

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Peri-prozedurale Rechtsherzkatheter-Daten und ihre prognostische Relevanz während Segel-basierter, kathetergestützter Mitralklappenreparatur

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde*
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sara Younesinia-Nezhadi
aus Wien, Österreich

promoviert am 24. September 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. J. Pfister
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Djordjevic

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Prof. Dr. med. R. Pfister (Abteilung für Innere Medizin III, Herzzentrum, Universitätsklinik Köln)
Herrn Dr. med. M. Wißmüller (Abteilung für Innere Medizin III, Universitätsklinik Köln)
Frau Julia Frank, M. Sc. (statistische Beratung)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz (invasive, echokardiographische, klinische sowie laborchemische Messergebnisse) wurde von mir im Herzzentrum der Uniklinik Köln erhoben. Die Datenerhebungen wurden zum einen im Herzkatheter-Labor durchgeführt und zum anderen aus dem Orbis-Programm der Uniklinik Köln entnommen. Anhand der Ausarbeitung einer gezielten Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. Pfister und Herrn Dr. Wißmüller wurden Datenanalysen mittels SPSS von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung mit der Software SPSS wurde durch Frau Julia Frank als statistische Beraterin unterstützt. Die Einführung und der Methodenteil wurden eigenständig von mir verfasst.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.02.2024

Unterschrift: Sara.Younesinia-Nezhadi

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen Unterstützerinnen und Unterstützern bedanken, welche an der Fertigstellung der Dissertationsschrift beteiligt waren. Hier möchte ich insbesondere meiner Familie meinen Dank aussprechen, welche mich unterstützt hat, die Doktorarbeit parallel zur Betreuung meiner Tochter zu verfassen und fertigzustellen.

Danksagung weiters an die Hilfestellungen seitens meiner Betreuer Herrn Prof. Dr. Pfister und Dr. Wißmüller und für die statistische Hilfestellung von Julia Frank, M. Sc., vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln. Schließlich auch ein großes Dankeschön an meinen Ehepartner für seine Geduld und motivierenden Worte während der verschiedenen Schreibphasen der Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Zusammenfassung	10
2 Einleitung.....	11
2.1 Einführung.....	11
2.2 Ätiologie, Epidemiologie und Morphologie	11
2.3 Diagnostik der chronischen Mitralklappeninsuffizienz	14
2.4 Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz.....	18
2.4.1 Therapieprinzipien	18
2.4.2 Das MitraClip®-Verfahren.....	21
2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	24
3 Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung.....	27
3.1.1 Einschlusskriterien und Baseline	27
3.1.2 Follow-up und Endpunkte	27
3.1.3 Transthorakale Echokardiografie	29
3.1.4 NYHA-Klassifikation.....	33
3.1.5 6-Minuten-Gehtest.....	33
3.1.6 Laborparameter NT-pro-BNP.....	33
3.1.7 Statistik.....	34
3.2 Invasive Datenerhebung.....	35
3.2.1 Der Rechtsherzkatheter.....	35
3.2.2 Erhebung hämodynamischer invasiver Parameter.....	36
4 Ergebnisse.....	39
4.1 Merkmale des Studienkollektivs (Baseline).....	39
4.2 Veränderung periinterventioneller echokardiographischer Parameter.....	45
4.3 Veränderung periinterventioneller invasiver Parameter.....	49
4.4 Darstellung der klinischen Outcome Parameter	51
4.4.1 Veränderung der Mitralklappeninsuffizienz	51
4.4.2 Veränderung der NYHA-Klasse	53
4.4.3 Veränderung des 6-Minuten-Gehtests	54
4.4.4 Veränderung des Laborparameters NT-pro-BNP.....	55
4.4.5 1-Jahres-Sterblichkeit.....	56
4.5 Hämodynamische Veränderungen und Outcome	57

4.5.1	Einleitung.....	57
4.5.2	Assoziation mit residualer Mitralklappeninsuffizienz.....	57
4.5.3	Assoziation mit NYHA-Klassen-Verbesserung.....	58
4.5.4	Assoziation mit dem 6-Minuten-Gehtest	60
4.5.5	Assoziation mit dem Laborparameter NT-pro-BNP	61
4.5.6	Assoziation mit 1-Jahressterblichkeit	62
4.6	Subgruppenanalyse Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	63
4.6.1	Echokardiographische Veränderungen bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz.....	63
4.6.2	Hämodynamische Veränderungen bei FMI.....	65
4.6.3	Klinische Veränderungen bei FMI	67
4.6.4	Assoziationen der Hämodynamikveränderungen mit dem Outcome	69
5	Diskussion	74
5.1	Einführung	74
5.2	Hämodynamische Veränderungen nach MK- Reparatur in anderen Studien	75
5.3	Korrelation Hämodynamik mit residualer MI: Vergleich mit anderen Studien	82
5.4	Korrelation Hämodynamik mit NYHA: Vergleich mit anderen Studien	85
5.5	Korrelation Hämodynamik mit 6-MGT: Vergleich mit anderen Studien.....	89
5.6	Korrelation Hämodynamik mit NT-pro-BNP: Vergleich mit anderen Studien .	92
5.7	Korrelation Hämodynamik mit Sterblichkeit: Vergleich mit anderen Studien..	95
5.8	Limitationen der Studie	100
5.9	Implikationen der Studie für die Zukunft.....	101
6	Literaturverzeichnis	102
7	Anhang	108
7.1	Abbildungsverzeichnis	108
7.2	Tabellenverzeichnis	109

Abkürzungsverzeichnis

(LV-)EF/ LVEF	(Linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
6MGT	6-Minuten-Gehtest
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft (Koronararterienbypass)
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
CpcPH	kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DMI	Degenerative Mitralklappeninsuffizienz
DPG	Diastolisch pulmonaler Gradient
MK_dPmax	maximaler Druckgradient der Mitralklappe
MK_dPmean	mittlerer Druckgradient der Mitralklappe
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EROA	effektive Regurgitationsöffnungsfläche (Effective Regurgitation Orifice Area)
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
ESV	Endsystolisches Volumen
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge-Repair Study
FMI	Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
FU	Follow-up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HZV	Herzzeitvolumen
HF	Herzfrequenz
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction
iASD	iatrogener atrialer Septumdefekt
IVSD	Diastolische interventrikuläre Septumdicke
IpcPH	isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	linkes Atrium/linker Vorhof
LA_a	A-Welle in LA-Position (Druckkurve)
LA_v	V-Welle in LA-Position (Druckkurve)
LA_mean	mittlerer linksatrialer Druck (Druckkurve)
LAP	linker Vorhofdruck (Left Atrial Pressure)
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer end-diastolischer Diameter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVSP	linksventrikulärer systolischer Druck
LVSveff	effektives linksventrikulares Schlagvolumen
LVSVtot	totales linksventrikulares Schlagvolumen
MAP	mittlerer arterieller Druck
MC	MitraClip®
MCP	MitraClip-Prozedur
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MK	Mitralklappe
MK_dPmean	mittlerer Druckgradient der Mitralklappe
MK_dPmax	maximaler Druckgradient der Mitralklappe
MS	Mitralklappenstenose
NT-pro-BNP	N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA-Stadium	New York Heart Association
PAC	Pulmonale Compliance
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAP_sys (sPAP)	systolisch pulmonalarterieller Druck
PAP_dia (dPAP)	diastolisch pulmonalarterieller Druck
PAP_mean (mPAP)	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAPI	Pulmonal Arterial Pressure Index
PCI	perkutane Koronarintervention
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)

PCWP_a	a-Welle in PCWP-Position (positiver Ausschlag nach p-Welle)
PCWP_v	v-Welle in PCWP-Position (positiver Ausschlag nach t-Welle)
PCWP_mean	mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area (Proximale Flusskonvergenzzone)
PMI	primäre Mitralklappeninsuffizienz (= DMI (degenerative MI))
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand (Pulmonary Vascular Resistance)
RA	rechtes Atrium/rechter Vorhof
RAP	rechter Vorhofdruck (Right Atrial Pressure)
RA_a	A-Welle in RA-Position (Druckkurve)
RA_v	V-Welle in RA-Position (Druckkurve)
RA_mean	mittlerer rechtsatrialer Druck
RF	Regurgitationsfraktion
RV	rechter Ventrikel/rechte Kammer
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
RVSveff	Effektives rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVSVtot	Totales rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVEDP	rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
RVSWI	Right Ventricular Stroke Work Index
SMI	sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (= FMI (funktionelle MI))
SPO2_a	arterielle Sauerstoffsättigung
SPO2_v	venöse Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
SVI	Schlagvolumenindex
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TEER	Transcatheter edge-to-edge repair
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	maximaler Druckgradient der Trikuspidalklappe
TPG	transpulmonaler Gradient
TRAMI	Transcatheter Mitral Valve Interventions
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena contracta (engster Durchmesser des Regurgitationsjets)

VCI	Vena cava inferior
VTI	Velocity Time Integral (Geschwindigkeits- Zeit- Intergral)
VHF	Vorhofflimmern

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschreibt die Auswirkungen der segel-basierten kathetergestützten Mitralklappenreparatur bei 212 Patienten mit fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz anhand invasiver periprozeduraler Rechtsherzkatheter-Daten, echokardiographischer Erhebungen und klinischem Outcome. Der Fokus dieser Arbeit ist hierbei die Korrelation der Hämodynamik-Veränderungen zum Outcome (Mitralinsuffizienz, NYHA-Klasse, 6-Minutengehtest, NT-pro-BNP Werte).

Es zeigt sich durch die MitraClip-Intervention in über 90% der Patienten eine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz sowohl bei Entlassung, nach 30 Tagen und nach einem Jahr (96,4 %, 92,7 %, 90,2 %). Hämodynamisch verbessern sich während der Intervention Parameter des Vorwärtsschlagvolumens (HZV, CI, SV, SVI) und der linksventrikulären Rückstauung (LA, LVEDP, PCWP, PA, RA, RV). Klinisch findet sich eine deutliche und signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse, des 6-Minuten-Gehtests und des NT-pro-BNP-Wertes. Die Outcome-Parameter MI-Verbesserung, NYHA-Klasse, 6-MGT und 1-Jahressterblichkeit zeigen keine signifikante Korrelation zu den hämodynamischen Veränderungen während des Clip-Verfahrens. Demgegenüber korreliert die Verbesserung des NT-pro-BNP-Wertes als einzig objektiv messbarer Wert signifikant mit den hämodynamischen Veränderungen des LA-Drucks (LA_a, LA_v, LA_{mean}).

Die Subgruppe der Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz zeigt, dass sich die Mitralklappeninsuffizienz, die NYHA-Klasse und der 6-MGT zu allen Follow-up-Zeitpunkten ähnlich wie bei dem gesamten Patientenkollektiv signifikant verbessern. Demgegenüber finden sich keine signifikanten NT-pro-BNP-Verbesserungen. Hämodynamisch fallen weniger ausgeprägte periprozedurale Effekte auf (LA_{mean}, RA_a, RA_v, RA_{mean}, RVSP, sPAP, RA:LA-Verhältnis ohne Signifikanz). Eine NT-pro-BNP-Verbesserung (≥ 500 ng/l) zeigt auch hier eine Korrelation zu den hämodynamischen Verbesserungen des LA-Drucks (LA_a, LA_v).

Insgesamt bestätigt sich die Hypothese, dass hämodynamische Veränderungen mit dem klinischen Outcome korreliert sind, zum größten Teil nicht. Dies scheint vorwiegend durch die Unspezifität bzw. subjektive Wahrnehmung der klinischen Endpunkte als auch durch extrakardiale Störfaktoren bedingt zu sein, was sich bei unserem großen und unselektierten Patientenkollektiv mehr bemerkbar macht als bei kleineren und hochselektierten Studienkohorten. Zukünftige Studien sollten deshalb objektive und kardiovaskulär bezogene Endpunkte nutzen, um final die Bedeutung des periinterventionellen hämodynamischen Monitorings für die Vorhersage des klinischen Nutzens zu analysieren.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine häufige Herzklappenerkrankung und liegt an zweiter Stelle der behandlungsbedürftigen Vitien. Aufgrund der Komplexität der Anatomie, Funktionalität und Morphologie der Mitralklappe ist eine eindeutige ätiologische Zuordnung und Auswahl eines geeigneten Therapieverfahrens oftmals nicht einfach. Das erste Kapitel widmet sich der komplexen Thematik der Diagnostik und Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. Kapitel 1.5 schildert die Fragestellung und Zielsetzung der Promotionsarbeit. Zur Vereinfachung wird in dieser Arbeit „Patient“ als Überbegriff für beide Geschlechter verwendet. Die jeweiligen Abkürzungen werden bei erstmaliger Verwendung vollständig ausgeschrieben und finden sich im Abkürzungsverzeichnis wieder.

2.2 Ätiologie, Epidemiologie und Morphologie

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung. [1] Die Jahresinzidenz beträgt 2 %. Die Mitralklappenanatomie ist komplex und bereits geringe Veränderungen haben Einfluss auf die Hämodynamik. Die Papillarmuskeln des linken Ventrikels verbinden das Myokard über die Chordae tendinae mit den anterioren und posterioren Mitralsegeln, welche in der Ventilebene des Herzens basisnah im Mitralklappenannulus verankert sind. Neben dem zeitlichen Verlauf (akut vs. chronisch) wird therapeutisch relevant zwischen primärer degenerativer und sekundärer funktioneller Mitralklappenerkrankung differenziert. [2] Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Mitralklappe mit Bezeichnung der anatomischen Strukturen des anterioren (A1-A3) und posterioren (P1-P3) Segels.

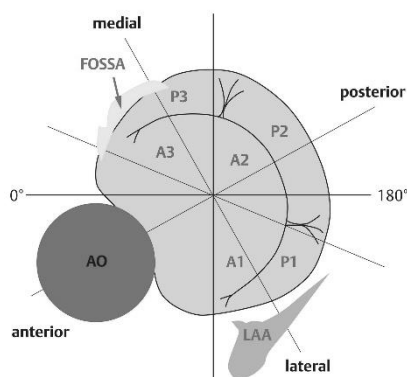


Abb. 1: Mitralklappenanatomie, AO= Aorta, LAA= linkes Vorhofohr [3]

Die *primäre Form* (degenerativ) ist durch die direkte Beschädigung des Klappenapparates gekennzeichnet. [4] Mögliche Auslöser sind degenerative Klappensegelveränderungen, Klappensegelprolaps bei Riss bzw. verlängerten Chordae tendinae als auch Klappenringverkalkungen. Der Prolaps zählt mit 2 bis 3 Prozent Prävalenz unter Erwachsenen zu einem häufigen Vitium, welcher unter ungünstigen Voraussetzungen zu einer Insuffizienz der Klappe führen kann. [2]

Die *sekundäre* Mitralklappeninsuffizienz entsteht durch indirekte Veränderung der linksventrikulären Geometrie im Rahmen dilatativer und ischämischer Kardiomyopathien bei gleichzeitig anatomisch intakten Mitralklappensegeln und intaktem subvalvulären Halteapparat. [4] Die dilatative Kardiomyopathie zählt hierbei zu den häufigsten Erkrankungen des Myokards. [5] Die Verlagerung der Papillarmuskeln im Zuge der Kardiomyopathie kann eine Ursache darstellen. Auch eine Dilatation des Mitralklappenannulus kann vorliegen. [2]

Die *gemischte Mitralklappeninsuffizienz* trägt beide Anteile in sich, sowohl primär organische als auch sekundär funktionelle.

Die Carpentier-Klassifikation differenziert die primäre und sekundäre Form in 3 Subklassen gekennzeichnet durch ihre Ätiologie. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Einteilung:







	Carpentier Type I (normal leaflet motion and position)	Carpentier Type II (excess leaflet motion)	Carpentier Type IIIa (restricted leaflet motion in systole and diastole)	Carpentier Type IIIb (restricted leaflet motion in systole)
PRIMARY MR	 <p>Leaflet Perforation Cleft</p>	 <p>Mitral Valve Prolapse</p>	 <p>Rheumatic Valve Disease Mitral Annular Calcification Drug Induced MR</p>	
SECONDARY MR	 <p>Atrial MR</p>	 <p>Nonischemic Cardiomyopathy</p>		 <p>Ischemic Cardiomyopathy</p>

Abb. 2: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier [6]

Während die primäre Klappeninsuffizienz rein organische Ursachen aufweist, zeigt die Klassifikation nach Carpentier bei sekundärer Form eine atriale, ischämische und nicht ischämische Form auf. [6]

Folgende Tabelle 1 zeigt nochmal die Differenzierung der Arten der Mitralklappeninsuffizienz nach ischämisch/ nicht ischämischer Ätiologie:

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz [7]				
	Primär (degenerativ bzw, Organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I^a	Typ II^b	Typ IIIa^c	Typ I^a/ Typ IIIb^c
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z. B. „cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
	-	Rheumatisch (akut)	-	-
Ischämisch	-	Rupturierter Papillarmuskel	-	Funktionelle Ischämie
a Normale Segelbewegung, b exzessive Segelbewegung, c restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole.				

Die Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz führt zu erheblichen hämodynamischen Veränderungen. Während ein Teil des Herzzeitvolumens vorwärts in den Systemkreislauf gepumpt wird, fließt ein nicht unerheblicher Teil aufgrund der Schlussunfähigkeit der Klappe rückwärts in den linken Vorhof und die Lungenvenen. Zeitgleich muss als Kompensation das Schlagvolumen gesteigert werden, um den Körper mit ausreichend Herzzeitvolumen zu versorgen. Dies bewirkt Remodelingprozesse des linken Herzens mit Hypertrophie und Dilatation des Ventrikels sowie langfristig des rechten Herzens. [2] Als hämodynamischer Puffer kann der linke Vorhof eine Zeit lang die erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Volumina standhalten und die Lunge vor Druckerhöhung bewahren. Hierbei können Betroffene oft lange symptomfrei bleiben. Erst bei

systemischer Dekompensation entsteht das klinische Bild der Lungenstauung. [5] Der Lungenkreislauf bzw. kleine Kreislauf ist eng verknüpft mit dem kardialen und in der Folge systemischen Kreislauf. Die kardiopulmonale Hämodynamik verknüpft das linke Herz über die Lungenstrombahn mit dem rechten Herzen. Pathologien linkskardial können retrograd auf die Lunge und das rechte Herz Einfluss ausüben. Aufgrund dieser gegenseitigen Beeinflussung ist es von klinischer Relevanz, frühzeitig therapeutische Interventionen einzuleiten, um mögliche hämodynamische Auswirkungen gering zu halten.

2.3 Diagnostik der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

Anhand klinischer Zeichen können erste Anzeichen einer Klappeninsuffizienz erkannt werden. Eine chronische Mitralklappeninsuffizienz zeigt sich bei Versagen der Kompensationsmechanismen durch den linken Ventrikel mit Dyspnoe, Palpitationen und nächtliches Husten. [2] Symptome und Folgen von Herzinsuffizienz wie Beinödeme, Pleuraerguss und Lungenstauung sind in diesem Kontext zu erheben. [7] Eine verringerte Belastbarkeit kann als Teil des Symptomkomplexes auftreten. [8] Die Auskultation zeigt das Bild eines bandförmigen Holosystolikums mit punctum maxicum über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla. [2] Ein dritter Herzton ist möglich. Im Elektrokardiogramm (EKG) kann bei ausgedehnter linksatrialer Dilatation das p sinistrale auftreten. [5] Letzteres wird auch als p mitrale bezeichnet, ist doppelgipflig und größer als 0,11 Sekunden. Später kann bei Rechtsherzbelastung ein p dextroatriale (p pulmonale) im EKG erkennbar sein. In schweren Formen sind Zeichen der Linksherzhypertrophie zu sehen, später ein Rechtstyp bei pulmonaler Hypertonie. [2]

Diagnoseinstrument der Wahl zur Ermittlung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz ist die transthorakale Echokardiographie (TTE). Hier werden hämodynamische Auswirkungen auf den Herz- und Lungenkreislauf sowie Remodelingprozesse der Herzvorhöfe und -kammern beurteilt. [4] Die Erhebung sollte unter standardisierten Bedingungen und optimierter medikamentöser Therapie etwa bei Herzinsuffizienz und sekundärer MI erfolgen. [9] Folgende Tabelle 2 zeigt die leitliniengerechten Diagnosekriterien (ESC (European Society of Cardiology) / EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) 2021) einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz (MI) anhand qualitativer, semi-quantitativer, quantitativer und struktureller Merkmale.

Tabelle 2: Kriterien der Diagnostik hochgradiger Mitralinsuffizienz in 2 D-Echokardiographie [10, 11]		
	Primäre MI	Sekundäre MI
Qualitativ		
Mitralklappen-Morphologie	Segel-Prolaps, Papillarmuskelaabriss, hochgradige Retraction, große Perforation	Normale Segel, aber mit starkem Tenting, Koaptationsdefekt
Farbdoppler-Insuffizienzjet	Großer zentraler Jet (> 50% des LA) oder exzentrischer, auf die Wand auftreffender Jet von variabler Größe	Großer zentraler Jet (> 50% des LA) oder exzentrischer, auf die Wand auftreffender Jet von variabler Größe
Fluss-Konvergenz	Groß während der gesamten Systole	Groß während der gesamten Systole
CW-Dopplersignal des Jets	Holosystolisch/echodicht/dreieckig	Holosystolisch/echodicht/dreieckig
Semiquantitativ		
Breite der Vena contracta (mm)	≥ 7 (biplan: ≥ 8 mm)	≥ 7 (biplan: ≥ 8 mm)
Pulmonalvenöser Rückfluss	Systolische Flussumkehr	Systolische Flussumkehr
Mitraler Einstrom	dominante E-Welle (> 1,2 m/sec)	dominante E-Welle (> 1,2 m/sec)
TVI mitral/ TVI aortal	> 1,4	> 1,4
Quantitativ		
EROA (2D PISA, mm ²)	≥ 40 mm ²	≥ 40 mm ² (kann ≥ 30 mm ² sein, wenn der Bereich der Regurgitationsöffnung elliptisch ist)
Regurgitationsvolumen (ml/Schlag)	≥ 60 ml	≥ 60 ml (kann ≥ 45 ml sein, wenn der Volumenfluss gering ist)
Regurgitationsfraktion (%)	≥ 50%	≥ 50%
Strukturell		
Linker Ventrikel	Dilatiert (ESD ≥ 40 mm)	Dilatiert
Linker Vorhof (LA)	Dilatiert (Diameter ≥ 55 mm oder Volumen ≥ 60 ml/m ²)	Dilatiert
CW = continous wave Doppler TVI = Zeit-Geschwindigkeits-Integral (time-velocity integral). EROA = Effective Regurgitation Orifice Area (effektive Regurgitationsöffnungsfläche) PISA = Proximal Isovelocity Surface Area (Proximale Flusskonvergenzzone)		

Werden die Diagnosekriterien der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz verglichen, so zeigen sich nahezu identische Kriterien mit Ausnahme der Morphologie der Mitralklappe (qualitative Kriterien) und der Cut-off Werte des ESD (endsystolischer Diameter) und ESV (endsystolischen Volumen) des linken Vorhofs und Ventrikels bei primärer Form. Bei sekundärer Klappeninsuffizienz kann bereits eine EROA ≥ 30 mm²

(effective regurgitant orifice area) bei elliptischer Form sowie ein Regurgitationsvolumen ≥ 45 ml bei geringen Fließeigenschaften für die Diagnose ausreichen.

Bei primärer Klappenätiologie sollte zusätzlich die Läsion nach Klassifizierung durch Carpentier erfolgen. [4] In akuten Fällen ist der posteromediale im Gegensatz zum anterolateralen Papillarmuskel bedingt durch die arterielle Versorgung häufiger betroffen. Der Grad des „tethering“, des Zugs der Segel durch die Papillarmuskeln mit dem Verbindungsstück „Chordae tendinae“, sowie das „tenting“, die Höhe der zeltartigen Aufspannung der Segel, sind in der Beurteilung der sekundären Insuffizienz und deren Therapie relevant. [7, 12]

Weiters möglich ist die Durchführung eines MRT bzw. eines Röntgen Thorax zur Darstellung vergrößerter Herzhöhlen und pulmonaler Stauung. [2] Eine Stress-Echokardiographie kann erweiterte Informationen liefern, wenn der TTE-Befund diskrepant zur Klinik des Patienten steht. [9] 3D-Echokardiographie, kardiales MRT und Stress-Echokardiographie bei Identifikation von Hochrisikopatienten mit hochgradiger Klappeninsuffizienz können hilfreich sein, wenn zweidimensional inkongruente Ergebnisse resultieren. [10] Darüber hinaus ist eine Labordiagnostik nicht unwesentlich, um Zeichen der Herzinsuffizienz und die Pathogenese der Klappeninsuffizienz nachvollziehen zu können. Es zeigten sich Korrelationen zwischen der Höhe des BNP- Spiegels und dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und deren Prognose. [7] Zu den invasiven Methoden zählen der Linksherzkatheter mit Lävokardiografie und Erfassung der Druckverhältnisse, der Rechtsherzkatheter und die transösophageale Echokardiographie (TEE). [2, 5, 8] Die jeweiligen Techniken werden in Kapitel 2 näher beschrieben.

Bei Diagnostik der sekundären, funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduziertem Schlagvolumen die Regurgitationsfraktion unterschätzt werden kann. [10]

Der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz wird in Abhängigkeit von der Regurgitationsfraktion und im Rahmen des laevokardiografischen Befunds (Kontrastmittelregurgitation) in vier Schweregrade eingeteilt. [1, 13] Die folgende Tabelle 3 zeigt die Schweregrade in drei Subgruppen, die Gruppe „mittelgradig oder moderate“ wird allerdings in Abhängigkeit von der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA) (effective regurgitant orifice area) und dem Regurgitationsvolumen in gering- bis mittelgradig (0,2 - 0,29 cm^2 / 30 - 39 %) und mittel- bis hochgradig (0,3 - 0,39 cm^2 / 40 - 49 %) eingeteilt. Die genauere vierstufige Einteilung wird auch für diese Arbeit verwendet.

Tabelle 3: Diagnostische Einteilung nach Schweregrad [9]			
Schweregrad	Gering	Moderat oder mittelgradig bzw. mittel- bis hochgradig	Hochgradig
Strukturelle Aspekte			
MV-Morphologie	Keine bzw. geringe Klappenänderungen - Segelverdickung - Kalzifizierung - Kein Prolaps - Geringes „Tenting“	-	Auffallende Klappenveränderungen - Flail, Papillarmuskellabriss, Perforation (primär) - Ausgeprägtes Tenting, mangelnde Koaptation (sekundär)
LV- und LA-Morphologie	Normal	-	Dilatation
Semiquantitative Parameter ^a			
Vena contracta (cm)	< 0,3 cm	0,3 - 0,7 cm	≥ 0,7 (lange Achse)
Pulmonalvenenfluss	Systolische Dominanz des Vorwärtsflusses	Systolische Abschwächung („systolic blunting“)	Minimaler oder kein systolischer Fluss/systolische Flussumkehr
Transmitraler Einstrom	A-Welle dominant	-	E-Welle dominant (>1,2 m/s)
Quantitative Parameter			
EROA, 2-D-PISA (cm ²)	< 0,20 cm ²	0,20 - 0,29 bzw. 0,30 - 0,39 cm	≥ 0,40 cm ² (evtl. geringer bei sekundärer MI mit elliptischer EROA)
RF (%) ^b	< 30 %	30 - 39 bzw. 40 - 49 %	≥ 50 %
^a Die Beurteilung des Schweregrades nach Jetwolkengröße und in Relation zum linken Atrium sollte generell aus methodischen Gründen nicht angewandt werden und wird nach europäischen Leitlinien daher nicht empfohlen ^b Bei den quantitativen Parametern wurden die Regurgitationsvolumina nicht aufgeführt, da sie relative Parameter darstellen, die auf die jeweilige Ventrikelgröße und damit auf das totale Schlagvolumen bezogen werden müssen LV = linker Ventrikel, LA = linkes Atrium (linker Vorhof), Vena contracta (VC) = (engster Durchmesser des Regurgitationsjets)			

Die Einteilung erfolgt nach Morphologie, Farbdoppler, bestimmten echokardiographischen Zeichen und unter Bestimmung der EROA und des Regurgitationsvolumens mittels 2D-PISA-Methode. [10, 14, 15] Zu beachten ist, dass die PISA-Methode nur eingeschränkt bei zentralem Jet und flachen proximalen Konvergenzzonen und bestehender

reduzierter Ejektionsfraktion angewandt werden kann. Eine EROA, die halbmondförmig ist, sowie die Richtung des Regurgitationsjets sind lediglich Hinweise für eine höhergradige Insuffizienz. Ein Rückfluss in die Lungenvenen ist von LA-Größe und LV-Kontraktilität abhängig. Die Fehleranfälligkeit der semiquantitativen Parameter macht es notwendig, weitere hämodynamische Parameter zu erheben. Zu diesen gehören LVEDV (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen), LVESV (linksventrikuläres endsystolisches Volumen), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion), LVSVtot (totales linksventrikuläres Schlagvolumen), LVSVeff (effektives linksventrikuläres Schlagvolumen), CO (Cardiac Output), CI (Cardiac Index), RVSVtot (totales rechtsventrikuläres Schlagvolumen), RVSVeff (effektives rechtsventrikuläres Schlagvolumen) sowie hieraus berechnet das Regurgitationsvolumen und die Regurgitationsfraktion. Zusätzlich kann zur Absicherung die 3D-Echokardiographie herangezogen werden. [9]

Das generelle Follow-up (FU) sollte bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz und einer Ejektionsfraktion > 60 % alle 6 Monate echokardiographisch evaluiert werden. Bei asymptomatischen Betroffenen mit mittelgradiger Insuffizienz sollten jährlich Kontrollen erfolgen. [10]

2.4 Therapie der chronischen Mitralklappeninsuffizienz

2.4.1 Therapieprinzipien

Optimierte medikamentöse Therapie stellt prinzipiell die Erstlinientherapie bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz dar. Bei akuter *primärer Mitralklappeninsuffizienz (PMI)* werden Medikamente eingesetzt, um den unphysiologischen Druckverhältnissen entgegenzuwirken. Zu diesen zählen Nitrate und Diuretika zur Reduktion der Füllungsdrücke sowie Nitroprussid-Natrium zur Reduktion der Nachlast und der Regurgitationsfraktion. Die intraaortale Ballonpumpe sowie Inotropika können bei Hypotension und hämodynamischer Instabilität eingesetzt werden. Bei chronischer PMI ist eine leitliniengerechte Medikation bei bestehender Herzinsuffizienz einzusetzen. Bei erhaltener Ejektionsfraktion besteht kein erwiesener Vorteil der Einnahme von Vasodilatoren. Prinzipiell ist bei primärer Form die chirurgische Rekonstruktion anzustreben, wenn die Bedingungen nach Leitlinien gegeben sind, kein Operationsrisiko besteht und die Patienten keine Symptome aufweisen. Minimal invasive Formen wie die Katheter-gestützte Edge-to-Edge-Therapie (Transcatheter edge-to-edge-repair (TEER)) sind bei Erfüllung der echokardiographischen Kriterien, bei Inoperabilität und bei Symptomen einzusetzen, sofern eine Verbesserung zu erwarten ist. [10]

Bei *sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (SMI)* ist zunächst eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz anzustreben, welche den Einsatz von ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker mit Sacubitril/Valsartan und/oder Ivabradin vorsieht. Eine CRT-Indikation (kardiale Resynchronisationstherapie) ist leitliniengerecht zu evaluieren. Nach Ausschöpfung der medikamentösen Behandlungsstrategien kann eine minimal invasive bzw. chirurgische Technik unter Einbezug des Heart Team erwogen werden. Die Komplexität der Pathophysiologie macht es schwierig, einheitliche Kriterien zu definieren. Zwei groß angelegte Studien (MITRA-FR und COAPT) zeigten hierbei kontroverse Ergebnisse (siehe Fragestellung und Zielsetzung). Ob Transkatheter-Verfahren oder chirurgische Verfahren besser sind, stellt ein großes Diskussionsfeld dar. Chirurgische Rekonstruktion ist dann empfohlen, wenn ein Koronararterienbypass (CABG, coronary artery bypass grafting) / eine Revaskularisation erfolgt und das Heart Team den Patienten für geeignet erklären. Andernfalls ist für symptomatische Patienten, welche nicht operabel sind, das perkutane edge-to-edge-Verfahren eine alternative Option. Im Falle einer erforderlichen Revaskularisation kann einer perkutanen Koronarintervention (PCI) eine perkutane edge-to-edge-Prozedur folgen. So etwa können jene von dem Verfahren profitieren, welche die Einschlusskriterien der COAPT-Studie erfüllen. Auch kann die minimal invasive Technik eingesetzt werden, um Lebensqualität und Symptomverbesserung zu erzielen. Dies kann in Abwägung durch das Heart Team evaluiert werden. Letzte Option bei Herzinsuffizienz im Endstadium ist eine Herztransplantation bzw. ein Assist Device (LVAD, left ventricular assist device). [4, 10]

Die folgende Abbildung zeigt nochmal das aktuell empfohlene Schema der ESC/ EACTS 2021/2022 [11] bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz:

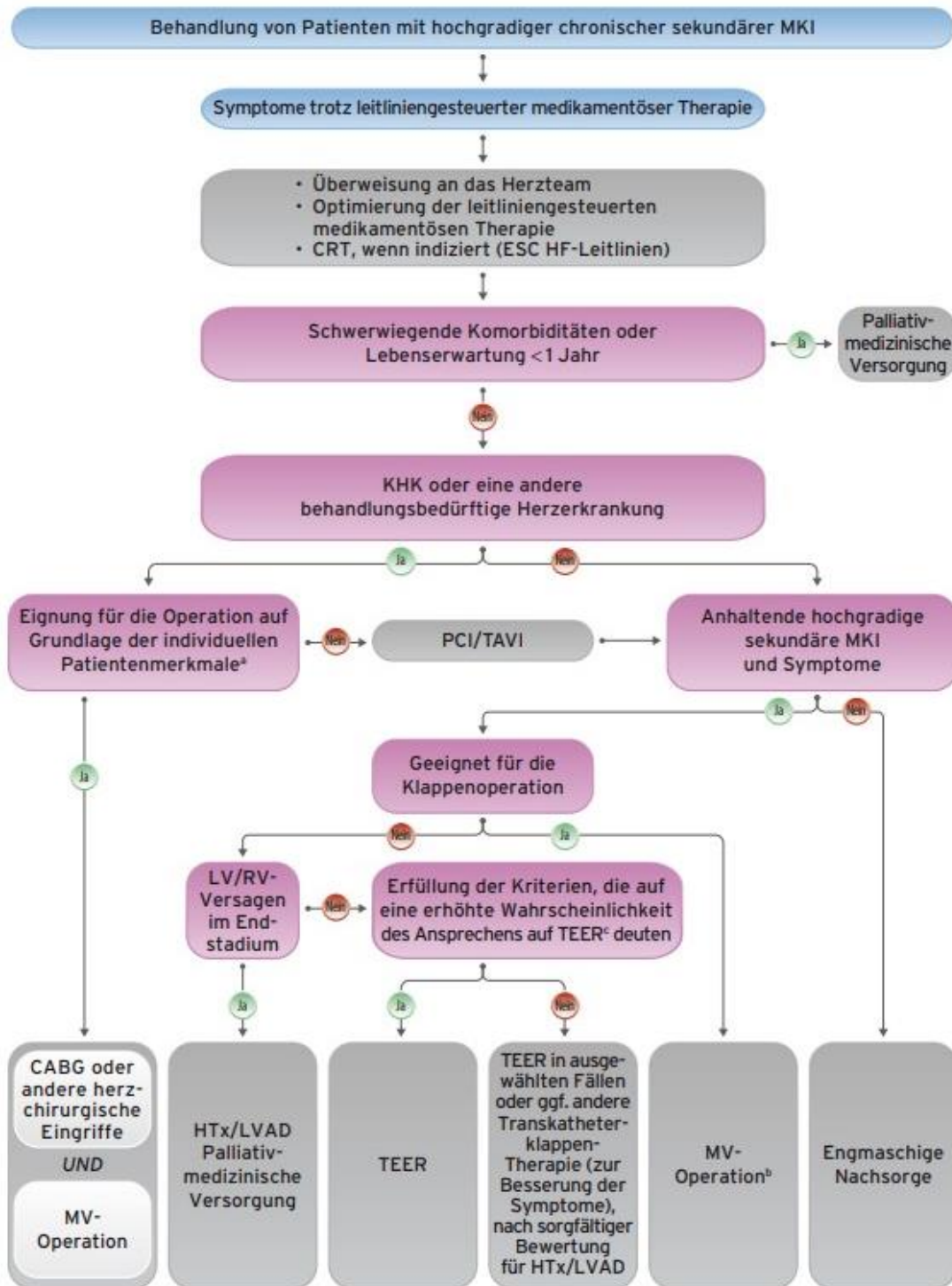


Abb. 3: Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer sekundärer MI [11]

CABG = koronarer Bypass; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; ESC = Europäische Gesellschaft für Kardiologie; HF = Heart Failure (Herzinsuffizienz); HTx = Herztransplantation; KHK = Koronare Herzkrankheit; LV = linksventrikulär; LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem (left ventricular assist device); LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MKI = Mitralklappeninsuffizienz; MV = Mitralklappe; PCI = perkutane Koronarintervention; RV = rechter Ventrikel; TAVI = Transkatheter- Aortenklappenimplantation; TEER= Transkatheter-Edge-to-Edge-Rekonstruktion. cCOAPT criteria

2.4.2 Das MitraClip®-Verfahren

Vorstellung und Indikation

Ursprünglich als „edge-to-edge-Verfahren“ in der Herz-Thorax-Chirurgie bekannt, welches erstmals 1991 von Alfieri eingeführt wurde, bei welchem eine Naht zwischen die beiden Mitralsegel (zwischen A2 und P2) gesetzt wurde, um den Grad der Mitralklappeninsuffizienz zu verringern, hat sich die Methode mit den Jahren weiterentwickelt. [16] Das perkutane Verfahren wurde erstmals 2003 eingeführt. [17] Der MitraClip besteht aus einem 4 mm breiten Kobalt/Chrom-Implantat umzogen von Polyester, um das Einwachsen in das Gewebe zu begünstigen. [18]

Die Indikation für die MitraClip-Prozedur (MCP) sollte im Herzteam diskutiert werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Herzchirurgie, Kardiologie, Anästhesie und echokardiografischen Befunden ist hier erforderlich. Wichtige zu berücksichtigende Faktoren sind der Schweregrad (≥ 3), die Art und die morphologischen Eigenschaften des Vitiums, Begleiterkrankungen, das Operationsrisiko anhand des STS-Scores bzw. logistischen Euroscores sowie vorangegangene Herzoperationen. Kontraindiziert ist das Verfahren bei rheumatischen Klappenpathologien, Endokarditis, einer Mitralklappenöffnungsfläche $< 4 \text{ cm}^2$, einer Koaptationsfläche der Segel $< 2 \text{ mm}$ und Koaptationstiefe $> 11 \text{ mm}$ bei funktioneller Ätiologie sowie einer Flail-Höhe (Segel-Klaffung) $\geq 10 \text{ mm}$ und Flail-Weite $\geq 15 \text{ mm}$ bei degenerativer Ursache. Umgekehrt resultieren hieraus die Indikationen für das Verfahren. [3] Folgende Tabelle 4 stellt günstige und ungünstige Voraussetzungen und Indikationen für eine MC-Therapie dar:

Tabelle 4: Morphologie für eine MitraClip®-Therapie [15]		
Optimale Klappenmorphologie	Bedingt geeignete Klappenmorphologie	Ungeeignete Klappenmorphologie
Zentrale Pathologie in Segment 2	Pathologie in Segment 1 oder 3	Perforierte Mitralklappensegel oder Cleft
Fehlende Segelverkalkung	Leichte Verkalkungen außerhalb der Greifzone des Clipsystems; Ringverkalkung, Zustand nach Anuloplastie	Hochgradige Verkalkung in der Greifzone
Mitralklappenöffnungsfläche $> 4 \text{ cm}^2$	Mitralklappenöffnungsfläche $> 3 \text{ cm}^2$ bei guter Restmobilität	Hämodynamisch wirksame Mitralklappenstenose (KÖF $< 3 \text{ cm}^2$, MPG $\geq 5 \text{ mmHg}$)

Mobile Länge des posterioren Segels ≥ 10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels 7 bis < 10 mm	Mobile Länge des posterioren Segels < 7 mmHg
Koaptationstiefe < 11 mm	Koaptationstiefe ≥ 11 mm	
Normale Segelstärke und Mobilität	Segelrestriktion in der Systole (Carpentier IIIB)	Rheumatische Segelverdickung und -restriktion in Systole und Diastole (Carpentier IIIA)
PMI mit Mitralklappenprolaps: Flailweite < 15 mm, Flailgap < 10 mm	Flailweite > 15 mm nur bei einer großen Ringweite und einer Mehrclipoption	Vollbild eines Morbus Barlow mit mehrsegmentüberschreitendem Flail der Segel
Morphologische Kriterien der Eignung für das MitraClip®-Verfahren; modifiziert nach den Everest-Kriterien (Endovascular Valve Edge-to-Edge-Repair Study) und den Crossroads-Schulungserfahrungen zur Patientenselektion. Optimale Morphologien eignen sich gut für eine Implantation, die Kategorie geeignet mit Besonderheiten ist erfahrenen Zentren zugänglich, und ungeeignet charakterisiert in der Regel Kontraindikationen der Therapie. Die PMI mit „flail leaflet“ wird in der Weite im interkommissuralen 2-Kammer-Blick bestimmt, der Flailgap wird im Langachsenblick als Abstand der Enden des Flailsegels im LA zum gegenüberliegenden Segel bestimmt. KÖF Klappenöffnungsfläche, MPG mittlerer Druckgradient, PMI primäre Mitralklappeninsuffizienz, LA „left atrial“.		

Des Weiteren zählt zu den günstigen Bedingungen ein Mitralklappen-Druckgradient zwischen linkem Vorhof und linker Kammer von < 4 mmHg. [6]

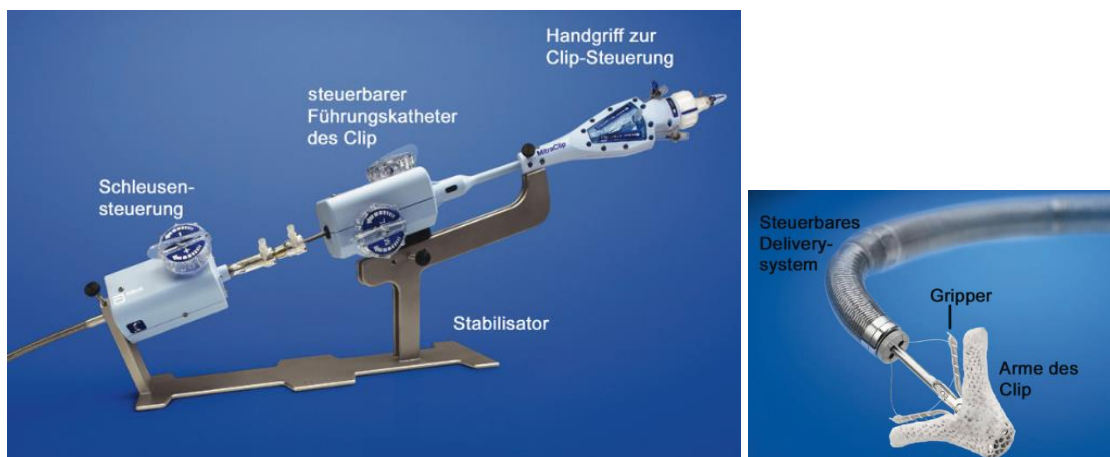


Abb. 4: 1: Steuerungsguide zur Implantierung (Delivery-System), 2: der MitraClip [3] (Lapp 2019, S. 414, 418; Abbott Vascular)

Die MitraClip®-Prozedur

Unter Allgemeinanästhesie bereitet sich das eingespielte Team bestehend aus Anästhesie, Interventionalist und einem ärztlichen Personal, der die 3D-Echokardiografie durchführt, vor. [3] Im Wesentlichen wird die Prozedur in 5 Schritte unterteilt: die Bildgebung im Baseline-Zustand am Anfang der Prozedur (I), die transseptale Punktion (II), die

Steuerung und Lenkung des Clips an die richtige Position (III), das Greifen der Segel und Einschätzen der korrekten Lage sowie das Einfügen des Clips (IV) gefolgt von der Evaluierung des Zustands nach dem Einsatz, der Überlegung eines etwaigen zweiten Clips und der Entfernung des Steuerungs-Systems. [19]

Die vorbereitete arterielle und venöse Punktion dient der Platzierung eines Pigtail-Katheters in die Aortenwurzel zur hämodynamischen Evaluierung sowie des Einführens des MitraClip-Führungskatheters über die Femoralvene. [3] Der Schritt 2 der transseptalen Punktion, um den linken Vorhof zu erreichen, sollte in einem Abstand von 3,5 bis 4 cm von der Mitralklappe sowie superior-posterior erfolgen. [20] Vor diesem Schritt ist eine ACT-Kontrolle (aktivierte Gerinnungszeit, activated coagulation time) und eine Heparin-Gabe erforderlich. Bei degenerativer Ätiologie sollte die Punktionsstelle großzügiger einen Abstand von 4 bis 5 cm haben. Die Punktion erfolgt mittels Standardschleuse und Punktionsnadel unter kontinuierlicher Überprüfung der Lage mittels TEE. Nach Überprüfung des Delivery-Systems und sorgfältiger Entlüftung und Vordilatation des Zugangsweges kann die MitraClip-Schleuse mit Hilfe eines Super-Stiff-Führungsdrahts eingeführt werden. Während der Prozedur ist die Antikoagulation durchgehend zu messen und gegebenenfalls anzupassen. Die Schleuse kann dann 2 cm in den linken Vorhof vorgeschoben werden. Nach Entfernung des Drahtes und des Dilatators wird der Delivery-Katheter durch die Schleuse vorgeführt. Eine parallele röntgenologische Kontrolle erfolgt. Die Schleuse soll in Richtung der Mitralklappe gelenkt werden. Unter ständiger TEE-Kontrolle soll ein optimales simultanes „Gripping“ der Segel nach Erreichen des linken Ventrikels und anschließendem Zurückziehen erzielt werden. Der rechte Winkel des Clips zur Koaptationslinie ist essenziell. Der Clip wird langsam geschlossen. Nach Clip-Freisetzung werden die Lage und Position sowie die Verriegelung des Clips zwei Mal überprüft.

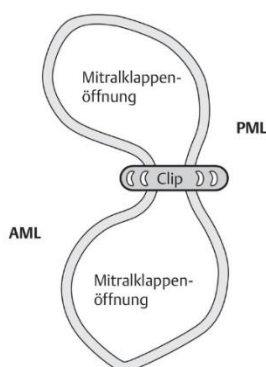


Abb. 5: Die Mitralklappe nach Clip-Einsatz [3]

2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Etwa die Hälfte aller Patienten entwickeln nach akutem Myokardinfarkt eine ischämisch bedingte Mitralklappeninsuffizienz, 10 Prozent hiervon mit progredient schwerem Verlauf. [4, 15, 21, 22] Evidenzen, inwiefern Effektivität und Nutzen der Therapie mit dem individuellen Krankheitsprofil der Patienten in Beziehung zueinanderstehen, werden durch groß angelegte Studien weltweit untersucht. Die beiden zu dieser Problematik veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studien „MITRA-FR“ (Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients with Severe Secondary Mitral Regurgitation) und „COAPT“ (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation trial) zeigen kontroverse Ergebnisse. Während MITRA-FR keine signifikanten Unterschiede zwischen optimierter medikamentöser Therapie und einer Kombination mit Einsatz des MitraClip-Verfahrens bezüglich Mortalität und Rehospitalisierung innerhalb eines Jahres verzeichnet, zeigt COAPT eine signifikante Reduktion von Hospitalisierung (relative Risikoreduktion von -47 % nach 24 Monaten) und Mortalität (-38%) bei Einsatz des Transkatheter-Verfahrens im Vergleich zur konservativen Therapie. [23, 24] Die Ergebnisse der Matterhorn-Studie zur Wirksamkeit der perkutanen Therapie bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur Klappenchirurgie sowie jene des RESHAPE-HF2-Trials, eine randomisierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit des MitraClip-Systems bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und chronischer Herzinsuffizienz, stehen noch aus. [25] Weitere 2020 begonnene Studien sind OBSERV-MITRA, ein Langzeit-Register aus dem deutschen Herzzentrum in München zur Beobachtung der Langzeitmortalität sowie REPAIR-MR, eine randomisiert kontrollierte Studie für den Vergleich zwischen MitraClip und Klappenchirurgie bei primärer Mitralklappeninsuffizienz. [26]

In der Studie von Tigges et al. [27] konnten anhand des TRAMI Registers (Transcatheter Mitral Valve Interventions) (643 Patienten) durch Stratifizierung in drei Gruppen abhängig vom echokardiographisch erhobenen Grad der pulmonalen Hypertonie (sPAP \leq 36 mm Hg; 37 - 50 mm Hg; $>$ 50 mm Hg) signifikante Resultate durch die MitraClip-Intervention gefunden werden. Grundsätzlich zeigte sich in den Baseline-Daten in den Gruppen der erhöhten systolisch pulmonalarteriellen Druckwerte (sPAP) ein signifikant erhöhtes Auftreten von kardialer Dekompensation (die letzten 3 bis 21 Tage und 6 Monate), Aortenklappenerkrankungen, Trikuspidalklappeninsuffizienz, pulmonaler Hyper-

tonie (PH) sowie insgesamt ein erhöhtes operatives Risiko (median Logistic EuroSCORE sowie median STS score (Society of Thoracic surgeons)). Während das Follow-up nach 30 Tagen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, Mortalität und Hospitalisierung aufweist, zeigte die Mortalität nach einem Jahr deutliche Signifikanz zu Ungunsten der erhöhten sPAP-Gruppen. Die MitraClip-Intervention zeigte dennoch in allen Gruppen eine Reduktion des systolischen pulmonalarteriellen Druckes, insbesondere in Gruppe 2 (44 auf 40 mm Hg) und Gruppe 3 (60 auf 50,5 mm Hg). Trotz alledem ist aufgrund der erhöhten Mortalität nach einem Jahr weiterhin fraglich, inwieweit stark erhöhte sPAP-Werte mit einem perkutanen edge-to-edge-Verfahren vereinbar sind. So könnte ein frühzeitiger Einsatz der perkutanen Therapie die Prozesse der Irreversibilität der kombinierten sekundären pulmonalen Hypertonie mit linksventrikulärer Herzinsuffizienz verringern. Mangels fehlender invasiver Parameter durch Rechtsherzkatheterisierung als Referenzstandard zur PAH-Diagnose sowie unzureichender Objektivierbarkeit der echokardiographisch erhobenen Parameter stehen hierzu Studienergebnisse aus. [27]

Aktuell bestehen keine einheitlichen Indikationsempfehlungen zum MitraClip-Verfahren. Die individuelle Entscheidung liegt in Abwägung der zu Grunde liegenden Klappenmorphologie und -ätiologie, des Schweregrades, der Linksherzfunktion und dem operativen Risiko. [7, 15]

Die Anhaltspunkte stellen Richtlinien dar, ersetzen jedoch nicht eine allgemeine Indikationsempfehlung, welche derzeit noch nicht besteht. Fragestellungen hinsichtlich der Beziehung invasiver und nicht invasiver Parameter als auch prognoserelevante Faktoren wie dem Grad der pulmonalen Hypertonie, der Rechtsherzbelastung, begleitende Erkrankungen, der Grad der Mitralklappeninsuffizienz, das NYHA-Stadium sowie laborchemische Marker sind herauszuarbeiten.

Das minimal invasive edge-to-edge-Verfahren der MitraClip®-Intervention etabliert sich neben der chirurgischen Annuloplastie derzeit insbesondere bei erhöhtem Operationsrisiko und erste Studien belegen das Potential dieser Therapie. [16, 28]

Die vorliegende Arbeit soll die hämodynamischen Veränderungen der MitraClip-Therapie bei Patienten mit stark fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz und deren klinischen Verlauf näher beleuchten. Anhand der Analyse multimodaler invasiver und nicht invasiver Parameter sollen indikationsbezogene und prognoserelevante Ergebnisse dargestellt werden.

Die Zielsetzung der Arbeit richtet sich nach der Fragestellung des Einflusses des perkutanen edge-to-edge-Verfahrens auf die kardiopulmonale Hämodynamik und deren Korrelation zum Outcome. Die Analyse hämodynamischer Veränderungen während der MitraClip-Prozedur und deren Assoziation zum klinischen Verlauf sollen prognostische Tendenzen zeigen. Zum klinischen Verlauf zählen hierbei neben der Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz auch die Veränderung des NYHA- Stadiums (New York Heart Association), des 6-Minuten-Gehtests (6-MGT) und des NT-pro-BNP (N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide) als auch das 1-Jahres-Überleben. Eine Verbesserung der Insuffizienz der Mitralklappe wird durch das Erreichen von Grad 2 (leicht- bis mittelgradig) bzw. Grad 1 (leichtgradig) bewertet (residuelle Mitralklappen-insuffizienz \leq / $>$ Grad 2). Das NYHA-Stadium wird anhand der Verbesserung um mindestens 1 Klasse beurteilt (NYHA-Klassen-Veränderung \geq 1 / $<$ 1), der 6-Minuten-Gehtest mit einem Plus um mindestens 50 Meter (6-MGT-Veränderung \geq 50 m und $<$ 50 m). Der NT-pro-BNP-Wert wird anhand der Senkung um mind. 500 ng/L im Follow-up bewertet (NT-pro-BNP- Senkung um \geq 500 ng/l / $<$ 500 ng/l). Hämodynamische Veränderungen sollen anhand der genannten Outcome-Veränderungen analysiert werden.

Die ausgewählten Patienten für das Forschungsvorhaben wurden unter sorgfältiger Abwägung durch ein interdisziplinäres Herzteam bestehend aus interventionellem Kardiologen, Echokardiographen, Herzchirurg und Anästhesist im Herzzentrum der Uniklinik Köln bestimmt.

Insgesamt soll durch das Promotionsprojekt eine umfassende Analyse begünstigender Faktoren für das Outcome bei perkutaner Mitralklappenrekonstruktion anhand des Kölner Patientenkollektivs herausgearbeitet werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

3.1.1 *Einschlusskriterien und Baseline*

Die retrospektiv aufgearbeiteten Daten umfassen Betroffene mit fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz, die eine MitraClip-Therapie in der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Köln erhalten haben. Die klinischen Parameter wie das NYHA-Stadium, der 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) sowie der Laborparameter NT-pro-BNP wurden präinterventionell, 30 Tage postinterventionell und nach einem Jahr retrospektiv erhoben.

Die Daten wurden in dem Zeitraum von 01.01.2019 bis 11.08.2019 aus dem Orbis-Programm der Uniklinik Köln und aus bereits erhobenen klinischen Daten (NYHA, 6-MGT, 1-Jahres-Überleben) in einem Excel-Programm erfasst.

3.1.2 *Follow-up und Endpunkte*

Das Follow-up ist auf prä- und postinterventionell, 30 Tage und 1 Jahr für die Parameter der transthorakalen Echokardiografie (TTE) festgelegt. Die TTE wurde mit den Ultraschallgeräten GE Vivid S70, E95 bzw. älteren Philipps Geräten durchgeführt. Für die Parameter NYHA, 6-MGT und NT-pro-BNP wurden Daten präinterventionell sowie 30 Tage und 1 Jahr postinterventionell erhoben. Primärer Endpunkt ist das 1-Jahres-Überleben (dargestellt durch Kaplan-Meier-Kurven). Sekundäre Endpunkte sind die klinischen Outcome-Parameter, darunter das NYHA-Stadium und der 6-Minuten-Gehtest als Parameter zur Testung des Grades körperlicher Leistungsfähigkeit und der Laborparameter NT-pro-BNP als Biomarker der Herzinsuffizienz.

Baseline (vor Beginn der MitraClip®-Therapie, prä MC):

Transthorakale Echokardiographie (TTE):

Ejektionsfraktion (EF), EF-Kategorie (>55:1; >45:2; >35:3; <35:4), Linkes Atrium (LA) /Linker Vorhof) (mm), LA (cm²), LA-Vol. (Volumen) (ml), LA-Vol. (ml/m²), Linksventrikulärer end-diastolischer Durchmesser (LVEDD) (mm), Diastolische interventrikuläre Septumdicke (IVSD) (mm), Mitralklappeninsuffizienz (MI) (1=leichtgradig, 2=leicht-mittelgradig, 3=mittel-hochgradig, 4=hochgradig), Mitralklappenstenose (MS), mittlerer Druckgradient der Mitralklappe (MK_dPmean) (mmHg), maximaler Druckgradient der Mitralklappe (MK_dPmax) (mmHg), Art der MI, rechtes Atrium (RA) /Rechter Vorhof) (cm²), RA (ml/m²), rechter Ventrikel (RV basal) (mm), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) (mm), Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) (1=leichtgradig, 2=leicht-mittelgradig,

3=mittel-hochgradig, 4=hochgradig), maximaler Druckgradient der Trikuspidalklappe (TK_dPmax) (mmHg), systolisch pulmonalarterieller Druck (PAP_sys/sPAP) (mmHg), Vena cava inferior (VCI) (dilatiert / nicht dilatiert / atemvariabel / nicht atemvariabel / eingeschränkt atemvariabel).

Klinische Parameter/ Laborparameter:

Gewicht (kg), Größe (cm), Körperoberfläche, Body Mass Index (BMI) (kg/m²), 6-Minuten-Gehtest (6-MGT prä MC), N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP prä MC), New York Heart Association (NYHA-Stadium prä MC).

MitraClip®-Intervention (Erhebung invasiver Parameter):

Rechtsherzkatheter:

pulmonalarterieller Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure in a-Welle) (PCWP prä MC_a), PCWP prä MC_v (v-Welle), mittlerer pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP prä MC_mean), PCWP post_a, PCWP post_v, PCWP post_mean, Vergleich der perinterventionellen Werte: Delta PCWP_a, Delta PCWP_v, Delta PCWP_mean.

a-Welle in LA-Position (Druckkurve) (LA prä MC_a), v-Welle in LA-Position (Druckkurve) (LA prä MC_v), mittlerer linksatrialer Druck (Druckkurve) (LA prä MC_mean), LV prä MC, linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP prä MC), LA post MC Schleuse einliegend_a, LA post MC Schleuse einliegend_v, LA post MC Schleuse einliegend_mean, LV Schleuse einliegend_post MC, (Parameter mit Schleuse einliegend zu 3 Zeitpunkten), LA post MC_a, LA post MC_v, LA post MC_mean, LV post MC, LVEDP post MC, Delta LA_a, Delta LA_v, Delta LA_mean.

a-Welle in RA-Position (Druckkurve) (RA prä MC_a), v-Welle in RA-Position (Druckkurve) (RA prä MC_v), mittlerer rechtsatrialer Druck (Druckkurve) (RA prä MC_mean), rechtsventrikulärer Druck (RV prä MC), rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck (RVEDP prä MC), RA post MC_a, RA post MC_v, RA post MC_mean, RV post MC, RVEDP post MC, Delta RA_a, Delta RA_v, Delta RA_mean.

systolisch pulmonalarterieller Druck (PA prä MC_sys(mean)), diastolisch pulmonalarterieller Druck (PA prä MC_dia (mean)), mittlerer pulmonalarterieller Druck (PA prä MC_mean (mean)) (Parameter drei Mal erhoben und Mittelwert berechnet), PA post MC_sys (mean), PA post MC_dia (mean), PA post MC_mean (mean), Delta PA_sys, Delta PA_dia, Delta PA_mean.

arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂_a prä MC), SpO₂_a post MC, venöse Sauerstoffsättigung (SpO₂_v prä MC), SpO₂_v post MC, Hämoglobin (Hb prä MC), Herzfrequenz (HF_base), HF_post MC, Herzzeitvolumen (HZV prä MC), HZV_post MC, Cardiac Index (CI_base), CI_post MC, Schlagvolumen/ stroke volume (SV prä MC), SV_post MC, Schlagvolumenindex (SVI prä MC), SVI_post MC, RA:PCWP (RtLDoFP_base), RtLDoFP_post MC, RA:LA (RtLDoFP_base), RtLDoFP_post MC, Pulmonal Arterial Pressure Index (PAPI_base), PAPI_post MC, Right Ventricular Stroke Work Index (RVSWI_base), RVSWI_post MC, Pulmonary Vascular Resistance (PVR_base), PVR_post MC, Pulmonale Compliance (PAC_base), PAC_post MC, Anzahl Clips.

Follow-up 1, 2, 3 (bei Entlassung, ca. 1 Monat, 12 Monate nach Intervention):

TTE:

iatrogener Atriumseptumdefekt (iASD), EF, EF-Kategorie, LA (mm), LA (cm²), LA-Vol. (ml), LA-Vol. (ml/m²), LVEDD (mm), IVSD (mm), MI, MS, MK_dPmean (mmHg), MK_dPmax (mmHg), RA (cm²), RA (ml/m²), RV basal (mm), TAPSE (mm), TI, TK_dPmax (mmHg), PAP_sys (mmHg), VCI.

Klinische Parameter/ Laborparameter Follow-up 2 (30d):

6MGT_30d, Delta 6MGT_30d, NT-pro-BNP_30d, Delta NT-pro-BNP_30d, NYHA_30d, Delta NYHA_30d.

Klinische Parameter/ Laborparameter Follow-up 3 (1y):

6MGT_1y, Delta 6MGT_1y, NT-pro-BNP_1y, Delta NT-pro-BNP_1y, NYHA_1y, Delta NYHA_1y.

3.1.3 Transthorakale Echokardiografie

Die *transthorakale Echokardiographie (TTE)* ist eine sonographische Methode zur Beurteilung der Herzhöhlen und des Perikards. Zu den Techniken zählen das B-Mode-Verfahren (2D-Echokardiographie), das M-Mode-Verfahren (1D-Echokardiographie), die Doppler-Echokardiographie und die 3D-Echokardiographie. Die 2D-Methode wird zur Beurteilung der Morphologie der Herzhöhlen herangezogen, indem Volumina und Durchmesser gemessen bzw. errechnet werden. Das M-Mode stellt eine Abfolge von Bewegungen eindimensional auf einer Zeitachse dar. Die Doppler-Technik ermöglicht die Messung von Geschwindigkeiten. Hieraus können Druckverhältnisse (Druckgradienten über

der Klappe) und Klappenfehler über die vereinfachte Bernoulli- Gleichung ($\Delta P = 4 \times v^2$) quantifiziert werden. Der Farb-Doppler verwendet sowohl 2D- als auch 3D-Technik und kann die Flussrichtung durch Farbkodierung darstellen. Die 3D-Echokardiographie ermöglicht eine räumliche Beurteilung der anatomisch komplexen Strukturen und deren Volumina. Die *transösophageale Echokardiographie (TEE)* wird u.a. zur Beurteilung von dorsalen Strukturen wie die großen thorakalen Gefäße und Klappenpathologien, bei Endokarditisverdacht und Thrombenausschluss eingesetzt. [29]

Die Daten der transthorakalen Echokardiographie (TTE) wurden in dieser Arbeit mit den Ultraschallgeräten GE Vivid S70, E95 bzw. älteren Philipps Geräten erhoben. Die TTE erfolgte nach standardisiertem Verfahren mittels parasternal langer und kurzer Achse, des apikalen Vier-Kammer-, Fünf-Kammer-, Zwei-Kammer-, und des subcostalen Vier-Kammer-Blicks.

Die oben beschriebenen Parameter der transthorakalen Echokardiographie sollen hier näher beschrieben werden:

Ejektionsfraktion (EF) (%) = $(EDV - ESV) / EDV$ ((enddiastolisches Volumen - endsystolisches Volumen) / enddiastolisches Volumen)

Die Ejektionsfraktion gibt den Anteil des Schlagvolumens an dem Gesamtvolumen wieder, welches bei jeder Herzaktion in den systemischen Kreislauf ausgeworfen wird.

Nach amerikanischen Leitlinien wird die Ejektionsfraktion nach Geschlecht differenziert und beschreibt eine hochgradige Einschränkung der Ejektionsfraktion ab kleiner als 30 Prozent (< 30 %), eine Ejektionsfraktion von 30 - 40 % als mittelgradig, 41 - 51 % (für Männer) sowie 41 - 53 % (für Frauen) als leichtgradig und 52 - 72 % (für Männer) sowie 54 - 74 % (für Frauen) als normwertig. [30]

Für diese Arbeit werden folgende Werte undifferenziert nach Geschlecht vereinheitlicht und wie folgt als EF-Kategorie codiert:

I: $\geq 55\%$ normal

II: 45 - 54 % = leichtgradig

III: 35 - 44 % = mittelgradig

IV: $\leq 35\%$ = hochgradig

Um das linke Herz zu beurteilen, wurden **LA-Durchmesser** in mm, **LA-Fläche** in cm^2 , **LA-Volumen** in ml, der linksatriale Volumenindex in ml/m^2 , der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (**LVEDD**) in mm sowie die diastolische interventrikuläre Septumdicke (**IVSD**) in mm echokardiographisch bemessen.

Die **Mitralklappeninsuffizienz (MI)** wird in vier Stufen entsprechend der EROA und der Regurgitationsfraktion klassifiziert (siehe 1.1.2):

1= leichtgradig

2= leicht- bis mittelgradig

3= mittel- bis hochgradig

4= hochgradig

Echokardiographisch werden zur Ermittlung einer hochgradigen primären oder sekundären Mitralklappeninsuffizienz qualitative Merkmale (Morphologie, Fläche und Lokalisation des Insuffizienzjets durch Farbdoppler, kontinuierlicher Doppler / CW-Doppler) semiquantitative (Vena contracta, Pulmonalveneneinfluss, transmitraler Einstrom), quantitative (EROA, Regurgitationsfraktion (RF), Regurgitationsvolumen) und strukturelle Merkmale (LV- und LA-Morphologie) unterschieden. [9, 10] Die Jetgröße allein ist von einigen Faktoren wie etwa der LV-Funktion und der Nachlast abhängig und kann nicht als alleiniger Parameter der Schweregradeinteilung angewendet werden. Eine systolische Flussumkehr der Pulmonalvenen ist ein Kriterium einer hochgradigen Insuffizienz, das Fehlen dieser ist allerdings kein Ausschlusskriterium. Zur Beurteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz eignet sich die Abmessung der Breite der Vena contracta (VC) (engste Stelle des Insuffizienzjets). Hierbei gilt ein Durchmesser größer gleich 7 mm als hochgradig insuffizient. Durch quantitative Bestimmung der EROA und der Regurgitationsfraktion können weitere Aussagen zum Schweregrad getroffen werden. Insgesamt werden zur Schweregradeinteilung strukturelle (MV-Morphologie, LA- und LV-Morphologie), semiquantitative (Vena contracta, Pulmonalvenenfluss, transmitraler Einstrom) und quantitative Aspekte (EROA, RF) herangezogen. Bestimmte Cut-off-Werte werden hierzu im Kapitel 1.3 (Diagnose der Mitralklappeninsuffizienz) ausgehend von den derzeit gültigen Leitlinien beschrieben. Die MI kann rechnerisch aus der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche (EROA; effective regurgitant orifice area) und dem Regurgitationsvolumen mit Hilfe der PISA-Methode (Doppler-Technik) ermittelt werden. Die Formel hierzu lautet: $EROA = 2\pi r^2 \cdot \text{Nquist-Grenze} / v_{\max}$, für das Regurgitationsvolumen: $RV = EROA \cdot VTI$ (velocity time integral, Geschwindigkeits-Zeit-Integral). Beides wird im CW-Doppler-Modus (continuous wave Doppler) gemessen. Die Kontinuitätsgleichung ist eine weitere Methode zur Bestimmung des Regurgitationsvolumens, abhängig von LVOT (linksventrikulärer Ausflusstrakt), SV (Schlagvolumen), Mitralanulus und Geschwindigkeitsflüsse über der Klappe. Zur genaueren Beurteilung der Morphologie eignet sich die transösophageale Echokardiographie (TEE). [9, 31]

Der mittlere **Druckgradient** der Mitralklappe (MK_dPmean) (mmHg) sowie der maximale Druckgradient der Mitralklappe (MK_dPmax) (mmHg) oder Spitzengradient bzw. Peak-to-Peak-Gradient sind Messungen zur Beurteilung von Klappenstenosen wie etwa einer Mitralklappenstenose (MS). Sie sind anhängig von Herzfrequenz und Schlagvolumen. [32] Das Erfassen des Vorhandenseins einer Mitralstenose ermöglicht eine Differenzierung zwischen vorbestehender bzw. iatrogen entstandener Klappenstenose induziert durch die Clip-Intervention.

Parameter der rechtskardialen Funktion, um die Langzeitfolgen einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz zu ermitteln, sind die RA-Fläche (rechtes Atrium) in cm², der RA-Index (ml/m²), der basale rechtsventrikuläre Diameter RV_basal (mm), die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) (mm), die **Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)** abgestuft analog zur MI (1=leichtgradig, 2=leicht-mittelgradig, 3=mittel-hochgradig, 4=hochgradig) und der maximale Druckgradient über der Trikuspidalklappe (**TK_dPmax**) (mmHg).

Die **TAPSE** (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) ist ein Parameter zur Quantifizierung der longitudinalen rechtsventrikulären Funktion und wird durch Bemessung der Bewegung des Klappenannulus von der Enddiastole bis zur Endsystole ermittelt. Ein Wert ≥ 17 mm gilt als normwertig. Werte unter 17 mm sprechen für eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion. [30]

Der **systolische PA-Druck ((sPAP)** systolisch pulmonaler arterieller Druck) (mmHg)) ist gleichzusetzen mit dem systolischen RV-Druck, sofern keine Pulmonalklappenstenose vorliegt. Der sPAP wird mit nachfolgender Formel echokardiographisch berechnet: $4 \cdot (\text{max. Druckgradient der Trikuspidalklappe})^2 + \text{geschätzter RA-Druck}$. [33]

Die **Vena cava inferior (VCI)** wird im Durchmesser in Abhängigkeit von der Atmung in vier Gruppen eingeteilt.:

0 = nicht dilatiert und atemvariabel

1 = dilatiert (> 21mm) und eingeschränkt atemvariabel

2 = nicht dilatiert und nicht atemvariabel

3 = dilatiert (> 21 mm), aber atemvariabel

Sie dient der Abschätzung des RA-Drucks. Bei vorhandener Atemvariabilität wird ein RA-Druck von 3 (VCI ≤ 21 mm) und 8 mmHg (VCI > 21 mm), bei nicht vorhandener ein Wert von 15 mmHg angenommen.

3.1.4 NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) ist ein klinischer Parameter, wird in vier Klassen eingeteilt und gibt eine Orientierung über die Belastbarkeit des Herzens bei Herzinsuffizienz.

Stufe I: keine Einschränkung

Stufe II: Beschwerden bei hoher Belastung

Stufe III: Beschwerden bei niedriger Belastung

Stufe IV: Beschwerden in Ruhe

Die Symptome bzw. Beschwerden sind u.a. Atemnot, Müdigkeit, Leistungsknick und Palpitationen. Die medikamentöse Einstellung bei Herzinsuffizienz erfolgt nach Schweregrad der NYHA-Klassifikation. Die NYHA-Klasse der Studienpopulation wurde in dieser Arbeit durch ärztliches Personal erhoben und in die Analysen integriert.

3.1.5 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) ist ein klinischer Parameter zur Quantifizierung der Belastbarkeit und der körperlichen Aktivität. Hierbei wird der Patient aufgefordert, innerhalb von sechs Minuten eine bestimmte markierte Gehstrecke abzugehen. Gemessen wird die geleistete Gehstrecke in Meter. Treten Symptome innerhalb dieser Zeit auf, soll die Untersuchung nicht fortgeführt werden. Der 6-MGT ist ein gut validierter klinischer Test. Bei linksventrikulärer Dysfunktion stellt das Testergebnis einen Prädiktor für Morbidität und Mortalität dar. [34] Ein Cut-Off von < 240 Meter ist mit erhöhter Mortalität und Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz und sekundärer MI verbunden. [35, 36]

3.1.6 Laborparameter NT-pro-BNP

Die Synthese der Vorstufe pro-BNP erfolgt bei mechanischer Wandspannung sowie durch neurohumorale Stimulation der Hormone Angiotensin II und Nordrenalin. Bei Sekretion werden in gleichen Mengen das biologisch inaktive NT-pro-BNP sowie das biologisch aktive BNP abgespalten. NT-pro-BNP hat im Vergleich zu biologisch aktiven BNP (B-Typ-natriuretisches Peptid) eine längere Plasmahalbwertszeit (120 min vs. 20 min.). Sie sind Labormarker für den Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz, aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes auch chronischen Herzinsuffizienz. Die jeweiligen kritischen Cut-Off-Werte sind hierbei in Abhängigkeit von akutem oder chronischen Verdacht der Herzinsuffizienz verschieden. Bei chronischer Herzinsuffizienz wird ein NT-pro-BNP > 125 ng/l, bei akuter Herzinsuffizienz Werte ab 450 ng/l (abhängig vom Alter) als kritisch angesehen. Geschlechtsspezifisch ist der Grenzwert bei Frauen mit 150 ng/l höher als bei Männern mit 100 ng/l. [37, 38] Ein Wert zwischen 300 bis 1400 ng/l gilt als

intermediäres, ein Wert > 1400 ng/l als hohes Risiko für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. [39] Der Laborparameter korreliert eng mit der NYHA-Klasse zur Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz. Zu beachten sind wichtige Einflussgrößen wie verringerte Auswurfraction, erhöhte linksventrikuläre Masse, erhöhte Vorhofgröße, erhöhtes Alter, weibliches Geschlecht und erniedrigte GFR (glomeruläre Filtrationsrate), welche den Marker erhöhen, sowie ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Diuretika, welche niedrigere Marker anzeigen können. [37, 38] Insgesamt ist NT-pro-BNP ein starker Prädiktor zur Risikostratifizierung von Patienten. [40]

3.1.7 Statistik

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die Datenbereinigung und -auswertung mit der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 (241). Die einzelnen Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die normalverteilten Variablen werden durch Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung ($MW \pm SD$) angegeben. Demgegenüber sind die nicht normalverteilten, nicht parametrischen Merkmale mit Ausnahme des Alters ($MW \pm SD$) mit Median und Interquartilsbereich (M, IQR) dargestellt. Variablen, die als kategorial definiert sind wie beispielsweise die Arten der Mitralklappeninsuffizienz (degenerativ, funktionell, gemischt) werden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben (n, %). Im Anschluss an die deskriptive Statistik wurden verschiedene Tests angewandt, um verschiedene klinische Fragestellungen zu überprüfen. Dazu zählen beispielsweise die Überprüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Zeitpunkten eines Merkmals. Bei allen statistischen Tests wird das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt, sodass ein p-Wert < 0,05 bedeutet, dass ein signifikantes Ergebnis vorliegt. Für normalverteilte Parameter wurde der t-Test für unabhängige Stichproben als auch die einfaktorielle Varianzanalyse angewandt, sofern bei letzterem die unabhängige Variable mehr als 2 kategoriale Stichproben beinhaltet. Für nicht parametrische Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Gruppen eingesetzt. Stichproben, die über den Zeitverlauf miteinander verbunden sind, wurden bei normalverteilten Merkmalen mittels gepaarten t-Test, bei verteilungsfreien Variablen durch den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Wilcoxon-Test für gebundene Stichproben bei zwei Stichproben) überprüft. Bei Überlebenszeitanalysen (time-to-event-Analyse) wurde die Kaplan-Meier-Kurve und der log-rank-Test zur Überprüfung auf Unterschiede zwischen verschiedenen Stichproben verwendet.

Alle untersuchten Merkmale waren Gegenstand der regulären klinischen und hämodynamischen Verlaufskontrolle und befanden sich zum Zeitpunkt der Erhebung bereits im System der Uniklinik. Eine persönliche Betreuung oder Untersuchung eines Patienten fand zu keinem Zeitpunkt statt. Die Daten wurden zunächst namentlich aufgenommen und anschließend vollständig pseudonymisiert der Auswertung zugeführt. Eine Rückverfolgung der einzelnen Patienten ist aus der Datenauswertung nicht möglich. Die Auswertung thematisiert keine individuellen Behandlungsverläufe, sondern dient der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs.

3.2 Invasive Datenerhebung

3.2.1 Der Rechtsherzkatheter

Für die *Einschwemm-Methode* wird klassischerweise der Swan-Ganz-Einschwemm-Katheter (Ballon-Einschwemm-Katheter) verwendet. Ein Ballon vor der Katheterspitze ermöglicht nach passivem Vordringen des Katheters mit dem venösen Blutstrom bis zur Wedge-Position, diesen durch Aufblasen zu positionieren. [29] Der genannte Katheter wurde nach den amerikanischen Kardiologen H.J.C. Swan sowie William Ganz benannt, welche den ursprünglichen Katheter mit einem Ballon an der Katheterspitze versehen. [41] Da hier zugleich das Herzminutenvolumen nach der Thermodilutionsmethode bestimmt wird, wird dieser zugleich als Thermodilutionskatheter bezeichnet.

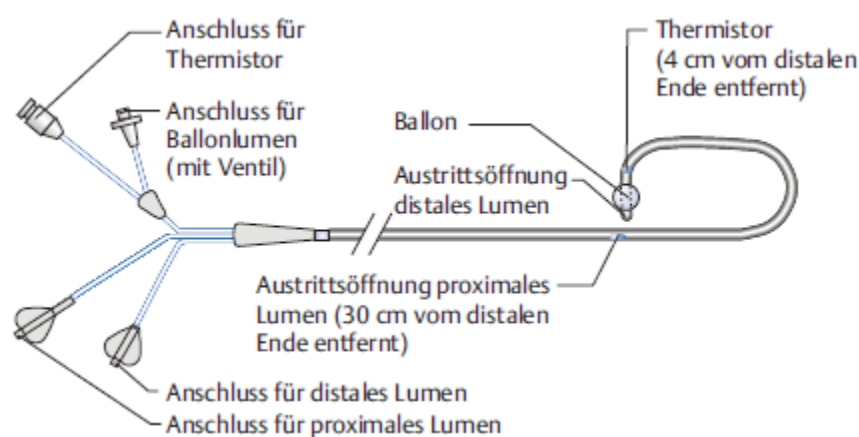


Abb. 6: Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz-Katheter) [3]

Es sollte grundsätzlich ein Basis-Datensatz erhoben werden, welcher den pulmonal arteriellen Druck (PAP) systolisch, diastolisch und gemittelt (Mitteldruck); den pulmonal-

arteriellen Verschlussdruck (PCWP), den rechtsventrikulären Druck (RVP) systolisch und enddiastolisch; den rechtsatrialen Druck (RAP), den transpulmonalen Gradienten (TPG), die Sauerstoffsättigung arteriell, in der Pulmonalarterie und in der oberen Hohlvene sowie das Herzzeitvolumen und den pulmonal vaskulären Widerstand erfasst. [41] Laut aktualisierten PH-Leitlinien [42] sollten folgende Parameter im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen werden: rechtsatrialer Druck (RAP), sPAP, dPAP, mPAP, (systolischer, diastolischer und mittlerer Druck der Pulmonalarterie), PCWP_mean (mittlerer pulmonalarterieller Verschlussdruck), CO (cardiac output), arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, der systemische Blutdruck, PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand), PVRI (pulmonal vascular resistance index, WU/m²), TPR (total pulmonaler Widerstand, mPAP/CO), CI (cardiac index), SV (Schlagvolumen), SVI (Schlagvolumenindex) und PAC (pulmonale Compliance).

Die für die Analysen verwendeten Daten (siehe Kapitel 3) stammen aus dem Herzkatheter-Programm „Mesh“, erhoben an der Uniklinik Köln.

3.2.2 Erhebung hämodynamischer invasiver Parameter

Die im Zuge des Einschwemm-Verfahrens (Rechtsherzkatheter) gemessenen hämodynamischen Daten im Rahmen der MitraClip®-Intervention (Erhebung invasiver Parameter) sollen hier durch Erläuterung der Druckkurveninterpretation näher beleuchtet werden:

Die Druckkurve besteht aus bestimmten Komponenten mit folgenden Bezeichnungen: einer a-Welle, c-Welle, einem x-Tal, einer v-Welle und einem y-Tal. In Abb. 5 sind diese mit entsprechenden Schriftzeichen vermerkt. Die Referenzbereiche der Druckwerte werden im Kapitel 3 unter Baseline näher erörtert. Zu erwähnen sei hier, dass die angegebenen Referenzwerte in der Literatur aufgrund von Unterschieden in den Studienpopulationen leicht abweichende Richtwerte angeben.

Die **a-Welle** entspricht der Vorhofkontraktion und wird am Ende der p-Welle im EKG angezeigt. Die **c-Welle** auf dem Weg bis zum x-Tal entsteht aufgrund der AV-Klappen-Vorwölbung am Anfang der Systole. Das **x-Tal** verdeutlicht das Drucktief durch Senkung des Vorhofdrucks während der Systole. Die **v-Welle** zeigt die Vorhoffüllung am Ende der T-Welle im EKG. Das **y-Tal** stellt das Druckminimum in der Frühdiastole bei Ventrikel-füllung dar. Darauf folgt erneut die a-Welle. [43]

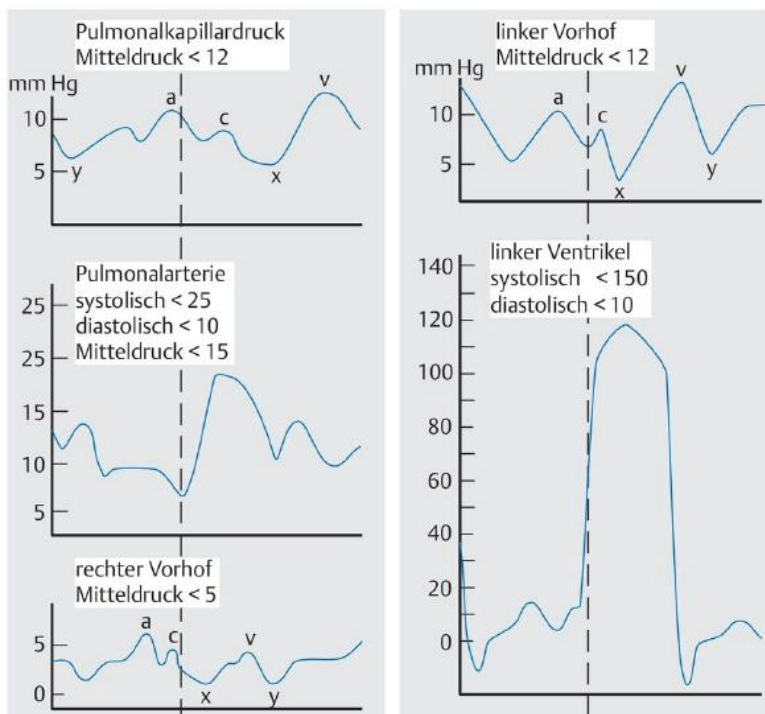


Abb. 7: Druckkurven am Beispiel des Pulmonalkapillar-, Pulmonalarteriendrucks sowie des LA, LV und des RA [32]

Der LA_a, LA_v und LA_{mean}-Druck (linker Vorhof) sowie der Druck des LV (linker Ventrikel) und des LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck) werden entsprechend der Druckkurven und des EKG-Verlaufs während des Rechtsherzkatheters registriert und aufgezeichnet. Dies gilt zugleich für die Drücke im rechten Vorhof (RA_a, RA_v, RA_{mean}) und rechten Ventrikel (RV, RVEDP (rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck)).

Die Druckverhältnisse der Lungenstrombahn werden durch Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) und des PA-Drucks (Pulmonalarteriendruck) geprüft. Die Werte der a- und v-Kurve und des mittleren Druckwertes werden bei Aufzeichnung des Wedge-Druckes festgehalten (PCWP_a, PCWP_v, PCWP_{mean}).

Der Pulmonalkapillardruck (PC-Druck, PCWP-Druck) kann annähernd dem linksatrialen Druck gleichgesetzt werden. [43]

Der systolische Pulmonalarteriendruck entspricht dem systolischen Druck des rechten Ventrikels (PAP_{sys} ~ RV_{sys}), der diastolische Druck der Pulmonalarterie der des mittleren PC-Druckwertes (PAP_{dia} ~ PCWP_{mean}). [43]

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist ein von Gewicht, Größe, Alter, Stoffwechsellage und Geschlecht abhängiger Parameter und liegt physiologisch zwischen 6 und 8 Liter pro Minute. Die Bestimmung erfolgte nach der Sauerstoffmethode nach Fick. Die *Sauerstoffmethode nach Adolf Fick (1870)* benutzt hierbei Sauerstoff als Indikator mit folgender Formel: $HMV = \text{Indikatoraufnahme } VO_2 \text{ (ml/min)} / \text{arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (ml/100 ml)} \cdot 10 \text{ in l/min.}$

Die Sauerstoffaufnahme wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche, des Geschlechts und des Alters sowie empirischen Werten des Verbrauchs von Sauerstoff nach bestimmter Formel berechnet. Die Methode ist insgesamt sehr aufwendig und findet aus diesem Grund selten Einsatz, obwohl sie vergleichbare Ergebnisse wie die Thermodilutionsmethode liefert. Letztere misst mittels Thermodilutionskatheter den Temperaturabfall der eingespritzten kalten isotonen Flüssigkeit in der Pulmonalarterie.

Der Cardiac Index (CI) gibt das Herzzeitvolumen im Verhältnis zur Körperoberfläche wieder. Hierdurch kann der Einflussfaktor Größe und Gewicht minimiert werden. $CI = HMV / \text{Körperoberfläche l/min/m}^2$ [32]

Das effektive Schlagvolumen (stroke volume/ SV) wird durch Umwandlung der Formel $HZV = SV \times HF$ aus dem Quotienten effektives HZV und Herzfrequenz berechnet. Das effektive Schlagvolumen bezeichnet hierbei das bei Klappeninsuffizienz effektiv beförderte Volumen in den Systemkreislauf. Das effektive Herzzeitvolumen kann durch die Methode nach Fick oder durch die Thermodilutionsmethode bestimmt werden. Das totale Schlagvolumen ist die Differenz zwischen enddiastolischen und endsystolischen Schlagvolumen ($SV_{tot} = LVEDV - LVESV$) und wird laevokardiografisch bestimmt. Der Schlagvolumenindex (SVI) ist der Quotient aus Cardiac Index und der Herzfrequenz.

Das Hämoglobin (Hb) wird aus entnommener Blutprobe mittels Blutgasanalyse (BGA) ermittelt.

Der „PAPI“ (Pulmonal Arterial Pressure Index) wird durch die Formel $PAP_{sys} - PAP_{dia} / RA_{mean}$ berechnet.

Der „RVSWI“ (Right Ventricular Stroke Work Index) wird wie folgt errechnet: $(PA_{mean} - RA_{mean}) \cdot \text{Schlagvolumenindex (SVI)}$.

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) (Pulmonary Vascular Resistance) kann durch die Formel $(PAP_{mean} - PCWP_{mean}) / HZV$ berechnet werden. Statt des Pulmonalkapillardrucks kann der mittlere linksatriale Druck eingesetzt werden.

Die pulmonale Compliance (PAC) wird durch $SV / (PAP_{sys} - PAP_{dia})$ bzw. vereinfacht durch $\Delta V / \Delta P$ ausgedrückt.

4 Ergebnisse

4.1 Merkmale des Studienkollektivs (Baseline)

Das Studienkollektiv bildet eine Gesamtheit von 212 Patienten, davon 115 männlich, 97 weiblich (Tab. 5), welche eine MitraClip-Therapie im Zeitraum von 2012 bis 2017 erhielten und einen periprozeduralen Rechtsherzkatheter.

Tabelle 5: Baseline der Klinischen Parameter		
Klinische Parameter	Werte	Anzahl (n)
Alter (Jahre)	77,8 ± 8,3	212
Geschlecht männlich, n (%)	115 (54,2)	
Geschlecht weiblich, n (%)	97 (45,8)	
Gewicht (kg)	72 (IQR 62 - 82)	211
Größe (cm)	169,8 ± 9,8	209
BMI (kg/m²)	24,7 (IQR 22 - 27,7)	211
NYHA-Klasse		
NYHA I, n (%)	-----	
NYHA II, n (%)	11 (6,6)	
NYHA III, n (%)	130 (78,3)	
NYHA IV, n (%)	25 (15,1)	
6- Minuten-Gehtest (6-MGT)		
6-MGT (m)	205 (IQR 132 - 334,5)	137
Laborparameter NT-pro-BNP		
NT-pro-BNP (ng/L)	3148 (IQR 1496,3 - 6617,3)	190
MI-Typ (n = 211)		
MI-Typ 1, degenerativ, n (%)	93 (44,1)	
MI-Typ 2, funktionell, n (%)	98 (46,4)	
MI-Typ 3, gemischt, n (%)	20 (9,5)	

Werte-Angaben: Kategoriale Variablen: Anzahl und Prozent [n, (%)], normalverteilte/parametrische Werte: Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), nicht normalverteilte/nicht

parametrische Werte: Median und Interquartilsabstand (IQR). Die Abkürzung "n" steht für "number" (Anzahl). Neben den jeweiligen Parametern in der linken Spalte steht die zugehörige Einheit in Klammer. BMI = Body-Mass-Index, FU = Follow-up, NYHA = New York Heart Association, MI = Mitralklappeninsuffizienz, NT-pro-BNP = N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide.

78,3 Prozent der Studienpopulation werden wie in Tabelle 5 dargestellt der NYHA-Klasse 3 zugeordnet. Der Funktionsparameter 6-MGT hat einen Median von 205 Meter (IQR 132 - 334,5) (n = 137). Der Laborparameter NT-pro-BNP zeigt einen Ausgangswert von 3148 ng/L (IQR 1496,3 - 6617,3) (n = 190).

Insgesamt weist die Studienpopulation 93 degenerative, 98 funktionelle und 20 gemischte Formen der Mitralklappeninsuffizienz auf (Abb. 8).

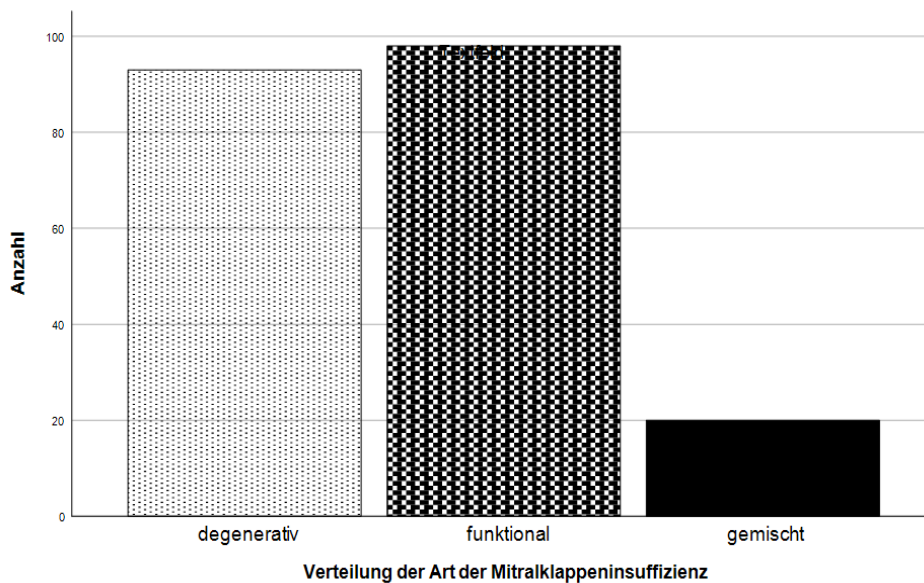


Abb. 8: Verteilung der Arten der Mitralklappeninsuffizienz

degenerativ: 93 (44,1 %); funktionell: 98 (46,4 %); gemischt: 20 (9,5 %)

Werte-Angaben: Kategoriale Variablen: Anzahl und Prozent [n, (%)]

Tabelle 6 zeigt die Verteilung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz zu Baseline. Sie zeigt mit gerundet 71,4 % den größten Anteil für eine hochgradige Insuffizienz der Mitralklappe, gefolgt von 28,2 % mit Grad 3.

Tabelle 6: Echokardiographische Parameter zu Baseline			
Mitralklappeninsuffizienz MI Grad (n = 206)			
MI-Grad 1, n (%) leichtgradig		-----	
MI-Grad 2, n (%) leicht- bis mittelgradig		1 (0,49)	
MI-Grad 3, n (%) mittel- bis hochgradig		58 (28,15)	
MI-Grad 4, n (%) hochgradig		147 (71,36)	
EF-Kategorien (n = 186)			
> 55, n (%)		65 (34,9)	
45 - 54, n (%)		22 (11,8)	
35 - 44, n (%)		38 (20,4)	
< 35, n (%)		61 (32,8)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz TI Grad (n = 179)			
TI-Grad 0 keine TI, n (%)		6 (3,4)	
TI-Grad 1 leichtgradig, n (%)		67 (37,4)	
TI-Grad 2 leicht- bis mittelgradig, n (%)		34 (19)	
TI-Grad 3 mittel- bis hochgradig, n (%)		37 (20,7)	
TI-Grad 4 hochgradig, n (%)		35 (19,6)	
TK_dPmax (mmHg)		45,6 ± 15,2	n = 160
PAP_sys (mmHg)		56,5 ± 17	n = 147
VCI (n = 143)			
VCI nicht dilatiert und atemvariabel, n (%)		95 (66,4)	
VCI dilatiert, nicht atemvariabel > 21mm, n (%)		31 (21,7)	
VCI nicht dilatiert, nicht atemvariabel, n (%)		9 (6,3)	
VCI dilatiert, atemvariabel > 21mm, n (%)		8 (5,6)	
		Referenzwerte *	
		männlich	weiblich
LA (mm)	48 (43 - 52,3) n = 126	30- 40	27 - 38
LA (cm²)	29 (26 - 34,3) n = 88	≤ 20	≤ 20
LA Vol. (ml)	99 (79 - 121) n = 71	18 - 58	22 - 52
LAVI (ml/m²)	56,5 (46 - 70,7) n = 130	22 ± 6	22 ± 6

LVEDD (mm)	55,9 ± 9,7 n = 168	42 - 58	38 - 52
IVSD (mm)	11 (9 - 13) n = 156	6 - 10	6 - 9
RA (cm²)	22,9 (17,9 - 28) n = 156	≤ 20	≤ 20
RA (ml/m²)	33 (26,5 - 50,2) n = 29	25 ± 7	21 ± 6
RV (mm)	38,5 (33 - 44) n = 168	33 ± 4 (25 - 41)	
TAPSE (mm)	18 (15 - 22) n = 177	24 ± 3,5 (≥ 17)	

* [9, 30, 33]

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). MI = Mitralklappeninsuffizienz, EF = Ejektionsfraktion, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, TK dPmax = maximaler Druckgradient der Trikuspidalklappe, PAP_sys = systolisch pulmonaler arterieller Druck, VCI = Vena Cava Inferior, LA = linkes Atrium, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, IVSD = interventrikuläre Septumdicke, RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

Die echokardiographischen Parameter zeigen linksatrial erhöhte Werte, sowohl was den Diameter, die Fläche, das Volumen und den linksatrialen Volumenindex betrifft. Die Mehrheit der Patienten zeigt eine leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad 1. Grad 2 bis 4 sind jeweils mit ca. 20 Prozent ähnlich verteilt. Bei Betrachtung der EF (Ejektionsfraktion) fällt der höchste Anteil in die Kategorie > 55 % mit 34,9 Prozent und in die Kategorie < 35% mit 32,8 Prozent.

Die invasiven Werte zu Baseline werden in Tabelle 7 mit Referenzwerten nach Buber & Opotowsky* [33], Lapp (Herzkatheterbuch) ** [32] und den aktualisierten PH-Leitlinien *** [42] vorgestellt.

Tabelle 7: Invasive Parameter zu Baseline		
	prä MC-Intervention	Referenz-Werte*/**
LA_a (mmHg)	19 (14 - 30) n = 181	10 (4 - 14) * (4 - 12) **
LA_v (mmHg)	24 (17 - 35,5) n = 181	12 (6 - 16) * (5 - 15) **
LA_mean (mmHg)	14 (10 - 19) n = 181	8 (6 - 11) * (6 - 12) **
LVSP (mmHg)	107 (94 - 117) n = 153	120 (90 - 140) *
LVEDP (mmHg)	14 (11 - 18) n = 152	8 (6 - 12) *
RA_a (mmHg)	13 (10 - 16,5) n = 205	6 (3 - 6) * (3 - 9) **
RA_v (mmHg)	12 (9 - 15,8) n = 205	5 (1 - 4) * (2 - 6) **

RA_mean (mmHg)	10 (8 - 13) n = 205	3 (1 - 5) * (2 - 5) ** (2 - 6) ***
RVSP (mmHg)	46 (36 - 56) n = 203	25 (20 - 30) *
RVEDP (mmHg)	11 (8 - 14) n = 195	4 (2 - 7) * (4 - 8) **
PCWP_a (mmHg)	21 (17 - 26) n = 193	10 (4 - 14) * (4 - 12) **
PCWP_v (mmHg)	24 (18 - 33) n = 193	12 (6 - 16) * (5 - 15) **
PCWP_mean (mmHg)	17 (13 - 23,8) n = 193	9 (5 - 12) * (6 - 12) **
PAP_sys (mmHg)	45,8 (37 - 56,5) n = 210	25 (16 - 30) * (15 - 30) **/***
PAP_dia (mmHg)	17 (13,5 - 22) n = 210	9 (4 - 13) * (5 - 16) ** (4 - 12) ***
PAP_mean (mmHg)	29 (24 - 36,3) n = 210	15 (9- 18) * (10 - 22) ** (8 - 20) ***
TPG_PCWP (mmHg)	10,5 (8 - 14,5) n = 193	PAPmean- PCWPmean
TPG_LA (mmHg)	14,5 (10,3 - 18) n = 177	PAPmean-LAmean
DPG_PCWP (mmHg)	-1,2 ± 5,4 n = 193	PAPdia-PCWPmean
DPG_LA (mmHg)	2,3 (-2 - 6) n = 178	PAPdia-LAmean
SPO2_art. (%)	100 (99 - 100) n = 210	95 - 100 % ***
SPO2_ven. (%)	68 (62,1 - 72,6) n = 204	≥ 70 % [44] 65 - 80 % ***
Hb (g/dl)	12,3 ± 1,6 n = 210	≥ 13 g/dl ♂ ≥ 12 g/dl ♀[45]
HF /min	60 (53 - 69,3) n = 212	
HZV (l/min)	4,2 (3,5 - 5,1) n = 203	5,8 (3,6 - 8) * (4 - 8) ***
CI (l/min/m ²)	2,3 (1,9 - 2,7) n = 202	3,3 (2,2 - 5) * (2,5 - 4) ***
SV (ml)	71,2 (52 - 89,2) n = 203	90 (50 - 150) * (60 - 100) ***
SVI (ml/m ²)	38,3 (28,9 - 48) n = 202	33 - 47 ***
PVR (WU, wood units)	2,5 (1,8 - 3,4) n = 184	0,9 (0,3 - 2,3) * (0,6 - 1,5) ** (0,3 - 2) ***
PAC (ml/mmHg)	2,5 (1,8 - 3,6) n = 203	> 2.3 ***
RA: PCWP (mmHg)	0,6 ± 0,2 n = 190	
RA: LA (mmHg)	0,7 (0,5 - 0,9)	

	n = 178	
PAPI (mmHg/m²)	2,8 (2 - 3,7)	
	n = 204	
RVSWI g/m/beat/m²	706,3 (512 - 912,5)	
	n = 197	

Werte-Angaben in Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), Median (Interquartilsabstand)/ (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). PCWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Verschlussdruck), LA = linksarterieller Druck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Druck), LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, LVSP = linksventrikulärer systolischer Druck, RA = rechtsatrialer Druck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Druck), RVSP = rechtsventrikulärer systolischer Druck, RVEDP = rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck, RV = rechter Ventrikeldruck, PA = pulmonalarterieller Druck (systolisch (sys), diastolisch (dia), mittlerer Druck (mean)), TPG = transpulmonaler Gradient $(PA_mean - PCWP_mean) / (PA_mean - LA_mean)$, DPG = diastolisch pulmonaler Gradient $(PA_dia - PCWP_mean) / (PA_dia - LA_mean)$, SpO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung, SpO_{2_v} = venöse Sauerstoffsättigung, Hb = Hämoglobin, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, CI = Cardiac Index, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, PVR = Pulmonary Vascular Resistance, PAC = Pulmonale Compliance, PAPI = Pulmonal Arterial Pressure Index, RVSWI = Right Ventricular Stroke Work Index.

Die präinterventionellen Werte der LA-Drücke und der LVEDP sind erhöht. Die rechtsatrialen Druckverhältnisse zeigen ebenso wie der rechte Ventrikel Erhöhungen. Das Herzzeitvolumen (HZV), der Cardiac Index (CI), das Schlagvolumen (SV) und der Schlagvolumenindex (SVI) zeigen im Mittel erniedrigte Werte. Demgegenüber ist der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) erhöht.

4.2 Veränderung periinterventioneller echokardiographischer Parameter

Im Folgenden werden die echokardiographischen Daten mit Angabe der Baseline-Werte und der Follow-up-Werte dargestellt (Tab. 8). Die Anzahl der erhobenen Daten wird unter „n“ angegeben. Der zeitliche Verlauf des MI-Grades wird weiter unten in eigenem Subkapitel dargestellt.

Tabelle 8: Zeitlicher Verlauf periinterventioneller echokardiographischer Parameter								
	Baseline (BL; n = 211)		Follow-up Entlassung (FU 1; n = 193)		Follow-up 30 Tage (FU 2; n = 164)		Follow-up 12 Monate (FU 3; n = 112)	
EF-Kategorien (n = 186, 167, 160, 110)								
(> 55), n (%)	65 (34,9)		56 (33,5)		49 (30,6)		41 (37,3)	
(45 - 54), n (%)	22 (11,8)		30 (18)		29 (18,1)		16 (14,5)	
(35 - 44), n (%)	38 (20,4)		23 (13,8)		23 (14,4)		19 (17,3)	
(< 35), n (%)	60 (32,4)		58 (34,7)		59 (36,9)		34 (30,9)	
LA (mm)	48 (43,5 - 52,5)	n = 126	46 (44 - 51)	n = 83	47 (44 - 51)	n = 93	47 (43 - 50)	n = 49
LA (cm²)	29 (26 - 34,3)	n = 88	29 (24 - 33,9)	n = 67	28,9 (23 - 34,7)	n = 64	31,1 (22 - 36,3)	n = 30
LA Vol. (ml)	99 (79 - 121)	n = 71	102,5 (73,5 - 123,2)	n = 41	-----		-----	
LAVI (ml/m²)	56,5 (46 - 70,7)	n = 130	56,5 (46,2 - 70,4)	n = 92	61 (47- 78,3)	n = 61	55,7 (43 - 73)	n = 62
LVEDD (mm)	55 (48 - 63)	n = 168	54 (46 - 61)	n = 131	54 (46 - 62)	n = 150	56 (47 - 62)	n = 107
IVSD (mm)	11 (9 - 13)	n = 156	11 (10 - 13)	n = 117	11 (10 - 13)	n = 127	11 (9 - 13)	n = 99
RA (cm²)	22,9 (17,9 - 28)	n = 156	24 (18 - 29)	n = 146	22,1 (17- 28,7)	n = 134	22 (18,5 - 28)	n = 95
RA (ml/m²)	33 (26,5 - 50,2)	n = 29	33 (28 - 39)	n = 16	35 (33 - 53,8)	n = 23	33 (28,5 - 33)	n = 20
RV (mm)	38,5 (33 - 44)	n = 168	39 (33 - 44)	n = 147	39 (33 - 44)	n = 143	37 (33 - 43)	n = 99
TAPSE (mm)	18 (15 - 22)	n = 177	19 (16 - 23)	n = 151	18 (15,4 - 22)	n = 146	19 (16 - 23,5)	n = 101

TI-Grad (n = 179, 174, 155, 104)								
TI-Grad 0 keine TI, n (%)	6 (3,4)		8 (4,6)		7 (4,5)		5 (4,8)	
TI-Grad 1 leichtgradig, n (%)	67 (37,4)		68 (39,1)		64 (41,3)		49 (47,1)	
TI-Grad 2 leicht- bis mittelgradig, n (%)	34 (19)		56 (32,2)		50 (32,3)		37 (35,6)	
TI-Grad 3 mittel- bis hochgradig, n (%)	37 (20,7)		10 (5,7)		12 (7,7)		2 (1,9)	
TI-Grad 4 hochgradig, n (%)	35 (19,6)		32 (18,4)		22 (14,2)		11 (10,6)	
TK_dPmax (mmHg)	44,5 (35 - 54)	n = 160	40 (33 - 47)	n = 148	38 (29 - 47)	n = 139	39 (32 - 50)	n = 91
PAP_sys (mmHg)	54 (45 - 67)	n = 147	51 (41 - 61)	n = 119	50 (40 - 61,3)	n = 114	49 (38,5 - 61)	n = 69
VCI (Vena cava inferior) (n = 143, 153, 148, 97)								
VCI I nicht dilatiert und atemvariabel, n (%)	95 (66,4)		97 (63,4)		109 (73,6)		73 (75,3)	
VCI II dilatiert, nicht atemvariabel > 21mm, n (%)	31 (21,7)		40 (26,1)		26 (17,6)		18 (18,6)	
VCI III nicht dilatiert, nicht atemvariabel, n (%)	9 (6,3)		10 (6,5)		4 (2,7)		2 (2,1)	
VCI IV dilatiert, atemvariabel > 21mm, n (%)	8 (5,6)		6 (3,9)		9 (6,1)		4 (4,1)	
iASD (iatrogener atrialer Septumdefekt) (n = 113, 80, 38)								
kein iASD, n (%)	-----		20 (17,7)		21 (26,3)		14 (36,8)	
iASD vorhanden, n (%)	-----		93 (82,3)		59 (73,8)		24 (63,2)	

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD), Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). EF = Ejektionsfraktion, HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFmrEF = Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction, HFrEF = Heart Failure with reduced Ejection Fraction, LA = linkes Atrium, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, IVSD = interventrikuläre Septumdicke, RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, TK_dPmax = maximaler Druckgradient der Trikuspidalklappe, PAP_sys = systolischer Druck der Pulmonalarterie, VCI = Vena cava inferior, iASD = iatrogener atrialer Septumdefekt.

Tabelle 9 zeigt die jeweiligen p-Werte für den Vergleich zwischen prä- und postinterventionellen Werten sowie die Anzahl an getesteten Probanden. Hierbei werden jene Patienten mit vorhandenen Daten zu beiden Erhebungszeitpunkten getestet, angegeben durch die Anzahl „n“.

Tabelle 9: Statistischer Vergleich der prä- zu postinterventionellen echokardiographischen Daten						
Parameter	Vergleich prä MC - Entlassung p-Wert	n	Vergleich prä MC - 30 Tage p-Wert	n	Vergleich prä MC - ein Jahr p-Wert	n
EF-Klasse	0,457	153	0,772	142	0,170	99
LA (mm)	0,514	60	0,497	66	0,596	34
LA (cm ²)	0,894	36	0,037	34	0,345	13
LA Vol. (ml)	0,284	38	---	---	---	---
LAVI (ml/m ²)	0,727	79	0,213	48	0,629	52
LVEDD (mm)	0,042	107	0,003	121	0,017	88
IVSD (mm)	0,958	95	0,671	100	0,098	79
RA (cm ²)	0,635	119	0,215	107	0,816	72
RA (ml/m ²)	0,655	6	0,249	9	0,655	4
RV (mm)	0,878	127	0,371	123	0,989	82
TAPSE (mm)	0,793	137	0,647	129	0,250	87
TI-Grad	0,042	153	< 0,001	133	0,007	91
TK_dPmax	< 0,001	118	< 0,001	107	< 0,001	75
PAP_sys (mmHg)	0,011	94	0,002	85	0,040	55
VCI	0,677	113	0,452	108	0,352	73

Werte-Angaben: "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert), EF = Ejektionsfraktion, LA = linkes Atrium, LAVI = linksatrialer Volumenindex, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, IVSD = interventrikuläre Septumdicke, RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz, TK_dPmax = maximaler Druckgradient der Trikuspidalklappe, PAP_sys = systolischer Druck der Pulmonalarterie, VCI = Vena cava inferior.

Aus Tabelle 8 und 9 ist ersichtlich, dass sich die LA-Fläche (cm²) nach 30 Tagen signifikant von 29 cm² (IQR 26 - 34,3 cm²) auf 28,9 cm² (IQR 23 - 34,7 cm²) reduziert (p = 0,037). Der LVEDD-Wert sinkt nach Entlassung und nach 30 Tagen signifikant zur Baseline (von 55 mm (IQR 48 - 63 mm) auf 54 mm (IQR 46 - 61 mm) bei Entlassung (p = 0,042) und auf 54 mm (IQR 46 - 62 mm) nach 30 Tagen (p = 0,003)). Nach einem Jahr erhöht sich der Wert auf 56 mm (IQR 47 - 62 mm) signifikant (p = 0,017).

Des Weiteren verbessert sich der präinterventionelle TI-Grad im Vergleich zum Follow-up sowohl bei Entlassung (p = 0,042) als auch nach 30 Tagen (p < 0,001) und nach einem Jahr (0,007) signifikant. Der maximale Druckgradient der Trikuspidalklappe (TK_dPmax) sinkt zu allen FU-Zeitpunkten signifikant gegenüber dem Baseline-Wert (p-Wert < 0,001) (von 44,5 mmHg (IQR 35 - 54 mmHg) auf 40 mmHg (IQR 33 - 47 mmHg) bei Entlassung, auf 38 mmHg (IQR 29 - 47 mmHg) nach 30 Tagen und auf 39 mmHg (IQR 32 - 50 mmHg) nach einem Jahr). Der systolische Pulmonalarteriendruck sinkt von 54 mmHg (IQR 45 - 67 mmHg) auf 51 mmHg (IQR 41 - 61 mmHg) bei Entlassung (p = 0,011), auf 50 mmHg (IQR 40 - 61,3 mmHg) nach 30 Tagen (p = 0,002) und auf 49 mmHg (IQR 38,5 - 61 mmHg) nach einem Jahr (p = 0,040) signifikant. Der niedrigste Wert wird nach einem Jahr erreicht.

4.3 Veränderung periinterventioneller invasiver Parameter

Die erhobenen invasiven Parameter werden in Tabelle 10 gereiht nach Erhebungszeitpunkt, Anzahl der Parameter, Angabe der Referenzwerte sowie statistisch errechnetem p-Wert dargestellt. Die jeweiligen invasiven Variablen wurden durch den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen auf statistische Signifikanz zwischen prä- und postinterventionell geprüft.

Tabelle 10: Zeitlicher Verlauf periinterventioneller invasiver Parameter						
	prä MC-Intervention		post MC-Intervention		Referenzwerte*/**	p-Wert
LA_a (mmHg)	19 (14 - 30)	n = 181	17 (12 - 23)	n = 187	10 (4 - 14) * (4 - 12) **	< 0,001 n = 176
LA_v (mmHg)	24 (17 - 35,5)	n = 181	19 (14 - 26)	n = 187	12 (6 - 16) * (5 - 15) **	< 0,001 n = 176
LA_mean (mmHg)	14 (10 - 19)	n = 181	13,5 (10 - 17)	n = 187	8 (6 - 11) * (6 - 12) **	< 0,001 n = 176
LVSP (mmHg)	107 (94 - 117)	n = 153	107 (96 - 119,5)	n = 137	120 (90 - 140) *	0,152 n = 135
LVEDP (mmHg)	14 (11 - 18)	n = 152	12 (9 - 15)	n = 136	8 (6 - 12) *	< 0,001 n = 133
RA_a (mmHg)	13 (10 - 16,5)	n = 205	12 (8,6 - 15)	n = 188	6 (3 - 6) * (3 - 9) **	< 0,001 n = 182
RA_v (mmHg)	12 (9 - 15,8)	n = 205	11 (8 - 15)	n = 188	2 (1 - 4) * (2 - 6) **	< 0,001 n = 182
RA_mean (mmHg)	10 (8 - 13)	n = 205	9 (6 - 12)	n = 188	2 (1 - 5) * (2 - 5) ** (2 - 6) ***	< 0,001 n = 182
RVSP (mmHg)	46 (36 - 56)	n = 203	41 (35 - 51)	n = 169	25 (20 - 30) *	< 0,001 n = 165
RVEDP (mmHg)	11 (8 - 14)	n = 195	8 (6 - 12,8)	n = 164	2 (2 - 7) * (4 - 8) **	< 0,001 n = 154
PCWP_a (mmHg)	21 (17 - 26)	n = 193	16,5 (13 - 23,3)	n = 166		< 0,001 n = 158
PCWP_v (mmHg)	24 (18 - 33)	n = 193	18 (13,8 - 25)	n = 166		< 0,001 n = 158
PCWP_mean (mmHg)	17 (13 - 23,8)	n = 193	14 (10 - 19)	n = 166	9 (5 - 12) * ≤ 15 ***	< 0,001 n = 158
PAP_sys (mmHg)	45,8 (37 - 56,5)	n = 210	42,8 (35,5 - 50,5)	n = 178	25 (16 - 30) * (15 - 30) **/**	0,002 n = 177
PAP_dia (mmHg)	17 (13,5 - 22)	n = 210	15 (11,5 - 19,5)	n = 178	9 (4 - 13) * (5 - 16) ** (4 - 12) ***	< 0,001 n = 177
PAP_mean (mmHg)	29 (24 - 36,3)	n = 210	26,5 (22,4 - 33)	n = 178	15 (9 - 18) * (10 - 22) ** (8 - 20) ***	< 0,001 n = 177

SPO2_art. (%)	100 (99 - 100)	n = 210	100 (99 - 100)	n = 195	95 - 100 ***	0,162 n = 195
SPO2_ven. (%)	68 (62,1 - 72,6)	n = 204	78,5 (72,5 - 82,1)	n = 167	65 - 80 ***	< 0,001 n = 162
Hb (g/dl)	12,3 ± 1,6	n = 210	-----		≥ 13 g/dl ♂ ≥ 12 g/dl ♀[45]	-----
HF /min	60 (53 - 69,3)	n = 212	60 (53 - 70)	n = 207		0,322 n = 207
HZV (l/min)	4,2 (3,5 - 5,1)	n = 203	6,2 (4,8 - 7,5)	n = 166	5,8 (3,6 - 8) *	< 0,001 n = 161
CI (l/min/m²)	2,3 (1,9 - 2,7)	n = 202	3,4 (2,6 - 4,1)	n = 166	3,3 (2,2 - 5) * 2,5 - 4 ***	< 0,001 n = 161
SV (ml)	71,2 (51,9 - 89,2)	n = 203	103,9 (80,2 - 140,6)	n = 166	90 (50 - 150)* 60 - 100 ***	< 0,001 n = 161
SVI (ml/m²)	38,3 (28,9 - 48)	n = 202	56 (43,2 - 73,5)	n = 166	33 - 47 ***	< 0,001 n = 161
PVR (WU, wood units)	2,5 (1,8 - 3,4)	n = 184	2 (1,4 - 2,7)	n = 155	0,9 (0,3 - 2,3) * (0,6 - 1,5) ** (0,3 - 2) ***	< 0,001 n = 143
PAC (ml/mmHg)	2,5 (1,8 - 3,6)	n = 203	3,7 (2,7 - 5)	n = 166	SV/ (PAP_sys - PAP_dia) > 2,3 ***	< 0,001 n = 161
RA: PCWP (mmHg)	0,6 ± 0,2	n = 190	0,6 ± 0,2	n = 165		< 0,001 n = 156
RA: LA (mmHg)	0,7 (0,5 - 0,9)	n = 178	0,7 (0,5 - 0,8)	n = 172		0,015 n = 160
PAPI (mmHg/m²)	2,8 (2 - 3,7)	n = 204	3,1 (2,3 - 4,3)	n = 117	PAP_sys - PAP_dia / RA_mean	< 0,001 n = 171
RVSWI g/m/beat/m²	706,3 (512 - 912,5)	n = 197	976 (723,5 - 1306,3)	n = 163	(PA_mean - RA_mean) x SVI	< 0,001 n = 154

* Buber & Opotowsky [33], **Lapp (Herzkatheterbuch) [32], *** ESC/ERS Leitlinien PH [42]
Werte-Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Median (Interquartilsabstand)/ (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert), PCWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck (a-Welle, v- Welle, mittlerer Verschlussdruck), LA = linksarterieller Druck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Druck), LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, LVSP = linksventrikulärer systolischer Druck, RA = rechtsatrialer Druck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Druck), RVSP = rechtsventrikulärer systolischer Druck, RVEDP = rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck, RV = rechter Ventrikeldruck, PA = pulmonalarterieller Druck (systolisch (sys), diastolisch (dia), mittlerer Druck (mean), SpO2_art. = arterielle Sauerstoffsättigung, SpO2_ven. = venöse Sauerstoffsättigung, Hb = Hämoglobin, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, CI = Cardiac Index, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, PVR = Pulmonary Vascular Resistance, PAC = Pulmonale Compliance, PAPI = Pulmonal Arterial Pressure Index, RVSWI = Right Ventricular Stroke Work Index.

Ersichtlich ist die rasche Veränderung der invasiv gemessenen Druckwerte während der MitraClip-Intervention. Im Durchschnitt wurden bei jedem Patienten (n = 212) zwei Clips (IQR 1 - 2) implantiert. Die Unterschiede zwischen prä- und postinterventionell sind in

den meisten Fällen statistisch signifikant. Ausnahmen sind der linksventrikuläre systolische Druck (LVSP), die arterielle Sauerstoffsättigung (SO₂_art.) und die Herzfrequenz (HF). Sowohl invasiv als auch echokardiographisch (PAP_sys) ist eine signifikante Senkung der PA-Druckwerte zu beobachten.

Zusammenfassend zeigt sich eine deutliche hämodynamische Verbesserung nach Clip-Intervention mit überwiegend statistisch signifikanten Unterschieden.

4.4 Darstellung der klinischen Outcome Parameter

4.4.1 Veränderung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Anzahl als auch die Prozentzahl des Grades der Mitralklappeninsuffizienz sowie die Testung des Baseline-Wertes mit den Follow-up-Daten mittels Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen wird in der folgenden Tabelle 11 gezeigt.

Tabelle 11: Verlauf der Veränderung der Mitralklappeninsuffizienz						
Mitralklappeninsuffizienz MI Grad (n = 206, 193, 164, 112)						
1 = leichtgradig, 2 = leicht- bis mittelgradig, 3 = mittel- bis hochgradig, 4 = hochgradig						
	prä MC	Entlassung	30 Tage	1 Jahr		
MI-Grad 1, n (%)	-----	113 (58,5)	83 (50,6)	44 (39,3)		
MI-Grad 2, n (%)	1 (0,5)	73 (37,8)	69 (42,1)	57 (50,9)		
MI-Grad 3, n (%)	58 (28,2)	6 (3,1)	8 (4,9)	2 (1,8)		
MI-Grad 4, n (%)	147 (71,4)	1 (0,5)	4 (2,4)	9 (8)		
Vergleich der echokardiographischen Parameter prä- und postinterventionell						
Parameter	Vergleich prä MC - Entlassung p-Wert	n	Vergleich prä MC - 30 Tage p-Wert	n	Vergleich prä MC - ein Jahr p-Wert	n
MI-Grad	< 0,001	190	< 0,001	160	< 0,001	110

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert), MI = Mitralklappeninsuffizienz.

Die Mitralklappeninsuffizienz bei Entlassung, nach 30 Tagen und einem Jahr verbessern sich signifikant von hochgradig (Grad 4) bzw. mittel- bis hochgradig (Grad 3) auf leicht- bis mittelgradig (Grad 2) bzw. leichtgradig (Grad 1).

Bei Betrachtung des mittleren und maximalen Druckgradienten über der Mitralklappe (MK_dPmean, MK_dPmax) sind folgende Veränderungen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach MitraClip-Intervention zu erkennen (Tab. 12):

Tabelle 12: Zeitlicher Verlauf des Druckgradienten der Mitralklappe						
Druckgradient über der Mitralklappe						
	prä MC	Entlassung	30 Tage	1 Jahr		
MK_dPmean (mmHg)	3 (2 - 3) n = 94	4 (3 - 6) n = 186	4 (3 - 5) n = 155	4 (3 - 5,1) n = 102		
MK_dPmax (mmHg)	7 (5 - 10) n = 23	12 (8,8 - 17) n = 61	12 (9 - 16) n = 61	12 (11 - 16) n = 39		
Parameter	Vergleich prä MC - Entlassung	n	Vergleich prä MC - 30 Tage	n	Vergleich prä MC - ein Jahr	n
	p-Wert		p-Wert		p-Wert	
MK_dPmean	< 0,001	85	< 0,001	73	< 0,001	52
MK_dPmax	0,672	7	0,351	7	0,014	11

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert), MK dPmean = mittlerer Druckgradient der Mitralklappe, MK dP max =maximaler Druckgradient der Mitralklappe.

Der MK_dPmean (mittlere Druckgradient der Mitralklappe) verändert sich bei Entlassung, nach 30 Tagen und nach einem Jahr signifikant (< 0,001). Der MK_dPmax (maximale Druckgradient der Mitralklappe) ist nach einem Jahr signifikant erhöht (p = 0,014). Die geringe Fallzahl sollte bei Beurteilung des MK_dPmax berücksichtigt werden. Es zeigt sich zusammenfassend bei Betrachtung der Veränderung des Mitralklappenvitiums eine signifikante Verbesserung des Insuffizienzgrades nach MitraClip-Intervention, wobei der p-Wert zu allen Follow-up-Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline < 0,001 beträgt.

4.4.2 Veränderung der NYHA-Klasse

Die NYHA-Klasse als Marker der Herzinsuffizienz und Belastbarkeit zeigt den größten Anteil mit 130 Patienten (78,3 %) in der NYHA-Klasse 3; 15,1 Prozent in Klasse 4 sowie 6,6 Prozent in Klasse 2 (Tab. 13). Alle 166 Patienten haben präinterventionell Symptome einer Herzinsuffizienz. Dies verändert sich signifikant bei Betrachtung des 30 Tage- und 1 Jahres-Follow-ups bei Berechnung mittels Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen (p -Wert $< 0,001$). Die Verbesserung zeigt sich in einer größeren Verteilung in der NYHA-Stufe 2, eine Verringerung der Anzahl an Betroffenen in Klasse 3 nach 30 Tagen um 36 Prozent, nach einem Jahr um 36,8 Prozent und der Klasse 4 nach 30 Tagen um 12,3 Prozent, nach einem Jahr um 7,6 Prozent. Nach 30 Tagen sind fünf Patienten sowie nach einem Jahr sieben Patienten auf die Stufe 1 gerückt und dadurch symptomlos geworden.

Tabelle 13: NYHA-Klassen-Veränderung im zeitlichen Verlauf				
NYHA-Klassen-Verteilung nach zeitlichem Verlauf (n = 166, 142, 106)				
	Prä MC	30 Tage	1 Jahr	
NYHA I, n (%)	-----	5 (3,5)	7 (6,6)	
NYHA II, n (%)	11 (6,6)	73 (51,4)	47 (44,3)	
NYHA III, n (%)	130 (78,3)	60 (42,3)	44 (41,5)	
NYHA IV, n (%)	25 (15,1)	4 (2,8)	8 (7,5)	
Delta NYHA 30d	-----	-1 (-1 - 0) n = 142	-----	
Delta NYHA 1y	-----	-----	-1 (-1 - 0) n = 95	
Statistischer Vergleich des zeitlichen Verlaufs prä- zu postinterventionell				
Parameter	Vergleich prä MC - 30 Tage	n	Vergleich prä MC - ein Jahr	n
	p-Wert		p-Wert	
NYHA-Klasse	< 0,001	142	< 0,001	95

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p -Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau (jeweils markiert), NYHA = New York Heart Association.

Verglichen über alle Zeitpunkte hinweg profitieren die Patienten von der Intervention nach 30 Tagen und nach 1 Jahr signifikant ($p < 0,001$). So rücken die meisten Patienten auf NYHA-Stufe 2.

4.4.3 Veränderung des 6-Minuten-Gehtests

Durch perkutane Transkatheter-Intervention zeigt sich nach 30 Tagen und nach einem Jahr durch statistische Berechnung mittels Wilcoxon-Test für Paardifferenzen eine deutliche und signifikante Erhöhung der Baseline Werte ($p < 0,001$). Tabelle 14 zeigt den zeitlichen Verlauf:

Tabelle 14: Veränderung des 6-Minuten-Gehtests im zeitlichen Verlauf				
6-Minuten-Gehtest (6-MGT) (n= 137, 108, 49)				
	prä MC	30 Tage	1 Jahr	
6-MGT (Meter)	205 (132 - 334,5)	297,5 (225,8 - 402,8)	350 (264 - 438,5)	
Delta 6-MGT 30d	----	34 (-11 - 102) n = 101	----	
Delta 6-MGT 1y	----	----	64 (21 - 170) n = 47	
Statistischer Vergleich des zeitlichen Verlaufs prä- zu postinterventionell				
Parameter	Vergleich prä MC - 30 Tage	n	Vergleich prä MC - ein Jahr	n
	p-Wert		p-Wert	
6-MGT	< 0,001	105	< 0,001	47

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert).

Nach 30 Tagen steigt der Median um 92,5 Meter. Der 1-Jahreswert zeigt den höchsten Wert mit 350 Meter im Median, allerdings bei niedrigerer Probandenzahl ($n = 49$). Zu beiden Follow-up-Zeitpunkten ist eine signifikante Steigerung der Belastbarkeit zu verzeichnen ($p < 0,001$). Die Veränderung nach 30 Tagen hat einen Wert von 34 Meter im Median (IQR -11 - 102), nach einem Jahr einen Wert von 64 Meter im Median (IQR 21 - 170) erreicht. Es zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Baseline und eine sichtbare Steigerung der körperlichen Belastbarkeit. Insgesamt zeigt die MitraClip-Intervention hier eine klare positive klinische Entwicklung.

4.4.4 Veränderung des Laborparameters NT-pro-BNP

Das NT-pro-BNP als Labormarker für Herzinsuffizienz zeigt als Ausgangswert einen Median von 3148 ng/l (Tab. 15). Durch die Verringerung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz und der damit verbundenen Vorlastverringerng sinkt der Wert nach einem Jahr signifikant ($p = 0,027$). Im Median sinkt der Laborparameter um 212 ng/l nach einem Jahr deutlich mehr als nach 30 Tagen mit 54,5 ng/l.

Tabelle 15: Veränderung des Laborparameters NT-pro-BNP im zeitlichen Verlauf				
Laborparameter NT-pro-BNP (n= 190, 134, 84)				
	prä MC	30 Tage	1 Jahr	
NT-pro-BNP (ng/l)	3148 (1496,3 - 6617,3)	2939 (1455 - 4878)	1838,5 (1005,3 - 3760)	
Delta NT-pro-BNP 30d	-----	-54,5 (-1515,8 - 575,3) n = 128	-----	
Delta NT-pro-BNP 1y	-----	-----	-212 (-1241,5 - 296,5) n = 81	
Vergleich des zeitlichen Verlaufs prä- zu postinterventionell				
Parameter	Vergleich prä MC - 30 Tage	n	Vergleich prä MC - ein Jahr	n
	p-Wert		p-Wert	
NT-pro-BNP	0,098	128	0,027	81

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert).

Der Wert sinkt von 3148 ng/l (IQR 1496,3 - 6617,3) auf 1838,5 ng/l (IQR 1005,3 - 3760) nach einem Jahr. Der Wilcoxonstest berechnet hier einen signifikanten Unterschied (p-Wert = 0,027).

4.4.5 1-Jahres-Sterblichkeit

Abbildung 9 zeigt die Überlebenskurve. Zur besseren Veranschaulichung wird zusätzlich in Abb. 10 die Kaplan-Meier-Kurve der gesamten Follow-up-Zeit nur bis zum Tag 365 dargestellt.

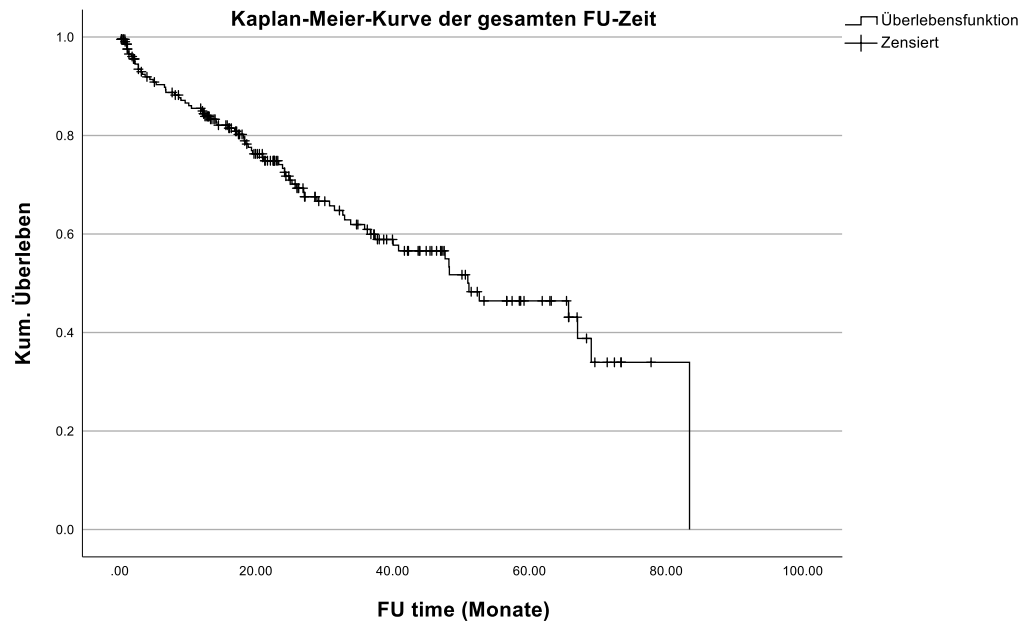


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenskurve der gesamten Follow-up-Zeit

Der Median der gesamten Follow-up-Zeit beträgt 50,79 Monate (95 % KI 32,85 - 68,74). Der maximale Beobachtungszeitraum beträgt 83,21 Monate (ca. 6,9 Jahre). Der Anteil an zensierten Patienten in diesem Zeitraum sind 64,6 % (n = 137).

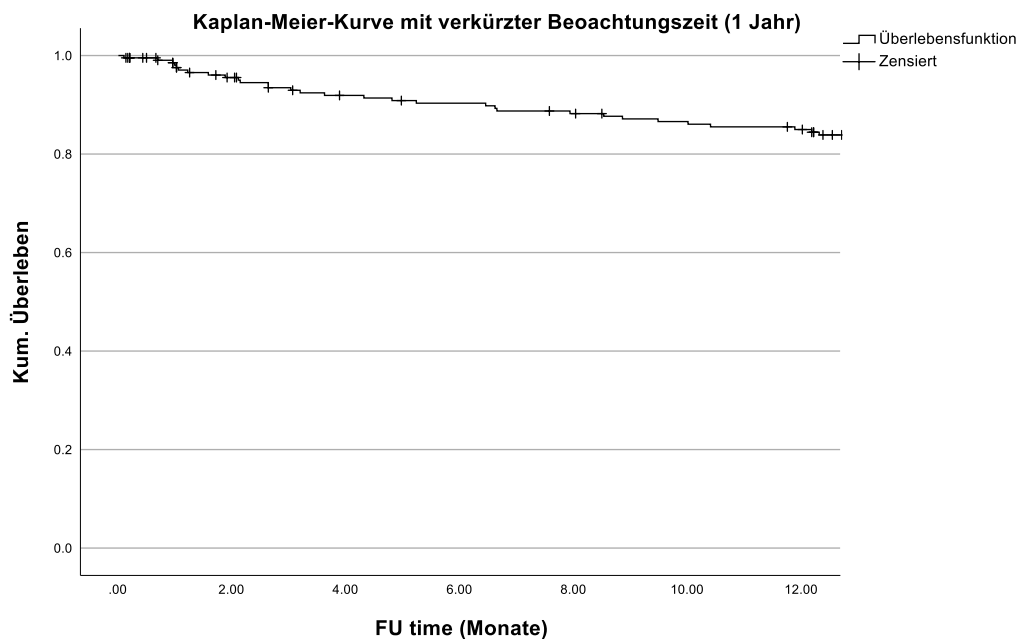


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Verkürzte Veranschaulichung der Überlebenszeit (1 Jahr)
Das 1-Jahres-Überleben wie in obiger Grafik dargestellt beträgt 85 Prozent.

4.5 Hämodynamische Veränderungen und Outcome

4.5.1 Einführung

Das folgende Kapitel widmet sich der Korrelation zwischen den hämodynamischen Veränderungen im Zuge des Transkathetervfahrens und dem klinischen Outcome mit Grad der erreichten Mitralklappeninsuffizienz, Verbesserung des NYHA-Stadiums und des 6-Minuten-Gehtests sowie Veränderungen des Laborparameters NT-pro-BNP.

4.5.2 Assoziation mit residueller Mitralklappeninsuffizienz

Die folgende Tabelle 16 zeigt den Vergleich der Patienten, welche eine MI-Verbesserung auf mindestens Grad 2 erreicht haben, mit Patienten mit einem residuellen MI-Grad > 2 nach MC-Intervention.

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen MI-Grad ≤ 2 / < 2 nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
MI-Grad-Veränderung nach 30 Tagen n = 164	MI-Grad ≤ 2	152	92,7
	MI-Grad > 2	12	7,3

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

In Tabelle 17 werden die Veränderungen der invasiven hämodynamischen Parameter mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft. Hieraus resultieren folgenden Ergebnisse nach 30 Tagen Follow-up:

Tabelle 17: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit residueller Mitralklappeninsuffizienz \leq / $>$ Grad 2 nach 30 Tagen					
Hämodynamische Veränderung	MI-Grad \leq 2	n	MI-Grad $>$ 2	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-8 - 1)	119	-2,5 (-7 - 5,6)	6	0,644
Delta PCWP_v	-3 (-12 - 1)	119	-8,5 (-19 - 2,8)	6	0,521
Delta PCWP_mean	-3 (-8 - 1)	119	-7 (-10,3 - 2,3)	6	0,529
Delta PA_mean	-1,8 (-5,5 - 1,5)	131	-1 (-3,3 - 0,9)	8	0,578
Delta LA_a	-1,5 (-7 - 3)	124	-7,5 (-12,5 - 3,9)	12	0,463
Delta LA_v	-3 (-9 - 1,4)	124	-11 (-21,3 - 7,6)	12	0,409
Delta LA_mean	-0,8 (-3- 2)	124	-2,5 (-5,8 - 3,6)	12	0,712
Delta LVEDP	-1 (-4 - 0)	105	0 (-7,8 - 2)	6	0,714
Delta CI	1,1 (0,4 - 1,8)	120	0,7 (-0,3 - 1,9)	6	0,457

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $<$ 0,05 als Signifikanzniveau.

Die Veränderungen der invasiven Werte durch die MitraClip-Behandlung zeigen hier bei Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Anzumerken sei die äußerst geringe Probandenzahl mit einem MI-Grad $>$ 2 nach Intervention.

4.5.3 Assoziation mit NYHA-Klassen-Verbesserung

Tabelle 18 zeigt die Rate an Verbesserung der NYHA-Klasse nach 30 Tagen:

Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeit der NYHA-Klassen-Veränderung \geq 1 / $<$ 1 nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
NYHA-Klassen-Veränderung nach 30 Tagen n = 142	NYHA-Klassen-Verbesserung \geq 1	84	59,2
	NYHA-Klassen-Veränderung $<$ 1	58	40,8

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Durch statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test werden Unterschiede in hämodynamischen Veränderungen beim Vergleich der Gruppen NYHA-Verbesserung ≥ 1 Klasse bzw. gleichbleibende bzw. Verschlechterung der NYHA-Klasse nach 30 Tagen Follow-up in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der NYHA-Klasse nach 30 Tagen ($\geq / < 1$ Klasse)					
Hämodynamische Veränderung	NYHA-Klassen-Verbesserung ≥ 1	n	NYHA-Klassen-Veränderung < 1	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-4 (-8 - 1)	69	-3 (-7 - 3)	47	0,515
Delta PCWP_v	-6,5 (-13 - (-0,5))	69	-3 (-9 - 1)	47	0,079
Delta PCWP_mean	-5 (-8 - (-0,8))	69	-4 (-8 - 2)	47	0,185
Delta PA_mean	-3 (-6 - 0,5)	75	-1,8 (-6 - 1,5)	47	0,354
Delta LA_a	-3 (-7 - 3)	71	-4 (-11 - 2)	49	0,854
Delta LA_v	-4 (-11 - 1)	71	-2 (-13,5 - 2,5)	49	0,324
Delta LA_mean	-1 (-3,5 - 1)	71	1 (-5 - 2)	49	0,238
Delta LVEDP	-2 (-4,5 - 0)	71	-1 (-4 - 1)	47	0,234
Delta CI	0,9 (0,5 - 1,7)	70	1,2 (0,3 - 2)	42	0,501

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Die Veränderung des PCWP_v-Wertes zeigt im Vergleich beider Gruppen den größten Unterschied in der Senkung. Der Mann-Whitney-U-Test ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,079$). Für die anderen Variablen sind die Veränderungen geringer und die p-Werte darüber hinaus größer (zwischen $p = 0,185$ und $p = 0,854$). Dennoch zeigt sich in allen hämodynamischen Veränderungen außer bei Veränderung des LA_a-Druckwertes eine deutlichere Senkung der Drücke in der Gruppe 1 der NYHA-Verbesserung ≥ 1 . Die CI-Veränderung zeigt in Gruppe 2 eine größere Steigung ohne signifikanten Unterschied.

4.5.4 Assoziation mit dem 6-Minuten-Gehtest

Die Verteilung der beiden Gruppen 6-MGT-Veränderung ≥ 50 m und < 50 m wird in Tabelle 20 veranschaulicht:

Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen des 6-MGTs: Senkung um ≥ 50 m / < 50 Meter nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
6-MGT-Veränderung nach 30 Tagen n = 101	6-MGT-Verbesserung ≥ 50 Meter	42	41,6
	6-MGT-Veränderung < 50 Meter	59	58,4

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Mittels Mann-Whitney-U-Test werden die zwei Gruppen auf Unterschiede in hämodynamischen Veränderungen untersucht (Tab. 21).

Tabelle 21: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem 6-Minuten-Gehtest nach 30 Tagen (\geq / < 50 Meter)					
Hämodynamische Veränderung	6-MGT-Verbesserung ≥ 50 Meter	n	6-MGT-Veränderung < 50 Meter	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-7 - 1)	33	-3 (-8 - 0)	51	0,646
Delta PCWP_v	-7 (-17 - (-1))	33	-4 (-10 - 1)	51	0,199
Delta PCWP_mean	-4 (-8,5 - 0)	33	-5 (-9 - 1)	51	0,527
Delta PA_mean	-4,3 (-6,4 - (-0,5))	36	-2,3 (-5,6 - 1,5)	54	0,196
Delta LA_a	-5 (-10,5 - 1,5)	37	-3 (-6,1 - 3)	50	0,214
Delta LA_v	-5 (-12,5 - (-1))	37	-3 (-10,6 - 2)	50	0,289
Delta LA_mean	-2 (-3,3 - 1)	37	0 (-3,3 - 2)	50	0,218
Delta LVEDP	-1,5 (-5 - 0)	35	-1 (-4 - 0)	52	0,910
Delta CI	1 (0,5 - 2)	34	0,9 (0,3 - 1,9)	50	0,460

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Die Werte zeigen teils ähnliche, bei Betrachtung der einzelnen Veränderungen jedoch in der Mehrheit stärkere Senkungen sowie eine bessere Steigerung des kardialen Index (CI) in Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2, allerdings ohne statistisch signifikante Unterschiede.

4.5.5 Assoziation mit dem Laborparameter NT-pro-BNP

Tabelle 22 veranschaulicht die absolute und relative Häufigkeit der beiden Gruppen mit NT-pro-BNP-Senkung ≥ 500 ng/l und NT-pro-BNP-Senkung < 500 ng/l nach 30 Tagen.

Tabelle 22: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen NT-pro-BNP- Senkung um ≥ 500 ng/l / < 500 ng/l nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
Delta NT-pro-BNP_30 Tage n = 128	Senkung < 500 ng/l	80	62,5
	Senkung ≥ 500 ng/l	48	37,5

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 23: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem Laborwert NT-pro-BNP nach 30 Tagen (≥ 500 ng/l / < 500 ng/l)					
Hämodynamische Veränderung	NT-pro-BNP- Senkung ≥ 500 ng/l	n	NT-pro-BNP-Senkung < 500 ng/l	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-8 - 5)	35	-3 (-7,3 - 2)	66	0,929
Delta PCWP_v	-6 (-10 - 2)	35	-4 (-13,3 - 1,3)	66	0,935
Delta PCWP_mean	-3 (-8 - 2)	35	-4 (-8 - 1)	66	0,926
Delta PA_mean	-2,5 (-6 - 0,5)	39	-1,9 (-5,5 - 1,5)	68	0,336
Delta LA_a	-6 (-13 - 0,8)	41	0 (-5,5 - 3)	69	0,010
Delta LA_v	-5,5 (-16 - (-1,5))	41	-2 (-7 - 2,3)	69	0,003
Delta LA_mean	-2 (-5 - 1)	41	0 (-2 - 2)	69	0,027
Delta LVEDP	-1 (-5,5 - 0)	37	-1 (-3 - 0)	60	0,617
Delta CI	1,1 (0,3 - 2)	35	0,9 (0,4 - 1,7)	64	0,826

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Tabelle 23 zeigt die jeweiligen Unterschiede der abhängigen Variablen bei Unterscheidung der beiden Gruppen (Senkung ≥ 500 ng/l / Senkung < 500 ng/l). Es zeigt sich bei Betrachtung der hämodynamischen Veränderungen der LA-Druckwerte signifikante Unterschiede. Die Gruppe 1 (NT-pro-BNP-Senkung ≥ 500 ng/l) zeigt höhere Drucksenkungen. Die anderen Werte sind teils ähnlich, teils mit höheren Senkungen in Gruppe 1 etwa bei Betrachtung des PCWP_v und PA_mean zu erkennen. Auch der kardiale Index steigt in Gruppe 1 stärker an.

4.5.6 Assoziation mit 1-Jahressterblichkeit

Tabelle 24 stellt die Anzahl und prozentuale Häufigkeit der beiden Gruppen „Nicht verstorben/ Verstorben“ nach einem Jahr dar. Patienten mit einem FU-Datum von unter einem Jahr bzw. einem Jahr, welche keine FU-Daten nach 1 Jahr vorweisen, sind ausgeschlossen, sofern kein Versterben nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 24: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen „Nicht verstorben / Verstorben“ innerhalb eines Jahres			
		Anzahl	Prozent
Verstorben / Nicht verstorben n = 194	Nicht verstorben	165	85,1
	Verstorben	29	14,9

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Die folgende Tabelle 25 zeigt die Assoziation der Hämodynamik in beiden Gruppen.

Tabelle 25 : Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der 1-Jahressterblichkeit					
Hämodynamische Veränderung	Nicht verstorben	n	Verstorben	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-8 - 1,5)	125	-3 (-9 - 3,5)	21	0,887
Delta PCWP_v	-4 (-13 - 1,5)	125	-5 (-9 - 0,5)	21	0,898
Delta PCWP_mean	-3 (-8 - 1)	125	-4 (-7,5 - 0,3)	21	0,911
Delta PA_mean	-2 (-5,5 - 1,5)	138	-1,5 (-4,5 - 5)	23	0,364
Delta LA_a	-2,3 (-8,3 - 3)	138	-2 (-13 - 2)	27	0,923
Delta LA_v	-3 (-12,3 - 1,6)	138	-3 (-11 - 1)	27	0,731
Delta LA_mean	-0,8 (-3 - 2)	138	-0,5 (-5 - 2)	27	0,822
Delta LVEDP	-1 (-4 - 0)	108	0 (-4,3 - 0,3)	22	0,916
Delta CI	1,1 (0,4 - 1,9)	125	1,1 (0,2 - 1,8)	23	0,709

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau.

Es zeigt sich eine ähnliche Änderung der Hämodynamik in beiden Gruppen. Lediglich bei PA_mean, LA_a, LA_mean und LVEDP sind die Drucksenkungen in der Gruppe der nicht Verstorbenen besser. Alle Vergleiche zeigen einen nicht signifikanten Unterschied.

4.6 Subgruppenanalyse Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

4.6.1 Echokardiographische Veränderungen bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz

Um die Ergebnisse speziell für die Subgruppe der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz darzustellen und zur besseren Übersichtlichkeit folgt ein eigenes Subkapitel mit sowohl echokardiographischen, klinischen als auch hämodynamischen Veränderungen.

Wird zunächst die Veränderung der Mitralklappeninsuffizienz betrachtet, so ist die Veränderung der Baseline zu allen Follow-up-Zeitpunkten bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz signifikant ($p < 0,001$). Folgende Tabelle 26 zeigt die Verteilung der Schweregrade über den gesamten FU-Zeitraum.

Tabelle 26: MI-Grad bei FMI				
	MI-Grad prä MC n = 94	MI-Grad bei Entlassung n = 86	MI-Grad nach 30 Tagen n = 82	MI-Grad nach 1 Jahr n = 55
MI-Grad 1 leichtgradig, n (%)	-----	58 (67,4)	52 (63,4)	25 (45,5)
MI-Grad 2 Leicht- bis mittelgradig, n (%)	1 (1,1)	26 (30,2)	24 (29,3)	26 (47,3)
MI-Grad 3 mittel- bis hochgradig, n (%)	30 (31,9)	2 (2,3)	4 (4,9)	1 (1,8)
MI-Grad 4 hochgradig, n (%)	63 (67)	----	2 (2,4)	3 (5,5)

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Aus der obigen Tabelle 26 wird ersichtlich, dass die meisten Patienten nach Intervention eine Verbesserung hin zu Grad 1 oder 2 erreichen.

Bei funktioneller Genese (FMI) sind die Änderungen des MK_dPmean signifikant ($p < 0,001$). Von 2 mmHg (IQR 2 - 3) präinterventionell ändert er sich auf 4 mmHg (IQR 3 - 5) bei Entlassung, nach 30 Tagen und nach 1 Jahr. Keine Änderungen finden sich beim MK_dPmax.

In Tabelle 27 wird die Aufteilung der EF-Kategorien bei funktioneller MI dargestellt.

Tabelle 27: EF-Kategorien bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz in der Baseline	
EF-Kategorie, funktionelle MI (n = 85)	
(>55), n (%)	10 (11,8)
(45 - 54), n (%)	8 (9,4)
(35 - 44), n (%)	18 (21,2)
(<35), n (%)	49 (57,6)

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Aus Tabelle 27 wird ersichtlich, dass die funktionelle Subgruppe einen weitaus höheren Anteil in der Gruppe < 35 % aufweist. Über die Hälfte der Patienten hat eine stark reduzierte Ejektionsfraktion.

Darüber hinaus stellt die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz einen kausalen Trigger dar, eine bestehende HFrEF zu verschlechtern. [46]

Bei Betrachtung weiterer echokardiographischer Parameter zeigt sich bei Testung der Paardifferenzen eine signifikante Änderung der LA-Fläche (cm²) nach 30 Tagen (p = 0,005). Der Wert ändert sich von 30 cm² (IQR 27 - 34,7) (n = 41) auf 27,5 cm² (IQR 22,3 - 34,4) (n= 40). Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) zeigt eine signifikante Senkung bei Vergleich des präinterventionellen und Entlassungswertes (p = 0,031). Von 60,3 mm ± 9,8 (n = 75) sinkt der Wert auf 58,4 mm ± 9,5 (n = 56). Der TI-Grad verändert sich nach 30 Tagen (p = 0,005) und nach einem Jahr (p = 0,013) signifikant. Folgende Tabelle 28 zeigt die Veränderung der Häufigkeiten des Schweregrades der Klappeninsuffizienz:

Tabelle 28: TI-Grad bei FMI			
	TI-Grad prä MC n = 83	TI-Grad nach 30 Tagen n = 76	TI-Grad nach 1 Jahr n = 53
TI-Grad 0 Keine TI, n (%)	3 (3,6)	3 (3,9)	3 (5,7)
TI-Grad 1 leichtgradig, n (%)	30 (36,1)	35 (46,1)	33 (62,3)
TI-Grad 2 Leicht- bis mittelgradig, n (%)	16 (19,3)	24 (31,6)	12 (22,6)
TI-Grad 3 mittel- bis hochgradig, n (%)	19 (22,9)	6 (7,9)	2 (3,8)
TI-Grad 4 hochgradig, n (%)	15 (18,1)	8 (10,5)	3 (5,7)

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Ersichtlich ist eine überwiegende Verbesserung der Trikuspidalklappeninsuffizienz hin zu Grad 1 oder 2. Der maximale Druckgradient der Trikuspidalklappe (TK dPmax) zeigt ebenfalls wie bei Betrachtung aller Patienten eine signifikante Veränderung (p = 0,003 bei Entlassung, p = 0,001 nach 30 Tagen, p = 0,002 nach einem Jahr). Er sinkt von 44,5 mmHg (IQR 33,3 - 54) (n= 72) auf 38 mmHg (IQR 31- 47) (n= 65) bei Entlassung, auf 37,5 mmHg (IQR 29 - 45) (n= 68) nach 30 Tagen und auf 35 mmHg (IQR 27- 49) (n = 44) nach einem Jahr stärker als Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs.

4.6.2 Hämodynamische Veränderungen bei FMI

Tabelle 29 zeigt den Verlauf der invasiven Parameter bei FMI auf:

Tabelle 29: Zeitlicher Verlauf periinterventioneller invasiver Parameter bei FMI						
	Prä MC-Intervention		Post MC-Intervention		Referenzwerte*/**	p- Wert
LA_a (mmHg)	20 (14 - 33)	n = 83	19,8 (14 - 23)	n = 88	10 (4 - 14) * (4 - 12) **	0,030 n = 83
LA_v (mmHg)	24 (15 - 34)	n = 83	20,5 (14,3 - 26,8)	n = 88	12 (6 - 16) * (5 - 15) **	0,001 n = 83
LA_mean (mmHg)	15 (10 - 19)	n = 83	15 (11 - 18)	n = 88	8 (6 - 11) * (6 - 12) **	0,358 n = 83
LVSP (mmHg)	101 (93 - 110)	n = 69	105 (95 - 116)	n = 63	120 (90 - 140) *	0,138 n = 62
LVEDP (mmHg)	15 (12 - 20)	n = 69	14 (10 - 18)	n = 62	8 (6 - 12) *	0,042 n = 61
RA_a (mmHg)	13 (11 - 18)	n = 95	13 (9 - 17)	n = 87	6 (3 - 6) * (3 - 9) **	0,111 n = 85
RA_v (mmHg)	13 (9 - 17)	n = 95	12 (8 - 16)	n = 87	2 (1 - 4) * (2 - 6) **	0,185 n = 85
RA_mean (mmHg)	10 (7 - 15)	n = 95	10 (7 - 14)	n = 87	2 (1 - 5) * (2 - 5) ** (2 - 6) ***	0,163 n = 85
RVSP (mmHg)	48 (37 - 65)	n = 95	45 (38 - 53)	n = 79	25 (20 - 30) *	0,100 n = 77
RVEDP (mmHg)	11 (8 - 15)	n = 90	10 (6 - 15)	n = 78	2 (2 - 7) * (4 - 8) **	0,035 n = 73
PCWP_a (mmHg)	21 (17 - 28)	n = 91	19 (14 - 24,5)	n = 77		0,009 n = 76
PCWP_v (mmHg)	24 (18 - 34)	n = 91	20 (15 - 28,5)	n = 77		< 0,001 n = 76
PCWP_mean (mmHg)	19 (14 - 25)	n = 91	16 (11 - 21)	n = 77	9 (5 - 12) * ≤ 15 ***	< 0,001 n = 76
PAP_sys (mmHg)	47,5 (38 - 57,8)	n = 97	45,8 (36,9 - 54,1)	n = 82	25 (16 - 30) * (15 - 30) **/***	0,423 n = 81

PAP_dia (mmHg)	17,5 (14,3 - 23,3)	n = 97	15,8 (12,4 - 21,6)	n = 82	9 (4 - 13) * (5 - 16) ** (4 - 12) ***	0,048 n = 81
PAP_mean (mmHg)	30 (24 - 38,5)	n = 97	29 (23 - 35)	n = 82	15 (9 - 18) * (10 - 22) ** (8 - 20) ***	0,030 n = 81
SPO2_art. (%)	100 (99 - 100)	n = 97	100 (99 - 100)	n = 89	95 - 100 ***	0,759 n = 89
SPO2_ven. (%)	68,4 (61,6 - 73,5)	n = 94	78,4 (72,7 - 82,2)	n = 75	65 - 80 ***	< 0,001 n = 73
Hb (g/dl)	12,6 ± 1,8	n = 97			≥ 13 g/dl ♂ ≥ 12 g/dl ♀[45]	
HF /min	60 (52 - 67,6)	n = 98	60 (52,6 - 66,8)	n = 96		0,068 n = 96
HZV (l/min)	4,3 (3,7 - 5,1)	n = 93	6,5 (5,1 - 7,7)	n = 74	5,8 (3,6 - 8) *	< 0,001 n = 72
CI (l/min/m²)	2,3 (1,9 - 2,7)	n = 92	3,4 (2,7 - 4,1)	n = 74	3,3 (2,2 - 5) * 2,5 - 4 ***	< 0,001 n = 72
SV (ml)	74,9 (56,4 - 90,1)	n = 93	109,6 (82,7 - 142,5)	n = 74	90 (50- 150)* 60 - 100 ***	< 0,001 n = 72
SVI (ml/m²)	38,2 (29,5 - 51,5)	n = 92	56,6 (44,4 - 75,4)	n = 74	33 - 47 ***	< 0,001 n = 72
PVR (WU, wood units)	2,5 (1,7 - 3,1)	n = 87	1,9 (1,2 - 2,7)	n = 70	0,9 (0,3 - 2,3) * (0,6 - 1,5) ** (0,3 - 2) ***	0,001 n = 68
PAC (ml/mmHg)	2,6 (1,8 - 3,5)	n = 93	3,6 (2,6 - 4,7)	n = 74	SV/ (PAP_sys - PAP_dia) > 2,3 ***	< 0,001 n = 72
RA: PCWP (mmHg)	0,6 ± 0,2	n = 89	0,7 ± 0,2	n = 75		0,031 n = 73
RA: LA (mmHg)	0,7 (0,6 - 0,9)	n = 82	0,7 (0,6 - 0,8)	n = 80		0,408 n = 75
PAPI (mmHg/m²)	2,8 (2 - 3,8)	n = 95	2,8 (2,1 - 4,3)	n = 82	PAP_sys - PAP_dia / RA_mean	0,028 n = 80
RVSWI g/m/beat/m²	743 (551,1 - 1004, 4)	n = 90	1025,9 (747 - 1425,6)	n = 72	(PA_mean - RA_mean) • SVI	< 0,001 n = 69

* Buber & Opotowsky [33], **Lapp (Herzkatheterbuch) [32], *** ESC/ERS Leitlinien PH [42]
Werte-Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Median (Interquartilsabstand)/
(IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau (jeweils markiert),
PCWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Verschlussdruck), LA =
linksarterieller Druck (a-Welle, v-Welle, mittlerer Druck), LVEDP = linksventrikulärer enddiastoli-
scher Druck, LVSP = linksventrikulärer systolischer Druck, RA = rechtsatrialer Druck (a-Welle, v-
Welle, mittlerer Druck), RVSP = rechtsventrikulärer systolischer Druck, RVEDP = rechtsventriku-
läre enddiastolischer Druck, RV = rechter Ventrikeldruck, PA = pulmonalarterieller Druck (systo-
lisch (sys), diastolisch (dia), mittlerer Druck (mean), SpO2_a = arterielle Sauerstoffsättigung,
SpO2_v = venöse Sauerstoffsättigung, Hb = Hämoglobin, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeit-
volumen, CI = Cardiac Index, SV = Schlagvolumen, SVI = Schlagvolumenindex, PVR = Pulmo-
nary Vascular Resistance, PAC = Pulmonale Compliance, PAPI = Pulmonal Arterial Pressure
Index, RVSWI = Right Ventricular Stroke Work Index.

Die obige Tabelle 29 zeigt akute signifikante Verbesserungen nach Intervention. Werden diese mit jenen aller Patienten verglichen, zeigen sich weniger signifikante Ergebnisse in hiesiger Subgruppe. So erfahren der LA_mean, die RA-Druckwerte, der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP), der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP) und das RA: LA keine signifikanten Drucksenkungen.

4.6.3 Klinische Veränderungen bei FMI

Bei Betrachtung der klinischen Veränderungen werden die NYHA-Klasse und der 6-Minuten-Gehtest im Verlauf betrachtet. Die NYHA-Klasse zeigt bei FMI eine signifikante Reduktion im Vergleich präinterventionell zu allen FU-Zeitpunkten ($p < 0,001$).

Der 6-Minuten-Gehtest zeigt nach 30 Tagen ($p = 0,008$) und nach 1 Jahr ($p = 0,001$) eine signifikante Steigerung mit einem Ausgangswert von 237 Meter (IQR 144,5 - 360) ($n = 65$), einem 30-Tage-Wert von 307 Meter (IQR 240 - 436) ($n = 55$) und einem 1-Jahreswert von 346,5 Meter (IQR 231 - 458) ($n = 26$).

Tabelle 30 zeigt den zeitlichen Verlauf der NT-pro-BNP-Werte in der FMI-Subgruppe.

Tabelle 30 : NT-pro-BNP- Werte über den zeitlichen Verlauf bei FMI						
	prä MC	n	nach 30 d	n	nach 1 Jahr	n
NT-pro-BNP bei FMI	3770,5 (IQR 1936,5 - 7893,3)	88	3637,5 (IQR 2038,8 - 8124,5)	62	2384,5 (IQR 1448,3 - 4289,3)	38

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl).

Wird die Subgruppe der funktionellen Genese betrachtet, so finden sich keine signifikanten Änderungen. Von 3770,5 ng/L im Median (IQR 1936,5 - 7893,3) ($n = 88$) sinkt der Wert auf 3637,5 ng/L (IQR 2038,8 - 8124,5) nach 30 Tagen ($p = 0,606$) und auf 2384,5 ng/L (IQR 1448,3 - 4289,3) ($n = 38$) nach einem Jahr ($p = 0,312$).

Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz bei Betrachtung der gesamten erhobenen FU-Zeit als auch zur besseren Anschaulichkeit von einem Jahr (Abb. 12).

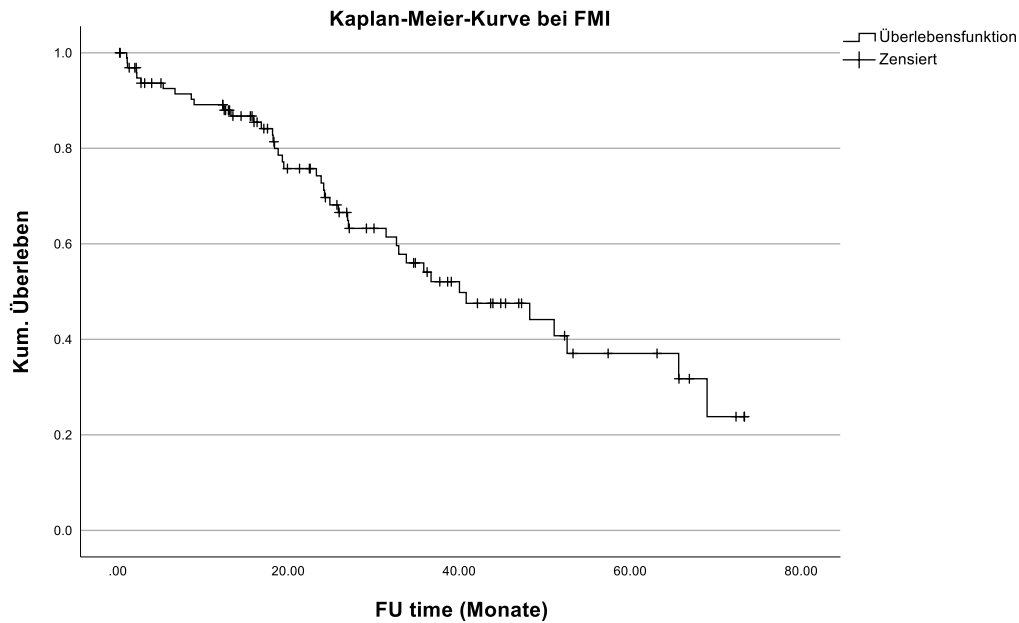


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenskurve bei funktioneller Genese

Der Median der gesamten Follow-up-Zeit bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz beträgt 39,89 Monate (95 % KI 24,65 - 55,11). Der maximale Beobachtungszeitraum ist 73,22 Monate. Die Anzahl an zensierten Fällen beträgt 58,2 % (n = 57) bei einer Gesamtzahl von 98 Fällen.

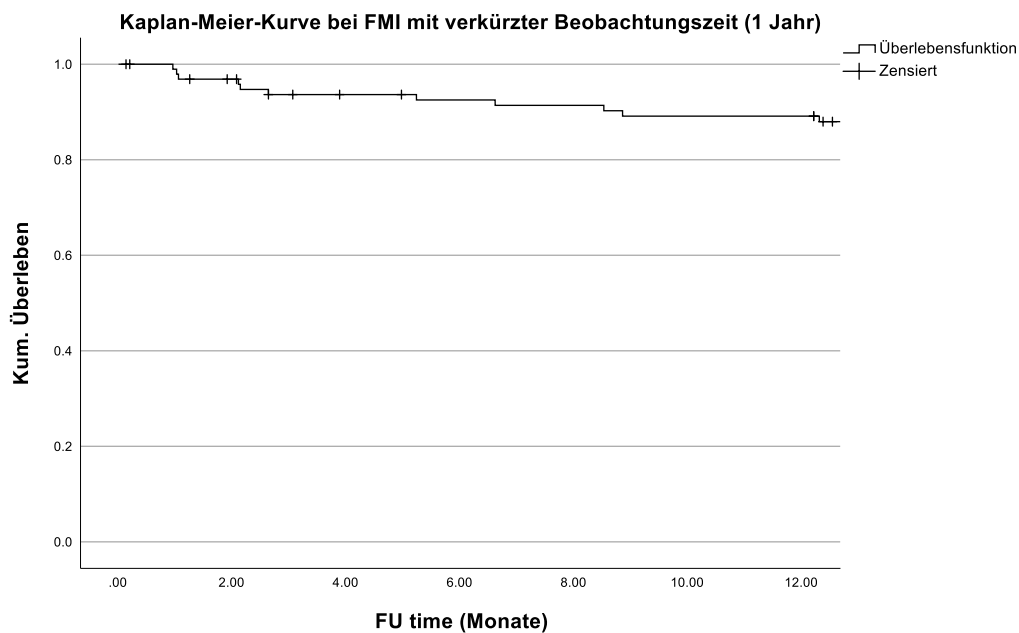


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve: Verkürzte Veranschaulichung der Überlebenszeit (1 Jahr)

Das 1-Jahres-Überleben bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz beträgt 89,1 Prozent. Hier findet sich nach einem Jahr ein besseres kumulatives Überleben als in der Abbildung 10 zuvor, in welcher alle Patienten eingeschlossen sind.

4.6.4 Assoziationen der Hämodynamikveränderungen mit dem Outcome

Folgend werden alle Assoziationen der Outcome-Parameter MI-Grad, NYHA-Klasse, 6-MGT, NT-pro-BNP und 1-Jahres-Überleben mit den hämodynamischen Veränderungen bei FMI-Patienten tabellarisch aufgelistet.

Den ersten Gruppenvergleich (MI-Grad) mit Assoziation zur Hämodynamik zeigen folgende Tabellen 31 und 32:

Tabelle 31: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen MI-Grad ≤ 2 / < 2 nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
MI-Grad-Veränderung nach 30 Tagen n = 82	MI-Grad ≤ 2	76	92,7
	MI-Grad > 2	6	7,3

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 32: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit residueller Mitralklappeninsuffizienz \leq / $>$ Grad 2 nach 30 Tagen					
Hämodynamische Veränderung	MI-Grad ≤ 2	n	MI-Grad > 2	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-8 - 2)	63	-2 (-10 - 2,1)	3	0,977
Delta PCWP_v	-2,5 (-11 - 2)	63	-8 (-9 - 1,3)	3	0,954
Delta PCWP_mean	-2 (-8 - 2)	63	-5 (-10 - (-0,3))	3	0,749
Delta PA_mean	-1,5 (-4,5 - 3)	67	1 (-2,5 - 1,8)	3	0,581
Delta LA_a	0 (-7 - 3)	63	2,3 (-13,3 - 16,5)	6	0,422
Delta LA_v	-2 (-7 - 2)	63	0,3 (-17,8 - 15,1)	6	0,640
Delta LA_mean	0 (-2 - 2)	63	2,3 (-5 - 10,1)	6	0,375
Delta LVEDP	-1 (-4 - 1)	51	1 (0 - 2)	2	0,372
Delta CI	0,9 (0,5 - 1,9)	61	0,5 (-0,1 - 1,2)	2	0,496

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Mit Ausnahme des PCWP_v und PCWP_mean sinken alle Werte stärker in der ersten Gruppe der Verbesserung des MI-Grades. Auch der CI zeigt einen besseren Wert in Gruppe 1. Allerdings finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die geringe Probandenzahl in der zweiten Gruppe ist zu berücksichtigen.

Die NYHA-Klasse zeigt folgende Aufteilung der Verbesserung nach 30 Tagen (Tab. 33):

Tabelle 33: Absolute und relative Häufigkeit der NYHA-Klassen-Veränderung ≥ 1 / < 1 nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
NYHA-Klassen-Veränderung nach 30 Tagen n = 66	NYHA-Klassen-Verbesserung ≥ 1	37	56,1
	NYHA-Klassen-Veränderung < 1	29	43,9

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 34: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der NYHA-Klasse nach 30 Tagen (\geq / $<$ 1 Klasse)					
Hämodynamische Veränderung	NYHA-Klassen-Verbesserung ≥ 1	n	NYHA-Klassen-Veränderung < 1	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-3 (-8 - 2)	30	-3 (-7,5 - 3,3)	25	0,832
Delta PCWP_v	-4,5 (-13 - 2,1)	30	-3 (-8,5 - 2)	25	0,493
Delta PCWP_mean	-3 (-8,3 - 1,3)	30	-2 (-8 - 2)	25	0,648
Delta PA_mean	-3,5 (-6 - 2)	31	-1,5 (-6,5 - 2,3)	25	0,509
Delta LA_a	-1 (-12 - 5)	31	-1 (-5,3 - 3,3)	26	0,955
Delta LA_v	-3 (-13 - 3)	31	-0,5 (-5,5 - 2)	26	0,630
Delta LA_mean	-1 (-4 - 3)	31	1 (-2 - 2)	26	0,449
Delta LVEDP	-1 (-4 - 0)	31	-1 (-3,5 - 2,5)	25	0,524
Delta CI	0,9 (0,4 - 2)	29	1,2 (0,2 - 2,1)	23	0,652

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Auch wenn die hämodynamischen Veränderungen zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigen, so ist doch der Grad der Veränderungen in der Gruppe der Verbesserung höher. Lediglich der CI steigt in erster Gruppe geringer als in der Gruppe der Veränderung < 1 Klasse (Tab. 34).

Nachfolgende Tabellen 35 und 36 zeigen die Assoziation der Hämodynamik bei Betrachtung des 6-MGTs:

Tabelle 35: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen des 6-MGTs: Senkung um \geq 50 m / < 50 Meter nach 30 Tagen			
		Anzahl	Prozent
6-MGT-Veränderung nach 30 Tagen n = 51	6-MGT-Verbesserung \geq 50 Meter	19	37,3
	6-MGT-Veränderung < 50 Meter	32	62,7

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 36: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem 6-Minuten-Gehtest nach 30 Tagen (\geq / < 50 Meter)					
Hämodynamische Veränderung	6-MGT-Verbesserung \geq 50 Meter	n	6-MGT-Veränderung < 50 Meter	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-1,8 (-4 - 3)	14	-3 (-8 - 2,5)	29	0,363
Delta PCWP_v	-2 (-12 - 1,3)	14	-2 (-9 - 4)	29	0,551
Delta PCWP_mean	-2,5 (-7,3 - 0,3)	14	-1,5 (-8,5 - 3)	29	0,613
Delta PA_mean	-4 (-6,4 - 0,3)	14	-1,5 (-5,8 - 3,3)	29	0,186
Delta LA_a	-5 (-10,8 - 1,8)	16	1 (-5 - 4,5)	29	0,144
Delta LA_v	-4,5 (-11,3 - 1,3)	16	-2 (-10 - 3)	29	0,319
Delta LA_mean	-1,5 (-4,5 - 2,8)	16	1 (-2,5 - 2,5)	29	0,642
Delta LVEDP	-1,8 (-6,3 - 0,3)	14	-1 (-4 - 2,3)	30	0,376
Delta CI	1,2 (0,8 - 2,7)	13	0,9 (0,2 - 1,9)	28	0,237

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau.

Mit Ausnahme des Delta PCWP_a sind alle hämodynamischen Veränderungen in erster Gruppe der 6-MGT-Verbesserung höher. Trotz deutlicher Unterschiede erreicht der p-Wert nicht das Signifikanzniveau.

Die untenstehenden Tabellen zeigen die Assoziation der Hämodynamik bei Betrachtung des NT-pro-BNP-Wertes (Tab. 37 und 38):

Tabelle 37: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen NT-pro-BNP-Senkung um ≥ 500 ng/l / < 500 ng/l nach 30 Tagen

		Anzahl	Prozent
Delta NT-pro-BNP_30 Tage n = 60	Senkung < 500 ng/l	38	63,3
	Senkung ≥ 500 ng/l	22	36,7

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 38: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem Laborwert NT-pro-BNP nach 30 Tagen (≥ 500 ng/l / < 500 ng/l)

Hämodynamische Veränderung	NT-pro-BNP- Senkung ≥ 500 ng/l	n	NT-pro-BNP-Senkung < 500 ng/l	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-1,8 (-6,8 - 6,3)	18	-3 (-6,8 - 2)	32	0,754
Delta PCWP_v	-1 (-8,3 - 2)	18	-3,5 (-12,8 - 2,8)	32	0,960
Delta PCWP_mean	-1,5 (-7 - 2)	18	-2,5 (-7,8 - 2)	32	0,848
Delta PA_mean	-1,5 (-5 - 1,5)	19	-3 (-6,8 - 3)	33	0,568
Delta LA_a	-5,5 (-18,5 - 1)	20	0,5 (-4,3 - 3)	34	0,033
Delta LA_v	-4,5 (-21 - 1)	20	-1,5 (-4,5 - 2,1)	34	0,045
Delta LA_mean	-1,5 (-6,8 - 1,8)	20	0,8 (-2 - 1,9)	34	0,126
Delta LVEDP	-2 (-6 - 1)	17	-1 (-2,5 - 1)	29	0,342
Delta CI	1,1 (0,3 - 1,8)	17	0,8 (0,3 - 1,7)	31	0,525

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau.

Im Vergleich beider Gruppen fällt auf, dass die pulmonalen Parameter schlechtere Ergebnisse in der ersten Gruppe der Verbesserung ≥ 500 ng/l zeigen. Demgegenüber finden sich bessere Ergebnisse bei Betrachtung der linksatrialen Werte, des Parameters LVEDP und des CI. Die p-Werte der linksatrialen Druckveränderungen LA_a und LA_v unterschreiten das Signifikanzniveau.

Folgende Tabellen 39 und 40 stellen den Vergleich zwischen den Gruppen „Nicht verstorben / Verstorben“ dar:

Tabelle 39: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen „Nicht verstorben / Verstorben“ innerhalb eines Jahres			
		Anzahl	Prozent
Verstorben / Nicht verstorben n = 91	Nicht verstorben	81	89
	Verstorben	10	11

Werte-Angaben in Anzahl und Prozent [n, (%)], "n" steht für "number" (Anzahl).

Tabelle 40: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der 1-Jahressterblichkeit					
Hämodynamische Veränderung	Nicht verstorben	n	Verstorben	n	p-Wert
Delta PCWP_a	-2,5 (-7,8 - 2,8)	64	-4,5 (-9 - 7,9)	6	0,943
Delta PCWP_v	-2,3 (-10,8 - 2)	64	-5,5 (-16,8 - 0,5)	6	0,453
Delta PCWP_mean	-2 (-8 - 2)	64	-4,5 (-10 - 0,1)	6	0,441
Delta PA_mean	-1,6 (-4,9 - 2,9)	68	-0,5 (-4,4 - 2,3)	6	0,774
Delta LA_a	0 (-7 - 3,5)	69	1,8 (-11,5 - 4,3)	10	0,600
Delta LA_v	-2 (-10,5 - 2,8)	69	0 (-11 - 3,8)	10	0,492
Delta LA_mean	0 (-3 - 2)	69	0,3 (-3,3 - 3,5)	10	0,756
Delta LVEDP	-1 (-4 - 1,3)	54	0 (-1,5 - 1,5)	5	0,388
Delta CI	1,1 (0,6 - 1,9)	62	1,1 (0,5 - 2)	6	0,924

Werte-Angaben in Median und Interquartilsabstand (IQR). "n" steht für "number" (Anzahl). p-Wert < 0,05 als Signifikanzniveau.

Keine der hämodynamischen Veränderungen zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es fallen höhere Drucksenkungen bei Betrachtung des PA_mean, des LA_a, des LA_v, des LA_mean und des LVEDP in der Gruppe der nicht Verstorbenen auf.

5 Diskussion

5.1 Einführung

Die vorliegende Arbeit zeigt den Verlauf der unmittelbaren periprozeduralen hämodynamischen Veränderungen im Zuge einer kathetergestützten Mitralklappenreparatur. Ziel war es zu untersuchen, inwiefern die akuten hämodynamischen Verbesserungen mit dem echokardiographischen Prozedurergebnis und der klinischen Entwicklung der Patienten assoziiert sind. Dazu wurden bei insgesamt 212 Patienten neben den invasiven Daten auch echokardiographische Parameter vor und bis zu einem Jahr nach der Therapie und die Schwere der Restmitralinsuffizienz sowie die klinischen Parameter 6-Minuten-Gehtest und NYHA-Klassifizierung sowie der Laborparameter NT-pro-BNP und die Gesamtsterblichkeit erfasst.

Bislang wurden die meisten Prozedurergebnisse anhand der echokardiographisch erhobenen Dopplertechnik unmittelbar vor und nach der Intervention beurteilt. Aufgrund der komplexen Anatomie der Mitralklappe und der ausgeprägten Interobserver-Variabilität ist die Schweregradbewertung der residuellen Mitralinsuffizienz durch Echokardiographie eine Herausforderung. [47] So sind durch Doppler-Technik gemessene Parameter stark abhängig von der LV-Funktion, der LA Compliance und der Vor- sowie Nachlast und können eigentlich bei einer doppelten Klappenöffnung nach MitraClip nicht verwendet werden bzw. sind dazu nie validiert worden. [48]

Eine anhaltende Diskussion besteht des Weiteren bezüglich des Therapienutzens bei sekundärer Mitralinsuffizienz. Laut Empfehlungen der Leitlinien für Herzklappenerkrankungen ist der Einsatz von Transkatheterverfahren bei sekundärer Mitralinsuffizienz nur dann zu empfehlen, wenn den Einschlusskriterien der COAPT-Studie weitgehend entsprochen wird. In Einzelfällen kann der Einsatz diskutiert werden, um Symptome und Lebensqualität zu verbessern. [10] So zeigt eine Studie nach Koell et al. bereits einen Vorteil hinsichtlich Mortalität, wenn die COAPT-Kriterien bei Selektion der Patienten für das Transkatheterverfahren eingehalten werden. [49] Bei stark dilatiertem LV und LV-Dysfunktion ist es weiterhin fraglich, welche Therapie die besten Ergebnisse zeigt. Hier stehen Studienergebnisse aus wie etwa die laufenden Studien RESHAPE-HF2 bei sekundärem Mitralvitium und chronischer Herzinsuffizienz und die Matterhornstudie zur Wirksamkeit der perkutanen Therapie bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur Klappenchirurgie. In diesem Kontext könnten die Assoziationsanalysen von periprozeduralen hämodynamischen Veränderungen und klinischem Outcome helfen, die Patientenselektion zu verbessern.

5.2 Hämodynamische Veränderungen nach MK-Reparatur in anderen Studien

Im Folgenden werden Studien vorgestellt, welche die Hämodynamik im Rahmen der MitraClip-Therapie untersuchen. Diese werden mit hiesigen Ergebnissen verglichen. Wichtig zu erwähnen sei hier, dass die vorgestellten Studien im Wesentlichen keinen Bezug zwischen hämodynamischen Veränderungen und Outcome herstellen.

In der Studie von Gaemperli et al. [47] etwa zeigt die Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz durch perkutane Intervention mittels MitraClip erfolgreiche Ergebnisse hinsichtlich Reduktion des mPAP (von 29 ± 12 auf 24 ± 6 mm Hg) um 8 % und des PCWP_mean (von 17 ± 7 auf 12 ± 5 mm Hg) und PCWP_v (v-Welle) (von 24 ± 11 auf 16 ± 7 mmHg) um 20 % sowie der Erhöhung des CI (Cardiac Index) (von $3,1 \pm 1$ auf $3,9 \pm 1,1$ l/min/m²) um 32 %. Die Ätiologie der MK-Insuffizienz ist hierbei mit 56 % funktionaler, 30 % degenerativer und 14 % gemischter Genese. Werden diese mit den vorliegenden Daten verglichen, so zeigt sich in allen erwähnten Parametern eine ähnliche signifikante Reduktion der hämodynamischen Werte sowie eine Erhöhung des kardialen Outputs (HZV, CI, SV, SVI) ($p < 0,001$). Zu beobachten in den hämodynamischen Veränderungen ist zusätzlich eine signifikante Senkung des LA-Drucks (LA_a, LA_v, LA_mean), des LVEDP, des RA- (RA_a, RA_v, RA_mean) und RV-Drucks (RVSP, RVEDP), des PCWP_a, des PAP_sys und PAP_dia, des PVR sowie eine Steigerung des HZV, SV, SVI und des PAC, wobei diese Werte eine sehr hohe Korrelation mit den oben genannten Schlüsselwerten der Hämodynamik zeigen bzw. direkt von diesen abgeleitet sind.

Ähnliche Ergebnisse zeigen Barth et al. [50], welche eine statistisch relevante Senkung des PAP_dia, des PAP_sys und des PAP_mean ($P < 0,05$) sowie eine Steigerung des kardialen Index sowie des Herzzeitvolumens ($< 0,001$) nach MitraClip-Intervention beobachten.

Kottenberg et al. [51] untersuchen die Auswirkung der MitraClip-Prozedur auf die rechtskardiale Hämodynamik bei Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie (PH) sowie unter Allgemeinanästhesie. Alle Patienten mit einem Baseline mPAP ≥ 25 mmHg sind in die PH-Gruppe eingeschlossen ($n = 47$ (58 %)). 81 Patientendaten werden analysiert, da vier Patienten aufgrund fehlgeschlagener Prozedur ausgeschlossen werden. Von den 85 Patienten sind 55 % degenerativer, 42 % funktionaler und 3 % gemischter Genese. Die Ergebnisse zeigen, dass der RVSWI (right ventricular stroke work index) um 60 %

gestiegen ist sowie der PVRI um 24 % und der PAP_mean um 10 % gesunken sind. Parameter des Vorwärtsschlagvolumens steigen, der CI um 68 % und der RVSVI (right ventricular stroke volume index) um 38 %. Kein Effekt kann auf Änderungen der Trikuspidalklappeninsuffizienz beobachtet werden. Bei allen Patienten kann ein unmittelbarer Erfolg nach MC-Prozedur beobachtet werden. Während RVSWI, PVRI, PAP_mean und SVRI (systemic vascular resistance index) signifikant sinken, steigen die Parameter MAP (mittlerer arterieller Druck), RVSVI, CI und HR (heart rate) signifikant ($p < 0,001$). Bei Vergleich der Gruppen mit und ohne Baseline PH ist lediglich in der Gruppe der PH-Patienten eine signifikante PCWP_mean-Senkung ($p = 0,044$) vorhanden. Erklärt wird dies durch die geringe pulmonale Compliance bei Patienten mit PH. Zu beobachten sind zusätzlich erhöhte Werte der Parameter PAP_mean, CVP (central venous pressure), PVRI (pulmonary vascular resistance index) und PCWP postprozedural in der Gruppe der Patienten mit PH. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ebenso eine signifikante Besserung der Hämodynamik bei Betrachtung der rechtskardialen Parameter und der Parameter des Vorwärtsschlagvolumens. Differenziert wird allerdings nicht zwischen PH- und nicht-PH-Gruppen, welche in den akuten hämodynamischen Änderungen abgesehen von einzelnen erhöhten postprozeduralen Werten in der PH-Gruppe ähnlich sind. Einzig der PCWP_mean unterscheidet sich hier. Unterschiedlich ist auch eine fehlende effektive Senkung des TI-Grades, welcher in vorliegender Arbeit im Verlauf signifikant gesunken ist.

Siegel et al. [52] zeigen in der Studie EVEREST I und EVEREST II mit 107 eingeschlossenen Patienten ähnlich wie bei Gaemperli et al. akute hämodynamische Verbesserungen nach MC-Therapie. Untersucht werden hierbei die Auswirkungen auf das Schlagvolumen, welche in der Klappenchirurgie aufgrund von Nachlaststeigerung unzufriedenstellende Ergebnisse zeigen. 21 % der Patienten haben eine funktionale MI-Ätiologie. Insgesamt 96 Patienten erhalten eine Clip-Implantation. Sowohl der MI-Grad als auch die Parameter CO, CI, SV, SVR, LVEDP und LVEDV verbessern sich mit signifikantem Ausmaß. Die Parameter CO, CI und SV steigen, während der SVR, der LVEDP und der LVEDV sinken. 90 % erreichen eine Reduktion des MI-Grads ähnlich wie in vorliegender Studienkohorte. Während der RA-Druck signifikant steigt, zeigt nur der PCWP_v einen Trend zur Senkung. Einen Grund für die geringe Senkung des PCWP-Drucks wird durch den iatrogenen Anstieg des diastolischen Druckgradienten über der Mitralklappe nach Therapie erklärt. Der RA-Druck-Anstieg als auch der Anstieg des PA-Drucks und PCWP_mean könnte laut Erklärung der Autoren durch die intravenöse Flüssigkeitszufuhr ausgelöst sein. In der Gruppe ohne MitraClip-Implantation bleibt der MI-Grad, das

SV und die LVEF nahezu unverändert. Die Autoren erkennen einen Vorteil des Transkatheterverfahrens dadurch, dass das Risiko, einen geringen CO-Status nach Intervention zu erlangen, in diesem Studienkollektiv gegenüber operativen Eingriffen nicht gegeben ist. Zu erwähnen sei hier, dass das SV durch Doppler-Technik sowie der CO durch die Methode nach Fick oder durch Thermodilution ermittelt wurde. Verglichen mit vorliegender Arbeit ist eine fehlende Senkung rechtskardialer hämodynamischer Parameter nicht zu beobachten trotz Anästhesie. Ein Grund hierfür könnte unter anderem die unterschiedliche Verteilung der MI-Ätiologie und eine andere Verteilung der TI-Schweregrade sein.

Kubo et al. [53] untersuchen ebenfalls die FSV-Antwort (Forward Stroke Volume) nach MC-Intervention. Es zeigt sich nach Transkatheterintervention ein unmittelbarer Anstieg des FSV gemessen durch Doppler-Echokardiografie. Responder dieser Studie sind hierbei jene mit einem Anstieg des FSV um $> 9\%$. Die multivariate Analyse zeigt unabhängige Prädiktoren für ein FSV-Non-Responding. Hierzu zählen ein geringerer Baseline MI-Grad, funktionale MI und ein höherer Baseline FSV. Diese Ergebnisse zeigen eine Korrelation zu vorliegenden Daten, die ebenso schwächere Ergebnisse bei FMI zeigen. Zwar steigt das Vorwärtsschlagvolumen, allerdings sind andere invasive und insbesondere rechtskardiale Parameter ohne signifikanten Effekt (LA_mean, RA_a, RA_v, RA_mean, RVSP, sPAP, RA:LA-Verhältnis).

Bednar et al. [54] stellen in ihrer Studie die Ergebnisse invasiv gemessenen COs von 23 Patienten vor, während und nach MC-Therapie vor. Besonders ist hierbei, dass die Therapie ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt wird und die Patienten alle eine funktionale MI und eine niedrige LVEF ($34 \pm 12\%$) vorweisen. Nach MI-Klappenchirurgie kann ein niedriges CO entstehen. Dieses wird den Autoren zufolge durch die operativ bedingten Faktoren verursacht, weniger durch die ansteigende Nachlast nach Therapie. Die Autoren stellen fest, dass dies nicht nach Transkatheterintervention zutrifft. Der CO verbessert sich nach MC-Prozedur unmittelbar. Es zeigt sich nach Transkatheter-Intervention ein signifikanter Anstieg des CI, des LVSWI und des RVSWI ($p < 0,01$) sowie eine Senkung des PAP_mean, PVRI ($p = 0,03$), PCWP_mean, SVRI und MAP ($p < 0,01$). Die Ergebnisse stimmen mit jenen von Siegel et al. [52] und Gaemperli et al. [47] trotz unterschiedlicher Patientenpopulation (21 % und 56 % funktionale MI, hohe Baseline EF $59,8\% \pm 8,3$ und $47\% \pm 18$) überein. Auch vorliegende Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen den Effekt. Allerdings sind letztere unter dem Einfluss der Allgemeinanästhesie zu

bewerten. Die NYHA-Klasse, der MI-Grad und die LVEF verbessern sich nach 1 Monat in der Studie von Bednar et al. nachweislich signifikant ($p < 0,001$).

Patzelt et al. [55] untersuchen bei 101 Patienten die Auswirkungen der perkutanen MK-Therapie mittels MitraClip auf die Hämodynamik, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (Swan Ganz Katheter), TEE und TTE. Der CO (cardiac output) und der PAP_sys sollen hierbei bewertet werden. Die Mehrheit mit 63,4 % haben eine funktionale und 36,6 % eine degenerative Ätiologie der MI. Bei allen Patienten wird auch hier ein Erfolg beobachtet mit einer signifikanten Steigerung des CO ($4,6 \pm 1,4$ l/min auf $5,4 \pm 1,6$ l/min, $p < 0,001$) und signifikanter Senkung des PAP_sys ($47,6 \pm 16,1$ auf $44,7 \pm 15,5$ mmHg; $p = 0,01$). Die Autoren erkennen vergleichbare Ergebnisse zwischen invasiv gemessenen und echokardiographisch gemessenen CO. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen trotz unterschiedlicher Patientenmerkmale (46,4 % FMI, LVEF < 35: 32,8 % vs. 50,5 % bei Patzelt et al.).

Mandurino-Mirizzi et al. [56] beschreiben den Einfluss der Hämodynamik bei Transkatheterintervention der Mitralklappe bei 48 Patienten mit PH, FMI und HFrEF. 83 % erreichen nach 6 Monaten eine MI ≤ 2 . Die Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Prozedur zeigt eine signifikante Steigerung des CI und CO ($p < 0,001$) und eine Steigerung der RV-Power (l/min/m²/mmHg) und des RVWI (right ventricular work index) ($p = 0,022$). Die Autoren differenzieren weiter zwischen den Subtypen der PH (no PH, Cpc-PH (kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie), Ipc-Ph (isolierte postkapilläre pulmonale Hypertonie)). Es zeigt sich interessanterweise ein stärkerer hämodynamischer Effekt bei Betrachtung der PH-Subtypen gegenüber jenen ohne PH. Bessere signifikante Ergebnisse zeigen sich etwa bei Beurteilung der Parameter PCWP, PAP_sys, PA_mean, PA_dia, PVR und TAPSE/ sPAP-Ratio. Mehr noch als Cpc-PH-Patienten, welche gute Verbesserungen des PVR und CO zeigen, profitieren Ipc-PH-Patienten von der segelbasierten MK-Reparatur. Bei Cpc-PH, welche ein pulmonal vaskuläres Remodeling aufweist, könnte eine Reduktion des PVR durch die Intervention eine Brückenfunktion für den nächsten Therapieschritt darstellen. Ebenso wie hier zeigt sich auch in vorliegender Arbeit eine signifikante Reduktion rechtskardialer Druckparameter als auch Verbesserungen des Vorwärtsschlagvolumens. Differenziert zwischen den PH-Subtypen wird allerdings nicht.

Schmidt et al. [57] untersuchen bei 339 Patienten, davon 129 mit DMI (38 %) und 210 mit FMI (62 %), die Hämodynamik bei MC und differenziert hierbei zwischen der MI-

Ätiologie. Auch hier zeigen sich hämodynamische Verbesserungen nach MC-Therapie. So verbessern sich die Parameter CO, FSV, LA_mean, LA_v, PCWP_v, LVEDD, PVR und SVR signifikant. Der PCWP_mean zeigt keine signifikante Veränderung. Der PA_mean bei FMI und der RA_mean bei beiden Ätiologien steigen signifikant an. Wenn beide Subgruppen verglichen werden, so finden sich signifikante Unterschiede in hämodynamischen Veränderungen einzig bei LA_v (mehr Senkung bei DMI, $p < 0,001$). Obwohl die linksatrialen Druckverhältnisse, der LVEDD, PA_mean und der PCWP prä- und postinterventionell bei FMI höher sind, gibt es keinen signifikanten Unterschied zu DMI. Die Baseline LV-EF ist bei FMI signifikant geringer im Vergleich zu DMI. Weshalb in beiden Subgruppen das Vorwärtsschlagvolumen signifikant steigt, erklären die Autoren durch die Senkung der Nachlast. Die Studie spricht für einen Benefit der Transkatheter-Intervention bei Herzinsuffizienz und hier insbesondere bei FMI. Hinsichtlich CO und FSV-Erhöhung gibt es keinen Unterschied zwischen FMI und DMI. Interessanterweise sinkt der LVEDD bei FMI nicht signifikant, vermutlich aufgrund der LV-Dysfunktion. Auch in vorliegender Arbeit zeigt sich sowohl bei allen Patienten als auch bei FMI eine Verbesserung des Vorwärtsschlagvolumens. Der LVEDP sinkt bei beiden Gruppen signifikant. Im Unterschied zu Schmidt et al. sinkt der PA_mean signifikant, der RA_mean bleibt bei FMI unverändert, sinkt allerdings bei Betrachtung aller Patienten signifikant. In hiesiger Arbeit wird keine Differenzierung zwischen DMI und FMI vorgenommen, wengleich die FMI-Subgruppe ausführlich beschrieben wird. Die EF ist in der FMI-Subgruppe mit $57,6 \% < 35 \%$ wesentlich geringer als bei allen Patienten. Insgesamt zeigt sich jedoch ein ähnliches Bild der hämodynamischen Verbesserungen auch bei FMI-Patienten hinsichtlich CO und FSV.

Kuwata et al. [48] beschreiben die kontinuierliche intraprozedurale Messung der Druckverhältnisse linksatrial und linksventrikulär und deren Zusammenhang mit dem klinischen Outcome nach MitraClip-Therapie. Hierbei sind die Daten von insgesamt 50 Patienten aufgezeichnet worden, hierbei 70 % degenerativer Genese und 30 % funktionaler Genese. Es zeigt sich eine unmittelbare Senkung des LA_v- ($p < 0,001$), LA_mean-Drucks ($p = 0,007$), des LVEDD ($p = 0,001$) sowie des LA_v-Index ($p < 0,001$) und LA_mean-Index ($p = 0,001$) sowie eine Erhöhung des LVSP ($p = 0,009$). Die beiden Index-Parameter werden durch den Quotienten von LA_v und LA_mean mit LVSP gebildet. Der per TEE gemessene MI-Grad verbessert sich von Grad 3+ auf 0+. In vorliegender Arbeit zeigen sich ebenfalls akute Verbesserungen der linksatrialen Druckverhältnisse, der LVSP bleibt hingegen unverändert.

Die Studie von Tang et al. [58] zeigt anhand der kontinuierlichen invasiven Messung mittels steuerbaren Führungskatheter die Hämodynamik von 74 Patienten während der MitraClip-Intervention. 45 % haben hierbei eine degenerative Genese, 35 % eine funktionale und 20 % eine gemischte Ätiologie. Die LA_mean und LA_v-Werte werden zusätzlich mit den Ergebnissen der TEE-Messung verglichen. Die Ergebnisse bestätigen eine signifikante Reduktion des LA_v von $37 \text{ mmHg} \pm 19$ auf $24 \text{ mmHg} \pm 10$ ($p < 0,0001$) und des LA_mean von $21 \text{ mmHg} \pm 10$ auf $15 \text{ mmHg} \pm 7$ ($p < 0,0001$). 68,9 % haben eine LA_v-Druckreduktion von $\geq 5 \text{ mmHg}$, 43,2 % $\geq 11 \text{ mmHg}$. 78,4 % aller Patienten zeigen eine Reduktion des LA_v, 71,6 % des LA_mean. Patienten ohne Vorhofflimmern (VHF) zeigen eine stärkere Senkung der LA_mean und LA_v-Werte. Der mittlere Druckgradient der MK steigt signifikant von $2 \text{ mmHg} \pm 1,2$ auf $4 \text{ mmHg} \pm 1,7$ ($p < 0,0001$). Insgesamt erbringt das LAP-Monitoring eine effektive Methode, um während der Prozedur die Therapie und damit die Reduktion der MI zu optimieren. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen gibt es keine Korrelation zwischen LAP-Drucksenkung und MI-Reduktion. Dieser fehlende Zusammenhang könnte durch die entstehende Überdämpfung der Druckkurven bzw. durch die Schwankungen der LA-Compliance entstehen. Allerdings kann in der Studie von Tang et al. bis zu 30 Tage nach Therapie eine MI-Reduktion von mindestens 1 Grad beobachtet werden. Auch Eleid et al. [59] bestätigen den Vorteil der kontinuierlichen linksatrialen Messung, um die MC-Position und die Hämodynamik des LA zu verbessern.

Horstkotte et al. [60] kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie untersuchen den Einfluss des LA-Monitorings während MC auf die Prozedurresultate. 86 Patienten, davon 28,6 % mit degenerativer und 71,4 % mit funktionaler Ätiologie werden in 2 Gruppen unterteilt. Bei Gruppe A (42 Patienten) wird die Prozedur ohne CAP (continuous left atrial pressure monitoring), bei Gruppe B (44 Patienten) mit CAP durchgeführt. Der LVEDP, der LA_mean und der LA_v sinken in beiden Gruppen A und B im Vergleich zu präinterventionell signifikant ($p < 0,001$). Der systolische LVP ohne signifikante Senkung während der Implantation zeigt am deutlichsten Unterschiede zwischen Gruppe A und B ($p = 0,08$). Diese Ergebnisse bestätigen ebenfalls den Vorteil des LA-Monitorings für das Outcome nach MitraClip. Die Abhängigkeit des LA-Drucks von Vor- und Nachlast, linksatrialem Volumen, linksatrialer Größe und linksventrikulärer Wanddicke sollte hierbei immer berücksichtigt werden. Analog zu den vorliegenden Daten sinken ebenfalls die linksatrialen Parameter LA_mean, LA_v und LVEDP signifikant. Lediglich bei FMI zeigt sich keine Änderung des LA_mean. Der LVSP zeigt sowohl bei allen Patienten als auch bei FMI keine Senkung.

Die Autorengruppe rund um Lazkani et al. [61] untersuchen die linksatriale Hämodynamik und das linksventrikuläre Remodeling als Prädiktor für Outcome nach MC-Therapie. Der primäre Endpunkt als Outcome ist Versterben und Rehospitalisierung innerhalb von 90 Tagen. Hierbei sind insgesamt 102 Patientendaten untersucht worden. Die Intervention zeigt sofort eine Senkung des LA_mean-Drucks (von 18,6 mmHg auf 12 mmHg, $p < 0,001$) und des PAP_sys (von 53,2 mmHg auf 43,5 mmHg, $p < 0,001$). Auch ein LV-Remodeling durch Senkung des LVESV und LVEDV kann beobachtet werden. In vorliegenden Ergebnissen zeigt sich ebenfalls eine signifikante Senkung des LA_mean (von 14 mmHg (IQR 10 - 19) auf 13,5 mmHg (IQR 10 - 17); $p < 0,001$) und des PAP_sys (von 45,8 mmHg (IQR 37 - 56,5) auf 42,8 mmHg (IQR 35,5 - 50,5); $p = 0,002$). Das LV-Remodeling kann in vorliegender Arbeit in geringem Ausmaß anhand des LVEDD beobachtet werden, welcher nach 30 Tagen eine signifikante Senkung zeigt (von 55 mm (IQR 48 - 63) auf 54 mm (IQR 46 - 62); $p = 0,003$). Interessanterweise zeigt die FMI-Subgruppe keine signifikante LA_mean-Senkung (von 15 mmHg (IQR 10 - 19) auf 15 mmHg (11 - 18); $p = 0,358$). Gleichzeitig zeigt sich eine Steigerung des LVSP (von 101 mmHg (IQR 93 - 110) auf 105 mmHg (IQR 95 - 116); $p = 0,138$) und eine signifikante Senkung des LVEDP (von 15 mmHg (IQR 12 - 20) auf 14 mmHg (IQR 10 - 18); $p = 0,042$) in der FMI-Subgruppe. Die Autoren Lazkani et al. beschreiben die Reduktion des LVEF nach Therapie durch den endsystolischen Wandstress. Die Senkung des enddiastolischen Drucks durch Reduktion der MI gleicht diesen Effekt aus, sodass der CO dadurch letztendlich steigt anstatt sinkt. Die Patienten profitieren insgesamt hinsichtlich Verbesserung linksatrialer und linksventrikulärer Hämodynamik von der MC-Therapie.

Zusammenfassend gibt es zahlreiche Studien, welche hämodynamische Parameter und deren Dynamik bei perkutaner Mitralklappen-Reparatur untersuchen. In Zusammenfassung zeigt sich hierbei bei allen Studien unmittelbare Verbesserungen der Hämodynamik. Der Fokus liegt überwiegend im LA-Monitoring, rechtskardialen Parametern und CO-Output nach perkutaner Intervention der MK. Differenziert wird zwischen einzelnen Subgruppen wie etwa PH-Ätiologie oder MI-Ätiologie. Studien zu Korrelation zwischen Hämodynamik und Outcome sind allerdings sehr rar. Die folgenden Kapitel versuchen die wenigen Studien, die es hierzu gibt, mit den vorliegenden Ergebnissen in Bezug zu setzen.

5.3 Korrelation Hämodynamik mit residualem MI: Vergleich mit anderen Studien

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen vielversprechende Ergebnisse, wenn der Verlauf der MI-Entwicklung beobachtet wird. So verbessert sich der MI-Grad zu allen FU-Zeitpunkten signifikant, sowohl bei allen Patienten als auch in der FMI-Subgruppe. Wird die untersuchte Hämodynamik (PCWP, LA, LVEDP und CI) in Zusammenhang mit dem MI-Verlauf gesetzt, so ergibt sich keine signifikante Korrelation. Die initiale Hypothese, dass eine Korrelation zwischen hämodynamischen Veränderungen und residualem MI bestünde, kann nicht bestätigt werden. Die Resultate können unterschiedlich begründet sein. Die unmittelbare invasive Druckmessung ist eine Momentaufnahme. Im Zuge der Therapie kommt es zur Nachlastsenkung, welche sich in der Reduktion des LVEDP und des LVEDD als Folge der Reduktion des MI-Grades zeigt. Gleichzeitig sinkt der retrograde Fluss in das LA, welches sich in unmittelbarer Verbesserung der LA-Druckverhältnisse widerspiegelt. Der Rückstau in die Lunge verringert sich und zeigt dadurch unmittelbare Verbesserungen rechtskardialer Druckparameter. Je nach Ätiologie der MI, sei es degenerativ oder funktional bzw. gemischt, kann es unterschiedliche Gründe geben, warum die MI-Entwicklung 30 Tage nach Intervention keine Korrelation zur Hämodynamik zeigt. So könnte die LA-Compliance abnehmen, wenn eine funktionale Genese vorliegt und die Herzhöhlen bzw. die Wanddicken initial schon vergrößert waren. Weiter ist zu beachten, dass es untersucherabhängige Unterschiede in der Beurteilung des echokardiographischen Schweregrades der MI als auch in der Erhebung invasiver Parameter gibt. Darüber hinaus müssen die hämodynamischen Veränderungen unter dem Einfluss der Allgemeinanästhesie beurteilt werden. Im Folgenden werden Studien dargestellt, welche die Hämodynamik bei perkutaner MK-Reparatur (MitraClip) in Zusammenhang mit MI-Veränderung untersuchen.

In einer Studie von Sato et al. [62] werden 378 Patienten (83,1 % DMI, 16,9 % FMI) in drei Gruppen nach postprozeduralen Ergebnissen unterteilt: Gruppe I mit LA_{mean} ≤ 15 mmHg und MI ≤ Grad 1, Gruppe II mit LA_{mean} > 15 mmHg oder MI > 1 Grad 1 und Gruppe III mit MI > Grad 1 und LA_{mean} > 15 mmHg. 39 % der Patienten gehören zu Gruppe I, 49 % zu Gruppe II und 11 % zu Gruppe III. Während der LA-Druck invasiv erhoben wird, wird die MI nach Prozedur echokardiographisch ermittelt. Der LA-Wert von 15 mmHg ist der Cut-off-Wert für eine diastolische Dysfunktion oder eine präkapilläre pulmonale Hypertonie. Als Outcome wird eine Verbesserung des NYHA-Stadiums ≥ 1

Klasse ohne Eintreten von Rehospitalisierung oder Tod innerhalb von einem Jahr festgelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine residuale MI als auch erhöhter LA-Druck mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Auch unter den Patienten mit keiner oder milder residueller MI ist der LA-Druck für das 1-Jahres-Überleben zwischen den 3 Gruppen signifikant unterschiedlich (91,6 %, 85,5 %, 80 % für Gruppe I, II und III; HR: 1,60; 95 % KI: 1,08 - 2,37; $p = 0,02$). Das 1-Jahres-Überleben für alle Patienten ist 91,6 %, 82,6 % und 67,9 % (HR: 2,13; 95% KI: 1,44 - 3,15; $p < 0,001$). Verglichen mit den vorliegenden Ergebnissen ist eine Assoziation zwischen LA-Druck und Überleben bzw. zwischen LA-Druck und residueller MI \leq Grad 2 nicht gegeben. Gründe hierfür könnte die MI-Ätiologie (DMI 44,1 % vs. 83,1 %), eine unterschiedliche Verteilung der Baseline-EF (höhere EF bei Sato et al. mit 60 % (IQR 54,9 - 63), 57 % (IQR 45 - 63) und 57 % (IQR 47 - 67) in Gruppe I, II und III) und unterschiedliche LA_mean-Werte sein (14 mmHg (IQR 10 - 19) auf 13,5 mmHg (IQR 10 - 17) vs. 15 mmHg (IQR 12 - 19) auf 11,5 mmHg (IQR 9 - 14) in Gruppe I bei Sato et al.). Darüber hinaus untersuchen Sato et al. die postprozeduralen Hämodynamik-Werte nach MC-Therapie in Zusammenhang mit dem Outcome, während in hiesiger Arbeit hämodynamische Veränderungen in Korrelation mit dem Outcome beurteilt werden. Zu erwähnen sei auch, dass Einflüsse der Anästhesie die Bestimmung des MI-Grads beeinflussen kann und der iatrogene höhere Mitralklappen-Druckgradient nach Prozedur die LA-Druckwerte erhöhen kann. Auch kann eine LV-Non-Compliance die LA-Werte beeinflussen. Kalbacher [63] schreibt in Bezug auf die Studie von Sato et al., dass der Baseline LA_mean zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ist, wenn auch in allen Gruppen eine signifikante Senkung erreicht werden kann. Hier kann der präinterventionelle LA-Wert dazu verhelfen, Risikopatienten etwa mit resultierender PH aufgrund fortgeschrittener MI und Rückstau zu selektieren. So etwa haben DMI-Patienten das schlechteste Outcome bei Vorhandensein einer TI und RV-Dysfunktion. Insgesamt propagiert Kalbacher wie Sato et al. für ein hämodynamisches Monitoring während TEER.

Kuwata et al. [48] beschreiben bei 50 Patienten, welche eine MitraClip-Therapie aufgrund fortgeschrittener Mitralklappeninsuffizienz erhalten (70 % DMI), den Einfluss des LA-Monitorings auf den prozeduralen Erfolg. Alle Patienten (94%) bis auf drei haben eine residuale MI ≤ 1 ($p < 0,001$) intraprozedural gemessen, während bei Entlassung alle Patienten (92 %) außer vier eine MI ≤ 1 aufweisen. Darüber hinaus wird festgestellt, dass jeder zusätzliche Clip den MI-Grad verbessert ($p < 0,001$; 4 Clips: $p = 0,037$). Es zeigen sich unmittelbare linksatriale Drucksenkungen. Zudem zeigt sich, dass die Hämodynamik und klinische Verbesserung unabhängig vom residualen MI-Grad bestehen. In

vorliegender Arbeit sind auch Verbesserungen der linksatrialen Druckverhältnisse zu beobachten, allerdings keine Assoziation zwischen Hämodynamik und klinischen Outcome (Mortalität und NYHA-Klasse). Gründe hierfür könnte die MI-Ätiologie (70 % FMI vs. 46,4 %) sowie unterschiedliche Baseline EF-Werte (LVEF 60 % (50,8 - 92) in der Studie von Kuwata et al.) darstellen. Weiters ist neben der unterschiedlichen Patientenpopulation das unterschiedliche Studiendesign zu beachten. Die Unabhängigkeit der residualen MI von einer Korrelation zwischen Hämodynamik und Outcome wird in vorliegender Arbeit nicht beurteilt. So werden die statistischen Analysen anders als bei Kuwata et al., welche multivariate Analysen durchführen, mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Auch Horstkotte et al. [60] untersuchen den Einfluss des LA-Monitorings während MC auf Prozedurerfolg. 86 Patienten (28,6 % mit DMI und 71,4 % mit FMI) werden in zwei Gruppen A und B (ohne und mit CAP (continuous left atrial pressure monitoring)) unterteilt. Die ersten 42 Patienten erhalten eine MC-Therapie ohne CAP (Gruppe A), die folgenden 44 Patienten mit CAP (Gruppe B). Es zeigt sich eine signifikant bessere Reduktion der MI in Gruppe B vs. Gruppe A ($p = 0,021$). Auch die TTE-Messungen bestätigen diesen Vergleich ($p = 0,03$) und zeigen eine stärkere Reduktion der VC (Vena contracta) in Gruppe B vs. Gruppe A ($p = 0,01$). Die MI-Reduktion zeigt eine Assoziation zur Reduktion des LA_v-Drucks (Reduktion von $45 \text{ mmHg} \pm 12,6 \text{ mmHg}$ auf $23,4 \pm 8,4 \text{ mmHg}$). Der Zusammenhang LA-Hämodynamik und MI-Verbesserung kann in vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Allerdings wird hier nicht zwischen zwei Gruppen mit und ohne CAP differenziert. Auch wird bei Horstkotte et al. nicht die hämodynamische Veränderung in Korrelation mit dem MI-Outcome gesetzt, sondern der Vergleich zwischen invasivem und nicht invasivem Assessment und dessen Auswirkung auf das Outcome untersucht. Die Autoren plädieren für ein regelmäßiges Assessment der MI mit vergleichbaren systolischen und zentral venösen Druckwerten während der Prozedur, da die Allgemeinanästhesie einen erheblichen Einfluss auf intrakardiale Volumina und Drücke hat.

Bei Thielsen [64] zeigt sich in den hämodynamischen Akuteffekten von 266 Patienten schnelle Verbesserungen des HZV, des LA_mean und des LA_v. Der MI-Grad verbessert sich analog zu den hier beschriebenen Daten bis zu einem Follow-up von einem Jahr stabil. Es zeigt sich allerdings keine Relation der MI-Verbesserung zur hämodynamischen Akutreduktion der v-Welle des LA-Drucks. Dies ist analog zur vorliegenden Arbeit, welche ebenfalls diesen Zusammenhang nicht erkennt und vergleichbaren Charakter hinsichtlich Untersuchungsdesign hat.

Zusammenfassend zeigt sich, dass es einige wenige Studien gibt, die die LA-Hämodynamik aufgreifen und mit dem Outcome residuale MI verknüpfen. So findet sich bei Kuwata et al. und Horstkotte et al. ein Zusammenhang zwischen LA-Monitoring und postprozedurale MI, nicht jedoch bei Thielsen. Analog zu Thielsen findet sich in vorliegender Studienkohorte kein Zusammenhang zwischen LA-Hämodynamik und MI-Outcome. Während Horstkotte et al. und Kuwata et al. den unmittelbaren Einfluss des LA-Monitorings untersuchen, untersuchen Sato et al. die postprozeduralen LA_mean-Werte mit einem Cut-off von 15 mmHg hinsichtlich funktionalen Outcomes. Diese genannten drei Studien zeigen unterschiedliche Ansätze im Vergleich zum hiesigen und zu Thielsen, welche die unmittelbaren hämodynamischen Akuteffekte auf das Outcome untersuchen. Durch die Studie von Sato et al. zeigt sich, dass möglicherweise ein Cut-off-Wert für hämodynamische Veränderung notwendig ist, um Auswirkungen auf das Outcome zu zeigen. Darüber hinaus bedarf es weiterer Studien, die genau die Fragestellung zwischen Hämodynamik-Veränderung und Outcome untersuchen.

5.4 Korrelation Hämodynamik mit NYHA: Vergleich mit anderen Studien

Das NYHA-Stadium hat sich in vorliegender Arbeit in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr hervorragend entwickelt. Zu allen FU-Zeitpunkten zeigt sich eine signifikante Verbesserung, auch bei Betrachtung der FMI-Subgruppe. Es zeigt sich allerdings kontrovers zur initialen Hypothese keine Korrelation zwischen hämodynamischer Veränderung und dem NYHA-Stadium nach 30 Tagen Follow-up. Die gute MI-Entwicklung mit Senkung des hochgradigen Vitiums kann einer der Gründe sein, weshalb das NYHA-Stadium besser wird. Initial würde man denken, dass eine Assoziation zwischen CI-Veränderung und NYHA-Verbesserung bestünde. Dies scheint in vorliegender Studienkohorte nicht der Fall zu sein. Eine funktionelle Genese der MI zeigt allerdings schon in der Baseline eine schlechtere EF und könnte die Ergebnisse insgesamt beeinflussen. Auch ist die Erhebung des NYHA-Stadiums als auch die invasive Diagnostik untersucherabhängig. Es sei zu erwähnen, dass die Ermittlung des NYHA-Stadiums einer nicht geringen Interobserver-Variabilität untersteht. Zudem könnte auch eine bestimmte Schwellenüberschreitung bei hämodynamischen Veränderungen ausschlaggebend für eine Korrelation mit dem Outcome sein. Auch die Heterogenität der Baseline-Charakteristika der Patienten scheint eine Rolle zu spielen. Folglich werden Studien vorgestellt, welche die Hämodynamik bei Transkatheter-Intervention in Zusammenhang mit dem NYHA-Stadium untersuchen.

Power et al. [65] beschreiben den Zusammenhang zwischen periprozeduraler Hämodynamik bei MC-Therapie und der Effektivität für das Outcome und unterscheiden hier zwischen NYHA-Respondern und Non-Responder. Die Patientencharakteristik ist bei Betrachtung von Geschlecht, Schweregrad der MI und NYHA-Klasse sehr ähnlich zu den hier vorliegenden Daten. Die Studiendaten umfassen 69 Patienten, davon 87 % mit DMI. Das Follow-up und Outcome wird anhand der echokardiographischen Ergebnisse nach 30 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr evaluiert. Zu den funktionalen Outcome-Parametern zählen die NYHA-Klasse, der 6-MGT und der KCCQ-12 Fragebogen. Es zeigt sich ebenso wie in den hier vorgestellten Daten eine signifikante Reduktion der invasiv gemessenen LA-Druckwerte (LA_mean, LA_a, LA_v). Auch der linksatriale Druckindex sinkt signifikant, nicht allerdings der systemische Druckindex. 71 % der Patienten zeigen nach der Intervention entweder keine bzw. eine geringgradige Mitralklappeninsuffizienz. Wird die NYHA-Klassen-Verbesserung ≥ 1 als Kriterium für das klinische Outcome herangezogen, so zeigt sich keine Assoziation zwischen hämodynamischer und funktionaler Verbesserung. Die gemessenen invasiven Parameter PCWP_a, PCWP_v, PCWP_mean, LA_mean und LA_v (zusätzlich LA Compliance und SVR) zeigen keine Korrelation. Diese Ergebnisse bestätigen die in vorliegender Arbeit beschriebene fehlende Assoziation zwischen NYHA-Klassen-Verbesserung und Hämodynamik, wenn auch die Studienpopulation in vorliegender Arbeit um ein Vielfaches höher ist ($n = 69$ vs. 212). Zu ergänzen sei hier, dass der Zusammenhang zwischen invasiven Variablen und Outcome bei Power et al. mittels logistischer und linearer Regression, in vorliegender Arbeit mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet wurde.

Sato et al. [62] untersuchen bei 378 Patienten (83,1 % mit DMI, 16,9 % mit FMI) die Auswirkungen der Transkatheterintervention anhand der postprozeduralen Ergebnisse in 3 Gruppen wie oben beschrieben. Als Outcome ist eine Verbesserung des NYHA-Stadiums ≥ 1 Klasse ohne Eintreten von Rehospitalisierung oder Tod innerhalb von 1 Jahr definiert. Das NYHA-Stadium hat in Gruppe I die besten Verbesserungen mit 78,8 % in Klasse I oder II erreicht. Eine Verbesserung ≥ 1 Klasse findet sich bei 73,9 % in Gruppe I, bei 57 % in Gruppe II und bei 35 % in Gruppe III ($p < 0,001$). Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Verbesserung der NYHA-Klasse und LA-Druckwert. So scheinen jene mit einem LA < 15 mmHg nach Prozedur sowie milder residualer MI am besten zu profitieren. In vorliegender Arbeit findet sich keine Assoziation zwischen LA-Hämodynamik-Veränderung und NYHA-Verbesserung. Die Differenzierung erfolgt allerdings auch ohne Cut-Off-Wert. Auch wird in vorliegender Arbeit nicht der postprozedurale Wert, sondern die Differenz der Druckveränderung herangezogen. Die Baseline

wie etwa die MI-Ätiologie (DMI 44,1 % vs. 83,1 %), eine höhere Baseline-EF bei Sato et al. (60 % (IQR 54,9 - 63), 57 % (IQR 45 - 63) und 57 % (IQR 47 - 67) in Gruppe I, II und III) und unterschiedliche LA_mean-Senkungen (größer bei Sato et al.) können ebenfalls Gründe für die Divergenzen sein.

Mandurino-Mirizzi et al. [56] beschreiben bei 48 Patienten mit PH, FMI und HFrEF den Einfluss der Transkatheterintervention. Die hämodynamischen Verbesserungen zeigen eine Assoziation zu Verbesserungen der NYHA-Klasse und des 6-MGTs. Zwar finden sich auch in vorliegender Arbeit signifikante hämodynamische Verbesserungen, allerdings ohne Assoziation zu NYHA-Klassen und 6-MGT-Verbesserung. Gründe hierfür können unter anderem die stark divergierenden Baseline-Merkmale sein. Hier zeigen sowohl die Anzahl der Patienten (48 vs. 212), die MI-Ätiologie, der Herzinsuffizienzgrad, das Alter (67 (55 - 79) vs. $77,8 \pm 8,3$ in hiesiger Arbeit) und das Geschlecht (75 % ♀ vs. 54,2 % ♀) Unterschiede auf, die die Ergebnisse beeinflussen. Zum anderen ist die Subpopulation mit ausschließlich Patienten mit PH, FMI und HFrEF nicht zu vergleichen mit der heterogenen Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Weiters zeigt sich ein unterschiedliches Studiendesign bei Betrachtung der Analysen und der Datenerhebung und -auswertung. Eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung wird bei Mandurino-Mirizzi auch 6 Monate nach Intervention wiederholt. Die Holm-Methode wird verwendet, um mehrere Post-Hoc-Anpassungen vorzunehmen.

Kuwata et al. [48] publizieren Ergebnisse zu Assoziationen zwischen hämodynamischen Veränderungen und NYHA-Outcome ermittelt durch univariate und multivariate Cox-Regression. Die univariate Analyse zeigte einen Zusammenhang zwischen präinterventionsellen MI-Grad (TEE ermittelt) (HR: 0,143; 95% KI: 0,031 bis 0,659; $p = 0,013$), Anstieg des LA_mean-Drucks (HR: 1,295; 95% KI: 1,010 bis 1,659; $p = 0,041$), und Anstieg des LA_mean-Index (HR: 16,55; 95% KI: 8,546 bis 32,034; $p = 0,027$) mit NYHA-Klasse 3 und 4 im Follow-up. Die multivariate Analyse mit Berücksichtigung von MI-Typ, Baseline NYHA-Klasse, residuale MI ≥ 2 und Baseline LVEF und TI zeigt folgende Ergebnisse: Es besteht eine Assoziation zwischen Baseline MI-Grad (gemessen durch TEE) (HR: 0,072; 95% KI: 0,011 bis 0,473; $p = 0,006$), Anstieg des LA_mean-Drucks (1,612; 95% KI: 1,109 bis 2,345; $p = 0,012$) und des LA_mean-Index (HR: 1,497; 95% KI: 1,006 bis 2,102; $p = 0,005$) mit postprozeduraler NYHA-Klasse 3 und 4. Ein direkter Vergleich mit vorliegender Arbeit ist hier nicht möglich, da das Outcome nicht wie hier mit postprozeduraler NYHA-Klasse III oder IV assoziiert wird, sondern als NYHA-Verbesserung $< 1 / \geq 1$ definiert ist. Auch sind Baseline-Diskrepanzen (LVEF (60 % (IQR 48,86 - 3,0) bei

Kuwata et al.), MI-Typ (70 % DMI vs. 44,1 %), Anzahl der Patienten (n = 50 vs. 212)) vorhanden sowie die statistischen Berechnungsmethoden divergent.

Maor et al. [66] erkennt in seiner Studie mit 50 Patienten eine signifikant bessere NYHA-Klasse nach Transkatheter-Intervention. Sekundärer Endpunkt ist ein erreichtes NYHA-Stadium I. 10 % erreichen Klasse III, 6 % Klasse II - III, 36 % Klasse II und 48 % Klasse I nach 30 Tagen. Die NYHA-Klasse erzielt hier bessere Ergebnisse als in den hiesigen Ergebnissen mit überwiegendem Anteil in Klasse II (51,4 %) und Klasse III (42,3 %) nach 30 Tagen. Gleichzeitig verbessern sich der MI-Grad und der RVSP im FU nach 30 Tagen signifikant. Jene Patienten mit erreichtem NYHA-Stadium I zeigen eine stärkere Senkung des LA_mean und LA_v. Eine LA-Drucksenkung von nur 1 mmHg erhöht bereits die Wahrscheinlichkeit der Besserung der Herzinsuffizienzsymptome und der Erlangung von NYHA Klasse I. Dies zeigt auch die multivariate Analyse mit den Kovariaten Alter, Geschlecht und residuale MI. Eine LA_v-Drucksenkung > 11 mmHg zeigt zudem bessere NYHA-Resultate nach 30 Tagen als eine Drucksenkung ≤ 11 mmHg. In vorliegender Arbeit verbessert sich die NYHA-Klasse ebenso signifikant, die meisten Patienten verbleiben jedoch in Klasse II oder III nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Eine Assoziation zwischen LA-Druck und NYHA-Stadium findet sich nicht. Allerdings muss hier klar zwischen den beiden Analysen differenziert werden. In vorliegender Arbeit wird kein Schwellenwert zur Beurteilung eines Effekts auf das FU herangezogen. Bei einem Blick auf die Baseline-Charakteristika fällt zudem ein Unterschied in der MI-Ätiologie (DMI 74 %, FMI 10 %, gemischt 16 % vs. 44,1 % 46,6 % und 9,5 % in hiesiger Arbeit) und in der Ejektionsfraktion (höhere Schweregrade in vorliegender Arbeit vs. 55 % (45 - 62) bei Maor et al.) auf. Die Anzahl der Patienten ist bei Maor et al. weitaus geringer. Zudem nutzt die Autorengruppe ein univariates und multivariates Regressionsmodell zur Analyse der Korrelation.

Die aufgezählten Studien zeigen insgesamt Diskrepanzen. So zeigen Kuwata et al., Sato et al. und Maor et al. eine Korrelation zwischen Hämodynamik und postprozeduralen NYHA-Stadium, während Power et al. und hiesige Arbeit keine Assoziation zeigen. Die Hämodynamik betrifft hierbei überwiegend den LA_mean, bei Maor et al. zusätzlich den LA_v-Wert, bei Power et al. den PCWP_a, PCWP_v, PCWP_mean, LA_mean und LA_v sowie bei Kuwata et al. auch den LA_mean-Index. Alle drei Studien haben in überwiegender Mehrheit DMI-Patienten eingeschlossen (87 % bei Power et al., 70 % bei Kuwata et al., 83,1 % bei Sato et al. und 74 % bei Maor et al.). Es zeigt sich, dass sowohl Power et al. als auch Sato et al. wie in vorliegender Arbeit als Outcome eine NYHA- Klassen-

Verbesserung ≥ 1 definiert haben. Analog zu Power et al. zeigt sich auch in hiesiger Arbeit keine Assoziation zwischen Hämodynamik und NYHA-Stadium. Hingegen haben Kuwata et al. das postprozedurale NYHA-Stadium III oder IV und Maor et al. die NYHA-Klasse I als Outcome definiert. Sato et al. hat eine Verbesserung des NYHA-Stadiums ≥ 1 Klasse ohne Eintreten von Rehospitalisierung oder Tod innerhalb 1 Jahres als Outcome analog zu vorliegender Arbeit definiert, allerdings wird auch eine Differenzierung in 3 Gruppen vorgenommen, welche den LA-Druck mit einem Cut-off von 15 mmHg und residuale MI differenzieren. In Zusammenschau ist eine vergleichbare Studienlage aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht gegeben. Die Studienlage zur Assoziation zwischen Hämodynamik-Veränderungen bei perkutaner MK-Reparatur und NYHA-Klasse als Outcome ist rar und bedarf weiterer Untersuchungen.

5.5 Korrelation Hämodynamik mit 6-MGT: Vergleich mit anderen Studien

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen sowohl bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation als auch in der FMI-Subgruppe einen erfolgreichen und signifikanten Anstieg des 6-MGTs nach MC-Intervention. Bei Betrachtung der hämodynamischen Veränderungen mit dem klinischen Test nach 30 Tagen findet sich allerdings keine Korrelation. Wie auch bei Korrelation mit NYHA war hier zu vermuten, dass eine Korrelation aufgrund der drastischen Verbesserungen der Hämodynamik vorhanden sei. Es sei zu beachten, dass der 6-MGT erheblich von extrakardialen Faktoren abhängt, welche nicht eigens in die Analysen einbezogen sind. Folgend wird die knappe Studienlage hierzu vorgestellt.

Maor et al. [66] untersuchen bei 50 Patienten die Assoziation zwischen LA-Druckänderungen nach MitraClip-Implantation und Veränderungen des 6-MGTs nach 30 Tagen. Die Autoren stellen fest, inwiefern eine intraprozedurale LA-Druck-Messung neben der TEE-Messung intraprozedurale Entscheidungshilfe bietet. Die Hypothese ist, dass die Reduktion der LA_mean und LA_v-Kurve mit dem klinischen Outcome korreliert. Primärer Endpunkt ist die Verbesserung des 6-MGTs über dem Median (25 m) nach 30 Tagen. 74 Prozent der Patienten weisen eine primäre MI, 10 % eine sekundäre MI und 16 % eine gemischte MI auf. In der Studienpopulation wird eine Reduktion des LA_mean um 3 mmHg (von 22 mmHg (IQR 18 - 26) auf 18,5 mmHg (IQR 14,8 - 24 mmHg)) und des LA_v um 11 mmHg (von 40 mmHg (IQR 30 - 46 mmHg) auf 28 mmHg (IQR 20 - 35 mmHg)) gemessen ($p < 0,001$). Im Vergleich hierzu liegt in vorliegender Studienpopulation eine Reduktion des LA_mean um 0,5 mmHg (von 14 mmHg (IQR 10 - 19) auf 13,5

mmHg (IQR 10 - 17)) und des LA_v um 5 mmHg (von 24 mmHg (IQR 17 - 35,5) auf 19 mmHg (IQR 14 - 26)) vor ($p < 0,001$). Eine Assoziation zwischen erhöhtem Blutdruck in der Baseline und geringerer Wahrscheinlichkeit einer LA_v-Reduktion (39 % vs. 89 %; $p = 0,007$) wird gefunden. Der 6-MGT verbessert sich von 308 m (IQR 234 - 394) auf 344 m (IQR 246 - 398). Im Median verbessert sich der 6-MGT um 25 m (IQR 19 - 47). Es kann keine Assoziation zwischen Baseline- Charakteristika und 6-MGT-Verbesserung gefunden werden, lediglich ein Benefit des männlichen Geschlechts (OR: 3,14; $p = 0,075$). Die Autoren können allerdings eine Assoziation zwischen LA-Drucksenkung und 6-MGT-Verbesserung erkennen. Jene mit einer Drucksenkung > 11 mmHg des LA_v-Drucks erfahren eine Verbesserung von 43 m (IQR -14 - 64), während jene ≤ 11 mmHg eine Verbesserung von 6 m (IQR -32 - 43) erfahren ($p = 0,085$). Eine Senkung des LA_v > 11 mmHg macht es 3,8-Mal wahrscheinlicher, eine Verbesserung des 6-MGTs zu erfahren ($p = 0,05$). Die univariate Analyse zeigt, dass jede Senkung des LA_v um 5 mmHg eine 37 %-ige Steigerung der Wahrscheinlichkeit der Verbesserung des 6-MGTs ergibt (95% KI: 0,99 - 1,90; $p = 0,060$) und dass jede Senkung des LA_mean um 5 mmHg die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung verdoppelt (95% KI: 0,88 - 4,91; $p = 0,097$). Die multivariate Analyse stellt außerdem fest, dass jede Senkung des LA_v um weitere 5 mmHg die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung des 6-MGTs um 49 % steigert ($p = 0,043$). Die Studie spricht für ein LA-Monitoring während der MitraClip-Intervention, da dieses von prognostischem Vorteil ist. Das Outcome bei Maor et al. und in vorliegender Arbeit sind sehr unterschiedlich definiert. Während Maor et al. einen Cut-off von 11 mmHg heranzieht bzw. eine schrittweise Senkung um je 5 mmHg, wird in vorliegender Arbeit eine Veränderung des 6-MGTs ≥ 50 m / < 50 m als Outcome bestimmt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen bei Vergleich der Gruppen ≥ 50 m / < 50 m keinen Zusammenhang zwischen LA_v-, und LA_mean-Hämodynamik mit 6-MGT-Verbesserung ($p = 0,289$; $p = 0,218$). Bei Übertragung des Outcomes von Maor et al. auf vorliegende Studiendaten mit Analyse der Gruppen ≤ 11 mmHg / > 11 mmHg finden sich ebenso keine signifikanten Ergebnisse ($p = 0,407$). Jedoch ist auch bei Maor et al. bei Vergleich der beiden Gruppen keine Signifikanz gegeben ($p = 0,085$). Allerdings zeigt sich in hiesiger Arbeit, dass die Gruppe der LA_v-Senkung > 11 mmHg eine Verbesserung des 6-MGTs von 59,7 m (IQR -22 - 167) nach 30 Tagen aufweist, während die Gruppe der Senkung ≤ 11 mmHg eine Verbesserung von 50 m (IQR -10 - 93,8) nach 30 Tagen zeigt. Der Unterschied ist geringer, zeigt jedoch eine Tendenz, dass eine größere LA-Drucksenkung Vorteile hinsichtlich Verbesserung des Outcomes erbringen kann. Weitere Gründe, weshalb in hiesiger Analyse im Vergleich zu Maor et al. keine Korrelation zwischen Hämodynamik und 6-MGT gefunden wird, könnte die MI-Ätiologie (DMI 74

% vs. 44,1 %) und der niedrigere Baseline-6-MGT in vorliegender Arbeit sein (205 m (132 - 334,5) vs. 308 m (234 - 394)). Zudem zeigt sich, dass die absolute Senkung des LA_mean und LA_v-Drucks bei Maor et al. deutlich höher als in vorliegender Arbeit ist und dies auch ein Grund für die fehlende Korrelation zwischen LA-Hämodynamik und 6-MGT in hiesiger Studie sein kann. Darüber hinaus ist die Wahl der statistischen Analyse (univariate und multivariate Analyse vs. Mann-Whitney-U-Test) und die Anzahl der Patienten unterschiedlich.

Horstkotte et al. [60] stellen in ihrer Studie den Vergleich zwischen Gruppe A ohne kontinuierliches LA-Monitoring und Gruppe B mit LA-Monitoring vor. Hierbei zeigen sich in beiden Gruppen signifikante LA-Drucksenkungen, allerdings im Outcome einen signifikanten Unterschied in den Verbesserungen des 6-MGTs zwischen Gruppe A und Gruppe B ($p = 0,007$) (Delta 43,6 m \pm 36,8 vs. Delta 71,6 m \pm 57,3). Die Autoren vergleichen beide Gruppen, stellen allerdings keinen Zusammenhang zwischen LA-Veränderung und Verbesserung des 6-MGTs her. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für ein LA-Monitoring. Die Studie zeigt, dass präzise LA-Druckmessungen das Outcome hinsichtlich 6-MGT verbessern kann. Da in vorliegender Studie kein Vergleich zwischen invasiv und nicht invasiven Werten vorhanden ist, können keine vergleichbaren Aussagen hierzu getroffen werden.

Auch hier ist bei Betrachtung der Korrelation zwischen Hämodynamik und 6-MGT die Datenlage sehr gering. Maor et al. zeigen ausführlich eine Assoziation zwischen Hämodynamik und funktionalem Outcome am Beispiel des 6-MGTs. Je höher die Senkung der LA-Druckwerte, desto wahrscheinlicher ist eine Verbesserung des 6-MGTs. In vorliegender Arbeit ist eine nicht signifikante Tendenz mit weniger Effekt zu beobachten, wenn der Cut-off-Wert der LA_v-Veränderung von 11 mmHg wie bei Maor et al. herangezogen wird. Die Ergebnisse, welche in der Studiendiskussion weiter oben detailliert beschrieben werden, geben Anhaltspunkte dafür, dass eine bestimmte Höhe der LA-Drucksenkung sowie ein LA-Monitoring das Outcome 6-MGT nachdrücklich verbessern kann.

5.6 Korrelation Hämodynamik mit NT-pro-BNP: Vergleich mit anderen Studien

Die vorliegende Arbeit zeigt bei Betrachtung der Veränderung des NT-pro-BNP über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine signifikante Senkung im Vergleich zu präinterventionell. Die FMI-Subgruppe zeigt demgegenüber sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr keine signifikante Senkung. Dennoch zeigt der NT-pro-BNP-Verlauf eine signifikante Korrelation mit der periprozeduralen Hämodynamik während der perkutanen MK-Reparatur, sowohl bei Betrachtung aller Patienten als auch in der FMI-Subgruppe. So sind die LA-Druckveränderungen (LA_a, LA_v und LA_{mean}) in der Gruppe der NT-pro-BNP-Senkung ≥ 500 ng/l deutlich größer und zeigen signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe der Senkung < 500 ng/l ($p = 0,010$, $p = 0,003$, $p = 0,027$). Die FMI-Subgruppe hat ähnliche Ergebnisse für Änderungen des LA_a- und LA_v-Drucks ($p = 0,033$, $p = 0,045$). Zu beachten sei hier, dass der Laborparameter der einzige unter den FU-Parametern ist, welcher präzise und objektive Ergebnisse widerspiegelt. Im Folgenden sollen Beobachtungen zu BNP-Verläufen im Rahmen perkutaner MK-Reparatur in anderen Studien vorgestellt werden.

Tanaka et al. [67] untersuchen 485 Patienten auf periprozedurale Veränderungen des NT-pro-BNP und das resultierende Outcome. 67,2 % hiervon haben eine funktionale Mitralklappeninsuffizienz. Eine Reduktion des NT-pro-BNP > 30 % wird als signifikante Reduktion definiert. Der Laborparameter wird vor und 2 Monate nach MC-Prozedur ermittelt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Parameter im Median um 7,2 % (IQR - 37,4 % - 34,3 %) sinkt. 150 Patienten von den 485 untersuchten Patientendaten zeigen eine signifikante Senkung des Wertes. Interessanterweise zeigt diese Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne signifikanter NT-pro-BNP-Senkung > 30 % eine geringere Rate von VHF ($p = 0,002$) und gleichzeitig einen erhöhten Baseline PAP_{sys} auf (55,6 mmHg \pm 16,7 vs. 49,5 mmHg \pm 17) ($p = 0,001$). Die residuale MI zeigt sich in beiden Gruppen ähnlich. Des Weiteren zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen jenen Patienten mit NT-pro-BNP-Senkung > 30 % und jenen mit weniger Reduktion nach MitraClip-Intervention (68,6 % vs. 59,8 %; $p = 0,03$). Die multivariate Analyse zeigt eine Assoziation zwischen NT-pro-BNP-Senkung und geringerem Risiko für Versterben und Rehospitalisierung aufgrund von Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Jahren ($p = 0,03$). Jede Reduktion um 10 % bringt geringeres Risiko für den primären Endpunkt ($p = 0,006$). Auch bei hohem Baseline-Wert (Cut-off: 2485 pg/ml) profitieren

jene Patienten mit Reduktion > 30 % hinsichtlich des primären Endpunktes im Vergleich zu jenen ohne Reduktion ($\leq 30\%$) und hohem Baseline-Wert (HR: 0,63, 95% KI: 0,40 - 0,98, $p = 0,04$). Jene Patienten mit einem Baseline NT-pro-BNP > 2485 pg/ml zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod und Rehospitalisierung von zwei Monaten bis zu zwei Jahre nach Prozedur (HR: 1,5; 95% KI: 1,03 - 2,17; $p = 0,03$). Primäre und sekundäre MI zeigen bei Unterschreitung der Baseline Cut-off-Werte 2420 pg/ml und 3410 pg/ml ein geringeres Risiko für den primären Endpunkt, während Patienten mit hoher Baseline und signifikanter Senkung des NT-pro-BNP auch ein geringeres Risiko für den kombinierten Endpunkt aufweisen. Es zeigt sich durch die Ergebnisse von Tanaka et al., dass ein engeres Follow-up bei Patienten von Vorteil ist, welche keine gute NT-pro-BNP-Senkung erzielt haben. Ein Vergleich mit hiesigen Ergebnissen ist aufgrund verschiedener Fragestellungen nicht gegeben. Die Studie von Tanaka et al. zeigt eindrücklich eine Korrelation zwischen NT-pro-BNP-Verlauf und Sterblichkeit.

Wijngaarden et al. [68] untersuchen die Auswirkungen von MitraClip auf LV- und LA-Wandspannung sowohl anhand des NT-pro-BNP-Wertes als auch durch Strainanalyse mittels Echokardiographie. 65 Patienten (89 % funktionale MI) sind eingeschlossen. Unterteilt in drei Terzilen mit hoch, mittel und niedrigem NT-pro-BNP-Level nach sechs Monaten zeigt sich in der niedrigen Gruppe ein signifikantes Sinken des Wertes ($p = 0,046$), in der mittleren Gruppe keine signifikante Veränderung ($p = 0,670$) und in der hohen Gruppe ein signifikantes Ansteigen des Wertes im Vergleich zur Baseline ($p = 0,014$). MI-Reduktion gelingt erfolgreich in den Gruppen niedrig und mittel, während in der hohen Terzilgruppe 43 % mit MI-Grad ≥ 3 verbleiben ($p = 0,046$). Der 6-MGT zeigt in keiner Gruppe Veränderungen, während die NYHA-Klasse in allen Gruppen signifikant gesenkt wird (niedrig $p < 0,001$, mittel $p < 0,001$, hoch $p = 0,028$). Insgesamt profitieren jene Patienten am meisten, welche die niedrigsten NT-pro-BNP-Level nach 6 Monaten zeigen. Eine Senkung des NT-pro-BNP-Wertes nach Therapie ist mit kardialen Remodeling assoziiert. Das LA-Volumen verbessert sich und ist gleichzeitig mit niedrigerem NT-pro-BNP nach Therapie assoziiert. In vorliegender Arbeit kann eine Assoziation zwischen LA-Reduktion und NT-pro-BNP-Verbesserung mit signifikantem Effekt beobachtet werden. Wijngaarden et al. untersuchen allerdings postprozedurale BNP-Verläufe nach sechs Monaten unterteilt in drei Terzilen, vorliegende Arbeit die hämodynamischen Veränderungen in Hinblick auf die NT-pro-BNP-Veränderung ≥ 500 ng/l / < 500 ng/l nach 30 Tagen. Die Studie zeigt, dass die BNP-Level nach MC-Prozedur entscheidende Bedeutung für den MI-Verlauf haben.

Schau et al. [69] beschreiben in einer retrospektiven Langzeitanalyse von 194 Patienten, dass ein NT-pro-BNP-Wert $> 10\,000$ pg/ml aufgrund von schwerer Herzinsuffizienz die schlechtesten Prognosekriterien hinsichtlich Mortalität nach 30 Tagen zeigen. Daher wird hier davon ausgegangen, dass jene Patienten von der Transkatheterintervention nicht profitieren.

Potocki et al. [70] zeigen in ihrer Studie mit 144 Patienten mit DMI eine Assoziation zwischen LVESD (linksventrikulärer endsystolischer Diameter) von 40 mm und erhöhtem NT-pro-BNP-Level. Ein Cut-Point des NT-pro-BNP von 267 pg/ml und des LVESD von 36,5 mm abgeleitet von der ROC-Kurvenanalyse ist ein Marker zur Vorhersage von Symptomentwicklung. Es zeigt sich unter anderem, dass der linksatriale Diameter (mm) ($p = 0,01$) und der MI-Schweregrad ($p = 0,03$) mit NT-pro-BNP korrelieren. Das NT-pro-BNP steigt signifikant mit der NYHA-Klasse ($p < 0,001$), nicht jedoch mit dem MI-Schweregrad ($p = 0,144$). Die Autoren erwähnen, dass der Laborparameter von vielen Faktoren wie Nierenfunktion, BMI, Geschlecht und Alter abhängt und diese in der jeweiligen Interpretation und den Analysen zu berücksichtigen sind. Im Vergleich zu hiesiger Studie ist auch eine LA-Assoziation mit dem Laborparameter gegeben, wenngleich hier nicht der LA-Diameter, sondern die periprozeduralen LA-Druckwerte eine Assoziation zeigen.

In einer Studie von Franzen et al. [71] werden 50 Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz und funktionaler MI auf Auswirkungen der MC-Therapie untersucht. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der LV-Volumina und des NT-pro-BNP-Spiegels. Ein LV-Remodeling geht parallel mit der Senkung des Plasmaspiegels von NT-pro-BNP einher. Der LVEDD sinkt von $71\text{ mm} \pm 8$ auf $69\text{ mm} \pm 8$ mit knapper Verfehlung eines signifikanten Effekts (p -Wert = 0,051), während in der FMI-Gruppe der vorliegenden Patientengruppe ein signifikanter Effekt beobachtet wird (von $60,3\text{ mm} \pm 9,8$ auf $58,4\text{ mm} \pm 9,5$) ($p = 0,031$).

Yoon et al. [72] hingegen erkennen keinen Zusammenhang zwischen LV-Remodeling (LVEDV, LVESV) und LV-Ejektionsfraktion mit einer NT-pro-BNP-Senkung nach MitraClip. Die Gruppe untersucht 144 Patienten (56 % mit FMI, 38 % mit DMI und 6 % mit gemischter Genese). Eine Senkung des NT-pro-BNP nach 3 - 6 Monaten findet ohne signifikanten Effekt statt ($p = 0,21$). In der vorliegenden Arbeit ist zu beobachten, dass ebenso keine signifikante Senkung des NT-pro-BNP bei Betrachtung der FMI-Patienten erfolgt, jedoch bei Betrachtung aller Patienten nach einem Jahr.

Wöhrle et al. [73] untersuchen Biomarker mit hämodynamischen Stress wie unter anderem NT-pro-BNP bei 34 Patienten, welche eine Transkatheter-Intervention erhalten. Die Autoren erkennen einen ausgeprägten Unterschied des NT-pro-BNP-Levels in der MACE-Gruppe (major adverse cardiovascular events) (11251 pg/ml) gegenüber der

Gruppe ohne MACE (1974 pg/ml). Der errechnete Cut-Off-Wert ist > 3739 pg/ml für das mögliche Auftreten von MACE ($p < 0,0001$).

Auch wenn NT-pro-BNP in mehreren Studien prognostische Aussagekraft gezeigt hat, fehlen definitive Aussagen zu Cut-off-Werten und sinnvollen Erhebungsintervallen. [74]

Keine Studie hat bisher die Korrelation Hämodynamik mit BNP untersucht. Die vorgestellten Studien stellen zum einen BNP-Verläufe vor und nach TEER vor, zum anderen stellen sie eine Assoziation von NT-pro-BNP mit dem Outcome her. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl ein geringes Baseline NT-pro-BNP als auch eine deutliche Senkung für das Outcome hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Versterben und Rehospitalisierung prognostisch bedeutsam sind. Eine Senkung postinterventionell zeigt Assoziation zu besseren echokardiographischen Werten im FU als auch bessere residuale MI-Werte. Zu betonen sei hier, dass der Laborparameter NT-pro-BNP neben Sterblichkeit einen Parameter darstellt, welcher relativ wenigen Störfaktoren unterliegt und objektiv gemessen werden kann. Die heterogenen Ergebnisse sind sehr wahrscheinlich zum einen dem unterschiedlichen Studiendesign als auch der Patientenauswahl geschuldet.

5.7 Korrelation Hämodynamik mit Sterblichkeit: Vergleich mit anderen Studien

Die Untersuchung der 1-Jahres-Mortalität in Zusammenhang mit den Verbesserungen der Hämodynamik hat auch hier vermuten lassen, dass eine Korrelation besteht. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen sehr anschaulich die Überlebenskurven über den gesamten Beobachtungszeitraum und über den Zeitraum von einem Jahr. Werden die hämodynamischen Veränderungen mit der 1-Jahres-Mortalität in Korrelation gesetzt, so findet sich kein signifikanter Zusammenhang. Zu erwähnen sei hier, dass keine Differenzierung zwischen kardialen und extrakardialen Ursachen der Sterblichkeit erfolgt und der Endpunkt 1-Jahres-Mortalität als Gesamtsterblichkeit zu betrachten ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass mehrere Komorbiditäten in der Altersgruppe der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Therapie und des Follow-ups bestehen.

Folgendes Subkapitel widmet sich dem Zusammenhang zwischen intraprozeduraler Hämodynamik im Rahmen der Transkatheter-Intervention der Mitralklappe und Sterblichkeit anhand der Vorstellung mehrerer Studien.

So zeigt die bereits vorgestellte Studie von Lazkani et al. [61] mittels univariater und multivariater Analyse, dass einzig der LA_mean-Druck präinterventionell und unmittelbar postinterventionell Prädiktor für Versterben und 90-Tage-Hospitalisierung ist (OR: 1,07, 95% KI: 1,00 - 1,13, $p = 0,03$). Eine Senkung des LA_mean > 10 mmHg zeigt einen signifikanten Zusammenhang zur Verringerung der Mortalität und Hospitalisierung nach 90 Tagen. LV-Remodeling durch Reduktion des LVESV und LVEDV reduziert zusätzlich die Mortalität und Hospitalisierung. Dieser Zusammenhang zwischen LA_mean und Mortalität kann aus den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Allerdings wird zum einen statistisch anhand des Gruppenvergleichs Versterben / nicht Versterben innerhalb eines Jahres berechnet, zum anderen keine Schwelle von einem Delta > 10 mmHg gesetzt.

Sato et al. [82] zeigen in ihrer Studie mit drei Gruppen nach postprozeduralen hämodynamischem Profil signifikant unterschiedliches Überleben. So ist das 1-Jahres-Überleben der Gruppe I signifikant besser gegenüber Gruppe II und III (91,6 % vs. 82,6 % vs. 67,9 %; HR: 2,13; 95% KI: 1,44 - 3,15; $p < 0,001$). Für den kombinierten Endpunkt Tod und Rehospitalisierung beträgt das 1-Jahres-Überleben 84,1 %, 70,7 % und 53,2 % in den jeweiligen Gruppen (HR: 1,93; 95% KI: 1,41 - 2,65; $p < 0,001$). Hämodynamisches Monitoring ist stark assoziiert mit einem positiven Outcome hinsichtlich Mortalität und Rehospitalisierung. Auch bei milder bzw. keiner residualer MI nach Intervention ist der LA-Druck prognostisch für 1-Jahresüberleben zwischen den drei Gruppen (HR: 1,60; 95% KI: 1,08; $p = 0,02$). Die Ergebnisse sind diskordant zu den vorliegenden Resultaten, da keine Assoziation zwischen Hämodynamik und Überleben bzw. MI gezogen werden kann. Unterschiedliche Baseline wie MI-Ätiologie (DMI 83,1 % vs. 44,1 %), EF (Gr. I - III 57 - 60 % im Median vs. ein Anteil von $53,2 \% \leq 44 \%$) und LA_mean-Änderungen können Gründe hierfür sein. Zudem findet keine Differenzierung in Gruppen nach postprozeduralen LA-Werten und MI-Grad statt, sondern es wird nach Assoziation zwischen Hämodynamik-Veränderung im Zuge der Intervention und Sterblichkeit gesucht. Auch ist das Modell der Berechnung der Assoziation unterschiedlich. Sato et al. nutzen das Cox-Regressionsmodell und eine multivariable logistische Regressionsanalyse zur Berechnung der Korrelation.

Kuwata et al. [48] beschreiben den Zusammenhang zwischen invasiver Druckmessung und dem klinischen Outcome nach MitraClip-Therapie. 50 Patienten sind eingeschlossen (70 % DMI, 30 % FMI). Die multivariate Cox-Regression zeigt eine signifikante Assoziation eines Anstiegs des LA_mean-Index mit Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz

(HR 3,377; 95% KI: 3,180 - 3,585; $p = 0,007$) unter Berücksichtigung von MI-Ätiologie, präinterventionelle NYHA-Klasse, residuale MI ≥ 2 , präinterventionelle EF und TI. Demgegenüber erkennen sie eine Senkung des LA-Drucks als positiven Prädiktor für das klinische Outcome. Die Assoziation zwischen Hämodynamik und klinischer Verbesserung zeigt sich unabhängig von dem residualen MI-Grad. So können aus diesen Resultaten hämodynamische Verbesserungen einen positiven klinischen Verlauf erwarten lassen, auch wenn eine residuale MI bestehen bleibt. In vorliegender Arbeit zeigen sich ebenfalls akute Verbesserungen der linksatrialen Druckverhältnisse, der LVSP bleibt hingegen unverändert. Eine Assoziation zwischen Hämodynamik und klinischen Outcome (Mortalität und NYHA-Klasse) kann nicht erwiesen werden. Die Ätiologie des MK-Vitiums (70 % FMI vs. 46,4 %), die Anzahl der Patienten sowie der hohe LVEF mit 60 % (50,8 - 92) in der Studie von Kuwata et al. zeigen sehr unterschiedliche Studienaussgangskriterien. Zudem findet sich bei Kuwata et al. keine Assoziation des LA_mean-Index zu Mortalität, sondern zu Rehospitalisierung. Rehospitalisierung ist in vorliegender Arbeit kein Endpunkt. Auch wird nicht der LA_mean-Index, sondern die LA_mean-Veränderung bei Prozedur als Ausgangspunkt für die Analyse herangezogen.

El Shaer et al. [75] untersuchen den Einfluss des Baseline LA-Drucks als Prädiktor für Mortalität nach TEER. Hierbei werden 434 Patienten in zwei Gruppen mit einem Baseline-LA-Druck < 25 mmHg (82,5 %) bzw. ≥ 25 mmHg (17,5 %) unterteilt. Es sind 56,8 % DMI-Patienten in der niedrigen LAP-Gruppe (left atrial pressure, linksatrialer Druck), 59,2 % in der hohen LAP-Gruppe, während 40,7 % und 32,9 % FMI-Patienten in der niedrigen und hohen LAP-Gruppe vorhanden sind. Die LVEF ist in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich und hat niedrigere Werte in der hohen LAP-Gruppe (10,4 % vs. 21,8 %; $p = 0,04$). Es zeigt sich, dass hämodynamisch die Gruppe der hohen LAP-Werte in einigen Parametern signifikant gegenüber der niedrigen Gruppe profitiert. Der LAP sinkt mit $-6,7 \pm 5,3$ mm Hg in der hohen LAP-Gruppe stärker als in der niedrigen LAP-Gruppe mit $-0,39 \pm 3,8$ mmHg; ($p < 0,001$). Auch der LA_v-Druck sinkt besser ($-17,9 \pm 14,4$ mmHg vs. $-4,2 \pm 8,7$ mm Hg; $p < 0,001$). Nach 30 Tagen zeigt sich allerdings eine höhere residuale MI in der Gruppe der hohen Baseline LAP (53,5 % vs. 71,3 %, $p = 0,002$). Auch ist der mittlere Druckgradient über der MK ≥ 5 mmHg in der hohen LAP-Gruppe nach Prozedur tendenziell mehr vertreten (25 % vs. 12,5 %, $p = 0,005$). Die multivariate Analyse zeigt, dass ein LAP ≥ 25 mmHg signifikant mit Mortalität assoziiert ist (HR: 2,01; 95% KI: 1,27 - 3,20; $p < 0,003$). In die multivariate Cox Regression werden Variablen wie Alter, VHF, LA Druck ≥ 25 mmHg, MI-Ätiologie, TEER-Erfolg, LVEF ≤ 30 %. Diabetes, Lungenerkrankung, LVEDD > 65 mm, BMI > 35 kg/m² und NYHA-Klasse IV berücksichtigt. Es

findet sich ebenso eine Assoziation zwischen NYHA-Klasse 4 und chronische Lungenerkrankung mit Mortalität. Auch nach Berücksichtigung einer milden residualen MI in die Cox-Regressionsanalyse bleibt ein LAP ≥ 25 mmHg mit Mortalität assoziiert (HR: 1,83; 95% KI: 1,13 - 2,97, $p = 0,015$). Die Autoren argumentieren, dass erhöhte linksatriale Druckwerte eine fortgeschrittene Herzerkrankung darstellen, welche möglicherweise Remodeling-Prozesse nicht mehr erlauben. In vorliegender Studie liegt bezogen auf die periprozedurale Veränderung des LA_mean keine Assoziation mit Mortalität vor. Wird allerdings der Baseline-LA_mean-Wert und der Cut-off-Wert von 25 mmHg herangezogen, so zeigt die Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe der niedrigeren Baseline-LAP-Werte ($p = 0,016$). Beide Studien wenden unterschiedliche Fragestellungen an. Während vorliegende Studie die hämodynamische Veränderung in Korrelation mit Sterblichkeit setzt, nutzen El Shaer et al. die LA-Baseline-Werte und einen Cut-off-Wert von 25 mmHg und untersuchen den Zusammenhang mit dem primären Endpunkt.

Tehrani et al. [76] zeigen in ihrer Studie von 55 eingeschlossenen Patienten den Einfluss der Änderungen des PAP_mean bei TMVR auf Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz sowie auf Mortalität nach einem Jahr. Invasive Messungen prä- und postprozedural werden durchgeführt. 64 % der Patienten haben eine degenerative, 33 % eine funktionale und 4 % eine gemischte Genese. Die Ergebnisse zeigen ein Delta des mPAP von $-1,4$ mmHg $\pm 8,2$, wobei jene ohne Rehospitalisierung nach einem Jahr ein Δ mPAP von $-3 \pm 8,5$ mmHg aufweisen, jene mit Rehospitalisierung einen Δ mPAP von $3,1 \pm 5,2$ mmHg. Ein erhöhter Δ mPAP ist nach multivariater Analyse der einzige Prädiktor für Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz (HR: 1,10, 95% KI: 1,00 - 1,21; $p = 0,04$), nicht jedoch für 1-Jahres-Mortalität (HR: 1,04, 95 % KI: 0,96 - 1,14, $p = 0,33$). Erfolg der Prozedur definiert durch das Erreichen einer MI-Reduktion ≥ 2 Grade ist signifikant mit 1-Jahres-Überleben assoziiert (HR: 0,11; 95 % KI: 0,03 - 0,41; $p < 0,01$). In der Studie von Tehrani et al. sind die Mehrheit DMI-Patienten (64 %), das Delta mPAP ist mit $-1,4 \pm 8,2$ mmHg (von $31,5$ mmHg $\pm 10,1$ auf $30,1$ mmHg $\pm 7,4$) niedriger als in vorliegender Studie (-2 mmHg (IQR $-5,5 - 1,5$); von 29 mmHg ($24 - 36,3$) auf $26,5$ mmHg ($22,4 - 33$)) und die Anzahl der Patienten divergiert ($n = 55$ vs. 112). Eine Assoziation zwischen pulmonaler Hämodynamik (mPAP) und Rehospitalisierung wird in vorliegendem Studienkollektiv nicht untersucht. Ob auch in vorliegender Studie ein Zusammenhang des Delta mPAP mit Rehospitalisierung besteht, kann aufgrund fehlender Daten nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse sprechen für ein hämodynamisches Assessment der pulmonalen Drücke zur Evaluierung des Risikoprofils nach Transkatheter-Intervention der MK.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Studien einen Zusammenhang zwischen LA_mean-Druck und PA_mean-Druck mit Sterblichkeit und/oder Rehospitalisierung zeigen. Die Studien sind allerdings im Vergleich zu vorliegender Arbeit anders ausgelegt, indem sie bestimmte Cut-off-Werte bzw. Gruppeneinteilungen vornehmen und danach analysieren. Hiesige Arbeit untersucht hingegen die Korrelation zwischen unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen bei Transkatheter-Intervention der MK und Sterblichkeit. Die diskrepanten Ergebnisse hinsichtlich Korrelation zwischen Hämodynamik und Sterblichkeit können aufgrund der unterschiedlichen Studienfragestellungen und der heterogenen Baseline-Charakteristika nicht unmittelbar verglichen werden. Auch ist zu beachten, dass die erhobene Gesamtsterblichkeit in vorliegender Arbeit eine Annäherung an das kardiale Outcome darstellt. Bei Patienten mit vielen extrakardialen Komorbiditäten ist das Ergebnis hinsichtlich Korrelation zwischen Hämodynamik-Veränderungen und Outcome verzerrt, da auch andere Ursachen für Versterben wahrscheinlich sind. Es zeigt sich jedoch auch in den vorliegenden Daten, dass der Baseline LA-Druck mit Sterblichkeit etwa bei Überschreiten eines Cut-off-Wertes von 25 mmHg wie bei El Shaer et al. korrelieren kann. Mortalität stellt insgesamt ein komplexes Zusammenspiel kardialer als auch extrakardialer Erkrankungen dar. Da in vorliegender Arbeit extrakardiale Vorerkrankungen nicht in die Analysen miteinbezogen werden, könnte dies ein Grund für den fehlenden Zusammenhang zwischen Hämodynamik und Sterblichkeit darstellen.

5.8 Limitationen der Studie

Die vorliegende Promotionsarbeit ist eine retrospektive Datenanalyse einer Single-Center-Studie. Es wurden keine Daten von externen Einrichtungen herangezogen. Im Zuge der Datenselektion sind Komorbiditäten weitgehend unberücksichtigt. Die zum Teil fehlenden klinischen, echokardiographischen und invasiven Daten insbesondere nach einem Jahr Follow-up beeinträchtigen die statistische Auswertung. Untersucherabhängige Unterschiede in echokardiographischen und invasiven Messungen sind zu berücksichtigen. Die Bewertung der NYHA-Klasse als klinischer Endpunkte unterliegt einer Interobserver-Variabilität. Der 6-MGT als Follow-up zur Quantifizierung der Belastbarkeit ist stark von extrakardialen Faktoren wie etwa orthopädischen Beeinträchtigungen und Gebrechlichkeit abhängig. Die genannten Störfaktoren können die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Beurteilung der Messungen und klinischen Testungen insgesamt beeinflussen. Der Laborparameter NT-pro-BNP ist neben Sterblichkeit der einzig objektiv messbare Wert und zeigt als einziger kardial spezifischer Marker eine Korrelation zu hämodynamischen Veränderungen. Die erhobene Gesamtsterblichkeit stellt eine Annäherung an das kardiale Outcome dar, da extrakardiale Vorerkrankungen nicht separat erhoben wurden. Invasive Rechtsherzkatheter-Untersuchungen wurden nicht wiederholt, daher ist es unklar, ob die akuten Effekte auch länger anhalten. Die invasiven Rechtsherzkatheter-Daten sind unter dem Einfluss von Allgemeinanästhesie zu beurteilen.

5.9 Implikationen der Studie für die Zukunft

Zukünftig wäre ein Vergleich invasiver hämodynamischer Daten im Zuge einer perkutanen MK-Reparatur mit einem größeren Studienkollektiv zur besseren Beurteilung der Korrelation von Hämodynamik-Veränderungen und funktionalem Outcome erstrebenswert. Hierbei ist die Wahl der Studienpopulation von besonderer Wichtigkeit. Für aussagekräftige Ergebnisse sollte die MI-Ätiologie (funktionale MI) sowie bestimmte echokardiographische Ausgangsparameter (MI-Schweregrad, LA- und LV-Architektur) berücksichtigt werden. Da in vorherigen Studien der LA-Wert eine Korrelation zum Outcome zeigt, sollte die Bestimmung der LA-Druckwerte während der Intervention fester Bestandteil werden. Des Weiteren ist der klinische Endpunkt genau zu definieren. Störfaktoren etwa bei Erhebung der NYHA-Klasse oder des 6-MGTs sollten berücksichtigt werden bzw. in den Einschlusskriterien klar ausgeschlossen werden. Hinsichtlich Sterblichkeit sollte zwischen kardiovaskulär und extrakardialen Ursachen differenziert werden. Der Endpunkt Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz kann ein möglicher klinischer Endpunkt sein. Zur besseren Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien sollten auch univariate und multivariate Regressionsmodelle zur Analyse einer Korrelation herangezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Lapp, H., *Klappenfehler*, in *Das Herzkatheterbuch*, H. Lapp, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
2. Herold, G., *Innere Medizin 2020*. 2020: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
3. Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch*, in *Das Herzkatheterbuch*, H. Lapp, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
4. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
5. Renz-Polster, H., S. Krautzig, and J. Braun, *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2012: Elsevier Health Sciences Germany.
6. El Sabbagh, A., Y.N.V. Reddy, and R.A. Nishimura, *Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era. Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions*, 2018. **11**(4): p. 628-643.
7. Nickenig, G., et al., *Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz*. *Der Kardiologe*, 2013. **7**(2): p. 76-90.
8. Flesch, M., *Erworbene Herzklappenfehler*, in *Klinische Kardiologie*. 2011, Springer. p. 425-451.
9. Hagendorff, A., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie–Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie*. *Der Kardiologe*, 2020. **14**(5): p. 396-431.
10. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *European heart journal*, 2022. **43**(7): p. 561-632.
11. Baldus, S., et al., *Gemeinsamer Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zu den Leitlinien (2021) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen*. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2022. **36**(4): p. 243-252.
12. Dietel, M., N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin*. 2012: Lehmanns Media LOB.de.
13. Lancellotti, P., et al., *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging*. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2013. **14**(7): p. 611-644.

14. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2003. **16**(7): p. 777-802.
15. Boekstegers, P., et al., *Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren*. Der Kardiologe, 2013. **7**(2): p. 91-104.
16. De Bonis, M. and O. Alfieri, *The edge-to-edge technique for mitral valve repair*. HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia, 2010. **2**: p. 7-17.
17. Condado, J.A., et al., *Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case*. Catheterization and cardiovascular interventions, 2006. **67**(2): p. 323-325.
18. Feldman, T., et al., *EVEREST Investigators Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair STudy) Cohort*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(8): p. 686-694.
19. Ramlawi, B., et al., *Transcatheter mitral repair: MitraClip technique*. Annals of cardiothoracic surgery, 2018. **7**(6): p. 824.
20. Fernández-Golfín, C., A. Gonçalves, and J. Zamorano, *Two-and Three-Dimensional Echocardiographic Imaging During Percutaneous Mitral Clip Procedure, in Secondary Mitral Valve Regurgitation*. 2015, Springer. p. 165-172.
21. Iliadis, C., et al., *Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: a prospective cohort study and systematic review* Clinical research in cardiology, 2017. **106**(12): p. 1005-1017.
22. Schillinger, W., et al., *Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRANscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry*. EuroIntervention, 2013. **9**(1): p. 84-90.
23. Orban, M. and J. Hausleiter, *Transcatheter treatment of functional mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT – Patient selection is most important*. International Journal of Cardiology 2019. **288**: p. 57-58.
24. Wösten, M. and R. Pfister, *MitraClip Verfahren- Was gibt es Neues? . Das Kölner Herzzentrum- Fachzeitschrift für den Arzt*, 2019: p. 20-22.
25. Pfister, R. and S. Baldus, *Atrioventricular valve disease: challenges and achievements in percutaneous treatment*. Clinical Research in Cardiology, 2018. **107**(2): p. 88-93.
26. Barth, U., *Transkatheterverfahren zur Behandlung der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Wie sind die Ergebnisse in klinischen Studien?* Die Kardiologie, 2022. **16**(4): p. 308-337.
27. Tigges, E., et al., *Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(3): p. 585-594.

28. De Bonis, M., et al., *Mitral replacement or repair for functional mitral regurgitation in dilated and ischemic cardiomyopathy: is it really the same?* Ann Thorac Surg, 2012. **94**(1): p. 44-51.
29. Sagmeister, V., *Kardiologie*. 4 ed. 2016, München: Elsevier GmbH.
30. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
31. Buck, T., et al., *Manual zur indikation und durchführung der echokardiographie*. Clinical research in cardiology supplements, 2009. **4**(1): p. 3-51.
32. Lapp, H., *Hämodynamik*, in *Das Herzkatheterbuch*, H. Lapp, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
33. Buber, Y. and A.R. Opatowsky, *The Cardiopulmonary Hemodynamic Evaluation of Pulmonary Hypertension*, in *Pulmonary Hypertension*. 2016, Springer. p. 173-198.
34. Bittner, V., et al., *Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction*. Jama, 1993. **270**(14): p. 1702-1707.
35. Rudolph, V., *6-Minute Walk Distance: A Valuable Tool for the Stratification of Secondary Mitral Regurgitation*. JACC Cardiovasc Interv, 2020. **13**(20): p. 2342-2343.
36. Malik, U.I., et al., *Baseline Functional Capacity and Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure With Secondary Mitral Regurgitation*. JACC Cardiovasc Interv, 2020. **13**(20): p. 2331-2341.
37. Luchner, A., et al., *Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik*. DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-, 2003. **100**(50): p. 2577-2583.
38. Luchner, A., C. Birner, and U. Laufs, *BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden „erwachsen“*. Dtsch Arztebl, 2016. **113**(41): p. 10.
39. Hoepfer, M.M., et al., *Pulmonale Hypertonie*. Dtsch Arztebl International, 2017. **114**(5): p. 73-84.
40. Gardner, R., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure*. European heart journal, 2003. **24**(19): p. 1735-1743.
41. Rosenkranz, S., et al., *Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie*. Dtsch med Wochenschr, 2011. **136**(50): p. 2601-2625.
42. Humbert, M., et al., *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European Respiratory Journal, 2022.
43. Lapp, H., *Druckkurven*, in *Das Herzkatheterbuch*, H. Lapp, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.

44. Dück, M. and U. Trieschmann, *Venöse Sauerstoffsättigung*. Intensivmedizin up2date, 2009. **5**(01): p. 21-36.
45. Aapro, M. and W. Jelkmann, *Anämie-und Blutmanagement*. Deutsch Ärztebl, 2017: p. 29-32.
46. Pfister, R., et al., *Role of percutaneous edge-to-edge repair in secondary mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT A comment by the section of AV-valve treatment of the Working Group of Interventional Cardiology (AGIK) of the German Society of Cardiology (DGK)*. Clinical Research in Cardiology, 2019. **108**(9): p. 969-973.
47. Gaemperli, O., et al., *Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes*. Heart, 2012. **98**(2): p. 126-32.
48. Kuwata, S., et al., *Continuous direct left atrial pressure: intraprocedural measurement predicts clinical response following MitraClip therapy*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019. **12**(2): p. 127-136.
49. Koell, B., et al., *Outcomes stratified by adapted inclusion criteria after mitral edge-to-edge repair*. Journal of the American College of Cardiology, 2021. **78**(24): p. 2408-2421.
50. Barth, S., et al., *Hemodynamic Improvement at Three Months after MitraClip® Treatment in End-Stage Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*. The Journal of Heart Valve Disease, 2016. **25**(4): p. 475-482.
51. Kottenberg, E., et al., *The minimally invasive MitraClip™ procedure for mitral regurgitation under general anaesthesia: immediate effects on the pulmonary circulation and right ventricular function*. Anaesthesia, 2014. **69**(8): p. 860-867.
52. Siegel, R.J., et al., *The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(16): p. 1658-1665.
53. Kubo, S., et al., *Impact of forward stroke volume response on clinical and structural outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip*. Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(7): p. e004909.
54. Bednar, F., et al., *Invasive Hemodynamic Assessment of Cardiac Output State after MitraClip Therapy in Nonanaesthetized Patients with Functional Mitral Regurgitation*. Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 6296972.
55. Patzelt, J., et al., *Immediate increase of cardiac output after percutaneous mitral valve repair (PMVR) determined by echocardiographic and invasive parameters: Patzelt: increase of cardiac output after PMVR*. International journal of cardiology, 2017. **236**: p. 356-362.
56. Mandurino-Mirizzi, A., et al., *Haemodynamic impact of MitraClip in patients with functional mitral regurgitation and pulmonary hypertension*. European journal of clinical investigation, 2021. **51**(12): p. e13676.

57. Schmidt, T., et al., *Acute hemodynamic changes after mitralclip implantation comparing patients with degenerative and functional mitral regurgitation*. *Structural Heart*, 2017. **1**(3-4): p. 188-194.
58. Tang, G.H., et al., *Continuous invasive hemodynamic monitoring using steerable guide catheter to optimize MitraClip transcatheter mitral valve repair: a multicenter, proof-of-concept study*. *Journal of Interventional Cardiology*, 2018. **31**(6): p. 907-915.
59. Eleid, M.F., et al., *Continuous left atrial pressure monitoring during MitraClip: assessing the immediate hemodynamic response*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2015. **8**(7): p. e117-e119.
60. Horstkotte, J., et al., *Intraprocedural assessment of mitral regurgitation during the mitralclip procedure: impact of continuous left atrial pressure monitoring*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2016. **88**(7): p. 1134-1143.
61. Lazkani, M., et al., *Left atrial hemodynamics and left ventricular remodeling—predictors of outcomes after transcatheter mitral valve repair with the MitraClip device*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2019. **93**(1): p. 128-133.
62. Sato, H., et al., *Hemodynamic profiles and clinical response to transcatheter mitral repair*. *Cardiovascular Interventions*, 2022. **15**(17): p. 1697-1707.
63. Kalbacher, D., *Hemodynamic Profiling After Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair: Disregarded Before, Neglected No More*. 2022, American College of Cardiology Foundation Washington DC. p. 1708-1710.
64. Thielsen, T., *Hämodynamische Akuteffekte des MitraClip® Systems. Untersuchung des Zusammenhanges von v-Welle und Akutreduktion der Mitralklappeninsuffizienz (MI). Analyse von 266 Patienten aus dem AK St. Georg in Hamburg, Deutschland*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Pressemitteilung, 2015: p. 1-3.
65. Power, J.E., et al., *Invasive hemodynamics are equivocal for functional outcomes after MitraClip*. *Health Science Reports*, 2022. **5**(1): p. e471.
66. Maor, E., et al., *Acute changes in left atrial pressure after MitraClip are associated with improvement in 6-minute walk distance*. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2017. **10**(4): p. e004856.
67. Tanaka, T., et al., *Periprocedural changes in natriuretic peptide levels and clinical outcome after transcatheter mitral valve repair*. *ESC Heart Failure*, 2021. **8**(6): p. 5237-5247.
68. van Wijngaarden, S.E., et al., *Effects of transcatheter mitral valve repair with MitraClip on left ventricular and atrial hemodynamic load and myocardial wall stress*. *Journal of Cardiac Failure*, 2018. **24**(3): p. 137-145.
69. Schau, T., et al., *Long-term survival after MitraClip® therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure: a comparison among survivals predicted by heart failure models*. *Journal of Cardiology*, 2016. **67**(3): p. 287-294.

70. Potocki, M., et al., *Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to symptoms, severity, and left ventricular remodeling in patients with organic mitral regurgitation*. The American journal of cardiology, 2009. **104**(4): p. 559-564.
71. Franzen, O., et al., *MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure*. European journal of heart failure, 2011. **13**(5): p. 569-576.
72. Yoon, J.-N., et al., *Changes in serum biomarker profiles after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system*. Cardiology Journal, 2016. **23**(4): p. 384-392.
73. Wöhrle, J., et al., *Midregional-proAtrial natriuretic peptide and high sensitive troponin T strongly predict adverse outcome in patients undergoing percutaneous repair of mitral valve regurgitation*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0137464.
74. Gallo, G., et al., *Functional role of natriuretic peptides in risk assessment and prognosis of patients with mitral regurgitation*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(5): p. 1348.
75. El Shaer, A., et al., *Baseline left atrial pressure predicts mortality following transcatheter edge-to-edge mitral valve repair*. Cardiovascular Interventions, 2021. **14**(20): p. 2306-2308.
76. Tehrani, D.M., et al., *Change in Invasively Measured Mean Pulmonary Artery Pressure After Transcatheter Mitral Valve Repair Is Associated With Heart Failure Readmission*. Cardiology research, 2021. **12**(5): p. 302.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mitralklappenanatomie, AO= Aorta, LAA= linkes Vorhofohr [3].....	11
Abb. 2: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier [6].....	12
Abb. 3: Behandlung von Patienten mit hochgradiger chronischer sekundärer MI [11]	20
Abb. 4: 1: Steuerungsguide zur Implantierung (Delivery-System), 2: der MitraClip [3]	22
Abb. 5: Die Mitralklappe nach Clip-Einsatz [3]	23
Abb. 6: Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz-Katheter) [3]	35
Abb. 7: Druckkurven am Beispiel des Pulmonalkapillar-, Pulmonalarteriendrucks sowie des LA, LV und des RA [32]	37
Abb. 8: Verteilung der Arten der Mitralklappeninsuffizienz	40
Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenskurve der gesamten Follow-up-Zeit	56
Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve: Verkürzte Veranschaulichung der Überlebenszeit (1 Jahr).....	57
Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve: Überlebenskurve bei funktioneller Genese	68
Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve: Verkürzte Veranschaulichung der Überlebenszeit (1 Jahr).....	68

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz [7].....	13
Tabelle 2: Kriterien der Diagnostik hochgradiger Mitralinsuffizienz in 2 D-Echokardiographie [10, 11].....	15
Tabelle 3: Diagnostische Einteilung nach Schweregrad [9].....	17
Tabelle 4: Morphologie für eine MitraClip®-Therapie [15].....	21
Tabelle 5: <i>Baseline der Klinischen Parameter</i>	39
Tabelle 6: <i>Echokardiographische Parameter zu Baseline</i>	41
Tabelle 7: <i>Invasive Parameter zu Baseline</i>	42
Tabelle 8: <i>Zeitlicher Verlauf periinterventioneller echokardiographischer Parameter</i>	45
Tabelle 9: <i>Statistischer Vergleich der prä- zu postinterventionellen echokardiographischen Daten</i>	47
Tabelle 10: <i>Zeitlicher Verlauf periinterventioneller invasiver Parameter</i>	49
Tabelle 11: <i>Verlauf der Veränderung der Mitralklappeninsuffizienz</i>	51
Tabelle 12: <i>Zeitlicher Verlauf des Druckgradienten der Mitralklappe</i>	52
Tabelle 13: <i>NYHA-Klassen-Veränderung im zeitlichen Verlauf</i>	53
Tabelle 14: <i>Veränderung des 6-Minuten-Gehtests im zeitlichen Verlauf</i>	54
Tabelle 15: <i>Veränderung des Laborparameters NT-pro-BNP im zeitlichen Verlauf</i>	55
Tabelle 16: <i>Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen MI-Grad ≤ 2 / < 2 nach 30 Tagen</i>	57
Tabelle 17: <i>Assoziation hämodynamischer Veränderung mit residueller Mitralklappeninsuffizienz \leq / $>$ Grad 2 nach 30 Tagen</i>	58
Tabelle 18: <i>Absolute und relative Häufigkeit der NYHA-Klassen-Veränderung ≥ 1 / < 1 nach 30 Tagen</i>	58
Tabelle 19: <i>Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der NYHA-Klasse nach 30 Tagen (\geq / $<$ 1 Klasse)</i>	59
Tabelle 20: <i>Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen des 6-MGTs:</i>	60
Tabelle 21: <i>Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem 6-Minuten-Gehtest nach 30 Tagen (\geq / $<$ 50 Meter)</i>	60
Tabelle 22: <i>Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen NT-pro-BNP- Senkung um ≥ 500 ng/l / < 500 ng/l nach 30 Tagen</i>	61
Tabelle 23: <i>Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem Laborwert NT-pro-BNP nach 30 Tagen (≥ 500 ng/l / < 500 ng/l)</i>	61
Tabelle 24: <i>Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen „Nicht verstorben / Verstorben“ innerhalb eines Jahres</i>	62
Tabelle 25 : <i>Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der 1-Jahressterblichkeit</i>	62
Tabelle 26: <i>MI-Grad bei FMI</i>	63
Tabelle 27: <i>EF-Kategorien bei funktioneller Mitralklappeninsuffizienz in der Baseline</i>	64
Tabelle 28: <i>TI-Grad bei FMI</i>	64

<i>Tabelle 29: Zeitlicher Verlauf periinterventioneller invasiver Parameter bei FMI.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 30 : NT-pro-BNP- Werte über den zeitlichen Verlauf bei FMI.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 31: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen MI-Grad ≤ 2 / < 2 nach 30 Tagen....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 32: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit residueller Mitralklappeninsuffizienz \leq / $>$ Grad 2 nach 30 Tagen.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 33: Absolute und relative Häufigkeit der NYHA-Klassen-Veränderung ≥ 1 / < 1 nach 30 Tagen.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 34: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der NYHA-Klasse nach 30 Tagen (\geq / $<$ 1 Klasse).....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 35: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen des 6-MGTs: Senkung um ≥ 50 m / $<$ 50 Meter nach 30 Tagen.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 36: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem 6-Minuten-Gehtest nach 30 Tagen (\geq / $<$ 50 Meter).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 37: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen NT-pro-BNP-Senkung um ≥ 500 ng/l / < 500 ng/l nach 30 Tagen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 38: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit dem Laborwert NT-pro-BNP nach 30 Tagen (≥ 500 ng/l / < 500 ng/l).....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 39: Absolute und relative Häufigkeit der Gruppen „Nicht verstorben / Verstorben“ innerhalb eines Jahres.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 40: Assoziation hämodynamischer Veränderung mit der 1-Jahressterblichkeit.....</i>	<i>73</i>