezogen wurden. Beispielsweise wurde in der TRAMI-Studie die Anzahl der frustranen Implantationen nicht bei der Berechnung berücksichtigt (44). Da jedoch alle Patient\*innen für ein MC vorgesehen waren, müssten auch die frustranen Implantationsversuche in eine nicht erfolgreiche Prozedur eingerechnet werden. Auch wurden nicht alle Patient\*innen vor Entlassung erneut untersucht bzw. die Daten waren nicht vorhanden, sodass zuletzt von einer veränderter Gesamtzahl ausgegangen wurde (44, 46, 49, 50). Dennoch lag die Erfolgsquote dieser Arbeit trotz der vorrangig funktionellen MI deutlich über den 77 % aus den Ergebnissen der EVEREST-II Studie (41), was möglicherweise die steigende Expertise der Interventionalist\*innen widerspiegelt.

Die in dieser Arbeit angegebene Rate an frustranen Implantationen liegt mit 5,8 % zwischen den angegebenen frustranen Implantationsversuchen der Vergleichsstudien (TRAMI [44]: 3,4 %; ACCESS-EU [46]: 0,4 %; MITRA-FR [49]: 9,2 %; COAPT [50]: 3%). Der Bedarf einer Re-Intervention war mit 9,6 % im Vergleich zur EVEREST-II Studie (41) mit 23 % deutlich niedriger und spiegelt möglicherweise die steigende Erfahrung der Interventionalist\*innen wider. Auch in der ACCESS-EU Studie war bei 11,5 % der Patient\*innen eine Re-Intervention innerhalb der ersten 12 Monate nach Intervention nötig.

Da in dieser Arbeit nicht die gesamte Kohorte über einen vergleichbaren Zeitraum untersucht wurde, besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Häufigkeit einer Re-Intervention unterschätzt wurde.

Der Sicherheitsaspekt in dieser Studie umfasste die Untersuchung intraoperativer Komplikationen mit Blick auf die Sterblichkeit oder den Bedarf einer operativen Konversion innerhalb der perkutanen Intervention. Die intraoperative Mortalität lag dabei bei 0%, was sich – mit Ausnahme einer Studie – mit den Resultaten der Literatur deckt. Die TRAMI-Studie (44) erfasste allerdings eine intraoperative Letalität von 0,1 % - einer von 825 Patient\*innen verstarb intraoperativ. Angesichts der Grunderkrankung und der multiplen Komorbiditäten kann dennoch im Verhältnis von einer sicheren Intervention gesprochen werden. Bezüglich der Konversion war in der aktuellen Analyse bei 2 Patient\*innen (1,2 %) eine chirurgische Konversion notwendig. Es waren nur Patient\*innen mit eingeschränkter LVEF betroffen. Die Notwendigkeit der Konversion war auf einen Vorhofseptumdefekt sowie eine Vorhofohrperforation zurückzuführen. Die Notwendigkeit einer Konversion wurde in der ACCESS-EU-Studie bei 2 Patient\*innen beschrieben und wurde in einem Fall ebenfalls mit einem Septumdefekt begründet, der aufgrund der bestehenden Gewebeveränderungen durch das Einführen des Katheters erzeugt wurde (46). Die TRAMI-Studie registrierte 6 von 479 Patient\*innen (1,3 %), bei denen die Prozedur abgebrochen wurde, weil eine Implantation nicht möglich war (44).

Die Gesamtmortalität während des Krankenhausaufenthaltes lag in der untersuchten Population bei etwa 4,5 % und war somit etwas höher als in den Ergebnissen des TRAMI-Registers (44) mit 2,2 %, der ACCESS-EU-Studie (46) mit 3,4 % und den initialen Ergebnissen der EVEREST-II (41) mit etwa 0,9 %. Bei letzterer Studie sollte betont werden, dass die untersuchte Kohorte ausschließlich Patient\*innen mit degenerativer MI, welche sich häufig asymptomatisch zeigte und mit einer guten LVEF assoziiert war, inkludierte.

Die mit Abstand häufigste Komplikation war mit 31,4 % postinterventionelle Blutungen. Dabei zeigte sich eine überproportional erhöhte Ereignisrate, da Blutungen bei den Studien anderer Autoren überwiegend mit < 10 % angegeben wurden (44, 46, 49). Diese Diskrepanz ist am ehesten dadurch zu erklären, dass in dieser Studie sämtliche Blutungen inkludiert wurden, während in vergleichbaren Arbeiten (44, 46, 49) hauptsächlich auf höhergradige bzw. relevante Hämorrhagien eingegangen wurde, die eine Transfusion notwendig machten, sodass an dieser Stelle von einem Detektionsbias auszugehen ist.

Dennoch zeigte sich auch in diesen Studien, dass Blutungen nach Intervention, insbesondere im Bereich der inguinalen Punktionsstelle, zu den häufigsten Komplikationen zählten oder sogar die häufigste Komplikation waren (41, 44, 46, 49, 50).

Dafür werden unterschiedliche Gründe diskutiert: a) der große venöse Defekt, der durch den 24-F-Katheter entsteht, und b) die Gabe von Antikoagulantien, die die Blutungsneigung erhöhen (44). Es bestehen chirurgische Ansätze für ein Preclosure-Konzept durch eine Naht anstatt einer manuellen Kompression mit unklarem Ausgang (62, 63). Auch das peri- bzw. postoperative Antikoagulationsregime sollte hinsichtlich der Menge und Art der Medikation individuell angepasst werden. Zusätzlich existieren in Studien Hinweise darauf, dass insbesondere Patient\*innen höheren Alters und mit insgesamt schlechterem Gesundheitszustand häufiger von schweren Komplikationen mit negativem Outcome betroffen sind (64). Das Auftreten von chronischen Nieren- und Atemwegserkrankungen (CKD, COPD) in einer Population korrelierte ebenfalls mit einem schlechteren Outcome im Vergleich zu anderen Kohorten (44, 46, 49, 50).

Die in dieser Arbeit ermittelten postinterventionelle Morbidität ist mit den Ergebnissen anderer Studien hinsichtlich der Inzidenz von Schlaganfällen, ACS sowie Nierenfunktionsverschlechterungen vergleichbar (44, 46, 49, 50). Interessanterweise ist in den vorliegenden Vergleichsstudien das Auftreten eines postinterventionellen Delirs nicht untersucht worden (41, 44, 46, 49, 50). Da der Einsatz von MC derzeit v.a. für ältere, multimorbide Patient\*innen indiziert ist und etwa 50% der Patient\*innen > 65 Jahren als entsprechende Risikogruppe häufiger ein postoperatives Delir erleiden (65). Dies ist meist mit protrahierten Krankenhausaufenthalten und einem häufig schlechteren Outcome assoziiert (65, 66) und sollte gerade bei dieser Patientenkohorte regelmäßig postinterventionell untersucht werden.

#### **4.4. Anästhesiologisches Management**

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigte sich mit dem anästhesiologischen Management bei MC-Prozeduren.

##### **4.4.1. Allgemeinanästhesie**

Alle Patient\*innen wurden mit einer Allgemeinanästhesie in Form einer TIVA narkotisiert. Grund hierfür war das Fehlen einer Narkoseabsaugung im Herzkatheterlabor am Charité Campus Mitte. Auch im Rahmen der EVEREST-II-Studie erhielten die Patient\*innen eine Vollnarkose, jedoch ohne genauere Erläuterung des Anästhesieverfahrens (41). Leider

wurden auch in den anderen größeren Outcome-Studien wie dem TRAMI-Register (44), der ACCESS-EU Studie (46), der MITRA-FR-Studie (49) sowie der COAPT-TRIAL (50) keine genauen Angaben zur anästhesiologischen Versorgung hinterlegt. Als Gründe für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie werden häufig die bessere Toleranz einer prolongierten TEE-Kontrolle, die Vermeidung von Bewegungen der Patient\*innen und die besseren Implantationsmöglichkeiten durch einen Ventilationsarrest bei schwierigen Passagen der Prozedur wie z.B. die Perforation des atrialen Septums oder das Setzen des MC beschrieben. Während auch andere Autor\*innen sich für die Durchführung einer TIVA entschieden (52), wählten wiederum andere Autor\*innen eine balancierte Narkose mit intravenöser Einleitung und volatiler Aufrechterhaltung mittels Sevo- und/oder Desfluran (53, 54). Hier ist zu erwähnen, dass einige Studien kardioprotektive Effekte bei der Nutzung volatiler Anästhetika (insb. Sevofluran) zumindest bei Patient\*innen postulieren, die mit einer Bypassoperation behandelt werden (67, 68). Andererseits konnten andere Autor\*innen keine signifikanten Unterschiede im Outcome bei Patient\*innen mit Bypassoperation im Vergleich zwischen balancierter Narkose und TIVA feststellen (69). Große Studien, die eine klare Überlegenheit volatiler Anästhesie gegenüber einer TIVA belegen, gibt es bisher nicht. Ob ein balanciertes Narkoseverfahren bei Patient\*innen mit MC eventuell Unterschiede im Outcome zeigen würde, ist bislang nicht belegt. Ein weiterer relevanter Aspekt in Hinblick auf die Narkoseführung ist der Effekt der volatilen Anästhetika auf die Umwelt, insbesondere auf die Ozonschicht. Aufgrund der klimatischen Veränderungen im Rahmen des Klimawandels sollte auch im medizinischen Bereich die Emission von Treibhausgasen berücksichtigt werden. So sollte im Rahmen einer balancierten Allgemeinanästhesie auf Lachgas und Desfluran verzichtet werden und Sevofluran (mit Minimal-Flow) oder eine TIVA präferiert verwendet werden (70). Sollten sich die postulierten kardioprotektiven Effekte einer Sevofluran Narkose (71, 72, 73) in Zukunft nicht bestätigen lassen, könnte der Umwelt-Aspekt ebenfalls als Argument für eine Präferenz der TIVA genutzt werden.

Weiterhin wird in der Literatur bereits die Möglichkeit zur Analgosedierung als Alternative zur Allgemeinanästhesie diskutiert. Hier konnten bereits mehrere Studien zeigen, dass eine Analgosedierung eine mögliche, sichere Alternative bei gleicher Effektivität sein könnte (52, 55, 74, 75, 76). Diese Studien konnten zeigen, dass die Implantationsraten sowie die Outcomeparameter, insbesondere Mortalität, Konversion zu einer chirurgischen Versorgung, Blutungen oder andere zerebro- bzw. kardiovaskuläre

Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Narkoseverfahren zeigten. Auf der anderen Seite zeigten sich teilweise kürzere Aufenthaltszeiten auf der ITS und im Krankenhaus (74, 75). Die Möglichkeit einer Analgosedierung könnte in Zukunft somit Patient\*innen als gleichwertiges Verfahren im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung vorgeschlagen werden, wenn nach vorheriger, individualisierter Prüfung durch das Heart Team die Möglichkeit hierzu besteht. Nach aktuellen Studienergebnissen müssten hiervon jedoch Patient\*innen mit Adipositas per magna (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, bei Intoleranz einer ruhigen Rückenlage während der Intervention oder bei erhöhtem Risiko eines gastroösophagealen Reflux oder anderen Bedingungen, die zu einem insuffizientem Atemweg führen könnten, ausgeschlossen werden (55). Beim Entscheid für eine Analgosedierung muss dennoch ebenso ein erfahrener Kardioanästhesist\*in die Narkose überwachen, falls die Notwendigkeit zur Allgemeinanästhesie oder eine chirurgische Intervention notwendig wird.

Die mediane Interventionszeit lag in dieser Studie bei 120 min (IQR: 90 – 155). Am häufigsten sind die durchschnittlichen Interventionszeiten angegeben. Diese lagen im Durchschnitt zwischen 100 und 140 (44, 46, 52, 53) min und entsprechen damit etwa unseren Ergebnissen.

Die mediane Anästhesiedauer lag in unserer Studie bei etwa 175 min (IQR: 145 – 213,8) für Einleitung, Narkoseerhaltung und Ausleitung und war damit etwa 60 min länger als die Intervention (120 min; IQR: 90 – 155). Leider gibt es nur wenige Studien, die sich direkt mit der anästhesiologischen Versorgung von MC-Prozeduren beschäftigen, sodass sich die Narkosedauer nicht gut vergleichen lässt. Am häufigsten sind die durchschnittlichen Interventionszeiten angegeben. Diese lagen im Durchschnitt zwischen 100 und 140 (44, 46, 52, 53) min und entsprechen damit etwa unseren Ergebnissen. Eine etwa 60-minütig längere Anästhesiedauer scheint in Hinblick auf die Etablierung des umfangreichen Monitorings und der Narkoseeinleitung jedoch realistisch. Die Möglichkeit einer kürzeren Einleitungsphase durch ein individualisiertes Monitoring-Konzept ist im nächsten Abschnitt beschrieben.

#### **4.4.2. Monitoring**

Die postinterventionelle Überwachung erfolgte bei allen Patient\*innen nach Versorgungskriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der ITS (77) für etwa 24 Stunden



und korreliert damit mit den Ergebnissen von TRAMI (44; Median: 1d) und der ACCESS-EU Studie (46; Median 1d).

Das standardisierte Monitoring erfolgte wie in den Versorgungsleitlinien der DGAI empfohlen (51). Da überwiegend schwer kranke Patient\*innen mit einem MC versorgt werden, lag der Fokus der anästhesiologischen Versorgung insgesamt eher auf einem umfangreichen, invasiven Monitoring. Neben einer invasiven Blutdruckmessung erhielten hierbei alle Patient\*innen einen ZVK. Indikationen einer ZVK-Anlage sind hierbei v.a. die Gabe von hochdosierten, venenreizenden Agentien wie beispielsweise Katecholamine und hyperosmolare Lösungen oder die Messung des ZVD (78). Als alleiniger Evaluationsmarker des Volumenstatus ist der ZVD aus heutiger Sicht jedoch nicht mehr geeignet (79), sondern fungiert eher als prognostischer Parameter. Eine indirekte Messung der LA/LV-Funktion bzw. für das Auftreten einer Perikardtampnade ist der ZVD beim MitraClip-Verfahren ebenfalls nicht notwendig, da die Untersuchung unter TEE-Kontrolle sowie durch Katheter-basierte direkte Druckmessung durchgeführt wird. Somit ist die Messung des ZVD kein alleiniges Argument für die Etablierung eines ZVK (80). Alternativ zu einem ZVK wurde in anderen Studien unter Lokalanästhesie in der rechten oder linken *Arteria radialis* ein Zugang für die iBP gelegt. Die Verlängerungsleitung des femoralen Venenkatheters wurde als zentraler Gefäßzugang verwendet und die relativen Messungen des zentralen Venendrucks wurden über diese Leitung vorgenommen (54). Weitere nichtinvasive Möglichkeiten zur Abschätzung des ZVD während der körperlichen Untersuchung sind z.B. die Bestimmung des Jugularvenendrucks, der *Peripheral Venous Collapse* Test sowie die sonografische Darstellung der Vena cava inferior (80). Demgegenüber scheint es jedoch einen Zusammenhang zu geben zwischen einem erhöhten ZVD nach kardiochirurgischer Intervention und nach Aufnahme auf die ITS, bezogen auf Morbidität und Mortalität (81). Ob es eine ähnliche Korrelation bei Katheter-gestützten Interventionen wie der MC-Prozedur gibt, ist bisher noch nicht untersucht worden, sodass die Relevanz einer ZVD-Messung in Bezug auf die Morbidität und Mortalität beim MC-Verfahren im Vergleich zu kardiochirurgischen Operationen aktuell nicht beurteilt werden kann. Ein direkter Vergleich zwischen Chirurgie und Intervention ist vermutlich jedoch schwerlich möglich.

Alle invasiven Maßnahmen bergen ferner eigene Risiken. So kann es z.B. während der Anlage eines ZVK zu Verletzungen der Gefäße mit Blutungen und Hämatombildung (anatomische Landmarken ca. 8,2 % vs. ultraschallgestützt ca. 1,6 %), arteriellen

Fehlpunktionen (anatomische Landmarken ca. 6,9 % vs. ultraschallgestützt ca. 1,4 %) oder Pneumothoraces (anatomische Landmarken ca. 3,1 % vs. ultraschallgestützt ca. 1,3 %) kommen (82). Außerdem stellt jeder Katheter eine potenzielle Infektionsquelle dar, die v.a. bei älteren Patient\*innen zu zusätzlichen Komplikationen im weiteren Behandlungsverlauf führen kann (83). Die direkten Komplikationen einer ZVK-Anlage wurden in dieser Arbeit zwar nicht untersucht, es ist aber hypothetisch davon auszugehen, dass sie reduziert werden können, wenn kein zentraler Zugang etabliert werden muss.

Auch die Gabe von kardiovaskulär aktiven Medikamenten stellt keine definitive Notwendigkeit für die Etablierung eines ZVK dar. So zeigen Studien, dass die Gabe von Katecholaminen auch über einen sicher etablierten peripheren Zugang sicher möglich ist (84, 85). Das Auftreten von Extravasationen oder lokalen Ischämien mit Gewebeschädigung scheinen eher selten aufzutreten, insbesondere bei kurzen Anwendungszeiten (84). So stellt ein Artikel in der Zeitschrift „Die Anästhesiologie“ orientierende Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Herz-Kreislauf-wirksamer Substanzen über einen peripheren venösen Zugang auf. Hierzu zählen: eine möglichst proximale Lage z.B. im Bereich der Fossa cubitalis, ein Zugang mit einer Größe von mindestens 20 Gauge (G), eine sichere venöse Lage, eine Applikationszeit von < 12 Stunden, eine kontinuierliche Laufrate von maximal etwa 0,1 µg/kgKG/min Noradrenalin sowie die regelmäßige Kontrolle eine Extravasation im Bereich der Einstichstelle. Zudem ist die Anlage mindestens eines weiteren peripheren Zugangs empfohlen, da das Katecholamin allein über einen Zugang laufen sollte (86). Somit könnten Patient\*innen während MC-Prozeduren und einem peri-interventionellen Katecholaminbedarf möglicherweise auch nur mit einem zusätzlichen, peripheren Zugang versorgt werden. Sollte sich nach der Intervention ein protrahierter Bedarf an Herz-Kreislauf-unterstützenden Medikamenten zeigen, könnte die ZVK -Anlage auch auf den Überwachungsstationen erfolgen. Bezugnehmend auf die Ergebnisse dieser Arbeit, könnte daher insbesondere bei Patient\*innen mit einer erhaltenen LVEF, nach entsprechender präoperativer Evaluation, möglicherweise in Zukunft auf eine ZVK-Anlage verzichtet werden. Hierdurch könnten v.a. die hypothetischen Nachteile eines ZVK bei dieser Kohorte vermieden werden.

Ein weiterer Aspekt ist sowohl die Zeit als auch das notwendige Material für die ZVK-Anlage. Leider gibt es keine Studien, die sich mit der Dauer zur Etablierung eines ZVK beschäftigen. Eine Arbeit gibt eine Zeit von etwa 15 Minuten während der Einleitungsphase für das Legen eines ZVK an (87).

Aufgrund der oben genannten Aspekte sowie den erhobenen Daten aus dieser Untersuchung könnte demnach auf die Anlage eines ZVK bei Patient\*innen mit einer LVEF > 40 % nach individualisierter Begutachtung verzichtet werden. Somit könnten sowohl mögliche Komplikationen vermieden werden, Material eingespart und letztlich auch die Einleitungszeiten um etwa 15 Minuten verkürzt werden.

#### **4.4.3. Katecholaminbedarf**

In Hinblick auf den Katecholaminbedarf konnte gezeigt werden, dass zwar der Großteil der Patient\*innen unabhängig von der LVEF v.a. intraoperativ einen Katecholaminbedarf zur hämodynamischen Unterstützung aufweist, jedoch insgesamt nicht in der gleichen Häufigkeit. Hier konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen unabhängig von der LVEF intraoperativ Noradrenalin brauchten, dass aber nur Patient\*innen mit einer eingeschränkten LVEF einen protrahierten Bedarf zeigten. Auch bei Adrenalin zeigten Patient\*innen einen erhöhten Bedarf sowohl intra- als auch postoperativ. Auch in anderen Studien wurde zwar der Bedarf an Katecholaminen angegeben, jedoch nicht anhand der LVEF unterschieden (52, 54).

Welche Ursachen genau zu einem erhöhten Inotropikabedarf gerade in der Gruppe der Patient\*innen mit einer LVEF < 40 % verantwortlich sind oder ob die hier gefundenen Ergebnisse auch in anderen Patientenkollektiven reproduzierbar wären, ist bisher noch nicht bekannt und bedarf weiterer Abklärung. Möglicherweise liegen die Gründe in schlechteren hämodynamischen Kompensationsmechanismen während der Allgemeinanästhesie. Diese führt zu einem durch Vasodilatation und durch die Reduktion des Sympathikotonus zu einer Umverteilung des intrathorakalen Blutvolumens in die Peripherie mit konsekutiver Reduktion der Vorlast und zum anderen führt die mechanische Ventilation ebenfalls zu einer Störung der Interaktion zwischen Herz und Lunge, was synergistisch eine Hypotonie begünstigt (88). Darüber hinaus zeigen Patient\*innen mit chronischer Herzinsuffizienz generell häufiger Blutdruckschwankungen sowie eine erhöhte Mortalität (89).

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass eine Unterteilung von Patient\*innen vor MC-Prozeduren nach vorbestehender LVEF unterschiedliche intraoperativ getroffene Maßnahmen zeigt. Somit könnte ein individualisiertes, anästhesiologisches Management, insbesondere bei der ZVK-Anlage, entsprechend der LVEF sinnvoll sein.

## 5. Limitationen

Limitierend ist zu erwähnen, dass aufgrund einer fehlenden Narkoseabsaugung im Herzkatheterlabor alle Patient\*innen mittels TIVA geführt wurden. Demnach kann es sein, dass sich unterschiedliche Ergebnisse bei Durchführung einer balancierten Narkose zeigen würden.

Außerdem waren einige Daten nicht vollständig, sodass teilweise von einer unterschiedlichen Gesamtzahl der Kohorte ausgegangen werden musste. Da hierbei jedoch nur einige Teilaspekte in geringer Zahl betroffen sind und der Großteil der untersuchten Parameter auf die angegebene Gesamtpopulation bezogen ist, wurde sich für die angegebene Gesamtpopulation entschieden.

Zur Ergänzung der hier erhobenen Daten könnten ebenfalls die Informationen des Campus Virchow Klinikum sowie des Campus Benjamin Franklin erhoben werden, um einen umfassenden Überblick der Situation an der Charité – Universitätsmedizin Berlin zu erhalten. Außerdem könnte man auch direkt die Daten dieser Arbeit mit den Ergebnissen der anderen Campi vergleichen bei denen die Möglichkeit einer balancierten Narkose unter Einsatz volatiler Anästhetika besteht, sodass es eventuell auch Unterschiede im Inotropikabedarf sowie im Outcome geben könnte.

## 6. Fazit und Ausblick

Die Möglichkeit einer minimalinvasiven Behandlung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz durch den Einsatz von MitraClips bildet eine sehr gute therapeutische Alternative bei multimorbiden, älteren Patient\*innen, bei denen ein kardiochirurgischer Eingriff aufgrund erhöhter Risiken nicht mehr in Frage kommt. Hierbei konnte auch in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass der perkutane Therapieansatz sicher und effizient eingesetzt werden kann. Mit zunehmender Expertise der durchführenden Therapeut\*innen und Zentren sowie einer Weiterentwicklung des Verfahrens wird es in Zukunft möglicherweise zu einem weiteren Rückgang der unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Die bisher noch langen Eingriffszeiten sowie die hämodynamischen Veränderungen während und nach Einsatz der MC erfordern eine adäquate Überwachung und Steuerung der Vitalparameter. Wie wir zeigen konnten, benötigen häufig v.a. Patient\*innen mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion eine medikamentöse Unterstützung mittels Katecholaminen v.a. nach der Intervention. Aber auch während der Intervention zeigte sich hier ein erhöhter Bedarf in der Adrenalin-Therapie.

Die Anlage eines zentralvenösen Zuganges kann womöglich in Zukunft zumindest bei Patient\*innen mit erhaltener und moderat eingeschränkter linksventrikulärer Funktion diskutiert und u.U. auch vermieden werden, da es bei dieser Population anhand der Daten dieser Arbeit seltener einer Katecholamintherapie bedarf. Die in der Literatur beschriebene Möglichkeit einer Analgosedierung anstelle einer Allgemeinanästhesie bleibt ebenfalls noch zu diskutieren, da es hier noch sehr unterschiedliche Meinungen gibt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (Hrsgg.). Herzklappen im Überblick (Ventilebene und Herzskelett). Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe. 3. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2012:98.
2. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch HG. Herzklappen. Segelklappen. Duale Reihe Anatomie. 3. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2014:587, 589-591.
3. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsgg.). Phasen der Herzaktion. Physiologie. 7. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2014:173.
4. Herold G (Hrsg.). Mitralklappeninsuffizienz. Innere Medizin. 5. Auflage. Köln, Deutschland: Dr. Gerd Herold, 2015:168
5. Nickenig G, Mohr F. W., Kelm M., Kuck K.-H., Boekstegers P., Hausleiter J., Schillinger W., Brachmann J., Lange R., Reichenspurner H. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe 2, 2013;7:76-90.
6. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of Acquired Valvular Heart Disease. Canadian Journal of Cardiology 2014. 30:962-970.
7. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11.
8. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, Palsky E, Loulmet DF. The „physio-ring“: an advanced concept in mitral valve annuloplasty. The Annals of thoracic surgery. Nov. 1995;60(5):1177-85.
9. Guy P. Armstrong. Mitralklappenprolaps. Auckland, Neuseeland.: Waitemata Cardiology, Auckland Valvular Disorders. MSD Manual, 2018. (Aufgerufen am 18.08.2018 auf <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/herzklappenkrankheiten/mitralklappenprolaps-mkp#>)
10. Oakley RE, Aijaz S. Management-Oriented Classification of Mitral Valve Regurgitation. ISRN Cardiology. 2011;858714.

11. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *The Lancet*. 2009;373:1382-1394.
12. Punnoose L, Burkhoff D, Cunningham L, Horn EM. Functional Mitral Regurgitation Mitral Regurgitation: Therapeutic Strategies for a Ventricular Disease. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20:252-267.
13. Crawford MH. Acute Mitral Regurgitation. *Journal of Intensive Care Medicine*. 1986;1:329-335.
14. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, Scott C, Schaff HV, Tajik AJ. Quantitative Determinantes of the Outcome of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:875:883.
15. Otto CM. Evaluation and Management of Chronic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345:740-746.
16. Carabello BA. The Current Therapy for Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:319-326.
17. Herold G (Hrsg.). *Mitralklappeninsuffizienz*. Innere Medizin. 5. Auflage. Köln, Deutschland: Dr. Gerd Herold, 2015:169
18. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, Supino P, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P, Bucek J. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74:374:380.
19. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Frye RL. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:2078-2085.
20. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 2006;114:e84-e231.

21. Thews G, Mutschler E, Vaupel P (Hrsgg.). *Erworbene Herzklappenfehler. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 5. Auflage. Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999:206-208
22. Kaneko H, Suzuki S, Uejima T, Kano H, Matsuno S, Otsuka T, Takai H, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sagara K, Tanabe H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Prevalence and the long-term prognosis of functional mitral regurgitation in Japanese patients with symptomatic heart failure. *Heart and Vessels*. 2014;29:801-807.
23. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World Journal of Cardiology*. 2014;6:4-7.
24. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott Christopher, Chen Horng, Burnett JC, Enriquez-Sarano M. B-Type Natriuretic Peptide in Organic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2005;111:2391-2397.
25. Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:735-1097.
26. Flachskampf FA, Mügge A, Daniel W. Echokardiographie Indikationen und Aussagen. *Internist*. 2001;42:252-270.
27. Fehske W. Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz durch Echokardiographie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1992;117:950-957.
28. Thomas N, Unsworth B, Ferenczi EA, Davies JE, Mayet J, Francis DP. Intraobserver variability in grading severity of repeated identical cases of mitral regurgitation. *American Heart Journal*. 2008;156:1089-94.
29. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sábada JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022;43:561-632.
30. Pavon AG, Guglielmo M, Mennilli PM, Falcao MBL, Bergamaschi L, Constantin DF, Vivaldo M, Leo LA, Schlossbauer S, Roy CW, Stuber M, Pedrazzini G, Faletra



- F. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients with Mitral Regurgitation. *J. Cardiovasc. Dev.* 2022;9:399.
31. Enriquez-Sarano M. Timing of mitral surgery. *Heart.* 2002;87:79-85.
32. Moss RR, Humphries KH, Thompson CR, Abel JG, Fradet G, Munt BI. Outcome of mitral valve repair or replacement: a comparison by propensity score analysis. *Circulation.* 2003;108:II-90-II-97.
33. Thourani VH, Weintraub WS, Guyton RA, Jones EL, Williams WH, Elkabbani S, Craver JM. Outcomes and long-term survival for patients undergoing mitral valve repair versus replacement: effect of age and concomitant coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2003;108:298-304.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncek O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42:3599-3726.
35. Chambers JB, Prendergast B, lung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Piérard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a “Heart Valve Centre” : ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *European Heart Journal.* 2017;38:2177 – 2183.
36. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D’Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1998;13:240-246.
37. Abbott Vascular. Abbott Park, Illinois, USA. MitraClip Transcatheter Mitral Valve Repair. 2018. (Aufgerufen am 03.09.2018 auf <https://www.vascular.abbott/us/products/structural-heart/mitraclip-mitral-valve-repair.html>)
38. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *European Heart Journal.* 2011;32:2350-2357.

39. Alsidawi S, Effat M, Helmy T. Advances in interventional cardiology: MitraClip. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38:260-268.
40. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, St. Goar F, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A, Sanborn TA, Condado JA, Foster E. Percutaneous Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Technique: Six-Month Results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:2134-2140.
41. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1395-1406.
42. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Mauri L. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:2844-2854.
43. Erste Schweizer Patienten mit dem perkutanen MitraClip(R)-System behandelt. Menlo Park, Kalifornien, 2009. (Aufgerufen am 09.09.2018 auf <https://www.pressportal.ch/de/pm/100016995/100579122>)
44. Schwencke C, Bijuklic K, Ouarrak T, Lubos E, Schillinger W, Plicht B, Eggebrecht H, Baldus S, Schymik G, Boekstegers P, Hoffmann R, Senges J, Schofer J. Impact of cardiac comorbidities on early and 1-year outcome after percutaneous mitral valve interventions: data from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106:249-258.
45. Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, May AE, Lubos E, Boekstegers P, Ouarrak T, Senges J, Schmermund A. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheter Cardiovascular Interventions*. 2015;86:728-35.
46. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and 1-Year Results From the ACCESS-EU, A Prospective, Multicenter, Nonrandomized Post-Approval Study of the MitraClip Therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:1052-1061.

47. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W, Wunderlich N. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren. Empfehlungen des Arbeitskreises Interventionelle Mitralklappen-therapie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. (ALKK). *Der Kardiologe*. 2013;7:91-104.
48. Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, Latib A, Landoni G, Di Mario C, Margonato A, Maisano F, Feldman T, Alfieri O, Colombo A, Godino C. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:306-312.
49. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2297-2306.
50. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2307-2318.
51. Pannen B. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. zu personellen, räumlichen, apparativen und organisatorischen Voraussetzungen sowie zu Anforderungen bei der Erbringung von Anästhesieleistungen bei herzchirurgischen und interventionellen kardiologischen Eingriffen. *Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2016;57:1-4.
52. Patzelt J, Ulrich M, Magunia H, Sauter R, Droppa M, Jorbenadze R, Becker AS, Walker T, von Bardeleben RS, Grasshoff C, Rosenberger P, Gawaz M, Seizer P, Langer HF. Comparison of Deep Sedation With General Anesthesia in Patients Undergoing Percutaneous Mitral Valve Repair. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e007485.

53. Erkilic E, Kesimci E, Döger C, Gümüs T, Ellik S, Kanbak O. Our Anaesthetic Experiences in Patients Undergoing Percutaneous MitraClip Implantation. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2016;44:195-200.
54. H Kothandan, Kian HV, Keong YK, Chih HN. Anesthesia management for Mitra-Clip device implantation. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2014;17:17-22.
55. Berger C, Said E, Haller K, Nordine M, Reinthaler M, Landmesser U, Treskatsch S. Dexmedetomidine Sedation Combined With Remifentanyl in MitraClip Procedures is Feasible and Improves Hemodynamics. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023;37:50-57.
56. EuroScore II-Calculator: zuletzt aufgerufen am 20.10.2019 auf: <http://www.euro-score.org/calc.html>
57. Stähle BE, Tasnady H, Lüscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, Bühler I, Landmesser U, Altwegg L, Wischnowsky MB, Grünenfelder J, Falk V, Corti R, Maier W. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*. 2013;126:15-23.
58. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:1-23.
59. Bienholz, A., Kribben, A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Nephrologie* 8, 247–251 (2013).
60. Jammer Ib, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, Leva B, Rhodes A, Hoeft A, Walder B, Chew MS, Pearse RM. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine – European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015;32:88-105.
61. Venkata VS, Atti V, Pandya B, Kumar V, Edla S, Aedma SR, Patel N, Lui C, Nalluri N, Kliger C. Safety And Efficacy Of Mitraclip In Functional Versus Degenerative Mitral Regurgitation: A Meta-Analysis Of Observational Studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:1233.

62. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, Konorza T, Neumann T, Thielmann M, Wendt D, Erbel R, Eggebrecht H. Suture-mediated arterial access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 81: E139-E150.
63. Geis NA, Pleger ST, Chorianopoulos E, Muller OJ, Katus HA, Bekeredijan R. Feasibility and clinical benefit of suture-mediated closure device for femoral vein access after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *EuroIntervention* 2014 Apr 3; [epub ahead of print].
64. Puls M, Tichelbacker T, Bleckmann A, Hünlich M, von der Ehel K, Beuthner BE, Rüterl K, Beißbarth T, Seipelt R, Schöndube F, Hasenfuß G, Schillinger W. Failure of acute procedural success predicts adverse outcome after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip. *EuroIntervention*. 2014; 9: 1407-1417.
65. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014;383:911-922.
66. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative Cognitive Dysfunction Is Related to Adverse Postoperative Outcomes in the Elderly. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215:12-17.
67. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonna R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64:953-960.
68. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cosseta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomized and placebo-controlled study. *European Journal of cardiothoracic surgery*. 2007;32:319-25.
69. Landoni G, Lomivorotov VV, Neto CN, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, Lembo R, Gazivoda G, Likhvantsev VV, Lei C, Lozovskiy A, Di Tomasso N, Bukamal NAR, Silva FS, Bautin AE, Ma J, Crivellari M, Farag AMGA, Uvaliev NS, Carollo C, Pieri M, Kunstyr J, Wang CY, Belletti A, Hajjar LA, Grigoryev EV, Agrò FE, Riha H, El-Tahan MR, Scandroglio AM, Elnakera AM, Baiocchi M, Navalesi P, Shmyrev VA, Severi L, Hegazy MA, Crescenzi G, Ponomarev DN, Brazzi L, Arnoni R, Tarasov DG, Jovic M, Calabrò MG, Bove T, Bellomo R, Zangrillo A. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1214-1225.
70. Da Costa MG, Kalmar AF, Struys MMRF. Inhaled Anesthetics: Environmental Role, Occupational Risk, and Clinical Use. *J Clin Med*. 2021;10(6):1306.

71. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiology*. 2015;15:128.
72. Yang XL, Wang D, Zhang GY, Guo XL. Comparison of the myocardial protective effect of sevoflurane versus propofol in patients undergoing heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *BMC Anesthesiology*. 2017;17:37.
73. Hu B, Tian T, Hao PP, Liu WC, Chen YG, Jiang TY, Xue FS. The Protective Effect of Sevoflurane Conditionings Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Trials in in-vivo Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:Article 841654.
74. Horn P, Hellhammer K, Minier M, Stenzel MA, Veulemans V, Rassaf T, Luedike P, Pohl J, Balzer J, Zeus T, Kelm M, Westenfeld R. Deep sedation Vs. general anesthesia in 232 patients undergoing percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2017;90:1212-1219.
75. de Waha S, Seeburger J, Ender J, Desch S, Eitel I, Reinhardt A, Pöss J, Fuernau G, Noack T, Merk DR, Schuler G, Sievers HH, Mohr FW, Thiele H. Deep sedation versus general anesthesia in percutaneous edge-to-edge mitral valve reconstruction using the MitraClip system. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:535-43.
76. Rassaf T, Balzer J, Zeus T, Rammos C, Shayganfar S, Hall SV, Wagstaff R, Kelm M. Safety and efficacy of deep sedation as compared to general anaesthesia in percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*. 2014;84:E38-E42.
77. Richtlinie zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen. Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser – MHI-RL. Fassung vom 22.01.2015. Letzte Änderung 02.12.2020.
78. Tse A, Schick MA. Central Line Placement. [Überarbeitet 21.07.2021]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2021.
79. Habicher M, Zajonz T, Bauer A, Böning A, Erb J, Göpfert M, Hackmann C, Haas S, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kilger E, Kröner A, Loer SA, Markewitz A, Reuter D, Schirmer U, Spies C, Treskatsch S, Trummer G, Wiesenack C, Sander M. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten

- Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf; AWMF online, Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2016.
80. Heßler M, Arnemann PH, Ertmer C. Under pressure – Der Stellenwert des zentralen Venendrucks in der modernen Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date*. 2015;11(03):197-212.
  81. Schievenhövel F, Trauzeddel RF, Sander M, Heringlake M, Groesdonk HV, Grubitzsch H, Kruppa J, Berger C, Treskatsch S, Balzer F. High Central Venous Pressure after Cardiac Surgery Might Depict Hemodynamic Deterioration Associated with Increased Morbidity and Mortality. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(17): 3945.
  82. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *International Journal of Critical Illness & Injury Science*. 2015; 5: 170-178.
  83. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. *Journal of Anesthesia* 34, 167–186 (2020).
  84. Loubani OM, Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheter. *Journal of critical care*. 2015; 30: 653.e9-17.
  85. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, Narasimham M, Koenig SJ, Mayo PH. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *Journal of hospital medicine*. 2015; 10: 581-5.
  86. Haas A, Schürholz T, Reuter DA. Perioperative medikamentöse Kreislaufunterstützung in der täglichen Routine. *Die Anästhesiologie*. 2020;69:781-792.
  87. Zafar SU, Khan FA, Khan M. Standardization of Anaesthesia Ready Time and reasons of delay in induction of anaesthesia. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006;56(3):112-5.
  88. Berardini A, Biagini E, Saia F, Stolfo D, Previtali M, Grigioni F, Pinamonti B, Crimi G, Salvi A, Ferrario M, De Luca A, Gazzoli F, Reggiani MLB, Raineri C, Sinagra G, Rapezzi C. Percutaneous mitral valve repair: The last chance for symptoms improvement in advanced refractory chronic heart failure? *International Journal of Cardiology*. 2017;228:191-197.
  89. Pleger ST, Schulz-Schönhagen M, Geis N, Mereles D, Chorianopoulos E, Antaredja M, Lewening M, Katus HA, Bekeredijan R. One year clinical efficacy and reverse cardiac remodelling in patients with severe mitral regurgitation and

reduced ejection fraction after MitraClip implantation. *European Journal of Heart Failure*. 2014;15:919-927.



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marcel Jentsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anästhesiologische Versorgung von MitraClip-Prozeduren – Beschreibung eines universitären Ist-Zustandes“/ „Anesthesiological Care of MitraClip-Procedures - Description of a university actual state“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum.....

Unterschrift.....

## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wären:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch**, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung, insbesondere bei Strukturierung und Darstellung, die im Rahmen dieses Themas sehr wichtig waren. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Auch danke ich **Herrn Dr. med. Christian Berger** für dessen Zweitgutachten und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mit stets eine große Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt **Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Felix Balzer** für die wissenschaftliche Zusammenarbeit sowie die Anleitung, Beratung und Unterstützung im Rahmen der Arbeit. Diese war stets geprägt von einer angenehmen Atmosphäre, wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung.

**Meinen Eltern** möchte ich ganz besonders herzlich danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.

**Meiner Partnerin** danke ich von ganzem Herzen für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihre Liebe und Motivation, vor allem, wenn wieder etwas nicht so lief, wie es laufen sollte.

# Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname:** Jentsch, Marcel  
**Emailadresse:** marcel.jentsch2@charite.de  
**Matrikelnummer:** 219592  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. Sascha Treskatsch  
**Promotionsinstitution/ Klinik:** CC07 Klinik für Anästhesiologie  
m.S. operative Intensivmedizin CCM

**Postanschrift:**  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
**Besucheranschrift:**  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
**Tel. +49 (0)30 450 562171**  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

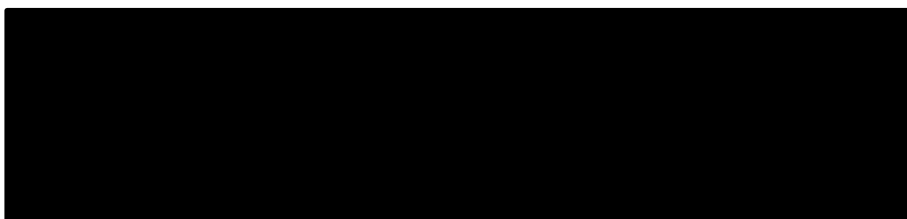
Hiermit bescheinige ich, dass Herr Jentsch innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 08.11.2018

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Berücksichtigung des *Multiplen Testproblem* und entsprechende *Adjustierung der p-Werte*
- *Aufbau und Interpretation von Regressionsmodellen*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.



Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
58. Reinhardtstr. 58