

Aus dem Bereich Innere Medizin III

Klinische und Experimentelle Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

(Prof. Dr. med. U. Laufs)

Langfristige Verbesserung der kardialen Hämodynamik nach perkutaner Mitralklappenreparatur

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin***

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

Vorgelegt von: Manuel Mehrer

Geb. am 12.03.1991 in Offenburg

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Zusammenfassung – Deutsch	III
1.2 Zusammenfassung – Englisch	V

2. EINLEITUNG

2.1 Epidemiologie	1
2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	1
2.3 Diagnostik	4
2.4 Prognose	5
2.5 Therapie	5
2.5.1 Leitlinienempfehlung	5
2.5.2 Technik der Operation	7
2.5.3 Technik der perkutanen Intervention	7
2.6 Aktuelle Datenlage der perkutanen MVR	8
2.7 Nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse	8
2.8 Eigene Fragestellung	9

3. METHODEN

3.1 Patientenpopulation und Studiendesign	10
3.2 Perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip	11
3.3 Klinische Untersuchungen	11
3.4 Echokardiographische Diagnostik	12
3.4.1 Linkskardiale Volumina und Herzzeitvolumen	12
3.4.2 Schweregrad der Mitralsuffizienz	13
3.4.3 Linksventrikuläre Pumpfunktion	14
3.4.4 Diastolische linksventrikuläre Funktion	14
3.4.5 Rechtsventrikuläre Funktion	15
3.5 Nicht-invasive Single-beat Druck-Volumen-Analyse	15
3.5.1 Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung und Elastance	16
3.5.2 Peak-Power-Index	17

3.5.3 Nachlast	18
3.5.4 Schlagarbeit	19
3.6 Statistik	19
 4. ERGEBNISSE	
4.1 Patientenpopulation und das prozedurale Resultat	20
4.2 Klinische Endpunkte und Verlauf der Laborparameter	23
4.3 Hämodynamische Werte	26
4.4 Kontraktilitätsparameter	29
4.5 Inter- und Intraobserver-Variabilität	34
 5. DISKUSSION	
5.1 Beurteilung der Ergebnisse	36
5.1.1 Reduktion der linksventrikulären Volumina	36
5.1.2 Ejektionsfraktion, globaler Strain und Vorwärts-Ejektionsfraktion	37
5.1.3 Elastance und linksventrikuläre Kontraktilität	38
5.1.4 Parameter der Nachlast	38
5.1.5 Klinik und Labor	39
5.1.6 Langzeiteffekt	40
5.2 Limitationen	41
5.3 Zusammenfassung	42
 6. LITERATURVERZEICHNIS	43
 7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
 8. TABELLENVERZEICHNIS	49
 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	50
 10. PUBLIKATIONEN UND ABSTRACTS	54
 11. DANKSAGUNG	55

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung – Deutsch

Zielsetzung

Die Mitralinsuffizienz kann durch die Volumenbelastung des linken Ventrikels zu einer dekompensierten Herzinsuffizienz führen. Ziel dieser Studie war, die langfristigen hämodynamischen Veränderungen nach perkutaner Mitralklappenreparatur (mitral valve repair (MVR)) mittels Implantation eines Mitralklappen-Clips (MitraClip) durch Druck-Volumen-Analysen nicht-invasiv zu messen und die daraus resultierenden symptomatischen Veränderungen zu erfassen.

Methoden und Ergebnisse

88 Patienten (mittleres Alter 74 Jahre, 44,3% Frauen) wurden prospektiv vor sowie 12 Monate nach der perkutanen MVR untersucht. 67% der Patienten wiesen eine sekundäre Mitralinsuffizienz auf. 12 Monate nach perkutaner MVR waren 17,7% der Patienten verstorben und 24,1% mussten auf Grund einer kardialen Dekompensation rehospitalisiert werden. Bei den überlebenden Patienten lag der Grad der Mitralinsuffizienz zu 90% bei $\leq 2+$ und 77% wiesen eine New York Heart Association Klasse (NYHA-Klasse) $\leq \text{II}$ auf. Der 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6 MWT) zeigte keine signifikante Veränderung ($250 \pm 112\text{m}$ gegen $270 \pm 129\text{m}$, $p = 0,138$), wohingegen sich der Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire Score (KCCQ Score) signifikant verbesserte ($50,6 \pm 21$ gegen $56,9 \pm 21$, $p = 0,041$). Durch transthorakale echokardiographische Untersuchungen mit simultaner Blutdruckmessung wurden Druck-Volumen-Kurven des linken Ventrikels erstellt. Die MVR reduzierte den linksventrikulären (LV) end-diastolischen Volumen-Index (LVEDVi) von $87,5 \pm 38\text{ml/m}^2$ auf $77,3 \pm 40\text{ml/m}^2$ ($p < 0,0001$) und den LV end-systolischen Volumen-Index (LVESVi) von $53,7 \pm 34\text{ml/m}^2$ auf $49,5 \pm 36\text{ml/m}^2$ ($p = 0,018$). Konsekutiv kam es zu einer Abnahme des totalen Schlagvolumen-Indexes (total SVi) von $33,8 \pm 10,8\text{ml/m}^2$ auf $28,6 \pm 7,4\text{ml/m}^2$ ($p = < 0,0001$). Die LV Ejektionsfraktion (EF) und der Globale Longitudinale Strain (GLS) zeigten keine Veränderungen ($42,7 \pm 14\%$ gegen $41,8 \pm 16\%$, $p = 0,355$ und $-10,5 \pm 7\%$ gegen

-10,9 ± 6%, p = 0,694). Die nach 12 Monaten angestiegenen Parameter Vorwärts-EF (30,1 ± 14% gegen 41,1 ± 20%, p < 0,0001), Vorwärts-Herzindex (Vorwärts-HI) (1,7 ± 0,4l/min/m² gegen 1,9 ± 0,5l/min/m², p = 0,003) und Peak-Power-Index (PPI) (214 ± 114mmHg/s gegen 280 ± 149mmHg/s, p = 0,0001) sprechen bei ähnlicher endsystolischer Elastance (Ees) (1,2 ± 0,6mmHg/ml gegen 1,3 ± 0,9mmHg/ml, p = 0,222) und gleichzeitig verminderten linksventrikulären Volumina für eine langfristig verbesserte linksventrikuläre Funktion. Das Verhältnis von Vorwärts-HI zur myokardialen Energie pro Minute verbesserte sich ebenfalls und zeigt eine langfristig gesteigerte kardiale Effizienz (0,012 ± 0,008mmHg⁻¹ gegen 0,016 ± 0,010mmHg⁻¹, p = 0,0017).

Schlussfolgerung

Ein Jahr nach perkutaner MVR zeigen die Patienten im Rahmen von nicht-invasiven Druck-Volumen-Analysen ein langfristiges „reverses“ myokardiales „Remodeling“ mit erhöhtem Vorwärts-Herzzeitvolumen. Bei ähnlicher Arbeitsleistung ist dies ein Indiz für eine gesteigerte kardiale Effizienz. Diese hämodynamischen Verbesserungen sind mit reduzierten Herzinsuffizienz-Symptomen assoziiert. Dies unterstreicht das langfristige Potential der perkutanen Mitralklappenreparatur bei symptomatischer Mitralinsuffizienz.

1.2 Zusammenfassung – Englisch

Long-term hemodynamic improvement after transcatheter mitral valve repair

Purpose

Mitral regurgitation may lead to congestive heart failure by imposing a volume load on the left ventricle. The main goal of this study was to show the long-term hemodynamic and symptomatic outcome after percutaneous mitral valve repair (MVR) with the MitraClip system by using non-invasive pressure-volume-analysis obtained from echocardiography with simultaneous blood pressure measurements.

Methods and results

This study included 88 consecutive patients (mean age 74 years, 44.3% women), which were examined shortly before and 12 months after catheter-based MVR implantation had taken place. The main part (67%) suffered from secondary mitral regurgitation. Twelve months after percutaneous MVR 17.7% of the patients had died and 24.1% were rehospitalized due to decompensated heart failure. Mitral regurgitation (MR) grade was $\leq 2+$ in 90% of the surviving patients and 77% were in New York Heart Association (NYHA) functional class $\leq \text{II}$. The 6-minute walk test (6 MWT) did not show significant changes ($250 \pm 112\text{m}$ vs. $270 \pm 129\text{m}$, $p = 0.138$), whereas the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score (KCCQ score) showed significantly improved symptom status (50.6 ± 21 vs. 56.9 ± 21 , $p = 0.041$). The reconstruction of single-beat pressure-volume-loops was obtained from transthoracic echocardiography with simultaneous blood pressure measurements. The MVR reduced left ventricular (LV) end-diastolic volume-index (LVEDVi) from $87.5 \pm 38\text{ml/m}^2$ to $77.3 \pm 40\text{ml/m}^2$ ($p < 0.0001$), as well as the LV end-systolic volume-index (LVESVi) from $53.7 \pm 34\text{ml/m}^2$ to $49.5 \pm 36\text{ml/m}^2$ ($p = 0.018$). Consecutively the total stroke volume index (SVi) decreased from $33.8 \pm 10.8\text{ml/m}^2$ to $28.6 \pm 7.4\text{ml/m}^2$ ($p < 0.0001$). Both total ejection fraction (EF) and global systolic strain (GLS) showed similar values compared to baseline ($42.7 \pm 14\%$ vs. $41.8 \pm 16\%$, $p = 0.355$ and $-10.5 \pm 7\%$ vs. $-10.9 \pm 6\%$, $p = 0.694$). At 12 months increased parameters forward EF ($30.1 \pm 14\%$ vs. $41.1 \pm 20\%$, $p < 0.0001$), forward cardiac index (forward CI) ($1.7 \pm 0.4\text{l/min/m}^2$ vs. $1.9 \pm 0.5\text{l/min/m}^2$, $p = 0.003$), peak

power index (PPI) ($214 \pm 114 \text{ mmHg/sec}$ vs. $280 \pm 149 \text{ mmHg/sec}$, $p = 0.0001$) and similar end-systolic elastance (Ees) ($1.2 \pm 0.6 \text{ mmHg/ml}$ vs. $1.3 \pm 0.9 \text{ mmHg/ml}$, $p = 0.222$) with at the same time reduced LV volumina show long-term improved LV performance. The ratio forward CI to myocardial energetic per minute was enhanced. This indicates a long-term improved cardiac efficiency ($0.012 \pm 0.008 \text{ mmHg}^{-1}$ vs. $0.016 \pm 0.010 \text{ mmHg}^{-1}$, $p = 0.0017$).

Conclusion

One year after MVR patients show in non-invasive pressure-volume-analysis a long-term reverse remodeling with improved LV performance at enhanced forward cardiac output. At similar workload this indicates improved cardiac efficiency. These hemodynamic changes are associated with an improved symptom status. These findings support the long-term potential of the percutaneous mitral valve repair for patients with symptomatic mitral regurgitation.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Die Mitralsuffizienz ist nach der Aortenklappenstenose mit einer Gesamtprävalenz von 1-2% das zweithäufigste Herzklappenitium in Europa. In Deutschland leiden ca. 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapiebedürftigen Mitralsuffizienz. Mit zunehmendem Alter der Patienten steigt die Prävalenz auf über 10% bei Erreichen des 75. Lebensjahres (Nickenig et al., 2013). Dabei kommt die Mitralsuffizienz in beiden Geschlechtern gleich häufig vor, wobei sie bei Frauen seltener diagnostiziert wird. Auf Grund des demographischen Wandels unserer Gesellschaft gilt es, die Therapieoptionen daran anzupassen (Nkomo et al., 2006), um den Patienten eine optimale Therapie, ihrem Alter und ihren Komorbiditäten entsprechend, anbieten zu können.

2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Einteilung der Mitralsuffizienz erfolgt nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

Zunächst unterscheidet man die seltene Form der akuten Mitralsuffizienz von der deutlich häufigeren chronischen Form. Akute Ereignisse wie ein Papillarmuskelabriss nach Myokardischämie, ein Thoraxtrauma oder schnell voranschreitende destruierende Prozesse wie bei einer bakteriellen Endokarditis können die Klappensegel oder den Klappenhalteapparat schädigen und so zu einer sich schnell manifestierenden Mitralsuffizienz und daraus resultierenden Herzinsuffizienz führen. Den Herzkammern fehlt auf Grund des akuten Beginns die Zeit, um sich an die rasch veränderten Druck- und Volumenverhältnisse zu adaptieren. Dies führt dann zu einer meist akuten kardialen Dekompensation mit Ausbildung einer reaktiven postkapillären pulmonalen Hypertonie und Entstehung eines Lungenödems.

Bei der chronischen Mitralsuffizienz entwickeln sich die Veränderungen an der Mitralklappe langsam und das Herz hat die Möglichkeit sich diesen Veränderungen

anzupassen, sodass die klinische Symptomatik oft erst nach längerem Krankheitsverlauf symptomatisch in Erscheinung tritt.

Eine mechanistische Einteilung erfolgt nach der Carpentier-Klassifikation (Tabelle 1), die die Mitralinsuffizienz in eine primäre Form (auch degenerativ bzw. organisch) und in eine sekundäre Form (auch funktionell) untergliedert. Zur genaueren Beschreibung wird weiterhin zwischen einer ischämischen oder nicht-ischämischen Form unterschieden. Außerdem wird ein Augenmerk auf die führende Ursache und das Bewegungsmuster der beiden Mitralsegel gelegt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der chronischen Variante der Mitralinsuffizienz.

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I ¹	Typ II ²	Typ IIIa ³	Typ I ¹ /IIIb ³
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail Leaflet“)	Rheumatisch (Chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital („cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch	Andere Ursachen linksventrikulärer Dysfunktion
Ischämisch	-	Rheumatisch (akut) Rupturierter Papillarmuskel		funktionelle Ischämie

¹ normale Segelbewegung ² exzessive Segelbewegung, ³ restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Der primären Mitralinsuffizienz liegen Veränderungen an der Klappe selbst oder am Halteapparat zu Grunde. Die degenerative Mitralinsuffizienz steht häufig in engem Kontext mit einem partiellen Abriss des subvalvulären Halteapparates („flail leaflet“)

oder einem Prolaps der Klappe. In beiden Fällen führt dies zu einer exzessiven Segelbewegung (Nickenig et al., 2013).

Sekundäre Mitralinsuffizienzen hingegen entstehen auf dem Boden vorbestehender Erkrankungen des Herzens, die sekundär zu einer restriktiven Veränderung der Funktion des Klappenapparates und damit zu einer Maladaptation der beiden Mitralsegel führen können. Da die Mitralklappe selbst nicht pathologisch verändert ist, spricht man hier von einer funktionellen Insuffizienz. Als wichtige Ursachen sind zum Beispiel eine lokale linksventrikuläre Dysfunktion, ischämische sowie dilatative Kardiomyopathien, Vorhofflimmern oder eine Myokarditis zu nennen (Lavall et al., ESC Heart Failure 2018). Dabei kann es zum einen zu einer Dilatation des Mitralklappenringes und zum anderen zu einem übermäßigen Zug der Chordae tendinae und der Papillarmuskel („tethering“) an den Klappensegeln kommen. Aus Erstgenanntem resultiert während der Systole eine Maladaptation des anterioren und posterioren Segels. Beim „tethering“ hingegen spannen sich die normalerweise sattelförmigen Mitralsegel zeltartig auf (Nickenig et al., 2013). Die Mitralinsuffizienz kann über viele Jahre asymptomatisch bleiben. Durch den inkompletten Klappenschluss kommt es in der Systole auf Grund des Druckgefälles zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof zu einer Regurgitation von Blut. Die dauerhafte Volumenbelastung führt zunächst im Bereich des linken Vorhofs und später auch des linken Ventrikels zu einer Dilatation. Die Vorhofdehnung fängt zunächst das rückfließende Volumen ab und verhindert im kompensierten Zustand so den Blutfluss in die klappenlosen Pulmonalvenen. Im weiteren Verlauf kommt es außerdem zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und damit auch zu einer Aggravation der Mitralinsuffizienz. Aus dem Rückstau von Blut in die klappenlosen Pulmonalvenen resultiert eine postkapilläre pulmonale Hypertonie, die bei Chronifizierung zu einer Rechtsherzbelastung bis hin zu einem Rechtsherzversagen führen kann.

Sowohl bei der primären als auch der sekundären Form der Mitralinsuffizienz kommt es in Folge der gesteigerten Volumenarbeit für den linken Ventrikel in der dekompenzierten Phase zu Dyspnoe, Zeichen der Stauung und Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (Enriquez-Sarano et al., 2009).

2.3 Diagnostik

Auf Grund der pulmonalvenösen Stauung klagen die Patienten zunächst über Belastungsdyspnoe und sekundär durch Rechtsherzbelastung über verminderte Belastbarkeit, Schwindel, periphere Ödeme und Pleuraergüsse. Ein leiser 1. Herzton und ein bandförmiges Holosystolikum über der Herzspitze im 5. Interkostalraum links medioklavikulär mit Fortleitung in die Axilla legen auskultatorisch den Verdacht auf eine Mitralinsuffizienz nahe. Die Echokardiographie sichert die Diagnose durch Visualisierung des Vitiums und erlaubt die Beurteilung des zugrunde liegenden Pathomechanismus und der Ursache sowie dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz. Nach den aktuellen Leitlinien der Evaluierung der Mitralinsuffizienz wird diese in vier Schweregrade eingeteilt: geringgradig (1+), gering- bis mittelgradig (2+), mittel- bis hochgradig (3+) und hochgradig (4+) (Grayburn et al., 2012). Die exakte Schweregradeinteilung ist Voraussetzung, um eine adäquate Therapie durchführen zu können. Dazu müssen mehrere qualitative, semiquantitative und quantitative Parameter ermittelt werden. Zu diesen gehören unter anderem quantitative Parameter wie das Regurgitationsvolumen, die Regurgitationsfraktion (RF), die Breite der Vena contracta (VC), das Ausmaß der EROA (effective regurgitant orifice area) sowie die Dimensionen des linken Vorhofs und des linken Ventrikels.

Neben der Beurteilung der Funktion und der Geometrie des linken Ventrikels sollte dies auch für den rechten Ventrikel erfolgen, um so die Folgen der Mitralinsuffizienz mit möglicherweise bestehender konsekutiver pulmonaler Hypertonie und Veränderungen des rechten Ventrikels durch die Rechtsherzbelastung abschätzen zu können. Bei schlechten Schallbedingungen oder zur exakten Beurteilung der Klappen- und Vorhofmorphologie, speziell vor einer möglichen Intervention oder Operation, besteht die Indikation zu einer transösophagealen Echokardiographie (TEE).

Eine ergänzende invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter liefert invasive Druckmessungen zur Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zur Diagnose und Differenzierung einer pulmonalen Hypertonie.

Ein wichtiger prognostischer Faktor ist die Serumkonzentration des Biomarkers N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP), welches sich im Gegensatz zu seiner Vorstufe

„brain diuretic peptides“ (BNP) durch eine erhöhte Probenstabilität auszeichnet. BNP wird von den Kardiomyozyten produziert und von selbigen bei erhöhter Wandspannung sezerniert. Die Höhe des NT-proBNP Wertes korreliert mit dem Grad der Mitralinsuffizienz (Sutton et al., 2003). Er gilt darüber hinaus als prognostischer Faktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf bei rein konservativer Therapie (Detaint et al., 2005).

2.4 Prognose

Zur Abschätzung der Prognose des Patienten müssen multiple Faktoren berücksichtigt werden. Neben dem Alter, den Komorbiditäten, den Symptomen, der linksventrikulären Funktion und der bisherigen Therapie sind der Mechanismus und der Grad der Mitralinsuffizienz wesentliche prognostische Faktoren. Dabei kommt der sekundären Mitralinsuffizienz eine schlechtere Prognose zu, da diese eine Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dilatation und Dysfunktion zur Ursache hat. Die jährliche Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung auf Grund einer kardialen Dekompensation innerhalb von 24 Monate liegt Patienten mit moderat bis schwerer und schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz und optimierter konservativer Therapie bei 67,9%. Die Gesamtsterblichkeit innerhalb von 24 Monaten liegt in dieser Gruppe bei 46,1% (Stone et al., 2018).

Das Mortalitätsrisiko liegt bei älteren Patienten (≥ 50 Jahre) mit primärer moderater Mitralinsuffizienz bei jährlich 3% und bei Patienten mit primärer schwerer Mitralinsuffizienz bei 6% (Enriquez-Sarano et al., 2009).

2.5 Therapie

2.5.1 Leitlinienempfehlung

Die individualisierte Indikationsstellung zum therapeutischen Vorgehen erfolgt gemäß den „aktuellen Leitlinien zum Management von Herzklappenerkrankungen“ (Falk et al., 2017). In Bezug auf das Operationsrisiko werden viele patientenseitige Faktoren wie Alter, Lebenserwartung, Komorbiditäten, Klappenmorphologie, funktionelle Parameter und der Pathomechanismus der Insuffizienz berücksichtigt.

Da sich die Pathomechanismen von primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz unterscheiden, gilt dies auch für das therapeutische Vorgehen. Dieses richtet sich nach dem führenden Pathomechanismus (Falk et al., 2017).

Für Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion besteht hinsichtlich der konservativen Therapie keine klare Studienlage. Bei symptomatischen Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion können Diuretika supportiv zur symptomatischen Therapie zum Einsatz kommen (Nickenig et al., 2013). Die schwere primäre Mitralinsuffizienz wird in den meisten Fällen operativ behandelt, da die Operation den Goldstandard darstellt.

Eine Indikation zur Operation besteht bei symptomatischen Patienten und bei asymptomatischen Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ($\text{LVEF} \leq 60\%$), mit Vorhofflimmern oder einer pulmonalen Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck $>50\text{mmHg}$) (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzlevel B) (Falk et al., 2017).

Patienten mit zu hohem operativen Risiko oder als inoperabel eingestufte Patienten mit symptomatischer schwerer primärer Mitralinsuffizienz können mittels perkutaner MVR behandelt werden, wenn die Klappe die echokardiographischen Eignungskriterien erfüllt (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C) (Falk et al., 2017).

Da die sekundäre Mitralinsuffizienz Folge einer chronischen Herzinsuffizienz ist, gilt es, diese zunächst leitliniengerecht medikamentös zu behandeln. Hierbei kommen Aldosteronrezeptorantagonisten, ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorantagonisten, Betablocker und Diuretika zur symptomatischen Therapie zum Einsatz (Ponikowski et al., 2016). Erst nach optimaler medikamentöser Einstellung, gegebenenfalls stattgefundener kardialer Resynchronisationstherapie und weiterhin bestehenden Symptomen sollte ein weiteres operatives oder interventionelles Vorgehen diskutiert werden (Ponikowski et al., 2016; Falk et al., 2017)

Patienten mit hochgradiger sekundärer Mitralinsuffizienz, einer EF $>30\%$ und gleichzeitig bestehender Indikation für eine koronare Bypassoperation sollten operativ behandelt werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel C) (Falk et al., 2017).

Sind die Patienten auf Grund ihrer hohen Komorbidität inoperabel bzw. besteht ein zu hohes operatives Risiko und erfüllt die Klappe die echokardiographischen Eignungskriterien, kann eine perkutane MVR in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzlevel C) (Falk et al., 2017).

2.5.2 Technik der Operation

Bei einer operativen Klappensanierung sollte wenn möglich die Rekonstruktion dem Klappenersatz vorgezogen werden (Falk et al., 2017). Die häufig bei sekundärer Mitralinsuffizienz bestehende Ringdilatation durch die Vorhofdehnung wird durch eine regelhaft durchgeführte Anuloplastik behoben. Eine regelhafte Koaptation der beiden Mitralsegel ist das Ziel der Operation. Kontraindikationen bestehen nur wenige. Eine vollständig oder in großen Teilen kalzifizierte Mitralklappe oder ein kalzifizierter Anulus können eine Operation erheblich erschweren. Ein isolierter Prolaps des posterioren Segels kann durch eine tri- oder quadranguläre Resektion des Segels behoben werden, bei der ebenfalls die prolongierten und/oder rupturierten Chordae mitentfernt werden (Adams et al., 2010).

Beim operativen Klappenersatz stehen biologische und mechanische Klappen zur Verfügung. Beide Klappenarten besitzen jeweils Vor- und Nachteile und ihr Einsatz ist daher patientenspezifisch abzuwägen. Biologische Klappen besitzen ein geringeres Embolierisiko und die postoperative Antikoagulation muss lediglich drei Monate durchgeführt werden. Ihr Nachteil besteht in ihrer geringeren Haltbarkeit, die weitere Operationen im Verlauf eines Patientenlebens nach sich ziehen können. Mechanische Klappen setzen eine anschließende lebenslange Antikoagulation voraus, zeichnen sich aber durch eine lange Haltbarkeit aus.

2.5.3 Technik der perkutanen Intervention

Die perkutane Mitralklappenreparatur beruht auf dem Prinzip der Alfieri-Nahttechnik, bei der die beiden Mitralsegel randnah zusammengenäht werden und somit neben zwei kleineren Öffnungen indirekt auch eine Raffung des häufig erweiterten Mitralinges erreicht wird (Vahanian et al., 2012). Die Prozedur wird in Intubationsnarkose fluoroskopisch und transösophageal gesteuert. Nach Punktion

der rechten Vena femoralis wird der Katheter bis zum Vorhofseptum geschoben, welches anschließend im Bereich der Fossa ovalis punktiert wird. Die Punktionsstelle sollte ungefähr 4 cm über dem Mitralklappenanulus liegen. Dann kann der Clip über den linken Vorhof durch die Klappenebene in den Ventrikel platziert werden und beim kontrollierten Zurückziehen die beiden Mitralsegel gefasst und aneinander geclipt werden. Falls keine ausreichende Reduktion der Insuffizienz erreicht wird, kann im Anschluss eine Implantation eines weiteren Clips stattfinden.

2.6 Aktuelle Datenlage der perkutanen MVR

Studien ergaben, dass für Patienten mit hohem bzw. untragbarem OP-Risiko die perkutane Mitralklappenreparatur eine sichere Therapiealternative zur Operation darstellt (Feldman et al., 2011; Ponikowski et al., 2016). Zweidrittel der in klinischen Registern eingeschlossenen Patienten mit perkutaner Mitralklappenreparatur litten unter einer sekundären Mitralsuffizienz und unterlagen somit einem hohen intraoperativen Risiko (Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Aktuelle Studien berichten außerdem von einer langfristigen Effektivität und verminderten Symptomen nach perkutaner Mitralklappenreparatur (Feldman et al., 2011; Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Einflussfaktoren wie eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, Komorbiditäten, Voroperationen sowie fortgeschrittenes Lebensalter können das Ergebnis der perkutanen MVR negativ beeinflussen (Nickenig et al., 2013). In einer Subgruppenanalyse der EVERST II-Studie konnte gezeigt werden, dass vor allem die Patienten profitieren, die neben einer sekundären Mitralsuffizienz eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion besaßen (Foster et al., 2013).

2.7 Nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse

Die Druck-Volumen-Kurven des linken Ventrikels stellen den Zusammenhang zwischen den Volumina und den intraventrikulären Druckverhältnissen während eines Herzzyklus zur Beschreibung der kardialen Funktion dar. Besonders bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Kenntnis der linksventrikulären Funktion von großer Bedeutung. Nicht-invasive bildgebende Verfahren ermöglichen

eine Beurteilung der Pumpfunktion, jedoch gelingt erst durch die Zuhilfenahme eines invasiven Conductance-Katheters eine exakte Analyse der Kontraktilität. Dabei wird durch invasive Druckmessung und parallele Messung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes auf die Ventrikelvolumina geschlossen. Hiermit lässt sich die linksventrikuläre endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) und die dazugehörige Steigung, die end-systolische Elastance (Ees) als ladungsunabhängiges Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität bestimmen (Baan et al., 1984). Dieses aufwändige und invasive Verfahren verhindert jedoch die Anwendung bei einem breiten Patientenkollektiv. *Chen et al.* entwickelten eine nicht-invasive Methode zur Druck-Volumen-Analyse, basierend auf echokardiographischer Messung der ventrikulären Volumina mit simultaner Oberarm-Blutdruckmessung. Dabei wird über eine Einzelschlag-Analyse auf Grundlage der nicht-invasiv gemessenen Blutdruckwerte, der echokardiographisch erhobenen Parameter Schlagvolumen und Ejektionsfraktion und einer genormten Elastance die endsystolische Elastance errechnet. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zu den invasiven Messungen mit einem Conductance-Katheter (Chen et al., 2001).

2.8 Eigene Fragestellung

Die perkutane Reparatur der symptomatischen Mitralsuffizienz hat sich für Risiko- und Hochrisiko-Patienten als sichere Therapiealternative zur Operation etabliert (Feldman et al., 2011; Ponikowski et al., 2016). Die invasive Druck-Volumen-Analyse mittels Conductance-Katheter gilt als Goldstandard in der Messung der linksventrikulären Funktion. Durch das von *Chen et al.* entwickelte nicht-invasive Verfahren können diese Messungen auch bei einer großen Patientenzahl durchgeführt werden (Chen et al., 2001). Auf diese Weise wurden bereits die frühen Effekte auf die Hämodynamik des Herzens untersucht (Lavall et al., 2016; Reil et al., 2013). Weitere aktuelle Studien berichten außerdem von einer langfristigen Effektivität und verminderten Symptomen nach perkutaner Mitralklappenreparatur (Feldman et al., 2011; Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Ziel dieser Arbeit ist, die langfristigen hämodynamischen Veränderungen nach perkutaner MVR mit Hilfe einer nicht-invasiven Druck-Volumen-Analyse in Korrelation mit dem klinischen Outcome der Patienten zu

untersuchen.

3. Methoden

3.1 Patientenpopulation und Studiendesign

In die Studie wurden prospektiv 88 konsekutive Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Juli 2012 und April 2016 im Universitätsklinikum des Saarlandes einer perkutanen Mitralklappenreparatur unterzogen haben. Die Patienten sind über den Zeitraum von einem Jahr nach Klappenintervention nachbeobachtet worden. Unmittelbar vor der perkutanen Mitralklappenreparatur sowie nach 12 Monaten erhielten sie neben klinischer und laborchemischer Diagnostik eine transthorakale echokardiographische Untersuchung. Zur Quantifizierung der Herzinsuffizienz absolvierten die Patienten außerdem einen 6-Minuten-Gehtest sowie den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes hatte zuvor die Studie genehmigt (Nummer 08/13). Es wurden außerdem Voroperationen, kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten sowie die aktuelle Medikation sowohl vor der Intervention als auch 12 Monaten danach dokumentiert. Eingeschlossen wurden Patienten, die nach den „aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ unter einer moderaten bis schweren (3+) und schweren (4+) Mitralsuffizienz (Grayburn et al., 2012) litten und auf Grund ihrer hohen Komorbidität ein hohes Operationsrisiko besaßen. Gleichzeitig mussten die morphologischen Voraussetzungen der Klappe für eine perkutane Mitralklappenreparatur erfüllt sein (Feldman et al., 2005, 2011). Zur Abschätzung des möglichen operativen Risikos wurden die Patienten präinterventionell nach zwei Risikoscores beurteilt: dem Logistic EuroSCORE (Roques et al., 1999) sowie dem Society of Thoracic Surgeons (STS)-Sterblichkeits-Score, der mit Hilfe der Risikofaktoren der Patienten errechnet wird (Badhwar et al., 2016). Nach entsprechender Aufklärung erklärten sich die Patienten bereit, ihre Daten nach ihrem schriftlichen Einverständnis im „Homburger Mitralklappenregister“ speichern und anonym nutzen zu lassen.

3.2 Perkutane Mitralklappenreparatur mittels MitraClip

Vor der Intervention wurde die Patienten endotracheal intubiert und die anschließende Narkose unter Beatmung mittels total intravenöser Anästhesie (TIVA) mit kontinuierlicher Gabe von Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Der Eingriff erfolgte unter entsprechendem Monitoring. Zum Einsatz kam das MitraClip-System von Abbott Vascular Structural Heart (Menlo Park, CA). Katecholamine wurden entsprechend der Kreislauftsituation während der Intervention appliziert. Die Intervention erfolgte unter fluroskopischer und transösophagealer Echokardiographie. Die Schleuse und der Führungsdraht wurden über die Vena femoralis in den rechten Vorhof eingebracht. Um mit dem System in den linken Vorhof und den linken Ventrikel zu gelangen, wurde die Fossa ovalis punktiert. War das System zentral über dem Insuffizienzjet im linken Vorhof positioniert, konnte der Vorschub in den linken Ventrikel erfolgen. Nach einer weiteren Positionskontrolle und Entfaltung der Clip-Arme wurden die beiden Segel der Mitralklappe beim Zurückziehen gefasst. Konnte der erste Clip keine ausreichende Reduktion der Mitralinsuffizienz herbeiführen, wurden gegebenenfalls weitere Clips implantiert. Wenn der über der Mitralklappe gemessene mittlere Druckgradient nach Platzierung des Clips das kritische Maß von 5 mmHg überstieg und damit eine Mitralstenose vorlag, musste der Clip in seiner Position korrigiert werden. Als prozeduraler Erfolg wurde eine Reduktion der Mitralinsuffizienz auf 2+ oder niedriger bei der Implantation von mindestens einem Clip definiert. Dies konnte bei 95,5% der Patienten erreicht werden.

3.3 Klinische Untersuchungen

Zur Evaluierung der objektiven Symptome der Patienten vor und 12 Monate nach der Intervention absolvierten die Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten den Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire (KCCQ) und einen 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6 MWT).

Beim KCCQ handelt es sich um einen Selbsteinschätzungsfragebogen zur Herzinsuffizienz in den Teilbereichen Symptome, Symptomstabilität, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit sowie körperliche und soziale Einschränkungen.

Dabei ergibt sich ein Punktwert zwischen 0 und 100 Punkten. Ein hoher Punktwert spricht für eine hohe Lebensqualität (Faller et al., 2005).

Der 6 MWT ist ein standardisiertes Verfahren zur Objektivierung und Verlaufsbeurteilung der Symptome einer Herzinsuffizienz. Dabei wird mit einem Baustellenmessrad die Gehstrecke in Metern gemessen, die der Patient bei selbstbestimmtem Tempo und Pausen innerhalb von sechs Minuten zurücklegen kann. Der Test gilt als unabhängiger Parameter zur Einschätzung der Sterblichkeit (Ingle et al., 2014).

3.4 Echokardiographische Diagnostik

Zur transthorakalen echokardiographischen Beurteilung wurden die Untersuchungsergebnisse einen Tag vor und 12 Monate nach dem Eingriff herangezogen. Die Untersuchungen wurden von echokardiographisch erfahrenen Kardiologen durchgeführt. Sie erfolgte mit dem Echokardiographie-Gerät GE Vivid E9 (General Electric, Horton, Norway). Analysiert wurden sowohl die zweidimensionale als auch die Doppler- und die Gewebedoppler-Untersuchung entsprechend den aktuellen Leitlinien (Nagueh et al., 2009; Lang et al., 2015). Alle Untersuchungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen und präinterventionell in rekompensiertem Zustand. Die anschließende quantitative Auswertung wurde offline unter der Verwendung der EchoPac Software (General Electric, Horton, Norway) durchgeführt.

3.4.1 Linkskardiale Volumina und Herzzeitvolumen

Die linksatrialen (LA) und linksventrikulären (LV) Dimensionen wurden unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien im M-Mode gemessen (Lang et al., 2015). Die totale Ejektionsfraktion (EF), der linksatriale Volumenindex, der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex (LVEDVi), der endsystolische Volumenindex (LVESVi) sowie der totale Schlagvolumen-Index (SVi) wurden durch biplane zweidimensionale echokardiographische Berechnung nach Simpson ermittelt. Der SVi ergibt sich aus der Differenz von LVEDVi und LVESVi (Lang et al., 2015). Der Vorwärtsschlagvolumenindex (Vorwärts-SVi) und der Vorwärts-

Herzindex (Vorwärts-HI) wurde durch Messung des Diameters des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und durch gepulste Doppler-Messung im LVOT ermittelt. Das Herzzeitvolumen (HZV) errechnet sich aus dem Produkt von Herzfrequenz und dem Vorwärtsschlagvolumen. Das Verhältnis von HZV zur Körperoberfläche (KÖF) in m^2 ergibt den Vorwärts-Herzindex (Vorwärts-HI). Sowohl der Vorwärts-SVi als auch der Vorwärts-Herzindex sind Maße für die effektive Auswurfleistung des Herzes in das arterielle System. Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die DuBois-Formel herangezogen (Du Bois & Du Bois, 1916). Der linksventrikuläre Sphericity Index wurde als das Verhältnis von linksventrikulärem enddiastolischen mittellventrikulärem Durchmesser zur Länge des linken Ventrikels im apikalen Vierkammerblick bestimmt. (Lancellotti et al., 2013). Er dient der Erfassung der linksventrikulären Geometrie bei kardialem Remodeling (Ky et al., 2012).

3.4.2 Schweregrad der Mitralinsuffizienz

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde durch Evaluation quantitativer und qualitativer Merkmale anhand der aktuell geltenden Leitlinien beurteilt (Lancellotti et al., 2013). Die Klappenmorphologie wurde hinsichtlich einer restriktiven Segelbewegung bzw. Tenting, einem Mitralklappenprolaps bzw. einem „flail leaflet“ sowie der Annulusdiameter der Mitralklappe beurteilt. Des Weiteren wurde als qualitativer Parameter die Dichte des CW-Doppler-Signals im Mitralregurgitationsjet gemessen und der systolische Rückfluss in die Pulmonalvenen beurteilt. Litt der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Vorhofflimmern, wurde zur Bestimmung der quantitativen Merkmale ein Durchschnittswert aus fünf Herzzyklen errechnet (Lang et al., 2015). Zur quantitativen Beurteilung wurden das Regurgitationsvolumen und die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA; effective regurgitant orifice area) bestimmt. Als schwere Mitralinsuffizienz (4+) wurde entsprechend den „aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“ eine primäre Mitralinsuffizienz klassifiziert, wenn ein Regurgitationsvolumen $\geq 60\text{ml}$ oder eine EROA $\geq 40 \text{ mm}^2$ vorlag, eine schwere sekundäre Mitralinsuffizienz bei einem Regurgitationsvolumen $\geq 30\text{ml}$ oder einer EROA $\geq 20\text{mm}^2$ (Lancellotti et al., 2013). Bei Vorliegen einer postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz wurde diese in ähnlicher Weise multiparametrisch beurteilt

(Foster et al., 2007). Dabei sollten stets die linksventrikuläre Funktion, die Klappenmorphologie, die Dichte des CW-Signals, die EROA, das Regurgitationsvolumen und der pulmonalvenöse Rückfluss untersucht werden.

3.4.3 Linksventrikuläre Pumpfunktion

Zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion wurden mehrere Parameter herangezogen. Anhand der Formel Ejektionsfraktion (EF) = (totales Schlagvolumen/enddiastolisches Volumen) x 100 wurde die EF berechnet. Außerdem wurde die Vorwärts-EF aus dem Quotienten von Vorwärtsschlagvolumen zum enddiastolischen Volumen errechnet (Clancy et al., 1985; Kamperidis et al., 2016). Die systolische Exkursion der Mitralklappenebene (MAPSE) zur quantitativen Beurteilung der longitudinalen Ventrikelfunktion wurde durch den Mittelwert der am septalen und lateralen Mitralklappenanulus im M-Mode des Vierkammerblickes gemessenen Werte ermittelt. Zur Berechnung der longitudinalen systolischen linksventrikulären Deformierung (GLPS) wurde eine Strain-Analyse mittels Speckle Tracking durchgeführt. Dieser wurde aus 16 automatisiert unterteilten Ventrikelsegmenten in drei apikalen Standardschnitten abgeleitet. Aus den Werten für die Deformation der einzelnen Segmente wird ein Durchschnitt ermittelt, um daraus den globalen longitudinalen maximalen systolischen Strain zu erhalten (Reisner et al., 2004; Lang et al., 2015). Des Weiteren wurden die Präejektions-Periode (PEP) und die linksventrikuläre Ejektionszeit (left ventricular ejection time; LVET) mittels Pulsed-waved-Doppler (PW-Doppler) im linksventrikulären Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract; LVOT) bestimmt und deren Verhältnis, PEP/LVET, errechnet (Reant et al., 2010). Die mittlere dP/dt , als weiteres Maß der linksventrikulären Kontraktilität, wurde anhand des Continuous-wave-Doppler-Signals (CW-Doppler) bestimmt. Dabei wird über die Geschwindigkeit der Mitralregurgitation der Druckanstieg im linken Ventrikel gemessen, d.h. die Druckänderung pro Zeit als ein Maß für die Kontraktilität (Bargiggia et al., 1989).

3.4.4 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Mit Hilfe des Gewebedopplers, der Größe des linken Vorhofs und der Bestimmung

des Mitraleinstromprofils konnte die diastolische Funktion des linken Ventrikels quantifiziert werden. Mit Hilfe des PW-Dopplers wurde oberhalb der Mitralklappe der Mitraleinstrom registriert. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus konnte ein charakteristisches, zweigipfliges Flussprofil erfasst werden: die E-Welle, die durch den frühdiastolischen passiven Einfluss entsteht und die A-Welle, die aus der spätdiastolischen aktiven Kontraktion des Vorhofes resultiert. Außerdem wurde die Geschwindigkeit des medialen und lateralen Mitralklappenannulus, E' , durch Zuhilfenahme des PW-Tissue-Doppler-Imaging bestimmt. Der Quotient E/E' repräsentiert die linksventrikulären Füllungsdrücke (Nagueh et al., 2016).

3.4.5 Rechtsventrikuläre Funktion

Da die rechtsventrikuläre Funktion sowohl durch die perkutane Mitralklappenreparatur, aber auch schon durch eine alleinige Mitralinsuffizienz beeinflusst werden kann (Giannini et al., 2014), wurde die rechtsventrikuläre Funktion und Hämodynamik mit beurteilt. Zum einen die TAPSE, die systolische Exkursion der Trikuspidalklappe, bestimmt durch eine M-Mode-Messung der Bewegung des lateralen Trikuspidalklappenannulus im Vierkammerblick (Lang et al., 2015) und zum anderen der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP). Liegt eine diastolische und/oder systolische Linksherzinsuffizienz vor, kann es in diesem Rahmen zu einem Anstieg des RVSP kommen (Rudski et al., 2010). Durch Verwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung $V^2 \times 4 = \Delta P$ konnte der rechtsventrikuläre Druck im Vierkammerblick mit Hilfe der Spitzengeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets V_{\max} berechnet werden (Lancellotti et al., 2013).

3.5 Nicht-invasive Single-beat Druck-Volumen-Analyse

Simultan zur transthorakalen echokardiographisch durchgeführten gepulsten Dopplermessung im linksventrikulären Ausflusstrakt wurde der Blutdruck am linken Oberarm des Patienten mit einer Blutdruckmanschette gemessen. Abbildung 1 zeigt eine Druck-Volumen-Kurve, die aus solch einer Messung rekonstruiert wurde. Das Diagramm stellt sowohl die Volumen- als auch die Druckverhältnisse während eines Herzzyklus dar. Die daraus resultierende Fläche entspricht der Herzarbeit

bzw. der vom Herzen geleisteten Schlagarbeit.

3.5.1 Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung und Elastance

Die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) entspricht dem Verhältnis von Druck zu Volumen bei maximaler Kontraktion des linken Ventrikels (LV) (Abbildung 1). Dabei markiert V_0 den Schnittpunkt auf der x-Volumen-Achse der ESPVR. V_0 ergibt sich aus der Formel $V_0 = LVESV - P_{es} / E_{es}$ (Chen et al., 2001). Dieser Punkt markiert das Volumen, bei welchem eine Zunahme des Volumens erstmalig zu einem Anstieg des intraventrikulären Druckes führt. Idealerweise ist die ESPVR linear, wobei die Steigung der Geraden der endsystolischen Elastance (E_{es}) entspricht. Durch Zuhilfenahme des linksventrikulären endsystolischen Druckes (P_{es}) ergibt sich folgende Gleichung für die ESPVR: $P_{es} = E_{es} \times (V - V_0)$. V entspricht hier dem LV Volumen, bei welchem der linksventrikuläre endsystolische Druck erreicht ist. Der P_{es} wurde zuvor mit Hilfe der Formel $P_{es} = 0,9 \times RR_{sys}$ errechnet. RR_{sys} entspricht hier dem systolischen Blutdruck. Die Elastance (E_{es}) gibt sowohl über die linksventrikuläre Kontraktilität als auch die Steifigkeit des linken Ventrikels Aufschluss und ist dabei als die resultierende Druckänderung bei sich verändernden Volumina definiert. Die E_{es} lässt sich nicht-invasiv bestimmen (Chen et al., 2001). Grundlage dafür bildet die Formel $E_{es} = (RR_{dia} - E_{Nd(est)} \times P_{es}) / (SV \times E_{Nd(est)})$, wobei RR_{dia} dem diastolischen Blutdruck und SV dem Schlagvolumen entspricht. $E_{Nd(est)}$ stellt eine genormte linksventrikuläre Elastance zu Beginn der Kontraktion dar (Chen et al., 2001). $E_{Nd(est)} = 0,0275 - 0,165 \times EF + 0,3656 \times (RR_{dia} / RR_{sys}) + 0,515 \times E_{Nd(avg)}$. Hierbei entspricht RR_{sys} dem systolischen Blutdruck. $E_{Nd(avg)}$ ist eine Polynomfunktion 7. Grades, die eine auf den Gruppendurchschnitt genormte Elastance-Kurve darstellt: $E_{Nd(avg)} = \sum a_i \times t_{Nd}^i$ (für $i = 0$ bis 7 ; a_i sind Vorfaktoren). Hierbei beschreibt t_{Nd} das Verhältnis von Prä-Auswurfzeit zur totalen systolischen Auswurfzeit. Diese Zeiten wurden durch eine PW-Doppler-Messung mit simultaner EKG-Registrierung im linksventrikulären Ausflusstrakt ermittelt.

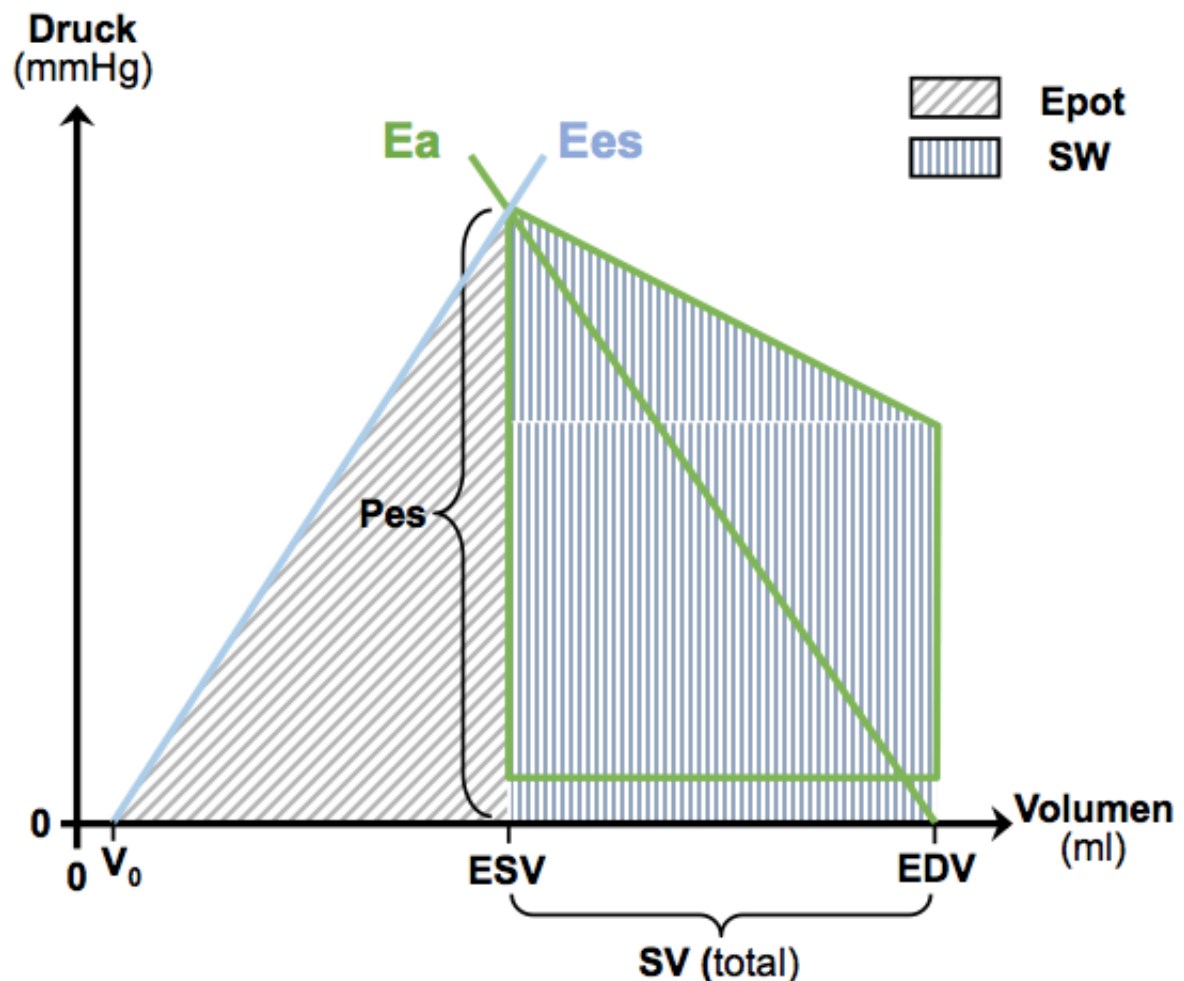


Abbildung 1: Schema der Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels

Zu sehen ist eine rekonstruierte Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels (LV). Die hellblaue Gerade spiegelt die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) wider. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der x-Achse entspricht V_0 . Aus dem Verhältnis von endsystolischem Druck zum totalen Schlagvolumen (SV) resultiert die effektive arterielle Elastance (E_a). Die E_a entspricht wiederum der Steigung der grünen Geraden. Die Gerade verbindet das enddiastolische Volumen (EDV) auf der x-Achse mit dem endsystolischen Druck-Volumen-Punkt (P_{es}). Das Druck-Volumen-Areal (PVA) repräsentiert die totale mechanische Energie. Es errechnet sich aus der Summe der Schlagarbeit (SW) und der potentiellen Energie (Epot). Das PVA korreliert direkt mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch und entspricht der gesamten schraffierten Fläche. ESV = endsystolisches LV-Volumen, EDV = enddiastolisches LV-Volumen; SV = Schlagvolumen; P_{es} = endsystolischer Druck.

3.5.2 Peak-Power-Index

Ein weiterer lastunabhängiger Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wurde analysiert: der Peak-Power-Index (PPI). Der PPI lässt sich als $PPI = RR_{sys} \times ALVOT \times V_{max} / LVEDV$ errechnen (Nakayama et al., 1998, Borlaug et al., 2005). Dabei entspricht RR_{sys} dem systolischen Blutdruck, $ALVOT$ der Fläche

des LVOT, V_{\max} der Spitzengeschwindigkeit der PW-Doppler-Messung im linksventrikulären Ausflusstrakt und LVEDV dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Die PPI-Messung ist stark abhängig von Veränderungen der Kontraktilität, aber nur minimal von Änderungen der Vor- und Nachlast (Sharir et al., 1994; Marmor & Schneeweiss, 1997).

3.5.3 Nachlast

Die Nachlast entspricht dem während der Systole auftretenden Auswurfwiderstandes für den linken Ventrikel. Zum Großteil wird dieser Widerstand durch das arterielle Gefäßsystem erzeugt. Dennoch können auch andere Faktoren wie Klappenvitien Einfluss auf die Nachlast nehmen. Anhand von verschiedenen Parametern lässt sich die Nachlast messen. Analysiert wurden die effektive arterielle Elastance (E_a), der totale periphere Widerstand (TPR) sowie die end-systolische Wandspannung (end-systolic-wall stress; ESWS). Die effektive arterielle Elastance (E_a) spiegelt die Auswirkungen der arteriellen Gefäßlast auf das Herz wider. Sie lässt sich mit der Formel $E_a = P_{es} / \text{totales SV}$ errechnen. Dabei beschreibt P_{es} den linksventrikulären endsystolischen Druck und SV das Schlagvolumen (Kelly et al., 1992). Im Druck-Volumen-Diagramm (Abbildung 1) entspricht E_a der Steigung der Geraden, die durch den endsystolischen Druck-Volumen-Punkt (P_{es}) und das end-diastolische Volumen auf der x-Achse läuft. Die E_a ist sowohl von der Herzfrequenz als auch vom TPR abhängig (Kelly et al., 1992). Das Verhältnis $E_a/\text{endsystolische Elastance}$ (E_{es}) beschreibt das Zusammenwirken des linken Ventrikels und der arteriellen Gefäße. Der totale periphere Widerstand (TPR) entspricht dem Strömungswiderstand im Körperkreislauf und lässt sich mit der Formel $TPR = RR_{\text{mean}} \times 80 / \text{HZV}$ berechnen. Dabei ist RR_{mean} der mittlere Blutdruck und HZV das Herzzeitvolumen. RR_{mean} errechnet sich aus der Formel $RR_{\text{mean}} = TPR \times \text{HZV} + \text{ZVD}$, wobei ZVD den zentralen Venendruck darstellt. Der TPR ist unabhängig von der linksventrikulären Funktion (Burkhoff, 2002). Die ESWS ist von der Masse des Herzmuskels und von der Ventrikelgeometrie abhängig. Sie errechnet sich aus der Formel $ESWS = (0,334 \times RR_{\text{sys}} \times \text{LVESD}) / (\text{LVPWs} \times (1 + \text{LVPWs} / \text{LVESD}))$. Hierbei entspricht RR_{sys} dem systolischen Blutdruck, LVESD dem linksventrikulären endsystolischen Diameter und LVPWs der linksventrikulären

posterioren endsystolischen Wanddicke. Dabei korreliert die endsystolische Wandspannung mit der Kraft und Arbeit, die der Ventrikel während einer Kontraktion aufbringen muss (Grossman et al., 1975; Reichek et al., 1982).

3.5.4 Schlagarbeit

Die Gesamtschlagarbeit des Herzens wird durch die Druck-Volumen-Fläche (PVA) repräsentiert und resultiert aus der Summe der geleisteten Schlagarbeit (stroke work; SW) und der potenziellen Energie (E_{pot}). Die Schlagarbeit lässt sich über die Formel $SW = \text{totales SV} \times RR_{\text{mean}}$ und die potentielle Energie über $E_{\text{pot}} = 0,5 \times (LVESV - V_0) \times P_{\text{es}}$ berechnen. Die E_{pot} entspricht der Fläche unter der Geraden der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR). Die Druck Volumen-Fläche spiegelt den myokardialen Sauerstoffverbrauch wider (Suga et al., 1981; Suga & Hayashi, 1981) und kann deswegen als Wert für die Gesamtarbeit des Herzens während eines Herzschlags angesehen werden (Abbildung 1).

3.6 Statistik

Die angegebenen quantitativen Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD). Die qualitativen Parameter wurden als absolute Werte und prozentuale Anteile in den Tabellen wiedergegeben. Zum statistischen Vergleich quantitativer Werte wurde der gepaarte *t* –Test herangezogen. Der Untersucher war hinsichtlich der ursprünglichen Messung verblindet. Statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism, Version 7.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation und das prozedurale Resultat

Die präinterventionellen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargelegt. Insgesamt wurden 88 Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz Grad 3+ (53,4%) und 4+ (46,6%) in die Analyse eingeschlossen. Der Frauenanteil des Patientenkollektivs lag bei 44,3%. Insgesamt litten 33% der Patienten an einer primären Mitralklappeninsuffizienz. 67% der Patienten litten an einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 74 ± 10 Jahre. Die Patienten wiesen eine symptomatische Herzinsuffizienz NYHA II-IV auf. Der Hauptanteil (60,2%) konnte NYHA III zugeordnet werden, der Rest zu jeweils gleichen Anteilen (19,3%) NYHA II bzw. IV (Abbildung 2). Es bestand eine hohe Rate an Komorbiditäten. 85,2% der Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie, bei 55,7% bestand Vorhofflimmern, 53,4% litten unter einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und bei 79,5% konnte ein chronisches Nierenversagen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate; eGFR) < 60 ml/min nachgewiesen werden. Der durchschnittliche Logistic EuroSCORE lag bei 16,1%, der STS-Sterblichkeits-Score bei 6,8%. Beide Werte repräsentieren ein hohes intraoperatives Risiko. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) lag bei $42 \pm 14\%$. Präoperativ nahmen 81,8 % Betablocker, 81,8 % ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten oder Angiotensin-Neprilysin-Inhibitoren, 52,3% Aldosteron-Antagonisten und 96,6% Diuretika ein.

Die Mitralklappeninsuffizienz wurde durch die perkutane MVR von präinterventionell Grad 3+/4+ auf Grad 1+/2+ 12 Monate danach reduziert. Es wurden 1-3 Clips, durchschnittlich 1,8 Clips, implantiert. Ein Jahr nach der Intervention wiesen 90% des gesamten Patientenkollektivs weiterhin eine Mitralklappeninsuffizienz $\leq 2+$ auf ($p < 0,0001$). Bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz war dies bei 78% der Fall, bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz bei 97% (Abbildung 3).

Variable	Wert
Anzahl n	88
Alter (Jahre)	74 ± 10
Frauen	39 (44,3)
KÖF (m ²)	1,87 ± 0,2
LVEF (%)	42 ± 14
NYHA-Klasse	
II	17 (19,3)
III	53 (60,2)
IV	17 (19,3)
Komorbiditäten	
Hyperlipidämie	52 (59,1)
Arterielle Hypertonie	75 (85,2)
Diabetes mellitus	35 (39,8)
COPD	12 (13,6)
Vorhofflimmern	49 (55,7)
KHK	47 (53,4)
Vorausgegangene ACB-OP	20 (22,7)
Vorausgegangene PTCA/Stenting	22 (25,0)
Vorausgegangene Aortenklappenintervention	5 (5,7)
Vorausgegangene Mitralklappenintervention	2 (2,3)
Implantierter Kardioverter-Defibrillator	23 (26,1)
Schlaganfall	14 (15,9)
Karzinom	19 (21,6)
Chronische Niereninsuffizienz (eGFR<60ml/min)	70 (79,5)
STS-Sterblichkeits-Score (%)	6,8
Logistic EuroSCORE (%)	16,1
MI Ätiologie	
primär (organisch)	29 (33)
sekundär (funktionell)	59 (67)
MI Schweregrad	
3+	47 (53,4)
4+	41 (46,6)
Medikation	
Beta-Blocker	72 (81,8)
ACE-Inhibitor/AT1-Antagonist	72 (81,8)
Aldosteron-Antagonist	46 (52,3)
Diuretika	85 (96,6)
Amiodaron	11 (12,5)
Calcium-Antagonisten	9 (10,2)
Digitalis	9 (10,2)
Statine	52 (59,1)

Tabelle 2: Baseline Patientencharakteristika

Die Angaben entsprechen absoluten bzw. prozentualen Werten (in Klammern). LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ACB-OP, aorto-koronare Bypassoperation; KÖF, Körperoberfläche; COPD, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MI, Mitralinsuffizienz; PTCA, perkutane transluminale koronare Angioplastie; STS, Society of Thoracic Surgeons.

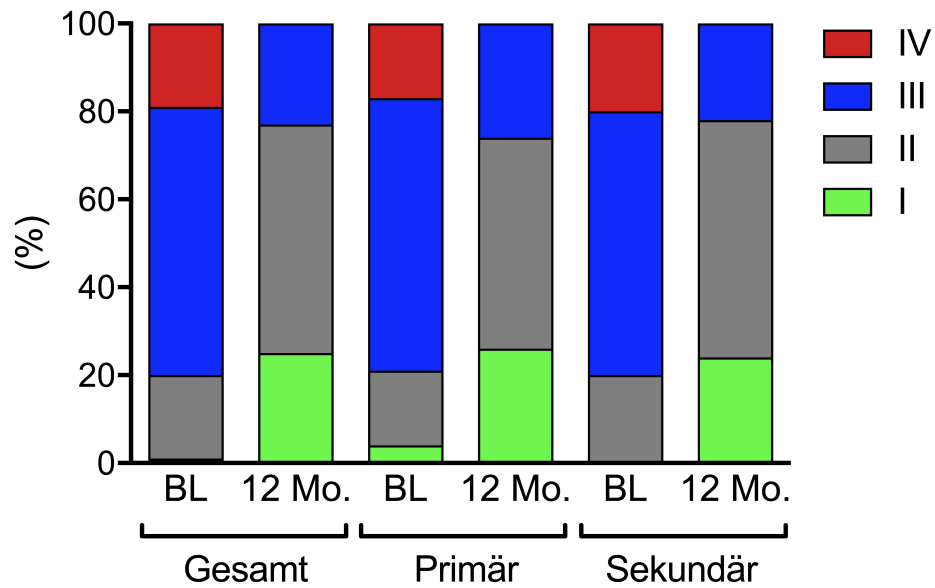


Abbildung 2: NYHA-Klassifikation vor und 12 Monate nach der Intervention in der gesamten Kohorte, bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz

BL, Baseline; Mo., Monate.

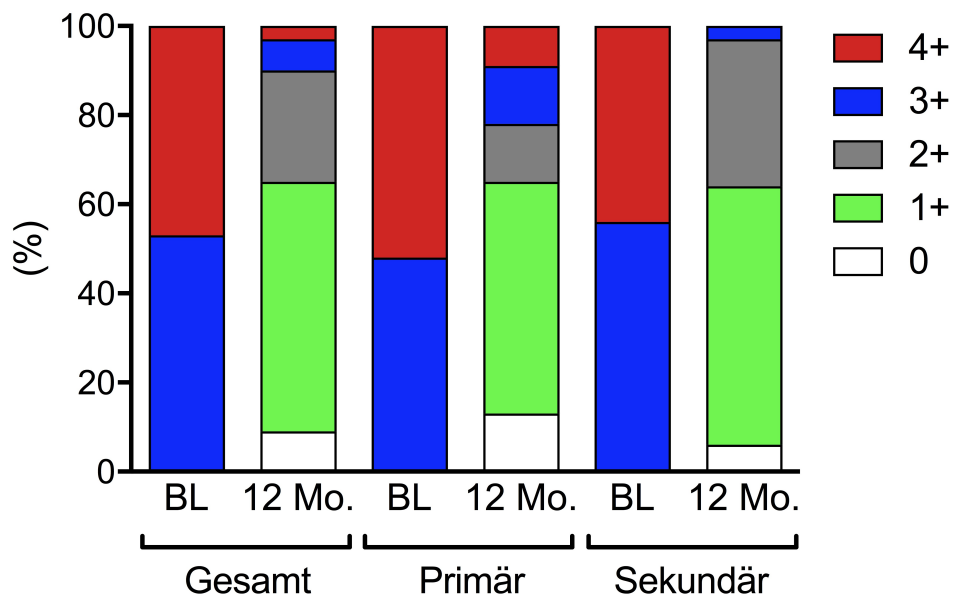


Abbildung 3: Grad der Mitralinsuffizienz vor und 12 Monate nach der Intervention in der gesamten Kohorte, bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz

BL, Baseline; Mo., Monate.

4.2 Klinische Endpunkte und Verlauf der Laborparameter

Die klinischen Endpunkte 12 Monate nach Intervention sind in Tabelle 3 dargelegt. 17,7% der Patienten verstarben, der Großteil davon waren Patienten mit einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Einem zusätzlichen Eingriff an der Mitralklappe mussten sich 6,3% der Patienten unterziehen. Hierbei machten die Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz bei rezidivierender Klappeninsuffizienz den Hauptanteil aus. Die Rehospitalisierungsrate betrug 24,1%, was in beiden Patientengruppen ähnlich häufig vorkam. Die kardiale Dekompensation war mit 19,0% die Hauptursache der Rehospitalisierungen.

	Total (n=79)	Primäre MR (n=27)	Sekundäre MR (n=52)
Tod, n (%)	14 (17,7)	2 (7,4)	12 (23,1)
Zusätzliche MV Intervention, n (%)	5 (6,3)	1 (3,7)	4 (7,7)
Operativ	1 (1,3)	0	1 (1,9)
Perkutan	4 (5,1)	1 (3,7)	3 (5,8)
Rehospitalisierung, n (%)	19 (24,1)	6 (22,2)	13 (25,0)
Kardiale Dekompensation	15 (19,0)	6 (22,2)	9 (17,3)
Vorhofflimmern	1 (1,3)	0	1 (1,9)
Schlaganfall/intrakranielle Blutung	2 (2,5)	0	2 (3,8)
Akutes Nierenversagen	1 (1,3)	0	1 (1,9)

Tabelle 3: Klinische Endpunkte nach 12 Monaten

Die Häufigkeit ist als Zahl (Prozent) ausgedrückt. MV, Mitralklappe; MR, Mitralregurgitation.

Die NYHA Klasse verbesserte sich in bei 77% der Patienten zu NYHA I oder II ($p < 0,0001$). Dies war in beiden Gruppen zu fast gleichen Anteilen der Fall (Abbildung 2). Die mittels Kansas-City-Cardiomyopathy-Questionnaire (KCCQ) gesammelten Daten zu den Symptomen und Lebensqualität der Patienten mit Herzinsuffizienz im Alltag zeigten einen signifikanten Rückgang der Symptomatik ($50,6 \pm 21$ gegen $56,9 \pm 21$, $p = 0,041$). Sowohl die Werte für NT-proBNP ($3395 \pm$

3203pg/ml gegen 3148 ± 4727 pg/ml, $p = 0,696$) als auch die zurückgelegte Strecke im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests (6-minute walk test, 6 MWT) (250 ± 112 m gegen 270 ± 129 m, $p = 0,138$) zeigten eine numerische Verbesserung jedoch ohne Signifikanz. In Abbildung 4 sind die Patienten prozentual dargestellt, bei denen es zum Anstieg, Rückgang oder gleichbleibenden funktionellen Parametern und/oder Biomarkern kam. Aus Tabelle 4 sind die präinterventionellen Werte (Baseline) sowie wie Werte 12 Monate nach der Intervention ersichtlich.

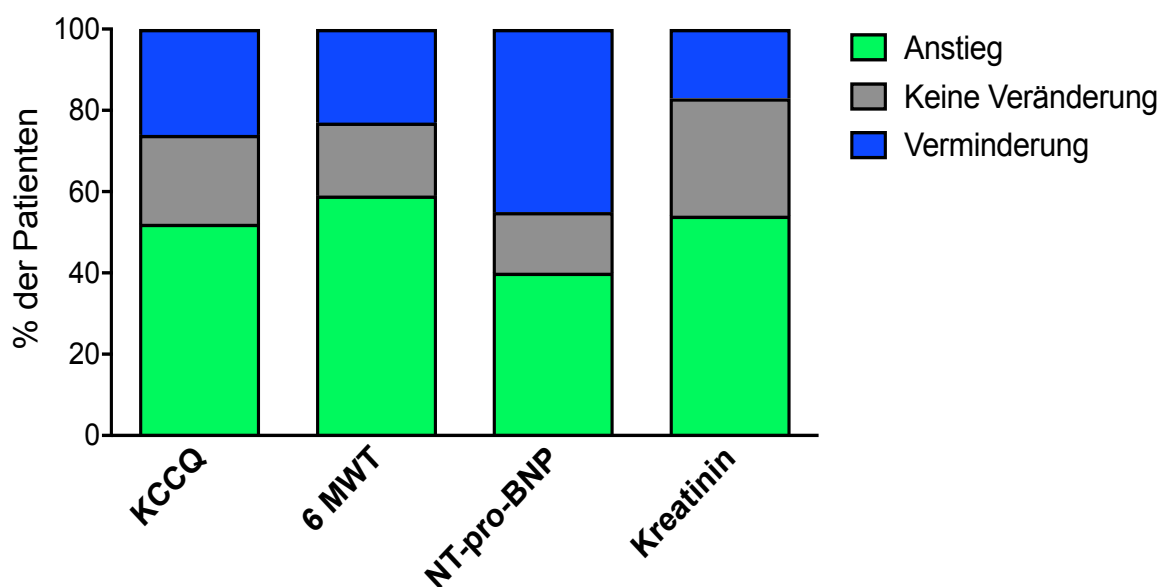


Abbildung 4: Klinische und laborchemische Parameter im Verlauf

KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; 6 MWT, 6-Minuten-Gehtest, N-terminales pro-BNP. "Keine Veränderung" wurde definiert als KCCQ Änderung < 5 Punkte, Streckenunterschied beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT) < 15 m, NT-proBNP Änderung < 250 pg/ml, Änderung Kreatinin < 0,1 mg/dl.

Die stabilen Hämoglobin- ($13,3 \pm 2$ g/dl gegen $13,5 \pm 2$ g/dl, $p = 0,527$) und Haptoglobin-Werte ($141,9 \pm 60$ g/l gegen $132,7 \pm 59$ g/l, $p = 0,320$) ergaben keinerlei Anzeichen für eine stattgehabte Hämolyse. Allerdings zeigte sich nach 12 Monaten eine Verschlechterung der Nierenfunktion, gemessen an den Werten für Kreatinin ($1,5 \pm 0,7$ mg/dl gegen $1,7 \pm 1,0$ mg/dl, $p = 0,006$) und der Cystatin C GFR ($40,3 \pm 17$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ gegen $35,1 \pm 16$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, $p = 0,0002$). Es bestanden außer einer schwachen Korrelation zwischen Nierenfunktion vor MVR ($r = -0,452$, $p =$

0,001) und einer Abnahme des Peak Power Indexes ($r = -0,312$, $p = 0,039$) keine weiteren Korrelationen zwischen der Abnahme der Nierenfunktion und einem weiteren hämodynamischen Wert (LVESV, LVEDV, Vorwärts-EF, totalem und Vorwärts-Schlagvolumen, Herzindex, Ees, Ea, TPR, Schlagarbeit, RVSP, NT-proBNP und dem Quotienten Vorwärts-Herzindex / PVA \times Herzfrequenz).

Parameter	Baseline	12 Monate	Differenz	p-Wert
6 MWT, m	250 \pm 112	270 \pm 129	20 \pm 84	0,138
KCCQ	50,6 \pm 21	56,9 \pm 21	6,3 \pm 19	0,041
NT-pro-BNP, pg/ml	3395 \pm 3203	3148 \pm 4727	-247 \pm 4567	0,696
Hämoglobin, g/dl	13,3 \pm 2	13,5 \pm 2	0,2 \pm 2	0,527
Haptoglobin, g/l	141,9 \pm 60	132,7 \pm 59	-9,2 \pm 55	0,320
Kreatinin, mg/dl	1,5 \pm 0,7	1,7 \pm 1,0	0,2 \pm 0,6	0,006
Cystatin C GFR, ml/min/1,73m ²	40,3 \pm 17	35,1 \pm 16	-5,2 \pm 9	0,0002

Tabelle 4: Klinische Parameter und Laborparameter präinterventionell und 12 Monaten nach Intervention

Die Werte entsprechen dem jeweiligen Mittelwert \pm Standardabweichung (SD).

4.3 Hämodynamische Werte

Die echokardiographischen Daten sind aus Tabelle 5 ersichtlich. Abbildung 5 veranschaulicht die wichtigen Ergebnisse in Säulendiagrammen. Die echokardiographischen Untersuchungen wurden einen Tag vor (Baseline) und 12 Monate nach der Intervention am klinisch stabilen und kardiopulmonal kompensierten Patienten durchgeführt. Die linksventrikulären Volumina und das Schlagvolumen wurden als Index-Werte bezogen auf die Körperoberfläche dargestellt.

Parameter	Baseline	12 Monate	Differenz	p-Wert
LVEDV Index, ml/m ²	87,5 ± 38	77,3 ± 40	-10,2 ± 16	<0,0001
LVESV Index, ml/m ²	53,7 ± 34	49,5 ± 36	-4,2 ± 13	0,018
Total SV Index, ml/m ²	33,8 ± 10,8	28,6 ± 7,4	-5,2 ± 8,9	<0,0001
Total EF, %	42,7 ± 14	41,8 ± 16	-0,9 ± 8	0,355
Vorwärts-SV-Index, ml/m ²	22,7 ± 5,7	25,8 ± 8,0	3,1 ± 7,6	0,003
Vorwärts-EF, %	30,1 ± 14	41,1 ± 20	11 ± 14	<0,0001
Herzfrequenz, min ⁻¹	74,5 ± 15	76,5 ± 17	2,0 ± 17	0,379
Vorwärts-HI, l/min/m ²	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,5	0,2 ± 0,6	0,003
GLS, %	-10,5 ± 7	-10,9 ± 6	-0,4 ± 7	0,694
LV Sphericity Index	0,699 ± 0,09	0,659 ± 0,12	-0,04 ± 0,13	0,032
Linksatrialer Volumen-Index, ml/m ²	60,3 ± 22	53,4 ± 18	-6,9 ± 17	0,004
mittlerer MV Gradient, mmHg	2,2 ± 1	4,2 ± 2	2,0 ± 2	<0,0001
E, cm/s	106 ± 25	143 ± 39	37 ± 35	<0,0001
E' mittlere, cm/s	6,4 ± 3	4,8 ± 2	-1,6 ± 3	0,0001
E/E'	19,7 ± 11	35,3 ± 17	15,6 ± 17	<0,0001
TAPSE, mm	15,4 ± 5,3	16,5 ± 4,7	1,1 ± 5,3	0,128
RVSP, mmHg	38,6 ± 13	41,6 ± 13	3 ± 12	0,094

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter präinterventionell und 12 Monate nach Intervention

Die Werte entsprechen dem jeweiligen Mittelwert ± SD. LVEDV Index, linksventrikulärer end-diastolischer Volumen-Index; LVESV Index, linksventrikulärer end-systolischer Volumen-Index; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion; GLS, Globaler systolischer Strain; MV, Mitralklappe; HI, Herzindex; LV, linker Ventrikel; E, maximale Geschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung, E', frühdiaastolische Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler; TAPSE, systolische longitudinale Exkursion der Trikuspidalklappenebene; RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck.

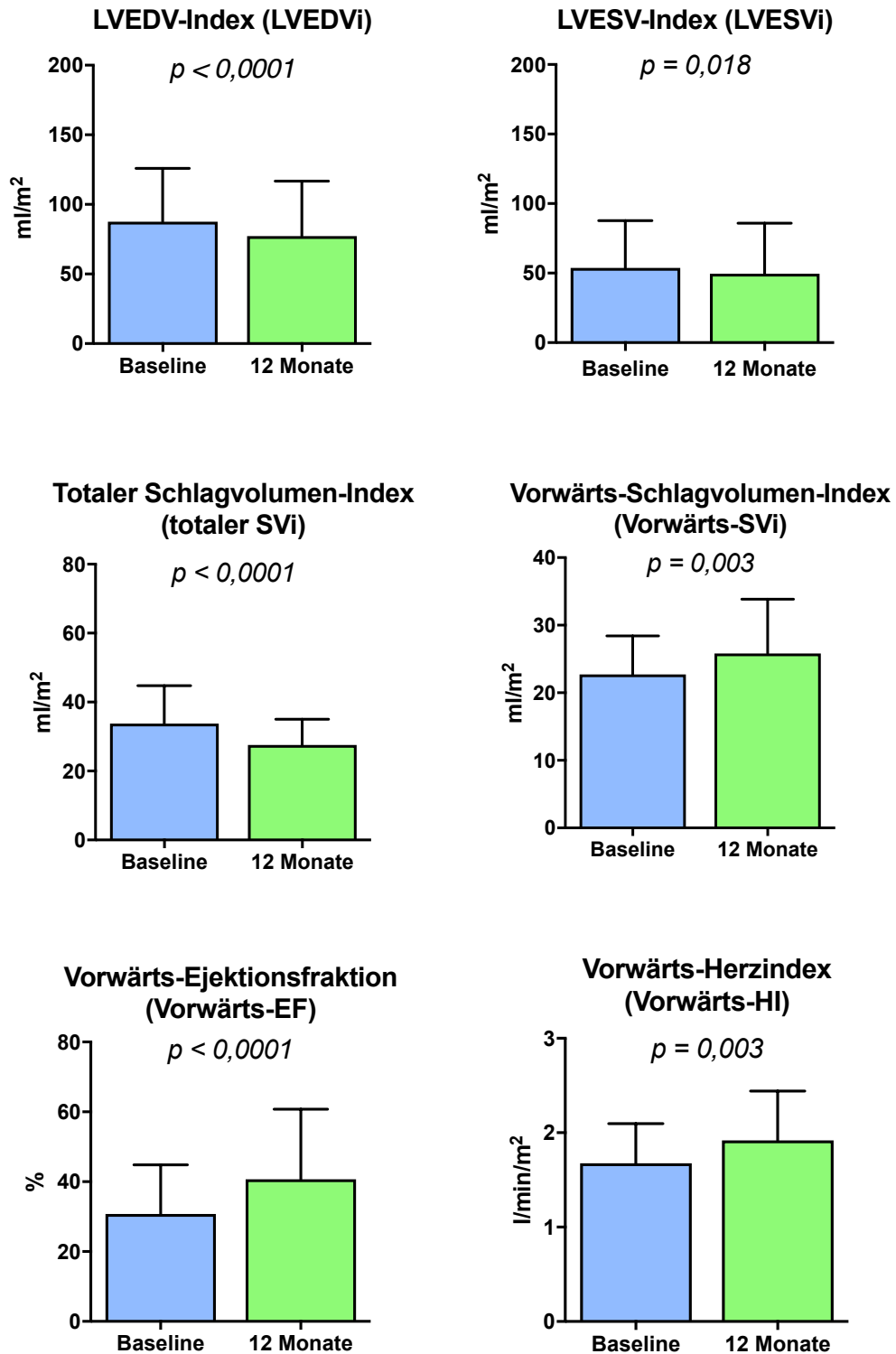


Abbildung 5: Darstellung der echokardiographischen Parameter

Balkendiagramme als Mittelwert \pm SD. LVEDVi steht für linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; LVESVi, linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex; SVi, Schlagvolumen-Index; EF, Ejektionsfraktion; HI, Herzindex.

Durch die effektive Reduktion des Regurgitationsvolumens nach Intervention nahm der linksventrikuläre end-diastolische Volumen-Index (LVEDVi) im Vergleich zu den präinterventionell erhobenen Werten ab ($87,5 \pm 38 \text{ ml/m}^2$ gegen $77,3 \pm 40 \text{ ml/m}^2$, $p = < 0,0001$). Gleiches galt für den end-systolischen Volumen-Index (LVESVi) ($53,7 \pm 34 \text{ ml/m}^2$ gegen $49,5 \pm 36 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,018$). Daraus resultierte eine Abnahme des totalen Schlagvolumen-Index (totaler SVi) ($33,8 \pm 10,8 \text{ ml/m}^2$ gegen $28,6 \pm 7,4 \text{ ml/m}^2$, $p = < 0,0001$). Außerdem zeigte sich eine signifikante Abnahme des linksatrialen Volumen-Index ($60,3 \pm 22 \text{ ml/m}^2$ gegen $53,4 \pm 18 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,004$). Auch der linksventrikuläre Sphericity-Index nahm ab ($0,699 \pm 0,09$ gegen $0,659 \pm 0,12$, $p = 0,032$). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) zeigte im Vergleich ähnliche Werte ($42,7 \pm 14\%$ gegen $41,8 \pm 16\%$, $p = 0,355$). Gleiches galt für den Globalen Longitudinalen Strain (GLS) ($-10,5 \pm 7\%$ gegen $-10,9 \pm 6\%$, $p = 0,694$). Dem gegenüber kam es beim Vorwärtsschlagvolumen-Index ($22,7 \pm 5,7 \text{ ml/m}^2$ gegen $25,8 \pm 8,0 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,003$) und der Vorwärts-Ejektionsfraktion ($30,1 \pm 14\%$ gegen $41,1 \pm 20\%$, $p = < 0,0001$) nach Intervention zu einem signifikanten Anstieg. Bei ähnlicher Herzfrequenz kam es infolgedessen zu einem Anstieg des Vorwärts-Herzindexes (Vorwärts-HI) 12 Monate nach der Intervention ($1,7 \pm 0,4 \text{ l/min/m}^2$ gegen $1,9 \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$, $p = 0,003$).

Auf Grund der Verkleinerung der effektiven Mitralklappen-Öffnungsfläche nach erfolgreicher perkutaner MVR erhöhte sich der mittlere MV Druckgradient ($2,2 \pm 1 \text{ mmHg}$ gegen $4,2 \pm 2 \text{ mmHg}$, $p = < 0,0001$) und die maximale Geschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung (E-Welle) ($106 \pm 25 \text{ cm/s}$ gegen $143 \pm 39 \text{ cm/s}$, $p = < 0,0001$). Durch die gleichzeitige Abnahme der frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E') ($6,4 \pm 3 \text{ cm/s}$ gegen $4,8 \pm 2 \text{ cm/s}$, $p = 0,0001$) kam es zu einem signifikanten Anstieg des Verhältnisses von E/E' ($19,7 \pm 11$ gegen $35,3 \pm 17$, $p = < 0,0001$).

Bei denen zur Abschätzung der rechtsventrikulären Funktion erhobenen Parametern TAPSE (longitudinale systolische Trikuspidalklappenbewegung) ($15,4 \pm 5,3 \text{ mm}$ gegen $16,5 \pm 4,7 \text{ mm}$, $p = 0,128$) und rechtsventrikulärer systolischer Druckgradient über der Trikuspidalklappe (RVSP) ($38,6 \pm 13 \text{ mmHg}$ gegen $41,6 \pm 13 \text{ mmHg}$, $p = 0,094$), der der nicht-invasiven Abschätzung des systolischen Drucks in der Pulmonalarterie dient, zeigten sich keine Veränderungen 12 Monate nach

Intervention. Bei sechs Patienten konnte jedoch zum Zeitpunkt der Nachfolgeuntersuchung keine RVSP bestimmt werden, da keine Regurgitation über der Trikuspidalklappe gemessen werden konnte. Die Patienten, bei denen es 12 Monate nach perkutaner MVR zu einem Anstieg, Abfall oder keiner Veränderung der echokardiographischen Parameter kam, sind in Abbildung 6 dargestellt.

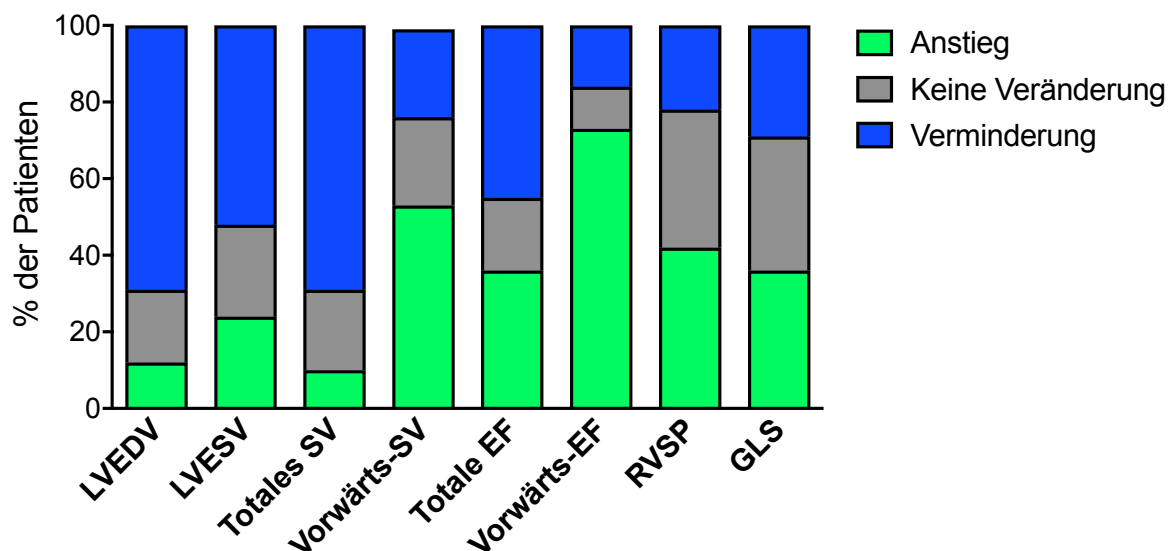


Abbildung 6: Echokardiographische Parameter im Verlauf

LVEDV, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV, linksventrikuläres endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; EF, Ejektionsfraktion; RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck; GLS, Globaler longitudinaler Strain. „Keine Veränderung“ wurde definiert als Änderung LVEDV < 5 ml, Änderung LVESV < 5 ml, totales und Vorwärts-SV < 2 ml, totale und Vorwärts-EF < 2%, Änderung RVSP < 5 mmHg und Änderung GLS < 1%.

4.4 Kontraktilitätsparameter

Auf der Grundlage von echokardiographischen Daten und simultan erhobenen Blutdruckmessungen erstellten wir nicht-invasive Druck-Volumen-Diagramme und ermittelten entsprechende Kontraktilitätsparameter. Diese Untersuchungen wurden bei ähnlichen Blutdruckwerten und ähnlicher kardiovaskulärer Medikation kurz vor und 12 Monate nach der Intervention durchgeführt. Abbildung 7 stellt eine solche Druck-Volumen-Kurve mit den präinterventionellen Ergebnissen und denen nach 12 Monaten dar. Ausgewählte wichtige Veränderungen der myokardialen

Energetik, der linksventrikulären Kontraktilität und Nachlast sind in Abbildung 8 dargestellt. Die einzelnen Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

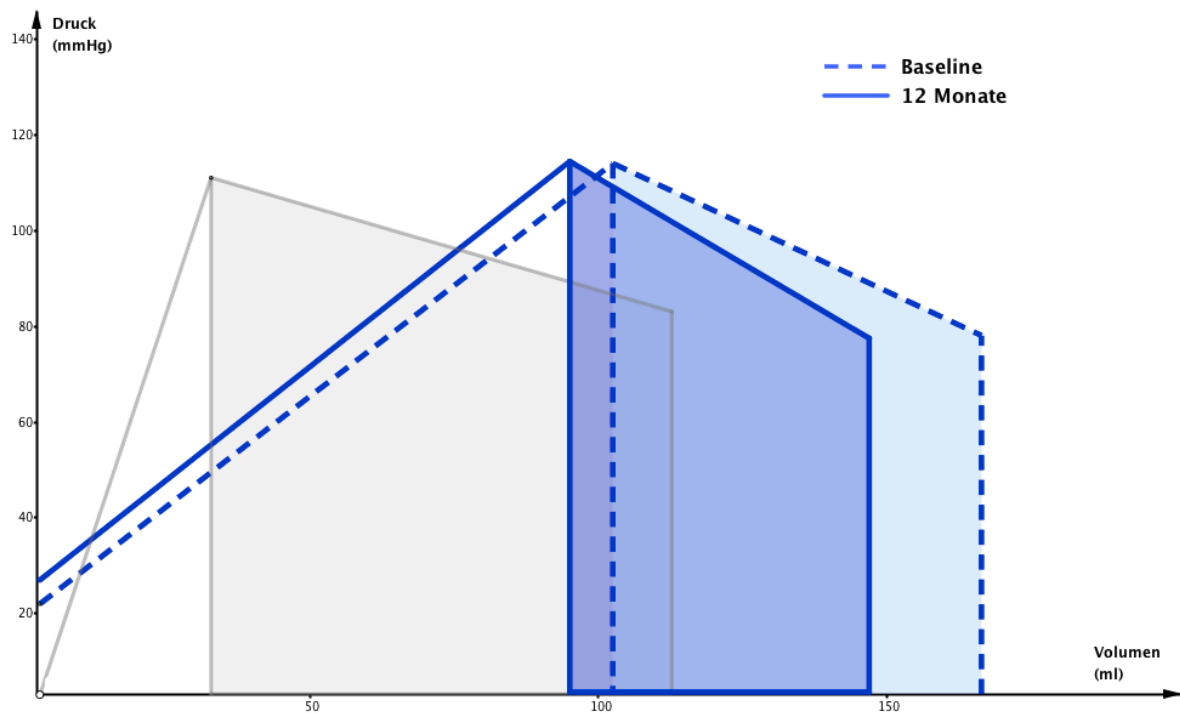


Abbildung 7: Druck-Volumen-Kurve vor und 12 Monate nach MVR

Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung eines rekonstruierten Herzzyklus, berechnet aus den echokardiographischen Daten und einer simultanen, nichtinvasiven Blutdruckmessung. Auf der x-Achse sind die Volumina und auf der y-Achse die Drücke des linken Ventrikels während eines Herzzyklus aufgetragen. 12 Monate nach MVR waren bei gleicher endsystolischer Elastance (E_{es}) das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen reduziert. Durch das verminderte Regurgitationvolumen ist das Schlagvolumen nach MVR gesunken, wodurch sich die myokardiale Schlagarbeit (= Fläche unter der Druck-Volumen-Kurve) reduziert. Gestrichelt-blaue Linie = Baseline vor MVR, durchgezogen-blaue Linie = 12 Monate nach MVR, grau = theoretische Druck-Volumen-Beziehung eines herzgesunden linken Ventrikels.

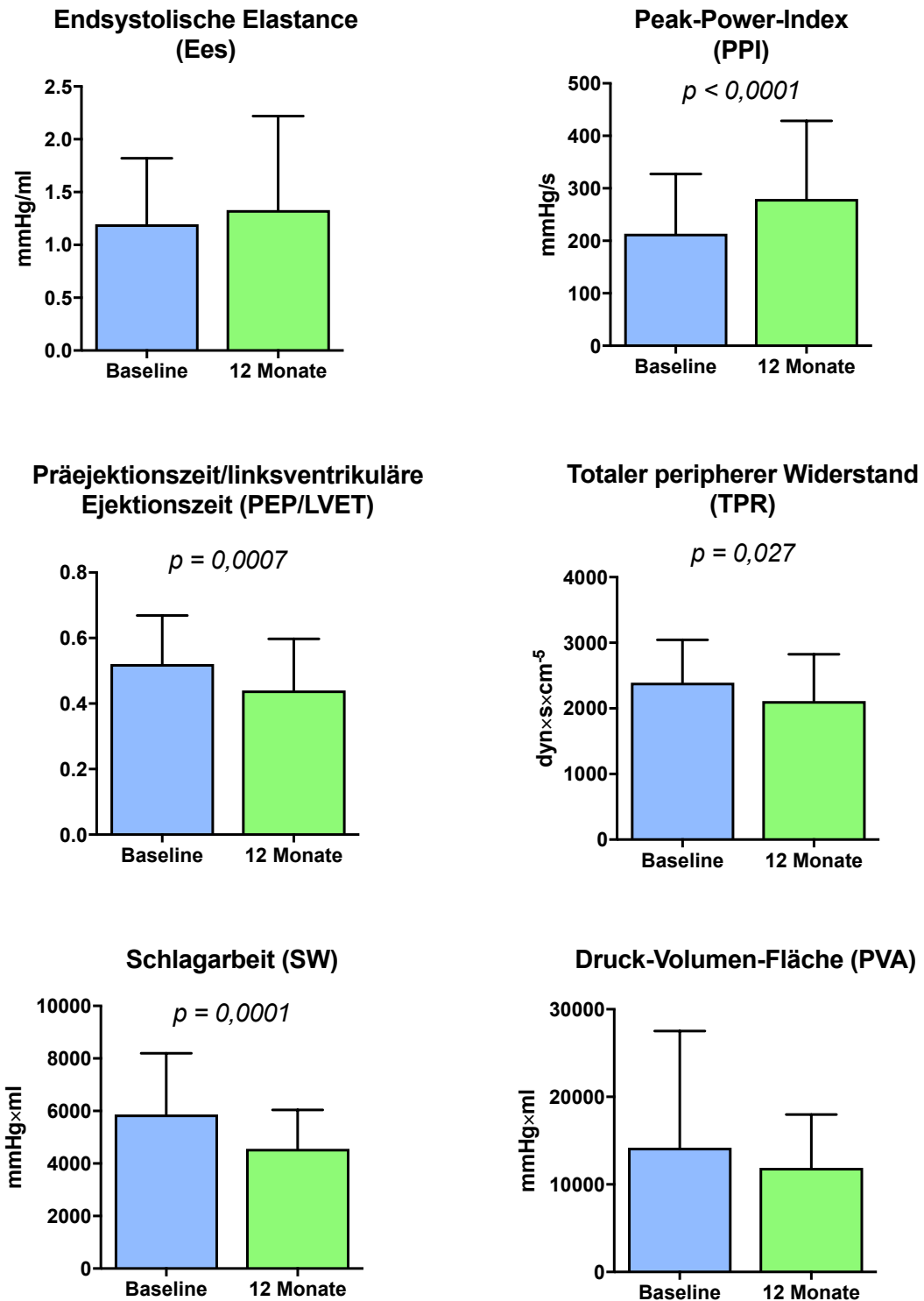


Abbildung 8: Parameter der LV-Kontraktilität, Nachlast und myokardialen Energetik

Balkendiagramme als Mittelwert \pm SD. Ees steht für endsystolische Elastance; PPI, Peak-Power-Index; PEP, Präejektionszeit; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; TPR, totaler peripherer Widerstand; SW, Stroke Work (Schlagarbeit); PVA, Pressure-Volume-Area (Druck-Volumen-Fläche).

Kontraktilitätsparameter	Baseline	12 Monate	Differenz	p-Wert
Ees, mmHg/ml	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,9	0,1 ± 0,7	0,222
Ea/Ees	4,1 ± 8,7	3,3 ± 4,1	-0,8 ± 9,3	0,542
PPI, mmHg/s	214 ± 114	280 ± 149	66 ± 106	0,0001
Mittlere dP/dt, mmHg/s	1157 ± 551	1494 ± 736	337 ± 562	0,0002
LVET, ms	263 ± 39	270 ± 39	7,0 ± 53	0,377
PEP/LVET	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,2	-0,1 ± 0,2	0,0007
Nachlast-Parameter				
Ea, mmHg/ml	2,7 ± 0,8	2,5 ± 1,0	-0,2 ± 1,0	0,177
TPR, dyn×s×cm ⁻⁵	2392 ± 653	2112 ± 714	-280 ± 828	0,027
ESMWS, mmHg/cm	106 ± 43	100 ± 51	-6,1 ± 45	0,359
Myokardiale Energetik				
SW, mmHg×ml	5865 ± 2334	4556 ± 1483	-1309 ± 2119	0,0001
Epot, mmHg×ml	8328 ± 13040	7291 ± 5824	-1037 ± 13124	0,595
PVA, mmHg×ml	14193±13320	11887±6100	-2306 ± 13100	0,239
Effizienz				
Vorwärts-HI/PVA×HR, mmHg ⁻¹	0,012 ± 0,008	0,016 ± 0,010	0,004 ± 0,008	0,0017

Tabelle 6: Parameter der Kontraktilität, Nachlast, myokardialen Energetik und der Effizienz

Die Werte entsprechen dem jeweiligen Mittelwert ± SD. Ees steht für end-systolische Elastance; Ea, effektive arterielle Elastance; PPI, Peak Power Index; LVET, linksventrikuläre Ejektionszeit; PEP, Präejektionsperiode; TPR, total peripherer Widerstand; ESMWS, end-systolischer meridionaler Wandstress; SW, Schlagarbeit; Epot, potentielle Energie; PVA, Druck-Volumen-Fläche; HI, Herzindex; HR, Herzfrequenz.

Die end-systolische Elastance (Ees) als ladungsunabhängiger Parameter für die linksventrikuläre Kontraktilität veränderte sich nach Intervention nicht (1,2 ± 0,6mmHg/ml gegen 1,3 ± 0,9mmHg/ml, p = 0,222). Dagegen zeigten der Peak-Power-Index (PPI) (214 ± 114mmHg/s gegen 280 ± 149mmHg/s, p = 0,0001) und dP/dt verbesserte Werte (1157 ± 551mmHg/s gegen 1494 ± 736mmHg/s, p = 0,0002). Die im linksventrikulären Ausflusstrakt gemessene Auswurfzeit (LVET) zeigte im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt ähnliche Werte (263 ± 39ms gegen 270 ± 39ms, p = 0,377), wohingegen die Präejektionsperiode (PEP) abnahm, was für einen früheren Beginn der Vorwärts-Ejektion spricht. Daraus resultierte ein reduzierter Quotient zwischen Präejektionsperiode und

linksventrikulärer Auswurfzeit (PEP/LVET) ($0,5 \pm 0,1$ gegen $0,4 \pm 0,2$, $p = 0,0007$) 12 Monate nach perkutaner MVR.

Hinsichtlich der Nachlastparameter kam es zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (TPR) ($2392 \pm 653 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ gegen $2112 \pm 714 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$, $p = 0,027$). Gleichzeitig blieben aber sowohl die endsystolische meridionale Wandspannung (ESMWS) ($106 \pm 43 \text{ mmHg/cm}$ gegen 100 ± 51 , $p = 0,359$) als auch die effektive arterielle Elastance (Ea) ($2,7 \pm 0,8 \text{ mmHg/ml}$ gegen $2,5 \pm 1,0 \text{ mmHg/ml}$, $p = 0,177$) ohne signifikante Veränderung. Das Verhältnis Ea/Ees blieb dementsprechend ebenfalls unverändert ($4,1 \pm 8,7$ gegen $3,3 \pm 4,1$, $p = 0,542$).

Aus der Abnahme des totalen Schlagvolumens resultierte eine reduzierte Schlagarbeit (SW) ($5865 \pm 2334 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ gegen $4556 \pm 1483 \text{ mmHg} \times \text{ml}$, $p = 0,0001$). Jedoch zeigte die Druck-Volumen-Fläche (PVA), die die Gesamtarbeit des linken Ventrikels während eines Herzschlags repräsentiert, ähnliche Werte wie vor der Intervention ($14193 \pm 13320 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ gegen $11887 \pm 6100 \text{ mmHg} \times \text{ml}$, $p = 0,239$). Um die Effizienz des Herzens zu quantifizieren, wurde das Verhältnis von Vorwärts-HI in Bezug auf die geleistete myokardiale Arbeit (PVA) pro Minute ermittelt. Der Anstieg zeigt eine Erhöhung der kardialen Effizienz ($0,012 \pm 0,008 \text{ mmHg}^{-1}$ gegen $0,016 \pm 0,010 \text{ mmHg}^{-1}$, $p = 0,0017$) (Abbildung 9).

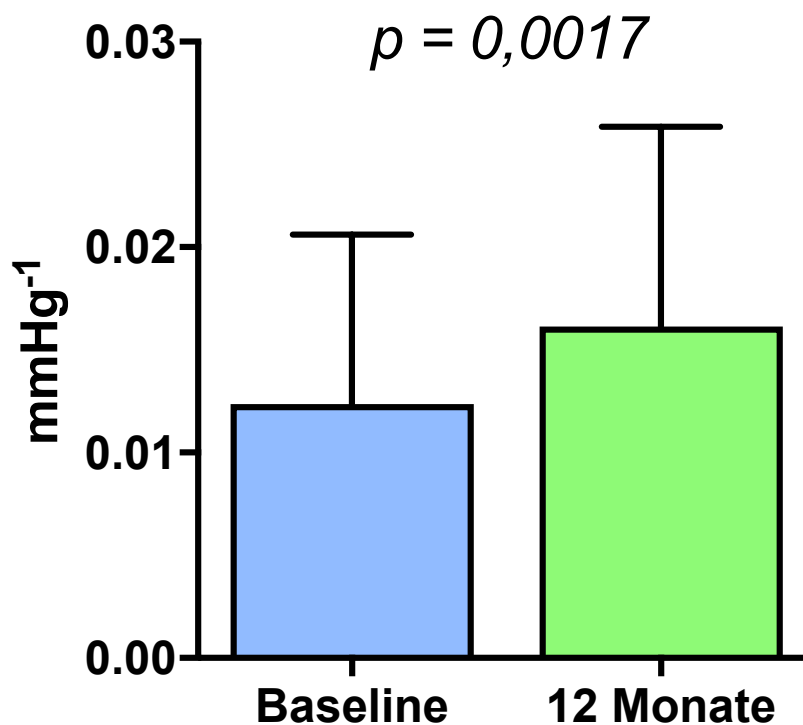


Abbildung 9: Gesteigerte kardiale Effizienz 12 Monate nach MVR

Die Abbildung zeigt das Verhältnis von Vorwärts-Herzindex in Bezug auf die geleistete myokardiale Arbeit (PVA) pro Minute. Es ist ein Maß für die kardiale Effizienz. Der Anstieg des Verhältnisses zeigt somit eine gesteigerte kardialen Effizienz 12 Monate nach perkutaner MVR. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD dargestellt.

4.5 Inter- und Intraobserver-Variabilität

Da aus den Schlüsselparametern LVESV, LVEDV und Vorwärts-Schlagvolumen weitere Parameter wie Herzarbeit, die linksventrikuläre Kontraktilität und die Nachlast berechnet werden, wurden für diese die Inter- und Intraobserver-Variabilität bestimmt. Sie wurden anhand 13 randomisiert ausgewählter Patienten mit der Spearman-Korrelation und dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestimmt.

Die Interobserver-Variabilität betrug $r = 0,94$ (95%-Konfidenzintervall (KI), 0,80-0,98, $p < 0,0001$), mittlere Differenz von $3,0 \pm 27,0\text{ml}$ ($p = 0,44$) für das LVESV, $r = 0,93$ (95%-KI, 0,78-0,98, $p < 0,0001$), mit einer mittleren Differenz von $10,3 \pm 34,2\text{ml}$ ($p = 0,44$) für das LVEDV und $r = 0,88$ (95%-KI, 0,63-0,97, $p = 0,0002$), mittlere Differenz von $2,9 \pm 5,4\text{ml}$ ($p = 0,11$) für das Vorwärts-Schlagvolumen. Der

Intraobserver-Korrelationskoeffizient entsprach $r = 0,99$ (95%-KI, 0,98-0,99, $p < 0,0001$), mittlere Differenz von $0,4 \pm 12,6\text{ml}$ ($p = 0,91$) für das LVESV, $r = 0,99$ (95%-KI, 0,96-0,99, $p < 0,0001$), mit einer mittleren Differenz von $4,0 \pm 14,6\text{ml}$ ($p = 0,39$) für das LVEDV und $r = 0,89$ (95%-KI, 0,62-0,92, $p = 0,0002$), mittlere Differenz $1,6 \pm 5,4\text{ml}$ ($p = 0,30$) für das Vorwärts-Schlagvolumen (Lavall et al., 2016). Der Untersucher war hinsichtlich der ursprünglichen Messung verblindet.

5. Diskussion

5.1 Beurteilung der Ergebnisse

Unsere Daten zeigen, dass die Patienten 12 Monate nach der perkutanen Mitralklappenreparatur ein vermindertes mitrales Regurgitationsvolumen und einen verbesserten Symptom-Status aufweisen. Die Analyse von nicht-invasiv gemessenen Druck-Volumen-Kurven zeigte ein „reverses Remodeling“ mit einer verbesserten linksventrikulären Funktion. Ein gesteigertes Vorwärts-Herzzeitvolumen bei unveränderter myokardialer Arbeit deutet auf eine gesteigerte kardiale Effizienz hin.

5.1.1 Reduktion der linksventrikulären Volumina

Aus früheren Daten ist ersichtlich, dass es in den ersten Tagen nach der Intervention durch die effektive Behandlung sowohl der primären als auch der sekundären Mitralinsuffizienz mittels perkutaner MVR zu einer Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) kommt, wohingegen das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) keine Veränderung erfährt. Durch das resultierende reduzierte Regurgitationsvolumen kommt es zu einer Abnahme des totalen Schlagvolumens (SV) (Lavall et al., 2016). Ein gleichbleibendes Vorwärts-HZV in Verbindung mit einem verringerten myokardialen Energieverbrauch sind ein Indiz für eine frühzeitig gesteigerte kardiale Effizienz (Lavall et al., 2016). Weitere aktuelle Studien belegen ebenfalls, dass das LVEDV in ähnlicher Weise nach perkutaner Mitralklappenreparatur reduziert wird (Siegel et al., 2011; Gaemperli et al., 2013; Lurz et al., 2015). Aus unseren Daten wird ersichtlich, dass 12 Monate nach der perkutanen Mitralklappenreparatur das LVEDV weiterhin erniedrigte Werte aufweist, ebenso das LVESV. Ein gesteigertes Vorwärts-HZV bei ähnlichem myokardialen Energieverbrauch sprechen für eine langfristig gesteigerte kardiale Effizienz. Dies zeigt, dass die Verminderung des Regurgitationsvolumens neben einem positiven Kurzzeiteffekt auch einen langfristigen Effekt im Sinne eines „reversen Remodeling“ auf die linksventrikuläre Funktion hat.

5.1.2 Ejektionsfraktion, globaler Strain und Vorwärts-Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) berechnet sich aus den linksventrikulären Volumina LVEDV, LVESV und dem daraus resultierenden Schlagvolumen. Jedoch setzt sich das Gesamtschlagvolumen bei einer Mitralinsuffizienz aus dem Vorwärtsschlagvolumen und dem Regurgitationsvolumen zusammen, sodass eine Zunahme des ausgeworfenen Volumens suggeriert und somit die linksventrikuläre Funktion überschätzt wird. Eine kurz nach erfolgreicher Mitralklappen-Intervention einsetzende Reduktion des Regurgitationsvolumens führte dadurch zu einer postoperativen Abnahme der Ejektionsfraktion (Lavall et al., 2016). Auch der globale Strain (GLS) nahm nach erfolgreicher Intervention ab (Lavall et al., 2016), da auch dieser genau wie die EF abhängig von der Vorlast des Herzens ist (Witkowski et al., 2013). Unsere Daten zeigen, dass 12 Monate nach der perkutanen MVR die EF und der GLS bei gleichzeitig gesunkenen linksventrikulären Volumina wieder auf ihre präinterventionellen Ausgangswerte zurückgekehrt sind, nachdem die linksventrikulären Volumina anhaltend reduziert waren und damit ein „reverses Remodeling“ eintrat. Dies zeigt, dass EF und GLS abhängig von der linksventrikulären Volumenbelastung sind. Der GLS repräsentiert die intrinsische linksventrikuläre Funktion bei sekundärer Mitralinsuffizienz vermutlich besser als die EF (Kamperidis et al., 2016). Jedoch konnte eine Korrelation zwischen den sich ändernden Werten für die EF bzw. den GLS und der endsystolischen Elastance (Ees) als lastunabhängiges Maß für linksventrikuläre Kontraktilität nachgewiesen werden (Lavall et al., 2016). In weiteren Studien sollte deshalb untersucht werden, welchen Einfluss Volumenänderungen des linken Ventrikels genau auf den GLS haben.

Die Vorwärts-Ejektionsfraktion (Vorwärts-EF) ist definiert als Verhältnis von Vorwärtsschlagvolumen zum linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Die Verwendung der Vorwärts-EF hat den Vorteil, dass sie im Gegensatz zur totalen EF vom Regurgitationsvolumen entkoppelt wird (Kamperidis et al., 2016). Bei primärer Mitralinsuffizienz korreliert die Vorwärts-EF bei invasiven Messungen mit der linksventrikulären Kontraktilität (Clancy et al., 1985). Der Zusammenhang zwischen ihnen war stärker als der zwischen der EF bzw. dem GLS und der

linksventrikulären Kontraktilität (Lavall et al., 2016). Sie ist während einer echokardiographischen Untersuchung einfach zu erheben, bedarf jedoch großer Sorgfalt bei der Messung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Unsere Daten zeigen, dass die Vorwärts-Ejektionsfraktion 12 Monate nach der Intervention gestiegen war. Auf Grund der engen Korrelation zwischen Vorwärts-EF mit der endsystolischen Elastance (Ees) (Lavall et al., 2016), könnte die Vorwärts-EF ein geeigneter, weniger lastabhängiger Parameter für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei Mitralinsuffizienz darstellen (Kamperidis et al., 2016).

5.1.3 Elastance und linksventrikuläre Kontraktilität

Da die Druck-Volumen-Analyse der Goldstandard zur Beschreibung der kardialen Funktion ist, führten wir nichtinvasive Einzelschlaganalysen durch, um die endsystolische Elastance (Ees) zu messen, die als vor- und nachlastunabhängige Messgröße für die linksventrikuläre Kontraktilität gilt (Burkhoff, 2002). Die Ees repräsentiert die Steigung der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung (Abbildung 1). Unsere Daten zeigen, dass der linke Ventrikel auch bei kleineren Volumina 12 Monate nach perkutaner Mitralklappenreparatur mit ähnlicher Ees arbeitet. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der ebenfalls ladungsunabhängigen Parameter der linksventrikulären systolischen Ventrikelfunktion (Peak-Power-Index (PPI), dP/dt und des Verhältnisses von Präejektionszeit zur gesamten Ejektionszeit (PEP/LVET)). Bei gleichzeitig bestehendem reversem Remodeling (s.o.) deuten diese Daten darauf hin, dass es trotz einer unveränderten linksventrikulären Kontraktilität zu einer Verbesserung der globalen linksventrikulären Funktion kam.

5.1.4 Parameter der Nachlast

Bei Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz werden hohe Nachlastwerte beobachtet (Gaasch et al., 2017). Bisher gibt es noch keine Daten zu den langfristigen Auswirkungen der perkutanen Mitralklappenreparatur auf die Nachlast, die gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Funktion des linken Ventrikels zusätzlich negativ beeinflusst, da durch eine Nachlasterhöhung auch eine Steigerung der Kontraktionskraft notwendig wird (Gaasch & Meyer, 2008; Gaemperli et al., 2013). Die effektive arterielle Elastance (Ea) spiegelt den Einfluss

des arteriellen Blutvolumens auf das Herz wider. Sie beinhaltet den peripheren Widerstand, die vaskuläre Anpassungsfähigkeit, den charakteristischen Widerstand und die systolischen und diastolischen Zeitintervalle (Kelly et al., 1992). Der totale periphere Widerstand (TPR) gibt über den Strömungswiderstand im Körperkreislauf Auskunft. Er ist unabhängig von der linksventrikulären Funktion (Burkhoff, 2002). Unsere Daten zeigen erstmals einen erniedrigten TPR 12 Monate nach perkutaner MVR, während sich die Ea nicht signifikant reduziert hat. Die Tatsache, dass bei erhöhtem Herzzeitvolumen kein Anstieg der Ea zu beobachten ist, spricht für eine verbesserte kardiovaskuläre Hämodynamik.

5.1.5 Klinik und Labor

Die verbesserte kardiale Hämodynamik führt zu einer Verbesserung der Symptomatik der Patienten. Diese definierten wir, ähnlich wie vorherige Register (Maisano et al., 2013), als Verbesserung der NYHA-Klasse und eines höheren Punktwertes im Kansas-City-Cardiomyopathy-Questionnaire (KCCQ-Score). Bei der 6-Minuten-Gehstrecke (6 MWT) wurde keine signifikante Verbesserung nachgewiesen. Vermutlich liegt dies an den individuellen Faktoren der einzelnen Patienten mit relevanten Komorbiditäten und der altersbedingten nachlassenden körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Sterberate in unserem Register (17.7%) ist vergleichbar mit der anderer MitraClip-Register (Maisano et al., 2013; Nickenig et al., 2014; Puls et al., 2016). Die Reinterventionsquote an der Mitralklappe war gering. Bei Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz war die Rate höher. Dies mag der Grund dafür sein, dass nach 12 Monaten mehr Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz einen Insuffizienzgrad 3+ aufwiesen. Darüber hinaus zeigen unsere Daten keine Veränderung des NT-proBNP Wertes. Erklären könnte man dies mit individuellen Veränderungen und Unterschieden im Flüssigkeitsstatus, der Medikation und der Nierenfunktion (Francis et al., 2016). Die Nierenfunktion verschlechterte sich in den 12 Monaten nach der Intervention. Diese könnte einer erwarteten Erniedrigung des NT-proBNP-Wertes durch verbesserte kardiale Hämodynamik entgegengewirkt haben. Jedoch konnte keine Korrelation zwischen der Verschlechterung der Nierenfunktion und der kardialen Hämodynamik nachgewiesen werden. Ähnliche Verschlechterungen der Nierenfunktion konnten in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nach Beginn einer evidenz-basierten

Medikation mit Beta-Blockern und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems festgestellt werden (Damman & Testani, 2015). Da die chronische Niereninsuffizienz unabhängig das Outcome nach perkutaner Mitralklappenreparatur beeinflusst (Ohno et al., 2016), sollten diese Patienten in regelmäßigen Abständen klinisch kontrolliert werden.

5.1.6 Langzeiteffekt

In unserer vorliegenden Studie wurde erstmals mittels nicht-invasiven Druck-Volumen-Analysen eine verbesserte Hämodynamik im Langzeitverlauf nachgewiesen. Die nicht-invasive Einzelschlag-Analyse ermöglichte wiederholte Messungen der myokardialen Arbeit, der linksventrikulären Funktion und der Nachlast. Dies ist wichtig, weil sich die Volumenverhältnisse nach der MitraClip-Implantation verändern (Gaemperli et al., 2013; Lavall et al., 2016). In mehreren Studien wurde bereits über das „reverse Remodeling“ nach perkutaner Mitralklappenreparatur berichtet (Feldman et al., 2011; Gripari et al., 2016; Kamperidis et al., 2018). Dabei ist das „reverse Remodeling“ vom Grad der Reduzierung der Mitralregurgitation abhängig (Grayburn et al., 2013). Erst kürzlich wurde von einem „reverse Remodeling“ mit einhergehender Steigerung des Vorwärts-HZV bei gleichbleibender totaler EF und GLS beschrieben (Kamperidis et al., 2018). In einer weiteren aktuellen Studie konnte nach 24 Monaten gezeigt werden, dass Patienten mit moderat bis schwerer und schwerer sekundärer Mitralinsuffizienz bei Vergleich einer rein konservativen Therapie mit einer konservativen Therapie und zusätzlicher perkutaner MVR eine signifikant niedrigere Rate an Rehospitalisierungen auf Grund einer kardialen Dekompensation und eine signifikant niedrigere Gesamtsterblichkeit auf Seiten der Interventionsgruppe auftraten (Stone et al., 2018).

Unser Ziel war eine weitergehende Analyse des hämodynamischen Status 12 Monate nach der perkutanen MVR. Hierfür wurden die myokardiale Kontraktilität, die Nachlast und die myokardiale Arbeit des Herzens herangezogen.

Daher liefern unsere Daten einen umfassenden Aufschluss über den hämodynamischen Zustand des Herzens im Langzeitverlauf. Unsere Ergebnisse

zeigen klinisch relevante und lang anhaltende hämodynamische Verbesserungen. Folglich eignet sich die perkutane Mitralklappenreparatur als effektive Therapieform mit langfristigem Therapieerfolg bei Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und Herzinsuffizienzbeschwerden.

5.2 Limitationen

Einschränkungen unserer Studie waren neun Patienten, die entweder ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an unserem Register zurückgezogen hatten oder für die Folgeuntersuchung 12 Monate nach der Intervention nicht mehr erreichbar waren. So konnten deren hämodynamische und klinische Daten im Verlauf nicht vollständig erfasst werden. Dadurch sind möglicherweise die Resultate beeinflusst worden. Wir untersuchten Patienten mit primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz, deren Pathogenese sich unterscheidet und möglicherweise einen Einfluss hat, ob sich die Funktion des linken Ventrikels nach perkutaner Mitralklappenreparatur verbessert oder eine Veränderung ausbleibt. Da dies eine unverblindete Beobachtungsstudie war, könnten den Veränderungen der Symptome ein systemischer Fehler zu Grund liegen. Die Werte für NT-proBNP, den rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) und die 6-Minuten-Gehstrecke sollten in weiteren Studien untersucht werden, da sich für diese Werte in unserem Patientenkollektiv im Gegensatz zu anderen Studien keine signifikanten Veränderungen ergaben. Obwohl alle echokardiographischen Untersuchungen mit größtmöglicher Sorgfalt und optimierter Bildqualität durchgeführt wurden, ist es möglich, dass sowohl die biplan gemessenen Volumina als auch die Vorwärts-Volumina die tatsächlichen Werte unterschätzen. Die auf Grundlage einer echokardiographischen Untersuchung und gleichzeitig durchgeführten Blutdruckmessung mittels Einzelschlag-Analyse gewonnenen Werte der linksventrikulären Funktion sind indirekte Messungen und nicht komplett lastunabhängig. Die invasive Messung der endsystolischen Elastance (Ees) als Parameter der linksventrikulären Kontraktilität mittels Conductance-Katheter bleibt weiterhin der Goldstandard, auch wenn die auf der Einzelschlag-Analyse basierende Berechnung der Ees als anerkanntes Verfahren gilt.

5.3 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt eine langfristige Reduktion der Mitralinsuffizienz und eine damit einhergehende Verbesserung der Symptomatik der Patienten 12 Monate nach MitraClip-Implantation. Dies konnte sowohl für Patienten mit primärer als auch sekundärer Mitralinsuffizienz nachgewiesen werden. Die nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse zeigte, dass ein langfristiges „reverse Remodeling“ und eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion mit Erhöhung des Vorwärts-Herzzeitvolumens stattfand. Bei ähnlicher myokardialer Arbeitsleistung sprechen diese Veränderungen für eine gesteigerte kardiale Effizienz. Diese hämodynamischen Verbesserungen unterstreichen die Bedeutung der perkutanen Mitralklappenreparatur als effektive Langzeit-Therapie für Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz.

6. Literaturverzeichnis

- Adams, D. H., Rosenhek, R., & Falk, V. (2010). Degenerative mitral valve regurgitation: Best practice revolution. *European Heart Journal*, 31(16), 1958–1967.
- Baan, J., VELDE, E. T. VAN DER, BRUIN, H. G. DE, SMEENK, G. J., Koops, J., DIJK, A. D. VAN, ... Buis, B. (1984). Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*, 70(5), 812–23.
- Badhwar, V., Rankin, J. S., He, X., Jacobs, J. P., Gammie, J. S., Furnary, A. P., ... Shahian, D. M. (2016). The Society of Thoracic Surgeons Mitral Repair/Replacement Composite Score: A Report of the Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. *Annals of Thoracic Surgery*, 101(6), 2265–2271.
- Bargiggia, G. S., Bertucci, C., Recusani, F., Raisaro, A., de Servi, S., Valdes-Cruz, L. M., ... Tronconi, L. (1989). A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation*, 80(5), 1287–1292.
- Borlaug, B. A., Melenovsky, V., Marhin, T., Fitzgerald, P., & Kass, D. A. (2005). Sildenafil inhibits adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation*, 112(17), 2642–2649.
- Burkhoff, D. (2002). Mechanical Properties of the Heart and Its Mechanical Properties of the Heart and Its. *Cardiac Physiology, Columbia University*, 1–23.
- Chen, C., Fetters, B., Nevo, E., Ds, C., Rochitte, C. E., Chiou, K., ... Kass, D. A. (2001). Noninvasive Single-Beat Determination of Left Ventricular End-Systolic Elastance in Humans. *Journal of American College of Cardiology*, 38(7), 2028–2034.
- Clancy, K. F., Hakki, A. H., Iskandrian, A. S., Hadjimiltiades, S., Mundth, E. D., Hakki, A. H., ... Segal, B. L. (1985). Forward ejection fraction: a new index of left ventricular function in mitral regurgitation. *American Heart Journal*, 110(3), 658–64.
- Damman, K., & Testani, J. M. (2015). The kidney in heart failure: An update. *European Heart Journal*, 36(23), 1437–1444.
- Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Avierinos, J. F., Scott, C., Chen, H., Burnett, J. C., & Enriquez-Sarano, M. (2005). B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: Determinants and impact on outcome. *Circulation*, 111(18), 2391–2397.
- Du Bois, D., & Du Bois, E. (1916). Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*, XVII(6_2), 863–871.
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *The Lancet*, 373(9672), 1382–1394.
- Falk, V., Baumgartner, H., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., ... Brecker, S. J. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739–2786.
- Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Störk, S., & Angermann, C. E. (2005). Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - Ein neues krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz: Psychometrische Prüfung der

- deutschen Version. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, 55(3–4), 200–208.
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., ... Mauri, L. (2011). Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *The New England Journal of Medicine*, 364(15), 1395–1406.
- Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C., Gray, W., Block, P. C., Whitlow, P., ... Foster, E. (2005). Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(11), 2134–2140.
- Foster, E., Kwan, D., Feldman, T., Weissman, N. J., Grayburn, P. A., Schwartz, A., ... Glower, D. D. (2013). Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: Evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 6(4), 522–530.
- Foster, E., Wasserman, H. S., Gray, W., Homma, S., Di Tullio, M. R., Rodriguez, L., ... Feldman, T. (2007). Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. *American Journal of Cardiology*, 100(10), 1577–1583.
- Francis, G. S., Felker, G. M., & Tang, W. H. W. (2016). A test in context: Critical evaluation of natriuretic peptide testing in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(3), 330–337.
- Gaasch, W. H., & Meyer, T. E. (2008). Left ventricular response to mitral regurgitation implications for management. *Circulation*, 118(22), 2298–2303.
- Gaasch, W. H., Shah, S. P., Labib, S. B., & Meyer, T. E. (2017). Impedance to retrograde and forward flow in chronic mitral regurgitation and the physiology of a double outlet ventricle. *Heart*, 103(8), 581–585.
- Gaemperli, O., Biaggi, P., Gugelmann, R., Osranek, M., Schreuder, J. J., Bühler, I., ... Corti, R. (2013). Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous mitral valve repair with the mitraclip system. *Circulation*, 127(9), 1018–1027.
- Giannini, C., Petronio, A. S., De Carlo, M., Guarracino, F., Conte, L., Fiorelli, F., ... Di Bello, V. (2014). Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: An echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15(1), 95–103.
- Grayburn, P. A., Foster, E., Sangli, C., Weissman, N. J., Massaro, J., Glower, D. G., ... Mauri, L. (2013). Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after mitraclip therapy. *Circulation*, 128(15), 1667–1674.
- Grayburn, P. A., Weissman, N. J., & Zamorano, J. L. (2012). Quantitation of Mitral Regurgitation. *Circulation*, 126(16), 2005–2017.
- Gripari, P., Tamborini, G., Bottari, V., Maffessanti, F., Carminati, M. C., Muratori, M., ... Pepi, M. (2016). Three-Dimensional Transthoracic Echocardiography in the Comprehensive Evaluation of Right and Left Heart Chamber Remodeling Following Percutaneous Mitral Valve Repair. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(10), 946–954.
- Grossman, W., Jones, D., McLaurin, L. P., Hill, C., & Carolina, N. (1975). Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle. *Journal of Clinical Investigation*, 56(4), 56–64.

- Ingle, L., Cleland, J. G., & Clark, A. L. (2014). The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(4), 244–253.
- Kamperidis, V., Marsan, N. A., Delgado, V., & Bax, J. J. (2016). Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *European Heart Journal*, 37(10), 811–816.
- Kamperidis, V., Van Wijngaarden, S. E., Van Rosendaal, P. J., Kong, W. K. F., Regeer, M. V., Van Der Kley, F., ... Delgado, V. (2018). Mitral valve repair for secondary mitral regurgitation in non-ischaemic dilated cardiomyopathy is associated with left ventricular reverse remodelling and increase of forward flow. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 19(2), 208–215.
- Kelly, R. P., Ting, C. T., Yang, T. M., Liu, C. P., Maughan, W. L., Chang, M. S., & Kass, D. a. (1992). Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86(2), 513–521.
- Ky, B., Plappert, T., Kirkpatrick, J., Silvestry, F. E., Ferrari, V. A., Keane, M. G., ... St. John Sutton, M. (2012). Left ventricular remodeling in human heart failure: Quantitative echocardiographic assessment of 1,794 patients. *Echocardiography*, 29(7), 758–765.
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., ... Zamorano, J. L. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 14(7), 611–644.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233–271.
- Lavall, D., Hagendorff, A., Schirmer, S. H., Böhm, M., Borger, M. A., & Laufs, U. (2018). Mitral valve interventions in heart failure. *Current Opinion in Cardiology*, 5(4), 552–561.
- Lavall, D., Reil, J.-C., Segura Schmitz, L., Mehrer, M., Schirmer, S. H., Böhm, M., & Laufs, U. (2016). Early Hemodynamic Improvement after Percutaneous Mitral Valve Repair Evaluated by Noninvasive Pressure-Volume Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(9), 888–98.
- Lurz, P., Serpytis, R., Blazek, S., Seeburger, J., Mangner, N., Noack, T., ... Thiele, H. (2015). Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(12), 1399–1404.
- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schäfer, U., Hausleiter, J., Butter, C., ... Schillinger, W. (2013). Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, A prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the Mitraclip therapy in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(12), 1052–1061.
- Marmor, A., & Schneeweiss, A. (1997). Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(2), 422–428.

- Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., ... Evangelisa, A. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10(2), 165–193.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314.
- Nakayama, M., Chen, C. H., Nevo, E., Fetis, B., Wong, E., & Kass, D. A. (1998). Optimal preload adjustment of maximal ventricular power index varies with cardiac chamber size. *American Heart Journal*, 136(2), 281–288.
- Nickenig, G., Estevez-Loureiro, R., Franzen, O., Tamburino, C., Vanderheyden, M., Lüscher, T. F., ... Di Mario, C. (2014). Percutaneous mitral valve edge-to-edge Repair: In-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 pilot European Sentinel Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(9), 875–884.
- Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M., Kuck, K. H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., ... 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*, 7(2), 76–90.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368(9540), 1005–1011.
- Ohno, Y., Attizzani, G. F., Capodanno, D., Ministeri, M., Caggegi, A., Pistritto, A. M., & Chiarandà, M. (2016). Impact of chronic kidney disease on outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system : insights from the GRASP registry. *EuroIntervention*, 1649–1657.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., ... Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200.
- Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., Von Bardeleben, R. S., Ouarrak, T., Butter, C., ... Schillinger, W. (2016). One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: Results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European Heart Journal*, 37(8), 703–712.
- Reant, P., Dijos, M., Donal, E., Mignot, A., Ritter, P., Bordachar, P., ... Lafitte, S. (2010). Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: Correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain. *European Journal of Echocardiography*, 11(10), 834–844.
- Reichek, N., Wilson, J., St John Sutton, M., Plappert, T. a, Goldberg, S., & Hirshfeld, J. W. (1982). Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation*, 65(1), 99–108.
- Reil, J. C., Tardif, J. C., Ford, I., Lloyd, S. M., O'Meara, E., Komajda, M., ... Böhm, M.

- M. (2013). Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(21), 1977–1985.
- Reisner, S. A., Lysyansky, P., Agmon, Y., Mutlak, D., Lessick, J., & Friedman, Z. (2004). Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(6), 630–633.
- Roques, F., Nashef, S. a M., Michel, P., Gauducheau, E., Vincentiis, C. De, Baudet, E., ... Pintor, P. P. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery : analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 15, 816–823.
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., ... Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(7), 685–713.
- Sharir, T., Feldman, M. D., Haber, H., Feldman, A. M., Marmor, A., Becker, L. C., & Kass, D. A. (1994). Ventricular systolic assessment in patients with dilated cardiomyopathy by preload-adjusted maximal power. Validation and noninvasive application. *Circulation*, 89(5), 2045–53.
- Siegel, R. J., Biner, S., Rafique, A. M., Rinaldi, M., Lim, S., Fail, P., ... Kar, S. (2011). The acute hemodynamic effects of mitraclip therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(16), 1658–1665.
- Stone, G. W., Lindenfeld, J. A., W.T., A., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., ... Mack, M. J. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 1–12.
- Suga, H., Hayashi, T., & Shirahata, M. (1981). Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *The American Journal of Physiology*, 240, H39–H44.
- Suga, H., Hayashi, T., Shirahata, M., Suehiro, S., & Hisano, R. (1981). Regression of cardiac oxygen consumption on ventricular pressure-volume area in dog. *Am J Physiol*, 240(3), H320-5.
- Sutton, T. M., Stewart, R. A. H., Gerber, I. L., West, T. M., Richards, A. M., Yandle, T. G., & Kerr, A. J. (2003). Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(12), 2280–2287.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., ... Walther, T. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, 33(19), 2451–2496.
- Witkowski, T. G., Thomas, J. D., Debonnaire, P. J. M. R., Delgado, V., Hoke, U., Ewe, S. H., ... Marsan, N. A. (2013). Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 14(1), 69–76.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels	17
Abbildung 2: NYHA-Klassifikation vor und 12 Monate nach der Intervention in der gesamten Kohorte, bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz	22
Abbildung 3: Grad der Mitralinsuffizienz vor und 12 Monate nach der Intervention in der gesamten Kohorte, bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz	22
Abbildung 4: Klinische und laborchemische Parameter im Verlauf	24
Abbildung 5: Darstellung der echokardiographischen Parameter	27
Abbildung 6: Echokardiographische Parameter im Verlauf	29
Abbildung 7: Druck-Volumen Kurve vor und 12 Monate nach MVR	30
Abbildung 8: Parameter der LV-Kontraktilität, Nachlast und myokardialen Energetik	31
Abbildung 9: Gesteigerte kardiale Effizienz 12 Monate nach MVR	34

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz (Enriquez-Sarano et al., 2009).	2
Tabelle 2: Baseline Patientencharakteristika.....	21
Tabelle 3: Klinische Endpunkte nach 12 Monaten.....	23
Tabelle 4: Klinische Parameter und Laborparameter präinterventionell und 12 Monaten nach Intervention.....	25
Tabelle 5: Echokardiographische Parameter präinterventionell und 12 Monate nach Intervention	26
Tabelle 6: Parameter der Kontraktilität, Nachlast, myokardialen Energetik und der Effizienz.....	32

9. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ACB-OP	aorto-koronare Bypassoperation
ALVOT	Fläche linksventrikulärer Ausflusstrakt
AT-1	Angiotensin-1
BNP	B-natriuretisches Peptid
Bzw.	beziehungsweise
CI	Cardiac index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CW	Continous-wave
D	Differenz
d.h.	das heißt
E	maximale Geschwindigkeit der frühen diastolischen Füllung
E'	Frühdiastolische Gewebedopplergeschwindigkeit am Mitralklappenanulus
Ea	Arterielle Elastance
EDV	Enddiastolisches Volumen
Ees	Endystolische Elastance
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiografie
Epot	Potentielle Energie
EROA	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
ESMWS	Endsystolische meridionale Wandspannung
ESPVR	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung
ESV	Endsystolisches Volumen

ESWS	Endsystolischer Wandstress
et al.	Et alia; Latein für „und andere“
GLPS	globale systolische longitudinale Deformierung
GLS	Globaler Longitudinaler Strain
HR	Heart rate, Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HI	Herzindex
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Körperoberfläche
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVi	linksventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVi	linksventrikulärer endsystolischer Volumen-Index
LVEDD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPWS	linksventrikuläre posteriore endsystolische Wanddicke
m	Meter
MAPSE	systolische longitudinale Bewegung der Mitralklappenebene

MI	Mitralinsuffizienz
6 MWT	6-minute walk test (6-Minuten-Gehtest)
MKR	chirurgische Mitralklappenrekonstruktion
ml	Milliliter
M-Mode	Motion-Mode
MR	Mitralregurgitation
MV	Mitralklappe
MVR	Mitralklappenreparatur
NT	N-terminal
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
P	Pressure (Druck)
PEP	Präejektionsperiode
Pes	Endsystolischer Druck
PPI	Peak-Power-Index
PRSW	Preload recruitable stroke work
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PVA	Druck-Volumen-Fläche
PVR	Druck-Volumen-Beziehung
PW	Pulsed-wave
p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient
RF	Regurgitationsfraktion

RR	Blutdruck, gemessen nach Riva-Rocci
RRdia	Diastolischer Blutdruck
RRmean	Mittlerer Blutdruck
RRsys	Systolischer Blutdruck
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
STS	Society of Thoracic Surgeons
SV	Schlagvolumen
SVi	Schlagvolumenindex
SW	Schlagarbeit
TAPSE	systolische longitudinale Bewegung der Trikuspidalklappenebene
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIVA	total-intravenöse Anästhesie
total SVi	Totaler Schlagvolumen-Index
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TVR	Totaler vaskulärer Widerstand
Vorwärts-HI	Vorwärts-Herzindex
VC	Vena contracta
V _{max}	Maximalgeschwindigkeit
ZVD	Zentraler Venendruck

10. Publikationen und Abstracts

Publikationen

Lavall D, Reil J.C., Segura Schmitz L, **Mehrer M**, Schirmer S. H., Böhm M, Laufs U. Early hemodynamic improvement after percutaneous mitral valve repair evaluated by noninvasive pressure-volume analysis. Journal of the American Society of Echocardiography, 2016 Sep;29(9):888-98.

Lavall D, **Mehrer M**, Schirmer SH, Reil JC, Wagenpfeil S, Böhm M, Laufs U. Long-Term Hemodynamic Improvement after Transcatheter Mitral Valve Repair. J Am Soc Echocardiogr. 2018; 31(9):1013-1020.

Abstracts

ESC Congress 2018:

Predictors for clinical improvement after transcatheter mitral valve repair; P1486.

DGK Jahrestagung 2018:

Predictors for clinical improvement after transcatheter mitral valve repair; V154.

Kardiagnostiktage Leipzig 2018:

Long-term hemodynamic improvement after transcatheter mitral valve repair using noninvasive pressure-volume analysis; P07.

ESC Congress 2017:

Long-term hemodynamic improvement after percutaneous mitral valve repair in the noninvasive pressure-volume analysis; V1998.

DGK Jahrestagung 2017:

Long-term hemodynamic improvement detected by noninvasive pressure-volume analysis after percutaneous mitral valve repair; P798.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir geholfen haben diese Promotionsarbeit fertig zu stellen.

Der größte Dank geht an meinen Betreuer Dr. Daniel Lavall, der mich über die gesamte Zeit sehr tatkräftig und engagiert unterstützt hat. Er war stets erreichbar und hat mir mit seinen konstruktiven Anregungen und wertvollen Ratschlägen den Weg zur Beendigung dieser Arbeit geebnet.

Ein weiterer Dank geht an meine Freundin Victoria, die mir in den letzten Zügen der Arbeit Mut und Durchhaltevermögen zugesprochen hat.

Außerdem möchte ich meinen Eltern Dr. Jürgen und Dr. Ingrid Mehrer, sowie meinem Bruder Fabio Mehrer für ihre Unterstützung und für die Durchsicht der Arbeit danken.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Laufs danke ich für das fachliche Feedback und die Vergabe dieses Themas.