

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Priv.-Doz. Dr. Christoph M. Birner
Innere Medizin

Beeinflussung des von Willebrand Faktors und des von
Willebrand Syndroms durch die Behandlung der
Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip®

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

vorgelegt von Theresia Paula Johanna Koller

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Priv.-Doz. Dr. Christoph M. Birner
Innere Medizin

Beeinflussung des von Willebrand Faktors und des von
Willebrand Syndroms durch die Behandlung der
Mitralklappeninsuffizienz mittels MitraClip®

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

vorgelegt von Theresia Paula Johanna Koller

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Christoph M. Birner

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stephan Hirt

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2021

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, Koller Theresia, geboren am 29. 06. 1995 in Wels (Österreich), erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Wels, 10. 12. 2020

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift
des Promovenden

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Einleitung	8
- Mitralklappeninsuffizienz	8
- Anatomie und Funktion der Mitralklappe	8
- Epidemiologie	9
- Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	9
- Pathophysiologie und Kompensationsmechanismen	11
- Veränderte Flusseigenschaften bei relevanter Mitralklappeninsuffizienz	13
- Druckkurve im linken Atrium	14
- Ätiologie der Herzinsuffizienz	15
- Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz	16
- Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	16
- Anatomische Voraussetzungen für eine perkutane Mitralklappenreparatur	17
- Komplikationen	19
- Mitralklappenchirurgie	20
- von Willebrand Faktor Antigen	21
- von Willebrand Faktor-Aktivität	24
- Blutgruppe 0 und die von Willebrand Faktor-Aktivität	24
- Von Willebrand Erkrankung	24
- Das erworbene von Willebrand-Syndrom	25
- Das Heyde-Syndrom	26
- Zielsetzung und Fragestellung	28

Material und Methoden	29
- Allgemeines	29
- Patientenkollektiv	29
- Einschlusskriterien	30
- Ausschlusskriterien	30
- LogEuroScore und EuroScore II	31
- Ablauf	31
- Perkutane Mitralklappentherapie mittels MitraClip®	32
- Laborchemische Untersuchungen	35
- vWF-Antigen	35
- vWF-Aktivität	36
- Faktor VIII	36
- Kreatinin und GFR-Bestimmung	37
- Echokardiographische Untersuchungen	38
- Farbdoppler-Echokardiographie	38
- Continuous-Wave (CW)-Doppler	38
- Bestimmung des transmitralen Gradienten	39
- Quantifizierung der MI	39
- Datenbank	42
- Statistik	42
- T-Test	42
- Levene-Test	43
Ergebnisse	43
- Blutungen	46
- Veränderung des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII	50
Diskussion	53

Zusammenfassung	60
- Hintergrund und Zielsetzung	60
- Methoden und Ergebnisse	61
- Schlussfolgerung	62
Literatur	63
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
AML	anterior mitral leaflet
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalizylsäure
BG	Blutgruppe
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptid
CDS	Clip Delivery System
CKD-EPI-Formel	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Formel
COAPT-Studie	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® - Study
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	Continuous Wave Doppler
DCM	dilatative Kardiomyopathie
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effective regurgitant orifice area
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore	European System for Cardiac Operation Risk Evaluation
EVEREST-Studie	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair - Study
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinaltrakt
GP	Glykoprotein
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction

HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
IU	internationale Units
KHK	koronare Herzkrankheit
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI/MR	Mitralklappeninsuffizienz
MITRA-FR-Studie	Percutaneous Repair with the MitraClip® Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation - Study
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
Nq	Nyquist Limit
NTproBNP	N-terminale pro brain natriuretic peptid
NYHA	New York Heart Association
PG-Mean	mittlerer Druckgradient
PISA	proximal isovelocity surface area
PML	posterior mitral leaflet
prim.	primär
RETORT-MR	Regensburg Trial on TMVR Techniques in Mitral Regurgitation
RV	Regurgitationsvolumen
SD	Standardabweichung
sek.	sekundär
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
TRAMI-Register	Transcatheter Mitral Valve Intervention - Register
VC	vena contracta
VEGF	vascular endothelial growth factor
VTI	velocity time integral
vWD	von Willebrand Disease
vWF	von Willebrand Faktor
vWS	von Willebrand Syndrom

Einleitung

Mitralklappeninsuffizienz

- Anatomie und Funktion der Mitralklappe

Die Mitralklappe trennt das linke Atrium vom linken Ventrikel. Sie verhindert den Blutrückfluss vom Ventrikel in das Atrium während der Systole, indem sie sich zu Beginn der Systole durch die Druckerhöhung im Ventrikel schließt. In der Diastole öffnet sich die Mitralklappe, und das Blut kann vom linken Atrium in den Ventrikel fließen (1,2).

Die Mitralklappe besteht aus zwei Segeln, die über die Chordae tendineae an zwei Papillarmuskeln mit dem Ventrikel verbunden sind. Die Chordae tendineae und die Papillarmuskeln verhindern ein Durchschlagen der Segel in der Systole und damit eine Insuffizienz der Klappe. Die Klappe wird stabilisiert von einem fibrotischen Klappenring, dem Anulus. Der Anulus liegt in der Ventilebene, in der sich alle Herzklappen befinden. Durch straffes Bindegewebe der Ventilebene wird die elektrische Isolation zwischen Vorhöfen und Ventrikeln gesichert. Das anteriore (AML - anterior mitral leaflet) und das posteriore Segel (PML - posterior mitral leaflet) der Mitralklappe bestehen aus jeweils drei Segmenten (A1, A2 und A3 sowie P1, P2 und P3). Das AML, zur Aortenklappe gerichtet, beginnt wie auch das PML an der anterolateralen Kommissur mit dem Segment 1 und endet an der posteromedialen Kommissur mit dem Segment 3 (3,4).

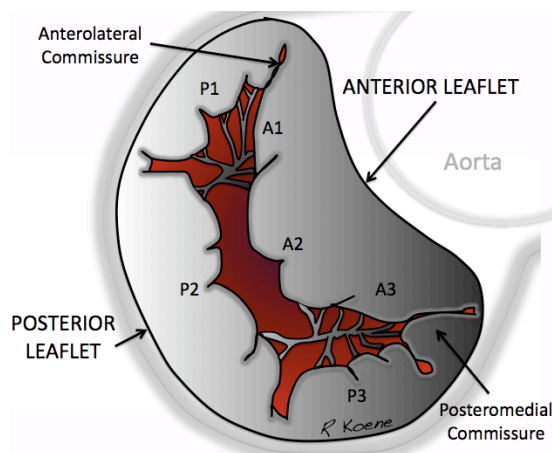


Abb. 1: Anatomie der Mitralklappensegel
 EcgtoCardiology.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34904219>

- Epidemiologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist nach der Aortenklappenstenose das zweithäufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium. Die Prävalenz ist stark altersabhängig und liegt bei den über 75-Jährigen bei ungefähr 10 Prozent. In Deutschland sind zwischen 800.000 und einer Million Menschen von einer behandlungsbedürftigen MI betroffen (5,6).

- Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Unterschieden wird die akute von der chronischen MI. Die akute MI tritt deutlich seltener auf als die chronische MI und ist charakterisiert durch einen rasch progredienten, oft destruierenden Verlauf. Ursachen hierfür können zum Beispiel eine bakterielle Endokarditis, ein Myokardinfarkt mit Abriss eines Papillarmuskels oder auch ein Thoraxtrauma mit Mitralklappenschädigung sein.

Die chronische Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch die langsam fortschreitende Erkrankung der einzelnen anatomischen Bestandteile der Klappe. Dies kann bedingt sein durch ischämische oder nicht-ischämische Ursachen. Die Mechanismen der MI unterteilt man zudem in primäre oder sekundäre (7).

Die ischämische MI lässt sich auf eine koronare Herzkrankheit zurückführen, während bei der nicht-ischämischen MI vor allem die degenerativen Klappenveränderungen und Kalzifizierungen eine Rolle spielen.

Die primäre MI umfasst die degenerativ und im Rahmen von Bindegewebserkrankungen auftretenden Veränderungen der Klappensegel wie sie beim Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom vorkommen sowie die Insuffizienz beruhend auf einem Abriss oder einer Elongation der Chordae tendineae. Beim Mitralklappenprolaps kommt es in der Systole zu einer Vorwölbung von Segelteilen in das Atrium. Dies entsteht häufig durch eine Elongation der Chordae tendineae. Anders ist es beim Flail-leaflet, wo es zu einem Abriss eines Sehnenfadens kommt. Der Segelanteil mit den beschädigten Chordae tendineae schlägt in der Systole über die Klappenebene in das Atrium durch. Somit ist die Klappe nicht mehr dicht und Blut fließt während der Systole in das Atrium zurück.

Die sekundäre MI entsteht durch Veränderungen der Geometrie auf dem Boden einer Anulusdilataion bedingt durch eine Gefügedilatation des linken Ventrikels, des linken Atriums oder durch chronische Myokardischämie und daraus resultierender Dysfunktion eines Papillarmuskels (6). Es kommt sekundär zu einer Maladaptation der Mitralklappensegel und damit zu einer Insuffizienz, wobei keine primäre Pathologie im Bereich der Klappensegel besteht (6).

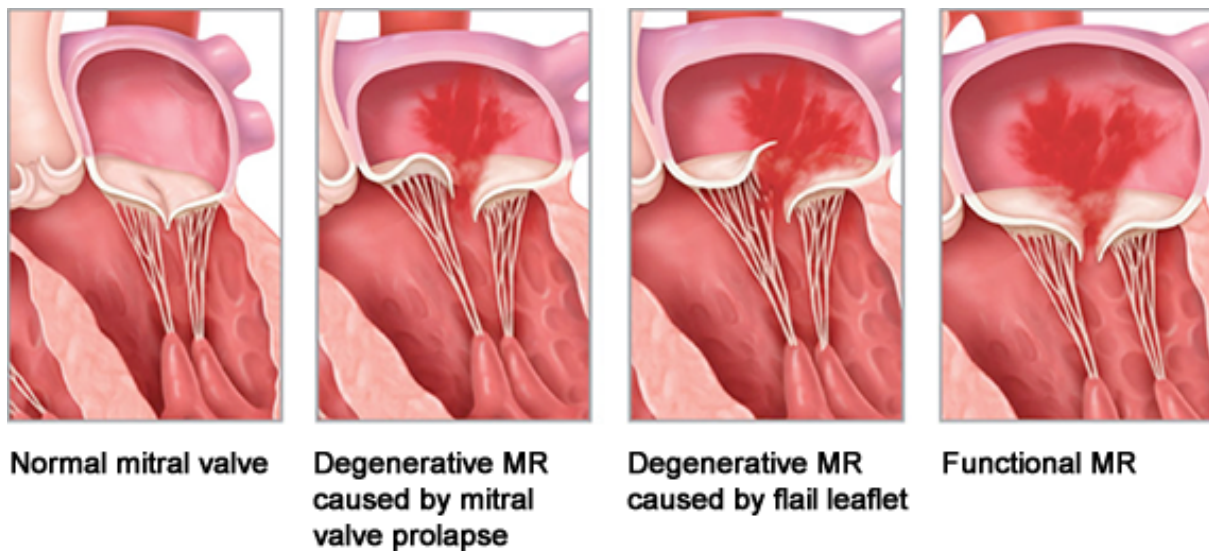


Abb. 2: Verschiedene Formen der MI, Abbott.

<https://www.vascular.abbott/content/dam/bss/divisionalsites/av/products/about-mitral-regurgitation.png>

- Pathophysiologie und Kompensationsmechanismen

Die Klappenöffnungsfläche und der Druckgradient über der Mitralklappe bestimmen das Regurgitationsvolumen. Da es durch eine Mitralklappeninsuffizienz zu einem Blutrückfluss in das Atrium kommt, würde das effektive Schlagvolumen abnehmen. Damit dies nicht passiert, muss die Herzleistung kompensatorisch gesteigert werden (6). Im linken Ventrikel kommt es volumenbedingt zu einer Dilatation und Zunahme der Wandspannung. Um diese energetisch ungünstige Wandspannung zu reduzieren, kommt es zu einer exzentrischen Myokardhypertrophie. Durch diesen Kompensationsmechanismus schafft das volumenbelastete Herz das erhöhte Blutvolumen in den Kreislauf zu pumpen. Dieses Phänomen beschreibt das Gesetz von Laplace. Die erhöhte Wandspannung schädigt auf Dauer allerdings das Myokard (8).

Gesetz von Laplace

$$K = P \times r / (2 \times d)$$

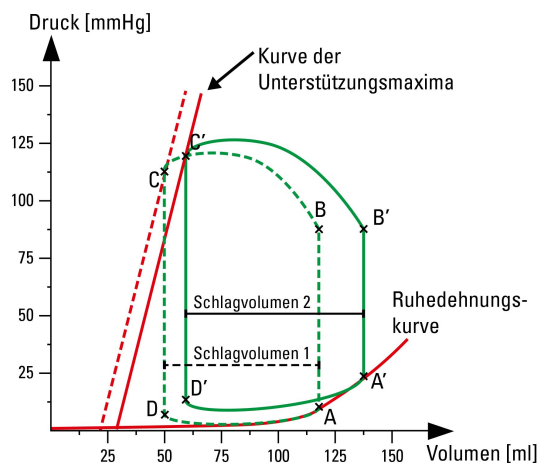
K ... Wandspannung

P ... Druck

r ... Radius

d ... Durchmesser der Ventrikelwand

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt einen kurzfristigen und automatisch ablaufenden Kompensationsmechanismus bei Volumen- oder Druckbelastung des gesunden Herzens. Bei der Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu einer erhöhten Vorlast, das heißt zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen im Ventrikel, weil während der Systole Blut im Sinne eines Pendelvolumens in das linke Atrium zurückfließt. Dadurch verschiebt sich der Ausgangspunkt in der Ruhedehnungskurve nach rechts, das Schlagvolumen nimmt nun bei gleichbleibendem Blutdruck zu. Durch das gesteigerte Schlagvolumen würde die Vorlast nun wieder sinken. Beim mit MI erkrankten Herzen ist dies allerdings nicht der Fall, das Herz pumpt kontinuierlich auf einer erhöhten Leistung (2, 8). Durch diesen Kompensationsmechanismus kann zu Beginn der Mitralklappenerkrankung das Schlagvolumen erhöht sein, dieses verschlechtert sich aber im Laufe der Erkrankung meist rasch (2).



MEDI-LEARN Skript Physiologie 6 – Abbildung 24
Frank-Starling-Mechanismus

www.medi-learn.de/physio6

Abb. 3: Ruhedehnungskurve; Frank-Starling-Mechanismus bei erhöhter Vorlast.

https://www.medi-learn.de/examen/bildarchiv/detail.php?auflage=_8&bilder=&skr=Physiologie%206&akt=1374

Ein weiterer Kompensationsmechanismus ist die Steigerung der Herzfrequenz. Durch das verminderte Herzminutenvolumen kommt es zur Aktivierung des Sympathikus und dadurch zur Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark. Das ausgeschüttete Adrenalin führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz, wodurch es bei verringertem Schlagvolumen zu einer Anhebung der Herzfrequenz und damit des Herzminutenvolumens kommt. Des Weiteren führt Adrenalin zu einer gesteigerten Kontraktilität der einzelnen Herzmuskelfasern. Durch die gesteigerte Kontraktionskraft unter erhöhtem adrenergen Tonus kann das Schlagvolumen ebenfalls wieder normalisiert werden (9).

Bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz und Versagen der dargestellten Kompensationsmechanismen kommt es schließlich zu einer linksventrikulären Dysfunktion und starken Beschwerden. Sie äußern sich häufig durch Belastungsdyspnoe oder Orthopnoe sowie Leistungsminderung. Häufig entwickeln die Patienten durch die Insuffizienz eine pulmonale Hypertonie, was wiederum zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann.

- Veränderte Flusseigenschaften bei relevanter Mitralklappeninsuffizienz

Das Blut, das in der Systole durch den insuffizienten Bereich der Mitralklappe tritt, weist zunächst eine laminare Strömung auf. Es kommt jedoch im Randbereich des Insuffizienzjets zwischen stagnierendem Blut des Atriums und höchstbeschleunigtem Blut in der Mitte des Jets zu starken Turbulenzen, die mit weiterer Entfernung zur Klappe den gesamten Regurgitationsjet einnehmen. Daher ist es bei der Bestimmung der MI von Bedeutung, nicht das Volumen des Regurgitationsjets zu verwenden, da auch Blut aus dem Atrium verwirbelt wird, sondern die MI über die effektive Regurgitationsfläche zu berechnen (10). Bei exzentrischen Jets, die sich entlang der Atriumwand erstrecken, kommt es in diesem Bereich zu einem Unterdruck, und der Jet wird Richtung Wand abgelenkt, man spricht von der Wandadhärenz oder dem Coanda-Effekt. Somit ist die Regurgitationsfläche im apikalen Vierkammerblick verringert, im Zweikammerblick mäßig vergrößert. Dies muss bei der Beurteilung der MI berücksichtigt werden (10).

- Druckkurve im linken Atrium

Die linksatriale Druckkurve ist bei der chronischen MI vor allem dadurch gekennzeichnet, dass die a- und c-Welle (jedoch ohne x-Tal) normal sind, die v-Welle steil ansteigt und das frühdiastolische Minimum y schnell erreicht wird. Von einer erhöhten v-Welle spricht man, wenn der Druck mindestens doppelt so hoch wie der linksatriale Mitteldruck ist. Da die atriale Dehnung einen großen Einfluss auf den Druck und vor allem die v-Welle hat, eignet sie sich nicht, um die MI zu quantifizieren (11).

Die Blutflussgeschwindigkeit, mit der das Blut in der Systole vom Ventrikel in das Atrium über die insuffiziente Mitralklappe strömt, liegt bei ungefähr 4 - 6 m/s. Diese hohe Geschwindigkeit ist bedingt durch den starken Druckanstieg im Ventrikel in der Systole. Gemessen wird die Geschwindigkeit echokardiographisch mit dem Continuous Wave (CW)-Doppler (12).

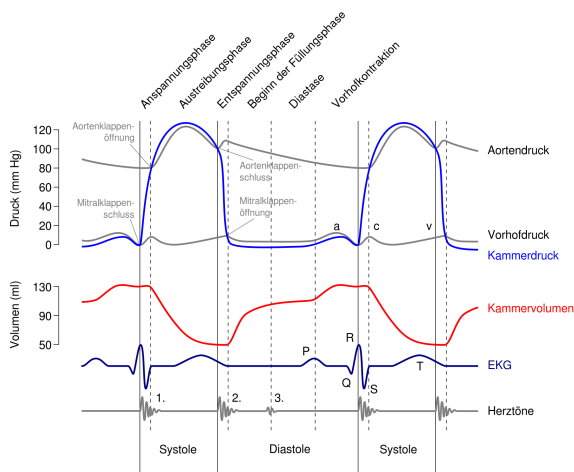
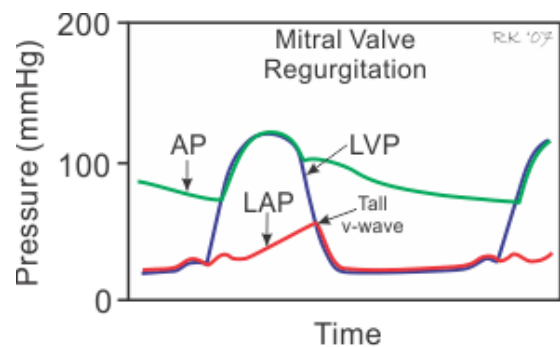


Abb. 4: Druckkurve linkes Atrium ohne Klappenvitium.

<https://de.wikipedia.org/wiki/Herz>



During ventricular contraction (systole), the left ventricle ejects blood back into the left atrium as well as into the aorta, thereby increasing LAP, particularly the v-wave. *Abbreviations:* LAP, left atrial pressure; LVP, left ventricular pressure; AP, aortic pressure.

Abb. 5: Druckkurve linkes Atrium bei MI, erhöhte v-Welle ist zu sehen.

<https://www.cvphysiology.com/Heart%20Disease/HD005>

- Ätiologie der Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz kommt es zu einer Funktionsverminderung der Herzleistung. Einerseits kann die Pumpfunktion eingeschränkt sein mit der Folge, dass es zu einer Stauung in die davorliegenden Abschnitte des Kreislaufsystems kommt. Andererseits kann auch die Füllung des Herzens in der Diastole nicht mehr ausreichend gegeben sein, was ebenfalls zu einem Blutrückstau führt.

Bei Charakterisierung der Herzinsuffizienz kann man zunächst in eine akute und chronische Herzinsuffizienz unterteilen. Die akute Herzinsuffizienz entsteht zum Beispiel durch einen Abriss der Papillarmuskeln im Rahmen eines Myokardinfarkts. Diese ist lebensbedrohlich, da noch keine Kompensations- und Adaptationsmechanismen greifen. Die chronische Herzinsuffizienz entsteht wesentlich langsamer, zum Beispiel durch Klappenvitien, wodurch sämtliche Adaptationsmechanismen wirken können. Weiters kann unterschieden werden in eine Links- und eine Rechtsherzinsuffizienz. Oft sind diese auch kombiniert, dann spricht man von einer Globalherzinsuffizienz. Auf funktioneller Ebene lässt sich die Insuffizienz in eine diastolische und eine systolische Herzinsuffizienz unterteilen. Mit Hilfe dieses Wissens lässt sich die chronische Linksherzinsuffizienz in drei Stadien einteilen.

- Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion, Ejektionsfraktion (EF) > 50 %, **HFpEF** (heart failure with preserved ejection fraction).
- Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion, EF zwischen 40 und 49 %, **HFmrEF** (heart failure with mid-range ejection fraction).
- Herzinsuffizienz mit deutlich reduzierter Ejektionsfraktion unter 40 %, **HFrEF** (heart failure with reduced ejection fraction).

Bei der Einteilung in die jeweiligen Stadien werden auch Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, wie ein vergrößertes Atrium, und im Stadium HFmrEF und HFpEF auch die Höhe von Serumparametern, zum Beispiel das NTproBNP (N-terminale pro brain natriuretic peptid), berücksichtigt (13, 14).

Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz wird nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) in vier Schweregrade eingeteilt (15).

Tabelle 2: Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz

NYHA I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
NYHA II	Unter starker körperlicher Belastung kommt es zu Atemnot und Erschöpfung.
NYHA III	Herzinsuffizienz, die bereits unter leichter Belastung zu Atemnot und Erschöpfung führt.
NYHA IV	Herzinsuffizienz, bei der der Patient in Ruhe und bei körperlicher Belastung Beschwerden wie Atemnot und Erschöpfung verspürt.

NYHA (New York Heart Association)

Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Bei der primären MI ist die Ursache der Insuffizienz auf eine Pathologie der Mitralklappensegel, beziehungsweise dessen Halteapparat zurückzuführen. Bei dieser Ätiologie ist es für das Outcome des Patienten wichtig, den Klappenfehler möglichst frühzeitig zu sanieren. Goldstandard ist die Mitralklappenrekonstruktion durch zum Beispiel die Papillarsehnenrekonstruktion (16).

Bei der symptomatischen und schwergradigen sekundären MI wird zunächst eine optimale Therapie der Grunderkrankung eingeleitet. Diese umfasst je nach Ursache eine Revaskularisation minderdurchbluteten Myokards, die Implantation eines Herzschrittmachers/-defibrillators sowie die Ausschöpfung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (16).

Sind diese Therapiemöglichkeiten alleine nicht zielführend, stellt die Mitralklappenchirurgie mittels operativen Klappenersatzes den Goldstandard dar. Zur Behandlung von Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten und in fortgeschrittenem Lebensalter stehen seit einigen Jahren mehrere perkutane Techniken zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz zur Verfügung (16). Das mit Abstand am häufigsten verwendete Verfahren ist die edge-to-edge-Rekonstruktion mittels des MitraClip®-Systems (5).

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz wird das edge-to-edge-Verfahren sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz mit einer Klasse IIb C-Empfehlung versehen (17). Insbesondere bei den Empfehlungen zur Therapie der sekundären MI konnten in den aktuell gültigen Leitlinien die erst vor kurzem publizierten Studien (COAPT, MITRA-FR) noch nicht berücksichtigt werden. Die zwei Studien COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip®) und MITRA-FR (Percutaneous Repair with the MitraClip® Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation) liefern bei gleicher Studienaufführung und ähnlichem Patientenkollektiv sehr konträre Ergebnisse. In der COAPT-Studie, welche insgesamt 614 Probanden umfasst, wurde ein signifikant besseres Outcome für Patienten mit MitraClip®-Therapie nachgewiesen. In der etwas kleineren MITRA-FR-Studie, die 304 Probanden einschloss, war kein signifikanter Vor- beziehungsweise Nachteil der MitraClip®-Implantation nachzuweisen. Dieser konträre Unterschied der Ergebnisse könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der COAPT-Studie über 80 % der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz mit einer EROA von mindestens 30 mm² aufwiesen, während in der MITRA-FR-Studie 52 % der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz mit einer EROA (effective regurgitant orifice area) von unter 30 mm² hatten (18). Bei den Patienten der COAPT-Studie lag somit eine schwerere MI vor als bei den eingeschlossenen Patienten der MITRA-FR-Studie.

- Anatomische Voraussetzungen für eine perkutane Mitralklappenreparatur

Erstmals wurde die optimale Klappenmorphologie für das Einsetzen eines MitraClips® in der EVEREST I-Studie beschrieben. Mittlerweile wurden die Kriterien durch die vermehrte Erfahrung mit dem System weiterentwickelt und optimiert.

Optimale Voraussetzungen für das Einsetzen eines MitraClips® liegen vor, wenn sich die Pathologien im Bereich der Segmente A2/P2 der Segel mit guter Mobilität befinden. Die Segel sollten weder stark verdickt noch verkalkt sein, und die mobile Länge des PML sollte idealerweise mindestens 10 mm betragen. Dadurch gelingt ein fester, stabiler Sitz des Segels in den Greifarmen des Clips, wodurch das Risiko eines Clip-detachments verringert wird.

Das postoperative Risiko einer Mitralklappenstenose wird reduziert, wenn präoperativ eine Mitralklappenöffnungsfläche von mindestens 4 cm² vorliegt (5).

Ein MitraClip®-Verfahren kann nicht durchgeführt werden, wenn die Mitralklappensegel durch Perforationen oder Spaltbildung geschädigt sind beziehungsweise eine zu starke Verkalkung der Segel vorliegt. Ebenfalls sollte das MitraClip®-Verfahren nicht erfolgen, wenn ein kombiniertes Vitium, bestehend aus einer MI und einer Mitralklappenstenose, vorliegt (5).

Der erste MitraClip® der Firma Abbott wurde 2003 implantiert. Seit der CE-Zertifizierung 2008 in Europa findet das System zur perkutanen Mitralklappenreparatur auch in Deutschland Anwendung. Über die Vena femoralis wird ein Device vorgeschoben und nach der transseptalen Punktion der Clip über der Mitralklappe ausgerichtet und nach Fassen der Segel geschlossen. Das Wirkungsprinzip des Clips ist das gleiche wie das der Alfieri-Naht, bei der am offenen Herzen die Klappensegel mit einer drei bis fünf Millimeter langen Naht zusammengenäht werden und dadurch die zentrale Insuffizienz vermindert wird. Auch hierbei entstehen nach dem Eingriff zwei Orifices (5).

Der Clip besteht aus einer Metalllegierung und ist mit einem Polyestergewebe überzogen, welches das Endothelwachstum fördern soll (19).

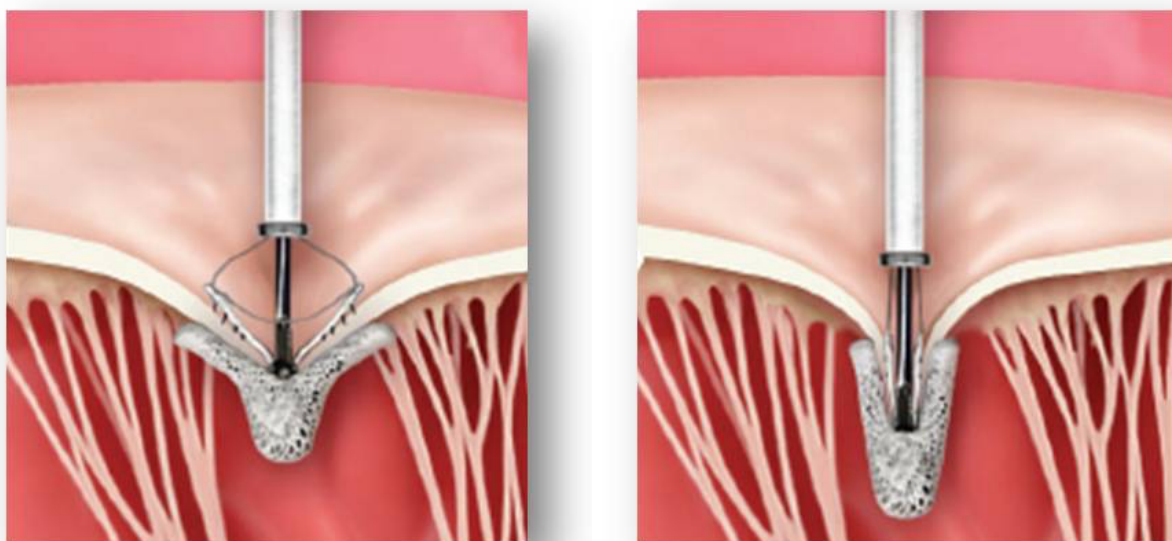


Abb. 6 und 7: Positionieren und endgültiger Schluss des MitraClips®.
<https://www.ccb.de/herzkatheterlabore/mitraclip/>

- Komplikationen

Komplikationen, die im Zuge einer MitraClip®-Implantation auftreten können, kann man in periprozedurale und postprozedurale aufteilen.

Zu den periprozeduralen Komplikationen zählen vor allem Blutungen. Diese können im Bereich der Punktionsstelle, im gesamten Verlauf der Schleuse durch Verletzung des Gefäßes und auch durch Verletzung des Herzmuskels als eine Perikardtamponade auftreten. Weiters besteht die Gefahr eines Myokardinfarkts und Insults, da sich an der Schleuse und Punktionsnadel Thromben bilden können, die sich schließlich lösen und den Gefäßverschluss verursachen können. Ebenfalls kann es bei der Implantation des Clips zu einem Einriss eines Segels kommen, wodurch eine operative Mitralklappenrekonstruktion oder ein operativer Mitralklappenersatz notwendig werden kann.

Eggebrecht et al. arbeiteten in einer retrospektiven Studie die Komplikationen der MitraClip®-Implantation heraus. Die analysierten Daten stammen aus dem Multi-Center Transcatheter Mitral Valve Intervention (TRAMI) Register. Eggebrecht et al. beschrieben, dass Komplikationen häufiger bei älteren Patienten und Frauen vorkamen. Das Risiko steigt auch mit einer erhöhten Einstufung in der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation und einem hohen logEuroScore. Insgesamt war die Komplikationsrate allerdings sehr gering (20).

Die postprozeduralen Komplikationen treten vor allem in den ersten Monaten nach Einsetzen des MitraClips® auf. Beim leaflet detachment löst sich der Clip von einem Segel. Dadurch geht die Funktion verloren und es besteht erneut die schwere Insuffizienz der Mitralklappe. Für den Patienten bestehen zwei Möglichkeiten der Versorgung. Es kann erneut ein MitraClip® eingesetzt werden oder aber der Patient wird offen chirurgisch mit einem Klappenersatz therapiert.

- Mitralklappenchirurgie

Bei der Mitralklappenrekonstruktion ist das Ziel der Klappenerhalt. Über einen der zum Teil minimal-invasiven Zugangswege (mediane Sternotomie, partielle obere Sternotomie oder rechtsseitige Thorakotomie) erfolgt dann die Reparatur der geschädigten Klappenanteile. Es gibt endoskopische Operationstechniken, bei denen die Klappenrekonstruktion unter Videokontrolle durchgeführt wird, und offene Techniken. Bei diesen Techniken erfolgt der Anschluss der Herzlungenmaschine über die Femoralarterie und Femoralvene (21).

Das Einsetzen eines Klappenringes erfolgt, wenn es durch Dilatation des linken Ventrikels zu einem Auseinanderweichen der Mitralklappensegel und damit zu einer Insuffizienz kommt. Der Ring verringert die Größe der Klappe, wodurch die zuvor bestehende Insuffizienz vermindert wird. Bei einer Insuffizienz, die durch das Durchschlagen eines Segels bedingt ist, kürzt, versetzt oder rekonstruiert man die Papillarmuskeln oder die Chordae tendineae. Dadurch erlangt die Klappe wieder Dichtigkeit, und die Insuffizienz wird reduziert. Ebenso können die Segel gerafft, vergrößert oder verkleinert werden, um die Insuffizienz zu reduzieren.

Der große Vorteil der Mitralklappenrekonstruktion besteht im Klappenerhalt.

Wenn eine Mitralklappenrekonstruktion nicht möglich ist, besteht die Option eines Klappenersatzes. Beim Mitralklappenersatz unterscheidet man den mechanischen und den biologischen Herzklappenersatz.

Die mechanische Variante, bestehend aus Pyrolytcarbon und Velour-Polyester, hat den Vorteil einer meist lebenslangen Beständigkeit. Dadurch wird sie gerne bei jüngeren Patienten mit höherer Lebenserwartung eingesetzt. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Oberfläche der künstlichen Klappe gerinnungsaktivierend ist und daher lebenslang eine orale Antikoagulation eingenommen werden muss (22).

Die biologischen Transplantate unterscheidet man nochmals in Homografts, von Leichen gespendete und entnommene Klappen, und Xenografts, meist Schweine- oder Rinderklappen. Der große Vorteil der biologischen Klappen besteht darin, dass keine lebenslange Antikoagulation benötigt wird. Die Haltbarkeit dieser Klappen ist allerdings auf 12 bis 15 Jahre beschränkt, weshalb man sie bevorzugt Patienten über 65 Jahren einsetzt (22).

Von Willebrand Faktor-Antigen

Der von Willebrand Faktor (vWF) ist ein Glykoprotein, welches nur von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert werden kann. Die Thrombozyten speichern den vWF in alpha-Granula, in den Endothelzellen wird er in den Weibel-Palade-Körperchen gespeichert. Ein Teil des vWFs wird kontinuierlich ins Plasma abgegeben (23) und liegt dort in einer Konzentration von 5 - 10 µg/ml vor (24).

Der Hauptteil des vWFs besteht aus vier verschiedenen Domänen, die jeweils speziell gefaltet sind. C-Terminal folgen auf eine D'D3-Domäne drei A-Domänen, daran anschließend befindet sich eine geteilte D4-Domäne und dann kommen sechs C-Domänen mit dem Abschluss der CK-Domäne. Durch diese verschiedenen Bereiche ist der vWF fähig, viele Proteine und Nicht-Proteine zu binden und zu transportieren. Je nach pH-Wert kommt es zu leichten Änderungen in der Konformität des vWFs und somit zu unterschiedlich starker Adhäsion zu den verschiedenen Proteinen (25).



Abb. 8: Von Willebrand Faktor.
 von Willebrand factor: the old, the new, the unknown.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.1200>

Der im Blutstrom zirkulierende vWF liegt in unterschiedlich großen Multimeren (600 - 20000 kDa) vor. Ein Multimer ist definiert als aus mindestens 10 vWF-Dimeren bestehend. Je größer die Multimere sind, desto höher ist die Adhäsionskraft zu den Thrombozyten und somit die thrombogene Wirkung. Um eine intravasale Thrombozytenaggregation zu verhindern, spaltet die plasmatische Metalloprotease „ADAMTS-13“ die langen, sehr aktiven Multimere in kürzere Multimere, welche sich dann in globuläre Formen falten. In diesen haben sie geringe Adhäsionskräfte auf die Thrombozyten, da die Bindungsrezeptoren nicht frei exponiert werden (26). Die „ADAMTS-13“ wird vom vWF gebunden und transportiert. Manucci et al. konnten zeigen, dass ein indirekter Zusammenhang zwischen vWF und ADAMTS-13 besteht. Die Plasmakonzentration von ADAMTS-13 kann um bis zu 40 % bei Patienten mit vWF-Mangel im Vergleich zu gesunden Patienten ansteigen (27).

Unter Einwirkung starker Scherkräfte kommt es zur Elongation und Entfaltung der inaktiven vWF-Multimere. Dadurch werden die Bindungsrezeptoren für die extrazelluläre subendotheliale Matrix und die Thrombozyten exponiert, der vWF wäre somit hochaktiv und es würde zu einer intravasalen Thrombozytenaggregation kommen. Gleichzeitig kommt es aber durch die negative Regulation zur verstärkten ADAMTS13-Rezeptor-Ausbildung und zu vermehrtem Abbau des hochaktiven vWFs, somit besteht ein Schutz vor einer starken intravasalen Gerinnung (26).

Der Faktor VIII spielt eine wichtige Rolle in der plasmatischen Gerinnung. Er wird durch Thrombin aktiviert und bildet mit dem aktivierten Faktor IX sowie mit Phospholipiden und Ca^{2+} -Ionen die intrinsische Tenase. Diese aktiviert gemeinsam mit der extrinsischen Tenase in der gemeinsamen Endstrecke den Faktor X (28). Der Faktor VIII wird durch Bindung an den vWF vor der Proteolyse geschützt (26). Somit kommt es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit des Faktor VIII und zu einer erhöhten Plasmakonzentration (25). Der vWF dient dem Faktor VIII nicht nur als Schutzprotein, sondern auch als Transportprotein. Nur unter 10 % der vWF-Multimere tragen einen Faktor VIII, welchen sie zu Endothelläsionen transportieren (25). Der vWF spielt auch in der Entzündungsentstehung eine wichtige Rolle, er rekrutiert Leukozyten und weist eine ähnlich entscheidende Rolle wie das C-reaktive Protein (CRP) auf (26).

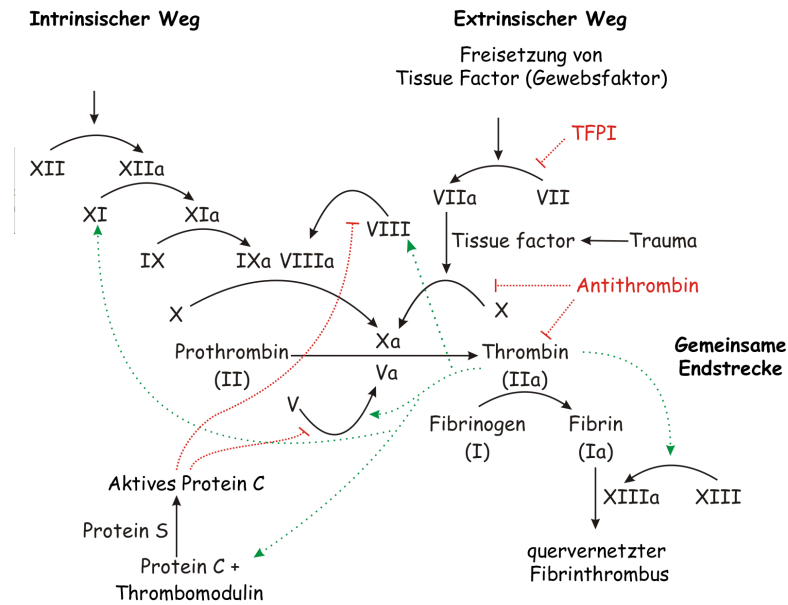


Abb. 9: Gerinnungskaskade.
https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Coagulation_deutsch.png

Unter physiologischen Bedingungen kommt es bei einer Endothelzellschädigung zur verstärkten Freisetzung des vWF ins Plasma. Subendotheliale Matrix gelangt in Kontakt mit dem Plasma, der vWF bindet an das freie Kollagen und verbindet über den GPIb Rezeptor das Kollagen mit den Thrombozyten. Die Thrombozyten werden durch diese Bindung aktiviert und unterliegen einer Konformitätsänderung, wodurch sie dann den Glykoproteinrezeptorkomplex GP IIb/IIIa ausbilden. Über die Bindung von Fibrinogen an den Rezeptorkomplex kommt es zur Thrombozytenaggregation und somit zur Ausbildung eines weißen Thrombus.

Der vWF ist auch ein Akut-Phase-Protein, daher ist eine Bestimmung im Rahmen eines Infekts nicht aussagekräftig (1,2). Es kann ebenso erhöht sein beim Vorliegen eines Malignoms, bei psychischem und physischem Stress, Gefäßerkrankungen oder Niereninsuffizienz.

- Von Willebrand Faktor-Aktivität

Die vWF-Aktivität beschreibt die Funktionsfähigkeit des vWFs. Der vWF bindet einerseits an den Gerinnungsfaktor VIII und schützt diesen vor proteolytischem Abbau, andererseits vermittelt er über den Glykoproteinrezeptor Ib die Thrombozytenadhäsion an Kollagen, wodurch es dann durch Ausbildung des Glykoproteinrezeptors IIb/IIIa zu einer Thrombozytenaggregation kommt. Die Fähigkeit zur Ausbildung solcher Thrombozytenaggregationen wird mit der von Willebrand Faktor-Aktivität beschrieben.

- Blutgruppe 0 und die von Willebrand Faktor-Aktivität

Die durchschnittliche Plasmakonzentration des von Willebrand Faktors ist bei Trägern der Blutgruppe 0 um zirka 25 Prozent niedriger als bei Trägern anderer Blutgruppenmerkmale. Man vermutet, dass die Blutgruppenantigene einen Einfluss auf die Halbwertszeit des vWF haben.

Vlot et al. beschrieben, dass die Halbwertszeit von einem substituierten Faktor VIII bei Hämophilie A-Patienten mit Blutgruppe 0 bei $11,5\text{h} \pm 2,6\text{h}$ lag. Bei Patienten mit anderen Blutgruppenmerkmalen, die ebenfalls Faktor VIII substituiert bekamen, lag die Halbwertszeit bei $14,3\text{h} \pm 3\text{h}$ (29).

- Von Willebrand Erkrankung

1926 beschrieb Professor Erik von Willebrand, ein Internist an der Universität von Helsinki, erstmals die von Willebrand Erkrankung (vWD). Diese angeborene Blutungsneigung zählt zu den häufigsten angeborenen Blutungserkrankungen (26).

- Das erworbene von Willebrand-Syndrom

Im Gegensatz zur angeborenen vWD, tritt das erworbene vWS bei primär gerinnungsgesunden Personen auf und geht mit einem Verlust an großen vWF-Multimeren einher. Die Prävalenz wird auf 0,04 % geschätzt. Grundsätzlich kann man sagen, dass das erworbene vWS zumeist nur auftritt, wenn eine prädisponierende Grunderkrankung vorliegt. Bevorzugt tritt es auf bei hämatologischen Systemerkrankungen, kardialen Vitien, soliden Tumoren oder Autoimmunerkrankungen (26, 30).

Tabelle 1: Einteilung des von Willebrand Syndroms

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Häufigkeit	1:100	1:10.000	1:1.000.000
	quantitativer Verlust	qualitativer Verlust	quantitativer Verlust
Multimere	kein Verlust der Multimere, vWF ist gesamt um 20-50% reduziert	Störung der Multimere (wird in 4 Subgruppen Typ 2 A, B, M und N unterteilt)	vollständiger Mangel an Multimeren
Blutungsneigung	leicht	leicht bis mittel	schwer

Reinhardt, D., (2007). Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag 8. Auflage. 643-644

Das erworbene vWS entspricht am ehesten dem Typ 2A. Hierbei kommt es durch den Abbau der hochmolekularen Multimere zu einer verminderten Thrombozytenaktivierung.

Bei kardialen Vitien, bedingt durch die erhöhten Scherkräfte, kommt es zur Entfaltung und Elongation des vWF. Wie oben beschrieben kommt es zu einer verstärkten Exposition der ADAMTS-13-Rezeptoren und somit zu einem vermehrten Abbau der großen vWF-Multimere in kürzere Multimere. Es kommt zu einem Verlust der hämostatisch wichtigen großen vWF-Multimere (26).

Bei der Aortenklappenstenose ist es bereits längere Zeit bekannt, dass es zu vermehrter Blutungsneigung kommen kann. Durch starke Turbulenzen und Scherkräfte beim Durchtritt durch die verkalkte Klappe wird der vWF entfaltet und schließlich durch die ADAMTS-13 abgebaut. Die abnehmende vWF-Aktivität und das abnehmende vWF-Antigen sind bei der Aortenklappenstenose ein prognostischer Marker (26).

- Das Heyde-Syndrom

1958 beschrieb Heyde erstmals den Zusammenhang zwischen einer gastrointestinalen Blutung und einer kalzifizierten Aortenklappenstenose. Das nach ihm benannte Heyde-Syndrom, bestehend aus einem erworbenen vWS, Angiodysplasien im Gastrointestinaltrakt (GI) und einer Aortenklappenstenose, beschreibt eine verstärkte Blutungsneigung im GI-Trakt. Die Angiodysplasien sind vor allem im Colon ascendens mit Schwerpunkt im Coecum und im Sigmoid zu finden. Durch die Blutungen leiden die Patienten sehr oft an einer Eisenmangelanämie. Eine Colectomie zur Beseitigung des Problems, wie sie zu Beginn durchgeführt wurde, bringt keinen Erfolg, da sich die Angiodysplasien in neuen Bereichen bilden und die Patienten erneut bluten können (31). Durch den Einsatz eines Aortenklappenersatzes ist die Blutungsneigung reversibel (26). Bereits wenige Stunden nach erfolgreichem Ersatz der Aortenklappe ist ein Anstieg der vWF-Multimere im Plasma zu beobachten, nach einer Woche hat sich die Plasmakonzentration wieder normalisiert (32).

Die verstärkte Blutungsneigung hat zwei Hauptgründe. Einerseits sind die neu gebildeten Gefäße instabil und neigen zu Defekten, andererseits kommt es durch den Verlust der großen vWF-Multimere zu einer verminderten Thrombozytenaktivierung und -adhäsion, was wiederum zu einer längeren und stärkeren Blutung führt. Dies ist nicht nur im GI-Trakt zu beobachten, Patienten mit einem erworbenen vWS leiden auch häufig an Epistaxis und verstärkten Nachblutungen bei Zahnextraktionen.

Starke et al. konnten zeigen, dass es durch einen Verlust der großen vWF-Multimere zu einer verstärkten Angiogenese durch endotheliale Zellproliferation kommt (25). Diskutiert wird, dass die Abbauprodukte der elongierten großen vWF-Multimere durch die ADAMTS-13 einerseits die Angiogenese fördern (26), andererseits wird der vWF in experimentellen Versuchen als negativer Regulator der vascular endothelial growth factor (VEGF)-abhängigen Angiogenese gesehen (25).

Bei der Mitralklappeninsuffizienz konnte dieser Zusammenhang zwischen verstärkter Blutungsneigung und Schweregrad der MI noch nicht endgültig bewiesen werden. Bereits im Jahr 1982 beschrieben Pickering et al. erstmals den Fall eines Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz mit Segelprolaps, der eine verstärkte Blutungsneigung aufwies. Seit diesem Zeitpunkt gab es einige Studien, die sich diesem Zusammenhang widmeten (26).

Blackshear et al. veröffentlichten 2014 eine Studie über die Korrelation der Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz, der vWF-Aktivität und der Blutungsneigung (26). Im Rahmen der genannten Studie wurden 53 Patienten untersucht, von denen 26 eine hoch- und 14 eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen (33). Neun Patienten hatten in der Anamnese eine signifikante klinische Blutung und bei sieben davon, die auch transfusionsbedürftige Blutungen hatten, konnten mittels einer Endoskopie Angiodysplasien im Gastrointestinaltrakt festgestellt und somit ein Heyde-Syndrom diagnostiziert werden. Aus eingefrorenem Citratplasma wurden sowohl vor dem Eingriff als auch einige Zeit nach der Mitralklappenrekonstruktion die vWF-Aktivität und das vWF-Antigen sowie der Verlust an den großen vWF-Multimeren und das brain natriuretic peptid (BNP) bestimmt (33).

Das mittlere Alter der Patienten mit Heyde-Syndrom lag bei 77 Jahren, bei einem interventionell versorgten Patienten sistierte die Blutung, und die Anämie verschwand nach dem Eingriff. Fünf der Patienten wurden als inoperabel eingestuft, und ein Patient sollte operativ versorgt werden.

Zu sehen ist, dass sich die Patienten in dieser Studie mit gleichem Schweregrad (hochgradig) der MI deutlich in der vWF-Aktivität und im vWF-Antigen sowie dem Verlust der großen vWF-Multimere unterschieden. Bei den Patienten, die eine Blutungsanamnese hatten, konnte eine höhere vWF-Aktivität und ein höheres vWF-

Antigen festgestellt werden, als bei den Patienten, die keine Blutungsvorgeschichte hatten. Auch konnten Blackshear et al. zeigen, dass es zu einer sichtbaren Abnahme des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität mit Zunahme des Schweregrades der MI kommt (33).

Bei 80 % - 90 % der Patienten mit hämodynamisch relevanter Aortenklappenstenose lassen sich laborchemisch isoliert erniedrigte vWF-Multimere nachzuweisen. Diese müssen in speziellen Verfahren bestimmt werden, da ihr Verlust durch die allgemeine Bestimmung des vWF nicht erfasst wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es fraglich, inwieweit der Verlust der Multimere alleine für die verstärkte Blutungsneigung der Patienten verantwortlich ist. Da die meisten dieser Patienten im Alltag nicht eingeschränkt sind und von keiner verstärkten Blutungsneigung berichten (30).

Gragnano et al. rekrutierten in der 2018 veröffentlichten Studie 13 Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz. All diese Patienten wiesen Kontraindikationen für einen operativen Mitralklappenersatz auf und waren für das Einsetzen eines MitraClips® geeignet. Das vWF-Antigen sowie die vWF-Aktivität wurden vor der Intervention und 24 Stunden danach laborchemisch bestimmt. Bei elf der 13 Patienten wurde erfolgreich ein MitraClip® implantiert. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg des vWF-Antigens sowie der vWF-Aktivität postinterventionell. Kein Anstieg zeigte sich bei den zwei Patienten, bei denen die MitraClip® Implantation nicht erfolgreich verlief (26). Aufgrund der geringen Patientenanzahl von nur 13 sind die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf das kardiovaskuläre Outcome, die weitere Blutungsneigung und die MitraClip®-Implantation selbst, nur eingeschränkt gültig (26).

Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Studie ist es, die Beeinflussung der perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip® auf laborchemische Komponenten des vWS bei Patienten mit interventionspflichtiger Mitralklappeninsuffizienz zu untersuchen und auch laborchemische Veränderungen im Bereich des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII vier Wochen nach Einsetzen des MitraClips® zu erfassen.

Material und Methoden

Allgemeines

Die prospektive RETORT-MR (Regensburg Trial on TMVR Techniques in Mitral Regurgitation)-Studie wurde im August 2017 am Universitätsklinikum Regensburg initiiert. Es handelt sich um eine Single-Centre Studie.

Im Rahmen meiner Arbeit wurden die Patienten mit mittel- bis hochgradiger primärer, sekundärer und gemischter Mitralklappeninsuffizienz bis September 2018 untersucht und eingeschlossen. Es lag vor Studienbeginn ein positives Ethikvotum vor. Alle eingeschlossenen Probanden unterschrieben die Einwilligung zur Studie im Rahmen des stationären Aufenthalts zur MitraClip®-Therapie. Es handelt sich um eine prüferinitiierte Studie ohne finanzielle oder sonstige Unterstützung Dritter.

Patientenkollektiv

Es wurden 62 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Von 41 Patienten war es möglich sowohl prä- als auch postinterventionell die vWF-Aktivität, das vWF-Antigen und den Faktor VIII zu erheben. Die Probanden teilten sich auf in 22 weibliche (53,7 %) und 19 männliche (46,3 %) Patienten, wobei der gemeinsame Altersdurchschnitt bei 76,40 Jahren lag. Von den eingeschlossenen Patienten hatten einer (2,7 %) eine mittelgradige bis höhergradige und 38 (97,3 %) eine hochgradige MI. Bei der Ätiologie der MI überwog eindeutig die sekundäre mit 27 Patienten (65,9 %) gegenüber der primären MI mit 13 Patienten (31,7 %), ein Patient (2,4 %) hatte eine gemischte Form der MI. 27 Probanden (65,9 %) hatten eine diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF) mit einer linksventrikulären EF > 50 %, vier Patienten (9,7 %) hatten eine EF zwischen 49 % und 40 % und somit eine HFmrEF (34), und 10 Patienten (24 %) litten an einer systolischen Herzinsuffizienz mit einer EF < 40 %.

- Einschlusskriterien

- Es lag bei allen Patienten eine symptomatische Mitralklappeninsuffizienz vor.
- Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt, einwilligungsfähig und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studienmaßnahmen.
- Die MI war auf Grundlage der zur Studiendurchführung gültigen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie behandlungsbedürftig und entweder primärer, sekundärer oder gemischter Genese.
- Es erfolgte eine Evaluierung im interdisziplinären Heart-Team, bestehend aus einem interventionell erfahrenen Kardiologen, einem Anästhesisten und einem Herz-Thorax-Chirurgen. Dabei wurde besonders großes Augenmerk auf den logistischen EuroScore, der das postoperative Mortalitätsrisiko beschreibt, Komorbiditäten und die eingeschränkte EF gelegt. Bei allen Patienten wurde ein operatives Procedere aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos einheitlich abgelehnt.
- Echokardiographisch wurden die anatomischen Verhältnisse für die Implantation eines MitraClips® für technisch möglich angesehen.

- Ausschlusskriterien

- Patienten, die unter 18 Jahre alt und/oder nicht einwilligungsfähig waren.
- Patienten, die keine Einverständniserklärung abgaben beziehungsweise diese im Laufe der Studie wieder zurückzogen.
- Die Studienmaßnahmen wären nicht oder nur unter erhöhtem Risiko bei den Patienten durchführbar gewesen.

- LogEuroScore und EuroScore II

Der EuroScore 1 (European System for Cardiac Operation Risk Evaluation) wurde erstmals 1999 präsentiert und entwickelt, um das Mortalitätsrisiko bei kardialen Operationen besser abschätzen zu können. Der EuroScore wurde anhand einer Datenbank mit 13.000 Patienten entwickelt, die unterschiedliche Ausprägungen mit für Mortalität assoziierten Risikofaktoren hatten. Er war additiv und überschätzte die Mortalität in Niedrigrisikogruppen und unterschätzte sie in Hochrisikogruppen. Daher wurde er modifiziert und logarithmisch, logEuroScore. Im logEuroScore sind nun 17 verschiedene Einflussfaktoren (patienten-, herz- und operationsabhängige) mit unterschiedlicher Gewichtung enthalten. Das Problem mit dem logEuroScore ist allerdings eine häufige Überschätzung des Mortalitätsrisikos in verschiedenen Risikogruppen (35, 36).

Der EuroScore II wurde zur Verbesserung des logEuroScores entwickelt. Er wurde 2002 vorgestellt und umfasst vier weitere Einflussfaktoren, wie etwa die Dringlichkeit des Eingriffs, einen insulinabhängigen Diabetes, Dialysepflichtigkeit und die NYHA-Klassifikation. Das Ziel der Verbesserung war, das postoperative Mortalitätsrisiko exakter vorherzusagen und nicht erneut zu überschätzen. Der EuroScore II gibt das Mortalitätsrisiko eines Patienten durch eine kardiale Operation in Prozent an.

Beide Varianten des EuroScores basieren auf einem logarithmischen Regressionsmodell (35, 36).

Ablauf

Die Patienten kamen ambulant oder stationär zur Evaluation der Mitralklappeninsuffizienz sowie möglicher Therapieoptionen. Bei diesem Termin wurden eine transthorakale Echokardiographie (TTE) sowie eine transösophageale Echokardiographie (TEE) von einem dafür spezialisierten Kardiologen durchgeführt. Weiters wurde der Patient über die verschiedenen Therapieoptionen aufgeklärt und bei Zustimmung für die MitraClip®-Prozedur schließlich ein Termin vereinbart.

Zur MitraClip®-Prozedur kamen die Patienten mindestens einen Tag vor dem Eingriff zur stationären Aufnahme. Es wurde erneut ein TTE gemacht, weiters wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben, Blut abgenommen und diverse laborchemische Parameter bestimmt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf den Faktor VIII, die vWF-Aktivität, das vWF-Antigen, Kreatinin, die eGFR und NTproBNP gelegt. Ebenfalls füllten die Patienten den Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D-5L aus und, wenn die Probanden körperlich dazu in der Lage waren, wurde ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt.

- Perkutane Mitralklappentherapie mittels MitraClip®

Vor der Prozedur wurde jeder einzelne Patient in einem interdisziplinären Heart-Team, bestehend aus interventionellen Kardiologen, Herz-Thorax-Chirurgen und Anästhesisten, besprochen und die optimale Behandlungsstrategie diskutiert (5). Erst wenn dort der Beschluss zur perkutanen Mitralklappenreparatur mittels MitraClip® gefasst wurde, konnte der Patient einen MitraClip® erhalten.

Das Einsetzen des Clips erfolgte grundsätzlich durch ein darauf spezialisiertes Mitralklappen-Team. Dieses bestand aus mindestens zwei interventionell erfahrenen Kardiologen, die Erfahrung mit der invasiven Diagnostik und Therapie von Herzklappenfehlern haben und in transeptalen Punktionen geübt sind, einem Echokardiographen, der viel Erfahrung mit der Anfertigung und Bewertung des TEEs besitzt, und einem Anästhesisten, der die Allgemeinanästhesie leitete (5).

Der Eingriff wurde im Herzkatheterlabor durchgeführt und erfolgte in Vollnarkose, die durch einen Anästhesisten geleitet und überwacht wurde. Um Appositionsthromben am Führungsdraht und der Schleuse zu vermeiden, wurde dem Patienten zunächst eine halbtherapeutische Heparindosis verabreicht. Nach aseptischer Reinigung in der Regel der rechten Leistengegend wurde die Vena femoralis punktiert. Die Brockenbrough-Nadel wurde mit Hilfe der Schleuse (SL 0) bis zum Septum unter ständiger TEE-Kontrolle vorgeschoben. Durch Insertion der Nadel wurde das atriale Septum zeltartig aufgespannt und die richtige Punktionstelle ausgewählt.

Kontrolliert wurde die Position unter ständiger TEE-Kontrolle in der kurzen und langen Achse. Zu beachten war, dass die Schleuse und die Nadel senkrecht auf das Septum stehen. Die Punktionsstelle sollte ungefähr 4 cm Abstand zum Mitralklappenannulus haben und sich im posterior-superioren Bereich des Septums befinden (37), damit der Clip über das Clip Delivery System (CDS) problemlos über der Mitralklappe positioniert und später freigegeben werden konnte.

Gestützt durch die Fluoroskopie und transösophageale Echokardiographie erfolgte dann die transseptale Punktion. Die Punktionsnadel wurde in das linke Atrium vorgeschoben und vom Operateur fixiert. Mittels eines Dilatators wurde die Punktionsstelle im Septum aufgedehnt und die Schleuse in das linke Atrium vorgeschoben.

Die activated clotting time (ACT) musste erneut kontrolliert werden und nun nochmals Heparin verabreicht werden. Die Ziel-ACT liegt bei 250 - 300 Sekunden. Nun erfolgte die Messung des linksatrialen Mitteldrucks sowie der v-Welle (Druckanstieg durch die passive atriale Füllung in der Diastole).

Die Punktionsnadel sowie der Dilatator wurden entfernt. Der Führungsdraht wurde nun in die linke obere Lungenvene vorgeschoben und der SG-Katheter in das linke Atrium unter ständiger TEE-Kontrolle eingeführt. Es erfolgte die sorgfältige Entlüftung und Freispülung kleiner Thromben des Katheters. Das CDS-System wurde über den Katheter eingeführt und dann mittels der Steuerung abgewinkelt, damit es direkt über dem Insuffizienzjet ausgerichtet werden konnte. Der Clip wurde über das Steuerungssystem geöffnet und über die Klappe in Richtung des linken Ventrikels vorgeschoben. Die Clip-Ausrichtung erfolgte mit Hilfe des TEEs. Der Clip wurde wieder etwas zurückgezogen Richtung Mitralklappe. Dabei wurden die Segel der Mitralklappe von den Gripperarmen des Clips gegriffen. Diese Insertion der Segel erfolgte unter ständiger TEE-Kontrolle. Zunächst sollten die Gripperarme nach korrektem Setzen nur auf 60° - 90° geschlossen werden, um erneut die Segelinsertion sowie die Reduktion der MI zu beurteilen. In diesem Bereich lässt sich der Clip noch öffnen und gegebenenfalls versetzen. Ein zu häufiges Schließen und erneutes Platzieren sollte aufgrund von möglichen Verletzungen des

Mitralklappensegels vermieden werden. Ist das Ergebnis im TEE zufriedenstellend, kann der Clip vollständig geschlossen werden (5, 37).

Oft ist die Insuffizienz bereits mit einem Clip gut reduziert, allerdings ist das nicht bei jedem Patienten der Fall. Anhaltspunkt für die Anzahl der benötigten Clips geben die v-Welle und der PGmean über der Mitralklappe und vor allem die residuelle Mitralklappeninsuffizienz.

Wichtig ist, dass die weiteren Clips (Nr. 2 und 3) immer in geschlossenem Zustand durch die Mitralklappe geführt und nach dem Öffnen starke Rotations- und Schwenkbewegungen vermieden werden, da sich der Clip sonst leicht in den Sehnenfäden verfängt. Die Ausrichtung der weiteren Clips sollte immer parallel zum ersten Clip erfolgen, sodass eine Faltenbildung in den Segeln zwischen den Clips mit nicht korrigierbarer Insuffizienz vermieden wird (5).

Ziel der MitraClip®-Prozedur ist die Reduktion der MI. Vor und nach Einsetzen der einzelnen Clips wird jeweils der Schweregrad der MI und der nun vorhandene Stenosegrad bestimmt. Dies erfolgt mit Hilfe des Farbdopplers und Bestimmung der Reduktion des Insuffizienzjets sowie auch maßgeblich durch die Reduktion des linksatrialen Drucks, vor allem der v-Welle. Der mittlere transmitrale Druckgradient, der mit dem CW-Doppler erfasst wird, sollte nicht größer als 5 mmHg sein. Zu beachten ist, dass diese ersten Beurteilungen in Vollnarkose unter Katecholamineinfluss erfolgen. Sie müssen korrekt eingeschätzt werden, um eine ausreichende Verbesserung der MI auch im Wachzustand ohne Katecholamingabe erreichen zu können (5).

Die Patienten wurden alle noch am Kathetertisch extubiert und danach entweder direkt auf die Intensivstation zur Beobachtung verlegt oder nach vollständigem Erwachen im Aufwachraum auf die Normalstation zurückverlegt. Bettruhe hatten die Patienten 24 Stunden lang nach der Prozedur.

Postprozedural werden die Patienten nach den Empfehlungen der EVEREST-Studie behandelt. Dazu zählt eine 6-monatige Einnahme von Acetylsalizylsäure (ASS) 100

mg/Tag und Clopidogrel 75 mg/Tag für einen Monat. Patienten, die schon vor dem Eingriff eine orale Antikoagulation hatten, nahmen diese wie gewohnt weiter ein. Zusätzlich sollten alle Patienten eine Endokarditisprophylaxe für mindestens sechs Monate durchführen, das bedeutet eine prophylaktische Einnahme von Antibiotika bei gewissen Eingriffen, wie zum Beispiel bei zahnärztliche Behandlungen (5).

Am Tag nach der MitraClip®-Implantation wurden die Patienten erneut mittels TTE untersucht, es wurden sowohl ein Serum-Röhrchen als auch ein Ethylendiamintetraazetat (EDTA)-Röhrchen abgenommen, um ausgewählte laborchemische Parameter zu untersuchen.

Das Studienprotokoll sah ambulante Verlaufskontrollen nach vier Wochen, drei Monaten und 12 Monaten vor. Im Rahmen der ersten Wiedervorstellung nach vier Wochen wurden erneut umfangreiche Laborparameter bestimmt, ein TTE gemacht, der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt sowie der EQ-5D-5L-Fragebogen abgefragt. Beim 3-Monats-Follow-up wurde zusätzlich ein TEE durchgeführt. Am Ende erfolgte jeweils ein ärztliches Gespräch, in dem die Anamnese und Tabletteneinnahme erfragt wurde und eine körperliche Untersuchung erfolgte.

Laborchemische Untersuchungen

- vWF-Antigen

Für die Bestimmung des vWF-Antigens wurde eine Citratmonovette vollständig mit Blut gefüllt. Wichtig ist, dass die Stauung so kurz wie möglich gehalten wird, auf keinen Fall länger als 1 Minute, und das Blut rasch in das Labor der klinischen Chemie gelangt (38).

Die Monovette wurde zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Die Antigenbestimmung erfolgte mit Hilfe der immunturbidimetrischen Methode. Dafür wurde das Serum mit den Antigenen und mit Latexpartikel versetzt. Die Latexpartikel sind mit vWF-Antigen-bindenden polyklonalen Antikörpern beschichtet, die durch

Zugabe des Antigens zu einer Agglutination führen. Durch die Agglutination kommt es zu einer stärkeren Lichtstreuung, die vom Automaten als Zunahme der optischen Dichte gemessen wird. Der Gehalt an vWF-Antigen im Serum verhält sich direkt proportional zur Zunahme der optischen Dichte (39).

- vWF-Aktivität

Die vWF-Aktivität wurde ebenfalls aus Citratplasma bestimmt. Es gelten die gleichen Bedingungen wie für die Bestimmung des vWF-Antigens: die Monovette muss vollständig mit Blut gefüllt sein und möglichst schnell in das Labor gelangen (38).

Dem Plasma wurden jetzt Polystyrol-Partikel zugesetzt, diese sind mit einem Antikörper gegen das Glykoprotein (GP) Ib beschichtet. Durch Zugabe von rekombinanten GPIb kommt es zu einer Agglutination, der vWF bindet mit seinem GPIb-Rezeptor an das GPIb und die Partikel mit dem Antikörper. Dies führt wieder zu einer Lichtstreuung durch die erhöhte optische Dichte, die gemessen wird und aus der die vWF-Aktivität bestimmt werden kann (39).

- Faktor VIII

Die Bestimmung des Faktors VIII erfolgte aus Citratplasma. Die Monovette muss wie bei den Parametern davor, vollständig gefüllt sein, das Blut darf nicht zu lange gestaut werden und dann sollte es möglichst schnell in das Labor gebracht werden. Mit Hilfe der Koagulometrie lassen sich einzelne Gerinnungskomponenten nachweisen. Der Faktor VIII wird folgendermaßen bestimmt: Man hat zunächst einen speziellen Ansatz für den Faktor VIII Nachweis und mischt diesen mit dem Citratplasma. Die Gerinnungskaskade wird nun aktiviert und die Fibrinbildung durch die entstehende Trübung mit der Turbidimetrie gemessen. Davon lassen sich dann Rückschlüsse auf die Faktor VIII Konzentration ziehen (40, 41).

- Kreatinin und GFR-Bestimmung

Für die Bestimmung des Serumkreatinins wurde Blut in ein Serumröhrchen entnommen und enzymatisch die Kreatininkonzentration bestimmt. Die Kreatininbestimmung erfolgt nach einem spezifischen, enzymatischen Farbttest. Dieser ist sehr spezifisch und genauer, vor allem bei erhöhten Glucosewerten im Serum, als die früher verwendete Jaffe-Reaktion (42).

Da das Serumkreatinin lange Zeit auch bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate im Normbereich sein kann (kreatininblinder Bereich) und erst ansteigt, wenn die GFR um mindestens 50 % abgenommen hat, kann bei normalem Serumkreatinin nicht automatisch von einer uneingeschränkten Nierenfunktion ausgegangen werden. Der Normbereich für Frauen liegt bei bis zu maximal 1,2 mg/dl und für Männer bei bis zu maximal 1,4 mg/dl Serumkreatinin.

Die eGFR wurde mit Hilfe der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Modification of Diet in Renal Disease) aus dem bestimmten Serumkreatinin berechnet. Die GFR gibt die glomeruläre Filtrationsrate beider Nieren an, der Goldstandard zur Berechnung dieser wäre die Bestimmung der 24-Stunden-Inulin-Clearance. Da diese allerdings sehr aufwendig ist, wurde die eGFR mit Hilfe der CKD-EPI-Formel annäherungsweise geschätzt. Um möglichst exakte Werte zu erhalten, wurden in der Formel sowohl das Alter als auch das Geschlecht berücksichtigt, sowie jeweils zwei verschiedene Potenzen je nach Serumkreatininkonzentration verwendet (43). Mit Hilfe der so berechneten eGFR kann die Niereninsuffizienz in sechs Stadien eingeteilt werden.

Echokardiographische Untersuchungen

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden an iE33-Geräten der Firma Philips (Koninklijke Philips, Amsterdam, Niederlande) mit zugehörigen S5 (2D-Ultraschall) bzw. X5-Sonden (3D-Ultraschall) durchgeführt. Für die Durchführung der transösophagealen Echokardiographien wurden X7-2t-TEE-Sonden an iE33-Gräten der Firma Philips (Koninklijke Philips, Amsterdam, Niederlande) verwendet.

- Farbdoppler-Echokardiographie

Mit Hilfe des Farbdopplers lässt sich in einem bestimmten Bereich die Richtung von bewegten Teilchen durch Frequenzänderungen messen. Man erhält dadurch die farbkodierte Blutflussrichtung. Dabei unterscheidet man blaue Anteile, Teilchen, die sich vom Schallkopf wegbewegen und rote Anteile, Teilchen, die auf den Schallkopf zufließen.

Zur Beurteilung von Klappenvitien ist es wichtig, die passende Puls-Repetitions-Frequenz zu wählen. Sie bestimmt das Nyquist-Limit (N_q) und somit das farbkodierte Geschwindigkeitsspektrum. Ist sie zu niedrig gewählt, können höhere Blutflussgeschwindigkeiten nicht adäquat eingeordnet werden und täuschen Turbulenzen durch die kontroverse Farbkodierung vor. Dieses Phänomen bezeichnet man als Aliasing (44, 45).

- CW-Doppler

Beim CW-Doppler kommt es zur kontinuierlichen Aussendung von Schallwellen. Man kann entlang der gesamten Welle die Blutflussgeschwindigkeit messen. Es sollte eine möglichst parallele Ausrichtung des Schallkopfes zum Blutfluss erreicht werden. Die Vorteile eines CW-Dopplers liegen in der hohen Eindringtiefe sowie in der Möglichkeit, sehr hohe Geschwindigkeiten ohne Auftreten des Aliasing-Phänomens

messen zu können. Eine Limitation bei Verwendung des CW-Dopplers ist die fehlende Tiefenzuordnung und ein eher geringes Auflösungsvermögen (45, 46).

- Bestimmung des transmitralen Gradienten

Mittels TTE wurde der transmitrale Druckgradient bestimmt. Den transmitralen Druckgradienten erhält man an Klappen, indem man in die vereinfachte Bernoulli-Gleichung einsetzt:

$$\Delta P = 4 \times v^2$$

v = Geschwindigkeit

Gemessen wird die Geschwindigkeit im apikalen Vierkammerblick, indem ein CW-Doppler parallel zum transmitralen Einfluss positioniert und die maximale Flussgeschwindigkeit erfasst wird. Wenn die richtige Position gefunden ist, wird ein CW-Doppler-Flussprofil aufgezeichnet. Durch Abfahren der Hüllkurve wird der maximale und mittlere Druckgradient errechnet (47).

- Quantifizierung der MI

Für die Bestimmung des Schweregrades der MI wurden mehrere Parameter wie die Vena Contracta, die EROA und das Regurgitationsvolumen bestimmt und beurteilt.

Die EROA, die effektive Regurgitationsfläche, wird sowohl im TTE als auch im TEE mittels der PISA-Methode (proximal isovelocity surface area) bestimmt. Für die Methode wird im TTE klassisch der apikale Vierkammerblick verwendet. Durch den Farbdoppler-Baseline-Shift wird zunächst die PISA möglichst hemisphärisch mittels Zoom- oder Eindringtiefenveränderung dargestellt, da sonst eine korrekte EROA-Bestimmung nicht möglich ist (48). Wichtig ist, dass der PISA-Radius gleichzeitig mit der v_{max} im CW-Doppler-Signal gemessen wird, dies erfolgt meist mittersystolisch.

v_{Nq} beschreibt die Aliasing-Geschwindigkeit. Diese misst man wieder per Farbdoppler aus. Dabei ist wichtig, dass man per Zoom die Zone des

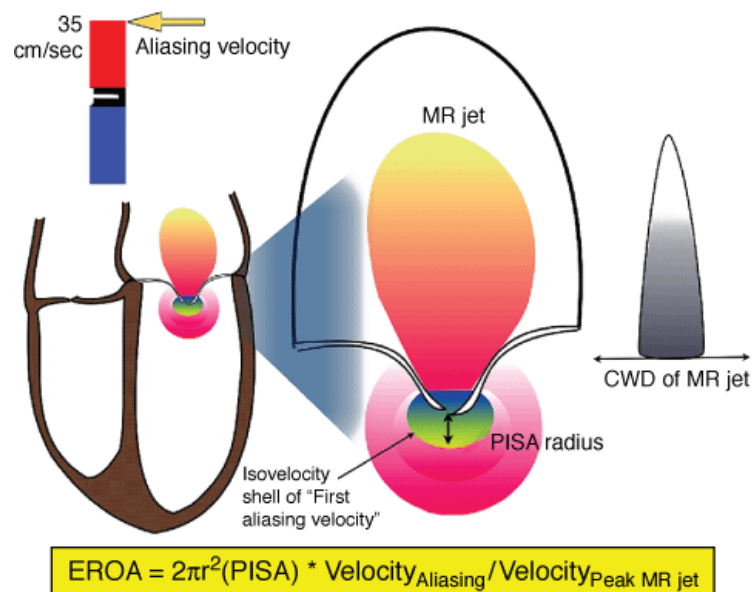
Farbumschlages des Insuffizienzjets von rot zu blau darstellt. Dann verschiebt man die Nulllinie in Richtung Insuffizienzjet und versucht, die Aliasing-Geschwindigkeit so klein wie möglich zu machen. An dieser Stelle des Insuffizienzjets kann man die Geschwindigkeit dann am Farbbalken ablesen (49).

Die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit wird mit Hilfe des CW-Dopplers in der Mitte der Systole gemessen (48).

Der Insuffizienzjet wird immer in mehreren Anlotungsebenen dargestellt, um eine genaue Einschätzung der MI zu bekommen (49).

Alle gemessenen Werte können dann in die PISA-Gleichung eingesetzt und damit die EROA ausgerechnet werden.

$$\text{EROA} = 2\pi r^2 \times v_{\text{Nq}}/v_{\text{max}}$$



Source: Mathew JP, Swaminathan M, Ayoub CM: *Clinical Manual and Review of Transesophageal Echocardiography, 2nd Edition*: www.accessanesthesiology.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Abb. 11: Berechnung und Bemessung der EORA.
<https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=417§ionid=40109061>

Für die Berechnung des Regurgitationsvolumens (RV) benötigt man die EROA sowie das VTI (velocity time integral). Das VTI erhält man durch Umfahren der Hüllkurve des CW-Dopplersignals des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) in der Systole (7).

$$RV = EROA \times VTI$$

Die Vena Contracta (VC) ist der schmalste Durchmesser des Insuffizienzjets über der Mitralklappe zum Zeitpunkt der Systole. Sie wird in mehreren Schnittebenen gemessen und korreliert gut mit der EROA (49). Sie ist daher ebenfalls gut für die Schweregrad-Einteilung der MI geeignet.

Tabelle 3: Bestimmung des Schweregrades Mitralklappeninsuffizienz

Parameter	Quantifizierung der MI		
	gering	mäßig	schwer
EROA cm² (prim.)	< 0,2	0,20 - 0,39	> 0,4
RV ml (prim.)	< 30	30 - 59	> 60
EROA cm² (sek.)			≥ 0,2
RV ml (sek.)			≥ 30
VC mm	< 3	3 - 6	> 7

MI (Mitralklappeninsuffizienz); EORA (effective regurgitant orifice area); RV (Regurgitationsvolumen); VC (Vena contracta); prim. (primär) sek. (sekundär)

Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Hahn, R. T., Han, Y., Hung, J., Lang, R. M., Little, S. H., Shah, D. J., Shernan, S., Thavendiranathan, P., Thomas, J. D., Weissmann, N. J., (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation - A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography* 30(4): 303-372

Datenbank

Alle Daten wurden anonymisiert und in eine Word Access Datenbank eingetragen. Diese Datenbank wurde im August 2017 erstellt und beinhaltet bis September 2018 62 Patienten. Die Informationen dieser Datenbank wurden dann in das SPSS-Programm übertragen, um damit die statistische Auswertung durchzuführen.

Statistik

Die Auswertung der Daten und die Aufstellung der Statistik wurde vom Zentrum für klinische Studien des Uniklinikums Regensburg übernommen. Als Programm wurde dafür SPSS in der Version 25 verwendet. Die quantitativen Merkmale, entsprechend den Laborparametern, wurden als Mittelwerte \pm der Standardabweichung (SD) angegeben. Als signifikant wurde ein Ergebnis interpretiert, wenn der p-Wert unter 0,05 lag.

- T-Test

Mit Hilfe des T-Tests können die Unterschiede zweier empirisch gefundener Mittelwerte von unabhängigen Gruppen analysiert werden. Er wird zur Überprüfung von statistischen Hypothesen verwendet. Der T-Test liefert einen Anhaltspunkt wie wahrscheinlich es ist, dass es sich im Vergleich der Mittelwerte um eine Nullhypothese handelt oder diese abgelehnt wird. Die Nullhypothese beschreibt die Theorie, dass die Unterschiede der Mittelwerte zufällig sind und sich die zwei Stichproben nicht maßgeblich unterscheiden. Wird die Nullhypothese abgelehnt, wird von einer bedeutsamen Differenz zwischen den Gruppen ausgegangen (48).

Das wichtigste Instrument zur Berechnung des T-Tests ist die Differenz der Gruppenmittelwerte, auch Stichprobenkennwert genannt.

Trägt man nun die verschiedenen berechneten Teststatistiken auf der Abszisse eines Koordinatensystems ein, so bildet sich die t-Verteilung, die einer Normalverteilung ähnelt, sich aber je nach Abhängigkeit der Freiheitsgrade unterscheidet.

Wichtig ist dann die Berechnung der Signifikanz, sie gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann. Üblicherweise hat man ein 5 %-Signifikanzniveau, das bedeutet, dass ein alpha-Fehler von 0,05 akzeptiert wird. Als alpha-Fehler bezeichnet man das fälschlicherweise Ablehnen der Nullhypothese, obwohl diese gültig ist (50).

- Levene-Test

Der Levene-Test wird zur Überprüfung von Varianzgleichheit verwendet. Mit Hilfe von diesem kann man testen, wie wahrscheinlich die unterschiedlich gemessenen Varianzen auch aus wirklich unterschiedlichen Gruppen stammen. Man berechnet zunächst die betragsmäßige Mittelwertabweichung beider Gruppen und testet dann diese mit dem Unterschiedstest für unabhängige Stichproben. Hiermit wird kontrolliert, ob sich die Mittelwerte der Differenzen unterscheiden. Wenn der p-Wert über 0,05 liegt, wird die Nullhypothese, die annimmt, dass die Varianzen in den getesteten Populationen gleich sind, angenommen (51).

Ergebnisse

In die RETORT-MR-Studie wurden von August 2017 bis September 2018 62 Patienten eingeschlossen, bei denen eine symptomatische Mitralklappeninsuffizienz mit einer perkutanen Mitralklappenreparatur mittels des MitraClip®-Verfahrens behandelt wurde. Bei allen Patienten konnte die MitraClip®-Implantation erfolgreich durchgeführt werden.

Die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt. Unter den 41 Probanden, bei denen sowohl das vWF-Antigen, die vWF-Aktivität und der Faktor VIII prä- und 4 Wochen postinterventionell bestimmt werden konnten, befanden sich 22 Frauen und 19 Männer mit einem mittleren Alter von 76 Jahren.

11 Patienten (26,8 %) wiesen die Blutgruppe Null auf, 28 Probanden (68,3 %) hatten ein anderes Blutgruppenmerkmal, bei einem konnte die Blutgruppe nicht bestimmt werden. Eine Anämie (Frauen Hb-Wert < 11,2 g/dl, Männer Hb-Wert < 13,7 g/dl) konnte präinterventionell bei 19 Patienten (46,3 %) beobachtet werden, eine gastrointestinale Blutung wurde anamnestisch bei drei Patienten (7,3 %) festgestellt.

Thrombozytenaggregationshemmer wurden präinterventionell von 20 Patienten (48,8 %) eingenommen. Eine orale Antikoagulation war Bestandteil der präinterventionell bestehenden Medikation bei 26 Patienten (60,9 %).

Die Ausgangssituation der körperlichen Leistungsfähigkeit der Probanden wurde mit Hilfe der NYHA-Klassifikation objektiviert. Drei Patienten (7,3 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Intervention im Stadium NYHA II, 36 (87,8 %) im Stadium NYHA III und zwei Patienten (4,9 %) im Stadium NYHA IV.

Insgesamt wurde bei 13 (31,7 %) eine primäre Genese, bei 27 (65,9 %) eine sekundäre und bei einem Patienten (2,4 %) eine gemischte Genese der Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert. Bei 18 Patienten (43,9 %) war eine koronare Herzkrankheit (KHK) und bei sechs Patienten (14,6 %) eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) als Ursache der Herzinsuffizienz bekannt.

Tabelle 4: Baseline-Charakteristika der Kohorte

		Anzahl	Mittelwert ± SD
Alter (Jahre)			76,44 ± 8,106
weibliches Geschlecht, n (%)		22 (53,7)	
BMI (kg/m ²)			26,58 ± 3,714
KHK, n (%)		18 (43,9)	
DCM, n (%)		6 (14,6)	
Mitralklappeninsuffizienzgenese, n (%)	primär	13 (31,7)	
	sekundär	27 (65,9)	
	gemischt	1 (2,4)	
Mitralklappeninsuffizienzgrad, n (%)	3	1 (2,4)	
	4	36 (87,8) (37/41)	

Mitralklappenstenose - mittlerer Druckgradient, n (%)	1 mmHg	7 (17,1)	
	2 mmHg	16 (39,0)	
	3 mmHg	10 (24,4)	
	4 mmHg	4 (9,8) (37/41)	
NYHA-Stadium, n (%)	I	0 (0)	
	II	3 (7,3)	
	III	36 (87,8)	
	IV	2 (4,9)	
Blutgruppe 0, n (%)		11 (26,8) (40/41)	
EuroScore II (%)			7,814 ± 6,618
EuroScore II > 9 %, n (%)		10 (24,4)	
logEuroScore (%)			21,01 ± 13,344
gastrointestinale Blutungen, n (%)		3 (7,3)	
Anämie, n (%)		19 (46,3)	
Vorhofflimmern, n (%)		23 (56,1)	
arterielle Hypertonie, n (%)		26 (63,4)	
orale Antikoagulation, n (%)		25 (60,9)	
Thrombozytenaggregationshemmer, n (%)		20 (48,8) (40/41)	
Diabetes, n (%)		12 (29,3)	
Kreatinin (mg/dl)			1,66 ± 0,965
eGFR (ml/min/1,73m ²)			44,80 ± 22,324
linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)			50,97 ± 13,431 (34/41)
linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%, n (%)		4 (9,8) (34/41)	
Koronararterieller Bypassgraft, n (%)		10 (24,4)	

BMI (body mass index); KHK (koronare Herzkrankheit); DCM (dilatative Kardiomyopathie); NYHA (New York Heart Association); eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD); n (Anzahl); SD (Standardabweichung); (x/n), x = Anzahl der Patienten, bei denen der Wert vollständig erhoben werden konnte

- Blutungen

Bei allen Patienten wurde vor dem Eingriff eine Blutungsanamnese erhoben. Dabei gaben drei Patienten an, eine gastrointestinale Blutung in der Vergangenheit gehabt zu haben. Ebenfalls wurde bei den Patienten präinterventionell und postinterventionell das Hämoglobin im Rahmen der Blutuntersuchung mitbestimmt, um eine Anämie festzustellen. Hierbei war auffällig, dass 19 Patienten (46,3 %) vor der Intervention eine Anämie aufwiesen, vier Wochen nach dem Einsetzen des MitraClips® hatten 21 Patienten (52,5) eine Anämie.

Innerhalb von vier Wochen nach MitraClip®-Implantation trat anamnestisch bei einem Patienten (2,4 %) eine Blutung auf.

In der präinterventionell bestehenden Medikation hatten 25 Patienten (60,9 %) eine orale Antikoagulation und 20 Patienten (48,8 %) einen Thrombozytenaggregationshemmer. Postinterventionell nahmen nahezu alle Patienten (97,5 %) eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation ein. Die Zahl der Patienten, die eine orale Antikoagulation einnahm, verringerte sich um einen Patienten auf 24 (60,0 %).

Tabelle 5: Thrombozytenaggregationshemmer und orale Antikoagulation

präinterventionell	Anzahl
Aspirin, n (%)	14 (35,0)
Clopidogrel, n (%)	5 (12,5)
Ticagrelor, n (%)	1 (2,5)
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	14 (35,0)
Apixaban, n (%)	4 (10,0)
Edoxaban, n (%)	1 (2,5)
Dabigatran, n (%)	2 (5,0)
Rivaroxaban, n (%)	4 (10,0)

4 Wochen postinterventionell	Anzahl
Aspirin, n (%)	25 (62,5)
Clopidogrel, n (%)	14 (35,0)
Ticagrelor, n (%)	0 (0)
Vitamin-K-Antagonisten, n (%)	13 (32,5)
Apixaban, n (%)	3 (7,5)
Edoxaban, n (%)	1 (2,5)
Dabigatran, n (%)	2 (5,0)
Rivaroxaban, n (%)	5 (12,5)

n (Anzahl)

Unter den 41 Probanden, die im Rahmen der Studie von August 2017 bis September 2018 mit einem MitraClips® therapiert wurden, musste ein Patient aufgrund einer Mitralklappenläsion chirurgisch mit einem Mitralklappenersatz versorgt werden. Bei 23 Patienten (57,5 %) zeigte bereits die Implantation eines Clips eine zufriedenstellende Besserung der Mitralklappeninsuffizienz. 17 Patienten (42,5 %) benötigten zwei MitraClips®, um die Insuffizienz ausreichend zu reduzieren. Die Intervention verlief bei allen Patienten, mit Ausnahme eines Patienten, der einen operativen Klappenersatz erhielt, erfolgreich. Intraoperativ und auch im Rahmen des gesamten Aufenthaltes der MitraClip®-Prozedur war kein Todesfall zu verzeichnen. Ebenfalls erlitt kein Patient einen zerebralen Insult während oder nach der Intervention. Intrahospital blutete ein Patient (2,4 %), dieser hatte bereits in der Anamnese eine gastrointestinale Blutung.

Tabelle 6: Intervention

		postinterventionell
Anzahl der Clips, n (%)	1	23 (57,5)
	2	17 (42,5)
Grad der MI, n (%)	1	24 (60,0)
	2	13 (32,5)
	3	2 (5,0) (39/40)
NYHA, n (%)	I	7 (17,5)
	II	22 (55,0)
	III	11 (27,5)
Mitralklappenstenose - mittlerer Druckgradient, n (%)	< 5 mmHg	32 (80,0)
	≥ 5 mmHg	7 (17,5) (39/40)
intrahospitaler Insult, n (%)		0 (0)
intrahospitale Blutung, n (%)		1 (2,4)
intrahospitaler Tod, n (%)		0 (0)
leaflet detachment, n (%)		2 (4,9)
Mitralklappenläsion, n (%)		1/41 (2,4)
chirurgische Versorgung, n (%)		1/41 (2,4)

MI (Mitralklappeninsuffizienz), NYHA (New York Heart Association); n (Anzahl); (x/n), x = Anzahl der Patienten, bei denen der Wert vollständig erhoben werden konnte

Durch die MitraClip®-Implantation konnte die Mitralklappeninsuffizienz beim Großteil der Patienten deutlich reduziert werden. Präinterventionell hatte ein Patient (2,4 %) eine mittel- bis höhergradige und 36 Patienten (87,8 %) eine schwere MI. Vier Wochen nach der Intervention konnte eine starke Verringerung der Schweregrade der MI registriert werden. Postinterventionell hatten 24 Patienten (60,0 %) eine geringgradige und 13 Patienten (32,5 %) eine gering- bis mittelgradige Insuffizienz. Bei zwei Patienten (5,0 %) bestand nach dem Setzen der MitraClips® weiterhin eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz.

Drei Patienten (7,3 %) befanden sich präinterventionell in der NYHA-Klasse II, 36 (87,8 %) in der NYHA-Klasse III und zwei (4,9 %) in der NYHA-Klasse IV. Durch die Implantation des MitraClips® konnte die körperliche Leistungsfähigkeit maßgeblich gesteigert werden. Bei der Kontrolle vier Wochen nach dem Eingriff befand sich kein Patient im Stadium NYHA IV, 11 Patienten (27,5 %) hatten eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit im Stadium NYHA III, 22 (55,0 %) wurden NYHA II zugeteilt und sieben Patienten (17,5 %) waren beschwerdefrei und somit im Stadium NYHA I.

Vor dem Eingriff hatten alle Patienten keinen nachweisbaren beziehungsweise nur einen sehr geringen Mitralklappenstenosegrad, das heißt einen mittleren Druckgradienten von maximal 4 mmHg. Postinterventionell nach vier Wochen konnte in der transthorakalen Kontrollechokardiographie ein mittlerer Druckgradient bis maximal 9 mmHg nachgewiesen werden, insgesamt hatten drei Patienten (17,5 %) postinterventionell einen mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe von 5 mmHg oder mehr. Bei 32 Patienten (80,0 %) blieb die Mitralklappenstenose nach der Intervention geringgradig mit mittleren transmitralen Drücken unter 5 mmHg.

Zwei Patienten (4,9 %) hatten nach initial erfolgreicher Implantation in der Kontrolluntersuchung ein leaflet detachment. Folglich löste sich der MitraClip® von einem Segel und erfüllte somit nicht mehr seine Funktion die Insuffizienz zu verringern. Diese Patienten wurden je nach körperlicher Verfassung entweder für eine erneute Clip-Implantation oder chirurgische Mitralklappenrekonstruktion geplant. Bei schlechtem körperlichen und stabilem hämodynamischen Zustand wurde eine Intervention nach Nutzen-Risiko-Abwägung abgelehnt.

- Veränderung des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII

Bei 40 Patienten wurde prä- und postinterventionell das vWF-Antigen, die vWF-Aktivität und der Faktor VIII bestimmt. Beim von Willebrand Faktor Antigen konnte man im Mittelwertvergleich mit Hilfe des T-Tests keine signifikante Änderung erkennen. Der Mittelwert sank von $262,88 \pm 132,903$ % präinterventionell auf $252,05 \pm 110,881$ % postinterventionell ab. Ebenso konnte man bei der von Willebrand Faktor Aktivität keine signifikante Zu- oder Abnahme erkennen. Hier waren die Mittelwerte sowohl präinterventionell als auch postinterventionell annähernd gleich mit $208,280 \pm 95,773$ % zu $210,185 \pm 75,797$ %.

Beim Faktor VIII konnte eine signifikante Abnahme von präinterventionell $214,40 \pm 73,711$ % zu postinterventionell $194,10 \pm 73,026$ % mit dem T-Test bestätigt werden. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,037.

Tabelle 7: Differenzen des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII prä- und postinterventionell

	präinterventionell	4 Wochen postinterventionell	p-Wert
vWF-Antigen %, MW \pm SD	$262,88 \pm 132,903$	$252,05 \pm 110,881$	0,410
vWF-Aktivität %, MW \pm SD	$208,280 \pm 95,773$	$210,185 \pm 75,797$	0,877
Faktor VIII %, MW \pm SD	$214,40 \pm 73,711$	$194,10 \pm 73,026$	0,037

vWF (von Willebrand Faktor); MW (Mittelwert); SD (Standardabweichung)

Aufgesplittet nach Blutgruppe (BG) 0 und anderen Blutgruppenmerkmalen (nicht Blutgruppe 0), konnte ein signifikanter Unterschied der von Willebrand Faktor Aktivität nachgewiesen werden. Die vWF-Aktivität war bei Patienten mit Blutgruppe 0 (Mittelwert \pm SD: $150,46 \pm 54,093$ %) präinterventionell signifikant niedriger als bei Patienten mit anderen Blutgruppenmerkmalen (Mittelwert \pm SD: $232,75 \pm 100,466$ %).

Dies wurde auch postinterventionell vier Wochen nach Einsetzen des MitraClips® nachgewiesen. Die Mittelwertdifferenz lag bei Patienten mit Blutgruppen 0 präinterventionell um 82,29 % (p-Wert 0,015) und postinterventionell um 57,26 % (p-Wert 0,032) niedriger als bei Patienten mit anderen Blutgruppenmerkmalen. Das vWF-Antigen zeigte präinterventionell einen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,039) zwischen Blutgruppe 0 (Mittelwert \pm SD: 194,09 \pm 83,152 %) und anderen Blutgruppen (Mittelwert \pm SD: 291,71 \pm 141,658 %). Postinterventionell konnte dieser signifikante Unterschied zwischen den Blutgruppenmerkmalen beim vWF-Antigen nicht mehr nachgewiesen werden.

Beim Faktor VIII wurde durch Aufspaltung in Blutgruppe 0 und andere Blutgruppenmerkmale keine signifikante Differenz wahrgenommen.

Tabelle 8: Veränderungen des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII in Abhängigkeit von der Blutgruppe prä- und postinterventionell

präinterventionell	BG 0	andere Blutgruppenmerkmale	p-Wert
vWF-Antigen %, MW \pm SD	194,09 \pm 83,152	291,71 \pm 141,658	0,039
vWF-Aktivität %, MW \pm SD	150,46 \pm 54,093	232,75 \pm 100,466	0,015
Faktor VIII %, MW \pm SD	180,91 \pm 47,035	228,18 \pm 79,773	0,075
4 Wochen postinterventionell	BG 0	andere Blutgruppenmerkmale	p-Wert
vWF-Antigen %, MW \pm SD	205,91 \pm 96,709	271,61 \pm 113,892	0,100
vWF-Aktivität %, MW \pm SD	170,99 \pm 72,522	228,25 \pm 71,971	0,032
Faktor VIII %, MW \pm SD	176,73 \pm 59,095	202,71 \pm 78,209	0,327

BG (Blutgruppe); vWF (von Willebrand Faktor); MW (Mittelwert); SD (Standardabweichung)

Bei Beurteilung des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII im Vergleich zum Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, sowohl präinterventionell als auch postinterventionell, konnte kein Unterschied beobachtet werden.

Tabelle 9: Veränderungen des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII in Abhängigkeit von der Schwere der Mitralklappeninsuffizienz prä- und postinterventionell

präinterventionell	mittel- bis höhergradige MI (n = 2)	hochgradige MI (n = 38)	p-Wert
vWF-Antigen %, MW±SD	310,00 ± 138,539	260,39 ± 134,062	0,613
vWF-Aktivität %, MW±SD	285,50 ± 178,615	204,22 ± 92,015	0,247
Faktor VIII %, MW±SD	302,50 ± 149,20	209,76 ± 68,438	0,083
postinterventionell	geringgradige MI (n = 24)	mittel- oder hochgradige MI (n = 14)	p-Wert
vWF-Antigen %, MW±SD	243,13 ± 110,142	251,57 ± 115,406	0,824
vWF-Aktivität %, MW±SD	212,21 ± 78,456	199,04 ± 73,834	0,613
Faktor VIII %, MW±SD	194,33 ± 83,277	191,50 ± 59,873	0,912

vWF (von Willebrand Faktor); MI (Mitralklappeninsuffizienz); MW (Mittelwert); SD (Standardabweichung); n (Anzahl)

Weder beim vWF-Antigen noch bei der vWF-Aktivität oder beim Faktor VIII konnte eine signifikante Veränderung in Abhängigkeit vom Stenosegrad der Mitralklappe registriert werden.

Tabelle 10: Abhängigkeit des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII vom Stenosegrad postinterventionell

postinterventionell	geringgradige Stenose (<5mmHg) (n = 32)	mittelgradige Stenose (≥ 5mmHg) (n = 7)	p-Wert
vWF-Antigen %, MW±SD	244,50 ± 93,613	274,00 ± 180,228	0,533
vWF-Aktivität %, MW±SD	207,45 ± 72,403	208,614 ± 92,732	0,971
Faktor VIII %, MW±SD	189,00 ± 71,702	211,57 ± 885,596	0,470

vWF (von Willebrand Faktor); MW (Mittelwert); SD (Standardabweichung); n (Anzahl)

Diskussion

Die von uns durchgeführte prospektive Studie zur Untersuchung der vWF-Aktivität, des vWF-Antigens und des Faktor VIII in Zusammenhang mit der MitraClip®-Implantation umfasst unseres Wissens nach die bisher größte Studienkohorte. In unserer Studienpopulation konnten wir die in der Literatur beschriebenen signifikanten Unterschiede der vWF-Aktivität und des vWF-Antigens zwischen Patienten mit Blutgruppe 0 und Patienten mit anderen Blutgruppen bestätigen. Sowohl die vWF-Aktivität als auch das vWF-Antigen waren bei Patienten mit Blutgruppe 0 ungefähr 25 Prozent niedriger als bei Patienten mit anderen Blutgruppenmerkmalen. In der 2008 veröffentlichten Studie von Gallinaro et al. wurde dieser Unterschied der vWF-Spiegel zwischen Patienten mit Blutgruppe 0 und Patienten mit anderen Blutgruppenmerkmalen, mit den ABO-Antigenen, die den vWF vor dem Abbau schützen, erklärt. Es konnte gezeigt werden, dass es zu einem signifikant schnelleren Abbau des vWF-Antigens bei Blutgruppe 0 kommt. (52)

Neben dem Blutgruppenmerkmal hat auch das Alter des Patienten einen Einfluss auf den Plasmaspiegel des vWF. In unserer Kohorte lag das mittlere Alter bei 76,4 Jahren (± 8,1 SD).

Coppola et al. beschrieben in ihrer Studie, in welcher sie die vWF-Plasmaspiegel bei über 100-Jährigen im Vergleich zu jüngeren Patienten untersuchten, einen Zusammenhang zwischen erhöhtem vWF-Plasmaspiegel und dem Alter. (53) Dies ist vermutlich ein wichtiger Faktor, weshalb es im erhöhten Alter zu einer verstärkten prokoagulatorischen Gerinnungslage kommt. (53, 54)

Gagnano et al. konnten in ihrer Studie von 2018 zeigen, dass es bei 11 Patienten, die erfolgreich eine MitraClip® Intervention bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz erhielten, zu einem signifikanten Anstieg der vWF-Antigen-Konzentration im Serum und der vWF-Aktivität kam. Vor dem Eingriff lag der Mittelwert des vWF-Antigens bei $157,54 \pm 40,57$ IU/dl und die vWF-Aktivität bei $171,72 \pm 54,99$ IU/dl. 24 Stunden nach der Intervention waren das vWF-Antigen bereits auf $205,09 \pm 31,81$ IU/dl (p-Wert 0,006) und die vWF-Aktivität auf $223 \pm 46,24$ IU/dl (p-Wert 0,026) angestiegen. Bei zwei Patienten konnte der MitraClip® nicht erfolgreich implantiert werden, diese zeigten auch keinen Anstieg der Parameter (26).

Der Unterschied zu unserer Studie besteht einerseits in der Größe der Kohorte, andererseits wurde der Zeitpunkt der Auswertung des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität postinterventionell im Vergleich zu Gagnano et al. anders gewählt. Durch die Bestimmung der Parameter bereits 24 Stunden nach dem Eingriff ist es nicht auszuschließen, dass der signifikante Anstieg der Werte durch die Intervention selbst und die starke Endothelreizung und somit erhöhte vWF-Ausschüttung bedingt ist. Die Bestimmung der Parameter in unserer Studie erfolgte 4 Wochen postinterventionell, um etwaige Änderungen durch den Eingriff selbst auszuschließen.

Blackshear et al. geben in ihrer prospektiven Studie von 2010 bis 2014 mit 53 Patienten an, dass 41,5 % (22/53) der Patienten anamnestisch geblutet hatten. Auch konnte in deren Kohorte bei 13 % (7/53) der Patienten ein Heyde-Syndrom nachgewiesen werden (33).

In der von uns ausgewerteten Patientengruppe wurde bei keinem Patienten ein Heyde-Syndrom weder prä- noch postinterventionell nachgewiesen. Ein Grund dafür könnte sein, dass es nicht vorgesehen war, die Patienten vor dem MitraClip® Einsatz zu koloskopieren. Möglicherweise hätte man durch eine Koloskopie vor und vier

Wochen nach der Intervention auch nicht blutende Angiodysplasien nachweisen und somit ein Heyde-Syndrom diagnostizieren können.

Blackshear et al. rekrutierten ihre Patienten in einem Endoskopiezentrum. Sie wurden nach diagnostizierten Angiodysplasien echokardiographisch untersucht und bei Vorliegen einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz in die Studie aufgenommen und herzchirurgisch therapiert. Dieser Punkt ist womöglich der entscheidende Unterschied, weshalb Blackshear et al. in ihrer Studie einige Patienten mit nachgewiesenem Heyde-Syndrom vorweisen können (33). Blackshear et al. hatten somit eventuell ein zu hohes Ergebnis an Patienten mit Heyde-Syndrom ermittelt, gesehen am Gesamtdurchschnitt aller Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der beachtet werden muss, ist die relativ geringe Patientenanzahl von nur 62. Das erworbene von Willebrand Syndrom ist deutlich seltener als die hereditäre Form. Am häufigsten wird es durch Klappenvitien verursacht. Die Aortenklappenstenose ist das häufigste Klappenvitium, bei welchem das Heyde-Syndrom beobachtet werden kann.

Fünf der sieben Patienten mit Heyde-Syndrom waren in der Kohorte von Blackshear et al. inoperabel. Ein Patient war bereits operiert, der andere wartete auf seinen Operationstermin. Bei dem erfolgreich operierten Patienten kam es durch den Klappenersatz zu einem vollständigen Sistieren der Blutungen und zu einer Normalisierung des Hämoglobins. In diesem Zusammenhang konnten Blackshear et al. auch zeigen, dass die Patienten mit Heyde-Syndrom signifikant höhergradige Mitralklappeninsuffizienzen hatten als Patienten, die nicht bluteten (p-Wert 0,01) (35). In der RETORT-MR-Studie war das Ergebnis ähnlich. 4,9 % (2/40) der Patienten hatten eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz und anamnestisch eine gastrointestinale Blutung.

Die Abnahme der Serumparameter vWF-Antigen, vWF-Aktivität und Faktor VIII als Baseline-Parameter erfolgte am Tag vor der Intervention sowie vier Wochen danach. Der Zeitraum von vier Wochen wurde gewählt, um Veränderungen beim vWF-Antigen und bei der vWF-Aktivität sicher und ohne akute, interventionsbedingte

Beeinflussung nachweisen zu können. Obwohl vermutet werden könnte, dass bei einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz durch erhöhte Turbulenzen im Blutfluss, im Vergleich zu einer mittelgradigen MI, das vWF-Antigen und die vWF-Aktivität erniedrigt seien, konnten wir dies in unserer Studie nicht nachweisen. Es bestand weder präinterventionell noch postinterventionell ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und dem vWF-Antigen und der vWF-Aktivität. Auch beim Faktor VIII konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Auch Blackshear et al. verzeichneten in ihrer Gruppe keine signifikanten Unterschiede der vWF-Antigen-Konzentration und der vWF-Aktivität bezogen auf den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (33). Sicherlich kann hieraus aber noch nicht abgeleitet werden, dass eine Mitralklappeninsuffizienz per se ohne Einfluss auf diese Parameter ist. Um diese Frage klären zu können, wäre eine Kontrollgruppe von Patienten ohne Mitralklappeninsuffizienz erforderlich.

Um eine Veränderung im Sinne des erworbenen von Willebrand Syndroms beweisen zu können, hätte man zusätzlich zu den bereits erwähnten Parametern noch die Konzentration der großen vWF-Multimere bestimmen müssen. Denn beim erworbenen von Willebrand Syndrom kommt es zu einem Verlust dieser großen Multimere. Die Fähigkeit der Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaktivierung ist dadurch vermindert. Blackshear et al. beschrieben den Zusammenhang, dass bei klinischen Blutungen erhöhte vWF-Antigen-Konzentrationen zu finden sind, allerdings die großen vWF-Multimere stark reduziert sind. Es liegen vermehrt kleine und mittlere vWF-Multimere vor, die vor allem mit einer verstärkten Angiogenese in Verbindung gebracht werden (33). Das könnte der Grund dafür sein, dass sich bei Patienten mit hohem Verlust an großen vWF-Multimeren vermehrt Angiodysplasien im GI zeigen und diese Patienten zum Teil erhöhte vWF-Antigen-Konzentrationen aufweisen. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass es nach der invasiven Mitralklappeninsuffizienztherapie zu einem signifikanten Anstieg der großen vWF-Multimere ($p < 0,001$) kam (33).

Sowohl vor der MitraClip®-Prozedur als auch bei jedem Kontrolltermin an der kardiologischen Ambulanz wurden die Patienten nach Blutungsereignissen befragt. Ziel war es, die Blutungsereignisse exakt zu erfassen und analysieren zu können. Hier ist die Aussage der Studie leider limitiert, da das Wissen der Patienten oft nicht ausreichte, um eine genaue Auflistung der einzelnen Blutungszeitpunkte sowie der genauen Lokalisation zu machen. Auch wurde nicht genau verzeichnet, unter welcher Medikation die Patienten zum Zeitpunkt der Blutung standen, vor allem bei den Blutungen, die vor der Intervention stattgefunden hatten. Diese genaue Beleuchtung der Blutungen wäre ein interessanter Aspekt gewesen, um Rückschlüsse ziehen zu können, ob es sich tatsächlich um Angiodysplasieblutungen im Gastrointestinaltrakt handelte oder eine andere Blutungsgenese dahintergestanden war. Auch der Einfluss der Medikation ist nicht zu unterschätzen, da viele Patienten aufgrund eines bekannten permanenten Vorhofflimmerns eine orale Antikoagulation einnahmen.

In unserer Studie wurde durch den Einsatz des MitraClips® weder eine signifikante Zunahme noch Abnahme des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität nachgewiesen. Anders als beim Faktor VIII, der durch den Eingriff signifikant abfiel, von präinterventionell $214,40 \% \pm 73,711 \%$ auf postinterventionell $194,10 \% \pm 73,026 \%$ (p-Wert 0,037). Interessanterweise konnten Blackshear et al. zeigen, dass es in der von ihnen untersuchten Patientenkohorte zu einem signifikanten Anstieg des vWF-Antigens nach Therapie der Mitralklappeninsuffizienz kam. In dieser Studie wurde die Mitralklappeninsuffizienz der Patienten allerdings mit einem Mitralklappenersatz oder einer Mitralklappenrekonstruktion und nicht mit einem MitraClip® therapiert (33). Der Faktor VIII wurde in dieser Studie nicht bestimmt.

Der Anstieg des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität in der Studie von Blackshear et al. kann darauf zurückzuführen sein, dass eine andere Technik der Mitralklappeninsuffizienz-Therapie gewählt wurde. Im Falle des MitraClips® wird die Insuffizienz nicht vollständig beseitigt, es kommt durch das Aneinanderheften der Segel zu einer Verminderung dieser. Weiters gilt es bei der MitraClip®-Implantation im Vergleich zu einem operativen Klappenersatz zu bedenken, dass sich die Mitralklappe während der Diastole nun nicht mehr zur Gänze öffnen und es somit zu einer zumindest funktionellen Mitralklappenstenose kommen kann. In der RETORT-

MR-Studie konnte in der Tat bei sieben Patienten eine mittelgradige transmittale Flussbeschleunigung nach dem Clip nachgewiesen werden. Durch diese Stenosebildung kann es wieder zu vermehrten Scherkräften und Turbulenzen im Blutstrom kommen, wodurch der vWF erneut vermehrten Abbautendenzen durch die ADAMTS-13 unterliegt. Gestützt wird diese Annahme durch eine Arbeit von Pérez-Rodríguez et al., die an fünf Patienten mit residueller Insuffizienz nach operativem Mitralklappenersatz einen Verlust der großen vWF-Multimere und somit eine erhöhte Blutungsneigung nachweisen konnten. Die Patienten wurden erneut operativ versorgt, die paravalvuläre Insuffizienz wurde beseitigt, und man konnte beobachten, dass es wieder zu einer Zunahme der Multimere kam. Ebenso kam es zum Sistieren der Blutungen (55).

Chauhan et al. publizierten 2007 eine Studie, in welcher Mäuse, mit bekanntem vWF-Defekt, rekombinanten Faktor VIII infundiert bekamen. Daraufhin wurde die Ausbildung und Stabilität der Thromben nach einer akuten Venenverletzung bei den Mäusen untersucht. Nach Infusion des rekombinanten Faktor VIII zeigten die sich Thromben deutlich stabiler als vor der Faktor VIII Infusion. (56) Es wird angenommen, dass nur 10 % der vWF-Multimere Faktor VIII Moleküle binden und transportieren (25). Dies deutet darauf hin, dass der Faktor VIII auch ohne des vWFs den Weg zur Verletzung findet. (56)

Der Faktor VIII nahm postinterventionell in unserer Kohorte signifikant ab (präinterventionell: $214,40 \% \pm 73,711 \%$ zu postinterventionell $194,10 \% \pm 73,026 \%$; p-Wert 0,037). Weder von Blackshear et al. noch von Gagnano et al. wurde der Faktor VIII mitbestimmt (26, 33). Nun ist es schwierig zu beantworten, weshalb die Konzentration des Faktor VIII nach dem Einsatz des MitraClips® sinkt, da in der Literatur noch keine Angaben oder ähnliche Fälle zu finden sind, vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass sich die Konzentration des vWF-Antigens nicht signifikant ändert. Da die Bindungsfähigkeit des Faktor VIII von der Größe der vWF-Multimere unabhängig ist, ist der möglicherweise stattfindende Abbau der großen vWF-Multimere durch die Scherkräfte des MitraClips® nicht von Bedeutung (57). Auch bei der invasiven Behandlung der Aortenklappenstenosen ist eine Abnahme des Faktor VIII bis jetzt nicht beschrieben.

Weder präinterventionell noch postinterventionell konnte man einen signifikanten Unterschied des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII in Abhängigkeit vom Grad der Mitralklappeninsuffizienz feststellen. Trotz der veränderten Scherkräfte und Turbulenzen durch den MitraClip® nahmen die Konzentrationen weder signifikant zu noch ab. Gleiches zeigt auch die Studie von Blackshear et al.. In ihrer Patientenkohorte war ebenso keine Differenz in Abhängigkeit von der Schwere der Mitralklappeninsuffizienz im vWF-Antigen (p-Wert 0,67) und der vWF-Aktivität (p-Wert 0,56) zu sehen.

Ein wichtiger Punkt im Stoffwechsel des Faktor VIII ist der Syntheseort. Er wird hauptsächlich in der Leber produziert und in Lebersinusoidalzellen gespeichert. Hepatozyten speichern keinen oder zumindest nur einen Teil eines nicht-funktionsfähigen Faktor VIII (58). Somit ist die Höhe des Faktor VIII-Serumspiegels auch vom Leberfunktionszustand abhängig. Bei Betrachtung der Faktor VIII-Level in Bezug auf die Trikuspidalinsuffizienz als mögliches Substrat einer Leberstauung und somit beeinträchtigten Hepatozyten-Funktion konnte in unserer Studie kein Zusammenhang festgestellt werden.

Bei der Aortenklappenstenose, dem häufigsten Klappenvitium, ist das erworbene von Willebrand Syndrom deutlich häufiger nachzuweisen als bei der Mitralklappeninsuffizienz. Im Vergleich zur Mitralklappeninsuffizienz liegen bei der Aortenklappenstenose deutlich höhere transvalvuläre Drücke und somit transvalvuläre Flussbeschleunigungen vor (59). Yoshiba et al. beschrieben die mittleren transvalvulären Drücke über der stark stenosierten Aortenklappe mit durchschnittlich 97 mmHg (60). Sie zeigten, dass es bei erfolgreichem Aortenklappenersatz mit deutlicher Reduktion der mittleren transvalvulären Drücke auf 21,4 mmHg zu einem signifikanten Anstieg des vWF-Antigens (P-Wert 0,005) kommt. Dieser Anstieg ist zurückzuführen auf eine signifikante Verminderung der Scherkräfte über der Aortenklappe (p-Wert 0,01). Yoshiba et al. beschrieben diese präoperativ mit 100,3 dyne/cm², postoperativ sanken sie auf 32,4 dyne/cm². Somit konnten sie beweisen, dass es einen indirekten Zusammenhang zwischen der Höhe der Scherkräfte und der vWF-Antigen-Konzentration gibt (60).

Bei einer Mitralklappeninsuffizienz liegen die transmitralen Druckgradienten deutlich niedriger. In unserer Kohorte waren die maximalen mittleren Druckgradienten bei 4 mmHg präinterventionell und 9 mmHg postinterventionell. Bei diesen niedrigen Drücken sind die Scherkräfte nicht annähernd so groß wie bei einer hochgradigen Aortenklappenstenose. Dadurch bleibt die Elongation des von Willebrand Faktors und somit der Abbau der großen vWF-Multimere deutlich geringer. Dies wäre möglicherweise eine Erklärung, weshalb bei unseren Probanden keine signifikant Änderung der vWF-Antigene prä- und postinterventionell nachzuweisen war (p-Wert 0,533).

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die Plasmaspiegel des Faktor VIII aufgrund einer Veränderung der Mitralklappenmorphologie durch eine MitraClip®-Implantation sinken. Die Hypothese, dass durch erhöhte Scherkräfte, bedingt durch die Mitralklappeninsuffizienz beziehungsweise durch das Einsetzen eines MitraClip®, ein verstärkter Abbau des vWF stattfindet, konnte nicht nachgewiesen werden. Die vWF Level bleiben stabil und die Anzahl der Blutungen war gering, sodass die Prozedur im Hinblick auf das erworbene vW-Syndrom sicher erscheint.

Zusammenfassung

- Hintergrund und Zielsetzung

Die perkutane MitraClip®-Therapie ist eine etablierte Methode um Hochrisikopatienten, die an einer symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz leiden, eine Therapieoption zu bieten. Es wird diskutiert, ob es bei einer Mitralklappeninsuffizienz ebenso wie bei einer Aortenklappenstenose durch die verstärkten Scherkräfte zu einem erworbenen von Willebrand Syndrom kommen kann. Bisher konnten noch keine eindeutigen Ergebnisse präsentiert werden, ob es

ein ähnliches Syndrom wie das Heyde-Syndrom bei der Aortenklappenstenose auch bei der Mitralklappeninsuffizienz gibt. Die meisten Studien umfassen nur eine sehr geringe Fallzahl an Patienten.

Das erworbene von Willebrand Syndrom entspricht durch den Verlust der großen vWF-Multimere dem hereditären von Willebrand Syndrom Typ 2A. Bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose ist bereits seit langem bekannt, dass es durch die vorhandenen Scherkräfte zur Entfaltung der großen vWF-Multimere mit nachfolgendem Abbau durch die Metalloprotease ADAMTS-13 kommt. Dieser Verlust führt einerseits zu einer verstärkten Blutungsneigung sowie andererseits zur Bildung von Angiodysplasien vor allem im Gastrointestinaltrakt (26). Das gleichzeitige Vorliegen einer Aortenklappenstenose, von Angiodysplasien im GI und eines erworbenen von Willebrand Syndrom wird als „Heyde-Syndrom“ zusammengefasst. Das Heyde-Syndrom ist durch erfolgreiche Therapie der Aortenklappenstenose durch einen operativen Klappenersatz vollständig reversibel (26).

Ziel unserer Studie war es, Patienten mit mittel- bis hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz auf das Vorliegen eines erworbenen von Willebrand Syndroms zu untersuchen und auch laborchemische Veränderungen des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII durch die Implantation des MitraClips® zu erfassen.

- Methoden und Ergebnisse

62 Patienten wurden nach schriftlicher Einwilligung in die RETORT-MR Studie im Zeitraum von August 2017 bis September 2018 am Universitätsklinikum Regensburg eingeschlossen.

Insgesamt konnte bei 41 Patienten die MitraClip®-Therapie erfolgreich durchgeführt werden und alle Blutparameter sowohl prä- als auch postinterventionell gewonnen werden. Hierbei konnte präinterventionell ein signifikanter Unterschied der vWF-Aktivität (BG 0: $150,46 \pm 54,093$ % - BG A/B/AB: $232,8 \pm 100,466$ %; p-Wert 0,015)

und des vWF-Antigens (BG 0: $194,09 \pm 83,152$ % - BG A/B/AB: $291,71 \pm 141,658$ %; p-Wert 0,039) zwischen Probanden mit Blutgruppe 0 (n=11) und Probanden mit anderen Blutgruppenmerkmalen A, B oder AB (n=28) registriert werden.

Postinterventionell konnte dieser signifikante Unterschied nur mehr bei der vWF-Aktivität (BG 0: $170,99 \pm 72,522$ % - BG A/B/AB: $228,25 \pm 71,971$ %; p-Wert 0,032) nachgewiesen werden. Durch die Implantation des MitraClips® verringerte sich die Serumkonzentration des Faktor VIII signifikant (präinterventionell $214,40 \pm 73,711$ %; postinterventionell $194,10 \pm 73,026$ %; p-Wert 0,037). Keine signifikanten Veränderungen konnten wir durch den MitraClip® in Bezug auf das vWF-Antigen und die vWF-Aktivität nachweisen.

- Schlussfolgerung

Wir untersuchten in der bis jetzt größten Studienpopulation die Auswirkungen der Mitralklappenreparatur mittels des MitraClips® in Bezug auf Veränderungen des vWF-Antigens, der vWF-Aktivität und des Faktor VIII. Dabei konnten wir keine signifikante Änderung des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität feststellen, jedoch kam es zu einer signifikanten Abnahme des Faktor VIII nach Implantation des MitraClips®. Die stattgehabten Blutungen waren in unserer Kohorte niedrig, somit war auch hier keine signifikante Änderung durch die Intervention zu erheben.

In zukünftigen Studien, die ähnliche Fragestellungen behandeln, sollte ein besonderes Augenmerk auf die vWF-Multimere gelegt werden. Hier wäre es wichtig, diese getrennt von der vWF-Aktivität und dem vWF-Antigen quantitativ zu bestimmen, da sie eine wichtige Rolle beim vWS spielen. Ebenso ist es für die Qualität der Studie von Bedeutung, die Blutungsereignisse und die aktuelle Blutgerinnungssituation der Patienten exakter zu erfassen. Die primäre Hämostase der Patienten könnte mit Erfassung der Blutungszeit erfolgen.

Literatur

- 1: Herold, G., (2018). Innere Medizin. 171-173
- 2: Keikawus, A., Baenkler, H.W., Bieber, C., Chatterjee, T., Brandt, R., Hamm, C., (2012). Duale Reihe: Innere Medizin. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag 94-98 und 209-213
- 3: Attenhofer Jost, C. H., Biaggi, P., Berdat, P., Naegeli, B., (2013) Abklärung der Mitralinsuffizienz. medinfo-verlag.ch
- 4: Messika-Zeitoun D, Topilsky Y, Enriquez-Sarano M. (2013) The role of echocardiography in the management of patients with myxomatous disease. *Cardiol Clin.* 2013;31(2):217-29
- 5: Braun, D., Orban, M., Tittus, J., Näbauer, M., Hagl, C., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2013). Interventionelle Mitralklappenrekonstruktion mit dem MitraClip®- Verfahren: Patientenauswahlkriterien. *Herz*, 38(5), 467–473
- 6: Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K. H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., Schillinger, W., Brachmann, J., Lange, R., Reichenspurner, H., (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologie*, Springer-Verlag Berlin, 7:76–90
- 7: Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *Lancet*, 373(9672), 1382–1394

- 8: Huppelsber, J., Walter, K., (2013). Kurzlehrbuch Physiologie, 4. Auflage, Thieme, 64-69
- 9: Riecker, G. (2013). Herzinsuffizienz, Handbuch der Inneren Medizin. Springer Verlag, 157-158
- 10: Flachskampf, F. A., (2007). Praxis der Echokardiographie, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, 311-313
- 11: Lapp, H., Krakau, I., (2010). Das Herzkatheterbuch. Georg Thieme Verlag 140-143
- 12: Prisker, S., Dusleag, J., (2014). Klappeninsuffizienzen: Mitral- und Aorteninsuffizienzen. Austrian Journal of Cardiology 21(1-2), 20-28
- 13: Kresoja, K. P., Schmidt, G., Kherad, B. et al. Herz (2017) 42: 699.
- 14: Laufs, U., Anker, S. D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C. A., Birner, C., (2017). Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Der Kardiologe - Springer Medizin Verlag 183 - 192
- 15: Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2017) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1, 9
- 16: Pfannmüller, B., Borger, M. A., (2018). Mitralklappeninsuffizienz: Warum und wann operiert werden sollte. Deutsches Ärzteblatt 115(13): 4

- 17: Baldus, S., Kuck, K. H., Rudolph, V., Nef, H., Eggebrecht, H., Boekstegers, P., Wöhrle, J., Ince, H., Möllmann, H., Stellbrink, C., Hausleiter, J., Bardeleben, S.v., Kelm, M., Elsässer, A., (2018). Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen - Fokus Mitralklappeninsuffizienz. Der Kardiologe - Springer Medizin Verlag
- 18: Pibarot, P., Delgado, V., Bax, J. J., (2019). MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging 20: 620-624
- 19: Abbott, MitraClip® NT delivery System (2016) Abgerufen am 30.8.2018 <http://eifu.abbottvascular.com/content/dam/av/eifu-us/EL2106481%20Rev.%20A%202016-04-28.pdf>
- 20: Eggebrecht, H. , Schelle, S. , Puls, M. , Plicht, B. , von Bardeleben, R. S., Butter, C. , May, A. E., Lubos, E. , Boekstegers, P. , Ouarrak, T. , Senges, J. and Schmermund, A. (2015), Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRAnscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. Cathet. Cardiovasc. Intervent., 86: 728-735
- 21: Sündermann, S. H., & Falk, V. (2013). Techniken der minimal-invasiven Mitralklappenchirurgie. Zeitschrift Fur Herz-, Thorax- Und Gefasschirurgie, 27(6), 399–410.
- 22: Hoffmann, G., Lutter, G., Cremer, J. (2008). Verbesserte Haltbarkeit von biologischen Herzklappen. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(8): 143-8
- 23: Pötzsch, B., Madlener, K., (2010). Hämostaseologie, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 228

- 24: Tomokiyo, K., Kamikubo, Y., Hanada, T., Araki, T., Nakatomi, Y., Ogata, Y., Jung, S. M., Nakagaki, T., Moroi, M. (2005). Von Willebrand factor accelerates platelet adhesion and thrombus formation on a collagen surface in platelet-reduced blood under flow conditions. *Blood*, 105(3), 1078-1084. Accessed August 19, 2018.
- 25: Lenting, P.J., Casari, C., Christophe, O. D., Denis, C. V., (2012). von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 10:2428-37
- 26: Gragnano, F., Crisci, M., Bigazzi, M. C., Bianchi, R., Sperlongano, S., Natale, F., ... Calabrò, P. (2017). Von Willebrand Factor as a Novel Player in Valvular Heart Disease: From Bench to Valve Replacement. *Angiology*, 000331971770807
- 27: Manucci, P. M., Capoferri, C., Canciani, M. T., (2004). Plasma levels of von Willebrand factor regulate ADAMTS-13, its major cleaving protease. *Br J Haematol*. 126: 213-18
- 28: Pötzsch, B., Madlener, K., (2010). *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 2. Auflage, Springer Verlag, 162-165
- 29: Pötzsch, B., Madlener, K., (2010) *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. Springer Verlag. 2. Auflage. 230
- 30: Sucker, C., (2012). Das erworbene von Willebrand Syndrom. *Vasculare Care, LaboMed Grinnungszentrum Berlin*. Abgerufen am 30.8.2018
- 31: Massyn, M. W., Khan, S. A., (2009). Heyde Syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age and Ageing*, 267–270,
- 32: Morishima, A., Marui, A., Shimamoto, T., et. al., (2007) Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg*. 83: 287-8

- 33: Blackshear, J. L., Wysokinska, E. M., Safford, R. E., Thomas, C. S., Shapiro, B. P., Ung, S., ... Chen, D. (2014). Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 12(12), 1966–1974.
- 34: Ponikowski, P., Voors, A., (2016) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2. Auflage *Eur Heart J*. 5-6
- 35: Metzler, B., (2011). SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen?. *Austrian Journal for Cardiology* 2011; 18(11-12), 355-361
- 36: Heinzelmann, U. M., (2016). Beurteilung und Bedeutung des EuroScore-Systems in Bezug auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag. Abgerufen am 10.04.2019
https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/71905/DISS_UH_EuroSCORE_2016.pdf?sequence=1
- 37: Suradi, H. S., Kavinsky, C. J., & Hijazi, Z. M. (2016). Percutaneous mitral valve repair: The MitraClip device. *Global Cardiology Science & Practice*, 2016(2), e201617.
- 38: Verfahrensliste: vWF: Ag, vWF: Aktivität, Institut für klinische Chemie, Universitätsklinikum Regensburg. Abgerufen am 6.9.2018 <http://vflkch.uni-regensburg.de/Listeneingabe/benutzerviewverarbeiter?nodesemantik=923&&baum=be>
- 39: Bruhn, H. D., (2011). Hämostaseologie für die Praxis. 2. Auflage, Schattauer Verlag, 81-83

- 40: Halwachs-Baumann, G., Lang, T., Ramschak, H., (2011) Labormedizin: Klinik - Praxis - Fallbeispiele. 2. Auflage 178-181
- 41: Gerinnungszentrum Berlin; Abgerufen am 28.03.2019
<https://gerinnungszentrum-berlin.de/labordiagnostik/index/gerinnungsdiagnostik-1>
- 42: Lichtinghagen, R., (2006). Klinische Chemie: Niere - Funktionsdiagnostik - Harnsäure. Abgerufen am 19.03.2019 https://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/klinische_chemie/downloads/vorlesung_tag7.pdf
- 43: Verfahrensliste: Kreatinin, eGFR (CKD-EPI) Crea, Institut für klinische Chemie, Universitätsklinikum Regensburg. Abgerufen am 19.03.2019
<http://vflkch.uni-regensburg.de/Listeneingabe/benutzerviewverarbeiter?nodesemantik=623&&baum=bu>
- 44: Huck, K., (2005). Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. 2. Auflage, Thieme. 80-83
- 45: Kresken, J. G., Wendt, R. T., Modler, P., (2017). Praxis der Kardiologie Hund und Katze. Enke. 124-129
- 46: Hagendorff, A., Stöbe, S., (2017). Basiswissen Echokardiographie. 1. Auflage, Elsevier. 44-46
- 47: Zechner, P., Weihs, W., (2014). Klappenstenosen, Austrian Journal of Cardiology, 21(1-2), 29-37
- 48: Buck, T., Plicht, B., Erbel, R., (2006). Aktuelle Empfehlungen zur Echokardiographischen Schweregradbeurteilung der Mitralklappeninsuffizienz: Standardisierung und Praktische Anwendung mittels eines Scoring-Systems. Herz 2006;31(1):30-37

- 49: Kunert, M., Ulbricht, L. J., (2006). Praktische Echokardiografie: Lehrbuch und CD-Rom mit Videoatlas, 2. Auflage Deutscher Ärzteverlag, 138-145
- 50: Rasch, B., Friese, M., Hofmann, W. J., Naumann, E., (2010). Quantitative Methoden 1. Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. Springer Verlag. 43-60
- 51: Benesch, T., (2012). Schlüsselkonzepte zur Statistik - die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt. Springer Spektrum. 207
- 52: Gallinaro, L., Cattini, M. G., Sztukowska, M., Padrini, R., Sartorello, F., Pontara, E., Bertomoro, A., Daidone, V., Pagnan, A., Casonato, A., (2008). A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood*, 111(7), 3540-5.
- 53: Cappola, R., Mari, D., Lattuada, A., Franceschi, C., (2003). Von Willebrand factor in Italian centenarians. *Haematologica* 88(1), 39-43
- 54: Albanez, S., Ogiwara, K., Michels, A., Hopman, W., Grabell, J., James, P., Lillicrap, D., (2016). Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J Thromb Haemost* 14(5), 953-63
- 55: Pérez-Rodríguez, A., Pinto, J. C., Lourés, E., Rodríguez-Trillo, Á., Cuenca, J. J., Batlle, J., & López-Fernández, M. F. (2011). Acquired von Willebrand syndrome and mitral valve prosthesis leakage. A pilot study. *European Journal of Haematology*, 87(5), 448–456.
- 56: Chauhan, A. K., Kisucka, J., Lamb, C. B., Bergmeier, W., Wagner, D. D., (2007). von Willebrand factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins. *Blood* 109(6): 2424-2429

- 57: Niemeyer, C., Eggert, A., Schneppenheim, R., Zieger, B., Bidlingmaier, C., Kurnik, K., Bergmann, F., (2018). Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Verlag, 2. Auflage, 147
- 58: Shahani, T., Covens, T., Lavend´Homme, R., Jazouli, N., Sokal, E., Peerlinck, K., Jacquemin, M., (2014). Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. J Thromb Haemost 12: 36-42
- 59: Lapp, H., Krakau, I., (2014). Das Herzkatheterbuch. 4. Auflage, Thieme. 130-131
- 60: Yoshiba, K., Tobe, S., Kawata, M., Yamaguchi, M., (2006). Acquired and Reversible von Willebrand Disease With High Shear Stress Aortic Valve Stenosis. The Society of Thoracic Surgeons 0003-4975/06

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Christoph M. Birner, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum St. Marien in Amberg, bedanken. Unter seiner Leitung konnte ich meine Daten erheben und diese Dissertation durchführen. Ich konnte mich mit jeder Fragestellung an ihn wenden und auf seine Unterstützung zählen. Vielen Dank dafür.

Weiters möchte ich mich aufrichtig für die tolle Unterstützung bei meiner Betreuerin Frau Dr. Christine Meindl bedanken, die mir eine große Hilfe beim Erheben der Daten war und mich jederzeit bei der Ausarbeitung dieser unterstützte. Außerdem führte sie gemeinsam mit PD Dr. Christoph Birner die sorgfältigen Korrekturarbeiten durch, wofür ich sehr dankbar bin.

Auch der gesamten Arbeitsgruppe der MR-RETORT-Studie möchte ich meinen Dank aussprechen. Durch sie wurde die Zeit der Datenerhebung durch spannende Diskussionen maßgeblich aufgewertet.

Besonders danken möchte ich auch all meinen Freunden, die durch ihre moralische Unterstützung und Ablenkung in schwierigen Zeiten wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Auch meinen Eltern und meiner Schwester möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen. Sie sind mir während des gesamten Studiums liebevoll zur Seite gestanden, haben mich bei jeglichen Entscheidungen unterstützt und in schwierigen Phasen zu mir gehalten. Ebenso wäre ohne ihre kritische Durchsicht die Arbeit so nicht gelungen.